

附件 2

**化学仿制药电子通用技术文档申报指导原则  
(征求意见稿)**

2017 年 10 月

# 目录

模块 1: 行政信息.....	12
1.1 药品信息.....	12
1.1.1 中文名称.....	12
1.1.2 汉语拼音.....	12
1.1.3 英文名称.....	12
1.1.4 INN 名称.....	12
1.1.5 商品名称 (中文) .....	12
1.1.6 商品名称 (英文) .....	12
1.1.7 化学结构式.....	12
1.1.8 分子量.....	12
1.1.9 分子式.....	12
1.1.10 剂型.....	12
1.1.11 规格.....	12
1.1.12 类别.....	12
1.1.13 适应症.....	12
1.2 申报信息.....	13
1.2.1 注册分类.....	13
1.2.2 申请类型.....	13
1.2.3 所有关联申请情况.....	13
1.2.4 原料药、辅料、包材/制剂关联情况 .....	13
1.3 上市许可持有人信息/境外制药厂商信息 .....	13
1.3.1 机构名称.....	13
1.3.2 注册地址.....	13
1.3.3 统一社会信用代码/组织机构代码 (进口企业不适用) .....	13
1.3.4 法人信息.....	13
1.3.5 联系方式.....	13
1.4 生产企业/进口药品生产厂/进口药品包装厂信息.....	13
1.4.1 机构名称.....	13

1.4.2 注册地址.....	13
1.4.3 生产地址.....	13
1.4.4 统一社会信用代码/组织机构代码（进口企业不适用） .....	14
1.4.5 法人信息.....	14
1.4.6 联系方式.....	14
1.4.7 生产许可证以及 GMP 证书.....	14
1.5 注册代理机构信息.....	14
1.5.1 机构名称.....	14
1.5.2 注册地址.....	14
1.5.3 统一社会信用代码/组织机构代码（进口企业不适用） .....	14
1.5.4 法人信息.....	14
1.5.5 联系方式.....	14
1.5.6 经营许可证.....	14
1.6 质量责任承担文件.....	14
1.6.1 临床试验风险责任承诺书.....	14
1.6.2 药品质量安全责任承诺书.....	14
1.6.3 质量协议.....	14
1.6.4 与受托生产企业签订的书面合同.....	15
1.7 研发信息.....	15
1.7.1 立题目的和依据.....	15
1.7.2 原研产品信息.....	15
1.7.3 同品种境内外批准上市情况.....	15
1.7.4 产品研发经过.....	15
1.7.5 自评估报告.....	15
1.7.6 生产工艺流程图.....	15
1.7.7 质量标准.....	15
1.7.8 药品说明书/中文译文 .....	15
1.7.9 包装、标签设计样稿/中文译文 .....	15
1.8 专利信息.....	15

1.8.1 申请人持有专利情况.....	15
1.8.2 他人持有专利情况.....	15
1.8.3 对他人的专利不侵犯的说明.....	15
1.8.4 挑战专利情况.....	16
1.9 儿科研究信息.....	16
1.9.1 用药人群范围.....	16
1.9.2 儿科研究方案.....	16
1.9.3 同活性成分儿科用药研发情况.....	16
1.10 风险控制措施.....	16
1.10.1 风险管理计划.....	16
1.10.2 上市后研究计划.....	16
1.10.3 不良反应相关信息.....	16
1.10.4 年度报告.....	16
1.11 合并申请事项.....	16
1.11.1 特殊审批.....	16
1.11.2 优先审评审批.....	16
1.11.3 其他特殊申请事项.....	16
1.12 证明文件.....	16
1.12.1 缴费证明.....	17
1.12.2 资质文件.....	17
1.12.3 证明性文件.....	17
1.12.4 专利证明文件.....	17
1.12.5 商标证明文件.....	17
1.12.6 特殊药品研制立项批准文件.....	17
1.12.7 药物临床试验批准证明文件/备案证明文件.....	17
1.12.8 委托研究证明文件.....	17
1.12.9 药品通用名称命名证明文件.....	17
1.12.10 进口药品注册委托代理文件.....	17
1.13 沟通材料.....	17
1.13.1 与监管部门沟通记录.....	17

1.13.2 临床批件要求回复及其他补充说明.....	17
1.13.3 会议提交资料.....	17
1.13.4 其他情况说明.....	17
1.14 上市后研究.....	18
1.15 其他（同品种新药监测期情况，是否为首次申请，撤回和不批准情况等）.....	18
1.16 申报资料真实性声明.....	18
<b>模块 2 总结与综述</b> .....	<b>19</b>
2.2 引言.....	19
2.3 药学研究信息汇总表.....	19
2.3.S 原料药研究信息汇总表.....	19
2.3.S.1 基本信息.....	19
2.3.S.2 生产.....	19
2.3.S.3 特性鉴定.....	22
2.3.S.4 质量控制.....	22
2.3.S.5 对照品.....	25
2.3.S.6 包装系统.....	25
2.3.S.7 稳定性.....	25
2.3.P 制剂研究信息汇总表.....	28
2.3.P.1 剂型及产品组成.....	28
2.3.P.2 产品开发.....	28
2.3.P.3 生产.....	31
2.3.P.4 原辅料的控制.....	33
2.3.P.5 质量控制.....	34
2.3.P.6 对照品.....	37
2.3.P.7 包装系统.....	37
2.3.P.8 稳定性.....	37
2.3.A 附录.....	39
2.3.A.1 设备和装置.....	39
2.3.A.2 外源性物质的安全性评估.....	40
2.3.A.3 辅料.....	40
2.3.R 区域性信息.....	40
2.4 非临床研究综述.....	40
2.5 临床概述.....	40
2.5.1 产品研发依据.....	40
2.5.2 生物药剂学概述.....	40
2.5.3 临床药理学概述.....	40
2.5.4 有效性概述.....	40
2.5.5 安全性概述.....	40
2.5.6 获益与风险结论.....	41

2.5.7 参考文献.....	41
2.6 非临床文字总结和表格总结.....	41
2.6.1 简介.....	41
2.6.2 药理学文字总结.....	41
2.6.2.1 概要.....	41
2.6.2.2 主要药效学.....	41
2.6.2.3 次要药效学.....	41
2.6.2.4 安全药理学.....	41
2.6.2.5 药效学相互作用.....	41
2.6.2.6 讨论和结论.....	42
2.6.2.7 图表.....	42
2.6.3 药理学表格总结.....	42
2.6.4 药代动力学文字总结.....	42
2.6.4.1 概要.....	42
2.6.4.2 分析方法.....	42
2.6.4.3 吸收.....	42
2.6.4.4 分布.....	42
2.6.4.5 代谢（种属间比较）.....	42
2.6.4.6 排泄.....	43
2.6.4.7 药代动力学相互作用.....	43
2.6.4.8 其它药代动力学试验.....	43
2.6.4.9 讨论和结论.....	43
2.6.4.10 图表.....	43
2.6.5 药代动力学表格总结.....	43
2.6.6 毒理学文字总结.....	43
2.6.6.1 概要.....	43
2.6.6.2 单次给药毒性试验.....	43
2.6.6.3 重复给药毒性试验（包括支持性毒代动力学试验）.....	44
2.6.6.4 遗传毒性.....	44
2.6.6.5 致癌性（包括支持性毒代动力学试验）.....	44
2.6.6.6 生殖毒性（包括剂量探索试验和支持性毒代动力学试验）.....	44
2.6.6.7 局部耐受性.....	44
2.6.6.8 其它毒理试验（如果有）.....	44
2.6.6.9 讨论和结论.....	44
2.6.6.10 图表.....	44
2.6.7 毒理学表格总结.....	44
2.7 临床总结.....	45
2.7.1 生物药剂学研究及相关分析方法总结.....	45
2.7.1.1 背景和概述.....	45
2.7.1.2 具体研究结果总结.....	45
2.7.1.3 研究结果间的比较与分析.....	45
2.7.1.4 附录.....	46

2.7.2 临床药理学研究总结.....	47
2.7.2.1 背景和概述.....	47
2.7.2.2 具体研究结果总结.....	47
2.7.2.3 研究结果间的比较与分析.....	47
2.7.2.4 特殊研究.....	47
2.7.2.5 附录.....	47
2.7.3 临床有效性总结.....	47
2.7.3.1 临床有效性背景和概述.....	47
2.7.3.2 具体研究结果总结.....	47
2.7.3.3 研究结果间的比较与分析.....	47
2.7.3.4 与推荐剂量相关的临床信息分析.....	48
2.7.3.5 有效性和/或耐受性影响的持续性.....	48
2.7.3.6 附录.....	48
2.7.4 临床安全性总结.....	48
2.7.4.1 药物暴露.....	48
2.7.4.1.1 综合安全评价计划和安全性叙述.....	48
2.7.4.1.2 综合分析暴露程度.....	48
2.7.4.1.3 研究人群的人口统计学和其他特性.....	48
2.7.4.2 不良事件.....	48
2.7.4.2.1 不良事件分析.....	48
2.7.4.2.1.1 一般不良事件.....	48
2.7.4.2.1.2 致死事件.....	49
2.7.4.2.1.3 其他严重不良事件.....	49
2.7.4.2.1.4 其他重要不良事件.....	49
2.7.4.2.1.5 根据器官或症状分析不良事件.....	49
2.7.4.2.2 不良事件叙述.....	49
2.7.4.3 临床实验室评价.....	49
2.7.4.4 与安全性相关的症状、体征和其他发现.....	49
2.7.4.5 特殊群体和情况下的安全性.....	49
2.7.4.6 上市后数据.....	49
2.7.4.7 附录.....	49
2.7.5 参考文献.....	49
2.7.6 具体研究综述.....	50
<b>模块 3 药学研究报告.....</b>	<b>51</b>
3.2 药学研究信息.....	51
3.2.S 原料药.....	51
3.2.S.1 基本信息.....	51
3.2.S.1.1 药品名称.....	51
3.2.S.1.2 结构.....	51
3.2.S.1.3 基本性质.....	51
3.2.S.2 生产.....	51
3.2.S.2.1 生产商.....	52
3.2.S.2.2 生产工艺和过程控制.....	52
3.2.S.2.3 物料控制.....	53

3.2.S.2.4 关键工艺步骤和中间体的控制 .....	53
3.2.S.2.5 工艺验证和评价 .....	54
3.2.S.2.6 生产工艺的开发 .....	54
3.2.S.3 特性鉴定 .....	55
3.2.S.3.1 结构和理化性质 .....	55
3.2.S.3.2 杂质谱分析 .....	56
3.2.S.4 质量控制 .....	57
3.2.S.4.1 质量标准 .....	57
3.2.S.4.2 分析方法 .....	57
3.2.S.4.3 分析方法的验证 .....	58
3.2.S.4.4 批分析 .....	58
3.2.S.4.5 质量标准制定依据 .....	58
3.2.S.5 对照品 .....	60
3.2.S.6 包装系统 .....	60
3.2.S.7 稳定性 .....	61
3.2.S.7.1 稳定性总结 .....	61
3.2.S.7.2 上市后稳定性承诺和稳定性方案 .....	62
3.2.S.7.3 稳定性数据 .....	63
3.2.P 制剂 .....	65
3.2.P.1 剂型及产品组成 .....	65
3.2.P.2 产品开发 .....	65
3.2.P.2.1 处方组成 .....	65
3.2.P.2.1.1 原料药 .....	65
3.2.P.2.1.2 辅料 .....	65
3.2.P.2.2 制剂研究 .....	66
3.2.P.2.2.1 处方开发过程 .....	66
3.2.P.2.2.2 过量 .....	66
3.2.P.2.2.3 制剂相关特性 .....	66
3.2.P.2.3 生产工艺的开发 .....	66
3.2.P.2.4 包装系统 .....	67
3.2.P.2.5 微生物属性 .....	68
3.2.P.2.6 相容性 .....	68
3.2.P.3 生产 .....	68
3.2.P.3.1 生产商 .....	68
3.2.P.3.2 批处方 .....	69
3.2.P.3.3 生产工艺和工艺控制 .....	69
3.2.P.3.4 关键工艺步骤和中间体的控制 .....	70
3.2.P.3.5 工艺验证和评价 .....	70
3.2.P.4 原辅料的控制 .....	71
3.2.P.4.1 质量标准 .....	71
3.2.P.4.2 分析方法 .....	71
3.2.P.4.3 分析方法的验证 .....	72
3.2.P.4.4 质量标准制订依据 .....	72
3.2.P.4.5 人源或动物源辅料 .....	72
3.2.P.4.6 新型辅料 .....	72
3.2.P.5 质量控制 .....	72
3.2.P.5.1 质量标准 .....	72
3.2.P.5.2 分析方法 .....	73



3.2.P5.3 分析方法的验证 .....	73
3.2.P5.4 批分析 .....	74
3.2.P5.5 杂质谱分析 .....	74
3.2.P5.6 质量标准制定依据 .....	75
3.2.P6 对照品 .....	76
3.2.P7 包装系统 .....	76
3.2.P8 稳定性 .....	76
3.2.P8.1 稳定性总结 .....	77
3.2.P8.2 上市后的稳定性承诺和稳定性方案 .....	78
3.2.P8.3 稳定性数据 .....	79
3.2.A 附件 .....	81
3.2.A.1 设备和装置 .....	81
3.2.A.2 外源性物质的安全性评估 .....	81
3.2.A.3 辅料 .....	81
3.2.R 区域性信息 .....	81
3.3 参考文献 .....	84
<b>模块 4 非临床研究报告 .....</b>	<b>85</b>
4.2 试验报告 .....	85
4.2.1 药理学 .....	85
4.2.1.1 主要药效学 .....	85
4.2.1.2 次要药效学 .....	85
4.2.1.3 安全药理学 .....	85
4.2.1.4 药效学相互作用 .....	85
4.2.2 药代动力学 .....	85
4.2.2.1 分析方法和验证报告（如果有单独的报告） .....	85
4.2.2.2 吸收 .....	85
4.2.2.3 分布 .....	86
4.2.2.4 代谢 .....	86
4.2.2.5 排泄 .....	86
4.2.2.6 非临床药代动力学相互作用 .....	86
4.2.2.7 其它药代动力学试验 .....	86
4.2.3 毒理学 .....	86
4.2.3.1 单次给药毒性试验（按动物种属、给药途径排序） .....	86
4.2.3.2 重复给药毒性试验（按动物种属、给药途径、给药时间排序，包括支持性毒代动力学试验） .....	86
4.2.3.3 遗传毒性 .....	86
4.2.3.3.1 体外 .....	86
4.2.3.3.2 体内（包括支持性毒代动力学试验） .....	87
4.2.3.4 致癌性（包括支持性毒代动力学试验） .....	87
4.2.3.4.1 长期试验（以动物种属排序，包括在不能包含在重复给药毒性试验部分或药代动力学试验部分中的剂量探索试验） .....	87
4.2.3.4.2 短期或中期研究（包括在不能包含在重复给药毒性试验部分或药代动力学试验部分中的剂量探索试验） .....	87
4.2.3.4.3 其它试验 .....	87
4.2.3.5 生殖毒性（包括剂量探索试验和支持性毒代动力学试验）（如果采用了	

