



当前位置：新闻中心>>工作动态>>通知公告>>新闻正文

关于发布《仿制药质量和疗效一致性评价申报资料立卷审查技术标准（暂行）》的通知

发布日期：20170922

根据《总局关于仿制药质量和疗效一致性评价有关事项的公告》（2017年第100号）的要求，应对申报资料进行“立卷审查”。通过“立卷审查”评估研发工作与申报资料的完整性和可评价性，以提高申报资料的质量和审评效率。

为便于申请人整理申报资料，加强自查，提高申报资料质量，根据《总局关于发布化学药品仿制药口服固体制剂质量和疗效一致性评价申报资料要求（试行）的通告》（2016年第120号）的要求，特编制《仿制药质量和疗效一致性评价申报资料立卷审查技术标准（暂行）》，供申请人参考。

特此通知。

仿制药质量与疗效一致性评价办公室

2017年9月22日

相关附件	
序号	附件名称
1	仿制药质量和疗效一致性评价申报资料立卷审查技术标准（暂行）.docx

Copyright © 国家药品监督管理局药品审评中心 All Right Reserved.
备案序号：京ICP备09013725号 京公网安备 11010502052365号
地址：中国 北京市经济技术开发区广德大街22号院二区 邮编：100076
总机：8610-68585566 传真：8610-68584189

仿制药质量和疗效一致性评价申报资料 立卷审查技术标准（暂行）

根据《总局关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告》（2017年第100号）的要求，应对申报资料进行立卷审查。通过“立卷审查”评估申报资料与研发工作的完整性和可评价性后，可大大提高申报资料的质量，保障后续审评、审批工作有效有序的开展。

申报资料应符合《总局关于发布化学药品仿制药口服固体制剂质量和疗效一致性评价申报资料要求（试行）的通告》（2016年第120号）及有关规定的要求，应提供完整概要、药学研究资料、体外评价、体内评价的相关资料及其附件，并提供信息汇总表及其电子版。

为便于申请人整理申报资料信息，提高申报资料质量，特编制本申报资料立卷审查技术标准（暂行），供申请人参考。

一、格式要求

格式体例要求应符合《药品注册申报资料的体例与整理规范》（食药监办注〔2011〕98号）的规定。

各项申报资料应设独立封面，标明药品名称、资料项目编号、资料项目名称、研究单位及人员有关项目（如适用）、各申请机构名称等。右上角注明资料项目编号，并由申请机构逐项加盖公章。临床研究报告应设置独立的标题页，并包含试验名称、药物名称、方案编号、试验起止时间、

主要研究者/申请人负责人的姓名、研究机构/申请人名称、申请人联系人及联系方式、报告日期、原始资料保存地址等必要的信息。应提供研究报告摘要，编制研究报告目录，并加注页码。

二、概要部分

根据《总局关于发布化学药品仿制药口服固体制剂质量和疗效一致性评价申报资料要求（试行）的通告》（2016年第120号）及有关规定要求提供，包括历史沿革、批准及上市情况、自评估报告、临床信息及不良反应、最终确定的处方组成及生产工艺情况、生物药剂学分类等。

三、药学部分

（一）制剂药学研究信息汇总表

按照《总局关于发布化学药品仿制药口服固体制剂质量和疗效一致性评价申报资料要求（试行）的通告》（2016年第120号）规定的格式和撰写要求，提供制剂药学研究的主要信息综述资料，并提供电子版。

（二）制剂药学申报资料

按照《总局关于发布化学药品仿制药口服固体制剂质量和疗效一致性评价申报资料要求（试行）的通告》（2016年第120号）等有关规定的要求，参照相关技术指导原则，提供产品研究信息。主要包括：剂型与产品组成、产品再评价研究、生产信息、原辅料的控制、制剂的质量控制、对照品、包装材料、稳定性等。

1、处方组成

需提供原料药、辅料及药包材的证明文件、质量标准、检验报告及

BSE/TSE风险声明。

2、产品再评价研究

应提供包括原料药的关键理化性质研究、辅料在处方中的作用分析，提供处方改变的研发过程和确定依据，提供详细的工艺研究资料，汇总研发过程中代表性批次的样品情况，并进行工艺验证研究。

3、生产信息

应提供生产工艺的详细描述和工艺控制，提供实际生产线的主要生产设备的相关信息，并说明大生产的批量及其制定依据，说明改变后生产工艺及关键工艺要素与现行原工艺的差别及优势，详细提供确定关键工艺步骤和参数的研究资料。对于工艺有改变的品种，提供工艺验证方案和空白的批生产记录样稿及相关承诺书，或工艺验证报告。说明临床试验批样品的生产情况。

4、原辅料的控制

应提供原辅料的来源、相关证明文件以及执行标准。明确原料药及关键辅料的关键质量属性控制情况。提供相关检验报告，以及是否有BSE/TSE 风险声明。

5、制剂的质量研究与控制

应提供充分的试验资料与文献资料，证明仿制制剂的质量与参比制剂质量的一致性。提供质量标准中各项检查方法及筛选、优化过程、标准限度制定的依据。提供杂质谱分析资料，并明确是否进行控制以及控制的限度。超出鉴定限度的杂质，应按照国家内外相关指导原则的要求作进一步的研究。

6、对照品

应提供研究过程中使用的所有对照品的相关资料。

7、包装材料

需提供包装材料类型、来源及相关证明文件。如有处方工艺改变，应提供本品与内包材相容性研究的资料。

8、稳定性

参照相关指导原则，提供影响因素、加速及长期稳定性试验数据、图谱等资料。

四、体外评价

按照《普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则》、《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》、《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》、《药物溶出仪机械验证指导原则》及相关指导原则，提供参比制剂的质量考察、溶出曲线考察等资料。质量一致性评价资料中应说明仿制制剂的质量与已上市原研产品或参比制剂的质量是否一致，并提供详细的质量对比研究资料及结果。溶出曲线相似性评价研究资料中，应建立能客观反映制剂特点的溶出试验方法，并对仿制制剂与参比制剂的溶出曲线进行考察和比较。

五、生物等效性部分

（一）生物等效性研究报告

生物等效性研究报告应根据ICH E3及CFDA颁布的《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》相关要求编制，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，以药效学指标为终点的等效性试验资料可适当参考。研究报告应提供生物等效性试验的详细信息，包括对关键试验设计的清晰说明、研究计划、试验方法、试验实施过程、采用的统计分析方法、研究结果、研究

结论、任何的方案偏离等试验相关信息，既往失败的生物等效性试验也应在研究背景中简要叙述，并适当分析。

生物等效性研究报告正文应当包括但不限于下列信息：

- 缩略语对照表
- 研究背景
- 研究机构信息
- 伦理学要求
- 研究目的
- 试验设计
- 受试者选择标准
- 受试者给药
- 试验餐
- 生物样本采集与管理
- 合并用药情况
- 安全性评价指标
- 试验终止标准
- 特殊情况处理
- 试验实施情况
- 受试者生物样本中药物浓度检测
- 数据管理与统计分析
- 安全性评价结果

