

## 创新药药学研究的特点及技术考虑

康建磊, 王亚敏

国家食品药品监督管理总局药品审评中心, 北京 100038

**摘要:** 创新药研发是一个探索性的研究过程, 具有不同于仿制药的研发规律和研究特点, 研究和审评应遵循其规律有序开展。参考 FDA、欧盟发布的 IND 申请药学相关技术指南, 结合笔者近年来的审评实践, 对创新药药学研究的特点、阶段性的技术要求进行讨论, 并介绍近期国内创新药审评的相关政策。

**关键词:** 创新药; 药学; 研发特点; 技术要求

中图分类号: R9-13 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2016) 04-0664-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.04.031

## Considerations on CMC R&D characteristics and technical requirements for innovative drugs

KANG Jian-lei, WANG Ya-min

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

**Abstract:** As R&D of innovative drugs is an exploratory process, the research and evaluation of innovative drugs should follow its own rules. Based on INDs review experience, referring to FDA and EMA's guidelines on CMC information of INDs, this article is intended to introduce CMC R&D characteristics of innovative drugs, and discuss the phase-dependent CMC requirements for INDs.

**Key words:** innovative drugs; CMC; R&D characteristics; technical requirements

创新药的研发涉及生物学、医学、药学等诸多领域, 是一个国家药品研发实力的综合体现。建国后, 我国的医药产业以仿制药为主, 仿制药占据了国内医药市场的绝大部分份额, 创新药的研发水平与欧美等先进国家还有较大的差距。近年来, 随着国内研发水平的提高和社会经济的发展, 在国家“重大新药创制”等政策的推动下, 国内创新药的研发事业快速成长, 创新药的申报量明显增加。但由于人员、技术、经验等方面的欠缺, 创新药的研发、管理、审评还面临诸多问题和挑战, 例如药学研发、药学审评中还或多或少的掺杂了多年来仿制药的惯性研发思路、技术要求。本文参考 FDA<sup>[1,2]</sup>、欧盟<sup>[3]</sup>发布的 IND 申请药学相关技术指南, 结合笔者近年来的审评实践, 对创新药药学研究的特点、阶段性的技术要求进行讨论, 并介绍近期国内创新药审评

的相关政策, 期望能给相关研究工作提供有益的借鉴和参考。

### 1 创新药药学研究的特点

2016年3月4日, 国家食品药品监督管理总局在2016年第51号文中明确新的注册分类1为创新药, 指国内外均未上市、含有新的结构明确的、具有药理作用的化合物, 且具有临床价值的药品<sup>[4]</sup>。

创新药研发是一个探索性的研究过程, 是由未知开始, 基于未被满足的临床需求, 开展药物筛选与发现的研究工作。因研发基础不同, 创新药与仿制药具有完全不同的研发路径。创新药的研发是一个高风险、高投入、长周期的过程, 首先是研究靶点的确认以及数百万个候选化合物的筛选; 接着在动物体内进行临床前研究, 重点评估药物的安全性, 并为首次人体试验设计提供数据支持; I期临床是

收稿日期: 2016-06-08

作者简介: 康建磊, 男, 博士, 从事化学药品的药学技术审评工作。Tel: (010)68921518 E-mail: kangjl@cde.org.cn

对临床药理学及人体安全性的初步评价,并为给药方案的制定提供依据;II期临床是药物治疗作用的初步评价阶段,初步评价药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性,也为III期临床试验设计和给药剂量方案的确定提供依据;III期临床是药物治疗作用的确证阶段,进一步验证药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性,评价利益和风险关系,最终为药物注册申请提供充分的依据。在创新药的研发过程中,安全性和有效性问题是淘汰候选化合物的主要问题,药学研究主要是支持临床前研究和临床研究的顺利开展,并保证拟上市药物的质量可控性。