其他试验设计，则以下副标题应作相应修改) .....	87
4.2.3.5.1 生育力与早期胚胎发育毒性试验.....	87
4.2.3.5.2 胚胎-胎仔发育毒性试验.....	88
4.2.3.5.3 围产期发育毒性试验，包括母体功能.....	88
4.2.3.5.4 对后代（幼龄动物）给药和/或进行进一步评价的试验 .....	88
4.2.3.6 局部耐受性.....	88
4.2.3.7 其它毒理试验（如果有） .....	88
4.2.3.7.1 抗原性试验.....	88
4.2.3.7.2 免疫毒性试验.....	88
4.2.3.7.3（其他章节未报告的）机理研究.....	88
4.2.3.7.4 依赖性试验.....	88
4.2.3.7.5 代谢物试验.....	88
4.2.3.7.6 杂质试验.....	89
4.2.3.7.7 其他.....	89
4.3 参考文献.....	89
<b>模块 5 临床研究报告 .....</b>	<b>90</b>
5.2 所有临床研究列表.....	90
5.3 临床研究报告.....	90
5.3.1 生物药剂学研究报告.....	90
5.3.1.1 生物利用度（BA）研究报告 .....	90
5.3.1.2 BA 比较和生物等效性（BE）研究报告 .....	90
5.3.1.3 体外-体内相关性研究 .....	93
5.3.1.4 人体研究的生物分析和分析方法的报告 .....	93
5.3.2 使用人体生物材料与药代动力学相关的研究报告 .....	93
5.3.2.1 血浆蛋白结合研究报告.....	93
5.3.2.2 肝代谢和药物相互作用研究报告.....	93
5.3.2.3 使用其他人体生物材料的研究报告.....	93
5.3.3 人体药代动力学（PK）研究报告.....	93
5.3.3.1 健康受试者 PK 和初始耐受性研究报告.....	94
5.3.3.2 患者 PK 和初始耐受性研究报告.....	94
5.3.3.3 内在因素 PK 研究报告.....	94
5.3.3.4 外在因素 PK 研究报告.....	94
5.3.3.5 群体 PK 研究报告.....	94
5.3.4 人体药效学（PD）研究报告 .....	94
5.3.4.1 健康受试者 PD 和 PK / PD 研究报告 .....	94
5.3.4.2 患者 PD 和 PK / PD 研究报告 .....	94
5.3.5 有效性和安全性研究报告 .....	94
5.3.5.1 与所申请适应症相关的对照临床研究的研究报告 .....	95
5.3.5.2 非对照临床研究的研究报告 .....	95
5.3.5.3 多项研究数据分析报告 .....	95
5.3.5.4 其他研究报告.....	95
5.3.6 上市后报告.....	95
5.3.7 病例报告表格和个体患者列表.....	95

5.4 参考文献.....95

## **模块 1：行政信息**

### **1.1 药品信息**

#### **1.1.1 中文名称**

#### **1.1.2 汉语拼音**

#### **1.1.3 英文名称**

#### **1.1.4 INN 名称**

#### **1.1.5 商品名称（中文）**

#### **1.1.6 商品名称（英文）**

#### **1.1.7 化学结构式**

#### **1.1.8 分子量**

#### **1.1.9 分子式**

#### **1.1.10 剂型**

#### **1.1.11 规格**

#### **1.1.12 类别**

#### **1.1.13 适应症**

## **1.2 申报信息**

### **1.2.1 注册分类**

### **1.2.2 申请类型**

### **1.2.3 所有关联申请情况**

### **1.2.4 原料药、辅料、包材/制剂关联情况**

## **1.3 上市许可持有人信息/境外制药厂商信息**

### **1.3.1 机构名称**

### **1.3.2 注册地址**

### **1.3.3 统一社会信用代码/组织机构代码（进口企业不适用）**

### **1.3.4 法人信息**

### **1.3.5 联系方式**

## **1.4 生产企业/进口药品生产厂/进口药品包装厂信息**

### **1.4.1 机构名称**

### **1.4.2 注册地址**

### **1.4.3 生产地址**

**1.4.4 统一社会信用代码/组织机构代码（进口企业不适用）**

**1.4.5 法人信息**

**1.4.6 联系方式**

**1.4.7 生产许可证以及 GMP 证书**

**1.5 注册代理机构信息**

**1.5.1 机构名称**

**1.5.2 注册地址**

**1.5.3 统一社会信用代码/组织机构代码（进口企业不适用）**

**1.5.4 法人信息**

**1.5.5 联系方式**

**1.5.6 经营许可证**

**1.6 质量责任承担文件**

**1.6.1 临床试验风险责任承诺书**

**1.6.2 药品质量安全责任承诺书**

**1.6.3 质量协议**

#### **1.6.4 与受托生产企业签订的书面合同**

### **1.7 研发信息**

#### **1.7.1 立题目的和依据**

#### **1.7.2 原研产品信息**

#### **1.7.3 同品种境内外批准上市情况**

#### **1.7.4 产品研发经过**

#### **1.7.5 自评估报告**

#### **1.7.6 生产工艺流程图**

#### **1.7.7 质量标准**

#### **1.7.8 药品说明书/中文译文**

#### **1.7.9 包装、标签设计样稿/中文译文**

### **1.8 专利信息**

#### **1.8.1 申请人持有专利情况**

#### **1.8.2 他人持有专利情况**

#### **1.8.3 对他人的专利不侵犯的说明**

#### **1.8.4 挑战专利情况**

### **1.9 儿科研究信息**

#### **1.9.1 用药人群范围**

#### **1.9.2 儿科研究方案**

#### **1.9.3 同活性成分儿科用药研发情况**

### **1.10 风险控制措施**

#### **1.10.1 风险管理计划**

#### **1.10.2 上市后研究计划**

#### **1.10.3 不良反应相关信息**

#### **1.10.4 年度报告**

### **1.11 合并申请事项**

#### **1.11.1 特殊审批**

#### **1.11.2 优先审评审批**

#### **1.11.3 其他特殊申请事项**

### **1.12 证明文件**



**1.12.1 缴费证明**

**1.12.2 资质文件**

**1.12.3 证明性文件**

**1.12.4 专利证明文件**

**1.12.5 商标证明文件**

**1.12.6 特殊药品研制立项批准文件**

**1.12.7 药物临床试验批准证明文件/备案证明文件**

**1.12.8 委托研究证明文件**

**1.12.9 药品通用名称命名证明文件**

**1.12.10 进口药品注册委托代理文件**

**1.13 沟通材料**

**1.13.1 与监管部门沟通记录**

**1.13.2 临床批件要求回复及其他补充说明**

**1.13.3 会议提交资料**

**1.13.4 其他情况说明**

**1.14 上市后研究**

**1.15 其他（同品种新药监测期情况，是否为首次申请，撤回和不批准情况等）**

**1.16 申报资料真实性声明**

## 模块 2 总结与综述

### 2.2 引言

### 2.3 药学研究信息汇总表

#### 2.3.S 原料药研究信息汇总表

##### 2.3.S.1 基本信息

###### 2.3.S.1.1 药品名称

列出原料药的中英文通用名、化学名，并应与中国药典或国内已上市产品保持一致。

###### 2.3.S.1.2 结构

列出原料药的结构式、分子式和分子量，并应与中国药典或国内已上市产品保持一致。

###### 2.3.S.1.3 基本性质

简述本品的主要理化性质及数据来源。

##### 2.3.S.2 生产

###### 2.3.S.2.1 生产商

提供生产商的名称（全称）、地址、电话、传真以及生产线的具体地址、电话、传真等。

###### 2.3.S.2.2 生产工艺和过程控制

###### (1) 反应式：

对于化学合成生产的原料药应提供化学反应方程式，明确所用的试剂、溶剂、催化剂与反应条件。对于提取或发酵等工艺生产的原料药，应提供工艺流程图，明确所用的试剂、溶剂与主要工艺参数。

#### (2) 工艺描述:

按工艺路线简述各步反应的反应类型(如,氧化、还原、取代、缩合、烃化、酰化等)。

以目前生产的最大批量为例,按照各生产工序的先后简述各步反应的原料、试剂、溶剂和产物的名称、投料量(重量、摩尔比)、反应条件(温度、时间等)、各中间体的重量与收率,终产物的精制方法和粒度控制等。

#### (3) 生产设备:

列表提供本品实际生产线主要生产设备的相关信息,如型号、材质、操作原理、正常的批量范围、生产厂、用于的反应步骤等,并说明与现有最大批量的匹配性。如不匹配,应提供充分的试验依据。

#### (4) 大生产的拟定批量(如 100kg/批)及依据:

说明大生产的批量及其制定依据。如拟定的批量超出了目前生产的最大批量所用生产设备的正常批量范围,应提供放大研究的依据。

### 2.3.S.2.3 物料控制

简述主要生产用物料(如起始物料、催化剂等)的来源、质量控制项目与限度等。

简述起始物料选择确定的合理性依据。对于外购的起始物料,为避免对原料药的质量引入不可控因素,应提供生产商出具的制备工艺,并根据其对后续工艺的影响制订起始物料的内控标准、质检报告,说明内控标准(尤其是杂质限度与含量)的制定依据。

简述关键起始物料供应商审计计划和审计报告。

### 2.3.S.2.4 关键工艺步骤和中间体的控制

列出所有关键工艺步骤及其工艺参数的控制范围,简述关键工艺步骤及关键参数的确定依据。

提供各中间体的内控标准,若涉及引入新手性中心的反应,应明确异构体杂质的控制方法与限度标准,并说明确定的依据。

### 2.3.S.2.5 工艺验证和评价

无菌原料药的无菌工艺步骤:简述工艺验证报告(编号:--,版本号:--)

的主要内容：验证的时间、地点、批次、批量、验证的主要内容（如关键工艺参数的验证情况等）、验证采用的生产线及主要设备、验证的结论。

对于无菌原料药的非无菌工艺步骤和其他原料药：简述工艺验证方案(编号：--，版本号：--)的主要内容：拟验证的时间、地点、批次、批量、拟验证的主要内容（关键工艺参数的验证情况）、验证拟采用的生产线及主要设备、抽样的方式与频次、验证的可接受标准。

### 2.3.S.2.6 生产工艺的开发

简要说明工艺路线的来源与选择的依据。

简述在开发阶段对哪些工艺步骤以何质量指标进行了工艺条件的优选与放大研究，并提供相关的综述资料与实验数据的汇总表。

提供工艺研究数据汇总表，示例如下：

表 1（注：表格依次编号，下同）：工艺研究数据汇总表

批号	试制日期	批量	收率	试制目的/样品用途	样品质量		
					含量	杂质	性状等

简述工艺开发过程中生产工艺的主要变化（包括批量、设备、关键工艺参数以及工艺路线等的变化），可列表描述（示例见下表）。

表 xx：工艺开发过程中生产工艺的主要变化及理由

	小试	中试	生产
批量			
工艺路线是否变化			
关键工艺参数			
主要设备			
.....			

如本品与进行过临床试验的制剂关联申报，且临床试验用样品采用的原料药是在本条生产线上按照申报的工艺生产的，则应简要说明该批原料药的批号、生产时间、生产地点与生产线、批量。

### 2.3.S.3 特性鉴定

#### 2.3.S.3.1 结构和理化性质

##### (1) 结构确证

说明结构确证用样品的精制方法、纯度，对照品的来源、提取方法及纯度。

列出结构确证研究的主要方法（例如元素分析、IR、UV、NMR、MS 等）和结果。

说明溶剂化物/或水合物的研究方法和结果。

说明晶型的研究方法和结果。

对结构确证结果进行评价，以证明样品的结构（包括构型、晶型、溶剂化物/或水合物）与原研产品是一致的。

##### (2) 主要理化性质

提供自制品的主要理化性质实测数据与文献数据的比较表。

#### 2.3.S.3.2 杂质谱分析

应结合起始原料可能引入的杂质、原料药的制备工艺引入的杂质（中间体、副产物）、降解产物等，对原料药可能存在的杂质进行全面的分析和研究。按下表列明：

表 xx：杂质谱分析

杂质名称	杂质结构	杂质类别	杂质来源	杂质去向及控制

结合起始原料和本品的制备工艺，简述对原料药可能存在的遗传毒性杂质所进行的分析和研究的结果，并按照 ICH M7 指导原则的要求说明控制的策略。

#### 2.3.S.4 质量控制

##### 2.3.S.4.1 质量标准

按下表提供质量标准的分析方法与限度（方法不必详细描述，可简述为

HPLC，或中国药典方法等），并与其他药典标准（如，BP、USP、EP 等）进行比较。

表 xx：质量标准比较

检查项目	放行标准	货架期标准	ChP	BP	USP	其他
外观						
鉴别						
有关物质	HPLC 梯度洗脱：杂质 A 不得过 0.2%；杂质 B 不得过 0.3%；单个未知杂质不得过 0.10%，总杂质不得过 1.0%。	HPLC 梯度洗脱：杂质 A 不得过 0.5%；杂质 B 不得过 0.5%；单个未知杂质不得过 0.10%，总杂质不得过 1.5%。	未收载	HPLC 梯度洗脱：杂质 A 不得过 0.5%；杂质 B 不得过 0.5%；单个未知杂质不得过 0.10%，总杂质不得过 1.5%。	HPLC 等度洗脱：杂质 A 不得过 0.5%；杂质 B 不得过 0.8%；单个未知杂质不得过 0.10%，总杂质不得过 2.0%。	
残留溶剂						
水分						
重金属						
硫酸盐						
炽灼残渣						
粒度分布						
晶型						
...						
含量						

#### 2.3.S.4.2 分析方法

简述各主要质量控制项目（有关物质、残留溶剂、含量等）的分析方法及其筛选、确定的过程，并对其他药典收载的主要项目（如，有关物质、异构体、含量等）的方法列表进行比较，示例如下：

表 xx：有关物质方法比较

	申报标准	ChP	BP	USP	EP	其他
方法						
液相条件						
检测波长						
定量方式	峰面积归一化法	自身对照法	加校正因子的自身对照法	对照品法		

