

# 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（试行）

## 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》（国家市场监督管理总局令第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）。

与境外已上市境内未上市制剂关联申报的原料药适用于本技术要求。

## 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、质量可控性、安全性和合规性等应有全面、准确的了解，并开展相应的研究工作。申请人需结合产品特性，参照本技术要求及国内外相关技术指南开展药学研究，按照现行版《M4：人用药物注册申请通用技术文档（CTD）》格式编号和项目顺序整理（对于不适用的项目，应注明不适用），提交全面、完整的药学研究资料。

对于化学药品 3 类和 5.2 类注册申请，申请人应全面了解参比制剂上市背景、安全性和有效性数据、上市后不良反应监测情况，评价和确认其临床价值。按照《化学仿制药参比制剂遴选与确定程序》提交参比制剂遴选申请，或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。仿制药的活性成份、剂型、适应症和给药途径应与参比制剂一致。仿制药的质量应与参比制剂保持一致。

申请人应首先充分调研参比制剂公开信息（如国外药品监管机构审评文件、药品说明书及标签和/或文献资料）进行处方解析，明确产品目标质量概况，分析确定产品的关键质量属性。通过处方工艺与质量研究，充分评估原料药、辅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，明确关键物料属性；研究与评价工艺参数，确定影响产品质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制。申请人应以多批参比制剂为对照进行质量研究，保证自制制

剂与参比制剂质量一致。对于参比制剂确无法获得的情形，建议按照国际通行和国内现行相关药学研究技术要求开展研究。通过加强对原料药、辅料和包装系统的控制、工艺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续稳定生产出符合预期质量要求的产品。

对于化学药品 5 类上市许可申请，申请人应提交可反映供中国上市产品情况的现行版 CTD 药学研究资料，汇总在药品证书（CPP）载明国家首次上市后至申报进口期间发生的工艺改进、质量提升等药学重大变更（包括经药监机构批准的变更内容等）历史简介，必要时提供药学重大变更研究资料，关注进口注册样品与支持中国注册的关键临床批样品的质量对比。

药品生产应符合药品生产质量管理规范（GMP），通过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因素，使药品生产全过程持续符合药品质量要求。

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

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

## 四、化学药品 3 类研究与评价技术要求

### (一) 原料药技术要求

#### 1. 生产工艺

原料药生产应遵循生产工艺稳定、能够持续商业化生产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内容包括起始物料选择与质量控制、生产工艺开发、工艺过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晰的认识，对生产工艺有整体的理解，以便科学合理地开展研究并获得符合药品质量要求的原料药。

##### 1.1 起始物料选择与质量控制

根据从源头开始全程控制药品质量的考虑，起始物料的选择应参考 ICH Q11 和欧盟相关技术要求。对以发酵或植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评估与确认。

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

申请人应建立合理的起始物料内控标准，对越靠近终产品的起始物料，其质量控制要求一般应越严格。对用于合成多肽类药物起始物料的保护氨基酸，其质量标准应包括手性

纯度检查项。

对于化学结构和生产工艺较为复杂的起始物料，申请人应结合起始物料的生产工艺，对其工艺杂质（包括毒性杂质、残留溶剂和元素杂质等）进行全面的分析。申请人应详细研究杂质的种类与含量是否会影响后续反应及终产品质量，包括主要杂质的生成、转化和清除，有效控制起始物料的杂质，制定合理的控制项目、分析方法和限度，对分析方法进行方法学验证。

## 1.2 生产工艺开发

通过对文献资料的充分调研，申请人可以了解原料药的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制策略，选择科学合理的工艺路线。通过实验室小试、中试放大和商业化生产，逐步加深对整个生产工艺的理解，不断优化工艺路线，积累更多的工艺知识和生产经验，设计开发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工艺。

原料药的关键质量属性通常包括影响产品定性、纯度和稳定性的属性或特征。关键质量属性的控制策略通常包括：

（1）将其订入原料药质量标准，通过对最终原料药的检测和/或通过上游控制加以确定；（2）不将其订入原料药质量标准，但可以通过上游控制来提供质量保证。上游控制一般可以采用在线检测，或通过对工艺参数和/或生产过程的物料属

