

化学药品技术标准

二 00 八年六月

化学药品技术标准

一、制剂所用原料药和辅料的来源、质量控制

《药品注册管理办法》第二十五条规定：单独申请注册药物制剂的，研究用原料药必须具有药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》，该原料药必须通过合法的途径获得。研究用原料药不具有药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》的，必须经国家食品药品监督管理局批准。附件 2 规定：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。

基于该规定，对存在以下情况的注册申请将不予批准：

1. 单独申请注册药物制剂，提供原料药虚假证明性文件的；申报生产时，原料药如系通过赠送途径获得而未能提供该原料药合法来源证明和供货协议的；
2. 单独申请注册药物制剂，在药品注册过程中，所用原料药的批准文号已被废止的，或原料药生产企业已被吊销《药品生产许可证》的；
3. 制剂所用原料药由相同申请人或不同申请人申报，原料药申请已因现场核查被撤回或退回，或因其他各种原因不予不

批准或予以退审的；

4. 所用原料药、辅料的质量控制不能保证药品安全性和有效性的。例如对于注射剂所用原辅料未按照“化学药品注射剂基本技术标准”、“已有国家标准药品研究技术指导原则”等相关要求进行充分研究，原料药和辅料的质量达不到注射用要求的。

二、剂型、规格的必要性和合理性

1. 药品规格

国家食品药品监督管理局《关于加强药品规格和包装规格管理的通知（食药监注函〔2004〕91号）》规定，药品规格的确定必须符合科学性、合理性和必要性的原则。申请的药品规格应当根据药品用法用量、剂型特点等合理确定，一般不得大于单次最大用量，也不得小于单次最小用量。

基于以上规定，经专家审评会议讨论确认存在以下情况的注册申请将不予批准：

(1) 所申请的药品规格与同品种已上市规格不一致，而未提供充分依据支持所申请规格的科学性、合理性和必要性的；

(2) 所申请的药品规格虽为同品种已上市规格，但该规格已不符合临床需要的；

(3) 除氯化钠及葡萄糖静脉输液外，大容量注射剂采用50ml、100ml、250ml、500ml以外的其他规格，小容量注

射剂采用 1ml、2ml、5ml、10ml、20ml 以外的其他规格，而未提供充分依据支持所申请规格的科学性、合理性和必要性的。

2. 制剂剂型

制剂剂型的选择应符合《化学药物制剂研究基本技术指导原则》的基本要求，选择剂型时应综合考虑药物的理化性质、稳定性和生物学特性，以及临床治疗的需要和临床用药的顺应性。注射剂的剂型选择还应符合《化学药品注射剂基本技术标准》的规定，要根据药物的特性综合权衡大容量注射液、小容量注射液和粉针剂的无菌保证水平、杂质的控制水平、工艺的可行性、临床使用的方便性等。

基于以上基本原则，经专家审评会议讨论确认存在以下情况的注册申请将不予批准：

(1) 对于注册分类 5，所改剂型的质量、稳定性、安全性、有效性较原剂型降低的；所改剂型不符合临床需要的；

(2) 对于注册分类 6，所仿品种在质量可控性、安全性、有效性方面存在较大缺陷的；所仿品种已不符合临床需要的；

(3) 注射剂中大容量注射剂、小容量注射剂和粉针剂之间的互改，如所改剂型的无菌保证水平低于原剂型，而药品质量、稳定性或安全性没有明显提高的。

关于印发化学药品技术标准等 5 个药品审评技术标准的 通知

国食药监注[2008]271 号

发布时间：2008-06-03

三、原料药生产工艺、制剂处方和工艺的合理性和规模化生产的可行性

(一) 原料药

原料药制备工艺的研究应符合《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》的要求。

1. 由于原料药的质量对制剂的质量有重要影响，原料药生产的过程控制又是原料药质量控制的重要组成部分，为保证原料药和制剂的质量，需要对原料药的生产工艺进行充分的研究并制定详细、可靠的过程控制方法，主要包括对起始原料、试剂和溶剂的质量控制，对制备中间体的质量控制，对工艺条件和工艺参数的选择、优化和控制等。

