

**已上市化学药品药学变更研究技术
指导原则（征求意见稿）**

二〇一九年十一月

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	5
四、变更制剂处方中的辅料	9
五、变更制剂生产工艺	23
六、变更原料药生产场地	28
七、变更制剂生产场地	32
八、变更制剂所用原料药的供应商.....	37
九、变更生产批量	38
十、变更注册标准	42
十一、变更包装材料和容器	46
十二、变更有效期和贮藏条件.....	52
十三、增加规格	54
附录一、药物溶出/释放比较研究基本方法	56
附录二、属于治疗窗窄的部分药物目录.....	65
参考文献.....	67
名词解释.....	69
著者.....	69

一、概述

本指导原则主要用于指导药品批准文号/登记号持有人（药品上市许可持有人、药品生产企业，以下简称持有人）开展已上市化学药品的药学变更研究。

根据变更对药品安全性、有效性和质量可控性的风险和产生影响的程度，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。重大变更是指对药品的安全性、有效性或质量可控性具有重大潜在不利影响的变更。中等变更是指对药品安全性、有效性或质量可控性具有中度潜在不利影响的变更。微小变更是指对药品的安全性、有效性或质量可控性具有微小潜在不利影响的变更。

药品上市后变更管理属于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，这将更有利于持有人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一般为一般性技术要求。持有人在变更研究时，宜结合品种特点和变更情况开展研究，并不局限于本指导原则列举内容。

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。

二、已上市化学药品药学变更研究工作的基本原则

（一）持有人是变更研究的主体

持有人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。当考虑进行变更时，持有人应当清楚变更的原因、变更的程度及对药品的影响，针对变更开展相应的研究工作，并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。

（二）全面评估变更对药品产生影响的程度

药品处方、生产工艺、场地、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。

药品发生变更后，需通过全面的研究工作考察和评估变更对药品安全性、有效性和质量可控性的风险和产生影响的程度，包括化学、物理学、微生物学、生物学、生物等效性、稳定性等各方面的影响。研究工作宜根据变更的具体情况和变更的类别、原料药及/或制剂的性质、变更对药品影响程度等综合考虑确定。当体外研究结果无法准确判定变更对药品的影响时，需考虑进行体内研究，以综合评估变更对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。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。

（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产品获准上市后的生产阶段，研究验证应采用生产规模样品等中试以上规模的样品。

在考察变更后产药品的质量时，建议可以与参比制剂进行对比研究，各项研究应符合相关指导原则要求。参比制剂应符合国家药品监督管理局发布的相关要求。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，可以考虑与变更前样药品进行药学对比研究。对于需要进行BE研究的，BE研究通常建议与参比制剂进行。

（四）关联变更

药品某一项变更往往不是独立发生的。例如，生产场地变更、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质量标准变更，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本指导原则中各项变更的不同类别，可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。

（五）对于稳定性研究的考虑

对于稳定性研究,在按照本指导原则中提出的相关要求进行研究时,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情况,必要时需要增加研究批次或者延长研究时间。

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在有效期内考察长期稳定性并在年报中进行报告。

(六) 关注原料药变更对制剂的影响

原料药的各项变更,如生产工艺的变更、生产场地的变更、批量的变更、质量标准的变更等,可能对原料药的质量存在潜在影响,进而对制剂的质量产生影响。原料药发生变更,应及时通知制剂持有人。制剂持有人应研究和评估原料药所发生的变更对制剂质量的影响,重点关注与制剂质量相关的原料药的关键理化性质、杂质状况、质量控制要求、稳定性等是否发生变更。根据研究和评估结果,对制剂相应进行年报、备案、补充申请。

三、变更原料药生产工艺

变更原料药生产工艺主要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、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。此种情况下,需考虑分别进行相应的研究工作。变更后,应对原料药或中间体的有关物质、含量测定等方法的适用性进行评估,必要时重新进行方法学验证。如标准中检查方法发生了变更,需按本指导原则相关章节进行研究。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。

（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）增加生产中关键步骤、关键工艺参数和过程控制，加强过程控制。如果因为原料药生产过程中出现意外事件或发现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）变更原料药生产工艺中所用试剂的来源，但质量不变。

（3）提高起始原料、中间体、试剂、溶剂的质量标准。如增加起始原料、中间体、试剂、溶剂的质控项目，或收严限度，或采用专属性、灵敏度更高的分析方法等。

2、研究验证工作

（1）说明变更的具体情况和原因，对变更后工艺进行相应的研究。

（2）提供变更后一批样品的批生产记录（如适用）。

（3）按照现行质量标准，对变更后一批样品进行检验。

（4）对变更后首批样品进行长期稳定性研究（如适用）。

（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）最后一步化学反应之前的工艺步骤中，生产条件、生产工艺参数等的变更。此类变更不应影响原料药杂质状况产生影响。

(2) 起始物料的来源或合成路线发生变更，但起始物料的杂质状况未发生变更。

(3) 变更起始原料、中间体、试剂、溶剂的质量标准(三(一)1(3)除外)，变更后的质量不得降低。

(4) 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，但滤过材料和孔径不变)，且超出批准/验证范围的。

②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。

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验证，对于无菌原料药，还需进行无菌/灭菌验证。

(2) 提供变更最后一批样品的批生产记录。

(3) 对变更前后原料药进行质量对比研究，重点证明变更前后样品的杂质状况和理化特性保持一致。

(4) 按照现行质量标准，对变更后连续生产的三批样品进行检验。

(5) 对变更后首批样品进行加速试验3个月的稳定性研究和长期稳定性研究，并与变更前产品的稳定性情况进行比较。

(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) 合成路线发生变更。在非最后一步化学反应前增加变更前原料药合成工艺中已使用的溶剂,且不改变原料药杂质状况的情况除外。

(2) 起始物料的来源或合成路线发生变更,导致起始物料杂质特征发生变更。

(3) 最后一步化学反应及之后工艺步骤的工艺变更。

(4) 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变更原料药灭菌/无菌工艺,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无菌生产工艺中使用的过滤器材料或孔径的变更。

③不同容量的冻干设备变更而引起的工艺参数和总的生产时间有改变的。

④无菌生产工艺中步骤的增加、减少或替代。

⑤无菌工艺生产线增加由不同材料制造、与无菌溶液或药物成分直接接触的新设备,或者减少无菌工艺生产线的设备。

(5) 建立一个新的工艺规程用于重新加工不符合已获批质量标准的原料药。

(6) 扩大或删除批准的过程控制限度,对原料药的总体质量产生潜在重大影响。

(7) 在原料药最后溶解步骤或之后的工艺步骤中,采用设计和工作原理不同的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，对变更后工艺进行研究和验证。对于无菌原料药，还需进行无菌/灭菌验证。

(2) 对变更后的原料药或变更中间体进行结构确证（如适用）。

(3) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(4) 对变更前后原料药进行质量对比研究，重点证明变更前后样品的杂质状况和理化特性保持一致。

如工艺变更后出现新的杂质，应按照《化学药物杂质研究的技术指导原则》进行研究。

(5) 按照现行质量标准，对变更后连续生产的三批样品进行检验。

(6) 对变更后前三批样品进行加速试验 6 个月的稳定性研究（三（三）1（4）可考察 3 个月）和长期稳定性研究，并与变更前产品的稳定性情况进行比较。

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、来源、型号或级别等。一般来说，变更辅料种类属于重大变更，去除或部分去除着色剂、矫味剂除外。变更口服固体制剂中着色剂、矫味剂的种类或增加其用量均属于重大变更，但可以考虑免除生物等效性研究。非无菌半固体制剂中防腐剂的变更单独考虑，不列入变更量总和，其重大变更也可以考虑免除生物等效性研究。注射剂、滴眼剂等无菌制剂辅料种类和用量的变更属于重大变更，辅料供应商、质量标准的变更参考

