

附件 1

《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》

问与答

（征求意见稿）

自 2020 年 12 月国家药品监督管理局发布《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》以来，我们在沟通交流和各类咨询通道中收到许多来自研发企业和科研机构的问题，这些问题主要集中在对指导原则中具体技术标准和审评原则的理解方面。为进一步促进我国改良型新药研发，更好满足患者的临床需求，指导原则工作组经过系统梳理，就比较集中的共性问题进行整理形成问与答，希望有助于研发单位加深对指导原则的理解，从立项之初就基于为患者带来更多获益进行研发考虑，充分评估和设计改良思路。后续我们还将不断收集问题，如有需要，将继续撰写问与答。

历史记录	日期
指导原则首次发布	2020 年 12 月 31 日
相关问题的问与答（第 1 版）	2022 年 2 月 28 日

问题一【提高有效性】、我公司研发的改良型新药通过优化已上市药品处方工艺，采用相同给药途径，改变药代动力学和组织分布特征，预期能提高药物的有效性。是否可以通过一个小样本随机对照试验，选用替代终点确证其临床优势？

答：认可通过优化处方工艺，提高药物有效性的立题。首先应探索剂量-暴露-疗效关系，明确推荐剂量，然后开展与被改良药品的小样本有效性对照试验，如果结果提示有临床优势，建议进一步开展 III 期临床试验以确证其临床优势。疗效终点的选择可根据不同适应症的治疗目标确定。例如：紫杉醇聚合物胶束联合铂类用于非小细胞肺癌患者的一线治疗 III 期研究中，选用被改良药品紫杉醇联合铂类为对照药。

问题二【开发新适应症】、我公司研发的改良型新药通过优化已上市药品处方工艺，采用相同给药途径，改变药代动力学和组织分布特征，拟开发新适应症，是否还需要开展与被改良药品的对照研究？

答：被改良药品未获批该适应症，因此在新适应症研发中应选择目标适应症的标准治疗作为对照确证其临床优势，而无需开展与被改良药品的比对研究。例如：白蛋白紫杉醇联合吉西他滨开发被改良药品紫杉醇未获批的晚期胰腺癌一线治疗适应症时，关键 III 期研究中，选用目标适应症的标准治疗吉西他滨为对照药。

问题三【改善安全性】、我公司通过文献调研，发现其中一个已获批上市的手性分子，它的一个异构体虽然有效，但存在明确的安全

性问题，去除该异构体，提高了安全性，这个改良方式算不算改良型新药？需要开展哪些临床试验？

答：如果确认拟去除的异构体存在明确的安全性问题，认可这样的改良方式，通常情况下需要开展药代动力学和患者随机对照研究，证明拆分后的改良型新药可改善安全性，但不会降低疗效。例如：抗过敏药物西替利嗪，右西替利嗪可与大脑中的受体结合，从而导致镇静和嗜睡的不良反应，去除右西替利嗪，保留左西替利嗪发挥抗过敏作用。

问题四【改善安全性】、我公司通过文献调研，发现其中一个已获批上市的手性分子，它的一个异构体虽然无效无害，但是去除后可能会使药物的血药浓度更为平稳，如果去除它，这个改良方式算不算改良型新药？是否需要开展临床试验？

答：改良型新药的价值在于优化已上市产品，使其具有与被改良药品相比的明显临床优势。如果仅去除无效无害的异构体，增加了工艺复杂程度，但未带来安全性或有效性方面的显著临床获益，不认为这样的改良具有临床意义。对于一些特殊情况，例如安全窗较窄的药物，若已有充分证据证明获得更加平稳的体内血药浓度可显著提高安全性，这样的改良方式可被认可，但需要开展充分的临床研究来支持其达到改良目的。

问题五【改善安全性】、据报道一个已上市药品的不良反应发生机制与活性成分的组织分布和药代动力学特征相关，我公司计划通过优化药物的药代动力学特征，改善安全性，未改变给药途径，这算不

算改良型新药？是否就开展药代动力学比对试验同时在该研究中观察安全性就可以？

答：首先需明确药物的不良反应发生机制与制剂的组织分布和药代动力学特征具有相关性；其次临床前的研究数据充分支持改良型新药的组织分布和药代动力学特征变化达到预期目标，同时关注药代动力学改变是否影响靶组织浓度，从而产生对有效性的影响；后续方可通过人体药代动力学比对试验和随机对照临床试验，确证在不损失有效性的前提下显著改善药物的安全性。

问题六【改善安全性】、我公司针对需长期用药的慢性疾病的改良型新药是通过优化处方工艺，在不改变活性成份和给药途径的前提下，将已上市需每天给药的普通制剂改为给药间隔更长的缓释制剂，从临床前的药代动力学特征显示可支持“每4天给药一次”。请问这样的改良方式是否认可？

答：通过制剂处方的优化降低给药频次和延长给药间隔，提高患者长期用药的依从性的改良型方式是合理的。通常情况下，普通制剂改成缓释制剂，缓释制剂的给药频次或间隔应符合临床用药习惯，例如每周一次、每两周一次或每四周一次给药等。拟用的临床给药方式为“每4天给药一次”，不符合常规临床用药习惯，可能导致患者漏用药或给药频次混乱进而影响药物疗效和安全性，因此，建议企业进一步优化处方工艺，开发具有符合临床用药习惯药代动力学特征的改良型新药。

问题七【提高依从性】、我公司计划优化一个已上市药品的给药

途径，例如将静脉改为皮下制剂，从而提高患者依从性，不改变适应症，这样改良的方式是否属于改良型新药？比对临床试验的主要终点是药物暴露，有效性作为次要终点，是否可行？

答：认可静脉制剂改皮下制剂的改良方式。通常情况下，应开展以有效性为主要研究终点的随机对照研究，确证改良型新药在改变给药途径和药代动力学特征后，不对有效性带来显著影响。如前期已有充分数据建立明确的药物暴露-疗效关系，也可根据药物特点选择合适的药代动力学指标作为主要终点。

问题八【提高依从性】、我公司计划在已有口服固体制剂基础上，为特殊人群（如低龄幼儿）开发更适合吞咽的口服溶液剂，请问改良立项是否具有合理性？

答：为特殊人群开发适宜剂型的临床价值是明确的，属于改良型新药提高依从性的情形。建议以当前我国临床实践中特殊人群用药未被满足的临床需求为基础，在充分调研的基础上，明确特殊人群的用药特点（具体到年龄段）和拟开发药物的预期临床价值（特别是相比于已有上市产品的额外获益），作为改良立项合理性的依据。临床研究设计可参照《儿童用化学药品改良型新药临床试验技术指导原则（试行）》。