

化学药品 3 类注册申请药学自评估报告（制剂）

（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）参比制剂信息.....	2
（五）注册检验情况.....	3
二、药学研究自评估.....	4
2.3.P.1 剂型及产品组成.....	4
2.3.P.2 产品开发.....	4
2.3.P.2.1 处方组成.....	4
2.3.P.2.2 制剂.....	6
2.3.P.2.3 生产工艺的开发.....	9
2.3.P.2.4 包装材料/容器.....	10
2.3.P.2.5 微生物属性.....	12
2.3.P.2.6 相容性.....	13
2.3.P.3 生产.....	15
2.3.P.3.1 生产商.....	15
2.3.P.3.2 批处方.....	15
2.3.P.3.3 生产工艺和工艺控制.....	15
2.3.P.3.4 关键步骤和中间产品的控制.....	18
2.3.P.3.5 工艺验证和/或评价.....	18
2.3.P.4 辅料的控制.....	24
2.3.P.5 制剂的质量控制.....	25
2.3.P.5.1 质量标准.....	25
2.3.P.5.2 分析方法.....	26
2.3.P.5.3 分析方法的验证.....	29
2.3.P.5.4 批分析.....	31
2.3.P.5.5 杂质分析.....	33
2.3.P.5.6 质量标准制定依据.....	34
2.3.P.6 对照品.....	35
2.3.P.7 包装系统.....	35
2.3.P.8 稳定性.....	35
2.3.P.8.1 稳定性总结和结论.....	35
2.3.P.8.2 批准后稳定性研究方案和承诺.....	37
2.3.P.8.3 稳定性数据.....	37

1 化学药品 3 类注册申请药学自评估报告（制剂）

2 （征求意见稿）

3 上市许可持有人：××

4 生产企业：××

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：**简述参比制剂上市的基本情况，包括持证商、上市国家、
9 上市时间、剂型、规格、商品名、适应症和用法用量（明确每日最大用量）等。

10 **仿制药国内上市情况：**简述仿制药国内上市情况，包括上市剂型、规格等。

11 **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）
12 收载原料药及制剂情况。

13 （二）证明性文件信息

14 简述证明性文件信息，并列出具证明性文件中的关键信息。

15 以自行生产为例：提供了上市许可持有人的营业执照、药品生产许可证（编
16 号：××，分类码：××，注册地址：××，生产地址：××，生产范围包含相应剂型：
17 ××，有效期至××）及变更记录页、药品 GMP 证书（编号：××，地址：××，认证
18 范围应包含相应剂型：××，有效期至××）或 GMP 符合性检查情况（检查地点：
19 ××，检查日期：××，检查结果：××）、专利权属状态说明及不侵权声明、麻醉药
20 品和精神药品研制立项批复文件、……等。

21 以委托生产为例：提供了上市许可持有人的营业执照、药品生产许可证（编
22 号：××，分类码：××，注册地址：××，有效期至××，委托××公司生产××，受托
23 生产地址为××，受托生产车间/生产线为××，委托有效期至××）及变更记录页；
24 提供了生产企业的营业执照、药品生产许可证（编号：××，分类码：××，生产地
25 址：××，生产范围应包含相应剂型：××，有效期至××）及变更记录页、药品 GMP
26 证书（编号：××，地址：××，认证范围应包含相应剂型：××，有效期至××）或
27 GMP 符合性检查情况（检查地点：××，检查日期：××，检查结果：××）；提供了
28 专利权属状态说明及不侵权声明、麻醉药品和精神药品研制立项批复文件、……
29 等。

30 **自评估：.....**

31 **【自评估关注点】：**

32 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
33 管理办法》第七十七条，上市许可持有人自行生产所申报药品的：《药品生产许
34 可证》分类码应包含标识 A，且具备相应生产范围；委托其他生产企业生产所申
35 报药品的：上市许可持有人《药品生产许可证》分类码应包含标识 B，且具备相
36 应生产范围，生产地址应包含受托生产企业的生产地址，受托生产企业《药品生
37 产许可证》分类码应包含标识 C 且具备相应生产范围，或以文字内容标注相应受
38 托生产范围。

39 **（三）申报经过/情况**

40 简述本次申请相关情况。说明药品名称、规格、注册分类、拟定适应症和用
41 法用量（明确每日最大用量）。说明是否首次申报，如存在多次申报，简述历次
42 申报情况和审评审批结论、《药物临床试验批件》或临床试验通知书中遗留药学
43 问题及答复。简述关联原辅包（登记状态为 I）情况，包括名称、生产商、登记
44 号/受理号、原料药审评程序（单独审评或关联审评）等。简述通用名称核准情况。
45 简述其他需要说明的情况。

46 对于国内外共线品种，简述在国外的申报或批准情况、接受境外检查情况等。

47 **自评估：.....**

48 **【自评估关注点】：**

49 已列入国家药品标准或者药品注册标准的，应使用国家药品标准或者药品注
50 册标准收载的药品通用名称。未列入国家药品标准或者药品注册标准的，在提出
51 药品上市许可申请时，应当提交通用名称证明文件，或同时提出通用名称核准申
52 请。

53 **（四）参比制剂信息**

54 按下表填写国家局发布的参比制剂相关信息。

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	剂型	持证商	备注 1	备注 2

55 简述本品选择的参比制剂信息，包括来源（上市国家或地区）、药品通用名
 56 称、英文名称、商品名、规格、剂型、持证商、生产商等，并按下表填写参比制
 57 剂的详细信息。

药品通用名称			
英文名称		商品名	
剂型		规格	
包装规格			
持证公司及地址			
生产厂及地址			
首次上市国家及时间			
其他上市国家			
是否已进口中国：	是 <input type="checkbox"/>		否 <input type="checkbox"/>
	进口注册证号		
	首次批准的时间		
	注册标准号		
对照用参比制剂药品：			
产品批号			
产品效期			
贮存条件			
数量			
备注			

58 简述参比制剂来源证明性文件的提供情况，如所购参比制剂的实物和包装
 59 标签（包括内包装和外包装）照片，购买发票、说明书等。

60 **自评估：**

61 **【自评估关注点】：**

62 应按照国家药监局发布的《化学仿制药参比制剂目录》选择合适的参比制剂。
 63 若所选参比制剂的持证商或产地与已发布参比制剂目录中信息不一致，请按照国
 64 家药监局发布的《已发布参比制剂有关事宜说明》评估所选参比制剂的适用性。

65 **（五）注册检验情况**

66 简述本品注册检验情况。如已向省、自治区、直辖市药品监督管理部门申请
 67 前置注册检验，应简述药品检验机构名称、送检样品信息（规格、批号、包装形
 68 式），如已完成注册检验，一并简述检验结论、复核意见等。

69 **二、药学研究自评估**

70 **2.3.P.1 剂型及产品组成**

71 1、说明具体的剂型、规格（以××计，如适用），并列表说明单位剂量产品
72 的处方组成（如为多规格产品，说明各规格的处方比例是否相同），列明各成分
73 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
74 到但最终需去除的溶剂也应列出。

成分	规格 1		规格 2		过量 加入	作用	执行标准
	用量	比例	用量	比例			
原料药								
原料药 1								
原料药 2								
.....								
辅料								
辅料 1								
辅料 2								
.....								
总量								
工艺中使用到并最终去除的溶剂								

75 2、如附带专用溶剂，参照上表格方式列出专用溶剂的处方。

76 3、说明产品所使用的包装材料及容器。

77 如能获得参比制剂公开信息（如国外药品监管机构审评文件、药品说明书及
78 标签、个药指南、和/或文献资料等）中的处方组成，简述处方组成及其来源，并
79 列表对比自研样品与参比制剂处方组成的异同。

80 **自评估：.....**

81 **【自评估关注点】：**

82 处方组成列表中应列出各成份的用量，包括辅料的内加/外加用量、pH 值调
83 节剂用量（如适用）等。如投料涉及折干折纯，应在处方下的备注项明确计算方
84 法。惰性保护气体无需列入处方，但应备注说明。对于包衣品种，应在处方中列
85 出素片和包衣片的片重，并在处方列表下备注列明包衣材料的成分信息。

86 **2.3.P.2 产品开发**

87 **2.3.P.2.1 处方组成**

88

2.3.P.2.1.1 原料药

89

(1) 基本信息

90

简述原料药的基本信息，包括通用名称、化学结构式、分子式、分子量、立体结构（如适用）等。

92

列表说明原料药的名称、来源、执行标准、登记号及登记状态，并简述证明性文件信息，如授权使用书、质量标准、检验报告等。

93

名称	生产企业	执行标准	登记号及登记状态

94

(2) 质量控制

95

按照中国药典格式列出原料药的内控标准，如适用，列表对比内控标准与原料药注册标准、国内外药典质量标准的异同。

96

97

质量标准对比如下：

项目	内控标准	××药典	……	其他标准（如原料药注册标准）

98

如有，参照“2.3.P.5.3 分析方法的验证”格式简述关键检查项(如有关物质等)的方法学验证结果；参照“2.3.P.5.5 杂质分析”格式简述杂质分析及控制策略

