

# 已上市化学药品药学变更研究技术 指导原则（试行）

2021年2月

## 目 录

|                              |    |
|------------------------------|----|
| 一、概述 .....                   | 2  |
| 二、已上市化学药品药学变更研究工作的基本原则 ..... | 3  |
| 三、变更原料药生产工艺.....             | 6  |
| 四、变更制剂处方中的辅料.....            | 11 |
| 五、变更制剂生产工艺 .....             | 24 |
| 六、变更制剂所用原料药的供应商.....         | 29 |
| 七、变更生产批量 .....               | 30 |
| 八、变更注册标准 .....               | 35 |
| 九、变更包装材料和容器.....             | 37 |
| 十、变更有效期和贮藏条件.....            | 41 |
| 十一、增加规格 .....                | 42 |
| 十二、变更生产场地 .....              | 44 |
| 参考文献 .....                   | 47 |
| 著者 .....                     | 50 |

## 一、概述

本指导原则适用于已上市化学原料药和化学制剂的变更研究，供药品上市许可持有人/原料药登记企业（以下简称持有人/登记企业）开展变更研究时参考。

根据变更对药品安全性、有效性和质量可控性产生影响的风险，本指导原则对所述及的变更分为三类：重大变更、中等变更、微小变更。对药品的安全性、有效性或质量可控性产生影响的可能性为重大的变更属于重大变更；对药品安全性、有效性或质量可控性产生影响的可能性为中等的变更属于中等变更；对药品的安全性、有效性或质量可控性产生影响的可能性为微小的变更属于微小变更。

药品上市后变更管理属于药品全生命周期管理的一部分。变更及变更研究工作应以既往药品注册阶段以及实际生产过程中的研究和数据积累为基础。注册阶段的研究工作越系统、深入，生产过程中积累的数据越充分，对上市后的变更研究越有帮助。

持有人/登记企业可以参考本指导原则对变更进行研究和分类，也可以在对药品及其工艺、质量控制等不断深入理解的基础上，采用ICH 指导原则（如ICH Q12等）中的各种变更管理工具，对变更进行研究和分类，这将更有利于主动对已上市药品进行持续改进和创新。

本指导原则涵盖的变更情形包括：制剂处方中辅料的变更、原料药和制剂生产工艺变更、生产场地变更、生产批量变更、制剂所用原料药的供应商变更、注册标准变更、包装材料和容器变更、有效期和贮藏条件变更、增加规格，并列举了每种变更情形下的重大变更、中

等变更、微小变更，以及需进行的研究验证工作。本指导原则列出的上述内容为一一般性技术要求。持有人/登记企业在进行变更研究时，应结合品种特点和变更情况开展研究，不能仅局限于本指导原则列举的内容。同时，本指导原则不能涵盖已上市化学药品的所有变更情形，对于未列举的变更情形，持有人/登记企业可参考本指导原则、根据变更具体情形开展研究。持有人/登记企业完成研究工作后，按照《药品管理法》、《药品注册管理办法》、《药品生产监督管理办法》、《药品上市后变更管理办法（试行）》的规定，通过补充申请、备案或者年度报告实施各项变更。

本指导原则反映了目前对变更分类和变更研究的认知，随着认知的不断深入，本指导原则也将不断完善。

## 二、已上市化学药品药学变更研究工作的基本原则

### （一）持有人/登记企业是变更研究的主体

#### 1、设计并开展变更研究工作

持有人/登记企业应对药品的研发和生产、质量控制、产品的性质等有着全面和准确的了解。当发生变更时，持有人/登记企业应当清楚变更的原因、变更的情况及对药品的影响，针对变更设计并开展相应的研究工作。

本指导原则按照重大变更、中等变更、微小变更，分别列出每种变更类别研究验证工作要求。考虑到每种变更类别包括多种具体的变更情形，每种变更情形需要进行的研究工作可能有所不同，所以本指导原则中列出的研究验证工作有时可能不能涵盖某些变更情形所需

要的全部研究工作，也有时部分研究工作可能不适用于某些变更情形，所以持有人/登记企业需要根据变更的类别和变更的具体情形、原料药及/或制剂的性质、变更对药品影响程度等综合考虑，设计并开展相关研究工作。当体外研究结果无法准确判定变更对药品安全性、有效性和质量可控性的影响时，需考虑进行体内等效性研究。

## 2、全面评估变更对药品的影响

药品处方、生产工艺、批量、质量标准等某一个方面的变更可能对药品安全性、有效性和质量可控性带来全面的影响。

持有人/登记企业需在变更研究的基础上，对研究结果进行充分分析，全面评估、验证变更事项对药品安全性、有效性和质量可控性的影响，包括化学、物理学、微生物学、生物学、生物等效性、稳定性等各方面，确定变更实施的可行性。严格意义上讲，变更前后并不必须保持完全一致，但需保持等同、等效，即药品质量具有可比性、临床等效。

### （二）关联变更

药品某一项变更往往不是独立发生的。例如，批量变更往往同时伴随生产设备及生产工艺的变更，处方变更可能伴随或引发药品注册标准变更，增加规格可能会调整处方等。本指导原则将一项变更伴随或引发其他变更称之为关联变更。

对于关联变更，研究工作可按照本指导原则中各项变更研究工作的基本思路分别进行，也可综合考虑各项变更研究工作的要求而一并进行。由于这些变更对药品安全性、有效性和质量可控性影响程度可

能不同，即这些变更可能归属于本指导原则中各项变更的不同类别，在按照不同类别变更相应技术要求开展研究工作时，研究工作总体上应按照技术要求较高的变更类别进行，同时建议关注多项关联变更对药品安全性、有效性和质量可控性产生的叠加影响。

### （三）关于研究用样品的考虑

已上市化学药品药学变更发生在药品获准上市后的生产阶段，变更研究验证建议采用商业化生产规模样品，如采用中试规模样品，应提供充分的依据。

在对变更后药品进行研究时，各项研究（如处方研究、工艺研究与验证、相容性研究、密封性研究、溶出度比较研究、杂质谱比较研究（包括致突变杂质、元素杂质等）、检测方法学验证、稳定性研究等）应符合相关指导原则要求（包括已在国内实施的ICH指导原则）。在进行药学对比研究时，如果变更前的药品是按照质量和疗效与参比制剂一致的技术要求批准上市的，可以考虑与变更前药品进行药学对比研究。对于需要进行体内等效性研究的，通常建议选择与参比制剂进行对比研究。参比制剂应符合国家药品监督管理局的相关要求。

### （四）稳定性研究的考虑

在按照本指导原则中提出的相关要求进行稳定性研究时，应充分考虑研究工作和研究结果能否充分反映变更后药品的稳定性变化情况，必要时需要增加研究批次或者延长研究时间。而对于部分变更，在充分评估的基础上，可能不需要针对变更进行稳定性研究。

在按照本指导原则提供稳定性研究资料的同时，应承诺按照稳定

性研究方案考察长期稳定性并在年报中进行报告。

#### （五）关注原辅包变更对制剂的影响

原辅包的各项变更，如生产工艺的变更、批量的变更、质量标准的变更等，可能对原辅包的质量存在影响，进而对制剂产生影响。鼓励药品上市许可持有人与各物料供应商和/或生产商签订质量协议，及时掌握相关信息，当原辅包发生各项变更时，根据原辅包变更情况对制剂进行必要的研究。

