

《化学药品创新药Ⅲ期临床试验前会议药  
学共性问题及相关技术要求(试行)》

2023年3月

# 目 录

|                  |   |
|------------------|---|
| 一、前言.....        | 1 |
| 二、总体考虑.....      | 1 |
| 三、共性问题.....      | 2 |
| (一) 原料药.....     | 2 |
| 1、起始原料的选择.....   | 2 |
| 2、工艺杂质和降解产物..... | 3 |
| 3、致突变杂质.....     | 4 |
| 4、晶型的控制.....     | 5 |
| 5、原料药质量控制.....   | 5 |
| (二) 制剂.....      | 6 |
| 1、处方工艺.....      | 6 |
| 2、降解产物.....      | 7 |
| 3、溶出度、释放度研究..... | 8 |
| 4、制剂质量控制.....    | 8 |
| 参考文献.....        | 9 |

## 一、前言

为鼓励创新，加快新药研发，《药品注册管理办法》规定药品注册申请人（以下简称“申请人”）在药物临床试验关键阶段，可以就重大问题与药品审评中心等专业技术机构进行沟通交流。

创新药 II 期临床试验结束（EOP II）/III 期临床试验前药理学沟通会议（以下简称 Pre-III 期药学会议）是临床试验期间的重要沟通交流会议。申请人在提出 Pre-III 期药学会议申请时，需明确会议目的，提出具体的沟通交流问题，准备详细的资料和研究数据，以尽早确定并解决后续研究的关键药学问题。本技术要求主要阐述化学药品创新药 Pre-III 期药学会议共性问题及一般性要求，提高申请人和药品审评机构沟通交流的质量与效率。

本技术要求的适用范围包括化学创新药和改良型新药。应用本技术要求时，建议申请人同时参考相关指南，按照创新药研发一般规律开展工作。

本技术要求仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本技术要求中的相关内容将不断完善与更新。

## 二、总体考虑

申请人是创新药研发和注册申报的责任主体。

申请人应伴随 I / II 期临床试验的开展，结合药物自身特

点和 I/II 期临床试验研究阶段积累的认知和生产经验, 尽早针对临床试验通知书中药学相关遗留问题, 并对照《创新药(化学药) III 期临床试验药学研究信息指南》等技术要求完善相关研究。申请人需梳理已有药学研究内容, 明确需要沟通交流的问题, 准备详细的资料和研究数据。

对于工艺复杂和质控难度大的原料药(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、混悬型注射剂等)以及复杂药械组合产品等, Pre-III 期药学会议尤其重要, 请申请人在 III 期临床试验前就药学研究中的关键技术问题与药品审评机构进行充分讨论。

对于拟采用药品加快上市注册程序(如附条件批准程序等)的创新药, 关键临床试验前(如 II 期临床试验前)的沟通交流可参照本技术要求开展, 药学研究计划应与临床试验研究计划相统一, 建议申请人及时与药品审评机构沟通。此类药品申报上市需符合上市申请技术要求。

### **三、共性问题**

#### **(一) 原料药**

##### **1、起始原料的选择**

**共性问题:** 起始原料选择不合理; 选择依据不充分。

**一般性要求:** 申请人应参照 ICH Q11 及其问答(Q&A)

合理选择起始原料，与药品审评机构讨论起始原料选择的合理性，提供起始原料选择的相关支持性研究资料，与药品审评机构达成共识。

同一起始原料有多个生产商的，需结合生产商采用的制备工艺制定相应的质控要求。

对于拟定起始原料生产中涉及微生物发酵的，申请人需参照 ICH Q11 指导原则评估起始原料选择的合理性，必要时应前延工艺路线，将微生物发酵步骤纳入药品生产质量管理规范管理。

## 2、工艺杂质和降解产物

**共性问题：**原料药潜在杂质分析不充分；杂质检查方法的检出能力不足。

**一般性要求：**创新药临床研究期间，申请人应持续完善原料药的杂质谱分析和杂质控制策略。

申请人应提供有关物质方法学研究阶段性总结资料，根据研究需要重点说明采用不同分析方法（分离原理、固定相选择、洗脱程序、检测器、检测波长等）的对比研究考察结果，样品可从定向制备的杂质、粗品或粗品母液、合理设计降解试验样品、影响因素试验样品、加速及长期放置末期样品等样品中根据需要进行选择，根据研究结果优选对潜在杂质具备良好分离和准确检测的有关物质分析方法。

鼓励申请人在临床试验期间参照 ICH Q3A 等指导原则

对超过鉴定限的工艺杂质以及加速、长期试验中的降解产物进行归属鉴别，并结合理论分析，积累原料药杂质谱认知。

建议根据研究进展及时开展杂质在原料药工艺中的转化与清除研究，制定起始原料、中间体与原料药的杂质控制策略。如原料药生产工艺发生变更，需分析可能产生的新杂质，必要时应优化有关物质检查方法。

