

# 化学药品 3 类注册申请药学自评估报告（原料药）

## （征求意见稿）

### 目 录

一、品种概述 .....	1
（一）品种信息 .....	1
（二）证明性文件信息 .....	1
（三）申报经过/情况 .....	2
（四）注册检验情况 .....	3
二、药学研究自评估 .....	3
2.3.S.1 基本信息 .....	3
2.3.S.1.1 药品名称 .....	3
2.3.S.1.2 结构 .....	3
2.3.S.1.3 基本性质 .....	3
2.3.S.2 生产 .....	4
2.3.S.2.1 生产商 .....	4
2.3.S.2.2 生产工艺和工艺控制 .....	4
2.3.S.2.3 物料控制 .....	7
2.3.S.2.4 关键步骤和中间体的控制 .....	10
2.3.S.2.5 工艺验证 .....	12
2.3.S.2.6 生产工艺的开发 .....	13
2.3.S.3. 特性鉴定 .....	14
2.3.S.3.1 结构和理化性质 .....	14
2.3.S.3.2 杂质 .....	16
2.3.S.4 原料药的质量控制 .....	17
2.3.S.4.1 质量标准 .....	17
2.3.S.4.2 分析方法 .....	19
2.3.S.4.3 分析方法的验证 .....	21
2.3.S.4.4 批分析 .....	23
2.3.S.4.5 质量标准制定依据 .....	24
2.3.S.5 对照品 .....	24
2.3.S.6 包装系统 .....	25
2.3.S.7 稳定性 .....	25
2.3.S.7.1 稳定性总结和结论 .....	25
2.3.S.7.2 批准后稳定性研究方案和承诺 .....	26
2.3.S.7.3 稳定性数据 .....	26

# 1 化学药品 3 类注册申请药学自评估报告（原料药）

## 2 （征求意见稿）

3 生产企业：××

4 注册代理（如适用）：××

### 5 一、品种概述

#### 6 （一）品种信息

7 简述研究药物的作用机制等信息。

8 **参比制剂上市情况：**简述“与制剂申请关联审评”的原料药所关联制剂的参比  
9 制剂上市基本情况，包括持证商、上市国家、上市时间、剂型、规格、商品名、  
10 适应症和用法用量（明确每日最大用量）等（截止申报日最新数据）。

11 **国内上市情况：**简述国内制剂上市基本情况，包括剂型、规格、批准情况等。  
12 简述国内原料药登记情况（共×家登记，其中×家 A，×家 I；截止申报日最新数  
13 据）。

14 **国内外药典收载情况：**简述现行版国内外药典（如 ChP、EP、USP 和 JP 等）  
15 中原料药收载情况。

#### 16 （二）证明性文件信息

17 简述证明性文件信息，并列出具体的证明性文件中的关键信息。

18 以境内生产化学原料药为例：提供了生产企业的营业执照、药品生产许可证  
19 （编号：××，分类码：××，注册地址：××，生产地址：××，生产范围包含本品，  
20 有效期至××）及变更记录页、专利权属状态说明及不侵权声明、麻醉药品和精神  
21 药品研制立项批复文件、……等。

22 以境外生产化学原料药为例：提供了境外药品管理机构出具的允许该化学原  
23 料药上市销售证明文件（编号：××，发证单位：××，发证日期：××）、公证认证  
24 文书及中文译文（如适用），化学原料药生产企业符合药品生产质量管理规范的  
25 证明文件（证书编号：××，发证单位：××，发证日期：××，生产地址：××，认  
26 证范围应包含本品，最近一次检查日期为××，检查周期（如有），有效期××）、  
27 公证认证文书及中文译文（如适用）。也可提供欧洲药典适用性证明文件（CEP）  
28 （编号：××，企业名称：××，生产地址：××，发证日期：××，有效期××（如有））  
29 与附件；或者该化学原料药主控系统文件（DMF）的文件号（文件号：××，状态：

30 A/I) 以及采用该化学原料药的制剂已在国外获准上市的证明文件及该原料药生  
31 产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件(若因该原料药仅供企业集团内部  
32 使用等原因,而无法提供 DMF 号,可由境外登记人出具相应情况说明)。境外  
33 登记人指定中国境内的企业法人办理相关化学原料药登记事项的,应当提供委托  
34 文书、公证文书及其中文译文,以及注册代理机构的营业执照。

35 **自评估: .....**

36 **【自评估关注点】:**

37 证明性文件均应在有效期内。药品生产许可证分类码应符合《药品生产监督  
38 管理办法》第七十七条,生产范围应包含本品。

39 对于境外生产化学原料药,如已取得 CEP 证书,应明确本次申报与最新 CEP  
40 证书中载明信息(生产地址、生产工艺、质量标准等)的差异,并提供相关声明。  
41 CEP 证书等文件已过期或接近效期的,应及时重新开具,以确保本品在获批时证  
42 明性文件在有效期内。

43 **(三) 申报经过/情况**

44 简述本次申请相关情况。说明生产企业、原料药名称、申请事项[境外生产  
45 /境内生产、是/否仿制境内已上市药品所用的化学原料药、审评程序(单独审评  
46 /与制剂申请关联审评)]、包装及包装规格、拟用制剂给药途径、有效期、执行  
47 标准、是/否为首次登记等。审评程序为“与制剂申请关联审评”的原料药,简述关  
48 联制剂情况,包括制剂名称、制剂上市许可持有人、注册分类、规格、适应症和  
49 用法用量(明确每日最大用量)等。简述本品通用名称核准情况。简述其他需要  
50 说明的情况。

51 **自评估: .....**

52 **【自评估关注点】:**

53 仿制化学原料药应当使用国家药品标准或者药品注册标准收载的药品通用  
54 名称。未列入国家药品标准或者药品注册标准的,登记人在提出上述申请登记时,  
55 应当提交通用名称证明文件,或同时提出通用名称核准申请。

56 (四) 注册检验情况

57 简述本品注册检验情况。如已向中检院或省、自治区、直辖市药品监督管理  
58 部门申请前置注册检验，应简述药品检验机构名称、送检样品信息（批号），如  
59 已完成注册检验，一并简述检验结论、复核意见等。

60 二、药学研究自评估

61 2.3.S.1 基本信息

62 2.3.S.1.1 药品名称

63 中文通用名称：

64 英文通用名称：

65 汉语拼音：

66 化学名：

67 化学文摘（CAS）登记号：

68 2.3.S.1.2 结构

69 结构式：

70 分子式：

71 分子量：

72 立体结构：本品含×个手性中心，分别为×（列出手性碳原子编号及构型 *R* 或  
73 *S* 或 *RS*）；含×个碳碳双键，为顺式/反式。

74 自评估：.....