### 三、变更原料药生产工艺

本指导原则中涵盖的变更原料药生产工艺主要指化学合成原料药生产工艺或半合成原料药的化学合成及之后生产工艺的变更，一般包括变更合成路线（如延长/缩短合成路线，变更起始原料等）、变更生产条件、变更物料控制/过程控制及其它可能的变更。生产工艺变更可能只涉及上述某一种情况的变更，也可能涉及上述多种情况的变更。对于变更合成路线的，变更后合成路线中起始原料的选择应符合 ICH Q11 的相关要求。

在本指导原则中，当对比研究结果符合以下条件时，则可认为杂质谱一致：①新增杂质未高于《化学药物杂质研究的技术指导原则》及 ICH Q3A 等规定的鉴定限度；②已有杂质（包含立体异构体）及杂质总量均在质量标准规定的限度内，如标准中无规定，应在原工艺生产的多批产品测定范围内；③新使用的溶剂残留量符合《化学药物有机溶剂残留量研究的技术指导原则》及 ICH Q3C 等的有关规定；④新的无机杂质符合《化学药物杂质研究的技术指导原则》及 ICH Q3D 等

的有关要求。⑤应参考 ICH M7 对致突变杂质进行考察，必要时进行控制。

### （一）微小变更

#### 1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）增加新的生产过程控制方法或制订更严格的过程控制限度，以更好地控制药品生产和保证药品质量。

如果上述变更是因为原料药生产过程中发现存在工艺缺陷或稳定性问题而进行的，应按照重大变更进行申报。

（2）提高起始原料、中间体的质量标准。

（3）变更原料药生产工艺中所用反应试剂、溶剂的质量标准或级别，但不降低反应试剂、溶剂的质量。

（4）变更最后一步反应之前的工艺步骤中使用的生产设备，或变更最后一步反应及之后工艺步骤中使用的生产设备且材质、设计和工作原理不变，原料药杂质谱或关键理化性质（如粒度、晶型等）不变。

（5）变更起始原料的供应商（指实际生产者，下同），起始原料的合成路线不变，且起始原料的质量不降低。

#### 2、研究验证工作

（1）说明变更的具体情况和原因，对变更后的工艺进行研究。

（2）对变更后一批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

（3）在年报中报告首批样品的长期稳定性试验数据。



## (二) 中等变更

### 1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

(1) 在批准工艺路线基础上延长工艺路线，将原起始原料作为中间体，其中延长的工艺路线与原起始原料一致。

(2) 变更起始原料的合成路线，起始原料的质量不降低。

(3) 变更最后一步反应<sup>1</sup>之前的工艺步骤中的反应试剂、溶剂种类、生产条件等（重大变更（4）除外），但原料药杂质谱保持一致。

如上述增加或变更的溶剂种类在变更前原料药合成工艺中已使用，可按照微小变更管理。

(4) 将返工工艺作为固定的生产步骤纳入注册生产工艺导致的注册生产工艺变更。

(5) 变更起始原料、中间体的质量标准（微小变更（2）除外），变更后起始原料、中间体的质量控制水平不得降低。

(6) 变更最后一步反应及之后工艺步骤中使用的生产设备，材质、设计和工作原理发生变化，原料药杂质谱或关键理化性质（如粒度、晶型等）不变。

(7) 无菌原料药的以下情形：

① 变更除菌过滤过程的滤过参数（包括流速、压力、时间、或体积，但孔径不变），且超出原批准范围的。

② 除菌工艺过滤器从单一过滤器改为两个无菌级过滤器串联。

---

<sup>1</sup> 本指导原则中最后一步反应仅限于形成共价键的化学反应，成盐等反应不包括在内。

## 2、研究验证工作

(1) 说明变更的具体情况 and 原因，对变更后的工艺进行研究和/或验证。

对于无菌原料药，生产过程变更可能影响无菌保证水平的，还需进行无菌/灭菌工艺验证。

(2) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(3) 对变更前后的样品进行质量对比研究，重点证明变更前后样品的杂质谱、关键理化性质等保持一致，并符合相关指导原则要求。

(4) 对变更后生产的 1-3 批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

(5) 对变更后一批样品进行加速及长期稳定性考察，申请时提供不少于 3 个月的稳定性研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较，变更后样品的稳定性应不低于变更前。

### (三) 重大变更

#### 1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

(1) 变更原料药合成路线（中等变更（1）除外）。

(2) 变更起始原料的合成路线，起始原料的质量发生变化。

(3) 变更最后一步反应及之后的生产工艺（如变更结晶溶剂种类等）。

(4) 变更可能影响原料药关键质量属性的工艺参数。

(5) 在注册生产工艺中增加重新加工工艺。

(6) 放宽或删除已批准的起始原料、中间体质量控制和生产过程控制，可能导致原料药的杂质谱、关键理化性质发生变化的。

(7) 变更原料药生产工艺中的设备，可能导致原料药杂质谱或关键理化性质发生变化。

(8) 无菌原料药生产过程变更可能影响无菌保证水平的以下情形：

①变更原料药的灭菌/无菌工艺，例如从除菌过滤、干热灭菌、辐射灭菌中的一种工艺变更为另一种工艺。

②变更无菌生产工艺中使用的除菌过滤器孔径。

(9) 其他可能导致原料药杂质谱和关键理化性质与变更前不一致的变更。

## 2、研究验证工作

(1) 说明变更的具体情况和原因，对变更后的工艺进行研究和/或验证。

对于无菌原料药，生产过程变更可能影响无菌保证水平的，还需进行无菌/灭菌工艺验证。

(2) 对于影响产品结构的变更，对变更后的原料药或变更后的中间体进行结构确证。

(3) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(4) 对变更前后的样品进行质量对比研究，重点比较变更前后的样品的杂质谱、关键理化性质等，应符合相关指导原则的要求。

(5) 对变更后连续生产的三批样品进行检验，应符合质量标准

的规定。

(6) 对变更后三批样品进行加速及长期稳定性考察，申请时提供 3~6 个月的稳定性研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较，变更后产品的稳定性不低于变更前。

#### 四、变更制剂处方中的辅料

变更制剂处方中的辅料包括变更辅料种类、用量、供应商、技术等级等。

一般来说，辅料种类的变更属于重大变更，着色剂、矫味剂的变更除外。普通口服固体制剂变更包衣材料的配方，如已在其他药品中批准使用且不影响制剂的溶出行为、质量和稳定性，属于微小变更。

处方中各辅料用量的变化应以原批准的处方（如关键临床试验批、BE批）作为比较目标，而不是以微小变更或中等变更后的处方作为比较目标。非无菌半固体制剂中防腐剂用量的变更单独考虑，不列入变更量总和，其重大变更可以考虑免除生物等效性研究。本指导原则未涵盖剂型辅料用量的变更按照重大变更管理。

本指导原则未涵盖剂型的辅料供应商及技术等级的变更参考其他剂型进行。

变更纳入登记管理的辅料，如变更后的辅料尚未登记或登记状态为I，按照重大变更管理。

##### （一）微小变更

##### 1、普通口服固体制剂

##### 1.1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

(1) 变更辅料的供应商，但是辅料的技术等级不变，辅料的质量不降低。

(2) 提高辅料的质量标准（如收紧质控限度）或者因药典版本的更新或增补而引起的质量标准的变更。

(3) 去除或部分去除着色剂、矫味剂。

(4) 将印字油墨的成分改为另外一种在已批准药物中使用的成分。

(5) 变更辅料用量。

辅料用量的改变，以其占原批准处方总重量（指片芯总重量或胶囊内容物总重量，下同）的百分比（w/w）计算，应小于或等于下表中的百分比范围。

表 4-1 变更普通口服固体制剂的辅料用量（微小变更）

| 辅料  |           | 辅料占原批准处方总重量的百分比（w/w） |
|-----|-----------|----------------------|
| 填充剂 |           | ±5                   |
| 崩解剂 | 淀粉        | ±3                   |
|     | 其他        | ±1                   |
| 粘合剂 |           | ±0.5                 |
| 润滑剂 | 硬脂酸钙或硬脂酸镁 | ±0.25                |
|     | 其他        | ±1                   |
| 助流剂 | 滑石粉       | ±1                   |
|     | 其他        | ±0.1                 |

