



# 国家药品监督管理局

National Medical Products Administration

无障碍 关怀版

中 En

请输入关键字



索引号	GGTG-2016-11243	主题分类
标题	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）	
发布日期	2016-05-04	

## 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）



发布时间：2016-05-04

为落实《化学药品注册分类改革工作方案》要求，规范申请人按照化学药品新注册分类做好注册申报工作，国家食品药品监督管理总局组织制定了化学药品新注册分类申报资料要求（试行），现予公布，自本通告发布之日起施行。

特此通告。

附件：化学药品新注册分类申报资料要求（试行）

食品药品监管总局

2016年5月4日

2016年第80号通告附件.doc

本站由国家药品监督管理局主办 版权所有：国家药品监督管理局

Copyright © NMPA All Rights Reserved

网站标识码bm3500001 备案序号:京ICP备13027807号 京公网安备11010202008311号



附件

# 化学药品新注册分类申报资料要求（试行）

## 第一部分

### 注册分类 1、2、3、5.1 类申报资料要求（试行）

#### 一、申报资料项目

##### （一）概要

- 1.药品名称。
- 2.证明性文件。
  - 2.1 注册分类 1、2、3 类证明性文件
  - 2.2 注册分类 5.1 类证明性文件
- 3.立题目的与依据。
- 4.自评估报告。
- 5.上市许可人信息。
- 6.原研药品信息。
- 7.药品说明书、起草说明及相关参考文献。
8. 包装、标签设计样稿。

##### （二）主要研究信息汇总表

9. 药学研究信息汇总表。

10. 非临床研究信息汇总表。

11. 临床研究信息汇总表。

(三) 药学研究资料

12. (3.2.S) 原料药 (注:括号内为 CTD 格式的编号, 以下同)。

12.1 (3.2.S.1) 基本信息

12.2 (3.2.S.2) 生产信息

12.3 (3.2.S.3) 特性鉴定

12.4 (3.2.S.4) 原料药的质量控制

12.5 (3.2.S.5) 对照品

12.6 (3.2.S.6) 包装材料和容器

12.7 (3.2.S.7) 稳定性

13. (3.2.P) 制剂。

13.1 (3.2.P.1) 剂型及产品组成

13.2 (3.2.P.2) 产品开发

13.3 (3.2.P.3) 生产

13.4 (3.2.P.4) 原辅料的控制

13.5 (3.2.P.5) 制剂的质量控制

13.6 (3.2.P.6) 对照品

13.7 (3.2.P.7) 稳定性

(四) 非临床研究资料

14. 非临床研究资料综述。

15. 主要药效学试验资料及文献资料。

- 16.安全药理学的试验资料及文献资料。
- 17.单次给药毒性试验资料及文献资料。
- 18.重复给药毒性试验资料及文献资料。
- 19.遗传毒性试验资料及文献资料。
- 20.生殖毒性试验资料及文献资料。
- 21.致癌试验资料及文献资料。
- 22.依赖性试验资料及文献资料。
- 23.过敏性（局部、全身和光敏毒性）、溶血性和局部（血管、皮肤、粘膜、肌肉等）刺激性等特殊安全性试验资料及文献资料。
- 24.其他安全性试验资料及文献资料。
- 25.非临床药代动力学试验资料及文献资料。
- 26.复方制剂中多种成分药效、毒性、药代动力学相互影响的试验资料及文献资料。

（五）临床试验资料

- 27.临床试验综述资料。
- 28.临床试验计划及研究方案。
- 29.数据管理计划、统计分析计划。
- 30.临床研究者手册。
- 31.知情同意书样稿、伦理委员会批准件；科学委员会审查报告。
- 32.临床试验报告。
33. 临床试验数据库电子文件（原始数据库、衍生的分析数据库及其变量说明文件）。

34. 数据管理报告、统计分析报告。

## 二、申报资料项目说明

### (一) 概要部分

1.药品名称：包括通用名、化学名、英文名、汉语拼音，并注明其化学结构式、分子量、分子式等。新制定的名称，应当说明命名依据。

2.证明性文件：

#### 2.1 注册分类 1、2、3 类证明性文件

(1) 申请人机构合法登记证明文件（营业执照等）、《药品生产许可证》及变更记录页、《药品生产质量管理规范》认证证书复印件，申请生产时应当提供样品制备车间的《药品生产质量管理规范》认证证书复印件；

(2) 申请的药物或者使用的处方、工艺、用途等专利情况及其权属状态说明，以及对他人的专利不构成侵权的声明；

(3) 麻醉药品、精神药品和放射性药品需提供研制立项批复文件复印件；

(4) 完成临床试验后申报生产时应当提供《药物临床试验批件》复印件及临床试验用药的质量标准；

(5) 申请制剂的，应提供原料药的合法来源证明文件，包括原料药的批准证明文件、药品标准、检验报告、原料药生产企业的营业执照、《药品生产许可证》、《药品生产质量管理规范》认证证书、销售发票、供货协议等的复印件。应提供辅料的合法来源证明文件，包括辅料的批准证明文件、标准、检验报告、辅料生产企业的营业执照、《药

品生产许可证》、销售发票、供货协议等的复印件；

(6) 直接接触药品的包装材料和容器的《药品包装材料和容器注册证》或者《进口包装材料和容器注册证》复印件。

## 2.2.注册分类 5.1 类证明性文件：

(1) 生产国家或者地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件、公证文书及其中文译本。申请人提供的国家或者地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件，应当符合世界卫生组织推荐的统一格式。其他格式的文件，必须经所在国公证机构公证及驻所在国中国使领馆认证。

(2) 由境外制药厂商常驻中国代表机构办理注册事务的，应当提供《外国企业常驻中国代表机构登记证》复印件。

境外制药厂商委托中国代理机构代理申报的，应当提供委托文书、公证文书及其中文译本，以及中国代理机构的《营业执照》复印件。

(3) 申请的药物或者使用的处方、工艺等专利情况及其权属状态说明，以及对他人的专利不构成侵权的声明。

(4) 在一地完成制剂生产由另一地完成包装的，应当提供制剂厂或包装厂所在国家或地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件。

(5) 未在生产国家或者地区获准上市销售的，可以提供持证商总部所在国或者地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件。提供持证商总部所在国或

者地区以外的其他国家或者地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件的，经国家食品药品监督管理局认可。

(6) 原料药可提供生产国家或者地区药品管理机构出具的允许该原料药上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件。也可提供欧洲药典适用性证明文件 (CEP, Certificate of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopeia) 与附件，或者该原料药主控系统文件 (DMF, Drug Master File) 的文件号以及采用该原料药的制剂已在海外获准上市的证明文件及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件。

(7) 申请国际多中心临床试验的，应提供其临床试验用药物在符合药品生产质量管理规范条件下制备的情况说明。

(8) 对于生产国家或地区按食品管理的原料药或者制剂，应提供该国家或地区药品管理机构出具的该生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件，或有关机构出具的该生产企业符合 ISO9000 质量管理体系的证明文件，和该国家或者地区有关管理机构允许该品种上市销售的证明文件。

3.立题目的与依据：包括国内外有关该品研发、上市销售现状及相关文献资料或者生产、使用情况，制剂研究合理性和临床使用必需性的综述。对于注册分类 2 的药品，在《立题目的与依据》中，需要专门说明拟解决的问题和支持其具有明显临床优势的证据。

4.自评估报告：申请人对主要研究结果进行的总结，从安全性、有

效性、质量可控性等方面对所申报品种进行综合评价，判断能否支持拟进行的临床试验或上市申请。申请人应建立科学委员会，对品种研发过程及结果等进行全面审核，保障数据的科学性、完整性和真实性。申请人应一并提交对研究资料的自查报告。

#### 5.上市许可人信息：

根据《药品上市许可持有人制度试点方案》，符合试点行政区域、试点品种范围和申请人条件，申请成为药品上市许可持有人的申请人，应提交如下材料：

##### 5.1 资质证明性文件。

(1) 药品生产企业、药品研发机构应当提交合法登记证明文件（营业执照等）复印件。

(2) 科研人员应当提交居民身份证复印件、个人信用报告、工作简历（包含教育背景、药品研发工作经历等信息）以及诚信承诺书。

##### 5.2 药品质量安全责任承担能力相关文件。

(1) 科研人员申请临床试验的，应当提交药物临床试验风险责任承诺书，承诺临床试验开展前，向其所在地省级药品监督管理部门提交与担保人签订的担保协议或者与保险机构签订的保险合同。

(2) 药品研发机构或科研人员申请成为持有人的，应当提交药品质量安全责任承诺书，承诺药品上市销售前向持有人所在地省级药品监督管理部门提交与担保人签订的担保协议或者与保险机构签订的保险合同；对于注射剂类药品，应当承诺药品上市销售前提交保险合同。

#### 6.原研药品信息：根据《化学药品注册分类改革工作方案》（国家

食品药品监督管理总局公告 2016 年第 51 号)，原研药品为“境内外首个获准上市，且具有完整和充分的安全性、有效性数据作为上市依据的药品”。对于注册分类 2、3、5 类，应按照下表及要求提交原研药品信息。

表 1：原研药品信息表

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		
对照用原研药品：			
产品批号			
产品效期			
贮存条件			
数量			
备注			

以附件形式提供以下资料以及其他必要的资料：合法来源证明（购货发票、赠送证明等）、实物照片、原研上市证明文件、说明书、质量标准（如有，请提供）、检验报告等。

7.药品说明书、起草说明及相关参考文献：包括按有关规定起草的

药品说明书、说明书各项内容的起草说明、相关文献。

## (二) 药学研究部分

### 12. (3.2.S) 原料药

#### 12.1 (3.2.S.1) 基本信息

##### 3.2.S.1.1 药品名称

提供原料药的中英文通用名、化学名，化学文摘（CAS）号以及其他名称（包括国外药典收录的名称）。

##### 3.2.S.1.2 结构

提供原料药的结构式、分子式、分子量，如有立体结构和多晶型现象应特别说明。

##### 3.2.S.1.3 理化性质

提供原料药的物理和化学性质（一般来源于药典和默克索引等），具体包括如下信息：性状(如外观，颜色，物理状态)；熔点或沸点；比旋度，溶解性，溶液 pH，分配系数，解离常数，将用于制剂生产的物理形态（如多晶型、溶剂化物、或水合物），粒度等。

#### 12.2 (3.2.S.2) 生产信息

##### 3.2.S.2.1 生产商

生产商的名称（全称）、地址、电话、传真以及生产场所的地址（具体到厂房/车间、生产线）、电话、传真等。

##### 3.2.S.2.2 生产工艺和过程控制

(1) 工艺流程图：按工艺步骤提供流程图，标明工艺参数和所用溶剂。如为化学合成的原料药，还应提供其化学反应式，其中应包括起始原料、中间体、所用反应试剂的分子式、分子量、化学结构式。

(2) 工艺描述：按工艺流程来描述工艺操作，以注册批为代表，列明各反应物料的投料量及各步收率范围，明确关键生产步骤、关键工艺参数以及中间体的质控指标。

(3) 生产设备：提供主要和特殊设备的型号及技术参数、正常的批量范围、生产厂、用于的反应步骤等。

(4) 说明大生产的拟定批量范围。

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

### 3.2.S.2.3 物料控制

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

表 1（注：依次编号，下同）：物料控制信息

物料名称	质量标准	生产商	使用步骤

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

对于关键的起始原料，尚需根据相关技术指导原则、技术要求提供其制备工艺资料。

#### 3.2.S.2.4 关键步骤和中间体的控制

列出所有关键步骤（包括终产品的精制、纯化工艺步骤）及其工艺参数控制范围。

列出已分离的中间体的质量控制标准，包括项目、方法和限度，并提供必要的方法学验证资料。

#### 3.2.S.2.5 工艺验证和评价

对无菌原料药应提供工艺验证资料，包括工艺验证方案和验证报告。对于其他原料药可仅提供工艺验证方案和批生产记录样稿，但应同时提交上市后对前三批商业生产批进行验证的承诺书。验证方案、验证报告、批生产纪录等应有编号及版本号，且应由合适人员（例如 QA、QC、质量及生产负责人等）签署。

#### 3.2.S.2.6 生产工艺的开发

提供工艺路线的选择依据（包括文献依据和/或理论依据）。

提供详细的研究资料（包括研究方法、研究结果和研究结论）以说明关键步骤确定的合理性以及工艺参数控制范围的合理性。

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

提供工艺研究数据汇总表，示例如下：

表 xx：工艺研究数据汇总表

批号	试制日期	试制地点	试制目的/样品的用途 <sup>注1</sup>	批量	收率	工艺 <sup>注2</sup>	样品质量		
							含量	杂质	性状等

注 1：说明生产该批次的目的和样品用途，例如工艺验证/稳定性研究；

注 2:说明表中所列批次的生产工艺是否与 S.2.2 项下工艺一致，如不一致，应明确不同点。

### 12.3 (3.2.S.3) 特性鉴定

#### 3.2.S.3.1 结构和理化性质

##### (1) 结构确证

结合合成路线以及各种结构确证手段对产品的结构进行解析，如可能含有立体结构、结晶水/结晶溶剂或者多晶型问题要详细说明。

提供结构确证用样品的精制方法、纯度、批号，如用到对照品，应说明对照品来源、纯度及批号；提供具体的研究数据和图谱并进行解

析。具体要求参见《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》。

## (2) 理化性质

提供详细的理化性质信息，包括：性状(如外观、颜色、物理状态)；熔点或沸点；比旋度，溶解性，吸湿性，溶液 pH, 分配系数，解离常数，将用于制剂生产的物理形态（如多晶型、溶剂化物或水合物），粒度等。

### 3.2.S.3.2 杂质

以列表的方式列明产品中可能含有的杂质（包括有机杂质，无机杂质，残留溶剂和催化剂），分析杂质的来源（合成原料带入的，生产过程中产生的副产物或者是降解产生的），并提供控制限度。示例如下：

表 xx：杂质情况分析

杂质名称	杂质结构	杂质来源	杂质控制限度	是否定入质量标准

对于降解产物可结合加速稳定性和强制降解试验来加以说明；对于最终质量标准中是否进行控制以及控制的限度，应提供依据。

对于已知杂质需提供制备、结构确证等资料。

结合起始原料和本品的制备工艺，对可能存在的遗传毒性杂质进行的分析、研究和控制。

#### 12.4 (3.2.S.4) 原料药的质量控制

##### 3.2.S.4.1 质量标准

按下表方式提供质量标准，如放行标准和货架期标准的方法、限度不同，应分别进行说明。

表 xx：原料药质量标准

检查项目	方法（列明方法 的编号）	放行标准 限度	货架期标准 限度
外观			
溶液的颜色与澄清度			
溶液的 pH			
鉴别			
有关物质			
残留溶剂			
水分			
重金属			
硫酸盐			
炽灼残渣			

粒度分布			
晶型			
其他			
含量			

### 3.2.S.4.2 分析方法

提供质量标准中各项目的具体检测方法。

### 3.2.S 4.3 分析方法的验证

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

表 xx：含量测定方法学验证总结

项目	验证结果
专属性	
线性和范围	

定量限	
准确度	
精密度	
溶液稳定性	
耐用性	

#### 3.2.S.4.4 批检验报告

提供不少于三批样品的检验报告。

#### 3.2.S.4.5 质量标准制定依据

说明各项目设定的考虑，总结分析各检查方法选择以及限度确定的依据。

如果国内外药典已收载，一并进行比较。

#### 12.5 (3.2.S.5) 对照品

药品研制过程中如果使用了药典对照品，应说明来源并提供说明书和批号。

药品研制过程中如果使用了自制对照品，应提供详细的含量和纯度标定过程。

#### 12.6 (3.2.S.6) 包装材料和容器

(1) 包材类型、来源及相关证明文件：

表 xx：包材类型、来源及相关证明文件

项目	包装容器
----	------

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

注1：关于包材类型，需写明结构材料、规格等。

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

提供包材的检验报告（可来自包材生产商或供应商）。

(2) 阐述包材的选择依据。

(3) 针对所选用包材进行的支持性研究。

### 12.7 (3.2.S.7) 稳定性

#### 3.2.S.7.1 稳定性总结

总结所进行的稳定性研究的样品情况、考察条件、考察指标和考察结果，对变化趋势进行分析，并提出贮存条件和有效期。可以表格形式提供以上资料，具体可参见制剂项下。

#### 3.2.S.7.2 上市后稳定性承诺和稳定性方案

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

提供后续的稳定性的研究方案。

### 3.2.S.7.3 稳定性数据汇总

以表格形式提供稳定性研究的具体结果，并将稳定性研究中的相关图谱作为附件。色谱数据和图谱提交要求参见制剂项下。

## 13. (3.2.P) 制剂

### 13.1 (3.2.P.1) 剂型及产品组成

(1) 说明具体的剂型，并以表格的方式列出单位剂量产品的处方组成，列明各成分在处方中的作用，执行的标准。如有过量加入的情况需给予说明。对于处方中用到但最终需去除的溶剂也应列出。

表 1 (注：依次编号，下同)：单位剂量产品的处方组成

成分	用量	过量加入	作用	执行标准
工艺中使用到并最终去除的溶剂				

(2) 如附带专用溶剂，参照以上表格方式列出专用溶剂的处方。

(3) 说明产品所使用的包装材料及容器。

### 13.2 (3.2.P.2) 产品开发

提供相关的研究资料或文献资料来论证剂型、处方组成、生产工艺、包装材料选择和确定的合理性，具体为：

#### 3.2.P.2.1 处方组成

### 3.2.P.2.1.1 原料药

参照《化学药物制剂研究的技术指导原则》，提供资料说明原料药和辅料的相容性，分析与制剂生产及制剂性能相关的原料药的关键理化特性（如晶型、溶解性、粒度分布等）。

### 3.2.P.2.1.2 辅料

说明辅料种类和用量选择的依据，分析辅料用量是否在常规用量范围内，是否适合所用的给药途径，并结合辅料在处方中的作用分析辅料的哪些性质会影响制剂特性。

### 3.2.P.2.2 制剂研究

#### 3.2.P.2.2.1 处方开发过程

参照《化学药物制剂研究的技术指导原则》，提供处方的研究开发过程和确定依据，包括文献信息（如原研药品的处方信息）、研究信息（包括处方设计，处方筛选和优化、处方确定等研究内容）以及与原研药品的质量特性对比研究结果（需说明原研药品的来源、批次和有效期，自研样品批次，对比项目、采用方法），并重点说明在药品开发阶段中处方组成的主要变更、原因以及支持变化的验证研究。

如生产中存在过量投料的问题，应说明并分析过量投料的必要性和合理性。

#### 3.2.P.2.2.2 制剂相关特性

对与制剂性能相关的理化性质，如 pH、离子强度、溶出度、再分散性、复溶、粒径分布、聚合、多晶型、流变学等进行分析。提供自研产品与原研药品在处方开发过程中进行的质量特性对比研究结果，例如

有关物质等。如为口服固体制剂，需提供详细的自研产品与原研药品在不同溶出条件下的溶出曲线比较研究结果，推荐采用 f2 相似因子的比较方式。

### 3.2.P.2.3 生产工艺的开发

简述生产工艺的选择和优化过程，重点描述工艺研究的主要变更（包括批量、设备、工艺参数等的变化）及相关的支持性验证研究。

汇总研发过程中代表性批次（应包括但不限于临床研究批、中试放大批、生产现场检查批、工艺验证批等）的样品情况，包括：批号、生产时间及地点、批规模、用途（如用于稳定性试验，用于生物等效性试验等）、分析结果（例如有关物质、溶出度以及其他主要质量指标）。

示例如下：

表 xx：批分析汇总

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

### 3.2.P.2.4 包装材料/容器

#### (1) 包材类型、来源及相关证明文件：

表 xx：包材类型、来源及相关证明文件

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

注 1：关于包材类型，需写明结构材料、规格等。

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

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

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

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

提供包材的检验报告（可来自包材生产商或供应商）。

#### (2) 阐述包材的选择依据。

### (3) 对包材选择的支持性研究。

提供本品与直接接触药品的包装材料的相容性研究资料，包括相容性试验的内容、试验设计、考察指标、检测方法及方法学验证、样品制备方法、试验结果及对结果的分析等。相容性研究可以参考国内外相关指导原则进行。

#### 3.2.P.2.5 相容性

提供研究资料说明制剂和附带溶剂或者给药装置的相容性。

### 13.3 (3.2.P.3) 生产

#### 3.2.P.3.1 生产商

生产商的名称（全称）、地址、电话、传真以及生产场所的地址（具体到厂房/车间、生产线）、电话、传真等。

#### 3.2.P.3.2 批处方

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

表 xx：批处方组成

成分	用量	过量加入	执行标准
工艺中使用到并最终去除的溶剂			

### 3.2.P.3.3 生产工艺和工艺控制

(1) 工艺流程图：以单元操作为依据，提供完整、直观、简洁的工艺流程图，其中应涵盖工艺步骤，各物料的加入顺序，指出关键步骤以及进行中间体检测的环节。

(2) 工艺描述：以注册批为代表，按单元操作过程描述工艺（包括包装步骤），明确操作流程、工艺参数和范围。在描述各单元操作时，应结合不同剂型的特点关注各关键步骤与参数。如大输液品种的原辅料的预处理、直接接触药品的内包装材料等的清洗、灭菌、去热原等；原辅料的投料量（投料比），配液的方式、温度和时间，各环节溶液的 pH 值范围；活性炭的处理、用量，吸附时浓度、温度、搅拌或混合方式、速度和时间；初滤及精滤的滤材种类和孔径、过滤方式、滤液的温度与流速；中间体质控的检测项目及限度，药液允许的放置时间；灌装时药液的流速，压塞的压力；灭菌温度、灭菌时间和目标 F0 值。

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

(3) 主要的生产设备：如输液制剂生产中的灭菌柜型号、生产厂、关键技术参数；轧盖机类型、生产厂、关键技术参数；过滤滤器的种类和孔径；配液、灌装容器规格等。

(4) 提供拟定的大生产规模及依据。

### 3.2.P.3.4 关键步骤和中间体的控制

列出所有关键步骤及其工艺参数控制范围。提供研究结果支持关键

步骤确定的合理性以及工艺参数控制范围的合理性。

列出中间体的质量控制标准，包括项目、方法和限度，并提供必要的方法学验证资料。

### 3.2.P.3.5 工艺验证和评价

对无菌制剂和采用特殊工艺的制剂提供工艺验证资料，包括工艺验证方案和验证报告，工艺必须在预定的参数范围内进行。工艺验证内容包括：批号；批量；设备的选择和评估；工艺条件/工艺参数及工艺参数的可接受范围；分析方法；抽样方法及计划；工艺步骤的评估；可能影响产品质量的工艺步骤及可接受的操作范围等。研究中可采取挑战试验（参数接近可接受限度）验证工艺的可行性。

