兽用化学药品注册分类

及注册资料要求（征求意见稿）

一、兽用化学药品注册分类及说明

**兽用化学药品注册分类、说明及包含的情形**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **注册类别** | **注册分****类** | **分类说明** | **包含的情形** |
| 新兽药注册 | 1 | 创新型兽药 | 1.1境内外均未上市，含有新的结构明确的、具有药理作用的化合物，且具有临床价值的原料药及其制剂。 |
| 1.2境外上市但境内原料药及制剂均未上市的原料药及其制剂。 |
| 2 | 改良型兽药 | 2.1含有用拆分或者合成等方法制得的已知活性成分的光学异构体的原料药及其制剂，且具有明显临床优势。 |
| 2.2对已知活性成分成酯，或者对已知活性成分成盐（包括含有氢键或配位键的盐），或者改变已知盐类活性成的酸根、碱基或金属元素，或者形成其他非共价键衍生物（如络合物、螯合物或包合物）的原料药及其制剂，且具有明显临床优势。 |
| 2.3含有已知活性成分的新的给药系统、新给药途径，且具有明显临床优势的制剂。 |
| 2.4境内外均未上市含有已知活性成分的新制剂，且具有明显临床优势。 |
| 2.5增加新适应证的制剂。 |
| 2.6增加新靶动物的制剂。 |
| 2.7境内人用药品转兽用原料药和/或制剂。 |
| 2.8原研兽用制剂已在境内上市但原料药未上市的原料药及其制剂。 |
| 2.9 其他 境外已上市但境内未上市的含有已知活性成分的制剂。 |
| 进口兽药注册 | 3 | 境外上市兽药申请境内上市 | 3.1 境外上市的原研兽药申请境内上市。 |
| 3.2 境外上市的非原研兽药申请境内上市。 |
| 3.3已进口兽药注册的原料药或制剂改变生产场地。 |

说明：

1.“已知活性成分”指“已有兽药质量标准或国家药品标准或药品注册标准的原料药”；“新的给药系统”指“调释制剂（如缓控释）、靶向等给药系统”。

2.注册分类2.3中不包括“含有未知活性成分的制剂”。

3.注册分类3.3改变生产场地是指改变后的生产场地不属于原进口兽药注册的生产场地所在的国家或地区，该项注册包括新增生产场地。

4.原研兽药指境内外首个获准上市，且具有完整和充分的安全性、有效性数据作为上市依据的兽药。

5.注册分类不代表药物研制水平及药物疗效的高低，仅表明不同注册分类的注册申报资料要求不同。

6.改良型兽药如相关事项同时改变的，注册资料需同时满足各改良情形的技术要求。

二、申报资料项目

（一）综述资料

1.兽药名称。

2.证明性文件。

3.立题目的与依据。

4.对主要研究结果的总结及评价。

5.兽药说明书样稿、起草说明及最新参考文献。

6.包装、标签设计样稿。

（二）药学研究资料

7.药学研究资料综述。

8.确证化学结构或者组分的试验资料及文献资料。

9.原料药生产工艺的研究资料及文献资料。

10.制剂处方及工艺的研究资料及文献资料；辅料的来源及质量标准。

11.质量研究工作的试验资料及文献资料。

12.兽药标准草案及起草说明。

13.兽药标准物质的制备及考核材料。

14.兽药稳定性研究的试验资料及文献资料。

15.直接接触兽药的包装材料和容器的选择依据及质量标准。

16.样品的检验报告书。

（三）药理毒理研究资料

17.药理毒理研究资料综述。

18.主要药效学试验资料及文献资料。

19.安全药理学研究的试验资料及文献资料。

20.非临床药代动力学试验资料及文献资料。

21.急性毒性试验资料及文献资料。

22.亚慢性和慢性毒性试验资料及文献资料。

23.致突变试验资料及文献资料。

24.繁殖毒性试验资料及文献资料。

25.致癌试验资料及文献资料。

26.过敏性（局部、全身和光敏毒性）、溶血性和局部（血管、皮肤、黏膜、肌肉等）刺激性等与局部、全身给药相关的特殊安全性试验资料，以及与使用者安全相关的特殊安全性试验资料及文献资料。

（四）临床试验资料

27.国内外相关的临床试验资料综述。

28.临床试验备案文件，含临床试验方案等资料。

29.临床试验资料。

30.靶动物安全性试验资料。

（五）残留试验资料

31.国内外残留试验资料综述。

32.残留消除试验研究资料，包括试验方案。

33.残留检测方法及文献资料。

（六）环境毒性研究资料

34.环境毒性研究资料及文献资料。

三、申报资料项目说明

**（一）综述资料**

**1.兽药名称。**

包括通用名、化学名、英文名和汉语拼音，并注明其化学结构式、分子式、分子量和化学文摘（CAS）号等。新制定的名称，应说明命名依据。

**2.证明性文件。**

**2.1 申请新兽药注册**

2.1.1 申请人合法登记证明文件（营业执照或组织代码证及法人证书等）。

2.1.2 申请的兽药或者使用的处方、工艺、用途等专利情况和其权属状态说明，以及对他人的专利不构成侵权的声明。

2.1.3 单独申请制剂的，应提供原料药的合法来源证明文件，包括原料药的批准证明文件、兽药/药品标准、检验报告、原料药生产企业的营业执照、销售发票和供货协议等的复印件，来源于药品的需要提供《药品生产许可证》《药品GMP证书》和原料药批件或登记信息（如登记号、注明在已批准的上市制剂中使用情况等）等的复印件（以上复印件需要加盖原料药生产企业公章）。

2.1.4 直接接触兽药的包装材料和容器应提供其登记信息（如登记号、注明在已批准的上市制剂中使用情况等）、标准、检验报告、生产企业的营业执照、销售发票和供货协议等的复印件。

**2.2 申请进口兽药注册**

2.2.1 提供生产企业所在国家或者地区兽药管理机构出具的允许兽药上市销售及兽药生产企业符合GMP的证明文件、公证文书及其中文译本，证明文件应当符合世界卫生组织推荐的统一格式，经所在国公证机构公证及驻所在国中国使领馆认证。

2.2.2 由境外兽药厂商常驻中国代表机构办理注册事务的，应当提供《外国企业常驻中国代表机构登记证》复印件。

境外兽药厂商委托中国代理机构代理申报的，应当提供委托文书、公证文书和其中文译本，以及中国代理机构的《营业执照》复印件。

2.2.3 申请的兽药或者使用的处方、工艺等专利情况及其权属状态说明，以及对他人的专利不构成侵权的声明。

2.2.4 原料药可提供生产国家或者地区兽药管理机构出具的该兽药生产企业符合GMP的证明文件。也可提供欧洲药典适用性证明文件（CEP，Certificate of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopeia）与附件，或者该原料药主控系统文件（DMF，Drug Master File）的文件号以及采用该原料药的制剂已在国外获准上市的证明文件及该兽药生产企业符合GMP的证明文件。原辅料有动物来源的，提供来源非疫区证明和无TSE风险声明。

2.2.5 特殊兽药提供允许进口的批准文件（如适用）。如麻醉药和精神药品需提供特殊兽药允许进口的批准文件原件。

2.2.6 国内临床验证需提供临床试验备案文件的原件。

**3.研发目的与依据。**

研发目的应着重阐述所研发兽药的临床需求和现有兽药应用的局限性等。研发依据的阐述应基于对所申报兽药的自身特点，临床应用的收益/风险，国内外有关该类兽药研发、上市销售、生产使用情况，以及知识产权情况等的综合分析。在此基础上，从安全性、有效性、质量可控性、临床定位、临床应用的收益/风险比和药物经济学等方面对申报兽药进行综合分析与评价，进一步阐明其立题目的与依据。

创新型兽药应重点描述创新点以及临床价值。

改良型兽药应重点叙述改良的目的和解决的问题，以及与改良前比较的临床优势

属注册分类1.2、2.8和2.9 及3.2（以下统称仿制药），应重点描述原研兽药上市情况以及临床需求。

按下表及要求提供原研兽药信息，并以附件的形式提供来源证明（购买发票等）、实物照片、说明书等。

表1（注：依次编号，下同）：原研兽药信息表

|  |  |
| --- | --- |
| 兽药通用名 |  |
| 英文名 |  | 商品名 |  |
| 剂型 |  | 规格 |  |
| 包装规格 |  |
| 持证公司及地址 |  |
| 生产商及地址 |  |
| 首次上市国家及时间 |  |
| 其他上市国家 |  |
| 是否已进口中国： | 是 否 |
|  | 进口兽药注册证号 |  |
| 首次批准的时间 |  |
| 产品批号 |  |
| 产品效期 |  |
| 贮藏条件 |  |
| 数量 |  |
| 备注 |  |

**4.对主要研究结果的总结及评价。**

申请人对主要研究结果进行总结，从安全性、有效性、质量可控性等方面对所申报产品进行综合评价，判断能否支持拟进行的上市申请。

对于仿制药，申请人应从原研兽药是否为境内外首个获准上市，且具有完整和充分的安全性、有效性数据作为上市依据、申报产品处方工艺的合理性与商业化生产可行性、质量的可控性与稳定性等方面对所申报品种进行综合评价，判断能否支持拟上市申请。