75 【自评估关注点】：

76 本品中英文通用名称、结构式、分子式、分子量等应与现行版药典收载信息  
77 和/或参比制剂公开信息（监管机构公开审评报告、IF 文件、说明书等）一致。

78 2.3.S.1.3 基本性质

79 列表简述原料药的主要物理和化学性质：性状（如外观，颜色，物理状态），  
80 熔点或沸点，比旋度，溶解性 [如有平衡溶解度（不同溶剂、不同 pH 介质）数  
81 据，需一并列出]，溶液 pH，分配系数，解离常数，将用于制剂生产的物理形  
82 态（如多晶型、溶剂化物、或水合物）、粒度等；如有可靠数据来源，用于口服  
83 制剂的原料药，应尽量明确其 BCS 分类。并与参比制剂公开信息（监管机构公  
84 开审评报告、IF 文件、说明书、专利等）和/或现行版国内外药典标准收载数据

85 进行对比。

86 **【示例】：**

项目（如适用）	自研样品理化性质实测数据	文献数据和出处
性状		
熔点或沸点		
比旋度		
溶解性		
溶液 pH		
分配系数		
解离常数		
多晶型	晶型 A	含多晶型 A、B 和 C (来源：FDA 审评报告、 专利××)
粒度		
BCS 分类		I 类（来源：NICHD、 WHO）
.....		

87 **自评估：** .....

88 **【自评估关注点】：**

89 评估主要理化性质与参比制剂公开信息和/或现行版国内外药典标准收载信  
90 息的异同，如不一致的应进行合理说明。

### 91 2.3.S.2 生产

#### 92 2.3.S.2.1 生产商

93 简述生产商的名称（全称）、地址以及生产场所的地址（具体到厂房/车间、  
94 生产线）等。

95 **自评估：** .....

96 **【自评估关注点】：**

97 境内生产原料药：原料药登记表、《化药原料药生产工艺信息表》中生产企  
98 业、注册地址、生产地址（具体到厂房/车间、生产线）等均应与有效期内药品生产  
99 许可证中载明信息一致。

100 境外生产原料药：原料药登记表、《化药原料药生产工艺信息表》中生产企  
101 业、注册地址、生产地址（具体到厂房/车间、生产线）等均应与境外监管机构出  
102 具的证明性文件（有效期内）中载明信息一致。

#### 103 2.3.S.2.2 生产工艺和工艺控制

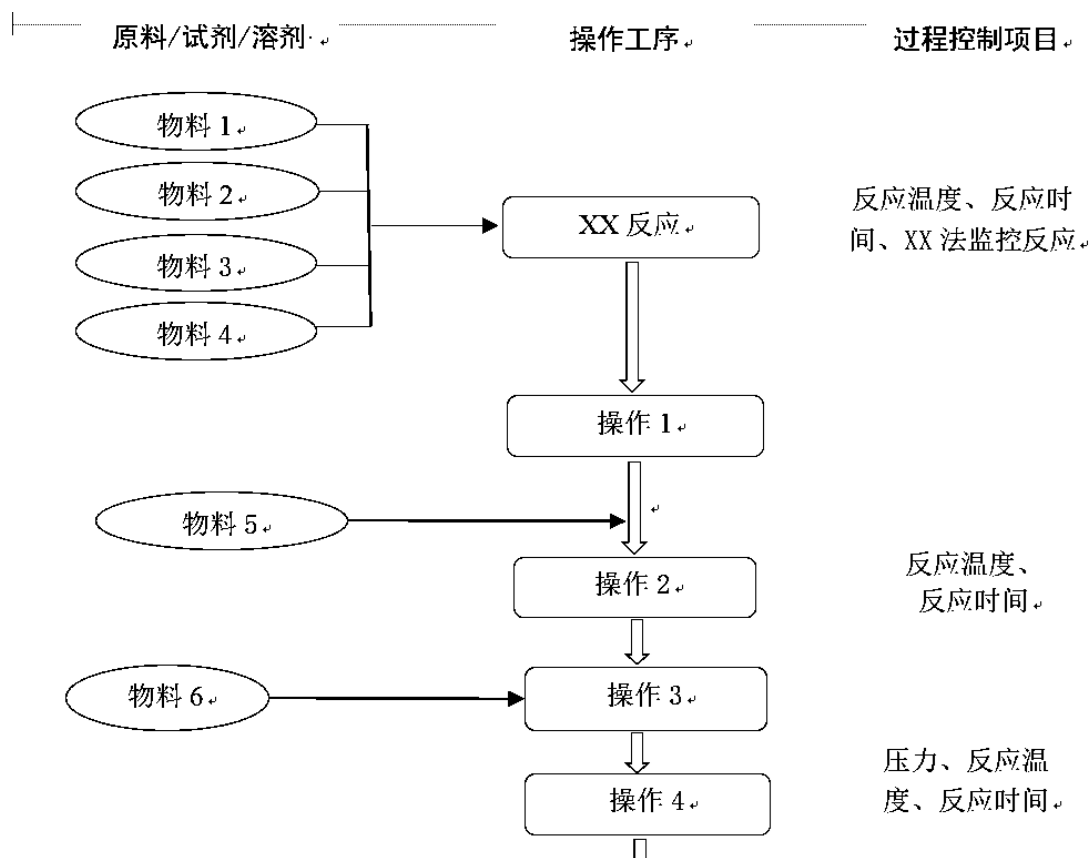
104 **1、工艺流程图：**列出工艺流程图（以图片格式提供），明确各步骤使用物料、  
105 操作工序及过程控制项目。

106 对于化学合成的原料药，应同时提供其化学反应式，其中应包括起始原料、中间  
107 体、所用反应试剂，并提供起始原料、中间体的分子式、分子量、化学结构式。

108 发酵工艺制备的原料药，应将生产中所用菌种作为起始原料，将发酵工艺纳  
109 入产品生产工序，应包括发酵与分离纯化等工序。

110 **【示例】：**

111 工艺流程图：



112

113 **2、工艺描述：**（1）按工艺流程简述各步反应的反应类型（如：氧化、还原、  
114 取代、缩合、烃化、酰化等）、各步反应原料和产物名称，终产物精制方法和粉  
115 碎（如适用）等。

116 （2）以工艺验证规模为例进行工艺描述，按工艺流程详细描述本品商业化  
117 生产拟定的各步工艺操作及工艺参数。列明各步反应原料、试剂、溶剂和产物的  
118 名称、投料量、投料比（或摩尔比）、反应条件（如温度、时间等）、反应进程  
119 控制方法与指标、后处理方式、分离纯化的详细过程、各中间体重量与收率，终  
120 产物精制方法和粒度控制等。特殊的反应条件（如高温、高压、深冷等）应说明。

121 采用微生物发酵（或植物提取）工艺生产的原料药，应提供详细的发酵（或  
122 提取）、分离纯化工艺描述和过程控制信息（如培养基成分与用量、发酵（或提

123 取) 温度与时间 pH 值、搅拌速率、通气流量、物料流加速率、发酵终点判定标  
124 准、柱纯化上样量、柱洗脱流速、纯化组分收集标准等)。

125 **【示例】：**

126 本品以 xx、xx、xx 为起始原料，起始原料 SM1 与起始原料 xx 经 xx 反应得到  
127 中间体 1；中间体 1 经 xx 反应得中间体 2；中间体 2 在 xx 催化作用下与起始原料  
128 xx 经 xx 反应得中间体 3；中间体 3 经 xx 拆分得到中间体 4；中间体 4 经 xx 脱保护  
129 得到中间体 5；中间体 5 与 xx 成盐得到粗品；粗品经 xx 重结晶，经干燥 (xx℃ 干  
130 燥 xxh)、粉碎得到成品。

131 以工艺验证规模为代表，本品详细的工艺描述如下：

132 步骤 1：xx 的合成

物料名称	物料类型	投料量	投料比 (或摩尔比)
xx	起始原料		
	试剂		
	溶剂		
	.....		

