

已上市化学药品生产工艺变更研究 技术指导原则

目 录

一、概述	4
二、已上市化学药品生产工艺变更研究工作的基本原则	5
(一) 持有人是生产工艺变更研究和研究结果自我评估的主体	5
(二) 全面、综合评估生产工艺变更对药品安全性、有效性和质量可控性的影响	6
(三) 研究用样品的选择原则	8
(四) 关联变更的研究原则	8
三、变更原料药生产工艺	9
(一) 总体考虑	9
(二) 变更分类	12
四、变更药品制剂生产工艺	15
(一) 总体考虑	16
(二) 处方变更分类	17
(三) 工艺变更分类	25
原料药:	29
(一) 品种概述	29
(二) 立题合理性	29
(三) 变更内容及变更理由	30
(四) 变更研究	31
口服固体制剂:	38
(一) 品种概述	38

(二) 立题合理性	38
(三) 变更内容及变更理由	38
(四) 变更研究	39
注射剂:	46
(一) 品种概述	46
(二) 立题合理性	47
(三) 变更内容及变更理由	47
(四) 变更研究	48

一、概述

本指导原则主要用于指导药品批准文号持有人(药品生产企业/药品上市许可持有人,以下简称持有人)开展已上市化学药品的生产工艺变更研究。生产工艺变更研究是针对拟进行的生产工艺变化所开展的研究验证工作。这些变化可能影响药品的安全性、有效性和质量可控性。

本指导原则涵盖的变更及变更研究主要包括化学原料药生产工艺变更和化学药品制剂生产工艺变更。对于按化学药品管理的发酵类产品、胰岛素类产品等品种,持有人可根据实际情况,参考本指导原则或生物制品指导原则开展变更研究。

本指导原则在 2008 年版变更指导原则的基础上,对生产工艺变更部分进行了细化,主要阐述生产工艺变更时应进行的相关研究验证工作。本指导原则中所列举的数据范围均仅具参考价值,持有人可结合产品具体情况,参考本指导原则的相关技术要求,开展变更研究验证工作。

为便于把握变更可能对产品安全性、有效性和质量可控性产生的影响,本指导原则对所述及的变更划分为三类:Ⅰ类变更属于微小变更,对产品安全性、有效性和质量可控性基本不产生影响;Ⅱ类变更属于中等变更,需要通过相应的研究工作证明变更对产品安全性、有效性和质量可控性不产生影响;Ⅲ类变更属于重大变更,需要通过系列的研究工作证明变更对产品安全性、有效性和质量可控性没有产生负面影响。变更类别划分考虑了目前药品注册管理对补充申请的有关规定,并参考了国外的有关技术要求,目的是为了帮助持有人有针对性地开展变更研究。

本指导原则所指变更是针对已上市化学药品提出的。因此，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。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。

本指导原则中提及的各项研究工作的具体要求可参见已颁布的相关化学药物研究技术指导原则，或其他相关技术指导原则。如果通过其他科学的研究工作所得到的结论亦能证明变更对药品的安全性、有效性和质量可控性不产生负面影响，在有充分依据的基础上，可以不必完全按照本指导原则的要求进行变更研究。

二、已上市化学药品生产工艺变更研究工作的基本原则

本指导原则所指变更均为产品获准上市后，针对其产品所进行的生产工艺变更研究。研究工作一般遵循以下原则：

（一）持有人是生产工艺变更研究和研究结果自我评估的主体

持有人基于生产等方面的需要对生产工艺进行变更并开展相应的研究工作。持有人应对其产品的研发和生产、产品的性质等有着全面和准确的了解，当考虑对产品生产工艺进行变更时，持有人应当清楚变更的原因、变更的程度及对产品的影响。变更研究工作的主体是持有人。

持有人在对生产工艺变更前后产品质量、稳定性、生物学等方面进行全面研究的基础上，还需注意对研究结果进行全面的分析，评价变更对产品质量的影响，原料药和制剂是否符合中国药典/国际主流药典以及相关技术指导原则，制剂与参比样品质量是否一致、临床是否等效。需特别注意加强对研究结果的自我评估。

（二）全面、综合评估生产工艺变更对药品安全性、有效性和质量可控性的影响

药品研制和生产各环节是紧密关联的，生产工艺某一方面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。当体外研究结果尚无法准确判定变更对产品的影响时，需进一步深入研究、综合评估生产工艺变更对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。这也是变更研究工作的出发点。

研究工作一般应从以下方面考虑：

1. 评估生产工艺变更对药品的影响

产品生产工艺计划进行变更后，需通过一定的研究工作考察和评估变更对产品安全性、有效性和质量可控性的影响，通常可包括对产品化学、物理学、微生物学、生物学、生物等效性、稳定性等方面任何改变进行的评估。研究工作宜根据生产工艺变更的具体情况和变更的类别、原料药及/或制剂的性质，及变更对产品影响程度等综合考虑确定。例如，对于生产工艺变更前后产品杂质变化的考察，宜首先选择或建立合理的分析方法，对变更前后杂质状况（杂质种类和杂质量）进行比较性分析。如果变更后产生了新的杂质，或已有杂质水平超出原有的限度时则需根据已发布的《化学药物杂质研究的技术指导原则》附件 1 或 2 来判断该杂质的含量是否合理，如不合理，需提供充分的安全性以及杂质限度依据，可参照决策树来考虑下一步的研究工作，包括需要考虑进行相应的毒理学研究工作。除本指导原则中各类变更项下建议进行的研究工作外，还需结合变更的特点及具体变更情况，选择其他重要项目进行研究。如片剂某些生产工艺变更，除进行

溶出/释放行为比较外，还需要考察其他重要的物理参数是否发生改变。

2. 评估生产工艺变更后产品与参比样品的等同性或等效性
生产工艺变更后产品应与参比样品保持质量等同，临床等效。

在对上述产品化学、物理学、微生物学、生物学、生物等效性和/或稳定性方面进行研究验证工作的基础上，应进行全面的分析，评估生产工艺变更对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。一般可通过对生产工艺变更前后考察结果进行比较和分析，并与参比样品进行比较研究，判定变更后与变更前产品/参比样品结果是否是等同的。这些比较研究可以包括溶出度、释放度等项目的比较，也可包括对药品稳定性等某一方面性质的全面比较分析。变更前后产品质量比较研究(如溶出度、释放度比较实验)一般采用变更前3批生产规模样品和变更后1—3批样品进行。重大变更通常采用变更后3批样品进行对比研究，微小变更可采用变更后1批样品进行研究。

根据生产工艺变更的级别，评估是否需要稳定性考察及稳定性考察方案，变更后样品稳定性试验一般采用1—3批样品进行3—6个月加速实验和长期留样考察，并与变更前3批生产规模样品稳定性数据进行比较。重大变更一般采用3批样品进行稳定性试验，微小变更可采用1批样品进行试验。稳定性试验产品具体批次和考察时间需根据生产工艺变更对产品品质的影响程度、产品的稳定性情况等因素综合确定，对于重大变更，或试验结果提示产品稳定性差的，建议选择较多的样品批次并延长考察时间。对于注射剂的变更，稳定性试验用样品批次和考察时间

还需符合相关技术要求。

某些情况下，产品生产工艺变更前后并不能保持等同或等效，即变更对产品安全性、有效性和质量可控性产生一定影响。如果仍希望实施这种变更，则需要通过药学、生物学等系列研究工作，证明实施这种变更不会对产品质量产生负面影响。例如，研究发现某生产工艺变更引发新的降解产物，但进一步研究结果证实，该降解产物并不会引发安全性方面的担忧，这种变更仍可以实施。

（三）研究用样品的选择原则

已上市化学药品变更发生在产品获准上市后的生产阶段，研究验证应采用在实际商业化生产线上生产的样品。

原料药可与变更前产品进行质量对比研究，但应考虑对关联制剂的质量影响，及时将变更情况通知制剂生产企业。

（四）关联变更的研究原则

生产工艺某一项变更往往不是独立发生的。例如，生产地点变更可能同时伴随生产设备及生产工艺的变更，处方中已有药用要求的辅料变更可能伴随或引发药品质量标准变更，或同时伴随药品包装材料的变更等。本指导原则将一项变更伴随或引发的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。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不同类别，需注意按照不同类别变更相应技术要求分别开展研究工作，但研究工作总体上应按照技术要求较高的变更类别进行。例如某药物普通片处方中辅料种类变更属于本指导原则重大变更的范

