

指导原则编号：

# 生物制品上市后变更研究技术指导原则 (征求意见稿)

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心

二〇一七年八月

# 目 录

一、概述	2
二、基本原则	3
三、变更分类	7
四、原液/原料药变更	9
五、制剂变更	32
六、按药品管理体外诊断试剂变更	58
七、适应症/适用人群范围/用法用量/说明书变更	60
参考文献	64
名词解释	68
著 者	73

## 一、概述

本指导原则适用于指导生物制品上市许可持有人或者生产企业开展已上市生物制品的变更研究。变更是指已获准上市的生物制品在生产、质控和使用条件等诸多方面发生涉及来源、方法、控制条件等方面的变化。由于科学技术的进步、法规制度的完善、市场的变化以及企业自身生产条件的改变等，生物制品上市后进行各种变更往往不可避免。变更是维持产品生产工艺和控制的先进性、提高产品质量和生产效率、更新产品相关信息（即产品说明书、标签信息）的重要手段。但应该认识到，任何变更都可能会影响到产品的质量可控性、安全性和/或疗效；任何与产品相关的信息变更都可能会影响产品安全有效的使用。变更研究是针对拟进行的变化所开展的研究验证工作。

本指导原则以国家颁布的相关法规及技术指导原则为基础，结合目前生物制品上市后变更的实际情况，参考国外有关技术性指导文件起草，仅从技术角度阐述对生物制品变更时应进行的相关研究验证工作。生物制品上市许可持有人或者生产企业可按照本指导原则的相关技术要求，开展变更研究验证工作。在完成相关工作后，应根据《药品注册管理办法》规定及相关要求，提出补充申请、备案或年度报告；必要时，由相关监管部门组织实施生产现场检查，并抽样进行样本复核检验。

本指导原则暂不涉及基因和细胞治疗产品。本指导原则仅反映了当前对变更涉及的技术问题的认知水平，各项具体研究工作的要求可参见已颁布的国内外生物制品相关技术指导原则。变更事项及变更研

究工作应以既往生物制品注册阶段研究以及实际生产中的积累为基础，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。鼓励申办方与审评审批机构开展沟通交流。

## 二、基本原则

本指导原则所指变更均为生物制品获准上市后所进行的变更，针对其所进行的研究工作一般需遵循以下原则：

**（一）主体责任：**生物制品上市许可持有人或者生产企业是变更研究和研究结果自我评估的主体和第一责任人。生物制品上市许可持有人或者生产企业应建立有效的变更风险管理体系，在对变更前后产品质量、稳定性、生物学等方面进行系统性研究的基础上，对任何变更活动均应实施风险评估，全面评价变更对产品质量和临床使用的影响，最大限度降低变更导致的风险。需特别注意加强对研究结果的自我评估。

**（二）目标及合规性：**任何变更都应以保证产品的安全性和有效性为基本出发点，在提高或至少不改变最初注册生物制品安全性和有效性的基础上进行相关改进。对产品的任何改变都需要综合产品本身及生产过程的复杂性、适应症人群、变更目的等方面进行充分的论证以及必要的研究，所遵循的原则与初始申请产品信息时的原则一致。所有变更均应符合 GMP 法规要求。任何涉及安全性和有效性的重大变更在实施变更前均需要获得批准方可实施。所有变更，不论是否对质量、安全性或疗效有影响，都需要进行验证并记录下来备查。

**（三）可比性研究：**可比性研究是生物制品变更评价的基础和

成功的关键。目的在于通过收集相关技术资料对比分析确认变更有没有对生物制品的质量、安全性和有效性产生不利影响。可比性研究应根据变更的类型、预计变更对产品特性造成的影响程度及变更对安全性和有效性潜在影响的评估，确定可比性研究的策略和范围，设计可比性研究方案，注重对比地、综合地评估变更对可能与安全性和有效性相关的产品特性、浓度、质量、纯度或效价产生的影响。可比性研究包括工艺可比性、产品质量可比性和稳定性可比性，必要时还应进行非临床及临床研究数据的可比性分析。研究工作一般应从以下方面考虑：

