

化学药品仿制药上市许可申请模块二 药学资料撰写要求（原料药）（试行）

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 8 月

目 录

2.3.S 原料药	1
2.3.S.1 基本信息.....	1
2.3.S.1.1 药品名称.....	1
2.3.S.1.2 结构	1
2.3.S.1.3 基本性质.....	1
2.3.S.2 生产	2
2.3.S.2.1 生产商	2
2.3.S.2.2 生产工艺和工艺控制	2
2.3.S.2.3 物料控制.....	5
2.3.S.2.4 关键步骤和中间体的控制.....	7
2.3.S.2.5 工艺验证.....	9
2.3.S.2.6 生产工艺的开发	10
2.3.S.3 特性鉴定.....	11
2.3.S.3.1 结构和理化性质	11
2.3.S.3.2 杂质	12
2.3.S.4 原料药的质量控制	14
2.3.S.4.1 质量标准.....	14
2.3.S.4.2 分析方法.....	15
2.3.S.4.3 分析方法的验证	17
2.3.S.4.4 批分析	19
2.3.S.4.5 质量标准制定依据	20
2.3.S.5 对照品	20
2.3.S.6 包装系统.....	21
2.3.S.7 稳定性	21
2.3.S.7.1 稳定性总结和结论	21
2.3.S.7.2 批准后稳定性研究方案和承诺	22
2.3.S.7.3 稳定性数据.....	22

化学药品仿制药上市许可申请模块二

药学资料撰写要求（原料药）（试行）

2.3.S 原料药

2.3.S.1 基本信息

2.3.S.1.1 药品名称

通用名称：

英文名称：

汉语拼音：

化学名称：

化学文摘（CAS）登记号：

2.3.S.1.2 结构

化学结构式：

分子式：

分子量：

立体结构：

【关注点】

自研样品的通用名称、英文名称、化学结构式、分子式、分子量等应与现行版药典收载信息和/或参比制剂公开信息（如药品监管机构公开信息、说明书等）等一致。

2.3.S.1.3 基本性质

列表简述原料药的主要物理和化学性质：性状（如外观、颜色、物理状态），引湿性，熔点或沸点，比旋度，溶解性（如有平衡溶解度（不同溶剂、不同 pH 介质）数据，一并列出），溶液 pH，拟用于制剂的原料药物物理形态（如多晶型、溶剂化物或水合物），粒度和粒度分布等，并与参比制剂公开信息（如药品监管机构公开信息、说明书、专利等）和/或现行版国内外药典标准收载信息进行对比。

【示例】

项目（如适用）	自研样品理化性质实测数据	文献数据和来源
性状		
引湿性		
熔点或沸点		
比旋度		
溶解性		
溶液 pH		
晶型	晶型 A	含晶型 A、B 和 C (来源: FDA 审评报告、 专利××)
粒度和粒度分布		
.....		

【关注点】

关注原料药的主要理化性质与参比制剂公开信息和/或现行版国内外药典标准收载信息的异同，如不一致的进行合理说明。

2.3.S.2 生产

2.3.S.2.1 生产商

生产商: ×× (全称)

生产地址: ×× (具体到厂房/车间、生产线)