畴；在处方中辅料变更的同时，药品质量标准中鉴别项增加 HPLC 检查，属于药品注册标准微小变更的范畴。对于上述关联变更，需分别按照辅料重大变更及注册标准微小变更的要求，开展相应的研究工作。总体上，由于辅料重大变更对药品安全性、有效性和质量可控性均可能产生较显著的影响，可能需要考虑进行有关生物学研究工作。

三、变更原料药生产工艺

本指导原则变更原料药生产工艺系指化学合成的原料药生产工艺的变更，一般包括变更生产路线（如缩短、延长或调整生产路线等）、变更生产条件（如搅拌方式、干燥方式等工艺原理变更，投料量、反应温度、反应时间、搅拌速度、搅拌时间等工艺参数变更）、变更物料控制/过程控制（如变更试剂、起始原料来源、制备工艺、质量控制等）及其他可能的变更。生产工艺变更可能只涉及上述某一种情况的变更，也可能涉及多种情况如批量、设备的变更，此种情况下，需要基于风险评估的结果，根据对生产工艺、产品质量的影响程度，考虑各自进行相应的评估或研究工作。

总之，变更原料药生产工艺不应对药物安全性、有效性和质量可控性产生负面影响。

（一）总体考虑

原料药生产工艺发生变更后，首先需全面分析工艺变更对药物结构、质量及稳定性等方面的影响。变更原料药生产工艺可能会引起杂质种类及含量的变化，也可能引起原料药物物理性质的改变，进而对药品质量产生不良影响。一般认为，越接近合成路线

最后一步反应（不包括成盐或精制，最后一步反应仅限于形成共价键的反应，该步反应形成的中间体为最终中间体）的变更，越可能影响原料药质量。

研究工作宜重点考察变更前后原料药质量是否一致。变更前后质量比较研究主要考察两方面内容，一是杂质状况（杂质种类、含量），二是原料药物理性质。但特殊情况下其他因素也比较重要，需要注意进行比较研究。例如，当原料药为具有生物活性的立体异构体或类似物的混合物时，需注意考察异构体或类似物的比例在变更后是否仍符合质量标准。如标准中无规定，应在原工艺生产的多批产品测定范围内。某些情况下需注意考察原料药的结构及稳定性有无改变。此外，原料药生产工艺微小变更如重金属水平增加等，可能对某些制剂的稳定性产生影响，研究中可能还需关注相应制剂的稳定性情况。

1. 杂质状况

研究工作主要是评估原有杂质是否有变化，是否有新杂质产生。同时，还需根据工艺变更的具体情况对溶剂残留量及无机杂质等进行检查。

生产工艺变更后确定从哪步反应开始考察杂质的变化状况，以及建立适宜的杂质检测方法，对杂质状况研究非常重要。

最理想的情况是生产工艺某步反应发生变更后，分离该步反应的中间体，并对杂质状况进行检查。如结果显示杂质状况等同，则认为原料药杂质水平未受该项变更的影响。如结果显示杂质状况不一致，则需对后续各步反应中间体杂质状况进行考察。但是，一般这种理想情况因种种原因很难实施。例如，没有理想的中间

体杂质检测方法，没有原工艺中间体的杂质数据可供比较，或很难分离出中间体进行考察等。此时，也可采用对原料药杂质水平进行检查的研究方法，证明杂质状况的一致性。因此，工艺变更前后杂质状况是否一致，可以通过对变更后某一中间体或原料药本身的杂质状况的比较研究两种方法中的任一种来证明，但对无法分离的多步反应中间体混合产物，是无法通过中间体的杂质状况研究来证明工艺变更前后杂质水平一致性的。

采用的杂质检查方法应对原有杂质和新产生的杂质均可以进行有效的分离和检测。对于新建立的杂质检查方法，需进行翔实的方法学研究，变更前后杂质水平需采用统一的方法进行比较。当结果符合以下条件时，则可认为工艺变更前后杂质状况一致：①变更后原料药中新未知杂质未高于《化学药物杂质研究的技术指导原则》及国际通行指导原则如 ICH Q3 规定的鉴定限度，遗传毒性杂质符合 ICH M7 要求；②已知杂质及杂质总量均在标准限度范围，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》或国际通行指导原则的有关规定；④新的无机杂质符合《化学药物杂质研究的技术指导原则》或国际通行指导原则的有关要求。

2. 物理性质

一般而言，多数合成工艺中均涉及到将原料药粗品溶解到合适的溶剂中，再通过结晶或沉淀来分离纯化，通常这一步操作与原料药的物理性质密切相关。最后一步反应中间体以前的工艺变更一般不影响原料药的物理性质，但在特殊情况下，如工艺变更

引起粗品溶液中已知杂质水平显著升高或产生新杂质，也可能影响原料药的晶型等物理性质。故当原料药的物理性质直接影响制剂性能时，如果最后一步反应中间体以前的工艺变更前后杂质状况不同，还需研究变更前后原料药的物理性质是否等同。

可能影响制剂性能的原料物物理性质主要是粒度及晶型，这里的晶型包含水合物、溶剂化物及无定形物。个别情况下，其他物理性质如堆密度等可能也是需要考虑的研究内容。当结果显示晶型及粒度等符合质量标准要求，或标准中无规定，检测结果在原工艺生产的多批产品测定范围内，则可认为变更前后原料物物理性质等同。

如果研究结果证明变更前后该步反应产物（或原料药）的杂质状况及原料物物理性质均等同，则说明变更前后原料药质量保持一致。如果研究结果显示变更前后原料药质量不完全一致，工艺变更对药品质量产生一定影响的，应视情况从安全性及有效性两个方面进行更加深入和全面的研究。例如，杂质个数或杂质含量超出原标准限度规定，或出现新杂质等，需根据已发布的《化学药物杂质研究的技术指导原则》或国际通行指导原则对杂质进行研究。

（二）变更分类

1. 变更生产路线

（1）中等变更

在原批准工艺路线基础上延长工艺路线，将原起始物料作为中间体（中间体与原起始物料制备工艺、质量一致）。

（2）重大变更：

包括但不限于以下变更内容：

1) 合成路线发生变化。变更某一步或几步反应，甚至整个合成路线等，将原合成路线中的某中间体作为起始原料等。

2) 改变制备方式，如将合成工艺改为发酵工艺，反之亦同。

2. 变更生产条件

(1) 微小变更：

在已经获得批准的，并经验证可控制产品质量的工艺参数范围内的变更（如搅拌时间和搅拌速度）。应同时满足下列条件：合成路线和中间体保持不变，成品和中间体质量标准不变或提高，对杂质谱和杂质含量不产生不良影响；不使用新试剂、新催化剂或新溶剂。

(2) 重大变更：

包括但不限于以下变更内容：

1) 显著影响原料药质量的工艺（如关键步骤、关键工艺参数）变更。

2) 变更无菌原料药的无菌/灭菌生产工艺。

3) 改变最后一步反应及后续工序（包括成盐、精制）生产条件，并可能影响产品质量的变更。

总体上，此类变更不应引起原料药质量的降低。如果研究结果显示，变更后原料药质量降低，如杂质增加等，需提供充分的依据，证明此种变化不会影响产品的安全性，并提供此种工艺变更的必要性依据。另外，还要对变更前后原料药的稳定性进行全面的对比研究。

3. 变更物料控制/过程控制

(1) 微小变更：

前提条件：生产路线及生产条件不发生变更。

1) 起始原料来源发生变更，但其制备工艺和质量标准未发生变化。

2) 变更原料药合成工艺中所用溶剂、试剂的来源，不变更其质量。

3) 变更起始原料、溶剂、试剂、中间体的质量标准，变更前后所涉及中间体或原料药的杂质状况是改善或相当的。如增加起始原料、溶剂、试剂、中间体的质控项目，或收严限度，或采用新分析方法替代现有方法，新方法在专属性、灵敏度等方面有改进和提高。

(2) 中等变更：

前提条件：生产路线及生产条件不发生变更，变更发生在除最后一步反应以外的其他工艺步骤，不应导致原料药、相应中间体质量的降低。

1) 变更起始原料、溶剂、试剂、中间体的质量标准，变更前后所涉及中间体或原料药的杂质状况是等同的。

这种变更包括减少起始原料、溶剂、试剂、中间体的质控项目，或放宽限度，或采用新分析方法替代现有方法，但新方法在专属性、灵敏度等方面并未得到改进和提高。例如，这种变更可能是删除一项不再需要或多余的检查，如因改变起始原料供货商，某一杂质已不存在的情况下，申请删除该杂质的检查；某溶剂含量已采用色谱方法进行检查，申请删除沸点检查等。这类变更形式上减少了起始原料、溶剂、试剂、中间体的质控项目，但变更