对于注册分类3.3，申请人应对改变前后质量研究数据进行综合评价，判断是否与已批准产品的质量一致。

**5.兽药说明书样稿、起草说明及最新参考文献。**

包括按农业农村部有关规定起草的说明书样稿、说明书各项内容的起草说明，相关最新文献或原研兽药最新版的正式说明书原文、英文及中文译文。

**6.包装、标签设计样稿。**

**（二）药学研究资料**

**7.药学研究资料综述。**

是指所申请兽药的药学研究（合成工艺、结构确证、剂型选择、处方工艺、质量研究和质量标准制定及稳定性研究等）的试验和国内外文献资料的综述。

**7.1 原料药药学研究信息汇总**

7.1.1 基本信息

列出原料药的通用名、化学名、英文名；列出原料药的结构式、分子式、分子量；简述原料药的主要理化性质及数据来源。

7.1.2 生产信息

7.1.2.1 生产商

提供中试批（新兽药注册至少为“中试批”，进口兽药注册需提供“商业化批”，以下统称中试批）生产商的名称（全称）、地址以及生产场所的地址（具体到厂房/车间、生产线）。

7.1.2.2 生产工艺和过程控制

（1）工艺流程图。

（2）工艺描述：按反应路线简述各步反应的反应类型，各步反应的物料、试剂、溶剂和产物的名称，终产物的精制方法和粒度控制等；特殊的反应条件应说明。

（3）生产设备：列表提供主要生产设备的相关信息。

7.1.2.3 物料控制

列表主要生产用物料（如起始物料、催化剂等）的来源、质量控制项目与限度等。

简述起始物料选择确定的合理性依据。

7.1.2.4 关键步骤和中间体的控制

列出所有关键工艺步骤及其工艺参数的控制范围，简述关键工艺步骤及关键参数的确定依据。

列表各中间体的内控标准。

7.1.2.5 工艺验证和评价

简述工艺验证报告的主要内容（验证的时间、地点、批次、批量、验证的主要内容、具体的生产线和主要设备及验证的结论）。

7.1.2.6 生产工艺的开发

简要说明工艺路线的来源与选择的依据。

简述在开发阶段对哪些工艺步骤以何质量指标进行了工艺条件的优选与放大研究，并提供相关的综述资料与实验数据的汇总表。

简述工艺开发过程中生产工艺的主要变化（包括批量、设备和关键工艺参数以及工艺路线等变化）。

7.1.3 特性鉴定

7.1.3.1 结构和理化性质

（1）结构确证

说明结构确证用样品的精制方法、纯度；对照品的来源和纯度。

提供结构确证研究数据和图谱并进行解析。

仿制药应与原研兽药结构保持一致，注册分类3.3应与已注册的产品结构一致。其晶型不一致时需提供充分的依据。

（2）理化性质

提供本品的主要理化性质实测数据与文献数据的比较表。

7.1.3.2 杂质

结合起始物料可能引入的杂质、原料药的制备工艺引入的杂质、降解产物等，对原料药可能存在的杂质进行全面的分析和研究。

7.1.4 原料药的质量控制

7.1.4.1 质量控制指标

提供质量标准的分析方法与限度。如具有放行标准和有效期标准，应分别进行说明。仿制药应与其他标准（如BP、USP、EP等）进行比较，注册分类3.3应与已注册的产品标准进行比较，如BP、USP、EP等收载，也应进行比较。

7.1.4.2 分析方法

列明各色谱方法的色谱条件：有关物质、残留溶剂、含量等。仿制药应与其他标准收载的主要项目（如有关物质、异构体、含量等）的方法进行比较，注册分类3.3应与已注册的产品标准和其他药典收载的标准（如适用）的主要项目进行比较。

7.1.4.3 分析方法的验证

以表格形式整理验证结果。

7.1.4.4 质量标准制定依据

简述质量标准制定依据。如果国内外药典已收载，一并进行比较。

仿制药应提供三批本品与多批原研产品的质量对比资料；注册分类3.3提供三批本品与多批已批准产品的质量对比资料。

7.1.5 标准物质

国家标准物质或药典标准物质应明确来源、批号、含量/效价等信息。

其他来源的外购或自制标准物质应明确来源、批号、含量/效价，并简述含量/效价赋值方法及结果。

7.1.6 稳定性

提供稳定性总结，如样品信息、稳定性考察的条件、拟定贮藏条件和有效期。列表简述研究结果。

仿制药应与原研兽药进行比较（如适用），注册分类3.3应与已注册的产品比较，其稳定性不得更差。

7.1.7 包装材料和容器

简述包材类型、来源及选择依据。

**7.2 制剂药学研究信息汇总**

7.2.1 剂型及产品组成

说明具体的剂型，并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。如有过量加入的情况需给予说明。对于处方中用到但最终需去除的溶剂也应列出。说明产品所使用的包装材料和容器。

7.2.2 产品开发

简要说明产品开发目标，包括剂型、规格的选择依据。仿制药应结合原研兽药的质量概况进行说明。

7.2.2.1 处方组成

（1）原料药

简述原料药和辅料的相容性试验结果。

简要分析与制剂生产及制剂性能相关的原料药的关键理化特性（如晶型、溶解性、粒度分布、BCS分类等）及其依据。

明确原料药的来源与质量标准的要求。

（2）辅料

简述辅料及其用量适合所用的给药途径的依据，结合辅料在处方中的作用简述辅料与制剂性能相关的关键特性。

简述原料药和辅料的相容性试验的情况，包括试验设计、考察指标、试验结果等。如未进行原料药和辅料的相容性试验，应提供相应的依据。

7.2.2.2 制剂研究

（1）处方开发过程

简述处方研究的主要内容。

仿制药应说明与原研兽药的比较研究情况。

以列表方式说明不同开发阶段（如小试、放大化生产、中试或以上规模等）处方组成的变化、原因以及支持变化的验证研究。

（2）制剂相关特性

简要对与制剂性能相关的理化性质，如pH值、离子强度、溶出度、再分散性、复溶、粒径分布、聚合、多晶型等进行分析。

仿制药应提供与原研兽药在处方开发过程中进行的质量特性对比研究结果。注册分类3.3应提供与已批准产品的对比研究结果。

7.2.2.3 生产工艺的开发

综述生产工艺研究与放大的主要过程、主要内容与关键点。包括生产工艺开发的基本思路、试验设计、考察指标和方法、试验结果，批量放大过程中的调整等。

以列表方式说明从小试、放大生产过程直至中试或以上规模生产过程的变化（包括批量、设备、工艺参数等的变化）及相关的支持性验证研究。

汇总研发过程中代表性批次（应包括但不限于安全性研究批、放大批、中试批等）的样品情况，包括：批号、生产时间及地点、批规模、用途（如用于稳定性试验，用于生物等效性试验或临床试验等）、分析结果（例如有关物质、溶出度以及其他主要质量指标）。

7.2.3 生产

7.2.3.1 生产商 提供中试批生产商的名称（全称）、地址以及生产场所的地址（具体到厂房/车间、生产线）。

7.2.3.2 批处方

以表格的方式列出中试批产品的处方组成，列明各成分在处方中的作用，执行的标准。如有过量加入的情况需给予说明并论证合理性。对于处方中用到但最终需去除的溶剂也应列出。

7.2.3.3 生产工艺和工艺控制

（1）工艺流程图。

（2）工艺描述：按单元操作过程简述各步工艺（包括包装步骤）的主要操作流程、工艺参数和范围。

（3）主要的生产设备：列表提供本品主要生产设备的相关信息。

7.2.3.4 关键步骤和中间体的控制

列出所有关键工艺步骤及其工艺参数控制范围。

简要说明关键步骤及其工艺参数的研究情况和确定依据。

列出各中间体质量控制标准，并简述确定的依据。

7.2.3.5 工艺验证和评价

简述验证报告的主要内容。

7.2.4 原辅料的控制

 提供原辅料的相关信息，如生产商、原辅料批准文号/登记信息和质量标准等。

7.2.5 制剂的质量控制

7.2.5.1 质量控制指标

提供质量标准的分析方法与限度（方法不必详细描述，可简述为HPLC，或CVP方法等）。如具有放行标准和有效期标准，应分别进行说明。仿制药应与其他标准（如BP、USP、EP等）进行比较，注册分类3.2应与已注册产品标准和其他药典收载的标准（如适用）进行比较。

7.2.5.2 分析方法

简述各主要质量控制项目（如有关物质、残留溶剂、含量等）的分析方法及其优选、确定的过程，列明各色谱方法的色谱条件（如有关物质、残留溶剂、含量等），列明溶出度检查的溶出条件、定量方法等，并对其他标准的主要项目（如有关物质、溶出度、含量等）方法列表进行比较。