其余制剂可提交上述资料，也可在申报时仅提供工艺验证方案和批生产记录样稿，但应同时提交上市后对前三批商业生产批进行验证的承诺书。

验证方案、验证报告、批生产纪录等应有编号及版本号，且应由合适人员（例如 QA、QC、质量及生产负责人等）签署。

### 13.4 (3.2.P.4) 原辅料的控制

提供原辅料的来源、相关证明文件以及执行标准。

表 xx：原辅料的来源、相关证明文件以及执行标准

成分	生产商	批准文号	执行标准

工艺过程中溶剂的使用与去除			

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

如制剂生产商对原料药、辅料制定了内控标准，应分别提供制剂生产商的内控标准以及原料药/辅料生产商的质量标准。

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

### 13.5 (3.2.P.5) 制剂的质量控制

#### 3.2.P.5.1 质量标准

按下述表格方式提供质量标准。如具有放行标准和货架期标准，应分别进行说明。

表 xx：制剂的质量标准

检查项目	方法（列明方法编号）	放行标准限度	货架期标准限度
性状			
鉴别			
有关物质			
溶出度			
含量均匀度/装量差异			
残留溶剂			
水分			
粒度分布			
无菌			
细菌内毒素			
其他			
含量			

### 3.2.P.5.2 分析方法

列明质量标准中各项的检查方法。

### 3.2.P.5.3 分析方法的验证

按照《化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则》《化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》《化学药物杂质研究技术指导原则》《化学药物残留溶剂研究技术指导原则》以及现行版《中华人民共和国药典》附录中有关的指导原则提供方法学验证资料，逐项提

供，以表格形式整理验证结果，并提供相关验证数据和图谱。示例如下：

表 xx：有关物质方法学验证结果

项目	验证结果
专属性	辅料干扰情况； 已知杂质分离； 难分离物质的分离试验； 强制降解试验； .....
线性和范围	针对已知杂质进行
定量限、检测限	
准确度	针对已知杂质进行
精密度	重复性、中间精密度、重现性等
溶液稳定性	
耐用性	色谱系统耐用性、萃取（提取） 稳健性

#### 3.2.P.5.4 批检验报告

提供不少于三批样品的检验报告。

#### 3.2.P.5.5 杂质分析

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

表 xx：杂质情况分析

杂质名称	杂质结构	杂质来源	杂质控制限度	是否定入质量标准


对于最终质量标准中是否进行控制以及控制的限度，应提供依据。

### 3.2.P.5.6 质量标准制定依据

说明各项目设定的考虑，总结分析各检查方法选择以及限度确定的依据。

如果国内外药典已收载，一并进行比较。

与原研药品进行质量对比研究，提供相关研究资料及结果。

### 13.6 (3.2.P.6) 对照品

在药品研制过程中如果使用了药典对照品，应说明来源并提供说明书和批号。

在药品研制过程中如果使用了自制对照品，应提供详细的含量和纯度标定过程。

### 13.7 (3.2.P.7) 稳定性

#### 3.2.P.7.1 稳定性总结

总结所进行的稳定性研究的样品情况、考察条件、考察指标和考察结果，并提出贮存条件和有效期。示例如下：

##### (1) 试验样品

表 xx：样品情况

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

(2) 研究内容

表 xx：常规稳定性考察结果

项目		放置条件	考察时间	考察项目	分析方法 及其验证
影响因 素试验	高温				
	高湿				
	光照				
	其他				
	结论				

加速试验				
中间条件试验				
长期试验				
其他试验				
结论				

填表说明：

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

2) 稳定性研究内容包括影响因素试验、加速试验和长期试验，根据加速试验的结果，必要时应当增加中间条件试验。

如在  $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$  条件下进行长期试验，当加速试验 6 个月中任何时间点的质量发生了显著变化，则应进行中间条件试验，中间条件为  $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$ 。如长期试验的放置条件为  $30\pm 2^{\circ}\text{C}/65\pm 5\%\text{RH}$  的条件，则无需进行中间条件试验。样品的有效期和贮存条件将根据稳定性研究的情况综合确定。

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

3) “分析方法及其验证”项需说明采用的方法是否为已验证并列入质量标准的方法。如所用方法和质量标准中所列方法不同，或质量标准中未包括该项目，应在上表中明确方法验证资料在申报资料中的位置。

表 xx：使用中产品稳定性研究结果

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

### (3) 研究结论

表 xx：稳定性研究结论

内包材	
-----	--

贮藏条件	
有效期	
对说明书中相关内容的提示	

### 3.2.P.7.2 上市后的稳定性承诺和稳定性方案

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

提供后续稳定性研究方案。

### 3.2.P.7.3 稳定性数据

以表格形式提供稳定性研究的具体结果，并将稳定性研究中的相关图谱作为附件。

#### (1) 影响因素试验

表xx：影响因素试验

批号：（一批样品）

批量：

规格：

考察项目	限度要求	光照试验	高温试验	高湿试验
		1.2×10 <sup>6</sup> Lux·hr 、 200w·hr/m <sup>2</sup>	高于加速试验 温度10℃以上 (天)	75%或更高 (天)

性状									
单一杂质A									
单一杂质B									
总杂质									
含量									
其他项目									

(2) 加速试验

表xx: 加速试验

批号: 批量: 规格: 包装: 考察条件:

考察项目	限度要求	时间 (月)				
		0	1	2	3	6
性状						
单一杂质A						
单一杂质B						
总杂质						
含量						

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

(3) 长期试验

表xx: 长期试验

批号: 批量: 规格: 包装: 考察条件:

考察项目	限度要求	时间 (月)							
		0	3	6	9	12	18	24	36
	(低/高)								
性状									
杂质A									
杂质B									
总杂质									
含量									
其他项目									

(四) 非临床研究部分

1. 根据拟定的临床研究方案和临床研发计划, 参考相关指导原则, 确定所进行的非临床研究内容及完成的时间。

2. 非临床安全性评价研究必须在经过《药物非临床研究质量管理规范》(简称 GLP) 认证, 符合 GLP 要求的机构进行。

3. 对于临床预期连续用药 6 个月以上 (含 6 个月) 或治疗慢性复发性疾病而需经常间歇使用的药物, 均应提供致癌性试验或文献资料; 对于下列情况的药物, 需根据其适应症和作用特点等因素报送致癌试验或文献资料:

- (1) 新药或其代谢产物的结构与已知致癌物质的结构相似的；
  - (2) 在长期毒性试验中发现有细胞毒作用或者对某些脏器、组织细胞生长有异常促进作用的；
  - (3) 致突变试验结果为阳性的。
4. 作用于中枢神经系统的新药，如镇痛药、抑制药、兴奋药以及人体对其化学结构具有依赖性倾向的新药，应当报送药物依赖性试验资料。
5. 对于改良型新药，应根据其改良的具体情况合理设计研究项目，并在相关研究中增加原研药品对照，以提示其临床优势。

#### (五) 临床试验部分

27. 临床试验资料综述：是指国内外有关该品种临床试验数据或文献的综述，包括临床试验概述和临床试验总结两部分，参照《化学药物申报资料撰写格式和内容的技术指导原则（临床试验资料综述）》指南。

28. 临床试验计划及研究方案：临床试验计划及研究方案应对拟定的适应症、用法用量等临床试验的重要内容进行详细描述，并有所报送的研究资料支持。临床试验计划及研究方案应科学、完整，并有对与拟定试验的潜在风险和收益相关的非临床和临床资料进行的重要分析的综合性摘要。鼓励申请人提供的临床试验方案事先通过伦理委员会和科学委员会审查。

29. 数据管理计划：是指由临床试验的数据管理人员依据临床试验方案书写的一份详细、全面地规定并记录临床试验的数据管理任务的独立文件，内容包括人员角色、工作内容、操作规范等。

统计分析计划：是指包括试验涉及的全部统计学考虑的一份独立文件，应比试验方案中描述的分析要点具有更多技术细节，且具有实际的可操作性。

30. 临床研究者手册：是指所申请药物已有的临床试验资料和非临床试验资料的摘要汇编，目的是向研究者和参与试验的其他人员提供资料，帮助他们了解试验药物的特性和临床试验方案。研究者手册应当简明、客观。

32. 临床试验报告：是指国内外有关该品种的所有临床试验报告或文献。参照《化学药物临床试验报告的结构与内容技术指导原则》。

33. 临床试验数据库电子文件：是指经试验相关人员盲态审核后锁定的原始数据库及数据库所用变量代码的说明，以及统计分析中衍生新建的分析数据库及其所用变量代码的说明。包括原始数据库、衍生的分析数据库及其变量说明文件。

34. 数据管理报告：是指临床试验结束后，由临床试验的数据管理人员撰写的试验数据管理全过程的工作总结，是数据管理执行过程、操作规范及管理质量的重要呈现形式。

统计分析报告：是指根据统计分析计划，对试验数据进行统计分析后形成的总结报告。

### 三、申报资料撰写说明

(一) 本申报资料项目及要求适用于注册分类 1、2、3、5.1 类。对于注册分类 5 类的药品，也可以报送 ICH 规定的全套 CTD 资料，但“概要”部分应按照《申报资料项目》要求报送。

(二) 对于注册分类 3 类的药品, 申请人应根据对临床试验文献资料的评价情况, 结合现行法规要求, 提交临床研发计划和具体的临床试验方案。具有良好临床数据基础的, 临床试验要求相应较少; 临床试验数据基础薄弱或缺乏的, 应按照新药技术要求, 通过临床试验和/或非临床试验研究药物的有效性和安全性等。对于注册分类 3 类的口服固体制剂, 申请人在提交临床试验申请时, 应在临床试验报告中提交研究药物的生物等效性备案资料, 以及已经完成的生物等效性研究报告。

(三) 对于注册分类 5.1 类的药品, 药品说明书、起草说明及相关参考文献, 尚需提供生产国家或者地区药品管理机构核准的原文说明书, 在生产国家或者地区上市使用的说明书实样, 并附中文译本。包装、标签设计样稿需提供该药品在生产国家或者地区上市使用的包装、标签实样。药品说明书和标签必须符合国家食品药品监督管理局发布的相关管理规定。

应当报送该药品的全部非临床及临床试验的资料。全部申报资料应当使用中文并附原文, 其他文种的资料可附后作为参考。中文译文应当与原文内容一致。

药品标准的中文本, 必须符合中国国家药品标准的格式。

(四) 药学申报资料撰写说明。

1. 申请人需按照以上 CTD 格式整理、提交药学部分的研究资料和图谱。需注意基于不同申报阶段(临床、生产)的要求进行填写。申报资料的格式、目录及项目编号不能改变, 对应项目无相关信息或研究资

料，项目编号和名称也应保留，可在项下注明“无相关研究内容”或“不适用”。

2.除按照 CTD 格式整理、提交药学部分的研究资料和图谱外，还应基于不同申报阶段填写相应的主要研究信息汇总表。

注册分类 1 类申请临床试验：需填写化学药品 IND 申请（I、II 期临床）药学研究信息汇总表（附件 1），并提交电子版；

注册分类 1 类申请生产，注册分类 2、3、5.1 类申请临床试验与申请生产：同时填写化学药 CTD 格式主要研究信息汇总表（原料药：附件 2；制剂：附件 3），并提交电子版。

信息汇总表中的信息是基于申报资料的抽提，各项内容和数据应与申报资料保持一致，并在各项下注明所对应的申报资料的项目及页码。主要研究信息汇总表的格式、目录及项目编号不能改变。即使对应项目无相关信息或研究资料，项目编号和名称也应保留，可在项下注明“无相关研究内容”或“不适用”。对于以附件形式提交的资料，应在相应项下注明“详见附件（注明申报资料中的页码）”。

3.申报生产的品种应同时提交关键临床试验批次和生物等效性试验批次的批生产记录。批生产记录中需明确生产厂房/车间和生产线。

4.药品注册申报资料所附的色谱数据和图谱的纸面文件可参照原国家食品药品监督管理局药品审评中心发布的《药品研究色谱数据工作站

及色谱数据管理要求（一）》的相关内容准备，建议对每项申报资料所附图谱前面建立交叉索引表，说明图谱编号、申报资料中所在页码、图谱的试验内容。

用于准备药品注册申报资料的色谱数据的纸面文件应采用色谱数据工作站自动形成的输出文件形式，内容应包括如下相关信息：

（1）标明使用的色谱数据工作站，并保留色谱数据工作站固有的色谱图谱头信息，包括：实验者、试验内容、进样时间、运行时间等，进样时间（指 injection time）精确到秒，对于软件本身使用“acquired time”“作样时间”“试验时间”等含糊表述的，需说明是否就是进样时间。

（2）应带有存盘路径的数据文件名。这是原始性、追溯性的关键信息，文件夹和文件名的命名应合理、规范和便于图谱的整理查阅。

（3）色谱峰参数应有保留时间（保留到小数点后三位）、峰高、峰面积、定量结果、积分标记线、理论板数及其他系统适用性要求的参数等。

申报资料的色谱数据的纸面文件还应包括色谱数据的审计追踪信息（如色谱数据的修改删除记录及原因）。

（五）非临床与临床申报资料撰写说明：

注册分类 1、2、3、5.1 申请临床和申请生产时均需填写非临床研

究信息汇总表（附件 4）和临床研究信息汇总表（附件 5）,应包括已经开展的试验和/或文献信息，并提交电子版。

对于注册分类 2 的药品，非临床研究方面，申请人根据具体改良类型确定需要提交的研究项目，如果不需提交某项研究项目时则应在相应的研究项目下予以说明。

信息汇总表中的信息是基于申报资料的抽提，各项内容和数据应与申报资料保持一致，并在各项下注明所对应的申报资料的项目及页码。对于以附件形式提交的资料，应在相应项下注明“详见附件（注明申报资料中的页码）”。

附件 1

## 化学药品 IND 申请（I、II 期临床）药学研究信息汇总表

申请人：

表 1：基本信息

受理号	原料药受理号：  制剂受理号：
申请人	
化合物名称	申请名称（中、英文）或实验室代号  现名称是否经药典委员会核定：是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>
结构式	明晰化合物的立体构型
分子式	
分子量	
剂型及给药途径	备注：用于 I、II 期临床研究的暂定剂型
规格	备注：用于 I、II 期临床研究的暂定规格
临床研究信息	拟定的适应症。拟开展的临床研究项目，受试者人数和研究周期等。

表 2：原料药信息

原料药合	化学反应式中需标明反应条件、所用溶剂、试剂、催化
------	--------------------------

成化学反 应式、精 制方法及 现有试制 规模	剂等。  提供关键起始物料的生产商、合成工艺信息等。  说明拟定的临床批次制备地点。		
原料药关 键理化特 性	列出可能与制剂性能相关的原料药的晶型、溶解性、渗透性、粒度等理化特性。  如可能，请列明不同介质（如不同 pH）中的具体溶解度数据。		
原料药质 量控制	项目	方法	限度
		简述方法，如  HPLC	
对于涉及安全性的关键项目需列出具体的检查方法，例如有关物质、残留溶剂、I 类重金属检查等。			
关键批分 析数据	以附 1 形式提交关键研究批次（包括用于安全性研究、稳定性研究、临床研究等）的批分析数据。		

	另结合制剂的相关研究信息，以附 3 形式提交杂质谱分析结果。
原料药稳定性总结	提供稳定性研究概述，列明稳定性研究的批次、批号、考察条件、（已完成）考察时间、考察项目变化趋势以及初步结论。列明初步的包装贮存条件。

表 3：制剂信息

制剂处方组成、工艺描述及现有试制规模	列明制剂的处方组成，提供简要的工艺描述，对于无菌制剂需提供详细的灭菌/除菌工艺条件。  说明拟定的临床批次制备地点。		
制剂质量控制	项目	方法	限度
		简述分析方法， 例如 HPLC 法	
对于涉及安全性以及制剂学特性的关键项目需列出具体的检查方法，比如有关物质检查、溶出度/释放度检查			

	等。
关键批分析数据	需以附 2 形式提交关键研究批次（包括用于安全性研究、稳定性研究、临床研究等）的批分析数据。  另结合原料药的相关研究信息，以附 3 形式提交杂质谱分析结果。
制剂稳定性总结	提供稳定性研究概述，列明稳定性研究的批次、批号、考察条件、（已完成）考察时间、考察项目变化趋势以及初步结论。  临床需要进行配伍使用及有特殊使用要求的制剂需提供相关稳定性试验结果。  列明拟定的包装和贮存条件。

**说明：**对于申请Ⅱ期临床，如以上内容无变更，各项下注明同 I 期临床申请资料，如有变更应说明同 I 期临床申请资料的异同。

### 附 1：原料药批分析数据

批号	试制时间	试制地点	试制规模	采用工艺*	主要设备	用途	关键质量数据（比如有
----	------	------	------	-------	------	----	------------

							关物质*、含量、粒度、晶型等)

**附 2：制剂批分析数据**

批号	试制时间	试制地点	试制规模	采用处方、工艺*	主要设备	用途	关键质量数据（比如有关物质*、含量、溶出度等)

\* 如研究进程中，处方工艺发生变更，请依次编号，表格中填写编号，表格下方列明各编号代表的具体处方工艺。

\*对于有关物质数据的提供，已鉴定结构的杂质按单个已知杂质分别列出检测结果，未鉴定结构但固定出现的杂质按相对保留时间分别列出检测结果。

### 附 3：杂质谱分析

以表格形式列出已鉴定的杂质结构，说明其来源及相对保留时间，并结合工艺说明是否存在潜在的遗传毒性杂质。

杂质名称或代号	杂质结构	杂质来源	相对保留时间

如有潜在的遗传毒性杂质，应提供初步的控制策略。

## 附件 2

# 原料药 CTD 格式药学研究信息汇总表

### 2.3.S.1 基本信息

#### 2.3.S.1.1 药品名称

原料药的中英文通用名、化学名

#### 2.3.S.1.2 结构

原料药的结构式、分子式、分子量

#### 2.3.S.1.3 理化性质

原料药的主要物理和化学性质：性状(如外观，颜色，物理状态)；熔点或沸点；比旋度，溶解性，溶液 pH, 分配系数，解离常数，将用于制剂生产的物理形态（如多晶型、溶剂化物/或水合物），生物学活性等。

### 2.3.S.2 生产信息

#### 2.3.S.2.1 生产商

生产商的名称（一定要写全称）、地址以及生产场所的地址（具体到厂房/车间、生产线）。

#### 2.3.S.2.2 生产工艺和过程控制

(1) 工艺流程图：列出工艺流程图。详细内容参见申报资料 3.2.S.2.2（注明页码）。

(2) 工艺描述：按反应路线简述各步反应的反应类型（氧化、还

原、取代、缩合、烃化、酰化等)，各步反应的原料、试剂、溶剂和产物的名称，终产物的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。详细内容参见申报资料3.2.S.2.2（注明页码）。

(3) 生产设备：列表提供本品研究的主要生产设备的相关信息。详细参见申报资料 3.2.S.2.2（注明页码）。

(4) 大生产的拟定批量：kg (g) /批。

### 2.3.S.2.3 物料控制

列表提供生产用物料（如起始物料、反应试剂、溶剂、催化剂等）的质量控制信息（包括来源、质量标准等）。详细内容参见申报资料 3.2.S.2.3（注明页码）。

### 2.3.S.2.4 关键步骤和中间体的控制

列出所有关键步骤及其工艺参数控制范围。

关键步骤确定依据参见申报资料 3.2.S.2.4 或 3.2.S.2.6（注明页码）。

列表提供中间体的质量控制标准。详细内容参见申报资料 3.2.S.2.4（注明页码）。

### 2.3.S.2.5 工艺验证和评价

无菌原料药：工艺验证方案（编号：--，版本号：--）和验证报告（编号：--，版本号：--）参见申报资料 3.2.S.2.5（注明页码）。

其他原料药：工艺验证方案（编号：--，版本号：--）和验证报告（编号：--，版本号：--）参见申报资料 3.2.S.2.5（注明页码）；或

者，工艺验证方案（编号：--，版本号：--）和批生产记录（编号：--，版本号：--）样稿参见申报资料 3.2.S.2.5（注明页码），验证承诺书参见申报资料 3.2.S.2.5（注明页码）。

### 2.3.S.2.6 生产工艺的开发

简要说明工艺路线的选择依据（例如参考文献或自行设计），简要描述工艺开发过程中生产工艺的主要变化（包括批量、设备、工艺参数以及工艺路线等的变化）。详细信息参见申报资料 3.2.S.2.6（注明页码）。

提供工艺研究数据汇总表，示例如下：

表 1（注：依次编号，下同）：工艺研究数据汇总表

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

### 2.3.S.3. 特性鉴定

#### 2.3.S.3.1 结构和理化性质

##### (1) 结构确证

列出结构确证研究的主要方法（例如元素分析、IR、UV、NMR、MS 等）和结果。详细信息参见申报资料 3.2.S.3.1（注明页码）。

说明结构确证用样品的精制方法、纯度，对照品的来源及纯度。

## (2) 理化性质

详细信息参见申报资料 3.2.S.3.1（注明页码）。

多晶型的研究方法和结果：

溶剂化物/或水合物的研究方法和结果：

粒度检查方法和控制要求：

### 2.3.S.3.2 杂质

按下表列明已鉴定的杂质：

表 xx：杂质情况分析

杂质名称	杂质结构	杂质来源

详细信息参见申报资料 3.2.S.3.2（注明页码）。

结合起始原料和本品的制备工艺，简述原料药可能存在的遗传毒性杂质和研究结果。

### 2.3.S.4 原料药的控制

#### 2.3.S.4.1 质量标准

按下表方式提供质量标准（方法不必详细描述，可简述为 HPLC，或中国药典方法等）。质量标准详细信息参见申报资料 3.2.S.4.1（注明页码）。

表 xx: 质量标准

检查项目	方法	放行标准限度	货架期标准限度
外观			
溶液的颜色与澄 清度			
溶液的 pH			
鉴别			
有关物质			
残留溶剂			
水分			
重金属			
硫酸盐			
炽灼残渣			
粒度分布			
晶型			