性测定，预测原料药的关键质量属性。杂质因可能会对药物制剂的安全性产生影响，属于原料药关键质量属性。

对于多晶型药物，申请人应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型，保证原料药批间晶型一致性。

对于可能存在亚硝胺类杂质的药物，申请人应首先选择可以避免亚硝胺类杂质生成的生产工艺。若生产工艺无法避免亚硝胺类杂质生成时，可以通过制定详细的过程控制策略，保证生产过程有关亚硝胺类杂质的质量控制有效且符合要求。

### **1.3 工艺过程控制**

原料药工艺过程控制包括关键工艺步骤及其关键工艺工艺参数和中间体控制。

关键工艺步骤的终点判断和控制手段均应有数据支持。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的变化范围。若涉及引入新手性中心的合成反应，申请人应详细提供异构体杂质的分析方法与控制策略。

对于已分离的中间体，申请人应制定包括检测项目、分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据。关键中间体的主要质控方法（如杂质控制方法）应进行

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合理依据。

## **1.4 工艺验证**

申请人应在原料药上市申请前完成商业规模生产工艺验证，提交工艺验证方案、工艺验证报告和生产工艺信息表。

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

原料药注册批生产批量应至少满足1批工艺验证或1批拟定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产能匹配。

## **2.特性鉴定**

### **2.1 结构确证**

原料药结构确证分析测试方法包括紫外可见吸收光谱、红外吸收光谱、核磁共振波谱、质谱、元素分析、比旋度、X-射线单晶衍射和/或 X-射线粉末衍射、差示扫描量热法、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。对可能含有立体构型、多晶型、结晶水和/或结晶溶剂等的原料药，建议采用合适的分析测试方法进行结构确证。

申请人可以将结构确证样品与药典收载的对照品或已上市产品进行对比研究，确证原料药化学结构的一致性。对

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，建议对原料药化学结构进行系统研究与确证。结构确证样品通常应明确精制条件，说明其纯度。对药物制剂关键质量属性产生影响的多晶型药物，需研究证明批间晶型一致性和晶型放置过程稳定性。共晶药物具有特殊的理化性质、确定的组分和化学计量比，可以通过 X-射线单晶衍射、X-射线粉末衍射、固相核磁共振波谱、红外吸收光谱、差示扫描量热法和/或晶体形态等分析方法进行结构确证。

## 2.2 杂质谱分析

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

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

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



### 3.原料药的质量控制

#### 3.1 质量标准

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

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

申请人应参考 ICH Q2 和 Q6A 等指导原则，根据与参比制剂质量一致的要求，合理拟定原料药质量标准检测项目和可接受标准，提供充分的支持性试验资料与文献资料。

对于已有药典标准收载的原料药，申请人应首先考虑选用药典标准检测项目和分析方法。分析方法学重点确认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用，申请人可沿用药典标准分析方法；若需建立新的分析方法，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。

对于已收载在中国药典的原料药，质量指标一般不低于中国药典要求。

### 3.2 质量研究

申请人可参考 ICH 指导原则（Q2、Q3A、Q3C、Q3D、Q6A 和 M7 等）、《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》、《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原料药的质量研究,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

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

对于已有药典标准收载的，申请人应结合原料药工艺路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/或使杂质与主成分有效分离；对于药典标准尚未收载的，可以采用富含杂质样品（如粗品或粗品母液、适当降解样品、稳定性末期样品

等), 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, 建立有关物质分析方法, 并采用杂质对照品进行方法学验证。

测定杂质含量时, 申请人可以选择外标法、内标法、加校正因子的主成分自身对照法和不加校正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的主成分自身对照法, 申请人应对校正因子进行研究。

对映异构体需采用手性色谱分析方法进行研究。

## (2) 致突变杂质

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

## (3) 元素杂质

参考 ICH Q3D 指导原则, 通过科学和基于风险的评估, 申请人可以评估是否存在来源于原料药的元素杂质, 包括起始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素杂质对制剂的影响, 制定合理控制策略。

### 3.3 质量标准限度制定

申请人应对药典方法进行比较研究，确定合理的分析方法，参考 ICH 指导原则制定合理的原料药质量标准可接受限度。

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与参比制剂的质量对比研究结果，拟定合理的质量标准可接受限度。