后原料药的质量不得降低，即变更应不会对所涉及中间体（或原料药）质量产生负面影响，变更前后所涉及中间体或原料药的杂质状况应是等同的，这是变更需满足的前提条件。例如，拟将起始原料含量限度由 98%—102% 修改为 90%—102%，需对使用接近含量下限（90%）的起始原料制备的中间体或原料药进行考察，证明变更前后质量的等同性。如果发现变更前后原料药的质量不等同，这种变更已不属于中等变更的范畴，需要按照重大变更的要求进行更全面的研究。除有充分的理由，一般不鼓励进行此种变更。

2) 因安全性或质量问题，增加或替换过程控制。

(3) 重大变更：

包括但不限于以下变更内容：

1) 最后一步反应放宽物料的控制或过程控制可能影响产品质量的变更。例如粗品和精制用试剂（如溶剂、有机盐、无机盐等）的控制标准放宽或控制项目的减少应属于重大变更。除此之外标准的收紧、控制项目的增加或检测方法的优化，可结合具体情况归属于中等变更或微小变更。

2) 起始原料制备工艺发生变更，且有可能改变杂质谱或杂质含量。

3) 对成品质量有重大影响的过程控制措施的放宽或取消。

4) 对成品质量有重大影响的起始物料质量标准放宽。

四、变更药品制剂生产工艺

化学药品生产工艺变更主要包括变更辅料（生产商、型号、级别、用量、种类等）、变更生产设备、变更制备工艺（工艺原

理变更如干法制粒和湿法制粒的互变，工艺条件变更如干燥温度、压片硬度等）、变更制剂生产过程质量控制方法及其限度（中间体质量标准变更、过程检验项目变更）等。

（一）总体考虑

制剂处方发生变更后，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变更的具体情况，②变更对药品的影响程度，③制剂的特性等。研究工作中重点关注以下方面：第一，辅料的性质。变更涉及的辅料是否为影响药物溶出行为、释放行为，或影响制剂体内药物吸收速度和程度的“关键性”辅料。辅料有时会影响药物的吸收速度与程度。以口服制剂为例，大剂量使用某些辅料，如聚山梨酯 80 等表面活性剂和甘露醇、山梨醇等甜味剂可能会引起生物利用度的改变。而对于缓释/控释制剂，缓释材料种类或用量变更对药物释放行为有较显著的影响。对渗透泵等制剂而言，调节药物释放的物质的种类及用量改变对药物释放速度的影响是很大的，多数情况下可能影响其体内生物利用度。对于经皮给药制剂，渗透促进剂种类或用量改变可能对药物皮肤渗透量有较显著的影响，可能影响产品疗效。因此，如果变更涉及上述“关键性”辅料，需考虑进行全面的研究工作，全面考察变更后产品与参比样品安全性、有效性和质量可控性方面的一致性。第二，制剂的特性。对于不同特性制剂，处方中已有药用要求的辅料变更可能对质量、疗效和安全性造成的影响是不同的。以口服固体制剂为例，缓释/控释等特殊释放制剂药物需要按照临床治疗需要在较长的时间内缓慢释放，生产和质控难度大，这些制

剂处方中辅料变更对产品的影响可能较普通制剂大，需考虑进行全面的研究工作。

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变更对药品的影响程度，②制剂生产工艺的复杂难易等。研究工作中宜重点关注生产工艺变更是否涉及制剂生产的关键环节或重要参数，因为这些关键生产环节或操作参数对保证药品质量非常重要。以乳剂生产过程为例，乳化环节是控制乳粒大小的重要过程，原料药的加入次序也会对产品质量产生重要影响，与其他生产环节的变更相比，涉及这些过程的变更可能对药品质量产生较显著的影响。对于物理化学性质稳定的真溶液，生产过程中原辅料加入次序对药品质量基本不会产生影响；而对于稳定性不佳需要添加稳定剂等、或者药物稳定性受 pH 值影响很大的真溶液，原辅料的加入次序会对质量产生显著影响。无菌产品生产工艺变更不应降低产品的无菌保证水平。

（二）处方变更分类

1. 辅料生产商、型号或级别变更：

制剂处方中已有药用要求的辅料变更一般包括变更辅料来源、型号或级别，变更辅料用量，变更辅料种类。处方中辅料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。处方中变更，需使用符合药用要求的辅料，并避免使用可能涉及 BSE（bovine spongiform encephalopathy，牛海绵状脑病）问题的动物来源的辅料。

（1）微小变更：

前提条件：改变对产品质量和性能不产生任何影响。

辅料供应商变更，辅料的型号、级别以及质量标准仍相同。如果上述改变可引起药物溶出或释放行为发生显著变化，建议按照中等或重大变更进行研究验证。

非固体制剂：结构主要为单一化学实体（纯度 $\geq 95\%$ ）的赋形剂供应商的变更，或者其他辅料供应商的变更。

（2）中等变更：

前提条件：变更前后药物溶出/释放行为保持一致，或与体内吸收和疗效有关的重要理化性质和指标保持一致。除产品外形外，变更后药品质量标准没有改变或更加严格。辅料的功能特性一致。

这种变更指辅料种类、辅料的功能和特性没有改变，但辅料的来源（植物源性、动物源性等）、型号或级别发生改变。例如，用植物源性或合成辅料替代动物源性辅料，如用植物源性硬脂酸镁替代动物源性硬脂酸镁；包括用玉米淀粉替代小麦淀粉；也包括用一种型号辅料替代另一种型号的相同辅料，如用微晶纤维素 PH200 替代微晶纤维素 PH101。但对于改性淀粉如预胶化淀粉、羧甲基淀粉钠等，由于其特性及功能与小麦淀粉有显著不同，它们与小麦淀粉之间的替代不属于此类范畴。

此类变更一般认为对药物质量不会产生显著影响。但是，如果辅料型号或级别改变引起药物溶出或释放行为发生显著变化，可能影响药物在体内的吸收，此时建议按照重大变更进行研究验证。

（3）重大变更：不包含在以上变更情况，对药品质量可能产生较显著影响的变更均属于重大变更。

2. 辅料种类变更

(1) 中等变更：

前提条件：变更前后药物溶出/释放行为保持一致，或与体内吸收和疗效有关的重要理化性质和指标保持一致，变更后药品质量标准没有改变或更加严格。

着色剂、芳香剂、矫味剂变更：变更包括增加着色剂；增加或删除芳香剂、矫味剂，但着色剂、芳香剂、矫味剂在处方中的比例不多于 2% (w/w) 或 2% (w/v)。

固体制剂增加水溶性薄膜包衣材料或增加制剂外观抛光材料等。

(2) 重大变更：

对于辅料种类的变更，如果不包含在以上变更情况，对药品质量可能产生较显著影响的，涉及增加或减少辅料种类的变更被归入重大变更。

此类变更一般认为对药品质量可能产生较显著的影响。制粒溶剂的变更（例如将乙醇改为水），即使在药品生产过程中可能会将其去除，也会从质和量上改变药品的组成，属于重大变更。

3. 辅料用量变更

(1) 微小变更：

前提条件：改变对产品质量和性能不产生任何影响。变更前后药物溶出/释放行为保持一致，或与体内吸收和疗效有关的重要理化性质和指标保持一致。除产品外形外，变更后药品质量标准没有改变或更加严格。

1) 普通口服固体制剂

辅料用量变更，以其在处方中的百分比（w/w）表示，应小于或等于下表中的百分比范围（本文所述辅料用量范围均为参考值，持有人应结合具体品种情况进行评估和研究）：

辅料		辅料占整个制剂重量的百分比（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
薄膜衣		±1

该百分比是假设产品中的原料药按标示量/效价的 100% 投料，所有辅料的变更累计应不大于 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，那么乳糖和微晶纤维素变更的绝对总量不应超过 5%（例如乳糖增加 2.5% 同时微晶纤维素减少 2.5%）

2) 口服缓释制剂

非调释作用的辅料种类及组成变更：

处方中非释药控制性辅料用量的改变，按重量百分比计算，应小于或等于以下的范围：

非释药控制性辅料	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	硬脂酸钙或镁	±0.25
	其他	±1
助流剂	滑石粉	±1
	其他	±0.1
薄膜衣		±1

