

# 新药 II 期和 III 期临床试验药学申报资料的 内容及格式要求

2003 年 5 月 美国 FDA 发布

2009 年 6 月 药审中心组织翻译

辉瑞制药有限公司翻译

北核协会审核

药审中心最终核准

## 目 录

I.	前言.....	1
II.	背景.....	2
	A. 现行法规要求.....	2
	B. 一般原则.....	2
III.	II 期临床研究.....	5
	A. 原料药.....	6
	B. 制剂.....	9
IV.	III 期临床研究.....	11
	A. 原料药.....	12
	B. 制剂.....	15
V.	安慰剂.....	19
VI.	标签.....	19
VII.	环境评估.....	19

# 新药 II 期和 III 期临床试验药学申报资料的内容及格式要求

## I. 前言

本指导原则为进行新药临床研究申请（INDs）的申办者，提供新药临床研究申请 II、III 期临床研究<sup>2</sup> 申报的药学（CMC）资料方面的建议。本指导原则适用于人用药（定义见联邦食品、药品和化妆品法案），不适用于植物药<sup>3</sup>、天然物质衍生获得的药物或使用生物技术产生的蛋白质类药物或其它生物制品。本指导原则的目的是：（1）确保充足的数据提交给监管机构，从 CMC 角度评价拟进行的临床研究的安全性和质量；（2）通过阐明 II、III 期临床 CMC 资料的类型、范围和报告，加快新药上市；（3）推动协调药物研发。

提交给监管机构的 CMC 资料的数量和深度很大程度上取决于临床研究的阶段、拟定的人体试验及资料是否与安全性有关。本指导原则确定申报资料的补充修订（即 CMC 安全性信息）和年度报告（即确证资料）中提交的 CMC 资料。

本指导原则旨在为数据的收集和报告提供更大的灵活性和避免多余的提交，简化对申办者的监管。简化监管的四个方面如下：

- 按照惯例提交的某些修正资料会被认定为确证资料（见 II.B.2 部分），其可在年度报告中提交。
- III 部分中推荐限定的 II 期相关资料，可在 II 期药物研发中生成，在 II 期试验启动前无需提交。
- IV 部分中推荐的 III 期相关资料，可在 III 期药物研发中生成，在 III 期试验启动前无需提交。
- 年度报告应包含受试者报告期提交的确证资料和 CMC 安全性资料综述，因此，在 I 期或 II 期结束时无需常规的 CMC 更新资料。

---

<sup>1</sup> 本指导原则由 FDA CDER CMC 协调委员会（CMCCC）中的 IND 改革委员会制定。

<sup>2</sup> 与新药临床研究前会议（Pre-IND）、2 期结束会议（EOP 2）、和新药申请前会议（pre-NDA）有关 CMC 问题的建议，参见其他工业指导原则（人用药和生物制品 IND 会议工业指导原则；CMC）和 pre-NDA 滚动补充申请（快速通道药物开发计划—指定、开发和申请评价的工业指导原则）。

<sup>3</sup> 植物药 INDs 资料会在将发布的 FDA 植物药工业指导原则中阐述（草拟版于 2000 年 8 月发布；65FR 49247）。

虽然本指导原则适用于由商业机构和研究者个人发起的临床研究申请，但该指导原则对于上市用的临床研究申请有更大价值和实用性。

对于 I 期申报，申办者可参考工业指导原则：药物（包括业已表征、治疗、生物技术药物）申请 I 期临床研究申报资料的格式和内容要求指导（I 期指导）。

FDA 的指导原则文件，包含本指导原则，不具有法律强制性，相反，除非引用特定的法律法规要求，指导原则阐述监管机构目前对于某个问题的看法，应视为对该问题的建议。指导原则中“应该”的使用意味着建议或推荐，而非要求。

## II. 背景

### A. 现行法规要求

在当前的美国法规下，未被批准上市的人用药品的使用需向监管机构提出 IND 申请。在 21CFR 312.22 和 312.23 中的 FDA 法规分别包含了 IND 申报的根本原则和内容与格式的一般要求。312.23 (a) (7) (i) 部分要求每一阶段临床研究的 IND 包含充分的 CMC 资料，以确保原料与制剂的正确鉴别、规格或含量、质量和纯度。提交的资料类型将取决于研究的阶段、人体研究的程度、研究周期、原料的性质与来源、及药物剂型。

随着药物临床研究的进行，申办者可与监管机构讨论应提交的 CMC 申报资料类型，以支持各期临床研究中的药物使用。如果合适的话，监管机构鼓励申办者在 III 期临床启动前或 III 期试验中会见 CMC 评价团队，来讨论可能影响 NDA 批准的问题和方案。当论证后，监管机构会准允特定的 CMC 会议（见 CDER 指导原则 *人用药品和生物制品 IND 会议：化学、生产和控制资料*）。

### B. 一般原则

本指导原则提供关于 CMC 安全性资料和支持 II、III 期研究应提交的有限的确证资料的建议，本指导原则的范围涵盖不同类型的原料药和制剂。因此，每个建议可能不适用于某一特殊的原料药或制剂。CMC 安全性资料的确证资料应分别在资料修正（21CFR 312.31）和年度报告（21CFR 312.33）中提交。

