

国际人用药品注册技术协调会

**ICH 三方协调指导原则**

**人用药品注册通用技术文档：  
质量-M4Q (R1)  
模块 2 的质量综述  
模块 3: 质量  
(中文翻译公开征求意见稿)**

ICH 现行第四阶段版本

2002 年 9 月 12 日

按照 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，已递交管理部门征求意见。在 ICH 进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的监管机构采纳。

## M4Q (R1)

### 文件历史

首次编码	历史	日期	新编码 2005年11月
M4Q	指导委员会批准进入第二阶段，并发布公开征求意见。	2000年7月20日	M4Q
M4Q	指导委员会批准进入第四阶段，并推荐给 ICH 三方监管机构采纳。	2000年11月8日	M4Q

### 现行第四阶段版本

M4Q	为保持一致性，指导委员会批准在第四阶段直接对编号和章节标题进行更改，无需再公开征求意见。	2002年09月12日	M4Q (R1)
-----	--	-------------	----------

为了促进 M4/M4E/M4S/M4Q 指导原则的实施，ICH 专家拟定了一系列问答，可从 ICH 网站 <http://www.ich.org> 下载。

### M4Q 问答历史

M4Q 问答	指导委员会批准。	2002年09月12日	M4Q 问答
--------	----------	-------------	--------

### 网站上公布的现行 M4Q 问答

M4Q 问答	指导委员会批准新增问题。	2003年7月18日	M4Q 问答 (R1)
--------	--------------	------------	-------------

## 人用药品注册通用技术文档：质量

## 模块 2 的质量综述

## 模块 3：质量

## ICH 协调的三方指导原则

在 2000 年 11 月 9 日召开的 ICH 指导委员会会议上 ICH 进程进入第四阶段，本指导原则被推荐给 ICH（三方）监管机构采纳（2002 年 9 月 11 日至 12 日的华盛顿特区会议上，为保持一致性，对编号和章节标题进行了校订，并同意应用在 e-CTD 中）

## 目录

模块 2：通用技术文档总结 .....	1
2.3：质量综述（QOS） .....	1
引言 .....	错误!未定义书签。
2.3.S 原料药（名称，生产商） .....	1
2.3.S.1 基本信息（名称，生产商） .....	1
2.3.S.2 生产（名称，生产商） .....	1
2.3.S.3 特性鉴定（名称，生产商） .....	2
2.3.S.4 原料药的质量控制（名称，生产商） .....	2
2.3.S.5 对照品（名称，生产商） .....	2
2.3.S.6 包装系统（名称，生产商） .....	2
2.3.S.7 稳定性（名称，生产商） .....	2
2.3.P 制剂（名称，剂型） .....	2
2.3.P.1 剂型及产品组成（名称，剂型） .....	2
2.3.P.2 产品开发（名称，剂型） .....	3
2.3.P.3 生产（名称，剂型） .....	3
2.3.P.4 辅料的控制（名称，剂型） .....	3
2.3.P.5 制剂的质量控制（名称，剂型） .....	3
2.3.P.6 对照品（名称，剂型） .....	3
2.3.P.7 包装系统（名称，剂型） .....	3
2.3.P.8 稳定性（名称，剂型） .....	3
2.3.A 附录 .....	3
2.3.A.1 设施和设备（名称，生产商） .....	3
2.3.A.2 外源因子的安全性评价（名称、剂型、生产商） .....	4
2.3.A.3 辅料 .....	4
2.3.R 区域性信息 .....	4

<b>模块 3: 质量</b> .....	<b>5</b>
<b>3.1.模块 3 的目录</b> .....	<b>5</b>
<b>3.2.主体数据</b> .....	<b>5</b>
<b>3.2.S 原料药 (名称, 生产商)</b> .....	<b>5</b>
3.2.S.1 基本信息 (名称, 生产商) .....	5
3.2.S.1.1 药品名称 (名称, 生产商) .....	5
3.2.S.1.2 结构 (名称, 生产商) .....	5
3.2.S.1.3 基本性质 (名称, 生产商) .....	6
3.2.S.2 生产 (名称, 生产商) .....	6
3.2.S.2.1 生产商 (名称, 生产商) .....	6
3.2.S.2.2 生产工艺和工艺控制 (名称, 生产商) .....	6
3.2.S.2.3 物料控制 (名称, 生产商) .....	7
3.2.S.2.4 关键步骤和中间体的控制 (名称, 生产商) .....	8
3.2.S.2.5 工艺验证和/或评价 (名称, 生产商) .....	8
3.2.S.2.6 生产工艺的开发 (名称, 生产商) .....	9
3.2.S.3 特性鉴定 (名称、生产商) .....	9
3.2.S.3.1 结构和理化性质 (名称, 生产商) .....	9
3.2.S.3.2 杂质 (名称, 生产商) .....	10
3.2.S.4 原料药的质量控制 (名称, 生产商) .....	10
3.2.S.4.1 质量标准 (名称, 生产商) .....	10
3.2.S.4.2 分析方法 (名称, 生产商) .....	10
3.2.S.4.3 分析方法的验证 (名称, 生产商) .....	10
3.2.S.4.4 批分析 (名称, 生产商) .....	10
3.2.S.4.5 质量标准制定依据 (名称, 生产商) .....	10
3.2.S.5 对照品 (名称, 生产商) .....	10
3.2.S.6 包装系统 (名称, 生产商) .....	10
3.2.S.7 稳定性 (名称, 生产商) .....	11
3.2.S.7.1 稳定性总结和结论 (名称, 生产商) .....	11
3.2.S.7.2 批准后稳定性研究方案和承诺 (名称, 生产商) .....	11
3.2.S.7.3 稳定性数据 (名称, 生产商) .....	11
<b>3.2.P 制剂 (名称, 剂型)</b> .....	<b>11</b>
3.2.P.1 剂型及产品组成 (名称, 剂型) .....	11
3.2.P.2 产品开发 (名称, 剂型) .....	12
3.2.P.2.1 处方组成 (名称, 剂型) .....	12
3.2.P.2.1.1 原料药 (名称, 剂型) .....	12
3.2.P.2.1.2 辅料 (名称, 剂型) .....	12

