

# 境外已上市境内未上市化学药品

## 药学研究与评价技术要求

(征求意见稿)

### 一、背景

境外已上市化学药品的仿制或进口，是解决我国患者对临床需求领域药品可获得性和可及性的重要手段。为加快境外已上市境内未上市仿制药品和原研药品研发上市进程，加强科学监管，提高审评审批质量和效率，依据《药品注册管理办法》(总局令第27号)及其配套文件，制定化学药品研究与评价技术要求，为工业界和监管机构提供研发和审评的技术参考。

### 二、适用范围

本技术要求适用于境外已上市境内未上市的化学药品，主要包括两类情形：(1)境内申请人仿制境外上市但境内未上市原研药品的药品，即化学药品3类；(2)境外上市的药品申请在境内上市，即化学药品5类(不适用于原研药品已在境内上市的化学药品5.2类)。

### 三、药学研究与评价基本考虑

本技术要求是药学研究与评价的基本技术要求。申请人作为申报产品的责任主体，对产品的研发与生产、质量可控

22 性、安全性和合规性等应有全面、准确的了解，并开展相应  
23 的研究工作。申请人需结合产品特性，参照本技术要求及国  
24 内外相关技术指南开展药学研究，按照现行版《M4：人用  
25 药物注册申请通用技术文档（CTD）》格式编号和项目顺序  
26 整理，提交全面、完整的药学研究资料。

27 对于化学药品 3 类和 5.2 类注册申请，申请人应全面了  
28 解参比制剂上市背景、安全性和有效性数据、上市后不良反  
29 应监测情况，评价和确认其临床价值。按照《化学仿制药参  
30 比制剂遴选与确定程序》提交参比制剂遴选申请，或按照国  
31 家药监局发布的《化学仿制药参比制剂目录》选择合适的参  
32 比制剂。仿制药的活性成份、剂型、适应症和给药途径应与  
33 参比制剂一致。仿制药的质量应与参比制剂保持一致。

34 申请人应首先充分调研参比制剂公开信息（如国外药品  
35 监管机构审评文件、药品说明书及标签和/或文献资料），进  
36 行处方解析，明确产品目标质量概况，分析确定产品的关键  
37 质量属性。通过处方工艺与质量研究，充分评估原料药、辅  
38 料和包装系统相关特性对制剂性能和生产工艺的潜在影响，  
39 明确关键物料属性；研究与评价工艺参数，确定影响产品质  
40 量的关键工艺步骤和关键工艺参数，建立有效的工艺过程控  
41 制。申请人应以多批参比制剂为对照进行质量研究，保证自  
42 制制剂与参比制剂质量一致。对于参比制剂确无法获得的情  
43 形，建议按照国际通行和国内现行相关的药学研究技术指南

44 开展研究。通过加强对原料药、辅料和包装系统控制、工艺  
45 过程控制和产品质量控制等，使设计开发的生产工艺能够持  
46 续稳定生产出符合预期质量要求的产品。

47 对于化学药品 5 类注册申请，申请人应提交获批上市的全套药  
48 学研究资料，汇总首次上市后至申报进口期间发生的  
49 工艺改进、质量提升等药学重大变更研究资料。必要时需关  
50 注进口注册样品与关键临床批样品的质量对比。

51 药品生产应符合药品生产质量管理规范（GMP），通过  
52 不断完善药品生产质量管理体系，降低影响药品质量的风险  
53 因素，使药品生产全过程持续符合药品质量要求。

54 申请人应加强药品生命周期的管理，药品研发上市后仍  
55 需持续关注物料属性、处方工艺、生产设备、批量等因素对  
56 药品质量的潜在影响，不断完善对物料关键属性的控制、过  
57 程控制和产品质量控制，推动药品质量的不断提升。

58 本技术要求的起草是基于当前科学认知，随着相关法规  
59 的不断完善以及药学研究和科学技术的不断进步，本技术要  
60 求将不断修订完善。

#### 61 四、化学药品 3 类研究与评价技术要求

##### 62 （一）原料药技术要求

##### 63 1. 生产工艺

64 原料药生产应遵循生产工艺稳定、能够持续商业化生产  
65 和产品质量合格的原则。原料药生产工艺研究与评价的主要

66 内容包括起始物料选择与质量控制、生产工艺开发、工艺过  
67 程控制和工艺验证等。申请人对每一阶段的研究目的应有清  
68 晰的认识，对生产工艺有整体的理解，以便科学合理地开展  
69 研究并获得符合药品质量要求的原料药。

### 70 **1.1 起始物料选择与质量控制**

71 根据从源头开始全程控制药品质量的考虑，起始物料的  
72 选择应参考 ICH Q11 和欧盟相关技术要求。对以发酵或植  
73 物提取为基础的半合成原料药，一般需考虑从微生物或植物  
74 开始描述生产工艺。申请人应对起始物料选择的合理性进行  
75 评估与确认。

76 起始物料应有稳定的、能够满足原料药大规模生产的商  
77 业化来源。起始物料供应商应具备完善的生产与质量控制管  
78 理体系，必要时应符合 GMP 要求。若起始物料来自多家供  
79 应商，建议申请人参照《已上市化学药品变更研究的技术指  
80 导原则》相关要求开展研究。

81 申请人应建立合理的起始物料内控标准，对越靠近终产  
82 品的起始物料，其质量控制要求一般应更加严格。对合成多  
83 肽类药物起始物料的保护氨基酸，其质量标准应包括手性纯  
84 度检查项。

85 对于化学结构和生产工艺较为复杂的起始物料，申请人  
86 应结合起始物料的生产工艺，对其工艺杂质（包括毒性杂质、  
87 残留溶剂和元素杂质等）进行全面的分析。申请人应详细研

88 究杂质的种类与含量是否会影响后续反应及终产品质量，包  
89 括对主要杂质的生成、转化和清除，有效控制起始物料的杂  
90 质，制定合理的控制项目、分析方法和限度，对分析方法进  
91 行方法学验证。