**1、研究用样品的选择：**已上市生物制品变更发生在产品获准上市后的生产阶段，验证研究应采用中试及以上商业化规模及商业化生产地的样品。变更前后产品质量比较研究一般采用变更后三批生产规模样品和变更前历史数据进行。如根据产品以往经验累积的知识和综合分析变更对产品的潜在影响后，不使用商业化规模样本进行评估，需提供充分依据证明样品具有代表性。

**2、可比性验收标准：**可比性的验收标准不等于质量标准，可比性验收标准应基于一系列对变更前相关产品的生产工艺、质量分析及稳定性对比数据确定，某些情况下还应该包括非临床数据和临床数据。通过对变更后数据与历史数据趋势分析的比较和分析，以统计结果来判定变更前后结果是否可比。变更前后产品需保持质量等同性或属性高度相似并且既有知识足以预测质量属性差异不会对产品的安全性和有效性产生不良影响。

**3、稳定性研究：**变更有可能影响产品的稳定性。变更后样品稳定性试验应基于科学、风险管控，选取具有代表性的批次，一般采用至少三批样品进行 3~6 个月加速试验和长期留样考察（加速试验可做到效力不合格为止），并与变更前规模生产样品稳定性历史数据进行比较。稳定性试验应对样品进行全检，且对关键项目尽可能采取不同原理的检测方法进行检验（纯度试验应侧重于建立检测产品降解产物的方法），以全面了解产品的质量变化。物化、生物学等分析方法的应用可对原液/原料药和制剂做全面鉴定（如分子大小、电荷异构体、疏水性），而且可以准确测定产品在贮存过程中因脱氨基、氧化、硫酸化、聚集或裂变所造成的降解变化。

**4、桥接研究：**如果通过变更前后产品的生产工艺、质量特性分析和稳定性研究足以证明可比性，则无需对变更后产品实施非临床或临床研究。但是，在特定质量属性与安全性和疗效之间的关系尚未确定情况下，并且观察到变更前和变更后产品的质量属性存在差异，基于变更因素可能对产品临床使用影响，需要实施非临床和/或临床桥接性或确证性研究。比较有效性和安全性结果（例如，PK/PD、常见和严重不良事件的发生率）通常为主要目的。可能需要考虑进行非临床和/或临床桥接研究的变更包括但不限于以下实例：（1）更换表达体系、细胞基质、未经批准的菌（毒）种（流感疫苗、钩端螺旋体疫苗等除外）生产的生物制品；（2）改变已上市销售制品的剂型但不改变给药途径的生物制品；（3）新配方、新佐剂、偶联疫苗变更新的载体、新规格（除了对于增加每瓶装量，但处方、用量等均不变化

的新规格建议不需要进行非临床/临床桥接试验)；(4)新给药方式；(5)由非纯化或全细胞(细菌、病毒等)疫苗改为纯化或者组份疫苗；(6)采用国内已上市销售的疫苗制备的结合疫苗或者联合疫苗；(7)与已上市销售疫苗保护性抗原谱不同的重组疫苗。采用新工艺制备并且试验室研究资料证明产品安全性和有效性明显提高的疫苗；(8)改变灭活剂(方法)或者脱毒剂(方法)的疫苗；(9)改变免疫剂量或者免疫程序的疫苗；(10)扩大使用人群(增加年龄组)的疫苗等等。

**(四) 关联变更：**产品某一项变更往往不是独立发生的，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，处方中已有药用辅料变更可能伴随或引发药品质量标准的变更，或同时伴随药品包装材料的变更等。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，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。

**(五) 设计空间：**是已被证明有质量保障作用的物料变量(如物料属性)和工艺参数的多维组合和交互作用。在经验证研究证实的设计空间范围内的正常操作不属于变更，超出设计空间外的活动则被视为变更，通常需要启动监管部门的批准后变更程序。由于工艺的变异性和原料药的复杂性，生物制品开发和批准的设计空间可能会面临挑战。申请人可通过提供批准后对设计空间内的改变进行管理的提案，明确如何利用工艺知识、控制策略及特性化的方法评估在已批准