依据§312.33，年度报告需在药物开发过程中提交。关于 CMC 资料，每个 IND 年度报告应包含前一年（即受试者报告周期）资料修正中提交的 CMC 安全性资料综述，可能的话并包含确证资料。年度报告也应包含 IND 确证资料的更新或

对之前提交资料的纠正，这些纠正由于变化不够大而不足以提交资料修正。

FDA 建议申办者仔细地记录药物开发计划。即使 IND 研究中未被要求提交该部分资料，然而更为详实的资料常用于确认 IND 研究中得到的数据与拟上市产品的相关性，并用于支持与 NDA 有关的事项（如：过程控制、质量标准的论证）。

### 1. CMC 安全性资料

应提交 CMC 安全性资料以支持药物的安全使用。FDA 审评安全性资料以决定是否中止 IND 临床研究。年度报告中应包括受试者报告周期内提交的 CMC 安全性资料综述。

资料修正中应提交本指导中推荐的如下 CMC 安全性资料，及申办者获得的有关药物安全使用的任何其它 CMC 资料：

- 应在 II 期试验启动前提交 III（II 期研究）部分中指定的 CMC 安全性资料。  
该资料可在 I 期试验中或 II 期试验启动前提交。
- 应在 III 期试验启动前提交 IV（III 期研究）部分中指定的 CMC 安全性资料。  
该资料可在 I 期、II 期试验中或 III 期试验启动前提交。
- 当获得有关药物安全使用的新资料，或之前提交的 CMC 安全性资料有改变时，该资料应在 IND 临床试验中以资料修正来提交。

FDA 建议申办者仔细评价临床开发各阶段的原料药和制剂生产过程或制剂处方的变化，以确定这些变化是否会直接或间接地影响药物的安全性。对于潜在影响制剂安全性的重要变化（见以下举例），应提交补充修订资料，描述所发生的变化并包含详细充分的有关资料，以便充分审评和评价。适当的时候，该资料应包含生产工艺变更前后制备原料药和/或制剂的实验数据，以评价制剂的等效性、质量和安全性。另外，当原料药和制剂的实验分析数据表明变更前后生产的药物无可比性，申办者在可能的情况下应进行附加的鉴定和/或桥接研究，以支持临床试验中所用药物的安全性和生物利用度，从而保证临床试验的质量。

I 期试验指导原则中确定的 CMC 安全性关注点，同样适用于 II 期和 III 期研究。

在 IND 过程中可能影响安全性的 CMC 改变包含（但不限于）如下变化：

- 生产原料药的合成路径

- 化学键形成步骤中的物料改变；
- 最后一步反应和/或结晶步骤所用溶剂的改变；
- 改变导致不同杂质的产生。
- 对于通过发酵生产或从天然原料（如植物、动物或人体）衍生的原料药质量产生影响的生产工艺。
- 对于通过发酵或天然原料生产的原料药，能直接或间接地影响病毒或杂质清除的生产工艺。
- 从一种生产方法（化学合成、发酵或由天然原料衍生）变为另一种生产方法。
- 对于由天然来源衍生来的原料药，其原材料（如：动植物，种属、使用部位）或原产国。
- 对于发酵生产的原料药，微生物种属和/或菌株。
- 质量标准的一些方面（见III.A.4， III.B.4， IV.A.4， 和IV.B.4 部分）。
- 原料药或制剂的灭菌方法。
- 给药途径。
- 制剂的组分和/或剂型。
- 能影响药物质量的制剂生产工艺。
- 能影响药物质量的制剂容器封闭系统（如：计量能力、剂量释放）。

## 2. 确证资料

确证资料用于评价临床研究中使用的原料药和制剂的质量，以保证临床研究产生可靠的和可解释的数据，并确证早期研究阶段<sup>4</sup>所用药物的质量和安全性。确证资料很少会影响药物的安全使用，但应提交确证资料以确保试验药物的合适的鉴别、规格或含量、质量和纯度（21 CFR 312.23 (a) (7) (i)）。

应在年度报告中提交确证资料。一般说来，确证资料应重点进行数据的总结与分析，而非泛泛地汇编数据。然而，也有一些例外要汇编数据（如稳定性数据）。偶尔，当评价研究的科学质量时，CDER 在必要的情况下可能要求更多详细的确证资料。

年度报告中提交的确证资料如下：

- III 部分（II 期研究）中指明无需提交的在 I 期试验中形成的确证资料，应在 II 期研究启动后的首个年度报告中提交。然而，申办者可以选择在 I 期研

究的年度报告中提交。

- III部分（II期研究）中指定的II期试验中产生的确证资料，应在资料获得后的下一个年度报告中提交。III部分中指定的确证资料无需在II期临床试验启动前提交。
- IV部分（III期研究）中指明无需提交的早在I期和II期试验中形成的确证资料，在III期研究启动后的首个年度报告中提交。然而，申办者可以选择在I期和II期研究中的年度报告中提交。
- IV（III期研究）部分中指定的III期试验中形成的确证资料，应在资料获得后的下一个年度报告中提交。在III期临床试验启动前，无需提交IV部分中指定的确证资料。