## 92 **1.2 生产工艺开发**

93 通过对文献资料的充分调研，申请人可以了解原料药的  
94 基本生产工艺信息和关键质量属性。结合质量风险管理和控  
95 制策略，选择科学合理的工艺路线。通过实验室小试、中试  
96 放大和商业化生产，逐步加深对整个生产工艺的理解，不断  
97 优化工艺路线，积累更多的工艺知识和生产经验，设计开发  
98 出能够持续稳定生产符合预期质量要求产品的商业化生产  
99 工艺。

100 原料药的关键质量属性通常包括影响产品定性、纯度和  
101 稳定性的属性或特征。关键质量属性的控制策略通常包括：  
102 （1）将其订入原料药质量标准，通过对最终原料药的检测  
103 和/或通过上游控制加以确定；（2）不将其订入原料药质量  
104 标准，但可以通过上游控制来提供质量保证。上游控制一般  
105 可以采用在线检测，或通过对工艺参数和/或生产过程中的物  
106 料属性测定，预测原料药的关键质量属性。杂质因其可能会对  
107 药物制剂的安全性产生影响，属于原料药关键质量属性。

108 对于多晶型药物，申请人应在生产工艺开发阶段通过精  
109 制工艺的优化和筛选制备优势稳态晶型。对于多晶型难溶性

110 药物，申请人应关注晶型工艺的持续稳定，避免药品生产过程  
111 中出现混晶，保证原料药批间的晶型一致性。

112 对于存在致突变杂质（如亚硝酸胺类杂质）生成的生产工  
113 艺。申请人应首先选择可以避免亚硝酸胺类杂质生成的生产工  
114 艺。若生产工艺无法避免亚硝酸胺类杂质生成时，可以通过制  
115 定详细的过程控制策略，保证生产过程有关亚硝酸胺类杂质的  
116 质量控制有效且符合相关要求。

### 117 **1.3 工艺过程控制**

118 原料药工艺过程控制包括关键工艺步骤及其关键工艺  
119 工艺参数和中间体控制。

120 关键工艺步骤的终点判断和控制手段均应有数据支持。  
121 关键工艺参数与原料药的关键质量属性相关，通常申请人应  
122 在原料药生产工艺开发阶段对其进行评估，基于工艺耐用性  
123 研究结果或历史数据加以确定，规定可使生产重复操作所需  
124 的变化范围。若涉及引入新手性中心的合成反应，申请人应  
125 详细提供异构体杂质的分析方法与控制策略。

126 对于已分离的中间体，申请人应制定包括检测项目、分  
127 析方法和可接受标准的质量标准，并说明质量标准制定的依  
128 据。关键中间体的主要质控方法（如杂质控制方法）应进行  
129 包括专属性和灵敏度等的方法学验证。申请人应根据杂质转  
130 化和清除研究结果，为原料药过程控制提供杂质限度制定的  
131 合理依据。

## 1.4 工艺验证

132  
133 申请人应在原料药上市申请前完成商业规模生产工艺验  
134 证，提交工艺验证方案、工艺验证报告、代表性批次批生产  
135 记录和生产工艺信息表。

136 原料药无菌工艺验证应参照已发布的《无菌工艺模拟试  
137 验指南（无菌原料药）》等相关指南执行。

138 原料药注册批生产批量应至少满足1批工艺验证或拟定  
139 商业化生产批量的制剂生产需求，并与实际生产线生产设备  
140 产能匹配。

## 2.特性鉴定

### 2.1 结构确证

141  
142  
143 原料药结构确证分析测试方法包括紫外可见吸收光谱、  
144 红外吸收光谱、核磁共振波谱、质谱、元素分析、比旋度、  
145 X-射线单晶衍射和/或 X-射线粉末衍射、差示扫描量热法、  
146 热重分析和圆二色谱等。申请人可以结合工艺路线和多种分  
147 析测试方法对原料药化学结构进行综合解析。对可能含有立  
148 体构型、多晶型、结晶水和/或结晶溶剂等的原料药，建议采  
149 用合适的分析测试方法进行结构确证。

150 申请人可以将结构确证样品与药典收载的对照品或已  
151 上市产品进行对比研究，确证原料药化学结构的一致性。对  
152 于不能获取药典收载的对照品或与已上市产品进行对比的，  
153 建议对原料药化学结构进行系统研究与确证。结构确证样品

154 通常应明确精制条件，说明其纯度。对药物制剂关键质量属  
155 性产生影响的多晶型药物，需研究证明批间的晶型一致性和  
156 晶型在放置过程的稳定性。共晶药物具有特殊的理化性质、  
157 确定的组分和化学计量比，可以通过 X-射线单晶衍射、X-  
158 射线粉末衍射、固相核磁共振波谱、红外吸收光谱、差示扫  
159 描量热法和/或晶体形态等分析方法进行结构确证。

## 160 **2.2 杂质谱分析**

161 原料药的杂质谱分析包括工艺杂质和降解杂质。申请人  
162 可以结合原料药的生产工艺、反应机理、结构特点及其降解  
163 途径、药典标准和/或其他文献等全面分析潜在的杂质和杂质  
164 来源。

165 工艺杂质指生产工艺过程引入的杂质，包括起始物料及  
166 其引入的杂质、中间体、反应副产物、残留的试剂/溶剂/催  
167 化剂和元素杂质等。

168 药物可通过水解、氧化、开环、聚合等降解反应产生杂  
169 质。降解杂质与原料药的结构特征密切相关，申请人可以通  
170 过原料药结构特点、药典标准或文献收载的杂质结构、强制  
171 降解试验和稳定性考察等手段分析可能的降解杂质及其降  
172 解途径，通过工艺控制、采用合适的包装和贮藏条件，减少  
173 降解杂质的生成。

