

附件 1

《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）〉原料药变更的问答》（征求意见稿）

一、概述

《药品上市后变更管理办法（试行）》规定原料药变更实施前，原料药登记人应当将有关情况及时通知相关制剂持有人，制剂持有人接到上述通知后应当及时就相应变更对影响药品制剂质量的风险情况进行评估或研究，根据有关规定提出补充申请、备案或报告。

《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》（以下简称变更指导原则）鼓励制剂持有人与原料药供应商签订质量协议，及时掌握相关信息，当原辅包发生各项变更时，药品上市许可持有人根据原辅包变更情况对制剂进行必要的研究。

本问答对变更指导原则中原料药变更时相关制剂持有人应进行哪些研究工作进行详细的解读。建议制剂持有人重点关注原料药的中等变更和重大变更以及不同生产地址之间的生产场地变更对制剂的影响。

另外，变更指导原则中变更制剂所用原料药的供应商章节规定变更前后原料药的关键理化性质应保持一致，未明确当变更前后原料药的关键理化性质发生变更时，或根据杂质

24 谱的变化情况，制剂持有人应进行哪些研究工作，本问答一
25 并解读。

26 因特殊原因未在平台登记，随制剂一并提供研究资料的
27 原料药，在关联制剂批准后，原料药的变更应由制剂持有人
28 提出，参考变更指导原则进行原料药的变更研究，参考本问
29 答进行制剂的变更研究，按照较高的变更类别进行管理。

30 本问答的药学研究建议参考变更指导原则中药学变更
31 研究工作的基本原则进行，制剂变更前后的溶出曲线对比研
32 究建议参考《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原则
33 （试行）〉溶出曲线研究的问答》进行。

34 本问答列出的研究验证工作不能涵盖某些变更情形所
35 需要的全部研究工作，或部分研究工作可能不适用于某些变
36 更情形，制剂持有人需根据变更的具体情形、原料药及制剂
37 的性质、变更对制剂的影响程度等综合考虑，设计并开展相
38 关研究工作。

39 二、原料药发生上市后变更时，相关制剂持有人应进行
40 哪些研究工作？

41 （一）制剂持有人应结合原料药的变更情况，评估原料
42 药变更前后的一致性。

43 原料药批准上市后可能发生多种变更，如变更生产工艺、
44 生产场地、生产批量、质量标准、包装材料和容器等。当原
45 料药发生变更时，制剂持有人应根据原料药的变更情况，评

估变更前后原料药质量（如杂质谱、关键理化性质等）的一致性。

1、杂质谱的一致性

杂质谱的一致性是指：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新的元素杂质符合《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。

用于评估杂质谱一致性的分析方法应当对已有杂质和新增杂质有足够的检测能力。一般来说，建议使用相同的分析方法检测变更前后批次样品的杂质水平，当原分析方法不适用而开发了新的分析方法用于对比杂质谱时，应该提供新方法的方法验证资料。

2、关键理化性质的一致性

原料药关键理化性质的一致性主要指晶型和粒度等的一致性。当原料药的理化性质可能影响制剂的性能（如溶出曲线、稳定性、生物利用度等）和生产过程的可行性（如混合均匀性、流动性、可压性等）时，应特别关注原料药变更

68 前后理化性质的一致性。原料药的晶型和粒度与制剂的相关
69 性见表 1。

70 表 1 原料药的晶型和粒度与制剂的相关性

71 第一类制剂：原料药的晶型和粒度不 太可能是关键理化性质	72 第二类制剂：原料药的晶型和粒度可 能是关键理化性质
73 1. 生产过程或给药时原料药完全溶解 的制剂	74 1. 低溶解性*原料药的口服固体制 剂、口服混悬剂等
75 2. 高溶解性*原料药的口服制剂	76 2. 给药时原料药为固体状态的制剂， 如混悬型注射剂、吸入粉雾剂、部 分透皮贴剂、部分栓剂、部分口服 散剂和颗粒剂、局部用粉末等
	77 3. 生产过程受原料药晶型、粒度影响 较大的制剂。
	78 4. 制剂性能或生产过程受原料药的晶 型和粒度影响较大的一些缓控释制 剂。

71 *同 ICH M9 中高溶解性、低溶解性的定义。

72 表 1 中第一类制剂因晶型、粒度对制剂的影响较小，晶
73 型、粒度通常不作为原料药的关键理化性质，建议重点关注
74 第二类制剂所用原料药晶型和粒度的变更。

75 当原料药变更前后的粒度不一致，但是已批准的制剂生
76 产工艺中的原料药粉碎工艺能够达到原料药内控标准的粒
77 度时，可视为变更前后原料药的粒度一致。

78 （二）原料药的生产工艺发生变更时，制剂持有人应进
79 行哪些研究工作？

80 1、当变更前后原料药的质量（如杂质谱、关键理化性质
81 等）一致时，建议制剂持有人进行以下研究验证工作，在年
82 报中报告。

83 （1）简要说明原料药的变更情况，提供相关证明性文件。

84 (2)对变更前后的原料药进行质量对比研究,原料药的
85 杂质谱、关键理化性质(晶型、粒度等)等应保持一致。

86 如为变更原料药的过程控制、起始原料及中间体内控标
87 准等,对制剂质量的潜在影响较小,制剂持有人也可根据原
88 料药供应商提供的信息进行评估,不进行额外的研究。