原料药按标示量的 100% 计算，所有辅料用量的变更总和不超过 5%（例如：一个产品的处方包括活性成分 A、乳糖、微晶纤维素和硬脂酸镁，乳糖和微晶纤维素用量发生变更，变更总和不应超过 5%，例如乳糖增加 2.5%，同时微晶纤维素减少 2.5%，则变更总和为 5%）。

单剂量处方总重量应与原批准总重量或总重量范围相同，否则应

按照中等或者重大变更进行研究。

如同一种辅料在制剂中发挥不同的作用，建议按照最严格的变更进行分类，如淀粉糊作为粘合剂，淀粉同时还有崩解剂的作用，推荐的微小变更的限度为 0.5%。

## 1.2、研究验证工作

(1) 说明变更的具体情况和原因，对变更后的处方进行研究。

(2) 对变更后一批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

(3) 对于可能影响溶出行为的辅料（如SDS、聚山梨酯80等）供应商的变更，应对变更前后样品进行比较研究，证明变更前后的药物溶出曲线一致。

(4) 对变更后首批样品进行长期稳定性考察，并在年报中报告该批样品的长期稳定性试验数据。

## 2、口服缓释/控释制剂、肠溶制剂

对于此类制剂，需要采用适当的证明手段（如药物释放机制和制备方法），证明哪些是对药物释放有显著影响的辅料，即释药控制性辅料，哪些是对药物释放影响不大的辅料，即非释药控制性辅料，处方中每种辅料的作用均应明确。以膜控型缓释片为例，缓释包衣材料（如乙基纤维素）、增塑剂、致孔剂都可归为释药控制性辅料，而片芯填充剂（如微晶纤维素）等辅料属于非释药控制性辅料。两类辅料用量变更计算方法不同，变更允许限度也是不同的。

### 2.1、变更情况

#### 2.1.1、非释药控制性辅料的变更

此类变更包括但不限于以下情形：

(1) 变更辅料的供应商，但是辅料的技术等级不变，辅料的质量不降低。

(2) 提高辅料的质量标准（如收紧质控限度）或者因药典版本的更新或增补而引起的质量标准的变更。

(3) 去除或部分去除着色剂、矫味剂，或者将印字油墨的成分改为另外一种在已批准药物中使用的成分。

(4) 变更辅料用量。

非释药控制性辅料用量的变化，按其占原批准处方总重量的百分比（w/w）计算，应小于或等于下表中的百分比范围。

表 4-2 变更口服缓释/控释制剂、肠溶制剂中的非释药控制性辅料的用量(微小变更)

| 辅料  |           | 辅料占原批准处方总重量的百分比（w/w） |
|-----|-----------|----------------------|
| 填充剂 |           | ±5                   |
| 崩解剂 | 淀粉        | ±3                   |
|     | 其他        | ±1                   |
| 粘合剂 |           | ±0.5                 |
| 润滑剂 | 硬脂酸钙或硬脂酸镁 | ±0.25                |
|     | 其他        | ±1                   |
| 助流剂 | 滑石粉       | ±1                   |
|     | 其他        | ±0.1                 |

原料药按标示量的 100% 计算，所有辅料用量的变更总和不超过 5%。

单剂量处方总重量应与原批准总重量或总重量范围相同，否则应按照中等或者重大变更进行研究。

### 2.1.2、释药控制性辅料的变更

此类变更包括但不限于以下情形：

(1) 变更辅料的供应商，但是辅料的技术等级不变，辅料的质量不降低。

(2) 提高辅料的质量标准（如收紧质控限度）或者因药典版本的更新或增补而引起的质量标准的变更。

(3) 变更辅料用量。

释药控制性辅料的变化，按其占原批准处方中所有释药控制性辅料总重量的百分比(w/w)计算，应不超过5%。主药按标示量的100%投料。所有释药控制性辅料用量的变更总和应不超过5%。产品总重量应与原批准重量相同，否则应按照中等或者重大变更进行研究。

例如：对于一个处方由活性成分A、缓释包衣材料和增塑剂组成的制剂，如果其变更符合微小变更的规定，那么缓释包衣材料和增塑剂的变化量占缓释包衣材料和增塑剂总重量百分比的总和不应超过5%，如缓释包衣材料增加2.5%，增塑剂减少2.5%，则变更总和为5%。

## 2.2、研究验证工作

(1) 说明变更的具体情况和原因，对变更后的处方进行研究。

(2) 对变更后一批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

(3) 变更释药控制型辅料的供应商，应进行变更前后样品的比较研究，证明变更前后的药物溶出曲线一致。

(4) 对变更后首批样品进行长期稳定性考察，并在年报中报告该批样品的长期稳定性试验数据。

## 3、非无菌半固体制剂



### 3.1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

(1) 去除或部分去除着色剂、矫味剂。

(2) 提高辅料的质量标准（如收紧质控限度）或者因药典版本的更新或增补而引起的质量标准的变更。

(3) 变更辅料用量。

各辅料用量变更不超过该辅料原批准用量的 5%，所有辅料用量的变更总和应不超过 5%。但由于处方改变而导致稀释剂（如水）用量变更幅度允许超出此范围。

(4) 防腐剂用量的变更不超过原批准用量的 10%。

(5) 结构为单一化学实体（纯度 $\geq 95\%$ ）的基质供应商的变更，或者其他辅料供应商、技术等级的变更。

### 3.2、研究验证工作

(1) 说明变更的具体情况和原因，对变更后的处方进行研究。

(2) 对变更后一批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

(3) 对变更后首批样品进行长期稳定性考察，并在年报中报告该批样品的长期稳定性试验数据。

(4) 如防腐剂发生变更，应进行规定范围内抑菌剂最低浓度的抑菌效力试验。

#### (二) 中等变更

##### 1、普通口服固体制剂

###### 1.1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

(1) 改变着色剂、矫味剂的种类或增加其用量，用量一般小于处方总重量的 2% (w/w)，所用着色剂、矫味剂应符合相关规定及标准要求，该变更不影响规格之间的差异、不影响儿童用药的口味顺应性、不会导致潜在安全性问题等。

(2) 变更辅料的技术等级，如用微晶纤维素PH200替代微晶纤维素PH101)。辅料的技术等级主要与辅料的质量标准、用途、杂质状况等相关。

(3) 变更辅料的质量标准（微小变更(2)除外），质量控制水平不降低。

(4) 变更辅料用量。

辅料用量的改变，以其占原批准处方总重量的百分比 (w/w) 计算，超过微小变更的范围，但小于或等于下表中的百分比范围（治疗窗窄的药物及低溶解性低渗透性药物（BCS IV类）除外）。