本章其他剂型的要求进行研究。

处方中各辅料用量的变化应以原批准的处方(如关键临床试验批或 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。

普通口服固体制剂和口服缓释/控释制剂、肠溶制剂辅料的中等变更均应按照审批类变更提出补充申请。

(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) 变更辅料供应商 , 但是辅料的型号、级别以及质量标准不变 , 该变更不影响药物的释放行为、质量和稳定性。

(2) 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。

(3) 变更包衣材料的配方 , 该包衣材料的配方和用量已经在同类药品中批准使用 , 该变更不影响药物的释放行为、质量和稳定性。

(4) 变更辅料的质量标准 , 不降低质量控制水平。

(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
薄膜衣		±1

主药按标示量的 100% 投料。所有辅料用量的变更总和应不超过 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%)。

如原批准处方中的辅料用量以范围表示，该辅料的目标用量可假定为其用量范围的中间值。如变更后的用量仍在原批准范围内，则按照变更程度归属于微小或者中等变更，如超过原批准范围，则按照中等或者重大变更进行研究。

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。

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%。

制粒溶液体积变更、包衣溶液体积变更，但固体物质总量不变，且提供的相应研究数据能够证明变更后产品的质量 and 性能没有变化。

制粒溶剂的变更 (如乙醇变更为水) 属于重大变更，见 “变更制

剂生产工艺”。

1.2、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) 按照现行质量标准，对变更后一批样品进行检验。
- (3) 提供变更后一批样品的批生产记录。
- (4) 进行溶出度/释放度检查。
- (5) 对变更后首批样品进行长期稳定性研究（如适用）。

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。

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) 变更辅料供应商，但是辅料的型号、级别以及质量标准不变。该变更不影响药物的释放行为、质量和稳定性。
- (2) 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。

(3) 变更辅料的质量标准，不降低质量控制水平。。

(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
薄膜衣		±1

主药按标示量的 100%投料。所有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。

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) 变更辅料供应商，但是辅料的型号、级别以及质量标准不变。该变更不影响药物的释放行为、质量和稳定性。

(2) 变更辅料的质量标准，使其符合相关法规或药典，但是不放宽限度也不删除检测项目。

(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、乙基纤维素和增塑剂组成的制剂,如果其变更符合微小变更的规定,那么乙基纤维素和增塑剂的变化量的总和就不应超过5%,如乙基纤维素增加2.5%,增塑剂减少2.5%。

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) 按照现行质量标准,对变更后一批样品进行检验。
- (3) 提供变更后一批样品的批生产记录。
- (4) 进行溶出度/释放度检查。
- (5) 对变更后首批样品进行长期稳定性研究(如适用)。

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) 变更辅料的质量标准,不降低质量控制水平。
- (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。

（3）防腐剂用量的变更不超过已批准用量的 10%。

（4）结构为单一化学实体（纯度 $\geq 95\%$ ）的赋形剂供应商的变更，或者其他辅料供应商、级别、规格的变更。

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）按照现行质量标准，对变更后一批样品进行检验。

（3）提供变更后一批样品的批生产记录。

（4）对变更后首批样品进行长期稳定性研究（如适用）。

（5）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）变更辅料的型号、级别、质量标准。如用微晶纤维素PH200替代微晶纤维素PH101。质量标准的变更不包括微小变更所述情形。

（2）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。

治疗窗窄的药物和低溶解性、低渗透性药物的用量变化超过微小变更，均应按照重大变更进行研究。

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
薄膜衣		±2

主药按标示量的 100%投料。所有辅料用量的变更总和应不超过 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）按照现行质量标准，对变更后连续生产的三批样品进行检验。
- （3）提供变更后再一批样品的批生产记录。
- （4）对变更前后样品进行比较研究，重点证明变更前后药物溶出/释放行为，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。
- （5）对变更后首批样品进行加速试验3个月的稳定性研究和长期稳定性研究，并与变更前产品的稳定性情况进行比较。

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) 变更辅料的型号、级别、质量标准。质量标准的变更不包括微小变更所述情形。

(2) 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
薄膜衣		±2

主药按标示量 100%投料。所有非释药控制性辅料用量的变更总和不超过 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级别、型号、质量标准。质量标准的变更不包括微小变更所述情形。

(2) 变更释药控制性辅料用量。

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,但不超过10%。

主药按标示量100%投料。所有释药控制性辅料用量的变更总和不超过10%。

治疗窗窄的药物释药控制性辅料用量的变化超过微小变更,应依照重大变更进行研究。

2.2、研究验证工作

(1) 说明变更的具体情况和变更的原因,对新处方进行研究。

(2) 按照现行质量标准,对连续生产的三批样品进行检验。

(3) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(4) 对变更前后样品进行比较研究,重点证明变更前后药物溶出/释放行为,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。

(5) 对变更后首批样品进行加速试验3个月的稳定性研究和长期稳定性研究,并与变更前产品的稳定性情况进行比较。

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,但不超过该辅料原批准用量的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10%,不超过20%。

(3) 微小变更中未涵盖的赋形剂供应商的变更。

(4) 变更赋形剂的型号、级别、质量标准。质量标准的变更不包括微小变更所述情形。

(5) 如果药品为混悬液,原料药粒径分布的变更。

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) 按照现行质量标准,对变更后连续生产的三批样品进行检验。

(3) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(4) 对变更前后样品进行比较研究,重点证明变更前后药物释放行为,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。

(5) 对变更后首批样品进行加速试验3个月的稳定性研究和长期稳定性研究,并与变更前产品的稳定性情况进行比较。

(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、低渗透性药物的辅料用量变化超过了微小变更的范围。
- (4) 变更后产品的溶出度不符合质量标准。

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和验证。
- (2) 按照现行质量标准，对变更后连续生产的三批样品进行检验。
- (3) 提供变更最后一批样品的批生产记录。
- (4) 根据变更的具体情况、制剂特点及药物性质，选择适当的项目对变更前后样品进行比较研究，重点比较变更前后药物的释放行为，或与体内吸收和疗效有关的重要理化性质和指标。
- (5) 对变更后前三批样品进行加速试验3个月的稳定性研究和长期稳定性研究，并与变更前产品的稳定性情况进行比较。
- (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。如无法进行生物等效性研究，可考虑进行临床试验。

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：

非释药控制性辅料的变化超过了中等变更的范围。

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)增加或去除释药控制性辅料(如调节释放的聚合物/增塑剂)。
- (2)释药控制性辅料用量的变化，按占原批准处方中所有释药控制性辅料总量的重量百分比 (w/w) 计算，超过中等变更 (如释药控制性辅料用量的变化超过了释药控制性辅料总量的10%) 的范围。
- (3)治疗窗窄的药物的释药控制性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和验证。
- (2)按照现行质量标准，对变更后连续生产的三批样品进行检验。
- (3)提供变更最后一批样品的批生产记录。
- (4)根据变更的具体情况、制剂特点及药物性质，选择适当的项目对变更前后药品进行比较研究，重点比较变更前后药物的释放行为，或与体内吸收和疗效有关的重要理化性质和指标。
- (5)对变更后前三批样品进行加速试验3个月的稳定性研究和

长期稳定性研究，并与变更前产品的稳定性情况进行比较。

（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。如无法进行生物等效性研究，可考虑进行临床试验。

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）变更超过了中等变更的范围。

（2）如果药品为混悬剂，原料药晶型的变更。

（3）防腐剂用量的变更超过已批准防腐剂用量的 20%（包括删除防腐剂）或者变更防腐剂种类。

3.2、研究验证工作

（1）说明变更的具体情况和变更的理由，对变更后处方进行研究和验证。

（2）按照现行质量标准，对变更后连续生产的三批样品进行检验。

（3）提供变更后一批样品的批生产记录。

（4）对变更前后样品进行比较研究，重点对比变更前后药物的释放行为，或与体内吸收和疗效有关的重要理化性质和指标。

（5）对变更后三批样品进行加速试验3个月的稳定性研究和长期稳定性研究，并与变更前产品的稳定性情况进行比较。

（6）一般需考虑对高规格进行体内生物等效性研究，较低规格

可进行体外释放研究或其他研究。如申请免除生物等效性研究，需进行充分的研究和分析。如无法进行生物等效性研究，可考虑进行临床试验。

(7) 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。

五、变更制剂生产工艺

制剂生产工艺变更包括变更制剂生产工艺、变更制剂生产过程质量控制方法及限度、变更制剂生产设备。

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。无菌制剂的生产工艺变更不应降低产品的无菌保证水平。

(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。

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，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) 设计和工作原理相同的生产设备的变更，但是已批准的生产工艺或过程控制限度不变。