#### 2.3.S.4.3 分析方法的验证

按检查方法逐项提供，以表格形式整理验证结果。

有关物质分析方法的验证应采用拟控制的杂质对照品、供试品进行验证，以充分证明该分析方法确实能有效地检出相应的杂质。示例如下：

表 xx：有关物质方法学验证总结

项目	可接受标准	验证结果
专属性		已知杂质分离；粗品分离；难分离物质对分离试验；强制降解试验；.....
线性和范围		应针对各特定杂质和主成分进行验证。
定量限、检测限		应针对各特定杂质和主成分进行验证。如杂质 A 的定量限为 0.03%，杂质 A 的检测限为 0.01%；杂质 B 的定量限为 0.06%，杂质 B 的检测限为 0.02%；... ...
准确度		应针对各特定杂质，采用相应的杂质对照品进行验证。
精密度		各特定杂质的重复性、中间精密度、重现性等。
溶液稳定性		
耐用性		色谱系统耐用性、萃取（提取）稳健性

#### 2.3.S.4.4 批分析

按照质量标准格式提供代表性批次（应包括但不限于临床试验批、中试放大批、工艺验证批等）的批分析汇总数据。

#### 2.3.S.4.5 质量标准制定依据

简述质量标准制定依据：包括各检测项目的是否纳入质量标准的依据、限度的制定依据。

提供三批中试或中试以上规模自制品与多批已上市原料药（如可能，应为原研厂生产的原料药）的质量对比资料。示例如下：

表 xx：与原研产品的质量对比结果

项目 \ 样品		原研产品		自制品		
		批号 1	批号 2	批号 1	批号 2	批号 3
性状	外观					
	溶解度					
	熔点					
	.....					
检查	酸碱度					
	有关物质					
	重金属					
	炽灼残渣					
	.....					
含量						



提供三批中试或中试以上规模自制品与多批已上市原研厂生产的原料药<sup>[注]</sup>（或制剂）、已上市原料药杂质谱比较研究的数据。可列表比较，示例如下：

表 xx：与已上市产品的杂质谱比较研究结果

样品 杂质含量		多批已上市原研厂生产的原料药（或制剂）（批号）	其他已上市原料药（批号）	自制品		
				批号	批号	批号
特定杂质	杂质 A					
	杂质 B					
	杂质 C					
	.....					
单个未知杂质						
总杂质						

对超出鉴定限度的杂质，均应按照国内外相关指导原则的要求作进一步的研究（包括该杂质的结构确证研究、安全性研究等），并结合与原研产品杂质谱对比研究的结果及现行版国内外药典收载的同品种对该特定杂质的限度要求，在质量标准的有关物质项下作为特定杂质单独制定合理的限度。

[注]：若原研厂生产的原料药不能获得，则应提供与原研制剂的杂质谱比较资料作为参考。

### 2.3.S.5 对照品

提供研究过程中使用的所有对照品（包括主成分对照品和杂质对照品）的相关资料。

对于药典对照品，应明确来源、批号、纯度等信息。

对于其他来源的外购对照品或者自制对照品，应明确来源、批号、含量，并简述纯度标定过程等。

### 2.3.S.6 包装系统

简述包材类型、来源及选择依据。

### 2.3.S.7 稳定性

#### 2.3.S.7.1 稳定性总结

提交申报资料时至少需包括三批中试<sup>[注]</sup>或中试以上规模样品的 6 个月的加速试验和 12 个月的长期试验数据，样品的有效期和贮存条件将根据长期稳定性研究的情况最终确定，并与原研产品及药典收载的同品种的要求进行比较，仿制药的稳定性不得更差。

[注] 中试规模的生产设备的操作原理与材质、原材料质量控制要求、生产工艺及流程等均应与商业化生产一致，且批量至少为商业化生产规模的十分之一。

提供稳定性考察用样品信息，示例如下：

表 xx：稳定性考察用样品信息

批号	生产日期	生产地点	批量	包装	试验类型
					例如，影响因素、加速或长期试验

提供稳定性考察的条件，示例如下：

表 xx：稳定性考察的条件

项目		放置条件	已完成的考察时间（计划考察时间）
影响因素试验	高温		
	高湿		
	光照		
	其他		
加速试验			
中间条件试验			
长期试验			
其他试验			

说明稳定性考察中所用分析方法是否与本品质量标准中的方法一致，如不一致，应说明原因，并简述不一致的分析方法。

说明拟定的贮存条件和有效期。

### 2.3.S.7.2 上市后稳定性承诺和稳定性方案

简述上市后稳定性承诺，列表提供稳定性方案。

### 2.3.S.7.3 稳定性数据

列表简述研究结果，示例如下：

表 xx：稳定性考察结果

试验项目	长期留样考察	
样品批号	20151001	
试验开始日期	2015年10月12日	
留样地点	X市X街道X药厂中心实验室1号恒温柜	
考察项目	方法及限度（要求）	试验结果
性状	目视观察，应符合质量标准的规定	在0-18月考察期间，各时间点均符合规定
有关物质	HPLC法，杂质A不得过0.3%，单个未知杂质不得过0.10%，总杂质不得过0.8%	在0-18个月考察期间，杂质A从0月的0.08%缓慢增至18月的0.23%，单个未知杂质的变化范围为0.06%-0.08%，总杂质的变化范围为0.4%-0.6%。
含量	HPLC法，不少于99.0%	在0-18个月考察期间，含量变化范围为98.4%-99.6%，未显示出明显的变化趋势。

应明确长期留样稳定性考察中是否有质量标准中未控制的超过鉴定限度的杂质，如有，则应按照国内外相关指导原则的要求作进一步的研究（包括该杂质的结构确证研究、安全性研究等），并结合与原研产品杂质谱对比研究的结果及现行版国内外药典收载的同品种对该特定杂质的限度要求，在质量标准的有关物质项下作为特定杂质单独制定合理的限度。

## 2.3.P 制剂研究信息汇总表

### 2.3.P.1 剂型及产品组成

(1) 说明具体的剂型，并以表格的方式列出单位剂量产品的处方组成，列明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。对于处方中用到但最终需去除的溶剂也应列出。

成分	用量	过量加入	作用	执行标准
工艺中使用到并最终去除的溶剂				

(2) 如附带专用溶剂，参照上表格方式列出专用溶剂的处方。

(3) 说明产品所使用的包装材料及容器。

### 2.3.P.2 产品开发

简要说明产品开发目标：结合原研产品的质量概况，简要说明产品开发目标，包括剂型、规格的选择依据。

#### 2.3.P.2.1 处方组成

##### 2.3.P.2.1.1 原料药

简要分析原料药的关键理化特性（如 BCS 分类、晶型、溶解性、粒度分布等）与制剂生产及制剂性能的相关性，并说明其依据。

##### 2.3.P.2.1.2 辅料

简述辅料及其用量适合所用的给药途径的依据，结合辅料在处方中的作用简述辅料的与制剂性能相关的关键特性。

简述原料药和辅料的相容性试验的情况，包括试验设计、考察指标、试验结果等。如未进行原料药和辅料的相容性试验，应提供相应的依据。

#### 2.3.P.2.2 制剂研究

##### 2.3.P.2.2.1 处方开发过程

简述处方研究的主要内容。包括处方开发的基本思路、试验设计、考察指标和方法、试验结果、与原研产品的比较研究情况、处方的放大和调整等。示例如下：

某普通片剂的处方研究小结：

参考原研产品说明书、原辅料相容性试验情况、相关生产经验等，确定了辅料的基本种类；参考原研产品的重量和大小、以及各辅料常规用量，确定了辅料的用量范围，以××××为指标，采用××××方法，对××××的种类和用量进行了比较筛选，对××××处方进行了研究，以原研产品为对照药，结果显示××××，根据以上研究确定了初步的处方；在以上研究基础上，进行了影响因素稳定性考察，与原研产品进行了××××的质量对比；在批量放大过程中，对××××进行了调整，确定了最终处方。

以列表方式说明不同开发阶段（小试、中试、大生产）处方组成的变化、原因以及支持变化的验证研究。示例如下：

表 xx：处方组成变化汇总

小试处方	中试处方	大生产处方	主要变化及原因	支持依据

### 2.3.P.2.2.2 过量

说明有无过量投料，并提供过量投料的必要性和合理性依据。

### 2.3.P.2.2.3 制剂相关特性

提供三批自研产品与数批原研产品的理化性质及质量特性对比研究结果，例如：

(1) 与制剂性能相关的理化性质，如 pH，离子强度，溶出度，再分散性，复溶、粒径分布、聚合、多晶型、流变学等。

(2) 口服固体制剂的溶出度：样品批号、原研产品批号和生产厂；溶出条件，取样点；比较结果。

(3) 有关物质：样品批号、原研产品批号和生产厂；测定及计算方法；比较结果。

(4) 手性药物：光学纯度和构型稳定性的研究控制情况。

### 2.3.P.2.3 生产工艺的开发

综述生产工艺研究与放大的主要过程、主要内容与关键点。包括生产工艺开发的基本思路，试验设计，考察指标和方法，试验结果，与原研产品的比较研究情况，批量放大过程中的调整等。示例如下：

某普通片剂的生产工艺研究小结：根据原研产品说明书中××××等辅料信息，结合原料药××××等理化性质，参考××××文献，同时结合自身生产经验和生产设备情况，选择××××工艺进行研究；小试研究时，在××××试验基础上，结合生产经验，确定××××等生产工序的参数控制；根据小试工艺研究结果，结合生产设备的大生产经验，对以下工序和设备...进行了放大生产研究，确定××××等生产工序的参数控制；对放大生产样品的××××等主要质控项目进行了测定，与原研产品进行了××××的比较研究，通过××××考察了放大生产工艺的稳定性，确定最终生产工艺。

以列表方式说明从小试到中试直至放大生产过程的变化（包括批量、设备、工艺参数等的变化）及相关的支持性验证研究。示例如下：

表 xx：生产工艺变化汇总

小试工艺	中试工艺	大生产工艺	主要变化	支持依据

汇总研发过程中代表性批次（应包括但不限于临床试验批、中试放大批、工艺验证批等）的样品情况，包括：批号、生产时间及地点、批量、用途（如用于稳定性试验，用于临床试验等）、分析结果（例如有关物质、溶出度以及其他主要质量指标）。示例如下：

表 xx：批分析汇总

批号	生产日期	生产地点	批量	收率	样品用途	样品质量		
						含量	杂质	其他指标

### 2.3.P.2.4 包装系统

简要说明本品所用内包材的相关信息与选择依据,并说明原研产品所用的内包材是否一致。如不一致,应提供充分的依据。

表 xx: 内包材的相关信息

项目	包装容器	配件
包材类型		
包材生产商		
包材注册证号		
包材注册证有效期		
包材质量标准编号		

提供本品与内包材相容性研究的小结,包括相容性试验的内容、考察指标、检测方法、试验结果及对结果的分析等。如未进行包材相容性研究,应提供充分的依据。

### 2.3.P.2.5 微生物属性

应明确制剂的微生物属性,如,不进行微生物限度检查的非无菌产品和含有抗菌防腐剂的剂型中防腐剂的选择及抗菌效果的基本原理。对于无菌产品,应讨论容器密封系统的完整性以预防微生物污染。

### 2.3.P.2.6 相容性

简述制剂和附带溶剂或者给药装置的相容性试验的方法和结果。

## 2.3.P.3 生产

### 2.3.P.3.1 生产商

提供生产商的名称(一定要写全称)、地址、电话、传真以及生产线的具体地址、电话、传真等。

### 2.3.P.3.2 批处方

以表格的方式列出典型生产规模批次产品的处方组成,列明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并论证合理性。对于处方中用到但最终需去除的溶剂也应列出。

表 xx: 典型生产规模批次产品的处方

成分	用量(Kg)	比例 (%)	过量加入	作用	执行标准

工艺中使用到并最终去除的溶剂					
----------------	--	--	--	--	--

### 2.3.P.3.3 生产工艺和工艺控制

(1) 工艺流程图：提供简单明了的工艺流程图。

(2) 工艺描述：以目前生产的最大批量为例，按单元操作过程简述各步工艺（包括包装步骤）的主要操作流程、工艺参数和范围、各中间体的重量与收率。

(3) 主要的生产设备：列表提供本品的实际生产线的主要生产设备的相关信息，如型号、材质、操作原理、正常的批量范围、生产厂、关键技术参数、用于的工艺步骤等，并说明与现有最大批量的匹配性。如不匹配，应提供充分的依据。

示例如下：

表 xx：主要生产设备的的相关信息

生产设备名称	型号	材质	正常的批量范围	关键技术参数	生产厂	使用的步骤

(4) 大生产的拟定批量及依据：说明商业大生产的拟定批量及其制定依据。制定依据包括处方工艺研究放大情况、验证情况、生产设备情况、临床试验样品的生产情况等。如拟定的大生产批量超出了研究开发过程中的最大生产批量（包括临床试验批量）所用生产设备的正常批量范围，应提供放大研究与验证的依据。

### 2.3.P.3.4 关键工艺步骤和中间体的控制

列出所有关键工艺步骤及其工艺参数控制范围。

简要说明关键步骤及其工艺参数的研究情况和确定依据。

示例如下：

表 xx：关键工艺步骤的相关信息

关键工艺步骤	关键工艺参数	研究情况/确定依据

列出各中间体质量控制标准，并简述确定的依据。



### 2.3.P.3.5 工艺验证和评价

对于无菌工艺步骤：简述工艺验证报告（编号：--，版本号：--）的主要内容：验证的时间、地点、批次、批量、验证的主要内容（关键工艺参数的验证情况），验证采用的生产线及主要设备，验证的结论。

对于非无菌工艺步骤：简述工艺验证方案（编号：--，版本号：--）的主要内容：拟验证的时间、地点、批次、批量、验证的主要内容（关键工艺参数的验证情况），验证拟采用的生产线及主要设备，验证的可接受标准。简述验证承诺书的主要内容。

对无菌制剂的灭菌/除菌工艺验证的简述示例如下：

某注射剂采用终端灭菌工艺，灭菌工艺验证情况小结如下：本品在××××厂区 2 车间 3 号生产线，采用××××灭菌柜，灭菌工艺为××××，灭菌工艺验证包括热分布、热穿透、生物指示剂试验。验证采用的样品为××××，规格××××，××××包装，批量为××××，装载方式为××××，共设置××××个温度探头，分布位置为××××。空载热分布试验结果显示冷点为××××，热点为××××，各点温度波动范围为××××，各点与平均温度的差最高为××××，符合××××的要求。满载热分布试验结果显示冷点为××××，热点为××××，各点温度波动范围为××××，各点与平均温度的差最高为××××，符合××××的要求。热穿透试验结果显示  $F_0$  值为××××，各点  $F_0$  值波动范围为××××，各点与平均  $F_0$  值的差最高为××××，符合××××的要求。生物指示剂试验采用××××菌，规格为××××，来源为××××，试验结果为××××。验证结论为××××。