由于研发路径的不同,创新药的药学研发也呈现不同于仿制药的特有规律和研究特点,可归纳为渐进性、不确定性<sup>[5]</sup>。创新药药学研究的深度和广度是伴随药物的开发进程逐步推进的,不同阶段药学研究的目的不同。在早期开发阶段,安全性和有效性的信息不足,还不可能以保证产品的安全性和有效性为目的建立相应的质量控制要求,随着研究的推进,不断积累相关知识和信息,逐渐建立起安全性、有效性与产品特性及质量之间的关系,并结合拟定工业化生产的需要,逐步建立起完善的商业化质量控制体系。在创新药研究过程中,结合临床研究的需要、放大生产需要、随着对药物认知逐渐深入等等,不断需要对药学研究工作进行调整优化,例如剂型、规格的调整,处方工艺的不断优化,分析方法的不断优化,等等。变更是创新药研发过程中一个永恒的主题,一般情况下变更主要发生I、II期临床试验阶段,进入III期临床后很少再发生影响产品质量的重大变更,即在创新药的早期研发阶段,药学方面还存在很大的不确定性。

## 2 分阶段的技术考虑

基于创新药药学研究的渐进性、不确定性的特点,无论是申请人药学研究开发策略的制定,还是监管机构对于研发过程中药学技术要求的把握都应 与药物所处的研发阶段相适应。监管机构对于药学研究信息的要求主要是基于以下几个方面的综合考虑:临床研究阶段,受试者的数量和研究周期,药物结构和作用机制的新颖性,剂型和给药途径,已暴露的和潜在的风险等<sup>[1~3]</sup>。

多年来,国内的研发和审评均是以仿制药为主,对创新药研发规律的认识比较有限,申请人普遍存在未按照研发阶段开展相应研究的问题,例如在早期研发阶段做了很多没有必要的过多、过细的药学

研究工作,形式上几乎相当于申报生产的相关要求,或是忽视研究过程中关键信息的积累,没有关注影响药物体内行为的关键质量特性的跟踪研究;同时,技术审评中也存在未按照创新药不同研发阶段区分关注的重点,存在早期临床阶段对药学部分技术资料要求过多等问题。近几年来,药审中心遵循创新药的研发生理,正逐步调整创新药的药学审评策略,下面结合笔者的审评工作实践,参考FDA、欧盟发布的IND相关指导原则,对创新药研发过程中阶段性的药学技术要求进行探讨。

### 2.1 I期临床的药学研究信息

对于I期临床申请,药理毒理专业是评价的核心。药学研发和审评的主要目的是保证受试者的安全,重点关注与安全性相关的问题,包括杂质、稳定性、无菌制剂的生产条件和灭菌/除菌方法等。

**2.1.1 原料药的制备工艺** 提供合成工艺研究的简要总结,说明现有试制规模,合成路线图中建议明确各步骤的反应条件、所用试剂、溶剂、催化剂等,建议开始关注对关键起始原料的质量数据积累;因精制工艺的不同可能影响产品的杂质谱、晶型、粒度等,需注意说明粗品的纯化/精制方法。

**2.1.2 原料药的特性鉴定** 此阶段提供支持化学结构的初步研究数据即可;说明可能影响安全性的理化性质,如溶解性(不同pH溶液中)、粒度、晶型等。建议在早期临床阶段即确定药用晶型,但粒度还需要结合临床研究的推进不断积累数据。

**2.1.3 制剂的处方工艺** 说明处方组成,辅料功能、合理性;提供制备工艺的简要描述、流程、现有试制规模。

I期临床通常采用的剂型比较简单,例如口服制剂采用粉末装胶囊,或者制备成混悬液、溶液等,以方便剂量探索,此阶段的剂型和处方工艺还存在很大的不确定性,不是药学评价的重点,重点是保证临床试验样品的稳定、安全。但对于无菌制剂,出于安全性的考虑,应提供详细的灭菌/除菌工艺条件,制备工艺应能保证产品的无菌。

应注意说明临床试验拟用制剂和毒理学试验所用制剂在生产、特性方面的差异,讨论这些差异对安全性可能的影响程度,总之,要保证用于临床前动物试验、临床试验等所用药物的质量具有可比性。此外要说明原料和制剂的制备过程是否显示出任何潜在的人体风险信号,如有,应对这些潜在的信号进行分析,阐述监测计划。