(3) 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。

(4) 普通口服固体制剂和溶液剂型的制剂混合时间(粉末混合、颗粒混合)变更。

(5) 普通口服固体制剂干燥时间变更。

(6) 溶液剂型的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的变更。

(7) 普通口服固体制剂、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。

(8) 非无菌条件下物料前处理增加过筛步骤，以除去结块。

(9) 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为微小变更。

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相应的研究。

(2) 提供变更後一批样品的批生产记录。

(3) 按照现行质量标准，对变更後一批样品进行检验。

(4) 对变更后首批样品进行长期稳定性研究(如适用)。

(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) 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，但变更前后药物释放行为没有改变。

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充分的比较研究。

(2) 对于无菌制剂，包括以下情形：

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)，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，或药液重复过滤的过滤工艺变更等。

④玻璃包装容器干热除热原工艺的变更。

(3) 普通口服固体制剂及非无菌半固体制剂生产中采用设计和工作原理不同的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，对变更后工艺进行研究和验

证。对于无菌制剂，还需进行无菌/灭菌验证。

(2) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(3) 按照现行质量标准，对变更后连续生产的三批样品进行检验。

(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/释放行为，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。

(5) 对变更后首批样品进行加速试验3个月的稳定性研究和长期稳定性研究，并与变更前产品的稳定性情况进行比较。

(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) 影响制剂关键质量属性的工艺参数变更。例如：缓释薄膜包衣工艺参数的变更，非无菌半固体制剂均质时间、均质温度、冷却速度等工艺参数的变更，非无菌半固体制剂水相与油相混合过程的变更。

(3) 缓控释制剂生产中采用设计和工作原理不同的设备替代另一种设备。

(4) 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,可能影响制剂体内吸收的,或影响制剂其他特性(如药物粒度)的。

(5) 制剂生产过程中使用的溶剂种类变更(例如将制粒溶剂由水改为乙醇),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。普通口服固体制剂包衣液中的有机溶剂改为水除外。

(6) 无菌制剂生产过程变更可能影响药品无菌保证水平的以下情形:

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不同设计和工作原理的灭菌柜替代原灭菌柜。

③变更灭菌柜的药品装载方式,且超出原验证范围的。

④无菌生产工艺中使用的过滤器材料或孔径的变更。

⑤无菌生产工艺步骤的增加、减少或替代。

⑥无菌工艺生产线增加由不同材料(如不锈钢与玻璃、或不同塑料之间的变更)制造、与无菌溶液或药物成分直接接触的新设备,或者减少无菌工艺生产线的设备。

2、研究验证工作

(1) 说明变更的具体情况和原因,对变更后工艺进行研究和验证。对于无菌制剂,还需进行无菌/灭菌验证。

(2) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(3) 按照现行质量标准，对变更后连续生产的三批样品进行检验。

(4) 根据变更的具体情况、制剂特点及药物性质，选择适当的项目对变更前后药品进行比较研究，重点比较变更前后药物的释放行为，或与体内吸收和疗效有关的重要理化性质和指标。

(5) 对变更后前三批样品进行加速试验3个月稳定性研究及长期稳定性研究，并与变更前产品的稳定性情况进行比较。

(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。如无法进行生物等效性研究，需考虑进行临床试验。

六、变更原料药生产场地

原料药的生产场地变更，包括原料药实际生产地址的改变（包括制造、包装、检验和放行地址的迁移）或同一生场地址内生产线发生整体改变。

变更原料药场地，由于新场地生产设备、生产环境（温度和湿度）、技术人员情况等与原场地情况很难完全一致，会对原料药生产、甚至药品质量产生一定的影响，一般需要进行比较全面的研究验证工作。研究工作中需重点关注变更前后原料药关键理化性质（如粒度分布、晶型）和杂质状况（包括残留溶剂）等是否保持一致。

总体上，新旧场地生产工艺应保持一致，或仅有微小的调整。如变更原料药场地的同时，其生产工艺发生改变，则需按照本指导原则

相关章节要求进行研究和验证。

（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）变更原料药的贴签地址、外包装地址、检验和放行地址、稳定性试验地址。

（2）除最后一步中间体之外的原料药中间体的生产场地变更。

（3）非无菌原料药的生产转移至同一场地址内改建、重建或新建的生产线或场所。但变更前后的生产设备、标准操作规程（SOP）、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完全一致，批记录中除管理信息和生产地点外，其它内容不得改变；如发生变更，需按照本指导原则相关章节要求进行研究和验证。

2. 研究验证工作

（1）说明变更的具体情况和原因。

（2）对变更前后生产设施设备的性能、工作原理、生产能力、生产厂家及型号进行比较，进行质量风险评估并说明变更前后生产设备与变更工艺的匹配性。**根据质量风险评估报告，需要验证的生产设施设备完成验证工作。**

（3）对变更后的原料药进行工艺验证（如适用）。

（4）对变更前后样品进行质量对比研究，关键理化性质和杂质状况需保持一致。

（5）提供变更後一批样品的批生产记录。

(6) 按照现行质量标准，对变更后连续生产的三批样品进行检验。

(7) 对变更后首批样品进行长期稳定性研究工作，并与变更前产品的稳定性情况进行比较（如适用）。

（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) 本指导原则中未另作规定的任何原料药的生产或加工转移至另一不同的生产场地。

(2) 最后一步中间体的生产或加工移至不同的生产场地。

2、研究验证工作

(1) 详细说明新场地生产和操作过程情况。详细说明新旧场地生产和操作过程情况。如新旧场地生产过程有任何不同，需详细说明。

(2) 对变更前后生产设施设备的性能、工作原理、生产能力、生产厂家及型号进行比较，进行质量风险评估并说明变更前后生产设备与变更工艺的匹配性。**根据质量风险评估报告，需要验证的生产设施设备完成验证工作。**

(3) 对变更后的原料药进行工艺验证。

(4) 提供变更後一批样品的批生产记录。

(5) 对变更前后样品进行质量对比研究，关键理化性质和杂质状况需保持一致。

(6) 按照现行质量标准，对变更后连续生产的三批样品进行检

验。

(7) 对变更后首批样品进行加速试验 3 个月稳定性研究和长期稳定性研究，并与变更前产品的稳定性情况进行比较。

(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) 涉及最后一步化学反应及之后生产的原料药生产场地转移至另一不同生产场地。

(2) 无菌原料药的无菌生产步骤在同一生产场地改建、重建或新建的生产线或场所，转移至另一不同生产场地。

(3) 发酵类、提取类、多肽类、小分子核酸类等特殊原料药转移至另一不同生产场地。

对于上述 (1)、(2)、(3) 的情形，如果变更后的场地在两年内已有同种类型的原料药批准生产，可按中等变更实施。

(4) 其他导致原料物理化性质和杂质状况与变更前不同的变更。

2、研究验证工作

(1) 详细说明新场地生产和操作过程情况。详细说明新旧场地生产和操作过程情况。如新旧场地生产过程有任何不同，需详细说明。

(2) 对变更前后生产设施设备的性能、工作原理、生产能力、生产厂家及型号进行比较，进行质量风险评估并说明变更前后生产设备与变更工艺的匹配性。**根据质量风险评估报告，需要验证的生产设施设备完成验证工作。**

