

附件

新药 I 期临床试验申请技术指南

一、前言

为帮助新药注册申请人（药品企业、科研机构和科研人员）申请I期临床试验，提高新药研发与审评效率，保护受试者安全与权益，保证临床试验质量，特发布本技术指南。

本指南阐述了新药在我国开展首次临床试验时需要向国家食品药品监督管理局药品审评中心（以下简称药审中心）提供的信息。

本指南的目的是：明确新药I期临床试验的技术要求，提高I期临床试验申报资料的质量；通过规范I期临床试验资料的数据要求，缩短新药研发周期，加快新药上市进程。

本指南适用于创新药和改良型新药，包括化学药品和治疗用生物制品（细胞和基因治疗产品除外）。

二、咨询与沟通交流

如果申请人在研发及申请临床试验过程中有疑问，可通过药审中心网站查询相关指导原则，也可以按照相关规范通过药审中心网站“申请人之窗”就相关问题进行咨询。

递交新药临床试验申请前，申请人可按照《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》所规定的方法与工作程序，申请与药审中心召开临床试验申请前会议。

申请人与药审中心间的沟通有助于提高临床试验申请的质量，加快后续研究与审评的进程。

三、I 期临床试验申请的技术要求

（一）资料格式及内容

I 期临床试验申请的申报资料应以纸质资料和电子资料方式提交，电子资料可以 CD 的形式送交。格式和内容可参照研究人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）通用技术文件（CTD）的要求整理提交。

（二）介绍性说明和总体研究计划

介绍性说明应包括新药的名称、所有的活性成分、药理作用类别、结构式（如果已知）、剂型、制剂处方、给药途径、临床试验目的等。如果有所研究药物用于临床的经验，应提供简短概述，包括在其他国家的研究和上市的经验；若没有，标题下写“无”。

总体研究计划应总结申请临床试验方案的设计依据，主要为拟定的适应症、受试者人群、受试者数量、给药方案（剂量、给药间隔、给药持续时间等）、药物安全性评价方法、风险控制计划等，根据已有信息预期的任何安全性（重要的已确定风险、重要的潜在风险、重要的缺失的资料等）的风险论证。

（三）研究者手册

研究者手册是有关试验药物在进行人体研究时已有的药学、非临床与临床研究（如有）资料总结，旨在为临床研究者提供所研究药物的信息，以保证受试者安全。

当有新的重要信息时，申请人应及时更新研究者手册，使其包括对研究药物的所有重要研究信息的总结。更新的研究者手册应及时报送药审中心。研究者手册的格式和内容可参照 ICH E6 有关章节撰写。

研究者手册应包括如下内容：

1. 封面页：包括药物名称，注册申请人名称，完稿或更新日期以及版本号；

2. 目录：列出所有的一级标题、二级标题以及相应的页码；

3. 保密声明；

4. 概述：介绍药物种类，拟定适应症及药理特征；

5. 新药名称与理化性质：简要说明药物的名称、化学名（如有）、分子量、分子式、结构式（如有）、理化特性、剂型、根据已有的稳定性数据拟定的临时效期、保存条件、使用注意事项等；

6. 非临床研究结果

6.1 药理作用：应包括已完成的用于提示药效的非临床试验结果。

6.2 毒理研究：分项列出安全药理学试验、单次给药毒性试验、重复给药毒性试验、遗传毒性试验、生殖毒性试验、致癌试验以及其他毒性试验。如果有些研究还没有进行或不需要进行，需要说明理由和依据。

6.3 非临床药代动力学研究：应包括药物的吸收、分布、代谢及排泄（ADME）如果有些研究还没有进行或不需要进行，需要说明理由和依据。

7. 已有临床研究或使用资料（如有）：应包括国内或国外现有的所有临床试验信息及文献资料。

7.1 人体药物代谢动力学

7.2 有效性

7.3 安全性

7.4 上市情况

8. 其他

若尚未有新药使用信息，应基于对已有的非临床和临床研究结果的总结，提供申请人认为相关的信息：可能包括特殊人群、安全性信息、警告及注意事项、风险控制计划、药物相互作用、药物过量等。