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要求。

有关物质检测项目一般应包括已知特定杂质、未知单个杂质和杂质总量。有关物质的可接受限度通常应符合 ICH Q3A 和/或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数据来论证杂质的安全性。

#### **4. 稳定性**

原料药的稳定性研究包括影响因素试验、加速试验和长期试验，必要时应进行中间条件试验考察。

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

提交原料药注册申请时，申请人一般应提供 3 批样品 6 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（包括典型图谱）。加速试验和长期试验应在符合 GMP 条件下进行，试验样品应为能够代表商业化生产规模的注册批次。

通常应提交稳定性试验方案和稳定性承诺。

对于液体原料药，申请人应开展包材相容性研究。

## **(二) 制剂技术要求**

### **1. 处方工艺**

申请人应在充分了解参比制剂的基础上，结合参比制剂的临床应用、药代动力学等特点，基于安全性和有效性评估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结果，确定所开发产品的关键质量属性。通过处方工艺开发和生产工艺验证，明确原料药、辅料、包装系统和生产过程对产品质量起重要作用的影响因素，建立相应的物料控制、工艺过程控制等控制策略。通过处方工艺研究，设计开发出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。

对已开展临床试验研究的产品批次，申请人需提供关键临床试验批、人体生物等效性试验批等批处方和工艺信息。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处方工艺保持一致。

#### **1.1 处方**

##### **(1) 原料药**

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

晶型、水分、稳定性和渗透性等。

## （2）辅料

申请人应结合辅料在制剂中的作用，评估辅料相关特性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选择依据。

通常应根据参比制剂的处方组成，选择与参比制剂种类一致的辅料，也可以根据研究情况选择合适的辅料但需提供充分依据。辅料的用量或浓度通常需符合 **FDA IID** 限度要求，或提供充分依据（如在境外已批准用于该给药途径和系统暴露水平的其他制剂产品）。应特别关注用于儿童制剂的辅料种类及用量合理性。

## （3）处方设计

申请人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。若能够获得参比制剂处方组成，可提供处方组成及其来源，作为产品处方设计的依据。申请人可以参考 **ICH Q8** 开发制剂产品处方工艺，充分评估原辅料相关特性对制剂产品关键质量属性的潜在影响，考察并确定对制剂产品性能和质量起关键作用的处方因素。

建议申请人在处方开发中考虑拟采用生产工艺对制剂产品性能和质量的影响。如产品涉及特殊设计，申请人应提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计初期到最终商业化生产的处方演变过程。

过量投料参考 ICH Q8 相关要求。

## 1.2 工艺研究

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

灭菌/无菌工艺的研究和选择参考《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）》。注射剂还应参考《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》、《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南（试行）》等。

## 1.3 过程控制

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

## 1.4 工艺验证

制剂产品上市许可申请前，申请人通常应完成商业规模生产工艺验证，提交工艺验证方案、工艺验证报告和生产工艺信息表。

工艺验证阶段建议增加取样频率和取样数量，以支持产品质量符合要求。

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

## **1.5 生产批量**

仿制药注册批样品批量参照发布的《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求（试行）》执行。人体生物等效性试验批或关键临床批样品的生产规模应在拟定的商业化生产线和生产设备上生产，处方、工艺、生产设备原则上应与商业化生产保持一致。

制剂产品商业化生产中如存在分亚批情况，申请人应研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的必要性和分亚批控制策略的合理性；在证明生产过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个批次；明确亚批组成与成品批次的对应关系，必要时开展亚批保存时限研究。

## **2.原辅包质量控制**

### **2.1 原料药**

申请人如使用外购原料药进行制剂生产，需结合原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行控制。原料药粒度分布应以人体生物等效性试验批次、关键临床批次和工艺验证批次样品使用的原料药粒度分布的实测数据作为限度制定依据。

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

## **2.2 辅料**

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

## **2.3 直接接触药品的包装材料和容器**

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

申请人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，选择能够保证药品质量的包装系统，用于支持自制制剂与参比制剂质量一致。