(3) 对变更后的原料药进行工艺验证。

(4) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(5) 对变更前后样品进行质量对比研究，关键理化性质和杂质状况需保持一致。

(6) 按照现行质量标准，对变更后连续生产的三批样品进行检验。

(7) 对变更后前三批样品进行加速试验 3 个月稳定性研究和长期稳定性研究，并与变更前药品稳定性情况进行比较。

七、变更制剂的生产场地

制剂的生产场地变更，包括药品的实际生产地址的改变(包括制造、包装、检验和放行地址的迁移或新增)或同一生产地址内生产线发生整体改变。

生产场地职能包括：(1) 生产或加工药品制剂、中间体；(2) 包装药品制剂；(3) 药品贴标签，等；(4) 检测原、辅料，药品包装材料和容器，中间体或药品制剂等。生产场地包括上市许可持有人所有的或是受托生产企业使用的生产场地。检测场地包括那些执行物理、化学、生物和微生物检测以监测、接收或拒收物料的场地，也包括执行稳定性测试的场地。

制剂生产场地变更与药品质量密切相关，是药品上市后变更的常见情形之一。变更药品制剂生产的场地后，新场地生产设备、生产环境(温度和湿度)、技术人员情况等与原场地情况很难完全一致，均会对药品制剂的生产和药品质量产生影响，甚至可能影响到药品安全

性和有效性，一般需要进行全面的研究和验证工作。药品上市许可持有人或者药品生产企业是药品生产场地变更的责任主体，应当对生产场地变更的必要性、变更的风险进行合理评估，对变更前后药品的质量控制、稳定性、生物学等方面应当进行全面分析和研究验证，科学合理地评价生产场地变更对药品安全性和有效性的影响。

总体上，除生产设备外，变更场地药品处方及生产工艺等没有改变，包括辅料、溶剂、生产的质量过程控制等需保持一致。如变更药品制剂生产场地的同时，其处方或生产工艺发生改变，需按照本指导原则相关章节要求进行研究和验证。

（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）同一的生产场地内转移或新增检验和放行。
- （2）将固体口服制剂的墨印工序转移或新增至另一不同的生产场地。
- （3）次级包装和外包装工序、贴签工序转移或新增至不同的生产场地。
- （4）当包装工艺与在获批的工艺没有实质性差异时，包装材料和容器灭菌场地的变更。
- （5）非无菌制剂、中间体的生产转移至同一生产地址内改建、重建或新建的生产线或场所。但变更前后的生产设备、标准操作规范（SOP）、环境条件（比如温度和湿度）、质量控制过程和人员素质等

方面完全一致，批记录中除管理信息和生产地点外，其它内容不得改变；如发生变更，需按照本指导原则相关章节要求进行研究和验证。

2、研究验证工作

（1）说明变更的具体情况和原因。

（2）对变更前后生产设施设备的性能、工作原理、生产能力、生产厂家及型号进行比较，进行质量风险评估并说明变更前后生产设备与变更工艺的匹配性。根据质量风险评估报告，需要验证的生产设施设备完成验证工作。

（3）进行变更后场地的工艺验证（如适用）。

（4）提供变更最后一批样品的批生产记录。

（5）对变更前后样品进行质量对比研究，重点考察质量标准的符合性。固体口服制剂进行溶出度的对比研究（如适用）。

（6）按照现行质量标准，对变更后连续生产的三批样品进行检验。

（7）对变更后首批样品进行长期稳定性研究工作，并与变更前产品的稳定性情况进行比较（如适用）。

（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）本指南中未另作规定的任何药品制剂、中间体的生产或加工转移或新增至另一不同的生产场地。

（2）检验和放行转移或新增至另一不同的生产场地。

(3) 终端灭菌工艺制剂在同一生产地址内改建、重建或新建的生产线或场所。

(4) 未被列入重大变更的任何药品制剂和缓释固体口服制剂的初级包装转移或新增至另一不同的生产场地。

(5) 非无菌制剂(不包括特殊剂型制剂)的生产转移或新增至另一不同生产场地。

2、研究验证工作

(1) 说明变更的具体情况和原因。

(2) 对变更前后生产设施设备的性能、工作原理、生产能力、生产厂家及型号进行比较,进行质量风险评估并说明变更前后生产设备与变更工艺的匹配性。根据质量风险评估报告,需要验证的生产设施设备完成验证工作。

(3) 进行变更后样品的工艺验证。通过工艺验证证实工艺过程控制程度、产品质量属性与变更前可比,并具有较好的工艺稳定性。应关注变更前后关键工艺参数操作范围的一致性。

(4) 提供变更后的样品的批生产记录。

(5) 进行变更前后的样品的质量对比研究工作,重点证明变更前后样品的溶出/释放行为,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。

(6) 按照现行质量标准,对变更后连续生产的三批样品进行检验。

(7) 对变更后首批样品进行加速试验 3 个月稳定性研究和长期

稳定性研究，并与变更前药品稳定性情况进行比较。

（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）终端灭菌工艺的无菌制剂转移或新增至另一不同生产场地；非终端灭菌工艺的无菌制剂同一生产场地改建、重建或新建的生产线或场所，转移或新增至另一不同生产场地。如果变更后的生产场地在两年内已有相同剂型的药品生产，可按中等变更实施。

（2）特殊剂型制剂成品、具有缓释特性的中间体、可能影响药物利用的速率或程度初级包装场地，转移或新增至另一不同生产场地。这些类型的药品包括缓释固体口服制剂、透皮给药制剂、脂质体制剂、长效制剂、口鼻定量吸入制剂、干粉吸入制剂和鼻腔喷雾制剂等。

2、研究验证工作

（1）说明具体的变更情况和原因。

（2）对变更前后生产设施设备的性能、工作原理、生产能力、生产厂家及型号进行比较，进行质量风险评估并说明变更前后生产设备与变更工艺的匹配性。根据质量风险评估报告，需要验证的生产设施设备完成验证工作。

（3）完成变更后连续3批样品的工艺验证工作。对重要的生产工艺进行验证。通过工艺验证证实工艺过程控制程度、产品质量属性与变更前可比，并具有较好的工艺稳定性。应关注变更前后关键工艺参数操作范围的一致性。

(4) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(5) 进行变更前后的样品的质量对比研究工作，重点证明变更前后的样品的溶出/释放行为，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。

(6) 按照现行质量标准，对变更后连续生产的三批样品进行检验。

(7) 对变更后前三样品进行加速试验 3 个月稳定性研究和长期试验稳定性研究，并与变更前药品稳定性情况进行比较。

(6) 对于特殊剂型，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。如无法进行生物等效性研究，可考虑进行临床试验。

八、变更制剂所用原料药的供应商

不同供应商的原料药的合成工艺中所用原料、中间体、试剂、生产设备、工艺参数通常存在区别，质量控制体系通常存在差异，变更制剂所用原料药的供应商一般归入重大变更。此类变更中包括改变和增加原料药供应商。

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，研究所采用的方法需经过验证，重点比较变更前后原料药的杂质状况和原料药与制剂体内吸收和疗效有关的指标（如晶型、粒度分布、分子量分布、

粘度等)的变化。

4、对采用变更前后原料制备的制剂进行质量对比研究，**重点证明变更前后样品的溶出/释放行为，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。**

5、按照现行质量标准，对采用变更后原料连续生产的三批制剂进行检验。

6、对采用变更后原料药制备的前三批制剂进行加速试验 3 个月的稳定性研究和长期稳定性研究，并与变更前制剂的稳定性情况进行比较。

7、必要时需考虑进行生物等效性研究。

九、变更生产批量

制剂生产批量的变更是指在关键临床试验批或BE批批量的基础上进行批量的放大或缩小，原料药生产批量的变更是指在原批准批量的基础上进行批量的放大或缩小。

生产设备应具有相同的设计和工作原理,应采用相同的标准操作规范、质量控制方法以及相同的处方和生产步骤。为了适用于批量变更后的设备，可能需要对某些工艺参数（如混合时间和速度等）进行调整，应按照关联变更进行研究。