133 向 xxL 搪玻璃反应罐内加入 xx (xxkg 或 xxV)，搅拌下加入原料 xx (xxkg  
134 或 xxeq)，xx℃ 搅拌 xx 分钟。加入 xx (xxkg 或 xxeq)，搅拌 xx 分钟，将反应温  
135 度降至 xx℃。缓慢滴加 xx (xxkg 或 xxeq)，控制反应温度不超过 xx℃。滴加完  
136 毕，反应温度升温到 xx℃ 回流反应 xx 小时，取样，HPLC 法检测原料 xx ≤ xx% 停  
137 止反应。

138 步骤 x：xx 的合成

139 ...

140 **自评估：.....**

141 **【自评估关注点】：**

142 应提供完整详细的商业化生产拟定工艺的工艺描述，工艺流程图中相关信息应  
143 与工艺描述相对应，工艺流程图与工艺描述均应与《化药原料药生产工艺信息表》中  
144 生产工艺一致。

145 工艺描述的详略程度应能使经过培训的专业技术人员根据工艺描述可完整  
146 地重复生产过程，并制得符合其质量标准的产品。

147 商业化生产拟定的工艺参数、中间体允许储存条件及时限等均应有验证数据予  
148 以支持。

149 **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，如设  
150 备名称、设备型号/规格、材质、设备类型（操作原理）、生产能力、生产厂、用  
151 于的反应步骤等，并说明与现有最大的生产批量的匹配性。

设备名称	设备型号/规格、材质	设备类型 (如操作原理)	生产能力	生产厂	反应步骤

152 **自评估：** .....

153 **【自评估关注点】：**

154 生产设备应与工艺验证用生产设备、《化药原料药生产工艺信息表》中生  
155 产设备信息一致。

156 **4、拟定商业化生产批量：**简述本品拟定商业化生产批量、工艺验证批量，  
157 原料药对应不同规格制剂批量（如：一批原料药相当于××规格制剂××片）。

158 **自评估：** .....

159 **【自评估关注点】：**

160 商业化生产批量的拟定应具有依据，应与《化药原料药生产工艺信息表》中相  
161 应内容保持一致。原料药注册生产批量应至少满足 1 批工艺验证或 1 批拟定商业化  
162 生产批量的制剂生产需求，并与实际生产线生产设备产能匹配。

### 163 2.3.S.2.3 物料控制

164 1、列表简述生产用物料（如起始原料、反应试剂、溶剂、催化剂等）的质  
165 量控制信息。

166 **【示例】：**

起始原料	名称	生产商	执行标准
试剂、溶剂、催化剂等	名称	使用步骤（如，步骤代号）	执行标准

167 **自评估：** .....

168 **【自评估关注点】：**

169 列表信息应与《化药原料药生产工艺信息表》中相应内容保持一致，试剂、  
170 溶剂使用步骤应与本品生产工艺一致。

171 2、参照 ICH Q11 及问答文件简述起始原料选择的合理性。



172 **自评估：.....**

173 **【自评估关注点】：**

174 建议通过调研原研公开信息（包括监管机构公开审评报告、专利、文献等），  
175 结合工艺开发研究以及起始原料质控情况，参照 ICH Q11 及问答文件中起始原料  
176 选择的全部原则（不是孤立的严格遵循每一个原则），选择合理的起始原料。

177 ① 结合起始原料与原料药的合成工艺，研究论证可能影响原料药杂质谱的杂质  
178 形成、转化和清除途径，影响原料药的杂质谱（见 Q11 Q&A 5.7, 5.9）的反应步骤  
179 通常应纳入原料药生产工艺。对于拟定起始原料合成工艺中存在需要对反应过程进  
180 行精确控制的步骤（例如：较窄的参数控制范围），或者需要额外增加一个单元操作  
181 来控制特定杂质，否则就会影响原料药杂质谱的情况，这些反应步骤通常也应纳入原  
182 料药生产工艺（见 Q11 Q&A 5.11）。

183 ② 起始原料应当具备明确化学特性和结构，作为重要的结构片段（见 Q11 Q&A  
184 5.5）并入原料药的结构中。未分离的中间体通常不被考虑作为合适的起始原料。

185 ③ 结合起始原料制备工艺分析潜在杂质，采用含适量杂质的样品（如已知杂质  
186 对照品、起始原料粗品等）研究筛选起始原料杂质检查方法（包括色谱柱填料种类、  
187 流动相条件、梯度洗脱程序、检测波长等），选择对杂质分离检出能力好的方法；通  
188 过杂质加标-清除试验考察原料药生产工艺对杂质（包括杂质原型以及转化产物）的  
189 清除能力，根据研究结果合理制定起始原料的已知杂质控制限度。

190 ④ 采用市售化学品作为起始原料，通常不需要论证合理性，应结合市售化学品  
191 的生产工艺分析潜在杂质，参照起始原料杂质控制要求制定控制策略（见 Q11 Q&A  
192 5.14）。

193 3、提供起始原料的质量控制相关信息，包括：来源、生产商出具的制备工  
194 艺、杂质分析、内控标准（包括项目、检测方法和限度）、样品检验等，并简述  
195 必要的方法学验证。

196 **【示例】：**

197 **(1) 起始原料 SM1**

198 ① **来源：** ××××

199 ② **合成路线/制备工艺：** 提供起始原料的合成路线，简述工艺描述。

200 ③ **内控标准与样品检验：** 列表提供起始原料内控标准与入厂检验结果。

项目	内控标准	入厂检验结果
----	------	--------

		批次 1	.....	.....
性状				
鉴别				
检查	有关物质			
	残留溶剂			
	.....			
	水分			
含量测定				

201           ④ 杂质分析：结合起始原料制备工艺列表简述杂质（如有机杂质、残留溶  
202 剂、致突变杂质、无机杂质等）分析情况，说明杂质转化与清除（加标试验结果）  
203 及控制策略，杂质结构建议突出显示与起始原料不同之处（如适用）。

杂质名称	杂质结构	杂质来源	杂质控制策略（如：杂质转化与清除）	是否定入质量标准及杂质控制限度
杂质 A			例如：（1）杂质转化与清除情况：杂质××经步骤×反应转化为杂质××；或杂质××不参与后续反应，在步骤××中通过精制去除。 （2）加标试验：采用加标×%杂质××的起始原料 SM1 继续反应，中间体××或成品中该杂质及其衍生杂质检出情况或转化情况。	例如：按特定杂质或其他单个杂质控制限度××
.....				