### III. II期临床研究

提交的支持II期研究的CMC资料应着重于增加的CMC资料，以保证研究中入选病人的持续安全性。应提交确证资料，以保证临床研究产生可靠的和可解释的数据。在II期研究中或II期之前，以前提交的IND申请的CMC安全性资料可能已发生改变，因而必须按照21 CFR 312.31中的要求更新<sup>5</sup>。对于开发过程中IND申请的资料修正，重点在于报告可能影响安全性的显著变化。这些变化包含但不局限于II.B.1.部分中指定的变化。对于从II期临床研究开始的情况，应在II期试验启动前，依照I期指导原则与本部分的规定提交CMC安全性资料。除指定在年度报告中提交的特殊资料外（即确证资料），III.A和III.B部分推荐的资料是在II期试验启动前的资料修正中提交的CMC安全性资料，。III.A.5、6、7和III.B.5、6部分指出了可以在年度报告中提交的确证资料。

可能的话，申办者可以参考官方手册或其它FDA认可的标准（如AOAC国际方法手册），提交某些推荐的试验原料药和制剂的CMC资料（如一般方法、个论标准）<sup>6</sup>。可参考药品主控文档（DMFs），或参考其它取得持证者、申办者或申请人许可的INDs或NDAs，提供CMC资料以支持IND申请(21 CFR 312.23(b))。

---

<sup>4</sup> 虽然FDA对I期的审评会着重于评价I期研究的安全性，但FDA对II期和III期的审评会包括临床研究的科学质量评价、和研究能够产生满足上市批准法规标准的数据的可能性(21 CFR 312.22(a))。

## A. 原料药

### 1. 一般信息

2. 监管机构建议申办者提供对支持 I 期研究的原料药概述的更新，并更详细地描述复杂有机化合物（如紫杉醇、聚酮化合物）的化学结构与构像。这些资料有助于预测可能的代谢物结构。对于肽，化合物表征应包含氨基酸序列和有关的肽谱数据。对于 DNA 药物，如适合的话，表征应包含核酸序列、DNA 熔点和侧链修饰。

### 3. 生产

#### a. 生产厂

应报告 I 期临床研究中指定的原料药生产厂的增加、取消或改变。

#### b. 生产过程与工艺控制的描述

如适合的话应提供更新的合成或生产工艺流程图。该资料可以是一个概要描述。然而，流程图应涵盖化学结构和构架，包括起始物料、中间体（原位或分离后的）、及重要副产物（可行的话）的立体化学信息。应确定试剂、溶剂和辅助材料、设备（如发酵设备、色谱柱）及对监测和控制关键条件的条款。而且，如果生产步骤是合成或生产工艺独特或关键的步骤，应对其更详细地描述。例如，对于经发酵和由天然来源生产的原料药，虽不必注明发酵设备的厂家和型号，但对于确保与安全性有关的生产步骤的过程控制（如：病毒或杂质清除）应有清晰地描述。

基于安全性考虑，如果已引入了改变或修正，应对提供的支持 I 期研究的合成与生产过程（如发酵、纯化）的一般描述进行更新。除因天然来源原料药的生产步骤影响安全性（如：病毒或杂质清除）以外，无需对再处理程序和控制进行描述。

对于灭菌原料药，应提交对 I 期研究生产工艺的更新。II 期资料应包括原料药灭菌工艺的变化（如终端灭菌工艺变为无菌生产工艺）。此时无需提交有关灭菌工艺验证的资料。

---

<sup>5</sup> 指导原则III部分指定应提交对 I 期研究提供的 CMC 安全性资料的更新或改变。由于拟用于 II 期研究物料的改变，所以本陈述指有必要的更新。如果变化与 I 期研究药物有关，该变化应该已在 I 期研究中报告。

<sup>6</sup> 联邦食品、药品和化妆品法案(21 U.S.C. 321(j)的 201(j))部分对官方手册有定义。



### c. 原料控制

如果以前没有提交，则应提供拟用的起始原料结构。如有要求，应提交起始原料的来源、分析方法和检验结果。应提供任何新试剂、溶剂、辅助材料或生物原材料的清单。对于关键、复杂原料（如亲和基质偶联的单克隆抗体），应详细描述生产工艺和原料的可接受标准。

对于发酵原料或从植物、人体或动物提取的天然物质，下列资料会在 I 期试验中已提交：（1）起始原料或微生物菌株的产地（如：国家）、来源（如：胰腺）、分类（如：科、属、种、变种）；（2）如有关，外来试剂适当筛选程序的详细资料；（3）支持任何微生物、植物、人体或动物来源原料安全使用的资料（如：认证、筛选、试验）。应提交对 I 期申报资料的更新和支持人体或动物来源的原料安全性的新资料。

### d. 关键步骤与中间体的控制

申办者应尽可能提供用于 II 期的关键步骤与中间体控制的资料及暂定的可接受标准，以确保生产过程在预定点得以控制。虽然关键步骤和中间体的控制仍处于开发阶段，对于由发酵生产和天然原料（人体或动物）衍生而来的原料药，适当的话，应提供监测外来试剂的控制资料。

## 4. 表征

应提供合理支持原料药化学结构的证据。应得到粒径分布和其它物理性质（如：多晶形或固态形式）的数据，以便建立药物开发早、后期得到的数据间的相关性。适当时应提交粒径分布和/或物理性质的数据（如：吸入、混悬、修饰释药固体剂型）。