7.2.5.3 分析方法的验证

以表格形式逐项总结各主要项目分析方法的验证结果。

7.2.5.4 杂质分析

以表格形式列明产品中可能含有的杂质。

7.2.5.5 质量标准制定依据

简述质量标准制定依据。

仿制药提供至少三批产品与数批原研兽药进行的质量对比研究的资料及结果，以充分证明其质量与原研兽药的质量一致。注册分类3.3应与已注册的产品比较，以证明其质量一致。

如果国内外药典已收载，一并进行比较。

7.2.6 标准物质

国家标准物质或药典标准物质应明确来源、批号、含量/效价等信息。

其他来源的外购或自制标准物质应明确来源、批号、含量/效价，并简述含量/效价赋值方法及结果。

7.2.7 稳定性

提供稳定性总结，包括样品信息、研究内容、拟定包装材料、贮藏条件和有效期。仿制药应与原研兽药的要求进行比较，注册分类3.3应与已注册的产品比较，其稳定性不得更差。

列表提供主要研究结果。

7.2.8 包装材料/容器

简要说明本品所用内包材的相关信息与选择依据。仿制药应说明与原研兽药所用的内包材是否一致，注册分类3.3应说明与已注册产品所用的内包材是否一致。如不一致，应提供充分的依据。

提供本品与包材相容性研究的小结，包括相容性试验的内容、考察指标、检测方法、试验结果及对结果的分析等。

简述制剂和附带溶剂或者给药装置的相容性试验的方法和结果。

**7.3 综合分析与评价**

围绕质量可控这一核心，对原料药和制剂的药学研究过程和结果进行全面的分析和评价。着重阐述剂型选择的合理性、各项药学研究之间的关联性，以及与非临床研究和/或临床试验用样品质量的关联性；说明所采用的工艺过程和质量标准是否能有效地控制产品的质量。

**7.4 参考资料**

按正文中引用的顺序列出相关的文献目录。

**8.确证化学结构或者组分的试验资料及文献资料。**

指导原则：《兽用化学原料药制备和结构确证研究技术指导原则》《兽药晶型研究及晶型质量控制指导原则》

提供结构确证用样品的精制方法、纯度、批号，如用到对照品，应说明对照品来源、含量、批号等信息。

结合合成路线和各种结构确证手段，提供具体的研究数据和图谱并进行解析。如可能含有立体结构、结晶水/结晶溶剂或多晶型等，也应采用合适的分析手段予以确证。仿制药结构应与原研兽药完全一致，注册分类3.3应与已注册的产品完全一致。晶型如不一致需提供充分的依据。

**9.原料药生产工艺的研究资料及文献资料。**

指导原则：《兽用化学原料药制备和结构确证研究技术指导原则》

**9.1 基本信息**

9.1.1 兽药名称

提供原料药的通用名、化学名、英文名、化学文摘（CAS）号以及其他名称（包括国外药典收载的名称）。

9.1.2 结构

提供原料药的结构式、分子式、分子量，如有立体结构和多晶型现象应特别说明。

9.1.3 理化性质

提供原料药的物理和化学性质（一般来源于药典和默克索引等），具体包括如下信息：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值、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）、粒度等。如有可靠数据来源，对用于固体制剂的原料药，应尽量明确其BCS分类。

**9.2 生产信息**

9.2.1 生产单位

中试批生产单位的名称（全称）、地址、电话、传真以及生产场所的地址（具体到厂房/车间、生产线）等。中试生产条件应符合兽药GMP要求。

9.2.2 生产工艺和过程控制

（1）工艺流程图：按工艺步骤提供流程图，标明工艺参数和所用溶剂。如为化学合成的原料药，还应提供其化学反应式，其中应包括起始物料、中间体、催化剂和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，以中试批为代表，列明各反应物料的投料量、摩尔比和各步收率范围，明确关键生产步骤、关键工艺参数以及中间体的质控指标。

生产工艺描述的详略程度应能使本专业的技术人员根据申报的生产工艺可以完整地重复生产过程，并制得符合标准的产品。

（3）生产设备：提供主要和特殊设备的型号及技术参数、正常的批量范围、生产商和生产步骤等。

9.2.3 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：

表xx（注：依次编号，下同）：物料控制信息

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 物料名称 | 质量标准 | 生产商 | 使用步骤 |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

提供以上物料的质量控制信息，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。

提供起始物料的选择依据，对终产品质量有明显影响的关键步骤均应纳入本品的生产工艺中。应根据从源头开始全程控制兽药质量的要求，选择合适的起始物料。

对于外购的起始物料，为避免对原料药的质量引入不可控因素，需要提供起始物料生产商出具的制备工艺，并根据相关技术指导原则、技术要求对杂质进行全面的分析和控制，明确可能对后续反应影响的杂质或可能引入终产品的杂质（如无机杂质、有机杂质、有机溶剂等），在此基础上采用适当的分析方法进行控制，根据各杂质对后续反应及终产品质量的影响制定合理的内控标准，并提供数批外购起始物料的质检报告与相关图谱等。

结合原料药的制备工艺要求、起始物料生产商提供的制备工艺和控制标准制定起始物料的内控标准，说明内控标准（尤其是杂质限度与含量）的制定依据。

9.2.4 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）及其工艺参数控制范围。提供详细的研究资料（包括研究方法、研究结果和研究结论），以充分证明关键工艺步骤及工艺参数控制范围的合理性。

列出已分离的中间体质量控制标准，包括项目、方法和限度，说明标准制定的依据，对关键中间体的主要质控方法（如杂质控制方法），应提供必要的方法学验证资料。

明确反应副产物和副反应产物的产生及控制方法、限度、数批样品的检测结果与图谱。若涉及引入新手性中心的反应，应详细提供异构体杂质的分析方法与控制策略。

9.2.5 工艺验证和评价

提供工艺验证资料，包括工艺验证方案和验证报告（验证的时间、地点、批次、批量、验证的主要内容、具体的生产线和主要设备、验证的结论）。

9.2.6 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）。

提供详细的工艺研究资料（包括实验数据及图谱），说明在开发阶段对哪些工艺步骤以何质量指标进行了工艺条件的优选与放大研究。该资料应能充分证明申报的工艺有充足的研究与放大的数据支持，保证现有的申报工艺的规模、物料控制、操作流程及主要设备均已基本与商业化生产一致，已生产的批数与各批产品的质量均能反映出工艺具备一定的重现性，进而证明该申报工艺的合理性与商业化生产的可行性。

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。可列表表述，示例如下：

表xx：工艺开发过程中生产工艺的主要变化汇总表

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 小试 | 放大化… | 中试批 | … |
| 批量 |  |  |  |  |
| 工艺路线是否变化 |  |  |  |  |
| 关键工艺参数 |  |  |  |  |
| 主要设备 |  |  |  |  |
| …… |  |  |  |  |

提供工艺研究数据汇总表，示例如下：

表xx：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 | 杂质 | …等 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

注1：说明生产该批次的目的和样品用途，例如安全性研究/稳定性研究。

注2：说明表中所列批次的生产工艺如不一致，应明确不同点。

9.3 提供连续三批生产中试检验记录复印件（以附件形式提供）；必要时提供一批样品实样。

9.4 提供拟发布的原料工艺规程（按农业农村部兽药评审中心发布的《兽用中化药注册技术标准文件编写要求》中“工艺规程编写要求”提供，以下同）。

**10.制剂处方及工艺的研究资料及文献资料；辅料的来源及质量标准。**

指导原则：《兽用化学药物制剂研究基本技术指导原则》

**10.1 剂型及产品组成**

说明具体的剂型，并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。如有过量加入的情况需给予说明。对于处方中用到但最终需去除的溶剂也应列出。

表xx：单位剂量产品的处方组成

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 成分 | 用量 | 过量加入 | 作用 | 执行标准 |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
| 工艺中使用到并最终去除的溶剂 |  |  |  |  |

如附带专用溶剂，参照以上表格方式列出专用溶剂的处方。

说明产品所使用的包装材料及容器。

**10.2 产品开发**

提供相关的研究资料或文献资料来论证剂型、处方组成、生产工艺、包装材料选择和确定的合理性。

仿制药应说明产品开发目标、原研兽药上市情况。详细提供包括原研兽药的质量概况在内的相关研究资料或文献资料来论证本品的剂型、处方组成、生产工艺、包装材料选择和确定的合理性。

10.2.1 处方组成

10.2.1.1 原料药

提供资料说明原料药和辅料的相容性，分析与制剂生产及制剂性能相关的原料药的关键理化特性（如晶型、溶解性、粒度分布、BCS分类等）。

10.2.1.2 辅料

说明辅料种类和用量选择的依据，分析辅料用量是否在常规用量范围内，是否适合所用的给药途径，并结合辅料在处方中的作用分析辅料的哪些性质会影响制剂特性。提供相关的研究资料与文献。

10.2.2 制剂研究

10.2.2.1 处方开发过程

提供处方的研究开发过程和确定依据，包括文献信息（如原研兽药的处方信息）、研究信息（包括处方设计，处方筛选和优化、处方确定等研究内容）、辅料种类和用量选择的依据、分析辅料用量是否在常规用量范围内，以及申报产品与原研兽药的质量特性对比研究结果（需说明原研兽药的来源、批次和有效期，申报产品批次，对比项目、采用方法），并重点说明在产品开发阶段中处方组成的主要变更、原因以及支持变化的验证研究。

