

# 化学药品创新药上市申请前会议药学共性问题 相关技术要求（征求意见稿）

## 目 录

一、前言 .....	1
二、总体考虑 .....	1
三、共性问题 .....	3
（一）关于原料药合成起始原料选择 .....	3
（二）关于原料药药理学变更研究 .....	3
（三）关于原料药有关物质研究和控制 .....	4
（四）关于致突变杂质研究 .....	5
（五）关于原料药质量控制项目 .....	5
（六）关于制剂变更研究 .....	6
（七）关于制剂降解杂质研究 .....	7
（八）关于制剂溶出、释放研究 .....	8
（九）关于制剂质量控制项目 .....	8
（十）其他制剂相关问题 .....	8
四、总结 .....	9
参考文献 .....	10

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22

## 一、前言

为鼓励创新药研发和申报，加快创新药上市进程，我国药品监管机构构建了多渠道、多层次的沟通交流机制。《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）可以就重大问题与药品审评中心等专业技术机构进行沟通交流。

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，对后续顺利完成药品上市注册具有重要作用。申请人在进行 Pre-NDA 会议沟通交流时，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 申报前存在的关键技术问题。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 Pre-NDA 会议中存在的主要药学共性问题，提出一般性要求，以供申请人参考。

本技术要求适用于化学药品注册分类 1、2 的 Pre-NDA 会议。本指导原则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，本指导原则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性、适用性的评价方法和技术要求，对

23 药物安全性、有效性和质量可控性进行评估，并按要求整理  
24 相关研究资料。

25 药学研究应伴随临床试验的进展不断推进，并不断累积  
26 对产品关键质量属性的认知和生产经验。申请人应根据临床  
27 试验进程制定合理的药学研究计划。应特别注意药学重大变  
28 更应尽量在关键临床试验开始前完成，如在完成支持上市  
29 的关键临床研究后发生重大的药学变更，需慎重考虑。在不同  
30 研究阶段，申请人可合理利用新药临床试验申请前会议（**Pre-**  
31 **IND** 会议）、新药 II 期临床试验结束（**EOP II**）/III 期临床试  
32 验启动前会议（**Pre-III** 期会议）等沟通交流途径解决临床试验  
33 期间药学相关问题。申请人应在 **Pre-NDA** 会议申请前结合临  
34 床试验进程对申报品种进行整体评估，原则上应与临床专业  
35 达成共识，确认已有临床研究数据可以支持产品上市，同时药  
36 学研究也基本满足上市申请的相关要求。

37 **Pre-NDA** 会议药学专业重点讨论支持新药上市申请药  
38 学相关的关键技术问题。需关注临床试验期间（包括临床试  
39 验通知书，**EOP II**、**Pre-III** 期会议等）遗留药学问题的解决情  
40 况、临床试验期间的药学变更、关键临床试验批次样品（处  
41 方、生产工艺及包装等）与未来商业化产品的差异及相关支  
42 持性研究（质量桥接研究）等。**Pre-NDA** 会议通常召开一次  
43 会议，特殊情况也可召开多次会议，会议可采取面对面形式，  
44 也可以采用其他方式（电话会议、书面回复等）。

45 对于适用药品加快上市注册程序的创新药，如符合附条  
46 件批准、优先审评审批、特别审批程序等的药物，通常整体  
47 研发时间较短，注册申报进程较常规品种明显加快。但此类  
48 加快品种与常规批准上市药品相比，药学技术要求并未降低。  
49 因此，申请人应尤其关注此类品种药学研究计划的制定，并  
50 注意伴随临床试验进程及时调整药学研究，确保 NDA 申报  
51 时药学研究基本满足上市申请要求。

### 52 三、共性问题

#### 53 （一）关于原料药合成起始原料选择

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

56 **一般性要求：**原则上在关键临床试验启动前确定起始原  
57 料，避免在关键临床试验完成后变更合成路线。应参照 ICH  
58 Q11 及其问答（Q&A）等指导原则合理选择起始原料并充分  
59 论证起始原料选择依据。不宜简单根据合成步骤数量来论证  
60 起始原料选择的合理性。应避免由起始原料质量不确定引起  
61 的风险。起始原料一般应理化性质稳定、质量可控、有一定  
62 生产规模和持续供应量。