## 174 **3.原料药的质量控制**

### 175 **3.1 质量标准**

176 质量标准包括检测项目、分析方法和可接受标准。符合  
177 标准是指按照拟定的分析方法检测，结果符合可接受标准。

178 原料药质量标准检测项目的设置既要有通用性，又要有  
179 针对性，能够反映产品质量的变化情况。质量标准检测控制  
180 项目一般包括但不限于性状、鉴别、检查与含量（效价）测  
181 定。检查项目通常应考虑到原料药的安全性、有效性和纯度  
182 /效价，包括 pH 值/酸碱度、溶液的澄清度与颜色、一般杂  
183 质（氯化物、硫酸盐、炽灼残渣等）、有关物质、异构体、  
184 致突变杂质（包括亚硝胺类杂质）、残留溶剂、元素杂质、  
185 干燥失重/水分、细菌内毒素和/或微生物限度等。随着原料  
186 药生产工艺的稳定，通过对产品质量检测数据的积累和对产  
187 品质量认知的逐步提高，申请人应不断调整和完善原料药的  
188 质量控制。

189 对于尚未收载于药典标准的原料药，申请人可以参考  
190 ICH Q2 和 Q6A 等指导原则，根据与参比制剂质量一致的需  
191 要，合理拟定原料药质量标准检测项目和可接受标准，提供  
192 充分的支持性试验资料与文献资料。

193 对于已有药典标准收载的原料药，申请人可以首先考虑  
194 选用药典标准检测项目和分析方法。分析方法学应重点验证  
195 药典标准检测方法和条件是否适用，若研究结果表明方法适  
196 用，申请人可沿用药典标准分析方法；若需建立新的分析方  
197 法，则应进行相应的方法学验证，并证明新方法不劣于药典

198 方法。对于已收载在中国药典的原料药，质量指标一般不低  
199 于中国药典要求。

### 200 **3.2 质量研究**

201 申请人可参考 ICH 指导原则( Q2、Q3A、Q3C、Q3D、  
202 Q6A 和 M7 等 )、《化学药物杂质研究技术指导原则》、《化学  
203 药物残留溶剂研究技术指导原则》、《化学药物质量控制分析  
204 方法验证技术指导原则》、《化学药物质量标准建立的规范化  
205 过程技术指导原则》等，以及中国药典四部通则进行原料药的  
206 的质量研究,提供原料药质量研究资料,包括代表性样品的典  
207 型图谱。分析方法应按照中国药典和 ICH 指导原则进行规范  
208 的方法学验证。

#### 209 ( 1 ) 有关物质

210 申请人应在杂质谱分析全面的基础上，结合相关文献，  
211 科学选择有关物质分析方法，并对其进行规范的方法学验证。

212 对于已有药典标准收载的，申请人应结合原料药工艺路  
213 线分析药典标准分析方法的适用性，拟定的有关物质分析方  
214 法分离检出能力和杂质控制要求应不低于药典标准。申请人  
215 可以在原料药中加入限度浓度的杂质对照品，证明拟定的有  
216 关物质分析方法可以单独分离目标杂质和/或使杂质与主成  
217 分有效分离；对于药典标准尚未收载的，可以采用富含杂质  
218 的样品（如粗品或粗品母液、适当降解样品、稳定性末期样  
219 品等），对色谱条件进行比较优选研究，根据对杂质的检出

220 能力选择适宜的色谱条件，建立有关物质分析方法，并采用  
221 杂质对照品进行方法学验证。

222 测定杂质含量时，申请人可以选择杂质对照品法（外标  
223 法或内标法）、加校正因子的主成分自身对照法和不加校正  
224 因子的主成分自身对照法。对于加校正因子与不加校正因子  
225 的主成分自身对照法，申请人应对校正因子进行研究。

226 对映异构体需采用手性色谱分析方法进行研究。

## 227 (2) 致突变杂质

228 根据起始物料和原料药的生产工艺和降解途径，申请人  
229 应对原料药潜在的致突变杂质进行分析与研究，参考 ICH  
230 M7 制定合理的控制策略。对于晚期肿瘤用药，基于目标制  
231 剂的适应症与用药人群的特殊性，申请人可参考 ICH M7 与  
232 S9 制定致突变杂质的控制策略。亚硝胺类杂质参照发布的  
233 《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则（试行）》执  
234 行。

## 235 (3) 元素杂质

236 参考 ICH Q3D 指导原则，通过科学和基于风险的评估，  
237 申请人可以评估是否有来源于原料药的元素杂质，包括起始  
238 物料和原料药工艺过程添加的催化剂和无机试剂、生产设备  
239 和包装系统引入的元素杂质等。申请人应评估这些来源的元  
240 素杂质对制剂的影响，制定合理控制策略。

## 241 3.3 质量标准限度制定

242 对于已收载于药典标准的，申请人应对药典方法进行比较研究，  
243 确定合理的分析方法，按照与参比制剂质量一致的要求，  
244 制定合理的原料药质量标准可接受限度。

245 对于尚未收载于药典标准的，应结合用原料药制备的自制制剂  
246 与参比制剂进行的质量对比研究结果，拟定合理的质量标准可接受  
247 限度。

248 与安全性相关的质量控制检测项目可接受标准应有安全性  
249 试验数据或文献依据支持，满足制剂生产工艺和关键质量属性的  
250 要求。

251 有关物质检测项目一般应包括已知特定杂质、未知单个  
252 杂质和总杂。有关物质的可接受限度通常应符合 ICH Q3A 和/或  
253 欧盟抗生素指导原则等要求，必要时申请人需提供安全性试验  
254 数据来论证杂质的安全性。

#### 255 **4. 稳定性**

256 原料药的稳定性研究内容包括影响因素试验、加速试验  
257 和长期试验，必要时应进行中间条件试验。

258 申请人可参考 ICH Q1A、Q1B 和《化学药物（原料药和制剂）  
259 稳定性研究技术指导原则》开展稳定性研究。

260 提交原料药注册申请时，申请人一般应提供 3 批样品 6  
261 个月加速试验和不少于 6 个月长期试验的稳定性研究资料  
262 （包括典型图谱）。加速试验和长期试验应在符合 GMP 条件  
263 下进行，试验样品应为能够代表商业化生产规模的注册批次。