的设计空间内的变化对产品质量产生的影响。

**(六) 上市后变更研究方案：**在上市申请或通过上市后补充申请时,申请人可将上市后拟发生的变更研究方案、变更要满足的具体条件和验收标准及其变更的申报类别作为申报资料的一部分提交药品监管部门,进行审评和审批,经沟通交流途径,具体研究讨论实施某项变更需要进行的研究、满足的条件和验收标准,以及变更报告类别。在满足事先约定的前提下允许企业降低变更申报类别,更加高效地实施变更。

上市后变更研究方案获得认可后,必须满足达成共识的相应条件和验收标准才能实施变更,期间如有任何其他变更都需要根据相应的变更技术指导原则向药品监管部门递交申请

### 三、变更分类

本指导原则按照变更对产品质量、安全性、有效性可能产生影响的程度和风险划分为三类:

**微小变更：**指对生物制品的质量、安全性或者有效性可能具有轻微影响或基本不产生影响的变更。

**中度变更：**指对生物制品的质量、安全性或者有效性可能具有中等程度影响的变更,需要通过相应的研究证明变更对产品安全性、有效性和质量可控性不产生影响。

**重大变更：**指对生物制品的质量、安全性或者有效性很可能产生显著影响的变更。需要通过系列的研究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。

某些重大变更，例如产品的氨基酸序列变更或其他化学修饰，剂型、给药途径和/或适应症变更等，或导致产品质量属性产生差异的变更，影响产品的质量、安全性和/或疗效，在此种情况下，需要递交新上市许可产品的临床和许可证申请。

本指导原则对变更情况(包括主要内容)进行了例举，结合欧盟、WHO 相关指导原则，设定了重大、中度和微小变更归类、需满足的**界定前提条件和技术要求**。如果未满足某个分类的所有前提条件，该变更将自动转到上一个更高级别的报告类别(如果未满足中度变更中的所有前提条件，该变更将被视为重大变更)。鉴于生物制品变更的多样性和复杂性，本指导原则的内容不可能涵盖所有变更情况，对于未包含在变更表格事项，将随着对变更问题认知的新进展和风险性大小，及时对本指导原则更新升级，不断充实和完善。鼓励申办方通过沟通交流途径，对于一些特殊的具体问题进行讨论。

为了对药物的质量、安全性和疗效进行充分评价，审评机构可根据风险评估结果，要求补充信息或材料、开展生产现场检查 and 样本检验。

注：参考类型括号内引述了 EMEA、WHO、美国 FDA 相关指导原则中的分类。

#### 四、原液/原料药变更

##### a.表达载体、菌（毒）种库及细胞库

变更情况	主要内容	前提条件	参考类型	技术要求
表达载体		1	重大	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12
生产用菌（毒）种库及细胞库	新主代种子/细胞库	2	重大 / 中度 (*)	5, 6, 7, 8, 9, 10, 12
	新工作种子/细胞库	3	中度 (*)	5, 6, 7, 12
		3, 4, 5	微小 (*)	5, 6
	种子/细胞库保存条件改变	8	微小	
	种子/细胞库质量检验标准	6	微小 (*)	11
季节性流感菌株的替换			重大 (II)	
		7	中度	

##### 前提条件:

- 1、目的基因宿主细胞没有改变。不应导致药物基础的改变。
- 2、新MCB由之前批准的PCB或MCB制得
- 3、新WCB由之前批准的MCB制得。
- 4、新工作种子/细胞库处于之前批准的传代水平。
- 5、放行细胞库采用的检测/验收标准未发生改变。

