附件 2

化学仿制原料药 CTD 格式申报资料撰写要求

一、目　录

3.2.S　原料药

3.2.S.1　基本信息

3.2.S.1.1　药品名称

3.2.S.1.2　结构

3.2.S.1.3　理化性质

3.2.S.2　生产信息

3.2.S.2.1　生产商

3.2.S.2.2　生产工艺和过程控制

3.2.S.2.3　物料控制

3.2.S.2.4　关键步骤和中间体的控制

3.2.S.2.5　工艺验证和评价

3.2.S.2.6　生产工艺的开发

3.2.S.3　特性鉴定

3.2.S.3.1　结构和理化性质

3.2.S.3.2　杂质

3.2.S.4　原料药的质量控制

3.2.S.4.1　质量标准

3.2.S.4.2　分析方法

3.2.S.4.3　分析方法的验证

3.2.S.4.4　批检验报告

3.2.S.4.5　质量标准制定依据

3.2.S.5　对照品

3.2.S.6　包装材料和容器

3.2.S.7　稳定性

3.2.S.7.1　稳定性总结

3.2.S.7.2　上市后稳定性承诺和稳定性方案

3.2.S.7.3　稳定性数据

二、申报资料正文及撰写要求

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（包括国外药典收载的名称），应与中国药典或上市产品收载一致。

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，应与中国药典或上市产品收载一致。

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）收载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，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。

列表提供与已上市产品或药典收载标准进行理化性质比较研究的资料。

3.2.S.2 生产信息

3.2.S.2.1 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。

3.2.S.2.2 生产工艺和过程控制

（1）工艺流程图：按合成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，并明确反应副产物和副反应产物的产生及控制方法。

（2）工艺描述：以目前生产的最大批量为例，按工艺流程来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，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：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与验证的依据。

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），并说明所使用的步骤。示例如下：

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。

对于外购的起始原料，如离终产品仅三步化学反应以内，为避免对原料药的质量引入不可控因素，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，并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，并根据各杂质对后续反应及终产品质量的影响制订合理的限度要求。应提供生产商出具的制备工艺、内控质量标准、质检报告，详细提供原料药厂制订的内控标准以及内控标准(尤其是杂质限度与含量)的制定依据。

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、确定过程及依据。

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，对重要中间体的关键质控方法，应提供必要的方法学验

证资料。若涉及异构体的反应，应明确异构体控制的方法和标准。

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，该验证应在本品的实际生产线进行。

对于其他原料药可仅提供工艺验证方案和空白的批生产记录样稿，但应同时提交上市后对前三批商业生产批进行验证的承诺书。空白的批生产记录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。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、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，以充分证明各步工艺均有充足的实验数据支持，保证现有的研究与生产的规模、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。

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。

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：

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：

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[注1]	批量	收率	工艺[注2]	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；

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。

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纯度、批号，明确精制方法（一般情况下样品的精制方法应与工艺路线一致，若有额外精制应明确，考虑到结构确证样品应与实际产品一致，不鼓励采用额外精制），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。

说明晶型研究信息，以充分证明与原研品的一致性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）、降解产物等，对可能存在的杂质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），明确杂质的性质（一般毒性杂质或者是特殊毒性杂质），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，并根据 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：

杂质名称	杂质结构	杂质类别	杂质来源	性质	杂质去向及控制

提供已知杂质相关资料：若为法定杂质（如，药典杂质），应提供购买的证明资料，明确批号、纯度等信息。

若为自制，应提供相应的制备工艺、结构研究资料和标定资料。

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，证明仿制品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

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。并与其他药典标准（如，CP、BP、USP、EP 等）进行比较。

检查项目	方法	放行标准限度	货架期标准限度	BP	USP 等
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。并对其他药典收载的主要项目（如，有关物质、异构体、含量）的方法列表进行比较，示例如下：

有关物质比较：

	申报标准	BP	USP	EP 等
方法				
液相条件				
限度				

通过对不同方法的比较说明主要项目方法(有关物质等)的选择依据。

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：

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。

提供和已上市原研发厂生产的原料药（或相应的制剂）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发厂产品的质量是一致的。示例如下：

项目 \ 样品		上市产品（批号）	自制品		
			批号	批号	批号
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					

与上市产品杂质比较研究的结果示例如下：

样品 杂质（含量）		上市产品 （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					

明确是否有超出鉴定限度的新杂质，并按照国内外相关指导原则的要求对这些杂质进行进行必要的定性研究，以证明其与原研厂产品中所含杂质的结构是一致的，且杂质含量不高于原研厂产品。

3.2.S.5 对照品

药品研制过程中如果使用了法定对照品，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，应提供详细的制备方法、结构研究、含量和纯度标定过程。

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：

项目	包装容器
包材类型[注]	
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）描述针对所选用包材进行的支持性研究。

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。

说明：

1．对于选用 CTD 格式提交申报资料的申请人，应按照本要求整理、提交药学部分的研究资料和图谱。申报资料的格式、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“参见附件（注明申报资料中的页码)。

2．正文标题采用宋体四号，正文为宋体小四号，1.5 倍行间距，表格采用竖版，宋体五号，单倍行间距。