9. 参考文献

（四）临床试验方案

临床试验方案应包含下列信息：

1. 研究背景，简述药物的适应症情况，简述药物已有的临床有效性及安全性资料（如有）；

2. 试验目的；

3. 预计参加的受试者数量；

4. 入选标准和排除标准描述；

5. 给药计划描述，包括持续时间、起始剂量、剂量递增方案和终止条件、给药方案并描述首剂量确定依据和方法；

6. 检测指标、对受试者安全性评价至关重要的相关试验详细信息，如受试者生命体征和必要的血液生化监测；

7. 中止研究的毒性判定原则和试验暂停标准。

（五）药学研究信息

新药的药学研究随着药物研究进展不断深入，在不同研究阶段有不同的研究目的。对于新药申请 I 期临床研究的药学研究资料，应遵循药物研发的规律，重点关注对计划研究的受试者安全性相关的药学研究信息（如基于现有知识对杂质谱的解析，有关物质检查专属性、灵敏度的方法学验证，潜在遗传毒性杂质分析和控制，生物新药的免疫原性和免疫毒性等）。

根据药学部分所提供的信息，当对安全性问题产生担忧或数据不足以进行安全性评价时，应暂缓临床试验。产生担忧的原因可能包括但不限于以下情形：

（1）新药化学结构或制剂辅料具有已知毒性或极可能具有毒性；

（2）在计划实施的整个 I 期临床试验项目期间，新药不能保持稳定性；

（3）新药的杂质特征显示具有潜在毒性，或者新药中含量在鉴定限以上的杂质未进行充分鉴定且未对其潜在的毒性进行评估；

（4）存在动物源性成分的生物安全性问题；

（5）主细胞库或工作细胞库未经过充分鉴定。

申请人应分析已有药学研究信息是否显示潜在的人体风

险，并对这些潜在的风险进行讨论，阐述为控制或监测该风险所计划采取的措施。

对于具有生物毒性、带有放射性核素等的新药，或涉及生物安全性风险的新药，应按照国家通用的相关技术指导原则提供相关研究资料、研究计划及风险控制措施。

1. 化学药品药学研究信息

新药申请人应对动物研究用样品及拟进行人体试验用样品进行分析比较（可列表说明），如有差异需讨论差异可能对临床安全性造成的影响，从而为后续的人体试验提供安全性方面的支持。

对申请 I 期临床研究的化学药品需要提供下列药学研究资料，同时，按照附件表格总结整理和提供化学药品 I 期临床试验申请药学研究信息汇总表并电子提交。

1.1 原料药信息

1.1.1 生产厂商

应递交原料药生产厂商（包括生产、检验）的完整地址。

1.1.2 制备工艺

应提供原料药制备工艺资料，包括反应流程图，注明工艺中使用的试剂、溶剂和催化剂等。对于采用发酵工艺、提取工艺制备以及多肽、小分子核酸药物等，需要提供更多的制备工艺信息。对于无菌原料药需提供灭菌/除菌工艺和无菌保证措施。

1.1.3 结构确证

应提供结构确证使用的方法、图谱及简要的结构解析总结。

1.1.4 理化性质

应列出已研究的可能与制剂性能相关的原料药的晶型、溶解度、渗透性、粒度等关键理化特性。

如可能，列明不同介质（如不同 pH）中的具体溶解度数据。

1.1.5 质量控制

应提供初步的质量标准，说明检查项目、可接受的限度、分析方法，提供代表性图谱。在药品开发初期，不需要提交全面完整的分析方法验证资料，但至少应提供方法的专属性、灵敏度等关键验证信息。