#### 63 （二）关于原料药药学变更研究

64 **共性问题：**未充分评估原料药生产场地、生产工艺等药  
65 学变更对产品质量的影响。

66 **一般性要求：**创新药在完成支持上市的关键临床研究后，

67 如发生重大的药学变更(如生产工艺等),需慎重考虑。应参  
68 照《创新药(化学药)临床试验期间药学变更技术指导原则  
69 (试行)》相关要求开展临床试验期间的药学变更研究,并详  
70 细汇总历史批次(包括动物安全性试验批、关键临床试验批、  
71 注册批、工艺验证批等)的生产信息和质量研究数据,充分  
72 评估变更前后产品质量的可衔接性。应重点关注相关变更对  
73 产品杂质谱、杂质水平、晶型、粒度及粒度分布等关键理化  
74 特性的影响,合理论证变更的可行性。

### 75 (三) 关于原料药有关物质研究和控制

76 **共性问题:** 原料药杂质谱分析不充分,原料药降解杂质  
77 研究不全面,如未对关键降解产物进行归属研究。有关物质  
78 分析方法检出能力、定量准确度等不足。杂质限度制定依据  
79 不充分。

80 **一般性要求:** 应参照 ICH Q3A 相关要求进行杂质研究。  
81 应提供完整的杂质谱研究信息和资料,全面分析杂质的来源、  
82 清除、转化和控制策略。如生产工艺发生变更,应关注新产  
83 生的杂质,并对有关物质控制方法进行再评估,工艺变更后的  
84 的有关物质分析方法应有效检出相关杂质,必要时需进行优  
85 化或变更。有关物质分析方法应充分验证。需合理选择杂质  
86 定量方法,例如,应评估外标法、加校正因子的自身对照法  
87 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  
88 况、主成分作为对照的合理性等。应根据 ICH Q3A 相关要求

89 合理设定杂质限度。

#### 90 (四) 关于致突变杂质研究

91 **共性问题：**对原料药合成、精制和储存过程中实际存在的  
92 的工艺杂质、降解杂质和潜在杂质致突变评估不全面。评估  
93 软件和专家解析不符合 ICH M7 要求。控制策略不完善。

94 **一般性要求：**参照 ICH M7 和 S9 进行致突变杂质相关  
95 研究并制定合理控制策略。杂质评估应全面，包括工艺路线  
96 中起始原料、中间体、反应副产物、溶剂或试剂等可能存在的  
97 的工艺杂质、可能的降解杂质等。除已有充分毒性数据的杂  
98 质可依据参考文献得出结论外，请注意文献检索、数据库检  
99 索等不能简单代替软件评估。针对致突变杂质必要时应探索  
100 建立高灵敏度、科学合理的检测方法，方法的灵敏度应与检  
101 测目的、所论证的杂质限度相匹配。在申报资料中应提供充  
102 分的限度制定依据，包括风险评估、历史批次检测数据等。

#### 103 (五) 关于原料药质量控制项目

104 **共性问题：**原料药质量控制检测项目不全面。限度制定  
105 不合理或限度制定依据不充分。

106 **一般性要求：**参照 ICH Q6A 制定产品质量标准。需结合  
107 起始原料、中间体控制等建立完整的产品质量控制体系，在  
108 此基础上，根据原料药结构类型、关键质量属性、历史批次  
109 数据建立原料药质量标准。应根据品种特点，特别关注与安  
110 全性、有效性有关的质量属性，如有关物质、立体异构体杂

111 质、粒度及粒度分布、晶型、成盐比例、溶解性、溶液澄清  
112 度与颜色等。

113 应在临床试验阶段累积足够批次的的数据，重点关注动物  
114 安全性试验批、关键临床试验批、注册批、工艺验证批等关  
115 键批次的检测数据，以及稳定性研究数据和结果，作为质量  
116 标准制定的依据。