264 通常应提交稳定性试验方案和稳定性承诺。

265 对于液体原料药，申请人应开展包材相容性研究。

## 266 (二) 制剂技术要求

### 267 1. 处方工艺

268 申请人应在充分了解参比制剂的基础上，结合参比制剂  
269 的临床应用、药代动力学等特点，基于安全性和有效性评估  
270 确定产品的开发目标，并根据目标产品质量概况及相关研究  
271 结果，确定所开发产品的关键质量属性。通过处方工艺开发  
272 和生产工艺验证，明确原料药、辅料、包装系统和生产过程  
273 对产品质量起重要作用的影响因素，建立相应的物料控制、  
274 工艺过程控制等控制策略。通过处方工艺研究，设计开发出  
275 可持续稳定生产符合预期质量要求产品的商业化生产工艺。

276 对已开展临床试验研究的产品批次，申请人需提供关键  
277 临床试验批、人体生物等效性试验批等批处方和工艺信息。  
278 拟上市产品的处方工艺原则上应与已确证临床等效的批次  
279 处方工艺保持一致。

### 280 1.1 处方

#### 281 (1) 原料药

282 申请人应对原料药的理化性质和生物学特性等进行研  
283 究，基于风险评估原则，充分评估原料药相关特性对制剂性  
284 能和生产工艺的潜在影响，明确其关键物料属性。原料药理  
285 化性质和生物学特性主要包括但不限于溶解度、粒度分布、

286 晶型、水分、稳定性和渗透性等。

## 287 (2) 辅料

288 申请人应结合辅料在制剂中的作用，评估辅料相关特性  
289 对制剂性能和生产工艺的潜在影响，说明辅料种类和用量的  
290 选择依据。

291 通常应根据参比制剂的处方组成，选择与参比制剂种类  
292 一致的辅料，也可以根据研究情况选择合适的辅料但需提供  
293 充分依据。辅料的用量或浓度通常需符合 FDA IID 限度要求，  
294 或提供充分依据。应特别关注用于儿童制剂的辅料种类及用  
295 量合理性。

## 296 (3) 处方设计

297 申请人应深入调研参比制剂的公开信息，通过处方解析  
298 等确定产品目标质量概况。若能够获得参比制剂处方组成，  
299 可提供处方组成及其来源，作为产品处方设计的依据。申请  
300 人可以参考 ICH Q8 开发制剂产品处方工艺，充分评估原辅  
301 料相关特性对制剂产品关键质量属性的潜在影响，考察并确  
302 定对制剂产品性能和质量起关键作用的处方因素。

303 建议申请人在处方开发中考虑拟采用生产工艺对制剂  
304 产品性能和质量的影响。如产品涉及特殊设计，申请人应提  
305 供设计依据及支持性研究数据。申请人需阐明产品从处方设  
306 计初期到最终商业化生产的处方演变过程。

307 过量投料参考 ICH Q8 相关要求。

## 308 **1.2 工艺研究**

309 申请人应根据拟开发产品的剂型特点，结合制剂的处方  
310 特征和已有知识对工艺进行选择。参考 ICH Q8 开展产品工  
311 艺开发。必要时应对中间产品的暂存条件和暂存期限进行同  
312 步考察。

313 灭菌/无菌工艺的研究和选择参考国内外灭菌/无菌工艺  
314 相关的指导原则。注射剂还应参考《化学药品注射剂包装系  
315 统密封性研究技术指南》、《化学药品注射剂生产所用的塑料  
316 组件系统相容性研究技术指南》等。

## 317 **1.3 过程控制**

318 制剂产品生产工艺过程控制需建立在深入的工艺研究  
319 基础之上。申请人应基于已有的生产经验、知识以及相关研  
320 究结果确认关键生产工艺步骤、关键工艺参数及其可接受范  
321 围，并对关键中间产品制定控制标准。列出所有关键工艺步  
322 骤和工艺参数控制范围，提供研究数据支持关键工艺步骤确  
323 定的合理性和工艺参数控制范围的合理性。

## 324 **1.4 工艺验证**

325 制剂产品上市许可申请前，申请人通常应完成商业规模  
326 生产工艺验证，提交工艺验证方案、工艺验证报告、代表性  
327 批次批生产记录和生产工艺信息表。

328 工艺验证阶段建议增加取样频率和取样数量，以支持产  
329 品质量符合要求。

330 无菌制剂应按相关指导原则要求开展灭菌/无菌工艺验  
331 证,提供验证方案和验证报告。灭菌/无菌工艺验证应支持拟  
332 定商业化生产批量产品生产符合要求。

## 333 **1.5 生产批量**

334 仿制药注册批样品批量参照发布的《化学仿制药注册批  
335 生产规模的一般性要求(试行)》执行。人体生物等效性试  
336 验批样品的生产规模应在拟定的商业化生产线和生产设备  
337 上生产,处方、工艺、生产设备原则上应与商业化生产保持  
338 一致。

339 制剂产品商业化生产中如存在分亚批情况,申请人应研  
340 究制定亚批的质控要求,在工艺研发和验证期间论证分亚批  
341 的必要性和分亚批控制策略的合理性。申请人在证明生产过  
342 程中各亚批间质量均一的基础上方可将多个亚批合并为一  
343 个批次。亚批组成与成品批次的对应关系应该明确,必要时  
344 申请人应开展亚批保存时限研究。

## 345 **2.原辅包质量控制**

### 346 **2.1 原料药**

347 申请人如使用外购原料药进行制剂产品生产,需结合原  
348 料药生产商提供的工艺路线对原料药的质量进行充分研究  
349 与评估,制定原料药内控标准以达到自制制剂与参比制剂质  
350 量一致的目的。如原料药的晶型和/或粒度分布对制剂质量产  
351 生影响,应被纳入原料药内控标准并制定专属的检测项目进

352 行控制。原料药粒度分布限度的制定应以人体生物等效性试  
353 验批次和工艺验证批次样品使用的原料药粒度分布的实测  
354 数据作为限度制定依据。

355 申请人应对原料药供应商和原料药质量进行全面的审  
356 计和评估，并在后续的商业化生产中保证供应链的稳定。如  
357 发生变更，申请人需按相关技术指导原则进行研究和申报。

