**《已上市化学药品药学变更研究**

**技术指导原则》起草说明**

**1、起草目的**

本指导原则是作为新修订的《药品注册管理办法》实施的配套文件进行起草的。

新修订的《药品注册管理办法》（征求意见稿）中规定，药品生产过程中的重大变更、中等变更、微小变更分别属于审批类变更、备案类变更、报告类变更。本指导原则针对已上市化学药品生产过程中的变更，列举不同变更事项下典型的重大变更、中等变更、微小变更的情形，以及需要进行的研究验证工作，为已上市化学药品药学变更的研究和管理提供参考。

**2、主要内容**

本指导原则涵盖的变更事项包括：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。

这些事项参考了2007年版 《药品注册管理办法》附件4“药品补充申请注册事项及申报资料要求”中列出的化学药药学变更事项，部分事项进行了合并，增加批量变更、贮藏条件变更。

比较如下：

|  |  |
| --- | --- |
| 本指导原则 | 2007年版《药品注册管理办法》附件4 |
| 变更原料药生产工艺  变更制剂生产工艺 | 改变影响药品质量的生产工艺 |
| 变更制剂处方中的辅料 | 变更药品处方中已有药用要求的辅料 |
| 变更原料药生产场地  变更制剂生产场地 | 改变进口药品的产地 |
| 技术转让 |
| 国内药品生产企业内部改变药品生产场地 |
| 变更制剂所用原料药的供应商 | 改变国内生产药品制剂的原料药产地 |
| 改变进口药品制剂所用原料药的产地 |
| 变更生产批量 | —— |
| 变更注册标准 | 修改药品注册标准 |
| 变更包装材料和容器 | 变更直接接触药品的包装材料或者容器 |
| 变更有效期和贮藏条件 | 改变国内生产药品的有效期  改变进口药品有效期 |
| 增加规格 | 变更药品规格 |

**3、参考文献**

本指导原则是在我国已发布的《已上市化学药品变更研究的技术指导原则(一)》、《已上市化学药品生产工艺变更研究技术指导原则》基础上，参考FDA、EMA、ICH相关指导原则，并结合国内研发与生产现状进行撰写。

**4、与ICH Q12 的衔接**

药品上市后变更管理属于全生命周期管理的一部分。为将来能够与ICH Q12实施相衔接，本指导原则在概述中写明，持有人可以参考本指导原则对变更进行分类，也可以在对产品及工艺不断深入理解的基础上，通过各种变更管理工具的运用，对变更进行分类和管理。

**5、其他**

（1）本指导原则提出普通口服固体制剂、口服缓释/控释制剂和肠溶制剂处方变更中的中等变更，均应按照审批类变更提出补充申请。这主要是参考了FDA对处方变更管理要求。

（2）本指导原则的增加规格，仅涉及增加目前原研药品/参比制剂已有的药品规格，且不得改变药品原批准的适应症、用法用量或者适用人群等。超出上述范畴的增加药品规格，可能需要按照新药研究思路去开展相应的研究工作，不属于本指导原则讨论范围。

（3）如果已上市药品的药学变更导致变更前后的产品临床不等效（包括BE不等效），可能也需要按照新药研究思路去开展相应的研究工作，不属于本指导原则讨论范围。