（一）原料药批量的变更

1、微小变更

1.1、变更情况

（1）无菌和非无菌原料药的生产批量在原批准批量基础上缩小

10倍以内。

(2) 非无菌原料药的生产批量在原批准批量基础上扩大10倍以内。

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验证。

(2) 按照现行质量标准，对变更后连续生产的三批样品进行检验。

(3) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(4) 对变更前后产品进行比较研究，重点证明变更前后杂质状况和理化特性保持一致。

(5) 对变更后首批样品进行长期稳定性研究。

2、中等变更

2.1、变更情况

微小变更以外的批量变更情形。

2.2、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验证。

(2) 按照现行质量标准，对变更后连续生产的三批样品进行检验。

(3) 提供变更后一批样品的批生产记录。

(4) 对变更前后产品进行比较研究，重点证明变更前后杂质状况和理化特性保持一致。

(5) 对变更后首批样品进行加速试验3个月的稳定性研究及长期稳定性研究，并与原产品稳定性情况进行比较。

(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。

(2) 采用终端灭菌工艺的无菌制剂，在微生物负荷不变的前提下，药液的存放时间不超过批准时验证时限的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验证。

(2) 提供变更最后一批样品的批生产记录。

(3) 按照现行质量标准，对变更后连续生产的三批样品进行检验。

(4) 进行变更前后样品进行对比研究，重点证明变更前后药物溶出/释放行为，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。

(5) 对变更后首批样品进行长期稳定性研究。

2、中等变更

2.1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

(1) 普通口服固体制剂或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无菌制剂，在微生物负荷不变的前提下，药液的存放时间超过批准时验证时限的50%。

(3) 采用无菌生产工艺的无菌制剂，生产时间包括中间体的存放时间不超过批准时验证时限的50%。

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验证。

(2) 按照现行质量标准，对变更后连续生产的三批样品进行检验。

(3) 提供变更最后一批样品的批生产记录。

(4) 对变更前后产品进行比较研究，重点证明变更前后药物溶出/释放行为，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。

(5) 对变更后首批样品进行加速试验3个月的稳定性研究及长期稳定性研究，并与变更前产品的稳定性情况进行比较。

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：

（1）特殊剂型制剂（如固体口服缓控释制剂，透皮给药制剂、脂质体、长效制剂、口鼻计量吸入制剂、干粉吸入剂等）的批量变更。

（2）采用无菌生产工艺的无菌产品，生产时间包括中间体的存放时间超过了批准时验证时限的 50%。

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和工作原理进行对比分析，对变更后的批量进行验证。

（2）按照现行质量标准，对变更后连续生产的三批样品进行检验。

（3）提供变更最后一批样品的批生产记录。

（4）根据变更的具体情况、制剂特点及药物性质，选择适当的项目对变更前后药品进行比较研究，重点比较变更前后药物的释放行为，或与体内吸收和疗效有关的重要理化性质和指标。

（5）对变更后前三批样品进行加速试验3个月的稳定性研究及长期稳定性研究，并与变更前产品的稳定性情况进行比较。

（6）对于特殊剂型，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，进行充分的研究和分析。

十、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标准中的检验项目、检验方法、规定限度等。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。此种情况下，需考虑分别进行相应的研究工作，但研究工作总体上应按照技术要求较高的变更类别进行。

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产品的有效期，如标准进行了提高（例如缩小限度、增加检验项目等），需考证在原定的有效期内，产品是否符合修订后质量标准的要求。

（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）在原标准规定范围内缩小限度

这类变更是指在原标准规定范围内更加严格控制限度。例如，原料药和制剂经过长时间、多批次生产验证，水分、有关物质等指标可以达到更高的水平。但是因使用不同级别的原料药而引起限度缩小不属于此类变更范畴，例如，采用微粉化处理的原料药替代原未经处理的原料药，而引起粒度分布变小的变更。需注意限度修订一般基于一定批次产品的检测数据及相关的官方标准及/或相关技术指导原则。

（2）变更原料药或制剂性状

此类变更是指原料药或制剂自身没有发生任何变化，性状变更是为了对原料药或制剂描述更加科学和准确。对于因处方、工艺等变更

引起的性状变化不属于此类变更的范畴。此类变更通常不需要进行研究验证工作。

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) 新方法和/或限度对产品适应性研究。
- (3) 对一定批次样品批分析结果进行汇总，为质量标准变更提供依据。

(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) 在原标准基础上增加新的检验项目并规定其限度

通常这类变更可以更有效地控制产品质量。但该变更不包括因安全性或质量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) 变更鉴别方法

此类变更包括由专属性较差的方法（如化学法、紫外 - 可见分光光度法）变更为专属性较好的方法（如色谱法、IR 法）；在现有鉴别方法基础上增加一种鉴别方法；变更现有鉴别方法，其专属性维持不变或得到提高；用近红外（NIR）鉴别法替代现鉴别方法等。

- (3) 随中国药典版本的更新或增补而引起的药品注册标准的变更。

具体的变更要求需参照相关公告要求(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),必要时需按重大变更进行申报。

(4) 随国外药典版本的更新或增补而引起的药品注册标准中引用的药典通则方法(或编号)发生变更。

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) 对检验方法进行方法学研究(包括方法的选择和方法的验证)。若适用,需与变更前方法进行比较研究,确保方法变更不引起产品质量控制水平的降低。

(3) 按变更后的质量标准对3批样品进行检验。

(4) 对批分析结果进行汇总,为质量标准变更提供依据。

(三) 重大变更

此类变更对药品质量控制水平可能产生较显著的影响,如放宽控制限度;删除注册标准中的任何项目;注册标准检查方法的变更(第十(二)(2)(3)(4)条除外)。由于这类变更可能对药品质量控制水平产生较显著的影响,需进行全面的研究和验证:

1、说明具体变更情况和原因,提供变更后的质量标准。

2、对标准变更合理性进行研究。

如涉及方法改变,需对变更后方法进行详细的研究和验证;并且应与变更前方法进行比较研究,确保方法变更不引起药品质量控制水平的降低。

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标准中该项变更不会引起产品质量控制水平的降低。

如涉及标准限度变更需进行详实的研究，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数量批次产品的检测数据并符合相关的官方标准及/或相关技术指导原则。

3、按变更后的质量标准对 3 批样品进行检验。

4、对批分析结果进行汇总，为质量标准变更提供依据。

十一、变更包装材料和容器

包装材料和容器是药品的组成部分，分为直接接触药品的包装、次级包装、外包装及附属物（如给药器具，药棉、干燥剂等）。包装材料和容器的变更可能对药品的鉴别、规格、质量、含量或效价等涉及到药品安全性或有效性的相关因素产生不良影响，取决于制剂的给药途径、包装材料和容器的性能以及包材成分和制剂之间相互作用的可能性。

变更药品的包装材料和容器一般有以下情况，即变更或新增包装材料和容器的生产厂或供货商，变更或新增直接接触药品的包装材料和容器（包括包材的类型、容器的大小和形状），变更或新增次级包装、外包装及附属物（如给药器具，药棉、干燥剂等）。总体上，变更药品的包装材料和容器应能对保证产品质量和稳定性起到有益的作用，或至少不降低其保护作用，药物和包装材料之间不得发生不良

相互作用。

（一）微小变更

1、具体变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）非无菌原料药包装容器来源、尺寸和/或形状的变更。