99

100

列表提供原料药的入厂检验结果。

项目	内控标准	批号××	批号××	批号××

101

根据制剂剂型特点与质量控制需要，研究分析与制剂生产及制剂性能相关的原料药的关键理化特性，制定控制措施。如：对于口服固体制剂，原料药的粒度和粒度分布、晶型、平衡溶解度可能与制剂溶出行为和药代动力学、稳定性有关；原料药粉体学性能与生产过程的混合均匀度、成品的含量均匀度有关。

102

103

104

105

(3) 原辅料相容性

106

简述原料药和辅料的相容性试验情况，包括试验样品制备方法、考察条件、考察指标、试验结果、试验结论等。对于复方制剂，应说明各原料药之间的相容性研究结果。

107

108

109 **自评估：**

110 **【自评估关注点】：**

111 应评估原料药相关特性对制剂性能和生产工艺的潜在影响，明确其关键物料
112 属性，结合原料药制备工艺和注册标准、制剂质控要求，合理制定原料药内控标
113 准的项目和限度，例如结合制剂日剂量修订有关物质内控限度，或根据制剂给药
114 途径增订细菌内毒素、微生物限度等项目。

115 结合原辅料相容性试验结果选择处方辅料和制剂工艺。对于原料药含有伯氨
116 基的产品，应关注原料药与辅料中可能存在的还原糖的相互作用。

117 **2.3.P.2.1.2 辅料**

118 简述辅料种类和用量的选择依据。

119 **自评估：**

120 **【自评估关注点】：**

121 应根据参比制剂的处方组成，优先选择与参比制剂种类一致的辅料，也可以
122 根据研究情况选择合适的辅料但需提供充分依据；注射剂的处方辅料 Q1 和 Q2
123 通常与参比制剂一致。

124 辅料及其用量应具有安全性依据（例如在 FDA IID 等数据库收载用量范围
125 内）。对于涉及儿童人群使用的制剂，参照《儿童用药（化学药品）药学开发指
126 导原则（试行）》等相关指南评估辅料的安全性。

127 **2.3.P.2.2 制剂**

128 **2.3.P.2.2.1 处方开发过程**

129 参照 ICHQ8 阐述产品的处方开发过程，阐述内容至少应包括文献信息（如
130 参比制剂的处方信息）、研究内容和结论（包括处方设计，处方筛选和优化、处
131 方确定等）。列表说明在药品开发阶段（中试批、临床试验批/生物等效性试验批、
132 工艺验证批、拟商业化生产批）中处方组成的主要变更、原因以及支持依据。

133 **【示例】：**

134 **处方开发：**

135 根据参比制剂的说明书、反向工程解析结果（如有）、原料药特性、制剂剂
136 型的特点、××等，确定了产品的 QTPP，基于风险评估结果，确定了本品的 CQAs，
137 包括：××、××、.....。以××、××、.....为指标，采用××方法，对××的种类和用

138 量进行了筛选，结果显示××；……；根据以上研究确定了初步的处方；中试放大
139 时，以××、……为指标，对××、……进行了调整；商业化生产时，以××、……为
140 指标，对××、……进行了调整，确定了最终处方。

141 本品不同开发阶段（中试批、临床试验批/生物等效性试验批、工艺验证批、
142 拟商业化生产批）处方组成的主要变更、原因以及支持依据如下：

中试处方	临床试验/生物等效性试验处方 (如适用)	工艺验证处方	拟商业化生产处方	主要变更及原因	支持依据

143 **自评估：**……

144 **【自评估关注点】：**

145 应深入调研参比制剂的公开信息，通过处方解析等确定产品目标质量概况，
146 必要时采用反向工程解析参比制剂的处方用量。可参照 ICH Q8 进行制剂处方开
147 发，充分评估原辅料关键质量属性、辅料种类和用量等与制剂关键质量属性的关
148 系，考察对制剂产品性能和质量起关键作用的处方因素，并且结合小试、中试放
149 大、工艺验证等研究合理确定本品制剂处方。

150 对于儿童用药，应参照《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》、
151 《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则（试行）》等指导原则进行产品开发。

152 对于特殊制剂，应参照相应的指导原则，例如《化学药品吸入液体制剂药学
153 研究技术要求》、《脂质体药物质量控制研究技术指导原则》、《纳米药物质量
154 控制研究技术指导原则（试行）》、《微型片剂（化学药品）药学研究技术指导
155 原则》等进行产品开发。

156 **2.3.P.2.2.2 过量投料**

157 如存在过量投料，参照 ICH Q8 提供过量投料的必要性和合理性依据。

158 **自评估：**……

159 **【自评估关注点】：**

160 过量投料的依据应充分。根据 ICHQ8 指导原则，不建议因药品在生产或有
161 效期内的降解而过量投料。

162 **2.3.P.2.2.3 制剂相关特性**

163 简要分析与制剂性能相关的理化性质，如 pH、离子强度、溶出/释放特性、
164 再分散性、复溶时间、粒度和粒度分布（如混悬型外用制剂）、晶型、乙醇剂量
165 倾泻等。

166 列出自研样品代表性批次（如临床试验批/生物等效性试验批、工艺验证批
167 等）与参比制剂（原则上应提供多批次）的质量特性对比研究结果。如对于口服
168 固体制剂的溶出曲线对比，提供样品信息、溶出条件（溶出介质、转速等）、取
169 样时间、对比结果等。

170 **【示例】：**

171 与制剂性能相关的理化性质包括：××、……。

172 以口服固体制剂的溶出曲线对比为例：××批自研工艺验证样品（××规格，批
173 号××、……）与××批参比制剂（来源××，××规格，批号××、……，有效期至××）
174 分别在××、××、……溶出介质中进行了溶出曲线对比，结果显示××。

溶出 介质	取样时间 (min)	溶出度									
		自研样品（规格××）						参比制剂（规格××）			
		××批（BE批， 如适用）		××批		……		××批（BE批， 如适用）		……	
平均 值%	RSD%	平均 值%	RSD%	平均 值%	RSD %	平均 值%	RSD%	平均 值%	RSD%		
××介 质											
	f_2 相似因子 ^[1] (如适用)										
溶出曲线图											

175 注[1]：明确 f_2 相似因子计算时的对比批次、取样时间点。

176 **自评估：**……

177 **【自评估关注点】：**

178 应根据制剂产品特性和相关技术指导原则，考察与制剂产品相关的质量特性，
179 并与参比制剂进行对比，自研样品的相关质量特性应与参比制剂一致或者不低于
180 参比制剂。

181 例如，对于口服固体制剂，应参照相关技术指导原则要求开展自研样品和参
182 比制剂在至少3种pH介质中的溶出曲线比较研究，提供溶出数据和溶出曲线图。

183 参比制剂应提供多批样品数据；应关注自研样品和参比制剂溶出行为的批内和批
184 间均一性；溶出曲线相似性判定应符合《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导
185 原则》、《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》等技术要求，符合
186 非模型依赖的相似因子法的要求时对比相似因子（ f_2 ），当不符合非模型依赖的
187 相似因子法的要求时，可采用非模型依赖多变量置信区间法、模型依赖法等对比
188 相似性。

2.3.P.2.3 生产工艺的开发

189 参照 ICHQ8 阐述产品的工艺开发过程，阐述内容至少应包括工艺开发的基本
190 思路、研究内容和结论（包括工艺设计，工艺筛选和优化、工艺确定等）。对于
191 注射剂，阐述内容还应包括制剂产品与硅胶管等直接接触药液生产组件的相容
192 性研究内容。
193

194 列表说明在药品开发阶段（中试批、临床试验批/生物等效性试验批、工艺验
195 证批、商业化生产批）中生产过程（包括批量、设备、工艺参数等）的主要变更、
196 原因以及支持依据。

【示例】：

197
198 **1、生产工艺开发：**根据参比制剂的说明书、原料药特性、剂型特点等，选
199 择××工艺进行研究；基于风险评估，确定影响中间产品关键质量属性并最终影响
200 成品关键质量属性的高风险工艺步骤及工艺参数为××、××、……；小试研究时，
201 以××、……为指标，对××工艺参数进行了筛选，结果显示××；……；初步确定××
202 等生产工序的参数控制；中试放大时，以××、……为指标，对××工艺参数进行了
203 调整，结果显示××；……；商业化生产时，以××、……为指标，对××工艺参数进
204 行了调整，结果显示××；……。