## 5. 原料药控制

质量标准中列出检验项目、分析方法和可接受标准（如数字限度、范围、或已描述检验项目的其它标准）。关键的质量属性包含但不限于鉴别、纯度、质量、效价或规格，及杂质。在临床研究过程中，申办者会建立暂定的可接受标准，可接受标准会基于多批原料药的分析数据及获得的新资料进一步修订。在药物开发过程中，分析技术或方法经常伴随临床研究而发展。在制定后来的可接受标准中，应建立药物开发早、后期所产生数据的相关性。

应报告暂定质量标准中的任何变化，包含暂定的可接受标准。变化包含

申办者原料药质量标准的变化，如有不同，还应包含制剂生产厂对原料药的接受检验。开始和质量标准有变化时，应提供代表性的临床试验药物批放行的检验结果和分析数据（如：红外光谱图、色谱图）。

应简要描述检验用并支持暂定可接受标准的分析方法（如高效液相色谱法），当发生需要更新简要描述的变化时，应报告这一变化。对于来自非 FDA 认可标准参考（如：官方手册、AOAC 国际方法手册）的分析方法，应该有分析方法和适当的验证数据的完整描述，并当要求时提交该资料。

如适合的话，应对新杂质（如：由于合成路径的改变）进行定性和定量研究并报告。此时，具备可用于评价杂质以支持 NDA（如：推荐的鉴定水平）的方法可能是不切实际的。应基于生产经验、稳定性数据和安全性考虑建立合适的限度。

## 6. 对照标准品或物质

当可获得认可的国家或国际标准品（如 WHO 的标准品）时，应参照国家或国际标准品对生产厂的标准物质和/或工作标准品进行合格检验。由于许多 INDs 是针对新分子化合物，所以不可能有国家或国际标准品。这种情况下，申办者应选择一批原料药用作参比物质，临床试验样品在批放行前对照该参比物质进行检验。最好，申办者在药物开发的起始阶段就建立工作标准品。本指导原则中工作标准品指在经过标准批放行检验后，被进一步表征的参比物质。资料修正中应提交建立工作标准品的方案。然而，可以在年度报告中报告建立工作标准品的检验结果。

当参比物质被完全表征后，其会成为生产厂的基准参比物质。生产厂可以对照基准参比物质继续建立新的合格的工作标准品。

## 7. 容器封闭系统

容器封闭系统是为容纳和保护原料药的包装组分的总称。年度报告中应提交容器封闭系统（也称为包装系统）的简单描述和任何后续的变化。

## 8. 稳定性

应提交支持 II 期临床研究的原料药的稳定性试验计划，包含试验项目、分析方法、可接受标准、每个项目的试验时间点、贮存条件和研究周期。

资料修正中应提供 I 期研究中未报告的 I 期临床研究中所用原料药的

稳定性数据。当获得 II 期临床研究中所用代表性原料的稳定性数据时，应在年度报告中提交。

如在生产 and 贮藏过程中原料药发生降解，在建立可接受标准和监控质量时，应考虑这些变化。由于许多原料药固有的复杂性，可能没有单一指示稳定性的方法或参数能够描绘原料药的所有稳定性特征，因而，生产厂应考虑开展能够监测原料药质量重要变化的指示稳定性的多种分析方法。特定原料药的性质将决定稳定性试验中包括哪些项目。由于影响因素试验为实时研究中指示稳定性的分析方法选择提供至关重要的信息，因此鼓励在药物开发的早期进行原料药的影响因素试验。

## **B. 制剂**

### *1. 制剂描述与组成*

应提供对 I 期研究中资料的变化（即：表列所有组分）。不管制剂生产所用的组分是否存在于终产品中，应通过组分名称和参考质量标准（如：美国药典（USP），国家处方集（NF））鉴别全部组分。应提供每个单位的定量组分（如：mg/ml, mg/片）。然而，无需报告生产中已清除和终产品中未出现的组分的定量值。

### *2. 生产*

#### *a. 生产厂*

应报告对 I 期研究中指定生产厂的增加、去除或改变。

#### *b. 批处方*

如果之前还没有提交，应提交代表性的批处方。无论组分是否出现在终产品中，应报告批处方中所有组分的定量资料。

#### *c. 生产过程和工艺控制的描述*

应提供更新的生产工艺流程图和简要的步骤描述。描述可着重于单元操作（如：混合），而非单元操作中的单个生产步骤。流程图或描述中无需提供以下信息：（1）使用的设备（如：V-混合器）；（2）包装与贴签过程；（3）控制，但不包括灭菌产品（注射剂、植入剂、眼科制剂）或非典型剂型（如：计量吸入、脂质体胶囊、植入剂、注射用微球）；（4）除非与安全性相关，再处理过程和控制的资料。当定性配方无改变时，对不同规格单位制剂的生

产可一并描述。

对于灭菌产品，应提交对 I 期研究中提交生产工艺的更新。II 期资料应包含药物灭菌工艺的变化（如：终端灭菌工艺变为无菌生产工艺），此时无需提交有关灭菌工艺验证的资料。