- 研究结论
- 试验质量保证
- 参考文献

（二）生物样本分析报告

生物样本分析报告是生物等效性研究数据的重要基础，其结构和内容应当组织良好、信息具体、数据完整、且易于审阅。受试者生物样本分析和方法学验证报告可独立成册，也可作为两部分内容置于同一报告中。应提供生物样本分析过程中所使用化合物的来源、关键步骤详细信息、分析过程质量控制、分析结果、任何的方案偏离及相应处理等相关信息。

生物样本分析报告应依据《中国药典》2015年版附录IV《9012 生物样品定量分析方法验证指导原则》相关要求编制，主要适用于生物样本中化学药物浓度检测，生物样本中生物大分子药物浓度检测资料撰写也可参考，并可根据具体的研究内容适当优化。

1、方法学验证

方法学验证报告应提供足够详细的信息，阐述分析过程，否则需要在报告后附方法验证标准操作规程（SOP）。全部源数据应该以其原始格式保存，并根据要求提供。应记录任何与方法学验证计划的偏离情况。

方法学验证报告应该至少包括下列信息：

- 方法学验证结果概要
- 分析方法

应描述所用分析方法的细节，如果参考了已有方法，给出分析方法

的来源；摘要叙述分析步骤（分析物，内标，样本预处理、提取和分析）；对照标准品（来源，批号，分析证书，稳定性和储存条件）；校正标样和质控样本（基质，抗凝剂，预处理，制备日期和储存条件等信息。

- 分析批接受标准
- 分析批数据

应包含所有分析批列表，包括校正范围、响应函数、回算浓度、准确度；所有接受分析批的质控样本结果列表；储备液、工作溶液、质控在所用储存条件下的稳定性数据；选择性、定量下限、残留、基质效应和稀释考察数据。

- 方法偏离

方法验证中得到的意外结果，应充分说明采取措施的理由；并描述与方法验证计划或与标准操作规程的偏离情况。

所有测定结果及每个计算浓度都必须出现在验证报告中。

2、受试者生物样本分析

受试者未知样本分析的方法应与方法学验证报告一致。样本分析报告中应简要描述样本分析所应用的方法，具体细节可引用方法验证报告。报告中应详细描述样本分析过程，否则在分析报告后需附样本分析标准操作规程（SOP）。受试者未知样本检测全部源数据应该以其原始格式保存，并根据要求提供。应该在分析报告中讨论任何与试验计划、分析步骤或标准操作规程的偏离情况。

生物样本分析报告应至少包括下列信息：

- **基本信息**

应包含对照标准品（来源，批号，分析证书，稳定性和储存条件）；
校正标样和质控样本（储存条件）等信息。

- **分析方法接受标准**

简要叙述分析批的接受标准，引用相应的试验计划或标准操作规程；

- **样本踪迹**（接收日期和内容，接收时样本状态，储存地点和条件）；

- **受试者生物样本分析**

应包含所有分析批和试验样本列表，包括分析日期和结果；所有接受的分析批的标准曲线结果列表；所有分析批的质控结果列表，落在接受标准之外的数值应该清楚标出；失败的分析批数目和日期等完整信息。

- **分析方法偏离**

应描述对方法或标准操作规程的偏离及采取的相应措施。

- **重复分析**

应描述重复分析情况说明，不包括失败批（列表说明，包括重复分析样本的标识，重复分析的原因，初次分析结果和重复分析结果）。

- **生物样本再分析（ISR）**

应包含再分析生物样本的数量及抽样原则，生物样本再分析的结果可以在方法学验证报告、受试者生物样本分析报告或者在单独的报告中提供。

3、色谱图

应在生物样本分析报告之后按规定附上方法学验证和受试者分析批的全部色谱图，包括相应的质控样本和校正标样的色谱图。色谱图应清晰可辨，并包含生物样本分析的关键信息。

本文件推荐的内容，是基于目前的认识制订，可根据具体的研究内容适当优化。

附件1. 《一致性评价申报资料立卷自查暨审查工作作用表》，为注册申报立卷自查暨审查工作作用表，供申请人对申报资料自查使用。

附件2. 《一致性评价申报资料立卷自查暨审查工作作用表填写说明》，为自查暨审查工作作用表的填写说明。

附件1

一致性评价申报资料立卷自查暨审查工作用表

申报药物通用名：XXXX

申报单位：XXXX

一. 品种综合信息			
1.1 通用名称		1.2 商品名	
1.3 批准文号		1.4 规格	
1.5 执行标准		1.6 药品有效期	
1.7 药品注册及变更批准证明性文件	☐ 提供 ☒ 未提供★		
1.8 临床信息和不良反应	☐ 提供 ☐ 未提供		
1.9 处方工艺是否变更	☐ 是 ☐ 否		
1.10 自评估报告	☐ 提供 ☒ 未提供★		
1.11 按照CTD格式提交资料	☐ 是 ☒ 否★		
1.12 电子版信息汇总表资料	☐ 是 ☒ 否★		
1.13 检验报告 ☐ 提供 ☐ 自检报告 ☐ 药品检验机构报告 ☐ 第三方机构检验报告 检验结论 ☐ 符合规定 ☒ 不符合规定★ ☒ 未提供★			
二. 原研产品及参比制剂信息			
2.1 原研 产品 信息	2.1.1 原研上市状态	☐ 国外上市 ☐ 停产/□撤市（是否提供原因 ☐ 是 ☐ 否） ☐ 进口 ☐ 原研地产化 ☐ 停产/□撤市（是否提供原因 ☐ 是 ☐ 否）	
	2.1.2 原研生产企业		2.1.3 原研持证商
	2.1.4 原研上市国家（地区）		2.1.5 原研上市时间
	2.2 参比制剂 ☐ 原研产品 ☐ 欧美日获准上市并获得参比制剂地位的产品 ☐ 总局公布目录产品 ☐ 其他说明		
2.2 参 比 制 剂 信	2.2.1 参比制剂通用名称及规格		
	2.2.2 参比		
	2.2.3 参比		