去除工作细胞库保存条件下的动物源性成分如血清等

6、增加新检测项目或收紧验收标准,应符合《中国药典》或WHO规程或《欧洲药典》等国内外规范。

7、WHO公布年度流行株。

8、去除工作细胞库保存条件下的动物源性成分如血清

##### 技术要求:

1、说明变更原因及优势。详述变更内容和依据。

2、提供表达载体的名称、来源、结构和遗传特性。载体组成各部分的来源和功能，如复制子、启动子和信号肽来源，或抗生素抗性标志物。如果使用目前认知有限的特殊载体，需说明在人体应用情况，并对其安全性和使用优势进行评估。

3、详细说明表达载体构建、克隆、筛选方法。酶切鉴定结果是否正确。对插入基因和表达载体两端控制区的核苷酸序列提供测序彩图，比较说明结果是否符合设计（理论）序列。如对表达载体进行基因操作，应评估引入辅助基因（如 GFP）的表达调控状态、表达产物残留量以及对制品安全性和有效性的潜在影响等。

4、重组表达载体引入宿主细胞（菌）以及克隆、筛选的方法。分析载体在宿主细胞内的状态（是否整合到染色体内）、拷贝数以及宿主与载体结合后的遗传稳定性。启动和控制克隆基因在宿主细胞中的表达所采用的方法及水平。

5、菌（毒）种库及细胞库的制备、管理和检定应符合《中国药典》中“生物制品生产检定用菌（毒）种管理规程”和“生物制品生产检定用动物细胞基质制备及检定规程”等相关要求。详细说明各级种子库传代、制备方法和规模，提供各级种子库有完整的检定报告，包括鉴别、微生物纯度（外源因子）、活力、表达量、质粒限制性内切酶谱图和目的基因测序等。至少进行主种子库目的基因测序报告，确认多肽序列、启动子和操纵子区域相关元件的编码序列的正确性。需参照《中国药典》中“生物制品生产检定用菌（毒）种管理规程”

和“生物制品生产检定用动物细胞基质制备及检定规程”等相关要求进行疫苗种子批检定（流感疫苗除外）。明确各级种子库的保存地点、方法、条件及预计使用寿命，具备保存和复苏条件下宿主载体表达系统的稳定性证据。

6、通过种子库加压和不加压条件下的传代等方法，验证宿主细胞/载体系统的遗传稳定性。分析、确定规模生产过程中可允许的最高细胞倍增数或传代代次。在生产周期结束时，应监测宿主细胞/载体系统的特性，如细胞活率、质粒（目的基因）拷贝数、外源因子、限制性内切酶酶切图谱、目的基因表达水平和核酸测序分析等，证实生产期间细胞（菌）的遗传稳定性。

7、进行至少连续三批商业化生产规模的原液和制剂生产和验证。通过连续批次产品的一致性确认种子批、细胞库的适用性，证实能够避免污染或变异的风险。开展生产工艺、产品质量分析（结构确证、理化性质、生物活性、纯度、杂质和污染物），并与变更前进行可比性分析。

8、除有特殊要求外，提供变更前后原液和制剂至少三个月加速和/或强制降解条件下的稳定性对比数据，提供至少6个月实时/实际温度条件下的稳定性试验数据。

9、提交更新的稳定性方案。承诺进行实时批准后稳定性研究，以确证原液/原料药和制剂的有效期/放置时间。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

10、当可比性研究数据本身不足以确定可比性时，需要进行非

临床和/或临床的桥接研究来确认可比性。对于非临床和/或临床研究的程度和种类，需要结合质量可比性的结果，对产品性质了解的知识水平，已完成的相关非临床和临床研究数据，以及该药物的用途，基于具体情况具体分析的原则来确定。