（2）非无菌固体制剂包装容器来源、尺寸和/或形状的变更，但包装的剂量单位不变。

（3）多剂量包装容器中的非无菌固体剂型单位数量（例如，片数、胶囊数）或标示量（例如，克数）的变更。

（4）口服固体制剂的包装材料和容器变更为已在上市口服固体制剂直接接触药品使用并具有相同或更好防护功能（例如，遮光、防潮）的包装材料和容器的以下情形：

- 增加或改变防儿童误打开锁，从金属螺帽变更为塑料螺帽，或从塑料改为金属螺帽。

- 将一种塑料容器变更为另一种相同类型的塑料容器（例如，将一种高密度聚乙烯（HDPE）容器变更为另一种 HDPE 容器）。

- 用于除味的包装配件的变更（例如，炭包）。

- 瓶子填充物的变更（例如，所用棉团的重量或数量的变化）而不改变填充物的种类（例如，棉团改为人造纤维）。

- 增加容器壁的厚度。

- 改变或增加瓶盖垫片。

- 改变或增加封口膜（例如，热导密封膜）。

- 变更为一种已在上市药品的其它规格中使用的新的包装材料和容器。

(5) 非无菌液体制剂的包装材料和容器变更为已在相同给药途径的液体制剂直接接触药品使用 (即 , 与外用液体制剂接触的材料应该是已经用于其它已批准的外用液体制剂) 并具有相同或更好防护功能的包装材料和容器的以下情形 :

- 增加或改变儿童误打开锁 , 从金属螺帽变更为塑料螺帽 , 或从塑料螺帽变更为金属螺帽。

- 增加容器壁的厚度。

- 改变或增加瓶盖垫片。

- 改变或增加封口膜 (例如 , 热导密封膜)。

(6) 非无菌固体制剂的单剂量包装材料和容器 (例如 , 泡罩包装) 变更为已在上市相同类型的制剂 (例如 , 口服固体制剂、直肠栓剂) 直接接触药品使用并具有相同或更好防护功能的包装材料和容器。

(7) 非无菌半固体制剂包装材料和容器变更为已在上市的半固体药品制剂的制剂直接接触药品使用并具有相同或更好防护功能的包装材料和容器。

- 密封件或盖子的变更。

- 增加容器壁的厚度。

- 改变或增加瓶盖垫片。

- 改变或增加封口膜。

- 卷曲密封胶的变更。

2、研究验证工作：

(1) 说明包装材料变更的原因，并详细描述变更后的包装容器情况。列出变更后包装材料的质量标准，以及在已上市的同给药途径、同类型产品中已有使用的依据。

(2) 变更前后包装材料相关特性的对比数据，如对水蒸气的渗透能力。

(3) 按照现行质量标准，对变更一批样品进行检验。

(4) 对变更后首批样品进行长期稳定性研究(如适用)。

(二) 中等变更：

1、具体变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

(1) 不影响药品质量的包装材料和容器的变更，本指导原则中另有规定的除外。

(2) 无菌原料药容器尺寸和/或形状的变更。

(3) 单剂量包装的非无菌制剂单位数量(例如，片数、胶囊数)或标示量(例如，克数、毫升数)的变更。

(4) 非无菌制剂包装容器尺寸和/或形状的变更(固体剂型除外(见九.(一).2 部分))，从一个包装容器变更为另一个包装容器的标示量不变。

(5) 多剂量包装的非无菌制剂在药品标示量(例如，克数、毫升数)上的变更，固体剂型除外(见九.(一).3 部分)。

(6) 干燥剂增加或减少的变更。

2、研究验证工作

(1) 说明包装材料变更的原因，并详细描述变更后的包装容器情况。列出变更后包装材料的质量标准，以及在已上市产品中已有使用的依据。

(2) 变更前后包装材料相关特性的对比数据，如对水蒸气的渗透能力。

(3) 按照现行质量标准，对变更后连续生产的三批样品进行检验。

(4) 对变更后首批样品进行加速试验 3 个月的稳定性研究及长期稳定性研究，并与变更前产品的稳定性情况进行比较。

(三) 重大变更

1、具体变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

(1) 对于液体（例如，溶液剂、悬浮剂、酞剂）和半固体（例如，乳膏剂、软膏剂）剂型，初级包材成分的聚合材料（例如，塑料、橡胶）的变更，且这些变更的聚合材料成分从未在已批准的相同剂型和相同给药途径的药品上使用过。例如，被已批准用于局部用软膏剂的聚合材料不被视为已批准用于眼用软膏剂。

(2) 对于渗透或半渗透容器密闭系统中的液体（例如，溶液剂、悬浮剂、酞剂）和半固体（例如，乳膏剂、软膏剂）剂型，将一种在渗透或半渗透包材上使用的油墨和/或粘合剂变更为另一种油墨和/或粘合剂，且这种油墨和/或粘合剂从未被用于批准的同种剂型和相

同给药途径药品以及相同类型渗透或半渗透包材。

(3) 与控制给药剂量相关的初级包装组件的变更, 例如定量吸入制剂使用的阀门。

(4) 对于无菌制剂, 任何会影响药品无菌保证的变更, 例如:

- 从玻璃安瓿变更为带胶塞的玻璃瓶。
- 从另一种容器系统变更为弹性容器系统(软袋)。
- 从另一种容器系统变更为预充注射器剂型。
- 从单剂量容器变更为多剂量容器系统。
- 增加或取消容器密闭系统的硅酮处理程序(例如胶塞或注射器管)的变更。
- 无菌制剂容器尺寸和/或形状的变更。

(5) 去除对药品提供额外保护的次级包装组件(例如, 避光纸盒、防止透水透气的外包装), 或在组成上改变或增加可能影响药品杂质谱的次级包装成分。

(6) 变更为一种新的包装材料和容器后, 且这种新的包装材料和容器与已获批包装材料和容器相比, 不能提供相同或更好的保护性能。

2、研究验证工作

(1) 说明包装材料变更的原因, 并详细描述变更后的包装容器情况。列出变更后包装材料的质量标准, 以及在已上市产品中已有使用的依据(如有)。

(2) 变更前后包装材料相关特性的对比数据, 如对水蒸气的渗

透能力。

(3) 按照现行质量标准，对变更后连续生产的三批样品进行检验。

(4) 对变更后前三批样品进行加速试验 3 个月的稳定性研究及长期稳定性研究，并与变更前产品的稳定性情况进行比较。

稳定性研究中，除根据药品特点进行的各项检查外，还需关注药物和包装材料、容器之间是否可能存在相互作用，如包材中是否有成份渗出或迁移至产品内，或者产品是否存在重量减少的情况等，并有针对性地开展相应的研究工作证明这种相互作用对药品质量、安全性的影响。

(5) 对于给药系统装置发生变更，需根据给药装置的特点进行相应的研究工作，证明变更前后给药剂量准确性保持一致。

十二、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。此种情况下，需注意分别进行相应的研究工作。

(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留样稳定性试验结果。延长药品有效期

不应超过稳定性长期留样试验已完成的时间。药品有效期最长不超过五年。

（2）缩短药品有效期

此类变更不包括因生产中的意外事件或稳定性试验中出现问题而要求缩短药品有效期。一般而言，通过缩短药品有效期可以更好地保证药品质量。有效期变更主要依据长期留样稳定性试验结果。

2、研究验证工作

（1）说明变更后的有效期及变更原因。

（2）按照确定的稳定性试验方案，对至少 3 批生产规模样品进行考察，如果有充分的理由，也可采用中试规模产品进行稳定性试验。稳定性试验方案一般包括样品有关信息（批号、批产量、生产时间等），试验项目及试验方法，稳定性试验安排（考察时间及进行的检查项目），各项检查可接受的限度或范围。

（3）对质量标准、说明书、包装标签等部分相关内容进行修订。

（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和/或贮藏条件的变更。

2、研究验证工作

（1）详细说明变更后的贮藏条件和/或有效期，说明变更的原因。

(2) 按照确定的稳定性试验方案, 对至少 3 批产品进行稳定性考察, 一般采用生产规模产品; 如果有充分的理由, 中试规模产品的稳定性试验数据也是可以接受的。稳定性试验方案一般包括样品有关信息(批号、批产量、生产时间等), 试验项目及试验方法, 稳定性试验安排(考察时间及进行的检查项目), 各项检查可接受的限度或范围。

