

化学药品创新药分段生产药学研究技术指导原则
（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2026年4月

目 录

| | |
|----------------------|---|
| 一、概述 | 1 |
| 二、总体考虑..... | 1 |
| 三、原料药技术要求..... | 2 |
| (一) 工艺验证及批量..... | 2 |
| (二) 中间产品质量研究及控制..... | 3 |
| (三) 中间产品稳定性研究..... | 3 |
| (四) 转运 | 3 |
| 四、制剂技术要求..... | 4 |
| (一) 工艺验证及批量..... | 4 |
| (二) 中间产品质量研究及控制..... | 4 |
| (三) 中间产品稳定性研究..... | 5 |
| (四) 转运 | 5 |
| 五、参考文献..... | 5 |

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

一、概述

基于化学药品创新药发展的需要，为支持化学药品创新药开发，针对化学药品创新药生产中出现的分段生产的情形，依据《药品管理法》及其实施条例、《药品注册管理办法》等法律法规，参考相关指导原则，制定本技术指导原则。为化学药品创新药分段生产相关的药学研究和评价工作提供参考。

本技术指导原则适用于化学药品创新药的上市申请。

本技术指导原则的起草是基于当前科学认知，随着相关法规的不断完善和科学技术的不断进步，本技术指导原则将不断修订完善。应用本技术指导原则开展研究时，可同时参考药品生产质量管理规范和其它国内外相关的技术指导原则。

二、总体考虑

登记人/上市许可持有人及分段生产的相关企业应当建立覆盖药品生产全过程和全部生产场地的统一质量保证体系，保证药品生产全过程持续符合法定要求。

分段生产工艺增加了中间产品的贮藏、转运等环节，登记人/上市许可持有人应当充分评估分段生产可能产生的风险，以及采用分段生产的必要性和合理性。采用常规工艺、设备生产，或中间产品不稳定等情形，不建议分段生产。对于工艺、设施有特殊要求或临床急需的创新药，如评估后拟

23 采用分段生产工艺，建议在关键临床试验前及时与监管机构
24 进行沟通。

25 针对分段生产新增环节，登记人/上市许可持有人需对新
26 增环节引入风险进行有效控制，重点关注中间产品贮藏和运
27 输稳定性、出入厂标准的制定、分析方法的转移验证/确认等。
28 本技术指导原则主要针对分段生产的特殊要求，特别是新增
29 环节的相关要求。

30 登记人/上市许可持有人作为药品质量安全主体责任人，
31 应充分评估分段生产可能产生的风险，开展充分的研究和必
32 要的验证，基于风险评估和研究建立全面的风险控制策略。
33 登记人/上市许可持有人应针对分段生产开展覆盖全生产链
34 条的研究与验证，对药品生产全过程和药品质量负责。

35 三、原料药技术要求

36 化学药品原料药的分段生产，除应满足一般药学技术要
37 求外，还应重点关注以下内容。

38 （一）工艺验证及批量

39 分段生产原料药的工艺验证应当涵盖整个生产工艺过
40 程，还应当考虑中间产品的贮藏和转运；验证批次的生产地
41 址（生产线）、生产工艺等信息应与拟商业化生产时保持一
42 致。

43 通常工艺验证时中间产品工艺验证三批次应与后续原
44 料药的验证三批次相对应，以评估整体工艺的稳健性。中间

45 产品和成品原料药工艺验证均应达到商业化生产规模。原则
46 上，中间产品和成品原料药工艺验证批的批量均应当与拟定
47 商业批的批量一致。

48 (二) 中间产品质量研究及控制

49 登记人应对中间产品进行质量研究，并建立相应的出厂
50 放行和入厂验收标准及分析方法，并按照相关指南要求开展
51 详细的方法学验证/确认。中间产品生产厂应按照出厂放行标
52 准进行出厂检验、放行；原料药生产厂接收中间产品后，应
53 对所接收产品按照入厂验收标准进行入厂检验，满足标准要
54 求后开展后续生产。登记人应提供出厂放行和入厂验收标准
55 制定的依据并阐明其合理性。