11、提交更新的种子/细胞库质量检验标准。提供变更种子/细胞库质量检验方案的依据和检验结果。

12、应当评估商业化生产中所使用的体外细胞的寿命限度。

#### b.生产用原材料或中间体

变更情况	主要内容	前提条件	参考类型	技术要求	
生产原材料	更改生物源原材料来源（产地）		重大（II） / 中度（*）	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 15	
		1	微小（*）	1, 2, 3,	
	变更生物源原材料的供应商		中度（*）	1, 2, 3	
		1	微小（*）	1, 2, 3	
	非生物源原材料变更		中度 / 微小（IA）	1, 6, 7	
	标准限度减少 / 放宽		中度（*）	2, 4, 5	
		7	微小		
	标准限度增加 / 更严	2, 3, 4, 5	微小（*）	4	
	培养基或其成份变更			重大	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 15
		8		中度	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 15
		9		微小	1, 9
	采浆站增加 / 替换（进口血制）	6		重大 / 中度（IB）	3, 4, 5, 12, 13, 14
采浆站减少（进口血制）			微小（IA）		

前提条件：

- 1、变更为符合药典收载的生物源原材料（如小牛血清、胰蛋白酶、SPF 鸡胚等，人血浆衍生物料除外）。
- 2、物料质量标准的变更在已批准限度范围内。
- 3、适用时，物料级别相同或质量等级更高。
- 4、原液/原料药质量标准的变化未超出已批准的限度。
- 5、原液/原料药杂质谱的变化未超出已批准的限度，没有新的杂质出现。
- 6、相关部门批准、认证。对原料血浆是否含有经血液传播疾病的病原体（如 HIV、HBV、HCV）有疑惑或不确定，为确保产品的安全性，必须确保原料血浆的质量和来源的合法性。
- 7、标准因不适用而减少，应为微小变更。
- 8、该组分来源由具有 TSE 风险的生物变更为无 TSE 风险的生物
- 9、该组分变更后培养基组成未发生实质性变化（如无机盐的变更）。

#### **技术要求：**

1、说明变更理由。提供生产用原材料的来源，变更前、后活性成分改变的情况、质量标准异同及质量检定报告。关键原材料需提供三批检验报告，评价质量稳定和可接受性。

2、提供评价动物源性或者人源性（生物体液，组织，器官，细胞系）物料的病毒学安全性的必要信息。涉及牛源性物质的，需进行 TSE 安全性风险评估。需按国家食品药品监督管理局的有关规定具备非疫区来源证明，符合国家相关规定和“最小化通过人和兽用医疗产

品传播动物海绵体脑病风险的指南注释” (EMEA)。建议使用重组产品替换动物源性原材料，最大限度降低产品安全风险。

3、进行至少三批商业化生产规模（血液制品可考虑采用具代表性规模一批）原液/原料药和制剂的试生产和工艺验证。进行变更前后工艺过程控制和产品质量对比研究。证明两种来源的原材料的适用性和原液/原料药和制剂可比性。

4、提供修订后质量标准。如改变，提供新分析方法和方法学验证资料。

5、提供变更前后商业化生产规模原液/原料药和制剂至少三个月加速和/或强制降解条件下的稳定性对比数据（加速和/或强制降解条件下的稳定性研究可做到拐点为止）。提供至少 6 个月实时/实际温度条件下的稳定性检测结果。

6、生产用原材料应满足生产需求，符合《中国药典》中“生物制品原材料及辅料的质量控制规程”及（或）国际相关指导原则规定。

7、生产过程中应尽可能减少使用对人体有毒、有害的材料，必须使用时，应验证后续工艺的去除效果。除非验证结果提示工艺相关杂质的残留量远低于规定要求，或低于检测方法的检测限，或有依据证明其残留量在人体的可接受范围内，通常应在成品检定或适宜的中间产物控制阶段设定该残留物的检定项。

8、如涉及，应按照国际通用的有关技术指导原则提供相关研究内容提供生物安全性评估相关研究计划、研究资料或声明。

9、提供变更前、后的培养基成份改变情况、检测方法、质量标

准和检定报告；进行培养基适用性检查试验。培养基成份改变对产品有效成分生物学影响的技术数据和验证资料。

10、生产用培养基不得含有可能引起人体不良反应的物质，不得使用青霉素或其他 $\beta$ -内酰胺类抗生素。细胞培养过程中应尽量不添加牛血清，如因培养工艺需要添加，培养细胞用牛血清应来源于无牛海绵状脑病地区的健康牛群，且质量应符合中国药典的有关规定。用于疫苗生产的液体培养基应避免其成分含有导致纯化荚膜多糖时形成沉淀的物质。