应提供样品检验报告书。提供关键研究批次（如用于安全性研究、稳定性研究、临床研究等）的批分析数据。

应提供初步的杂质谱分析结果、潜在遗传毒性杂质控制策略和分析信息。可参照ICH M7指南研究并提交报告。

1.1.6 稳定性

应提供原料药稳定性研究资料，列明采用的分析方法，可用列表形式递交代表性样品的初步数据及其他支持性稳定性研究数据，应提供关键项目的代表性图谱。稳定性数据应能支持新药的理化参数在计划的临床研究期间符合要求，如果计划的试验周期极短，可提供有限的支持性稳定性数据。在确保临床试验期间药物的稳定性的基础上，逐步积累稳定性数据，支持进一步的临床开发。

1.1.7 包装及贮存

应列明的直接接触包装材料及贮存条件。

1.2 制剂信息

1.2.1 剂型及产品组成

应列表说明制剂的处方组成及用量，对于制剂工艺中使用但最终去除的组分也应列出。制剂中的辅料应符合药用要求；对于国内外制剂中尚未使用过的全新辅料，应进行关联申报。

1.2.2 生产厂商名称与地址

应递交临床试验用制剂生产厂商（包括生产、包装、检验）的完整地址。

1.2.3 生产工艺和工艺控制

应提供生产工艺信息，包括工艺流程图。对于无菌制剂应提供灭菌工艺和无菌保证措施；非常规工艺制剂应提供较详细的工艺描述。

1.2.4 质量控制

应提供初步的质量标准。说明检查项目可接受的限度、分析方法、代表性图谱。杂质报告方式可参照ICHQ3A和Q3B 应根据剂型、产品特点等设置适宜的质控项目和分析方法。对于以积累数据为目的，但不作为制剂放行条件的检测项目，应予以注明。

在药品开发初期，不需要提交全面完整的分析方法验证资料，但至少应提供方法的专属性、灵敏度等关键项目的验证信息

。

提供关键研究批次（如用于安全性研究、稳定性研究、临床研究等）的检验报告书。应提供制剂降解途径、降解产物的初步研究结果。可参照ICH Q3B

1.2.5 稳定性

应提供制剂稳定性研究资料，列明采用的分析方法，可用列表形式提交代表性样品（如动物药理毒理学研究样品、拟用于临床试验的样品）的初步数据及其他支持性稳定性研究资料，应提供关键项目的代表性图谱。稳定性数据应能支持制剂的理化参数在计划的临床研究期间符合要求，如果计划的试验周期极短，可提供有限的支持性稳定性数据。

1.2.6 包装和贮存条件

应列明直接接触包装材料的信息和贮存条件。

对于新材料、新结构、新用途的药包材，需提供信息并按照规定要求进行关联申报。

1.2.7 其他

对于临床需要进行配伍使用及有特殊使用要求的制剂应提供相关稳定性实验结果。

1.3 安慰剂信息

如临床试验方案中需使用安慰剂，应提供安慰剂的处方、生产工艺及生产厂的相关信息、质量控制和检验结果等研究资料。

2. 生物制品药学研究信息

对于拟定质量标准中低于药典控制基本要求，或者低于通用的技术指导原则要求的质控项目给予阐释说明；对于药学研究中发现并需要提请审评特别关注的疑难问题给予重点说明。

2.1 生产用原材料

2.1.1 应提供生产用起始材料的名称、来源、质量标准、安全性等信息，生产用起始材料应符合现行版《中华人民共和国药典》标准或《中华人民共和国药典》三部“生物制品生产用原材料及辅料质量控制规程”的相关要求，按照风险等级分级，提供相应的证明性文件和/或质控检测报告等。

2.1.2 工程细胞（菌）建立和鉴定

采用基因重组技术表达的蛋白，应提供氨基酸序列，如对目的基因进行改构或突变，申请人可结合对产品结构和功能的影响进行初步说明。提供表达载体的名称、来源、结构和遗传特性，应对重组表达载体进行结构确定。提供宿主细胞（菌）及构建的工程细胞（菌）的名称、来源、安全性、培养特性、生物学特性（基因型和表型）、传代历史（包括驯化过程）、检定结果等，说明是否曾进行基因操作引入外源基因序列。

