

# 化学药品改良型新药临床试验 技术指导原则

2020年12月

# 目录

一、前言 .....	1
二、背景 .....	1
三、临床优势考虑.....	2
四、临床试验设计与评价.....	4
(一) 提高有效性.....	4
1.与被改良的已上市药品目标适应症相同 .....	4
2.与被改良的已上市药品目标适应症不同 .....	5
(二) 改善安全性.....	6
1.优化具有明确不良反应的 API 结构 .....	6
2.API 结构以外的改良途径 .....	8
(三) 提高依从性.....	8
(四) 其他 .....	9
五、小结.....	9

## 一、前言

改良型新药是在已知活性成分（Active Pharmaceutical Ingredient, API）的基础上，对其结构、剂型、处方工艺、给药途径、适应症等进行优化，具有明显临床优势的药品。与全新靶点和结构的创新药相比，改良型新药具有更多可以借鉴的已知活性成分药品的研究数据，可缩短临床研发的周期。随着制药工业技术的快速发展，改良型新药已成为当前新药研发的热点方向之一。

化学药品改良型新药（以下简称化药改良新药）是重要的改良型新药类型。现行《化学药品注册分类及申报资料要求》明确要求改良型新药应具备明确的临床优势，但目前我国尚无明确的技术指导原则阐述化药改良新药应具备的临床优势，以及如何通过临床试验证明其临床优势。且我国与国外部分监管机构对化药改良新药的临床相关技术要求也存在差异。为进一步明确我国改良新药的临床优势定义、鼓励我国改良新药的临床开发，制定本指导原则。因化药复方制剂与其他化药改良新药的临床开发考虑不同，本指导原则未涵盖复方制剂。

## 二、背景

改良型新药是对已知活性成分的上市药品进行优化，被改良药品的结合靶点、作用机制、药效学数据、人体药代动力学数据、有效性证据和安全性特征均较为明确。因此，化

药改良新药的临床研究可借鉴已上市药品的临床开发经验，立足于明确的临床需求——如现有已上市药品疗效待提高、毒性待改善或给药方式待优化等，进行优化。开展必要的临床试验，通常在临床试验中对临床优势进行概念验证，并最终确证。

本指导原则将阐述化药改良新药的临床优势，以及不同优势的化药改良新药的临床试验设计与评价原则，以期为化药改良新药临床研究提供技术指导和参考。本指导原则适用于拟在境内申报上市许可申请的化学药品改良型新药，包括境外已上市但境内未上市的化学药品改良型药品。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，随着科学试验的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则设计和实施研究时，还请同时参考药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）、国际人用药品注册技术协调会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内已发布的相关指导原则。

### **三、临床优势考虑**

临床优势即患者未被满足的临床需求。在目标适应症中，对比已有的标准治疗，新药或新的治疗手段可显著提高疗效；或在不降低疗效的同时，显著降低当前用药患者的不良反应或用药的相关风险，或显著提高患者用药依从性。化药改良

新药的临床优势也遵循上述原则。

化药改良新药的有效性优势可以表现在通过改良已上市药品，在境内已上市药品获批的适应症中提高有效性——如某抗肿瘤化药的改良型新药，通过剂型优化，其客观缓解率（objective response rate, ORR）显著提高并转化为生存获益，认为是明确的疗效优势；或者改良后药品用于境内已上市药品未获批的适应症，与该适应症的标准治疗相比，具有明显的临床获益，如果该适应症尚无标准治疗，通过安慰剂对照等试验确证化药改良新药的临床获益也是明确的疗效优势。

化药改良新药的安全性优势通常是与境内已上市药品对比，在不降低疗效、不增加新的重要安全性风险的前提下，取得了具有临床意义的安全性优势，如某降压药的改良型新药，通过结构修饰后其选择性更好，使得其在未降低血压控制、未增加远期心血管事件的前提下，显著改善了肾脏毒性；如某抗肿瘤化学药，通过改良处方工艺后，由静脉给药改为皮下给药，在不降低疗效的同时，显著改善了静脉给药的严重神经毒性。

化药改良新药依从性方面的优势是指改良后的新药更便于患者使用。例如对于需要长期皮下给药的患者，通过制剂技术的改良，使得人体药代动力学（pharmacokinetics, PK）特征变化，用药方案由原来每天一到两次注射改良为每周一