根据制剂产品给药途径和风险评估，申请人应按照相关

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，以保证药品质量与参比制剂一致。

### **3.制剂的质量控制**

#### **3.1 质量标准**

建议申请人根据制剂产品特性和相关技术指导原则科学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键质量属性的依据。制剂的关键质量属性一般应包括但不限于性状、鉴别、有关物质（包括异构体杂质）、致突变杂质、元素杂质、微生物限度、无菌和含量测定等。

申请人应参考 ICH Q2 和 Q6A 等指导原则，根据与参比制剂质量一致的要求，合理设定制剂质量标准检测项目和可接受标准，提供充分的支持性试验资料与文献资料。

对于已有药典标准收载的制剂，申请人可以首先考虑选用药典标准检测项目和分析方法。分析方法学应重点确认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用，申请人可沿用药典标准分析方法；若需建立新的检测方法，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。对于已收载在中国药典的制剂，质量指标一般应不低于中国药典要求。

## 3.2 质量研究

申请人可以参考 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和/或确认。

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,可以采用富含杂质样品(如适当降解样品、稳定性末期样品等),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，建立有关物质分析方法，并采用杂质对照品进行方法学验证。

对于辅料、溶剂和/或复杂基质可能对杂质检测产生影响的分析方法，申请人应研究确定合理的辅料溶剂峰扣除方法。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自身对照法，应对校正因子进行研究。

对映异构体需采用手性色谱分析方法进行研究。

## （2）致突变杂质

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

## （3）元素杂质

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。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，仿制药应在质量标准中制定铝元素检查项。

## （4）溶出度

申请人可基于参比制剂的溶出特性开发建立溶出度方法。

如采用药典标准、FDA 溶出度数据库或日本 IF 文件等公开途径已公布溶出度方法，建议申请人开展方法适用性研究；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方法，建议申请人基于药物 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。

### 3.3 质量对比研究

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

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

参照相关技术指导原则要求开展自制制剂和参比制剂的溶出曲线比较研究。溶出曲线对比考察参比制剂应提供多批样品数据，也应考察参比制剂溶出行为批内和批间均一性。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原则》、《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指

导原则》等相关要求。

### 3.4 质量标准限度制定

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

有关物质、致突变杂质和元素杂质等检测项目限度确定需结合试验结果或文献依据，并考虑给药途径、给药剂量和临床使用情况等。一般通过与参比制剂进行比较确定杂质限度。如已收载于药典标准等公开资料，应对药典方法进行比较研究，确定合理的分析方法，限度设定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 ICH Q3B 和/或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数据来论证杂质的安全性。

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/或人体生物等效性试验用样品的溶出度结果，合理制定溶出度标准。

### 4. 稳定性

制剂稳定性研究包括影响因素试验、加速试验和长期试验，必要时应进行中间条件试验考察。

申请人可以参考 ICH Q1A、Q1B 和《化学药物（原料药

和制剂) 稳定性研究技术指导原则》开展稳定性研究。

提交制剂注册申请时, 申请人一般应提供 3 批样品 6 个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料(包括典型图谱)。加速试验和长期试验应在符合 GMP 条件下进行, 试验样品应为能够代表商业化生产规模的注册批次, 建议生产不同批次的制剂采用不少于 2 批次的原料药。根据稳定性研究结果和参比制剂信息确定贮藏条件, 仿制药的稳定性应不低于参比制剂。

通常应提交稳定性试验方案和稳定性承诺。

根据制剂产品特性, 考察包装系统对贮藏和运输的适用性。

## 五、化学药品 5 类研究与评价技术要求

化学药品 5 类属于境外已上市药品, 包括 5.1 类和 5.2 类, 申请人应参考国际通行及国内现行相关技术指南的要求开展研究, 其中化学药品 5.2 类需在选择确认合适参比制剂的基础上, 还应参考本技术要求中“化学药品 3 类研究与评价技术要求”相关内容开展药学研究。在申请上市许可阶段, 申请人应按照《M4: 人用药物注册申请通用技术文档(CTD)》格式编号及项目顺序整理并提交申报资料, 包括可反映供中国上市产品情况的现行版 CTD 药学研究资料, 汇总 CPP 证书载明国家首次上市后至申报进口期间发生的工艺改进、质量提升等药学重大变更(包括经药监机构批准的变更内容等)