对于未按照上述原则开展相关研究工作，且未做出合理说明并提供科学合理依据的下列注册申请，经专家审评会议讨论确认后不予批准：

(1) 对工艺路线和工艺条件的选择未提供文献依据或相关的研究依据和科学合理解释的；

(2) 采用市售原料药粗品精制制备原料药, 或者采用市售游离酸/碱经一步成盐、精制制备原料药, 且未提供充分、详细的粗品或游离酸/碱生产工艺和过程控制资料的 (注: 不适用于原料药为无机化合物的情况, 以及市售游离酸/碱本身即为已批准上市原料药的情况) ;

(3) 经综合评价认为, 研究资料和内容存在严重缺陷, 无法对原料药生产工艺的合理性、可行性进行评价的。

2. 由于原料药的生产规模变化可能导致设备、工艺条件、操作参数等的变化, 并可能导致原料药质量 (例如杂质、晶型等) 的变化, 因此, 原料药的制备工艺研究应在一定制备规模下开展, 所取得的研究数据 (包括工艺条件、工艺参数、起始原料和中间体的质量控制要求等) 应能直接用于或指导原料药的工业化生产, 用于质量研究、稳定性研究的样品的质量也应能代表工业化生产产品的质量。

对于原料药的制备规模 (以省级食品药品监督管理局出具的研制现场检查报告表中所列三批样品的规模为准) 和制剂的需求量相比过小, 不能代表工业化生产水平, 且未做出合理说明并提供科学合理依据的注册申请, 经专家审评会议讨论确认后不予批准。

3. 原料药的制备工艺应符合国家对环境保护的要求, 尽可能避免使用有毒、严重污染环境的溶剂或试剂, 应结合生产工艺制订合理的“三废”处理方案。

对于工艺中使用了《化学药物残留溶剂研究的技术指导原则》中规定的Ⅰ类溶剂，但未进行替代研究或提供充分的文献支持该溶剂的不可替代性的注册申请，经专家审评会议讨论确认后不予批准。

4. 原料药的结构确证研究应符合《原料药结构确证研究的技术指导原则》的一般要求，所进行的研究应能够根据化合物的结构特点充分说明原料药的骨架结构、构型、晶型、结晶水/溶剂等。

对于未按照上述原则开展相关研究工作，且未做出合理说明并提供科学合理依据的下列注册申请，经专家审评会议讨论确认后不予批准：

(1) 所进行的研究不全面，未能根据化合物的结构特点全面研究原料药的骨架结构、构型、晶型、结晶水/溶剂等的；

(2) 研究方法不合理，研究结果不能充分说明原料药结构特征的。

(二) 制剂

制剂研究应符合《化学药物制剂研究基本技术指导原则》的要求。临床试验（含生物等效性试验）用样品的处方工艺应与实际生产产品的处方工艺一致，现制备规模下的产品质量应能代表工业化生产的产品质量。如处方工艺发生变化，应进行相关的验证研究。

对于未按照该原则开展相关研究工作，且未做出合理说明并

提供科学合理依据的下列注册申请，经专家审评会议讨论确认后不予批准：

1. 处方设计明显不合理，或研究工作存在重大缺陷，且后续质量研究、稳定性研究以及安全性、有效性研究已经提示药品质量、稳定性、安全性和有效性方面存在隐患或问题的，或申报处方与实际处方不一致的；
2. 处方中所用辅料存在安全性隐患的；
3. 工艺设计明显不合理，也未提供科学可信的试验结果予以支持的；
4. 注射剂无菌/灭菌工艺的无菌保证水平不符合《化药药品注射剂基本技术标准》规定的；
5. 制剂的制备规模（以省级食品药品监督管理局出具的研制现场检查报告表中所列三批样品的规模为准）过小，无法证明是否可以进行工业化放大生产的。