205 **2、本品不同开发阶段（中试批、临床试验批/生物等效性试验批、工艺验证
206 批、拟商业化生产批）生产过程的主要变更、原因以及支持依据如下：**

项目	中试工艺	临床试验/生物等效性试验工艺（如适用）	工艺验证工艺	拟商业化生产工艺	主要变更及原因	支持依据

207 **3、与直接接触药液的生产组件的相容性研究：**

208 ××公司进行了本品与直接接触药液的生产组件（××、××、……）的相容性研究，
209 提供了研究报告。如适用，简述塑料组件（如硅胶管）的支持性文件，如生
210 产商质量保证体系（如 ISO、GMP）、材料法规符合性声明、特殊关注物质声明
211 或承诺（如添加剂种类、用量限度符合性等）、检验报告/或质量符合性声明，……。

212 组件信息：

组件名称	牌/型号	生产商	材质	使用前处理方式	使用步骤	与制剂接触方式及接触条件（温度/时间/面积等）	与制剂相容性风险评估结论
组件 1							
组件 2							
……							

213 风险评估结果显示××为××风险，选择××作为提取液。

214 提取试验：提取条件为××，××方法检测结果显示××；……；结合提取试验结果，
215 确定浸出物研究中需对××、××、××进一步研究。

216 浸出物研究：分别采用××、××方法测定制剂样品中××、××、××，提供了分
217 析方法及方法学验证资料（专属性、××、……），结果显示××。

218 **自评估：**……

219 **【自评估关注点】：**

220 可参照ICH Q8进行制剂工艺开发，结合制剂的剂型、处方特征和已有知识
221 （参比制剂公开信息等）选择制剂工艺，评估各工艺步骤及参数与制剂关键质量
222 属性之间的关系，研究确定影响产品关键质量属性的关键步骤和工艺参数，建立
223 相应的控制措施；充分评估工艺放大过程中参数调整的合理性，结合生产工艺验证，
224 进一步论证过程控制措施、关键步骤及工艺参数拟定的合理性和申报工艺的可
225 重现性。

226 参比制剂如存在过量灌装，仿制药的过量灌装宜与参比制剂保持一致，如不
227 一致需提供合理性论证。对于注射剂，参照《化学仿制药注射剂过量灌装研究技
228 术指导原则》开展过量灌装研究。

229 对于注射剂，应根据溶液的特点和生产工艺，参照《化学药品注射剂生产所
230 用的塑料组件系统相容性研究技术指南（试行）》进行硅胶管等直接接触药液生
231 产组件的相容性研究。

232 **2.3.P.2.4 包装材料/容器**

233 **1、包材类型、来源及相关证明文件**

名称	规格	生产商	执行标准	登记号及登记状态

234 简述提供的包材的证明性文件，如授权使用书、检验报告等。

235 **2、阐述包材的选择依据。**

236 结合参比制剂使用的包材，阐述本品包材的选择依据。

237 **3、对包材选择的支持性研究。**

238 论述制剂贮藏、运输和使用时所用的包装系统的适用性，例如包装材料的选择、防潮和避光功能、包装系统与制剂的相容性（包括容器的吸附和浸出）、包装系统的安全性以及性能（如，作为制剂的一部分时，递送装置给药剂量的重现性）。

242 **【示例】：**

243 以注射剂与包装系统的相容性为例：

244 ××公司进行了本品与包材的相容性研究，提供了研究报告，具体研究内容如下：

246 ①样品信息

247 西林瓶：规格××，生产商××；

248

249 ②提取试验

250 采用××、××、.....提取溶剂对西林瓶/胶塞/.....进行提取试验，提取条件为
251 ××，采用××方法对××提取液中的××项目进行分析，结果显示××；.....，结合毒
252 理学评估及××，需在后续浸出物研究考察××、××、.....。

253 ③浸出物研究

254 ××样品（规格：××，批号：××、××、.....）分别在加速试验（××℃/××%）、
255 长期试验（××℃/××%）条件下正置、倒置各××个月，采用××法检测××项目，.....，
256 结果显示××。提供了上述分析方法的具体方法和方法学验证资料（包括××、
257 ××、.....），验证是/否符合要求。

258 ④吸附试验

259 ××样品（规格：××，批号：××、××、.....）分别在加速试验（××℃/××%）、

260 长期试验 (××℃/××%) 条件下正置、倒置各××个月, 含量、××、××、……均无
261 明显变化。

262 ⑤安全性评价

263 本研究中考察的相关物质的实际检出量、实际每日最大摄入量、在制剂给药
264 途径下的安全暴露量、安全性依据及来源如下表:

元素或化合物名称	实际检 出 量	实际每日最大摄 入 量	在制剂给药途径 下的安全暴露量	安全性依据及 来源
物质 1			××	××
物质 2			××	××
物质 3			××	××

265 **自评估:** ……

266 **【自评估关注点】:**

267 应依据参比制剂的包装系统, 结合拟开发产品的特性和临床使用情况, 选择
268 能够保证药品质量的包装系统。根据加速试验和长期试验研究结果确定所采用的
269 包装材料和容器的合理性, 以保证药品质量与参比制剂一致。

270 对于注射剂, 参考《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指
271 导原则(试行)》、《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)》、
272 《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则(试行)》等考察包
273 材与制剂的相容性, 依据相容性研究结果, 评估所选包材的适用性。

274 对于需要开展模拟运输验证的产品(塑料包装的大容量注射剂、药械组合产
275 品等), 应进行跌落验证试验等, 结合研究结果在说明书中明确相关注意事项。

276 **2.3.P.2.5 微生物属性**

277 阐述制剂的微生物属性, 如对于无菌产品, 论述包装系统防止微生物污染的
278 完整性等。

279 **【示例】:**

280 以注射剂的包装系统密封性研究为例:

281 ××公司分别采用××法和微生物挑战法进行了包装系统密封性研究, 提供了
282 研究报告, 具体研究内容如下:

283 ①样品信息

284 西林瓶: 规格××, 生产商××;

285 ……

286 ②微生物侵入法（概率性方法）

287 取阳性样品（××规格西林瓶，分别激光打孔××、××、××μm各××支）、阴性对
288 照（××，××支），分别灌装××培养基，加塞并轧盖密封，置××培养××天。将所有
289 样品倒置浸入××菌悬液中（菌浓度××CFU/ml），设置压力××，保持××min，常压
290 保持××min，取出，外表面消毒，置××培养××天。结果显示，××μm阳性样品微生
291 物浸入率为××（n=××），……，阴性样品均未长菌，根据××确定微生物挑战法灵
292 敏度为××。

293 ③××法（确定性方法/概率性方法）

294 设备为××，检测参数：××

295 验证样品包括阴性样品（××）和阳性对照（××规格西林瓶，分别激光打孔××、
296 ××、××μm各××支）。验证了灵敏度（××）、……。

297 ××样品（××规格，批号：××、××、××）0天、加速试验××个月、长期试验
298 ××个月，正置、倒置各取××支，采用××法检测密封性，均无泄漏。

299 ④××法与微生物挑战法的相关性

测定方法	××法检出率	微生物挑战法检出率
××μm		
××μm		
××μm		

300 ××法的灵敏度不低于微生物挑战法，本品拟定商业化生产的密封性检查采用
301 ××法。

302 **自评估：**……

303 **【自评估关注点】：**

304 对于注射剂，应按照《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行)》
305 等开展包装系统密封性研究。密封性检查方法优选能检测出产品最大允许泄漏限
306 度的确定性方法，并对方法的灵敏度等进行验证，如方法灵敏度无法达到产品最
307 大允许泄漏限度水平或产品最大允许泄漏限度不明确，建议至少采用两种方法
308 （其中一种推荐微生物挑战法）进行密封性研究，对两种方法的灵敏度进行比较
309 研究。拟定生产阶段的密封性检查应采用经过验证的测试方法。

310 2.3.P.2.6 相容性

311 如适用，简述制剂与配伍溶剂和/或给药装置的相容性。

312 **1、配伍稳定性试验**

313 简述参比制剂说明书中的用法用量。以文字或列表形式提供配伍稳定性研究
314 的相关内容，包括配伍样品信息、给药方式、配伍溶剂、配制方法及配伍浓度、
315 放置条件、考察指标、考察结果等。

316 如由于稀释后药物浓度降低，导致原有关物质方法无法准确检出已知杂质，
317 或配伍后产生新杂质，需注意评估分析方法的适用性。如对分析方法进行调整，
318 简述方法及必要的验证内容。