### 2.3.P.4 原辅料的控制

#### 2.3.P.4.1 质量标准

按下表提供原辅料控制的相关信息。

表 xx：原辅料控制的相关信息

成分	生产商	批准文号/关联受理号	执行标准


提供是否有 BSE/TSE 风险的声明。

#### 2.3.P.4.2 分析方法

简述原辅料关键检测项的分析方法。

#### 2.3.P.4.3 分析方法的验证

以列表形式简述原辅料各关键检测项分析方法的验证结果。

#### 2.3.P.4.4 质量标准制订依据

简述原辅料内控标准的质量标准制定依据。

#### 2.3.P.4.5 人源或动物源辅料

简述人源或动物源辅料以及外源性物质的相关信息。

#### 2.3.P.4.6 新型辅料

对于在制剂中首次应用的或用于新的给药途径的辅料，说明其关联申报的相关信息（如受理号、生产企业等）。

### 2.3.P.5 质量控制

#### 2.3.P.5.1 质量标准

按下表提供质量标准的分析方法与限度（方法不必详细描述，可简述为 HPLC，或中国药典方法等），并与其他药典标准（如，BP、USP、EP 等）进行比较。如具有放行标准和货架期标准，应分别进行说明。

表 xx：质量标准的比较

检查项目	方法	放行标准	货架期标准	ChP	BP	USP
性状						
鉴别						
降解产物						
溶出度						
含量均匀度						
残留溶剂						
水分						
粒度分布						

无菌						
细菌内毒素						
其他						
含量						

### 2.3.P.5.2 分析方法

简述各主要质量控制项目（有关物质、残留溶剂、含量等）的分析方法及其筛选、确定的过程，列明各色谱方法的色谱条件：降解产物、残留溶剂、含量等，列明溶出度检查的溶出条件、定量方法等，并对其他药典收载的主要项目（如有关物质、溶出度、含量等）的方法列表进行比较。示例可参考原料药项下。

### 2.3.P.5.3 分析方法的验证

有关物质分析方法的验证应在杂质谱分析（包括降解途径与降解产物分析）的基础上，采用拟控制的杂质的对照品进行验证，以充分证明该分析方法确实能有效地检出相应的杂质。

以表格形式逐项总结个主要项目分析方法的验证结果。示例如下：

表 xx：有关物质方法学验证总结

项目	可接受标准	验证结果
专属性		辅料干扰情况；已知杂质分离；难分离物质对分离试验；强制降解试验；.....
线性和范围		应针对各特定杂质和主成分进行验证。
定量限、检测限		应针对各特定杂质和主成分进行验证。如杂质 A 的定量限为 0.03%，杂质 A 的检测限为 0.01%； 杂质 B 的定量限为 0.06%，杂质 B 的检测限为 0.02%； ...
准确度		应针对各特定杂质，采用相应的杂质对照品进行验证。
精密度		各特定杂质的重复性、中间精密度、重现性等
溶液稳定性		
耐用性		色谱系统耐用性、萃取（提取）稳健性

### 2.3.P.5.4 批分析

按照质量标准格式提供代表性批次（应包括但不限于临床试验批、中试放大批、工艺验证批等）的批分析汇总数据。示例如下：

表 xx： 检验报告情况小结

检查项目	批号 1	批号 2	批号 3	临床试验样品

### 2.3.P.5.5 杂质谱分析

以列表的方式列明产品中可能含有的杂质。应该结合原料药的杂质概况和控制情况、处方工艺情况、降解途径和降解产物研究结果、稳定性特点、国内外药典、同品种质量控制参考文献等，进行全面的杂质谱分析。

应在对原料药的降解途径与降解产物有充分了解的基础上，进行系统的降解途径与降解产物研究，明确说明本品的降解途径与降解产物。示例如下：

表 xx： 杂质谱分析

杂质名称	杂质结构式	杂质溯源	杂质控制策略及/是否定入质量标准	杂质控制限度

### 2.3.P.5.6 质量标准制定依据

简述质量标准制定依据，包括各检测项目的是否纳入质量标准的依据、限度的制定依据。

提供三批中试或中试以上规模自制品与数批已上市原研产品进行的质量对比研究的资料及结果，以充分证明仿制品的质量与已上市原研产品的质量是一致的。

提供三批中试或中试以上规模自制品与多批已上市原研产品杂质比较研究的结果。示例如下：

表 xx： 与原研产品质量对比研究的结果

杂质 (含量)	样品	多批原研产品 (批号)	自制品		
			批号	批号	批号
已知 杂	杂质 A				
	杂质 B				
	杂质 C				

质	.....				
单个未知杂质					
总杂质					

对超出鉴定限度的杂质，均应按照国内外相关指导原则的要求作进一步的研究(包括该杂质的结构确证研究、安全性研究等)，并结合与原研产品杂质谱对比研究的结果及现行版国内外药典收载的同品种对该特定杂质的限度要求，在质量标准的有关物质项下作为特定杂质单独制定合理的限度。

### 2.3.P.6 对照品

提供研究过程中使用的所有对照品（包括主成分对照品和杂质对照品）的相关资料。

对于药典对照品，应明确来源、批号、纯度等信息。

对于其他来源的外购对照品或者自制对照品，应明确来源、批号、含量，并简述纯度标定过程等。

### 2.3.P.7 包装系统

简述包装系统，包括对一级包装材料的鉴定及其质量标准。

对于非功能性的二级包装（如，那些既没有提供附加保护又不用于药物分发的包装），提供简要的描述。

### 2.3.P.8 稳定性

#### 2.3.P.8.1 稳定性总结

提交申报资料时至少需包括三批中试<sup>[注]</sup>或中试以上规模样品的 6 个月的加速试验和 12 个月的长期试验数据，样品的有效期和贮存条件将根据长期稳定性研究的情况最终确定。

[注]中试规模的生产设备的操作原理与材质、原辅材料质控要求、生产工艺及流程等均应与商业化生产一致，且批量至少为商业化生产规模的十分之一。

#### (1) 试验样品

提供稳定性考察用样品信息，示例如下：

表 xx：稳定性考察用样品信息

批号			
规格			
原料药来源及批号			
生产日期			
生产地点			
批量			
内包装材料			

(2) 研究内容

表 xx：常规稳定性考察结果

项目		放置条件	已完成的考察时间（计划考察时间）
影响因素试验	高温		
	高湿		
	光照		
	其他		
加速试验			
中间条件试验			
长期试验			
其他试验			

表 xx：使用中产品稳定性研究结果

项目	放置条件	考察时间	考察项目	分析方法及其验证	研究结果
配伍稳定性					
多剂量包装产品开启后稳定性					
制剂与用药器具的相容性试验					
其他试验					

说明稳定性考察中所用分析方法是否与本品质量标准中的方法一致，如不一致，应说明原因，并简述不一致的分析方法。

(3) 研究结论

基于目前的稳定性研究结果，拟定包装材料、贮藏条件和有效期，并与原研产品及药典收载的同品种的要求进行比较，仿制药的稳定性不得更差。示例如下：

表 xx：稳定性的比较

	自制品	原研产品	药典
内包材			
贮藏条件			
有效期			
对说明书中相关内容的提示			

### 2.3.P.8.2 上市后的稳定性承诺和稳定性方案

简述稳定性承诺的主要内容，并列表提供稳定性方案。

### 2.3.P.8.3 稳定性数据

简述稳定性研究情况，列表提供主要研究结果。示例如下：

表 xx：稳定性研究结果

考察项目	方法及限度（要求）	试验结果
性状	目视观察，应符合质量标准的规定	在 0-18 月考察期间，各时间点均符合规定
有关物质	HPLC 法，杂质 A 不得过 0.3%，单个未知杂质不得过 0.2%，总杂质不得过 1.5%	在 0-18 个月考察期间，杂质 A 最大为 0.15%，单个未知杂质最大为 0.08%，总杂质最大为 0.4%，未显示出明显的变化趋势。
溶出度	45min 不低于 80%	由 0 月的 93% 缓慢降至 18 个月的 85%。
含量	HPLC 法，95.0%—105.0%	在 0-18 个月考察期间，含量变化范围为 99.8%（最低值）至 101.2%（最大值），未显示出明显的变化趋势。
...		

应明确长期留样稳定性考察中是否有质量标准中未控制的超过鉴定限度的杂质，如有，则应按照国内外相关指导原则的要求作进一步的研究(包括该杂质的结构确证研究、动物与人体安全性研究等)，并结合与原研产品杂质谱对比研究的结果及现行版国内外药典收录的同品种对该特定杂质的限度要求，在质量标准的有关物质项下作为特定杂质单独制定合理的限度。

## 2.3.A 附录

### 2.3.A.1 设备和装置

可列表简述设备信息。

### **2.3.A.2 外源性物质的安全性评估**

可列表简述人源或动物源辅料以及外源性物质信息。

### **2.3.A.3 辅料**

### **2.3.R 区域性信息**

可列表简述区域性信息的提供情况。

## **2.4 非临床研究综述**

不适用

## **2.5 临床概述**

### **2.5.1 产品研发依据**

不适用

### **2.5.2 生物药剂学概述**

不适用

### **2.5.3 临床药理学概述**

不适用

### **2.5.4 有效性概述**

不适用

### **2.5.5 安全性概述**

不适用



## **2.5.6 获益与风险结论**

不适用

## **2.5.7 参考文献**

不适用

## **2.6 非临床文字总结和表格总结**

### **2.6.1 简介**

不适用

### **2.6.2 药理学文字总结**

#### **2.6.2.1 概要**

不适用

#### **2.6.2.2 主要药效学**

不适用

#### **2.6.2.3 次要药效学**

不适用

#### **2.6.2.4 安全药理学**

不适用

#### **2.6.2.5 药效学相互作用**

不适用

#### **2.6.2.6 讨论和结论**

不适用

#### **2.6.2.7 图表**

不适用

#### **2.6.3 药理学表格总结**

不适用

#### **2.6.4 药代动力学文字总结**

##### **2.6.4.1 概要**

不适用

##### **2.6.4.2 分析方法**

不适用

##### **2.6.4.3 吸收**

不适用

##### **2.6.4.4 分布**

不适用

##### **2.6.4.5 代谢（种属间比较）**

不适用

#### **2.6.4.6 排泄**

不适用

#### **2.6.4.7 药代动力学相互作用**

不适用

#### **2.6.4.8 其它药代动力学试验**

不适用

#### **2.6.4.9 讨论和结论**

不适用

#### **2.6.4.10 图表**

不适用

### **2.6.5 药代动力学表格总结**

不适用

### **2.6.6 毒理学文字总结**

#### **2.6.6.1 概要**

不适用

#### **2.6.6.2 单次给药毒性试验**

不适用

#### **2.6.6.3 重复给药毒性试验（包括支持性毒代动力学试验）**

不适用

#### **2.6.6.4 遗传毒性**

不适用

#### **2.6.6.5 致癌性（包括支持性毒代动力学试验）**

不适用

#### **2.6.6.6 生殖毒性（包括剂量探索试验和支持性毒代动力学试验）**

不适用

#### **2.6.6.7 局部耐受性**

不适用

#### **2.6.6.8 其它毒理试验（如果有）**

不适用

#### **2.6.6.9 讨论和结论**

不适用

#### **2.6.6.10 图表**

不适用

#### **2.6.7 毒理学表格总结**

不适用

## 2.7 临床总结

本节应包括提交的生物等效性（BE）研究关键数据汇总。申请人应提供全面评估 BE 特征的数据，包括体内外 BE 研究设计、研究结果，以及体外溶出试验的结果，其中包括失败和成功的所有研究汇总表。推荐参考 CDE 发布的《生物等效性研究数据摘要表格示例》。

### 2.7.1 生物药剂学研究及相关分析方法总结

#### 2.7.1.1 背景和概述

本节应为审评人员提供制剂开发过程、剂型体内外处置过程以及生物利用度（BA）研究、BA 比较，生物等效性（BE）研究和体外溶出曲线数据建立的一般方法及其在上述研究中的合理应用的总体概要。应提供研究计划制定和实施所参考的相应指南或文献。

本节还应为审评人员提供所使用的分析方法概述，并重点提供用于分析方法验证的性能特征（例如线性范围，灵敏度，特异性）和质量控制（例如准确度和精密度）的信息。本节不应包括各研究的详细信息。

#### 2.7.1.2 具体研究结果总结

通常，所有生物药剂学研究应以列表方式提供（见 2.7.1.4 附录），与 BA 和 BE 相关的重要体外或体内数据和信息的各项研究的相关特征和结果应以叙述性描述提供。叙述性描述应简短，例如：类似于期刊文章的摘要，并应描述研究设计关键特征和关键结果。类似研究可一起描述，应关注独立研究的结果及其中发现的任何重要差异。相应的叙述内容可以从 ICH E3 概要中抽提，并应包含各研究报告中的参考文献或电子链接。

#### 2.7.1.3 研究结果间的比较与分析

本节应提供对药物或药物制剂进行的所有体外溶出、BA 和 BA 比较研究的

事实总结，并应特别关注研究间结果差异。本总结通常应将相应发现以文本或表格形式总结（见 2.7.1.4 附录），并应考虑以下内容：

制剂和生产变更对体外溶出和 BA 的影响相关证据以及 BE 相关结论。当含有复杂物质（例如蛋白质）的产品进行生产或制剂变更时，可进行比较药代动力学（PK）研究，以保证变更前后没有因制剂改变导致 PK 特性变化。虽然这些研究有时被称为 BE 研究，但它们通常不侧重于评估药物从制剂中的释放。尽管如此，这些研究应在本节报告。还应注意，单独的 PK 研究可能不足以确保这些制剂的相似性。多数情况下，可能还必须开展药效动力学（PD）研究或临床试验。此外，还可能需要根据情况提供免疫原性数据。必要时，其他类型研究的此类结果应在申报资料的适当地方报告。

食物对 BA 影响程度以及膳食类型或进餐时间（如适用）与 BE 的相关性结论证据。

体外溶出与 BA 之间的相关性的证据，包括 pH 对溶出的影响以及关于溶出指标的结论。

比较生物利用度，包括不同制剂规格的 BE 结论。

比较临床研究用制剂（用于关键确证性临床试验）和拟上市制剂的 BA。

比较 BA 研究中观察到的各制剂个体间和个体内变异的来源和强度。

#### **2.7.1.4 附录**

表格和图形应嵌入相应章节的文本中以增强文档的可读性。冗长的表格可置于本节末尾的附录中。表 2.7.1.1 和 2.7.1.2 示例表格格式分别用于报告与生物利用度和体外溶出度相关信息和结果。这些例子在给出结果的同时，也易于识别研究类型和研究设计。用于报告 BE 研究结果的表格还应包括 C<sub>max</sub> 和 AUC 及其 90% 置信区间比值的平均值（试验/参比），或目前用于 BE 评估的推荐指标。这些表格并不是模板，而只是为了说明申请人在设计生物药剂学研究表格时应考虑的信息类型。为了清晰阐明研究结果，申请人应确定研究信息及结果是否已经很好地体现在表格、文本或图形中。例如，如果研究结果已经很好地体现在文本和图形中，则表格可能只是用于列出相应的研究内容。