如生产中存在过量投料的问题，应说明并分析过量投料的必要性和合理性。

10.2.2.2 制剂相关特性

对与制剂性能相关的理化性质，如pH值、离子强度、溶出度、再分散性、复溶、粒径分布、多晶型等进行分析。仿制药应提供申报产品与原研兽药在处方开发过程中进行的质量特性对比研究结果，例如有关物质等。注册分类3.3应提供与已注册产品的质量特性对比研究结果。如为内服固体制剂，需提供详细的申报产品与原研兽药在不同溶出条件下的溶出曲线比较研究结果，推荐采用f2相似因子的比较方式。如为手性药物，详细提供光学纯度和构型稳定性的研究控制情况。

10.2.3 生产工艺的开发

提供详细的工艺研究资料（包括实验数据及图谱），说明生产工艺的选择和优化过程，对哪些工艺步骤以何质量指标进行了工艺条件的优选与放大研究。该资料应能充分证明申报的工艺有充足的研究与放大的数据支持，保证现有的申报工艺的规模、物料控制、操作流程及主要设备均已基本与商业化生产一致，已生产的批数与各批产品的质量均能反映出工艺具备一定的重现性，进而证明该申报工艺的合理性与商业化生产的可行性。

详细说明在工艺研究的主要变化（包括批量、设备、工艺参数等）及相关的支持性验证研究。

汇总研发过程中代表性批次（应包括但不限于小试批、放大批、中试及以上规模批等）的样品情况，包括：批号、生产时间及地点、批规模、用途（如用于稳定性试验，用于临床试验等）、分析结果（例如有关物质、溶出度以及其他主要质量指标）。示例如下：

表xx：批分析汇总

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 批号 | 生产日期 | 生产地点 | 规模 | 收率 | 样品用途 | 样品质量 |
| 含量 | 杂质 | 其他指标 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |

注：表中所列批次的生产工艺如不一致，应注明各工艺的编号，并在表格下另行说明各工艺的不同点。

**10.3 生产**

10.3.1 生产商

中试批生产商的名称（全称）、地址、电话、传真以及生产场所的地址（具体到厂房/车间、生产线）等。中试生产条件应符合兽药GMP要求。

10.3.2 批处方

以表格的方式列出产品的批处方组成，列明各成分执行的标准。如有过量加入的情况需给予说明并论证合理性。对于处方中用到但最终需去除的溶剂也应列出。

表xx：批处方组成

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 成分 | 用量 | 过量加入 | 执行标准 |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
| 工艺中使用到并最终去除的溶剂 |  |  |  |

10.3.3 生产工艺和工艺控制

（1）工艺流程图：以单元操作为依据，提供完整、直观、简洁的工艺流程图，应涵盖所有的工艺步骤，各物料的加入顺序，指出关键步骤以及进行中间体检测的环节。

（2）工艺描述：以中试批为代表，按单元操作过程描述工艺（包括包装步骤），明确操作流程、工艺参数和范围。在描述各单元操作时，应结合不同剂型的特点关注各关键步骤与参数。如注射剂原辅料的预处理、直接接触兽药的内包装材料等的清洗、灭菌、去热原等；原辅料的投料量（投料比），配液的方式、温度和时间，各环节溶液的pH值范围；初滤及精滤的滤材种类和孔径、过滤方式、滤液的温度与流速；中间体质控的检测项目及限度，药液允许的放置时间；灌装时药液的流速，压塞的压力；灭菌温度、灭菌时间和目标F0值。

生产工艺表述的详略程度应能使本专业的技术人员根据申报的生产工艺可以完整地重复生产过程，并制得符合标准的产品。

（3）主要的生产设备：列表提供本品主要生产设备的相关信息，如型号、操作原理、规格、正常的批量范围、生产商和生产步骤等，如注射剂生产中的灭菌柜型号、生产商、关键技术参数；轧盖机类型、生产商、关键技术参数；过滤滤器的种类和孔径；配液、灌装容器规格等。

10.3.4 关键步骤和中间体的控制

列出所有关键步骤及其工艺参数控制范围。提供研究结果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。

10.3.5 工艺验证和评价

提供工艺验证资料，包括工艺验证方案和验证报告，工艺必须在预定的参数范围内进行。工艺验证内容包括：批号；批量；设备的选择和评估；工艺条件/工艺参数及工艺参数的可接受范围；分析方法；抽样方法及计划；工艺步骤的评估；可能影响产品质量的工艺步骤及可接受的操作范围等。研究中可采取挑战试验（参数接近可接受限度）验证工艺的可行性。

**10.4 原辅料的控制**

提供原辅料的来源、相关证明文件以及执行标准。

表xx：原辅料的来源、相关证明文件以及执行标准

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 成分 | 生产商 | 批准文号 | 执行标准 |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
| 工艺过程中溶剂的使用与去除 |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

如所用原辅料系在已上市原辅料基础上根据制剂给药途径的需要精制而得，例如精制为注射给药途径用，需提供精制工艺选择依据、详细的精制工艺及其验证资料、精制前后的质量对比研究资料、精制产品的注射用内控标准及其起草依据。

如制剂生产商对原料药、辅料制定了内控标准，应分别提供制剂生产商的内控标准以及原料药/辅料生产商的质量标准。

提供原料药、辅料生产商的检验报告以及制剂生产商对所用原料药、辅料的检验报告。

10.5 提供每个规格连续三批中试生产检验记录复印件（以附件形式提供）；必要时提供每个规格各一批样品实样。

10.6 提供拟发布的制剂工艺规程。

**11.质量研究工作的试验资料及文献资料。**

指导原则：《兽用化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则》《兽用化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》《兽用化学药物杂质研究技术指导原则》《兽用化学药物残留溶剂研究技术指导原则》《兽药杂质分析指导原则》等以及《中国兽药典》相关技术要求。

**11.1 质量控制指标**

列表提供质量标准，如放行标准和有效期标准的方法、限度不同，应分别进行说明（方法不必详细描述，可简述为HPLC，或CVP方法等）。仿制药应与其他标准（如BP、USP、EP等）进行比较，注册分类3.3应与已注册的产品进行比较，如其他药典标准已收载，也应进行比较。

原料药质量控制指标比较

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 检查项目 | 方法 | 放行标准限度 | 有效期标准限度 | EP | USP等 |
| 外观 |  |  |  |  |  |
| 溶液的颜色与澄清度 |  |  |  |  |  |
| 溶液的pH值 |  |  |  |  |  |
| 鉴别 |  |  |  |  |  |
| 有关物质 |  |  |  |  |  |
| 残留溶剂 |  |  |  |  |  |
| 水分 |  |  |  |  |  |
| 重金属 |  |  |  |  |  |
| 炽灼残渣 |  |  |  |  |  |
| 粒度 |  |  |  |  |  |
| 晶型 |  |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |  |
| 其他 |  |  |  |  |  |
| 含量 |  |  |  |  |  |

制剂质量控制指标比较

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 检查项目 | 方法 | 放行标准限度 | 有效期标准限度 | BP | USP等 |
| 性状 |  |  |  |  |  |
| 鉴别 |  |  |  |  |  |
| 有关物质 |  |  |  |  |  |
| 溶出度/释放度 |  |  |  |  |  |
| 含量均匀度/装量差异 |  |  |  |  |  |
| 水分 |  |  |  |  |  |
| 粒度 |  |  |  |  |  |
| 无菌 |  |  |  |  |  |
| 细菌内毒素 |  |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |  |
| 其他 |  |  |  |  |  |
| 含量 |  |  |  |  |  |

**11.2 分析方法**

 提供质量标准中各项目的具体检测方法、筛选优化的过程及相关的数据图谱。

仿制药应列表与其他药典收载的主要项目（如有关物质、异构体、含量）的方法进行比较，注册分类3.3与已注册产品进行比较，如其他药典标准已收载，也应进行比较。示例如下：

表xx：有关物质方法/方法比较

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 申报标准 | CVP | ChP | BP | USP | … |
| 方法 |  |  |  |  |  |  |
| 液相条件 |  |  |  |  |  |  |
| 限度 |  |  |  |  |  |  |

如所用方法与药典不同，应提供详细的不同分析方法比较研究的数据与图谱等，以充分证明所用方法的合理性与可行性。

**11.3 分析方法的验证**

按照有关的指导原则，逐项提供详细的方法学验证资料，并提供相关验证数据和图谱。可采用表格形式整理验证结果，示例如下：

表xx：有关物质方法学验证结果

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 项目 | 可接受标准 | 验证结果 |
| 专属性 |  | 辅料干扰情况；已知杂质分离；难分离物质对分离试验；强制降解试验…… |
| 线性和范围 |  | 应针对各特定杂质和主成分进行验证 |
| 定量限、检测限 |  | 应针对各特定杂质和主成分进行验证 |
| 准确度 |  | 应针对各特定杂质进行验证 |
| 已知杂质控制方法 |  | 外标法、加校正因子的主成分自身对照法、不加校正因子的主成分自身对照法……校正因子、相对保留时间等 |
| 精密度 |  | 重复性、中间精密度、重现性等 |
| 溶液稳定性 |  |  |
| 耐用性 |  | 色谱系统耐用性、萃取（提取）重复性等 |
| … |  |  |