用于III期临床试验原料药中的杂质（包括新杂质）水平如超过已有的动物安全性试验支持的水平，建议改进工艺降低临床样品的杂质水平，或提供支持相应杂质水平的安全性依据。

### 3、致突变杂质

**共性问题：**致突变杂质的研究与控制不充分。

**一般性要求：**建议申请人按照 ICH M7 与 S9 对致突变杂质研究进行评估和补充完善，包括工艺杂质（起始原料及其引入的杂质、中间体、反应副产物、溶剂和试剂等）和降解产物评估研究的全面性等。

对于 ICH M7 中 1 类、2 类及关注队列杂质，通常应建立专属灵敏的检测方法，参照 ICH M7 及问答文件中此类杂质临床试验期间相关要求进行研究，制定合理的控制策略。

对于原料药生产工艺发生变更的，应参照 ICH M7 及问答文件等<sup>[6,7]</sup>开展新杂质的致突变性研究。建议申请人基于已有的致突变杂质研究结果拟定后续研究方案与控制策略，并

与药品审评机构共同讨论。

亚硝胺类杂质需参照亚硝胺杂质相关技术要求<sup>[11-13,21]</sup>进行风险评估和必要的研究，制定合理的控制策略。

#### **4、晶型的控制**

**共性问题：**原料药晶型的研究与控制不充分。

**一般性要求：**

建议申请人提供原料药晶型研究资料，包括晶型筛选、晶型溶解度与溶解速率、结晶工艺的开发、晶型稳定性等。通常采用热力学稳定的晶型进行药物开发，避免采用混晶。如选择亚稳态晶型作为开发晶型，需特别关注药物晶型的稳定性，并采取适当的措施避免贮藏期间的晶型转变。

建议申请人根据研究进展，参照 ICH Q11 等指导原则，加强原料药生产结晶工艺研究和工艺控制，关注批量放大过程对结晶工艺的影响，保持批间原料药晶型的一致。

#### **5、原料药质量控制**

**共性问题：**原料药质量标准质控项目不全面；变更研究不充分。

**一般性要求：**根据研究需要，III期临床试验原料药质量标准需重点关注的质控项目包括有关物质、异构体杂质、残留溶剂、晶型、粒度和粒度分布、含量测定（或效价）等，用于注射剂等的原料药还应关注微生物限度、细菌内毒素。申请人需汇总 I/II 期临床试验期间原料药质量标准的变化情

况（包括项目、方法和限度），注意III期临床试验与 I/II 期临床试验原料药质量标准的衔接，质量标准如发生变更，应参照《创新药（化学药）临床试验期间药学变更技术指导原则（试行）》开展变更研究。III期临床试验期间需继续积累研究数据，完善质量标准。

建议申请人根据研究需要控制原料药的粒度和粒度分布，采用可靠的检查方法测定临床试验样品原料药的粒度和粒度分布，积累数据。

## （二）制剂

### 1、处方工艺

**共性问题：**处方工艺变更研究不充分；处方工艺变更对临床试验样品质量影响的评估不充分。

**一般性要求：**申请人需汇总 I/II 期临床期间的处方工艺变更情况及相关支持性研究，与药品审评机构共同讨论III期临床试验样品的处方工艺及批量等问题。

对于复杂制剂、皮肤外用制剂等，建议用于III期临床试验样品的产地、处方工艺及生产批量等与申请上市许可保持一致。对于吸入制剂、药械组合产品，申请上市许可时宜采用与III期临床试验相同的给药装置。

用于III期临床试验样品的处方工艺如发生变更，需参照《创新药（化学药）临床试验期间药学变更技术指导原则（试行）》等相关要求开展药学变更研究，充分评估处方工艺变

更对制剂质量、安全性和可衔接性的影响，必要时考虑开展体内桥接研究。

## 2、降解产物

**共性问题：**制剂降解产物分析不全面；降解产物分析方法检测能力不足。

**一般性要求：**结合原料药降解产物的研究与制剂处方工艺研究，分析制剂生产与稳定性考察期间、临床样品配制及使用中等可能产生的降解产物。申请人应提供降解产物方法学研究阶段性总结资料，根据研究需要重点说明采用不同分析方法（分离原理、固定相选择、洗脱程序、检测器、检测波长等）的对比研究考察结果，样品可从定向制备的降解产物、合理设计降解试验样品、影响因素试验样品、加速及长期放置末期样品等根据需要进行选择，根据研究结果优选对潜在降解产物具备良好分离和准确检测的有关物质分析方法。同时，关注空白辅料对降解产物测定的干扰，必要时合理确定空白辅料峰的扣除方法。

