

氘代化学创新药药学研究技术指导原则

（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 9 月

目 录

一、概述.....	1
二、总体考虑.....	1
三、原料药	2
(一) 生产工艺研究	2
(二) 结构确证	2
(三) 质量研究与质量控制	3
(四) 稳定性研究	3
四、制剂.....	4
(一) 处方工艺研究	4
(二) 质量研究与质量控制	4
(三) 稳定性研究	4
五、参考文献.....	5

1 一、概述

2 氘代化学药物是指药物分子特定位点的一个或多个氢
3 原子（H）被氘原子（D）代替得到的化学药物。与碳-氢键
4 （C-H）相比，碳-氘键（C-D）的振动频率与基态能量更低，
5 键断裂所需的活化能更高。与非氘代药物相比，氘代药物的
6 药学研究与质量控制有特殊考虑。

7 本指导原则结合氘代化学创新药的特点和研究现状起
8 草，为此类药物的药学研究提供参考，重点讨论氘代相关的
9 研究与控制的关注点及一般原则。应用本指导原则时，请同
10 时参考国际人用药品注册技术要求协调会（ICH）相关指导
11 原则，按照创新药研发一般要求开展研究。

12 本指导原则适用于氘代化学创新药的药学研究，氘代化
13 学改良型新药的药学研究可参考本指导原则。

14 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知，不
15 具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原
16 则中的相关内容将不断完善与更新。

17 二、总体考虑

18 申请人应遵循化学创新药药学开发的基本原则，结合氘
19 代药物的结构特点，基于质量风险管理的理念，运用科学方
20 法进行氘代化学创新药的研究开发，围绕氘代相关的关键质
21 量属性的控制，合理设计生产工艺，研究确定有效的过程控
22 制措施，制定合理的控制策略。

如临床试验期间发生药学变更，申请人应参照《创新药（化学药）临床试验期间药学变更技术指导原则（试行）》，评估相关药学变更对氘代药物质量的影响，根据风险评估开展相关研究。

申请人可根据研究需要，在氘代化学创新药不同研发阶段就药学研究的相关问题与药品审评机构进行沟通交流。

三、原料药

（一）生产工艺研究

参照 ICH Q11 及问答文件，结合原料药的结构特点及氘代率和/或氘代产物比例（目标氘代位点完全氘代产物、未完全氘代产物、未氘代产物的百分比）控制的需要，选择合适的起始原料。对于含氘原子的物料，应结合物料的结构特点，选择合适的氘代率和/或氘代产物比例测定方法，基于原料药氘代率和/或氘代产物比例控制策略，制定物料的氘代率和/或氘代产物比例控制限度。

参照 ICH Q11 等指导原则开展原料药生产工艺研究，结合生产工艺对中间体及原料药氘代率和/或氘代产物比例影响的研究，制定合理的生产工艺参数；开展含氘原子中间体的氘代率和/或氘代产物研究，制定合理的控制策略。

（二）结构确证

参照《化学药物原料药制备和结构确证研究技术指导原则》等进行氘代药物的结构确证，需注意采用适宜的研究方

法，确证氘原子的取代位点与取代数量。根据研究需要，可考虑与未氘代药物开展对比研究。

（三）质量研究与质量控制

参照 ICH Q6A 等指导原则，除通常需要重点关注的质控项目（如有关物质、异构体、残留溶剂、晶型、粒度、含量测定等）外，还应重点关注氘代鉴别、氘代率和/或氘代产物比例的研究与控制。

1、氘代鉴别

常见的氘代药物鉴别方法包括红外光谱法、核磁共振谱法、质谱法等，结合原料药结构特点，选择能够有效鉴别氘代药物的专属性方法。

2、氘代率/氘代产物比例

常见的氘代率/氘代产物比例测定方法包括质谱法、核磁共振谱法等，结合原料药结构特点，选择适宜的测定方法。参照现行《中国药典》相关通则，结合原料药在特定方法下的特征（如质谱法的质荷比，核磁共振谱法的化学位移、峰裂分等），重点考察检测方法的专属性，结合控制限度进行方法学研究验证，应合理排除同分异构体、自然丰度同位素等对定量准确性的干扰，结合样品（含动物安全性试验样品和关键临床试验样品）氘代率和/或氘代产物比例检测结果，合理制定控制限度。