其中主药按标示量 100% 投料, 辅料改变总和应不大于 5%, 产品总重量应符合原产品质量要求。

起释药控制性辅料种类及组成变更:

释药控制性辅料的变化量, 按重量百分比 (w/w) 计算, 不超过原产品处方中所有释药控制性辅料的 5%。

其中, 主药按标示量 100% 投料。释药控制性辅料的所有变化总和应不大于原产品处方释药控制性辅料总和的 5%。产品总重量仍应符合原产品质量要求。

例如: 对于一个处方由活性成分 A、乙基纤维素和增塑剂组成的制剂, 如果要求其变更符合微小变更的规定, 那么乙基纤维素和增塑剂的变化量绝对值的总和就不应超过最初批准处方中释药控制性辅料用量总和的 5%, 如乙基纤维素增加 2.5%, 增塑剂增加 2.5%。

3) 非固体制剂

已批准的任何辅料量达到自身处方量 5% 的变更。所有辅料变更的总体作用不应超过 5%。组份的变更应基于已获批准的基

础上，而不是基于之前的微小变更。变更量已批准防腐剂量的10%或少于10%。

(2) 中等变更：

前提条件：变更前后药物溶出/释放行为保持一致，或与体内吸收和疗效有关的重要理化性质和指标保持一致。除产品外形外，变更后药品质量标准没有改变或更加严格。

下述辅料用量变更均按原处方单剂量理论重量计算，药物含量按标示量的100%计算。如片剂按原理论片重计，颗粒剂按原每袋理论重量计，软膏剂按原每支理论重量计，溶液剂按原每瓶理论重量计。当处方中辅料变更种类多于一种时，处方中辅料变更幅度总和以每种辅料变更量的绝对值累加计算，无论辅料用量是增加还是减少。例如，某药品处方由原料药A、乳糖、淀粉、硬脂酸镁组成，当乳糖量增加2.5%和淀粉量减少2.5%，或乳糖量和淀粉量同时增加2.5%，处方中乳糖和淀粉变更总量实际为原处方单剂量理论重量的5%。

具体变更情况及前提条件：

1) 普通固体制剂

①崩解剂用量变更，以原处方单剂量理论重量计算，一般淀粉允许变更幅度为 $\pm 6\%$ (w/w)，其他为 $\pm 2\%$ (w/w)，无论其在制剂中是否同时具有其他功能，如一种崩解剂同时还可能是黏合剂。例如：当微晶纤维素增长5%时，片剂的重量增加，如果新的重量仍在批准的最初申报的范围内，则它属于微小变更。否则，属于中等或重大变更。

②包衣液用量变更，以原处方单剂量理论重量计算，一般允

许变更幅度为 $\pm 2\%$ (w/w)，但包衣液组成不能变化。

③润滑剂用量变更，以原处方单剂量理论重量计算，一般硬脂酸镁、硬脂酸钙允许变更幅度为 $\pm 0.5\%$ (w/w)，其他为 $\pm 2\%$ (w/w)。

④助流剂用量变更，以原处方单剂量理论重量计算，一般滑石粉允许变更幅度为 $\pm 2\%$ (w/w)，其他为 $\pm 0.2\%$ (w/w)。

⑤片剂填充剂用量变更，以原处方单剂量理论重量计算，一般允许变更幅度为 $\pm 10\%$ (w/w)。对于治疗窗窄的药物，或低溶解性及低通透性药物，填充剂用量变更一般允许调整幅度为 $\pm 5\%$ (w/w)。

⑥制粒溶液体积发生变更，但其中固体物质总量没有改变，只调整了溶剂用量，如 1%PVP 溶液体积 10L，可变为 0.8%PVP 溶液体积 12.5L；或制粒溶液组成不变，用量允许变更幅度为 $\pm 10\%$ (w/w)。

上述处方中辅料变更种类多于一种时，处方中辅料变更幅度总和一般在 10% 以内。

2) 口服缓释/控释制剂、肠溶制剂

对于此类制剂，需要结合制剂药物释放机制和生产工艺等因素进行综合分析，确定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。以膜控型缓释片为例，缓释包衣材料乙基纤维素、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，具体为：

2.1 非释药控制性辅料用量变更。

以原处方单剂量理论重量计算，一般允许变更幅度为 $\pm 10\%$ (w/w)，产品总重量应符合原产品质量要求。

2.2 释药控制性辅料用量变更，以原处方中单剂量释药控制性辅料总量计算，一般允许变更幅度为 $\pm 10\%$ (w/w)。对于治疗窗窄的药物，释药控制性辅料用量变更一般允许调整幅度为 $\pm 5\%$ (w/w)。以上述膜控性缓释片为例，乙基纤维素用量变更应以变更前处方乙基纤维素、增塑剂、致孔剂三者理论用量之和计算，而非按原理论片重计算。

3) 半固体制剂

半固体制剂包括凝胶剂、乳膏剂、软膏剂等非无菌局部用药制剂

①删除或降低矫味剂、香精等用量。

②辅料用量变更以原处方单剂量理论重量计算，一般允许变更幅度为 $\pm 10\%$ (w/w)，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。半固体制剂防腐剂用量变更量超过 10%，最多 20%。

4) 非无菌液体制剂

非无菌液体制剂包括口服溶液剂等。

①删除或降低矫味剂、香精等用量。

②处方中增粘剂用量变更，以原处方单剂量理论重量计算，一般允许变更幅度为 $\pm 10\%$ (w/w)。如其他辅料用量发生变更，这些辅料应不属于可能影响药物体内吸收的（如聚山梨酯 80、甘露醇、山梨醇等），其用量变更幅度可参照增粘剂的用量变更。但由于处方改变而导致稀释剂（如水）的用量变更幅度允许超出此范畴。

对于混悬型口服液体制剂，还需注意辅料变更不引起药物粒度分布及晶型的改变。

(3) 重大变更：

此类变更一般认为对药品质量可能产生较显著的影响。

缓释控释制剂中非释药控制性辅料用量变化幅度大于 10%；释药控释性辅料用量变化幅度大于中等级别变更的改变（如超过原产品处方中所有释药控制性辅料的 10%，产品总重量仍符合或略超出原产品质量要求）；对于治疗窗窄的药物，释药控制性辅料用量变化幅度大于 5%，或释药控释性辅料种类发生变化。

普通片剂处方中辅料种类、用量发生重大变化，例如微晶纤维素增加 5% 时，片剂的重量增加。如果新的目标重量不在批准的最初申报的范围内，属于中等或重大变更，其他辅料的变更情况可参考前面几个表格。

半固体制剂添加了新的渗透促进剂；半固体制剂防腐剂用量变更超过 20%（包括删除）或使用不同的防腐剂。

制备混悬型半固体制剂原料药的晶型发生改变。

注射剂辅料种类或用量发生变更等。

定量吸入气雾剂和吸入粉雾剂的处方变化也属于重大变更。

以上变更需要进行全面的研究和验证工作。

(三) 工艺变更分类

1. 变更生产设备

(1) 微小变更：

1) 将运送物料的非自动化或非机械化的设备改为自动化或机械化的设备；

2) 设计和工作原理的相同, 但容量相同或不同的设备的变更, 前提是批量在申报/验证范围内。

(2) 中等变更:

无菌制剂生产中采用相同设计及操作原理的设备替代另一种设备; 非无菌制剂生产中采用设计原理不同的设备替代另一种设备; 改变半固体制剂生产中混合设备类型, 由高速剪切机变更为低速剪切机, 或相反变更。如涉及无菌产品时, 变更生产设备不应降低产品的无菌保证水平。

(3) 重大变更:

不包含在以上两种变更之内, 对药品质量可能产生较显著的影响的生产设备变更。例如将湿法制粒设备改变为干法制粒设备, 或相反变更; 将烘箱干燥设备变为流化床干燥设备或相反变更; 无菌过滤中滤器孔径、材质变更; 延长总冻干时间的冻干设备的替换或增加等。

2. 变更制剂生产过程

(1) 微小变更:

1) 前提条件

增加新的生产过程质量控制方法或制订更严格的质控限度, 以更好地控制药品生产和保证药品质量。

对于此类变更, 制剂生产工艺及原有生产过程质量控制方法没有改变。除药品外形外, 变更后药品质量标准没有改变或更加严格。药物溶出或释放行为没有改变。如果因为制剂生产过程中出现意外事件或发现药品存在稳定性问题而进行的上述变更, 不属于此类变更的范围。

