

化学药品创新药 I 期临床试验申请药学共性问题
相关技术要求

二〇二〇年十一月

附件

化学药品创新药 I 期临床试验申请药学共性问题 相关技术要求

为鼓励创新，加快新药创制，满足公众用药需求，国家局发布了《关于调整药物临床试验审评审批程序的公告》（2018 年第 50 号,以下简称 50 号公告），实行临床试验默许制以及 pre-IND 沟通流制度。自 50 号公告实施以来，符合要求的创新药 I 期临床试验申请均得到了快速审评。

对于 I 期临床试验申请，为了保障受试者的安全，药学审评通常重点关注与安全性相关的问题，例如杂质、稳定性、无菌制剂生产条件和除菌/灭菌方法、以及临床前动物安全性评价试验与后续人体临床试验所用样品的质量可比性等。国家局发布的《新药 I 期临床试验申请技术指南》（2018 年第 16 号）对相关药学研究内容和资料提交要求已经进行了阐述，但是审评中发现部分创新药 I 期临床试验申请仍然存在一些与上述安全性内容相关的药学问题。为了更好地实施国家局 50 号公告，促进创新药的研究和开发，本技术要求对创新药 I 期临床试验申请药学共性问题进行总结，以供申请人参考。

一、关于样品试制

共性问题：提供的样品试制信息非常有限，处方工艺信

息（特别是涉及复杂原料药或者复杂制剂时）过于简单。

一般性要求：参照《新药 I 期临床试验申请技术指南》相关要求提供原料药和制剂的生产商、生产地址和处方工艺信息，汇总关键研究批次（包括用于安全性研究、稳定性研究、临床研究（如已制备）等批次）的试制信息、关键项目的批分析数据等。

对于复杂原料药（例如多肽、小分子核酸、聚合物产品、含多个手性中心、含发酵工艺或者天然来源等药物）、复杂制剂（例如微球/微乳/脂质体、胶束、透皮制剂、吸入制剂等）、复杂给药途径（例如制备成混悬液、乳液或者凝胶通过皮肤科、眼科和耳用等局部给药）以及复杂药械组合产品，应注意对重要的生产步骤、设备和工艺参数等进行较为详细的描述。对于无菌制剂，应对无菌生产条件和除菌/灭菌方法等进行较为详细的描述，并且提供无菌保障措施。

鉴于国内目前临床试验申请为 60 天默许制，I 期临床试验申请如果研究资料符合要求通常可快速开展临床试验，建议申报 I 期临床试验时（特别是涉及复杂原料药和制剂、复杂给药途径、药械组合产品时）在拟定的临床样品制备地点至少完成 1 批样品的制备，并且提供相关的试制信息、检验报告。如果拟定的临床样品制备地点与申报 I 期临床试验注册批次样品制备地点不同，注意对生产地址、设备、批量等不同可能影响产品质量桥接的风险进行评估，并且必要时在

申请 pre-IND 沟通交流时提前与监管机构进行相关沟通。

二、关于质量标准和分析方法

共性问题：仅简单提供质量标准，缺少提供部分关键项目的分析方法、未提供关键项目分析方法必要的验证信息。

一般性要求：参照《新药 I 期临床试验申请技术指南》相关要求研究并制定临床试验样品质量标准，以表格形式提供相关检测项目和可接受限度要求。注意提供关键项目（例如有关物质、残留溶剂、金属催化剂残留、致突变杂质、溶出度/释放度、含量等）的具体分析方法，以及必要的方法学验证信息（例如至少包括专属性、灵敏度等）。

提供关键研究批次（包括用于安全性研究、稳定性研究、临床研究（如已制备）等批次）的检验报告。

三、关于杂质研究和控制

共性问题：未进行杂质谱分析或者分析过于简单，缺少对生产过程中用到的有毒有害试剂、金属催化剂等残留杂质的汇总分析。样品中的杂质记录不够详细，提供的检验信息中仅简单说明合格、未提供具体检测数据。未分析说明杂质限度拟定的初步依据。

一般性要求：参照《新药 I 期临床试验申请技术指南》相关要求对杂质研究并提供杂质谱分析信息。注意对产品中的工艺杂质、降解杂质、无机杂质/金属催化剂杂质、残留溶剂等进行汇总分析。同时，如果申报的原料药合成步骤较

短，应注意加强对起始物料中可能引入杂质的研究和分析。杂质记录方式可参照 ICH Q3A/Q3B，对于已鉴定结构的杂质按照单个已知杂质分别列出检验结果，未鉴定结构但固定出现的杂质按照相对保留时间列出检验结果，以便于样品之间杂质水平的桥接。提供的样品检验信息中应明确给出杂质的具体检测数据。