表xx：含量测定方法学验证总结

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 项目 | 可接受标准 | 验证结果 |
| 专属性 | 分离度不得小于…，主峰的纯度因子应大于…. |  |
| 线性和范围 |  |  |
| 定量限 |  |  |
| 准确度 | 各浓度下的平均回收率均应在...～...之间，9个回收率数据的相对标准偏差（RSD）应不大于…。 |  |
| 精密度 | 相对标准偏差应不大于...。 |  |
| 溶液稳定性 |  |  |
| 耐用性 | 主峰的拖尾因子不得大于….，主峰与杂质峰必须达到基线分离；各条件下的含量数据（n=6）的相对标准偏差（RSD）应不大于...。 |  |

**11.4 杂质**

结合起始物料可能引入的杂质、原料药的制备工艺（中间体、副产物）、制剂处方工艺、结构特点与降解途径等，对可能存在的杂质（包括工艺杂质与降解产物）进行全面的分析和研究，包括有机杂质、无机杂质和残留溶剂等，分析杂质的来源（合成原料引入的，生产过程中产生的副产物，贮藏、使用过程降解产生的，或者其他途径引入的，如水、空气、设备等）和类别（有机杂质、无机杂质和残留溶剂等），明确杂质的类别（一般毒性杂质或者是特殊毒性杂质等），说明杂质的去向，如何控制。必要时需要对元素杂质进行研究。

提供对申报产品的降解途径与降解产物进行系统研究的详细试验资料和充分的文献资料，对于降解产物可结合加速稳定性和强制降解试验来加以说明，明确申报产品可能的降解途径与降解产物。

对于最终质量标准中是否进行控制以及控制的限度，应提供依据。

对于已知杂质需提供制备、结构确证等资料。

结合起始物料和申报产品的制备工艺或处方工艺，详细提供对可能存在的基因毒性杂质所进行的分析、研究和控制的资料，制定合理的控制策略，必要时订入质量标准中。

示例如下：

表xx：杂质谱分析

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 杂质名称 | 杂质结构 | 杂质来源 | 杂质控制限度 | 是否定入质量标准 |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

**12.兽药标准草案及起草说明。**

按《中国兽药典》格式规范质量标准草案，并提供充分的依据（包括是否符合我国与VICH发布的指导原则、各国药典的要求等），证明质量标准制定的合理性。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。

仿制药应提供三批申报产品与多批原研兽药进行的质量对比研究的资料及结果，注册分类3.3应提供三批申报产品与多批已注册产品进行的质量对比研究的资料及结果，以充分证明其质量与原研兽药或已批准产品的质量是一致的。示例如下:

表xx：与原研兽药的质量对比研究结果

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 样品项目 | 原研兽药 | 申报产品 |
| 批号1 | 批号2 | … | 批号1 | 批号2 | 批号3 |
| 性状 |  |  |  |  |  |  |
| 检查 | 酸碱度 |  |  |  |  |  |  |
| 有关物质 |  |  |  |  |  |  |
| 重金属 |  |  |  |  |  |  |
| 溶出度 |  |  |  |  |  |  |
| …… |  |  |  |  |  |  |
| 含量 |  |  |  |  |  |  |

详细提供三批申报产品与多批原研兽药杂质比较研究的资料及图谱。结果示例如下：

表xx：与原研兽药杂质比较研究的结果

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 样品杂质含量 | 原研兽药 | 申报产品 |
| 批号1 | 批号2 | … | 批号1 | 批号2 | 批号3 |
| 已知杂质 | 杂质A |  |  |  |  |  |  |
| 杂质B |  |  |  |  |  |  |
| 杂质C |  |  |  |  |  |  |
| …… |  |  |  |  |  |  |
| 其他单个杂质 |  |  |  |  |  |  |
| 总杂质 |  |  |  |  |  |  |

注：若原研厂生产的原料药不能获得，则应提供与多批原研制剂的杂质谱比较资料作为参考。

杂质研究中应明确报告限或忽略限度（≥定量限），并提供主要积分参数。对超出鉴定限度的杂质，应按照国内外相关指导原则的要求作进一步的研究（包括该杂质的结构确证研究、安全性研究等），并结合与原研兽药杂质谱对比研究的结果及国内外药典收载的同品种对该特定杂质的限度要求，在质量标准的有关物质项下作为特定杂质单独制定合理的限度。详细提供以上研究的资料与图谱等。

**13.兽药标准物质的制备及考核材料。**

指导原则：《国家兽药标准物质制备指导原则》

提供研究过程中使用的所有标准物质（包括主成分和杂质对照品/标准品）的相关资料。

国家标准物质或药典标准物质应提供购买的证明资料、样品照片、标签复印件，并明确来源、批号、含量/效价等信息。

其他来源的外购或者自制标准物质应提供相应的来源证明材料（或制备工艺、检验报告）、结构确证资料、质量标准、至少两种不同原理的含量/效价赋值资料等。

**14.兽药稳定性研究的试验资料及文献资料。**

指导原则：《兽药稳定性试验指导原则》《兽用化学药物稳定性研究技术指导原则》

**14.1 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。提交申报资料时至少需包括三批中试规模及以上样品6个月的加速试验和12个月的长期试验数据（样品的生产设备操作原理与材质、原辅料的质控要求、工艺及流程均应与商业化生产一致）。

示例如下：

（1）试验样品

表xx：样品情况

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 批号 |  |  |  |
| 规格 |  |  |  |
| 原料药来源及批号 |  |  |  |
| 生产日期 |  |  |  |
| 生产地点 |  |  |  |
| 批量 |  |  |  |
| 内包装材料 |  |  |  |

（2）研究内容

表xx：常规稳定性考察结果

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 项目 | 放置条件 | 考察时间 | 考察项目 | 分析方法及其验证 |
| 影响因素试验 | 高温 |  |  |  |  |
| 高湿 |  |  |
| 光照 |  |  |
| 其他 |  |
| 结论 |  |
| 加速试验 |  |  |  |  |
| 中间条件试验 |  |  |  |  |
| 长期试验 |  |  |  |  |
| 其他试验 |  |  |  |  |
| 结论 |  |

填表说明：

１）影响因素试验中，尚需将样品对光、湿、热之外的酸、碱、氧化等因素的敏感程度进行概述，可根据分析方法研究中获得的相关信息，从产品稳定性角度，在影响因素试验的“其他”项下简述；影响因素试验的“结论”项中需概述样品对光照、温度、湿度等哪些因素比较敏感，哪些因素较为稳定，作为评价贮藏条件合理性的依据之一。

２）稳定性研究内容包括影响因素试验、加速试验和长期试验，根据加速试验的结果，必要时应当增加中间条件试验。

如在25℃±2℃/60%RH±5%RH条件下进行长期试验，当在40℃±2℃/75%RH±5%RH条件下加速试验6个月中任何时间点的质量发生了显著变化，则应进行中间条件试验，中间条件为30℃±2℃/65%RH±5%RH。如长期试验的放置条件为30±2℃/65±5%RH的条件，则无需进行中间条件试验。样品的有效期和贮存条件将根据稳定性研究的情况综合确定。

“其他试验”是指根据样品具体特点而进行的相关稳定性研究，如注射剂进行的容器密封性试验等。

３）“分析方法及其验证”项需说明采用的方法是否为已验证并列入质量标准的方法。如所用方法和质量标准中所列方法不同，或质量标准中未包括该项目，应在上表中明确方法验证资料在申报资料中的位置。

表xx：使用中产品稳定性研究结果

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 项目 | 放置条件 | 考察时间 | 考察项目 | 分析方法及其验证 | 研究结果 |
| 配伍稳定性 |  |  |  |  |  |
| 多剂量包装产品开启后稳定性 |  |  |  |  |  |
| 饲料或饮水中的稳定性 |  |  |  |  |  |
| 制剂与用药器具的相容性试验 |  |  |  |  |  |
| 其他试验 |  |  |  |  |  |

（3）研究结论

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，提出贮藏条件和有效期。仿制药应与原研兽药的要求进行比较，注册分类3.3应与已注册的产品进行比较，其稳定性不得更差。

表xx：稳定性研究结论

|  |  |
| --- | --- |
| 内包材 |  |
| 贮藏条件 |  |
| 有效期 |  |
| 对说明书中相关内容的提示 |  |

表xx：稳定性的比较

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 本品 | 原研兽药 |
| 内包材 |  |  |
| 贮藏条件 |  |  |
| 有效期 |  |  |

**14.2 稳定性数据**

详细提供稳定性考察的相关资料（包括样品加速与长期留样时样品放置的具体地点及恒温柜编号、各时间点质量考察用样品的具体数量等），并以表格形式提供稳定性研究的具体结果，稳定性研究中的相关图谱可作为附件（注册资料所附的色谱数据和图谱的纸质文件可参照农业部公告第2368号《兽药研究色谱数据工作站及色谱数据管理要求》具体要求，以下同）。

（1）影响因素试验

表xx：影响因素试验

批号：（一批样品） 批量： 规格：

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 考察项目 | 限度要求 | 光照试验（光源总照度不低于1.2×106lx·h且近紫外灯能量不低于200W·h/m2） | 高温试验60℃（天） | 高湿试验90%（天） |
|  |  | 0 | 5 | 10 | 0 | 5 | 10 | 0 | 5 | 10 |
| 性状 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 杂质A |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 杂质B |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| …… |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 总杂质 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 含量 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 其他项目 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

