

附件 1

药用辅料登记资料要求(征求意见稿)

品种名称：XXXXX

登 记 人：XXXXX

辅料分类：

国内外批准制剂中未有使用历史的，且

- 1.1 新的分子结构的辅料以及不属于第 1.2、1.3 的辅料；
- 1.2 由已有使用历史的辅料经简单化学结构改变（如盐基，水合物等）；
- 1.3 两者及两者以上已有使用历史的辅料经共处理得到的辅料；
- 1.4 已有使用历史但改变给药途径的辅料。

国内外批准制剂中已有使用历史的，且

- 2.1 中国药典/USP/EP/BP/JP 均未收录的辅料；
- 2.2 USP/EP/BP/JP 已收录，但未在国内上市制剂中使用的辅料；
- 2.3 USP/EP/BP/JP 已收录，中国药典未收录；
- 2.4 中国药典已收录的辅料。

在食品或化妆品中有使用历史的辅料，且

- 3.1 具有食品安全国家标准的用于口服制剂的辅料；
- 3.2 具有化妆品国家或行业标准的用于外用制剂的辅料。

其他

拟用制剂给药途径：注射 吸入 眼用 局部及舌下 透皮
口服 其他

来源：动物或人 矿物 植物 化学合成 其他

登记人名称：

盖章

法定代表人：

签名

一、申报资料项目

1 登记人基本信息

1.1 登记人名称、地址、生产地址

1.2 证明性文件

1.3 研究资料保存地址

2 辅料基本信息

2.1 名称

2.2 结构与组成

2.3 理化性质及基本特性

2.4 境内外批准上市及使用信息

2.5 境内外药典收载情况

3 生产信息

3.1 生产工艺和过程控制

3.2 物料控制

3.3 关键步骤和中间体的控制

3.4 工艺验证和评价

3.5 生产工艺的开发

4 特性鉴定

4.1 结构和理化性质研究

4.2 杂质研究

4.3 功能特性

5 质量控制

- 5.1 质量标准
- 5.2 分析方法的验证
- 5.3 质量标准制定依据
- 6 批检验报告
- 7 稳定性研究
 - 7.1 稳定性总结
 - 7.2 稳定性数据
 - 7.3 辅料的包装
- 8 药理毒理研究

二、申报资料正文及撰写要求

1 登记人基本信息

1.1 登记人名称、注册地址、生产地址

提供登记人的名称、注册地址、生产厂、生产地址。

生产地址应精确至生产车间、生产线。

1.2 证明性文件

境内药用辅料登记人需提交以下证明文件：

(1) 登记人营业执照复印件。对登记人委托第三方进行生产的，应同时提交委托书等相关文件及生产者相关信息及营业执照复印件。

(2) 对于申请药用明胶空心胶囊、胶囊用明胶和药用明胶的国内登记人，需另提供：①申请药用空心胶囊的，应提供明胶的合法来源证明文件，包括药用明胶的批准证明文件、标准、检验报告、药用明胶生产企业的营业执照、《药品生产许可证》、销售发票、供货协议等的复印件；②申请胶囊用明胶、药用明胶的，应提供明胶制备原料的来源、种类、标准等相关资料和证明。

境外药用辅料登记人应授权中国代表机构提交以下证明文件：

(1) 登记人合法生产资格证明文件、公证文件及其中文译文。对登记人委托第三方进行生产的，应同时提交委托书等相关文件及生产者相关信息及证明文件（如有）。

(2) 登记人委托中国境内代理机构注册的授权文书、公证文件及其中文译文。中国境内代理机构的营业执照或者登记人常驻中国境内办事机构的《外国企业常驻中国代表机构登记证》。

(3) 申报药用空心胶囊、胶囊用明胶、药用明胶等牛源性药用辅料进口的,须提供制备胶囊的主要原材料——明胶的制备原料的来源、种类等相关资料和证明,并提供制备原料来源于没有发生疯牛病疫情国家的政府证明文件。

境外药用辅料建议提供人源或动物源性辅料的相关证明文件。

1.3 研究资料保存地址

提供药用辅料研究资料的保存地址,应精确至门牌号。如研究资料有多个保存地址的,均需提交。

2 辅料基本信息

2.1 名称

提供辅料的中文通用名(如适用,以中国药典名为准)、英文通用名、汉语拼音、化学名、曾用名、化学文摘(CAS)号。如有 UNII 号及其他名称(包括国内外药典收录的名称)建议一并提供。