## 358 **2.2 辅料**

359 所用辅料应符合制剂产品剂型的要求。申请人应明确关  
360 键辅料的关键质量属性控制情况，制定合理的内控标准。除  
361 特殊情况外，辅料应符合中国药典要求，或 USP、EP、JP  
362 要求。对于特殊辅料，申请人需注意辅料批间差异对药品质  
363 量的影响，基于风险建立合理的内控标准。来源于动物的辅  
364 料应有 BSE/TSE 风险声明。

## 365 **2.3 直接接触药品的包装材料和容器**

366 直接接触药品的包装材料和容器应符合国家药监局颁  
367 布的药包材标准，或 USP、EP、JP 要求。

368 申请人应依据参比制剂的包装系统，结合拟开发产品的  
369 特性和临床使用情况，选择能够保证药品质量的包装系统。  
370 如所选内包材材质与参比制剂不一致，应提供相关支持性研  
371 究资料。

372 根据制剂品种给药途径和风险评估，申请人应按照相关  
373 技术指导原则或规范对所选择的包装材料和容器进行相容

374 性和功能性研究与评价；根据加速试验和长期试验研究结果  
375 确定所采用的包装材料和容器的合理性，以保证药品质量与  
376 参比制剂一致。

### 377 **3.制剂的质量控制**

#### 378 **3.1 质量标准**

379 建议申请人根据制剂产品特性和相关技术指导原则科学  
380 制定制剂产品质量标准，提供制定制剂产品质量标准所依据  
381 的试验资料与文献资料。产品的目标质量概况是确定制剂关  
382 键质量属性的依据。制剂的关键质量属性一般包括但不限于  
383 性状、鉴别、含量、有关物质（包括异构体杂质）、致突变  
384 杂质、元素杂质、微生物限度、无菌和含量测定等。

385 对于尚未收载于药典标准的制剂，申请人可以参考 ICH  
386 Q2 和 Q6A 等指导原则，根据与参比制剂质量一致的需要，  
387 合理设定制剂质量标准检测项目和可接受标准，提供充分的  
388 支持性试验资料与文献资料。

389 对于已有药典标准收载的制剂，申请人可以首先考虑选  
390 用药典标准检测项目和分析方法。分析方法学应重点验证药  
391 典标准检测方法和条件是否适用，若研究结果表明方法适用，  
392 申请人可沿用药典标准分析方法；若需建立新的检测方法，  
393 则应进行相应的方法学验证，并证明新方法不劣于药典方法。  
394 对于已收载在中国药典的制剂，质量指标一般不低于中国药  
395 典要求。

## 3.2 质量研究

申请人可参考 ICH 指导原则( Q2、Q3B、Q3C、Q3D、Q6A 和 M7 等 )、《化学药物杂质研究技术指导原则》、《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》等, 以及中国药典四部通则进行制剂产品的质量研究, 提供制剂质量研究资料, 包括代表性样品的典型图谱。分析方法应按照中国药典和 ICH 指导原则进行规范的方法学验证。

### ( 1 ) 有关物质

对制剂中有关物质的研究应重点关注降解产物。降解产物包括原料药的降解产物、原料药与辅料和/或内包材的反应产物。原料药的工艺杂质一般不需在制剂中进行监测, 但需关注工艺杂质是否对降解产物检出产生干扰。申请人应在全面分析杂质谱的基础上, 结合相关文献, 科学选择有关物质分析方法, 对其进行规范的方法学验证。

对于已有药典标准收载的, 申请人应分析药典标准分析方法的适用性, 拟定的制剂产品有关物质分析方法的分离检出能力和杂质控制要求应不低于药典标准。申请人可以在制剂中加入限度浓度的杂质对照品, 证明拟定的有关物质分析方法可以单独分离目标杂质和/或使其主成分有效分离; 对于药典标准尚未收载的, 可以采用富含杂质的样品( 如适当降解样品、稳定性效期末样品等 ), 对色谱条件进行比较优选

418 研究，根据对杂质的检出能力选择适宜的色谱条件，建立有  
419 关物质分析方法，并采用杂质对照品进行方法学验证。

420 对于辅料、溶剂和/或复杂基质可能对杂质检测产生影响  
421 的分析方法，申请人应研究确定合理的辅料溶剂峰扣除方法。  
422 杂质含量测定如采用加校正因子和不加校正因子的主成分  
423 自身对照法，应对校正因子进行研究。

424 对映异构体需采用手性色谱分析方法进行研究。

## 425 (2) 致突变杂质

426 通过对参比制剂和相关文献的了解，根据制剂的生产工  
427 艺和降解途径，对制剂中潜在的致突变杂质进行分析和研究，  
428 参考 ICH M7 制定合理的控制策略。对于晚期肿瘤用药，需  
429 基于适应症与用药人群，参考 ICH M7 与 S9 制定致突变杂  
430 质的控制策略。亚硝胺类杂质参照发布的《化学药物中亚硝  
431 胺类杂质研究技术指导原则（试行）》执行。

## 432 (3) 元素杂质

433 参照 ICH Q3D 指导原则，通过科学和基于风险的评估  
434 确定制剂中元素杂质的控制策略，包括原料药、辅料、包装  
435 系统、生产设备等可能引入的元素杂质。腹膜透析液、肠外  
436 营养类注射剂或参比制剂已标识铝元素含量的，仿制药应在  
437 质量标准中制定铝元素检查项。

## 438 (4) 溶出度

439 申请人可基于参比制剂的溶出特性开发建立溶出度方法。

440 如采用药典标准、FDA 溶出度数据库或日本 IF 文件等公开  
441 途径已公布溶出度方法，建议申请人开展方法适用性研究；  
442 如不采用已公布溶出方法，则需提供相应依据；如缺乏可参  
443 考的溶出度试验方法，建议申请人基于药物 pH-溶解度曲线、  
444 漏槽条件等信息，参考相关溶出度技术指导原则并结合制剂  
445 产品特性开发溶出度方法。研究中需关注方法区分力的考察。