息	制剂批号				
	2.2.4 参比制剂来源证明	(1) 一次性进口批件	☐ 提供	☐ 未提供	☐ 不适用
		(2) 购买发票	☐ 提供	☐ 未提供	☐ 不适用
		(3) 赠送证明	☐ 提供	☐ 未提供	☐ 不适用
		(4) 说明书/标签/样品照片	☐ 提供	☐ 未提供	
	2.2.5 参比制剂的质量考察				
	2.2.5.1 是否考察了关键质量属性	(1) 性状	☐ 是	☐ 否	
		(2) 有关物质	☐ 是	☐ 否	
		(3) 含量	☐ 是	☐ 否	
		(4) 溶出度/释放度	☐ 是	☐ 否	☐ 不适用
(5) 溶出曲线		☐ 是	☐ 否	☐ 不适用	
三、产品研究信息					
3.1 处方组成					
3.1.1 原料药	3.1.1.1 批准证明文件	☐ 全部提供	☐ 部分提供或未提供	☐ 其他	
	3.1.1.2 质量标准	☐ 全部提供	☐ 部分提供或未提供		
	3.1.1.3 检验报告	☐ 全部提供	☐ 部分提供或未提供		
	3.1.2.4 BSE/TSE 风险声明	☐ 全部提供	☐ 部分提供或未提供		
3.1.2 辅料	3.1.2.1 批准证明文件	☐ 全部提供	☐ 部分提供或未提供	☐ 其他	
	3.1.2.2 质量标准	☐ 全部提供	☐ 部分提供或未提供		
	3.1.2.3 检验报告	☐ 全部提供	☐ 部分提供或未提供		
	3.1.2.4 BSE/TSE 风险声明	☐ 全部提供	☐ 部分提供或未提供		
3.1.3 药包材	3.1.3.1 批准证明文件	☐ 全部提供	☐ 部分提供或未提供	☐ 其他	
	3.1.3.2 执行标准	☐ 全部提供	☐ 部分提供或未提供		
	3.1.3.3 检验报告	☐ 全部提供	☐ 部分提供或未提供		
3.2 制剂再研发					
3.2.1 处方的再研发（以下信息均为处方变更后）					
3.2.1.1 原料药是否进行了与制剂性能相关的关键理化性质的研究	3.2.1.1.1 溶解性与 pKa	☐ 是	☐ 否		
	3.2.1.1.2 晶型	☐ 是	☐ 否		
	3.2.1.1.3 粒度	☐ 是	☐ 否		
	3.2.1.1.4 BCS 分类	☐ 是	☐ 否		
3.2.1.2 是否提供了处方组成变更的原因		☐ 是	☒ 否★	☐ 不适用	
3.2.1.3 是否结合制剂特点对辅料作用和合理性进行分析		☐ 是	☐ 否		

3.2.1.4 是否进行了原辅料相容性研究		☐ 是	☐ 否
3.2.1.5 是否对比参比制剂进行了处方筛选优化研究		☐ 是	☒ 否★ ☐ 不适用
3.2.1.6 是否有过量投料		☐ 是 ☐ 提供了必要性合理性研究资料 ☐ 未提供必要性合理性研究资料 ☐ 否	
3.2.2 生产工艺的再研发（以下信息均为工艺变更后）			
3.2.2.1 是否提供了生产工艺主要变更的原因		☐ 是	☒ 否★ ☐ 不适用
3.2.2.2 是否进行了工艺筛选研究		☐ 是	☒ 否★ ☐ 不适用
3.2.2.3 生产工艺变更前后的差别和优势对比		☐ 提供	☐ 未提供 ☐ 不适用
3.2.2.4 是否提供了中试以上规模的生产工艺，包括操作流程、工艺参数和范围		☐ 是	☐ 否
3.2.2.5 是否提供了主要的生产设备信息		☐ 是	☐ 否
3.2.2.6 是否明确了关键工艺步骤和关键工艺参数		☐ 是	☐ 否
3.2.2.7 关键工艺步骤和关键工艺参数是否有依据		☐ 是	☐ 否
3.2.2.8 是否提供了中间体/半成品的控制标准		☐ 全部提供	☐ 未提供
3.2.2.9 工艺验证报告(或工艺验证方案/空白批生产记录)		☐ 提供	☐ 未提供 ☐ 不适用
3.2.2.10 现行生产规模及其依据		☐ 提供	☐ 未提供
3.2.2.11 临床试验/ BE 试验样品的批生产记录		☐ 提供	☐ 未提供
3.2.2.12 临床试验/ BE 试验样品的生产批量		☐ 符合规定	☒ 不符合规定★
3.3 制剂的质量再研究与控制			
3.3.1 有关物质	3.3.1.1 活性成分来源杂质研究分析资料：	☐ 提供 ☐ 未提供	
	3.3.1.2 辅料来源杂质研究分析资料：	☐ 提供 ☐ 未提供 ☐ 不适用	
	3.3.1.3 降解杂质研究分析资料：	☐ 提供 ☒ 未提供★	
	3.3.1.4 与参比制剂的杂质谱对比研究资料	☐ 提供 ☒ 未提供★	
	3.3.1.5 超鉴定限杂质的定性研究及限度控制	☐ 提供 ☒ 未提供★ ☐ 无超限杂质	
	3.3.1.6 分析方法的来源与依据	☐ 提供 ☐ 未提供	

	3.3.1.7 分析方法的验证资料	☐ 提供 ☐ 基本全面 ☐ 缺项较多 ☒ 未提供★
	3.3.1.8 基因毒性杂质的研究与控制	☐ 研究并列入 ☐ 研究未列入 ☒ 未研究★ ☐ 不适用
	3.3.1.9 与 ICH 成员国药典/中国药典标准方法对比	☐ 是 ☐ 否 ☐ 未收载
3.3.2 含量测定	3.3.2.1 分析方法的来源与依据	☐ 提供 ☐ 未提供
	3.3.2.2 分析方法学验证资料	☐ 提供 ☐ 基本全面 ☐ 缺项较多 ☒ 未提供★
	3.3.2.3 与 ICH 成员国药典/中国药典的对比	☐ 提供 ☐ 未提供 ☐ 未收载
3.3.3 ☐ 青霉素类抗生素聚合物	3.3.3.1 是否进行了聚合物研究	☐ 是 ☒ 否★
	3.3.3.2 方法学研究及验证资料	☐ 提供 ☐ 基本全面 ☐ 缺项较多 ☒ 未提供★
	3.3.3.3 是否与参比制剂进行了聚合物含量水平对比考察	☐ 是 ☐ 不高于原研 ☐ 高于原研 ☐ 否
3.3.4 ☐ 残留溶剂	3.3.4.1 制剂生产过程中使用的有机溶剂	☐ 提供 ☐ 未提供 ☐ 不适用
	3.3.4.2 分析方法学验证资料	☐ 提供 ☐ 未提供
3.3.5 其他项目	3.3.5.1 ☐ 微生物限度	☐ 研究并列入 ☐ 研究未列入 ☐ 未研究
	3.3.5.2 ☐ 其他	☐ 研究并列入 ☐ 研究未列入 ☐ 未研究
3.3.6 批检验报告	3.3.6.1 不少于三批连续生产验证批或生产批样品的检验报告	☐ 提供 ☐ 未提供
	3.3.6.2 临床试验/BE 试验样品的自检报告及图谱	☐ 提供 ☐ 未提供
3.3.7 对照品	3.3.7.1 ☐ 中检院对照品 ☐ 国外法定对照品	3.3.7.1.1 标签/样品照片/说明书 ☐ 提供 ☐ 未提供
	3.3.7.2 ☐ 外购对照品	3.3.7.2.1 结构确证资料 ☐ 提供 ☐ 未提供 3.3.7.2.2 标定赋值资料 ☐ 提供 ☐ 未提供
	3.3.7.3 ☐ 自制对照品	3.3.7.3.1 制备工艺资料 ☐ 提供 ☐ 未提供 3.3.7.3.2 结构确证资料 ☐ 提供 ☐ 未提供 3.3.7.3.3 标定赋值资料 ☐ 提供 ☐ 未提供