其他			
含量			

#### 2.3.S.4.2 分析方法

列明各色谱方法的色谱条件：有关物质、残留溶剂、含量等。

分析方法详细信息参见申报资料 3.2.S.4.2（注明页码）。

#### 2.3.S.4.3 分析方法的验证

按检查方法逐项提供，以表格形式整理验证结果。示例如下：

表 xx：含量测定方法学验证总结

项目	验证结果
专属性	
线性和范围	
定量限	
准确度	
精密度	
溶液稳定性	
耐用性	

详细信息参见申报资料 3.2.S.4.3（注明页码）。

#### 2.3.S.4.4 批检验报告

三批样品（批号）的检验报告参见申报资料 3.2.S.4.4（注明页码）。

#### 2.3.S.4.5 质量标准制定依据

简述质量标准制定依据。详细内容参见申报资料 3.2.S.4.5（注明页码）。

如果国内外药典已收载，一并进行比较。

#### 2.3.S.5 对照品

药典对照品：来源、批号。

自制对照品：简述含量和纯度标定的方法及结果。

详细信息参见申报资料 3.2.S.5（注明页码）。

#### 2.3.S.6 包装材料和容器

表 xx：包装材料和容器

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

详细信息参见申报资料 3.2.S.6（注明页码）。

#### 2.3.S.7 稳定性

### 2.3.S.7.1 稳定性总结

表 xx: 样品情况

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

表 xx: 考察条件

试验条件	计划取样点	已完成的取样点

### 2.3.S.7.2 上市后稳定性承诺和稳定性方案

详细信息参见申报资料 3.2.S.7.2 (注明页码)。

拟定贮存条件和有效期:

### 2.3.S.7.3 稳定性数据

按以下列表简述研究结果, 详细信息参见申报资料 3.2.S.7.3 (注明页码)。

表 xx: 稳定性研究结果

考察项目	方法及限度 (要求)	试验结果
性状	目视观察, 应符合质量标准的规定	在 0—18 月考察期间, 各时间点均符合规定
有关物质	HPLC 法, 杂质 A 不得过 0.3%, 其他单一杂质不得过 0.1%, 总杂质不得过 0.8%	在 0—18 个月考察期间, 杂质 A 最大为 0.15%, 单一杂质最大为 0.08%, 总杂质最大为 0.4%, 未显示出明显的变化趋势
含量	HPLC 法, 不少于 98.0%	在 0—18 个月考察期间, 含量变化范围为 98.4% (最低值) 至 99.6% (最大值), 未显示出明显的变化趋势

## 制剂 CTD 格式药学研究信息汇总表

### 2.3.P.1 剂型及产品组成

(1) 说明具体的剂型，并以表格的方式列出单位剂量产品的处方组成，列明各成分在处方中的作用，执行的标准。如有过量加入的情况需给予说明。对于处方中用到但最终需去除的溶剂也应列出。

表 1 (注：依次编号，下同)：单位剂量产品的处方组成

成分	用量	过量加入	作用	执行标准
工艺中使用到并最终去除的溶剂				

(2) 如附带专用溶剂，参照上表格方式列出专用溶剂的处方。

(3) 说明产品所使用的包装材料及容器。

### 2.3.P.2 产品开发

简要说明产品开发目标，包括剂型、规格的选择依据。

#### 2.3.P.2.1 处方组成

##### 2.3.P.2.1.1 原料药

简述原料药和辅料的相容性试验结果。详细信息参见申报资料

3.2.P.2.1.1 (注明页码)。

简要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（如晶型、溶解性、粒度分布等）及其控制。

#### 2.3.P.2.1.2 辅料

简述辅料种类和用量选择的试验和/或文献依据。详细信息参见申报资料 3.2.P.2.1.2（注明页码）。

#### 2.3.P.2.2 制剂研究

##### 2.3.P.2.2.1 处方开发过程

处方的研究开发过程和确定依据参见申报资料 3.2.P.2.2.1（注明页码）。

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

表 xx：处方组成变化汇总

小试处方	中试处方	大生产处方	主要变化及原因	支持依据

过量投料：过量投料的必要性和合理性依据。

##### 2.3.P.2.2.2 制剂相关特性

简要对与制剂性能相关的理化性质，如 pH、离子强度、溶出度、再分散性、复溶、粒径分布、聚合、多晶型、流变学等进行分析。

提供自研产品与原研药品在处方开发过程中进行的质量特性对比研究结果，例如：

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

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

### 2.3.P.2.3 生产工艺的开发

生产工艺的选择和优化过程参见申报资料 3.2.P.2.3（注明页码）。

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

表 xx：生产工艺变化汇总

小试工艺	中试工艺	大生产工艺	主要变化	支持依据

汇总研发过程中代表性批次（应包括但不限于临床研究批、中试放大批、生产现场检查批、工艺验证批等）的样品情况，包括：批号、生产时间及地点、批规模、用途（如用于稳定性试验，用于生物等效性试

验等)、分析结果(例如有关物质、溶出度以及其他主要质量指标)。

示例如下:

表 xx: 批分析汇总

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

#### 2.3.P.2.4 包装材料/容器

表 xx: 包装材料/容器

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

详细信息参见申报资料 3.2.P.2.4 (注明页码)。

提供本品与包材相容性研究的小结, 包括相容性试验的内容、考察指标、检测方法、试验结果及对结果的分析等。

### 2.3.P.2.5 相容性

简述制剂和附带溶剂或者给药装置的相容性。详细信息参见申报资料 3.2.P.2.5 (注明页码)。

### 2.3.P.3 生产

#### 2.3.P.3.1 生产商

生产商的名称 (一定要写全称)、地址、电话、传真以及生产场所的地址 (具体到厂房/车间、生产线)、电话、传真等。

#### 2.3.P.3.2 批处方

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

表 xx: 生产规模产品的处方组成

成分	用量	过量加入	作用	执行标准
工艺中使用到并				

最终去除的溶剂				
---------	--	--	--	--

### 2.3.P.3.3 生产工艺和工艺控制

(1) 工艺流程图：列出工艺流程图。详细内容参见申报资料 3.2.P.3.3 (注明页码)。

(2) 工艺描述：按单元操作过程简述工艺（包括包装步骤），明确主要操作流程、工艺参数和范围。详细内容参见申报资料 3.2.P.3.3 (注明页码)。

(3) 主要的生产设备：列表提供本品研究的主要生产设备的相关信息。详细内容参见申报资料 3.2.P.3.3 (注明页码)。

(4) 大生产的拟定规模：制剂单位/批（口服制剂等）或灌装前的溶液体积/批（溶液剂、注射剂等）。

### 2.3.P.3.4 关键步骤和中间体的控制

列出所有关键步骤及其工艺参数控制范围。

关键步骤确定及工艺参数控制范围确定资料参见申报资料 3.2.P.3.4 (注明页码)。

列表提供中间体的质量控制标准。详细内容参见申报资料 3.2.P.3.4 (注明页码)。

### 2.3.P.3.5 工艺验证和评价

无菌制剂和采用特殊工艺的制剂：工艺验证方案（编号：--，版本号：--）和验证报告（编号：--，版本号：--），参见申报资料 3.2.P.3.5 (注明页码)。

其他制剂：工艺验证方案（编号：--，版本号：--）和验证报告（编号：--，版本号：--）参见申报资料 3.2.P.3.5（注明页码）；或者，工艺验证方案（编号：--，版本号：--）和批生产记录（编号：--，版本号：--）样稿参见申报资料 3.2.P.3.5（注明页码），验证承诺书参见申报资料 3.2.P.3.5（注明页码）。

#### 2.3.P.4 原辅料的控制

表 xx：原辅料控制相关信息

成分	生产商	批准文号	质量标准
工艺过程中溶剂的使用与去除			

## 2.3.P.5 制剂的质量控制

### 2.3.P.5.1 质量标准

按下述表格方式提供质量标准。如具有放行标准和货架期标准，应分别进行说明。质量标准详细信息参见申报资料 3.2.P.5.1（注明页码）。

表 xx：质量标准

检查项目	方法	放行标准限度	货架期标准限度
性状			
鉴别			
有关物质			
溶出度			
含量均匀度/装量差异			
残留溶剂			
水分			
粒度分布			
无菌			
细菌内毒素			
其他			

含量			

### 2.3.P.5.2 分析方法

列明各色谱方法的色谱条件：有关物质、残留溶剂、含量等。

列明溶出度检查的溶出条件、定量方法等。

分析方法详细信息参见申报资料 3.2.P.5.2（注明页码）。

### 2.3.P.5.3 分析方法的验证

以表格形式逐项总结验证结果。示例如下：

表 xx：有关物质方法学验证结果

项目	验证结果
专属性	辅料干扰情况；已知杂质分离；难分离物质的分离试验；强制降解试验；.....
线性和范围	针对已知杂质进行
定量限、检测限	
准确度	针对已知杂质进行
精密度	重复性、中间精密度、重现性等
溶液稳定性	
耐用性	色谱系统耐用性、萃取（提取）稳健性

详细信息参见申报资料 3.2.P.5.3（注明页码）。

#### 2.3.P.5.4 批检验报告

三批样品（批号）的检验报告参见申报资料 3.2.P.5.4（注明页码）。

#### 2.3.P.5.5 杂质分析

以列表的方式列明产品中可能含有的杂质。示例如下：

表 xx：杂质情况分析

杂质名称	杂质结构	杂质来源	杂质控制限度	是否定入质量标准

详细信息参见申报资料 3.2.P.5.5（注明页码）。

#### 2.3.P.5.6 质量标准制定依据

简述质量标准制定依据，详细内容参见申报资料 3.2.P.5.6（注明页码）。

与原研药品进行质量对比研究，提供相关研究结果。

如果国内外药典已收载，一并进行比较。

#### 2.3.P.6 对照品

药典对照品：来源、批号。

自制对照品：简述含量和纯度标定的方法及结果。

### 2.3.P.7 稳定性

#### 2.3.P.7.1 稳定性总结

##### (1) 试验样品

表 xx: 试验样品

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

##### (2) 研究内容

表 xx: 常规稳定性考察结果

项目		放置条件	已完成的考察时间 (计划考察时间)
影响因素试验	高温		
	高湿		
	光照		

	其他		
加速试验			
中间条件试验			
长期试验			
其他试验			

表 xx: 使用中产品稳定性研究结果

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

### 2.3.P.7.2 上市后的稳定性承诺和稳定性方案

详细信息参见申报资料 3.2.P.7.2 (注明页码)。

基于目前稳定性研究结果, 拟定包装材料、贮藏条件和有效期如下:

表 xx: 拟定的包装材料、贮藏条件和有效期

拟定内包材	
拟定贮藏条件	
拟定有效期	
对说明书中相关内容的提示	

### 2.3.P.7.3 稳定性数据

按以下列表简述研究结果，详细信息参见申报资料 3.2.P.7.2（注明页码）。

表 xx：稳定性研究结果

考察项目	方法及限度（要求）	试验结果
性状	目视观察，应符合质量标准的规定	在 0—18 月考察期间，各时间点均符合规定
有关物质	HPLC 法，杂质 A 不得过 0.3%，其他单一杂质不得过 0.1%，总杂质不得过 0.8%	在 0—18 个月考察期间，杂质 A 最大为 0.15%，单一杂质最大为 0.08%，总杂质最大为 0.4%，未显示出明显的变化趋势
溶出度	45min 不低于 80%	在 0—18 个月考察期间，各时间点均符合规定，未显示出

		明显的变化趋势
含量	HPLC 法, 95.0% ~ 105.0%	在 0—18 个月考察期间, 含量变化范围为 99.8% (最低值) 至 101.2% (最大值), 未显示出明显的变化趋势

附件 4

## 非临床研究信息汇总表

1. 全部试验项目的列表

表1 (注: 依次编号, 下同) : 全部试验项目的列表

研究 编号	研究项目	研究机构、项目 负责人、GLP情 况说明	受试物情况说明 批号, 纯度等
药理学	体外: 1 2 3.....		
	体内 1 2 3.....		
药代动 力学	同上		
安全性	同上		

## 2. 药理学研究及文献资料

表xx：体外试验

样品批号：

配制情况：

研究项目名称	试验系统	药物 浓度	观察指标 试验结果 (按浓度分类)

表xx：体内试验

样品批号：

配制情况：

研究项目名称	试验系统	给药 剂量	观察指标 试验结果 (按剂量
--------	------	----------	-------------------

			分类)

### 3. 药代动力学

表xx：药代动力学试验

样品批号：

配制情况：

研究类型	试验系统	给药方法	剂量	主要结果
吸收				
蛋白结合				
分布				
代谢				
排泄				

具体试验主要结果以表格和/或图给出。

### 4. 毒理试验及文献资料

表xx：毒理试验基本情况

动物种属/试验系统	给药途径	给药时间	剂量 (mg/kg)	研究编号
安全药理学				
单次给药毒性试验				
重复给药毒性试验				
.....				

表xx：安全药理学

所用试验药物的批号和处方详细内容：

研究项目或编号	动物	剂量 (mg/kg)/途径	时间	主要结果

表xx：单次给药毒性试验

所用试验药物的批号和处方详细内容：

研究项目或编号	动物	剂量 (mg/kg)/ 途径	时间	主要结果

表xx：重复给药毒性试验

所用试验药物的批号和处方详细内容：

研究项目或编号	动物	剂量 (mg/kg)/ 途径	时间	主要结果

毒代研究信息同药代信息内容表格描述方法同上。

表xx：遗传毒性

所用试验药物的批号和处方详细内容

研究项目或编号	试验系统	剂量 (mg/kg)/ 途径	时间	主要结果

表xx：生殖毒性

所用试验药物的批号和处方详细内容：

研究项目或编号	试验系统	剂量 (mg/kg)/ 途径	时间	主要结果

.....

5. 非临床研究总结：

表xx：动物和人体剂量及暴露量的比较

试验名称	剂量	相应剂量下动物血中 暴露量	安全窗
人体首次剂量：			

文字描述人体首次剂量确定的依据及推算过程。

## 临床研究信息汇总表

采用列表形式，总结用于本次申请的所有临床试验数据。

数据主要为申请人开展的临床试验，同时也包括在境外开展的临床试验文献。按临床药理学、用于有效性评价数据和用于安全性评价数据分类总结呈现，并请申请人就获益与风险进行自我评估。

1.临床药理学：包括作用机制、药代动力学、药效动力学、药物暴露/效应关系以支持被研究人群中的剂量选择和剂量调整。

(1) 作用机制：简要总结在人体上获得的作用机制的信息，包括在细胞水平、受体、细胞膜、器官靶标以及整个机体。

(2) 药代动力学 (PK)：简要总结 PK 特征，包括：药物暴露（最大浓度和最小浓度以及曲线下面积）、半衰期、剂量比例、处置和吸收、分布、代谢、排泄 (ADME)。其他可能影响药物安全性特征的信息，包括药物-人群关系、药物-疾病关系、药物-药物关系都应在此加以描述。

(3) 药效学 (PD)：重点关注自己对于那些代表安全性顾虑的重要的已知 PD 终点（例如 QT 间期延长）和 PK/PD 的关系。

2.有效性评价数据：

列出所有用于有效性评价的临床试验。

简要描述与有效性相关的关键性临床试验（包括主要终点和重要的次要终点）；简要描述有效性临床试验关键问题，如终点选择、对照选择、盲法、临床试验实施、统计分析；有效性评价结论，首先要呈现如主要疗效终点分析等最为重要的信息，其次是次要疗效终点或其他影响审评决策的重要终点；在现有治疗手段中该药物的治疗定位，包括与其他治疗药物在临床试验中的比较结果。

### 3.安全性评价数据：

列出所有用于有效性评价的临床试验。

首先，对安全性评价资料是否充分作出总结判断。

然后，主要按以下逻辑层次进行呈现：

(1) 按照严重程度列出主要安全性结果，包括死亡、严重不良事件、重要不良事件、脱落/或停药、与申报药物相关的主要安全性问题等。

(2) 按发生频率列出安全性结果，包括常见的不良事件、某些较少见的不良事件、生命体征、实验室数据异常、心电图（ECG）异常对于一个完整的安全性评价也很重要。

(3) 列出特殊安全性结果，如免疫原性、剂量依赖性、时间依赖性、药物相互作用。对于药物在人类致癌性、生殖和怀孕、过量用药、潜在的药物滥用、戒断和反跳以及在儿童生长等方面的发展方面的安全性结果上的作用。

### 4.获益与风险评估

对于临床试验申请，申请人应基于方案评估现有风险控制措施能否

控制受试者风险。对于新药上市申请，申请人应基于申报适应症就安全性和疗效的结果进行严谨评价和权衡，同时在进行决策时尚有两项其他考虑：一是上市后研究，包括上市后要求和上市后承诺，前者为监管机构要求，后者为申报者自我要求。二是上市后风险控制。

## 第二部分

### 注册分类 4、5.2 类申报资料要求(试行)

#### 一、申报资料项目

##### (一) 概要

- 1.药品名称。
- 2.证明性文件。
  - 2.1 注册分类 4 类证明性文件
  - 2.2 注册分类 5.2 类证明性文件
- 3.立题目的与依据。
- 4.自评估报告。
- 5.上市许可人信息。
- 6.原研药品信息。
- 7.药品说明书、起草说明及相关参考文献。
- 8.包装、标签设计样稿。

##### (二) 原料药

9. (2.3.S,注:括号内为 CTD 格式的编号, 以下同) 原料药药学研究信息汇总表。

10. (3.2.S) 原料药药学申报资料。
  - 10.1. (3.2.S.1) 基本信息
  - 10.2. (3.2.S.2) 生产信息
  - 10.3. (3.2.S.3) 特性鉴定

10.4. (3.2.S.4) 原料药的质量控制

10.5. (3.2.S.5) 对照品

10.6. (3.2.S.6) 包装材料和容器

10.7. (3.2.S.7) 稳定性

### (三) 制剂

11. (2.3.P) 制剂药学研究信息汇总表。

12. (3.2.P) 制剂药学申报资料。

12.1. (3.2.P.1) 剂型及产品组成

12.2. (3.2.P.2) 产品开发

12.3. (3.2.P.3) 生产信息

12.4. (3.2.P.4) 原辅料的控制

12.5. (3.2.P.5) 制剂的质量控制

12.6. (3.2.P.6) 对照品

12.7. (3.2.P.7) 稳定性

13. (2.4.P) 制剂非临床研究信息汇总表。

14. 制剂非临床研究申报资料。

14.1. (4.2.2) 药代动力学

14.2. (4.2.3) 毒理学

15. (2.5.P.) 制剂临床试验信息汇总表。

16. 制剂临床试验申报资料。

16.1. (5.2) 临床试验项目汇总表

16.2. (5.3) 生物等效性试验报告

16.2.1. (5.3.1.2.1) 空腹生物等效性试验报告

16.2.2. (5.3.1.2.2) 餐后生物等效性试验报告

16.2.3.(5.3.1.4) 方法学验证及生物样品分析报告

16.3. (5.3.5.4) 其他临床试验报告

16.4. (5.4) 参考文献

## 二、申报资料项目说明

### (一) 概要部分

1.药品名称：包括通用名、化学名、英文名、汉语拼音，并注明其化学结构式、分子量、分子式等。新制定的名称，应当说明命名依据。

2.证明性文件：

#### 2.1 注册分类 4 类证明性文件

(1) 申请人机构合法登记证明文件（营业执照等）、《药品生产许可证》及变更记录页、《药品生产质量管理规范》认证证书复印件，申请生产时应当提供样品制备车间的《药品生产质量管理规范》认证证书复印件。

(2) 申请的药物或者使用的处方、工艺、用途等专利情况及其权属状态说明，以及对他人的专利不构成侵权的声明。

(3) 麻醉药品、精神药品和放射性药品需提供研制立项批复文件复印件。

(4) 完成临床试验后申报生产时应当提供 BE 试验备案号或《药物临床试验批件》等复印件。

(5) 申请制剂的，应提供原料药的合法来源证明文件，包括原料

药的批准证明文件、药品标准、检验报告、原料药生产企业的营业执照、《药品生产许可证》、《药品生产质量管理规范》认证证书、销售发票、供货协议等的复印件。应提供辅料的合法来源证明文件，包括辅料的批准证明文件、标准、检验报告、辅料生产企业的营业执照、《药品生产许可证》、销售发票、供货协议等的复印件。

(6) 直接接触药品的包装材料和容器的《药品包装材料和容器注册证》或者《进口包装材料和容器注册证》复印件。

## 2.2 注册分类 5.2 类证明性文件：

(1) 生产国家或者地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件、公证文书及其中文译本。申请人提供的国家或者地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件，应当符合世界卫生组织推荐的统一格式。其他格式的文件，必须经所在国公证机构公证及驻所在国中国使领馆认证。

(2) 由境外制药厂商常驻中国代表机构办理注册事务的，应当提供《外国企业常驻中国代表机构登记证》复印件。

境外制药厂商委托中国代理机构代理申报的，应当提供委托文书、公证文书及其中文译本，以及中国代理机构的《营业执照》复印件。

(3) 申请的药物或者使用的处方、工艺等专利情况及其权属状态说明，以及对他人的专利不构成侵权的声明。

(4) 在一地完成制剂生产由另一地完成包装的，应当提供制剂厂或包装厂所在国家或地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药

品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件。

(5) 未在生产国家或者地区获准上市销售的，可以提供持证商总部所在国或者地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件。提供持证商总部所在国或者地区以外的其他国家或者地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件的，经国家食品药品监督管理局认可。

(6) 原料药可提供生产国家或者地区药品管理机构出具的允许该原料药上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件。也可提供欧洲药典适用性证明文件（CEP, Certificate of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopeia）与附件，或者该原料药主控系统文件（DMF, Drug Master File）的文件号以及采用该原料药的制剂已在海外获准上市的证明文件及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件。

(7) 对于生产国家或地区按食品管理的原料药或者制剂，应提供该国家或地区药品管理机构出具的该生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件，或有关机构出具的该生产企业符合 ISO 9000 质量管理体系的证明文件，和该国家或者地区有关管理机构允许该品种上市销售的证明文件

3.立题目的与依据：包括国内外有关该品研发、上市销售现状及相关文献资料或者生产、使用情况，制剂研究合理性和临床使用必需性的综述。

4. 自评估报告：申请人应从原研药品是否为境内外首个获准上市，且具有完整和充分的安全性、有效性数据作为上市依据、申报的仿制产品处方工艺的合理性与大生产可行性、质量的可控性与稳定性等方面对所申报品种进行综合评价，判断能否支持拟申请的临床试验或上市申请。申请人应建立科学委员会，对品种研发过程及结果、申报资料等进行全面审核，保障数据的科学性、完整性和真实性。申请人应一并提交对研究资料的自查报告。

5.上市许可人信息：

5.1 资质证明性文件。

(1) 药品生产企业、药品研发机构应当提交合法登记证明文件（营业执照等）复印件。

(2) 科研人员应当提交居民身份证复印件、个人信用报告、工作简历（包含教育背景、药品研发工作经历等信息）以及诚信承诺书。

5.2 药品质量安全责任承担能力相关文件。

(1) 科研人员申请临床试验的，应当提交药物临床试验风险责任承诺书，承诺临床试验开展前，向其所在地省级药品监督管理部门提交与担保人签订的担保协议或者与保险机构签订的保险合同。