预混辅料^[注 1]和共处理辅料^[注 2]应明确所使用的单一辅料并进行定性和定量的描述,可提交典型配方用于说明,实际应用的具体配方应根据使用情况作为附件包括在登记资料中或在药品注册时进行提供。

注: 1、预混辅料(pre-mixed excipient)是指两种或两种以上辅料通过低至中等剪切力进行混合,这是一种简单的物理混合物。各组分混合后

仍保持为独立的化学实体，各成分的化学特性并未变化。预混辅料可以是固态的也可以是液态的，单纯的物理混合时间较短。

2、共处理辅料（co-processed excipient）是两种或两种以上辅料的结合物，该结合物的物理特性发生了改变但化学特性无明显变化。这种物理特性的改变无法通过单纯的物理混合而获得，在某些情况下，有可能以成盐形式存在。

2.2 结构与组成

提供辅料的结构与组成信息，如结构式、分子式、分子量，高分子药用辅料应明确分子量范围、聚合度等。有立体结构和多晶型现象应特别说明。

预混辅料和共处理辅料应提交每一组分的结构信息。

2.3 理化性质及基本特性

提供辅料已知的物理和化学性质，如：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、粒度、密度（堆密度、振实密度等）以及功能相关性指标等。

预混辅料应提交产品性状等基本特性信息。

2.4 境内外批准登记等相关信息及用途

2.4.1 境内历史批准信息

提供境内历史批准的相关信息（如有）。

2.4.2 其他国家的相关信息

提供拟申请产品在国外作为药用辅料的相关信息（如适用）。

2.4.3 用途信息

提供本辅料的给药途径信息以及最大每日参考剂量及参考依据。使用该辅料的药品已在国内外获准上市的，提供相关药品

的剂型、给药途径等；尚未有使用该辅料的药品获准上市的，应提供该药用辅料的预期给药途径以及正在使用该辅料进行注册的药品信息。如有生产商已知的不建议的给药途径或限定的使用剂量，也应予以明确并提供相关参考说明。以上信息应尽可能提供。

2.5 境内外药典收载情况

提供该药用辅料被国内外药典及我国国家标准收载的信息。

3 生产信息

3.1 生产工艺和过程控制

(1) 工艺综述：按工艺步骤提供工艺流程图，并进行生产工艺综述。

(2) 工艺详述：按工艺流程标明工艺参数和所用溶剂等。如为化学合成的药用辅料，还应提供反应条件（如温度、压力、时间、催化剂等）及其化学反应式，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。

以商业批为代表，列明主要工艺步骤、各反应物料的投料量及各步收率范围，明确关键生产步骤、关键工艺参数以及中间体的质控指标。

对于人或动物来源的辅料，该辅料的生产工艺中应有明确的病毒灭活与清除的工艺步骤，并须对其进行验证。

(3) 说明商业生产的分批原则、批量范围和依据。

(4) 设备：提供主要和特殊的生产设备。

生产设备资料可以按照下述表格形式提交：

生产设备一览表

序号	设备名称	用途		
1				
2				
...				

3.2 物料控制

3.2.1 关键物料控制信息

对关键物料的控制按下表提供信息。

关键物料控制信息

物料名称	来源 ^注	质量标准	使用步骤

注：如动物来源、植物来源、化学合成等。

3.2.2 物料控制信息详述

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	来源 ^注	质量标准	使用步骤

注：如动物来源、植物来源、化学合成等。

提供以上物料的来源、明确引用标准，或提供内控标准（包括项目、检测方法和限度），必要时提供方法学验证资料。

3.3 关键步骤和中间体的控制

列出关键步骤（如：终产品的精制、纯化工艺步骤，人或动

物来源辅料的病毒灭活/去除步骤)。适用时,提供关键过程控制及参数,提供具体的研究资料(包括研究方法、研究结果和研究结论),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。存在分离的中间体时,应列出其质量控制标准,包括项目、方法和限度,并提供必要的方法学验证资料。

3.4 工艺验证和评价

3.4.1 工艺稳定性评估

提供辅料工艺稳定的相关评估资料,如5批以上的产品质量回顾性报告等。

3.4.2 工艺验证

提供工艺验证方案、验证报告等资料,必要时提供批生产记录样稿。

3.5 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(包括研究方法、研究结果和研究结论)以说明关键步骤确定的合理性以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。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	功能性 指标	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。