3.2.P.2.2 制剂（名称，剂型） .....	12
3.2.P.2.2.1 处方开发过程（名称，剂型） .....	12
3.2.P.2.2.2 过量投料（名称，剂型） .....	12
3.2.P.2.2.3 制剂相关特性（名称、剂型） .....	12
3.2.P.2.3 生产工艺的开发（名称、剂型） .....	12
3.2.P.2.4 包装系统（名称，剂型） .....	13
3.2.P.2.5 微生物属性（名称，剂型） .....	13
3.2.P.2.6 相容性（名称，剂型） .....	13
3.2.P.3 生产（名称，剂型） .....	13
3.2.P.3.1 生产商（名称，剂型） .....	13
3.2.P.3.2 批处方（名称，剂型） .....	13
3.2.P.3.3 生产工艺和工艺控制（名称、剂型） .....	13
3.2.P.3.4 关键步骤和中间体的控制（名称、剂型） .....	14
3.2.P.3.5 工艺验证和/或评价（名称、剂型） .....	14
3.2.P.4 辅料的控制（名称，剂型） .....	14
3.2.P.4.1 质量标准（名称，剂型） .....	14
3.2.P.4.2 分析方法（名称，剂型） .....	14
3.2.P.4.3 分析方法的验证（名称，剂型） .....	14
3.2.P.4.4 质量标准制定依据（名称，剂型） .....	14
3.2.P.4.5 人源或动物源辅料（名称，剂型） .....	14
3.2.P.4.6 新型辅料（名称，剂型） .....	15
3.2.P.5 制剂的质量控制（名称，剂型） .....	15
3.2.P.5.1 质量标准（名称，剂型） .....	15
3.2.P.5.2 分析方法（名称，剂型） .....	15
3.2.P.5.3 分析方法的验证（名称，剂型） .....	15
3.2.P.5.4 批分析（名称，剂型） .....	15
3.2.P.5.5 杂质分析（名称，剂型） .....	15
3.2.P.5.6 质量标准制定依据（名称，剂型） .....	15
3.2.P.6 对照品（名称，剂型） .....	15
3.2.P.7 包装系统（名称，剂型） .....	15
3.2.P.8 稳定性（名称，剂型） .....	16
3.2.P.8.1 稳定性总结和结论（名称、剂型） .....	16
3.2.P.8.2 批准后稳定性研究方案和承诺（名称、剂型） .....	16
3.2.P.8.3 稳定性数据（名称，剂型） .....	16
3.2.A 附录.....	16
3.2.A.1 设施和设备（名称，生产商） .....	16

3.2.A.2 外源因子的安全性评价（名称、剂型、生产商） .....	16
3.2.A.3 辅料 .....	17
3.2.R 区域性信息 .....	17
3.3 参考文献.....	18

## 模块 2：通用技术文档总结

### 2.3：质量综述（QOS）

质量综述（QOS）是对模块 3 中主体数据的总结。质量综述不应包含未出现在 CTD 模块 3 或其他部分的信息或数据。

质量综述应包括各章节的充分信息，为质量审评员提供模块 3 的综述。质量综述还应重点强调产品的关键参数，如果存在未遵循指导原则的情况，应提供合理性论证。质量综述还应包括需整合质量模块信息与其他模块信息关键问题的讨论（如，通过 CTD-S 模块中毒理学研究来确定杂质限度），包括交叉引用其他模块的卷号和页码。

除附表及附图外，质量综述一般不应超过 40 页。对于生物技术产品及生产工艺较复杂的产品，本文件篇幅可增加，但通常不应超过 80 页（不包括附表及附图）。

以下斜体字表示附表、附图或其他项目可直接从模块 3 导入。

#### 引言

引言应包括原料药的专有名称、非专有名称或通用名称，公司名称、剂型、规格、给药途径和拟定的适应症。

#### 2.3.S 原料药（名称，生产商）

##### 2.3.S.1 基本信息（名称，生产商）

应包括 3.2.S.1 中的信息。

##### 2.3.S.2 生产（名称，生产商）

应包括 3.2.S.2 中的信息：

- 生产商信息；
- 简述生产工艺（包括如，起始物料、关键步骤和返工）和过程控制，其应能持续稳定地生产出符合标准的产品；
- *工艺流程图，参见 3.2.S.2.2；*
- 提供原料药生产中使用的生物源性原材料、起始物料及其来源，参见 3.2.S.2.3；
- 提供关键步骤及其制定依据，工艺控制及其接受标准。突出显示关键中间体，参见 3.2.S.2.4；
- 工艺验证和/或评价的说明，参见 3.2.S.2.5；
- 简要总结生产工艺开发过程中发生的主要变更，并评价产品的一致性，参见 3.2.S.2.6。质量综述还应交叉引用使用了这些受生产工艺变更影响的批次进行的非临床和临床研究，如申报资料 CTD-S 和 CTD-E 模块所述。