#### 117 (六) 关于制剂变更研究

118 **共性问题：**关键临床试验完成后对制剂处方、生产工艺、  
119 生产场地等进行变更且相关药学研究不充分。未充分评估变  
120 更对产品质量的影响。未进行必要的桥接研究。

121 **一般性要求：**创新药在完成支持上市的关键临床研究后，  
122 如发生重大的药学变更（如变更处方、生产工艺等），需慎重  
123 考虑。参照《创新药（化学药）临床试验期间药学变更技术  
124 指导原则（试行）》相关要求开展药学变更研究。应明确关键  
125 临床批次与 NDA 申报批次处方、生产工艺的差异，并充分  
126 评估所发生变更对制剂性能、产品质量、治疗效果的影响，  
127 根据评估结果选取适宜的研究指标开展变更支持性研究，必  
128 要时还需考虑进行制剂体内桥接研究。建议伴随临床试验进  
129 程及时开展处方优化和生产工艺放大研究，对于拟按“药品  
130 加快上市注册程序”申报的品种，更应提前规划并尽早开展  
131 上述药学研究。

132 请注意 NDA 申报前应完成商业规模生产工艺验证。如

133 涉及生产规模的放大，应基于整体风险评估，研究确认批量  
134 放大对产品质量的影响，建议放大前后生产设备的工作原理  
135 应保持一致，并注意将放大后样品与关键临床批次样品进行  
136 全面的质量对比研究。

#### 137 (七) 关于制剂降解杂质研究

138 **共性问题：**制剂降解途径及降解产物研究不充分，如未  
139 对关键降解产物进行归属研究。降解杂质分析方法检出能力、  
140 定量准确度等不足。限度制定依据不充分。

141 **一般性要求：**对于 Pre-NDA 沟通交流时涉及降解杂质相  
142 关问题时，申请人应提供完整的杂质谱研究资料，详细分析  
143 各杂质的来源及控制策略。制剂降解杂质研究应符合 ICH  
144 Q3B 指南要求。建议结合原辅料相容性、适宜条件的降解试  
145 验、稳定性研究等，完善对制剂降解途径及降解杂质的研究。  
146 建议结合临床研究期间处方工艺变更，并关注有关物质方法  
147 对变更后样品杂质检测的适用性，必要时及时优化调整。

148 应参照 ICH Q3B 合理拟定降解杂质的控制限度，说明动  
149 物安全性试验批、关键临床批等杂质的检出情况。采用动物  
150 安全性试验批数据作为特定杂质限度制定依据时，需注意采  
151 用可靠分析方法确证特定杂质与动物安全性试验批样品中  
152 对应杂质的一致性。对于杂质控制限度缺乏支持性依据或新  
153 出现的杂质，需考虑开展必要的动物安全性试验为杂质限度  
154 确定提供依据。



155 (八) 关于制剂溶出、释放研究

156 **共性问题：**溶出或释放试验条件建立依据不充分，未考  
157 察试验方法的区分力。溶出度或释放度限度制定不合理。

158 **一般性要求：**对于口服固体制剂等，请参照 ICH Q6A 等  
159 相关技术要求制定溶出度或释放度试验条件和限度。建议根  
160 据临床试验期间积累的不同批次、不同溶出介质中的溶出和  
161 释放行为数据，以及对应批次的生物利用度数据(如适用)，  
162 为临床期间变更的可比性研究、最终溶出度方法及限度的制  
163 定提供充分的依据。请注意进行溶出方法区分力研究，重点  
164 关注处方、生产工艺、辅料、原料药粒度和晶型等的影响。

165 (九) 关于制剂质量控制项目

166 **共性问题：**制剂质量控制检测项目研究不全面。质量控  
167 制项目限度制定不合理或限度制定依据不充分。

168 **一般性要求：**参照 ICH Q8、Q6A、《化学药物制剂研究  
169 基本技术指导原则》等指导原则确定质量控制项目。临床期  
170 间应充分重视药物质量数据的积累，根据制剂特性对可能影  
171 响临床安全性、有效性的质量属性全面评估并监测，例如原  
172 料药溶解性、晶型和粒度，原料药和制剂降解杂质和降解途  
173 径、致突变杂质、制剂不同介质的溶出行为等，不断积累动  
174 物安全性批、临床批(尤其是关键临床批)、工艺验证批数据，  
175 为 NDA 申报质量标准及其限度的制定提供充分的依据。