【关注点】

生产商、生产地址 (具体到厂房/车间、生产线) 等信息均应与《化药原料药生产工艺信息表》中相应内容、效期内药品生产许可证中载明信息一致。

2.3.S.2.2 生产工艺和工艺控制

1、工艺流程图

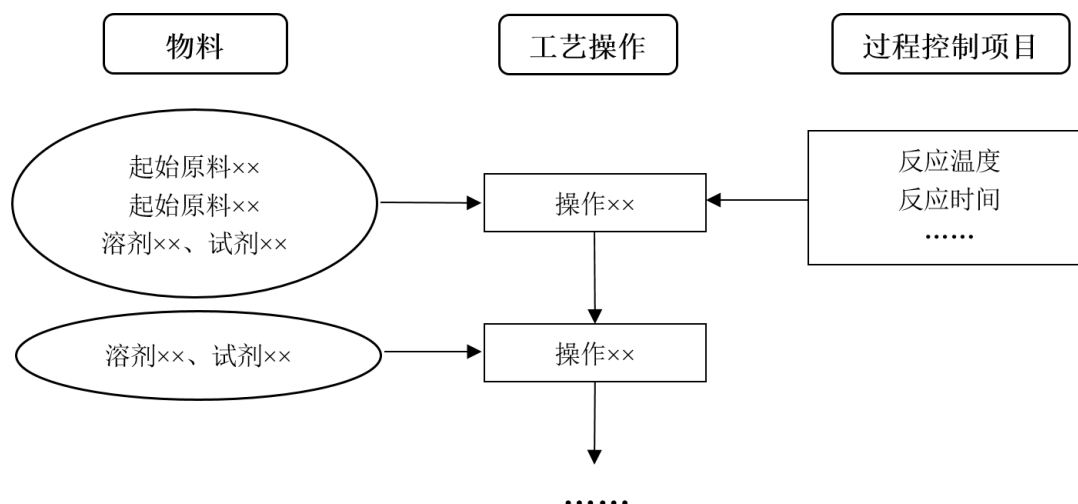
列出工艺流程图，明确各步骤使用物料、工艺操作及过程控制项目。

对于化学合成的原料药，同时列出化学反应式，包括起始原料、中间体、试剂/溶剂，明确起始原料和中间体的化学结构式、分子式、分子量。

【示例】

工艺流程图:

步骤××:



步骤××:

.....

2、工艺描述

(1) 按工艺流程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）、各步反应物料和产物名称、终产物精制方法和粉碎工艺（如适用）等。

(2) 以工艺验证规模为例进行工艺描述，按工艺流程详细描述拟定商业生产的各步工艺操作及工艺参数。列明各步反应物料和产物的名称、投料量范围、投料比（或摩尔比）、反应条件（如温度、时间等）、反应过程控制方法与指标、后处理方式、分离纯化的详细过程、各中间体重量与收率、终产物精制方法等。特殊的反应条件（如高温、高压、深冷等）应进行说明。

对于采用微生物发酵工艺生产的原料药，应列出详细的发酵、分离纯化工艺描述和过程控制信息（如培养基成分与用量、发酵温度与时间、搅拌速率、pH 值、发酵终点判定标准、××等）。

【示例】

本品以××、××、××为起始原料，起始原料××与起始原料××经××反应得到中间体 1；中间体 1 经××反应得中间体 2；中间体 2 在××催化作用下与起始原料××经××反应得中间体 3；中间体 3 经××拆分得到中间体 4；中间体 4 经××脱保护得到中间体 5；中间体 5 与××成盐得到粗品；粗品经××重结晶、干燥（××℃干燥××小时）、粉碎得到成品。

以工艺验证规模的生产工艺为例，描述如下：

步骤 1: ××的合成

物料名称	物料类型	投料量范围	投料比（或摩尔比）
××	起始原料		
	试剂		
	溶剂		
			

向××L 搪玻璃反应罐内加入××（××kg 或××L），搅拌下加入起始原料××（如××kg），××℃搅拌××分钟。加入××（如××kg），搅拌××分钟，将反应温度降至××℃。缓慢滴加××（如××kg），控制反应温度不超过××℃。滴加完毕，将反应温度升温到××℃，回流反应××分钟，取样，HPLC 法检测××符合要求（≤××%），停止反应。

步骤××: ××的合成

.....

【关注点】

提供完整详细的拟定商业生产的工艺描述，工艺流程图中相关信息应与工艺描述相对应，工艺流程图与工艺描述均应与《化药原料药生产工艺信息表》中相应内容一致。

工艺描述的详略程度应能使经过培训的专业技术人员根据工艺描述可完整地重复生产过程，并制得符合其质量标准的产品。

拟定商业生产的工艺参数、中间体的存放条件及存放时限等均应有研究数据予以支持。

3、生产设备

列表说明实际生产线的主要生产设备的相关信息，如设备名称、型号、生产厂、设备类型、生产能力、用于的反应步骤等。

设备名称	型号	生产厂	设备类型	生产能力	反应步骤	

【关注点】

生产设备应与工艺验证用生产设备、《化药原料药生产工艺信息表》中相应内容一致。

4、拟定商业生产批量

简述注册批、工艺验证批的批量及拟定商业生产批量。

【关注点】

商业生产批量的拟定应有依据，并与《化药原料药生产工艺信息表》中相应内容一致。

2.3.S.2.3 物料控制

1、列表说明生产用物料（如起始原料、试剂、溶剂、催化剂等）的名称、生产商、使用步骤（如步骤代号等）、执行标准等信息。

起始原料	名称	生产商	执行标准
试剂、溶剂、催化剂等	名称	使用步骤（如步骤代号）	执行标准

【关注点】

物料信息应与《化药原料药生产工艺信息表》中相应内容一致，试剂、溶剂、催化剂等的使用步骤应与生产工艺一致。

2、简述起始原料选择的合理性。

参照 ICH Q11 及问答文件中相关要求简述起始原料选择的合理性。

【关注点】

建议调研参比制剂公开信息（包括药品监管机构公开信息、专利、文献等），结合工艺开发研究以及起始原料质控情况，参照 ICH Q11 及问答文件中起始原料选择的全部原则（不是孤立的严格遵循每一个原则），选择合理的起始原料。