2) 在申报/验证范围内变更工艺参数, 如混合时间和运行速度。

3) 片剂、胶囊、栓剂或阴道栓印记变更。这种变更包括在片剂、胶囊、栓剂或阴道栓表面增加、删除或修改印字、标记等。

4) 普通或肠溶片剂、胶囊、栓剂或阴道栓的形状、尺寸变更。对于这种变更, 制剂处方(辅料组成及用量)和制备工艺没有改变, 仅是外形(形状、尺寸)发生改变, 如由圆形片变为异形片(菱形)等。由于缓释控释制剂形状或尺寸的变化可能会对药物释放行为产生影响, 不属于微小变更的范围。

5) 筛网材质、目数相同, 仅改变筛子大小, 不改变所筛的物料的颗粒大小分布。

6) 半固体制剂: 在已批准的申请范围内的混合速率、混合时间、操作速度和持续时间的变更, 包括将组份(活性成份除外)加入到油相或水相顺序变更。

(2) 中等变更:

1) 前提条件

此类变更不应引起制剂生产工艺的根本性改变。对于无菌产品, 生产工艺变更无菌保证水平不得降低。不引起产品与体内吸收和疗效有关的重要理化性质和指标的改变。变更前后药物溶出/释放行为保持一致, 或与体内吸收和疗效有关的重要理化性质和指标保持一致。除药品外形外, 变更后药品质量标准没有改变或更加严格。

2) 超出申报/验证范围的工艺变更, 如混合时间和运行速度。例如: 普通口服固体制剂、缓释控释制剂物料混合过程的混合时

间及混合速度等变更，半固体制剂混合过程中的混合速度、混合时间、冷却速度等生产过程的变更，半固体制剂水相与油相混合过程的变更。

3) 缓释或控释片剂、胶囊、栓剂或阴道栓形状、尺寸变更。这种变更包括片剂、胶囊、栓剂或阴道栓形状变化，如圆形片变为异形片（菱形等）等，但制剂处方没有改变。对于缓释制剂/控释制剂，制剂形状与药物释放行为有一定关系，因此，外形变化在某些时候对药物释放行为可能是有影响的，需注意对变更前后药物释放行为进行较为充分的比较研究。

4) 混悬液药品原料药粒径分布的变更。

5) 对于无菌制剂，包括：①对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；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，但滤过材料和孔径不变）；③从单一过滤器改为两个无菌级过滤器串联，或原液/药液重复过滤的过滤工艺变更等。

（3）重大变更：

此类变更一般认为对药品质量可能产生较显著的影响。

1) 制剂生产过程或生产工艺发生重大变化的，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（如形状变化、加入或取消刻字等）的，可能影响制剂（如吸入剂、喷雾剂）体内吸收的，或影响制剂其他特性（如药物粒度）的。

3) 制粒溶剂的变更（例如将乙醇改为水），即使在药品生产

过程中可能会将其去除，也会从质和量上改变药品的组成，这一变更可能对配方的质量和性能有显著影响，属于重大变更。

4) 无菌生产过程变更可能影响药品无菌保证水平的，包括：

- 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 用不同操作原理的灭菌柜替代原灭菌柜。
- ③ 变更灭菌柜的药品装载量和装载方式，且超出原验证的范畴的。
- ④ 无菌生产工艺中使用的过滤器材料或孔径的变更。
- ⑤ 使用不同容量的冻干设备替代原冻干设备，或增加不同容量的冻干设备，新的冻干设备与原冻干设备的操作参数和总的生产时间有改变。
- ⑥ 无菌工艺步骤的增加、减少或替代。

五、变更研究及信息要求

原料药：

（一）品种概述

1. 同品种上市背景信息：包括品种国内外上市情况、国家标准和国内外药典收载情况。

2. 申报品种获准上市的信息，包括批准文号、批准时间、执行标准、有效期，以及最近一次再注册的批准信息等内容。

3. 简述变更事项

简述变更事项。若非首次申报且未被批准，应简述未获批准的原因。

如在工艺变更的同时有关联变更，应说明关联变更的情况。

（二）立题合理性

根据同品种上市背景信息及本品种最新的研究进展,对该化合物的立题合理性进行自我评价。

范例:该原料药已在国内外上市多年,并已收载入欧美主流国家药典,安全有效性明确。

(三) 变更内容及变更理由

1. 变更内容和变更原因

(1) 以文字描述及反应方程式形式给出变更前生产工艺和变更后生产过程。

变更前的合成路线及工艺描述如下:

变更后的合成路线及工艺描述如下:

范例:变更前的生产工艺:以***为起始原料,经以下反应生成***:***与氰化钠和草酸发生加成反应得到***,再在浓硫酸条件下水解生成***,再与戊酰氯发生缩合反应同时环合得到***,再与***发生N-烃基化反应即得*** (中间体 C4),中间体 C4 在**催化下与***发生叠氮化反应、最后经盐酸酸化即得***。粗品在丙酮-四氢呋喃 (1:2) 的结晶体系中重结晶得到精制品。反应方程式如下:

变更后的生产工艺:.....; (变更结晶溶剂):粗品在异丙醇-乙酸乙酯 (1:4) 的结晶体系中重结晶得到精制品。反应方程式如下:

(2) 以列表的方式提供各步反应的主要变化 (包括批量、设备、工艺参数等的变化) 及变更原因。列表方式的示例如下:

原料药生产工艺变化汇总

变更事项	变更前工艺	变更后工艺	主要变化及原因
------	-------	-------	---------

注：如为变更整个工艺路线，则该表不适用。生产设备需列明设备原理、型号、最大及最小批量等信息。

范例：

	变更前工艺	变更后工艺	主要变化及原因
变更 I
变更 II
变更 III (精制工艺)	粗品在丙酮-四氢呋喃 (1:2) 的结晶体系中重结晶	粗品在异丙醇-乙酸乙酯 (1:4) 的结晶体系中重结晶	结晶溶剂发生了变更。 变更原因：原结晶工艺收率较低，杂质含量高，新结晶工艺产品的杂质含量显著降低，且收率有所提高。

2. 关联变更

详细说明关联变更的情况。对于同时存在多个变更事项的情况，原料药的生产工艺变更皆应视为主要变更。

范例：本次变更生产工艺的同时对本品的质量标准进行了相应的变更，具体变更内容如下：

(四) 变更研究

1. 变更的合理性评价和风险分析

基于具体问题具体分析的原则对变更内容进行风险分析。分析变更对药品质量的影响，确定变更的合理性和变更风险。

范例：本次工艺变更的事项之一为结晶溶剂发生变更。由于结晶溶剂的变化，终产品的晶型、粒度、杂质谱类型皆发生了显著变化，对药品质量有显著性影响，风险较高，应加强对晶型、粒度的研究和控制，并重点对变更前后杂质谱的分析比较研究和杂质控制。

2. 变更研究

针对变更的事项（工艺路线变更、物料变更、工艺参数变更等）提供相应的变更研究综述资料。如果某项内容未变更可在相应的栏目下说明不适用。如果整个工艺路线发生变更则应提供以下全部研究内容。

（1）物料控制（起始原料）

如果涉及起始原料的变更或工艺路线的变更，应列出起始原料的来源、执行内控标准的主要项目和限度，并根据起始原料的具体情况提供生产工艺等必要的信息。

范例：起始原料 A 由****公司提供。提供了该供应商的相关资质证明性文件。提供了该起始原料详细的生产工艺资料（由供应商出具）。

该外购起始原料的合成以***为起始原料，经***、***、***反应即得。具体的合成路线如下：

建立了起始原料 A 的内控标准，其中的项目和限度如下：性状、熔点（**—**℃）、IR 鉴别、干燥失重（0.5%）、炽灼残

渣 (0.3%)、重金属 (20ppm)、有关物质 (单个杂质 \leq 0.5%，总杂质 \leq 1.5%)、残留溶剂 (***)不得过、(***)不得过)、含量 (不低于 98.5%)。提供有关物质等关键质控项目的方法学验证资料如下：

(2) 工艺参数和中间体的研究与控制

如果涉及工艺参数的变更或工艺路线发生变更，需要列出变更情况，并对生产中的关键步骤、关键工艺参数控制范围予以说明，并提供详细的工艺参数界定的研究资料。如果涉及中间体中间体质控的变更，应列出相关中间体的内控标准。