对于样品中实测值较高的杂质，应进行相关的安全性分析，并且在申报资料的药学及药理毒理部分中同时分别提交杂质限度拟定的安全性分析资料，包括安全限度的计算方式及确定依据。临床研究样品的杂质水平不得超出动物安全性试验数据所支持的相应的杂质水平。

四、关于致突变杂质^(*)研究

共性问题：未进行致突变杂质分析，或者对于潜在的致突变杂质仅凭经验简单分析和界定为不具有致突变性。仅说明致突变杂质含量符合要求，未提供具体的分析方法以及必要的方法学验证信息、检测数据等。

一般性要求：参照 ICH M7 指导原则对药品（包含起始物料制备）中的相关工艺杂质（例如起始物料、中间体、副产物）、降解产物和有毒有害试剂等的潜在致突变性进行初步分析和研究。建议参照 ICH M7 采用 (Q) SAR 方法对结构已知的全部杂质进行预测和筛查。对于 ICH M7 中 1 类、2 类杂质，应结合临床试验方案控制其不超过特定的可接受

限度或者 TTC 值。临床试验样品中的致突变杂质水平需符合要求，保证临床试验阶段受试者的安全。

以表格的形式汇总提供潜在致突变杂质研究分析信息、检测结果或者相关的控制策略。同时，提供致突变杂质检测的分析方法以及必要的方法学验证资料。

(*注：《新药 I 期临床试验申请技术指南》中描述为“遗传毒性杂质”，本技术要求中根据 ICH M7 指导原则相关中文译稿修订描述为“致突变杂质”(Mutagenic Impurities))

五、关于稳定性试验

共性问题：提供的稳定性试验信息非常有限，不足以支持药品质量在计划的临床试验研究期间符合要求。对于注射剂以及一些具有特殊使用要求的制剂，未提供临床配伍稳定性的研究资料。

一般性要求：参照《新药 I 期临床试验申请技术指南》相关要求开展药品稳定性试验并提供相关研究资料。应提供至少 1 批代表性批次（例如安全性研究批次、临床样品制备地点制备的样品）、以及支持性研究批次（例如开发批次）的稳定性研究数据，同时提供后续的稳定性试验研究方案；对于不稳定的产品一般应尽可能提供多批次样品的稳定性研究数据。提供的稳定性研究数据以及后续的稳定性试验方案应能够支持药品质量在计划的临床试验研究期间符合要求。另外，需明确临床样品拟定的贮藏条件。

对于临床试验中需要进行配伍使用（例如注射剂）或者

有特殊使用要求的制剂，一般应提供相关配伍稳定性试验或者使用中稳定性试验的初步研究结果，试验中注意关注配伍过程中新产生杂质的安全性以及注射剂不溶性微粒等情况。

六、关于安慰剂

共性问题：未说明临床试验中安慰剂的拟使用情况。

一般性要求：参照《新药 I 期临床试验申请技术指南》中相关要求，如临床试验方案中需使用安慰剂，应提供安慰剂的生产厂、处方工艺信息(如适用)、质量控制等研究资料。同时，安慰剂需进行必要的稳定性试验考察(如微生物限度、无菌)。

七、关于辅料和包材

共性问题：使用到全新的辅料和包材，但未提供相关的资料。

一般性要求：参照《新药 I 期临床试验申请技术指南》中相关要求，I 期临床试验申请时，对于国内外制剂中尚未使用过的全新辅料，以及新材料、新结构、新用途的包材，需按照相关文件要求进行关联申报或者将辅料、包材的研究资料随制剂一并提交。

上述问题为创新药 I 期临床试验申请中药学常见问题，建议申请人在研发和申报注册过程中予以关注。此外，根据国家局 50 号公告，申报 I 期临床试验之前需进行 pre-IND 沟通交流，在此也建议申请人，如果新药研制过程中存在与

上述安全性内容相关的问题或者疑问，可充分利用 pre-IND 沟通交流平台，提前与监管机构进行针对性的沟通交流。

参考文献：

(1) 《国家药品监督管理局关于调整药物临床试验审评审批程序的公告》(2018 年第 50 号)；

(2) 《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》(2018 年第 74 号)；

(3) 《新药 I 期临床试验申请技术指南》及《化学药品 I 期临床试验申请药学研究信息汇总表》(国家局 2018 年第 16 号)；

(4) 创新药药学研究的阶段性考虑，张宁，王亚敏，陈震，《中国药学杂志》(2014 年 9 月第 49 卷第 17 期)；

(5) Guideline on the requirements for the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials. (EMA)

(6) Guidance for Industry Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products. (FDA)

(7) Formal Meetings Between FDA and ANDA Applicants of Complex Products Under GDUFA

Guidance for Industry. (FDA)

(8) ICH Q3A (R2) -Impurities in new drug substances.

