

# 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）

### 一、申报资料项目

#### （一）概要

1. 历史沿革
2. 批准及上市情况
3. 自评估报告
4. 临床信息及不良反应
5. 最终确定的处方组成及生产工艺情况
6. 生物药剂学分类

#### （二）药学研究资料

7. (2.3.P, 注: 括号内为 CTD 格式的编号, 以下同) 制剂药学研究信息汇总表
8. (3.2.P) 制剂药学申报资料
  - 8.1. (3.2.P.1) 剂型与产品组成
  - 8.2. (3.2.P.2) 产品再评价研究
    - 8.2.1. (3.2.P.2.1) 处方组成
    - 8.2.2. (3.2.P.2.2) 制剂再研发 (适用于处方、工艺有改变的品种)
      - 8.2.2.1. (3.2.P.2.2.1) 处方再研发
      - 8.2.2.2. (3.2.P.2.2.2) 工艺再研发
  - 8.3. (3.2.P.3) 生产信息
    - 8.3.1. (3.2.P.3.1) 生产商
    - 8.3.2. (3.2.P.3.2) 批处方

- 
- 8.3.3.(3.2.P.3.3) 生产工艺和工艺控制
  - 8.3.4.(3.2.P.3.4) 关键工艺步骤和中间体的控制
  - 8.3.5.(3.2.P.3.5) 工艺验证和评价 (适用于工艺有改变的品种)
  - 8.3.6.(3.2.P.3.6) 临床试验/生物等效性 (BE) 样品的生产情况
  - 8.4.(3.2.P.4) 原辅料的控制
  - 8.5.(3.2.P.5) 制剂的质量控制
    - 8.5.1.(3.2.P.5.1) 质量标准
    - 8.5.2.(3.2.P.5.2) 分析方法
    - 8.5.3.(3.2.P.5.3) 分析方法的验证
    - 8.5.4.(3.2.P.5.4) 批检验报告
    - 8.5.5.(3.2.P.5.5) 杂质谱分析
    - 8.5.6.(3.2.P.5.6) 质量标准制定依据
  - 8.6.(3.2.P.6) 对照品
  - 8.7.(3.2.P.7) 包装材料
  - 8.8.(3.2.P.8) 稳定性
    - 8.8.1.(3.2.P.8.1) 稳定性总结
    - 8.8.2.(3.2.P.8.2) 后续稳定性承诺和稳定性方案 (适用于处方、工艺有改变的品种)
    - 8.8.3.(3.2.P.8.3) 稳定性数据
- (三) 体外评价
- 9.参比制剂
    - 9.1.参比制剂的选择
    - 9.2.基本信息

9.3.质量考察

9.4.溶出曲线考察

9.5.溶出曲线稳定性考察（适用于理化性质不稳定品种）

10.质量一致性评价

10.1.国内外质量标准收载情况比较

10.2.关键质量属性研究

10.3.参比制剂与被评价制剂的检验结果

11.溶出曲线相似性评价

11.1.建立体外溶出试验方法

11.2.批内与批间差异考察

11.3.溶出曲线相似性比较结果

（四）体内评价

12.（2.5.P）制剂临床试验信息汇总表

13.制剂临床试验申报资料

13.1.（5.2）临床试验项目汇总表

13.2.（5.3）生物等效性试验报告

13.2.1.（5.3.1.2.）1空腹生物等效性试验报告

13.2.2.（5.3.1.2.）2餐后生物等效性试验报告

13.2.3.（5.3.1.）4方法学验证及生物样品分析报告

13.3.（5.3.5.）4其他临床试验报告

14.参考文献及相关实验数据研究资料

二、申报资料项目说明

## (一) 概要

### 1. 历史沿革

说明同品种原研产品上市背景信息，包括品种治疗领域、国内外上市情况。提供包括原研药或国际公认的同种药物以及仿制药的质量概况或文献资料来论证本品剂型、处方组成、生产工艺、包装材料选择和确定的合理性。

### 2. 批准及上市情况

介绍批准的再评价品种 INN 名、通用名、商品名等名称以及上市后变更情况。

说明再评价品种具体的已上市信息。包括剂型、规格、批准时间（批准文号）、执行标准、标准号、有效期等内容，并提供相关的证明性文件。

简要说明本再评价品种自批准上市以来的生产销售、相关变更及质量稳定性情况，相关变更提供最新有效证明性文件。

### 3. 自评估报告

申请人应对此次一致性评价具体内容的相关研究进行全面论述。结合每项研究内容，对方工艺研究、关键步骤和中间体的控制、原辅料、包装材料进行分析，重点针对与参比制剂一致性相关的质量研究情况、体内评价研究结果等的分析，提出对本品种与参比制剂质量和疗效一致性的综合评价结果。