56 如涉及分析方法转移，申请人可参考《中国药典》和国
57 际人用药品注册技术协调会（ICH）相关指导原则规范开展
58 分析方法的转移研究，并评估双方检验结果可比性。

59 (三) 中间产品稳定性研究

60 中间产品的稳定性研究应当充分考虑实际生产中贮藏、
61 转运环节可能存在的风险因素，如贮藏条件（温度、湿度、
62 光照等）、包装、暂存时间、运输过程可能的偏离情况等。
63 考察批次数和检验频次应当能够获得足够的数据以支持中
64 间产品的存放时限，明确中间产品的包装系统、贮藏条件及
65 暂存时间。

66 (四) 转运

67 登记人应当根据中间产品特性、转运环境、转运距离等
68 信息，确定转运方式及要求，以保证中间产品质量在转运过
69 程中得到有效控制，转运过程不得对中间产品质量造成不良
70 影响，必要时还需进行运输确认。

71 四、制剂技术要求

72 化学药品制剂的分段生产，除应满足一般药学技术要求
73 外，还应重点关注以下内容。

74 （一）工艺验证及批量

75 分段生产制剂的工艺验证应当涵盖整个生产工艺过程，
76 还应当考虑中间产品的贮藏和转运；验证批次的生产地址
77 （生产线）、处方、生产工艺等信息应与拟商业化生产时保
78 持一致。

79 通常中间产品工艺验证三批次应与后续成品制剂的验
80 证三批次相对应，以评估整体工艺的稳健性。中间产品和成
81 品制剂工艺验证均应达到商业化生产规模。原则上，中间产
82 品和成品制剂工艺验证批的批量均应当与拟定商业批的批
83 量一致。

84 （二）中间产品质量研究及控制

85 上市许可持有人应基于风险控制策略和产品特点，对中
86 间产品进行充分的质量研究，并建立相应的出厂放行和入厂
87 验收标准及分析方法，并按照相关指南要求开展详细的方法
88 学验证/确认。中间产品生产厂应按照出厂放行标准进行出厂

89 检验、放行；制剂生产厂接收中间产品后，应对所接收产品
90 按照入厂验收标准进行入厂检验，满足标准要求后开展后续
91 生产。上市许可持有人应提供出厂放行和入厂验收标准制定
92 的依据并阐明其合理性。

93 如涉及分析方法转移，申请人可参考《中国药典》和 ICH
94 相关指导原则规范开展分析方法的转移研究，并评估双方检
95 验结果可比性。

96 (三) 中间产品稳定性研究

97 中间产品的稳定性研究应当充分考虑实际生产中贮藏、
98 转运环节可能存在的风险因素，如贮藏条件（温度、湿度、
99 光照等）、包装、暂存时间、运输过程可能的偏离情况等。
100 考察批次数和检验频次应当能够获得足够的数​​据以支持中
101 间产品的存放时限，明确中间产品的包装系统、贮藏条件及
102 暂存时间。

103 (四) 转运

104 上市许可持有人应当根据中间产品特性、转运环境、转
105 运距离等信息，确定转运方式及要求，以保证中间产品质量
106 在转运过程中得到有效控制，转运过程不得对中间产品质量
107 造成不良影响，必要时还需进行运输确认。

108 五、参考文献

109 [1] 国家药品监督管理局药品审评中心.《化药口服固体制剂
110 中间产品存放时限研究技术指导原则》 [EB/OL]. 2025

- 111 年 1 月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=a0708999de314b912adf1c697fe7fe4f>.
- 112
- 113 [2] ICH Q1: Stability Testing of Drug Substances and Drug Products [EB/OL]. Apr 2025. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q1EWG_Step2_Draft_Guideline_2025_0411.pdf.
- 114
- 115
- 116
- 117 [3] ICH Q2(R2): Validation of Analytical Procedures [EB/OL]. Nov 2023. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q2%28R2%29_Guideline_2023_1130_ErrorCorrection_2025.pdf.
- 118
- 119
- 120
- 121 [4] ICH Q7: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients [EB/OL]. Nov 2000. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q7%20Guideline.pdf>.
- 122
- 123
- 124 [5] ICH Q8(R2): Pharmaceutical Development [EB/OL]. Aug 2009. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>.
- 125
- 126
- 127 [6] ICH Q9(R1): Quality Risk Management [EB/OL]. Jan 2023. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2025_0115_0.pdf.
- 128
- 129
- 130 [7] ICH Q10: Pharmaceutical Quality System [EB/OL]. Jun 2008. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>.
- 131
- 132