319 **【示例】：**

样品	给药方式	配伍溶剂	配制方法及配伍浓度	放置条件（放置温度；放置容器；放置时间）	考察指标	考察结果
自研样品×× (批号、效期)	如肌肉注射等					杂质××(××%→××%) 和总杂(××%→××%) 均呈增加趋势，其余各项检测指标与0小时相比均无明显变化
参比制剂×× (批号、效期)						

320 **自评估：**

321 **【自评估关注点】：**

322 结合参比制剂说明书，参照《化学药品注射剂配伍稳定性药学研究技术指导
323 原则》进行配伍稳定性试验，配伍稳定性试验的样品应具有代表性，仿制药配伍
324 稳定性研究可选择一批样品进行；对于稳定性差的药品，应选择至少两批样品（其
325 中一批为近效期样品或加速末期样品）；配伍稳定性药液的浓度应涵盖临床使用
326 中的最高和最低浓度，考察时间应不短于说明书中允许时限，研究时应尽可能模
327 拟药物临床使用中的实际情况。参比制剂说明书中配伍相关信息不明确的，建议
328 参照指导原则中新药要求开展配伍稳定性研究，并与参比制剂进行对比研究。自
329 研样品的配伍稳定性试验考察指标变化趋势应不差于参比制剂。

330 **2、制剂与给药装置的相容性试验**

331 阐述制剂与给药装置的相容性研究内容，格式参见配伍稳定性和包材相容性
332 项下。

333 **自评估：**

334 **【自评估关注点】：**

335 结合参比制剂说明书提示信息及产品特性，参考相关技术要求开展制剂与给
336 药装置的相容性研究。例如吸入制剂，重点关注给药装置对产品的吸附性；对含
337 有机溶剂、表面活性剂的溶液制剂，关注给药装置中增塑剂等的浸出情况，根据
338 研究结果选择符合要求的给药装置。

339 **2.3.P.3 生产**

340 **2.3.P.3.1 生产商**

341 生产商：××（全称）

342 生产地址：××（应具体到厂房/车间、生产线）

343 **自评估：.....**

344 **【自评估关注点】：**

345 《化药制剂生产工艺信息表》中药品上市许可持有人、生产企业、生产地址
346 （具体到厂房/车间、生产线）等信息均应与效期内药品生产许可证中载明信息一
347 致。

348 **2.3.P.3.2 批处方**

349 列表提供商业化规模产品的批处方组成。

成分	每个制剂单位 用量		工艺验证批用量		拟定商业生产批 用量（范围）	
	规格 1	规格 2	规格 1	规格 2	规格 1	规格 2
原料药						
原料药 1						
原料药 2						

辅料						
辅料 1						
辅料 2						

总量						
批量	/	/				

350 **自评估：.....**

351 **【自评估关注点】：**

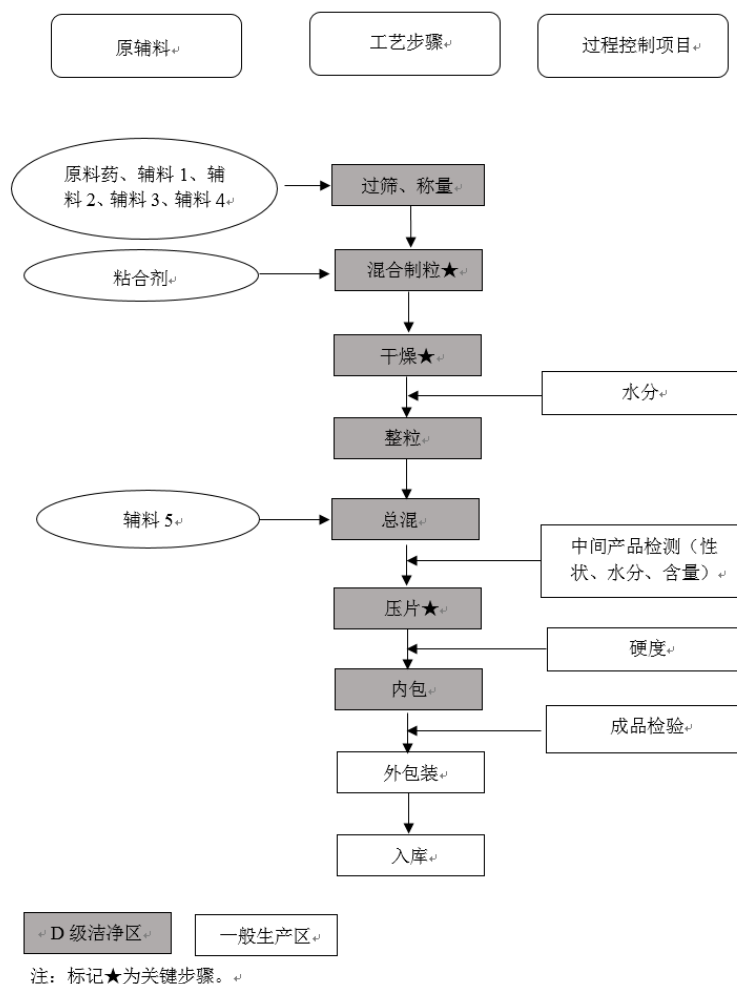
352 批处方中各成份用量比例应与单剂量处方一致。商业化生产拟定的处方应与
353 工艺验证处方一致。

354 **2.3.P.3.3 生产工艺和工艺控制**

355 1、**工艺流程图**：列出工艺流程图（以图片格式提供），明确原辅料加入顺
356 序、工艺步骤及过程控制项目，并标明关键步骤。

357 **【示例】**：

358 工艺流程图：



359

360 2、**工艺描述**：以工艺验证规模为代表进行工艺描述，按工艺流程详细描述
361 本品商业化生产拟定的各步工艺操作（包括包装步骤）及工艺参数。列明各步骤
362 加入的原辅料名称、投料量（如重量等），操作流程、工艺参数和范围（如混合
363 速度、混合时间等），过程控制（包括中间产品）的取样方式、检测项目、方法
364 （类型）及限度，各步工序的规模范围以及成品率范围等。对于不连续工序，应
365 列出中间产品的存放条件及允许存放时间。

366 **【示例】**：

367 本品采用××工艺制备，包括××、××、××、××等工序，以工艺验证批（批量：
368 ××序批）为例，具体工艺描述如下：

369 工序 1-称量：.....。

370 工序 2-包材处理：.....。

371 工序 3-配液：在配料罐中加入约批量××%的注射用水，水温为××℃，开启搅
372 拌，搅拌速度××rpm。将辅料 1、辅料 2 加入配料罐中，搅拌××分钟使之溶解。
373 将 API 加入配料罐中，搅拌××分钟使之溶解。测定 pH 值，如不在××范围内，使
374 用××调节 pH 值至××。加入温度××℃的注射用水定容至全量，定容后搅拌××分
375 钟。测定 pH 值，应在××范围内。

376 工序××：.....。

377 **自评估：.....**

378 **【自评估关注点】：**

379 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
380 与工艺描述相对应，工艺流程图与工艺描述均应与《化药制剂生产工艺信息表》
381 中生产工艺一致。

382 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
383 地重复生产过程，并制得符合其质量标准的产品。

384 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
385 予以支持。

386 **3、主要的生产设备：**列表说明本品实际生产线的主要生产设备的相关信息，
387 如设备名称、型号、生产厂、设备类型（如操作原理）、生产能力等信息。如使
388 用过滤器，还应列出过滤器滤芯的材质、孔径等。

设备名称	型号	生产厂	设备类型（如操作原理）	生产能力
××	××	××	××		

389 **自评估：.....**

390 **【自评估关注点】：**

391 生产设备应与工艺验证用生产设备、《化药制剂生产工艺信息表》中生产设
392 备信息一致。

393 **4、拟定商业化生产规模：**简述本品注册批、工艺验证批的批量及拟定商业
394 化生产批量。

395 **自评估：.....**

396 **【自评估关注点】：**

397 商业化生产批量的拟定应具有依据，应与《化药制剂生产工艺信息表》中
398 相应内容保持一致。

399 注册批样品批量参照《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求（试行）》
400 执行。

401 **2.3.P.3.4 关键步骤和中间产品的控制**

402 **(1) 关键步骤及工艺参数**

403 列出所有关键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
404 的研究情况和确定依据。

关键步骤	工艺参数	控制范围	研究情况/确定依据
			研究开发情况：阐明对关键质量属性的影响，超出工艺控制范围可能引发的风险等。 验证情况：工艺验证批次的实际工艺参数控制范围，验证结果、结论等。

