

附件 2

《化药口服固体制剂中间产品/待包装产品存放时限研究技术指导原则》起草说明

一、起草目的

为了进一步加强国际人用药品注册技术协调会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）质量源于设计（QbD）理念在实际生产中的运用，提高化药口服固体制剂生产过程中的风险控制水平，为解决工业上关注的非连续生产时不同生产工序中中间产品/待包装产品需要短暂贮藏的问题，明确中间产品/待包装产品研究的技术要求，完善化药口服固体制剂中间产品/待包装产品存放时限研究和申报资料要求，化药药学二部起草了《化药口服固体制剂中间产品/待包装产品存放时限研究技术指导原则（征求意见稿）》，以便更好地指导企业研发和申报。

二、起草过程

（一）起草前期调研论证情况

本指导原则在起草初期，主要调研了 FDA、WHO、EMA 及国内相关的指导原则和文献。目前，美国食品药品监督管理局（FDA）和欧洲药品管理局（EMA）未发布专门针对药品生产过程中中间产品/待包装产品存放时限研究的具体法规或者指导文件，仅 WHO 发布了世界卫生组织技术报告系列 992 附

录 4 存放时限研究通用指南,另外在 EMA 制剂成品生产指南、EMA 在其官网药品质量的问答 (Q&A) 部分、新版 GMP 指南口服固体制剂对生产过程中的物料和中间产品存放期限提出相应的技术要求。参考上述技术文件和指南,结合化药口服固体制剂生产特点制定了本指导原则。

随着我国制药企业迈入国际化,国际通用的研发和审评理念逐步在国内推行,药品申报资料格式也与国际接轨,目前已全面推行 CTD 格式,CTD 资料中要求提供生产工艺描述、关键步骤和中间体控制等,相关信息在生产工艺信息表中呈现并作为批准证明性文件的附件。在审评中发现在申报资料中,对于在生产过程中需要长时间贮存的中间产品/待包装产品,存在研究不全面或者研究不足等情况,故在全面研究了 WHO 和 EMA 等国外监管机构关于中间产品/待包装产品的指导建议,充分论证了本指导原则在我国实施的必要性、可行性以及合理性。

(二) 指导原则制定或修订情况

本指导原则被列入药品审评中心 2024 年度指导原则制修订计划,优先等级为一档。该指导原则由化药药学二部牵头,专家小组由学术界、制药行业界和监管机构代表共同组成,保证指导原则科学、规范、可实施。起草工作自 2024 年 1 月启动立项,广泛调研了 WHO 和 EMA 以及 ICH 等相关指南,于 2024 年 3 月形成初稿;期间进行多次专业会修订,并于

2024 年 4 月通过化药药学二部技术委员会讨论，根据技术委员会意见形成了专家会议讨论稿；于 2024 年 5 月 31 日组织召开了专家咨询会，会议邀请学术界、工业界和国家核查中心等专家进行了修改完善。现结合部门技委会意见、专家会意见和中心各部门反馈意见修订形成了本指导原则的征求意见稿。

三、起草思路

本指导原则的起草，借鉴了国内外相关技术文件及指南，主要吸取了 WHO 相关指南、EMA 制剂成品生产指南、中国 GMP、《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则（修订）》的核心理念和总体思路，结合化药口服固体制剂的生产特点，提供了化药口服固体制剂中间产品/待包装产品存放时限研究的研究思路，以满足企业研究需要和监管部门监管要求。

四、主要内容

本项指导原则在参考 WHO 指南基础上，对 WHO 相关指南所涉及的内容进行了有机整合，同时结合 ICH Q1 和 EMA 成品生产指南等并经过评估，提出了指导和建议。本指导原则内容与 WHO 指导原则略有不同，主要适用于化药口服固体制剂，文中以口服固体包衣片为例，对生产工序、研究对象、考察项目进行了举例说明，对于取样批次则结合我国产业化现状进行了明确。因此，本项指导原则更能满足现阶段我国

化药口服固体制剂在研发过程中的实际需求。

本指导原则主要内容包括概述、主要研究内容、参考文献三部分。

概述部分，明确了化药口服固体制剂中间产品/待包装产品存放时限研究的目的、指导原则的适用范围以及触发存放时限研究的条件。本指导原则旨在解决制剂工业上关注的化药口服固体制剂在非连续生产时不同生产工序中中间产品/待包装产品需要短暂存贮的问题，为药物研发和生产过程中中间产品/待包装产品的存放时限研究提供技术指导和参考。

主要研究内容部分，结合口服固体制剂的生产情况，共分为五部分进行阐述。主要明确了样品要求（至少一批中试规模批次），并提及多规格制剂的研究思路。以口服包衣片剂为例，对生产工序、研究对象、考察项目的设置进行了举例说明，对于考察时间点和时长未进行具体规定，需要申请人根据剂型特点和生产需要并结合产品稳定性情况，依据本指导原则研究思路并基于风险评估进行选择和调整。同时对研究样品的存放条件进行了详细说明，包括存放环境条件、暂存容器、容器的顶部空间等。另外对中间产品/待包装产品存放时限研究的质量标准和存放时限的确定也进行了说明，并强调如果中间产品/待包装产品在存放时限研究期间内的

研究数据显示有不良趋势（如含量降低、降解产物增加），
则应考虑进行序贯研究。