2.1.3 种子库的建立、检定、保存及传代稳定性

应提供种子库的建立、检定、保存及传代稳定性的研究资料。

应参照中国药典、欧洲药典、美国药典等国际通用药典、国际通用的相关要求或其他国际通用标准

并提供种子库的检定报告，确保无内外源因子污染的风险。建立的种子库应能支持后续研发。

2.1.4 生产用其他原材料的来源及质量标准

应按照工艺流程，以表格形式列明生产中使用的其他原材料的名称、来源、质量标准、使用步骤等。生产用其他原材料也应符合现行版《中华人民共和国药典》标准或《中华人民共和国药典》三部“生物制品生产用原材料及辅料质量控制规程”的相关要求，按照风险等级分级，并提供相应的证明性文件和/或质控检测报告等。

2.2 原液

2.2.1 生产商

应提供原液生产厂商（包括生产、检验）的完整地址。

2.2.2 原液制备工艺和过程控制

应按工艺步骤提供流程图，标明工艺参数、生产规模、重要生产设备，应提供关键工艺步骤的技术条件与参数。对于纯化工艺、偶联工艺及其他特殊处理步骤等，应明确采用的技术条件与参数；对病毒灭活/去除关键工艺步骤进行验证。应提供关键工艺参数优化的研究资料。

2.2.3 原液制备工艺开发总结

应列表说明工艺开发中各批次原液的批量、生产时间、生产地点，以及对应的生产工艺、生产规模和样品用途（如质量研究、药理毒理研究、工艺稳定性、稳定性研究、对照品/参考品等），并提供检定结果。对

拟进行 I 期临床试验用样品进行质量可比性分析，从而为后续的人体试验提供安全性方面的支持。

2.3 制剂

2.3.1 生产商

应提供临床试验用样品制剂生产厂商的名称及地址。

2.3.2 剂型及制剂处方

应说明具体的剂型，并列表说明单位剂量产品的处方组成，阐述各成分在处方中的作用，执行的标准。如有过量加入的情况需给予说明。如附带专用溶剂，参照以上表格方式列出专用溶剂的处方。对于国内外制剂中尚未使用过的全新辅料，应进行关联申报。

2.3.3 制剂制备工艺和过程控制

2.3.3.1 批处方：以表格的方式列出临床试验用样品的批处方组成。

2.3.3.2 工艺流程图：应按工艺步骤提供流程图，标明工艺参数及生产设备。

2.3.4 制剂制备工艺开发总结

应列表说明工艺开发中各批次制剂的批量、生产时间、生产地点，以及对应的生产工艺、生产规模和样品用途（如质量研究、毒理研究、工艺稳定性、稳定性研究、对照品/参考品批等），并提供检定结果。列表说明还应包括动物毒理研究样品与拟进行

期临床试验用样品之间的药学可比性分析，从而为后续的人体试验提供安全性方面的支持。

2.4 质量研究和质量控制

2.4.1 质量研究

2.4.1.1 结构确证

在研发早期，应对样品进行初步结构确证，提交研究数据。完整的结构确证数据可在申报新药上市时提交，包括一级结构、二级结构和高级结构等。

应提供结构确证用样品的批号，如用到对照品，应说明对照品来源、批号、数量。

2.4.1.2 理化性质

参照相关指导原则提供产品明确的理化性质信息。

2.4.1.3 生物学活性

提供生物学活性测定方法及标准。

2.4.1.4 有关物质/杂质分析

包括起始原材料、产品相关物质与工艺相关物质，应有相应分析研究。对于涉及生物毒性、免疫原性的杂质，应提供敏感、特异的检测方法，拟定严格的控制要求。

2.4.2 质量控制

2.4.2.1 质量标准

应结合多批试制产品的检定数据分析确定原液及制剂的初步质量标准，以列表形式提供该阶段的质量标准，应包括检查项目、检查方法、限度标准。

至少应提供关键质量属性检测方法的专属性、灵敏度等关键

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/336052105024010235>