次注射，显著提高患者用药的依从性。依从性方面的优势，还有诸多利于患者用药的改良方向，需要在立题目的和依据基本确定的研发之初，基于患者的临床需求，与临床专家和药品审评中心共同讨论确定。

#### 四、临床试验设计与评价

提高有效性、改善安全性或依从性是化药改良新药的临床目标。根据目标不同，应分类阐述临床试验设计与评价考虑。化药改良新药可具有上述一种或多种优势，在研发设计中应依据主要优势综合考虑试验设计。

##### （一）提高有效性

提高有效性是化药改良型新药的重要目标，具有明确的临床意义。以提高现有药物有效性为目的的化药改良新药，其目标适应症应存在明确的提高疗效的临床需求，预期通过优化目标化合物结构（如更高的靶点选择性和更强的抑制活性）和/或优化制剂处方（如特殊制剂）等方式，提高疗效。

以提高疗效为目的化药改良型新药的临床开发通常包含以下两种路径：

##### 1. 与被改良的已上市药品目标适应症相同

当化药改良新药的临床目标为提高已上市药品的有效性时，原则应采用以境内已上市药品为对照、逐步证实优效的临床研发策略。

在开展临床试验前，应当在相对敏感的非临床药效学模

型中获得化药改良新药对比已有药品增效的证据，并具有增效的机制解释，如改良后提高了靶点结合力提高疗效、改变了药物 PK 特征和组织分布提高疗效，或改良脱靶毒性、进一步提高剂量后提高疗效等机制。

早期探索性试验中，可参照已上市药品的临床信息考虑化药改良新药的早期临床药理学探索。化药改良新药的用法用量可与已上市药品不同，如用法用量不同，应在早期剂量探索中重点关注用法用量，并探索具有疗效优势的用法用量。考虑历史对照可能存在的不确定性，推荐采用小样本、与已上市药品对照设计的试验探索其疗效优势。

如早期研究显示化药改良新药具有显著的有效性优势，即可考虑在已上市药品所获批的目标适应症中，开展随机、与境内已上市药品阳性对照、优效设计的 III 期确证性试验，以证实疗效的提高。需综合临床优势和风险获益比选择合适的统计分析方法，除非有充足的理由一般不接受等效或非劣设计。

## 2. 与被改良的已上市药品目标适应症不同

部分化药改良新药可能具备探索新适应症的潜力。如通过优化结构、剂型或改变给药方式等途径开发新适应症，可借鉴已上市药品的临床试验数据，对结构或靶点已知的毒性进行风险控制，适当简化早期剂量探索试验，进行探索新适应症的概念验证试验时，则应遵照创新药研发的一般规律，

逐步递进以证实获益。

## （二）改善安全性

改善已上市药品安全性是化药改良新药的重要临床获益之一，在不降低疗效、不增加新的重要安全性风险的前提下，显著改善了具有重要临床意义的安全性风险，最终提高现有治疗的获益风险比。

以改善现有药物安全性为目的的化药改良新药，首先应明确待改善的不良反应的药物相关机制——是与化药活性成分单体的脱靶毒性或某毒性代谢产物相关，与原制剂的组织分布和药代动力学特征相关，还是与处方中的某辅料相关；并在非临床研究中对相关机制进行研究，在临床试验中对安全性优势进行概念验证。以改善安全性为目的的化药改良新药，通常须开展确证性试验，以证实在有效性未降低的情况下，化药改良新药显著降低了重要的安全性风险。

以提高安全性为目的化药改良新药的临床开发通常包含如下两种路径：

### 1. 优化具有明确不良反应的 API 结构

优化具有明确不良反应的 API 结构时，应在化学药品注册分类中改良型新药的范围内对 API 结构进行优化，不应改变其对疾病治疗的药理药效特征。通常，对于 API 结构进行优化的改良型新药，须按照创新药的研发思路，循序渐进开展临床试验，最终通过确证性试验证实化药改良新药在未降

