

化学药品申报资料撰写格式与内容 技术指导原则

——药学研究资料综述撰写格式和内容
(第二稿草稿)

二〇〇五年三月

目 录

一、概述.....	2
二、原料药药学研究资料综述的格式和内容.....	2
三、制剂药学研究资料综述的格式和内容.....	4
四、参考文献.....	6
五、起草说明.....	7
六、著者.....	9

一、概述

药学研究是药物研发的先期工作，是进行安全性、有效性研究的基础。药学研究工作包括原料药的制备工艺研究、结构确证研究、制剂的剂型和处方工艺研究、质量研究和质量标准的制订、稳定性研究，以及直接接触药品的包装材料或容器的研究等几个部分；药学研究资料综述（附件二申报资料项目7）则是注册申请人对申报品种的整个药学研究工作及结果的总结、分析和自我评价。

本指导原则的目的是指导、规范药学研究综述资料的撰写，提高申报资料的质量和注册效率。

本指导原则的基本内容共分二个部分：原料药药学研究资料综述的格式和内容、制剂药学研究资料综述的格式和内容。

本指导原则适用于化学药品的注册申报。对不同注册分类的药品，以及在不同的注册阶段，注册申请人可根据具体情况在本指导原则的基础上有所侧重和取舍。

二、原料药药学研究资料综述的格式和内容

简要介绍所研制原料药的化学名称、非专利药名或通用名、相关制剂及规格、给药途径和拟用于临床研究的适应症。

（一）制备工艺研究

1、简述原料药的制备工艺（包括工艺选择的依据、起始原料、所用溶剂、关键的工艺步骤、三废处理等），明确关键工艺步骤确定的依据、工艺过程的控制方法和中间体的质量控制标准。

2、简述制备工艺研究和验证的过程和结果（包括使用的设备、工艺条件和工艺参数等），并对工艺进行自我评价（工艺是否简单、稳定，是否易于工业化生产，起始原料是否易得，终产品是否易于纯化等）。

3、简述在研发过程中主要工艺步骤的改变情况和结果，并对改变前后产品质量的一致性进行评价，同时提供非临床研究和临床研究用批次样品质量的变化情况（因生产工艺的改变引起的产品质量的变化）。

4、简述工艺过程中可能带入到终产品中的杂质，提示质量研究的内容。

5、通过对原料药制备工艺的研究，总结工艺的特点、关键点（关键中间体的质量或关键的工艺参数等）和需注意的问题。

（二）结构确证研究

1、简述用于结构确证研究样品的精制方法、纯度及其测定方法。

2、简述原料药的结构和构型特点（骨架结构、构型、晶型、结晶溶剂/结晶水等），选择合适的分析测试方法，并对测试结果进行解析和综合分析（阐述特征结构的数据），验证测试样品的结构。

3、通过对化合物结构的研究，总结化合物的结构特点、理化特性和需注意的问题（转晶、消旋化、失水等）。

（三）质量研究和质量标准的制订

1、简述质量研究的内容及确定的依据（根据原料药的一般性要求，结合产品的特点、制备工艺、给药途径及稳定性研究结果等）。

2、简述采用的分析方法和方法选择的依据，以及方法验证的内容和结果。

3、简述质量标准起草与修订的过程，以及各项目设置、方法选择及限度确定的依据。简述非临床研究和临床研究用样品，以及工业化生产样品关键项目的实测结果。提示质量标准在执行过程中需注意的问题。

4、列表叙述质量标准的项目、测定方法和限度。

5、简述对照品（标准品）的溯源，制备、标化方法及适用范围。

（四）稳定性研究

1、简述稳定性研究方法的设计和考察结果，包括样品的批次、规模、包装、放置条件、考察时间点、考察项目、采用的测试方法和测定结果等。

2、通过对稳定性研究结果的分析，全面评价产品的稳定性。拟定贮藏条件、包装材料或容器、有效期，以及后续的稳定性研究的思路 and 方案。提示样品在贮藏过程中需注意的问题（微粒的聚集、可能的晶型变化、消旋化等）。