注 2:说明表中所列批次的生产工艺是否与 3.1 项下工艺一致,如不一致,应明确不同点。

4 特性鉴定

4.1 结构和理化性质研究

4.1.1 结构确证研究

(1) 结构确证信息

提供可用于对药用辅料的结构进行确证的相关信息。

(2) 结构确证研究

应结合制备工艺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,对于高分子药用辅料,还需关注分子量及分子量分布、聚合度、红外光谱等结构确证信息。提供结构确证用样品的精制方法、纯度、批号;提供具体的研究数据和图谱并进行解析。

为了确保生物制品来源的药用辅料质量的一致性,需要建立标准品/对照品或将辅料与其天然类似物进行比较。对于生物制品类辅料具体见 ICH 关于生物技术/生物产品的指南。

对来源于化学合成体或来源于动/植物的预混辅料,需要用不同的方法描述其特性,并进行定量和定性的描述,包括所有特殊信息。

4.1.2 理化性质

提供辅料理化性质研究资料，如：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、来源等。

4.2 杂质研究

4.2.1 杂质信息

结合辅料生产工艺，描述杂质情况。

4.2.2 杂质研究

应根据药用辅料的分子特性、来源、制备工艺等进行杂质研究，如对于高分子辅料，应重点研究残留单体、催化剂以及生产工艺带来的杂质。评估杂质对药用辅料安全性、功能性等的影响，并进行相应的控制。

4.3 功能特性

4.3.1 功能特性信息

结合辅料在制剂中的用途及给药途径，提供辅料有关功能性指标信息（如适用）。

4.3.2 功能特性研究

结合辅料在制剂中的用途及给药途径，详细说明该药用辅料的主要功能特性并提供相应的研究资料。

如：粘合剂可提供表面张力、粒度及粒度分布、溶解性、粘度、比表面积、堆积度等适用的特性指标。

5 质量控制

5.1 质量标准

提供药用辅料的质量标准。质量标准应当符合《中华人民共

和《中国药典》现行版的通用技术要求和格式，并使用其术语和计量单位。

5.2 分析方法的验证

提供质量标准中各项目的分析方法验证资料。对于现行版中国药典/美国药典/欧洲药典/英国药典/日本药典已收载的品种，如采用药典标准方法，可视情况开展方法学确认。

5.3 质量标准制定依据

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。质量标准起草说明应当包括标准中控制项目的选定、方法选择、检查及纯度和限度范围等的制定依据。

6 批检验报告

提供不少于三批生产样品的检验报告。如果有委托外单位检验的项目需说明。委托检验的受托方需具备相关资质。

7 稳定性研究

稳定性研究的试验资料及文献资料。包括采用直接接触药用辅料的包装材料和容器共同进行的稳定性试验。如适用，描述针对所选用包材进行的相容性和支持性研究。

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。

7.2 稳定性数据

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。

7.3 辅料的包装

说明辅料的包装及选择依据，提供包装标签样稿。

8 药理毒理研究

一般需提供的药理毒理研究资料或文献资料包括：

- (1) 药理毒理研究资料综述。
- (2) 对拟应用药物的药效学影响试验资料或文献资料。
- (3) 非临床药代动力学试验资料或文献资料。
- (4) 安全药理学的试验资料或文献资料。
- (5) 单次给药毒理性的试验资料或文献资料。
- (6) 重复给药毒理性的试验资料或文献资料。
- (7) 过敏性（局部、全身和光敏毒性）、溶血性和局部（血管、皮肤、粘膜、肌肉等）刺激性等主要与局部、全身给药相关的特殊安全性试验研究或文献资料。
- (8) 遗传毒性试验资料或文献资料。
- (9) 生殖毒性试验资料或文献资料。
- (10) 致癌试验资料或文献资料。
- (11) 其他安全性试验资料或文献资料。

根据药用辅料的上市状态、应用情况、风险程度等确定需提交的研究资料和/或文献资料，如不需要某项研究资料时，应在相应的研究项目下予以说明。药用辅料的药理毒理研究可单独进行也可通过合理设计与关联制剂的药理毒理研究合并进行。