### **2.3.S.3 特性鉴定（名称，生产商）**

#### 新化学实体：

应包括 3.2.S.3.1 所述对结构及异构化证据的解析总结。

当原料药呈手性时，应明确非临床和临床研究中是否使用了特定的立体异构体或立体异构体混合物，还应标明拟上市终产品中使用的原料药的立体异构体信息。

#### 生物技术产品：

应包括目标产品及产品相关物质的说明，以及基本性质、特征和表征数据（例如，一级、高级结构和生物活性）总结，参见 3.2.S.3.1。

#### 新化学实体及生物技术产品：

质量综述应总结合成、生产和/或降解产生的潜在及实际检出杂质的数据，并总结单个杂质及总杂质标准限度的设定依据。质量综述还应总结用于非临床研究及临床试验的原料药批次，以及采用拟定的商业化工艺生产的代表性原料药批次的杂质水平。应说明杂质限度设定的合理性。

*应提供 3.2.S.3.2 中的数据汇总表，必要时提供相应的图示。*

### **2.3.S.4 原料药的质量控制（名称，生产商）**

应提供质量标准制定依据、分析方法及方法学验证的简要总结。

*应提供 3.2.S.4.1 中的质量标准。*

*应提供 3.2.S.4.4 中的批分析汇总表，必要时提供相应的图示。*

### **2.3.S.5 对照品（名称，生产商）**

应提供 3.2.S.5 中的信息（必要时列表提供）。

### **2.3.S.6 包装系统（名称，生产商）**

应提供对 3.2.S.6 信息的简述和讨论。

### **2.3.S.7 稳定性（名称，生产商）**

应总结所进行的稳定性研究（考察条件、样品批次和分析方法），并对相关的结果、结论、拟定的贮藏条件、复检日期或有效期进行简要讨论，参见 3.2.S.7.1。

应提供 3.2.S.7.2 所述批准后的稳定性研究方案。

*应提供 3.2.S.7.3 的稳定性结果汇总表，必要时提供相应的图示。*

### **2.3.P 制剂（名称，剂型）**

#### **2.3.P.1 剂型及产品组成（名称，剂型）**

应提供 3.2.P.1 中的信息。

*应提供 3.2.P.1 中的组成。*

### **2.3.P.2 产品开发（名称，剂型）**

应提供对 3.2.P.2 信息及数据的论述。

*应提供临床试验批次处方组成的汇总表，以及代表性的溶出曲线（如相关）。*

### **2.3.P.3 生产（名称，剂型）**

应提供 3.2.P.3 的信息：

- 生产商信息。
- 简述生产工艺及过程控制，其应能稳定地生产出符合标准的产品。
- *工艺流程图，参见 3.2.P.3.3。*
- 简述工艺验证和/或评价，参见 3.2.P.3.5。

### **2.3.P.4 辅料的控制（名称，剂型）**

应提供 3.2.P.4 所述辅料质量的简要总结。

### **2.3.P.5 制剂的质量控制（名称，剂型）**

应提供质量标准制定依据的简要总结，以及对分析方法及方法学验证、杂质分析的总结。

*应提供 3.2.P.5.1 中的质量标准。*

*应提供 3.2.P.5.4 中的批分析汇总表，必要时提供相应的图示。*

### **2.3.P.6 对照品（名称，剂型）**

应提供 3.2.P.6 中的信息（必要时列表提供）。

### **2.3.P.7 包装系统（名称，剂型）**

应提供对 3.2.P.7 信息的简述和讨论。

### **2.3.P.8 稳定性（名称，剂型）**

应总结所进行的稳定性研究（考察条件、样品批次和分析方法），并对稳定性研究的结果、结论及数据分析进行简要论述。应提供贮藏条件和有效期，以及使用中的贮藏条件和有效期（如适用）的相关结论。

*应提供 3.2.P.8.3 的稳定性结果汇总表，必要时提供相应的图示。*

应提供 3.2.P.8.2 所述的批准后的稳定性研究方案。

## **2.3.A 附录**

### **2.3.A.1 设施和设备（名称，生产商）**

生物技术产品：

应提供 3.2.A.1 所述的设施信息总结。

### **2.3.A.2 外源因子的安全性评价（名称、剂型、生产商）**

应针对生产中的内源因子及外源因子所采取的控制措施进行论述。

*应提供 3.2.A.2 的病毒清除下降系数汇总表。*

### **2.3.A.3 辅料**

### **2.3.R 区域性信息**

应提供“3.2.R”中特定的区域性信息的简述（如适用）。

## 模块 3：质量

### 指导原则的范围

本文旨在提供 ICH 指导原则 Q6A（“新化学实体”）和 Q6B（“生物技术产品”）范围中规定的原料药及其对应制剂注册申请格式的指南。本格式也可能适用于某些其他类别的产品。为了确定本格式对于特定类型产品的适用性，申请者应咨询相应的监管机构。

各章节标题后的文本仅用于解释和说明。这些章节的内容应包括现行 ICH 指导原则所述的相关信息，但并非所有章节的内容都已协调一致。本指导原则中的“主体数据”仅指明相关信息应放在什么位置。本指导原则既未说明特定的支持性数据的类型，也未明确其详尽程度，这两项内容均可取决于区域性指南。