表 4-3 变更普通口服固体制剂的辅料用量（中等变更）

| 辅料  |           | 辅料占原批准处方总重量的百分比(w/w) |
|-----|-----------|----------------------|
| 填充剂 |           | ±10                  |
| 崩解剂 | 淀粉        | ±6                   |
|     | 其他        | ±2                   |
| 粘合剂 |           | ±1                   |
| 润滑剂 | 硬脂酸钙或硬脂酸镁 | ±0.5                 |
|     | 其他        | ±2                   |
| 助流剂 | 滑石粉       | ±2                   |
|     | 其他        | ±0.2                 |

原料药按标示量的 100% 计算，所有辅料用量的变更总和不超过 10%，单剂量处方总重量的变化不超过原批准总重量的 10%。

## 1.2、研究验证工作

(1) 说明变更的具体情况和原因，对变更后的处方进行研究。

(2) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(3) 对变更前后的样品进行质量对比研究，变更前后样品的溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等应保持一致，并符合相关指导原则的要求。

(4) 对变更后1-3批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

(5) 对变更后一批样品进行加速及长期稳定性考察，申请时提供不少于3个月的稳定性研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较，变更后样品的稳定性不低于变更前。

(6) 如变更前产品为基于生物药剂学分类系统豁免生物等效性上市的药物，变更后仍需符合相关的豁免原则（如ICHM9），否则应进行生物等效性研究，并按照重大变更进行补充申请。

## 2、口服缓释/控释制剂、肠溶制剂

### 2.1、变更情况

#### 2.1.1、非释药控制性辅料的变更

此类变更包括但不限于以下情形：

(1) 改变着色剂、矫味剂的种类或增加其用量，用量一般小于2%（w/w），所用着色剂、矫味剂应符合相关规定及标准要求，该变更不影响规格之间的差异，不影响儿童用药的口味顺应性、不会导致潜在安全性问题。

(2) 变更辅料的技术等级。

(3) 变更辅料的质量标准（微小变更（2）除外），质量控制水

平不降低。

(4) 变更辅料用量。

非释药控制性辅料用量的改变，按其占原批准处方总重量的百分比(W/W)计算，超过微小变更的范围，但小于或等于下表中的百分比范围。

表 4-4 变更口服缓释/控释制剂、肠溶制剂中的非释药控制性辅料用量（中等变更）

| 辅料  |           | 辅料占原批准处方总重量的百分比(w/w) |
|-----|-----------|----------------------|
| 填充剂 |           | ±10                  |
| 崩解剂 | 淀粉        | ±6                   |
|     | 其他        | ±2                   |
| 粘合剂 |           | ±1                   |
| 润滑剂 | 硬脂酸钙或硬脂酸镁 | ±0.5                 |
|     | 其他        | ±2                   |
| 助流剂 | 滑石粉       | ±2                   |
|     | 其他        | ±0.2                 |

原料药按标示量的 100% 计算，所有非释药控制性辅料用量的变更总和不超过 10%，单剂量处方总重量的变化不超过原批准总重量的 10%。

### 2.1.2、释药控制性辅料的变更

此类变更包括但不限于以下情形：

- (1) 变更释药控制性辅料的技术等级。
- (2) 变更释药控制性辅料的质量标准（微小变更（2）除外），质量控制水平不降低。
- (3) 变更释药控制性辅料用量。

主药按标示量 100% 投料。释药控制性辅料用量的改变，按其占原批准处方中所有释药控制性辅料总重量的百分比(w/w)计算，超

过微小变更的范围，但不超过 10%。单剂量处方总重量的变化不超过原批准总重量的 10%。

## 2.2、研究验证工作

(1) 说明变更的具体情况和变更的原因，对变更后的处方进行研究。

(2) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(3) 对变更前后的样品进行质量对比研究，变更前后样品的溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等应保持一致，并应符合相关指导原则的要求。

(4) 对变更后1-3批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

(5) 对变更后一批样品进行加速及长期稳定性考察，申请时提供不少于3个月的稳定性研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较，变更后产品的稳定性不低于变更前。

## 3、非无菌半固体制剂

### 3.1、变更情况

包括但不限于以下情形：

(1) 变更辅料用量。

各辅料用量的变更超过微小变更的范围，但不超过原批准用量的 10%。所有辅料用量的变更总和不超过 10%。由于处方改变而导致稀释剂（如水）用量变更允许超出此范围。

(2) 防腐剂用量的变更大于原批准用量的 10%，不超过 20% 。

(3) 微小变更中未涵盖的基质供应商的变更。

(4) 变更基质的技术等级。

(5) 变更辅料的质量标准(微小变更(2)除外), 质量控制水平不降低。

### 3.2、研究验证工作

(1) 说明变更的具体情况和原因, 对变更后的处方进行研究。

(2) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(3) 对变更前后的样品进行质量对比研究, 变更前后样品的溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等应保持一致, 并符合相关指导原则的要求。

(4) 对变更后1-3批样品进行检验, 应符合质量标准的规定。

(5) 对变更后一批样品进行加速及长期稳定性考察, 申请时提供不少于3个月的稳定性研究资料, 并与变更前产品的稳定性情况进行比较, 变更后产品的稳定性不低于变更前。

(6) 如变更防腐剂, 应进行规定范围内抑菌剂最低浓度的抑菌效力试验。

### (三) 重大变更

#### 1、普通口服固体制剂

##### 1.1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形:

(1) 辅料用量变化超过了中等变更的范围。

(2) 治疗窗窄的药物的辅料用量变化超过了微小变更的范围。

(3) 低溶解性、低渗透性药物(BCS IV类)的辅料用量变化超过

了微小变更的范围。

## 1.2、研究验证工作

(1) 说明变更的具体情况和变更的原因，对变更后的处方进行研究。

(2) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(3) 对变更前后的样品进行质量对比研究，重点比较变更前后的样品的溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等，应符合相关指导原则的要求。

(4) 对变更后连续生产的三批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

(5) 对变更后三批样品进行加速及长期稳定性考察，申请时提供3~6个月的稳定性研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较，变更后产品的稳定性不低于变更前。

(6) 一般需考虑进行生物等效性研究。如申请免除生物等效性研究，需进行充分的研究和分析。

## 2、口服缓释/控释制剂、肠溶制剂

### 2.1、变更情况

(1) 非释药控制性辅料用量的变化超过了中等变更的范围。

(2) 释药控制性辅料用量的变化超过了中等变更的范围。

(3) 治疗窗窄的药物的辅料用量的变化超过了微小变更的范围。

### 2.2、研究验证工作

(1) 说明具体变更情况和原因，对变更后的处方进行研究。

(2) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(3) 对变更前后的样品进行质量对比研究，重点比较变更前后样品的溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等，应符合相关指导原则的要求。

(4) 对变更后连续生产的三批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

(5) 对变更后三批样品进行加速及长期稳定性考察，申请时提供 3~6 个月的稳定性研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较，变更后产品的稳定性不低于变更前。

(6) 一般需考虑进行生物等效性研究。如申请免除生物等效性研究，需进行充分的研究和分析。

### 3、非无菌半固体制剂

#### 3.1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

(1) 辅料用量的变更超过了中等变更的范围。

(2) 防腐剂用量的变更超过原批准用量的 20%（包括删除防腐剂）。

#### 3.2、研究验证工作

(1) 说明变更的具体情况和理由，对变更后的处方进行研究。

(2) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(3) 对变更前后的样品进行质量对比研究，重点比较变更前后样品的溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等，应符合相关指导原则的



要求。

(4) 对变更后连续生产的三批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

(5) 对变更后三批样品进行加速及长期稳定性考察，申请时提供 3~6 个月的稳定性研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较，变更后产品的稳定性不低于变更前。