(2) 药品研发机构或科研人员申请成为持有人的，应当提交药品质量安全责任承诺书，承诺药品上市销售前向持有人所在地省级药品监督管理部门提交与担保人签订的担保协议或者与保险机构签订的保险合同；对于注射剂类药品，应当承诺药品上市销售前提交保险合同。

6. 原研药品信息：根据《化学药品注册分类改革工作方案》（国家食品药品监督管理总局公告 2016 年第 51 号），原研药品为“境内外首个获准上市，且具有完整和充分的安全性、有效性数据作为上市依据的药品”。应按照下表及要求提交原研药品信息。

表 1: 原研药品信息表

药品通用名称			
英文名称		商品名	
剂型		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		
	首次批准进口的时间		
	注册标准号		
对照用原研药品：			
产品批号			
产品效期			
贮存条件			

数量	
备注	

以附件形式提供以下资料以及其他必要的资料：合法来源证明（购货发票、赠送证明等），实物照片、说明书等。

## （二）原料药部分

### 9. (2.3.S) 药学研究信息汇总表

按照规定的格式和撰写要求（附件 1）提原料药药学研究的主要信息综述资料，并提供电子版。

### 10. (3.2.S) 原料药药学申报资料

#### 10.1. (3.2.S.1) 基本信息

##### 3.2.S.1.1 药品名称

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

##### 3.2.S.1.2 结构

提供原料药的结构式、分子式、分子量，如有立体结构和多晶型现象应特别说明，原料药的结构（包括立体结构）应与中国药典或上市产品收录的保持一致。

##### 3.2.S.1.3 理化性质

提供文献（一般来源于药典和默克索引等）收录的原料药的物理和化学性质，具体包括如下信息：性状(如外观、颜色、物理状态)、熔点或沸点、比旋度、溶解性、溶液 pH、分配系数、解离常数、晶型等。

如有可靠数据来源，对用于固体制剂的原料药，应尽量明确其 BCS 分类。

#### 10.2. (3.2.S.2) 生产信息

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

##### 3.2.S.2.1 生产商

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

##### 3.2.S.2.2 生产工艺和过程控制

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

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

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

(3) 生产设备：列表提供本品实际生产线的主要生产设备的相关信息，如型号、材质、操作原理、正常的批量范围、生产厂、用于的反

应步骤等，并说明与现有最大的生产批量的匹配性。如现有最大的生产批量所用主要生产设备和实际生产线的不一致，应提供相应的放大研究的试验和文献依据，以证明在实际生产线上能按照空白的批生产记录上的工艺稳定地生产出合格的原料药。

(4) 说明大生产的拟定批量范围。如拟定的大生产的批量范围超出了目前生产的最大批量，应提供充分的放大研究的依据。

### 3.2.S.2.3 物料控制

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

表 1（注：依次编号，下同）：物料控制信息

物料名称	质量标准	生产商	使用步骤

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

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

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

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

对外购的关键起始原料应制定供应商审计计划，并提供审计报告。

#### 3.2.S.2.4 关键步骤和中间体的控制

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

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

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

#### 3.2.S.2.5 工艺验证和评价

对无菌原料药应提供无菌工艺步骤的规范的工艺验证报告（编号：--，版本号：--），该验证应在本品的实际生产线进行。

对于无菌原料药的非无菌工艺步骤和其他原料药可仅提供工艺验证方案（编号：--，版本号：--），但应同时提交上市后对前三批商业生产批进行验证的承诺书。

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

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

#### 3.2.S.2.6 生产工艺的开发

提供工艺路线的选择依据（包括文献依据和/或理论依据）。

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

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

可列表表述，示例如下：

表 xx：工艺开发过程中生产工艺的主要变化汇总表

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

提供工艺研究数据汇总表，示例如下：

表 xx：工艺研究数据汇总表

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

注 1:说明生产该批次的目的和样品用途, 例如工艺验证/稳定性研究;

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

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

### 10.3. (3.2.S.3.) 特性鉴定

#### 3.2.S.3.1 结构和理化性质

##### (1) 结构确证

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

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

如可能含有立体结构、结晶水/结晶溶剂，也应采用合适的分析手段予以确证。

## (2) 理化性质

提供本品的主要理化性质实测数据与文献数据的比较表。

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

### 3.2.S.3.2 杂质谱分析

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

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

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

杂质谱分析结果可列表如下：

表 xx：杂质谱分析

杂质名称	杂质结构	杂质来源	是否订入质量标准

#### 10.4. (3.2.S.4) 原料药的质量控制

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

##### 3.2.S.4.1 质量标准

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

表 xx：质量标准比较

检查项目	放行标准	货架期标准	ChP	BP	USP	其他
外观						
鉴别						

有关物质						
残留溶剂						
水分						
重金属						
硫酸盐						
炽灼残渣						
粒度分布						
晶型						
...						
含量						

### 3.2.S.4.2 分析方法

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

表 xx：有关物质方法比较

	申报标准	ChP	BP	USP	其他
方法					
液相条件					

限度					
----	--	--	--	--	--

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

### 3.2.S.4.3 分析方法的验证

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

表 xx：含量测定方法学验证总结

项目	可接受标准	验证结果
专属性	分离度不得小于 2.0，主峰的纯度因子应大于 980	
线性和范围		
定量限		
准确度	各浓度下的平均回收率均应在 98.0%—102.0%之间，9 个回收率数据的相对标准差（RSD）应不大于 2.0%。	
精密度	相对标准差应不大于 2.0%。	
溶液稳定性		

耐用性	主峰的拖尾因子不得大于 2.0，主峰与杂质峰必须达到基线分离；各条件下的含量数据（n=6）的相对标准差应不大于 2.0%。	
-----	---	--

#### 3.2.S.4.4 批检验报告

提供不少于三批连续生产的验证批或生产批样品的检验报告。

#### 3.2.S.4.5 质量标准制定依据

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

提供三批本品与多批已上市原料药（如可能，应为原研发厂生产的原料药）的质量对比研究的资料及结果，以充分证明仿制品的质量与已上市原研发厂产品的质量是一致的。示例如下：

表 xx：与原研产品质量对比研究的结果

样品 项目		原研产品		自制品		
		批号 1	批号 2	批号 1	批号 2	批号 3
性 状	外观					
	溶解度					
	熔点					

	.....					
检   查	酸碱度					
	有关物质					
	重金属					
	炽灼残渣					
	.....					
含量						

提供三批本品与多批已上市原研发厂生产的原料药<sup>[注]</sup>、多批已上市原料药杂质谱比较研究的数据。可列表比较，示例如下：

表 xx：与已上市产品杂质谱对比研究的结果

样品  杂质  (含量)		已上市原研发厂的 原料药		已上市原料药		自制品		
		批号 1	批号 2	批号 1	批号 2	批号 1	批号 2	批号 3
已知 杂质	杂质 A							
	杂质 B							
	杂质 C							
	.....							
其他单个杂质								
总杂质								

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

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

#### 10.5. (3.2.S.5) 对照品

提供研究过程中使用的所有对照品（包括主成分对照品和杂质对照品）的相关资料。

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

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

#### 10.6. (3.2.S.6) 包装材料和容器

##### (1) 包材类型、来源及相关证明文件：

表 xx：包材类型、来源及相关证明文件

项目	包装容器
----	------

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

**注：**关于包材类型，需写明结构材料、规格等。

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

提供包材的批准证明文件及检验报告（可来自包材生产商或供应商）。

(2) 阐述包材的选择依据。

(3) 提供针对所选用包材进行的支持性研究的相关资料。

### 10.7. (3.2.S.7) 稳定性

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

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

#### 3.2.S.7.1 稳定性总结

### (1) 试验样品

稳定性试验用样品应具有代表性，且至少应为中试规模及以上批次的样品。

表 xx：稳定性试验用样品的相关信息

批号			
生产日期			
生产地点			
批 量			
内包装材料			

### (2) 研究内容

表 xx：常规稳定性考察结果

项目		放置条件	考察时间	考察项目	分析方法及其验证
影响因素试验	高温				
	高湿				
	光照				
	其他				

	结论			
加速试验				
中间条件试验				
长期试验				
其他试验				
结论				

填表说明：

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

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

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

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

### (3) 研究结论

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

表 xx：稳定性的比较

	本品	原研产品	药典
内包材			
贮藏条件			
有效期			

#### 3.2.S.7.2 上市后稳定性承诺和稳定性方案

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

提供后续的稳定性研究方案。

### 3.2.S.7.3 稳定性数据

详细提供稳定性考察的相关资料（包括样品的全检报告复印件、加速与长期留样时样品放置的具体地点及恒温柜编号、各时间点质量考察用样品的具体数量等），并以表格形式提供稳定性研究的具体结果，稳定性研究中的相关图谱可作为附件。色谱数据和图谱提交要求参见制剂的附件（色谱数据和图谱提交要求）。

#### (1) 影响因素试验（一批样品）

表 xx：影响因素试验结果

批号：

考察项目	限度要求	光照试验			高温试验			高湿试验		
		4500Lux (天)			60°C (天)			90%RH (天)		
		0	5	10	0	5	10	0	5	10
性状										
单一杂质A										
单一杂质B										
总杂质										
含量										
其他项目										

#### (2) 加速试验（三批样品）

表 xx：加速试验结果

样品批号	20151002					
试验开始日期	2015年10月15日					
留样地点	X市X街道X药厂中心实验室2号加速试验用恒温柜					
考察项目	限度要求	时间(月)				
		0	1	2	3	6
性状						
单一杂质A						
单一杂质B						
单个未知杂质						
总杂质						
含量						
其他项目						

### (3) 长期试验 (三批样品)

表 xx: 长期试验结果

样品批号	20151003								
试验开始日期	2015年10月18日								
留样地点	X市X街道X药厂中心实验室6号长期留样试验用恒温柜								
考察项目	限度要求	时间(月)							
		0	3	6	9	12	18	24	36
性状									

单一杂质A									
单一杂质B									
单个未知杂质									
总杂质									
含量									
其他项目									

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

### （三）制剂部分

#### 11. (2.3.P) 制剂药学研究信息汇总表

按照规定的格式和撰写要求（附件 2）提供制剂药学研究的主要信息综述资料，并提供电子版。

#### 12.1. (3.2.P.1) 剂型及产品组成

(1) 说明具体的剂型，并以表格的方式列出单位剂量产品的处方组成，列明各成分在处方中的作用，执行的标准。如有过量加入的情况需给予说明。对于处方中用到但最终需去除的溶剂也应列出。

表 1（注：表格依次编号，下同）：处方

成分	用量	过量加入	作用	执行标准
工艺中使用到并最终去除的溶剂				

(2) 如附带专用溶剂，参照以上表格方式列出专用溶剂的处方。

(3) 说明产品所使用的包装材料及容器。

## 12.2. (3.2.P.2) 产品开发

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

### 3.2.P.2.1 处方组成

#### 3.2.P.2.1.1 原料药

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

#### 3.2.P.2.1.2 辅料

说明辅料是否适合所用的给药途径结合辅料在处方中的作用分析辅料的哪些性质会影响制剂特性，提供相关的研究资料与文献。

### 3.2.P.2.2 制剂研究

### 3.2.P.2.2.1 处方开发过程

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

如生产中存在过量投料的问题，应提供过量投料的必要性和合理性的相关研究资料。

### 3.2.P.2.2.2 制剂相关特性

对与制剂性能相关的理化性质，如 pH、离子强度、溶出度、再分散性、复溶、粒径分布、聚合、多晶型、流变学等进行分析。提供自研产品与原研药品的理化性质、质量特性对比研究结果，例如有关物质等。如为口服固体制剂，需提供详细的自研产品与原研药在不同溶出条件下的溶出曲线比较研究结果，推荐采用  $f_2$  相似因子的比较方式。如为手性药物，详细提供光学纯度和构型稳定性的研究控制情况。

### 3.2.P.2.3 生产工艺的开发

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

产一致，已生产的批数与各批产品的质量均能反映出工艺具备一定的重现性，进而证明该申报工艺的合理性与大生产的可行性。

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

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

表 xx：批分析汇总

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

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

### 3.2.P.2.4 包装材料/容器

#### (1) 包材类型、来源及相关证明文件：

表 xx: 包材类型、来源及相关证明文件

项目	包装容器	配件注 2
包材类型注 1		
包材生产商		
包材注册证号		
包材注册证有效期		
包材质量标准编号		

注 1: 关于包材类型, 需写明结构材料、规格等。

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

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

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

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

提供包材的检验报告 (可来自包材生产商或供应商)。

## (2) 阐述包材的选择依据

说明原研药所使用的内包材, 并说明本品的内包材是否与原研药一致, 如不一致, 应提供充分的试验与文献依据。

### (3) 对包材选择的支持性研究

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

#### 3.2.P.2.5 相容性

提供详细的研究资料，说明制剂和附带溶剂或者给药装置的相容性。

### 12.3. (3.2.P.3) 生产信息

#### 3.2. P.3.1 生产商

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

#### 3.2.P.3.2 批处方

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

表 xx：典型生产批的处方

成分	用量	过量加入	执行标准

工艺中使用到并最终去除的溶剂			

### 3.2.P.3.3 生产工艺和工艺控制

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

(2) 工艺描述：以目前生产的最大批量为例，按单元操作过程描述工艺（包括包装步骤），明确操作流程、工艺参数和范围。在描述各单元操作时，应结合不同剂型的特点关注各关键步骤与参数。如大输液品种的原辅料的预处理、直接接触药品的内包装材料等的清洗、灭菌、去热原等；原辅料的投料量（投料比），配液的方式、温度和时间，各环节溶液的 pH 值范围；活性炭的处理、用量，吸附时浓度、温度、搅拌或混合方式、速度和时间；初滤及精滤的滤材种类和孔径、过滤方式、滤液的温度与流速；中间体质控的检测项目及限度，药液允许的放置时间；灌装时药液的流速，压塞的压力；灭菌温度、灭菌时间和目标 F0 值。

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

(3) 主要的生产设备：列表提供本品实际生产线的主要生产设备的相关信息，如型号、操作原理、规格、正常的批量范围、生产厂、用

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

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

#### 3.2.P.3.4 关键步骤和中间体的控制

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

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

#### 3.2.P.3.5 工艺验证和评价

提供无菌工艺步骤的工艺验证报告（编号：--，版本号：--），工艺必须在预定的参数范围内进行。工艺验证内容包括：批号；批量；设备的选择和评估；工艺条件/工艺参数及工艺参数的可接受范围；分析

方法；抽样方法及计划；工艺步骤的评估；可能影响产品质量的工艺步骤及可接受的操作范围、关键工艺步骤和工艺参数的确认等。

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

所有制剂均应提供空白的批生产记录样稿。该样稿应是针对本品的实际生产线按照申报的工艺进行的操作规程，应与今后正常生产本品的 SOP 保持一致。验证方案、验证报告、空白的批生产纪录等应有编号及版本号，且应由合适人员（例如 QA、QC、质量及生产负责人等）共同签署。

#### 3.2.P.3.6 临床试验/BE 试验样品的生产情况

提供临床试验/BE 试验样品的批生产记录和自检报告的复印件，包括相应的图谱。

#### 12.4. (3.2.P.4) 原辅料的控制

提供原辅料的来源、相关证明文件以及执行标准。

表 xx：原辅料的信息

成分	生产商	批准文号	执行标准


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

如制剂生产商对原料药、辅料制定了内控标准，应分别提供制剂生产商的内控标准以及原料药/辅料生产商的质量标准。

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

提供是否有BSE/TSE风险的声明。

### 12.5. (3.2.P.5) 制剂的质量控制

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

#### 3.2.P.5.1 质量标准

按下表提供质量标准的分析方法与限度（方法不必详细描述，可简述为 HPLC，或中国药典方法等），并与其他药典标准（如，BP、

USP、EP 等) 进行比较。如具有放行标准和货架期标准, 应分别进行说明。

表 xx: 质量标准比较

检查项目	方法	放行标准	货架期标准	ChP2015	BP2015	USP
性状						
鉴别						
降解产物						
溶出度						
含量均匀度 /装量差异						
残留溶剂						
水分						
粒度分布						
无菌						
细菌内毒素						
其他						
含量						

### 3.2.P.5.2 分析方法

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

### 3.2.P.5.3 分析方法的验证

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

表 xx：有关物质检查方法——HPLC 法的建立

	检测条件	确定依据
色谱柱		
流动相		
波长		
检测时间		
已知杂质的控制方法		
...		

表 xx：有关物质方法学验证结果

项目	可接受标准	验证结果
专属性		辅料干扰情况；已知杂质分离；难分离物质

		对分离试验；强制降解试验； .....
线性和范围		应针对各特定杂质和主成分进行验证
定量限、检测限		应针对各特定杂质和主成分进行验证。如 杂质 A 的定量限为 3ng，杂质 A 的检测限为 1ng； 杂质 B 的定量限为 6ng，杂质 B 的检测限为 2ng； ...
准确度		应针对各特定杂质进行验证
已知杂质控制方法		外标法、加校正因子的主成分自身对照法、不加校正因子的主成分自身对照法..... 校正因子、保留时间等
精密度		重复性、中间精密度、重现性等
溶液稳定性		
耐用性		色谱系统耐用性、萃取（提取）稳健性
...		

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

#### 3.2.P.5.4 批检验报告

提供不少于三批连续生产的验证批或生产批样品的检验报告。

提供临床试验/BE 试验样品的检验报告。

#### 3.2.P.5.5 杂质谱分析

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

表 xx：杂质谱分析

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

说明各杂质在最终质量标准中是否进行控制以及控制的限度，并提供充分的依据。

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

#### 3.2.P.5.6 质量标准制定依据

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

提供提供三批本品与多批原研药进行的质量对比研究的资料及结果，以充分证明仿制品的质量与原研药的质量是一致的。示例如下：

表 xx：与原研药的质量对比研究结果

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

详细提供三批本品与多批原研药杂质比较研究的资料及图谱。结果示例如下：

表 xx：与原研药杂质比较研究的结果

样品 杂质含量		原研药		自制品		
		批号 1	批号 2	批号 1	批号 2	批号 3

已知杂质	杂质 A					
	杂质 B					
	杂质 C					
	.....					
其他单个杂质						
总杂质						

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

#### 12.6. (3.2.P.6) 对照品

提供研究过程中使用的所有对照品（包括主成分对照品和杂质对照品）的相关资料。

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

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

### 12.7. (3.2.P.7) 稳定性

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

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

#### 3.2.P.7.1 稳定性总结

##### (1) 试验样品

稳定性试验用样品应具有代表性，且至少应为中试规模及以上批次的样品。

表 xx：试验样品的相关信息

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

## (2) 研究内容

表 xx：常规稳定性考察结果

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

填表说明：

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

藏条件合理性的依据之一。

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

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

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

表 xx：使用中产品稳定性研究结果

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

其他试验					
------	--	--	--	--	--

### (3) 研究结论

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

表 xx：稳定性的比较

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

#### 3.2.P.7.2 上市后的稳定性承诺和稳定性方案

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

提供后续稳定性研究的方案。

#### 3.2.P.7.3 稳定性数据

详细提供稳定性考察的相关资料（包括样品的全检报告复印件、加速与长期留样时样品放置的具体地点及恒温柜编号、各时间点质量考察用样品的具体数量等），并以表格形式提供稳定性研究的具体结果，稳定性研究中的相关图谱可作为附件。色谱数据和图谱提交要求参见附件（色谱数据和图谱提交要求）。

(1) 影响因素试验（一批样品）

表 xx：影响因素试验结果

批号：

考察项目	限度要求	光照试验			高温试验			高湿试验		
		4500Lux (天)			60°C (天)			90%RH (天)		
		0	5	10	0	5	10	0	5	10
性状										
单一杂质A										
单一杂质B										
总杂质										
含量										
其他项目										

(2) 加速试验（三批样品）

表 xx: 加速试验结果

样品批号	20151002					
试验开始日期	2015 年 10 月 15 日					
留样地点	X 市 X 街道 X 药厂中心实验室 5 号加速试验用恒温柜					
考察项目	限度要求	时间 (月)				
		0	1	2	3	6
性状						
单一杂质A						
单一杂质B						
单个未知杂质						
总杂质						
含量						
其他项目						

(3) 长期试验 (三批样品)

表 xx: 长期试验结果

样品批号	20151003
试验开始日期	2015 年 10 月 18 日

留样地点	X市X街道X药厂中心实验室4号长期留样试验用恒温柜								
考察项目	限度要求	时间(月)							
	(低/高)	0	3	6	9	12	18	24	36
性状									
单一杂质A									
单一杂质B									
单个未知杂质									
总杂质									
含量									
其他项目									

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

### 13. (2.4.P.) 非临床研究信息汇总表

按照规定的格式和撰写要求(附件3)提供制剂非临床研究的主要信息综述资料,并提供电子版。

### 14. 制剂非临床研究申报资料

根据药物特点和立项,按相关指导原则(如“药物非临床药代动力学研究技术指导原则”、“药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则”等)的要求开展研究并提交相关研究资料,并应在相关研究中增加

原研药品对照，以提示其一致性。非临床安全性评价研究必须在经过 GLP 认证，符合 GLP 要求的机构进行。

#### 15. (2.5.P.) 制剂临床试验信息汇总表

按照规定的格式和撰写要求（附件 4）提供每项临床试验的主要信息综述资料，并提供电子版。

#### 16. 临床试验资料

16.1(5.2)部分为以类表形式提供完成的所有临床试验项目的概要。

资料提交的具体要求参见附件 5《制剂临床试验申报资料》；需要进行临床试验的，参照《注册分类 1、2、3、5.1 类申报资料要求》进行，并在 16.3(5.3.5.4)其他临床试验报告部分提供。

### 三、申报资料撰写说明

本申报资料项目及要求适用于注册分类 4 与 5.2 类。

1.申报资料中的格式、目录及项目编号不能改变。即使在特殊情况下，不需提供某一项目的相关信息或研究资料，该项目的编号和名称也应保留，可在项下注明“无相关研究内容”或“不适用”。对于以附件形式提交的资料，应在申报资料中的相应项下注明“详见附件 X”。

2.申报资料中涉及到的参考文献均应以附件的形式在相应的章节后提供。

3.标题采用宋体四号，正文为宋体小四号，1.5 倍行间距，表格采用竖版，其中的文字采用宋体五号，单倍行间距。

4.色谱数据和图谱提交要求：药品注册申报资料所附的色谱数据和图谱的纸面文件可参照中心发布的《药品研究色谱数据工作站及色谱数

据管理要求（一）》的相关内容准备，建议对每项申报资料所附图谱前面建立交叉索引表，说明图谱编号、申报资料中所在页码、图谱的试验内容。申报资料中提供的所有数据与图谱均应能够溯源，原始的数据、图谱及溯源信息均至少应保留至该注册申请获得批准后两年。

用于准备药品注册申报资料的色谱数据的纸面文件应采用色谱数据工作站自动形成的输出文件形式，内容应包括如下相关信息：

（1）标明使用的色谱数据工作站，并保留色谱数据工作站固有的色谱图谱头信息，包括：实验者、试验内容、进样时间、运行时间等，进样时间（指 injection time）精确到秒，对于软件本身使用“acquired time”、“作样时间”、“试验时间”等含糊表述的，需说明是否就是进样时间。

（2）应使用带有存盘路径的数据文件名。这是原始性、追溯性的关键信息，文件夹和文件名的命名应合理、规范和便于图谱的整理查阅。

（3）色谱峰参数应有保留时间（保留到小数点后三位）、峰高、峰面积、定量结果、积分标记线、理论板数等。

（4）申报资料的色谱数据的纸面文件还应包括色谱数据的审计追踪信息（如色谱数据的修改删除记录及原因）。

## 原料药 CTD 格式药学研究信息汇总表

### 2.3.S.1 基本信息

#### 2.3.S.1.1 药品名称

列出原料药的中英文通用名、化学名，并应与中国药典或国内已上市产品保持一致。

#### 2.3.S.1.2 结构

列出原料药的结构式，并应与中国药典或国内已上市产品保持一致。

#### 2.3.S.1.3 理化性质

简述本品的主要理化性质及数据来源。

### 2.3.S.2 生产信息

#### 2.3.S.2.1 生产商

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

#### 2.3.S.2.2 生产工艺和过程控制

(1) 反应式：对于化学合成生产的原料药应提供反应方程式，明确

所用的试剂、溶剂、催化剂与反应条件。对于提取或发酵等工艺生产的原料药，应提供工艺流程图，明确所用的试剂、溶剂与主要工艺参数。

(2) 工艺描述：

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

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

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

(4) 大生产的拟定批量（如 100kg/批）及依据：说明大生产的批量及其制定依据。如拟定的批量超出了目前生产的最大批量所用生产设备的正常批量范围，应提供放大研究的依据。

### 2.3.S.2.3 物料控制

简述主要生产用物料（如起始物料、催化剂等）的来源、质量控制项目与限度等。

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

简述关键起始物料供应商审计计划和审计报告。

#### 2.3.S.2.4 关键工艺步骤和中间体的控制

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

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

#### 2.3.S.2.5 工艺验证和评价

无菌原料药的无菌工艺步骤：简述工艺验证报告（编号：--，版本号：--）的主要内容：验证的时间、地点、批次、批量、验证的主要内容（如关键工艺参数的验证情况等）、具体的生产线及主要设备、验证的结论。

对于无菌原料药的无菌工艺步骤和其他原料药：简述工艺验证方案（编号：--，版本号：--）的主要内容：拟验证的时间、地点、批次、批量、拟验证的主要内容（关键工艺参数的验证情况）、具体的生

产线及主要设备、抽样的方式与频次、验证的可接受标准。以附件形式提供验证承诺书。

提供所有工艺步骤的空白的批生产记录样稿（应与今后正常生产本品的 SOP 保持一致）。

### 2.3.S.2.6 生产工艺的开发

简要说明工艺路线的来源与选择的依据。

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

提供工艺研究数据汇总表，示例如下：

表 1（注：表格依次编号，下同）：工艺研究数据汇总表

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

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

表 xx：工艺开发过程中生产工艺的主要变化及理由

	小试	中试	生产
批量			

工艺路线是否变化			
关键工艺参数			
主要设备			
.....			