3.2.R 部分（区域性信息）的各章节标题提供了一些并非所有 ICH 地区都通用的典型信息的例子。因此，这些章节所提供的信息应基于相关的区域性指导原则。

### 3.1.模块 3 的目录

应提供申报资料的目录。

### 3.2.主体数据

#### 3.2.S 原料药<sup>1</sup>（名称，生产商）

##### 3.2.S.1 基本信息（名称，生产商）

###### 3.2.S.1.1 药品名称（名称，生产商）

应提供原料药的名称信息。例如：

- 推荐的国际非专利药品名称（INN）；
- 药典名称（如相关）；
- 化学名；
- 公司或实验室代号；
- 其他非专有名称，如，国家名称、美国采用的名称（USAN）、日本采用的名称（JAN）；英国采用的名称（BAN），以及
- 化学文摘（CAS）登记号。

###### 3.2.S.1.2 结构（名称，生产商）

新化学实体：

---

<sup>1</sup>对于含 1 种以上原料药的制剂，各原料药应完整提交“S”部分要求的信息。

应提供结构式，包括相对构型和绝对构型、分子式和相对分子量。

#### **生物技术产品：**

应提供氨基酸序列图，注明糖基化或其他翻译后修饰位点，并提供相对分子量（如适用）。

##### **3.2.S.1.3 基本性质（名称，生产商）**

应列表提供原料药的物理和化学性质和其他相关性质，包括生物技术产品的生物活性。

参考 ICH 指导原则：Q6A 和 Q6B

##### **3.2.S.2 生产（名称，生产商）**

###### **3.2.S.2.1 生产商（名称，生产商）**

应提供每个生产商名称、地址和职责，包括合同商、生产和检验所涉及的各个拟定生产场所或设施。

###### **3.2.S.2.2 生产工艺和工艺控制（名称，生产商）**

原料药生产工艺的描述代表申请人对原料药生产的承诺。应提供生产工艺和工艺控制的充足信息。例如：

#### **新化学实体：**

应提供合成工艺的流程图，包括分子式、投料量、收率范围，提供起始物料、中间体、反应试剂及原料药的化学结构式，应体现立体构型，标明工艺参数及溶剂。

应按工艺流程来描述工艺操作，包括如，起始物料、溶剂、催化剂和反应试剂的投料量（应为具有代表性的商业化生产规模）。明确关键步骤、工艺控制、生产设备和反应条件（如温度、压力、pH、时间）等。

对备用生产工艺应以与申报工艺相同的详尽程度进行解释和描述。应明确返工步骤并提供合理依据。应在 3.2.S.2.5 中引用或提交支持其合理性的数据。

#### **生物技术产品：**

应提供生产工艺信息，通常始于细胞库种子，包括细胞培养、收获、纯化和修饰、灌装、贮藏和运输条件。

#### 批和批量的定义

应提供批次编号系统的说明，包括收获物或中间体的合并，以及批量或规模的信息。

#### 细胞培养和收获

应提供流程图以说明，从最初接种物（如一支或多支工作细胞库安瓿中的细胞）到最后收获操作的生产线路。流程图应包括所有步骤（如单元操作）和中间体。应包括各阶段的相关信息，如细胞群倍增水平、细胞浓度、体积、pH、培养时间、放置时间和温度。应确定关键步骤和关键中间体，并建立相应质量标准（如 3.2.S.2.4 所述）。

应对流程图中各个工艺步骤进行描述，包括如，规模、培养基和其他添加剂（详见 3.2.S.2.3）、主要设备（详见 3.2.A.1）、工艺控制（包括生产过程中检测和操作参数）、工艺步骤、设备、中间体及接受标准（详见 3.2.S.2.4）。还应提供有关物料在各步骤、设备、区域及建筑物（如适用）之间输送的程序，以及运输及贮藏条件的信息。（详见 3.2.S.2.4 中的运输和贮藏条件）。

#### 纯化和修饰反应

应提供从收获液到原料药灌装前纯化步骤（如单元操作）的流程图。包括各阶段的所有步骤、中间体及其他的相关信息（如体积、pH、关键工艺时间、放置时间、温度、洗脱图和收峰条件、中间体的贮藏（如适用））。应确定建立了 3.2.S.2.4 所述相应质量标准的的关键步骤。

应对流程图所确定的各工艺步骤进行描述，包括如，规模、缓冲液和其他试剂（详见 3.2.S.2.3）、主要设备（详见 3.2.A.1）和物料等信息。对于如滤膜及色谱树脂等物料，还应提供使用条件及重复使用的信息。（设备详见 3.2.A.1，色谱柱及滤膜重复使用及再生的验证研究参见 3.2.S.2.5。）描述应包括工艺控制（包括过程中的检测和操作参数）及工艺步骤、设备和中间体的接受标准（详见 3.2.S.2.4）。

应描述中间体或原料药的返工程序及标准（应在 3.2.S.2.5 中详述）。

还应提供有关物料在各步骤、设备、区域及建筑物（如适用）之间流转的程序，以及运输及贮藏条件的信息（运输及贮藏条件详见 3.2.S.2.4）。

#### 灌装、贮藏和运输

应提供原料药灌装程序、工艺控制（包括过程中控制检查和操作参数）及接受标准的说明（详见 3.2.S.2.4）。应描述用于原料药贮藏的包装系统（详见 3.2.S.6）和贮藏及运输条件。