范例：明确变更后各步反应的关键工艺参数和主要中间体的质控指标，并对***(精制等关键工艺步骤及关键工艺参数（如反应时间、反应温度、物料比例、溶液的 pH 值等）进行了界定研究。

各关键工艺参数的范围如下：

工艺参数的确定详细研究如下：

中间体的内控标准如下：

3. 工艺验证

简述对变更所涉及的生产工艺进行的工艺验证内容及结果。

范例：说明验证批次样品的批号、批量、验证地点、验证时间等信息。提供变更后现行工艺详细的操作过程和工艺流程图；提供了工艺验证方案和验证报告，编号如下：其中对***(、***(、***(等步反应的***(、***(等工艺参数进行了验证，结果显示***(；针对结晶溶剂的变更进行了***(、***(等研究，结果显示晶型、粒度等未发生变更。

4. 结构确证

根据相应的指导原则，针对变更的情况简述必要的结构确证研究。

范例：本次变更后的工艺采用了全新的合成路线，对变更后的样品进行了元素分析、红外、紫外、核磁共振、质谱、热分析（DSC/TGA）和粉末X-射线衍射项目的测试，并进行了解析。C、H、N 元素分析实测值与理论值基本一致。红外光谱可见**、**等特征官能团的相关峰，紫外吸收特征显示结构中存在苯环，核磁共振 ¹H 谱显示***、碳谱显示***，与****所含的 C/H 原子数相符，DEPT 谱表明***，HMQC/HMBC 谱表明***；ESI-MS 质谱得到[M+H]⁺峰为****，与***的分子量一致。热分析结果显示本品无结晶水，熔融温度为****。粉末X-射线衍射试验显示本品为结晶性粉末，且与变更前及文献报道的参比样品晶型一致。综合解析基本可以确定本品的结构，且工艺变更未引起终产品结构的变化。

5. 质量研究与质量标准

（1）质量标准

说明企业原执行标准和本次拟定的新标准，此次有无因生产工艺变更所导致的关联变更项目。

说明该品种国内外药典收载情况，以文字或列表方式对原执行标准、现行版中国药典以及国外主流药典进行比较。对原执行标准/拟定新标准是否符合现行技术要求进行评价，如不符合现行要求应进行系统的方法学研究和修订。

范例：

检查项目	CP	USP	EP/ BP	原执行标准	拟定新标准
性状					
鉴别					
酸度					
有关物质 (HPLC 法) 杂质 I 杂质 II ... 单个未知杂质 总杂质					
残留溶剂					
钯					
炽灼残渣					
水分					
含量					

(2) 方法学研究及验证

根据工艺变更及拟定的质量标准的变更情况对变更的项目进行相应的方法学研究和验证。重点对有关物质、残留溶剂、含量等项目的检测方法的适用性进行分析, 决定是否需要方法进行方法学验证。应对进行的验证工作能否支持检测方法的可行性进行自我评价。

1) 杂质分析

①杂质谱分析: 以列表的方式列明产品中可能含有的杂质, 并与变更前的杂质谱进行比较。

范例：变更前后的杂质谱对比如下：

杂质名称	杂质结构	杂质来源	杂质控制限度	工艺变更前后比较（实测值）	
				工艺变更前	工艺变更后
杂质 I		工艺杂质	0.3%	0.16%	0.05%
.....					
.....					

②方法适用性：原料药生产工艺的变更可能会引入新的杂质，应在生产工艺变更后，对方法的适用性进行验证。

范例：方法适用性：修订后方法为：C18 柱；以****为流动相；检测波长***nm。与原国家标准 YBH****相比，方法进行了如下变更：① ****；② ****。

采用修订后的有关物质检查方法对新工艺样品进行了酸、碱、氧化、高温、光照条件下的破坏试验，各降解产物可与主峰良好分离。进行了专属性试验（起始原料****、中间体***、***和主峰均能达到良好分离）、线性（杂质 I、II 在***范围内线性良好）、溶液稳定性（24h）、检测限（杂质 I、II 分别为***、***）/定量限、方法耐用性试验，均符合要求，对供试品溶液浓度进行了筛选，结果显示浓度为 0.5mg/ml 时能充分有效检出杂质。

2) 其他项目

其他重点研究项目包括熔点、晶型、比旋度、酸碱度、溶液的澄清度与颜色、残留溶剂、含量测定等。

(3) 质量对比研究

根据变更的具体情况,选择适当的项目与变更前的原料药进行质量比较研究,重点证明生产工艺的变更并未引起原料药质量的降低。对变更前后样品质量的变化情况进行评价,重点关注能灵敏反映产品质量变化的项目,如溶液澄清度与颜色、有关物质、残留溶剂等项目。建议以列表的形式体现。

范例:杂质对比研究方面,依法对比检查新工艺和原工艺各3批样品,结果单个最大杂质:新工艺三批样品为****,原工艺样品为****;杂质总量:新工艺3批样品为***,原工艺样品为****。新工艺样品与原工艺样品相比,杂质明显下降,且未见有新增未知杂质。

6. 批检验报告

提供三个连续批次(批号:)的检验报告,应提供样品的生产时间、地点、批量等信息。并给出变更前三批样品的数据资料,对关键指标进行列表对比。

7. 稳定性对比研究

根据变更对质量的影响程度及化合物的稳定性,评估是否需要稳定性考察以及稳定性研究的方案,如发生中等或重大变更,一般应对1—3批变更后样品进行6个月加速及长期留样考察,以文字或列表的方式与参比样品或变更前样品的稳定性数据(如方法学适用)进行比较。对关键项目,如有关物质,应列出具体检测数据,比较其变化趋势。根据已上市产品的保存条件和有效期,以及与变更前样品的对比研究和有效期来评价采用变更后工艺生产样品的贮存条件和有效期的合理性。

范例：以性状、熔点、干燥失重、有关物质（已知杂质 I，其他最大单个杂质，总杂质）、含量为考察指标。对采用新工艺三批样品进行了加速试验（40℃，RH75%）6个月和长期留样试验（25℃，RH60%）***个月，结果显示各项考察指标均无明显变化，且与采用原工艺生产样品的稳定性数据基本一致。以上试验结果显示新工艺生产的样品稳定，有效期可参照原工艺样品定为****个月。

口服固体制剂：

（一）品种概述

1. 同品种上市背景信息：包括品种国内外上市情况、国家标准和国内外药典收载情况，已上市产品的剂型、规格和适应症。

2. 申报品种获准上市的信息，包括规格、批准文号、批准时间、执行标准、有效期，以及最近一次再注册的批准信息等内容。

3. 简述变更事项

简述变更事项。若非首次申报且未被批准，应简述未获批准的原因。

（二）立题合理性

根据同品种上市背景信息及本品种最新的研究进展，对该化合物、剂型、规格的立题合理性进行自我评价。

（三）变更内容及变更理由

1. 处方变更

以文字或列表方式说明变更前处方组成、变更后处方组成，主要变化及原因，如下表。

范例：

变更前处方	变更后处方	主要变更及原因

2. 工艺变更

以文字或列表方式说明变更前生产工艺、变更后生产工艺，主要变化（包括批量、设备、工艺参数等的变化）及原因。

范例

工序	变更前	变更后	主要变更及原因
原辅料加工			
混合			
制粒			
总混			
压片			

对于工艺变更的补充申请，应同时提供处方，明确说明处方是否发生变更。生产设备需列明设备原理、型号、最大及最小批量等信息。

3. 关联变更

说明是否有关联变更以及关联变更的具体事项和理由。

（四）变更研究

1. 变更的合理性评价和风险分析

基于具体问题具体分析的原则对变更内容进行风险分析。分析变更对药品质量的影响，确定变更的合理性。

2. 处方变更研究

(1) 原料药

提供原料药的供应商、批准文号、质量标准，说明原料药的来源和质量控制是否变更。

简述处方工艺变更相关的原料物理化性质，如溶解性、稳定性（光照、温度、不同 pH 值等），影响制剂生产的物理形态（如多晶型、粒度、溶剂化物或水合物等），BCS 分类情况等。分析与变更相关的主要性质以及对后续制剂质量的影响。