## **2.7.2 临床药理学研究总结**

### **2.7.2.1 背景和概述**

不适用

### **2.7.2.2 具体研究结果总结**

不适用

### **2.7.2.3 研究结果间的比较与分析**

不适用

### **2.7.2.4 特殊研究**

不适用

### **2.7.2.5 附录**

不适用

## **2.7.3 临床有效性总结**

### **2.7.3.1 临床有效性背景和概述**

不适用

### **2.7.3.2 具体研究结果总结**

不适用

### **2.7.3.3 研究结果间的比较与分析**

不适用

#### **2.7.3.4 与推荐剂量相关的临床信息分析**

不适用

#### **2.7.3.5 有效性和/或耐受性影响的持续性**

不适用

#### **2.7.3.6 附录**

不适用

### **2.7.4 临床安全性总结**

#### **2.7.4.1 药物暴露**

##### **2.7.4.1.1 综合安全评价计划和安全性叙述**

不适用

##### **2.7.4.1.2 综合分析暴露程度**

不适用

##### **2.7.4.1.3 研究人群的人口统计学和其他特性**

不适用

#### **2.7.4.2 不良事件**

##### **2.7.4.2.1 不良事件分析**

###### **2.7.4.2.1.1 一般不良事件**

不适用



**2.7.4.2.1.2 致死事件**

不适用

**2.7.4.2.1.3 其他严重不良事件**

不适用

**2.7.4.2.1.4 其他重要不良事件**

不适用

**2.7.4.2.1.5 根据器官或症状分析不良事件**

不适用

**2.7.4.2.2 不良事件叙述**

不适用

**2.7.4.3 临床实验室评价**

不适用

**2.7.4.4 与安全性相关的症状、体征和其他发现**

不适用

**2.7.4.5 特殊群体和情况下的安全性**

不适用

**2.7.4.6 上市后数据**

不适用

**2.7.4.7 附录**

不适用

**2.7.5 参考文献**

不适用

## 2.7.6 具体研究综述

不适用

## 模块 3 药学研究报告

### 3.2 药学研究信息

#### 3.2.S 原料药

##### 3.2.S.1 基本信息

###### 3.2.S.1.1 药品名称

提供原料药的中英文通用名、化学名，化学文摘（CAS）号以及其他名称（包括国外药典收录的名称）。应注意与中国药典或国内已上市产品保持一致。

###### 3.2.S.1.2 结构

提供原料药的结构式、分子式、分子量，如有立体结构应特别说明，原料药的结构（包括立体结构）应与中国药典或国内已上市产品保持一致。

###### 3.2.S.1.3 基本性质

提供原料药的物理和化学性质（可来源于药典和默克索引等），具体包括如下信息：性状（如外观、颜色、物理状态）、熔点或沸点、比旋度、溶解性、溶液 pH、分配系数、解离常数、晶型等。如有可靠数据来源，对用于固体制剂的原料药，应尽量明确其 BCS 分类。

##### 3.2.S.2 生产

本部分资料应能充分证明生产商在拟定的生产线上采用拟定的生产工艺能稳定地生产出合格的原料药。

### 3.2.S.2.1 生产商

提供生产商名称（全称）、地址、电话、传真以及生产线的具体地址、电话、传真等。上述信息应与申请表、证明文件、生产现场检查报告中的地址与生产线完全一致。

### 3.2.S.2.2 生产工艺和过程控制

#### (1) 工艺流程图：

按制备工艺步骤提供工艺流程图，标明工艺参数和所用溶剂。如为化学合成的原料药，还应提供其化学反应方程式，其中应包括起始原料、中间体、所用反应试剂的分子式、分子量、化学结构式。

#### (2) 工艺描述：

以目前生产的最大批量为例，按工艺流程详细描述各步工艺操作。列明各反应的设备、物料的投料量（重量、摩尔比）、反应条件（温度、时间等）、反应进程控制方法与指标、后处理方式、分离纯化的详细过程、各中间体的重量与收率。

生产工艺描述的详略程度应能使本专业的技术人员根据申报的生产工艺可以完整地重复生产过程，并制得符合标准的产品。

#### (3) 生产设备：

列表提供本品实际生产线的主要生产设备的相关信息，如型号、材质、操作原理、正常的批量范围、生产厂、用于的反应步骤等，并说明与现有最大的生产批量的匹配性。如现有最大的生产批量所用主要生产设备与实际生产线的不一致，应提供相应的放大研究的试验和文献依据，以证明在实际生产线上能按照空白的批生产记录上的工艺稳定地生产出合格的原料药。

#### (4) 说明大生产的拟定批量范围：

如拟定的大生产的批量范围超出了目前生产的最大批量所用生产设备的正常批量范围，应提供充分的放大研究的依据。

### 3.2.S.2.3 物料控制

按照工艺流程图中的工序，以表格的形式列明生产中用到的所有物料（如起始物料、反应试剂、溶剂、催化剂等）的相关信息，并说明所使用的步骤。示例如下：

表 1（注：依次编号，下同）：物料控制信息

物料名称	质量标准	生产商	使用步骤

提供以上物料的质量控制信息，明确引用标准，或提供内控标准（包括项目、检测方法和限度），并提供必要的方法学验证资料。

提供起始原料的选择依据，对终产品质量有明显影响的关键步骤均应纳入本品的生产工艺中。应根据从源头开始全程控制药品质量的要求，选择合适的起始原料，起始原料的选择应符合 ICH Q11 的相关技术要求。

对于外购的起始原料，为避免对原料药的质量引入不可控因素，需要提供起始原料生产商出具的制备工艺，并根据相关技术指导原则、技术要求对杂质进行全面的分析和研究，明确可能对后续反应有影响的杂质或可能引入终产品的杂质（如无机杂质、有机杂质、有机溶剂等），在此基础上采用适当的（必要时经规范验证的）分析方法进行控制，根据各杂质对后续反应及终产品质量的影响制订合理的内控标准，并提供数批外购起始原料的质检报告与相关图谱等。

结合原料药的制备工艺要求、起始原料生产商提供的制备工艺和控制标准制定起始原料的内控标准，说明内控标准（尤其是杂质限度与含量）的制定依据。

对外购的关键起始原料应制定供应商审计计划，并提供审计报告。

### 3.2.S.2.4 关键工艺步骤和中间体的控制

列出所有关键工艺步骤（包括终产品的精制、纯化工艺步骤）及其工艺参数控制范围。提供详细的研究资料（包括研究方法、研究结果和研究结论），以充分证明关键工艺步骤及工艺参数控制范围的合理性。

列出已分离的中间体的质量控制标准，包括项目、方法和限度，说明标准制定的依据，对关键中间体的主要质控方法（如杂质控制方法），应提供必要的方法学验证资料。

明确反应副产物和副反应产物的产生及控制方法、限度、数批样品的检测结果与图谱。若涉及引入新手性中心的反应，应详细提供异构体杂质的分析方法与控制策略。

#### 3.2.S.2.5 工艺验证和评价

对无菌工艺步骤，应提供无菌/灭菌工艺的工艺验证报告（编号：--，版本号：--）。其主要内容应包括验证的时间、地点；批号、批量；设备的选择和评估；工艺条件/工艺参数及工艺参数的可接受范围；分析方法；抽样方法及计划；工艺步骤的评估；可能影响产品质量的工艺步骤及可接受的操作范围、关键工艺步骤和工艺参数的确认等。

对于非无菌工艺步骤，可按照上述要求提供工艺验证报告，也可仅提供工艺验证方案（编号：--，版本号：--）和上市后对前三批商业生产批进行验证的承诺书。验证方案的主要内容应包括拟验证的时间、地点；批号、批量；设备的选择和评估；工艺条件/工艺参数及工艺参数的可接受范围；分析方法；抽样方法及计划等内容。

所有原料药均应提供空白的批生产记录样稿。

工艺验证方案或验证报告见 3.2.R.1.S，空白批生产记录样稿见 3.2.R.2.S。

#### 3.2.S.2.6 生产工艺的开发

提供工艺路线的选择依据（包括文献依据和/或理论依据）。

提供详细的工艺研究资料（包括实验数据及图谱），说明在开发阶段对哪些工艺步骤以何质量指标进行了工艺条件的优选与放大研究。该资料应能充分证明申报的工艺有充足的研究与放大的数据支持，保证现有的申报工艺的规模、物料控制、操作流程及主要设备均已基本与大生产一致，已生产的批数与各批产品的质量均能反映出工艺具备一定的重现性，进而证明该申报工艺的合理性与大生产

的可行性。

详细说明在工艺开发过程中生产工艺的主要变化（包括批量、设备、工艺参数以及工艺路线等的变化）及相关的支持性验证研究资料。可列表表述，示例如下：

表 xx：工艺开发过程中生产工艺的主要变化汇总表

	小试	中试	生产
批量			
工艺路线是否变化			
关键工艺参数			
主要设备			
……			

提供工艺研究数据汇总表，示例如下：

表 xx：工艺研究数据汇总表

批号	试制日期	试制地点	试制目的/样品用途 <sup>注1</sup>	批量	收率	生产工艺编号 <sup>注2</sup>	样品质量		
							含量	杂质	性状等

注 1：说明生产该批次的目的和样品用途，例如工艺验证/稳定性研究；

注 2：表中所列批次的生产工艺如不一致，应注明各工艺的编号，并在表格下另行说明各工艺的不同点。

如本品与进行过临床试验的制剂关联申报，且临床试验用样品采用的原料药是在本条生产线上按照申报的工艺生产的，则应提供该批样品的批生产记录和自检报告的复印件。见 3.2.R.3.S。

### 3.2.S.3 特性鉴定

#### 3.2.S.3.1 结构和理化性质

##### (1) 结构确证

提供结构确证用样品纯度、批号；提供结构确证用对照品的来源、纯度、批号、提取精制方法及纯度检查图谱。

提供具体的结构确证研究数据和图谱并进行解析。具体要求参见《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》，以保证自制品的结构与被仿制品的结构完全一致。结构确证研究图谱见 3.2.R.4.S。

如可能含有立体结构、结晶水/结晶溶剂，也应采用合适的分析手段予以确证。

## (2) 理化性质

提供自制品的主要理化性质实测数据与文献数据的比较表。

提供晶型研究的详细资料，以充分证明与原研产品及自制品批间的晶型一致性。如选择与原研产品不一致的晶型，应有充分的依据。

### 3.2.S.3.2 杂质谱分析

结合起始原料可能引入的杂质、原料药的制备工艺（中间体、副产物）、结构特点与降解途径等，对可能存在的杂质（包括工艺杂质与降解产物）进行全面的分析和研究，包括有机杂质，无机杂质，残留溶剂和金属杂质等，分析杂质的来源（合成原料引入的，生产过程中产生的副产物，贮藏、使用过程降解产生的，或者其他途径引入的，如，水、空气、设备等），明确杂质的类别（一般毒性杂质或者是特殊毒性杂质等），说明杂质的去向，如何控制。

应提供对本品的降解途径与降解产物进行系统研究的详细的试验资料和充分的文献资料，明确本品可能的降解途径与降解产物。

结合起始原料和本品的制备工艺，详细提供对原料药可能存在的遗传毒性杂质所进行的分析、研究和控制的资料，并参考 ICH M7 指导原则的要求，制定合理的控制策略，必要时订入本品的质量标准中。

杂质谱分析结果可列表如下：

表 xx：杂质谱分析

杂质名称	杂质结构	杂质来源	是否订入质量标准



### 3.2.S.4 质量控制

应提供充分的试验资料与文献资料，证明自制品的质量与已上市原研厂产品的质量是一致的，自制品的货架期标准是合理可行的，且不低于现行的技术指导原则与各国药典的要求。

#### 3.2.S.4.1 质量标准

列表提供质量标准，如放行标准和货架期标准的方法、限度不同，应分别进行说明。并与其他药典标准（如，ChP、BP、USP 等）进行比较。示例如下：

表 xx：质量标准比较

检查项目	放行标准	货架期标准	ChP	BP	USP	其他
外观						
鉴别						
有关物质						
残留溶剂						
水分						
重金属						
硫酸盐						
炽灼残渣						
粒度分布						
晶型						
...						
含量						

#### 3.2.S.4.2 分析方法

提供质量标准中各项目的具体检测方法、筛选优化的过程及相关的图谱。列表与其他现行版药典收载的主要项目（如，有关物质、异构体、含量）的方法进行比较，示例如下：

表 xx：有关物质方法比较

	申报标准	ChP	BP	USP	其他
方法					
液相条件					
检测波长					
定量方式					

如所用方法与药典不同, 应提供详细的不同分析方法比较研究的数据与图谱等, 以充分证明所用方法的合理性与可行性。

### 3.2.S.4.3 分析方法的验证

按照《化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则》《化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》《化学药物杂质研究技术指导原则》《化学药物残留溶剂研究技术指导原则》等以及现行版《中华人民共和国药典》附录中有关的指导原则提供方法学验证资料, 可按检查方法逐项提供(分析方法验证图谱见 3.2.R.5.S), 可采用表格形式整理验证结果。示例如下:

表 xx: 有关物质方法学验证总结

项目	可接受标准	验证结果
专属性		已知杂质分离; 粗品分离; 难分离物质对分离试验; 强制降解试验; .....
线性和范围		应针对各特定杂质和主成分进行验证。
定量限、检测限		应针对各特定杂质和主成分进行验证。如杂质 A 的定量限为 0.03%, 杂质 A 的检测限为 0.01%; 杂质 B 的定量限为 0.06%, 杂质 B 的检测限为 0.02%; ...
准确度		应针对各特定杂质, 采用相应的杂质对照品进行验证。
精密度		各特定杂质的重复性、中间精密度、重现性等
溶液稳定性		
耐用性		色谱系统耐用性、萃取(提取)稳健性

### 3.2.S.4.4 批分析

按照质量标准格式提供代表性批次(应包括但不限于临床试验批、中试放大批、工艺验证批等)的批分析汇总数据。

批检验报告见 3.2.R.3.S 和 3.2.R.6.S。

### 3.2.S.4.5 质量标准制定依据

提供充分的依据(包括是否符合我国与 ICH 颁布的指导原则、各国现行版药典的要求、与原研产品质量对比研究的结果等), 证明质量标准制定的合理性。说明各项目设定的考虑, 总结分析各检查方法选择以及限度确定的依据。

提供三批中试或中试以上规模自制品与多批已上市原料药（如可能，应为原研厂生产的原料药）的质量对比研究的资料及结果，以充分证明自制品的质量与已上市原研厂产品的质量是一致的。示例如下：