204           ⑤ 分析方法及方法验证：订入标准的项目按中国药典格式提供分析方法，  
205 未订入标准的项目仅简述即可。

206           简述各主要质量控制项目（如有关物质、异构体、残留溶剂、含量测定等）  
207 的方法验证总结，包括研究未订入标准的项目。

208           有关物质方法验证主要包括：专属性（空白溶剂有/无干扰；.....）、检测限  
209 （相当于供试品溶液百分比，分别为.....）、定量限（相当于供试品溶液百分比，  
210 分别为.....）、线性范围（相当于供试品溶液百分比，分别为.....）、校正因子  
211 （线性斜率法，分别为.....）、准确度、精密度（重复性、中间精密度）、溶液  
212 稳定性（.....）、耐用性（.....）。

213           （2）起始原料××

214           .....

215           **自评估：**.....

216           **【自评估关注点】：**

217 起始原料来源、制备工艺与内控标准均应与《化药原料药生产工艺信息表》  
218 中相应内容保持一致。

219 应结合制备工艺全面分析起始原料中可能引入的杂质，建立合适的分析方法  
220 进行研究和控制，对分析方法进行验证，特别关注方法的专属性和灵敏度；根据  
221 后续步骤对相关杂质的转化、清除能力，并结合多批次样品分析数据合理制定杂  
222 质控制限度(包括已知及未知单一杂质)。对于起始原料杂质的转化与清除研究，  
223 应关注后续中间体或成品的分析方法对杂质及其衍生物的分离和检出能力。

224 应结合起始原料生产工艺对有毒溶剂/试剂、金属催化剂(如用到)进行检查  
225 和控制，对分析方法进行验证。

### 226 2.3.S.2.4 关键步骤和中间体的控制

227 1、**关键步骤和关键工艺参数**：列表提供关键步骤和关键工艺参数控制范  
228 围，并简述依据。

关键步骤	关键工艺参数(CPP)	目标参数设定范围	制订依据/验证批参数范围

229 **自评估**：.....

230 **【自评估关注点】**：

231 关键步骤和关键工艺参数应与《化药原料药生产工艺信息表》中相应内容保  
232 持一致。

233 应在参考 ICH Q11 及问答文件开展的生产工艺开发研究基础上，结合工艺  
234 验证/注册批的生产，合理界定关键步骤和关键工艺参数。

235 2、**中间体的控制**：结合原料药整体质量控制策略，简述中间体的质量控制  
236 策略，包括杂质分析、内控标准(包括项目、检测方法和限度)、样品检验等，  
237 并简述必要的方法学验证。

238 如中间体存在暂存情况，简述中间体暂存条件和时间的验证情况。

239 **【示例】**：

240 (1) 中间体 1

241 ① **内控标准与样品检验**：列表提供中间体内控标准与检验结果。

项目	内控标准	检验结果		
		批次 1	.....	.....
性状				
鉴别				
检查	有关物质			

	残留溶剂				
	.....				
	水分				
含量测定					

242           ② 杂质分析：列表简述杂质（如有机杂质（原料残留、反应副产物、降解  
243 杂质）、残留溶剂、致突变杂质、无机杂质等）分析情况，说明杂质转化与清除  
244 （加标试验结果）及控制策略，杂质结构建议突出显示与中间体不同之处（如适  
245 用）。

杂质名称	杂质结构	杂质来源	杂质控制策略（如：杂质转化与清除）	是否定入质量标准及杂质控制限度
杂质 A			例如：（1）杂质转化与清除情况：杂质××经步骤×反应转化为杂质××；或杂质××不参与后续反应，在步骤×中通过精制去除。 （2）加标试验：采用加标×%杂质××的中间体 1 继续反应，中间体××或成品中该杂质及其衍生杂质检出情况或转化情况。	例如：按特定杂质或其他单个杂质控制限度××
.....				

246           ③ 分析方法及方法验证：订入标准的项目按中国药典格式提供分析方法，  
247 未订入标准的项目仅简述即可。

248           简述各主要质量控制项目（如有关物质、异构体、残留溶剂、含量测定等）  
249 的方法验证总结，包括研究未订入标准的项目。

250           有关物质方法验证主要包括：专属性（空白溶剂有/无干扰；.....）、检测限  
251 （相当于供试品溶液百分比，分别为.....）、定量限（相当于供试品溶液百分比，  
252 分别为.....）、线性范围（相当于供试品溶液百分比，分别为.....）、校正因子  
253 （线性斜率法，分别为.....）、准确度、精密度（重复性、中间精密度）、溶液  
254 稳定性（.....）、耐用性（.....）。

255           （2）中间体××

256           .....

257           **自评估：**.....

258           **【自评估关注点】：**

259           中间体的控制应与《化药原料药生产工艺信息表》中相应内容保持一致。

260           应结合制备工艺全面分析中间体中可能存在的杂质，对中间体中主要杂质进  
261 行归属研究，根据工艺开发研究信息、多批次样品杂质分析数据以及后续步骤对

262 相关杂质的转化、清除能力，合理制定中间体杂质控制限度（包括已知及未知单  
263 一杂质）。对于中间体杂质的转化与清除研究，应关注分析方法对加标杂质及其  
264 衍生杂质的分离和检出能力。

### 265 2.3.S.2.5 工艺验证

266 简述原料药生产工艺验证情况，包括验证时间、地点（具体至厂房/车间、生  
267 产线）、批次、批量（包括关键起始原料的投料量以及对应的成品批产量范围）、  
268 验证的主要内容、中间体和成品检验结论、验证过程中出现偏差情况（如有偏差，  
269 说明偏差调查情况）、验证结论等。验证方案、验证报告、批生产记录等应列明  
270 编号及版本号。

271 另外，无菌原料药还需简述无菌工艺模拟验证，除菌过滤系统验证，直接接  
272 触药品内包材灭菌/除热原验证，包装系统密封性验证等。相关内容见制剂项下。

#### 273 【示例】：

274 **生产工艺验证：**××××年××月××日，在××公司××车间××生产线进行了连续三  
275 批（批号：×××、×××、×××，起始原料××投料量：××/批，成品批量：××、××、  
276 ××，收率：××%~××%）生产工艺验证，提供了验证方案、验证报告（编号：×××，  
277 ×××，版本号：××）与批生产记录（批号：×××，如有）。验证内容主要包括：  
278 ××、××、××、××、××与××（列明验证的关键步骤与工艺参数），工艺验证参数  
279 汇总见下表，各步骤工艺参数是/否在申报工艺参数范围内，中控指标、中间体与  
280 成品检验结果、各工序收率等是/否符合相应拟定标准规定，现有生产条件和生  
281 产设备是/否能够满足本品生产要求。

