

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

目 录

一、前言	1
二、总体考虑	1
三、共性问题	2
(一) 关于原料药合成起始原料选择	2
(二) 关于原料药药学变更研究	3
(三) 关于原料药有关物质研究和控制	3
(四) 关于致突变杂质研究	4
(五) 关于原料药质量控制项目	5
(六) 关于制剂变更研究	5
(七) 关于制剂降解杂质研究	5
(八) 关于制剂溶出、释放研究	6
(九) 关于制剂质量控制项目	7
(十) 其他制剂相关问题	7
参考文献	8

一、前言

为鼓励创新药研发和申报，加快创新药上市进程，《药品注册管理办法》对药品注册过程中的沟通交流提出了相关要求，明确药品注册申请人（以下简称“申请人”）可以就重大技术问题与药品审评中心进行沟通交流。

新药上市申请前会议（Pre-NDA 会议）是药品上市许可申请前的重要沟通交流会议。申请人在提出 Pre-NDA 会议申请时，需明确会议目的、提出具体的沟通交流问题、充分准备资料和研究数据，以解决 NDA 申报前存在的 key 技术问题。为提高申请人和监管机构沟通交流的质量与效率，聚焦亟待解决的问题，本技术要求总结了化学药品创新药 Pre-NDA 会议药学共性问题及一般性要求，供申请人参考。

应用本技术要求时，请同时参考国际人用药品注册技术要求协调会（ICH）相关指导原则。

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

申请人应对创新药研发和注册申报承担主体责任。在上市申请前，应基于法律法规和现有科学认知，参照相关技术指导原则或其他科学、适用的评价方法和技术要求，对药物安全性、有效性和质量可控性进行评估，并按要求整理相关

研究资料。

药学研究伴随临床试验的进展不断推进，申请人应不断累积对产品关键质量属性的认知和生产经验，结合临床试验进程制定合理的药学研究计划。特别注意药学重大变更应尽量在关键临床试验开始前完成，如关键临床试验结束后发生重大药学变更，可能影响药品的注册进程，需慎重考虑。在不同研究阶段，申请人可通过新药临床试验申请前会议（Pre-IND 会议）、新药 II 期临床试验结束（EOP II）/III 期临床试验启动前会议（Pre-III 期会议）等沟通交流途径解决临床试验期间药学相关问题。申请人应结合临床试验进程对申报数据进行整体评估，在确认已有研究数据可以支持产品上市申请（NDA）后，提出药学专业 Pre-NDA 会议申请。

Pre-NDA 会议药学专业重点讨论支持新药上市申请药学相关的关键技术问题。申请人可参照药品上市相关指导原则及本技术要求相关内容，结合对药品研发和生产的理解及质量控制的需要，提出具体的沟通交流问题。

对于适用药品加快上市注册程序的创新药，也需符合上市申请药学相关技术要求。

三、共性问题

（一）关于原料药合成起始原料选择

共性问题：起始原料选择依据不充分；部分品种申报路线过短，起始原料选择不合理。

一般性要求：原则上申请人应在关键临床试验启动前参照 ICH Q11 及其问答(Q&A)等指导原则合理选择起始原料，及时与监管机构进行沟通，结合对生产工艺的理解合理确定 GMP 条件下的生产步骤，尽早确定起始原料。

(二) 关于原料药药学变更研究

共性问题：未充分评估原料药生产场地、生产工艺等药学变更对产品质量的影响。

一般性要求：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）》等相关指导原则开展临床试验期间的药学变更研究，并详细汇总历史批次（包括动物安全性试验批、关键临床试验批、注册批、工艺验证批等）的生产信息和质量研究数据，充分评估变更前后产品质量的可衔接性。重点关注相关变更对产品杂质谱、晶型、粒度及粒度分布等关键质量属性的影响，合理论证变更的可行性。如变更可能影响制剂的关键质量属性，应进一步考察制剂的质量变化情况。

(三) 关于原料药有关物质研究和控制

共性问题：原料药杂质谱分析不充分；有关物质分析方法检出能力不足；杂质控制及限度制定依据不充分。

一般性要求：参照 ICH Q3A 等相关指导原则进行杂质研究，全面分析杂质的来源，进行清除、转化研究，合理制定控制策略，提供完整的杂质谱研究信息和资料。

应对加速和长期试验中超过鉴定限的降解杂质进行归属研究，关注影响因素试验条件下降解杂质的研究，增强对降解途径的理解。

如生产工艺发生变更，应分析研究可能产生的新杂质，考察有关物质方法的适用性。有关物质分析方法应充分验证，合理选择杂质定量方法，例如，应评估外标法、加校正因子的自身对照法等定量方法，考虑杂质对照品制备的难易程度和持续提供情况，主成分作为对照的合理性等。根据 ICH Q3A 等相关指导原则合理设定杂质限度，限度的制定需有动物安全性试验依据，必要时应重新进行动物安全性试验。

（四）关于致突变杂质研究

共性问题：对原料药和制剂的潜在致突变杂质评估、研究不全面，控制策略不完善。

一般性要求：参照 ICH M7 和 S9 进行致突变杂质研究并制定合理控制策略。杂质评估应全面，包括工艺路线中起始原料、中间体、反应副产物、溶剂或试剂等可能存在的工艺杂质、降解杂质（包含制剂中新增降解杂质）等。除已有充分毒性数据的杂质可依据参考文献得出结论外，请注意文献检索、数据库检索等不能简单代替软件评估。针对致突变杂质必要时探索建立科学合理的检测方法，方法的灵敏度应与检测目的、所论证的杂质限度相匹配。应提供风险控制策略及限度制定依据。