表 xx：与原研产品质量对比研究的结果

项目 \ 样品		原研产品		自制品		
		批号 1	批号 2	批号 1	批号 2	批号 3
性状	外观					
	溶解度					
	熔点					
	.....					
检查	酸碱度					
	有关物质					
	重金属					
	炽灼残渣					
	.....					
含量						

提供三批中试及以上规模自制品与多批已上市原研厂生产的原料药<sup>[注]</sup>、多批已上市原料药杂质谱比较研究的数据。可列表比较，示例如下：

表 xx：与已上市产品杂质谱对比研究的结果

杂质 (含量) \ 样品		已上市原研厂的原料药 (或制剂)		已上市原料药		自制品		
		批号 1	批号 2	批号 1	批号 2	批号 1	批号 2	批号 3
已知杂质	杂质 A							
	杂质 B							
	杂质 C							
	.....							
其他单个杂质								
总杂质								

对超出鉴定限度的杂质，均应按照国内外相关指导原则的要求作进一步的研究（包括该杂质的结构确证研究、安全性研究等），并结合与原研产品杂质谱对比研究的结果及现行版国内外药典收录的同品种对该特定杂质的限度要求，在质量标准的有关物质项下作为特定杂质单独制定合理的限度。详细提供以上研究的资料与图谱等。

[注]：若不能获得原研厂生产的原料药，可提供与原研制剂的杂质谱比较研究资料作参考。

### 3.2.S.5 对照品

提供研究过程中使用的所有对照品（包括主成分对照品和杂质对照品）的相关资料。

对于药典对照品，应提供购买的证明资料、样品照片、标签复印件，并明确来源、批号、纯度等信息。

对于其他来源的外购对照品或者自制对照品，应提供相应的来源证明材料（或制备工艺、检验报告）、结构确证资料（生产厂商或申报单位提供）、质量标准、含量和纯度标定过程等。

对照品研究图谱见 3.2.R.7.S。

### 3.2.S.6 包装系统

(1) 提供包材类型、来源及相关证明文件：

表 xx：包材类型、来源及相关证明文件

项目	包装容器
包材类型 <sup>注</sup>	
包材生产商	
包材注册证号	
包材注册证有效期	
包材质量标准编号	

注：关于包材类型，需写明结构材料、规格等。

例如，复合膜袋包装组成为：聚酯/铝/聚乙烯复合膜袋、聚酯/低密度聚乙烯复合膜袋。

提供包材的批准证明文件及检验报告（见 3.2.R.8.S）。

(2) 阐述包材的选择依据。

(3) 提供针对所选用包材进行的支持性研究的相关资料。

### 3.2.S.7 稳定性

提交申报资料时至少需包括三批中试<sup>[注]</sup>或中试以上规模样品的 6 个月的加速试验和 12 个月的长期试验数据，样品的有效期和贮存条件将根据长期稳定性研究的情况最终确定。

[注] 中试规模的生产设备的操作原理与材质、原辅材料的质控要求、工艺及流程等均应与商业化生产一致，且批量至少为商业化生产规模的十分之一。

#### 3.2.S.7.1 稳定性总结

##### (1) 试验样品

稳定性试验用样品应具有代表性，且至少应为中试或中试以上规模批次的样品。

表 xx：稳定性试验用样品的相关信息

批号			
生产日期			
生产地点			
批 量			
内包装材料			

##### (2) 研究内容

表 xx：常规稳定性考察结果

项目	放置条件	考察时间	考察项目	分析方法及其验证
影响因素试验	高温			
	高湿			
	光照			
	其他			
	结论			
加速试验				
中间条件试验				
长期试验				
其他试验				
结论				

填表说明：

①影响因素试验中，尚需根据原料药的结构特点与工艺的具体情况将样品

对光、湿、热之外的酸、碱、氧化和金属离子等因素的敏感程度进行概述，可根据分析方法研究中获得的相关信息，从产品稳定性角度，在影响因素试验的“其他”项下简述；影响因素试验的“结论”项中需概述样品对光照、温度、湿度等哪些因素比较敏感，哪些因素较为稳定，作为评价贮藏条件合理性的依据之一。

②稳定性研究内容包括影响因素试验、加速试验和长期试验，根据加速试验的结果，必要时应当增加中间条件试验。建议长期试验同时采用  $30\pm 2^{\circ}\text{C}/65\pm 5\%\text{RH}$  的条件进行，如长期试验采用  $30\pm 2^{\circ}\text{C}/65\pm 5\%\text{RH}$  的条件，则可不再进行中间条件试验。

“其他试验”是指根据样品具体特点而进行的相关稳定性研究，如液体挥发油类原料药进行的低温试验等。

③“分析方法及其验证”项需说明采用的方法是否与已验证并列入质量标准的方法一致。如所用方法和质量标准中所列方法不同，或质量标准中未包括该项目，还应在上表中明确方法验证资料在申报资料中的位置，并在申报资料中说明原因，提供详细的分析方法及其验证资料，以证明该分析方法的可行性。

### (3) 研究结论

总结所进行的稳定性研究的样品情况、考察条件、考察指标和考察结果，对变化趋势进行分析，提出贮存条件和有效期，并与原研产品及药典收载的同品种的要求进行比较，仿制药的稳定性不得更差。示例如下：

表 xx：稳定性的比较

	自制品	原研产品	药典
内包材			
贮藏条件			
有效期			

### 3.2.S.7.2 上市后稳定性承诺和稳定性方案

应承诺对上市后生产的前三批产品进行长期留样稳定性考察，并对每年生产的至少一批产品进行长期留样稳定性考察，如有异常情况应及时通知管理当局。

提供后续的稳定性研究方案。

### 3.2.S.7.3 稳定性数据

详细提供稳定性考察的相关资料（包括样品的全检报告复印件、加速与长期留样时样品放置的具体地点及恒温柜编号、各时间点质量考察用样品的具体数量等），并以表格形式提供稳定性研究的具体结果。稳定性研究典型图谱见 3.2.R.9.S。

#### (1) 影响因素试验（一批样品）

表 xx：影响因素试验结果

批号：

考察项目	限度要求	光照试验 1.2×10 <sup>6</sup> Lux hr、 200w hr/m <sup>2</sup> （天）				高温试验 高于加速试验温度10℃ 以上（天）				高湿试验 75%RH或更高（天）			
		0	5	10	...	0	5	10	...	0	5	10	...
性状													
杂质A													
杂质B													
总杂质													
含量													
其他项目													

#### (2) 加速试验（三批样品）

表 xx：加速试验结果

样品批号	20151002					
试验开始日期	2015年10月15日					
留样地点	X市X街道X药厂中心实验室2号加速试验用恒温柜					
考察项目	限度要求	时间（月）				
		0	1	2	3	6
性状						
杂质A						
杂质B						
单个未知杂质						
总杂质						
含量						
其他项目						

#### (3) 长期试验（三批样品）

表 xx：长期试验结果

样品批号	20151003
------	----------

试验开始日期	2015年10月18日								
留样地点	X市X街道X药厂中心实验室6号长期留样试验用恒温柜								
考察项目	限度要求	时间(月)							
		0	3	6	9	12	18	24	36
性状									
杂质A									
杂质B									
单个未知杂质									
总杂质									
含量									
其他项目									

详细提供对长期留样稳定性考察中出现的质量标准中未控制的超过鉴定限度的杂质所作的进一步研究(包括该杂质的结构确证研究、安全性研究等)的资料与图谱等,并提供该杂质限度确定的充分依据(如与原研厂近效期产品的杂质谱对比研究资料、该杂质的动物与人体安全性研究资料及现行版国内外药典收载的同品种对该特定杂质的限度要求等)。



## 3.2.P 制剂

### 3.2.P.1 剂型及产品组成

(1) 说明具体的剂型，并以表格的方式列出单位剂量产品的处方组成，列明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。对于处方中用到但最终需去除的溶剂也应列出。

表 1 (注：表格依次编号，下同)：处方

成分	用量	过量加入	作用	执行标准
工艺中使用到并最终去除的溶剂				

(2) 如附带专用溶剂，参照以上表格方式列出专用溶剂的处方。

(3) 说明产品所使用的包装材料及容器。

### 3.2.P.2 产品开发

说明产品开发目标。说明原研产品上市情况。详细提供包括原研产品的质量概况在内的相关研究资料或文献资料来论证本品的剂型、处方组成、生产工艺、包装材料选择和确定的合理性。

#### 3.2.P.2.1 处方组成

##### 3.2.P.2.1.1 原料药

参照《化学药物制剂研究的技术指导原则》，提供资料说明原料药和辅料的相容性，分析原料药的关键理化特性（如 BCS 分类、晶型、溶解性、粒度分布等）与制剂生产及制剂性能的相关性，并提供相关的研究资料与文献。

##### 3.2.P.2.1.2 辅料

说明辅料是否适合所用的给药途径，结合辅料在处方中的作用分析辅料的哪

些性质会影响制剂特性，提供相关的研究资料与文献。

### 3.2.P.2.2 制剂研究

#### 3.2.P.2.2.1 处方开发过程

参照《化学药物制剂研究的技术指导原则》，提供处方的研究开发过程和确定依据，包括文献信息（如对照药品的处方信息）、研究信息（包括处方设计，处方筛选和优化、处方确定等研究内容）、辅料种类和用量选择的依据、分析辅料用量是否在常规用量范围内，以及自制样品与原研产品的质量特性对比研究结果（需说明原研产品的来源、批次和有效期，自制产品批次，对比项目、采用方法），并重点说明在药品开发阶段中处方组成的主要变更、原因以及支持变化的验证研究。

#### 3.2.P.2.2.2 过量

如生产中存在过量投料的问题，应提供过量投料的必要性和合理性的相关研究资料。

#### 3.2.P.2.2.3 制剂相关特性

对与制剂性能相关的理化性质，如 pH、离子强度、溶出度、再分散性、复溶、粒径分布、聚合、多晶型、流变学等进行分析。提供自制品与原研产品的理化性质、质量特性对比研究结果，例如有关物质等。如为口服固体制剂，需提供详细的自制品与原研产品在不同溶出条件下的溶出曲线比较研究结果，推荐采用 f2 相似因子的比较方式。如为手性药物，详细提供光学纯度和构型稳定性的研究控制情况。

#### 3.2.P.2.3 生产工艺的开发

提供详细的工艺研究资料（包括实验数据及图谱），说明在开发阶段对哪些工艺步骤以何质量指标进行了工艺条件的优选与放大研究。该资料应能充分证明申报的工艺有充足的研究与放大的数据支持，保证现有的申报工艺的规模、物料控制、操作流程及主要设备均已基本与大生产一致，已生产的批数与各批产品的

质量均能反映出工艺具备一定的重现性，进而证明该申报工艺的合理性与大生产的可行性。

详细说明在工艺开发过程中生产工艺的主要变化（包括批量、设备、工艺参数、中间体控制等的变化）及相关的支持性验证研究。

汇总研发过程中代表性批次（应包括但不限于临床试验批、中试放大批、工艺验证批等）的样品情况，包括：批号、生产时间及地点、生产工艺、批量、用途（如用于稳定性试验，用于临床试验等）、分析结果（例如有关物质、溶出度以及其他主要质量指标）。示例如下：

表 xx：批分析汇总

批号	生产日期	生产地点	批量	生产工艺 编号 <sup>注</sup>	收率	样品用途	样品质量		
							含量	杂质	其他 指标

注：表中所列批次的生产工艺如不一致，应注明各工艺的编号，并在表格下另行说明各工艺的不同点。

### 3.2.P.2.4 包装系统

(1) 包材类型、来源及相关证明文件：

表 xx：包材类型、来源及相关证明文件

项目	包装容器	配件 <sup>注2</sup>
包材类型 <sup>注1</sup>		
包材生产商		
包材注册证号		
包材注册证有效期		
包材质量标准编号		

注 1：关于包材类型，需写明结构材料、规格等。

例如，五层共挤膜输液袋，规格为内层：改性乙烯/丙烯聚合物，第二层：聚乙烯，第三层：聚乙烯，第四层：乙烯甲基丙烯酸酯聚合物，第五层：多酯共聚物；聚丙烯输液瓶，规格为 250ml；

铝塑泡罩包装，组成为：PVC/铝、PVC/PE/PVDC/铝、PVC/PVDC/铝；

复合膜袋包装，组成为：聚酯/铝/聚乙烯复合膜袋、聚酯/低密度聚乙烯复合膜袋。

注 2：表中的配件一栏应包括所有使用的直接接触药品的包材配件。如：塑料输液容器用组合盖、塑料输液容器用接口等。

包材的检验报告见 3.2.R.8.P。

#### (2) 阐述包材的选择依据

说明原研产品所使用的内包材，并说明本品的内包材是否与原研产品一致，如不一致，应提供充分的试验与文献依据。

#### (3) 对包材选择的支持性研究

详细提供本品与内包材相容性研究的资料，包括相容性试验的内容、每一项研究内容采用的试验设计、考察指标、检测方法及方法学验证、样品制备方法、试验结果及对结果的分析等。相容性研究可以参考国内外相关指导原则进行。如未进行包材相容性研究，应说明理由，并提供充分的文献依据。

### 3.2.P.2.5 微生物属性

应明确制剂的微生物属性，如，不进行微生物限度检查的非无菌产品和含有抗菌防腐剂的剂型中防腐剂的选择及抗菌效果的基本原理。对于无菌产品，应讨论容器密封系统的完整性以预防微生物污染。

### 3.2.P.2.6 相容性

提供详细的研究资料，说明制剂和附带溶剂或者给药装置的相容性。

## 3.2.P.3 生产

### 3.2.P.3.1 生产商

详细提供生产商的全称、地址、电话、传真以及生产线的具体地址、电话、传真等。上述信息应与申请表、证明文件、生产现场检查报告中的地址与生产线

完全一致。

### 3.2.P.3.2 批处方

以表格的方式列出典型生产规模产品的批处方组成，列明各成分执行的标准。如有过量加入的情况需给予说明并论证合理性。对于处方中用到但最终需去除的溶剂也应列出。

表 xx：典型生产批的处方

成分	用量	比例 (%)	过量加入	执行标准
工艺中使用到并最终去除的溶剂				

### 3.2.P.3.3 生产工艺和工艺控制

#### (1) 工艺流程图：

按制备工艺步骤提供完整、直观、简洁的工艺流程图，应涵盖所有的工艺步骤、各物料的加入顺序，并标明关键步骤以及进行中间体检测的环节。

#### (2) 工艺描述：

以目前生产的最大批量为例，按单元操作过程描述工艺（包括包装步骤），明确操作流程、工艺参数和范围。在描述各单元操作时，应结合不同剂型的特点关注各关键步骤与参数。如大输液品种的原辅料的预处理、直接接触药品的内包装材料等的清洗、灭菌、去热原等；原辅料的投料量（投料比），配液的方式、温度和时间，各环节溶液的 pH 值范围；活性炭的处理、用量，吸附时浓度、温度、搅拌或混合方式、速度和时间；初滤及精滤的滤材种类和孔径、过滤方式、滤液的温度与流速；中间体质控的检测项目及限度，药液允许的放置时间；灌装时药液的流速，压塞的压力；灭菌温度、灭菌时间和目标  $F_0$  值。