步骤	工艺参数	工艺描述参数范围	工艺验证参数		
			批次 1	批次 2	批次 3

282 **自评估：**……

#### 283 【自评估关注点】：

284 生产工艺验证中注意验证关键步骤和工艺参数，证明制备工艺在设定的参数  
285 范围内运行时，能够持续稳定地生产出符合预定质量标准及质量属性的原料药。

286 对于无菌原料药，无菌工艺模拟验证应参照《无菌工艺模拟试验指南（无菌  
287 原料药）》等相关指南，除菌过滤系统验证应参照《除菌过滤技术及应用指南》  
288 等相关指南。

289           **2.3.S.2.6 生产工艺的开发**

290           参照 ICH Q11 及问答文件进行原料药生产工艺开发，制定原料药工艺控制  
291 策略（包括工艺参数控制、过程控制等），说明伴随原料药产地/生产批量变化对  
292 工艺参数的调整以及支持性依据，根据工艺开发研究制定合理的关键步骤与关键  
293 工艺参数控制范围。

294           ① 简述通过文献资料的充分调研，了解原料药的基本生产工艺信息和关键  
295 质量属性。结合质量风险管理和控制策略，选择科学合理的工艺路线，并简要  
296 说明选择依据（例如参考文献或自行设计）。如适用，请列明参比制剂原料药  
297 公开文献或专利报道制备工艺或合成路线。

298           ② 按照 ICH Q11 及问答文件，简述实验室小试、中试放大和商业化生产中  
299 各步骤及工艺参数研究情况（包括评价指标、研究结果和研究结论），说明关键  
300 步骤与关键工艺参数控制范围的合理性。对批量放大过程中影响产品质量的工艺  
301 步骤和工艺参数进行详细的研究，说明参数变更过程及依据。

302           ③ 列表简述工艺开发过程中生产工艺的主要变化（包括批量、设备、工艺  
303 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。

304           ④ 结合原料药质量控制情况，简述光学异构体（包括对映异构体、非对映  
305 异构体）控制策略（如适用），包括异构体引入步骤及后续转化与清除过程。如  
306 合成工艺过程中涉及手性中心的形成，需提供影响异构体生成的关键工艺参数的  
307 研究过程，提供工艺参数控制范围制定依据。

308           ⑤ 对于盐型原料药，简述成盐工艺参数（例如：温度、酸/碱用量、反应时  
309 间等）制定依据。

310           ⑥ 对于多晶型药物，应参照《化学仿制药晶型研究技术指导原则（试行）》  
311 进行晶型研究，在生产工艺开发阶段通过精制工艺的优化和筛选制备优势稳态晶  
312 型，保证原料药批间晶型一致性。

313           **【示例】：**

314           **1、工艺路线的选择：**在文献/专利/...../合成路线基础上经优化后拟定本品  
315 合成路线。

316           文献/专利路线：

317           .....

318           **2、生产工艺优化：**提供了各工序的工艺开发资料，对工艺参数进行了研究  
319 如下：

320           步骤××：开发初期，以××为指标，考察了××参数，结果显示××，确定了××  
321 参数的控制范围为××。在批量放大过程/申报生产阶段中，由于××，以××为指标，  
322 开展了××研究，对××进行了变更，确定了最终生产工艺参数。

323           .....

324           光学异构体控制：.....

325           成盐比研究：.....

326           晶型研究：.....

327           **3、生产工艺及设备的主要变化：**

项目	中试批	用于临床试验批（如适用）	工艺验证批	拟商业化生产	主要变化及变化依据
批号					
试制日期					
试制地点					
试制目的/样品用途					
批量					
收率					
工艺路线是否变化					
关键工艺参数					
主要生产设备					
.....					

328           **自评估：**.....

329           **【自评估关注点】：**

330           应基于文献调研，参考 ICH Q11 及问答文件，在全面了解化学原料药关键  
331 质量属性的基础上进行生产工艺开发，选择科学合理的工艺路线。

332           通过生产工艺开发识别出对原料药关键质量属性产生影响的关键步骤和关  
333 键工艺参数，建立相应的控制措施；充分研究和评估工艺放大过程中参数调整的  
334 合理性，结合生产工艺验证进一步论证过程控制措施、关键工艺步骤及工艺参数  
335 拟定的合理性和申报工艺的可重现性。

### 336           **2.3.S.3. 特性鉴定**

#### 337           **2.3.S.3.1 结构和理化性质**

##### 338           **1、结构确证**



339 简述结构确证用样品的精制方法、纯度、批号，对照品来源、纯度及批号等。  
340 简述结构确证方法（例如元素分析、IR、UV、NMR、MS 等）和结构解析总  
341 结。

342 **【示例】：**

343 结构确证用样品：批号××，批量：××，纯度/含量××，精制方法（如有）××。

344 对照品（如有）：批号××，纯度/含量××，来源××。

345 **紫外：**自研样品在××（溶剂）中强吸收带在××nm，归属为××跃迁，……，  
346 与本品所含××官能团相符，与对照品（如有）图谱一致。

347 **红外：**自研样品的主要吸收波数为××cm<sup>-1</sup>、××cm<sup>-1</sup>、××cm<sup>-1</sup>、……，表明本  
348 品含有××、××等官能团，与本品化学结构相符，与对照品（如有）图谱一致。

349 **核磁共振：**通过<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、……等对自研样品平面结构进行确证，  
350 对C、H、……归属结果为……，与本品化学结构相符，与对照品（如有）一致。

351 **质谱：**离子化方法（如ESI正离子模式），自研样品中分子离子峰[M+×]<sup>+</sup>质  
352 荷比（m/z）为××；与本品分子量（××）相符。

353 **立体结构（如适用）：**通过××方法制备单晶，单晶X-射线衍射显示为××。

354 **热分析（如适用）：**DSC显示自研样品在××°C有××峰，……；TGA显示自  
355 研样品在××°C~××°C失重××%，……；表明……，与对照品（如有）一致。

356 **成盐比：**通过××方法确证××与××的摩尔比为…。明确研究过程中采用的检  
357 测方法（简述测定方法及验证情况），检测结果应与理论值一致。

358 **2、晶型：**简述晶型筛选过程，说明晶型选择依据，简述晶型确证方法与稳  
359 定性考察结果（常规稳定性、制剂工艺对晶型的影响）。

360 **【示例】：**

361 文献/专利报道（如有）本品存在×种晶型，分别为晶型××（水合物/无水物/  
362 溶剂化物）、晶型××、……，热力学稳定晶型为××，原研制剂采用××晶型。X-射  
363 线粉末衍射（XRPD）显示自研样品为××晶型，与对照品/文献（如有）一致。

文献/样品	晶型	XRD 图谱	特征衍射角
文献/专利			
自研样品			

364 **3、粒度（如有）：**列表简述工艺验证批次的粒度及粒度分布数据。

365 ……

366 **自评估：**……



367 **【自评估关注点】：**

368 结构确证项目应全面，应能充分证明原料药的平面结构与立体结构。

369 结合文献调研信息以及工艺开发研究，具有多晶型、溶剂化物或水合物等多  
370 种物理形态的，应进行相关确证，并且关注原料药批间晶型一致性以及放置过程  
371 的晶型稳定性等。

372 **2.3.S.3.2 杂质**

373 **1、有机杂质：**列表简述杂质名称、结构、来源（如起始原料引入、中间体、  
374 反应副产物、降解产物等）、控制策略等，标明药典标准或原研公开信息（公开  
375 审评报告、原研专利、原研发表文献/权威文献等）中杂质代码与本品杂质代码的  
376 对应关系。

杂质名称/代码	杂质结构	杂质来源	杂质控制限度	是否订入质量标准

377 **自评估：** .....