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

### 2.3.S.3. 特性鉴定

#### 2.3.S.3.1 结构和理化性质

##### (1) 结构确证

说明结构确证用样品的精制方法、纯度，对照品的来源、提取方法及纯度。

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

说明溶剂化物/或水合物的研究方法和结果。

说明晶型的研究方法和结果。

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

##### (2) 主要理化性质

提供本品的主要理化性质实测数据与文献数据的比较表。

#### 2.3.S.3.2 杂质谱分析

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

表 xx：杂质谱分析

杂质名称	杂质结构	杂质类别	杂质来源	杂质去向及控制

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

### 2.3.S.4 原料药的质量控制

#### 2.3.S.4.1 质量标准

按下表提供质量标准的分析方法与限度（方法不必详细描述，可简述为 HPLC，或中国药典方法等），并与其他药典标准（如，BP、USP、EP 等）进行比较。

表 xx：质量标准的比较

检查项目	放行标准	货架期标准	ChP2015	BP2015	USP	其他
外观						
鉴别						
有关物质	HPLC 梯度洗脱:杂质 A 不得过 0.2%;杂质 B 不得过	HPLC 梯度洗脱:杂质 A 不得过 0.5%;杂质 B 不得过	未收载	HPLC 梯度洗脱:杂质 A 不得过 0.5%;杂质 B 不得过	HPLC 等度洗脱:杂质 A 不得过 0.5%;杂质 B 不得过	

	0.3%;其他任一单个杂质不得过0.10%,总杂质不得过1.0%。	0.5%;其他任一单个杂质不得过0.10%,总杂质不得过1.5%。		0.5%;其他任一单个杂质不得过0.10%,总杂质不得过1.5%。	0.8%;其他任一单个杂质不得过0.10%,总杂质不得过2.0%。	
残留溶剂						
水分						
重金属						
硫酸盐						
炽灼残渣						
粒度分布						
晶型						
...						
含量						

### 2.3.S.4.2 分析方法

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

表 xx：有关物质方法和限度的比较

	申报标准	ChP	BP	USP	EP	其他
方法						
液相条件						
定量方式						
限度						

### 2.3.S.4.3 分析方法的验证

按检查方法逐项提供，以表格形式整理验证结果。

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

表 xx：有关物质方法学验证结果

项目	可接受标准	验证结果
专属性		已知杂质分离；粗品分离；难分离物质对分离试验；强制降解试验；.....
线性和范围		应针对各特定杂质采用相应的杂质对照品进行验证
定量限、检测限		杂质 A 的定量限为 3ng，杂质 A 的检测限为 1ng； 杂质 B 的定量限为 6ng，杂质 B 的检测限为 2ng； ...
准确度		应针对各特定杂质采用相应的杂质对照品进行验证
精密度		各特定杂质的重复性、中间精密度、重现性等
溶液稳定性		

耐用性		色谱系统耐用性、萃取（提取）稳健性
-----	--	-------------------

#### 2.3.S.4.4 批检验报告

简述三批连续生产的样品的批号、检验结果。

#### 2.3.S.4.5 质量标准制定依据

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

提供三批本品与多批已上市原料药（如可能，应为原研发厂生产的原料药）的质量对比资料。示例如下：

表 xx：与原研产品的质量对比结果

样品 项目		原研产品		自制品		
		批号 1	批号 2	批号 1	批号 2	批号 3
性 状	外观					
	溶解度					
	熔点					
	.....					
检	酸碱度					
	有关物质					
	重金属					

查	炽灼残渣					
	.....					
含量						

提供三批本品与多批已上市原研发厂生产的原料药<sup>[注]</sup>（或制剂）、已上市原料药杂质谱比较研究的数据。可列表比较，示例如下：

表 xx：与已上市产品的杂质谱比较研究结果

样品 杂质含量		已上市原研发厂 生产的原料药 (批号)	其他已上市原 料药 (批号)	自制品		
				批号	批号	批号
特 定 杂 质	杂质 A					
	杂质 B					
	杂质 C					
	.....					
其他单个杂质						
总杂质						

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

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

#### 2.3.S.5 对照品

提供研究过程中使用的所有对照品（包括主成分对照品和杂质对照品）的相关资料。

对于药典对照品，应明确来源、批号、纯度等信息。

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

#### 2.3.S.6 包装材料和容器

简述包材类型、来源及选择依据。

#### 2.3.S.7 稳定性

##### 2.3.S.7.1 稳定性总结

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

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

提供稳定性考察用样品信息，示例如下：

表 xx: 稳定性考察用样品信息

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

提供稳定性考察的条件, 示例如下:

表 xx: 稳定性考察的条件

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

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

说明拟定的贮存条件和有效期。

### 2.3.S.7.2 上市后稳定性承诺和稳定性方案

简述上市后稳定性承诺，列表提供稳定性方案。

### 2.3.S.7.3 稳定性数据

列表简述研究结果，示例如下：

表 xx：稳定性考察结果

试验项目	长期留样考察	
样品批号	20151001	
试验开始日期	2015 年 10 月 12 日	
留样地点	X 市 X 街道 X 药厂中心实验室 1 号恒温柜	
考察项目	方法及限度（要求）	试验结果
性状	目视观察，应符合质量标准的规定	在 0—18 月考察期间，各时间点均符合规定
有关物质	HPLC 法，杂质 A 不得过 0.3%，其他单一杂质不得过 0.1%，总杂质不得过 0.8%	在 0—18 个月考察期间，杂质 A 从 0 月的 0.08%缓慢增至 18 月的 0.23%，单一杂质的变化范围为 0.06%—0.08%，总杂质的变化范围为 0.4%—0.6%。
含量	HPLC 法，不少于 99.0%	在 0—18 个月考察期间，含量变化范围为 98.4%—99.6%，未显示出明显的变化趋势。

--	--	--

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

## 附件 2

# 制剂 CTD 格式药学研究信息汇总表

### 2.3.P.1 剂型及产品组成

(1) 说明具体的剂型，并以表格的方式列出单位剂量产品的处方组成，列明各成分在处方中的作用，执行的标准。如有过量加入的情况需给予说明。对于处方中用到但最终需去除的溶剂也应列出。

成分	用量	过量加入	作用	执行标准
工艺中使用到并最终去除的溶剂				

(2) 如附带专用溶剂，参照上表格方式列出专用溶剂的处方。

(3) 说明产品所使用的包装材料及容器。

### 2.3.P.2 产品开发

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

#### 2.3.P.2.1 处方组成

##### 2.3.P.2.1.1 原料药

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

明确原料药的来源与质量标准的要求。

#### 2.3.P.2.1.2 辅料

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

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

#### 2.3.P.2.2 制剂研究

##### 2.3.P.2.2.1 处方开发过程

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

某普通片剂的处方研究小结：

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

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

表 xx：处方组成变化汇总

小试处方	中试处方	大生产处方	主要变化及原因	支持依据

说明有无过量投料，并提供过量投料的必要性和合理性依据。

#### 2.3.P.2.2.2 制剂相关特性

提供自研产品与原研药的理化性质及质量特性对比研究结果，例如：

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

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

(3) 有关物质：样品批号、原研药批号和生产厂；测定及计算方法；比较结果。

(4) 手性药物：光学纯度和构型稳定性的研究控制情况。

#### 2.3.P.2.3 生产工艺的开发

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

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

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

表 xx：生产工艺变化汇总

小试工艺	中试工艺	大生产工艺	主要变化	支持依据

汇总研发过程中代表性批次（应包括但不限于临床试验批、中试放大批、生产现场检查批、工艺验证批等）的样品情况，包括：批号、生产时间及地点、批量、用途（如用于稳定性试验，用于生物等效性试验

等)、分析结果(例如有关物质、溶出度以及其他主要质量指标)。示例如下:

表 xx: 批分析汇总

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

#### 2.3.P.2.4 包装材料/容器

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

表 xx: 内包材的相关信息

项目	包装容器	配件
包材类型		
包材生产商		
包材注册证号		

包材注册证有效期		
包材质量标准编号		

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

### 2.3.P.2.5 相容性

简述制剂和附带溶剂或者给药装置的相容性试验的方法和结果。

### 2.3.P.3 生产信息

#### 2.3.P.3.1 生产商

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

#### 2.3.P.3.2 批处方

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

表 xx：典型生产规模批次产品的处方

成分	用量	过量加入	作用	执行标准

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

### 2.3.P.3.3 生产工艺和工艺控制

(1) 工艺流程图：提供简单明了的工艺流程图。

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

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

示例如下：

表 xx：主要生产设备的的相关信息

生产设备名称	型号	材质	正常的批量范围	关键技术参数	生产厂	使用的步骤

(4) 大生产的拟定批量及依据：说明商业大生产的拟定批量及其制定依据。制定依据包括处方工艺研究放大情况、验证情况、生产设备

情况、临床试验/BE 试验样品的生产情况等。如拟定的大生产批量超出了研究开发过程中的最大生产批（包括临床试验/BE 试验批）所用生产设备的正常批量范围，应提供放大研究与验证的依据。

#### 2.3.P.3.4 关键工艺步骤和中间体的控制

列出所有关键工艺步骤及其工艺参数控制范围。

简要说明关键步骤及其工艺参数的研究情况和确定依据。

示例如下：

表 xx：关键工艺步骤的相关信息

关键工艺步骤	关键工艺参数	研究情况/确定依据

列出各中间体质量控制标准，并简述确定的依据。

#### 2.3.P.3.5 工艺验证和评价

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

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

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

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

对无菌制剂的灭菌/除菌工艺验证的简述示例如下：

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

#### 2.3P.3.6 临床试验/BE 试验样品的生产情况

简要说明临床试验/BE 试验样品的生产情况：批号、生产时间、生产地点与生产线、批量。

临床试验/BE 试验样品的处方、工艺、生产线应与商业化生产一致。

#### 2.3.P.4 原辅料的控制

按下表提供原辅料控制的相关信息。

表 xx: 原辅料控制的相关信息

成分	生产商	批准文号	质量标准

#### 2.3.P.5 制剂的质量控制

##### 2.3.P.5.1 质量标准

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

表 xx: 质量标准的比较

检查项目	方法	放行标准	货架期标准	ChP2015	BP2015	USP
性状						

鉴别						
降解产物						
溶出度						
含量均匀度						
残留溶剂						
水分						
粒度分布						
无菌						
细菌内毒素						
其他						
含量						

### 2.3.P.5.2 分析方法

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

### 2.3.P.5.3 分析方法的验证

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

以表格形式逐项总结个主要项目分析方法的验证结果。示例如下：

表 xx：有关物质方法学验证结果

项目	可接受标准	验证结果
专属性		辅料干扰情况；已知杂质分离；难分离物质对分离试验；强制降解试验；.....
线性和范围		应针对各特定杂质和主成分进行
定量限、检测限		应针对各特定杂质和主成分进行  杂质 A 的定量限为 3ng，杂质 A 的检测限为 1ng；  杂质 B 的定量限为 6ng，杂质 B 的检测限为 2ng；  ...
准确度		应针对各特定杂质进行
精密度		各特定杂质的重复性、中间精密度、重现性等
溶液稳定性		
耐用性		色谱系统耐用性、萃取（提

		取) 稳健性
--	--	--------

### 2.3.P.5.4 批检验报告

提供三个连续验证批或生产批（批号：）和临床试验/BE 试验样品的检验报告情况小结。示例如下：

表 xx：检验报告情况小结

检查项目	批号 1	批号 2	批号 3	临床试验 /BE 试验样品

### 2.3.P.5.5 杂质谱分析

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

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

示例如下：

表 xx：杂质谱分析

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


### 2.3.P.5.6 质量标准制定依据

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

提供三批本品与数批已上市原研药进行的质量对比研究的资料及结果，以充分证明仿制品的质量与已上市原研药的质量是一致的。

提供三批本品与数批已上市原研药杂质比较研究的结果。示例如下：

表 xx：与原研药质量对比研究的结果

样品 杂质 (含量)		原研药 (批号)	自制品		
			批号	批号	批号
已知杂质	杂质 A				
	杂质 B				
	杂质 C				
	.....				
其他单个杂质					
总杂质					

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

### 2.3.P.6 对照品

提供研究过程中使用的所有对照品（包括主成分对照品和杂质对照品）的相关资料。

对于药典对照品，应明确来源、批号、纯度等信息。

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

### 2.3.P.7 稳定性

#### 2.3.P.7.1 稳定性总结

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

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

#### (1) 试验样品

提供稳定性考察用样品信息，示例如下：

表 xx: 稳定性考察用样品信息

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

(2) 研究内容

表 xx: 常规稳定性考察结果

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

长期试验		
其他试验		

表 xx：使用中产品稳定性研究结果

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

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

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

表 xx：稳定性的比较

拟定内包材	
拟定贮藏条件	
拟定有效期	
对说明书中相关内容的提示	

### 2.3.P.7.2 上市后的稳定性承诺和稳定性方案

简述稳定性承诺的主要内容，并列表提供稳定性方案。

### 2.3.P.7.3 稳定性数据

简述稳定性研究情况，列表提供主要研究结果。示例如下：

表 xx：稳定性研究结果

考察项目	方法及限度（要求）	试验结果
性状	目视观察，应符合质量标准的规定	在 0—18 月考察期间，各时间点均符合规定
有关物质	HPLC 法，杂质 A 不得过 0.3%，其他单一杂质不得过 0.2%，总杂质不得过 1.5%	在 0—18 个月考察期间，杂质 A 最大为 0.15%，单一杂质最大为 0.08%，总杂质最大为 0.4%，未显示出明显的变化趋势。
溶出度	45min 不低于 80%	由 0 月的 93%缓慢降至 18 个月的 85%.
含量	HPLC 法，95.0% — 105.0%	在 0—18 个月考察期间，含量变化范围为 99.8%（最低值）至 101.2%（最大值），未显示出明显的变化趋势。

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

### 附件 3

## 制剂非临床研究信息汇总表

### 2.6.P.5 药代动力学总结 (脂质体、微球等特殊制剂适用)

对于特殊制剂, 应提供与被仿已上市同品种比较的药代动力学研究资料, 一般涉及吸收 (主要药代动力学参数测定) 和组织分布研究。

表 1 (注: 表格依次编号, 下同) : 试验基本信息

研究项目	吸收		分布	
	供试品	对照品	供试品	对照品
试验系统				
给药方法				
样品来源				
样品批号				
配制方法				
给药剂量				
每组动物性别和数量				
检测方法				

(2) 试验结果

表 xx:主要药代动力学参数:

参数	供试品	对照品
剂量 (单位)		
$C_{max}$ (单位)		
$T_{max}$ (单位)		
$t_{1/2}$ (单位)		
$AUC_{0-t}$ (单位)		
$AUC_{0-\infty}$ (单位)		
$V_z$ (单位)		
Cl (单位)		
...		
...		
...		
F (%)		

表 xx: 组织分布:

组织	采样时间 (单位)					
	供试品	对照品	供试品	对照品	供试品	对照品
心						
肝						

组织	采样时间(单位)					
脾						
肺						
肾						
胃肠道						
生殖腺						
脑						
体脂						
骨骼肌						
...						
...						
...						

其他:

(3) 对供试品和对照品吸收和组织分布等药代动力学特征一致性的评价:

2.6.P.6 毒理学总结

2.6. P.6.7 局部耐受性

表 xx: 试验基本信息

研究项目	刺激性	过敏性	溶血性
GLP 依从性			
试验系统			

给药方法						
	供试品	对照品	供试品	对照品	供试品	对照品
样品来源						
样品批号						
配制方法						
给药剂量						

表 xx:试验结果

研究项目	刺激性	过敏性	溶血性
试验系统			
给药方法			
给药剂量			
每组动物性别和数量			
试验结果			
结果分析评价			

如试验中采用了被仿同品种对照，应分析评价供试品与对照品试验结果的一致性。

#### 2.6. P.6.8 其他毒性研究（如可用）

## 15.(2.5.P.)临床试验信息汇总表

本套格式申报资料主要适用于以药动学参数为终点评价指标的生物等效性试验资料的申报。对于需要进行临床试验的特殊制剂等，信息汇总表应参照注册分类3的格式撰写。基于目前的认识制定本套格式申报资料，可根据化合物的性质和试验特点做适当优化和补充。

须按时间顺序提交所进行的每项生物等效性试验的相关信息。应以下级目录形式逐个研究项目填写“生物等效性试验信息汇总表”（“如2.5.P.1空腹生物等效性试验；2.5.P.2餐后生物等效性试验”），共用内容集中填写于首个试验项目中，其余项目参见首个试验，并注明标题编号。

### 2.5.P.1 XX药的空腹生物等效性试验

**表 1（注：依次编号，下同）：基本信息**

研究药物名称		试验编号	
药物活性成分名称		规格	
研究题目			
申请人	单位名称： 联系人：		

		联系地址： 电话： 传真：
	合同研究组织 CRO	单位名称： 联系人： 联系地址： 电话： 传真：
	伦理委员会名称	
	伦理委员会意见	
	伦理委员会批准日期	
研究单位	临床试验	单位名称：
		地址：
		联系方式：
	样品检测	单位名称：
		地址：
		联系方式：
	数据统计	单位名称：
		地址：
		联系方式：
原始资料保存	保存内容（举例）	单位名称/地址/联系方式
	临床试验资料	
	样品检测资料	
	数据统计分析资料	

	试验制剂留样	

表 xx: 试验药物信息

试验药物	受试制剂	参比制剂
试验制剂名称		
商品名		
生产厂家		
生产厂家地址		
批号		
生产日期		
失效期		
规格		
剂型		
临床试验批次规模		
生产批次规模		
含量		
给药剂量		
给药途径		

表 xx: 处方信息 (举例)

成分	功能	(mg) / 片		(% ) / 片	
		规格 1	规格 2	规格 1	规格 2
片芯					

包衣					
总计				100.0	100.0

应提交所有规格的处方信息

表 xx:体外溶出试验概要

溶出试验方法	仪器										
	转速										
	溶出介质										
	体积										
	温度										
申报的质量标准											
溶出试验单位 (单位名称, 地址)											
试验编号	试验日期	产品编号/批号 (受试制剂—生产日期)	规格	剂量单位数		收集时间 (分钟或小时)					
		(参比制剂—失效期)									
#		受试制剂:		n	平均值						
					范围						

					% CV						
#		参比制剂:		n	平均值						
					范围						
					% CV						

应提交受试制剂和参比制剂所有规格的溶出试验结果。

表 xx: 试验设计

试验类型	<input type="checkbox"/> 体内 BE	<input type="checkbox"/> 其他
药物作用机制		
药物代谢特征	(说明原药及活性代谢产物的吸收、分布、代谢、排泄、转运情况, 并论证所选择待测物的合理性)	
试验设计	(说明平行/交叉/重复试验设计及其理由, 并描述给药方法、采样时间点设置、清洗期设置等详细试验过程)	
空腹/餐后 试验	<input type="checkbox"/> 空腹 <input type="checkbox"/> 餐后  若仅作其中一项, 说明理由:	
参比制剂选择	(参比制剂选择的理由)	
受试者	(说明健康人或患者; 计划入组的受试者例数, 试验的把握度; 实际入组例数; 完成例数; 脱落/剔除例数; 纳入统计分析例数。)	
给药剂量	(确定给药剂量的依据)	
采样及保存	(采集的生物样品类型、样品预处理方法及保存方法等)	
检测方法	检测方法和定量限 (根据最新文献等研究资料设定合理的检测方法和定量限)	
数据统计分析	(简述数据处理及统计方法、软件及版本号)	
等效性评价	(采用的生物等效性评价的方法及判定标准)	