(2) 辅料

提供辅料来源、级别、批准信息、质量标准，重点列出变更后新增辅料信息。

对于特殊的辅料，应说明安全应用限度及其依据。

(3) 处方筛选研究

简述对新处方所做的研究工作，包括辅料种类和用量的筛选工作等。

范例：本品主成分对湿热不稳定，因此拟将原来的湿法制粒工艺变更为直接压片工艺，为了保证工艺的可行性，同时需要进行处方的调整。本品原研品处方中的主要辅料包括***、***、***，因此参照原研品处方，以粉末流动性、可压性、堆密度、混合均匀性等为主要指标，进行了处方的筛选，并进行了高温（60℃）、高湿（RH92.5%）、光照条件下的影响因素试验。结果显示处方*的各项指标良好，选择该处方继续进行研究。

3. 工艺变更

(1) 生产工艺

完整描述变更后的生产工艺。

(2) 工艺筛选研究

结合变更情况，简述生产工艺的选择和优化过程。列出相应的关键工艺步骤及工艺参数控制范围、中间体质量控制标准。

(3) 生产工艺验证

结合变更情况，简述生产工艺验证情况。

如果涉及到生产工艺的局部变更，可重点对变更内容进行研究和验证；如果涉及到生产工艺的整体变更，应对完整的生产工艺进行研究和验证。

范例：对变更后的处方和工艺进行了工艺验证，验证批量为**万片，三批样品批号为****、****、****，生产地点为***。验证的关键工艺参数包括**、***、**；中间体控制包括***、***。验证显示，目前的处方和工艺能够稳定持续的生产出符合质量标准的产品。

4. 质量研究

(1) 质量标准

说明企业原执行标准和本次拟定的质量标准，说明此次有无因处方工艺变更所导致的关联变更项目。

说明该品种国内外药典收载情况，以文字或列表方式对原执行标准、现行版中国药典以及国外主流药典进行比较。对原执行标准/拟定标准是否符合现行技术要求进行评价，如不符合现行要求应进行系统的方法学研究和标准修订。

范例：

检查项目	CP	USP	BP	原执行标准	拟定标准
性状					
鉴别					
有关物质 (方法, 色谱条件, 杂质定位定量方法, 已知杂质、未知杂质、总杂质限度)					
溶出度 (溶出装置、介质种类及体积、转速、溶出量检测方法, 取样时间, 限度)					
含量					

(2) 方法学研究和验证

根据处方工艺变更及拟定的质量标准的变更情况对变更的项目进行相应的方法学研究和验证。根据变更的情况对有关物质、溶出度、含量等项目的检测方法的适用性进行分析, 决定是否需要方法进行方法学验证。应对进行的验证工作能否支持检测方法的可行性进行自我评价。

应根据处方工艺的变更情况, 评估溶出度方法的适用性。如果方法无充分的依据或不能符合现行技术要求, 应进行系统的溶出度方法的筛选研究, 建立合理的方法并进行验证。

应在杂质谱分析的基础上评价有关物质方法的适用性，以列表的方式列明可能存在的杂质。如涉及到方法学的变更，应提供方法学筛选和验证的总结信息。

范例：

1) 溶出度研究

本品未收入各国药典，原质量标准的溶出度方法为小杯法，不符合现行的技术要求，因此重新进行了溶出度方法的筛选研究。本品主成分水溶性较好，对溶出介质 pH、用量、转速进行了筛选，最终选择 0.1N 的盐酸 1000ml 作为溶出介质，转速 50rpm，溶出定量方法采用 HPLC 法，色谱条件同含量测定。对方法进行了验证，包括***、***、***。最终限度定为**min，溶出量不得低于**。

2) 有关物质研究

本品的杂质谱分析如下：

杂质名称	杂质结构	杂质来源	杂质控制 限度	是否订入质量标准及 依据

在上述杂质谱分析的基础上，采用***、***、***杂质对照品进行方法学的筛选，显示 BP20**版***标准的有关物质方法对已知杂质的分离度良好，杂质检出量和检出个数较多，因此选择该方法作为本品的有关物质检测方法，并进一步进行验证如下：

项目	验证结果
专属性	
系统适应性	
已知杂质的线性和范围（校正因子）	
已知杂质的定量限和检测限	
准确度	
精密度	
溶液稳定性	
耐用性	

（3）质量对比研究

1) 质量对比样品

说明质量对比研究中所采用的参比样品（应为原研品），以及参比样品的生产商、批号、规格等信息，如参比样品非原研品，应说明参比样品的选择依据。说明自制品的批次、批量、批号、生产地点等相关信息。

2) 质量对比研究

根据变更的具体情况、剂型特性和药物性质，参考质量标准，选择适当的项目与参比样品进行质量比较研究。

溶出度对比研究：应对变更后的样品与质量对比参比样品进行全面的溶出度比较研究，提供溶出度检查的条件，列出比较研究结果。

范例：

样品情况		平均溶出度				F2 因子
		时间点 1	时间点 2	时间点 3	时间点 4	
pH1—1.2	自制					
	参照					
pH3.0—6.0	自制					
	参照					
pH6.8—7.5	自制					
	参照					

杂质对比研究应列出杂质谱比较研究结果。

范例：

	自制品	参比品
样品放置条件和时间		
已知杂质 1 (%/RRT)		
已知杂质 2 (%/RRT)		
未知杂质 1 (%/RRT)		
未知杂质 2 (%/RRT)		
杂质个数		
总杂质 (%)		

5. 批检验报告

提供三个连续批次（批号：）的检验报告，应提供样品的生产时间、地点、批量等信息。

6. 稳定性对比研究

一般应对 1—3 批变更后样品进行 6 个月加速及长期留样考察，以文字或列表的方式与参比样品或变更前样品的稳定性数据（如方法学适用）进行比较。应说明变更前后样品批号和批量。对关键项目，如溶出度、有关物质等，应列出具体检测数据，比较关键指标的变化趋势。根据已上市产品的保存条件和有效期，以及与变更前样品的对比研究结果，来拟定处方工艺产品的贮存条件和有效期。

范例：以性状、有关物质（最大单个杂质，总杂质）、含量、溶出度为考察指标，并在试验的起始点增加对鉴别、微生物限度项目的考察。对变更后三批样品进行了加速试验（40℃，RH75%）6 个月和长期留样试验（25℃，RH60%）**个月，结果显示各项考察指标均无明显变化，且与采用原处方工艺生产样品的稳定性数据基本一致。以上试验结果显示新处方工艺生产的样品稳定性良好，有效期可参照原处方工艺样品定为**个月。

注射剂：

（一）品种概述

1. 同品种上市背景信息：包括品种国内外上市情况、国家标准和国内外药典收载情况，已上市产品的剂型、规格和适应症。

2. 申报品种获准上市的信息，包括规格、批准文号、批准时间、执行标准、有效期、包材，以及最近一次再注册的批准信息等内容。

3. 简述变更事项

简述变更事项。若非首次申报且未被批准，应简述未获批准

的原因。

（二）立题合理性

根据同品种上市背景信息及本品种最新的研究进展，对该化合物、剂型、规格的立题合理性进行自我评价。

（三）变更内容及变更理由

1. 处方变更

以文字或列表方式说明变更前处方组成、变更后处方组成，主要变化及原因。

范例：

变更前处方	变更后处方	主要变化及原因

2. 工艺变更

以文字或列表方式说明变更前生产工艺、变更后生产工艺，主要变化（包括批量、设备、工艺参数等的变化）及原因。

范例：

变更前工艺	变更后工艺	主要变化及原因

对于工艺变更的补充申请，应同时提供处方，明确说明处方是否发生变更。生产设备需列明设备原理、型号、最大及最小批量等信息。

3. 关联变更

说明关联变更的具体事项和理由。

（四）变更研究

1. 变更的合理性评价和风险分析

基于具体问题具体分析的原则对变更内容进行风险分析。分析变更对药品质量的影响，确定变更的合理性和变更风险。

2. 处方变更研究

（1）原料药

提供原料药的供应商、批准文号、质量标准，说明原料药的来源和质量控制是否变更。

简述与注射剂处方工艺变更相关的原料药的理化性质，如溶解性、稳定性（光照、温度、不同 pH 值等）等，分析对注射剂生产过程控制和质量控制的影响。

（2）辅料

提供辅料来源、级别、批准信息、质量标准，重点列出变更后新增辅料信息。

对于特殊辅料，应简述安全应用限度和相关依据。

（3）处方筛选研究

结合变更情况和参比样品处方，简述处方的研究开发过程和确定依据，包括辅料种类和用量的筛选工作等。

3. 工艺变更研究

（1）生产工艺

完整描述变更后的生产工艺。

（2）工艺筛选研究

结合变更情况，简述生产工艺的选择和优化过程，列出相应的关键工艺步骤及工艺参数控制范围、中间体质量控制标准。

(3) 生产工艺验证和灭菌工艺验证

结合生产工艺变更情况，简述生产工艺验证情况小结。如果涉及到生产工艺的局部变更，可重点对变更内容进行研究和验证；如果涉及到生产工艺的整体变更，应对完整的生产工艺进行研究和验证。