378 **【自评估关注点】：**

379 应结合原料药的生产工艺、反应机理、结构特点及其降解途径，以及工艺开  
380 发过程中对主要杂质的归属研究、多批次样品分析数据，杂质的转化、清除情况，  
381 药典标准和/或参比制剂公开信息（监管机构公开审评报告、原研专利、原研发表  
382 文献/权威文献）等进行全面的杂质谱分析和研究，以及明确杂质相应的控制策  
383 略。

384 **2、致突变杂质：**简述参考 ICH M7 开展的潜在致突变杂质评估结果。

385 列表简述评估结果为 1~3 类杂质的名称、结构、来源、致突变性评估结  
386 果、ICH M7 分类、控制策略等，简述限度拟定依据。

杂质名称/代码	杂质结构	来源	致突变性评估结果	ICH M7 分类	控制策略	可接受限度及依据 (安全性数据来源/出处)

387 **自评估：** .....

388 **【自评估关注点】：**

389 应根据起始原料和原料药的生产工艺和降解途径,对原料药潜在的致突变杂  
390 质进行分析与研究,参考 ICH M7 制定合理的控制策略。对于晚期肿瘤用药,基  
391 于目标制剂的适应症与用药人群,可参考 ICH M7 与 S9 制定致突变杂质的控制  
392 策略。

393 **3、亚硝胺杂质:** 简述亚硝胺杂质的风险评估与控制策略。

394 **自评估:** .....

395 **【自评估关注点】:**

396 应根据起始原料和原料药的生产工艺和降解途径,参照《化学药物中亚硝胺  
397 类杂质研究技术指导原则(试行)》、FDA、欧盟等国内外最新发布的相关指导  
398 原则,对原料药中是否存在亚硝胺类杂质进行评估和研究,制定合理的控制策略。

399 **4、残留溶剂:** 列表简述残留溶剂来源(包括起始原料和原料药生产工艺中  
400 使用的溶剂/试剂及其可能引入的溶剂、反应副产物等)及控制策略。

溶剂名称	来源	控制策略	限度及依据

401 **自评估:** .....

402 **【自评估关注点】:**

403 需根据起始原料和原料药的生产工艺,参照 ICH Q3C 对可能引入的溶剂/试  
404 剂及其可能附带引入的溶剂(例如:甲苯中可能引入苯)等进行评估和研究,制  
405 定合理的控制策略。

406 **5、无机杂质:** 简述无机杂质来源及控制策略。

407 **自评估:** .....

408 **【自评估关注点】:**

409 需根据起始原料和原料药的生产工艺,对可能引入的无机试剂、金属催化  
410 剂等(如用到)进行评估和研究,制定合理的控制策略。

## 411 2.3.S.4 原料药的质量控制

### 412 2.3.S.4.1 质量标准

413 1、按中国药典格式要求提供拟定的注册标准。

414 2、按下表提供质量标准(包括放行标准和拟定注册标准),包括方法(不  
415 必详细描述,可简述为 HPLC 或中国药典通则等)和限度,并简要总结两者异同。

项目	方法	放行标准限度	拟定注册标准限度
性状			
鉴别			
酸碱度			
溶液的澄清度与颜色			
有关物质			
残留溶剂			
水分			
炽灼残渣			
重金属			
粒度分布			
晶型			
微生物限度			
.....			
含量			

416 3、如本品已于收载于药典，列表对比本品拟定注册标准与现行版国内外药  
417 典标准（如：ChP、BP、USP、EP、药典论坛标准/征求意见稿等），并简要总结  
418 拟定注册标准与各国药典标准的异同。如本品已获得 CEP 证书，应一并对比 CEP  
419 证书中载明标准方法及限度。

420 **【示例】**：本品拟定注册标准与现行版国内外药典标准对比如下：与 ChP  
421 标准相比，增订了××，严格了××.....；与 EP 标准相比，增订了××，严格了  
422 ××.....。

项目	拟定注册标准限度	ChP（版本号）	EP（版本号）	USP（版本号）	其他
性状					
鉴别					
酸碱度					
溶液的澄清度与颜色					
有关物质					
残留溶剂					
水分					
炽灼残渣					
重金属					
粒度分布					
晶型					
微生物限度					
.....					
含量					

423 **自评估：.....**

424 **【自评估关注点】：**

425 质量标准项目的设置应全面、合理，限度的拟定应具有依据。建议根据药典  
426 标准与公开信息（参比制剂监管机构公开审评报告等）等，结合原料药制备工艺  
427 与过程控制、以及关联制剂的质控要求，参考 ICH Q6A 等指导原则，合理拟定  
428 原料药质量标准检测项目和可接受限度。例如拟用于注射途径的原料药应增加微  
429 生物限度、细菌内毒素控制等。

430 应根据原料药质量控制需要与稳定性考察结果，合理制定放行标准的指标和  
431 限度。

### 432 **2.3.S.4.2 分析方法**

433 依据相关指导原则简述各主要质量控制项目（如有关物质、异构体、残留溶  
434 剂、含量等）的分析方法筛选与确定的过程，并与现行版国内外药典收载方法参  
435 数列表对比。如有研究但未列入质量标准的项目，需一并提供分析方法描述、限  
436 度等。

#### 437 **1、订入质量标准的项目：**

438 **（1）有关物质：**简述分析方法筛选依据，明确色谱条件筛选所用样品（明  
439 确已知杂质信息，也可以采用粗品/粗品母液、合理设计降解试验样品等）及纯  
440 度，筛选项目及评价指标、考察结果等。如适用，列表对比自拟方法与药典方法  
441 检出能力（建议采用影响因素试验样品或加速试验样品、合理设计降解试验样品  
442 等），自拟方法的分离检出能力应不低于药典标准。提供专属性典型图谱（如系  
443 统适用性图谱、混合杂质对照品图谱等）。

#### 444 **【示例】：**

445 根据主成分及各已知杂质溶液的紫外吸收图谱，均在  $\times\times\text{nm}$  附近有较大吸收，  
446 故选择  $\times\times\text{nm}$  为检测波长。本品有关物质方法参考  $\times\times$  标准建立，色谱条件与  $\times\times$  标  
447 准方法完全一致；或本品有关物质方法在  $\times\times$  标准（文献来源： $\times\times$ ）基础上，采用  
448  $\times\times$  样品（浓度），以  $\times\times$ 、 $\times\times$ 、.....为评价指标，对流动相组成及比例、检测波长  
449 等进行筛选研究，最终确定本品有关物质分析方法。

450 本品有关物质分析方法与现行版国内外药典标准中有关物质分析方法对比  
451 如下：

有关物质	拟定注册标准	ChP (版本号)	BP (版本号)	USP (版本号)	EP (版本号)	其他
方法						
色谱柱						
流动相及洗脱程序						
流速						
柱温						
检测波长						
进样体积						
稀释剂						
供试品溶液浓度						
对照 (品) 溶液浓度						
.....						
定量方式						

452 如适用，请提供有关物质自拟方法与药典方法检出结果对比。

453 (2) xx:

454 .....