起始原料应当具备明确的化学特性和结构，作为重要的结构片段并入原料药的结构中。未分离的中间体通常不适合被考虑作为起始原料。

采用市售化学品作为起始原料，通常不需要论证合理性，应结合市售化学品的生产工艺分析潜在杂质，合理制定控制策略。

结合起始原料与原料药的生产工艺，研究论证可能影响原料药杂质谱的杂质形成、转化和清除途径，影响原料药杂质谱的反应步骤通常应纳入原料药生产工艺。对于拟定起始原料合成工艺中存在需要对反应过程进行精确控制的步骤（例如：较窄的

参数控制范围)，或者需要额外增加一个单元操作来控制特定杂质，否则就会影响原料药杂质谱的情况，这些反应步骤通常也应纳入原料药的生产工艺。

3、简述起始原料的相关信息。

简述起始原料的相关信息，包括制备工艺、杂质分析、内控标准（包括项目和限度）、分析方法及必要的方法学验证内容（撰写格式参见“2.3.S.4 原料药的质量控制”项下）、样品检验结果等。

【示例】

(1) 起始原料××

① 制备工艺：××

② 杂质分析：杂质（如有机杂质、残留溶剂、致突变杂质、无机杂质等）分析情况及杂质控制策略见下表。

杂质名称	杂质结构	杂质来源	杂质控制研究	是/否订入起始原料内控标准及杂质控制限度
杂质××			杂质转化与清除情况： 杂质××经××步骤转化为杂质××；或杂质××不参与后续反应，在步骤××中通过精制去除。 加标试验： 采用加标××%杂质××的起始原料××继续反应，在中间体××或成品中该杂质及其衍生物检出水平××。	按特定杂质或其他单个杂质控制 限度××
.....				

③ 内控标准与样品检验结果：

项目		内控标准限度	入厂检验结果		
			批号××		
性状					
鉴别					
检查	有关物质				
	残留溶剂				
					
	水分				
含量测定					

④ 分析方法及方法学验证：.....

(2) 起始原料××

.....

【关注点】

起始原料的来源、制备工艺与内控标准均应与《化药原料药生产工艺信息表》中相应内容一致。

结合起始原料制备工艺全面分析起始原料中可能引入的杂质，建立合适的分析方法进行研究和控制，对分析方法进行验证，特别关注方法的专属性和灵敏度；根据后续步骤对相关杂质的转化、清除能力，结合多批次样品分析数据合理制定杂质控制限度（包括已知杂质及未知单杂）。对于起始原料杂质的转化与清除研究，应关注后续中间体或成品的分析方法对杂质及其衍生物的分离和检出能力。

结合起始原料制备工艺对有毒溶剂/试剂、金属催化剂（如适用）进行检查和控制，对分析方法进行验证。

2.3.S.2.4 关键步骤和中间体的控制

1、关键工艺步骤及工艺参数

列出所有关键工艺步骤及工艺参数控制范围，简要说明关键工艺步骤及工艺参数的研究情况和确定依据。

关键工艺步骤	关键工艺参数	工艺参数范围	研究情况和确定依据

【关注点】

关键工艺步骤及工艺参数应与《化药原料药生产工艺信息表》中相应内容一致。

在生产工艺开发研究基础上，结合工艺验证批/注册批的生产，合理界定关键工艺步骤及工艺参数。

2、中间体的控制

简述中间体的质量控制相关信息，包括杂质分析、内控标准（包括项目和限度）、分析方法及必要的方法学验证内容（撰写格式参见“2.3.S.4 原料药的质量控制”项下）、样品检验结果等。

如中间体存在暂存情况，简述中间体存放条件和存放时限的支持性研究结果。

【示例】

(1) 中间体××

① 杂质分析：杂质（如有机杂质（原料残留、反应副产物、降解杂质）、残留溶剂、致突变杂质、无机杂质等）分析情况及杂质控制策略见下表。

杂质名称	杂质结构	杂质来源	杂质控制研究	是/否订入中间体内控标准及杂质控制限度
杂质××			杂质转化与清除情况： 杂质××经××步骤转化为杂质××；或杂质××不参与后续反应，在步骤××中通过精制去除。 加标试验： 采用加标××%杂质××的中间体××继续反应，在中间体××或成品中该杂质及其衍生物检出水平××。	按特定杂质或其他单个杂质控制限度××
.....				

② 内控标准与样品检验结果：

项目		内控标准限度	检验结果		
			批号××		
性状					
鉴别					
检查	有关物质				
	残留溶剂				
					
	水分				
含量测定					

③ 分析方法及方法学验证：.....