3.4 制剂的稳定性研究与控制

3.4.1 稳定性研究样品批量及考察时间	3.4.1.1 如改变处方工艺 批量是否符合要求： 稳定性考察时间：	☐ 是 ☒ 否★ ☐ 不适用 加速试验 6 个月 ☐ 是 ☒ 否★ ☐ 不适用 长期试验≥12 个月 ☐ 是 ☒ 否★ ☐ 不适用
	3.4.1.2 如未改变处方工艺 稳定性考察时间：	长期试验 ☐ 是 ☐ 否 ☐ 不适用
3.4.2 影响因素试验	☐ 提供 ☐ 未提供	
3.4.3 加速试验	条件： ☐ 40℃±2℃/RH 75%±5% ☐ 其他_____℃/RH% 是否提供依据 ☐ 是 ☐ 否 是否提供了三批样品 ☐ 是 批号： ☐ 否	
3.4.4 长期试验	条件： ☐ 25℃±2℃/RH 60%±5% / ☐ 30℃±2℃/RH65%±5% ☐ 其他_____℃/RH% 是否提供依据 ☐ 是 ☐ 否 是否提供了三批样品 ☐ 是 批号： ☐ 否	
3.4.5 是否缺乏重要质量考察指标	☒ 是★ 未考察项目： ☐ 否	
3.4.6 长期试验在拟定效期内考察指标是否出现显著变化	☒ 是★ ☐ 否	
3.4.7 长期试验是否出现超鉴定限杂质	☐ 是 ☐ 进行定性研究 ☒ 未进行定性研究★ ☐ 否	
3.4.8 有关物质相关图谱	☐ 提供 ☐ 部分提供 ☒ 未提供★	
3.4.9 含量测定相关图谱	☐ 提供或部分提供 ☐ 未提供 ☐ 不适用	
3.4.10 贮存条件是否与参比制剂一致	☐ 是 ☐ 否 ☐ 有数据支持 ☐ 无数据支持且无分析论证	
3.4.11 后续稳定性研究承诺和稳定性研究方案（适用于处方、工艺有改变的品种）	☐ 提供 ☐ 未提供 ☐ 不适用	
四. 体外（溶出曲线相似性）评价		

4.1 是否提供了溶出度开发过程	☐ 是	☐ 否
4.2 是否提供了溶出度方法学验证资料	☐ 是	☐ 否
4.3 是否对溶出度仪进行了机械验证及性能验证试验	☐ 是 ☐ 否	☐ 提供了验证报告
4.4 转速是否常用	☐ 是	☐ 否 ☐ 提供了说明
4.5 是否进行了多种介质溶出度试验（不少于3种 pH）	☐ 是	☐ 否 ☐ 提供了说明
4.6 是否对添加表面活性剂等必要性进行了考察	☐ 是	☐ 否 ☐ 不适用
4.7 是否考察了不同 pH 中的溶解度	☐ 是	☐ 否
4.8 是否提供了3批具有代表性样品的溶出度曲线	☐ 是	☐ 否
4.9 是否考察批内一致性	☐ 是	☐ 否
4.10 是否考察了批间一致性	☐ 是	☐ 否
4.11 与参比制剂的溶出度是否一致	☐ 是 ☐ 否	☐ 进行了说明 ☒ 未进行说明★
五. 生物等效性信息		
5.1 基本情况		
5.1.1 药品名称		5.1.2 规格
5.1.3 药物活性检测成分名称		
5.1.4 研究题目		
5.1.5 临床试验备案号	是否提供 ☐ 是, 备案号_____ ☐ 否	☐ 不适用
5.1.6 临床试验信息汇总表	是否提供	☐ 是 ☒ 否★
5.1.7 伦理委员会批件	5.1.7.1 是否有伦理批件	☐ 是 ☒ 否★
	5.1.7.2 批准日期是否在试验开始前	☐ 是 ☒ 否★
5.1.8 试验方案	5.1.8.1 是否提供方案	☐ 是 ☒ 否★
	5.1.8.2 最终执行方案是否通过伦理审查	☐ 是 ☒ 否★
5.1.9 知情同意书样稿	是否提供	☐ 是 ☐ 否
5.1.10 CRF 样表	是否提供	☐ 是 ☐ 否
5.1.11 试验药品在有效期内		☐ 是 ☒ 否★
5.1.12 试验用药品保存	是否进行试验用制剂留存	☐ 是 ☐ 否 ☐ 不适用
5.1.13 试验资料保存	是否符合要求	☐ 是 ☐ 否
5.1.14 图谱	5.1.14.1 是否提供 100%图谱	☐ 是 ☐ 否 ☐ 不适用

	5.1.14.2 图谱是否清晰可辨	☐ 是	☐ 否
	5.1.14.3 图谱信息是否基本完整	☐ 是	☐ 否
5.1.15 质保人员签字	是否签字	☐ 是	☐ 否
5.1.16 主要研究者签字	是否签字	☐ 是	☐ 否
5.1.17 试验评价方法	☐ 药代动力学比较 ☐ 药效动力学比较 ☐ 临床终点比较 ☐ 体外比较 ☐ 其他		
5.1.18 高脂高热餐	是否提供热量及组分配比	☐ 是	☐ 否 ☐ 不适用
5.2. 数据统计分析			
5.2.1 是否提交随机表		☐ 是	☐ 否
5.2.2 是否提供受试者人口学信息列表		☐ 是	☐ 否
5.2.3 是否提供受试者试验前后体检信息		☐ 是	☐ 否
5.2.4 是否提供数据剔除汇总和说明		☐ 是	☐ 否 ☐ 不适用
5.2.5 是否汇总说明脱落受试者情况		☐ 是	☐ 否 ☐ 不适用
5.2.6 样品采集	2.6.1 是否汇总说明样品采集实际时间	☐ 是	☐ 否 ☐ 不适用
	2.6.2 是否汇总说明样品缺失情况	☐ 是	☐ 否 ☐ 不适用
5.2.7 是否提供个体药时曲线及平均药时曲线图		☐ 是	☐ 否
5.2.8 是否提供安全性数据汇总分析		☐ 是	☐ 否
5.2.9 用CTD格式资料要求的标准格式和代码提交浓度数据汇总表		☐ 是	☐ 否
5.2.10 用CTD格式资料要求的标准格式和代码提交药动力学参数汇总表		☐ 是	☐ 否
5.2.11 结果是否符合等效性判定标准		☐ 是	☒ 否★
5.3. 生物样品检测及方法学验证			
5.3.1 样品冷链运输保存		☐ 是 ☐ 否 ☐ 不适用	
5.3.2 长期稳定性考察	5.3.2.1 是否在保存温度范围的上下限条件下进行	☐ 是	☒ 否★
	5.3.2.2 是否涵盖从样品采集的第一天到分析的最后一天的时间段	☐ 是	☒ 否★
5.3.3 残留考察	是否考察残留	☐ 是	☐ 否
5.3.4 提取回收率	是否考察提取回收率%	☐ 是	☐ 否
5.3.5 稳定性考察	5.3.5.1 是否考察溶液稳定性	☐ 是	☐ 否
	5.3.5.2 是否考察样品离心分离前基质中待测物稳定性	☐ 是	☐ 否