## 455 2、研究但未订入标准的项目：

456 参照中国药典格式提供各项目的分析方法。

457 **自评估：** .....

### 458 **【自评估关注点】：**

459 质量标准各项目分析方法的建立均应具有依据。

460 有关物质分析方法筛选时，应在杂质谱分析全面的基础上，结合相关文献，  
461 科学选择分析方法。可以在原料药中加入限度浓度的已知杂质，证明拟定的有关  
462 物质分析方法可以单独分离目标杂质和/或使杂质与主成分有效分离；也可以采  
463 用含适量杂质的样品（如粗品或粗品母液、适当降解样品、稳定性末期样品等），  
464 对色谱条件进行比较优选研究，根据对杂质的检出能力选择适宜的色谱条件，建  
465 立有关物质分析方法。对于已有药典标准收载的，应结合原料药工艺路线分析药  
466 典标准分析方法的适用性，拟定的有关物质分析方法分离检出能力和杂质控制要  
467 求应不低于药典标准。

468 同时，需关注稳定性考察期间总杂增加与含量下降的匹配性，如出现不匹配  
469 情况，需关注有关物质与含量测定分析方法的专属性、杂质校正因子影响等，必  
470 要时优化分析方法。

471

**2.3.S.4.3 分析方法的验证**

472

列表简述各关键检查项目（包括未订入标准的项目）所用分析方法的方法

473

学验证项目和结果。

474

**1、有关物质方法验证总结：**

项目	可接受标准	验证结果			
专属性		空白溶剂干扰情况； 混合杂质对照品溶液（明确主成分与各杂质浓度，相对于主成分浓度百分比）中已知杂质出峰顺序、相对保留时间及分离度，并以插入对象方式提供典型色谱图。 .....			
线性和范围		主成分/杂质	浓度(相当于供试品溶液浓度百分比)	线性方程	校正因子
			××~××μg/ml (×%~×%)		
定量限、检测限		主成分/杂质	检测限 浓度(相当于供试品溶液浓度百分比)	定量限 浓度(相当于供试品溶液浓度百分比)	
			××μg/ml (×%)	××μg/ml (×%)	
准确度		主成分/杂质	加标情况	平均回收率	RSD
			加标×% (相当于供试品溶液浓度)	×%, n=×	×%, n=×
精密度		主成分/杂质	重复性 RSD, n=×		中间精密度
			×%, n=×		×%, n=×
溶液稳定性		供试品溶液/对照品溶液/系统适用性溶液/...../在×条件下放置××时间稳定，简述是/否需临用新配。			
耐用性		柱温±×°C、流速±×ml/min、检测波长±×nm、流动相比例±×%、缓冲盐 pH±×、不同批号色谱柱，考察结果.....			
.....					

475

**强制降解试验：**列表简述强制降解试验研究情况，包括降解条件、各破坏条

476

件下主要降解杂质（需列出在影响因素试验、加速试验中呈增加趋势的杂质，其

477

中已知杂质明确杂质名称，未知杂质明确 RRT）、主峰与相邻杂质间最小分离

478

度、主峰纯度、物料平衡等，并以插入对象方式提供典型色谱图。如有未知降解

479

杂质归属研究需一并整理提供。

降解试验项目		降解条件 1	降解条件 2	.....
--------	--	--------	--------	-------

杂质归属	杂质名称	RRT	供试品（未破坏）	（例如温度、时间等）	（例如温度、时间等）	
主峰与相邻色谱峰的最小分离度						
主峰纯度						
杂质个数						
总杂						
质量守恒						

480

## 2、残留溶剂方法验证总结：

项目	可接受标准	验证结果		
专属性		空白溶剂干扰情况； 系统适用性溶液中各溶剂峰出峰顺序、相对保留时间及分离度。		
线性和范围		溶剂	浓度（相当于供试品溶液浓度百分比）	
			××~××μg/ml（×%~×%）	
定量限、检测限		溶剂	检测限	定量限
			浓度（相当于供试品溶液浓度百分比）	浓度（相当于供试品溶液浓度百分比）
			××μg/ml（×%）	××μg/ml（×%）
准确度		××		
精密度		××		
耐用性		××		
.....				

481

(3) ××

482

.....

483

自评估：.....

484

【自评估关注点】：

485

应参照中国药典和 ICH Q2 等相关指导原则进行规范的方法学验证，验证结果需满足原料药质控要求。

487

有关物质分析方法验证项目需全面。系统适用性研究重点关注：主峰与相邻杂质、杂质与杂质间的分离度，特别是实际检出且需要控制的杂质，应关注分离

488

489 度是否符合要求；根据杂质分离度验证情况评估系统适用性溶液及系统适用性要  
 490 求的合理性，必要时在系统适用性要求中增加相关分离度要求；关注特定杂质的  
 491 出峰顺序，特别是保留时间接近而校正因子相差较大的杂质，应进行充分的耐用  
 492 性研究，并在质量标准中增加相关出峰顺序的规定。

493 应根据原料药的降解途径、贮藏等需要对强制降解试验研究结果进行评估总  
 494 结，关注主峰与相邻杂质间分离度、主峰纯度和质量守恒情况。

495 **2.3.S.4.4 批分析**

496 列表简述验证批或注册批样品批分析数据（包括研究但未列入质量标准的项目），  
 497 包括样品批号、批量、生产工艺、生产日期、生产地点、检验标准、检验  
 498 结论等。

项目		限度	注册批			工艺验证批		
批号			批次 1	xx	xx	批次 1	xx	xx
批量								
生产工艺（如工艺 A、 工艺 B）								
生产日期								
生产地点								
检验标准（版本号）								
性状								
鉴别	理化							
	HPLC							
	IR							
	.....							
粒度								
晶型								
酸碱度								
溶液的澄清度与颜色								
氯化物								
有关物质	杂质 x							
	杂质 x							
	杂质 x							
	.....							
	其他单杂							
总杂								
残留溶剂	溶剂 x							
	溶剂 x							
	.....							
水分								
炽灼残渣								
重金属								
微生物限度								
.....								
含量								



499 如适用，列表简述自研样品与参比制剂杂质谱对比研究数据。

杂质 (含量)		参比制剂		自研样品		
		批号 1	××	批号 1	××	××
已知杂质	杂质 A					
	杂质 B					
	杂质 C					
	.....					
其他单个杂质						
总杂质						