历史简介，必要时提供药学重大变更研究资料。提供代表性批次样品的批分析数据，包括关键临床试验批（如境外 III 期临床试验批、境内临床试验批）、进口检验批、工艺验证批样品的列表汇总信息，说明进口中国的药品与境外上市药品在生产线、原辅包、处方工艺和质量控制等方面的异同。

## 六、参考文献

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

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

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

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

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

6. ICH Steering Committee, Harmonised Tripartite Guideline Q3C: Impurities: Guideline for Residual Solvents,



2016

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

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

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

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

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

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

13. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline M9: Biopharmaceutics Classification System-based

## Biowaivers. 2019

14. 国家药品监督管理局.《国家药监局关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告》(2020 年第 44 号)

15. 国家药品监督管理局药品审评中心.《关于发布<化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求>等 3 个文件的通告》(2020 年第 2 号)

16. 国家药品监督管理局药品审评中心.《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)》(2020 年第 53 号)

17. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南(试行)》(2020 年第 33 号)

18. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行)》(2020 年第 33 号)

19. 国家食品药品监督管理总局药品审评中心.《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》(2020 年第 67 号)

20. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)》(2020 年第 1 号)

21. 国家药品监督管理局.《国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告》(2019 年第 56 号)

22. 国家药品监督管理局.《化学仿制药参比制剂遴选与确定程序》(2019年第25号)
23. 国家药品监督管理局.《关于发布除菌过滤技术及应用指南等3个指南的通告》(2018年第85号)
24. 国家药品监督管理局.《国家药品监督管理局关于调整化学仿制药长期稳定性研究申报资料要求的通告》(2018年第82号)
25. 国家食品药品监督管理总局.《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)》(2018年第14号)
26. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求(试行)》(2018.6)
27. 国家食品药品监督管理总局.《总局关于发布化学药品新注册分类申报资料要求(试行)的通告》(2016年第80号)
28. 国家食品药品监督管理总局.《人体生物等效性试验豁免指导原则》(2016年第87号)
29. 国家食品药品监督管理总局.《药物溶出度仪机械验证指导原则》(2016年第78号)
30. 国家食品药品监督管理总局.《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》(2016年第61号)
31. 国家食品药品监督管理总局.《以药动学参数为终点的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》

(2016 年第 61 号)

32. 国家食品药品监督管理局.《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行)》(2015 年第 40 号)

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

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

35. 国家食品药品监督管理局.《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)》(国食药监注〔2012〕267 号)

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

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

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

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

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

41. 国家食品药品监督管理局.《化学药物质量控制分析

方法验证技术指导原则》（国食药监注〔2005〕106号）

42. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidances (Drugs): Generics: <https://www.fda.gov/Drugs/Guidance/Compliance/RegulatoryInformation/Guidances/ucm064995.htm>

43. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Generic Drug Development: <https://www.fda.gov/Drugs/Development/Approval/Process/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm142112.htm>

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

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

46. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Identification of Manufacturing Establishments in Applications

Submitted to CBER and CDER Questions and Answers. October 2019

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

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

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

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

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

52. Food and Drug Administration, Center for Drug

Evaluation and Research (CDER) . Guidance for Industry: ANDA Submissions – Refuse-to-Receive Standards. December, 2016

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

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

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

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

57. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) . Guidance for Industry: Drug Substance Chemistry, Manufacturing and Controls

Information. August 2010

58. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) . Guidance for Industry: ANDAs: Impurities in Drug Substances. July 2009

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

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

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

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

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



64. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) . Impurities-Calculation of Thresholds for Impurities.December2018

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

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

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

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

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

2015

70. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) . Quality of Oral Modified Release Products. March 2014

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

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

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

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

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

76. American Society for Testing and Materials (ASTM) E2709, Standard Practice for Demonstrating Capability to Comply with an Acceptance Procedure [S]. 2011

77. American Society for Testing and Materials (ASTM) E2810, Standard Practice for Demonstrating Capability to Comply with the Test for Uniformity of Dosage Units [S]. 2011