	5.3.5.3 是否考察生物样品前处理过程中的稳定性	☐ 是	☐ 否
	5.3.5.4 是否考察制备后样品稳定性	☐ 是	☐ 否
	5.3.5.5 是否考察冻融稳定性	☐ 是	☐ 否
5.3.6 选择性（专属性）	是否考察选择性	☐ 是	☐ 否
5.3.7 定量下限	是否考察定量下限	☐ 是	☐ 否
5.3.8 精密度准确度	5.3.8.1 质控至少3个浓度	☐ 是	☒ 否★
	5.3.8.2 至少3批	☐ 是	☒ 否★
5.3.9 稀释可靠性	是否考察了稀释可靠性：	☐ 是 ☐ 否 ☐ 不适用	
5.3.10 基质效应	是否考察基质效应	☐ 是 ☐ 否 ☐ 不适用	
5.3.11 部分验证	是否提交了部分验证数据	☐ 是 ☐ 否 ☐ 不适用	
5.3.12 生物样品分析检测	5.3.12.1 是否依照时间顺序提供进样序列表	☐ 是 ☐ 否	
	5.3.12.2 是否提供标准曲线和质控样品的结果汇总分析表	☐ 是 ☐ 否	
	5.3.12.3 是否有所有分析批接受情况汇总	☐ 是 ☐ 否	
	5.3.12.4 是否有复测样品汇总表（包括初测数据、复测数据、复测理由、报告数据原则）	☐ 是 ☐ 否 ☐ 无复测	
	5.3.12.5 是否有样品再分析（ISR）测定	☐ 是	☒ 否★
六. 其他			
其他发现的问题：			

附件2

一致性评价申报资料立卷自查暨审查工作用表填写说明

一、品种综合信息

1、批准信息（1.1-1.6）

应按照申报资料信息填写药品通用名称、商品名、批准文号（包括历年的批准文号）、规格、执行标准、药品有效期。

2、申报概况（1.7-1.12）

根据《化学药品仿制药口服固体制剂质量和疗效一致性评价申报资料要求》中概要部分内容填写：药品注册及变更批准证明性文件是否提供、临床信息和不良反应是否提供、再评价品种处方工艺是否变更、自评估报告是否提供、是否按照CTD格式提交资料等信息。

3、检验报告（1.13）

根据（3.2.P.5.4）批检验报告部分内容填写1.13检验报告部分。

二、原研产品及参比制剂信息

1、原研产品信息（2.1）

根据原研产品上市情况填写相关信息。

2、参比制剂信息（2.2）

按照总局2017年第100号公告以及《普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则》等规定的要求，选择和确定参比制剂。申报资料应明确注明参比制剂信息，并提供所用参比制剂来源证明资料；凡是采用非总局公布目录产品作为参比制剂的，2.2.1项应选择“其他说明”，同时填写生产企业名称及产品相关信息；如提供了参比品标签/样品照片/说明书中的任意一项，则在相应栏目选“提供”；三项均未提供，选“未提供”。说明书采用网络版本（如PDF格式）打印件，不认可。

每个规格原则上应提供3批（至少1批）参比制剂的考察数据，考察与一致性评价

紧密相关的关键质量属性，例如性状、溶出度/释放度、含量、有关物质等（检验报告可列为附件）。每个规格的参比制剂原则上应提供3批样品的溶出曲线考察数据，以考察其溶出行为的批内和批间均一性。

对有文献报道或者研究资料表明有光照、高湿、高温、氧化等条件下不稳定的品种，建议考察参比制剂溶出曲线稳定性，为实验室复核结果的重复性提供支持。

三、产品研究信息

1、处方组成

1.1、原料药及辅料（3.1.1-2）：应提供原料药及辅料的批准证明文件、质量标准、检验报告、BSE/TSE风险声明等资料

制剂可能含有一个或多个原料药，含有多个原料药的可能存在既有国产来源的原料药也有进口原料药，应根据申报品种处方及提供的证明资料如实填写。

如仅提供了部分原料药及辅料有关资料或未提供所有原料药及辅料的有关资料，选“部分提供或未提供”。如为进口仿制药，原辅料的批准证明文件选“其他”项并参照《药品注册管理办法》（局令第28号）等有关规定执行。

各项目中，标注为“/”、“或”表示满足其中一项条件即认可；标注为“与”表示应满足所有条件才能认可。

1.2、药包材（3.1.3）：根据申报资料实际情况填写。如《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》已在申报受理前过期，则应提供再注册受理通知书或有关关联申请材料，否则不认可。

相应包材的质量标准复印件，在注册证已注明质量标准号的前提下，可直接认可，否则应提供相应质量标准的复印件。应提供药包材的检验报告。

如为进口仿制药，原辅料的批准证明文件选“其他”项并参照《药品注册管理办法》（局令第28号）等有关规定执行。

2、制剂再研发

2.1、处方的再研发（3.2.1）：应参照《化学药物制剂研究的技术指导原则》，提供原料药的关键理化特性（如BCS分类、晶型、溶解性与pKa、粒度分布等）与制剂生产及制剂性能相关性，提供原料药和辅料相容性的研究资料。提供处方改变的研发过程和确定依据，包括文献信息（如参比制剂的处方信息）、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，并重点说明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。并说明是否对比参比制剂进行了处方筛选优化研究。

如处方组成未变更，则3.2.1.2及3.2.1.5项选择不适用。

2.2、生产工艺的再研发（3.2.2）：应提供详细的工艺研究资料（包括实验数据及图谱），重点描述生产工艺的主要变更（包括工艺类型和参数、批量、设备等的变化）及相关的支持性验证研究，包括生产工艺变更的基本思路、试验设计、考察指标和方法、试验结果等，以及与原研药或参比制剂的比较研究情况，批量放大过程中的调整等。