89 2、变更前后原料药的质量(如杂质谱、关键理化性质等)
90 不一致,但变更前后制剂的质量(如溶出曲线、杂质谱、关
91 键理化性质等)保持一致时,建议制剂持有人进行以下研究
92 验证工作,按照中等变更进行管理并备案。

93 (1)简要说明原料药的变更情况,提供相关证明性文件。

94 (2)对变更前后的原料药进行质量对比研究。

95 (3)提供变更后1批制剂的批生产记录。

96 (4)对采用变更前和变更后原料药制备的制剂进行全
97 面的质量对比研究,变更前后样品的溶出曲线、杂质谱、关
98 键理化性质等应保持一致,并符合相关指导原则的要求。

99 (5)对采用变更后原料药连续生产的三批制剂进行检
100 验。

101 (6)对采用变更后原料药生产的1批制剂进行加速及
102 长期稳定性考察,提供不少于3个月的稳定性研究资料,
103 并与变更前产品的稳定性情况进行比较,变更后产品的稳
104 定性不低于变更前。

105 3、当原料药的变更导致相关制剂的质量(如溶出曲线、

杂质谱、关键理化性质等)不一致时,建议制剂持有人进行以下研究验证工作,按照重大变更进行管理并申报补充申请。

(1)简要说明原料药的变更情况,提供相关证明性文件。

(2)对变更前后的原料药进行质量对比研究。

(3)提供变更后1批制剂的批生产记录。

(4)对采用变更前和变更后原料药制备的制剂进行全面的质量对比研究,应符合相关指导原则的要求。

(5)对采用变更后原料药连续生产的三批制剂进行检验。

(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,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)必要时进行生物等效性研究。如申请豁免生物等效性研究,应提供充分的依据。

(三)原料药的生产场地、生产批量发生变更时,制剂持有人应进行哪些研究工作?

变更指导原则规定变更原料药的生产场地变更或生产批量变更,原料药的杂质谱和关键理化性质等应保持一致,在此基础上,建议制剂持有人进行以下研究验证工作,并在年报中报告。

1、简要说明原料药的变更情况,提供相关证明性文件。

2、对变更前后的原料药进行质量对比研究，变更前后原料药的杂质谱、关键理化性质等应保持一致。

如变更原料药的生产场地、变更生产批量的同时还关联其他变更（如工艺参数、生产设备变更等），制剂持有人应评估变更对原料药及制剂质量的影响，参考上文（二）项进一步确定制剂的变更类别及相关研究工作。

（四）原料药的注册标准发生变更时，制剂持有人应进行哪些研究工作？

当原料药的注册标准发生变更时，制剂持有人应评估变更对制剂中原料药内控标准及制剂注册标准的影响，根据影响的程度确定制剂变更的分类及研究验证工作。

1、当原料药的注册标准变更已经获得批准，制剂的原料药内控标准的项目（如已批准的原料药注册标准的变更项目）进行相应变更，且变更后不降低原料药内控标准的质控能力，也不影响制剂的生产和质量控制。建议制剂持有人进行以下研究验证工作，按照中等变更进行管理并备案。如仅为收紧原料药内控标准的限度，一般可按照微小变更进行管理并在年报中报告。

（1）说明原料药注册标准的变更情况，提供相关证明性文件及原料药供应商的检验报告。

（2）说明制剂的原料药内控标准的变更情况，论述变更的合理性，提供变更前后的原料药内控标准和检验报告，如

分析方法进行了变更，还需提供相关的方法学验证资料，变更后不降低原料药内控标准的质控能力。

(3) 评估原料药内控标准的变更对制剂的影响，变更后不影响制剂的生产和质量控制，必要时进行稳定性考察。

2、如原料药注册标准的变更导致制剂的注册标准变更，建议参考变更指导原则中“八、变更注册标准”进行研究。

(五) 原料药的包装材料和容器发生变更时，制剂持有人应进行哪些研究工作？

当原料药的包装材料和容器发生变更时，如该变更可能引发其他的变更，制剂持有人应进行相应的研究，反之，制剂持有人一般不需要提交信息。

三、变更制剂所用原料药的供应商，制剂持有人应进行哪些研究工作？

1、当变更前后原料药的质量（如杂质谱、关键理化性质等）保持一致时，建议制剂持有人进行以下研究验证工作，按照中等变更进行管理并备案。

(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，原料药的杂质谱、关键理化性质（晶型、粒度等）等应保持一致。

(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、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。