参考 ICH 指导原则：Q5A、Q5B 和 Q6B

#### **3.2.S.2.3 物料控制（名称，生产商）**

应列出原料药生产所用的物料（如，原材料、起始物料、溶剂、反应试剂和催化剂等），并说明各物料在工艺中所使用的步骤。应提供这些物料的质量控制信息。如适用，

应提供信息证明这些物料（包括生物源性物料，如，培养基组分、单克隆抗体、酶等）符合适当的标准，从而满足其拟定的用途（包括外源因子的清除或控制）。对于生物源性物料，该信息可包括来源、生产及表征。（新化学实体和生物技术产品的详情均参见 3.2.A.2）

参考 ICH 指导原则：Q6A 和 Q6B

#### **生物技术产品：**

##### 来源和生物源性起始物料的控制

应提供生物源性物料的病毒安全性信息总结。（详见 3.2.A.2）

##### 细胞基质的来源、历史和构建

应提供细胞基质来源及表达系统构建信息，包括对细胞系的基因修饰、从起始细胞克隆构建主细胞库的信息，如 Q5B 和 Q5D 所述。

##### 细胞建库系统、表征和检验

应提供有关细胞库建立、质量控制及细胞系在生产和贮藏过程中的稳定性信息（包括建立主细胞库和工作细胞库的过程），如 Q5B 和 Q5D 所述。

参考 ICH 指导原则：Q5A、Q5B、Q5C、Q5D

#### **3.2.S.2.4 关键步骤和中间体的控制（名称，生产商）**

关键步骤：对于为确保生产工艺受控在 3.2.S.2.2 中界定的关键步骤，应提供其中的工艺参数控制范围、进行的检验及接受标准（包括制定依据及试验数据）。

中间体：应提供生产工艺中已分离中间体的质量控制信息。

参考 ICH 指导原则：Q6A 和 Q6B

生物技术产品：应提供支持贮藏条件的稳定性数据。

参考 ICH 指导原则：Q5C

#### **3.2.S.2.5 工艺验证和/或评价（名称，生产商）**

应提供无菌和灭菌工艺的工艺验证和/或评价信息。

#### **生物技术产品：**

应提供充分的验证和评价研究信息，以证明生产工艺（包括返工步骤）适合其预定目的，并支持关键工艺控制措施（操作参数和过程中控制检验）的选择及其在关键生产步骤（如细胞培养、收获、纯化和修饰）的限度。

应阐述研究计划并提供所进行研究的结果、分析及结论。应交叉参引分析方法和相应的验证（如 3.2.S.2.4、3.2.S.4.3），或将其作为论证选择关键工艺控制项和可接受标准的合理性的一部分内容来提供。

对于旨在去除或灭活病毒污染物的生产步骤，其评价研究信息应在 3.2.A.2 中提供。

### **3.2.S.2.6 生产工艺的开发（名称，生产商）**

#### **新化学实体：**

应说明并论述用于生产非临床批次、临床批次、放大批次、中试规模批次以及生产规模批次（如适用）的原料药生产工艺和/或生产场地发生的主要变更。

应引用 3.2.S.4.4 中提供的原料药数据。

参考 ICH 指导原则：Q3A

#### **生物技术产品：**

应提供 3.2.S.2.2 所述生产工艺的开发过程。应包括用于支持上市申请的原料药批次（如非临床或临床研究）的生产变更情况（例如，工艺或关键设备的变更）的说明，并解释变更原因。应提供开发过程中生产的原料药批次的相关信息，如与变更相关的批号、生产规模和用途（如稳定性、非临床和参比物质）。

通过评估变更对原料药（和/或中间体，如适用）质量的影响来评价变更的重要性。对于重要变更，应提供相关原料药批次的可比性分析数据，以确定对原料药质量的影响（参见 Q6B）。对数据的讨论应包括检测项目的选择依据和结果的评价。

必要时，用于评价生产变更对原料药及相应制剂影响的分析研究还应包括非临床和临床研究，并注明这些交叉引用的研究在申报资料其他模块中的位置。

应参考第 3.2.S.4.4 节中提供的原料药数据。

参考 ICH 指导原则：Q6B

### **3.2.S.3 特性鉴定（名称、生产商）**

#### **3.2.S.3.1 结构和理化性质（名称，生产商）**

#### **新化学实体：**

应提供结合合成路线和光谱分析等方法进行的结构确证信息。如可能产生异构化，则需确证立体结构；如存在多晶型，也需要提供相关确证信息。

参考 ICH 指导原则：Q6A

#### **生物技术产品：**

对于目标产品和产品相关的物质，应提供一级、二级和高级结构、翻译后修饰的形式（如糖型）、生物活性、纯度和免疫化学性质（如相关）的详细信息。

参考 ICH 指导原则：Q6B

#### **3.2.S.3.2 杂质（名称，生产商）**

应提供杂质相关信息。

参考 ICH 指导原则：Q3A、Q3C、Q5C、Q6A 和 Q6B

#### **3.2.S.4 原料药的质量控制（名称，生产商）**

##### **3.2.S.4.1 质量标准（名称，生产商）**

应提供原料药的质量标准。

参考 ICH 指导原则：Q6A 和 Q6B

##### **3.2.S.4.2 分析方法（名称，生产商）**

应提供原料药各检测项目的分析方法。

参考 ICH 指导原则：Q2A 和 Q6B

##### **3.2.S.4.3 分析方法的验证（名称，生产商）**

应提供原料药各检测项目所用分析方法的方法学验证信息，包括试验数据。

参考 ICH 指导原则：Q2A、Q2B 和 Q6B

##### **3.2.S.4.4 批分析（名称，生产商）**

应提供批次信息和批分析结果。

参考 ICH 指导原则：Q3A、Q3C、Q6A 和 Q6B

##### **3.2.S.4.5 质量标准制定依据（名称，生产商）**

应提供原料药质量标准制定依据。

参考 ICH 指导原则：Q3A、Q3C、Q6A 和 Q6B

#### **3.2.S.5 对照品（名称，生产商）**

应提供用于原料药检验的对照品信息。

参考 ICH 指导原则：Q6A 和 Q6B

#### **3.2.S.6 包装系统（名称，生产商）**

应提供包装系统的说明，包括各初级包装组件结构材料的鉴别及其质量标准。质量标准应包括性状和鉴别（以具体的图例表示关键尺寸，如适用）。如适用，应提供非药典方法（包括相应的验证）。