(2) 中间体××

.....

【关注点】

中间体的控制应与《化药原料药生产工艺信息表》中相应内容一致。

结合原料药生产工艺全面分析中间体中可能存在的杂质，对中间体中主要杂质进行归属研究，根据工艺开发研究信息、多批次样品分析数据以及后续步骤对相关杂质的转化、清除能力，合理制定中间体杂质控制限度（包括已知杂质及未知单杂）。对于中间体杂质的转化与清除研究，应关注后续中间体或成品的分析

方法对杂质及其衍生物的分离和检出能力。

2.3.S.2.5 工艺验证

简述原料药的生产工艺验证情况，包括验证时间、地点（具体至厂房/车间、生产线），验证样品的批号、批量（包括关键起始原料的投料量以及对应的成品批产量范围），验证的主要内容，中间体和成品检验结论，各工序的收率及成品收率，验证过程中偏差情况（如有偏差，说明偏差调查情况），验证结论等。列出验证方案、验证报告、批生产记录等的名称、编号及版本号。

对于无菌原料药，还需简述无菌工艺模拟验证，除菌过滤工艺验证，直接接触药品的内包材的灭菌/除热原验证，包装系统密封性验证等内容。

【示例】

生产工艺验证：

××年××月××日至××年××月××日，在××公司××车间××生产线进行了连续××批（批号××、……，起始原料××投料量××，成品批量××）生产工艺验证，验证方案编号××、版本号××，验证报告编号××、版本号××，……等。

验证内容主要包括：××、……。各步骤工艺参数是/否在申报工艺参数范围内，过程控制、中间体与成品检验结果是/否符合相应拟定标准规定，各步骤收率为××，成品收率为××，验证过程中是/否发生偏差（如有偏差，说明偏差调查情况）。

各步骤具体工艺验证结果见下表。

步骤	工艺参数	工艺参数范围	验证结果		
			批号××	批号××	批号××

【关注点】

生产工艺验证中注意验证关键工艺步骤及工艺参数，证明生产工艺在设定的参数范围内运行时，能够持续稳定地生产出符合预定质量标准及质量属性的原料药。

对于无菌原料药，参照《无菌工艺模拟试验指南（无菌原料药）》等指导原则开展无菌工艺模拟验证，参照《除菌过滤技术及应用指南》等指导原则开展除菌过滤工艺验证。

2.3.S.2.6 生产工艺的开发

参照 ICH Q11 及问答文件等进行原料药生产工艺的开发，制定原料药工艺控制策略（包括工艺参数控制、过程控制等），说明伴随原料药生产场地/生产批量变化对工艺参数的调整以及支持性依据，根据工艺开发研究结果制定合理的关键工艺步骤及工艺参数控制范围。

简述通过调研文献资料了解到的原料药基本生产工艺信息和关键质量属性。结合质量风险管理和控制策略，选择科学合理的工艺路线，并简要说明选择依据（如参考文献或自行设计）。如适用，列明参比制剂原料药公开文献或专利报道的生产工艺或合成路线。

简述实验室小试、中试放大和拟定商业生产中各步骤及工艺参数研究情况（包括评价指标、研究结果和研究结论），说明关键工艺步骤及工艺参数控制范围的合理性。简述批量放大过程中影响产品质量的工艺步骤和工艺参数的研究情况，说明变更过程及依据。

结合原料药质量控制情况，简述异构体控制策略（如适用），包括异构体引入步骤及后续转化与清除过程。如合成工艺过程中涉及手性中心的形成，需提供影响异构体生成的关键工艺参数的研究过程，提供工艺参数控制范围制定依据。

对于盐型原料药，简述成盐工艺参数（如温度、酸/碱用量、反应时间等）的制定依据。

对于多晶型药物，参照《化学仿制药晶型研究技术指导原则（试行）》等指导原则进行晶型研究，在生产工艺开发阶段筛选和优化结晶工艺，保证原料药批间晶型的一致性。

列表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）、原因以及支持依据。

【示例】

1、工艺路线的选择

在文献/专利/.....合成路线基础上经优化后拟定本品合成路线。

文献/专利路线：

.....