（2）加速试验（三批样品）

表xx：加速试验

批号： 批量： 规格： 包装： 考察条件：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 考察项目 | 限度要求 | 时间（月） |
|  |  | 0 | 1 | 2 | 3 | 6 |
| 性状 |  |  |  |  |  |  |
| 杂质A |  |  |  |  |  |  |
| 杂质B |  |  |  |  |  |  |
| …… |  |  |  |  |  |  |
| 总杂质 |  |  |  |  |  |  |
| 含量 |  |  |  |  |  |  |
| 其他项目 |  |  |  |  |  |  |

（3）长期试验（三批样品）

表xx：长期试验

批号：批量： 规格： 包装： 考察条件：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 考察项目 | 限度要求 | 时间（月） |
|  | （低/高） | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | 36 |
| 性状 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 杂质A |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 杂质B |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| …… |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 总杂质 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 含量 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 其他项目 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

详细提供对长期留样稳定性考察中出现的质量标准中未控制的超过鉴定限度的杂质所作的进一步研究（包括该杂质的结构确证研究、安全性研究等）的资料与图谱等，并提供该杂质限度确定的充分依据（如与原研兽药近效期产品的杂质谱对比研究资料、该杂质的动物安全性研究资料及国内外药典收载的同品种对该特定杂质的限度要求等）。

**15.直接接触兽药的包装材料和容器的选择依据及质量标准。**

 指导原则：《药包材通用要求指导原则》《药用玻璃材料和容器指导原则》

参考：《国家药品包装容器（材料）标准（试行）》（YBB系列）《药品包装材料与药物相容性试验指导原则》等

**15.1 包材类型、来源及相关证明文件。**

表xx：包材类型、来源及相关证明文件

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 项目 | 包装容器 | 配件注2 |
| 包材类型注1 |  |  |
| 包材生产商 |  |  |
| 包材登记信息 |  |  |
| 包材质量标准编号 |  |  |

注1：关于包材类型，需写明结构材料、规格等。

注2：表中的配件一栏应包括所有使用的直接接触兽药的包材配件。如：塑料输液容器用组合盖、塑料输液容器用接口等。

提供包材的检验报告（可来自包材生产商或供应商）。

**15.2 阐述包材的选择依据。**

**15.3 对包材选择的支持性研究资料。**

提供本品与直接接触兽药的包装材料的相容性研究资料，包括相容性试验的内容、试验设计、考察指标、检测方法及方法学验证、样品制备方法、试验结果及对结果的分析等。如未进行包材相容性研究，应说明理由，并提供充分的文献依据。

仿制药应说明其内包材是否与原研兽药一致，注册分类3.3应说明其内包材是否与已注册产品一致，如不一致应提供充分的试验与文献依据。

**15.4 相容性**

提供研究资料说明制剂和附带溶剂或者给药装置的相容性。

**16.样品的检验报告书。**

提供每个规格不少于三批样品的检验报告。

（三）药理毒理研究资料

**17. 药理毒理研究资料综述。**

应对活性物质的简要信息、药效学（药理作用及作用机制）、安全药理学（如适用）、毒理学试验进行综合性和关键性评价。

应对主要药效学试验进行总结和评价。如果进行了药效学和药物相互作用研究，则在此部分进行简要总结。分析主要药效学试验的量效关系及时效关系，并对药理作用特点、作用机制及其与拟定适应证的相关性和支持程度进行综合评价。

简要概括毒理学试验结果，分析毒理学特点、毒理学结果与毒代动力学的关系，综合分析及评价各项试验结果之间的相关性，种属和性别之间的差异性等。

分析药理学与毒理学结果之间的相关性。结合药学、临床资料进行综合分析与评价。

提供有关参考文献，必要时应提供全文及中文译文。

对研究结果总结除文字叙述外，可采用表格形式进行记录和总结，申请人可根据实际内容对表格格式进行优化。

表xx：全部非临床试验项目表

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 研究编号 | 研究项目 | 受试物情况说明批号、纯度等 |
| 主要药效学 | 体外：123……. |  |
| 体内123…… |  |
| 一般药理学 |  |  |
| 药动学 | 同上 |  |
| 毒理学 | 同上 |  |

**18. 主要药效学试验资料及文献资料。**

参考FDA/CVM、EMA/CVMP、CDE相关指导原则。

提供体内和/或体外的主要药效学研究资料或文献资料，包括支持申请适应证的药物作用、作用机制研究等。重点分析主要药效学试验的量效关系（如起效剂量、有效剂量范围等）及时效关系（如起效时间、药效持续时间或最佳作用时间等），并对药理作用特点及其与适应证的相关性进行综合评价。主要药效学申报资料应列出试验设计思路、试验实施过程、试验结果及评价等。抗微生物药物（含抗球虫药）需提供抗微生物药物分类、作用机制和抗菌谱研究资料及文献资料，抗菌谱研究资料包括提供对各种微生物的最小抑菌浓度（MIC），提供对靶动物病原（历史和现行临床分离）的MIC，根据抗菌谱提供对食源共生菌（肠道沙门氏菌、弯曲杆菌）和共生微生物（大肠杆菌、肠球菌）的MIC。提供菌株的来源及分离时间信息，菌株至少鉴定至“种”水平。

抗球虫药需提供抗球虫虫谱，提供抗球虫药物对实验室和临床虫株敏感性进行比较研究。提供虫株的来源及分离时间等背景信息。

复方制剂需采用试验研究的方式来说明组方的合理性，并通过药效学试验来提供非临床有效性信息，组方还需要合理的理论依据。

改良型兽药需提供临床优势的基础证据，应当在相对敏感的非临床药效学模型中获得改良兽药对比已有兽药增效的证据，并具有增效的机制解释，如通过提高靶点结合力增加疗效、改变药物PK特征和组织分布增加疗效，或改良脱靶毒性等。增加靶动物或人用药品用于兽药的，如果适应证和作用机制不变，可采用已有药效学资料。

**19. 安全药理学研究的试验资料或文献资料。**

指导原则：兽药安全药理学指导原则，参考VICH、FDA/CVM、EMA/CVMP、CDE相关指导原则。

注册分类1.1、3.1需提供安全药理学研究资料，如对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统影响的核心组合试验。根据核心组合试验结果和临床试验结果提示的非预期不良反应，根据安全性评价的满足程度，视情况提供追加的安全药理学研究（即除核心组合试验外的对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统的深入研究）和/或补充的安全药理学研究资料（在核心组合试验和重复给药毒性试验中未观察泌尿系统、自主神经系统等相关功能时，进行的泌尿系统等毒性研究）。

注册分类1.2、3.2可提供文献资料。

改良型兽药需根据改良情况确定合适的试验项目。

**20. 非临床药代动力学试验资料及文献资料**

指导原则：《兽用化学药品非临床药代动力学试验指导原则》《生物样品定量分析方法验证指导原则》

注册分类1.1、3.1需提供非临床药代动力学试验资料及文献资料，详细描述在实验动物（有时还有靶动物）所进行的药代动力学试验，包括方法学验证、动物、随机分组、剂量、给药途径、分析方法、采样、生物样本定量测定、全部样本分析数据、统计分析、软件、缺失数据、药动参数等。提供动物个体及全部动物汇总的数据、药时曲线，提供全部色谱图。如用计算机处理数据，应注明所用软件的名称、版本和来源。

总结药动学数据与药效学和毒理学研究中的剂量和效应结果的相关性，此外还应评估暴露水平是否足够，并分析暴露水平与效应的相关性。

注册分类1.2可提供文献资料。

改良型兽药根据实际产品特点和文献信息的满足程度进行自行评估后确定研究内容。复方制剂的药代动力学研究应研究其药物代谢动力学的相互作用结果。

**毒代动力学试验资料及文献资料** 根据研究需要，如果实施了毒代动力学研究，提供毒代动力学研究资料。包括对毒代动力学研究结果的自身评价和对毒性反应的相关解释，并报告分析方法，，应比较分析受试物和/或其代谢物的药效、毒性、药代和临床拟定用药的暴露量，采用暴露量来评估受试物的安全范围。

**21. 急性毒性试验资料及文献资料**

指导原则：《兽药急性毒性试验（LD50测定）指导原则》《兽药临床前毒理评价指导原则》，参考VICH、FDA/CVM、EMA/CVMP、OECD、CDE相关指导原则。

用于支持不同试验目的的急性毒性试验可能包括啮齿和/或非啮齿类动物及不同给药途径的急性毒性试验结果，提供毒性反应和最大耐受量（MTD）等。一般研究不用必须提供药物的LD50值，但是高毒性药物和用于制定急性参考剂量（ARfD）的药物需提供LD50值。

注册分类1.1、3.1需提供临床给药途径及经口给药的急性毒性研究资料，改良型兽药需根据改良情形和和文献信息的满足程度提供研究资料及文献资料。未进行研究时，应提供依据及详细的文献信息，必要时提供文献全文及中文译文。

**22. 亚慢性和慢性毒性试验资料及文献资料**

指导原则：《兽药30天和90天喂养试验指导原则》《兽药慢性毒性和致癌试验指导原则》《兽药临床前毒理评价指导原则》，参考CDE、VICH、FDA-CVM、EMA、OECD相关指导原则。