对于非功能性次级包装组件（如不提供额外保护的包材），仅提供简要说明。对于功能性次级包装组件，应提供更多的信息。

应结合如材料的选择、防潮和避光、包装材料与原料药的相容性，包括容器的吸附和浸出，和/或包装材料的安全性等进行包材适用性的论述。

### **3.2.S.7 稳定性（名称，生产商）**

#### **3.2.S.7.1 稳定性总结和结论（名称，生产商）**

应总结所进行的稳定性研究的类型、采用的方案和研究结果。提供稳定性试验结果，比如强制降解研究和强力试验结果，以及确定的贮藏条件、复检日期或有效期（如适用）。

参考 ICH 指导原则：Q1A、Q1B 和 Q5C

#### **3.2.S.7.2 批准后稳定性研究方案和承诺（名称，生产商）**

应提供批准后的稳定性研究方案和承诺。

参考 ICH 指导原则：Q1A 和 Q5C

#### **3.2.S.7.3 稳定性数据（名称，生产商）**

应以适当的形式，如表格、图示或文字叙述等，提供稳定性研究的结果（如，强制降解研究和强力试验结果等）。应提供获得稳定性数据所采用的分析方法及其方法学验证信息。

参考 ICH 指导原则：Q1A、Q1B、Q2A、Q2B 和 Q5C

### **3.2.P 制剂（名称，剂型）**

#### **3.2.P.1 剂型及产品组成（名称，剂型）**

应提供制剂及其组成的说明。这些信息应包括，如：

- 剂型<sup>2</sup>的说明；
- 处方组成，如，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（如药典各论或生产商质量标准）。如有过量投料的情况需进行说明。

- 附带复溶稀释剂的说明；
- 制剂包装系统类型，以及附带复溶稀释剂的包装系统类型（如适用）。

参考 ICH 指导原则：Q6A 和 Q6B

---

<sup>2</sup>对于附带复溶稀释剂的制剂，应在单独的“P”章节提供关于稀释剂的信息

### **3.2.P.2 产品开发（名称，剂型）**

产品开发章节应包含为了论述剂型、处方、生产工艺、包装系统、微生物属性和使用说明均支持开发目标，而进行的开发研究的信息。此处所述的研究与根据质量标准进行常规控制检验不同。另外，本章节应明确影响批间重现性、制剂性能及质量的处方及工艺属性（关键参数）。可提供特定研究或文献资料的支持性数据和结果，或将其附在产品开发章节之后。其他支持性数据可引用申报资料中相关的非临床或临床章节。

参考 ICH 指导原则：Q6A 和 Q6B

#### **3.2.P.2.1 处方组成（名称，剂型）**

##### **3.2.P.2.1.1 原料药（名称，剂型）**

应论述 3.2.P.1 中列出的辅料与原料药的相容性。此外，还应说明能影响制剂性能的原料药的关键理化性质（如，水分、溶解性、粒度分布、多晶型或固体形态等）。

对于复方制剂，应论述各原料药之间的相容性。

##### **3.2.P.2.1.2 辅料（名称，剂型）**

应针对 3.2.P.1 中辅料种类的选择、用量的确定以及影响制剂性能特性的辅料性质进行论述。

#### **3.2.P.2.2 制剂（名称，剂型）**

##### **3.2.P.2.2.1 处方开发过程（名称，剂型）**

应结合拟定的给药途径和用法，提供产品开发的简要总结。应提供临床批次处方与 3.2.P.1 所述处方（如，组成）的差异。应提供体外研究（如溶出度等）或体内研究（生物等效性）的对比结果（如适用）。

##### **3.2.P.2.2.2 过量投料（名称，剂型）**

应提供 3.2.P.1 处方中过量投料的合理性依据。

##### **3.2.P.2.2.3 制剂相关特性（名称，剂型）**

应论证与制剂性能相关的参数，如 pH、离子强度、溶出度、再分散性、复溶、粒度分布、聚合、多晶型、流变学特征、生物活性或效价、和/或免疫活性。

#### **3.2.P.2.3 生产工艺的开发（名称，剂型）**

应对 3.2.P.3.3 所述的生产工艺的选择和优化进行解释，尤其是关键步骤。如相关，应对灭菌方法进行解释并提供合理依据。

应明确生产关键临床批次所用的生产工艺与 3.2.P.3.3 所述的生产工艺之间的差异，并论述这些差异是否对制剂性能产生影响。

### **3.2.P.2.4 包装系统 (名称, 剂型)**

应对制剂贮藏、运输和使用时所用的包装系统 (参见 3.2.P.7) 的适用性进行论述, 例如材料的选择、防潮和避光功能、结构材料与制剂的相容性 (包括容器的吸附和浸出)、结构材料的安全性以及性能 (如, 作为制剂的一部分时, 递送装置给药剂量的重现性)。