三、登记资料说明

1 基于辅料（在制剂中）的使用历史及药典收载情况，附表 1 列出了不同类别辅料所需提供的资料文件。

2 登记资料应列出全部资料项目，对按附表 1 规定无需提供的资料，应在该项资料项目下进行说明。

3 对于之前按注册程序已获批准证明文件的药用辅料，可按附表 1 第 2.4 类资料要求提供资料。审评过程中可根据需要补充资料。

4 辅料已有使用历史的定义：该辅料已在国内外批准制剂中使用且给药途径相同。

5 国外批准制剂的范围：仅限在美国、欧盟、日本批准上市的制剂。

6 对于分类未涵盖的药用辅料，请选择“其它”，其登记资料的要求根据使用历史和药典收载情况提交相关的登记资料。

附表 1

药用辅料登记资料表

资料项目	内容	1.1*	1.2*	1.3*	1.4*	2.1*	2.2*	2.3*	2.4*	3.1*	3.2*
1	登记人基本信息	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	辅料基本信息	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	3.1 (1) 工艺综述	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	3.1 (2) 工艺详述	+	±	±	±	±	±	-	-	±	±
	3.1 (3) 说明商业生产的分批原则、批量范围和依据	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	3.1 (4) 设备	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	3.2.1 关键物料控制信息	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+
	3.2.2 物料控制信息详述	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-
	3.3 关键步骤和中间体的控制	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	3.4.1 工艺稳定性评估	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
	3.4.2 工艺验证	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
3.5 生产工艺的开发	+	±	±	-	±	±	-	-	-	-	
4	4.1.1 (1) 结构确证信息	+	+	+	+	+	+	±	-	+	+
	4.1.1 (2) 结构确证研究	+	±	+	-	-	-	-	-	-	-
	4.1.2 理化性质	+	±	±	±	±	±	-	-	±	±
	4.2.1 杂质信息	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	4.2.2 杂质研究	+	±	±	±	±	±	-	-	±	±
	4.3.1 功能特性信息	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	4.3.2 功能特性研究	+	+	+	±	±	±	-	-	±	±
5	5.1 质量标准	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	5.2 分析方法的验证	+	+	+	±	+	+	-	-	±	±
	5.3 质量标准制定依据	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	批检验报告	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	7.1 稳定性总结	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	7.2 稳定性数据	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	7.3 辅料的包装	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	药理毒理研究	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

注：+ 需提供相关资料的项目

- 无需提供相关资料的项目

± 根据需要提供相关资料的项目

备注：*

国内外批准制剂中未有使用历史的，且

- 1.1 新的分子结构的辅料以及不属于第 1.2、1.3 的辅料；
- 1.2 由已有使用历史的辅料经简单化学结构改变（如盐基，水合物等）；
- 1.3 两者及两者以上已有使用历史的辅料经共处理得到的辅料；
- 1.4 已有使用历史但改变给药途径的辅料。

国内外批准制剂中已有使用历史的，且

- 2.1 中国药典/USP/EP/BP/JP 均未收载的辅料；
- 2.2 USP/EP/BP/JP 已收载，但未在国内上市制剂中使用的辅料；
- 2.3 USP/EP/BP/JP 已收载，中国药典未收载；
- 2.4 中国药典已收载的辅料。

在食品或化妆品中有使用历史的辅料，且

- 3.1 具有食品安全国家标准的用于口服制剂的辅料；
- 3.2 具有化妆品国家或行业标准的用于外用制剂的辅料。

注：

（1）高风险药用辅料一般包括：动物源或人源的药用辅料；用于注射剂、眼用制剂、吸入制剂等的药用辅料。对于高风险辅料的登记资料要求，可根据辅料在特定制剂中的应用以及相应的技术要求，按需提供，或在审评过程中根据特定制剂及辅料在制剂中的应用情况根据需要补充资

料。

(2) 对于已有使用历史的辅料，若该辅料超出相应给药途径的历史最大使用量，应提供相关安全性数据等资料。

(3) 对预混辅料，应根据其在制剂中的应用及配方组成中各辅料成分情况，选择合适的资料要求进行登记。

(4) 国家食品药品监督管理总局 134 号公告及其解读中已规定不纳入关联审评审批的药用辅料，仍不纳入药用辅料登记的范围。

(5) 以上登记资料分类要求作为登记人资料准备的指导，药品审评中心可根据制剂的技术审评需要提出资料补充要求。

(6) 根据辅料分类不同，登记资料 3.2.1 与 3.2.2，3.4.1 与 3.4.2，4.1.1(1) 与 (2) 中提供一组研究资料即可。