405 **(2) 中间产品控制**

406 参照中国药典格式列出中间产品的质量标准（格式要求见“2.3.P.5.1 质量标
407 准”项下），提供必要的方法学验证资料（如分析方法与成品一致，无需验证）。

408 如中间产品存在暂存情况，简述中间产品暂存条件和暂存期限的验证研究情
409 况。

410 **自评估：.....**

411 **【自评估关注点】：**

412 关键步骤和关键工艺参数、中间产品的控制应与《化药制剂生产工艺信息表》
413 中相应内容保持一致。

414 应在参考 ICH Q8 开展的工艺开发研究基础上，结合工艺验证/注册批的生
415 产，确定关键工艺步骤、工艺参数及其可接受范围，制定合理的中间产品控制标
416 准。

417 **2.3.P.3.5 工艺验证和/或评价**

418 **1、生产工艺验证**

419 阐述制剂的生产工艺验证情况，包括验证时间、地点（具体至车间、生产线），
420 验证用样品的批号、批量（包括理论批量、实际批量），验证的主要内容，中间

421 产品和成品检验结论，各关键工序的收率及成品收率，验证过程中偏差情况（如
422 有偏差，说明偏差调查情况），验证结论等。列出验证方案、验证报告、批生产
423 纪录等的名称、编号及版本号。

424 **【示例】：**

425 以口服固体制剂为例：于xx年xx月xx日至xx年xx月xx日，在xx公司xx车间
426 xx生产线进行了xx个规格连续xx批（xx规格，批号：xx、xx、xx，理论批量xx，
427 实际批量xx；……）生产工艺验证，提供了工艺验证方案（编号：--，版本号：
428 --）、验证报告（编号：--，版本号：--）、……等。

429 验证内容主要包括：配料（xx）、预混（分别在xx位置共取xx样，提供取样
430 示意图，考察了混合均匀度，结果xx）、流化床制粒（xx）、整粒（xx）、总混
431 （总混后，分别在xx位置共取xx样，提供取样示意图，考察了混合均匀度，结果
432 xx）、压片（xx）、包衣（xx）等。各工序工艺参数是/否在拟定参数范围内，
433 中间产品与成品检验结果是/否符合相应标准规定，批间检验结果是/否有明显差
434 异，各关键工序的收率为xx，成品收率为xx，验证过程中是/否发生偏差和变更。

435 各步骤具体工艺验证结果（表格形式）：

工序	工艺参数/过程控制	控制范围/可接受标准	验证结果		
			xx批	xx批	xx批

436 **自评：**……

437 **【自评关注点】：**

438 生产工艺验证中注意验证关键步骤和工艺参数，证明生产工艺在设定的参数
439 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制剂。

440 2、灭菌/无菌工艺验证

441 阐述制剂的灭菌/无菌工艺验证情况，包括验证时间、地点（具体至车间、生
442 产线），验证用样品信息，验证的主要内容，验证过程中偏差情况（如有偏差，
443 说明偏差调查情况），验证结论等。列出验证方案和验证报告的名称、编号及版
444 本号。

445 对于采用终端灭菌工艺的产品至少需开展终端灭菌工艺验证、直接接触药品
446 的内包材的除热原验证；采用除菌过滤工艺的产品至少需开展无菌工艺模拟验证、

447 除菌过滤工艺验证、直接接触药品的内包材的灭菌及除热原验证；采用无菌分装
448 工艺的产品至少需开展无菌工艺模拟验证、直接接触药品的内包材的灭菌及除热
449 原验证。

450 **【示例】：**

451 **(1) 终端灭菌工艺验证**

452 于××年××月××日至××年××月××日，在××公司××车间××生产线进行了××规
453 格的终端灭菌工艺验证，提供了验证方案（编号：--，版本号：--）和验证报告（编
454 号：--，版本号：--）。

455 本品采用××灭菌柜（设备编号：××）进行过度杀灭/残存概率法终端灭菌，
456 灭菌条件为××°C/××min，验证内容主要包括：空载热分布试验、装载热分布试验、
457 热穿透试验与微生物挑战试验，每项试验均连续进行三次。空载热分布试验：设
458 置××个经校验的温度探头，分布位置为××（提供分布示意图），按拟定灭菌条件
459 运行，结果显示保温阶段每个探头测得温度的波动范围为××~××，保温阶段不同
460 探头之间测得的温度差值为××，保温阶段探头测得的温度与设定温度之间的差
461 值为××，保温阶段各探头测得的温度与平均温度的差值最高为××，升温阶段探头
462 测得达到设定温度的最短及最长时间分别为××及××，……，冷点为××，热点为
463 ××，是/否符合要求；装载热分布：验证用样品为××（批号：××，规格××，批量
464 为××，如采用替代样品需阐述风险评估内容），装载方式为××，设置××个经校验
465 的温度探头，分布位置为××（提供分布示意图），按拟定灭菌条件运行，结果显
466 示保温阶段每个探头测得温度的波动范围为××，……，是/否符合要求；热穿透
467 试验：验证用样品为××（批号：××，规格××，批量为××，如采用替代样品需阐
468 述风险评估内容），装载方式为××，设置××个经校验的温度探头，探头放置方式
469 ××，分布位置为××（提供分布示意图），按拟定灭菌条件运行，结果显示保温阶
470 段每个探头测得温度的波动范围为××，F₀ 的最大值及最小值分别为××与××，灭
471 菌结束时的最低 F₀ 值为××，……，是/否符合要求；微生物挑战试验：验证用生
472 物指示剂为××（批号为××，D_T 值为××，初始芽孢数为××，厂家为××），共使用
473 生物指示剂××支，放置位置为××（应包括灭菌设备的冷点处），结果显示××，是
474 /否符合要求。

475 温度探头分布示意图如下：

476 ……

477 **自评估：**

478 **【自评估关注点】：**

479 应参照《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则（试行）》等
480 指导原则，结合产品的灭菌工艺开展灭菌工艺验证。商业化生产的装载方式及装
481 载量需有验证支持；生物指示剂菌种、 D_T 值、芽孢数选择应满足验证要求。灭菌
482 工艺验证结果应能支持在设定的灭菌程序下灭菌器内各个位置的待灭菌产品能
483 够达到预期的无菌保证水平且对产品的稳定性无影响。

484 **(2) 无菌工艺模拟验证**

485 于××年××月××日至××年××月××日，在××公司××车间××生产线，进行了××批
486 无菌工艺模拟验证（批号：××，批量：××），提供了验证方案（编号：--，版本
487 号：--）和验证报告（编号：--，版本号：--）。

488 验证采用××培养基（培养基成分，配制方式，灭菌方式），××规格包材（包
489 括瓶、胶塞等），模拟灌装批量为××，培养基灌装与空瓶/注射用水/设备空转切
490 换以保证灌装时长。模拟最差条件：包括最大人数××人（申报工艺××），最慢/
491 快分装速度××（申报工艺××），原辅料、包材、设备设施、容器具等清洗灭菌后
492 最长放置××小时（申报工艺××），分装工艺最长持续××小时（申报工艺××），
493 生产过程中干预模拟（包括倒瓶、取样、××、.....）等。培养条件××，培养基无
494 菌试验、促生长试验、.....结果是/否符合要求。验证结果显示××，是/否符合可
495 接受标准。是/否出现污染样品，如有，污染调查及纠正措施：××。

496 **自评估：**

497 **【自评估关注点】：**

498 应参照《无菌工艺模拟试验指南（无菌制剂）》、《化学药品注射剂灭菌和
499 无菌工艺研究及验证指导原则（试行）》等指导原则开展无菌工艺模拟验证。关
500 注模拟验证批量是否符合要求；模拟验证应涵盖实际生产工艺的全部无菌操作过
501 程及最差条件（包括最长分装时间等）；模拟验证所用的容器规格应涵盖或代表
502 产品实际使用规格等。

503 **(3) 除菌过滤工艺验证**

504 ××公司进行了除菌过滤工艺验证，包括细菌截留试验、化学兼容性试验、可
505 提取物/浸出物试验、安全性评估和吸附试验等研究，提供了验证方案（编号：-
506 -，版本号：--）和验证报告（编号：--，版本号：--）。