176 (十) 其他制剂相关问题

177       **共性问题：**其他。如元素杂质、注射剂生产中塑料组件  
178 相容性、包装系统密封性研究、洋葱伯克霍尔德菌等问题未  
179 进行研究或研究不充分；辅料、包材登记资料不全面。

180       **一般性要求：**参照 ICH Q3D 进行元素杂质研究。对原辅  
181 料生产工艺、制剂生产设备与包装材料等可能引入的元素杂  
182 质进行分析，根据科学的认知和原则进行风险评估。如不将  
183 元素杂质订入制剂质量标准，需提供充分的支持依据。

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

187       对于非无菌水溶液制剂，一般应参照相关技术要求对洋  
188 葱伯克霍尔德菌进行研究。

189       辅料、包材参照国家局原辅包关联审评审批相关法规要  
190 求执行。

#### 191       **四、总结**

192       Pre-NDA 会议是药品上市许可申请前的重要会议，是申  
193 请人就药品研制和注册前有关技术问题与药品监管机构进  
194 行沟通交流的重要途径，对于顺利完成药品上市许可申请和  
195 产品上市具有重要意义。建议申请人基于品种特点和具体研  
196 发情况，参考国内外相关指导原则对拟申报品种药学研究情  
197 况进行综合分析和评估，提出明确的、有针对性的沟通交流  
198 问题，并针对提出的问题提供足够的支持性数据，以便在会

199 议过程中形成确定的结论。

200

## 201 参考文献

202 1. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite  
203 Guideline Q1A: Stability Testing of New Drug Substances and  
204 Products. 2003

205 2. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite  
206 Guideline Q1B: Stability Testing: Photostability Testing of New  
207 Drug Substances and Products. 1996

208 3. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite  
209 Guideline Q2: Validation of Analytical Products: Text and  
210 Methodology 1996

211 4. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite  
212 Guideline Q3A: Impurities in New Drug Substances, 2006

213 5. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite  
214 Guideline Q3B: Impurities in New Drug Products, 2006

215 6. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite  
216 Guideline Q3D: Guideline for Elemental Impurities. 2014

217 7. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite  
218 Guideline Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance  
219 Criteria for new Drug Substances and New Drug Products:  
220 Chemical Substances. 1999

221 8. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite  
222 Guideline Q8: Pharmaceutical Development. August, 2009

223 9. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite  
224 Guideline Q11: Development Manufacture of Drug Substances  
225 ( Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities ) ,  
226 2012

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

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

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

237 13. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《创新药（化学  
238 药）临床试验期间药学变更技术指导原则（试行）》（2021年  
239 第22号）

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

242 15. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《儿童用药（化

- 243 学药品)药学开发指导原则(试行)》(2020年第67号)
- 244 16. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品注射  
245 剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则(试行)》(2020年第  
246 53号)
- 247 17. 国家药品监督管理局药品审评中心.《药物研发与技  
248 术审评沟通交流管理办法》(2020年第48号)
- 249 18. 国家药品监督管理局药品审评中心.《药品附条件批  
250 准上市技术指导原则(试行)》(2020年第41号)
- 251 19. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品创新  
252 药I期临床试验申请药学共性问题相关技术要求》和《化学  
253 药品I期临床试验申请药学研究信息汇总表(修订版)》(2020  
254 年第40号)
- 255 20. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品注射  
256 剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南(试行)》  
257 (2020年第33号)
- 258 21. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品注射  
259 剂包装系统密封性研究技术指南(试行)》(2020年第33号)
- 260 22. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药物中亚  
261 硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)》(2020年第1号)
- 262 23. 国家药品监督管理局.《国家药监局关于进一步完善  
263 药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告》(2019年第  
264 56号)

265           24. 国家药品监督管理局.《创新药（化学药）III期临床  
266 试验药学研究信息指南》（2018 年第 48 号）

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