(6) 如变更防腐剂，应进行规定范围内抑菌剂最低浓度的抑菌效力试验。对于新防腐剂，应建立新的含量测定方法，并进行相关的验证，证明防腐剂不干扰其他项目的检测。

(7) 一般需考虑进行生物等效性研究。如申请免除生物等效性研究，需进行充分的研究和分析。

## 五、变更制剂生产工艺

制剂生产工艺变更主要包括变更制剂生产过程及工艺参数、变更原料药内控标准/制剂中间体内控标准或生产过程控制、变更制剂生产设备等。

制剂生产工艺发生变更后，需进行相应的研究工作，评估变更对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。研究工作宜根据以下方面综合进行：①变更对制剂的影响程度。②制剂生产工艺的复杂难易。③制剂剂型等。

### (一) 微小变更

#### 1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

(1) 增加新的生产过程控制方法、制订更严格的质控标准（包括原料药内控标准/制剂中间体内控标准或生产过程控制），以更好地控制药品生产和保证药品质量。

如果上述变更是因为制剂生产过程中出现工艺缺陷或稳定性问题而进行的，应按照重大变更进行申报。

(2) 变更普通口服固体制剂的混合时间（粉末混合、颗粒混合）和干燥时间；变更溶液型制剂的混合时间。

(3) 变更片剂的硬度，但变更前后的药物溶出行为没有改变。

(4) 变更溶液型制剂或用于单元操作的溶液（如制粒溶液）中的组份（原料药除外）加入顺序、非无菌半固体制剂的水相配制时或油相配制时辅料的加入顺序。

(5) 非无菌条件下物料前处理增加过筛步骤，以除去结块。

(6) 去除或减少之前用于补偿生产损耗而造成的制剂生产批的处方过量投料。

(7) 采用终端灭菌工艺生产的无菌制剂，变更过滤步骤的工艺参数。

(8) 普通口服片剂、胶囊剂或栓剂形状、尺寸的微小变化，但变更前后的药物溶出行为没有改变。例如，片剂边缘或表面弧度的轻微调整。

(9) 变更普通口服固体制剂、栓剂的印记。这种变更包括在片剂、胶囊剂或栓剂表面增加、删除或修改印字、标记等，但功能性刻痕除外。

(10) 相同设计和工作原理的生产设备替代另一种设备。

## 2、研究验证工作

(1) 说明变更的具体情况和原因，对变更后的工艺进行研究。

(2) 对变更后一批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

(3) 对变更后首批样品进行长期稳定性考察，并在年报中报告该批样品的长期稳定性试验数据。

## (二) 中等变更

### 1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

(1) 变更不影响制剂关键质量属性的工艺参数。

(2) 变更质控标准（包括原料药内控标准/制剂中间体内控标准或生产过程控制）的分析方法，但不降低制剂的质量控制水平。

(3) 普通口服片剂、胶囊剂或栓剂形状、尺寸的显著变化，但变更前后的药物溶出行为没有改变。例如，圆形改为异形等。

(4) 不同设计和工作原理的生产设备替代另一种设备。

(5) 普通口服固体制剂包衣液中的有机溶剂改为水。

(6) 对于无菌制剂，包括以下情形：

①采用终端灭菌工艺生产的无菌制剂，取消中间过程的滤过环节，或变更过滤器的材料和孔径；

②变更除菌过滤过程的滤过参数（包括流速、压力、时间、或体积，但孔径不变），且超出原批准范围的。

③从单一过滤器改为两个无菌级过滤器串联。

## 2、研究验证工作

(1) 说明变更的具体情况和原因，对变更后的工艺进行研究和/或验证。

对于无菌制剂，如变更可能影响无菌保障水平的，还需进行无菌/灭菌工艺验证。

(2) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(3) 对变更前后的样品进行质量对比研究，变更前后样品的溶出曲线、杂质谱、关键理化性质应保持一致，并符合相关指导原则的要求。

(4) 对变更后1-3批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

(5) 对变更后一批样品进行加速及长期稳定性考察，申请时提供不少于3个月的稳定性研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较。变更后样品的稳定性应不低于变更前。

### (三) 重大变更

#### 1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

(1) 制剂生产过程或生产工艺发生根本性变化的，如口服固体制剂由湿法制粒改变为干法制粒，或相反变更；如生产过程干燥方法从烘箱干燥变为流化床干燥或相反变更等。

(2) 制剂生产工艺变更可能影响制剂控释或缓释特性的，可能影响制剂（如吸入制剂）体内吸收的，或影响制剂其他关键质量属性的。

(3) 放宽或删除已批准的质控标准（包括原料药内控标准/制剂中间体内控标准或生产过程控制）。

(4) 变更制剂生产过程中用于单元操作的溶剂种类（中等变更（5）除外）。例如，制粒溶剂由水改为乙醇。

(5) 变更缓控释制剂的形状、尺寸和刻印。

(6) 增加或删除片剂的功能性刻痕。

(7) 无菌制剂生产过程变更可能影响药品无菌保证水平的情形：

①变更产品灭菌工艺，由除菌过滤灭菌工艺变更为终端灭菌工艺或者相反的变更；终端灭菌工艺由残存概率法变更为过度杀灭法或者相反的变更；从干热灭菌、辐射灭菌中的一种灭菌工艺变更为另一种灭菌工艺等。

②变更无菌生产工艺中使用的除菌过滤器孔径。

## 2、研究验证工作

(1) 说明变更的具体情况和原因，对变更后的工艺进行研究和/或验证。

对于无菌制剂，如变更可能影响无菌保障水平的，还需进行无菌/灭菌工艺验证。

(2) 提供变更最后一批样品的批生产记录。

(3) 对变更前后的样品进行质量对比研究，重点比较变更前后样品的溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等，应符合相关指导原则的要求。

(4) 对变更后连续生产的三批样品进行检验，应符合质量标准

的规定。

(5) 对变更后三批样品进行加速及长期稳定性考察，申请时提供 3~6 个月的稳定性研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较，变更后产品的稳定性不低于变更前。

(6) 对于治疗窗窄的药物或水难溶性药物的普通口服固体制剂和缓控释制剂，此类变更对药品安全性、有效性和质量可控性均可能产生较显著的影响，一般需考虑进行生物等效性研究。其他制剂，应结合工艺的复杂程度、药物特点以及变更情况等方面综合考虑是否需要进行生物等效性试验。如申请免除生物等效性研究，需进行充分的研究和分析。

## 六、变更制剂所用原料药的供应商

变更制剂所用原料药的供应商不应对药品安全性、有效性和质量可控性产生负面影响。

减少原料药供应商或变更原料药供应商名称（主体不变），按微小变更管理，不需研究验证。

变更后的原料药为已获得批准的原料药，一般按照中等变更管理。变更后的原料药如尚未获得批准，按照重大变更管理。均需要进行以下研究验证工作：

- 1、说明变更的具体情况和原因。
- 2、提供变更前后原料药的质量标准。

3、对变更前后的原料药进行全面的质量对比研究，与制剂质量相关的关键理化性质（如晶型、粒度等）应保持一致，变更后原料药

的杂质控制应符合相关指导原则的要求。

4、对采用变更前和变更后原料药制备的制剂进行质量对比研究，变更前后样品的溶出曲线、关键理化性质应保持一致，杂质控制应符合相关指导原则的要求，制剂质量应保持一致。

5、对采用变更后原料药连续生产的三批制剂进行检验，应符合质量标准的规定。

6、对采用变更后原料药生产的三批制剂进行加速及长期稳定性考察，申请时提供 3-6 个月的稳定性研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较，变更后产品的稳定性不低于变更前。