507 滤芯信息：生产工艺实际使用滤芯生产商为××，型号为××，孔径为××，数量
508 ××，前处理工艺为××。

509 实际生产工艺参数：过滤温度：××，过滤压力：××，过滤时长：××，……等。

510 细菌截留试验：存活性实验结果显示本品药液对试验菌（名称，代号等）存
511 在/不存在抑菌性，故采用将试验菌直接接种于药液的方法进行微生物截留试验/
512 采用××（替代介质或特殊处理方式）处理后进行微生物截留试验。微生物截留试
513 验采用××张/支滤膜/滤器（厂家：××，批号：××，材质：××、孔径：××，尺寸：
514 ××，……等，替代样品需评估），模拟最差生产工艺条件（过滤温度：××，过滤
515 压力：××，过滤时长：××，……等），试验菌（名称：××，代号：××）实际挑战
516 水平（××），过滤方式××进行试验，同时使用××批滤膜/滤器（厂家：××，批号：
517 ××，材质：××、孔径：××，尺寸：××，……等）作为阳性对照平行进行试验。试
518 验结果显示：滤膜/滤器的下游滤液在××××条件下培养后均无菌生长，阳性对照
519 滤膜/滤器的下游滤液在相同条件下培养后是/否观察到试验菌生长，测试用滤器
520 在测试条件下能有效截留挑战水平 \geq ××××测试菌。

521 化学兼容性试验：采用××支××滤器（厂家：××，批号：××，材质：××、组
522 件：××、孔径：××，尺寸：××，……等，是/否与实际生产所用滤器一致）在较
523 实际过滤条件更差的条件下（过滤温度：××，过滤压力：××，过滤时长：××，……
524 等），与药液进行浸泡/循环/振荡接触，对接触前后滤器的泡点值、扩散流值、
525 过滤阻力值、滤芯所用滤膜厚度、拉伸强度、药液流速、微观结构、密封圈的重
526 量和尺寸、××、……等进行观测，结果显示过滤前后上述指标××。

527 可提取物/浸出物研究：本品处方中溶剂为××，含增溶剂××（浓度：××），
528 pH为××，经评估选择××、××、……作为提取溶剂，对××支滤器（厂家：××，批
529 号：××，材质：××、组件：××、孔径：××，尺寸：××，……等，是/否与实际生
530 产所用滤器一致）在较实际过滤条件更差的条件下（过滤温度：××，过滤压力：
531 ××，过滤时长：××，……等）进行浸泡/循环/振荡提取，并在生产工艺实际条件
532 下用实际药液作为浸出介质接触，对提取液和浸出液分别进行 GC-MS、NVR、

533 ××、……等分析。结果显示可提取物总量为××，最多不超过××，可提取物的主要
534 成份定性结果为××、××和××，GC-MS 法检出可提取物××水平为××，HPLC-MS
535 法检出可提取物××水平为××，……，是/否来自于滤芯的组成成份，××来源于××，
536 为××剂/材料，……，滤芯各部件是/否已按照 USP<88>Biological Reactivity
537 Tests、……做过生物安全性试验，包括××试验、……等，是/否符合规定。浸出
538 物研究：是/否检测到浸出物，检出量为××、……。可提取物/浸出物的安全性评
539 价：根据本品最大日剂量（体积），本品商业批生产批量，实际生产所用滤膜尺
540 寸、面积等进行计算，提取物/浸出物实际可能的日最大暴露量为××，是/否低于
541 安全阈值（需提供各提取物/浸出物安全阈值的制定依据）。

542 吸附试验：采用××滤器过滤不同体积（××、……）药液，过滤后药液的含量、
543 ××、……是/否有明显差异，滤器对药液是/否有吸附作用。

544 **自评估：……**

545 **【自评估关注点】：**

546 应参照《除菌过滤技术及应用指南》、《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研
547 究及验证指导原则（试行）》等指导原则开展除菌过滤工艺验证。验证用过滤温
548 度、过滤压力、过滤时长等应涵盖实际生产的最差条件；细菌截留试验前需确认
549 挑战微生物于工艺条件下在药品中的存活情况（生存性实验/活度实验），选择合
550 理的细菌挑战方法。

551 **（4）直接接触药品的内包材灭菌和除热原验证**

552 **1）内包材灭菌验证**

553 于××年××月××日至××年××月××日，对××公司××车间××生产线的××型××机
554 （设备编号：××）进行了灭菌验证，提供了验证方案（编号：--，版本号：--）和
555 验证报告（编号：--，版本号：--）。验证参数为××，验证所用包材为××（是/否
556 与产品包材一致），验证批量××。主要验证内容包括：空载热分布试验、装载热
557 分布试验、热穿透试验、……。具体验证内容及撰写格式参见“终端灭菌工艺验
558 证”项下。

559 **2）内包材除热原验证**

560 于××年××月××日至××年××月××日，对××公司××车间××生产线的××型××机
561 （设备编号：××）进行了除热原验证，提供了验证方案（编号：--，版本号：--）

562 和验证报告（编号：--，版本号：--）。验证参数为××（是/否与实际生产一致），
563 验证所用包材为××（是/否与产品包材一致），验证批量××。

564 以西林瓶为例：采用××支细菌内毒素指示剂（批号××，规格××，来源××），
565 放置位置/方式为××，结果显示灭菌干燥后细菌内毒素下降××个对数单位。

566 以胶塞为例：取××只胶塞，在每只胶塞的××位置涂抹细菌内毒素溶液（浓度
567 ××），自然晾干后，作为挑战胶塞，……。取××只挑战胶塞，随其他胶塞一起清
568 洗灭菌，结果显示，挑战胶塞经清洗灭菌后细菌内毒素下降××个对数单位。

569 **自评估：……**

570 **【自评估关注点】：**

571 内包材的灭菌验证用工艺参数应与申报工艺一致，验证结果应能支持拟定的
572 灭菌工艺参数。

573 内包材除热原验证应采用在最难清洗去除热原的位置加入适当的内毒素指
574 示剂的方法对除热原效果进行验证，如西林瓶验证时细菌内毒素指示剂应放置在
575 冷点，胶塞验证时应在最难清洗去除热原的位置涂抹内毒素，验证用工艺参数应
576 与申报工艺一致，验证合格标准应设定为内毒素下降至少 3 个 lg 值。

577 **2.3.P.4 辅料的控制**

578 列表提供辅料控制的相关信息。

名称/型号（如适用）	生产商	执行标准	登记号及登记状态

579 简述提供的证明性文件信息，如授权使用书、质量标准、检验报告等。

580 提供各辅料的质量标准和检验结果。对于辅料的内控标准，如执行现行版药
581 典标准，仅需说明一致即可；如与现行版药典标准不完全一致，简述辅料内控
582 标准与现行版国内外药典标准的差异，对于不同于现行版药典的项目（包括分析
583 方法及增订项目），按现行版中国药典格式提供规范的文字描述。如无药典收载
584 的辅料，按现行版中国药典格式提供辅料的内控标准。

585 **【示例】：**

586 **质量标准：**

587 **（1）辅料 1：**执行中国药典 2020 年版四部××标准。

588 **(2) 辅料 2:** 在执行中国药典 2020 年版四部××标准基础上, 增订细菌内毒
589 素、微生物限度检查项, 严格了××的限度(××→××)。增订项目的分析方法如下:

590 **微生物限度** 取本品, 依法检查(中国药典 2020 年版四部通则 1105 与通则
591 1106), 1g 供试品中需氧菌总数不得过××cfu, 霉菌和酵母菌母总数不得过××cfu,
592 不得检出大肠埃希菌。

593 **细菌内毒素** 取本品, 依法检查(中国药典 2020 年版四部通则 1143), 每
594 1mg××中含内毒素的量小于××EU。

595 **(3) 辅料 3:**

596 本品为××××(化学名称), 含××应为××~××。

597 **【性状】** 本品为××。

598 **【鉴别】** (1) ……。

599 (2) ……。

600 **【检查】 酸碱度** ……。

601 **有关物质** ……。

602 **【含量测定】** ……。

603

604 **样品检验:** 提供了××批××辅料(批号: ××、……)的检验报告, 结果是/否
605 符合标准规定。

606 **自评估:** ……。

607 **【自评估关注点】:**

608 应结合现行版药典收载标准情况、本品制剂的生产和质控要求合理制定辅料的
609 的内控标准。例如, 用于注射剂的辅料还应增订细菌内毒素、微生物限度等; 用
610 于口服固体制剂的辅料, 结合制剂特性和质控要求增订粒度检查项等。无菌制剂
611 生产中如使用氮气, 需明确氮气的来源和内控标准。

612 来源于动物的辅料应提供TSE/BSE风险声明。使用牛源性材料的辅料应执行
613 《关于进一步加强牛源性及其相关药品监督管理的公告》(国药监注[2002]238
614 号), 关注牛源性材料不得来自上述公告中列出的已发生疯牛病疫情的国家。

615 **2.3.P.5 制剂的质量控制**

616 **2.3.P.5.1 质量标准**

- 617 1、按中国药典格式要求提供拟定的注册标准。
- 618 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（不必
- 619 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。

检查项目	方法	放行标准限度	拟定注册标准限度
性状			
鉴别			
有关物质			
溶出度			
含量均匀度/装量差异			
.....			
含量			

- 620 3、如本品已收载于药典，列表对比本品拟定注册标准与现行版国内外药典
- 621 标准（如：ChP、BP、USP、EP、药典论坛标准/征求意见稿等），并简要总结自
- 622 拟标准与各国药典标准的异同。

623 **【示例】：**

624 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 标准相比，

625 增订了××，严格了××.....；与 EP 标准相比，增订了××，严格了××.....。

检查项目	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					
有关物质					
溶出度					
含量均匀度 /装量差异					
.....					
含量					

626 **自评估：**.....