**2.1.4 质量控制** 列出质量标准的项目、方法和可接受限度。建议对涉及安全性的有关物质、遗传毒性杂质等检测方法的适用性进行初步验证,初步界定杂质谱;拟定限度应基于已有批分析数据的积累,临床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杂质的水平;提供已有批次(如安全性评价、稳定性试验等)和拟进行临床试验批次(如有)的批分析数据。

**2.1.5 稳定性研究** 提供已有的稳定性试验结果、后续稳定性研究计划;对于复溶、稀释或混合后多次应用的制剂,应开展使用中的稳定性研究;建议开展影响因素等试验,以了解药物的内在稳定性情况、潜在的降解途径,帮助稳定性试验条件的选择、分析方法的考察。已有的稳定性研究结果应支持拟进行的临床研究,保证拟定临床试验期间药品质量的稳定。

## 2.2 II/III 期临床的药学研究信息

到了 II/III 期临床阶段,随着研究的深入,药学研究信息要比 I 期丰富很多,药学评价依然是关注与安全性相关的问题,包括持续更新的与安全性相关的问题,如杂质、稳定性等方面的数据,以及可能影响药物安全性的各类变更,例如导致杂质谱发生变化的原料药合成工艺变更、可能影响生物利用度的制剂处方工艺变更、无菌制剂灭菌方法的变更等。通常,变更更多发生在 II 期临床试验期间,注意评估变更前后产品质量的可衔接性,以及对药物安全性、有效性的影响。

**2.2.1 原料药的制备工艺** 提交制备工艺的变化及相关研究资料,评估变更对产品的质量和安全性的影响;对于保证产品安全性的生产步骤(如发酵产物的纯化步骤)的过程控制应有清晰描述;提供起始原料的质量控制信息(来源、分析方法、检测结果),对于结构复杂的关键起始原料应提供详细生产工艺信息;提供关键步骤、中间体的控制信息。

**2.2.2 原料药的性状鉴定** 提供合理支持药物化学结构的证明,单晶 X 衍射、构象分析等可在 III 期提供;结合临床试验制剂的剂型特点和药物特性,提供进一步完善的原料物理化学性质信息,包括溶解性、晶型、粒度、渗透性、旋光性、引湿性、分配系数、电离常数等,对于口服固体制剂,建议尽早研究其原料药的渗透性,了解其 BCS 分类,对制剂处方工艺开发以及体外释放方法的建立很有帮助。

**2.2.3 制剂的处方工艺** 提交 I 期或 II 期临床期间

剂型、处方、工艺的变化及相关研究资料,溶出行为等质量特性可能具有潜在临床相关性,请关注变更对这些质量特性的影响,评价早期临床试验制剂与后续拟使用制剂的相关性。对于 III 期申报,如已明确关键生产步骤,应记录关键步骤的控制和中间体的控制信息。

III 期临床试验是确认药品安全性有效性最重要的试验部分,III 期临床试验所用的样品是关联药品的安全有效性与产品质量属性的关键批次,对于将来新药上市申请(NDA)申报时制定全面的质量控制体系非常重要,建议高度关注 III 期临床试验样品的 CMC 相关信息。通常是依据拟定商业化生产来对 III 期临床样品的生产和其他药学研究工作进行合理安排,尽量避免 NDA 之前再发生影响产品质量的重大变更,加强对工艺控制信息、关键质量信息的收集。

**2.2.4 质量控制** 提供分析方法部分验证结果摘要(可列表,如专属性、精密度、准确度、线性、定量限/检测限等);继续进行杂质谱的鉴定;对原料药合成工艺变更产生的新杂质和制剂中新发现的降解产物进行定性和定量研究,建议申报 III 期临床时确定原料药主要杂质以及制剂的主要降解产物;重新评估先前 I 期或 II 期的质量标准和可接受限度,根据当前的研究阶段进一步评估和调整。对于难溶性口服固体制剂,建议积累制剂所用原料药的粒度分布数据,建立药物开发早期、后期获得数据与体内疗效的相关性;建立溶出度/释放度方法,结合药物特性选择介质和试验方法,建议对临床前试验样品、各期临床试验样品、稳定性试验样品的溶出/释放行为进行考察,建立药物开发早期、后期获得数据与体内疗效的相关性。提交各项临床试验样品的批分析数据。