### 446 **3.3 质量对比研究**

447 自制制剂应与参比制剂进行全面的质量对比（含杂质谱  
448 对比），两者质量应一致。参比制剂原则上应提供多批次样  
449 品的考察数据，充分考察与制剂产品紧密相关的关键质量属  
450 性。

451 原则上自制制剂的杂质种类和含量均应不超过参比制剂。  
452 若自制制剂出现超过鉴定限度或界定限度的新杂质时，申请  
453 人应分析其产生原因，采取相应措施降低杂质含量，必要时  
454 需提供安全性试验数据来论证杂质的安全性。

455 参照相关技术指导原则要求开展自制制剂和参比制剂  
456 的溶出曲线比较研究。溶出曲线对比考察中参比制剂应提供  
457 多批样品的溶出曲线考察数据，考察溶出行为的批内和批间  
458 均一性。溶出曲线相似性判定需符合《普通口服固体制剂溶  
459 出度试验技术指导原则》、《普通口服固体制剂溶出曲线测定  
460 与比较指导原则》等相关要求。

### 461 **3.4 质量标准限度制定**

462 申请人应在全面掌握制剂产品关键质量属性的基础上，  
463 结合多批次样品的质量研究结果和稳定性考察结果，制订科  
464 学、合理、可控的质量标准。质量标准限度的确定应基于对  
465 药品安全性、有效性及与参比制剂质量一致性的考虑，包括  
466 分析方法的系统误差。

467 有关物质、致突变杂质和元素杂质等检测项目限度确定  
468 需依照试验结果或文献依据，并考虑给药途径、给药剂量和  
469 临床使用情况等。建立杂质限度时，一般通过与参比制剂进  
470 行比较确定杂质限度。如已收载于药典标准等公开资料，应  
471 对药典方法进行比较研究，确定合理的分析方法，限度设定  
472 应不高于药典标准限度。有关物质的可接受限度通常应符合  
473 ICH Q3B 和/或欧盟抗生素指导原则等要求，必要时申请人  
474 需提供安全性试验数据来论证杂质的安全性。

475 在溶出曲线研究的基础上，根据参比制剂的溶出特性、  
476 临床试验批和/或人体生物等效性试验用样品的溶出度结果，  
477 合理制定溶出度标准。

#### 478 **4.稳定性**

479 制剂稳定性研究内容一般应包括影响因素试验、加速试  
480 验和长期试验，必要时应进行中间条件试验考察。

481 申请人可以参考 ICH Q1A、Q1B 和《化学药物（原料药  
482 和制剂）稳定性研究技术指导原则》开展稳定性研究。

483 提交制剂注册申请时，申请人一般应提供 3 批样品 6 个

484 月加速试验和不少于 6 个月长期试验条件下的稳定性研究资  
485 料(包括典型图谱)。加速试验和长期试验应在符合 GMP 条  
486 件下进行,试验样品应为能够代表商业化生产规模的注册批  
487 次,建议生产不同批次的制剂采用不同批次的原料药。根据  
488 稳定性研究结果和参比制剂信息确定贮藏条件,仿制药的稳  
489 定性应不低于参比制剂。

490 通常应提交稳定性试验方案和稳定性承诺。

491 根据制剂产品特性,考察包装系统对贮藏和运输的适用  
492 性。

#### 493 五、化学药品 5 类研究与评价技术要求

494 化学药品 5 类属于境外已上市药品,包括 5.1 类和 5.2  
495 类,申请人应按照国家通行及国内现行相关技术指南的要求  
496 开展研究,其中 5.2 类仿制药需在选择确认合适参比制剂的  
497 基础上,还应参考本指南中“化学药品 3 类研究与评价技术要  
498 求”相关内容开展药学研究。申请人应按照国家《M4:人用药物  
499 注册申请通用技术文档(CTD)》格式编号及项目顺序格式  
500 编号及项目顺序整理并提交申报资料,包括申报进口时药品  
501 证书(CPP)载明国家获批上市的全套药学研究资料,同时  
502 汇总首次上市后至申报进口期间所发生的工艺改进、质量提  
503 升等药学重大变更研究资料,近年的样品批分析数据和代表  
504 性批次的批生产记录。

505 在申请上市许可阶段,建议申请人提供包括关键临床试

506 验批（如境外 III 期临床试验批、境内临床试验批）、进口检  
507 验批、工艺验证批样品的列表汇总信息，列出并说明进口中  
508 国的药品与国外上市药品在生产线上、原辅包、处方工艺和质  
509 量控制等方面的异同。

510

## 511 六、参考文献

512 1. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite  
513 Guideline Q1A: Stability Testing of New Drug Substances and  
514 Products. 2003

515 2. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite  
516 Guideline Q1B: Stability Testing: Photostability Testing of New  
517 Drug Substances And Products. 1996

518 3. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite  
519 Guideline Q2: Validation of Analytical Products: Text and  
520 Methodology 1996

521 4. ICH Steering Committee, Harmonised Tripartite  
522 Guideline Q3A: Impurities in New Drug Substances, 2006

523 5. ICH Steering Committee, Harmonised Tripartite  
524 Guideline Q3B: Impurities in New Drug Products, 2006

525 6. ICH Steering Committee, Harmonised Tripartite  
526 Guideline Q3C: Impurities: Guideline for Residual Solvents,  
527 2016

528 7.ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite  
529 Guideline Q3D: Guideline for Elemental Impurities. 2014

530 8.ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite  
531 Guideline Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance  
532 Criteria for new Drug Substances and New Drug Products:  
533 Chemical Substances. 1999

534 9.ICH Steering Committee, Harmonised Tripartite  
535 Guideline Q7: Good Manufacturing Practice Guide for Active  
536 Pharmaceutical Ingredients, 2000

537 10. ICH Steering Committee, Harmonised Tripartite  
538 Guideline Q8: Pharmaceutical Development. August, 2009