### 3. 辅料控制

对于药典辅料，如果相对 I 期辅料有改变，应提供参考的质量标准（如：USP, NF）。

对于非药典辅料，应提供包含检验项目、可接受标准和分析方法类型（如：HPLC）的质量标准。如有要求，应提交分析方法的完整描述。应简要描述这些辅料的生产和控制或提供适当的参考（如：DMF, NDA）。对于美国已批准上市的药品中未使用过的辅料（如：新辅料），应照原料药要求提交资料。

### 4. 制剂控制

应报告质量标准中增加或删除的物理化学检验项目（如：鉴别、含量测定、含量均匀度、降解产物、杂质、溶出度、粘度、粒径）、生物检验（如：效价）与微生物检验（如：无菌产品的无菌、热原或细菌内毒素，多剂量无菌与非无菌制剂的抑菌剂，非无菌制剂的微生物限度）。适当时（如：吸入、混悬、修饰释药固体剂型），应包含临床试验药物所用原料药的粒径分布和/或多晶形数据，以便能建立药物开发早后期产生的数据与体内药效的相关性。应报告接受标准的放宽或影响安全性的任何变化。起始和质量标准发生任何变化时，应提交代表性临床试验药物批放行的检验结果和分析数据（如：色谱图）。

应简要地描述检验用分析方法（如：HPLC），当发生需要更新简要描述的变化时，应报告发生的变化。对于来自非 FDA 认可的参考标准（如：官方手册、AOAC 国际方法手册）的分析方法，应获得分析方法的完整描述与适当的验证数据，如有要求应提交。

应提交有关降解方面的数据更新，以便能够进行安全性评价。

### 5. 容器包装系统

容器包装系统指容纳和保护药物的包装组分的总称。资料修正中应提供容器包装系统（也称作包装系统）的简要描述。当容器包装系统发生变化时，

如产品质量能有影响，资料修正中应提交有关资料，否则可在年度报告中报告变化。对于非典型释药系统（如：MDIs，一次性注射装置）可能会要求附加资料。

## 6. 稳定性

提交的支持 II 期临床研究的稳定性试验应列出试验项目、分析方法、可接受标准、每个项目的试验时间点、贮存条件和研究周期。研究周期应足够长以涵盖预期的临床研究周期。

资料修正中应提交 I 期研究中未报告的 I 期研究用药物的稳定性数据。如果以前还没有提交或处方/稀释剂发生改变时，应对重新配制后的产品进行稳定性研究并提交稳定性数据。当获得稳定性数据后，应在年度报告中提交 II 期研究所用代表性临床药物的稳定性数据。

如果生产或贮存过程中制剂发生降解，建立可接受标准和监测质量时应考虑此变化。由于许多剂型固有的复杂性，可能没有能够描述制剂全部稳定性特征的单一的指示稳定性的测定方法或参数，因此，生产厂应考虑开展检测制剂质量显著变化的指示稳定性的多种分析方法。特定制剂的性质将决定稳定性研究中包含哪些检验项目。

## IV. III期临床研究

III期临床研究中 CMC 伴随临床开发而继续发展。提交支持 III 期临床研究的 CMC 安全性资料，应着重于保证研究中入选病人的持续安全性。对于药物开发过程中 IND 申请的资料修正，重点在于报告可能影响安全性的显著变化。在 III 期试验中或 III 期试验前，之前提交的 IND 申请 CMC 安全性资料可能已发生变化，因应依照 §312.31 部分<sup>7</sup> 的要求进行更新。这些变化包含，但不限于，II.B.1. 部分中指定的变化。应在年度报告中提交确证资料，确保临床研究产生可靠的和可解释的数据。

申办者在可能的情况下可参考官方手册或其它 FDA 认可的标准（如：AOAC 国际方法手册）提交推荐的原料药或制剂的 CMC 资料（如：一般方法、专论标准）。在持有者、申办者或申请人的许可下，可通过引用参考 DMFs 或其它现有的 INDs 或 NDAs 来提交 CMC 资料，以支持 IND 申请（21 CFR 312.23(b)）。

III 期临床研究前申办者可能会与监管机构召开 II 期结束的会议，或在 III 期研

究中召开 II 期结束 CMC 专题会议。作为会议准备的一部分，通常会提供可作为有价值的 IND 资料修正的背景资料。背景资料会包括对已使用药材和/或在 III 期研究中拟用药材描述的更新，并结合最终的 NDA 预期战略来讨论业已进行的研究。

## A. 原料药

### 1. 基本信息

年度报告中应提供有关原料药物理、化学和生物特性的一般描述资料。如果以前没有提交，这些资料可以包括：(1) 中和当量；(2) 溶解性、分配系数、电离常数 (pKa) 和等电点；(3) 吸水性；(4) 热分析测得的晶体特性和形态学 (如：DSC, TGA)<sup>8</sup>，粉末 X 射线衍射和显微镜方法；(5) 粒径与表面积；(6) 熔点与沸点；(7) 旋光性；(8) 立体化学；(9) 如适用，生物活性。