（五）直接接触药品的包装材料或容器

1、简述包装材料或容器的选择、来源和执行的质量标准。

2、简述包装材料或容器与药物的相容性试验结果，结合稳定性研究结果评价包装材料或容器选择的合理性。

3、通过对直接接触药品的包装材料或容器的研究，提示包装材料或容器选择需注意的问题。

（六）综合分析评价

围绕质量可控这一核心，注册申请人对原料药的药学研究过程和结果进行全面的分析和评价。内容涉及制备工艺的合理性和稳定性、结构特征和可能的构效关系、一般理化特性和稳定性，以及分析方法的科学性、可行性，研究过程的规范性和研究结果的可信性。着重阐述各项药学研究之间的关联性，以及与非临床研究和/或临床研究的关联性。

（七）参考资料

按正文中首次引用的顺序列出相关的参考资料（包括参考的质量标准）。

三、制剂药学研究资料综述的格式和内容

简述制剂的通用名称、剂型、规格、给药途径和拟用于临床研究的适应症。

列出制剂完整的处方。

(一) 剂型和处方工艺研究

1、通过对原料药的理化性质（溶解性、解离常数和稳定性等）、生物学性质（药效学、生物利用度和药代动力学特点等），以及临床拟用的适应症进行分析，阐述剂型和规格选择的合理性。

2、简述处方筛选的过程和结果。

3、简述制剂的制备工艺和工艺过程的控制方法，工艺研究和验证的内容和结果（包括使用的设备、工艺条件和工艺参数等），并对工艺进行自我评价（工艺是否简单、稳定，是否易于工业化生产，是否达到制剂的质量指标等）。

4、简述制剂用辅料的来源和执行的质量标准。

5、若进行了体内外相关性的研究，简述其研究结果。

6、从处方前研究工作、处方的筛选与优化，以及制备工艺研究等方面对剂型、处方工艺进行综合评价，总结制剂的处方工艺需注意的问题（如辅料的选择和用量，制剂工艺中的晶型、粒度、温度、水分、pH 等对稳定性和药效的影响等）。

(二) 质量研究和质量标准的制订

1、简述质量研究的内容及确定的依据（根据剂型的一般性要求，结合产品的特点、制备工艺、给药途径及稳定性研究结果等）。

2、简述采用的分析方法和方法选择的依据，以及方法的验证内容和结果。

3、简述质量标准起草和修订的过程，以及各项目设置、方法选择及限度确定的依据。简述非临床研究和临床研究用样品，以及工业化生产样品关键项

目的实测结果。提示质量标准在执行过程中需注意的问题。

4、列表叙述质量标准的项目、测定方法和限度。

(三) 稳定性研究

1、简述稳定性研究方法的设计和考察结果，包括样品的批次、规模、包装、放置条件、考察时间点、考察项目、采用的测试方法和测定结果等。

2、通过对稳定性研究结果的分析，全面评价产品的稳定性。拟定贮藏条件、包装材料或容器、有效期，以及后续的稳定性研究的思路 and 方案。提示样品在贮藏过程中需注意的问题。

(四) 直接接触药品的包装材料或容器

1、简述包装材料或容器的选择、来源和执行的质量标准。

2、简述包装材料或容器与药物的相容性试验结果，结合稳定性研究结果评价包装材料或容器选择的合理性。

3、通过对直接接触药品的包装材料或容器的研究，提示包装材料或容器选择时需注意的问题。

(五) 综合分析评价

围绕质量可控这一核心，注册申请人对制剂的药学研究过程和结果进行全面的分析和评价。内容涉及剂型、处方工艺的合理性和稳定性，以及分析方法的科学性、可行性，研究过程的规范性和研究结果的可信性。着重阐述各项药学研究之间的关联性，以及与非临床研究 and/或临床研究的关联性。

(六) 参考资料

按正文中首次引用的顺序列出相关的参考资料（包括参考的质量标准）。

四、参考文献

1、ICH: Organization of the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use M4.