（5）对采用变更后原料药生产的一批制剂进行检验，应符合质量标准的规定。

（6）对采用变更后原料药生产的一批制剂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。

2、当变更前后原料药的质量（如杂质谱、关键理化性质等）不一致，但变更前后制剂的质量（如溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等）保持一致时，建议制剂持有人进行以下研究验证工作，按照中等变更进行管理并备案。

（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。

（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、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。

（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。

3、当原料药供应商的变更导致相关制剂的质量（如溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等）不一致时，建议相关制剂进行以下研究验证工作，按照重大变更进行管理并申报补充申请。

（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。

（4）对采用变更前和变更后原料药制备的制剂进行全面的质量对比研究，应符合相关指导原则的要求。

（5）对采用变更后原料药连续生产的三批制剂进行检验，应符合相关指导原则的要求。

（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）必要时进行生物等效性研究。如申请豁免生物等效性研究，应提供充分的依据。

4、变更制剂所用原料药的供应商，不同供应商原料药的注册标准可能有所不同，相关制剂的原料药内控标准及注册标准如需进行相应的变更，还应参考上文（四）项下 1 和 2

内容进行研究，申请关联变更，变更后不应降低质控能力。

四、参考文献

1.国家药品监督管理局《药品上市后变更管理办法（试行）》（2021年6月）

2.国家药品监督管理局药品审评中心《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）

3. 国家药品监督管理局药品审评中心《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）〉溶出曲线研究的问答》（2022年11月）

4.FDA 有关指导原则

（1）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) （2018.9）

（2）Guidance for Industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products （2014.5）

（3）Comparability Protocols for Postapproval Changes to theChemistry, Manufacturing, and Controls Information in an NDA, ANDA, or BLA Guidance for Industry （2022.10）

5. EMA: [Guideline on stability testing for applications for variations to a marketing authorisation](#) （2014.10）

6. ICH M9 及问答

附件 2

《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）〉原料药变更的问答（征求意见稿）》起草说明

一、起草目的

《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》（以下简称变更指导原则）规定了当原辅包发生各项变更时，药品上市许可持有人根据原辅包变更情况对制剂进行必要的研究，本问答对变更指导原则中原料药变更时相关制剂持有人应进行哪些研究工作进行详细的解读。另外，变更指导原则中变更制剂所用原料药的供应商章节规定，变更前后原料药的关键理化性质应保持一致，未明确当变更前后原料药的关键理化性质发生变更时，或根据杂质谱的变化情况，制剂持有人应进行哪些研究工作，此次一并补充明确。

二、起草过程

（一）起草前期调研论证情况

本问答在起草初期，调研了 ICH、EMA、FDA 及国内相关的指导原则和文献，参考上述指导原则和文献，在充分考虑了我国变更研究现状的基础上制定本问答。

（二）指导原则制定或修订情况

本问答已列入药审中心 2023 年度指导原则制修订计划，2023 年 7 月完成初稿，2023 年 8 月 5 日召开了专家咨询会，

2023 年 8 月 14 日至 16 日在中心内部征求了意见，根据专家意见和中心内部反馈意见进行了修订。

三、起草思路

本问答起草的总体思路是制剂持有人在原料药变更时，评估原料药变更对制剂的影响，结合对制剂影响的程度进一步确定制剂的研究工作和变更管理类别。主要分为三个层次：1、原料药的杂质谱和关键理化性质不变。2、原料药的杂质谱和关键理化性质发生变化，但是制剂的质量保持一致。3、原料药的变更导致制剂的质量发生变化。这三种情况，风险依次增加，制剂的研究工作也相应增加。本问答起草时充分借鉴了 EMA、FDA、ICH 的相关的指导原则。

四、主要内容

本问答是对《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》原料药变更的解读，分为两部分内容，一部分内容对原料药变更时制剂应进行哪些研究工作进行解读，一部分内容对变更原料药供应商章节的部分内容进一步补充明确，如当变更前后原料药的关键理化性质发生变更时，或根据杂质谱的变化情况，制剂持有人应进行哪些研究工作。

本问答明确了制剂持有人应评估原料药变更前后杂质谱和关键理化性质的一致性，提供了杂质谱和关键理化性质的评估方法，明确了哪些制剂中原原料药的晶型和粒度可能不是关键理化性质，哪些制剂中原原料药的晶型和粒度可能是关

键理化性质，指导申请人有重点的进行研究。

在原料药变更部分，明确了原料药生产工艺、生产批量、生产场地、注册标准变更，相应的制剂持有人的研究工作。

在原料药供应商变更部分，明确了原料药质量不变，原料药质量改变但制剂质量不变，制剂质量发生改变三种情况下，相关制剂持有人的研究工作。

综上，通过本问答，对原料药自身发生变更和供应商发生变更，制剂持有人应进行哪些研究工作均进行了详细的解读。

附件 3

《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）〉原料药变更的问答（征求意见稿）》意见反馈表

单位/企业名称 填写人				
联系电话 电子邮箱				
序号	修订的位置 （页码和行数）	修订的内容（原文）	修订的建议	理由或依据
1				
2				
3				
4				
5				
...				