如果仅涉及生产工艺的局部变更，应重点对变更内容进行研究和验证；如果涉及到生产工艺的整体变更，应对完整的生产工艺进行研究和验证。如果处方变更涉及工艺变更，也应提供完整的工艺研究和验证资料。

结合变更情况，应重点阐述针对变更所进行的研究和验证工作及自我评价。包括关键步骤及其工艺参数的确定依据以及合理性分析；起始物料、中间体的及工艺参数控制的合理性、变更后生产工艺的合理性和可放大性、验证工作情况等。同时应阐述处方工艺变更前后生产规模、主要生产设备是否发生改变及其对产品质量的影响，如改变，应提供其生产能力、操作参数，说明是否适宜于大生产规模。

并提供临床试验/BE试验样品的批生产记录，且生产批量应符合《化学药物制

剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则》要求。

如生产工艺未变更，则3.2.2.1至3.2.2.3项及3.2.2.9项选择不适用。

3、制剂的质量再研究与控制

3.1有关物质

1) 杂质来源分析 (3.3.1.1-3)：制剂制备过程中产生的杂质主要有：(1) 原料药引入的杂质 (3.3.1.1)，包含原料药的工艺杂质、副产物、合成中间体等；(2) 辅料来源杂质 (3.3.1.2)，包含辅料引入的工艺杂质，辅料与原料药相容性杂质等。如果没有辅料来源杂质可以选择“不适用”；(3) 降解杂质 (3.3.1.3)；

2) 与参比制剂的杂质谱对比研究资料 (3.3.1.4)：杂质谱对比研究所采用的有关物质分析方法应提供杂质谱对比用分析方法的研究与验证资料，如采用拟定有关物质测定方法进行杂质谱对比研究，按已提供判断；若研究资料中未明确提及杂质谱对比研究所用方法，应通过提供的相关原始图谱进行对比判断；若未提供相应原始图谱，则按“未提供”判断。

3) 超鉴定限杂质的定性研究及限度控制 (3.3.1.5)：对于杂质谱对比/杂质研究中发现的超过鉴定限度的未知杂质应作进一步的研究，确定其来源，推测其可能的结构，进而判断该杂质对药物安全性的影响；对于在稳定性研究中产生的超过鉴定限度的降解产物也应做相应的研究。无超鉴定限杂质选择“无超限杂质”。

4) 分析方法的来源与依据 (3.3.1.6)：质量研究资料中应提供拟定的有关物质分析方法的来源及筛选、优化过程，指出本方法建立依据，并对方法条件进行一定的优化研究，内容包含但不限于色谱条件筛选、提取方法优化、新分析方法建立等。拟定的分析方法应与能够获取的同品种现行标准分析方法进行对比。

5) 分析方法的验证资料 (3.3.1.7)：拟定的有关物质分析方法应提供分析方法学验证研究资料，并按以下要求判断该研究资料的全面性。

采用外标法测定特定性杂质，应包括以下内容：①专属性，杂质的来源，杂质位

置的判断（系统适用性试验），主成分与其他杂质的干扰情况。②定量限，检测限。③线性及线性范围。④准确性。⑤精密度及中间精密度（应注意与进样精密度的区别）。⑥耐用性试验。

采用校正因子的自身对照法测定特定性杂质，应包括以下内容：①专属性，杂质的来源，杂质位置的判断（系统适用性试验），主成分与其他杂质的干扰情况。②定量限，检测限。③线性及线性范围。④校正因子的测定与计算。⑤精密度及中间精密度（应注意与进样精密度的区别）。⑥耐用性试验。

采用自身对照法测定非特定性杂质，应包括以下内容：①专属性，杂质的来源，杂质位置的判断（系统适用性试验），主成分的干扰情况。②检测限。③耐用性试验。

采用面积归一化法测定非特定性杂质，应包括以下内容：①专属性，杂质的来源，杂质位置的判断（系统适用性试验），主成分的干扰情况。②检测限。③线性范围（杂质限度的50%-主成分的100%）。④耐用性试验。

6) 基因毒性杂质的研究与控制（3.3.1.8）

对于目前公认的具有基因毒性警示结构或已知致癌的化合物，如磺酸酯类、卤代烃类、黄曲霉毒素、N-亚硝基化合物、偶氮氧化物等，应进行研究并订入质量标准进行控制。

7) 与ICH成员国药典/中国药典标准方法对比（3.3.1.9）

如果ICH成员国药典/中国药典已收载，且与ICH成员国药典/中国药典进行了对比，则选择“是”，否则选择“否”。如果ICH成员国药典/中国药典未收载，则选择“未收载”。

3.2含量测定（3.3.2）：质量研究资料中应提供拟定的含量测定分析方法的来源及筛选、优化过程，指出本方法建立依据，并对方法条件进行一定的优化研究；拟定的分析方法应与能够获取的同品种现行标准分析方法进行对比，并提供分析方法学验证研究资料，参照上述有关物质方法学验证的要求判断该研究资料的全面性。

3.3青霉素类抗生素聚合物（3.3.3）：申报青霉素类制剂，应提供聚合物的研究内容。如提供聚合物研究资料，应参照上述有关物质方法学验证的要求判断聚合物测定方法学研究验证的全面性。还需提供与参比制剂进行聚合物含量水平对比考察的内容，判断供试品聚合物含量是否高于原研。

3.4残留溶剂（3.3.4）：根据申报资料填写制剂生产过程中使用的有机溶剂，并注明所用的具体溶剂名称。拟定的残留溶剂分析方法应提供分析方法学验证资料，并参照上述有关物质方法学验证的要求判断该研究资料的全面性。

3.5其他项目（3.3.5）：制剂的微生物限度和其他项目的质量控制，经研究列入标准，选“研究并列入”；经研究，未列入标准，选“研究未列入”；未进行相应研究，选“未研究”。其他控制项目根据品种具体情况进行填写，并注明属于“研究并列入”或“研究未列入”。

3.6批检验报告（3.3.6）：应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，临床试验/BE试验样品的自检报告及图谱。

3.7对照品（3.3.7）：选择标准物质的来源（中检院对照品或国外法定对照品），如提供了参比品标签/样品照片/说明书中的任意一项，则在相应栏目选“提供”；三项均未提供，选“未提供”。如为购买试剂公司的商品，应填写试剂公司名称，并选择是否提供结构确证和标定赋值资料。如为自行或委托配制（签署合作/委托研究协议单位提供的对照品视作自行或委托配制），应选择是否提供制备工艺、结构确证和标定赋值资料。