2、ICH: The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: Quality-M4Q Quality overall summary of module2 module 3: Quality.

3、FDA: Guidance for industry : Guideline for the format and content of the chemistry, manufacturing, and controls section of an application.

4、FDA: Guidance for industry : Format and content for the CMC section of an annual report.

五、起草说明

(一) 起草背景

本指导原则是根据《药品注册管理办法》(试行)的有关要求,在参考美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration. FDA)和国际人用药品注册技术要求协调会(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH)有关指导原则的基础上,按照药物研发的自身规律,结合我国药物研发的实际情况,以及针对药学研究资料综述中存在的问题制定的,其目的是使注册申请人在整理药学研究资料综述时有章可循,重视对研究过程及结果的分析 and 自我评价。另一方面,通过对药学研究过程及结果的分析 and 自我评价,注册申请人从药品研发的整体性和系统性方面对申报品种有一个比较客观和清楚的认识,从而对申报品种存在的问题提出进一步的解决方案和研究思路,促进药物研发水平的提高。

(二) 指导思想

以药物研发的客观规律为依据,重点体现药物研发的过程及对结果的分析

和自我评价的理念，并重视各项药学研究工作之间的关联性，以及与非临床研究和临床研究的关联性。

（三）与其它指导原则的关联性

本指导原则是《化学药品申报资料的撰写格式和内容技术指导原则》的一个子课题（《药品注册管理办法》（试行）附件二申报资料项目 7），与其他子课题共同组成《化学药品申报资料的撰写格式和内容技术指导原则》。

药学研究资料综述是对《药品注册管理办法》（试行）附件二申报资料项目 8-15 内容的提炼和总结，申报资料项目 8-15 的内容是撰写药学研究资料综述的基础。本指导原则是药学研究资料综述的撰写格式和内容，药学其它方面研究资料的撰写格式和内容指导原则将陆续完成公布。

（四）本指导原则结构与内容的设置

本指导原则的主要内容共分二个部分：原料药药学研究资料综述的格式和内容、制剂药学研究资料综述的格式和内容。

参考 ICH 通用技术文件中药学研究资料综述的格式和内容，考虑我国的注册申报要求（原料药和制剂分别整理资料），将原料药与制剂药学研究资料综述的格式和内容分二部分撰写，其文字描述看似有一些重复，但具体的研究内容和结果是不同的。

原料药药学研究资料综述的格式和内容主要包括：制备工艺研究、结构确证研究、质量研究和质量标准的制订、稳定性研究、直接接触药品的包装材料或容器、综合分析与评价、参考资料七个部分；制剂药学研究资料综述的格式和内容主要包括：剂型和处方工艺研究、质量研究和质量标准的制订、稳定性研究、直接接触药品的包装材料或容器、综合分析与评价、参考资料六个部分；其中药学研究各个方面的内容和顺序符合药品研发的规律，且与《药品注册管理办法》（试行）附件二申报资料项目 8-15 的内容相对应。

（五）需要说明的有关问题

本指导原则多处强调要对研究过程和结果进行分析和自我评价，目的是强化注册申请人对所研发药物的研究过程和结果进行分析和自我评价的意识。通过对所研发药物的分析和自我评价，注册申请人从评价者的角度，围绕安全、有效、质量可控这一核心，重新审视自己的产品，会对其有一个比较客观和清楚的认识，并能引发注册申请人的思考，围绕安全、有效、质量可控进行药物的研发，注重研究过程的规范性和各项研究结果之间的关联性，从而推动药物研发水平的提高。

六、著者

化学药物药学研究综述的格式和要求指导原则课题研究组。