(3) 对质量标准、说明书、包装标签等部分相关内容进行修订。

十三、增加规格

本指导原则的药品规格是指单剂量处方中或单一包装容器中主药的含量(或效价)。对片剂、胶囊等单剂量药品, 规格以主药在单剂量处方中标示量表示; 对于注射剂, 规格以单一包装容器中药品重量或体积中主药标示量表示; 对于非无菌半固体制剂、口服液体剂、滴眼剂等制剂, 规格以处方中药物浓度表示。

增加规格应遵循方便临床用药的原则。其变更应有合理、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。

本指导原则涵盖的增加规格, 仅指增加目前原研药品/参比制剂已有的药品规格, 不得改变药品原批准的适应症、用法用量或者适用人群等, 均属于重大变更。

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/灭菌验证。

3、提供变更后一批样品的批生产记录。

4、对变更后连续生产的三批样品进行检验。

5、对变更规格前后的样品进行质量对比研究，重点考察变更规格前后的药品杂质状况及溶出/释放行为，或与体内吸收和疗效有关的重要理化性质和指标是否保持一致。

6、对变更后前三批样品加速试验6个月的稳定性研究及长期稳定性研究，并与原规格产品的稳定性情况进行比较。

7、新增规格的生物等效性研究参考《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。

附录一、药物溶出/释放比较研究基本方法

一、基本原则

药品获准上市后,溶出度或释放度检查是药品生产和质量控制的一项重要内容,对保证批间产品质量一致性有重要作用。当药品处方、生产工艺、生产地点和生产规模等发生变更后,溶出度或释放度检查是比较变更前后产品相似性或差异程度的重要方法和研究工作的重要内容。对于口服固体制剂微小的处方、工艺、产地等方面变更,一般通过溶出度和释放度比较研究已可以证明变更前后产品质量的一致性。

溶出度或释放度检查方法需符合药典有关规定。由于溶出/释放比较研究可能需采用与原上市注册时不一致的方法,此时应注意进行相应的方法学验证,注意研究这些方法对区分药品质量及体内行为的分辨能力。

二、药物溶出比较研究基本方法

口服固体制剂给药后体内吸收主要依赖于制剂中药物溶解、溶出及药物在胃肠道的通透性等方面,基于这一过程中药物溶解、溶出的重要性,体外药物溶出行为与体内药物吸收在某些情况下是相关的。药物的水溶解性、药物对肠壁的通透性是溶出比较研究中需要注意的问题,不同特性的药物研究工作侧重点不尽相同。

药物水溶解性、通透性本文附注有相应说明,具体界定及研究工作可参照相关技术指导原则进行。

如果无法判定药物是属于高通透性,还是低通透性的,建议根据

药物的水溶性，分别参照下述 1.2 项或 1.3 项进行变更前后溶出行为比较研究。

1、实验方法

1.1、原料药属于高溶解性，高通透性的

一般认为餐后胃平均保留（排空） $T_{50\%}$ 是 15~20 分钟。因此，当此类药物在 0.1N 盐酸中 15 分钟溶出 85%以上时，一般认为药物体内吸收速度与程度不再依赖于胃排空速率，这种情况下，只要处方中不含显著影响药物吸收的辅料，药品一般不会有生物利用度方面的问题。反之，如果药物溶出比胃排空速率慢，则需要在多种介质中对药物溶出行为进行考察。

此类药物溶出比较试验介质建议首先选择 900mL 0.1N HCl，可采用药典收载的转篮法（转速 100rpm），也可选择药典收载的桨法（转速 50rpm）。如果 15 分钟内药物溶出 85%以上，则不需要再比较其他 pH 条件下或介质中药物溶出情况。

如果 15 分钟内药物溶出未达到 85%，则需要按下述 1.2 或 1.3 对变更前后溶出行为进行比较。

1.2、原料药属于高溶解性，低通透性的

此类药物由于通透性低而溶解性好，体内吸收的主要限速步骤是药物的渗透过程，而不是药物的溶出过程。因此，一般不需要在不同 pH 条件下考察产品变更前后溶出情况。溶出比较研究可选择质量标准中规定的检查方法进行，如标准中未收载溶出度检查方法，可选择产品申请上市注册时质量研究和稳定性考察中选择的溶出度检查方

法。

一般每批样品至少采用12个剂量单位（如片剂为12片，胶囊为12粒）进行测定，除0时外，一般至少选择3个时间点进行测定，如5、15、30、45min，或采用其他适宜的时间间隔取样，直到药物溶出90%以上或达到溶出平台，计算各时间点药物溶出百分比，绘制每批样品药物溶出曲线。除0时外，第1个时间点的变异系数不得过20%，从第2个时间点至最后1个时间点的溶出结果的变异系数应小于10%^[参考文献6]。

各批样品测试需采用相同的仪器，尽可能在同一天进行。

1.3、原料药属于低溶解性、高通透性的

由于此类药物通透性高，药物的溶出过程可能成为体内吸收的限速步骤，因此，建议考察不同 pH 条件下变更前后药物溶出情况，可选择水、0.1N 盐酸及 pH 4.5~7.5 缓冲液三种介质进行比较。对于胶囊或含明胶包衣的片剂，可采用含酶的人工胃液或人工肠液进行。如无特殊情况，溶出比较研究一般不使用含有机溶剂的介质（如乙醇-水体系）进行。如有充分的依据，介质中可加适量的表面活性剂。如果原料药或处方中辅料属于 pH 非敏感型的，溶出曲线比较可仅采用 2 种缓冲体系进行。

一般每批样品至少采用12个剂量单位（如片剂为12片，胶囊为12粒）进行测定，除0时外，一般至少选择3个时间点进行测定，如5、15、30、45min，或采用其他适宜的时间间隔取样，直到药物溶出90%以上或达到溶出平台，计算各时间点药物溶出百分比，绘制每批

样品药物溶出曲线。除0时外,第1个时间点的变异系数不得过20%,从第2个时间点至最后1个时间点的溶出结果的变异系数应小于10%^[参考文献6]。

各批样品测试应采用相同的仪器,尽可能在同一天进行。

2、比较方法

变更前后溶出曲线比较可采用适宜的统计学方法进行。

溶出曲线比较通常选择非模型依赖方法,如可通过计算相似因子 f_2 比较变更前后溶出行为的相似性,当 f_2 数值在50~100范围认为两条溶出曲线是相似的。

$$f_2 = 50 \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} 100 \}$$

上述公式中 n 为时间点($n \geq 3$), R_t 是变更前制剂药物溶出平均百分数, T_t 是变更后制剂药物溶出平均百分数。采用相似因子比较法需满足以下条件:

- 取样时间点除0时外,至少有3个
- 每个处方样品至少采用12个剂量单位
- 计算时药物溶出达到85%以上的时间点只能选取一个
- 从第2个时间点至最后1个时间点溶出结果的变异系数应小于10%
- 保证药物溶出90%以上或达到溶出平台

如果药物在15min内溶出达到85%以上,可以认为两批产品溶出行为是相似的,不需要通过统计学方法对数据分析判定。

溶出曲线比较也可采用模型依赖法,即一些用于描述药物溶出曲

线的数学模型，如线性模型、Weibull模型等。如果可以提供充分的依据和数据分析，这些证明溶出行为相似性的统计学方法也是可以接受的。统计学比较一般先根据变更前后的代表性批次的溶出曲线，选择最合适的模型，建议采用不超过三个参数的模型（例如线性、二次方、对数、概率和Weibull模型），再对模型的参数进行统计学比较，基于对已批准的标准批次的测试单位（例如胶囊或片）的匹配模型的参数变化设置相似区间，以测试批次和参比批次间的模型参数计算MSD，估计在两个批次间真实差别的90%可信区间，比较可信区间和相似区间的限度。如果可信区间是在相似区间的范围内，则认为测试批次与参比批次有相似的溶出曲线。