伴侣动物用兽药提供支持临床拟用期限的啮齿类或非啮齿类亚慢性毒性试验资料或文献资料，提供每个试验的剂量依据。

食品动物用兽药，提供支持临床拟用期限的啮齿类和非啮齿类亚慢性毒性试验；用于制定毒理学ADI时，一般需提供啮齿类和非啮齿类90天喂养试验及啮齿类一年口服慢性毒性试验资料。提供每个试验的剂量依据。

适应证可根据不同的研发阶段及研发目的进行重复给药毒性试验，试验时间可参考下表。

表XX 重复给药毒性试验参考期限表

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 临床拟用期限 | 啮齿类动物 | 非啮齿类动物 |
| ≤2周 | 1个月 | 1个月 |
| 2周-1个月 | 3个月 | 3个月 |
| 1个月-3个月 | 6个月 | 6个月 |
| >3个月 | 6个月 | 9个月 |

对于临床长期给药、治疗慢性复发性疾病而需经常间歇使用的药物，均应提供重复给药毒性试验和文献资料。

注册分类1.1、3.1需提供亚慢性及慢性研究资料，并提供NOAEL值。

改良型兽药需根据改变情形和文献信息的满足程度提供相应的试验资料及文献资料。若改良目的在于或包含提高安全性的，应进行毒理学对比研究，设置原剂型/原给药途径/原工艺进行对比，以说明改良的优势。改变剂型的制剂，如药用物质基础改变的，应结合物质特性、代谢信息等说明原毒理学是否可以满足安全性需要，否则需提供毒理学试验的研究资料。需延长用药周期或者增加剂量者，应说明原毒理学试验资料是否可以支持延长周期或增加剂量，否则应提供支持用药周期延长或剂量增加的毒理学研究资料。增加靶动物或人用药品用于兽药，用药周期延长的，应提供支持用药周期延长的毒理学研究资料。

未进行研究时，应提供依据及详细的文献信息，必要时提供文献全文及中文译文。

**23．致突变试验研究资料及文献资料**

指导原则：《兽药Ames试验试验指导原则》、《兽药小鼠骨髓细胞染色体畸变试验指导原则》、《兽药临床前前毒理评价指导原则》，参考VICH、FDA/CVM、EMA/CVM、OECD、CDE相关指导原则。

注册分类1.1、3.1需提供标准试验组合实验资料，如果标准试验组合在一些特殊情况下不适合，可根据情况进行调整，并阐述所采用方法与标准组合获得结果的区别与联系。提供NOAEL值。

注册分类1.2可提供文献资料。

改良型兽药需根据改良特点和文献信息的满足程度确定是否进行该项研究。未进行研究时，应提供依据及详细的文献信息，必要时提供文献全文及中文译文。

**24.繁殖毒性试验资料及文献资料**

指导原则：《兽药大鼠传统致畸试验指导原则》、《兽药繁殖毒性指导原则》、《兽药临床前前毒理评价指导原则》，参考VICH、FDA/CVM、EMA/CVM、OECD、CDE相关指导原则。注册分类1.1、3.1需根据试验目的提供繁殖毒性试验资料，用于评价兽药残留安全时，由于兽药残留暴露是低剂量长期过程，建议提供多代研究资料。提供亲代及子代NOAEL值。

注册分类1.2可提供文献资料。

改良型兽药需根据改良特点和文献信息的满足程度确定是否进行该项研究。

未进行研究时，应提供依据及详细的文献信息，必要时提供文献全文及中文译文。

**25.致癌试验资料及文献资料。**

指导原则：《兽药慢性毒性和致癌试验指导原则》、《兽药临床前毒理评价指导原则》，参考VICH、FDA/CVM、EMA/CVM、OECD、CDE相关指导原则实施。

致癌试验可与慢性试验同时实施，但需单独提供致癌试验报告。对于下列情况的创新型兽药，需提供致癌试验报告：

（1）新药或其代谢产物的结构与已知致癌物质的结构相似的；

（2）在长期毒性试验中发现有细胞毒作用或者对某些脏器、组织细胞生长有异常促进作用的；

（3）致突变试验结果为阳性的。

有致癌性的药物不能用于食品动物。

**26.过敏性（局部、全身和光敏毒性）、溶血性和局部（血管、皮肤、黏膜、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资料，以及与使用者安全相关的特殊安全试验资料及文献资料。**

参考VICH、FDA/CVM、EMA/CVM、OECD、CDE相关指导原则。

根据产品特点、给药途径、安全性评估需求提供试验资料。，特殊安全性项目不仅限于过敏性、溶血性和刺激性试验。

如果重复给药毒性试验观察到淋巴器官及淋巴组织重量和/或组织学出现特定变化，骨髓或外周白细胞发生改变，则需要进一步研究产品对免疫系统的影响。

使用者安全：分析施药者或其他接触产品者接触兽药可能性、接触程度、频率、持续时间和接触范围，以及暴露和药物毒性的相关性。可根据试验结果和文献资料进行评估，并在说明书的注意事项中对可能危害及保护措施进行说明。

**（四）临床试验资料**

**27.国内外相关的临床试验资料综述。**

应提供国内外与拟申请兽药临床研究相关的文献、摘要及近期追踪报道的综述。如果疾病有流行病学意义的，如寄生虫，还应综述不同地理区域的疾病流行及耐药情况。

**28.临床试验备案文件，含临床试验方案等资料。**

提供临床试验方案及备案文件，方案如有修改，还应提交变更的临床试验方案及备案文件。临床试验方案应对拟定的适应证、用法用量、用药时程等临床试验的重要内容进行详细描述，临床试验方案应科学、完整。采用特殊临床试验设计的，应提供统计学设计方案。

**29. 临床试验资料。**

临床试验指导原则：《兽用化学药物临床药代动力学试验指导原则》《抗菌药物II、III期临床药效评价试验指导原则》、蚕、宠物、蜜蜂、水产养殖用抗寄生虫药及抗菌药药效评价和田间试验等相关技术指导原则等。参考VICH、FDA/CVM、EMA/CVMP相关指导原则。

临床试验一般包括I期、II期、III期临床试验（田间试验），仿制药可能涉及生物等效性试验。

I期临床试验：其目的是观察靶动物对于新药的耐受程度和药代动力学，测定可以耐受的剂量范围，明确按照推荐的给药途径给药时适宜的安全范围和不能耐受的临床症状，为制定给药方案提供依据。

II期临床试验：其目的是初步评价兽药对靶动物目标适应证的防治作用和安全性，确定合理的给药剂量方案。此阶段的研究设计可以根据具体的研究目的，采用人工发病模型或自然病例，进行随机对照临床试验。

III期临床试验：其目的是进一步验证兽药对靶动物目标适应证的防治作用和安全性，评价利益与风险关系，最终为兽药注册申请获得批准提供充分的依据。试验应为具有足够样本的随机盲法对照试验。

生物等效性：是指含有相同活性物质的两种产品药学等效或药剂学可替代，在相同条件下以相同摩尔剂量给药，活性成分的吸收程度和速度无显著差异。

29.1 靶动物药代动力学试验：应提供靶动物药代动力学试验资料。根据试验目的提供单次、多次、静脉途径和非静脉途径的药动学研究数据。分析药动学参数与给药方案的相关性，必要时还应和已有制剂的药动学参数进行比较，提出本制剂和参比制剂的优缺点，以便合理评价药物。

靶动物药代动力学应和实验动物的非临床药代动力学结果进行比较分析。

局部起作用的制剂，应研究作用部位的药物代谢动力学特点并提供研究资料。

复方制剂应进行每个单方和复方的药代动力学研究，研究其药物代谢动力学的相互作用。

缓控释制剂应提供与普通制剂比较的靶动物药代动力学研究资料。

方法学参考《生物样品定量分析方法验证指导原则》。方法学验证报告单独提供。

特殊靶动物要求：蜜蜂和蚕豁免靶动物药动学研究资料。

29.2 II期和III期临床试验

I期、II期和III期临床试验为传统临床试验分类方法，可根据药物特点及疾病特点等实施其他类型试验设计，如II期和III期临床试验无缝连接试验，但应提供充分的科学依据及试验数据。

每期临床试验均应提供充分的剂量和疗程确定试验依据和文献依据，筛选过程中所进行的GCP或非GCP的剂量和疗程探索试验应体现在申报资料中。

根据药物特点、药效学及药动学信息等研发情况和文献分析，提供拟定适应证的确定依据，提供临床试验研究资料，病例报告表。试验结果应对全数据集和符合方案数据集分别进行疗效分析，应描述每个严重的不良事件和其他重要的不良事件。在对试验方法、试验质量控制、统计学分析方法进行评价的基础上，综合试验结果的统计学意义和临床意义。评估临床价值，基于风险获益，评估本品的临床价值及申报资料对于拟定功能主治的支持情况。

