

罕见病用化学药物药学研究指导原则（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 8 月

目 录

一、概述	1
二、总体考虑	1
三、罕见病化学药物药学研究考量	2
（一）临床试验期间的药学考虑	2
（二）生产批量	3
（三）工艺验证	3
（四）稳定性研究	4
四、注册检验	5
五、沟通交流	5
六、参考文献	6

罕见病用化学药物药学研究指导原则

（征求意见稿）

一、概述

罕见病具有发病率/患病率低的重要特征，由于中国人口基数庞大，罕见病患者的绝对数量并不少，存在未被满足的临床需求，是重要的公共健康问题之一。因此加快推动罕见病药物的研发与上市进程，不仅是患者的迫切需求，更是药品监管机构和制药企业共同努力的目标。

本指导原则适用于已纳入我国罕见病药物管理的化学药品的上市申请。本指导原则将结合罕见病药物的研发特点，对罕见病化学药物药学研究提出建议，为科学开展和高效推进药学研究提供参考。

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。应用本指导原则时，还请同时参考国际人用药品注册技术协调会（ICH）相关指导原则和国内已发布的相关指导原则。

二、总体考虑

申请人作为罕见病药物研究开发和注册申报的责任主体，应充分考虑罕见病药物开发的特殊性（如通常涉及加快上市需求、生产批次少、生产批量小等），科学制定药学研究

23 计划，基于罕见病药物研发阶段的沟通需求提出药学沟通交
24 流申请。

25 罕见病药物的药学研究建议参考 ICH 等国际通行指导
26 原则，并符合现行药学研究技术要求，特别是对于涉及工艺
27 复杂和质控难度大的原料药（例如多肽、寡核苷酸、聚合物、
28 含多个手性中心、含发酵工艺或者天然来源等药物）、复杂制
29 剂（例如微球/微乳/脂质体、胶束、透皮制剂、吸入制剂、混
30 悬型注射剂等）和/或复杂药械组合产品等。

31 为鼓励和加速推动罕见病药物研发上市，在确保药品质
32 量可控的前提下，基于风险控制的理念，在生产批量、工艺
33 验证、稳定性数据提交、注册检验等方面可以进行特殊考量。

34 罕见病患者群体如涉及儿童，研发阶段申请人应考虑儿
35 童用药的特殊性，参考《儿童用药（化学药品）药学开发指
36 导原则（试行）》等指南开展相关药学研究。

37 三、罕见病化学药物药学研究考量

38 罕见病药物的研发应符合 ICH 等国际通行技术要求，保
39 证上市药品的安全有效和质量可控。基于罕见病药物的研发
40 特点开展。

41 （一） 临床试验期间的药学考虑

42 罕见病药物多采用药品加快上市注册程序，部分情形下
43 II 期临床试验可能作为关键临床试验。临床试验期间的药学
44 变更可能会引入质量风险，需全面审慎地评估变更引入的质

量风险并开展相关研究。申请人应充分考虑药学研究与临床
开发进程及上市申报计划相统一，科学制定药学研究计划。

建议申请人尽早制定合理的研究方案并及时实施。为最大
限度减少可能的研发延误，申请人可结合质量风险评估及
时进行生产工艺等变更研究，充分考虑变更对药物安全性和
有效性的影响。例如，在关键临床试验阶段前，建议申请人
确定原料药拟商业化合成路线（包括起始原料的指定应符合
ICH Q11 要求）、工艺和批量，确定制剂拟商业化处方工艺和
批量，完善原料药和制剂质量标准等。商业化规模样品关键
质量属性需与关键临床批次样品具有一致性。

如临床试验期间发生药学变更，申请人需参考《创新药
（化学药）临床试验期间药学变更技术指导原则（试行）》，
充分评估在药品开发阶段涉及原料药或制剂生产工艺、处方、
分析方法等变更风险，确认临床试验期间的变更是否会影响
药物的安全性和/或有效性，必要时可能需要额外的非临床研
究或临床研究进行桥接。

（二）生产批量

申请人可以根据罕见病药物特点以及未来商业化需求
拟定合适的制剂生产批量，如不符合常规制剂批量要求，建
议在关键临床前与药品监管机构沟通生产批量问题。建议原
料药生产批量至少满足一批商业化制剂生产需要。

（三）工艺验证

建议申请人参考 ICH Q7、ICH Q8、GMP 及其附录、《工艺验证检查指南》等相关要求，综合考虑先验知识、产品特性及工艺复杂程度、药品质量体系的稳健程度以及质量风险管理等因素开展工艺验证。