表 xx: 试验报告及生物样品储存信息

报告编号	试验报告正文	报告及标题编号	
	方法学验证报告	报告及标题编号	
	生物样品分析报告	报告及标题编号	
样品储存	时长	(从样品采集的第一天到分析的最后一天)	
	温度范围	(如-20℃至-80℃)	
	样品编号方法		
样品备份情况	采集的样品是否备份, 说明编号及储存情况		
长期稳定性考察数据* (# °C 保存#天数)	待测物 1:		
	待测物 2: (若适用)		
长期稳定性考察数据的 报告标题编号	说明长期保存稳定性考察数据和报告的标题编号、页码		

\*: 长期保存稳定性研究应在保存温度范围的上限条件下进行

表 xx: 完成生物等效性试验的受试者信息 (举例)

试验编号			
		给药组	
		受试制剂 N=	参比制剂 N=
年龄 (岁)	均值 ± SD	例如: 50 ± 15	
	范围	例如: 21 - 64	
年龄组	< 18	N (%)	N (%)
	18 — 40	N (%)	N (%)
	41 — 64	N (%)	N (%)
	65 — 75	N (%)	N (%)
	> 75	N (%)	N (%)
性别	男	N (%)	N (%)
	女	N (%)	N (%)
其他重要因素的 基线值统计			

表 xx:不良事件发生率统计 (举例)

全身系统/不良事件	各组不良事件的发生率	
	试验编号	
	受试制剂	参比制剂
全身症状		
头昏	N (%)	N (%)

其他	N (%)	N (%)
心血管		
高血压		
其他		
胃肠道		
便秘		
其他		
其他器官系统		
总计	N (%)	N (%)

表 xx: 受试者退出试验情况

试验编号				
受试者编号	退出/替换的原因*	周期	是否被替换	如何替换

\* 应说明退出时间、所在给药组（受试制剂或参比制剂），退出原因（如果退出原因不是个人原因）等。

表 xx: 方案偏离情况

试验编号		
偏离方案情况描述	受试者编号（受试制剂）	受试者编号（参比制剂）

表 xx: 试验结果

试验日期		起始日期	结束日期
	临床试验		

	样品分析						
药动学参数	参数 (单位)	算数均值±SD(%CV)(参与计算的例数)					
		受试制剂	参比制剂				
	C <sub>max</sub>						
	T <sub>max</sub>						
	AUC <sub>0-t</sub>						
	AUC <sub>0-∞</sub>						
	t <sub>1/2</sub>						
.....							
统计结果	药动学参数 (单位)	几何均值及比值			受试者 个体内 变异	90%CI	试验把握 度 (%)
		受试制剂	参比制剂	受试/参比			
	C <sub>max</sub>						
	AUC <sub>0-t</sub>						
	AUC <sub>0-∞</sub>						
安全性评价	(试验过程及试验后的安全性评价指标)						
结论							

表 xx:调整评价标准的生物等效性试验数据汇总表 (若适用)

是否对生物等效性试验评价标准进行了调整					是 <input type="checkbox"/>	否 <input type="checkbox"/>		
参数	T/R 比值	90% CI 下限	90% CI 上限	S <sup>2</sup> <sub>wr</sub>	Swr	界值 标准	计算 方法	结果
LAUCT*								
LAUCI*								
LCMAX*								

\*经对数转化后的药动学参数

表 xx:生物样品分析方法学验证结果 (举例)

项目	数据
生物分析方法学验证报告位置	报告编号
待测物	待测物名称
内标	确定使用的内标
方法描述	简要描述生物样品处理和分析的方法
定量下限	定量下限浓度, 单位
待测物的平均提取回收率 (%)	% (各浓度水平份别列出)
内标的平均提取回收率 (%)	%
待测物的基质效应	(各浓度水平份别列出)
内标的基质效应	
标准曲线浓度(单位)	标准曲线范围和浓度单位
质控浓度(单位)	列出所有的质控样品浓度
质控批内精密度范围 (%)	列出每个质控均值和数值范围, 含最低定量限
质控批内准确度范围(%)	列出每个质控均值和数值范围
质控批间精密度范围(%)	列出每个质控均值和数值范围
质控批间准确度范围(%)	列出每个质控均值和数值范围
待测物储备液短期稳定性	
待测物工作液短期稳定性 (ULOQ浓度水平)	
待测物工作液短期稳定性 (LLOQ浓度水平)	
内标储备液短期稳定性	
内标工作液短期稳定性	
待测物储备液长期稳定性	
待测物工作液长期稳定性 (ULOQ浓度水平)	
待测物工作液长期稳定性 (LLOQ浓度水平)	
内标储备液长期稳定性	
内标工作液长期稳定性	
样品离心分离前基质中待测物稳定性	
生物样品前处理过程中的稳定性	
制备后样品稳定性	
冻融稳定性	
生物基质中待测物的长期稳定性	
稀释验证试验	样品浓度/稀释倍数
选择性	
残留	


上述信息表格请按每个待测物分别提交。

表 xx:生物样品分析的标准曲线和质控数据概要\* (举例)

试验编号							
待测物名称							
参数	标准曲线样品						
浓度 (ng/mL)							
批间精密度 (%CV)							
批间准确度 (实测值/理论值*100%)							
检测有效批次数				检测批次总数			
线性拟合度	R <sup>2</sup> 值的范围						
线性范围(ng /mL)							
灵敏度/定量下限 (ng/mL)							

试验编号				
待测物名称				
参数	质控样品			
浓度 (ng/mL)				
批间精密度 (%CV)				
批间准确度 (实测值/理论值*100%)				
检测有效批次数		检测批次总数		

\*如果有多个待测物，应分别提交上述表格

表 xx :试验样品重复测定情况

试验编号								
详细信息所在位置：注明标题标号								
重复测定的原因	重复测定样品数				重复计算*样品数			
	实际数量		占总样品数的百分比%		实际数量		占总样品数的百分比%	
	受试	参比	受试	参比	受试	参比	受试	参比
原因 A (例如：低于定量下限)								
原因 B (例如高于定量上限)								
原因 C (例如进样失败)								
其他								
总计								

\*重复计算：指样品重复测定后，采用复测值进行计算的情况。

表 xx:餐后生物等效性试验中试验餐的组成

餐后生物等效性试验中试验餐的组成					
成分	含量 (g)	能量 (kcal)	蛋 白 质 (kcal)	脂 肪 (kcal)	碳水化合物 (kcal)
总计					
百分比					



有效数据个数												
浓度均值												
SD												
CV%												
最大值												
最小值												



有效数据个数												
浓度均值												
SD												
CV%												
最大值												
最小值												

表 xx:药动学参数汇总表（表格中代码的定义详见后续表格）（举例）

a) 受试制剂药动学参数

SUB	SEQ	PER	GRP	TRT	TMAX	CMAX	AUCT	AUCI	LAMBDA	THALF

有效数据个数										
均值										
几何均值					*					
SD										
CV%										
最大值										
最小值										

\*达峰时间  $T_{max}$  的统计值以中位数表示。

b) 参比制剂药动学参数

SUB	SEQ	PER	GRP	TRT	TMAX	CMAX	AUCT	AUCI	LAMBDA	THALF
有效数据个数										

均值						
几何均值	*					
SD						
CV%						
最大值						
最小值						

\*达峰时间  $T_{max}$  的统计值以中位数表示。

注：生物样品浓度数据表中的代码定义

变量名	变量标识	备注
SUB	受试者编号	受试者的唯一编号
PER	周期	试验周期
SEQ	给药顺序	给药顺序 (1=RT; 2=TR)
TRT	给药组	受试制剂和参比制剂的标识
GRP	组别	给药组别, 适用于受试者接受 1 次以上的试验药
C1	时间 1 的浓度	第一个采样时间点的浓度
C2	时间 2 的浓度	第二个采样时间点的浓度
Cn	时间 n 的浓度	第 n 个采样时间点的浓度
T1	时间点 1	第 1 个取样点的实际时间 (如 0 小时)
T2	时间点 2	第 2 个取样点的实际时间 (如 0.25 小时)
Tn	时间点 n	第 n 个取样点的实际时间 (如 120 小时)
N_FIRST*	计算 $\lambda_z$ 的首个采样点序号	浓度-时间曲线中消除段参与 $\lambda_z$ 计算的第一个时间点的序号
N_LAST*	计算 $\lambda_z$ 的末尾采样点序号	浓度-时间曲线中消除段参与 $\lambda_z$ 计算的最后一个时间点的序号

\*: N\_FIRST 和 N\_LAST 应按照采样点顺序编号, 填写时间点的序号, 而不是时间本身。

如: N\_FIRST=10 指“第 10 个”采样时间点 而不是 10 小时

N\_FIRST=24 指“第 24 个”采样时间点 而不是 24 小时

个体药动学参数数据表中的代码定义

变量名	变量标识	备注
SUB	受试者编号	受试者的唯一编号
PER	周期	试验周期
SEQ	给药顺序	给药顺序 (1=RT; 2=TR)
TRT	给药组	受试制剂和参比制剂的标识
GRP	组别	给药组别, 适用于受试者接受 1 次以上的试验药
AUCT	0 到最后采样点时间 T 的曲线下面积	0 到时间 T 的曲线下面积
AUCI	0 到无穷大的曲线下面积	0 到无穷大的曲线下面积
C <sub>MAX</sub>	C <sub>max</sub>	峰浓度
T <sub>MAX</sub>	T <sub>max</sub>	达峰时间
THALF	半衰期	从末端消除相计算的半衰期
LAMBDA	$\lambda_z$	末端消除速率常数

表 xx: 试验备案及临床试验登记平台登记情况小结表\*

试验编号	备案编号	备案日期	伦理批准日期	临床试验登记平台登记号	备案内容及相比上次试验的变更内容说明	试验结果说明
						完成/进行中/暂停/中止及其原因

\*药物临床试验登记与信息公示平台网址: <http://www.chinadrugtrials.org.cn/>

表 xx: 预试验汇总表 (若适用)

试验编号	相应正式试验的备案编号	临床样品采集时间	试验设计	受试制剂识别信息	完成例数; 各类受试者人群分布比例	主要结果描述

表 xx: 参考资料列表

资料编号	专业类别	题目	来源	年代	作者
	如: 临床前、临床、生物样品分析等				

## 16.制剂临床试验申报资料

### 撰写说明

本套格式申报资料主要适用于以药动学参数为终点评价指标的生物等效性试验资料的申报。基于目前的认识制定本套格式申报资料要求，可根据化合物的性质和试验特点做适当优化和补充。

**一、仿制药临床试验 CTD 格式申报资料文件主要涵盖以下内容：**

16.1(5.2) 临床试验项目汇总表

16.2(5.3) 生物等效性试验报告

16.2.1(5.3.1.2.1) 空腹生物等效性试验报告

16.2.2(5.3.1.2.2) 餐后生物等效性试验报告

16.2.3(5.3.1.4) 方法学验证及生物样品分析报告

16.2.3.1(5.3.1.4.1)待测物和内标对照品的质检报告

16.2.3.2(5.3.1.4.2)方法学验证报告

16.2.3.3(5.3.1.4.3)生物样品分析计划

16.2.3.4(5.3.1.4.4)生物样品分析报告

16.2.3.5(5.3.1.4.5)全部样品的进样序列列表（依进样时间顺序）

16.2.3.6(5.3.1.4.6)图谱：要求提交方法学验证和生物样品分析 100%图谱

16.3(5.3.5.4) 其他临床试验报告

16.4(5.4) 参考文献

以下内容以报告正文(16.2.1)的附件形式提交：

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1 基本信息

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-1 生物等效性试验方案及其修订

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-2 知情同意书样稿、伦理委员会人员组成、到会签到表、批件

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-3 病例报告表 (CRF) 样表

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-4 受试制剂和参比制剂的质检报告

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-5 研究单位资质证明及研究人员信息列表

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-6 研究人员签名样式

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-7 质量保证工作记录 (包括 CRO 监查记录、稽查/检查/以及内部质量保证记录汇总等)

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-8 实验室室间质评情况 (包括临床实验室检查等)

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-9 基于该研究发表的文章

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-2 受试者信息

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-2-1 受试者人口学信息列表 (含筛选编号、入组编号、入组/出组时间等信息)

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-2-2 随机表

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-2-3 中途退出的受试者情况

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-2-4 未参与药动学数据分析的受试者情况说明

明

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-3 安全性数据

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-3-1 严重不良事件 (SAE) 详情

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-3-2 不良事件列表

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-3-3 受试者实验室体检结果列表 (包括试验前和试验结束后的体检情况)

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-4 数据处理与统计分析

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-4-1 数据管理与统计分析计划

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-4-2 偏离方案的情况说明

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-4-3 数据管理与统计分析报告

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-5 预试验报告

## 二、撰写要求

总体要求如下文所述。各项目的具体要求详见表格填写栏中相应位置的说明。

1.CTD 格式申报资料的标题编号和内容顺序一般不宜变动, 如有不适用的情况, 则在相应标题项下予以注明。

2.将相关的各项临床试验项目总结在“16.1(5.2)临床试验项目汇总表”中。

3.“16.2(5.3)”项下空腹和餐后生物等效性试验部分, 应以下级目录形式分别提交(如“16.2.1(5.3.1.2.1)空腹生物等效性试验”; “16.2.1(5.3.1.2.2)餐后生物等效性试验”)。共用内容集中填写于首个试验项目中, 其余项目的相同内容可以参见首个试验报告的相应

位置，但需注明引用的报告编号和标题号。

4. 研究计划与试验结果报告分别撰写，报告的内容以数据汇总的表格形式为主，辅以文字说明：试验整体研究设计在“16.2.1(5.3.1.2.1) 附 16-1-1 研究方案及其修订”中进行说明；数据管理与统计分析计划在“16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-4-1 数据管理与统计分析计划”中进行说明；未知样品检测方案在“16.2.3.1(5.3.1.4.3)生物样品分析计划”中进行说明。以上相应的研究结果分别出具报告：“生物等效性试验报告”、“数据管理与统计分析报告”、“生物样品分析报告”。

5. 溶液配制、血样处理、仪器分析的操作步骤以及方法学验证的考察项目、考察方法和结果等内容在“16.2.3.1(5.3.1.4.2)方法学验证报告”中说明。

6. 参考资料/文献应按专业分类（例如临床前、临床、生物样品分析等），并逐一编号。在报告正文引用处标注相应编号。参考文献应提供充分依据，支持试验设计决策。例如，待测物选择依据（应充分考虑所选待测物与药效评价的相关性）、生物样品基质选择的依据、采样时间点设置的依据、给药剂量的确定依据、受试者例数的确定依据、检测方法的选择依据、检测限的确定依据等。

7. 资料应准确填写并签署完整，若递交材料中存在不足或缺数据，在报告中应清楚说明。

### 16.1(5.2)临床试验项目汇总表（举例）

申报类型	研究编号	研究报告位置序号	研究目的	研究设计	单次给药剂量	给药方法	受试者例数	受试者人群	研究进程； 报告类型
仿制药	#	16.2.1(5.3.1.2.1)	比较空腹给药条件下，A 厂生产的 B 药物（规格）与 C 厂生产的 D 药物（规格）在健康成年人群中吸收程度和速度的差异  评价空腹给药条件下，A 厂生产的 B 药物（规格）的安全性和耐受性	空腹开放、均衡、随机、单次给药、两制剂、两序列、两周期、交叉生物等效性试验。	B 药 XXmg; D 药 XXmg	B 药口服单次给药；D 药口服单次给药；	30	健康受试者/患者	完成试验； 完整报告
仿制药	#	16.2.1(5.3.1.2.2)	比较进餐后 A 厂生产的 B 药物（规格）与 C 厂生产的 D	餐后条件下开放、	B 药	B 药口服单次给	30	健康受试	完成试

		<p>药物（规格）在健康成年人群中吸收程度和速度的差异</p> <p>评价进餐后 A 厂生产的 B 药物（规格）的安全性和耐受性</p>	<p>均衡、随机、单次给药、两制剂、两序列、两周期、交叉生物等效性试验。</p>	<p>XXmg; D 药 XXmg</p>	<p>药; D 药 口服单次 给药;</p>		<p>者/患者</p>	<p>验; 完整报告</p>
--	--	--	--	---------------------------	--------------------------------	--	-------------	--------------------

## 16.2(5.3)生物等效性试验报告

标题：

研究编号

药物名称、规格

申请人：

申请人地址、联系方式

合同研究组织：

合同研究组织地址、联系方式

汇总报告撰写人：

## 16.2.1(5.3.1.2.1)空腹生物等效性试验报告

### 1. 标题页

试验编号	
试验标题	(阐明试验设计、试验制剂生产厂家、制剂名称、规格、受试人群、给药方式等信息)
受试制剂	
参比制剂	
研究方案版本及制定日期:	

临床试验周期#	入组日期	给药日期	出组日期	完成日期
第#周期				
第#周期				

	日期
方法学验证	
样品检测	

主要研究者	申请人
姓名	负责人姓名
单位	单位
地址	地址
联系方式	联系方式

报告版本修订历史、日期及修订内容：

### 1.1 研究质量声明

研究过程声明如下事项（举例）：

- 报告内容真实，忠于原始数据
- 试验过程符合方案设计
- 试验过程符合伦理要求
- 试验过程遵循 GCP 原则
- 样品检测过程严格执行 SOP，遵循 GLP 原则

各阶段主要研究人员签字：

研究单位	姓名及职责 (印刷)	姓名 (签字)	签署日期 (签字)

质量保证声明如下：

- 本研究进行了试验过程中（包括给药过程是否符合随机表顺序）和试验后的质量保证相关工作
- 研究过程完全符合方案要求和 SOP

-报告内容准确真实地描述了试验方法、试验过程和试验结果

各阶段质量保证人员签字：

研究单位	姓名 (印刷)	职责 (印刷)	姓名 (签字)	签署日期 (签字)

--各阶段均应进行质量保证工作，例如临床试验阶段、样品检测阶段、数据分析阶段、报告撰写阶段等。

## 2.摘要

## 3.目录

## 4.缩略语对照表

## 5.伦理审批与知情同意

### 5.1 伦理委员会

伦理委员会名称：

说明递交伦理委员会讨论审批的文件名称、版本号、版本日期、批准时间（例如方案、知情同意书样本等）

注明伦理委员会批件及组成成员文件的标题编号（例如：  
16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-2)

### 5.2 伦理审批过程

声明本研究的伦理审批过程是否符合 GCP、赫尔辛基宣言及国内相关法律法规的要求

### 5.3 受试者知情同意

声明试验开始前，研究者是否进行了受试者教育，所有受试者是否了解了试验过程和风险，并签署了知情同意书

## 6.研究相关人员及单位

提交方案设计、研究协调、稽查、临床监查、样品分析、药代数据计算和统计分析、报告撰写、质量保证等各项职责负责人的信息

研究人员信息表

姓名及学历	职责/单位/联系方式

-提交表中所列人员的资质证明（16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-5)

-提交主要研究者的签字样式（16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-6)

### 各研究单位的职责

单位在研究中承担的职责	研究单位名称/地址/联系方式

### 7.背景介绍

简要描述该项生物等效性试验的背景、研究概况、以及与其他相关研究的相互关系。

须按时间顺序提交所进行的历次生物等效性试验的简要描述。

### 8.研究目的

简述本项生物等效性试验的研究目的。

## 9. 临床试验过程

### 9.1 研究概况

概括描述试验目的、试验设计、随机方法、随机表、受试者入选条件、筛查指标、受试者试验前教育内容与要求、试验过程、清洗期、试验后安全性评价指标及结果。

### 9.2 试验设计依据

概括说明各项指标的设计依据

### 9.3 受试者选择

#### 9.3.1 受试者入选情况

#### 9.3.2 受试者排除情况

#### 9.3.3 受试者退出情况

记录退出原因，详见 16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-2-3

### 9.4 试验过程

#### 9.4.1 试验过程概述

描述受试者自入住试验中心至完成临床采样过程（详细给药时间和给药顺序详见 9.4.5）。

记录方案执行情况，包括受试者退出试验的情况。

#### 9.4.2 试验制剂信息

受试制剂：名称、规格、生产厂家、批号、含量、生产日期、有效期、给药方法等。

参比制剂：名称、规格、生产厂家、批号、含量、生产日期、有效期/失效期、给药方法等。

提供受试制剂和参比制剂的质检报告，注明文件编号。

#### 9.4.2.1 试验制剂接收、发放和保管

说明试验制剂保存的温度、湿度、光线等储存条件。

说明药物发放情况

	通用名（商品名）/规格	收到数量	发放数量		研究后保存的数量
			第一周期	第二周期	
受试制剂					
参比制剂					

说明试验后试验制剂的保存情况。

#### 9.4.3 受试者给药方法

描述受试者随机化方法，及每组给药顺序。

#### 9.4.4 研究给药剂量

概括说明给药剂量及确定的依据。

#### 9.4.5 每位受试者给药时间

试验周期	受试者编号	给药日期	给药时间段
第一周期			
第二周期			

#### 9.4.6 设盲

说明受试者服药信息是否对临床试验人员和检测人员设盲。

#### 9.4.7 试验前和试验过程中的其他治疗药物

说明受试者在试验前和试验过程中是否有同期使用的其他治疗药物。

#### 9.4.8 服药依从性

说明是否检查受试者的服药依从性及检查结果。

说明受试者服药的依从性，以及是否有脱落情况。

### 9.5 药动学参数和安全性评价指标

#### 9.5.1 用于评价的药动学参数和安全性评价指标

说明试验中评价的药动学参数和安全性指标。

报告试验的流程图。

#### 9.5.2 样品采集与储存

说明生物样品的种类、来源。

说明样品采集拟采用样品管的抗凝剂。

说明样品管的标识字样（包括备份样品）。

说明样品储存方法。

说明样品采集时间点设置、采集样品量等信息。

说明样品采集后的预处理方法和运输、保存条件。

说明受试者样品储存（自取样至进行分析测试）的最长时间，以及样品制备提取后的储存条件和最长时间。说明储存过程是否符合方法学验证中样品稳定性的条件。

#### 9.5.3 主要药动学参数

说明试验评价的主要药动学参数。

#### 9.5.4 药物浓度检测

简述样品的分析方法、线性范围、最低定量限、以及未知样品测定过程中的质控情况。

未知样品测定的质控样品	各浓度质控样品 精密度范围 (%CV)	各质控样品 准确度偏差范围 (%)	质控样品测定顺序， 以及是否均匀分布于 待测样品中间

完整的分析方法的操作流程、方法学验证和样品分析报告及图谱详见“16.2.3(5.3.1.4) 方法学验证及生物样品分析报告”。

## 9.6 质量保证

说明如何进行试验过程及试验后的质量保证工作。

说明临床试验过程的质量保证工作的时间、内容和结果总结。

说明样品检测过程的质量保证工作的时间、内容和结果总结。

说明数据转移、计算和报告过程的质量保证工作的时间、内容和结果总结。

## 9.7 统计方法及样本量确定

### 9.7.1 数据统计分析

简要说明采用的药动力学参数计算的软件及版本、药动力学参数及计算方法。

说明统计分析软件及版本、参与统计分析的参数及统计方法、生物等效性计算过程及判断标准。

### 9.7.2 样本量的确定

说明试验的样本量及相应的试验把握度。

说明最终入选的受试者数量和性别、年龄、体重指数等指标。

## 9.8 试验过程中的异常情况

说明试验过程中是否出现计划外的异常情况。

## 10. 受试者

### 10.1 受试者试验过程

说明入选的受试者人口学特征

说明受试者是否试验前即了解试验过程和风险，以及知情同意书签署情况。

试验结束日期	
完成试验例数	
签署知情同意书例数	
入组例数	
脱落例数、编号及原因	

### 10.2 特殊情况说明

#### 10.2.1 样品采集

说明与计划采样时间出现偏差的情况及原因，以及是否纳入数据统计分析。

采样日期	受试者编号	用药后小时数	计划采样时间	实际采样时间	偏差时间	偏差百分数	是否纳入数据统计分析	原因
第一周期								

第二周期								

### 10.2.2 其他特殊情况

简要说明其他不符合方案的情况，详细情况见“16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-4-2 偏离方案的情况说明”。