4、制剂的稳定性研究与控制

1) 稳定性研究样品批量及考察时间（3.4.1）：如果处方工艺有变更要求提交申报资料时至少需提供三批中试规模[注]及以上批次的相关资料。

[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。

处方工艺改变的品种，提交申报资料时至少需提供三批中试规模及以上批次样品的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。未改变处方工艺的品种，需提供三批样品长期稳定性结果。

2) 影响因素试验 (3.4.2)：影响因素试验中，尚需将样品对光照、高湿、高温之外的酸、碱、氧化和金属离子等因素的敏感程度进行概述。

3) 加速试验 (3.4.3)：稳定性研究内容包括影响因素试验、加速试验和长期试验。加速试验的标准条件是 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/\text{RH } 75\% \pm 5\%$ ，如果选择了其他条件，需要提供选择其他条件的依据。同时需提供不少于三批样品的加速试验数据和对应的批号。根据加速试验的结果，必要时应当增加中间条件试验。

4) 长期试验 (3.4.4)：长期试验可选择的条件是 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/\text{RH } 60\% \pm 5\%$ 或 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/\text{RH } 65\% \pm 5\%$ ，如果选择了其他条件，需要提供选择其他条件的依据。同时还需提供不少于三批样品的长期试验数据和对应的批号。

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。

5) 是否缺乏重要质量考察指标 (3.4.5)：稳定性试验应对所有重要质量指标进行考察，考察指标是否全面可参考现行版技术指导原则，填写未考察的重要项目。制剂的考察项目应包括：性状（外观）、杂质（包括异构体杂质等）和含量等；另外，还应根据剂型的特点设置能够反映其质量特性的指标，如固体口服制剂的溶出度，缓控释制剂、肠溶制剂的释放度等。

6) 长期试验在拟定效期内考察指标是否出现显著变化 (3.4.6)：药物制剂的“显著变化”包括：（1）含量测定中发生5%的变化（特殊情况应加以说明）；或者不能达到生物学或者免疫学的效价指标。（2）任何一个降解产物超出标准规定。（3）性状、物理性质以及特殊制剂的功能性试验（如颜色、相分离、再混悬能力、结块、

硬度、每撤给药剂量等)超出标准规定。(4) pH值超出标准规定;(5) 制剂溶出度或释放度超出标准规定。

7) 长期试验是否出现超鉴定限杂质(3.4.7): 长期试验中产生的超过鉴定限度的降解产物应作进一步的研究, 确定其来源, 推测其可能的结构, 进而判断该杂质对药物安全性的影响。

8) 有关物质及含量测定相关图谱(3.4.8-9): 申报资料应提供稳定性研究中有相关物质考察的全部图谱, 含量检查相关(HPLC、TLC、GC等)图谱。

9) 储藏条件是否与参比制剂一致(3.4.10): 制剂如与原研品储藏条件一致, 则选“是”, 否则为“否”。如为“否”应提供相应的数据支持并进行分析论证。

10) 后续稳定性研究承诺和稳定性研究方案(适用于处方、工艺有改变的品种)(3.4.11): 处方、工艺有改变的品种应提供后续稳定性研究承诺和稳定性研究方案, 处方、工艺没有改变的品种选择“不适用”。

四、体外(溶出曲线相似性)评价

1、溶出开发过程和溶出度方法的验证(4.1-2)

提供溶出度方法筛选、优化过程, 并对溶出方法进行验证。

2、溶出度仪机械验证及性能验证试验(4.3)

溶出度仪需满足相关的技术要求, 参照《药物溶出仪机械验证指导原则》进行机械验证及性能验证试验, 并提供验证数据和验证报告。

3、转速是否常用(4.4)

溶出试验一般推荐使用桨法或篮法, 桨法转速通常选择每分钟50—75转, 篮法转速通常选择每分钟50—100转。在溶出试验方法建立的过程中, 转速的选择推荐由低到高。若转速超出上述范围或采用其他方法均应提供充分说明。

4、是否进行了多种介质溶出度试验(不少于3种pH)(4.5)

在确定药物主成分稳定性满足测定方法要求的前提下, 推荐选择不少于3种pH值

的溶出介质进行溶出曲线考察。对于溶解度受pH值影响大的药物，可能需要在更多种pH值的溶出介质中进行考察。如果少于三种pH值需要提供充分说明。

5、是否对添加表面活性剂等必要性进行了考察（4.6）

溶出介质的研究应根据药物的性质，充分考虑药物在体内的环境，选择多种溶出介质进行，必要时可考虑加入适量表面活性剂、酶等添加物，但需充分评价其必要性和可行性。

6、是否考察了不同pH中的溶解度（4.7）

应考察药物在不同pH值溶出介质中的溶解度，推荐绘制药物的pH-溶解度曲线。

7、批内与批间差异考察（4.8-10）

仿制制剂每个规格需提供3批具有代表性的溶出曲线，分别考察溶出行为的批内均一性（n=12粒、片/批）和批间均一性（n=3批）。

8、与参比制剂的溶出度是否一致（4.11）

按照《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》，比较仿制制剂与参比制剂的溶出曲线相似性结果。如果溶出度不一致需要进行说明。

五、生物等效性评价

1、基本情况

1.1、 综合信息

1) 基本信息（5.1.1-1.4）：应提供研究药品名称、规格、研究题目、药物活性检测成分名称。

2) 备案（5.1.5）：生物等效性试验开展前，应获得备案号，并摘取最后一次备案时间及编号。

3) 临床试验信息汇总表（5.1.6）：应提供临床试验信息汇总表。

1.2. 试验文件

1) 伦理委员会批件（5.1.7）：应提供伦理批件，且伦理批准日期在试验开始之前。

2) 试验方案（5.1.8）：应提供试验方案，最终执行方案应通过伦理审查。3) 知情同意书样稿（5.1.9）：应提供知情同意书样稿。

4) 病例报告表样表 (5.1.10) : 应提供空白的病例报告表样表。

1.3. 试验用药品

1) 试验药品在有效期内 (5.1.11) : 试验药品失效期应在试验结束后。

2) 试验用药品保存 (5.1.12) : 应注明试验用药品是否留存。

1.4. 试验资料

1) 试验资料保存 (5.1.13) : 应注明试验资料保存地址。

2) 图谱 (5.1.14) : 应依照进样时间逐批提交图谱 (5.1.14.1) , 应确保图谱信息清晰可辨 (5.1.14.2) ; 应保证图谱信息完整, 图谱信息应包含但不限于以下内容: 样本名称 (体现受试者身份识别码、研究周期、取样时间点等信息)、进样日期和时间、待测物、工作曲线或质控样本的浓度、分析物和内标的色谱峰、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)、进样量、是否变更自动积分参数的标记、保存路径等 (5.1.14.3) 。