（四）稳定性研究

67 参照 ICH Q1 等指导原则，除常规研究项目外，还需关
68 注稳定性试验样品的氙代率和/或氙代产物比例变化，根据研
69 究结果选择合适的贮藏条件和包装材料。

70 四、制剂

71 （一）处方工艺研究

72 参照 ICH Q8 等指导原则，结合处方工艺对制剂中的原
73 料药氙代率和/或氙代产物比例影响的评估，必要时开展研究，
74 合理设计试验，选择适宜的辅料种类和用量，制定合理的生
75 产工艺和过程控制策略。

76 （二）质量研究与质量控制

77 参照 ICH Q6A 等指导原则，除通常需要重点关注的质控
78 项目（如有关物质、溶出度、含量测定等）外，还应重点关
79 注氙代鉴别、氙代率和/或氙代产物比例的研究。

80 参考原料药的氙代鉴别、氙代率/氙代产物比例测定方法，
81 开展制剂中的原料药氙代率和/或氙代产物比例研究，注意排
82 除辅料对检测的干扰。鉴别方法应选择能够有效鉴别氙代药
83 物的专属性方法。如制剂生产、贮藏期间氙代率和/或氙代产
84 物比例发生变化，需将氙代率和/或氙代产物比例订入制剂质
85 量标准，结合样品（含动物安全性试验样品和关键临床试验
86 样品）检测结果，合理制定控制限度。

87 （三）稳定性研究

88 参照 ICH Q1 等指导原则，除常规研究项目外，还需关

注稳定性试验样品的氙代率和/或氙代产物比例变化, 根据研究结果选择合适的贮藏条件和包装材料。

五、参考文献

[1] ICH Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances [EB/OL]. Oct 1999. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A%20Guideline.pdf>.

[2] ICH Q8(R2): Pharmaceutical Development [EB/OL]. Aug 2009. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>.

[3] ICH Q11: Development Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) [EB/OL]. May 2012. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q11%20Guideline.pdf>.

[4] ICH Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products [EB/OL]. Feb 2003. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>.

[5] ICH Q9(R1): Quality Risk Management [EB/OL]. Jan 2023. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2025_0115_0.pdf.

[6] ICH Q10: Pharmaceutical Quality System [EB/OL]. Jun 2008. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>

114 .

115 [7] US Food and Drug Administration. Guidance for
116 Industry: IND Meetings for Human Drugs and Biologics,
117 Chemistry, Manufacturing, and Controls Information [EB/OL].
118 May 2001. <https://www.fda.gov/media/70827/download>.

119 [8] US Food and Drug Administration. Guidance for
120 Industry: INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies Chemistry,
121 Manufacturing, and Controls Information [EB/OL]. May 2003.
122 <https://www.fda.gov/media/70822/download>.

123 [9] European Medicines Agency. Guideline on the
124 Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality
125 Documentation Concerning Investigational Medicinal Products
126 in Clinical Trials [EB/OL]. Jan 2022.
127 https://health.ec.europa.eu/document/download/257ad13a-c480-4c34-82df-1760ad1d5f68_en?filename=mp_eudralex_guideline-chemical_en_1.pdf.

130 [10] 国家食品药品监督管理总局.《新药 I 期临床试验申
131 请技术指南》 [EB/OL]. 2018 年 1 月. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20180125135801903.html>.

133 [11] 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品创新
134 药 I 期临床试验申请药学共性问题相关技术要求》 [EB/OL].
135 2020 年 11 月. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/5d0f31d6ffb631394fdfff23118be8b6>.

137 [12] 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品创新

药Ⅲ期临床试验前会议药学共性问题及相关技术要求（试行）》[EB/OL]. 2023 年 3 月. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/0e10aa6199f5386fa0f1e7f8dcb46165>.

[13] 国家食品药品监督管理总局.《创新药（化学药）Ⅲ期临床试验药学研究信息指南》[EB/OL]. 2018 年 3 月. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20180316163701804.html>.

[14] 国家药品监督管理局药品审评中心.《创新药（化学药）临床试验期间药学变更技术指导原则（试行）》[EB/OL]. 2021 年 3 月. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/4ea464fe427731bb7a0d37519cac64dc>.

[15] 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品创新药上市申请前会议药学共性问题及相关技术要求》[EB/OL]. 2021 年 11 月. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/f6cda2f7245b71a7264d2612349f82c6>.

[16] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].2025 版. 北京：中国医药科技出版社.

[17] GB/T 37750-2019 稳定同位素应用术语及产品命名规则[S].