### 2. 生产

#### a. 生产厂

资料修正中应列出全部与原料药生产相关的公司，包括生产和/或检验的委托厂家 (如：稳定性研究、质量控制放行检验)。

#### b. 生产过程与工艺控制的描述

当发生变化时，应在资料修正中提供更新的流程图。年度报告中应提供合成与生产过程的步骤描述，包括最终原料药的分离。描述中应包含的有关资料举例如下：(1) 批量 (范围)；(2) 试剂、溶剂和辅助物料的相对比例；(3) 工艺控制 (分析方法的简要描述) 与一般操作条件 (温度、湿度)；(4) 关键步骤与中间体的控制；(5) 晶型的控制；(6) 任何新反应或复杂机制的参考文献。因发酵或天然来源原料药的生产步骤影响安全性 (如：病毒或杂质清除)，除此以外，年度报告中应描述再处理过程和有关控制。对发酵或天然来源原料药，资料修正中应提供新的或者更新的再处理资料。

---

<sup>7</sup> IV 部分中，指导原则指出应提交对 I 期和 II 期 CMC 安全性资料的更新或改变。由于拟用于 III 期研究的材料正进行改变，本声明指有必要的更新。如果改变与 I 期和 II 期研究中所用材料的有关，如有必要，该变化应在这些研究期间已被报告。

<sup>8</sup> 差示扫描量热法 (DSC) 和热重分析 (TGA)。

对于无菌原料药，资料修正中应提供对 I 期和 II 期研究资料的更新。更新资料应包含原料药灭菌工艺的变化描述（如：终端灭菌工艺变为无菌生产工艺）。此时无需提交有关灭菌工艺验证的资料，但应在 NDA 时提交灭菌工艺验证资料（见 FDA 指导原则 *人用与兽用药品申请中灭菌验证的申报资料*）。

#### c. 原料控制

资料修正中除提供 I 期和 II 期试验的资料，还应提供评价起始原料质量的分析方法与可接受标准，而且，资料修正中应列出新试剂、溶剂、辅助物料或生物原材料。对于关键、复杂的原料（如：亲和基质偶联的单克隆抗体），资料修正中应提交对生产工艺的描述和可接受标准的变化。

年度报告中，应表格列出全部试剂、溶剂和催化剂，包括：（1）每种用过原料的质量标准参考；（2）接受原料时进行的鉴别检验。当必要时，年度报告中应列出特殊试剂（如：动力学拆分试剂、血清、酶或蛋白）更全面的检验项目与可接受标准。

资料修正中应提交如下资料：（1）对 I 期和 II 期中提交的有关发酵产品、或从植物、人体或动物提取的天然物质资料的更新；（2）提供支持人体或动物来源原料安全性的新资料。

#### d. 关键步骤与中间体的控制

资料修正中应描述合成或生产工艺中确保反应完全、鉴别、纯度或适当的细胞生长关键步骤的控制，以及对在 II 期研究中已报告的关键控制的变化。对于发酵和天然来源原料药，应清晰地描述对安全性有关的生产步骤（如：病毒或杂质清除）的变化。对于发酵和天然来源原料药，适当的话应提供对外来试剂监控的变化。

对于分离后中间体的控制，年度报告中应描述分析方法和暂行的可接受标准。暂行的可接受标准在研发过程可提供灵活性，但其应满足质量控制的主要目的。可以简要描述分析方法，如被要求，应提交适当的验证资料。

### 3. 表征

资料修正中应提交对之前递交的 II 期资料的更新。资料修正应包括支持结构解析与表征的依据，增强 II 期中已提交的资料。结构确证的资料可包括元素分析、构象分析、分子量测定、IR、NMR(<sup>1</sup>H & <sup>13</sup>C)、UV、MS 谱图，

旋光性，如有之前未提交的 X-ray 单晶衍射数据<sup>9</sup>。

资料修正中也应提交用于基准标准物质表征的分析方法（见IV.A.5）。

#### 4. 原料药控制

资料修正中应列出已用于原料药的全部检验项目（如：性状、鉴别、含量测定、杂质、残留溶剂）和暂行可接受标准。应提供申办者的检验清单，如有不同，还应提供制剂生产厂的检验清单。起始与质量标准发生变化时，资料修正中应提交代表性临床试验使用物料的批放行检验结果与分析数据（如：红外光谱、色谱）。

年度报告中应提交分析方法的资料。应提交的分析方法的概要描述应包含：官方手册、其它 FDA 认可的参考标准的引用，或申办者的标准检验规程编号（如适当的话）。对于来自非 FDA 认可的参考标准（如：官方手册、AOAC 国际方法手册）的分析方法，应描述分析方法并提交适当的验证资料。

适合的话，应对新杂质（如：由于合成路径改变）进行鉴定、定性、定量并报告。在药物开发的这个阶段，具备可用于支持 NDA（如：推荐的鉴定水平）的评价杂质方法可能是不现实的。应基于生产经验、稳定性数据和安全性考虑建立适当的杂质限度。

对于可能支持微生物生长的非无菌产品，如以前未提交，应建立适当的微生物限度。资料修正中应就这些限度或对以前已报告限度的改变进行报告。

#### 5. 标准品或物质

如果国家或国际标准品还不可获得，申办者应在III期研究中建立自己的基准参比物质。生产厂可继续使用II期研究的工作标准品或建立新的工作标准品用于批放行。如果不同于试验原料药，资料修正中应描述基准参比物质和/或工作标准品的合成与纯化。年度报告中应提交对照参比物质标化的使工作标准品合格的分析方法和结果。