- 133 [8] ICH Q11: Development and Manufacture of Drug Subst
134 ances (Chemical Entities and Biotechnological/Biologica
135 l Entities) [EB/OL]. May 2012. [https://database.ich.org/
136 sites/default/files/Q11%20Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q11%20Guideline.pdf).
- 137 [9] ICH Q14: Analytical Procedure Development [EB/OL].
138 Nov 2023. [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_
139 Q14_Guideline_2023_1130_ErrorCorrection_2025.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q14_Guideline_2023_1130_ErrorCorrection_2025.pdf).
- 140 [10] WHO. Technical Report Series No.1025 Annex 7: Go
141 od Storage and Distribution Practice for Medical Produ
142 cts [EB/OL]. Jun 2020. [https://cdn.who.int/media/docs/d
143 efault-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/di
144 stribution/trs1025-annex7-\(1\).pdf?sfvrsn=1f96888d_4&do
145 wnload=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/distribution/trs1025-annex7-(1).pdf?sfvrsn=1f96888d_4&download=true).
- 146 [11] WHO. Technical Report Series No.961 Annex 9: Mod
147 el Guidance for The Storage and Transport of Time a
148 nd Temperature Sensitive Pharmaceutical Products [EB/
149 OL]. Aug 2011. [https://cdn.who.int/media/docs/default-so
150 urce/medicines/norms-and-standards/guidelines/inspections
151 /trs961-annex9-modelguidanceforstoragetransport.pdf?sfvr
152 sn=66be1860_2&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/inspections/trs961-annex9-modelguidanceforstoragetransport.pdf?sfvrsn=66be1860_2&download=true).
- 153 [12] WHO. Technical Report Series No.937 Annex 5: Goo
154 d Distribution Practices for Pharmaceutical Products [E

- 155 B/OL]. Jun 2012. [https://iris.who.int/server/api/core/bitstr](https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/2da3dc8b-8dae-47cb-b2b5-2abb1ef09b13/content)
156 [eams/2da3dc8b-8dae-47cb-b2b5-2abb1ef09b13/content](https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/2da3dc8b-8dae-47cb-b2b5-2abb1ef09b13/content).
- 157 [13] FDA. Cooperative Manufacturing Arrangements for Lic
158 ensed Biologics [EB/OL]. Nov 2008. [https://www.fda.g](https://www.fda.gov/media/70712/download)
159 [ov/media/70712/download](https://www.fda.gov/media/70712/download).
- 160 [14] EMA. Guidance Manufacture of The Finished Dosage
161 Form [EB/OL]. Jul 2017. [https://www.ema.europa.eu/en/](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-manufacture-finished-dosage-form-revision-1_en.pdf)
162 [documents/scientific-guideline/guideline-manufacture-finis](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-manufacture-finished-dosage-form-revision-1_en.pdf)
163 [hed-dosage-form-revision-1_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-manufacture-finished-dosage-form-revision-1_en.pdf).
- 164 [15] ECA. Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Prod
165 ucts [EB/OL]. Aug 2022. [https://www.gmp-compliance.](https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/20220825_gmp-an1_en_0.pdf)
166 [org/files/guidemgr/20220825_gmp-an1_en_0.pdf](https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/20220825_gmp-an1_en_0.pdf).
- 167 [16] ASTM International. Standard Practice for Performance
168 Testing of Shipping Containers and Systems: D4169-2
169 2 [EB/OL]. Feb 2024. [https://store.astm.org/d4169-22.ht](https://store.astm.org/d4169-22.html)
170 [ml](https://store.astm.org/d4169-22.html).