三、药物释放研究比较基本方法

1、实验方法

1.1、缓释/控释制剂

缓释/控释制剂处方、工艺、产地等变更可能对产品质量产生显著影响，需注意对变更前后不同pH条件下药物释放情况进行全面考察和了解。除质量标准中规定的释放度检查方法外，释放行为比较研究建议另外选择至少三种介质进行，如水、0.1N盐酸、pH4.5及pH 6.8的缓冲液。在有充分依据的情况下，释放介质中可加适量的表面活性剂。

一般每批样品至少采用 12 个剂量单位进行测定，除 0 时外，建议在开始检查后 1、2、4 小时（4h 后每间隔 2 小时）取样直到药物释放 80%以上或达到平台^[参考文献 4]，计算各时间点药物释放百分比，

绘制每批样品药物释放曲线。各取样时间点变更前后样品药物释放数据的平均值之差应小于 15%^[参考文献 4]。

各批样品测试需采用相同的仪器，尽可能在同一天进行。

1.2、肠溶制剂

肠溶制剂处方、工艺、产地等变更后，需注意对变更前后人工胃液及人工肠液中药物释放情况进行全面考察。除质量标准中规定的释放度检查方法外，建议采用标准中规定的释放度检查仪器，依次考察在 0.1N 盐酸中（2 小时）及 pH4.5~7.5 缓冲液中药物释放情况，除质量标准中释放度检查规定的转速外，需考察其他两种转速条件下药物释放情况。例如，如果标准中释放度检查采用转篮法，则转速可选择 50、100、150rpm 进行考察；如标准中释放度检查采用桨法，转速可选择 50、75、100rpm。

一般每批样品至少采用 12 个剂量单位（如片剂为 12 片，胶囊为 12 粒）进行测定。取样时间除 0 时及在 0.1N 盐酸中考察 2 小时外，可在缓冲液中 15、30、45、60、120 分钟取样，或采用其他适宜的时间间隔取样，直到药物释放 80%以上或达到平台^[参考文献 4]，计算各时间点药物释放百分比，绘制每批样品药物释放曲线。各取样时间点变更前后样品药物释放数据的平均值之差应小于 15%^[参考文献 4]。

各批样品测试应采用相同的仪器，尽可能在同一天进行。

2、比较方法

变更前后释放曲线比较可采用适宜的统计学方法进行。

释放曲线比较通常选择非模型依赖方法，如通过计算相似因子 f_2

的方法比较变更前后释放行为的相似性,当 f_2 数值在50~100范围,则认为两条释放曲线是相似的。

$$f_2 = 50 \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} 100 \}$$

上述公式中 n 为时间点, R_t 是变更前制剂药物释放平均百分数, T_t 是变更后制剂药物释放平均百分数。采用相似因子比较法需注意满足以下条件:

- 取样时间点根据剂型特点及产品特点合理设置 (详见正文)
- 每个处方样品至少采用 12 个剂量单位
- 从第 2 个时间点至最后 1 个时间点释放结果的变异系数应小于 10%, 且各取样时间点变更前后样品药物释放数据的平均值之差应小于 15%
- 保证药物释放 80% 以上或达到释放平台

释放曲线比较也可选择模型依赖法。如果可以提供充分的依据和数据分析, 这些证明释放行为相似性的统计学方法也是可以接受的。

【附注】

1、药物的水溶性

主要反映药物在生理 pH 条件下的溶解性情况。研究工作一般在 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 条件下, pH1~7.5 的水性介质中进行测定, 绘制被测药物的 pH—溶解度曲线。可根据药物的离子化特性选择 pH 测定点, 例如, 当药物的 pK_a 为 3~5 时, 药物的溶解度建议在 $\text{pH} = pK_a$, $\text{pH} = pK_a + 1$, $\text{pH} = pK_a - 1$, $\text{pH} = 1$ 和 $\text{pH} = 7.5$ 处测定。药典收载的缓冲溶液可用于药物溶解度的研究。

药物水溶解性可根据 pH1~7.5 范围溶解药物单次最大给药剂量的介质的体积来决定。在 pH1~7.5 范围，如果单次最大给药剂量的药物可溶于不多于 250 ml 的介质中，则该药物认为是高溶解性的。

2、药物的通透性 (Permeability)

药物通透性分类以测定药物透过人体肠壁膜量为直接依据，而药物在人体吸收程度（指药物吸收比例，而不是系统生物利用度）只是间接依据。

药物通透性的测定可采用人体实验方法或其他能预测药物体内吸收程度的非人体实验方法。人体实验方法包括质量平衡法、绝对生物利用度法和小肠灌流法等。多数药物研究结果显示质量平衡法测定结果变异程度大，一般应优先考虑采用其它方法。以静脉注射给药为对照，测定口服原料药给药的绝对生物利用度某些情况下可以间接反映药物吸收情况，如无法证明药物在胃肠道内是否稳定的情况下，药物吸收程度达到 90%以上时，该药物被认为是高通透性的。其他能预测药物体内吸收程度的非人体实验方法也可作为判定药物通透性的依据，如使用适宜的动物模型进行体内或在体灌肠研究，使用人或动物肠组织样本进行体外通透性实验，体外表皮单层细胞培养通透性实验。上述实验可参照相关技术指导原则进行。考虑药物在透过胃肠壁膜前可能会有部分降解，为证明药物从胃肠道消除是由于药物透过胃肠壁膜而不是发生降解，研究中需注意考察药物在胃肠道中的稳定性。多数情况下，一种实验方法已经可以说明药物的通透性（如 90% 以上的药物可在尿中回收）。当一种方法不能确定药物的通透性时，

可用两种不同的方法。此外，药物的化学结构或某种理化性质（如分配系数等）也可为药物通透性提供有用的信息。

对于前体药物，其通透性取决于前体药物向活性药物转化的机制和部位。如果前药在透过肠壁膜后转化为活性药物，则需测定前药的通透性；反之，如果前药在胃肠道内已就转化为活性药物，则应测定药物的通透性。

附录二、属于治疗窗窄的部分药物目录

氨茶碱

茶碱

胆茶碱

双羟丙茶碱

苯妥因钠

丙戊酸

炔雌醇/孕酮制剂

地高辛

洋地黄毒甙

华法令钠

甲磺酸异他林吸入气雾剂

卡马西平

可乐定透皮贴剂

磷酸丙吡胺

硫酸胍乙啶

硫酸奎尼丁

硫酸哌唑嗪

硫酸异丙肾上腺素

米诺地尔

扑米酮

碳酸锂

盐酸克林霉素

盐酸可乐定

盐酸普鲁卡因胺

divalproex 钠

左甲状腺素钠

环孢霉素 A

他克莫司

西罗莫司

丙戊酸/丙戊酸钠

注：上述药物如无特别标明，一般指口服给药制剂。

参考文献

一、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 18, 1997

二、EMA 有关指导原则

8、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

9、Questions and answers on post approval change management protocols.

EMA/CHMP/CVMP/QWP/586330/2010 , Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 30 March 2012

四、ICH 有关指导原则

10 、 Technical And Regulatory Considerations For Pharmaceutical Product Lifecycle Management Q12. International Concil For Harmonisation Of Technical Requirements For Pharmaceuticals For Human USE . 16 November 2017

五、其他

11、已上市化学药品变更研究的技术指导原则(一). 2008 年 1 月

12、已上市化学药品生产工艺变更研究技术指导原则(征求意见稿). 2017 年 8 月

13、21 CFR 314.70. April 1, 2019

名词解释

最后一步反应中间体 本指导原则中最后一步反应仅限于形成共价键的反应，成盐等反应不包括在内。

著者

《已上市化学药品药学变更研究的技术指导原则》课题研究组

《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。