当有合适的已认可的国家或国际标准品时，应对照国家或国际标准品对生产厂的参比物质和/或工作标准品进行标化，并在年度报告中提交标化结果。

---

<sup>9</sup> 红外光谱法（IR），核磁共振光谱法（NMR），紫外光谱法（UV）和质谱法（MS）。



## 6. 容器封闭系统

年度报告中应描述用于运输和/或贮存原料药的容器封闭系统的任何变化。

## 7. 稳定性

资料修正中应提交对 II 期（见 III.A.7 部分）研究中原料药稳定性试验的变化。而且，如之前 II 期试验中未提交，应对稳定性试验进行更新以包括影响因素试验和加速试验。稳定性研究可使用模拟运输和/或贮存原料药的容器封闭系统。应确定并描述原料药稳定性试验的特有项目（即 IV.A.4 部分未包含的试验项目）。

资料修正中应提交 II 期研究中未报告的 II 期研究用原料的稳定性数据。在获得数据后，年度报告中应以表格形式报告 III 期研究所用的代表原料的稳定性数据。提交的稳定性资料应包括原料药的批号、生产厂、生产地点和生产日期。

如果先前没有进行，III 期研究中应进行影响因素试验，以证实原料药的内在稳定性、潜在的降解途径及拟用的分析方法的能力与适用性。影响因素试验应评价原料药在不同 pH 溶液中、有氧气和光照条件、和高温高湿条件下的稳定性。这些在单批原料药上进行的一次性影响因素试验不能被认为是正式稳定性试验的一部分。应在年度报告中总结并提交试验结果。

为确保产生可适用于 NDA 阶段的稳定性数据，应发展用于正式稳定性研究的稳定性研究方案<sup>10</sup>。如果可能的话，应参考 IND 原料药质量标准或官方手册中的分析方法。应确定并描述稳定性方案中特有的试验项目。如能在 III 期研究前或 III 期研究中的资料修正中提交稳定性试验方案并在 II 期结束会议上讨论，将会很有帮助。

## B. 制剂

### 1. 制剂描述与组成

如果与 I 期和/或 II 期研究中报告的组分和组成不同，申办者应在资料修正中提供有关组分和组成的更新资料。通过装置释药的某些制剂（如：MDIs, 干粉吸入剂（DPIs），和鼻喷雾剂）的配方应与拟上市药品相似。

### 2. 生产

#### a. 生产厂

资料修正中应列出所有与制剂生产有关的公司,包括任何生产和/或检验的委托厂家(如:稳定性研究、包装标签、质量控制放行检验)。

#### b. 批处方

如果不同于 I 期和/或 II 期研究的处方,申办者应在资料修正中提供更新的代表性批处方。

#### c. 生产过程流程与工艺控制的描述

应提供制剂生产方法的变化。资料修正中应提供(不包含包装标签)更新的生产工艺流程图和描述。描述应指明物料如何处理和具备一般性以允许开发中的弹性。如果适合的话,资料修正中应描述再处理方法和相关的控制。年度报告中应提交临床样品包装标签过程的简单描述。

对于无菌产品,资料修正中应提交对 I 期和 II 期资料的更新。更新资料应包含描述制剂灭菌工艺的改变(如:终端灭菌工艺变为无菌生产工艺),此时无需提交有关灭菌工艺验证的资料,而在 NDA 提交该验证资料(见 FDA 工业指导原则 *人用与兽用药物申请中灭菌工艺验证的申报资料*)。

### 3. 辅料控制

资料修正中应提交对之前提供的药典辅料资料的更新。某些情况下,应提出进行药典指定的试验以外的其它有用试验(如:功能性)。

对于非药典辅料,资料修正中应提供表征、生产、控制、分析方法和可接受标准的更新和完整描述。或者,提供可参阅 DMF 的授权。对于美国已批准上市药品中尚未使用的辅料(如:新辅料),应按照新原料药的要求提交资料。

### 4. 制剂的控制

资料修正中应详细列出制剂所有检验项目和暂定的可接受标准。起始和质量标准发生变化时,应在资料修正中提供代表性的临床试验用药物批放行的检验结果和分析数据(如:色谱图)的总结表。适当时(如:吸入、混悬、修饰释药固体剂型),应包括临床试验用药物的原料药的粒径分布和/或多态性数据,以便建立药物开发早晚期产生的数据与体内药效的关系。

---

<sup>10</sup> 申请人应参考即将发布的指导原则: *原料药与制剂稳定性试验指导原则*, 在定稿后可获取正式稳定性研究的稳定性方案的信息。监管机构于 1998 年 6 月(63 FR 31224)提供了本指导原则的草拟版。

年度报告中应提供所用分析方法的概要描述, 包含官方手册和其它 FDA 认可的参考标准的引用、或适当时申办者的标准检验方法编号。对于来自非 FDA 认可的参考标准(如: 官方手册、AOAC 国际方法手册)的分析方法, 应描述分析方法并提交适当的验证资料。

资料修正中应提供有关降解的数据更新, 以便能够评估安全性。适当时, 应鉴定、定性、定量并报告降解产物。在药物开发的这个时间点建立支持 NDA 降解产物的评价方法可能是不现实的。应基于生产经验、稳定性数据和安全性考虑建立合适的限度。