627 **【自评估关注点】：**

628 质量标准检测项目的设置应全面、合理，限度拟定应具有依据。应根据与参

629 比制剂质量一致的要求，结合制剂处方工艺、原辅料特性、已有药典标准对比等，

630 参考 ICH Q6A 等指导原则，合理设定制剂质量标准检测项目和可接受限度。

631 应根据制剂生产质量控制需要以及稳定性考察结果，合理制定放行标准的指

632 标和限度。

633 **2.3.P.5.2 分析方法**

634 依据相关指导原则阐述各主要质量控制项目(如有关物质、溶出度、含量等)
 635 的分析方法优选与确定的过程,并与现行版国内外药典收载方法(如适用)列表
 636 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和限度。

637 **1、订入质量标准的项目:**

638 **(1) 有关物质:**

639 简述有关物质方法开发研究内容,包括色谱条件筛选所用样品(明确已知杂
 640 质信息,也可以采用合理设计降解试验样品、稳定性末期样品等)及纯度,筛选
 641 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检出能力
 642 (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等),自
 643 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(如系统适用性
 644 图谱、混合杂质对照品图谱等)。

645 **【示例】:**

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

651 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
 652 如下(如适用):

有关物质	拟定注册标准	ChP (版本号)	USP (版本号)	EP (版本号)	其他
分析方法					
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					

653 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。

654 **自评估：.....**

655 **【自评估关注点】：**

656 制剂有关物质的研究应重点关注降解产物，包括原料药的降解产物、原料药
657 与辅料和/或内包材的反应产物、影响因素及加速试验中新增杂质。原料药的工艺
658 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
659 扰。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，
660 对其进行规范的方法学验证和/或确认，重点关注分析方法的专属性。可以在制剂
661 中加入限度浓度的已知杂质，证明拟定的有关物质分析方法可以单独分离目标杂
662 质和/或使其主成分有效分离；也可以采用含适量杂质样品，对色谱条件进行比较
663 优选研究，根据对杂质的检出能力选择适宜的色谱条件，建立有关物质分析方法。
664 对于已有药典标准收载的，应分析药典标准分析方法的适用性，拟定制剂产品有
665 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。对于辅料、
666 溶剂和/或复杂基质可能对杂质检测产生影响的分析方法，应研究确定合理的辅
667 料/溶剂峰扣除方法。

668 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
669 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
670 要时优化分析方法。

671 **(2) 溶出度：**

672 简述溶出度方法开发研究内容，包括筛选依据（参比制剂溶出度方法、药典
673 标准等），筛选项目及结果（介质 pH、溶出装置及转速、表面活性剂用量等），
674 溶出度方法的区分力研究内容等。

675 **【示例】：**

676 参考××标准（文献来源：××）溶出度方法基础上，考察了××、.....溶出介质
677 中的溶出行为，结果显示××；考察了××rpm、.....条件下的溶出行为，结果显示
678 ××；.....；采用××溶出条件考察了××处方、.....处方制备样品的溶出行为，结果
679 显示，××溶出条件对××、.....有区分力；采用××溶出条件考察了××工艺参数、.....
680 工艺参数制备样品的溶出行为，结果显示，××溶出条件对××、.....有区分力，确
681 定了本品的溶出度方法。本品的溶出度定量方法与含量分析方法是/否一致。

682 本品溶出度方法与现行版国内外药典标准、FDA 溶出度数据库、IF 文件等

683 收录的溶出度方法对比如下（如适用）：

溶出度	拟定注册标准	ChP (版本号)	USP (版本号)	EP (版本号)	FDA 溶出度数据库	IF 文件	其他
溶出度方法							
溶出介质							
溶出介质体积							
转速							
取样时间							
样品处理							
定量方法							
限度							

684 自评估：.....

685 【自评估关注点】：

686 应基于制剂产品的溶出特性开发建立溶出度方法。如采用药典标准、FDA 溶
687 出度数据库或日本 IF 文件等公开途径已公布溶出度方法，建议开展方法适用性
688 研究；如不采用已公布溶出度方法，则需提供相应依据；如缺乏可参考的溶出度
689 方法，建议基于药物 pH-溶解度曲线、漏槽条件等信息，参考相关溶出度技术指
690 导原则并结合制剂产品特性开发溶出度方法。研究过程需关注方法区分力的考察。

691 **2、研究但未订入标准的项目**

692 按中国药典格式提供各项目的分析方法。

693 **2.3.P.5.3 分析方法的验证**

694 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学
695 验证项目和结果。

696 **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、空白辅料干扰情况； 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	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		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±×℃、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.....			

697 **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、各降解条
698 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
699 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度、
700 主峰纯度、物料平衡等，并以插入对象方式提供典型色谱图。如有未知降解杂质
701 归属研究需一并整理提供。

降解试验项目		供试品（未破坏）	降解条件 1 （例如温度、时间等）	降解条件 2 （例如温度、时间等）
杂质名称	RRT				
杂质归属					
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					

702 **自评估：**

703 **【自评估关注点】：**

704 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
705 果需满足制剂质控要求。

706 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
707 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；关注辅料、
708 溶剂对降解产物准确检测的影响；根据杂质分离度验证情况评估系统适用性溶液
709 及系统适用性要求设定的合理性，必要时在系统适用性要求中增加相关分离度要
710 求；关注特定杂质的出峰顺序，特别是保留时间接近而校正因子相差较大的杂质，
711 应进行充分的耐用性研究，并在标准中增加相关规定。

712 应根据制剂的剂型、生产、贮藏等需要对强制降解试验研究结果进行评估总
713 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。

714 **2、溶出度方法学验证总结：**

项目	可接受标准	验证结果
专属性		溶剂、辅料、胶囊壳等干扰情况.....
线性和范围		主成分在 xx~xx% 范围内线性关系符合要求
过滤考察		明确滤膜吸附情况
准确度		回收率结果，n=xx，RSD 为 xx
精密度		重复性、中间精密度、重现性等
耐用性（包括溶液稳定性）		包括溶出条件和定量方法两部分，注明可以接受的变动范围
.....		

715 **自评估：.....**

716 **【自评估关注点】：**

717 溶出曲线对比研究所用的各溶出介质及方法均需验证，验证时均应关注辅料、
718 胶囊壳等是/否存在干扰，滤膜是/否存在吸附等。

719 **2.3.P.5.4 批分析**

720 列表简述验证批或注册批样品的批分析数据（包括研究但未列入质量标准项
721 目），包括样品规格、批号、批量、生产日期、生产地点、检验标准、检验结论
722 等，并与临床试验/生物等效性试验样品（如适用）、参比制剂（原则上应提供多
723 批）的质量研究结果进行对比。

		参比制剂			临床试验/生物等效性试验样品 (如适用)		验证批样品或注册批样品		
批号		批号 1	xx	xx	批号 1	xx	批号 1	xx	xx
批量									
生产日期或有效期至									
生产地点									
质量标准(版本号)									
性状									
鉴别	理化								
	HPLC								
	IR								
								
有关物质	杂质×								
								
	其他单杂								
	总杂								
溶出度									
含量均匀度/装量差异									
.....									
含量									

724 列表对比自研样品与临床试验/生物等效性试验样品（如适用）、参比制剂的
725 杂质谱。

样品 杂质(含量)		参比制剂			临床试验/生物等效性试验样品 (如适用)		自研样品		
		批号 1	xx	xx	批号 1	xx	批号 1	xx	xx
已知杂质	杂质×								
	杂质×								
	杂质×								
								
其他单个杂质									
总杂质									

726 自评估:

727 【自评估关注点】:

728 自研样品应与参比制剂、和/或临床试验/生物等效性试验样品进行全面的质
729 量对比（含杂质谱对比），尤其关注与制剂产品相关的关键质量属性，质量应一
730 致。如存在差异，应进行分析和评估，质量应可以桥接。

