

附件 2

药用辅料申报资料要求（试行）

品种名称：XXXXX

申请人：XXXXX

应用情况： 境内外上市制剂中未使用过的药用辅料

境外上市制剂中已使用而在境内上市制剂中未使用过的
药用辅料

境内上市制剂中已使用，未获得批准证明文件或核准编
号的药用辅料

已获得批准证明文件或核准编号的药用辅料改变给药途
径或提高使用限量

国家食品药品监督管理局规定的其他药用辅料

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

注册申请人名称：

盖章

法定代表人：

签名

一、申报资料项目

1 企业基本信息

1.1 企业名称、注册地址、生产地址

1.2 企业证明性文件

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 境内外批准信息及用途

2.5 国内外药典收载情况

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 企业基本信息

1.1 企业名称、注册地址、生产地址

提供企业的名称、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 企业证明性文件

境内药用辅料生产企业需提交以下证明文件：

(1) 企业营业执照复印件。如企业同时持有其他类型许可证，也应同时提供其复印件，如《药品生产许可证》《食品添加剂生产许可证》及相关认证文件等。

(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生产企业，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。

境外药用辅料生产企业应授权中国代表机构提交以下证明文件（参照进口药品注册有关规定）：

（1）生产者合法生产资格证明文件、公证文件及其中文译文。

（2）产品生产厂商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产品生产厂商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）产品在海外的生产、销售、应用情况综述及在中国申请需特别说明的理由。

（4）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。

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。对于新药用辅料及境外已有境内未使用的辅料，需经国家药典委员会

核定名称)、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申请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份的结构信息。

2.3 理化性质及基本特性

提供辅料的物理和化学性质,具体信息如: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。

混合辅料应提交产品性状等基本特性信息。

2.4 境内外批准信息及用途

提供国内外已批准的相关信息及用途，应包括拟申请辅料在制剂中添加量的文献信息。

2.4.1 其他国家的相关证明文件

提供拟申请产品在国外作为药用辅料获得过的批准证明文件（如适用）。

2.4.2 用途信息

提供申请产品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，应提供该药品的剂型、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文献。

2.5 国内外药典收载情况

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）工艺流程图：按工艺步骤提供工艺流程图，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。

（2）工艺描述：按工艺流程来描述工艺操作，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。

提供所用化学原料的规格标准，动物、植物、矿物原料的来源、学名。

对于人或动物来源的辅料，该辅料的生产工艺中须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和检验设备的型号及技术参数。

生产、检验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	型号	数量	生产厂
1				
2				
...				

检验设备一览表

序号	设备名称	型号	数量	生产厂
1				
2				
...				

3.2 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	来源 ^注	质量标准	生产商	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、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。

对于关键的起始物料，尚需提供制备工艺或质量控制等研究资料。

3.3 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，人或动物来源辅料的病毒灭活/去除步骤），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。

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，并提供必要的方法学验证资料。

3.4 工艺验证和评价

提供工艺验证方案、批生产记录、验证报告等资料。

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：

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

(1) 结构确证研究

提供药用辅料的结构确证研究资料。

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。

(2) 理化性质

提供详细的理化性质研究资料，一般应包括：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、来源等。

4.2 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

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：粘合剂需提供表面张力、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草案及起草说明。质量标准应当符合《中华人民共和国药典》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方法学验证资料。对于现行版中国药典已收载的品种，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。如和已上市产品进行了质量对比研究，提供相关研究资料及结果。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

提供不少于三批连续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。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及文献资料。
- (3) 非临床药代动力学试验资料及文献资料。
- (4) 安全药理学的试验资料及文献资料。
- (5) 单次给药毒理性的试验资料及文献资料。
- (6) 重复给药毒理性的试验资料及文献资料。
- (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和文献资料。
- (8) 遗传毒性试验资料及文献资料。
- (9) 生殖毒性试验资料及文献资料。
- (10) 致癌试验资料及文献资料。
- (11) 其他安全性试验资料及文献资料。

具体研究内容和方法参照相关的药物研究指导原则。

三、申报资料说明

1. 关于药理毒理研究：申请人应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，则应在相应的研究项目下予以说明。

2. 对于已获批准证明文件的药用辅料，在 2018 年 1 月 1 日以后关联申报重新提交申报资料时，不要求提交 3.4 工艺验证和评价及 3.5 生产工艺的开发资料。

3. 境内外上市制剂中未使用过的药用辅料，境内上市制剂中已使用、但尚未获得批准证明文件或核准编号的药用辅料：可在关联制剂申请上市阶段递交 3.4 工艺验证和评价资料。

4. 资料形式要求：国产药用辅料申请人应当提供上述申报资料 3 套（1 套由省级局存档，2 套报送总局药审中心），进口药用辅料申请人应当提供上述申报资料 2 套。申请人应按资料项目编号顺序整理，每项申报资料应设置封面和编号后单独装订，封面加盖申报单位公章。

附：实行关联审评审批的药用辅料范围

附

实行关联审评审批的药用辅料范围

- 一、境内外上市制剂中未使用过的药用辅料。
- 二、境外上市制剂中已使用而在境内上市制剂中未使用过的药用辅料。
- 三、境内上市制剂中已使用，未获得批准证明文件或信息编号的药用辅料。
- 四、已获得批准证明文件或核准编号的药用辅料改变给药途径或提高使用限量。
- 五、国家食品药品监督管理总局规定的其他药用辅料。

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、吸入制剂的药用辅料；国家食品药品监督管理总局根据监测数据特别要求监管的药用辅料。境内外上市制剂中未使用过的药用辅料按照高风险药用辅料进行管理。

2.已在批准上市的药品中长期使用，且用于局部经皮或口服途径风险较低的辅料，如矫味剂、甜味剂、香精、色素等执行相应行业标准，不纳入本目录。