## 11. 药代研究数据及统计分析

### 11.1 数据结构

说明完成各阶段试验及样品检测的受试者/样品数量。

### 11.2 人口学及其他基线值

简要说明入选的受试者人口学特征，详见“16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-2-1 受试者人口学信息列表”。

简述受试者入组前筛查项目和结果。

简述受试者入组前滥用药物筛查项目和结果。

### 11.3 用药依从性

简述核查受试者用药依从性的方法和结果。

### 11.4 受试者个体药代研究数据和表格

#### 11.4.1 药代研究结果和统计分析

##### 11.4.1.1 生物样品浓度

简述入组情况和样品采集情况。

简述受试者脱落情况。

简述受试者个体血药浓度用于药动学参数计算的情况。药动学参数及统计结果详见数据管理与统计分析报告（16.2.1(5.3.1.2.1)附16-4-3）。

### 11.4.1.2 药动学参数

参数（单位）	算数均值±SD（%CV）（N=?）	
	参比制剂	受试制剂
$T_{max}^*$		
$C_{max}$		
$AUC_{0-t}$		
$AUC_{0-\infty}$		
$\lambda_z$		
$t_{1/2}$		

\* $T_{max}$ 用中位数（最小值，最大值）表示

### 11.4.1.3 药动学参数的统计分析

药动学参数 (单位)	几何均值及比值（N=?）			受试者个体内变异 %CV	90%置信 区间	把握度%
	受试制剂 (T)	参比制剂 (R)	(T/R)%			
$C_{max}$						
$AUC_{0-t}$						
$AUC_{0-\infty}$						

各主要因素	P 值		
	LnC <sub>max</sub>	LnAUC <sub>0-t</sub>	LnAUC <sub>0-∞</sub>
给药序列			
给药周期			
制剂因素			

#### 11.4.2 统计分析异常情况

说明原始试验数据在取值、转移、统计计算中是否存在特殊处理的情况。

##### 11.4.2.1 协变量（若适用）

##### 11.4.2.2 缺失值及处理方法

##### 11.4.2.3 中期分析及数据监察

##### 11.4.2.4 多中心研究的相关情况

#### 11.4.3 受试者个体浓度数据

列表汇总个体浓度数据及统计结果，详见数据管理与统计分析报告（16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-4-3）。

#### 11.4.4 药效评价

#### 11.4.5 药物相互作用和疾病影响因素分析

#### 11.4.6 患者疾病因素对数据分析的影响

#### 11.4.7 药动学参数分析结论

受试制剂与参比制剂相比，是否符合生物等效性评价标准。

## 12.安全性评价

### 12.1 不良事件

#### 12.1.1 不良事件小结表

受试者编号	不良事件	发生日期和时间	所用药物	与药物的关系

#### 12.1.2 不良事件详情

受试者编号				试验周期		
末次给药日期和时间				是否退出试验		
不良事件	发生日期和时间	单发/多发	轻重程度	处理措施	与研究药物的关系	最终处理结束时间
持续时间						
治疗详情						
检查指标变化情况						

#### 12.1.3 不良事件分析

简述安全性评价内容和结果分析。详见 16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-3-2。

## 12.2 死亡等严重不良事件

### 12.2.1 死亡等严重不良事件小结

### 12.2.2 死亡等严重不良事件详细过程

### 12.2.3 对死亡等严重不良事件的分析

## 12.3 临床实验室评价

### 12.3.1 按受试者编号报告临床实验室检查异常值

临床实验室检查异常值结果详见 16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-3-3。

受试者编号	检查项目	治疗/处理方法	复查情况	转归

### 12.3.2 实验室检测指标的评价

简述实验室检测指标的评价过程和评价标准。

## 12.4 与安全性评价相关的生命体征

说明安全性评价指标。

## 12.5 安全性评价结论

说明受试者权益和安全保障措施及实施情况。

简要总结安全性评价的结果。

## 13.讨论及结论

### 13.1 讨论

对试验过程和结果进行汇总分析。

### 13.2 结论

### 13.2.1 安全性和耐受性

### 13.2.2 吸收速度

#### 13.2.2.1 $C_{max}$

总结  $C_{max}$  相关试验结果，说明相关数据来源文件的标题编号。

#### 13.2.2.2 $T_{max}$

总结  $T_{max}$  相关试验结果，说明相关数据来源文件的标题编号。

### 13.2.3 吸收程度

#### 13.2.3.1 $AUC_{0-t}$

总结  $AUC_{0-t}$  相关试验结果，说明相关数据来源文件的标题编号。

#### 13.2.3.2 $AUC_{0-\infty}$

总结  $AUC_{0-\infty}$  相关试验结果，说明相关数据来源文件的标题编号。

## 14. 图表

提供试验结果的汇总性图表，注明引用的相应数据来源标题编号。

## 15. 备案情况列表

依照时间顺序提交备案情况说明，阐明历次试验较前次的变更内容。

## 16. 附件

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1 基本信息。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-1 生物等效性试验方案及其修订。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-2 知情同意书样稿、伦理委员会人员组成、到会签到表、批件。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-3 病例报告表 (CRF) 样表。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-4 受试制剂和参比制剂的质检报告。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-5 研究单位资质证明及研究人员信息列表。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-6 研究人员签名样式。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-7 质量保证工作记录 (包括 CRO 监查记录、稽查/检查/以及内部质量保证记录汇总等) 。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-8 实验室室间质评情况 (包括临床实验室检查等) 。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-9 基于该研究发表的文章。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-2 受试者信息。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-2-1 受试者人口学信息列表 (含筛选编号、入组编号、入组/出组时间等信息) 。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-2-2 随机表。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-2-3 中途退出的受试者情况。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-2-4 未参与药动力学数据分析的受试者情况说明。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-3 安全性数据。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-3-1 严重不良事件 (SAE) 详情。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-3-2 不良事件列表。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-3-3 受试者实验室体检结果列表（包括  
试验前和试验结束后的体检情况）。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-4 数据处理与统计分析。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-4-1 数据管理与统计分析计划。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-4-2 偏离方案的情况说明。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-4-3 数据管理与统计分析报告。

16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-5 预试验报告。

### 16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-1-1 生物等效性试验方案及其修订

方案/修订案编号	制定日期	修订内容

若有修订方案，应一并提交，并注明历次修订方案较修订前的变更内容。

## 1.研究背景

### 1.1 立题依据。

### 1.2 说明试验药物临床应用情况

包括作用机理、适应症、用法用量、适用人群、注意事项及禁忌。

### 1.3 参比制剂的选择依据。

若原研厂产品已在国内上市，应选择原研厂产品作为参比制剂。

### 1.4 申报规格说明

同时申报多个规格，应明确是否对每一规格进行了生物等效性试验。若未对每一规格进行生物等效性试验，应提供未进行研究的充分理由。理由应包括但不限于：剂量比例组成、药代动力学参数（ $C_{max}$  和 AUC）与剂量的线性关系，以及所用溶出度试验的敏感性（体现生物利用度的差异）等。应提供详实的试验数据加以论证。

### 1.5 本项研究内容

概括总结本项研究的试验目的、试验设计、随机方法、随机表、受试者入选条件、筛选指标、受试者试验前知情和沟通内容、要求、试验过程、清洗期、安全性评价指标等。

## 2. 试验设计的理由

### 2.1 本研究总体设计

说明是否为标准的交叉试验设计。如采用其他试验设计，应说明理由。

## 2.2 药动力学特征

应明确所研究制剂的药动力学特点，包括消除半衰期、血浆蛋白结合率、药物代谢酶种类及对研究药物体内代谢的贡献大小、药物体内代谢转化途径、活性代谢产物及其在体循环中与原药的比例、组织分布、排泄途径、特殊人群药代特征（婴幼儿、老年人、肝肾功能不全患者等）等。

## 2.3 既往研究

既往相关研究的给药情况、药动力学参数及其变异情况、安全性结果总结等。

## 2.4 详细的方案设计

根据上述资料，并结合药物的药理作用、临床疗效评价以及药物制剂的药代特征和变异情况，合理进行试验设计，论证生物等效性试验能否发挥桥接药物有效性和安全性评价的作用。说明最终确定的总体研究设计，包括交叉/平行/重复设计、单中心/多中心试验、受试者人群选择、受试者入选/排除/剔除及试验期间管理的关键点、随机分组方法、给药剂量、给药方法、采样方法、检测物质、安全性评价等内容。

说明参加研究的受试者例数及其确定的依据，以及试验设计的把握度（power）数据。

试验的流程图。

### 3. 受试者选择

#### 3.1 受试者入选标准

#### 3.2 受试者排除标准

#### 3.3 受试者剔除标准

设定剔除条件。

#### 3.4 受试者脱落处理原则

预先规定受试者脱落的处理原则。

### 4. 试验过程

#### 4.1 试验药物信息

受试制剂：名称、规格、生产厂家、批号、含量、生产日期、有效期、给药方法等。

参比制剂：名称、规格、生产厂家、批号、含量、生产日期、有效期/失效期、给药方法等。

#### 4.2 试验药物的接收、发放和保管

说明试验制剂保存的温度、湿度、光线等储存条件。

说明药物发放计划。

说明试验后试验制剂的保存计划。

#### 4.3 研究给药剂量的确定

说明给药剂量确定的依据，包括已知的临床用药剂量、生物样品浓度范围和新近报道的检测方法灵敏度等信息。

#### 4.4 受试者给药方法

说明受试者随机化方法，及每组给药顺序。

描述受试者自入住试验中心至完成临床采样的过程，包括受试者试验期间的管理要求。

#### 4.5 设盲

说明受试者服药信息是否对临床试验人员和检测人员设盲。

说明揭盲时间和方法。

#### 4.6 试验前和试验过程中的其他治疗药物

说明受试者在试验前和试验过程中同期使用的其他治疗药物的控制方法。

#### 4.7 服药依从性

说明受试者的服药依从性的检查方法。

### 5. 样品采集、运输与储存

说明生物样品的种类及确定依据。

说明样品采集拟采用样品管的抗凝剂。

说明样品管的标识字样（包括备份样品）。

说明样品采集后的预处理方法和运输、保存条件。

说明样品储存方法。

### 6. 药物浓度检测

说明样品采集时间点设置、拟采集样品量等信息。

简述拟定的样品分析方法、线性范围、最低定量限、以及未知样品测定过程中的质控设置情况，所选待测物应经过科学的论证，尽可能反映药物的疗效。

### 7. 药动学参数和安全性评价指标

## 7.1 用于评价的药动学参数

说明拟评价的主要药动学参数。

## 7.2 安全性评价指标

说明试验中拟评价的安全性指标

## 8.数据统计分析

说明数据纳入分析的标准以及剔除数据的原则，具体详见“16-4-1 数据管理与统计分析计划”。

说明拟采用的药动学参数计算的软件及版本、药动学参数及计算方法。

说明拟采用的统计分析软件及版本、参与统计分析的参数及统计方法、生物等效性计算过程及判断标准。

说明安全性数据评价方法。

## 9.质量保证

说明如何进行试验过程及试验后的质量保证相关工作。

说明临床试验过程的质量保证工作的时间、内容。

说明样品检测过程的质量保证工作的时间、内容。

说明数据转移、计算和报告过程的质量保证工作的时间、内容。

## 10.试验过程中的异常情况处理

说明试验过程中出现计划外的异常情况的处理原则。

## 11.方案修订情况

## 16.2.1(5.3.1.2.1)附 16-4-3 数据管理与统计分析报告

签字页：

部门负责人、数据统计分析负责人、质量保证人员、申请人等相关职能人员签署意见。

姓名	职责	签名	签署日期

## 1.研究目的

## 2.适用范围

## 3.职责分工

## 4.缩略语表

## 5.数据管理

数据采集、转移、保存、质量保证、统计分析情况。

## 6.随机表

说明产生随机表的单位、方法及结果。

## 7.数据及其统计分析结果

### 7.1 实际试验过程与方案的偏离情况

说明试验过程中是否出现异常情况，并分析讨论其可能对生物等效性试验结果产生的影响。

说明受试者完成试验情况。

说明浓度检测情况，是否全部纳入分析计算。

说明实际采样时间点是否均在方案规定的范围内，是否均采用实际时间进行药代动力学参数的计算。

### 7.2 浓度检测结果

将最终锁定的样品浓度数据按试验项目、制剂、受试者编号和采样时间点顺序进行归纳总结，应包含给药前后的所有检测数据，数据统计分析项目应包括每个时间点浓度值的算数均数、标准差、变异系数、最大值、最小值等。如果超出方案规定的采样时间范围，则需要剔除该时间点的浓度数据后再进行上述描述性统计工

作。如果测试数据编号和统计时的编号不一致，应说明编号的方法并列对照表。

### 7.3 药代动力学参数

说明数据转移、录入方法、计算方法和所使用的软件及版本号；计算每位受试者的药代动力学参数，单次给药应报告 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $\lambda_z$ 、 $t_{1/2}$ 和 $AUC_{0-t}$ 与 $AUC_{0-\infty}$ 比值等，多次给药应报告 $AUC_{0-\tau}$ 、 $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ (给药间隔末的浓度)、 $C_{av,ss}$ (一个给药间隔的平均浓度)，以及反映波动程度的参数  $[(C_{max,ss}-C_{min,ss})/C_{av,ss}]$ 和  $[(C_{max,ss}-C_{min,ss})/C_{min,ss}]$ 等。

按制剂汇总分析每位受试者的药代动力学参数，统计报告其均数、标准差、变异系数、最大值、最小值、几何均数、四分位数等。

### 7.4 方差分析与等效性评价

提供 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$ 和其他相关参数（例如多次给药试验的 $AUC_{0-\tau}$ 、 $C_{max,ss}$ 等）的多因素方差分析(ANOVA)统计分析结果，并说明用于统计分析的软件。根据统计分析结果说明是否存在药物制剂间、个体间、周期间和服药顺序间的差异，并分析差异对等效性评价的影响。

如果试验为特殊设计，应增加相关的统计因素进行分析。必要时比较两组间 $T_{max}$ 的差异。

报告两制剂几何均值比值的90%可信限和双向单侧t检验结果，按照生物等效性判断标准，对试验制剂与参比制剂是否生物等效进

行评价。要求计算结果应精确至小数点后两位。

## 7.5 结果讨论

对生物等效性试验结果进行分析讨论，并与相关文献结果进行比较分析。

## 8.安全性评价

说明数据转移、录入方法、统计方法和所使用的软件及版本号；

对以下情况进行说明，并注明相应数据的表格编号：说明受试者筛查、入选及完成情况；说明受试者最终纳入安全性统计情况，试验中存在受试者退出、剔除的，需要说明原因；入选受试者的人口学资料；受试者试验前、后的体检报告和实验室检查结果；报告研究期间的联合用药情况；按照试验药物的组别，采用规范的术语对身体各系统发生的不良事件进行汇总分析；按受试者编号列出各受试者试验过程中观察到的不良事件/反应情况、程度，并分析与试验药物的关系。说明对于不良事件的处理方法和结果。

## 9.受试者个体药时曲线及平均药时曲线图

提交每位受试者的药时曲线图及平均药时曲线图。

## 16.2.3.2(5.3.1.4.2)方法学验证报告

测定方法应参照相关领域的研究进展，采用最适宜该化合物特性的、科学、灵敏、规范的方法进行样品检测。

说明待测物及内标化合物的相关信息。

详细说明对照品保存、称量、溶液配制、样品预处理、检测、数据采集的基本操作过程。

说明方法学验证的考察项目、计算方法及接受标准。

标题:

报告编号	
报告版本号	
报告日期	
方法学验证开始日期	
方法学验证结束日期	

申请人名称

地址

联系方式

依从性声明

依照相关标准操作规程操作

质量保证工作情况

相关人员签字

姓名（打印）	职责	签名（签字）	签署日期
	负责人		
	分析人员		
	监察员		

分析单位名称：

地址：

联系方式：

## 质量保证声明

### 说明质量保证工作情况

质量保证人员姓名	签字	签署日期

报告批准负责人签字：

批准日期：

## 试验参与人员

姓名	单位	试验中职责	学历

## 缩略语表

英文缩写	英文全称	中文含义
LLOQ	Lower limit of quantification	标准曲线最低定量浓度
ULOQ	upper limit of quantification	标准曲线最高定量浓度
.....		

# 目录

## 1.方法学验证结果总结

### 1.1 检测方法概述（举例）：

待测物		
内标		
分析方法		
设备名称	制造商	型号
（液相）		
（离子源）		
（检测器）		
分析软件		
离子化方式	（如 ESI）	
扫描方式	（如 MRM）	
色谱柱型号及所用批号（包括预柱）		
流动相及流速	（如为梯度洗脱，需要详细说明）	
柱温		
样品的生物基质	（如血浆）	
抗凝剂（若有）	（如 EDTA）	
生物基质来源	（如健康人）	
样品预处理方法		
进样量		
定量指标	（例如：目标分析物与内标的峰面积比）	

回归方程	(线性/曲线拟合, 方程表达式, 如 $y=a+bx$ )
权重系数	(如 $w=1/Y^2$ )
线性范围	(浓度及单位)
最低定量限 (LLOQ)	
最低质控浓度 (LLOQ QC)	(若有)
低质控浓度 (LOQ QC)	
中质控浓度 (MOQ QC)	
高质控浓度 (HOQ QC)	
最高质控浓度 (ULOQ QC)	(若有)
其他质控浓度	(若有, 并注明理由)
系统适用性 (表 2) :	待测物保留时间变异系数、内标保留时间变异系数、面积比的变异系数
批量检测时的残留 (表 3) :	
待测物残留 (carryover)	
内标残留 (carryover)	
稀释倍数 (表 12)	

## 1.2 精密度、准确度和回收率

准确度和精密度 (表 8)	精密度最大值 (%CV)	准确度 (与理论浓度的偏差) (%) 范围
批内精密度和准确度 (除 LLOQ QC 以外的所有浓度质控)		

批内精密度和准确度 (LLOQ QC)			
批间精密度和准确度 (除 LLOQ QC 以外的所有浓度质控)			
批间精密度和准确度 (LLOQ QC)			
提取回收率 (表 9、10)	精密度 (%CV)		
	提取的样品		
	高浓度	中浓度	低浓度
待测物提取回收率均值%			
待测物提取回收率的变异系数%CV			
内标提取回收率均值%			
内标提取回收率的变异系数%CV			

### 1.3 选择性

选择性 (表 4)	(不同来源基质的选择性评价结果)
基质效应 (表 5)	(不同来源基质的基质效应评价结果)
有合并用药时待测物检测的选择性* (若适用)	

\* 在临床试验期间, 受试者除了服用试验药物或参比药物以外还服用了其他的药物, 则建议考察该药物对本研究分析法学中的目标分析物测定的影响。本文建议研究者在六个不同来源的空白基质中添加伴随用药 (临床可能的最高浓度水平), 以方法学验证中选择性评价的方法和标准进行操作与评价。

### 1.4 耐用性 (表 13) (若适用)

试验	精密度最大值 (%CV)	准确度偏差均值%
----	--------------	----------

不同分析人员（高、中、低浓度）		
不同分析人员（LLOQ）		
不同批号设备（高、中、低浓度）		
不同批号设备（LLOQ）		

## 1.5 稳定性

待测物储备液短期稳定性（表 14）	（溶剂、储存条件、稳定时间）
待测物工作液短期稳定性（ULOQ）（表 15）	（溶剂、储存条件、稳定时间）
待测物工作液短期稳定性（LLOQ）（表 15）	（溶剂、储存条件、稳定时间）
内标储备液短期稳定性（表 14）	（溶剂、储存条件、稳定时间）
内标工作液短期稳定性（表 15）	（溶剂、储存条件、稳定时间）
待测物储备液长期稳定性（表 16）	（溶剂、储存条件、稳定时间）
待测物工作液长期稳定性（ULOQ 浓度水平）（表 17）	（溶剂、储存条件、稳定时间）
待测物工作液长期稳定性（LLOQ 浓度水平）（表 17）	（溶剂、储存条件、稳定时间）
内标储备液长期稳定性（表 16）	（溶剂、储存条件、稳定时间）
内标工作液长期稳定性（表 17）	（溶剂、储存条件、稳定时间）
样品离心分离前基质中待测物稳定性（表 22）	（基质、储存条件、稳定时间）

生物样品前处理过程中的稳定性（表 19）	（基质、储存条件、稳定时间）
制备后样品稳定性（表 20）	（溶剂、储存条件、稳定时间）
冻融稳定性（表 18）	（基质、储存条件、稳定时间）
生物基质中待测物的长期稳定性（表 21）	（基质、储存条件、稳定时间）

## 1.6 对照品详情

项目	原药/代谢产物	内标
名称		
级别	（国家/省/企业）	（国家/省/企业）
来源		
用途（是否用于定量）		
批号		
纯度/含量		
贮藏条件		
有效期		
质检报告文件编号		