7、如变更前后制剂的溶出曲线、关键理化性质等存在差异，一般需考虑进行生物等效性研究，如申请免除生物等效性研究，需进行充分的研究和分析。此种情形应按照重大变更管理。

## 七、变更生产批量

生产批量变更是指在原批准批量（如关键临床试验批、BE 批等）基础上扩大或缩小生产批量。生产批量缩小至相关指导原则或技术要求规定的批量以下（如口服固体制剂批量缩小至 10 万片以下）不在本指导原则讨论范围内。如变更生产批量的同时，其工艺参数、生产设备等发生变更，需按照本指导原则相关章节要求进行关联变更研究。

### （一）原料药批量的变更

#### 1、微小变更

##### 1.1、变更情况

原料药的生产批量变更在原批准批量的10倍以内（包括10倍）。

## 1.2、研究验证工作

(1) 说明批量变更的具体情况和原因，对变更前后的生产工艺及生产设备的设计及工作原理进行对比分析，对变更后的批量进行研究和/或验证。对于无菌原料药，还需进行无菌/灭菌工艺验证。

(2) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(3) 对变更前后的样品进行质量对比研究，变更前后样品的杂质谱、关键理化性质等应保持一致，应符合相关指导原则的要求。

(4) 对变更后 1-3 批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

(5) 对变更后首批样品进行长期稳定性考察，并在年报中报告该批样品的长期稳定性试验数据。

## 2、中等变更

### 2.1、变更情况

原料药的生产批量变更在原批准批量的10倍以上。

### 2.2、研究验证工作

(1) 说明批量变更的具体情况和原因，对变更前后的生产工艺及生产设备的设计及工作原理进行对比分析，对变更后的批量进行研究和/或验证。对于无菌原料药，还需进行无菌/灭菌工艺验证。

(2) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(3) 对变更前后的样品进行质量对比研究，变更前后样品的杂质谱、关键理化性质等应保持一致，并符合相关指导原则的要求。

(4) 对变更后三批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

(5) 对变更后一批样品进行加速及长期稳定性考察，申请时提



供不少于3个月的稳定性研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较，变更后样品的稳定性不低于变更前。

## （二）制剂批量的变更

### 1、微小变更

#### 1.1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）普通口服固体制剂和非无菌半固体制剂的生产批量变更在关键临床试验批或BE批批量的10倍以内（包括10倍）。

（2）非无菌液体制剂的生产批量变更。

（3）采用终端灭菌工艺的制剂，微生物负荷水平不变的前提下，溶液储存时间的增加不超过原批准时限的50%。

#### 1.2、研究验证工作

（1）说明批量变更的具体情况和变更的原因，对变更前后生产工艺及生产设备的设计和工作原理进行对比分析，对变更后的批量进行研究和/或验证。

（2）提供变更后一批样品的批生产记录。

（3）进行变更前样品进行对比研究，变更前样品的溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等应保持一致，并符合相关指导原则的要求。

（4）对变更后1-3批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

（5）对变更后首批样品进行长期稳定性考察，并在年报中报告该批样品的长期稳定性试验数据。

## 2、中等变更

### 1.1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

(1) 普通口服固体制剂和非无菌半固体制剂的生产批量变更在关键临床试验批或BE批批量的10倍以上。

(2) 采用终端灭菌工艺的制剂，微生物负荷水平不变的前提下，溶液储存时间的增加超过原批准时限的50%。

(3) 采用无菌生产工艺的无菌制剂的批量变更，同时与无菌保障水平相关的步骤的生产时间（包括配液、药液存放、过滤、灌装等）增加。

### 1.2、研究验证工作

(1) 说明批量变更的具体情况和变更的原因，对变更前后的生产工艺及生产设备的设计及工作原理进行对比分析，对变更后的批量进行研究和/或验证。对于无菌制剂，必要时还需进行无菌/灭菌工艺验证。

(2) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(3) 对变更前后的样品进行质量对比研究，变更前后样品的溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等应保持一致，并符合相关指导原则的要求。

(4) 对变更后三批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

(5) 对变更后一批样品进行加速及长期稳定性考察，申请时提供不少于3个月的稳定性研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行

行比较，变更后样品的稳定性不低于变更前。

### 3、重大变更

#### 3.1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

特殊剂型制剂（如复杂工艺的缓控释制剂及肠溶制剂、透皮给药制剂、脂质体、长效制剂等）的生产批量变更。

#### 3.2、研究验证工作

（1）说明批量变更的具体情况和原因，对变更前后生产工艺及生产设备的设计及工作原理进行对比分析，对变更后的批量进行研究和/或验证。对于无菌制剂，必要时还需进行无菌/灭菌工艺验证。

（2）提供变更后一批样品的批生产记录。

（3）对变更前后的样品进行质量对比研究，重点比较变更前后样品的溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等，应符合相关指导原则的要求。

（4）对变更后连续生产的三批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

（5）对变更后三批样品进行加速及长期稳定性考察，申请时提供 3-6 个月的稳定性研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较，变更后产品的稳定性不低于变更前。

（6）根据变更情况，综合评估是否需要进行生物等效性研究，如申请免除生物等效性研究，需结合工艺的复杂程度、药物特点、批量变更情况、生产设备情况等方面综合考虑，提供充分的依据。

## 八、变更注册标准

变更药品注册标准一般包括变更原料药及制剂注册标准中的检验项目、检验方法、限度等。药品注册标准变更可能只涉及上述某一种情况的变更，也可能涉及上述多种情况的变更。

一般而言，变更原料药和制剂注册标准不应引起药品质量控制水平的降低。变更药品注册标准尚需考虑是否会影响到药品的有效期，如对标准进行了提高（例如收紧限度、增加检验项目、优化检测方法等），需考察在原定的有效期内，药品是否符合修订后质量标准的要求。

对于随国家药品标准变更而引起的注册标准变更，可参照相关公告要求执行（如，国家药品监督管理局关于实施《中华人民共和国药典》有关事宜的公告）。

### （一）中等变更

#### 1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

##### （1）新增检验项目。

新增检验项目应可以更有效地控制产品质量，新增检测项目的方法学验证和拟定的控制限度，均应符合相关指导原则的要求。

该变更不包括因安全性或质量可控性原因导致的增加检验项目。另外，因生产工艺改变导致药学方面特性发生变化，而在标准中增加检验项目也不属于此类变更范畴。例如，原料药改用微粉化处理后，在标准中增加粒度分布检查。

## (2) 在原标准规定范围内收紧限度

这类变更是指在原标准规定范围内收紧控制限度。例如，原料药或制剂经过多批次生产验证，水分、有关物质等指标可以达到更优的控制水平，进而收紧控制限度。

由于药品的生产工艺、处方等方面的重大变更而引起限度范围缩小不属于此类变更范畴。例如，原料药生产工艺中增加微粉化处理而引起粒度变小的变更。

(3)注册标准中文字描述的变更，此类变更不应涉及检验方法、限度等的变更。

## 2、研究验证工作

(1) 说明具体变更情况和原因，提供变更后的质量标准。

(2) 对质量标准变更合理性进行研究。

若涉及限度修订，需对一定批次样品（建议含近效期样品）批分析结果进行汇总，为限度修订提供依据。另外，需考察在原定的有效期内，药品是否符合修订后质量标准的要求。

如涉及增加检验项目，需对检验方法进行方法学研究（包括方法的选择、验证）、提供限度拟定依据。需对一定批次样品（建议含近效期样品）批分析结果进行汇总，以考察在原定的有效期内，药品是否符合修订后质量标准的要求。