### **3.2.P.2.5 微生物属性 (名称, 剂型)**

如适用, 应说明制剂的微生物属性, 包括如, 非无菌产品不进行微生物限度检查和含有抗菌防腐剂的制剂中防腐剂的选择及抗菌效果的合理性。对于无菌产品, 应论述包装系统防止微生物污染的完整性。

### **3.2.P.2.6 相容性 (名称, 剂型)**

应说明制剂与复溶稀释剂或给药装置的相容性 (如, 原料药在溶液中沉淀、吸附至注射器、稳定性等), 从而为说明书提供适当的支持性信息。

## **3.2.P.3 生产 (名称, 剂型)**

### **3.2.P.3.1 生产商 (名称, 剂型)**

应提供每个生产商名称、地址和职责, 包括合同商、以及生产和检验所涉及的所有拟定生产场所或设施。

### **3.2.P.3.2 批处方 (名称, 剂型)**

应提供批处方组成, 以表格的方式列出制剂生产工艺中使用的所有成分, 列明各成分每批的用量和执行的执行质量标准, 如有过量投料的情况需给予说明。

### **3.2.P.3.3 生产工艺和工艺控制 (名称, 剂型)**

应提供流程图, 其中应涵盖所有的工艺步骤、各物料的加入顺序, 并标明关键步骤、工艺控制、中间体检测或成品控制的环节。

提供生产工艺描述 (包括包装步骤), 明确工艺步骤和生产规模。应更详细地描述直接影响产品质量的新型工艺或技术以及包装操作。生产设备至少应标明类型 (例如, 翻转混合机、在线均质机) 和生产能力 (如相关)。

工艺步骤应标明适当的工艺参数, 如时间、温度或 pH。相关数值可以是一个预设范围。关键步骤的参数范围应在 3.2.P.3.4 中进行论证。在特定情况下, 应说明生产环境的条件 (如, 泡腾产品的低湿条件)。

应论证物料返工的合理性。应参引或在本节 (3.2.P.3.3) 中提交支持该结论的数据。此外, 对于生物技术产品, 适当时参见 3.2.A.1 设施部分。

参考 ICH 指导原则: Q6B

### **3.2.P.3.4 关键步骤和中间体的控制（名称、剂型）**

关键步骤：对于为确保生产工艺受控在 3.2.P.3.3 中界定的关键步骤，应提供其中的工艺参数控制范围、进行的检验及接受标准（包括制定依据及试验数据）。

中间体：应提供生产工艺中已分离中间体的质量控制标准。

参考 ICH 指导原则：Q2A、Q2B、Q6A 和 Q6B

### **3.2.P.3.5 工艺验证和/或评价（名称、剂型）**

对于生产工艺中的关键步骤或关键检验项目，应提供验证和/或评价研究的说明、文件和结果（例如灭菌工艺、无菌工艺或灌装的验证）。必要时应在 3.2.A.2 中提供病毒安全性评价资料。

参考 ICH 指导原则：Q6B

### **3.2.P.4 辅料的控制（名称，剂型）**

#### **3.2.P.4.1 质量标准（名称，剂型）**

应提供辅料的质量标准。

参考 ICH 指导原则：Q6A 和 Q6B

#### **3.2.P.4.2 分析方法（名称，剂型）**

如适用，应提供辅料检测项的分析方法。

参考 ICH 指导原则：Q2A 和 Q6B

#### **3.2.P.4.3 分析方法的验证（名称，剂型）**

如适用，应提供辅料检测项分析方法的方法学验证信息，包括试验数据。

参考 ICH 指导原则：Q2A、Q2B 和 Q6B

#### **3.2.P.4.4 质量标准制定依据（名称，剂型）**

如适用，应提供拟定的辅料质量标准制定依据。

参考 ICH 指导原则：Q3C 和 Q6B

#### **3.2.P.4.5 人源或动物源辅料（名称，剂型）**

对于人源或动物源辅料，应提供有关外源因子的信息（如来源、质量标准、开展的检测项目、病毒安全性数据）。（详见 3.2.A.2）

参考 ICH 指导原则：Q5A、Q5D 和 Q6B

### **3.2.P.4.6 新型辅料（名称，剂型）**

对于在制剂中首次应用或用于新的给药途径的辅料，应根据原料药申报格式提供生产、特性鉴定和质量控制的全面信息，并交叉引用支持性的安全性数据（非临床和/或临床）（详见 3.2.A.3）。

### **3.2.P.5 制剂的质量控制（名称，剂型）**

#### **3.2.P.5.1 质量标准（名称，剂型）**

应提供制剂的质量标准。

参考 ICH 指导原则：Q3B、Q6A 和 Q6B

#### **3.2.P.5.2 分析方法（名称，剂型）**

应提供用于制剂各检测项目的分析方法。

参考 ICH 指导原则：Q2A 和 Q6B

#### **3.2.P.5.3 分析方法的验证（名称，剂型）**

应提供制剂各检测项目分析方法的方法学验证信息，包括试验数据。

参考 ICH 指导原则：Q2A、Q2B 和 Q6B

#### **3.2.P.5.4 批分析（名称，剂型）**

应提供批次说明和批分析结果。

参考 ICH 指导原则：Q3B、Q3C、Q6A 和 Q6B

#### **3.2.P.5.5 杂质分析（名称，剂型）**

应提供杂质分析信息（如之前未在“3.2.S.3.2 杂质”中提供）。

参考 ICH 指导原则：Q3B、Q5C、Q6A 和 Q6B

#### **3.2.P.5.6 质量标准制定依据（名称，剂型）**

应提供拟定的制剂质量标准的制定依据。

参考 ICH 指导原则：Q3B、Q6A 和 Q6B

### **3.2.P.6 对照品（名称，剂型）**

应提供用于制剂检验的对照品信息（如之前未在 3.2.S.5 “对照品”中提供）。

参考 ICH 指导原则：Q6A 和 Q6B

### **3.2.P.7 包装系统（名称，剂型）**

应提供包装系统的说明，包括各初级包装组件结构材料的鉴别及其质量标准。质量标准应包括性状和鉴别（以具体的图例表示关键尺寸，如适用）。如适用，应提供非药典方法（及其验证）。