四、质量研究项目的全面性、方法的科学性和可行性；与已上市产品或原剂型产品（一般应为原发厂产品）质量的一致性

药物的质量研究是质量标准制定的基础，质量研究的内容应尽可能全面，既要考虑一般性原则，符合《化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》以及《化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则》等的常规要求，又要有针对

性，要与所研制原料药或制剂的特性、采用的制备工艺、稳定性等相结合，使质量研究的内容能充分反映药品的特性和质量情况。同时应与已上市产品或原剂型产品（一般应为原发厂产品）进行必要的质量对比研究，重点是原料药的晶型、原料药和制剂的有关物质，以及难溶性药物口服制剂的溶出行为、特殊剂型药物的释放特性等。

对于未按照上述指导原则开展相关研究工作，且未做出合理说明并提供科学合理依据的下列注册申请，经专家审评会议讨论确认后将不予批准：

1. 质量研究内容不全面，例如未结合药品特点，对反映和控制药品质量的主要质控项目（如有关物质等）进行研究，且未合理说明原因的；
2. 主要质控项目方法不合理、不可行，或方法学验证不充分，例如与具体品种相关的检测方法研究未参考相关指导原则如《化学药物杂质研究的技术指导原则》、《化学药物残留溶剂研究的技术指导原则》、《化学药物制剂研究基本技术指导原则》、《已有国家标准化学药品研究技术指导原则》、《化学药品注射剂基本技术标准》以及现行版《中华人民共和国药典》等进行详细的方法学验证，且未合理说明原因的；
3. 多组分或纯度较低的注射剂，未进行必要的质量对比研究，无法判断与已上市产品或原剂型产品一致性的；注射剂及供注射用的原料药未进行必要的有关物质对比研究，不能说明

杂质安全性的；注册分类 6 的缓控释等特殊制剂未进行必要的释放度对比研究，无法判断与已上市产品一致性且未合理说明原因的；

4. 研究结果显示药品的质量低于已上市产品或原剂型产品（一般应为原发厂产品）质量的。

五、质量标准项目的全面性、检测方法的科学性、限度的合理性（重点是溶出度/释放度、有关物质及含量测定等项目的选择方法和限度确定）

质量标准的建立应符合《化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》的要求，主要质量指标限度的确定应参照相关技术指导原则，例如有关物质限度的确定应符合《化学药物杂质研究的技术指导原则》的要求，以保证药品的安全性、有效性和质量均一性。

应根据产品工艺特点和安全性信息，在质量标准中建立相应的质控项目和限度。尽量采用国内外公认的检测方法，并进行方法适用性验证；对于新建检测方法，应进行严格的方法学验证，限度设定应有依据。

关于印发化学药品技术标准等 5 个药品审评技术标准的通知

国食药监注[2008]271 号

发布时间：2008-06-03

六、稳定性研究内容、考察指标的全面性，主要指标检查方法的可行性，样品规模、考察时间的合理性

稳定性研究应符合《化学药物稳定性研究技术指导原则》的要求。提供的研究资料应包括具体数据和相关图谱。与已上市产品或原剂型产品（一般应为原发厂产品）相比稳定性应相当或更好。

对于未按照该指导原则开展相关研究工作，且未做出合理说明的下列注册申请，经专家审评会议讨论确认后不予批准：

1. 样品的批次和规模、包装等不符合指导原则要求，且未合理说明原因的；
2. 主要质量指标不全面或检测方法不科学、考察时间点过少，试验结果不能评价或不能真实反映药品稳定性的；
3. 研究结果显示药品的稳定性不如已上市产品或原剂型产品，且未合理说明原因的。

七、非临床安全性研究的全面性、试验设计的合理性和结果的可靠性

化学药物注册分类 5、6 的安全性试验内容主要是特殊安全性试验。特殊安全性试验包括局部刺激性试验、过敏性试验和溶血性试验，用于评价药物经非口服途径使用，对用药局部产生的毒性（如刺激性和过敏性等）和/或对全身产生的毒