2、生产工艺开发

以××为指标，考察了××参数，结果显示××，确定了××参数的控制范围为××；……；异构体控制：……；成盐比研究：……；晶型研究：……；精制研究：……。

在批量放大过程中，由于××，以××为指标，开展了××研究，对××进行了优化，……，确定了申报生产工艺。

3、工艺开发过程中生产工艺的主要变化及原因、支持依据见下表

项目	中试工艺	用于临床试验批原料药的工艺（如适用）	工艺验证工艺	拟定商业生产工艺	主要变化及原因	支持依据

【关注点】

基于文献调研，参照 ICH Q11 及问答文件相关要求等，在全面了解原料药关键质量属性的基础上进行生产工艺开发，选择科学合理的工艺路线。

通过生产工艺开发识别出对原料药关键质量属性产生影响的关键工艺步骤及工艺参数，建立相应的控制措施；充分研究和评估工艺放大过程中参数调整的合理性，结合生产工艺验证结果进一步论证关键工艺步骤及工艺参数、过程控制措施拟定的合理性和申报工艺的可重现性。

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

简述结构确证用样品的精制方法、纯度/含量、批号，对照品（如有）来源、纯度/含量及批号等。

简述结构确证方法（如紫外、红外、核磁共振、质谱等）和结构解析结果。

【示例】

结构确证用样品：批号××，批量××，含量/纯度××，精制方法（如适用）××。

对照品（如有）：批号××，含量/纯度××，来源××。

紫外：自研样品在××nm 有较强吸收，……，与对照品（如有）图谱一致。

红外：自研样品的主要吸收波数为××cm⁻¹、……，表明本品含有××、××等官能团，与本品化学结构相符，与对照品（如有）图谱一致。

核磁共振：通过 ¹H-NMR、¹³C-NMR、……等对自研样品结构进行确证，对

H、C、.....归属结果为.....，与本品化学结构相符，与对照品（如有）一致。

质谱：自研样品中质荷比（m/z）××为[M+××]⁺；.....，与本品分子量（××）相符。

立体结构（如适用）：通过××方法制备单晶，单晶 X 射线衍射显示为××。

热分析（如适用）：DSC 显示自研样品在××℃有××峰，.....；TGA 显示自研样品在××℃～××℃失重××%，.....；表明.....，与对照品（如有）一致。

成盐比：通过××方法确证××与××的摩尔比为...。

2、理化性质

（1）晶型：简述晶型筛选过程及晶型选择依据。简述晶型确证方法与稳定性考察结果。

【示例】

文献/专利报道本原料药存在××种晶型，分别为晶型××、.....，热力学稳定晶型为××，参比制剂采用××晶型。进行了晶型筛选研究，.....，自研样品选择××晶型。粉末 X 射线衍射（PXRD）显示自研样品为××晶型；.....。

项目	晶型	PXRD 图谱	特征衍射角
文献/专利报道			
自研样品			
.....			

（2）粒度（如适用）：列表简述工艺验证批、用于临床试验批原料药（如适用）的粒度和粒度分布数据。

.....

【关注点】

结构确证项目应全面，应充分证明原料药的平面结构与立体结构。

结合文献调研信息以及工艺开发研究情况，具有多晶型、溶剂化物或水合物等多种物理形态的原料药，应进行晶型确证，关注原料药批间的晶型一致性以及放置过程的晶型稳定性等。

2.3.S.3.2 杂质

1、有机杂质

列表简述杂质名称、结构、来源（如起始原料引入、中间体、反应副产物、降解产物等）、杂质控制限度、是/否订入质量标准等信息。

自研样品中杂质名称/代码	药典标准或参比制剂公开信息中杂质名称/代码	杂质结构	杂质来源	杂质控制限度	是/否订入质量标准

【关注点】

结合原料药的生产工艺、反应机理、结构特点、降解途径，以及工艺开发过程中对主要杂质的归属研究，多批次样品分析数据，杂质的转化、清除情况，药典标准和/或参比制剂公开信息（如药品监管机构公开信息、专利及文献等）等进行全面的杂质谱分析和研究，明确杂质的控制策略。

2、致突变杂质

简述参考 ICH M7 开展的潜在致突变杂质评估结果。

列表简述评估为 1~3 类杂质的杂质名称、杂质结构、来源、致突变性评估结果、ICH M7 分类、控制策略、限度及依据等。

杂质名称/代码	杂质结构	来源	致突变性评估结果	ICH M7 分类	控制策略	限度及依据 (安全性数据来源)

【关注点】

根据起始原料和原料药的生产工艺和降解途径，对潜在的致突变杂质进行分析与研究，参考 ICH M7 制定合理的控制策略。对于晚期肿瘤用药，基于拟用制剂的适应症与用药人群，可参考 ICH M7 与 S9 制定致突变杂质的控制策略。

3、亚硝胺杂质

简述亚硝胺杂质的风险评估、分析检测与控制策略等内容。

【关注点】

根据起始原料和原料药的生产工艺和降解途径，参照《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则（试行）》、FDA、欧盟等国内外最新发布的相关指导原则，对原料药中是否存在亚硝胺类杂质进行评估和研究，制定合理的控制策略。