生产工艺描述的详略程度应能使本专业的技术人员根据申报的生产工艺可以完整地重复生产过程，并制得符合标准的产品。

(3) 主要的生产设备:

列表提供本品实际生产线的主要生产设备的相关信息, 如型号、操作原理、规格、正常的批量范围、生产厂、用于的工艺步骤等, 并说明与现有最大的生产批量的匹配性。如现有最大的生产批量所用主要生产设备与实际生产线的不一致, 应提供相应的放大研究与验证的试验依据, 以证明在实际生产线上能采用工艺验证报告或空白的批生产记录上的工艺稳定地生产出合格的药品。如输液制剂生产中的灭菌柜型号、生产厂、关键技术参数; 轧盖机类型、生产厂、关键技术参数; 过滤器的种类和孔径; 配液、灌装容器规格等。

(4) 拟定的大生产规模及依据:

说明商业大生产的拟定批量及其制定依据。通常可以结合生产设备情况、处方工艺研究放大情况、验证情况、临床试验样品的生产规模等拟定大生产规模。如拟定的大生产的批量范围超出了研究开发过程中的最大生产批量(包括临床试验样品的批量)所用生产设备的正常批量范围, 应提供充分的放大研究与验证的依据。

### 3.2.P.3.4 关键工艺步骤和中间体的控制

列出所有关键工艺步骤及其工艺参数控制范围。详细提供界定关键工艺步骤和工艺参数的研究资料, 以支持关键步骤确定的合理性以及工艺参数控制范围的合理性。

提供中间体的质量控制标准(包括项目、方法和限度)及质量标准拟定的依据, 并提供必要的方法学验证资料。

### 3.2.P.3.5 工艺验证和评价

对于无菌工艺步骤, 应提供无菌/灭菌工艺的工艺验证报告(编号: --, 版本号: --)。其主要内容应包括验证的时间、地点; 批号; 批量; 设备的选择和评估; 工艺条件/工艺参数及工艺参数的可接受范围; 分析方法; 抽样方法及计划; 工艺步骤的评估; 可能影响产品质量的工艺步骤及可接受的操作范围、关键工艺步骤和工艺参数的确认等。

对于非无菌工艺步骤，可参照上述要求提供工艺验证报告，也可仅提供工艺验证方案（编号：--，版本号：--）和验证承诺书。验证方案的主要内容应包括拟验证的时间、地点；批号；批量；设备的选择和评估；工艺条件/工艺参数及工艺参数的可接受范围；分析方法；抽样方法及计划等内容。

所有制剂均应提供空白的批生产记录样稿。

工艺验证方案或报告见 3.2.R.1.P，空白的批生产记录见 3.2.R.2.P。

### 3.2.P.4 原辅料的控制

#### 3.2.P.4.1 质量标准

提供原辅料的来源、相关证明文件以及执行标准。

表 xx：原辅料的信息

成分	生产商	批准文号/关联受理号	执行标准

如所用原辅料系在已上市原辅料基础上根据制剂生产和质量控制的需要或者制剂给药途径的需要精制而得，例如精制为注射给药途径用，需提供精制工艺选择依据、详细的精制工艺及其验证资料、精制前后的质量对比研究资料、精制产品的注射用内控标准及其起草依据。

如制剂生产商对原料药、辅料制定了内控标准，应分别提供制剂生产商的内控标准以及原料药/辅料生产商的质量标准。原辅料检验报告见3.2.R.4.P。

提供是否有BSE/TSE风险的声明。

#### 3.2.P.4.2 分析方法

提供原辅料关键检测项的分析方法。

### 3.2.P.4.3 分析方法的验证

提供原辅料关键检测项分析方法的验证资料。

### 3.2.P.4.4 质量标准制订依据

提供原辅料内控标准的制定依据。

### 3.2.P.4.5 人源或动物源辅料

对于人源或动物源辅料，提供外源性物质的相关信息（如来源、标准、分析方法描述、病毒安全性数据等）。详见3.2.A.2。

### 3.2.P.4.6 新型辅料

对于在制剂中首次应用的或用于新的给药途径的辅料，应按要求提前对辅料进行关联申报，并提供相关信息（如受理号、生产企业等）。详见3.2.A.3。

## 3.2.P.5 质量控制

应提供充分的试验资料与文献资料，证明仿制品的质量与已上市原研产品的质量是一致的，仿制品的货架期标准是合理可行的，且不低于现行的技术指导原则与各国现行版药典的要求。

### 3.2.P.5.1 质量标准

按下表提供质量标准的分析方法与限度（方法不必详细描述，可简述为HPLC，或中国药典方法等），并与其他药典标准（如，BP、USP、EP等）进行比较。如具有放行标准和货架期标准，应分别进行说明。

表 xx：质量标准比较

检查项目	方法	放行标准	货架期标准	ChP	BP	USP
性状						
鉴别						
降解产物						



溶出度						
含量均匀度 /装量差异						
残留溶剂						
水分						
粒度分布						
无菌						
细菌内毒素						
其他						
含量						

### 3.2.P.5.2 分析方法

详细提供质量标准中各项目的检查方法及其筛选、优化的过程，并对其他药典收载的主要项目（如有关物质、溶出度、含量等）的方法列表进行比较。示例可参考原料药项下。

### 3.2.P.5.3 分析方法的验证

按照《化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则》、《化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》、《化学药物杂质研究技术指导原则》、《化学药物残留溶剂研究技术指导原则》以及现行版《中华人民共和国药典》附录中有关的指导原则，逐项提供详细的方法学验证资料（分析方法验证报告见 3.2.R.5.P）。可采用表格形式整理验证结果，示例如下：

表 xx：有关物质检查方法——HPLC 法的建立

	检测条件	确定依据
色谱柱		
流动相		
波长		
检测时间		
杂质的定量方法		
...		

表 xx：有关物质方法学验证总结

项目	可接受标准	验证结果
----	-------	------

专属性		辅料干扰情况；已知杂质分离；难分离物质对分离试验；强制降解试验；.....
线性和范围		应针对各特定杂质和主成分进行验证。
定量限、检测限		应针对各特定杂质和主成分进行验证。如杂质 A 的定量限为 0.03%，杂质 A 的检测限为 0.01%； 杂质 B 的定量限为 0.06%，杂质 B 的检测限为 0.02%； ...
准确度		应针对各特定杂质，采用相应的杂质对照品进行验证。。
精密度		各特定杂质的重复性、中间精密度、重现性等。
溶液稳定性		
耐用性		色谱系统耐用性、萃取（提取）稳健性
...		

有关物质分析方法的验证应采用拟控制的杂质的对照品与供试品进行验证，以充分证明该分析方法确实能有效地检出相应的杂质。

### 3.2.P.5.4 批分析

按照质量标准格式提供代表性批次（应包括但不限于临床试验批、中试放大批、工艺验证批等）的批分析汇总数据。

批检验报告见 3.2.R.3.P 和 3.2.R.6.P。

### 3.2.P.5.5 杂质谱分析

以列表的方式列明产品中可能含有的杂质，分析杂质的产生来源，结合相关指导原则要求，对于已知杂质给出化学结构并提供结构确证资料，并提供控制限度。可以表格形式整理，示例如下：

表 xx：杂质谱分析

杂质名称	杂质结构	杂质溯源	杂质控制策略及/是否定入质量标准	杂质控制限度

说明各杂质在最终质量标准中是否进行控制以及控制的限度，并提供充分的依据。

提供详细的降解途径与降解产物研究资料与图谱。应在对原料药的降解途径与降解产物有充分了解的基础上，进行系统的降解途径与降解产物研究，明确说明本品的降解途径与降解产物。

### 3.2.P.5.6 质量标准制定依据

提供充分的依据（包括是否符合我国与 ICH 颁布的指导原则、各国现行版药典的要求、与原研产品质量对比研究的结果等），证明质量标准制定的合理性。说明各项目设定的考虑，总结分析各检查方法选择以及限度确定的依据。

提供三批中试或中试以上规模自制品与多批原研产品进行的质量对比研究的资料及结果，以充分证明仿制品的质量与原研产品的质量是一致的。示例如下：

表 xx：与原研产品的质量对比研究结果

样品 项目		原研产品		自制品		
		批号 1	批号 2	批号 1	批号 2	批号 3
性状						
检 查	酸碱度					
	有关物质					
	重金属					
	溶出度					
	.....					
含量						

详细提供三批中试或中试以上规模自制品与多批原研产品杂质比较研究的资料及图谱。结果示例如下：

表 xx：与原研产品杂质比较研究的结果

样品 杂质含量		原研产品		自制品		
		批号 1	批号 2	批号 1	批号 2	批号 3
已 知 杂 质	杂质 A					
	杂质 B					
	杂质 C					
	.....					
其他单个杂质						
总杂质						

对超出鉴定限度的杂质，均应按照国内外相关指导原则的要求作进一步的研究（包括该杂质的结构确证研究、安全性研究等），并结合与原研产品杂质谱对比研究的结果及现行版国内外药典收载的同品种对该特定杂质的限度要求，在质量标准的有关物质项下作为特定杂质单独制定合理的限度。详细提供以上研究的资料与图谱等。

### **3.2.P.6 对照品**

提供研究过程中使用的所有对照品（包括主成分对照品和杂质对照品）的相关资料。

对于药典对照品，应提供购买的证明资料、样品照片、标签复印件，并明确来源、批号、纯度等信息。

对于其他来源的外购对照品或者自制对照品，应提供相应的来源证明材料（或制备工艺、检验报告）、结构确证资料、质量标准、含量和纯度标定过程等。

对照品研究图谱见 3.2.R.7.P 部分。

### **3.2.P.7 包装系统**

提供关于包装系统的描述，包括对一级包装材料的鉴定及其质量标准。质量标准应包括描述和鉴别（以及关键尺寸，适当时以图示）。需要时提供非药典方法(附验证)。

对于非功能性的二级包装（如，那些既没有提供附加保护又不用于药物分发的包装），仅提供简要的描述。对于功能性的二级包装，应提供附加信息。适用性信息应在 3.2.P.2 中列出。

### **3.2.P.8 稳定性**

提交申报资料时至少需包括三批中试<sup>[注]</sup>或中试以上规模样品的 6 个月的加速试验和 12 个月的长期试验数据，样品的有效期和贮存条件将根据长期稳定性研究的情况最终确定。

[注]中试规模的生产设备的操作原理与材质、原辅材料的质控要求、处方工

艺及流程等均应与商业化生产一致，且批量至少为商业化生产规模的十分之一。

### 3.2.P.8.1 稳定性总结

#### (1) 试验样品

稳定性试验用样品应具有代表性，且至少应为中试或中试以上规模的样品。

表 xx：试验样品的相关信息

批号			
原料药来源及批号			
生产日期			
生产地点			
批 量			
内包装材料			

#### (2) 研究内容

表 xx：常规稳定性考察结果

项目		放置条件	考察时间	考察项目	分析方法及其验证		
影响因素试验	高温						
	高湿						
	光照						
	其他						
	结论						
加速试验							
中间条件试验							
长期试验							
其他试验							
结论							

填表说明：

①影响因素试验中，尚需根据处方工艺的具体情况将样品对光、湿、热之外的酸、碱、氧化和金属离子等因素的敏感程度进行概述，可根据分析方法研究中获得的相关信息，从产品稳定性角度，在影响因素试验的“其他”项下简述；影响因素试验的“结论”项中需概述样品对光照、温度、湿度等哪些因素比较敏感，哪些因素较为稳定，作为评价贮藏条件合理性的依据之一。

②稳定性研究内容包括影响因素试验、加速试验和长期试验，根据加速试

验的结果，必要时应当增加中间条件试验。建议长期试验同时采用  $30\pm 2^{\circ}\text{C}/65\pm 5\%\text{RH}$  的条件进行，如长期试验采用  $30\pm 2^{\circ}\text{C}/65\pm 5\%\text{RH}$  的条件，则可不再进行中间条件试验。

“其他试验”是指根据样品具体特点而进行的相关稳定性研究，如注射剂进行的容器密封性试验等。

③“分析方法及其验证”项需说明采用的方法是否与已验证并列入质量标准的方法一致。如所用方法和质量标准中所列方法不同，或质量标准中未包括该项目，还应在上表中明确方法验证资料在申报资料中的位置，并在申报资料中说明原因，提供详细的分析方法及其验证资料，以证明该分析方法的可行性。

表 xx：使用中产品稳定性研究结果

项目	放置条件	考察时间	考察项目	分析方法及其验证	研究结果
配伍稳定性					
多剂量包装产品开启后稳定性					
制剂与用药器具的相容性试验					
其他试验					

### (3) 研究结论

总结所进行的稳定性研究的样品情况、考察条件、考察指标和考察结果，对变化趋势进行分析，提出贮存条件和有效期，并与原研产品及药典收载的同品种的要求进行比较，仿制药的稳定性不得更差。示例如下：

表 xx：稳定性的比较

	自制品	原研产品	药典
内包材			
贮藏条件			
有效期			
对说明书中相关内容的提示			

### 3.2.P.8.2 上市后的稳定性承诺和稳定性方案

应承诺对上市后生产的前三批产品进行长期留样稳定性考察，并对每年生产的至少一批产品进行长期留样稳定性考察，如有异常情况应及时通知管理当

局。

提供后续稳定性研究的方案。

### 3.2.P.8.3 稳定性数据

详细提供稳定性考察的相关资料（包括样品的全检报告复印件、加速与长期留样时样品放置的具体地点及恒温柜编号、各时间点质量考察用样品的具体数量等），并以表格形式提供稳定性研究的具体结果。稳定性研究典型图谱见 3.2.R.9.P。

#### (1) 影响因素试验（一批样品）

表 xx：影响因素试验结果

批号：

考察项目	限度要求	光照试验 1.2×10 <sup>6</sup> Lux hr、 200w hr/m <sup>2</sup> (天)				高温试验 高于加速试验温度10℃ 以上 (天)				高湿试验 75%RH或更高 (天)			
		0	5	10	...	0	5	10	...	0	5	10	...
性状													
杂质A													
杂质B													
总杂质													
含量													
其他项目													