**2.2.5 稳定性研究** 总结已获得代表性批次的稳定性试验数据;描述原料药化学和物理敏感性,如光敏感性、吸湿性等,潜在的降解途径。III 期临床试验通常周期较长,而拟用于临床试验样品的稳定性考察时间很有限,建议可提交相关的支持性研究数据,例如临床前或早期临床试验的处方、工艺相似批次以及批量较小批次等的稳定性研究结果。进入 III 期临床后通常应按照指导原则要求开展稳定性试验,以方便 NDA 的申报。

## 2.3 NDA 的药学研究信息

对于 NDA,临床和药学专业是评价的核心。药

学研究和评价可参考国内及ICH等已发布的相关技术指导原则。药学审评的重点是基于历史批次的生产数据和批分析数据对上市药品质量控制体系进行全面评价,确保拟上市的药品具有和关键临床试验样品一致的/持续稳定的质量。质量控制研究应当和临床/临床前研究获得的安全性、有效性数据相关联。仿制药可参考原研产品的相关信息建立质控要求,而创新药则需要根据研发过程中积累的试验数据来建立药品有效安全性与产品质量的关联,因此需要注意提供完整、翔实的试验数据,特别是关键III期临床批次的试验数据。评价时特别关注与药品安全有效性相关的关键质量属性,例如有关物质、粒度、晶型、溶出行为等,要注意临床前安全性批次、临床试验批次、商业批、稳定性批次产品质量的相关性。

### 3 创新药审评的相关政策

国家食品药品监督管理总局于2013年2月22日发布了《关于深化药品审评审批改革,进一步鼓励药物创新的意见》(国食药监注[2013]37号),明确了鼓励以临床价值为导向的药物创新、调整创新药物临床试验申请的审评策略、优化创新药物审评流程。2015年11月11日发布了《国家食品药品监督管理总局关于药品注册审评审批若干政策的公告》(2015年第230号),优化了创新药临床试验申请的审评审批,实行一次性批准,不再采取分期申报、分期审评审批的方式,规定“申请人需按要求及时补报最新研究资料。在I期、II期临床试验完成后,申请人应及时提交试验结果及下一期临床试验方案。未发现安全性问题的,可在与药审中心沟通后转入下一期临床试验”。II/III期临床试验虽不再需要审批,但仍请申请人按照创新药的研发生理合理制定药学研发策略,按上述讨论的分阶段的技术关注点来进行药学研发和自我评估。2016年2月26日发布了《总局关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》(食药监药化管〔2016〕19号),将创新药纳入了优先审评审批的范围。

为贯彻落实总局的相关政策、优化创新药的审评工作,审评中心也制定了相关配套措施。2012年5月制定了《化学药IND申请(I、II期临床)药学研究信息汇总表》、《化学药IND申请药学研究年度报告》,以方便创新药的药学审评以及临床试验期间后续药学研究信息的滚动提交。为加强创新药研发过程中与申请人的沟通,《药物研发与技术审评沟通交流管理办法(试行)》已于2016年6月6日由总局发布,根据笔者几年来的IND药学审评工作经验,建议申请人重视III临床前的药学沟通交流,充分讨论III期临床样品的生产要求及后续的药学研发计划,有助于申请人在关键的III临床试验中获取充分的支持NDA的CMC数据。优先审评的具体执行措施也已基本落地,将于近期发布。

### 参考文献

- [1] FDA. 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 [EB/OL]. [1995-01-11]. (2016-05-01). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071597.pdf>.
- [2] FDA. Guidance for Industry: INDs for phase 2 and phase 3 studies. Chemistry, manufacturing, and controls Information [EB/OL]. [2003-05-20] (2016-05-01). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070567.pdf>.
- [3] EMA. Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials [EB/OL]. [2006-03-31] (2016-05-01). [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003485.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003485.pdf).
- [4] CFDA. 总局关于发布化学药品注册分类改革工作方案的公告(2016年第51号)[EB/OL]. [2016-03-09]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0087/146603.html>.
- [5] 陈震, 张培培. 化学药物药学审评策略的探讨[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(10): 812-816.