539 11. ICH Steering Committee, Harmonised Tripartite  
540 Guideline Q11: Development Manufacture of Drug Substances  
541 ( Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities ) ,  
542 2012

543 12. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite  
544 Guideline M7: Assessment and Control of DNA Reactive  
545 ( Mutagenic ) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential  
546 Carcinogenic Risk. 2017

547 13. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite  
548 Guideline M9: Biopharmaceutics Classification System-based  
549 Biowaivers. 2019

- 550       14. 国家药品监督管理局.《国家药监局关于发布化学药  
551 品注册分类及申报资料要求的通告》(2020 年第 44 号)
- 552       15. 国家药品监督管理局药品审评中心.《关于发布<化学  
553 药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求>等 3 个  
554 文件的通告》(2020 年第 2 号)
- 555       16. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品注射  
556 剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则(征求意见稿)》  
557 (2020.8)
- 558       17. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品注射  
559 剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南(征求意见  
560 稿)》(2020.6)
- 561       18. 国家药品监督管理局药品审评中心.化学药品注射剂  
562 包装系统密封性研究技术指南(征求意见稿)》(2020.6)
- 563       19. 国家食品药品监督管理总局药品审评中心.《儿童用  
564 药(化学药品)药学开发指导原则(征求意见稿)》(2020.6)
- 565       20. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药物中亚  
566 硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)》(2020 年第 1 号)
- 567       21. 国家药品监督管理局.《国家药监局关于进一步完善  
568 药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告》(2019 年第  
569 56 号)
- 570       22. 国家药品监督管理局.《化学仿制药参比制剂遴选与  
571 确定程序》(2019 年第 25 号)

- 572           23. 国家药品监督管理局.《关于发布除菌过滤技术及应  
573 用指南等 3 个指南的通告》(2018 年第 85 号)
- 574           24. 国家药品监督管理局.《国家药品监督管理局关于调  
575 整化学仿制药长期稳定性研究申报资料要求的通告》(2018  
576 年第 82 号)
- 577           25. 国家食品药品监督管理总局.《化学药品与弹性体密  
578 封件相容性研究技术指导原则(试行)》(2018 年第 14 号)
- 579           26. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学仿制药注  
580 册批生产规模的一般性要求(试行)》(2018.6)
- 581           27. 国家食品药品监督管理总局.《总局关于发布化学药  
582 品新注册分类申报资料要求(试行)的通告》(2016 年第 80  
583 号)
- 584           28. 国家食品药品监督管理总局.《人体生物等效性试验  
585 豁免指导原则》(2016 年第 87 号)
- 586           29. 国家食品药品监督管理总局.《药物溶出度仪机械验  
587 证指导原则》(2016 年第 78 号)
- 588           30. 国家食品药品监督管理总局.《普通口服固体制剂溶  
589 出曲线测定与比较指导原则》(2016 年第 61 号)
- 590           31. 国家食品药品监督管理总局.《以药动学参数为终点的  
591 的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》  
592 (2016 年第 61 号)
- 593           32. 国家食品药品监督管理总局.《化学药品注射剂与药

594 用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则（试行）》（2015 年  
595 第 40 号）

596 33. 国家食品药品监督管理总局.《普通口服固体制剂溶  
597 出度试验技术指导原则》（2015 年第 3 号）

598 34. 国家食品药品监督管理总局.《化学药物（原料药和  
599 制剂）稳定性研究技术指导原则》（2015 年第 3 号）

600 35. 国家食品药品监督管理总局.《化学药品注射剂与塑  
601 料包装材料相容性研究技术指导原则（试行）》（国食药监注  
602〔2012〕267 号）

603 36. 国家食品药品监督管理局.《关于加强药用玻璃包装  
604 注射剂药品监督管理的通知》（食药监办注〔2012〕132 号）

605 37. 国家食品药品监督管理局.《化学药品注射剂基本技  
606 术要求（试行）》（国食药监注〔2008〕7 号）

607 38. 国家食品药品监督管理局.《化学药物原料药制备和  
608 结构确证研究技术指导原则》（国食药监注〔2005〕106 号）

609 39. 国家食品药品监督管理局.《化学药物制剂研究技术  
610 指导原则》（国食药监注〔2005〕106 号）

611 40. 国家食品药品监督管理局.《化学药物质量标准建立  
612 的规范化过程技术指导原则》（国食药监注〔2005〕106 号）

613 41. 国家食品药品监督管理局.《化学药物质量控制分析  
614 方法验证技术指导原则》（国食药监注〔2005〕106 号）

615 42. Food and Drug Administration, Center for Drug

616 Evaluation and Research (CDER) . Guidances (Drugs):  
617 Generics: [https://www.fda.gov/Drugs/Guidance](https://www.fda.gov/Drugs/Guidance/Compliance) Compliance  
618 Regulatory Information/Guidances/ucm064995. htm

619 43. Food and Drug Administration, Center for Drug  
620 Evaluation and Research (CDER) . Generic Drug Development:  
621 <https://www.fda.gov/Drugs/Development> Approval  
622 Process/How Drugs are Developed and Approved/Approval  
623 Applications/Abbreviated New Drug Application ANDA  
624 Generics/ucm142112. htm

625 44. Food and Drug Administration, Center for Drug  
626 Evaluation and Research (CDER) . Guidance for Industry:  
627 Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs. September  
628 2020

629 45. Food and Drug Administration, Center for Drug  
630 Evaluation and Research (CDER) . Guidance for Industry:  
631 Transdermal and Topical Delivery System–Product  
632 Development and Quality Consideration. November 2019

633 46. Food and Drug Administration, Center for Drug  
634 Evaluation and Research (CDER) . Guidance for Industry:  
635 Identification of Manufacturing Establishments in Applications  
636 Submitted to CBER and CDER Questions and Answers. October  
637 2019

638 47. Food and Drug Administration, Center for Drug  
639 Evaluation and Research (CDER) . Using the Inactive  
640 Ingredient Database Guidance for Industry. July 2019