申请人应保证该品种研发过程及结果和申报资料的科学性、完整性和真实性。

### 4. 临床信息及不良反应

本品种的临床使用情况，主要不良反应，收集历年来生产企业统计的不良反馈情况，对于治疗窗狭窄的药物说明临床治疗安全窗口指数。

### 5. 最终确定的处方组成及生产工艺情况

再评价品种处方如有变更，应以文字或列表方式说明变更前、后处方组成主要变化及原因。列表方式的示例如下：

表 XX（注：表格依次编号，以下同）：处方组成变化汇总

原研产品处方	变更前处方	变更后处方	主要变化及原因

--	--	--	--

工艺如有变化，应以文字或列表方式说明变更前、后生产工艺主要变化（包括批量、设备、工艺参数等的变化）及原因。列表方式的示例如下：

表 XX:生产工艺变化汇总

变更前生产工艺	变更后生产工艺	主要变化及原因
---------	---------	---------

对于仅涉及工艺变化、未涉及处方变化的品种，也应列出制剂处方，并核实与已批准的处方的一致性。列表说明拟定处方组成及关键辅料的控制要素与现行原处方的差别及优势，以及与原研产品或参比制剂处方组成情况的异同及其依据。如无法提供原研产品或参比制剂具体信息可作相应说明。建议根据文献或专利信息资料，提供参比制剂处方组成以及生产工艺概述（例如湿或干法制粒、有无预处理等）。

列表说明拟定生产工艺及关键工艺要素与现行原工艺的差别及优势。如有关联变更，应说明关联变更的具体事项及变更理由。

#### 6. 生物药剂学分类

列表说明不同文献报道的生物药剂学分类，必要时可参照《人体生物等效性试验豁免技术指导原则》进行相关的试验研究或验证。

表 XX:不同来源的生物药剂学分类

来源	分类情况
WHO 发布的 BCS 分类（2005 年）	
NICHD 和 FDA 研究归纳的 BCS 分类（2011 年）	
tsrlinc 网站的 BCS	
BDDCS	
.....	

#### （二）药学研究资料

##### 7. （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（见本附件所附《制剂 CTD 格式药学研究信息汇总表》），提供制剂药学研究的主要信息综述资料，并提供电子版。

## 8. (3.2.P) 制剂药学申报资料

### 8.1. (3.2.P.1) 剂型与产品组成

(1) 说明具体的剂型，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 XX:处方 (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) 说明产品所使用的包装材料或容器。

用流程图简要表述制剂工艺过程，并说明生产工艺关键点 (如为包衣制剂，应说明包衣材料)，及与参比制剂生产工艺的主要差异。

### 8.2. (3.2.P.2) 产品再评价研究

详细提供说明原研药或参比制剂的上市情况，并通过提供原研药或者参比制剂的质量概况在内的相关研究资料或文献资料,来论证本品剂型、处方组成、生产工艺、包装材料选择和确定的合理性。

#### 8.2.1. (3.2.P.2.1) 处方组成

##### 8.2.1.1. (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》，提供原料药的关键理化特性 (如BCS分类、晶型、溶解度、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。

##### 8.2.1.2. (3.2.P.2.1.2) 辅料

详细说明辅料是否适合所用的给药途径及其每日安全用量，结合辅料在处方中的作用分析哪些性质会影响制剂的关键特性。如有变更，对变更处方后新增辅料的合理性进行分析。

8.2.2.(3.2.P.2.2) 制剂的再研发（适用于处方、工艺有改变的品种）

8.2.2.1.(3.2.P.2.2.1) 处方再研发

参照《化学药物制剂研究的技术指导原则》，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资料。

8.2.2.2.(3.2.P.2.2.2) 生产工艺再研发

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。

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、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（如用于稳定性试验或生物等效性试验等）、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	地点	批量	收率	样品用途	样品质量		
						含量	杂质	其他指标

表中所列批次的生产工艺如不一致，应在表格下另行说明各批次工艺的不同点。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。

### 8.3. (3.2.P.3) 生产信息

#### 8.3.1. (3.2.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、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。