(9) ICH Q3B (R2) -Impurities in new drug Products.

(10) ICH M7 (R1) -Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk.

化学药品 I 期临床试验申请药学研究 信息汇总表 (修订版)

1. 基本信息

受理号	原料药受理号/登记号: 制剂受理号:
申请人	
化合物名称	申请名称 (中、英文) 或实验室代号 现名称是否经药典委员会核定: 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>
结构式	明晰化合物的立体构型
分子式	
分子量	
剂型及给药途径	备注: 用于 I 期临床研究的暂定剂型
规格	备注: 用于 I 期临床研究的暂定规格
临床研究信息	拟定的适应症。拟开展的临床研究项目, 受试者人数和研究周期等。

2. 原料药信息

原料药合成化学反应式、精制方法及现有试制规模	化学反应式中需标明反应条件、所用溶剂、试剂、催化剂等。 提供关键物料的生产商、合成工艺和质量控制信息等。 说明拟定的临床批次制备地点。		
原料药结构确证	列出结构确证使用的方法及简要的结构解析总结。		
原料药关键理化特性	列出可能与制剂性能相关的原料药的晶型、溶解性、渗透性、粒度等理化特性。 如可能, 请列明不同介质 (如不同 pH) 中的具体溶解度数据。		
原料药 质量控制	项目	方法	限度
		简述方法, 如 HPLC	
对于涉及安全性的关键项目需列出具体的检查方法和方法学验证总结, 例如有关物质、残留溶剂、金属催化剂和金属试剂残留检查等。			

关键批 分析数据	以附件 1-1 形式提交关键研究批次（包括用于安全性研究、稳定性研究、临床研究（如已制备）等）的批分析数据。 另结合制剂的相关研究信息，以附件 1-3 形式提交杂质谱分析结果。
原料药 稳定性总结	提供稳定性研究概述，列明稳定性研究的批次、批号、考察条件、（已完成）考察时间、考察项目变化趋势以及初步结论。列明初步的包装贮存条件。并且提供后续稳定性研究方案。

3.制剂信息

制剂处方组成、工艺 描述及现有试制规模	列明制剂的处方组成，提供简要的工艺描述，对于无菌制剂需提供详细的灭菌/除菌工艺条件，非常规工艺制剂需要提供较详细的工艺描述。 说明拟定的临床批次制备地点。		
制剂质量控制	项目	方法	限度
		简述分析方法，例如 HPLC	
对于涉及安全性以及制剂学特性的关键项目需列出具体的检查方法和方法学验证总结，比如有关物质检查、溶出度/释放度检查等。			
关键批 分析数据	需以附件 1-2 形式提交关键研究批次（包括用于安全性研究、稳定性研究、临床研究（如已制备）等）的批分析数据。 另结合原料药的相关研究信息，以附件 1-3 形式提交杂质谱分析结果。		
制剂 稳定性总结	提供稳定性研究概述，列明稳定性研究的批次、批号、考察条件、（已完成）考察时间、考察项目变化趋势以及初步结论。并且提供后续稳定性研究方案。 临床需要进行配伍使用及有特殊使用要求的制剂需提供相关稳定性实验结果。 列明拟定的包装和贮存条件。		

附 1-1

原料药批分析数据

批号	试制 时间	试制 地点	试制 规模	采用 工艺*	主要 设备*	用途	关键质量数据（比如有 关物质*、含量、粒 度、晶型等）

附 1-2

制剂批分析数据

批号	试制时间	试制地点	试制规模	采用处方、工艺*	主要设备	用途	关键质量数据 (比如有关物质*、含量、溶出度等)

*如研究进程中，处方工艺发生变更，请依次编号，表格中填写编号，表格下方列明各编号代表的具体处方工艺

*对于有关物质数据的提供，已鉴定结构的杂质按单个已知杂质分别列出检测结果，未鉴定结构但固定出现的杂质按相对保留时间分别列出检测结果。

* 对于复杂原料药，需列出主要生产设备。

请对临床批样品予以标注。

附 1-3

杂质谱分析

以表格形式列出已鉴定的杂质结构，说明其来源及相对保留时间，并结合工艺说明是否存在潜在的致突变杂质。

杂质名称或代号	杂质结构	杂质来源	相对保留时间

--	--	--	--

对于潜在的致突变杂质，应提供初步的控制策略。

致突变杂质名称或代号	杂质结构	杂质来源	按照 ICH M7 归属杂质类别	控制策略