结合灭菌工艺变更情况，简述灭菌工艺验证情况小结。

范例：本品采用***灭菌柜，灭菌工艺为***，灭菌工艺验证包括空载热分布、满载热分布、热穿透、生物指示剂试验。验证采用的样品为***，规格***，采用***包装，装载方式为***，共设置***个温度探头，分布位置为***。空载热分布试验结果显示冷点为***，热点为***，温度波动为***，各点与平均温度的差最高为***，符合***的要求。满载热分布试验结果显示冷点为***，热点为***，温度波动为***，各点与平均温度的差最高为***，符合***的要求。热穿透试验结果显示 FO 值为***，各点与平均 FO 值的差最高为***，符合***的要求。生物指示剂试验采用***菌，规格为***，来源为***，试验结果为***。

4. 包装材料/容器

说明包装材料/容器是否变更。如果变更，以文字或者列表的方式说明变更前后包装材料/容器的变化情况、原因以及支持变化的研究验证情况。

5. 质量研究

(1) 质量标准

说明原批准质量标准和本次拟定的新质量标准，此次有无因处方工艺变更所导致的关联变更项目。

说明该品种国内外药典收载情况，以文字或列表方式对原批准质量标准、现行版中国药典标准以及现行版国外主流药典标准进行比较。对原批准质量标准/拟定新质量标准是否符合现行技术要求进行自我评价，如不符合现行技术要求，应进行系统的方法学研究和修订。

范例：

检查项目		拟定新质	原批准质	CP	USP	BP/EP	
性状							
鉴别							
pH							
溶液澄清度与颜色							
关 质 查	色谱柱						
	流动相						
	检测波长						
	系统适用性试验要求						
	色谱图记录时间						
	供试品溶液浓度						
	限度						
	已知杂质 1	定位方法					
		定量方法					
		校正因子					
		限度					
	已知杂质 2	定位方法					
		定量方法					
		校正因子					
		限度					
	已知杂质...						
单个未知杂质							
总杂质							
无菌							
热原/细菌内毒素							
含量							
...							

(2) 方法学研究和验证

根据处方工艺变更情况及拟定的质量标准变更情况,对变更的项目进行相应的方法学研究和验证,对有关物质、含量等项目的检测方法的适用性进行分析,决定是否需要方法进行方法学验证。对进行的验证工作能否支持检测方法的可行性进行自我评价。

在杂质谱分析的基础上评价有关物质检查方法的合理性,以列表的方式列明可能存在的杂质。如涉及到方法学的变更,提供方法学筛选和验证的总结信息。

范例:本品的杂质谱分析如下:

杂质名称	杂质结构	杂质来源	杂质控制限度	是否订入质量标准及依据

根据上述杂质谱分析,在参考***标准基础上,采用***、***、***杂质对照品进行检测方法筛选研究,对***色谱柱、***检测波长、***流动相等进行了筛选,对***系统适用性试验进行了研究,基本确定了检测条件,进一步进行验证如下:

项目	验证结果
专属性	
系统适用性	
线性和范围	已知杂质和主成分
灵敏度	已知杂质和主成分的检测限和定量限
准确度	已知杂质回收率
精密度	

项目	验证结果
溶液稳定性	
耐用性	
相对响应因子验证	已知杂质
相对保留时间验证	如已知杂质采用相对保留时间定位

(3) 质量对比研究

1) 质量对比样品

说明质量对比研究中所采用的参比样品（应为原研品），以及参比样品的生产商、批号、规格等信息。如参比样品非原研品，说明参比样品的选择依据。说明自制样品的批次、批量、批号、生产地点等相关信息。

2) 质量对比研究

根据变更具体情况、剂型特性和药物性质，参考质量标准，选择适当的项目与参比样品进行质量比较研究。

杂质对比研究应列出杂质谱比较研究结果。

范例：

	自制样品	参比样品
放样条件和时间		
已知杂质 1 (%/RRT)		
已知杂质 2 (%/RRT)		
未知杂质 1 (%/RRT)		
未知杂质 2 (%/RRT)		
杂质个数		
总杂质 (%)		

6. 批检验报告

说明三个连续批次（批号：***、***、***）的检验情况，提供样品的生产时间、地点、批量等信息。

7. 稳定性研究

以文字或列表的方式提供与参比样品或变更前样品的稳定性数据（如方法学适用）的比较研究情况。说明变更前后样品批号和批量。对关键项目，如有关物质、含量等，列出具体检测数据，比较变化趋势。

提供变更后样品的内包装材料、贮藏条件、有效期，并结合变更后样品的稳定性研究情况、变更前后样品的稳定性比较研究情况、已上市产品的贮藏条件和有效期等，说明变更后样品的内包装材料、贮藏条件、有效期的确定依据。

六、参考文献

（一）FDA有关指导原则

1.Guidance for Industry. BACPAC I: Intermediates in Drug Substance Synthesis Bulk Actives Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation. FDA. February 2001.

2.Guidance for Industry. Changes to an Approved NDA or ANDA, Revision 1, dated April 2004. FDA. November 1999.

3.Guidance for Industry. Changes to an Approved NDA or ANDA: Questions and Answers, FDA. January 2001.

4.Guidance for Industry. CMC Postapproval Manufacturing Changes Reportable in Annual Reports. FDA. June 2010.

5.Guidance for Industry. CMC Postapproval Manufacturing

Changes To Be Documented in Annual Reports. FDA. March 2014.

6.Guidance for Industry. Established Conditions: Reportable CMC Changes for Approved Drug and Biologic Products. FDA. May 2015.

7.Changes to an Approved NDA or ANDA; Specifications – Use of Enforcement Discretion for Compendial Changes, FDA. November 2004.

8.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) . FDA. November 1995.

9.SUPAC-IR : Questions and Answers about SUPAC-IR Guidance, FDA. February , 1997.

10.SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms Manufacturing Equipment Addendum, FDA. January 1999.

11.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) . FDA. October 1997.

12.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) . FDA. June 1997.

13.SUPAC-SS : Nonsterile Semisolid Dosage Forms Manufacturing Equipment Addendum, FDA. December 1998.

14.Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. U.S. Department of Health and Human Services. FDA.

15.Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations. U.S. Department of Health and Human Services. FDA.

16.Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products—General Considerations. U.S. Department of Health and Human Services. FDA. March 2003.

17.Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. U.S. Department of Health and Human Services. FDA.

(二) EMEA有关指导原则

18.Guideline on Dossier Requirements for Type IA and Type IB Notifications. European Commission. July 2003.

19.Guideline on Stability Testing for Applications for Variations to A Marketing Authorisation. CPMP December 2003.

20.Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401 /98.

21.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 (2013/C 223/01) .

22.Concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products. COMMISSION REGULATION (EC) No 1234/2008.

(三) TGA有关指导原则

23.Appendix 12: Changes To Pharmaceutical And Quality Information Of Registered Medicinal Products : Notification , Self-Assessment And Prior Approval. Australian Regulatory Guidelines For Prescription Medicines

24.Appendix 11b: Policy On When To Request Bioavailability Data (Or A Justification As To Why Such Data Are Not Required) . Australian Guidelines For The Registration Of Drugs .

25.Appendix15 : Biopharmaceutical Studies. Australian Regulatory Guidelines For Prescription Medicines .

(四) ICH有关指导原则

26.ICH Q6a. Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: Chemical substances. Draft ICH Consensus Guideline.

27.ICH Q3A (R2) . Impurities in new drug substances.

28.ICH Q3B (R2) . Impurities in new drug products.

29.ICH M7. Assessment and Control of DNA reactive
(mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to limit Potential
Carcinogenic Risk

(五) 其他

30. 《已上市化学药品变更研究的技术指导原则（一）》

31. 《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》

32. 《化学药物制剂研究的基本技术指导原则》

33. 《化学药物杂质研究技术指导原则》

34. 《化学药物残留溶剂研究技术指导原则》

35. 《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》

36. 《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》

37. 《原料药生产工艺变更主要研究信息汇总模板》

38. 《注射剂处方工艺变更主要研究信息汇总模板》

39. 《固体口服制剂处方工艺变更主要研究信息汇总模板》