注：每个待测物及其内标的上述信息应单独列表

## 2.简介

简要说明试验背景。

说明生物样品测定的目标待测物及确定依据。

说明采用的内标物及选择依据。

说明采用何种检测方法（如色谱、质谱、配体结合等分析），并说明所采用的分析技术的确定依据。

说明原始数据和资料的保存情况。

### 3.实验方法和材料

#### 3.1 待测物

#### 3.2 对照品

##### 3.2.1 待测物信息

##### 3.2.2 内标信息

#### 3.3 空白基质

#### 3.4 试剂

#### 3.5 主要仪器

#### 3.6 分析条件

##### 3.6.1 液相条件

##### 3.6.2 质谱条件

#### 3.7 标准曲线、质控样品、内标储备液及工作液的配制

详细说明对照品称量、储备液、流动相、稀释液的配制，以及标准曲线、质控样品等配制过程的操作步骤，列表说明每步液体转移量。

注意事项:

- (1) 容量瓶、天平、质谱、微量移液器、吸管等须经过校正;

(2) 说明标准溶液称量和配制的时间和详细配制过程；质控与定量工作曲线应分为两套系统，分别称量配制；质控样品的浓度设置一般不与定量工作曲线的浓度设置水平重合。

### 3.7.1 标准曲线及工作液的配制

-说明标准曲线的称量、配制过程

-列表说明历次称量配制的情况（举例）：

配制日期 及内容	日期	时间	试验内容	保存温度
			方法学验证项目名称	
			生物基质中的长期稳定性	
标准曲线各点浓度值：			（列出各浓度点的浓度值及其浓度单位）	

### 3.7.2 内标储备液的配制

### 3.7.3 标准曲线的配制

### 3.7.4 质控（QC）样品的配制

说明质控样品的称量、配制过程

列表说明历次称量配制的情况（举例）：

配制日期 及内容	日期	时间	试验内容	保存温度
			方法学验证项目名称	
			生物基质中的长期稳定性	
质控样品浓度值：			（列出各浓度点的浓度值及其浓度单位）	

## 3.8 样品预处理方法

详细说明各种考察项目的样品预处理过程，说明每步液体转移量。

### 3.9 数据处理

3.9.1 说明色谱图采集、浓度计算方法等情况。

3.9.2 说明浓度单位、小数点保留方法等。

3.9.3 说明数据转移、计算过程，及其使用的软件

3.9.4 说明表格中数据的计算方法（尤其有多种表示方法的数据）

3.9.5 说明数据储存备份情况

## 4. 方法学验证内容、方法和接受标准

方法学验证项目包括但不限于以下内容（以小分子化学药物分析方法为例，其他分析方法参见相关指导原则要求），说明各项的具体评价方法和接受标准：选择性、标准曲线、定量下限、精密度和准确度、提取回收率、基质效应、残留效应、稳定性。其中稳定性研究应包括：生物样品[长期冻存、反复冻融、生物样品前处理过程（包括采集、处理过程）、制备后保存条件下的稳定性]和待测物标准溶液及内标标准溶液（室温放置、长期储存的稳定性）两部分。应采用新鲜配制的标准曲线样品来考察经过一定储存条件存放后的血样稳定性。

必要时提供其他方法学验证项目：质谱检测通道间交叉影响试验、稀释（浓缩）验证、基质筛选试验、代谢产物在样品中的逆转化率等。

## 5.方法学验证结果

概述方法学验证结果，说明相应结果数据来源的表格编号。

## 6.结论

说明方法学验证的结论

## 7.附图和图表

### 7.1 附表

表 1：批量样品检测情况列表

检测设备：

检测批次编号	检测内容	检测日期	是否合格

表 2：系统适用性（举例）

检测批次编号	% CV			检测设备
	待测物保留时间	内标保留时间	面积比	


表 3：批量样品检测过程的残留

序号	检测批次名称	Carryover blank 样品中待测物残留的面积	Carryover blank 样品中内标残留的面积	LLOQ 待测物峰面积	内标峰面积	待测物残留百分比%	内标残留百分比%	检测设备

表 4：选择性考察（举例）

检测批次编号：				日期：			
序号	不同来源基质的编号	药物响应值			内标响应值		
		空白基质	LLOQ 生物样品	干扰%	空白基质	LLOQ 生物样品	干扰%

	号		面积	保留时 间			面积	保 留 时间	

表 5：基质效应试验（举例）

检测批次编号：						日期：			
生 物 基 质 批 号	HQC			MQC			LQC		
	待 测 物 面 积 比	内 标 面 积 比	内标归 一化基 质效应 因子	待 测 物 面 积 比	内 标 面 积 比	内标归 一化基 质效应 因子	待测物 面积比	内标面 积比	内标归 一化基 质效应 因子
		均值			均值			均值	
		SD			SD			SD	

	%CV			%CV			%CV	
--	-----	--	--	-----	--	--	-----	--

面积比计算方法：生物基质相面积/溶剂相面积。

归一化基质效应因子计算方法：待测物面积比/内标面积比。

必要时应考虑溶血、高脂血或患者血样的基质效应。

表 6：标准曲线参数汇总

检测日期	批次编号	斜率	截距	R <sup>2</sup>	LLOQ	ULOQ	拟合方程
平均值							
SD							
%CV							
n							

表 7：标准曲线的回算浓度

检测日期	检测批次编号	STD1 (浓度)	准确度偏差%	STD2 (浓度)	准确度偏差%	STD3 (浓度)	准确度偏差%	STD4 (浓度)	准确度偏差%	STD5 (浓度)	准确度偏差%	STD6 (浓度)	准确度偏差%	STD7 (浓度)	准确度偏差%	STD8 (浓度)	准确度偏差%
平均值																	
SD																	

%CV																	
准 确 度 偏 差%																	
n																	

注：应标记出不参与标准曲线拟合的浓度点

表 8：批内、批间样品检测的精密度和准确度

检测时间	运行批次编号	LLOQ	准确度偏差%	LQC	准确度偏差%	MQC	准确度偏差%	HQC	准确度偏差%
批内均值									
批内 SD									
批内%CV									
批内准确度偏差%									
n									

批内均值									
批内 SD									
批内%CV									
批内准确度偏差%									
n									

批内均值									
批内 SD									
批内%CV									
批内准确度偏差%									
n									
平均实测浓度									
批间 SD									
批间%CV									
批间准确度偏差%									
n									

表 9：待测物提取回收率

检测批次编号：				日期		
	HQC		MQC		LQC	
	提取后峰面积	未提取的峰面积	提取后峰面积	未提取的峰面积	提取后峰面积	未提取的峰面积
1						
2						
3						
4						
5						
6						
峰面积平均值						
SD						
%CV						
平均回收率%						
总体回收率%						
总体变异%CV						

表 10：内标回收率

检测批次编号：		日期
	浓度	
	提取后内标峰面积	未提取内标峰面积
1		
2		
3		
4		
5		
峰面积平均值		
SD		
%CV		
平均回收率%		

表 11：有合并用药时待测物检测的选择性（若适用）

伴随药物名称：

检测批次编号：					日期：				
序号	基 质 批号	待测物通道响应值			内标通道响应值				
		空 白 基质	LLOQ		干 扰%	空 白 基质	LLOQ		
			面 积	保 留 时 间			面 积	保 留 时 间	
1									
2									
3									
4									
5									
6									

表 12：稀释验证（若适用）

检测时间	检测批次 编号	DQC(稀释倍数 1) (浓度)	准确 度 偏 差 %	DQC(稀释倍数 2) (浓度)	准确 度 偏 差 %

平均值					
SD					
%CV					
准确度%					
准确度偏差%					
n					

表 13: 耐用性 (若适用)

检测时间	检测批次编号	LLOQ	准确度偏差%	LQC	准确度偏差%	MQC	准确度偏差%	HQC	准确度偏差%
批内均值									
批内 SD									
批内%CV									
批内准确度 偏差%									
n									

批内均值									
批内 SD									
批内%CV									
批内准确度 偏差%									
n									

批内均值									
批内 SD									
批内%CV									
批内准确度 偏差%									
n									
平均实测浓 度									
批间 SD									
批间%CV									
批间准确度									

偏差%									
n									

表 14：储备液短期稳定性

检测批次编号：			日期：	
	待测物		内标	
	储存条件：		储存条件：	
	理论浓度（单位）		理论浓度（单位）	
	检测峰面积比		检测峰面积比	
	对照样品	稳定性考察样品	对照样品	稳定性考察样品
1				
2				
3				
4				
5				
6				
平均值				
SD				
%CV				
平均稳定性%				

注：短期稳定性为标准曲线/质控样品配制过程中化合物在溶液中的稳定性

表 15：工作液短期稳定性 (ULOQ,LLOQ 和内标工作液稳定性)

检测批次编号：			日期			
ULOQ		LLOQ		内标		
储存条件：		储存条件：		储存条件：		
理论浓度（单位）		理论浓度（单位）		理论浓度（单位）		
检测峰面积比		检测峰面积比		检测峰面积比		
对照样品	稳定性考察样品	对照样品	稳定性考察样品	对照样品	稳定性考察样品	
1						
2						
3						
4						
5						
6						
平均值						
SD						
%CV						
平均稳定性%						

表 16： 储备液长期稳定性

检测批次编号：		日期		
	待测物	内标		
	储存条件：	储存条件：		
	理论浓度 (单位)	理论浓度 (单位)		
	检测峰面积比		检测峰面积比	
	对照样品	稳定性考察 样品	对照样品	稳定性考察 样品
	1			
2				
3				
4				
5				
6				
平均值				
SD				
%CV				
平均稳定性%				

表 17: 工作液长期稳定性 (ULOQ, LLOQ 和内标工作液稳定性)

检测批次编号:			日期			
ULOQ		LLOQ		内标		
储存条件:		储存条件:		储存条件:		
理论浓度 (单位)		理论浓度 (单位)		理论浓度 (单位)		
检测峰面积比		检测峰面积比		检测峰面积比		
对照样品	稳定性考察样品	对照样品	稳定性考察样品	对照样品	稳定性考察样品	
1						
2						
3						
4						
5						
6						
平均值						
SD						
%CV						
平均稳定性%						

表 18：冻融稳定性

试验条件：说明冻存条件和冻存时间

检测时间	检测批次编号	LQC (浓度)	准确度偏差%	HQC (浓度)	准确度偏差%
平均值					
SD					
%CV					
准确度%					
准确度偏差%					
n					

表 19：生物样品前处理过程中的稳定性

试验条件：

检测时间	检测批次编号	LQC (浓度)	准确度偏差%	HQC (浓度)	准确度偏差%
平均值					
SD					
%CV					
准确度%					
准确度偏差%					
n					

表 20：制备后样品的稳定性

试验条件：说明保存条件和时间

检测时间	检测批次编号	LQC (浓度)	准确度偏差%	HQC (浓度)	准确度偏差%
平均值					
SD					
%CV					
准确度%					
准确度偏差%					
n					

表 21：生物基质中待测物的长期稳定性

试验条件：说明冻存条件和时间

检测时间	检测批次编号	LQC (浓度)	准确度偏差%	HQC (浓度)	准确度偏差%
平均值					
SD					
%CV					
准确度%					
准确度偏差%					
n					

注：各试验条件分别列表

表 22：样品离心分离前基质中待测物稳定性（若适用）

试验条件：

检测时间	检测批次编号	LQC (浓度)	准确度偏差%	HQC (浓度)	准确度偏差%
平均值					
SD					
%CV					
准确度%					
准确度偏差%					
n					

注：各试验条件分别列表

## 7.2 附图：

待测物和内标的子离子扫描图（若适用）

空白基质的图谱

特异性研究结果的图谱

最低定量限的图谱

代表性的患者用药后图谱

标准曲线图

参考文献

提供有关样品检测方法选择的支持性背景文献资料。（例如，根据化合物特点，应采用最适宜的检测方法；如认为待测物低于定量限无法检测，应提供近期的、充分的研究资料加以证明。）

## 16.2.3.3(5.3.1.4.3)生物样品分析计划

说明未知样品检测计划及接受标准

签字页:

部门负责人、样品分析负责人、质量保证人员、申请人等相关职能  
人员签署意见。

姓名	职责	签名	签署日期

1.研究目的

2.适用范围

3.职责分工

4.缩略语表

5.未知样品检测计划

5.1 受试者生物样品分析

说明是否采用盲法检测。

说明受试者生物样品分析测试的计划，包括受试者样品分析顺序。（说明是否将同一受试者的所有样品在一个分析批中进行测定。）

5.2 随行标准曲线和质控样品

说明质控样品浓度设置、配制和在进行分析前拟采用的储存条件。

说明标准曲线和质控样品在分析批次中的分布方法。

说明标准曲线和质控样品的接受标准。

5.3 采用与方法学验证不同检测条件的情况的处理方法

说明样品分析过程中发生的任何与方法学验证所采用条件不同的情况的处理原则。

说明是否进行部分方法学验证。

5.4 复测原则

说明检测异常点/离群值/复测点等的判定原则。规定复测方法和复测结果的接受标准。

## 5.5 样品重新分析 (ISR)

说明样品重新分析 ISR 的样品选择原则、数量及接受标准。

说明 ISR 的操作方法。

说明不符合接受标准时的处理方法。

## 5.6 样品的稀释方法 (若适用)

说明样品稀释的适用情况、具体的稀释过程，如可否直接稀释等。

## 5.7 数据采集

说明数据-图谱积分方法

规定重积分原则和标准

规定数据有效位数

## 6. 质量保证

说明样品分析过程及数据的质量保证措施。

## 16.2.3.4(5.3.1.4.4)生物样品分析报告

### 1.研究标题:

报告版本	
报告日期	

生物样品分析时间:	
开始时间	
结束时间	

生物样品分析单位	申请人
负责人:	负责人:
职务:	职务:
分析单位名称:	申报单位名称:
地址:	地址:
联系方式:	联系方式:

# 目录

## 2.实验室声明

声明是否依照分析方案和 SOP 进行生物样品检测。

声明是否符合相关要求（如：GLP 等）。

声明数据是否真实、准确。

姓名	所在单位	职责分工	签名	签署日期

## 3. 研究参与人员名单

姓名	职责分工	学历

## 4. 质量保证声明

说明试验的质量保证工作内容。

声明试验结果及报告内容是否真实、准确。

质量保证人员姓名	职责分工	签名	签署日期

## 5. 缩略语表

英文缩写	英文全称	中文含义

## 6. 试验信息

概述试验的目的、分析方法、主要仪器、SOP 名称和版本等信息。

概述方法学验证报告的版本、报告日期、是否增补/修改等信息

概述检测所依照执行的生物样品分析计划的名称和版本信息。

说明原始数据的保存情况。

## 7. 试验小结

临床试验方案编号		
方法学验证报告编号		
样品分析计划编号		
分析方法名称		
设备	制造商	型号
1)		
2)		
3)		
内部设备编号		
数据采集/管理软件		
生物样品基质		
抗凝剂		
样品存储管材质		
内标名称		
样品预处理方法		
进样量		
标准曲线回归方法，权重		
线性范围（单位）		
定量方法	（例如：峰面积比）	
质控样品浓度（单位）	LQC	
	MQC	
	HQC	
分析方法效能		
质控样品	精密度（%CV）最大	（准确度偏差%）

	值	(范围)
最低定量限 (LLOQ)		
标准曲线标准除外 LLOQ		
分批次样品分析	符合标准的批次数量	不符合的批次数量
分析开始日期		
分析的受试者总数		
分析的样品总数		
分析结束日期		
样品储存时间 (从样品采集日到分析结束日的时间跨度)		
基质中样品的长期稳定性及储存条件		
主要储备液称量准确度的比较		

## 8.符合方案要求的受试者样品情况

受试者例数	
试验周期数	
每周期取样点的数量	
总样品数 (符合方案要求的)	
样品备份数量	

## 9. 样品采集

### 9.1 样品采集地点

### 9.2 样品采集情况

#### 说明样品编号方法

周期	第一个样品采集日期	最后一个样品采集时间	采集样品总数	分析单位收到样品的日期
1				
2				
所有样品总数				
丢失样品总数				
样品运送条件及质量保证措施				

## 10. 样品储存

### 10.1 分析单位样品接收情况

说明样品交接、运输和保存情况。

### 10.2 分析单位储存详情

周期	开始储存日期	储存温度	储存样品数量	冰箱编号
1				
2				
以下为储存过程中直至分析日的样品转移记录（若有，说明地点及以下详情）				
周期	开始储存日期	储存温度	储存样品数量	冰箱编号
1				
2				
1				
2				

### 10.3 样品处置

说明所有样品保存条件，保存时间，及最终归还或处置方法。

### 11. 对照品信息

详情	待测药物
化合物名称	
贮藏条件	
批号	
纯度/含量	
用途（是否用于定量）	
失效期	
来源	
质检报告	文件编号
详情	内标
化合物名称	
贮藏条件	
批号	
纯度/含量	
用途（是否用于定量）	
失效期	
来源	
质检报告	文件编号

## 12. 标准曲线和质控样品的制备

### 12.1 基本情况

说明本研究的样品是否为本研究专用，或与其他研究共用。

说明标准曲线与质控样品是否分别称量配制。

### 12.2 标准曲线

储备液配制日期	
储备液储存温度	
工作液配制日期	
工作液储存温度	
标准曲线配制日期	
标准曲线储存温度	
标准曲线浓度设置（单位）	STD1*
	STD2*
	STD3*
	STD4*
	STD5*
	STD6*
	STD7*
	STD8*

\*按照实际情况写各个浓度水平

### 12.3 质控样品

储备液配制日期		
储备液储存温度		
工作液配制日期		
工作液储存温度		
质控样品配制日期		
质控样品储存温度		
质控样品浓度（单位）	LQC	
	MQC	
	HQC	

### 13. 已检测样品再分析（ISR）

总结再分析的结果。

说明再分析数据列表的表格编号。

### 14. 特殊情况说明

### 15. 异常于方案规定的情况说明

### 16. 报告版本变化情况

### 17. 表格

表 1：试验样品的批量检测情况

检测批次编号	检测内容	分析日期	标准曲线拟合 是否通过	质控样品 是否通过

表 2：系统适用性

仪器名称：

检测批次编号	%CV		
	待测物保留时间	内标保留时间	面积比


表 3：批量检测时的残留率%

仪器名称：

检测批次编号	检测内容	Carryover blank 样品中待测物残留峰面积	Carryover blank 样品中内标残留峰面积	LLOQ 待测物的峰面积	内标峰面积	待测物残留率%	内标残留率%

表 4： 主要储备液称量准确度的比较\*

检测批次编号		日期
序号	标准曲线储备液与内标响应值的比值	质控储备液与内标响应值的比值
1		
2		
3		
4		
5		
6		
平均值		
SD		
%CV		
偏差%		

\*用于配制标准曲线和质控样品储备液的对照品应分别称量。二者的准确度应接近。

评价标准曲线和质控样品储备液浓度接近程度的参考方法：将标准曲线和质控样品的储备液分别稀释至相当于中浓度质控样品浓度的溶液，加入内标后，连续进样。评价标准为：二者连续进样，各自与内标比值的变异应小于5%；二者的偏差小于5%。

若整个试验样品测定过程中多次称量和配制储备液，应分别提供每次称量的上述比较结果。

表 5：标准曲线参数

说明标准曲线拟合的  $R^2$  要求

检测日期	检测批次编号	斜率	截距	$R^2$	LLOQ	ULOQ
平均值						
SD						
%CV						
n						

表 6：标准曲线计算浓度

说明接受标准：

检测日期	检测批次编号	STD1 计算浓度	准确度偏差%	STD2 计算浓度	准确度偏差%	STD3 计算浓度	准确度偏差%	STD4 计算浓度	准确度偏差%	STD5 计算浓度	准确度偏差%	STD6 计算浓度	准确度偏差%	STD7 计算浓度	准确度偏差%	STD8 计算浓度	准确度偏差%
平均值																	
SD																	
%CV																	
准确度偏差%																	
n																	
无效	例如：*超出可接受标准； **内标检测异常																

样品	
----	--

表 7：质控样品的计算浓度

说明接受标准：

检测日期	检测批次编号	质控样品占该批样品的百分数%	LQC 计算浓度	准确度偏差%	MQC 计算浓度	准确度偏差%	HQC 计算浓度	准确度偏差%
平均值								
SD								
%CV								
%准确度								
准确度偏差%								
n								
无效样品	例如：*超出可接受标准； **内标检测异常							

表 8：受试者样品中待测物的计算浓度（单位）

样品序号	试验编号	待测物名称	受试者编号	试验周期	取样时间点 (小时)	取样时间说明	样品编号	检测浓度	样品注释	样品检测状态是否正常	结果是否可接受
1						如：给药前			如：受试者是否完成试验		
2											
3											
4											

表 9：样品再分析 (ISR) —标准曲线参数, 校准曲线样品, 质控样品 (举例)

说明接受标准：

标准曲线 汇总	STD1	STD2	STD3	STD4	STD5	STD6	STD7	STD8
理论浓度								
实测浓度 1								
实测浓度 2								
平均值								
SD								
%CV								
%准确度								
准确度偏 差%								
n								
标准曲线 参数	拟合方程：  R <sup>2</sup> ：							

质控汇总	LQC	MQC	HQC	
理论浓度				
实测浓度 1				
实测浓度 2				
平均值				



再分析样品总数					
再分析结果符合接受标准的数量					
再分析结果符合接受标准的百分比%					

表 11：试验样品重复测定情况

样品编号	重复测定的原因	首次检测批次编号	复测批次编号	复测结果			
				复测前	复测后	差异	纳入计算的终浓度
	原因 A (例如：低于定量下限)						
	原因 B (例如：高于定量上限)						
	原因 C (例如：进样失败)						
	其他						

表 12：丢失样品情况

序号	样品名称	丢失样品详情	丢失原因	丢失数量
		如：备份 1/备份 2		
共计丢失的样品数				

表 13：样品未检测的受试者

序号	受试者编号	原因
		如：脱落

## 16.2.3.5(5.3.1.4.5)全部样品进样序列表

进样序列表

应按照实际样品检测的时间顺序填写

分析批序号	样品序号	进样日期	进样时间	样品名称	仪器响应值	测定终浓度	理论浓度 (如为 QC 或 Std)	准确度偏差% (如为 QC 或 Std)	是否符合接受标准 (如为 QC 或 Std)	是否在线性范围内	稀释倍数	样品类型*	是否采用	是否复测	说明	
注：*空白、标准曲线、质控、未知样品等。																

## 16.2.3.6(5.3.1.4.6)图谱

应提交 100%的方法学验证和未知样品检测的图谱。

应严格依照进样时间逐批提交图谱。

说明样品的命名方法。

每个图谱中信息包括但不限于以下内容：样品名称、进样日期和时间、待测物、样品的浓度（若为工作曲线或质控等已知浓度样品）、待测物和内标的色谱峰、峰高和/或峰面积、进样时系统的参数设置（包括仪器检测的参数设置和图谱积分参数设置）、是否变更自动积分参数的标记等。