641 48. Food and Drug Administration, Center for Drug  
642 Evaluation and Research (CDER) . Guidance for Industry:  
643 Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets. August  
644 2018

645 49. Food and Drug Administration, Center for Drug  
646 Evaluation and Research (CDER) . Guidance for Industry:  
647 Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI)  
648 Products-Quality Considerations. April 2018

649 50. Food and Drug Administration, Center for Drug  
650 Evaluation and Research (CDER) . Guidance for Industry:  
651 Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-crystals.  
652 February 2018

653 51. Food and Drug Administration, Center for Drug  
654 Evaluation and Research (CDER) , Office of Generic Drugs.  
655 Filing Review of Abbreviated New Drug Applications, MAPP  
656 5200.14. September 2017

657 52. Food and Drug Administration, Center for Drug  
658 Evaluation and Research (CDER) . Guidance for Industry:  
659 ANDA Submissions – Refuse-to-Receive Standards. December,

660 2016

661 53. Food and Drug Administration, Center for Drug  
662 Evaluation and Research (CDER) . Guidance for Industry:  
663 ANDA Submissions – Refuse to Receive for Lack of  
664 Justification of Impurity Limits. August 2016

665 54. Food and Drug Administration, Center for Drug  
666 Evaluation and Research (CDER) , Office of Pharmaceutical  
667 Quality. Manual of Policies and Procedures (MAPP) , Policy  
668 and Procedures, 5015.10, Chemistry Review of Question-Based  
669 Review (QbR) Submissions. December 2014

670 55. Food and Drug Administration, Center for Drug  
671 Evaluation and Research (CDER) . Guidance for Industry:  
672 ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products,  
673 Questions and Answers. May 2014

674 56. Food and Drug Administration, Center for Drug  
675 Evaluation and Research (CDER) . Guidance for Industry:  
676 ANDAs: Impurities in Drug Products. October 2010

677 57. Food and Drug Administration, Center for Drug  
678 Evaluation and Research (CDER) . Guidance for Industry:  
679 Drug Substance Chemistry, Manufacturing and Controls  
680 Information. August 2010

681 58. Food and Drug Administration, Center for Drug

682 Evaluation and Research (CDER) . Guidance for Industry:  
683 ANDAs: Impurities in Drug Substances. July 2009

684 59. Food and Drug Administration, Center for Drug  
685 Evaluation and Research (CDER) . Guidance for Industry:  
686 Orally Disintegrating Tablets. December 2008

687 60. Food and Drug Administration, Center for Drug  
688 Evaluation and Research (CDER) . Guidance for Industry:  
689 ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism. July 2007

690 61. Food and Drug Administration, Center for Drug  
691 Evaluation and Research (CDER) . Guidance for Industry:  
692 Changes to an Approved NDA or ANDA. April 2004

693 62. Food and Drug Administration, Center for Drug  
694 Evaluation and Research (CDER) . Guidance for Industry:  
695 Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray  
696 Drug Products Chemistry, Manufacturing, and Controls  
697 Documentation. July 2002

698 63. European Medicines Agency, Committee for Medicinal  
699 Products for Human Use (CHMP) . Sterilisation of the  
700 Medicinal Products, Active Substance, Excipient and Primary  
701 Container. March 2019

702 64. European Medicines Agency, Committee for Medicinal  
703 Products for Human Use (CHMP) . Impurities-Calculation of

704 Thresholds for Impurities. December 2018

705 65. European Medicines Agency, Committee for Medicinal  
706 Products for Human Use (CHMP) . Dissolution Specification  
707 for Generic Oral Immediate Release Products. August 2017

708 66. European Medicines Agency, Committee for Medicinal  
709 Products for Human Use (CHMP) . Pharmaceutical  
710 Development of Medicines for Use in the Older Population.  
711 August 2017

712 67. European Medicines Agency, Committee for Medicinal  
713 Products for Human Use (CHMP) . Process Validation for  
714 Finished Products– Information and Data to Be Provided in  
715 Regulatory Submissions. December 2016

716 68. European Medicines Agency, Committee for Medicinal  
717 Products for Human Use (CHMP) . Reflection Paper on  
718 Chemical Structure and Properties Criteria to Be Considered for  
719 the Evaluation of New Active Substance (NAS) Status of  
720 Chemical Substances. December 2015

721 69. European Medicines Agency, Committee for Medicinal  
722 Products for Human Use (CHMP). Reflection Paper on the Use  
723 of Cocrystals of Active Substances in Medicinal Products. May  
724 2015

725 70. European Medicines Agency, Committee for Medicinal

726 Products for Human Use (CHMP) . Quality of Oral Modified  
727 Release Products. March 2014

728 71. European Medicines Agency, Committee for Medicinal  
729 Products for Human Use (CHMP) . Pharmaceutical  
730 Development of Medicines for Paediatric Use. August 2013

731 72. European Medicines Agency, Committee for Medicinal  
732 Products for Human Use (CHMP) . Settings Specifications for  
733 Related Impurities in Antibiotics. July 2012

734 73. European Medicines Agency, Committee for Medicinal  
735 Products for Human Use (CHMP) .  
736 EMA/CHMP/QWP/799402/2011: Reflection Paper on the  
737 Pharmaceutical Development of Intravenous Medicinal Products  
738 Containing Active Substances Solubilised in Micellar Systems.  
739 March 2012

740 74. European Medicines Agency, Committee for Medicinal  
741 Products for Human Use (CHMP) . Guideline on the  
742 Investigation of Bioequivalence. January 2010

743 75. European Medicines Agency, Committee for Medicinal  
744 Products for Human Use (CHMP) . Guideline on the  
745 Investigation of Bioequivalence. January 2010

746 76. American Society for Testing and Materials (ASTM)  
747 E2709, Standard Practice for Demonstrating Capability to

748 Comply with an Acceptance Procedure [S]. 2011

749 77. American Society for Testing and Materials (ASTM)

750 E2810, Standard Practice for Demonstrating Capability to

751 Comply with the Test for Uniformity of Dosage Units [S]. 2011