对于非功能性次级包装组件（如，既不提供额外保护，也不用于给药的包材），仅提供简要说明。对于功能性次级包装组件，应提供更多的信息。

适用性信息应置于 3.2.P.2。

### **3.2.P.8 稳定性（名称，剂型）**

#### **3.2.P.8.1 稳定性总结和结论（名称，剂型）**

应总结所进行的稳定性研究的类型、采用的方案和研究结果。提供确定的贮藏条件、有效期以及使用中贮藏条件和有效期（如适用）。

参考 ICH 指导原则：Q1A、Q1B、Q3B、Q5C 和 Q6A

#### **3.2.P.8.2 批准后稳定性研究方案和承诺（名称，剂型）**

应提供批准后的稳定性研究方案和承诺。

参考 ICH 指导原则：Q1A 和 Q5C

#### **3.2.P.8.3 稳定性数据（名称，剂型）**

应以适当的形式（如表格、图示和文字叙述等）提供稳定性研究的结果。应提供获得稳定性数据所采用的分析方法及其方法学验证的信息。

有关杂质分析的信息参见 3.2.P.5.5。

参考 ICH 指导原则：Q1A、Q1B、Q2A、Q2B 和 Q5C

## **3.2.A 附录**

### **3.2.A.1 设施和设备（名称，生产商）**

#### **生物技术产品：**

应提供描述生产流程的流程图，包括原材料、人员、废弃物和中间体进出生产区域的流向。应提供与保持产品完整性有关的相邻区域或房间的信息。

应包括与申请的产品在同一区域生产或操作的所有开发或批准的产品信息。

应提供与产品接触的设备及其用途（专用或多用）的总结说明。必要时，应包括特定设备和物料的准备、清洁、灭菌及贮藏信息。

应包括进行细胞库制备及产品生产操作的厂房防止生产区及设备发生污染或交叉污染的规程（如清洁和生产计划）及设计特征（如，区域分级）。

### **3.2.A.2 外源因子的安全性评价（名称，剂型，生产商）**

本章节应提供与外源因子有关的潜在污染的风险评估信息。

#### **对于非病毒性外源因子：**

应提供避免及控制非病毒性外源因子（例如传染性海绵状脑病病原体、细菌、支原体、真菌）的详细信息。可包括诸如原材料及辅料的证书和/或检测，以及适合物料、工艺和试剂的生产工艺控制措施。

参考 ICH 指导原则：Q5A、Q5D 和 Q6B

#### **对于病毒性外源因子：**

本节应提供病毒安全性评估研究的详细信息。病毒评估研究应阐明生产中使用物料的安全性，以及生产过程中用于检测、评价和消除潜在风险方法的适用性。

参考 ICH 指导原则：Q5A、Q5D 和 Q6B

#### 生物源性物料

应提供评价动物和人源性物料（如生物体液、组织、器官和细胞系）病毒安全性的必要信息。（参见 3.2.S.2.3 和 3.2.P.4.5 中的相关信息）。对于细胞系，还应提供有关细胞系选择、检测和潜在病毒污染安全性评价及细胞库的病毒检测信息。（参见 3.2.S.2.3 中的相关信息）。

#### 在适当的生产阶段进行的检测

应论证选择在生产过程中进行病毒检测（如细胞基质、未加工收获物或清除病毒后检测）的合理性。应包括检测的类型、检测的灵敏度和专属性、检测的频率（如适用）。应提供检测结果来确认产品在适当的生产阶段没有病毒污染。（参见 3.2.S.2.4 和 3.2.P.3.4 中的相关信息）。

#### 未加工收获物的病毒检测

根据 Q5A 和 Q6B，应包括未加工收获物的病毒检测结果。

#### 病毒清除研究

根据 Q5A，应提供评价病毒清除的原理和方案，以及病毒清除研究的结果和评价。数据应包括：证实缩小规模模型可代表商业规模工艺；证明生产设备和原材料能充分灭活或去除病毒；并明确能有效去除或灭活病毒的生产步骤。（参见 3.2.S.2.5 和 3.2.P.3.5 中的相关信息）。

参考 ICH 指导原则：Q5A、Q5D 和 Q6B

### **3.2.A.3 辅料**

## **3.2.R 区域性信息**

针对每个区域的任何其他原料药和/或制剂信息，应在申报资料的 R 节提供。申请人应查阅相应的区域性指导原则和/或向各监管方咨询是否有其他指南。

示例如下：

- 执行批记录（仅美国）
- 方法学验证包（仅美国）
- 可比性方案（仅美国）
- 制剂工艺验证方案（仅欧盟）  
    当验证尚未完成时，应提供拟开展的研究综述。
- 医疗器械（仅欧盟）

### **3.3 参考文献**

应提供关键参考文献（如适用）。