731 如已经完成注册检验，还应关注样品自检结果与省所检验结果的差异，并进
732 行分析。

733 2.3.P.5.5 杂质分析

734 1、**有机杂质**：列表简述杂质名称、结构、来源、控制策略等，标明药典标
735 准或参比制剂公开信息（如国外药品监管机构审评文件、专利及文献等）中杂质
736 与本品杂质的对应关系。

杂质名称	杂质结构	杂质来源	杂质控制限度	是/否订入质量标准

737 **自评估**：

738 **【自评估关注点】**：

739 应结合制剂的处方工艺、降解途径及稳定性，药典标准和/或参比制剂公开信
740 息（如国外药品监管机构审评文件、专利及文献等）进行制剂全面的杂质谱分析
741 和研究，明确杂质相应的控制策略。制剂有关物质的研究重点关注降解产物，包
742 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、影响因素试验及加
743 速试验新增杂质。

744 2、**致突变杂质**：简述参考 ICH M7 开展的制剂中致突变杂质的评估结果。

745 列表简述评估结果为 1~3 类的杂质名称、结构、来源、致突变性评估结果、
746 ICH M7 分类、控制策略及限度拟定依据。

杂质名称	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）

747 **自评估**：

748 **【自评估关注点】**：

749 应结合参比制剂信息和相关文献，根据制剂的生产工艺和降解途径，参考
750 ICH M7 对制剂中杂质的致突变性进行评估和研究，制定合理的控制策略。对于

751 晚期肿瘤用药，需基于适应症与用药人群，参考 ICH M7 与 S9 制定致突变杂质
752 的控制策略。

753 **3、亚硝胺杂质：**简述亚硝胺杂质的风险评估与控制策略。

754 **自评估：**

755 **【自评估关注点】：**

756 应结合制剂的生产工艺和降解途径，参考《化学药物中亚硝胺类杂质研究技
757 术指导原则（试行）》、FDA、欧盟等国内外最新发布的相关指导原则，对制剂
758 中是否存在亚硝胺杂质进行评估和研究，制定合理的控制策略。

759 **4、元素杂质：**简述参考 ICH Q3D 开展的元素杂质评估和研究的内容，包括
760 对原料药、辅料、包装系统、生产设备等风险评估后可能引入的元素杂质、分析
761 方法及方法学验证总结、样品检验结果及控制策略。

762 **自评估：**

763 **【自评估关注点】：**

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

768 **5、残留溶剂：**列表简述残留溶剂名称、来源（包括制备工艺使用的溶剂/试
769 剂及其可能引入的溶剂等）、控制策略、限度及依据。

溶剂名称	来源	控制策略	限度及依据

770 **自评估：**

771 **【自评估关注点】：**

772 制剂的处方工艺如使用有机溶剂（处方中润湿剂为乙醇，或配制包衣材料时
773 用到有机溶剂等），应参照 ICH Q3C 对制剂产品中溶剂残留进行研究和控制。

774 **2.3.P.5.6 质量标准制定依据**

775 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
776 制定依据等。

777 **自评估：**

778 **【自评估关注点】：**

779 应在全面了解制剂产品关键质量属性的基础上，基于对药品安全性、有效性
780 及与参比制剂质量一致性的考虑，结合多批次样品（包括注册批、工艺验证批/稳
781 定性批次、临床试验批次）的质量研究结果和稳定性考察结果，以及与参比制剂
782 的对比检测结果、药典收载标准，合理制定制剂质量标准项目和限度。

783 对于有关物质，其可接受限度通常应符合ICH Q3B等指导原则要求，必要时
784 需提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。对于溶出度，其
785 限度应在溶出曲线研究的基础上，根据参比制剂的溶出特性、临床试验批和/或生
786 物等效性试验用样品的溶出度结果合理制定。

787 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。

788 2.3.P.6 对照品

789 列表总结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）
790 的名称、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 、 ¹ H-NMR 、 ¹³ C-NMR.....

791 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
792 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、检验报告，
793 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。

794 **自评估：**

795 **【自评估关注点】：**

796 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
797 照其规定使用。

798 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
799 纯度标定等资料。

800 2.3.P.7 包装系统

801 简述包装系统的执行标准和检验结论。

802 2.3.P.8 稳定性

803 2.3.P.8.1 稳定性总结和结论

804 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
 805 指导原则开展稳定性试验，列表总结稳定性研究样品情况、考察条件，说明贮藏
 806 条件和有效期。

807 **【示例】：**

808 **1、样品信息：**

批次类型	如：工艺验证批、注册批、临床批/生物等效性试验批、参比制剂等		
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			
试验类型	如，影响因素试验、加速试验、长期试验、使用中产品稳定性试验等		

809 **2、考察条件：**

810 表×× 常规稳定性考察条件

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	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					

811 表×× 使用中产品稳定性考察条件(如适用)

项目	放置条件	考察时间	考察项目
多剂量包装产品开启后稳定性			
其他试验			

812 **3、研究结论：**

	自研样品	参比制剂公开信息(如有)	药典(如有)
内包材			

贮藏条件			
有效期			
其他(如说明书提示内容)			

813 **2.3.P.8.2 批准后稳定性研究方案和承诺**

814 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

815 **2.3.P.8.3 稳定性数据**

816 总结常规稳定性试验、使用中产品稳定性试验(如适用)的考察结果及变化
817 趋势。

818 **【示例】:**

819 **1、常规稳定性试验**

820 **(1) 影响因素试验**

821 自研样品(规格:××,批号:××)分别于高温(××℃,包装形式)条件下放
822 置(如有,明确正置/倒置,下同)××天、高湿(××%RH,包装形式)条件下放
823 置××天和光照(照度××,包装形式)条件下放置××天,结果显示:

824 **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,
825 请注明 RRT):自研样品在高温条件下杂质××呈增加趋势(××%→××%,是/否超
826 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××、
827 ××、.....均无明显变化,各项考察指标是/否符合拟定标准;

828 **高湿条件:**

829 **光照条件:**

830 影响因素结果提示:本品对××条件敏感,在××条件下较稳定。

831 **(2) 加速试验/中间条件试验(如有)/长期试验**

832 **加速试验:** ××批自研样品(规格:××,批号:××、.....)模拟市售包装,分
833 别在加速试验(××℃/××%RH)条件下放置××个月,结果显示,①如考察指标有明
834 显变化趋势(如产生超过鉴定限的未知杂质,请注明 RRT):自研样品的杂质××
835 呈增加趋势(××~××%→××~××%,是/否超限),.....; ②如考察指标无明显变
836 化:自研样品的考察指标××、××、.....均无明显变化,各项考察指标是/否符合
837 拟定标准。

838

839 **长期试验：**××批自研样品（规格：××，批号：××、……）模拟市售包装，分
840 别在长期试验（××℃/××%RH）条件下放置××个月，结果显示，①如考察指标有明
841 显变化趋势（如产生超过鉴定限的未知杂质，请注明 RRT）：自研样品的杂质××
842 呈增加趋势（××～××%→××～××%，是/否超限），……；②如考察指标无明显变
843 化：自研样品的考察指标××、××、……均无明显变化，各项考察指标是/否符合
844 拟定标准。

845 **自评估：**……

846 **【自评估关注点】：**

847 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）
848 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
849 件下进行；考察项目应全面（如复溶时间、不溶性微粒等）；如稳定性考察与质
850 量标准中的检测方法不一致，应具有依据。对易发生相分离、黏度减小、沉淀或
851 聚集的制剂，还应考虑进行低温或冻融试验。

852 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
853 超过鉴定限的未知杂质通常应参考 ICHQ3B 等指导原则进行结构鉴定和必要的安
854 全性分析。

855 应根据参比制剂公开信息（如贮藏条件）合理选择自研样品的稳定试验条件
856 （如长期试验条件），根据稳定性研究结果合理拟定自研样品的贮藏条件，仿制
857 药的稳定性应不低于参比制剂。

858 2、使用中产品稳定性试验

859 以多剂量包装开启后稳定性试验为例：

860 简述参比制剂说明书中样品开启次数、开启后存放条件及存放时长等。

861 取××批自研样品（规格：××，批号：××、……）采用上市包装，模拟本品的
862 临床使用方法，在××条件下放置××天，每天开启关闭××次，每次暴露××分钟，
863 连续开启××天，考察指标包括××、……，结果显示，与 0 月相比，各项考察指标
864 ××，是/否符合质量标准要求。

865 **自评估：**……

866 **【自评估关注点】：**

867 使用中产品稳定性试验设计应合理，应模拟临床实际使用情况，考察条件应
868 与说明书中相关信息一致，考察时间和开启次数应不短于说明书中开启后的允许
869 存放时限以及按照最低给药剂量服用时折算得出药品的最大可能开启次数。