（五）关于原料药质量控制项目

共性问题：原料药质量标准控制项目不全面；限度制定不合理或限度制定依据不充分。

一般性要求：参照 ICH Q6A 等相关指导原则制定产品质量标准。根据原料药结构类型、关键质量属性建立原料药质量标准，需关注的控制项目包括晶型、成盐比例、粒度及粒度分布、有关物质、异构体杂质等。

限度制定应参考历史批次的检测数据，包括动物安全性试验批、关键临床试验批、注册批、工艺验证批等，并参考稳定性研究数据。

（六）关于制剂变更研究

共性问题：关键临床试验期间或结束后对制剂处方、生产工艺等进行变更且相关药学研究不充分；未充分评估变更对制剂质量的影响；未进行必要的对比桥接研究。

一般性要求：建议在关键临床试验启动前确定处方、生产工艺等。在关键临床试验期间或结束后发生药学变更的，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。应明确关键临床批与注册批处方、生产工艺等的差异，并充分评估所发生的变更对制剂质量、疗效的影响，开展相应的变更研究，必要时需考虑进行制剂体内桥接研究。

（七）关于制剂降解杂质研究

共性问题：制剂降解杂质研究不充分；降解杂质分析方法检出能力不足；杂质限度制定依据不充分。

一般性要求：参照 ICH Q3B 等相关指导原则进行降解杂质研究，建议结合原料药降解杂质研究、制剂处方及生产工艺等研究情况，对制剂加速和长期试验、配伍稳定性试验中超过鉴定限的降解杂质进行归属研究。关注影响因素试验条件下降解杂质的研究，增强对降解途径的理解。

如处方和/或生产工艺发生变更，应分析研究可能产生的新杂质，考察有关物质方法的适用性。有关物质分析方法应充分验证，合理选择杂质定量方法，例如，应评估外标法、加校正因子的自身对照法等定量方法，考虑杂质对照品制备的难易程度和持续提供情况、主成分作为对照的合理性等。根据 ICH Q3B 等相关指导原则合理设定杂质限度，降解杂质限度的制定需有动物安全性试验依据，必要时应重新进行动物安全性试验。

（八）关于制剂溶出、释放研究

共性问题：溶出或释放检查方法建立依据不充分，对检查方法的区分力研究不足；溶出度或释放度限度制定不合理。

一般性要求：根据制剂特性和质量控制的需要，参照 ICH Q6A、《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》等相关指导原则研究制定溶出度或释放度检查方法和限度，注意进行方法区分力研究，关注处方、生产工艺、辅料、原料药粒

度和晶型等的影响。

根据关键临床试验批、注册批、工艺验证批等的溶出度或释放度数据，结合生物利用度研究批次的溶出度或释放度数据（如适用），建立合理限度。

（九）关于制剂质量控制项目

共性问题：制剂质量标准控制项目研究不全面；质量控制项目限度制定不合理或限度制定依据不充分。

一般性要求：参照 ICH Q6A 等相关指导原则确定质量控制项目。应充分重视药物质量数据的积累，根据制剂特性对可能影响临床安全性、有效性的质量属性进行全面评估和监测，例如制剂降解杂质、溶出度、元素杂质等，积累动物安全性试验批、临床批（尤其是关键临床批）、注册批、工艺验证批等数据，为 NDA 申报质量标准制定提供依据。

（十）其他制剂相关问题

共性问题：如注射剂塑料组件相容性、包装系统密封性研究，洋葱伯克霍尔德菌等未进行研究或研究不充分。

一般性要求：对于注射剂，需参照《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南》、《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南》等开展相关研究。

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 Q1A: Stability Testing of New Drug Substances and Products. 2003
2. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q1B: Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products. 1996
3. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q2: Validation of Analytical Products: Text and Methodology 1996
4. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q3A: Impurities in New Drug Substances, 2006
5. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q3B: Impurities in New Drug Products, 2006
6. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q3D: Guideline for Elemental Impurities. 2014
7. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for new Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances. 1999
8. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q8: Pharmaceutical Development. August, 2009

9. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q11: Development Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) , 2012

10. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management. 2017

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

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

13. 国家药品监督管理局药品审评中心.《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年第22号）

14. 国家药品监督管理局药品审评中心.《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》（2021年第15号）

15. 国家药品监督管理局药品审评中心.《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》（2020年第67号）

16. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品注射

剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则（试行）》（2020 年第 53 号）

17. 国家药品监督管理局药品审评中心.《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》（2020 年第 48 号）

18. 国家药品监督管理局药品审评中心.《药品附条件批准上市技术指导原则（试行）》（2020 年第 41 号）

19. 国家药品监督管理局药品审评中心.《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》和《化学药品 I 期临床试验申请药学研究信息汇总表(修订版)》(2020 年第 40 号)

20. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南（试行）》（2020 年第 33 号）

21. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行)》(2020 年第 33 号)

22. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则（试行）》（2020 年第 1 号）

23. 国家药品监督管理局.《国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告》（2019 年第 56 号）

24. 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 年第 48 号）

25. 国家药品监督管理局.《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》(2015年第3号)

26. 国家药品监督管理局.《化学药物杂质研究的技术指导原则》(2005年第106号)

27. FDA. Guidance for Industry IND Meetings for Human Drugs and Biologics Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. 2001: <https://www.fda.gov/>