#### (2) 加速试验（三批样品）

表 xx：加速试验结果

样品批号	20151002					
试验开始日期	2015年10月15日					
留样地点	X市X街道X药厂中心实验室5号加速试验用恒温柜					
考察项目	限度要求	时间（月）				
		0	1	2	3	6
性状						
杂质A						
杂质B						
单个未知杂质						
总杂质						
含量						

其他项目							
------	--	--	--	--	--	--	--

(3) 长期试验（三批样品）

表 xx：长期试验结果

样品批号	20151003								
试验开始日期	2015年10月18日								
留样地点	X市X街道X药厂中心实验室4号长期留样试验用恒温柜								
考察项目	限度要求	时间（月）							
	（低/高）	0	3	6	9	12	18	24	36
性状									
杂质A									
杂质B									
单个未知杂质									
总杂质									
含量									
其他项目									

详细提供对长期留样稳定性考察中出现的质量标准中未控制的超过鉴定限度的杂质所做的进一步研究（包括该杂质的结构确证研究、安全性研究等）的资料与图谱等，并提供该杂质限度确定的充分依据（如与原研厂近效期产品的杂质谱对比研究资料、该杂质的安全性研究资料及现行版国内外药典收载的同品种对该特定杂质的限度要求等）。



## **3.2.A 附件**

### **3.2.A.1 设备和装置**

列表提供本品实际生产线的主要生产设备的相关信息，如型号、操作原理、规格、正常的批量范围、生产厂、用于的工艺步骤等。

### **3.2.A.2 外源性物质的安全性评估**

提供与外源性物质有关的潜在污染的风险评估信息。

#### **生物来源物料：**

应提供动物源或人源（如生物液体、组织、器官和细胞系）物料的病毒安全性评估的必要性。

### **3.2.A.3 辅料**

如未提前进行新辅料的关联申报，也可按照辅料申报资料的要求，在此项下提供新型辅料的详细资料。

## **3.2.R 区域性信息**

### **3.2.R.1.S 工艺验证**

对于无菌工艺步骤，应提供无菌操作的工艺验证报告，该验证应在本品的实际生产线进行。

对于非无菌工艺步骤，可提交工艺验证报告，也可仅提供工艺验证方案和上市后对前三批商业生产批进行验证的承诺书。

验证方案和报告应有编号及版本号，且应由合适人员（例如QA、QC、质量及生产负责人等）共同签署。

### **3.2.R.2.S 空白批生产记录**

所有原料药均应提供空白的批生产记录样稿。该样稿应是针对本品的实际生产线按照申报的工艺进行的操作规程，应与今后正常生产本品的SOP保持一致。

空白的批生产纪录等应有编号及版本号，且应由合适人员（例如QA、QC、质量及生产负责人等）共同签署。

### **3.2.R.3.S 临床试验批次批生产记录和检验报告**

提供临床批次的批生产记录和检验报告复印件（或扫描件），原件（含相应的图谱等）在现场检查时提供备查。

### **3.2.R.4.S 结构确证图谱**

提供原料药及杂质的结构确证研究相关图谱。

### **3.2.R.5.S 分析方法验证报告**

提供原料药的分析方法验证报告及典型图谱复印件（或扫描件），原件在现场检查时提供备查。

### **3.2.R.6.S 批检验报告**

提供不少于三批连续生产的中试及以上规模样品的检验报告复印件（或扫描件），原件（含相应的图谱等）在现场检查时提供备查。

### **3.2.R.7.S 对照品的相关资料**

提供对照品的标签照片及研究的相关图谱复印件（或扫描件），原件在现场检查时提供备查。

### **3.2.R.8.S 包材检验报告**

提供包材的检验报告（可来自包材生产商或供应商）。

### **3.2.R.9.S 稳定性图谱**

提供原料药稳定性研究的典型图谱复印件（或扫描件），原件在现场检查时提供备查。

### **3.2.R.10.S 其他**

#### **3.2.R.1.P 工艺验证**

对于无菌工艺步骤，应提供无菌工艺的工艺验证报告（包括无菌/灭菌工艺验证报告），该验证应在本品的实际生产线进行。

对于非无菌工艺步骤，可提交工艺验证报告，也可仅提供工艺验证方案和上市后对前三批商业生产批进行验证的承诺书。

验证方案和报告应有编号及版本号，且应由合适人员（例如QA、QC、质量

及生产负责人等) 共同签署。

### **3.2.R.2.P 空白批生产记录**

所有制剂均应提供空白的批生产记录样稿。该样稿应是针对本品的实际生产线按照申报的工艺进行的操作规程, 应与今后正常生产本品的SOP保持一致。

空白的批生产纪录等应有编号及版本号, 且应由合适人员(例如QA、QC、质量及生产负责人等) 共同签署。

### **3.2.R.3.P 临床试验批次批生产记录和检验报告**

提供临床批次的批生产记录和检验报告复印件(或扫描件), 原件(含相应的图谱等) 在现场检查时提供备查。

### **3.2.R.4.P 原辅料检验报告**

提供原料药、辅料生产商的检验报告复印件以及制剂生产商对所用原料药、辅料的检验报告复印件。

### **3.2.R.5.P 分析方法验证报告**

提供制剂的分析方法验证报告及典型图谱复印件(或扫描件), 原件在现场检查时提供备查。

### **3.2.R.6.P 批检验报告**

提供不少于三批连续生产的中试或中试以上规模样品的检验报告复印件(或扫描件), 原件(含相应的图谱等) 在现场检查时提供备查。

### **3.2.R.7.P 对照品的相关资料**

提供对照品的标签照片及研究的相关图谱复印件(或扫描件), 原件在现场检查时提供备查。

### **3.2.R.8.P 包材检验报告**

提供包材的检验报告(可来自包材生产商或供应商)。

### **3.2.R.9.P 稳定性图谱**

提供制剂稳定性研究的典型图谱复印件(或扫描件), 原件在现场检查时提供备查。

### **3.2.R.10.P 其他**

### 3.3 参考文献

提供参考文献的电子版，包括重要的发表文章，与监管部门沟通记录，或其他监管指导原则或建议。

## **模块 4 非临床研究报告**

本模块不适用于化学仿制药。

### **4.2 试验报告**

#### **4.2.1 药理学**

##### **4.2.1.1 主要药效学**

##### **4.2.1.2 次要药效学**

##### **4.2.1.3 安全药理学**

##### **4.2.1.4 药效学相互作用**

#### **4.2.2 药代动力学**

##### **4.2.2.1 分析方法和验证报告（如果有单独的报告）**

##### **4.2.2.2 吸收**

#### **4.2.2.3 分布**

#### **4.2.2.4 代谢**

#### **4.2.2.5 排泄**

#### **4.2.2.6 非临床药代动力学相互作用**

#### **4.2.2.7 其它药代动力学试验**

### **4.2.3 毒理学**

#### **4.2.3.1 单次给药毒性试验（按动物种属、给药途径排序）**

按动物种属、给药途径排序。

#### **4.2.3.2 重复给药毒性试验（按动物种属、给药途径、给药时间排序，包括支持性毒代动力学试验）**

按动物种属、给药途径、给药时间排序，包括支持性毒代动力学试验。

#### **4.2.3.3 遗传毒性**

##### **4.2.3.3.1 体外**

#### 4.2.3.3.2 体内（包括支持性毒代动力学试验）

包括支持性毒代动力学试验。

#### 4.2.3.4 致癌性（包括支持性毒代动力学试验）

包括支持性毒代动力学试验。

##### 4.2.3.4.1 长期试验（以动物种属排序，包括在不能包含在重复给药毒性试验部分或药代动力学试验部分中的剂量探索试验）

以动物种属排序，包括在不能包含在重复给药毒性试验部分或药代动力学试验部分中的剂量探索试验。

##### 4.2.3.4.2 短期或中期研究（包括在不能包含在重复给药毒性试验部分或药代动力学试验部分中的剂量探索试验）

包括在不能包含在重复给药毒性试验部分或药代动力学试验部分中的剂量探索试验。

##### 4.2.3.4.3 其它试验

#### 4.2.3.5 生殖毒性（包括剂量探索试验和支持性毒代动力学试验）（如果采用了其他试验设计，则以下副标题应作相应修改）

包括剂量探索试验和支持性毒代动力学试验。如果采用了其他试验设计，则以下副标题应作相应修改。

##### 4.2.3.5.1 生育力与早期胚胎发育毒性试验

4.2.3.5.2 胚胎-胎仔发育毒性试验

4.2.3.5.3 围产期发育毒性试验，包括母体功能

4.2.3.5.4 对后代（幼龄动物）给药和/或进行进一步评价的试验

**4.2.3.6 局部耐受性**

**4.2.3.7 其它毒理试验（如果有）**

4.2.3.7.1 抗原性试验

4.2.3.7.2 免疫毒性试验

4.2.3.7.3（其他章节未报告的）机理研究

4.2.3.7.4 依赖性试验

4.2.3.7.5 代谢物试验



4.2.3.7.6 杂质试验

4.2.3.7.7 其他

## 4.3 参考文献

## 模块 5 临床研究报告

包括所有支持申请人证明仿制药与参比制剂生物等效所需要的临床研究报告数据。推荐参考CDE已有的相关指导原则，以及数据汇总表和研究报告模板，并在提交各项研究时使用eCTD标注。

### 5.2 所有临床研究列表

应提供所有临床研究列表和相关信息。对于每项研究，此列表一般应包括本指南表5.1中确定的信息类型。如果申请人认为有用，其他信息可以包括在此表中。研究列出的顺序应遵循下面第5.3节所述的顺序。使用不同的顺序应在列表表格的介绍中予以注明和解释。

### 5.3 临床研究报告

#### 5.3.1 生物药剂学研究报告

BA研究评价药物活性成分从制剂中释放的速率和程度。BA比较或BE研究可采用PK、PD、临床或体外溶出为终点，可以是单剂量或多剂量给药研究。以评估药物的PK和BA特征为主要目的的研究报告应在本节提交，并在5.3.1.1和/或5.3.1.2 中引用。如进行其它类型临床研究，建议在5.3中相应位置提交。。

##### 5.3.1.1 生物利用度（BA）研究报告

适用时，本节应包括口服固体制剂相对于静脉给药或口服液体制剂给药的药物成分释放和系统利用度研究，以及剂量比例研究和食物效应研究。

##### 5.3.1.2 BA 比较和生物等效性（BE）研究报告

本节应包括比较 BA 和 BE 研究报告（如空腹和餐后研究）。相应报告模板参见 CDE 发布的《人体生物等效性研究报告撰写模板》。本节应提交的支持性材料包括但不限于以下信息：

- 概要
- 研究报告
- 研究方案及其修正案
- 受试者病例报告表样表
- 知情同意书样表
- 伦理委员会对研究方案、修正案和知情同意书的批准件
- 研究机构基本情况、研究机构资质和主要研究者简要介绍
- 各研究机构纳入的受试者人数
- 主要研究者、合作研究者或医学负责人签名
- 受试制剂和参比制剂质检报告
- 受试者接受试验药物具体批次列表
- 随机化方案
- 稽查报告或质量保证工作记录
- 用于质量保证的实验室间标准化方法文件（如有）
- 终止试验受试者及终止原因
- 纳入符合方案集、意向性分析集及安全性分析人群的受试者列表
- 符合方案集、意向性分析集及安全性分析人群中排除的受试者列表
- 符合方案集、意向性分析集及安全性分析人群中排除受试者的原因
- 研究方案偏离及偏离的具体原因
- 人口学统计数据

- 全部受试者药物浓度数据
- 治疗依从性数据
- 各受试者访视响应评分及数据
- 不良事件列表
- 合并用药列表
- 受试者实验室检查结果列表
- 各受试者数据列表
- 体内和/或体外 BE 研究数据集
- 各受试者数据汇总表
- 各受试者每次访视分析数据表
- 独立分析数据表（如不良事件、合并用药等）
- 分析软件
- 严重不良事件描述性报告
- 临床原始医疗记录（发生严重不良事件及剔除或脱落受试者）
- 病例报告表（CRF）（发生严重不良事件及剔除或脱落受试者）
- 心电图波形数据（发生严重不良事件及剔除或脱落受试者）
- 图像文件（发生严重不良事件及剔除或脱落受试者）
- 基于本研究的出版物
- 100%生物样本分析色谱图

### **5.3.1.3 体外-体内相关性研究**

适用时，本节应包括体内外相关性研究报告，溶出度比较研究数据也应放在本节中，溶出度汇总表应放在2.7中。

### **5.3.1.4 人体研究的生物分析和分析方法的报告**

本节应包括生物样本分析及生物样本分析方法学验证报告。如果多个研究中使用同一个方法，则分析方法验证报告只需在5.3.1.4部分提交一次，其它研究报告中引用即可。具体参见CDE发布的《生物样本分析报告撰写说明》，可根据实际情况进行调整。

## **5.3.2 使用人体生物材料与药代动力学相关的研究报告**

### **5.3.2.1 血浆蛋白结合研究报告**

不适用。

### **5.3.2.2 肝代谢和药物相互作用研究报告**

不适用。

### **5.3.2.3 使用其他人体生物材料的研究报告**

不适用。

## **5.3.3 人体药代动力学（PK）研究报告**

不适用。

#### **5.3.3.1 健康受试者 PK 和初始耐受性研究报告**

不适用。

#### **5.3.3.2 患者 PK 和初始耐受性研究报告**

不适用。

#### **5.3.3.3 内在因素 PK 研究报告**

不适用。

#### **5.3.3.4 外在因素 PK 研究报告**

不适用。

#### **5.3.3.5 群体 PK 研究报告**

不适用。

### **5.3.4 人体药效学（PD）研究报告**

不适用。

#### **5.3.4.1 健康受试者 PD 和 PK / PD 研究报告**

不适用。

#### **5.3.4.2 患者 PD 和 PK / PD 研究报告**

不适用。

### **5.3.5 有效性和安全性研究报告**

不适用。

#### **5.3.5.1 与所申请适应症相关的对照临床研究的研究报告**

不适用。

#### **5.3.5.2 非对照临床研究的研究报告**

不适用。

#### **5.3.5.3 多项研究数据分析报告**

不适用。

#### **5.3.5.4 其他研究报告**

本节应包括：

- 数据管理计划、统计分析计划。
- 数据管理报告、统计分析报告。
- 临床试验数据库电子文件（原始数据库、衍生的分析数据库及其变量说明文件）。

#### **5.3.6 上市后报告**

不适用。

#### **5.3.7 病例报告表格和个体患者列表**

不适用。

### **5.4 参考文献**

本节应包括申报资料中参考文献的复印件，包括已发表的文章、正式会议纪要或监管机构向申请人提供的其他指导或建议。在QOS或5.3中独立研究报告中

引用的重要参考文献也在本节提交。推荐提交基于文本的PDF文件。