性（如过敏性和溶血性等）。也应关注辅料和杂质等带来的安全性问题。

《药品注册管理办法》规定，局部用药除按所属注册分类及项目报送相应资料外，应当报送特殊安全性试验资料，必要时应当进行局部吸收试验。对于注射制剂，应完成刺激性试验、过敏性试验和溶血性试验；对局部用药则需要根据用药部位完成刺激性试验和/或过敏试验，以评价产品的特殊安全性。相关制剂应参照已经颁布的《化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》开展相应的研究并提供包括试验方法、过程以及病理照片等在内的详细的试验报告。

对于未按照上述指导原则开展相关研究工作，且未做出合理说明并提供科学合理依据的下列注册申请，经专家审评会议讨论确认后不予批准：

1. 未按照《药品注册管理办法》的要求完成相应试验，且未合理说明原因的；
2. 采用全新或新给药途径的辅料，或辅料用量超过限量，而未提供相关安全性试验资料的；
3. 药学资料提示有新的杂质产生，而未提供相关安全性试验资料的；
4. 普通制剂改特殊制剂，如缓控释制剂，药代动力学数据提示体内过程发生变化，而未提供相关安全性试验资料的；
5. 因试验设计或试验质量及技术控制等问题（例如试验动物

不符合要求、试验用药物浓度低于临床最高用药浓度、给药次数或给药体积不合理、申报多个浓度规格产品而仅以低浓度样品进行试验等），导致试验结果数据不可靠，无法对试验结果进行评价的；

6. 试验结果出现与上市产品不同的阳性结果，存在安全隐患的。

八、生物等效性研究设计的合理性、检测方法的可行性、统计分析结果的可靠性、提供数据的完整性

生物等效性研究应按照 2005 年 3 月颁布的《生物利用度及生物等效性研究的技术指导原则》开展相应的研究，在针对以药代动力学方法评价等效性的品种审评中应关注以下三个方面的问题：

1. 合理的试验设计是试验结果可评价性的基本保证。生物等效性试验应根据药品的特点，参照指导原则的基本要求进行设计：

(1) 受试者选择和/或受试者例数应满足试验结果的评价要求；

(2) 应采用随机分组，交叉设计。如采用平行组设计时应说明理由并同时关注受试者例数的相应变化；

(3) 采用交叉设计时，应有足够的清洗期（一般应大于 7 个消除半衰期）；

(4) 受试制剂处方、工艺生产规模, 应能代表大生产产品的质量;

(5) 参比制剂的选择应符合《药品注册管理办法》附件二, 并按照临床研究批件的要求选择;

(6) 给药剂量的选择应有依据并符合临床用药的安全原则;

(7) 生物样本采集时间点应科学、合理, 以真实反映药物的体内过程。

对于未按照上述原则开展相关研究工作, 生物等效性试验设计存在严重缺陷, 导致等效性结果无法评价的注册申请, 经专家审评会议讨论确认后不予批准。

2. 生物样本检测方法的建立和验证是生物等效性研究的重要内容之一。应提供详细完整的方法学研究资料和样本分析资料(包括 20% 受试者样品测试的色谱图复印件和相应分析批的标准曲线和质控样品的色谱图复印件)。对于未按照上述原则开展相关研究工作, 且未做出合理说明并提供科学合理依据, 存在下列问题的注册申请, 经专家审评会议讨论确认后不予批准:

(1) 生物样本检测方法学验证不充分, 无法对方法的可行性、可靠性进行评价的;

(2) 所用分析方法不能满足生物样本检测要求的。

3. 对试验制剂是否与参比制剂生物等效的评价应基于完整、可靠的试验数据和正确的统计分析方法。对于存在以下情况,

且未做出合理说明并提供科学合理依据的，经专家审评会议讨论确认后不予批准：

(1) 因试验数据不完整、不可靠，以及篡改数据、数据处理方法不正确、统计分析方法不合理等问题致使试验结果无法评价的；

(2) AUC_{0→t} 和 C_{max} 中任何一个参数的评价结果不能满足指导原则中对等效性界值要求的。