500 如已完成前置注册检验，明确省所（或中检院）复核检验结果及复核意见  
501 等。

502 **自评估：.....**

503 **【自评估关注点】：**

504 应对不同批次间样品质量的差异进行评估，本品批间样品的质量应一致，  
505 并均应符合质量标准要求。

506 如已经完成注册检验，还应关注样品自检结果与省所（或中检院）检验结  
507 果的差异并进行分析评估。

#### 508 **2.3.S.4.5 质量标准制定依据**

509 简述质量标准制定依据：包括各检测项目是否纳入质量标准的依据、限度的  
510 制定依据等。

511 **自评估：.....**

512 **【自评估关注点】：**

513 需根据药典标准、ICH 指导原则、公开信息（监管机构对参比制剂公开的审  
514 评报告等）等，结合代表性批次检验结果及稳定性考察过程中变化趋势、拟用于  
515 制剂的质量控制要求等综合评估本品质量标准制定的合理性，包括项目设置的全  
516 面性与拟定限度的合理性。

517 有关物质的可接受限度通常应符合 ICH Q3A 等相关指导原则，必要时需提  
518 供安全性试验数据或其他支持性依据来论证杂质的安全性。残留溶剂等的可接受  
519 限度需满足 ICHQ3C 等相关指导原则。

520 研究未订入质量标准的项目，应具有不订入质量标准的充分依据。

#### 521 **2.3.S.5 对照品**

522 列表总结质量标准中涉及的对照品（包括主成分对照品和杂质对照品等）的  
523 批号、含量/纯度、来源等信息。

对照品名称	批号	含量/纯度	来源	结构确证项目
				MS、 <sup>1</sup> H-NMR、 <sup>13</sup> C-NMR.....

524 简要总结提供的对照品证明性资料，如提供了来源证明，药典对照品的使用  
525 说明书，其他外购对照品的结构确证资料、含量/纯度标定方法及结果、检验报  
526 告，自制对照品的制备工艺、结构确证资料、含量/纯度标定方法及结果等。

527 **自评估：.....**

528 **【自评估关注点】：**

529 对照品的来源应符合要求，且应关注对照品相关说明中的所规定的用途并按  
530 照其规定使用。

531 自制对照品应在申报资料模块三（M3）中提供来源、制备工艺、结构确证和  
532 纯度标定等资料。异构体杂质对照品应进行立体结构相关确证。

### 533 2.3.S.6 包装系统

534 简述包材类型、来源、相关证明性文件及选择依据。

535 **【示例】：**

536 **包材类型、来源及相关证明文件：**

直接接触药品的 包材或容器	名称	生产商	执行标准	登记号及登记状态（如适用）

537 简要总结包材相关证明性文件，包括药包材授权使用书、.....、质量标准以  
538 及检验报告书等。

539 **包材选择依据：**阐述本品包装形式选择依据，包括产品特性（如引湿性、是  
540 否无菌、液体原料药等）、产品放置稳定性等。

541 **自评估：.....**

542 **【自评估关注点】：**

543 对于液体原料药，应需开展包材相容性研究。

544 包材相容性研究资料整理格式可参考制剂项下。

### 545 2.3.S.7 稳定性

#### 546 2.3.S.7.1 稳定性总结和结论

547 参考 ICH Q1 和《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》等  
 548 指导原则开展稳定性试验，列表总结稳定性研究样品信息、考察条件，说明贮藏  
 549 条件和有效期。

550 **【示例】：**

551 **1、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、长期试验

552 **2、考察条件：**

项目		放置条件	包装形式	考察时间（已完成的考察时间）	考察项目	留样地点
影响因素试验	高温		如：裸样或带包装	例如，0、5、10、30 天（已完成至 30 天）		
	高湿					
	光照					
	其他					
加速试验						
中间条件试验（如有）						
长期试验						
其他试验						

553 **3、研究结论：**

	本品	参比制剂公开信息（如有）	药典（如有）
内包材		如参比制剂 IF 文件中原料药稳定性研究结果。	
贮藏条件			
有效期			

554 **2.3.S.7.2 批准后稳定性研究方案和承诺**

555 简述批准后稳定性研究方案和承诺。

放置条件	包装形式	考察时间	考察项目

556 **2.3.S.7.3 稳定性数据**

557 总结影响因素试验、加速试验、中间条件（如有）、长期试验的考察结果及  
 558 变化趋势。

559 **【示例】：**

560 **1、影响因素试验**

561 自研样品（批号：xx）分别于高温（xx℃，包装形式）条件下放置xx天、高  
562 湿（xx%RH，包装形式）条件下放置xx天和光照（照度xx，包装形式）条件下  
563 放置xx天，结果显示：

564 **高温条件：**① 如考察指标有明显变化趋势（如产生超过鉴定限的未知杂质，  
565 请注明 RRT）：自研样品在高温条件下杂质xx呈增长趋势（xx%→xx%，是/否  
566 超限）……；② 如考察指标无明显变化：自研样品在高温条件下考察指标xx、  
567 xx、……均无明显变化趋势，各项考察指标是/否符合拟定标准；

568 **高湿条件：**……

569 **光照条件：**……

570 影响因素试验结果提示：本品对xx条件较敏感，在xx条件下较稳定。

## 571 2、加速试验/中间条件试验（如有）/长期试验（可分别列表）

572 **加速试验：**xx批自研样品（批号：xx、xx、xx）模拟市售包装，完成加速  
573 试验xx个月考察，结果显示：① 如考察指标有明显变化趋势（如产生超过鉴定  
574 限的未知杂质，请注明 RRT）：自研样品的杂质xx呈增长趋势  
575 （xx%~xx%→xx%~xx%，是/否超限），……；② 如考察指标无明显变化：自研  
576 样品的考察指标xx、xx、……均无明显变化趋势，各项考察指标是/否符合拟定  
577 标准。

578 ……

579 **长期试验：**xx批自研样品（批号：xx、xx、xx）模拟市售包装，完成长期  
580 试验xx个月考察，结果显示：① 如考察指标有明显变化趋势（如产生超过鉴定  
581 限的未知杂质，请注明 RRT）：自研样品的杂质xx呈增长趋势  
582 （xx%~xx%→xx%~xx%），……；② 如考察指标无明显变化：自研样品的考察  
583 指标xx、xx、……均无明显变化趋势，各项考察指标是/否符合拟定标准。

584 **自评估：**……

### 585 **【自评估关注点】：**

586 稳定性考察样品、放置条件应符合 ICHQ1 和《化学药物（原料药和制剂）  
587 稳定性研究技术指导原则》等指导原则；加速试验和长期试验应在符合 GMP 条  
588 件下进行；考察项目应全面（如晶型等）；如稳定性考察与质量标准中的检测方  
589 法不一致，应具有依据。

590 关注稳定性考察过程中各指标变化趋势并进行分析评估,对于长期试验中超  
591 过鉴定限的未知杂质通常应参考 ICHQ3A 等指导原则进行结构鉴定和必要的安  
592 全性分析。

593 根据稳定性考察结果合理拟定原料药的贮藏条件与有效期,并与国内外药典、  
594 原研公开信息列表对比。