4、残留溶剂

列表简述残留溶剂（包括起始原料和原料药生产工艺中使用的溶剂/试剂及其可能引入的溶剂等）的名称、来源、控制策略、限度及依据等。

溶剂名称	来源（使用步骤）	控制策略	限度及依据

【关注点】

根据起始原料和原料药的生产工艺，参照 ICH Q3C 对生产工艺中使用的溶剂/试剂及其可能引入的溶剂（如甲苯中可能引入苯等）等进行评估和研究，制定合理的控制策略。

5、无机杂质

简述无机杂质来源及控制策略。

【关注点】

根据起始原料和原料药的生产工艺，对可能引入的无机试剂、金属催化剂等进行评估和研究，制定合理的控制策略。

2.3.S.4 原料药的质量控制

2.3.S.4.1 质量标准

1、拟定的注册标准

按中国药典格式要求列出拟定的注册标准。

2、放行标准和拟定注册标准对比

列表汇总放行标准和拟定注册标准的方法（可简述为 HPLC 或中国药典通则等）和限度。

检测项目	方法	放行标准限度	拟定注册标准限度
性状			
鉴别			
酸碱度			
溶液的澄清度与颜色			
有关物质			
残留溶剂			
水分			
炽灼残渣			
重金属/元素杂质			
粒度			
晶型			
微生物限度			
.....			
含量测定			

简要总结放行标准和拟定注册标准的异同。

3、质量标准对比

列表对比拟定注册标准与现行版国内外药典标准（如适用），简要总结拟定注册标准与各国药典标准的异同。

【示例】

本品拟定注册标准与现行版国内外药典标准对比见下表。

检测项目	拟定注册标准	ChP (版本号)	EP (版本号)	USP (版本号)	其他
性状					
鉴别					
酸碱度					
溶液的澄清度与颜色					
有关物质					
残留溶剂					
水分					
炽灼残渣					
重金属 /元素杂质					
粒度					
晶型					
微生物限度					
.....					
含量测定					

【关注点】

质量标准项目的设置应全面、合理，限度的拟定应有依据。根据药典标准与参比制剂公开信息（如药品监管机构公开信息等）等，结合原料药生产工艺与过程控制以及拟用制剂的质控要求，参考 ICH Q6A 等指导原则，合理制定原料药质量标准检测项目和限度。例如：用于注射途径的原料药，质量标准中应包括微生物限度、细菌内毒素等检查项。

根据原料药质量控制需要，合理制定放行标准的检测项目和限度。

2.3.S.4.2 分析方法

简述各主要检测项目（如有关物质、异构体、含量测定等）的分析方法筛选与确定过程。如有研究但未订入质量标准的项目，一并列出分析方法、限度（如适用）。

1、订入质量标准的项目

（1）有关物质：简述分析方法筛选研究内容，包括色谱条件筛选所用样品（如加入已知杂质的样品、粗品或粗品母液、适当降解样品、稳定性末期样品等）、筛选项目及评价指标、考察结果等。如适用，列表对比自拟方法与药典方法的分离检出能力研究结果。可附专属性典型图谱（如系统适用性图谱、混合杂质对照品图谱等）。

【示例】

本品有关物质方法参考××标准建立，色谱条件与××标准方法一致；或本品有关物质方法在××标准基础上，采用××样品，以××、××、……为评价指标，对流动相组成及比例、检测波长等进行筛选研究，拟定了本品的有关物质分析方法。

本品有关物质分析方法与现行版国内外药典标准中有关物质分析方法对比见下表。

有关物质	拟定注册标准	ChP (版本号)	EP (版本号)	USP (版本号)	其他
色谱柱					
流动相及洗脱程序					
流速					
柱温					
检测波长					
进样体积					
稀释剂					
供试品溶液浓度					
对照（品）溶液浓度					
……					
定量方式					

（2）××：

……

2、研究但未订入质量标准的项目

列出各项目的分析方法。

【关注点】

质量标准中各项目分析方法的建立均应有依据。

有关物质分析方法筛选时，应在杂质谱分析全面的基础上，结合相关文献，科学选择分析方法。可加入限度浓度的已知杂质，证明拟定的有关物质分析方法可以单独分离目标杂质和/或使杂质与主成分有效分离；也可采用含适量杂质的样品（如粗品或粗品母液、适当降解样品、稳定性末期样品等）对色谱条件进行比较优选研究，根据对杂质的检出能力选择适宜的色谱条件。对于已有药典标准收载的，应结合原料药工艺路线分析药典标准分析方法的适用性，拟定的有关物质分析方法分离检出能力和杂质控制要求应不低于药典标准。