鼓励申请人在临床试验期间参照 ICH Q3B 等指导原则对加速、长期试验以及临床样品配制及使用中超过鉴定限的降解产物进行归属鉴别，并结合降解途径分析，积累制剂降解途径与降解产物的认知。如制剂的处方和/或生产工艺变更，需分析可能产生的新降解产物，必要时应优化有关物质检查方法。

用于III期临床试验制剂中的降解产物水平如超过已有的动物安全性试验支持的水平，鼓励通过优化处方、加强工艺控制、采用合适的包装和贮藏条件等，避免或减少相应降解产物的生成，或提供支持相应降解产物水平的安全性依据。

亚硝胺类杂质需参照亚硝胺杂质相关技术要求<sup>[11-13,21]</sup>进行风险评估和必要的研究，制定合理的控制策略。

### 3、溶出度、释放度研究

**共性问题：**溶出度或释放度研究不充分；缺乏区分力的研究。

**一般性要求：**申请人应根据药物 pH-溶解度曲线以及制剂质量控制的需要，持续完善溶出度或释放度方法研究，对溶出度或释放度研究进行汇总和评估，提供方法选择的合理性依据，制定溶出度或释放度方法区分力研究方案。

制剂辅料种类、用量或生产工艺等发生重大变更的，需重新评估确认溶出度或释放度方法的可行性。

### 4、制剂质量控制

**共性问题：**制剂质量标准质控项目不全面；变更研究不充分。

**一般性要求：**根据研究需要，III期临床试验制剂的质量标准需重点关注的质控项目包括降解产物、溶出度或释放度、含量测定（或效价）、pH值、无菌、原料药晶型、粒度和粒度分布等。申请人需汇总 I/II 期临床试验质量标准变化情况

(包括项目、方法和限度), 注意与 I/II 期临床试验制剂质量标准的衔接, 质量标准如发生变更, 应参照《创新药(化学药) 临床试验期间药学变更技术指导原则(试行)》开展变更研究。III 期临床试验期间积累研究数据, 完善质量标准。

建议参照 ICH Q3D 制定制剂中的元素杂质评估与控制研究计划。

对于吸入、口服、黏膜、皮肤和鼻腔给药的水溶液非无菌制剂, 一般应参照相关技术要求<sup>[14]</sup>对洋葱伯克霍尔德菌进行研究, 制定相应的控制策略。

### 参考文献

1. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q3A(R2): Impurities in New Drug Substances. 2006.
2. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q3B(R2): Impurities in New Drug Products. 2006.
3. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q3D(R2): Guideline for Elemental Impurities. 2022.
4. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q11: Development Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities). 2012.
5. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite

Guideline Q11 Q&As: Questions & Answers – Selection and Justification of Starting Materials for the Manufacture of Drug Substances. 2017.

6. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline M7(R1): Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk. 2017.

7. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals. 2009.

8. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: IND Meetings for Human Drugs and Biologics, Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. 2001.

9. European Medicines Agency. Guideline on the Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials, EMA/CHMP/QWP/545525/2017 Rev. 2. 2022.

10. European Medicines Agency. Guidance for Applicants Seeking Scientific Advice and Protocol Assistance, EMA/4260/2001 Rev. 13. 2022.

11. European Medicines Agency. Nitrosamines EMEA-H-A5(3)-1490 - Assessment report, EMA/369136/2020. 2020.

12. European Medicines Agency. Questions and answers for marketing authorization holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products, EMA/409815/2020 Rev.12. 2022.

13. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Control of nitrosamine impurities in human drugs. 2021.

14. USP NF. General Chapters<60> Microbiological Examination of Nonsterile Products—Tests For Burkholderia Cepacia Complex.2022.

15. 国家药品监督管理局.《新药 I 期临床试验申请技术指南》.2018 年 1 月.

16. 国家药品监督管理局.《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》.2020 年 11 月.

17. 国家药品监督管理局.《创新药（化学药）III期临床试验药学研究信息指南》.2018 年 3 月.

18. 国家药品监督管理局.《创新药（化学药）临床试验期间药学变更技术指导原则（试行）》.2021 年 3 月.

19. 国家药品监督管理局.《化学药品创新药上市申请前会议药学共性问题及相关技术要求》.2021 年 11 月.

20. 国家药品监督管理局.《创新药人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则》.2022 年 1 月.

21. 国家药品监督管理局.《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则（试行）》.2020年5月.

22. 国家药品监督管理局.《化学仿制药晶型研究技术指导原则（试行）》.2022年1月.

23. 国家药品监督管理局.《化学药品吸入液体制剂药学研究技术要求》.2021年11月.

24. 国家药品监督管理局.《药品附条件批准上市技术指导原则（试行）》.2020年11月.