（1）基于质量风险管理原则确定验证的批次数量，通常在商业规模生产条件下至少进行连续三批样品的工艺验证；如果要使用其他验证批数，需要证明其合理性。

（2）通常采用原料药工艺验证批次用于制剂工艺验证批次生产。如申请人采用符合 GMP 条件的临床试验批次或开发批次原料药进行制剂工艺验证批次生产，建议基于质量风险管理的原则进行充分评估，证明所用原料药批次可以充分代表商业化生产工艺，并符合其预期的质量标准。

（四）稳定性研究

罕见病药物稳定性研究原则上应参考 ICH Q1 稳定性指导原则开展。申请人在对已积累的工艺和产品质量数据、稳定性数据进行充分评估的基础上，可与药品监管机构讨论确定稳定性研究数据提交计划。基于沟通讨论结果，在稳定性数据方面，可考虑采用具有科学合理支持性依据的数据（如先验知识和/或可桥接的同一处方工艺的研发/中试规模批次的的数据等）。申请人可在上市申请审评期间提交额外的稳定性数据，以满足获批时药品符合 ICH Q1 指导原则相关要求。建议全面汇总提交支持性稳定性资料，例如临床批次稳定性、

原料药本身的稳定性等，以支持稳定性结论。罕见病药物生产批次/批量少、积累数据有限，参照 ICH Q1 等稳定性指导原则要求提交上市后稳定性承诺及稳定性方案时，应科学拟定偏离方案时的处理措施。

四、注册检验

应根据《药品注册检验工作程序和技术要求规范（试行）》等相关检验规范要求开展注册检验。结合罕见病药物特点，罕见病用药品注册检验批次可由 3 批减为 1 批，每批次用量从全项检验用量的 3 倍减为 2 倍。

对于制剂涉及多个原料药生产商的情形，建议采用每个生产商的原料药各生产 1 批制剂开展注册检验。

五、沟通交流

建议申请人在罕见病药物研发过程中关键阶段（如关键临床试验前）或就关键问题（如起始原料指定、杂质控制研究、生产批量、临床试验期间变更、稳定性数据提交计划等）提出沟通交流，以推进罕见病药物药学研发进程。罕见病药物如采用药品加快上市注册程序，建议申请人尽早与药品监管机构沟通。

对于符合《药审中心加快创新药上市申请审评工作规范》适用范围的罕见病创新药，以及纳入优先审评审批程序的罕见病药物，申请人可按相关工作程序要求，基于沟通交流结果，在上市许可申请审评过程中进一步滚动提交资料。申请

111 人应在药品获批上市前确保已有药学研究资料能够充分证
112 明药品质量满足上市要求。

113 六、参考文献

114 1. 国务院办公厅。《国务院办公厅关于全面深化药品医
115 疗器械监管改革促进医药产业高质量发展的意见》。国办发
116 〔2024〕53 号

117 2. 国家药品监督管理局药品审评中心。《药审中心加快
118 创新药上市许可申请审评工作规范（试行）》。2023 年 3 月

119 3. 国家药品监督管理局。《药品上市许可优先审评审批
120 工作程序（试行）》。2020 年 7 月

121 4. 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心。《工艺
122 验证检查指南》。2025 年 4 月

123 5. 国家药品监督管理局药品审评中心。《创新药（化学
124 药）临床试验期间药学变更技术指导原则（试行）》。2021 年
125 3 月

126 6. 国家药品监督管理局药品审评中心。《化学仿制药注
127 册批生产规模的一般性要求（试行）》。2018 年 6 月

128 7. 国家药品监督管理局药品审评中心。《罕见疾病药物
129 临床研发技术指导原则》。2021 年 12 月

130 8. 国家药品监督管理局药品审评中心。《化学药品创新
131 药Ⅲ期临床试验前会议药学共性问题及相关技术要求(试
132 行)》。2023 年 3 月

- 133 9. 国家药品监督管理局药品审评中心。《境外已上市境
134 内未上市化学药品药学研究与评价技术要求（试行）》.2021
135 年 3 月
- 136 10. FDA. Rare Diseases Considerations for the
137 Development of Drugs and Biological Products Guidance for
138 Industry. Dec. 2023
- 139 11. FDA. MAPP 5015.13 Quality Assessment for Products
140 in Expedited Programs . Oct. 2022
- 141 12. FDA.Rare-Diseases-Early-Drug-Development-and-the -
142 Role-of-PreIND-Meetings. Oct. 2018
- 143 13. EMA. Toolbox guidance on scientific elements and
144 regulatory tools to support quality data packages for PRIME and
145 certain marketing authorisation applications targeting an unmet
146 medical need. 2022
- 147 14. EMA-FDA joint Q&As on Quality and GMP aspects of
148 PRIME/Breakthrough therapy applications. 2023