关注稳定性考察期间总杂增加量与含量下降量的匹配性，如出现不匹配情况，需关注有关物质与含量测定分析方法的专属性、杂质校正因子等的影响，必要时优化分析方法。

2.3.S.4.3 分析方法的验证

列表简述各主要检测项目（包括未订入质量标准的项目）分析方法的方法学验证项目和结果。

1、有关物质方法学验证总结

项目	可接受标准	验证结果			
专属性		空白溶剂干扰情况； 混合杂质对照品溶液（明确主成分与各杂质浓度，杂质相当于主成分浓度百分比）中已知杂质出峰顺序、相对保留时间及分离度，可附典型色谱图。			
线性和范围		主成分/杂质	浓度（相当于供试品溶液浓度百分比）	线性方程	校正因子
			××~××μg/ml（××%~××%）		
定量限、检测限		主成分/杂质	检测限	定量限	
			浓度（相当于供试品溶液浓度百分比）	浓度（相当于供试品溶液浓度百分比）	
			××μg/ml（××%）	××μg/ml（××%）	
准确度		主成分/杂质	加标情况	平均回收率	RSD

			加标 ××% （相当 于供试品溶液浓 度）	××%， n=××	××%， n=××
精密度		主成分 /杂质	重复性 RSD， n=××		中间精密度
			××%， n=××		××%， n=××
溶 液 稳 定 性		供试品溶液/对照品溶液/系统适用性溶液/.....在 ××条件下放 置 ××（时间）是/否稳定， 是/否需临用新配。			
耐用性		柱温 ±××℃、流速 ±××ml/min、检测波长 ±××nm、流动相比比例 ±××%、缓冲盐 pH±××、不同批号色谱柱，考察结果.....			
.....					

强制降解试验：列表简述强制降解试验研究情况，如降解条件、各降解条件下主要降解杂质（明确已知杂质的名称、未知杂质的 RRT）、主峰与相邻杂质峰间的分离度、主峰纯度、物料平衡等，可附典型色谱图。

降解试验项目		未破坏	降解条件 1 (如温度、时间等)	降解条件 2 (如温度、时间等)	
杂质名称	RRT				
主峰与相邻色谱峰间的分离度					
主峰纯度					
总杂					
物料平衡					
.....					

2、残留溶剂方法学验证总结

项目	可接受标准	验证结果		
专属性		空白溶剂干扰情况； 系统适用性溶液中各溶剂峰出峰顺序、保留时间及分离度。		
线性和范围		溶剂	浓度（相当于供试品溶液浓度百分比）	
			××~××μg/ml（××%~××%）	
定量限、检测限		溶剂	检测限	定量限
			浓度（相当于供试品溶液浓度百分比）	浓度（相当于供试品溶液浓度百分比）

			××μg/ml (××%)	××μg/ml (××%)
准确度				
精密度				
耐用性				
.....				

3、××方法学验证总结

.....

【关注点】

参照 ICH Q2 等指导原则和中国药典进行规范的方法学验证，验证结果需满足原料药质控要求。

有关物质分析方法验证项目需全面。系统适用性研究重点关注主峰与相邻杂质峰、杂质与杂质峰间的分离度，特别是实际检出且需要控制的杂质，关注分离度是否符合要求；根据杂质分离度验证情况评估系统适用性溶液及系统适用性要求的合理性，关注特定杂质的出峰顺序，特别是保留时间接近而校正因子相差较大的杂质，应进行充分的耐用性研究，必要时在系统适用性要求中增加相关分离度要求。

根据原料药的降解途径、贮藏需要等，对强制降解试验研究结果进行评估总结，关注主峰与相邻杂质峰间分离度、主峰纯度和物料平衡情况。

2.3.S.4.4 批分析

列表简述验证批和/或注册批样品的批分析数据，包括样品批号、批量、生产工艺、生产日期、生产地点、检验结果等。

项目	验证批和/或注册批样品		
批号			
批量			
生产工艺（如工艺 A、工艺 B）			
生产日期			
生产地点			
性状			
鉴别			
粒度			
晶型			
酸碱度			

溶液的澄清度与颜色				
氯化物				
有关物质	杂质 ××			
				
	其他单杂			
	总杂			
残留溶剂	溶剂 ××			
	溶剂 ××			
				
水分				
炽灼残渣				
微生物限度				
.....				
含量测定				

研究但未订入质量标准的项目可参照上表列出检验数据。

【关注点】

对不同批次间样品质量的差异进行评估，样品批间的质量应一致。

2.3.S.4.5 质量标准制定依据

简述质量标准制定依据，包括各检测项目是/否订入质量标准的依据，限度的制定依据等。

【关注点】

参考药典标准、ICH 指导原则、参比制剂公开信息（如药品监管机构公开信息等）等，结合代表性批次检验结果及稳定性考察结果、拟用制剂的质量控制要求等综合评估质量标准制定的合理性，包括项目设置的全面性与拟定限度的合理性。