申请人在完成临床试验提出注册申请时，应以光盘形式提交临床试验数据库。

如果采用特殊临床试验设计的，提供充分的科学依据，临床试验报告、统计分析报告分别提交。

29.3抗微生物药物需提供抗微生物药物对历史和现行临床分离的细菌菌株的敏感性比较研究。原则上，每种靶动物每种菌应从来源于不同气候带地域养殖场，常见的临床分离菌数量不低于100株，提交菌株的来源及时间。难以分离的菌株数量可做适当减少，但应提供理由。

29.4 临床试验按注册分类提交资料要求

注册分类1.1类提交全部临床资料。

注册分类1.2、2.9类提供和原研药物比较的药动学试验、Ⅲ期临床试验。改良型兽药中，如果临床需求为有效性优势，与已上市兽药适应证相同，在非临床药效学模型中获得与已上市兽药比较的增效证据，并在作用机制上具有解释，根据药动学特征，III期临床试验只接受优效试验设计。

改良型兽药中，如果临床需求为安全性优势，要充分借鉴已上市临床试验数据，通过药效学试验明确不良反应的发生机制，是与代谢物靶点相关，还是与组织分布等相关，通过临床试验证明在有效性未降低的基础上显著降低了重要的安全性风险，III期临床试验可采用等效/非劣效试验设计。

注册分类2.4类中的复方制剂要与单方制剂进行比较。

注册分类2.5、2.6、2.7、3.1类按注册分类1.1类提交全部临床试验资料。

注册分类3.2类在原研未在国内注册时，按注册分类1.1类提交全部临床资料。原研已境内注册的3.2类可提供生物等效性研究资料或临床研究资料。实施生物等效性研究的，申请的靶动物的适应证应与原研在境内批准的适应证相同。

注册分类2.8首选与原研产品生物等效性研究资料代替临床试验的研究资料，实施生物等效性研究的，申请的靶动物的适应证应与原研在境内批准的适应证相同。无法开展生物等效研究的，应开展与原研产品对照的比较药动学试验和III期临床研究。

注册分类3.3类，如有必要，需提交生物等效性研究资料或临床研究资料。

**30. 靶动物安全试验资料。**

提供拟申请的每种靶动物的靶动物安全试验研究资料。

如果靶动物涉及种畜种禽的，还应提供种畜种禽的生殖安全试验研究资料。

靶动物耐受性试验根据药物特点及制剂特点可合并靶动物安全试验实施。

按本资料要求情形，已开展与原研产品生物等效或比较药动学研究的，可豁免靶动物安全试验资料，但注射途径给药的应提供2倍临床推荐剂量的局部耐受性试验资料。注册分类2.5类如果与已上市兽药在剂量和疗程未增加，可豁免靶动物安全试验。其他分类需提供靶动物安全试验研究资料。

（五）残留试验资料

**31.国内残留试验资料综述**

用于食品动物的兽药产品，应提供申请兽药或其活性代谢物在用药食品动物组织中的残留量和残留持续时间，提供兽药的日允许摄入量、在食品动物组织中兽药的残留标志物、残留靶组织最大残留限量、残留检测方法和休药期等研究总结资料及文献资料。

申报的残留限量标准与残留检测方法应与农业农村部已经批准的相关标准进行对比。

**32. 残留消除试验资料及文献资料，包括试验方案**

指导原则：《确定兽药产品休药期的靶动物残留消除试验指导原则》，参考VICH、FDA/CVM、EMA/CVMP等相关指导原则。

残留试验包括制定MRL、建立休药期、建立残留检测方法的代谢试验和/或残留消除试验。

32.1用于制定最大残留限量（MRL）的代谢试验资料及文献资料

有MRL的兽药，提供MRL制定依据及文献资料。

没有MRL的兽药，提供制定MRL的定性和定量试验研究资料。提供靶动物代谢试验，确定残留标志物和残留靶组织，制定MRL。

蛋和奶要作为单独靶组织提供研究资料。

进口兽药申报的残留限量标准与残留检测方法应符合农业农村部的相关规定。

32.2用于制定休药期的残留消除试验及文献资料

提供临床推荐剂量的活性成分及/或代谢物的残留消除研究，确定休药期。

进行行生物等效性研究的申报产品，一般不豁免残留消除试验，通过残留消除试验制定该产品的休药期，并与原研产品休药期比较，取时间长的为申报产品休药期。如申请人提出豁免残留消除试验，应提供详细的评估资料。

对于内服固体制剂中豁免生物等效性研究的产品，可以豁免残留消除研究资料。其它豁免生物等效研究的产品，如申请人提出豁免残留消除试验研究，应提供详细的评估资料。

如果涉及临床剂量或疗程增加的产品，应提供残留消除研究资料。

进口兽药注册产品，必要时应当在中国境内开展休药期验证试验。

**33. 残留检测方法及文献资料。**

有国家残留检测方法标准的，提供依据。

没有国家残留检测方法标准的，提供建立的残留检测方法研究资料。提供残留检测方法标准草案、起草说明和相关图谱，提供2家单位出具的兽药残留检测方法标准验证试验报告和说明。

复方制剂应提供各有效成分的残留检测方法。

（六）环境毒性研究资料

**34. 环境毒性研究资料及文献资料。**

参考《兽药产品的环境影响评估：第I阶段》（VICH GL6）《兽药产品的环境影响评估：第II阶段》（VICH GL38）

所有产品需提供兽药产品对环境影响第I阶段评估报告。

经第I阶段评估后需要第II阶段研究数据的，提供第II阶段环境分析研究资料。提供兽药的理化性质、兽药在靶动物体内的代谢和排泄情况；研究暴露于环境中的兽药及/或代谢物的各种降解途径，提供环境归宿研究资料；研究对环境潜在的影响，提供环境效应研究资料，并提出为减少这种影响而需要采取的必要预防措施。同时还需要提供盛装药物的容器、未使用完的药物或废弃物对水体、土壤、水生生物、植物、节肢动物和其它非靶动物的影响和有效的处理方法。

本要求为一般性资料要求，如申报产品有特殊情况，不适用个别条款的，在申报资料中应予以说明，可暂不提供此项资料。申请人根据产品质量、特点、安全性需求、临床需求、现有数据的评价满足程度，进行相关的试验。

四、其他要求

（一） 注册分类2.5、2.6根据实际产品特点和文献信息的满足程度进行自行评估后，确定是否需要开展药学研究。涉及药学研究的，按2.4或2.9提供相应的药学研究资料。如不涉及药学研究的，可以免报药学研究资料。

（二）注册分类1.2、2.8、2.9 和3.2如果未开展与原研药物药学对比研究的，注册分类1.2、2.8和2.9临床和残留研究需按照注册分类1.1的要求开展并提供资料，注册分类3.2临床和残留研究资料需按照注册分类3.1的要求提供，临床前药理毒理研究资料可用文献代替。

（三）本资料要求为一般性要求，申请人根据产品质量、特点、安全性需求、临床需求、现有数据的评价满足程度，开展相关的试验。如申报产品有特殊情况，个别项目不适用的，在申报资料中应予以说明，可不提供此项资料。

（四）注册资料中目录和项目编号不能改变。即使在特殊情况下不需提供某一项目的相关信息和研究资料，该项目的编号和名称也应保留，可在项下注明“无相关研究内容”或“不适用”。对于以附件形式提交的资料，应在申报资料中的相应项下注明“参见附件X”。

（五） 注册申报资料格式体例与整理规范要求：

1.纸张要求：70g A4复印纸，双面印刷。

2.字体：中文为宋体，英文为Times New Roman；字号：中文正文不小于小四号字，表格不小于五号字；英文叙述性文本推荐 Times New Roman 的 12 号字体。

3.行间距离及页边距离：行间距离至少为单倍行距。页边距离：在准备文本和表格的过程中应留出一定的页边距，以便文件能够用 A4 纸印刷。

4.页眉和页脚：文件的所有页面都应包含一个具有唯一性的页眉或页脚，简要介绍文件的主题。

5. 目录和页码：文件应有目录，目录按申报资料项目编制，编号与项目名称不得随意改变。从第一页开始编制连续页码，如果申报资料较多，可按申报资料项目分册编制目录和页码。申报资料的附件也需要分别编制目录和页码。

6.整理装订：资料宜采用打孔线装方式装订，每册申报资料的厚度一般不少于80张，不大于 300 张；每册应加封面，封面内容除总册数和册号外，其他应相同，区分方式为如某项资料有 3 册时，可用“第 1 册共 3 册”在封面项目名称下标注。

（六） 注册资料所附的色谱数据和图谱的纸质文件可参照农业部公告第2368号《兽药研究色谱数据工作站及色谱数据管理要求》的相关内容提供。

色谱数据的纸质文件应采用色谱数据工作站自动形成的输出文件形式，内容应包括如下相关信息：（1）标明使用的色谱数据工作站，并保留色谱数据工作站固有的色谱图谱头信息，包括：实验者、试验内容、进样时间、运行时间等，进样时间精确到秒。（2）应带有存盘路径的数据文件名。文件夹和文件名的命名应合理、规范和便于图谱的整理查阅。（3）色谱峰参数应有保留时间（保留到小数点后三位）、峰高、峰面积、定量结果、积分标记线、理论板数及其他系统适用性要求的参数等。申报资料的色谱数据的纸面文件还应包括色谱数据的审计追踪信息（如色谱数据的修改删除记录及原因）。