#### 8.3.2. (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	作用	执行标准
工艺中使用并最终去除的溶剂				

#### 8.3.3. (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：以目前生产的最大批量（或改变处方后的注册批）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，应关注各关键步骤与参数。如原辅料的预处理、直接接触药品的内包装材料的清洗、原辅料的投料量（投料比）等。

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：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、操作原理、规格、正常的批量范围、生产厂、用于的工艺步骤等，并说明与现有最大批量的匹配性。示例如下：

生产设备名称	型号	正常批量范围	关键技术参数	生产厂	备注

如现有最大的生产批量所用主要生产设备与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。

(4) 现行生产规模及其依据：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。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 试验样品情况等。

(5) 列表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。

#### 8.3.4.(3.2.P.3.4) 关键工艺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。详细提供确定关键工艺步骤和参数的研究资料，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。

关键工艺步骤	关键工艺参数	研究情况/确定依据


验证资料。

8.3.5. (3.2.P.3.5) 工艺验证和评价 (适用于工艺有改变的品种)

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、关键工艺步骤和参数的确认等。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。

可提交上述资料,也可在申报时仅提供工艺验证方案和空白的批生产记录样稿,但应同时提交批准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 (例如质量及生产负责人等) 签署。

8.3.6. (3.2.P.3.6) 临床试验/生物等效性 ( ) 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。

8.4. (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

明确其中的关键辅料,以及对原料药及关键辅料的关键质量属性控制情况。

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。

#### 8.5. (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，证明仿制制剂的质量与参比制剂质量是一致的，仿制制剂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。

##### 8.5.1. (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)。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(简述)	放行标准限度	货架期标准限度
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			

微生物限度			
其他			
含量			

#### 8.5.2. 3.2.P.5.2 ) 分析方法

提供质量标准中各项检查方法及筛选、优化过程，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。

在研究过程中，如关键质控项目（如有关物质、溶出度、含量测定等）的分析方法有变更，需说明方法来源及建立过程，对变更后的方法进行验证，通过数据说明变更后的方法适应于本品的检测,并优于原检测方法。同时，以变更前后的分析方法分别对相同三批样品进行检测，比较检测结果的统计学差异，并进行相应分析讨论。

标准限度变更需提供充分依据，分析方法变更前后标准限度不具可比性时，即使限度数值不变，也需要提供限度确定的依据，包括文献依据和试验数据，以及近效期产品的检测结果。

#### 8.5.3. (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		

已知杂质的控制方法		
...		

XX:有关物质检查方法学验证结果

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。例如杂质 定量限为 3ng，检测限为
准确度		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、前处理（提取）稳定性
...		

8.5.4.(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。

8.5.5.(3.2.P.5.5) 杂质谱分析

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以及各杂质的控制限度。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	杂质控制策略及是否定入质量标准

在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。

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。

#### 8.5.6.(3.2.P.5.6) 质量标准制定依据

提供充分的依据(包括我国与 ICH 颁布的指导原则、各国现行版药典、原研厂同品种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。

表 XX:拟定质量标准与可参考的同品种质量标准的比较

项目	拟定标准	ChP	USP	BP	现行原质量标准
性状					
鉴别					
检查	项目 1				
	项目 2				
	...				
含量测定					

条件、系统适用性要求、已知杂质的定位定量方法和控制限度等。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。

由于处方和工艺变更所产生新的、超出鉴定限度的杂质，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)，并结合与原研药或参比制剂杂质谱对比研究的结果及现行版国内外药典收载的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。

#### 8.6. (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。

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。

#### 8.7. (3.2.P.7) 包装材料

(1) 以表格的方式列出包装材料类型、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	包装材料	包装材料(2)
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。

如铝塑泡罩包装，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。

表中包装材料（1）、（2）是指不同的包装材料。

提供包材的检验报告（可来自包材生产商或供应商）。

（2）说明原研药或参比制剂使用的内包材，本品内包材是否与其一致，如不一致，应提供所用包材的支持性研究与文献依据。

（3）如有处方工艺改变，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。

#### 8.8.（3.2.P.8）稳定性

有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<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。未改变处方工艺的品种，仅提供三批样品长期稳定性结果。

[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。

##### 8.8.1.（3.2.P.8.1）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，对于修改处方工艺的品种提出贮存条件和有效期。

###### （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			
规格			



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/148005043132006124>