对于在多剂量包装容器的无菌产品或非无菌产品, 资料修正中应提供引用 USP 中的防腐剂有效测试 (APET)、或等同试验的描述与有关的验证资料。这些实验应在药物防腐剂的最低指定浓度下, 在放行或有效期结束时(选较短者)进行基于对接种微生物的抑制效果评价抑菌系统的效力。

应建立口服速释剂型(如: 片剂、胶囊、混悬剂)的溶出度实验和缓释剂型(如: 缓释片剂、胶囊、混悬剂、透皮药物释放系统)的药物释放实验计划。药物的溶出度或释药特征, 尤其是介质的选择, 一般应基于原料的 pH 溶解性和 pKa。溶出度或药物释放应在生理相关的介质中、适当的转速(如: 篮法 50 或 100 rpm, 桨法 50 rpm)下进行。通过考虑临床、生物利用度和生物等效性样品及与有关稳定性试验样品的溶出或药物释放试验的结果(如临床研究处方相对上市处方), III期研究的溶出度或药物释放实验计划应带来对方法学和建议的可接受标准共性的支持。总体目的在于建立体外溶出或药物释放可接受标准, 以确保 NDA 批准后不同批次之间、不同单位制剂的一致性。鼓励申办者在主要稳定性研究开始前, 关于装置、介质、转速、和取样时间点的选择取得监管机构的同意。与监管机构的讨论(如: II期结束会议)也可包含建立体内体外相关性 (IVIVC) 及使用生物药剂学分类系统 (BCS) 描述原料药特性的计划。

## 5. 容器封闭系统

如与 II 期研究中报告的不同, 应在资料修正中提交对容器封闭系统描述的更新。当 III 期研究中容器封闭系统发生变化时, 如果对产品质量有影响, 资料修正中应提交相应资料。否则, 可在年度报告中报告变化。

对于有药典标准的包装材料（如：玻璃、聚乙烯容器），应声明容器符合相应的药典标准。如果申办者参考引用III型 DMF 中的资料，应提供 DMF 持有者的授权信。对于非典型的释药系统（如：MDIs，一次性注射器械）可能要求额外的资料。通过装置释药的某些药物的容器封闭系统应与拟上市产品的容器封闭系统相似。如果有任何问题，申办者可以咨询相应的 CMC 审评团队给予指导。

## 6. 稳定性

稳定性试验应设计用于监测整个临床研究期间药物的化学、物理、生物学或微生物学（如果适用）的稳定性。资料修正中应提供对 II 期研究（见 III.B.7）中描述的药物稳定性试验的变化。资料修正中应简单描述稳定性试验（如：长期与加速试验）研究的每种属性，证实有适当的控制和贮藏条件可保证临床试验药物的质量。而且，应充分解释并描述药物稳定性试验中特有检验项目（即：IV.B.4B 部分未包含的项目）。

资料修正中应提交在 II 期研究中未报告的 II 期研究所用药物的任何稳定性数据。获得稳定性数据后，应在年度报告中以表格形式提交 III 期研究中所用代表性药物的稳定性数据。提交的资料应包含制剂的批号、生产地点、生产日期和制剂生产所用原料药的有关资料（如：批号、生产厂）。应报告每个实验的分析结果。如适用的话，在年度报告中提供代表性图谱。

对于某些药物，有必要通过一次性的影响因素试验来评估潜在的物理特征变化（如：相分离、沉淀、凝集、粒径分布的变化）和/或化学特征变化（如：组分的降解和/或相互作用）。稳定性研究可包括评价高温、高湿、氧化、光解和/或热循环的影响。应在年度报告中提交有关数据。

为确保 NDA 阶段得到适当的稳定性数据，应研究制订用于正式稳定性研究的稳定性方案<sup>11</sup>。如果可能，分析方法应参考 IND 中制剂控制部分或官方手册。应确定并描述稳定性方案中特有试验项目。如果在 III 期研究前或 III 期研究中的资料修正中提交稳定性方案，并在 II 期结束会议上讨论此方案，这会对于稳定性方案尤其是含交叉和矩阵试验方法的方案很有帮助。

---

<sup>11</sup> 申请人应参考即将发布的原料药与制剂稳定性试验指导原则，在定稿后可获取正式稳定性研究的稳定性方案的信息。监管机构于 1998 年 6 月发布了本指导原则的草拟版。（63 FR 31224）

## V. 安慰剂

应对 I 期试验中提交的安慰剂成分、生产和控制的简单概述进行更新，或如果安慰剂是首次使用应提交 II 期和/或 III 期中的安慰剂成分、生产和控制的简单概述。资料修正中应提交或更新该资料。当临床试验中使用安慰剂时，应检验安慰剂以证实安慰剂不含原料药。年度报告中应提交安慰剂的检验结果。

## VI. 标签

II 期和 III 期研究中的资料修正应提交对 I 期提供的资料进行更新。

## VII. 环境评估

II 期和 III 期研究的资料修正中应包括对已递交资料的更新及对之前明确除外声明是否改变的更新（见 FDA 工业指导原则 *人用药品和生物制品申请的环境评估*）。