低有效性的前提下，降低了待改良药品的重要风险。

在 API 结构优化的改良型新药的探索性试验中，应分析与待改善不良反应相关的药效学指标或代谢产物等，如某治疗性小分子多靶点激酶抑制剂，通过结构优化，改良其对胰岛素样生长因子受体 1 (insulin-like growth factor receptor-1, IGF-1R) 的结合活性以降低血糖升高的不良反应，应分析化药改良新药对 IGF-1R 的结合活性，并将血糖作为重要的安全性评价指标；如某化药改良新药预期通过改变代谢位点去除某毒性代谢产物时，应在 PK 分析中关注代谢产物——改构是否去除了目标毒性代谢产物，是否新增了非预期代谢产物，新代谢产物是否具有毒性等。在关注目标安全性的同时，还需考虑是否增加了新的不可接受的不良反应，在替代终点上是否降低了疗效等。

建议依据前期探索性试验的有效性结果考虑确证性试验的总体设计，推荐为随机、双盲、等效/非劣、与已上市被改药品对照设计的 III 期确证性试验。主要终点应为能够反映目标适应症中现有治疗临床获益的金标准，或具有明确临床获益预测作用的替代终点，具备严谨的统计假设。应当在有效性等效/非劣结论成立的前提下，在拟改进的目标安全性事件上取得具有临床意义的改善。如果优化 API 结构、改善安全性的同时可能达到优效，推荐采用优效设计。根据目标适应症的现有治疗和改良的安全性优势，可以接受有效性为

非劣的研究设计。

## 2.API 结构以外的改良途径

部分化药改良新药可通过 API 结构以外的优化途径改善安全性，如优化处方工艺、改变剂型或用法等方式。此情况较为复杂，须根据不同的情况考虑临床试验设计。

如优化剂型或给药方式，通过改变 API 的药代动力学特征及组织分布，达到提高安全性的目标，通常须开展 PK 比对试验，评价化药改良新药的 PK 特征是否符合预期；之后再开展随机对照临床试验确证 PK 的改善是否具有临床获益。确证性临床试验的设计与评价的考虑原则同优化具有明确不良反应的 API 结构。

部分情况下，通过替换或去除某不良反应明确的辅料的手段，即可达到直接提高安全性的目的，如通过处方优化去除了乙醇，对需接受本品治疗但对乙醇过敏患者具有明确的临床意义。该优化不改变 API 的药代动力学和安全有效性特征，此情况下，申请人可与药品审评中心沟通，讨论是否可以采用非临床研究数据豁免临床试验。

### （三）提高依从性

在不影响化药安全有效性的前提下，通过改良提高患者用药的依从性和方便性，也是较为常见的一种改良新药类型。较为常见的情形包括：（1）改变给药途径，如静脉注射剂改为其他剂型以方便患者给药并/或能够提高局部药物浓度；（2）

普通剂型改为缓控释长效制剂以延长给药间隔，既方便患者用药也可以避免因患者漏服药物引起的临床指标波动；（3）为特定患者人群研发的特殊制剂。

若改良后新药与原药品相比，PK 行为发生了变化，需首先通过 PK 研究，探索合理的剂量与给药间隔，满足预设的临床用药要求，之后再开展随机对照临床试验验证化药改良新药至少在保持不劣于被改药品的有效性和安全性前提下，提高患者用药依从性。

对于避免特定患者用药困难（吞咽困难、逃避用药）等特殊制剂的化药改良新药，针对的用药人群为特定疾病的特殊患者，例如婴幼儿的特殊剂型等，临床获益是明确的，可在设计改良新制剂前，与药品审评中心沟通，根据剂型的特征，制定特定的临床研发要求。

#### （四）其他

部分化药改良新药可能还存在其他优势，例如精神类药品开发防止药物滥用的特殊处方工艺等。未尽事宜，建议与药品审评中心沟通相关临床研发总体思路和具体临床试验设计关键要素。

### 五、小结

化药改良新药的研发通常基于已上市的活性成分，具有明确的临床需求和改良方向。相比于创新药，其研发成本低、成功率高，具有重要社会意义。鼓励申请人参照本

技术指导原则所提供的临床开发路径，合理有序研发。对于本指导原则尚未涵盖的化药改良型新药的临床优势及试验设计等考虑，鼓励申请人与药品审评中心沟通交流，共同促进化药改良新药的临床研究。