(3) 按变更后的质量标准对三批样品进行检验，应符合规定。

## (二) 重大变更

### 1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

- (1) 变更检验方法。
- (2) 放宽控制限度。
- (3) 删除注册标准中的任何项目。

## 2、研究验证工作

- (1) 说明具体变更情况和原因，提供变更后的质量标准。
- (2) 对质量标准变更合理性进行研究。

如涉及检验方法改变，需对新方法进行方法学研究验证并应与变更前方法进行比较，确保方法变更不引起药品质量控制水平的降低。另外，需对一定批次样品(建议含近效期样品)批分析结果进行汇总，以考察在原定的有效期内，药品是否符合修订后质量标准的要求。

如涉及删除标准中任何内容，需结合药品生产过程控制、药品研发过程及药品性质等综合分析和证明该项变更不会引起药品质量控制水平的降低。

如涉及放宽控制限度，需进行详实的研究，必要时需要有关安全性和/或有效性试验资料或文献资料的支持。限度变更还需基于一定批次样品的检测数据并符合相关的技术指导原则。

- (3) 按变更后的质量标准对三批样品进行检验，应符合规定。

## 九、变更包装材料和容器

包装材料和容器是药品的组成部分，本指导原则涉及的包装材料和容器主要指直接接触药品的包装。包装材料和容器的变更可能对药品的理化性质、杂质谱、含量、稳定性等产生影响，其风险取决于制

剂的给药途径、包装材料和容器的性能以及包装和制剂的相容性等。总体上，变更药品的包装材料和容器应能对保证药品的质量和稳定性起到有益的作用，不得对药品的保护性、功能性、安全性和质量产生不良影响。

本指导原则涵盖的药品的包装材料和容器的变更包括改变、增加或去除的情形。

### （一）微小变更

#### 1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）变更原料药及单剂量包装制剂的包装装量，如，每袋的克数，每板胶囊的粒数，每盒注射剂的支数，等。

（2）本指导原则中未规定的原料药、非无菌固体制剂包装材料和容器的材质和/或类型的变更。变更后的包装材料和容器已在具有相同给药途径的已上市药品中使用，并且具有相同或更好适用性能。

（3）本指导原则中未规定的包装材料和容器的供应商、尺寸和/或形状的变更。

#### 2、研究验证工作：

（1）说明包装材料和容器变更的原因，并详细描述变更后的包装材料和容器情况。列出变更后包装材料和容器的质量标准。

（2）变更前后包装材料和容器相关特性的对比研究。

（3）对变更后一批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

（4）对变更后首批样品进行长期稳定性考察，并在年报中报告

该批样品的长期稳定性试验数据。

## （二）中等变更

### 1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）变更多剂量包装制剂的包装装量，如，每瓶的片数，每支的克数，每瓶的毫升数，等。

（2）变更液体/半固体制剂（吸入制剂、注射剂、眼用制剂除外）、无菌和/或液体原料药的包装材料和容器的材质和/或类型。如，口服液体药用聚丙烯瓶变更为口服液体药用聚酯瓶，等。

（3）变更非无菌固体制剂的包装材料和容器的材质和/或类型的下列情形：如，泡罩包装、瓶装、袋装等之间的变更，双铝泡罩变更为铝塑泡罩，等。

（4）变更注射剂的包装材料和容器的供应商、尺寸和/或形状。

### 2、研究验证工作

（1）说明包装材料和容器变更的原因，并详细描述变更后的包装材料和容器情况。列出变更后包装材料和容器的质量标准。

（2）变更前后包装材料和容器相关特性的对比研究，进行包材的等同性/可替代性研究。

（3）酌情进行包材相容性研究。对于密封件的变更还应开展包装密封性研究。

（4）进行包装工艺验证。对于无菌产品，必要时进行无菌/灭菌工艺验证。



(5) 对变更后 1-3 批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

(6) 对变更后一批样品进行加速及长期稳定性考察，申请时提供不少于 3 个月的稳定性研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较，变更后产品的稳定性不低于变更前。根据变更情况，酌情进行使用中稳定性研究。

### (三) 重大变更

#### 1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

(1) 变更吸入制剂、注射剂、眼用制剂的包装材料和容器的材质和/或类型。如，三层共挤输液袋变更为五层共挤输液袋，聚丙烯输液瓶变更为直立式聚丙烯输液袋，钠钙玻璃输液瓶变更为五层共挤输液袋。

(2) 变更吸入制剂定量给药装置的供应商、尺寸和/或形状。

(3) 去除对药品提供额外保护的次级包装（如，高阻隔性外袋）。

(4) 变更为全新材料、全新结构、风险度提高的新用途的包装材料和容器。

(5) 变更纳入登记管理的包装材料和容器，变更后的包装材料和容器尚未登记或登记状态为 I。

#### 2、研究验证工作

(1) 说明包装材料和容器变更的原因，并详细描述变更后的包装材料和容器情况。列出变更后包装材料和容器的质量标准。

(2) 变更前后包装材料和容器相关特性的对比研究，进行包材

的等同性/可替代性研究。

(3) 酌情进行包材相容性研究。对于密封件的变更还应开展包装密封性研究。对于定量给药装置发生变更,需根据给药装置的特点进行相应的研究,证明变更后给药剂量准确性不低于变更前。

(4) 进行包装工艺验证。对于无菌制剂,必要时进行无菌/灭菌工艺验证。

(5) 对变更后连续生产的三批样品进行检验,应符合质量标准的规定。

(6) 对变更后三批样品进行加速及长期稳定性研究,申请时提供3~6个月的稳定性研究资料,并与变更前产品的稳定性情况进行比较,变更后产品的稳定性不低于变更前。根据变更情况,酌情进行使用中稳定性研究。

## 十、变更有效期和贮藏条件

药品有效期和贮藏条件变更可能包含以下几种情况:①延长有效期;②缩短有效期;③严格贮藏条件;④放宽贮藏条件。变更可能只涉及上述某一种情况的变更,也可能涉及上述多种情况的变更。

### (一) 中等变更

#### 1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形:

##### (1) 延长药品有效期

有效期变更主要依据长期稳定性试验结果。延长药品有效期不应超过长期稳定性试验已完成的时间。

## (2) 缩短药品有效期

此类变更不包括因药品的生产或稳定性出现问题而要求缩短药品有效期。

### 2、研究验证工作

(1) 说明变更后的有效期及变更原因。

(2) 提供三批样品的长期稳定性考察数据。

## (二) 重大变更

### 1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

(1) 变更药品贮藏条件。

(2) 由于药品的生产工艺、处方、质量标准、直接接触药品的包装材料和容器等方面的变更导致的有效期变更。

### 2、研究验证工作

(1) 说明变更后的贮藏条件和/或有效期，研究说明变更的原因。

(2) 按照确定的稳定性试验方案，对三批样品进行稳定性考察，提供 3~6 个月的稳定性研究资料。

## 十一、增加规格

本指导原则涵盖的增加规格，是指片剂/胶囊剂等单剂量药品的主药在单剂量处方中的标示量、注射剂的单剂量包装中主药标示量/浓度、非无菌半固体制剂/口服溶液剂/滴眼剂等制剂的处方中药物浓度的改变。新增规格应为原研药品增加的新规格或仿制药增加目前原研药品/参比制剂已有的规格，同时不得改变药品原批准的适应症、用