有关物质的可接受限度通常应符合 ICH Q3A 等指导原则要求，必要时需提供支持性依据来论证杂质的安全性。残留溶剂的可接受限度需满足 ICH Q3C 等指导原则。

研究但未订入质量标准的项目，应具有不订入质量标准的充分依据。

2.3.S.5 对照品

列表汇总质量标准涉及的对照品（包括主成分对照品和杂质对照品等）的名称、批号、含量/纯度、来源、结构确证项目等信息。

对照品名称	批号	含量/纯度	来源	结构确证项目
				如 MS、 ¹ H-NMR、 ¹³ C-NMR.....

简述对照品的相关证明文件信息。

2.3.S.6 包装系统

1、包材类型、来源及相关证明文件

列表说明包材的名称、生产商、执行标准、登记号及登记状态。

名称	生产商	执行标准	登记号及登记状态（如适用）

简述包材的相关证明文件信息。

2、包材选择依据

结合产品特性（如引湿性、是/否无菌、液体原料药等）、产品放置稳定性等，简述包材的选择依据。

【关注点】

对于液体原料药，需开展包材相容性研究。

2.3.S.7 稳定性

2.3.S.7.1 稳定性总结和结论

参考 ICH Q1 和《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》等指导原则开展稳定性试验，列表汇总稳定性研究的样品信息、考察条件、研究结论。

【示例】

1、样品信息

批号	生产日期	生产地点	批量	包装	试验类型
					如影响因素试验、加速试验、长期试验等

2、考察条件

项目		放置条件	包装形式	考察时间（已完成的考察时间）	考察项目	留样地点
影响因素试验（如适用）	高温		如裸样或带包装	如 0、5、10、30 天（已完成至 30 天）		
	高湿					
	光照					
	其他					

加速试验					
中间条件试验 (如适用)					
长期试验					
.....					

3、研究结论

项目	自研样品	
贮藏条件		
有效期		

2.3.S.7.2 批准后稳定性研究方案和承诺

简述批准后稳定性研究方案和承诺。

2.3.S.7.3 稳定性数据

简述影响因素试验（如适用）、加速试验、中间条件试验（如适用）、长期试验的考察结果及变化趋势。

【示例】

1、影响因素试验（如适用）

自研样品（批号××）分别于高温（××℃，包装形式××）条件下放置××天、高湿（××%RH，包装形式××）条件下放置××天和光照（照度××，包装形式××）条件下放置，结果显示：

高温条件：①如考察指标有明显变化：自研样品在高温条件下杂质××呈增长趋势（××%→××%，限度为××%。如产生超过鉴定限的未知杂质，RRT为××），.....。②如考察指标无明显变化：自研样品在高温条件下考察指标××、××、.....均无明显变化。

高湿条件：.....

光照条件：.....

影响因素试验结果提示：本品对××条件较敏感，在××条件下较稳定。

2、加速试验/中间条件试验（如适用）/长期试验

加速试验：××批自研样品（批号××、××、××）模拟上市包装，分别在加速试验（××℃/××%RH）条件下放置××个月，结果显示：①如考察指标有明显变化：自研样品的杂质××呈增长趋势（××%～××%→××%～××%，限度为××%。如产生超过鉴定限的未知杂质，RRT为××），.....，各项考察指标是/否符合拟定标

准。②如考察指标无明显变化：自研样品的考察指标××、××、……均无明显变化，各项考察指标均符合拟定标准。

长期试验：××批自研样品（批号××、××、××）模拟上市包装，分别在长期试验（××℃/××%RH）条件下放置××个月，结果显示：①如考察指标有明显变化：自研样品的杂质××呈增长趋势（××%～××%→××%～××%，限度为××%。如产生超过鉴定限的未知杂质，RRT为××），……，各项考察指标是/否符合拟定标准。②如考察指标无明显变化：自研样品的考察指标××、××、……均无明显变化，各项考察指标均符合拟定标准。

【关注点】

稳定性考察样品、放置条件应符合稳定性相关指导原则要求；支持注册申报样品的加速试验和长期试验应在符合 GMP 条件下进行；考察项目应全面；如稳定性考察用分析方法与质量标准中分析方法不一致，应有依据。

关注稳定性考察过程中各指标变化趋势并进行分析评估，对于长期试验中超过鉴定限的未知杂质通常应参考 ICH Q3A 等指导原则进行结构鉴定和必要的安全性分析。

根据稳定性考察结果合理拟定原料药的贮藏条件。