3) 主要研究者签字、质保人员签字 (5.1.15- 5.1.16) : 应核对研究报告有研究者签字和质保人员签字。

4) 试验评价方法 (5.1.17) : 应提供评价方法类型: “药代动力学比较”、“药效动力学比较”、“临床终点比较”、“体外比较”或“其他”。

5) 高脂高热餐 (5.1.18) : 应提供高脂高热餐热量及组分配比。热量及组分配比应符合法规要求。

2、数据统计分析

2.1、数据基本信息

1) 随机表 (5.2.1) : 应提供随机表, 包括产生随机表的单位、方法及结果。

2) 人口学信息 (5.2.2) : 应提供受试者人口学信息列表。

3) 受试者试验前后体检信息 (5.2.3) : 应提供受试者入组前体检信息, 包括受试者筛查、入选及完成情况、受试者试验前的体检报告和实验室检查结果。试验后检查信息: 应提供受试者试验后检查信息, 包括体检报告和实验室检查结果。

2.2、数据采用情况

1) 数据剔除 (5.2.4) : 试验中存在数据剔除情况时, 应提供剔除数据的汇总和说明。

2) 受试者脱落 (5.2.5) : 试验中存在受试者脱落时, 应提供脱落受试者情况汇总说明, 包括脱落例数、编号及原因。

3) 样本采集 (5.2.6) : (1) 应说明样本实际采样时间, 若实际采血时间点不在方案规定的范围内时, 应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;。(2) 试验中存在样品缺失情况时, 应提供样品缺失情况汇总说明。

2.3、数据汇总

1) 药时曲线 (5.2.7) : 应提供个体药时曲线及平均药时曲线图。

2) 安全性数据汇总 (5.2.8) : 应提供安全性数据汇总分析, 包括不良事件、严重不良事件、临床实验室评价。

3) 浓度数据汇总 (5.2.9) : 应采用CTD格式资料要求的标准格式和代码提交浓度数据汇总表。

4) 药动学参数汇总 (B2.10) : 应采用CTD格式资料要求的标准格式和代码提交了药动学参数汇总表。

2.4、等效性判断

等效性判定标准 (5.2.11) : 应核对结果是否满足等效性判断标准, 要求 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 在80.00%-125.00%以内。

3、生物等效性生物样品检测及方法学验证

3.1、方法学考察部分

1) 冷链运输 (5.3.1) : 按照CTD2.5.P.1 中生物等效性试验信息汇总表中信息填写样品冷链运输保存。临床试验中心和生物样本分析在两个单位的, 应填写样品运输保存条件, 样品在运输过程中如需要应采用冷链运输, 并核对是否提供了以上信息。

2) 长期稳定性 (5.3.2) : 生物样品在低温保存条件下能否保持稳定需要进行考察, 考察方法是质控样本置于低温条件下, 储存一段时间后, 与随行标曲一起分析测定其准确度, 准确度仍在85-115%范围内, 证明其稳定, 要求至少考察高、低两个浓度水平。考察温度应覆盖最高保存温度和最低保存温度, 时间应长于样品最长储存时间。应核对是否在样品保存温度范围上下限条件下考察稳定性; 考察期限长于样品最长保存时间的, 填“是”, 不长于最长保存时间的填“否”。

3) 残留 (5.3.3) : 生物样本进样分析过程中, 进样高浓度样品后, 系统中可

能会有一定程度的残留,可能会影响下一个分析样品的结果。需要对此残留进行评价,方法是先分析ULOQ样品并接着分析空白样品,空白样品中待测物的峰面积不超过LLOQ峰面积的20%,内标峰面积不超过正常内标的5%。应核对是否进行了待测物和内标残留考察。

4) 提取回收率(5.3.4):生物样本测定中,需要对生物样本进行预处理之后进样分析。预处理过程会一定程度上影响待测物的提取效率,需要考察该方法对待测物和内标的提取效率,要求不同浓度的待测物和内标提取效率相近。应核对是否进行了待测物和内标提取回收率考察。

5) 稳定性考察(5.3.5):应考察各条件下的样品稳定性,包括储备液和工作液稳定性、全血稳定性、处理前、处理后稳定性、冻融稳定性。逐项核实,是否进行了相关稳定性考察的。

6) 选择性(专属性)(5.3.6):由于生物样品中成分较多,可能会对分析物造成干扰,需要考察该方法对待测物的选择性(专属性),一般要求考察6个不同来源的空白生物基质,考察其在待测物保留时间是否有干扰。应核对是否进行了选择性考察。

7) 定量下限(5.3.7):定量下限一般选择标准曲线的最低浓度点,一般要求一批中考察至少5个定量下限样品。应核对是否进行了定量下限考察。

8) 精密度和准确性(5.3.8):精密度和准确度考察要求在考察至少3个分析批,每一批至少包括3个浓度水平的质控,每个质控浓度包括至少5个样品。

9) 稀释可靠性(5.3.9):生物样本测定中,有的生物样本浓度可能会超过定量上限,需要对超限样本稀释后进行测定。需要考察稀释可靠性,考察方法是用高于定量上限的已知浓度质控样品,用空白生物基质以目标倍数稀释,处理后进样分析,评价其准确度。

10) 基质效应(5.3.10):采用质谱方法检测的,需要考察基质效应。基质效应的考察方法是采用空白提取基质加入待测物溶液得到基质样本,基质样本与溶液样本比较峰面积,要求空白基质至少是6个不同来源的基质,至少考察高、低两个浓度的基质效应。

11) 部分验证(5.3.11):部分实验借用了其他项目或其他实验室的方法或更改了部分实验条件,采用了部分验证的方法,若存在此情况,并进行了部分验证则选

择“是”，无部分验证则选择“否”。进行了全部方法学验证的选择“不适用”。

3.2. 生物样本分析测定部分

1) 进样序列表(5.3.12.1): 未知样品分析测定部分, 每批次应提供按照时间顺序排列的进样序列表。进样序列表应包括: 序列号、样品名称、样品类型(Std.、QC、Unkown)、采集时间、采集方法、样品瓶位置、待测物峰面积、内标峰面积、是否修改积分、测定浓度、准确度等。。

2) 未知样品测定中标准曲线和质控汇总表(5.3.12.2): 未知样品分析测定部分, 应提供所有批次标准曲线和质控样品的结果分析汇总表。统计每个浓度的数量、均值、标准差和变异系数。

3) 分析批接受情况(5.3.15.3): 应提供未知样品分析测定过程中所有批次的接受情况, 失败批次应注明原因。

4) 复测(5.3.15.4): 超限样本或不满足要求的其他样品需要对样品重新测定, 复测样品应进行汇总, 汇总信息包括初测值、复测值、偏差、复测理由和最终报告值。。

5) 样品再分析(ISR)(5.3.15.5): ISR(样品再分析)指测定结束后选取部分样品进行再次分析, 与原测定值比较偏差, 以衡量测定的可靠性。ISR样品应单独进行汇总, 汇总信息包括初测值、复测值、偏差。

六、 其他

其他问题可列于此。