法用量或者适用人群等。增加规格均属于重大变更。

增加规格应遵循方便临床用药的原则，应有合理、科学的依据。总体上，增加规格一般应在其临床使用的用法用量范围内，不得大于单次用药的最高剂量，或对成人用药来说不得小于成人单次用药的最低剂量。

对于非无菌半固体制剂/口服液体剂/滴眼剂等制剂的多剂量包装变更为单剂量包装也按增加规格申报。

研究验证工作：

- 1、说明变更的具体情况和原因。
- 2、对新增规格进行处方研究、工艺研究和/或验证，并与变更前规格进行对比。对于无菌制剂，还需进行无菌/灭菌工艺验证。
- 3、提供变更后一批样品的批生产记录。
- 4、对变更规格前后的样品进行质量对比研究，重点比较变更前后的样品的溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等，应符合相关指导原则的要求。
- 5、对变更后连续生产的三批样品进行检验，应符合质量标准的规定。
- 6、对变更后三批样品进行加速及长期稳定性考察，申请时提供3~6个月的稳定性研究资料，并与原规格产品的稳定性情况进行比较。
- 7、应参考《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》及其他相关指导原则，考虑新增规

格是否需进行生物等效性研究。

## 十二、变更生产场地

生产场地变更，包括生产地址的改变或新增，或同一生产地址内的生产场地的新建、改建、扩建。

变更生产场地，由于新生产场地生产设备、生产环境（温度和湿度）、技术人员素质等与原生产场地情况很难完全一致，会对原料药、制剂生产和质量产生一定的影响，一般需要进行比较全面的研究工作。已在同一生产地址工作一段时间，且对生产工艺具备足够经验的人员，通常可理解为具有相同的人员素质。

总体上，新旧场处方、生产工艺、批量等应保持一致，包括原/辅料、溶剂、包装材料和容器、生产的质量过程控制等。如变更场地的同时，其处方、生产工艺、批量等发生变更，则需按照本指导原则相关章节要求进行关联变更研究。

生产场地变更需要按照《药品生产监督管理办法》及《药品上市后变更管理办法（试行）》相关规定执行。生产场地变更的研究验证工作需参考下述内容。

### （一）变更原料药生产场地

1、在同一生产地址内变更非无菌原料药或无菌原料药的无菌生产步骤的生产场地，同时变更前后的生产设备、操作规程、环境条件（比如温度和湿度）、质量控制过程和人员素质等方面一致。

研究验证工作包括：

（1）说明变更的具体情况和原因，对变更后相关工序进行研究

和/或验证。

(2) 比较新旧场地生产工艺情况。对变更前后生产设备生产厂家、型号、材质、设备原理、关键技术参数进行比较，并说明变更前后生产设备与生产工艺的匹配性。

(3) 对变更后一批样品进行检验，应符合质量标准规定。

(4) 对变更后首批样品进行长期稳定性考察，并在年报中报告该批样品的长期稳定性试验数据。

2、同一生产地址内变更无菌原料药无菌生产步骤的生产场地，或者原料药的生产地址变更至另一不同生产地址。

研究验证工作包括：

(1) 说明变更的具体情况和原因，对变更后相关工序进行研究和/或验证。

对于无菌原料药，还需进行无菌/灭菌工艺验证。

(2) 比较新旧场地生产工艺情况。对变更前后生产设备生产厂家、型号、材质、设备原理、关键技术参数进行比较，并说明变更前后生产设备与生产工艺的匹配性。

(3) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(4) 对变更前后的原料药进行质量对比研究，关键理化性质和杂质谱等应保持一致，并符合相关指导原则要求。

(5) 对变更后三批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

(6) 对变更后一批样品进行加速及长期稳定性考察，申请时提供不少于3个月的稳定性研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行

行比较，变更后样品的稳定性应不低于变更前。

## （二）变更制剂生产场地

1、变更固体口服制剂的印字工序的场地，变其次级包装和外包装工序、贴签工序的场地，变更包装材料和容器的灭菌场地，在同一生产地址内变更非无菌制剂、中间体的生产和初级包装的场地（变更前后的生产设备、操作规程、环境条件（比如温度和湿度）、质量控制过程和人员素质等方面一致）。

研究验证工作包括：

（1）说明变更的具体情况和原因，对变更后相关工序进行研究和/或验证。

（2）比较新旧场地生产工艺和生产过程控制等情况。比较新旧场地生产设备情况，包括生产厂家、型号、材质、设备原理、关键技术参数等，并说明变更前后生产设备与生产工艺的匹配性。

（3）对变更后一批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

（4）对变更后首批样品进行长期稳定性考察，并在年报中报告该批样品的长期稳定性试验数据。

2、本指导原则中未另作规定的制剂、中间体的生产场地和初级包装场地的变更。

研究验证工作包括：

（1）说明变更的具体情况和原因，对变更后相关工序进行研究和/或验证。

对于无菌制剂，还需进行无菌/灭菌工艺验证。

(2) 比较新旧场地处方和生产工艺、生产过程控制等情况。比较新旧场地生产设备情况，包括生产厂家、型号、材质、设备原理、关键技术参数等，并说明变更前后生产设备与生产工艺的匹配性。

(3) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(4) 对变更前后的样品进行质量对比研究，重点证明变更前后样品的溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等应保持一致，并符合相关指导原则要求。

(5) 对变更后生产的1-3批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

(6) 对变更后 1-3 批样品进行加速和长期稳定性研究，申报时提供 3~6 个月稳定性研究数据，并与变更前药品稳定性情况进行比较。变更后样品的稳定性应不低于变更前。

## 参考文献

- 1、中华人民共和国药品管理法
- 2、药品注册管理办法
- 3、药品生产监督管理办法
- 4、药品上市后变更管理办法（试行）
- 5、已上市化学药品变更研究的技术指导原则（一）.2008年1月
- 6、已上市化学药品生产工艺变更研究技术指导原则.2017年8月
- 7、关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告（2019年第56号）.2019年7月



## 8、FDA 有关指导原则

( 1 ) SUPAC-IR: Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation (I) 11/30/1995

( 2 )SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation (I) 10/6/1997

( 3 ) SUPAC-SS: Nonsterile Semisolid Dosage Forms; Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation (I) 6/13/1997

( 4 ) Guidance for Industry. Changes to an Approved NDA or ANDA. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). April 2004

( 5 ) Guidance for Industry .CMC Postapproval Manufacturing Changes To Be Documented in Annual Reports. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). March 2014

( 6 ) Postapproval Changes to Drug Substances . Guidance for

Industry . U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration , Center for Drug Evaluation and Research (CDER) .Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) .Center for Veterinary Medicine (CVM) .September 2018

( 7 ) SUPACIR Questions and Answers about SUPACIR Guidance. U.S. Food and Drug Administration . February , 1997

#### 9、 EMEA 有关指导原则

( 1 ) Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures.EUROPEAN COMMISSION. (2013/C 223/01). 2.8.2013

( 2 ) Questions and answers on post approval change management protocols. EMA/CHMP/CVMP/QWP/586330/2010, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). March, 2012

#### 10、 ICH 有关指导原则

( 1 ) ICH Q12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management.

( 2 ) ICH M9: Biopharmaceutics Classification System-based

Biowaivers.

著者

《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则》课题调研组