11、消化细胞用的胰蛋白酶应证明无外源性或内源性病毒污染。用于制备鸡胚或鸡胚细胞的鸡蛋，除另有规定外，应来自无特定病原体的鸡群。生产过程中抗生素和防腐剂的使用应符合中国药典相关要求。

12、血浆不应从血液传染病高危人群中收集。提供血浆采集中心新近3年的供者中确认的阳性血清转化的发生率（根据供者例数和捐献血液次数）和新供者（即第一次检测的所有人）中确认阳性的患病率的流行病学统计资料。提供血浆复核检验质量回顾及风险评估资料。

13、提交采浆机构完整资料和资质证明。提交生产企业与供浆机构的合同文件。国外企业应提供血浆来源于非疯牛病疫情地区/国家的证明（美国、新西兰、澳大利亚等）。原料血浆的采集、检验、贮存和运输应当符合《中华人民共和国药典》中“血液制品生产用人血浆”的规定和卫生部《单采血浆站质量管理规范》。

14、应当与单采血浆站建立信息交换系统，出现情况及时交换信

息。应当建立原料血浆的追溯系统,确保每份血浆可追溯至供血浆者,并可向前追溯到供血浆者最后一次采集的血浆之前至少3个月内所采集的血浆,或该献浆员的血液标本。该献浆员在某一次献血浆后不再献血浆,可用其血液标本检测,若合格则放行3个月前的血浆。

15、变更批准后稳定性研究方案,以确证原液/原料药和制剂的有效期/放置时间。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

### c.生产工艺

变更情况	主要内容	前提条件	参考类型	技术要求
生产场地	生产厂房/生产线		重大 (*)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 17, 18, 19
		1, 2, 3	中等 (*)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8
细菌发酵或细胞培养工艺	关键	14	重大 (*)	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 21
	中等	4, 5	中度 (*)	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 22
	微小	4, 5, 6, 14	微小 (*)	3, 8, 9, 10, 11
分离、纯化工艺	关键	14	重大 (*)	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 21
	中等	4, 5	中度 (*)	2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 22
	微小	4, 5, 6, 14	微小 (*)	8, 9
工艺步骤 (其他)	关键步骤	14	重大 (II)	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 21
	非关键步骤	14	中度	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 22
	增加、取消或变更再过滤返工步骤	15	微小 (*@)	4, 5, 6, 20

生产规模	细胞培养阶段		重大 (II)	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10
		5, 7, 8, 9, 10, 11, 13	中度 (IB *)	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10
	纯化阶段		重大 (II)	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9
		4, 8, 10, 13	中度 (IB *)	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,
生产设备	关键设备	12	重大 / 中度 (*)	4, 8, 12, 13, 14, 15, 16
	非关键设备	11	微小 (*)	4, 8, 12, 13, 14, 15, 16

### 前提条件:

- 1、新生产厂房为符合GMP条件的原液/原料药生产产地。
- 2、复制生产线(生产工艺和/或控制的任何变更属于中度或微小变更)。
- 3、新旧生产厂房受控于同一质量保证/质量控制 (QA/QC) 体系。
- 4、该变更不会对工艺病毒清除和/或灭活效果产生影响。
- 5、产品的杂质谱的变化未超出已批准的限度。未出现新的杂质峰；
- 6、对原液/原料药或制剂质量产生影响的可能性非常小（如，收获和/或合并程序发生变更，不影响生产方法、回收、纯化工艺、中间体贮存条件，质量标准的变化未超出已批准的限度、生产参数，物料的比例随批量规模呈线性变化（符合申报工艺），发酵种子不变、增加一个与已获批的过滤步骤等效的在线过滤步骤）。
- 7、变更不会影响纯化工艺。
- 8、原液/原料药质量标准的变化未超出已批准的限度。

9、发酵规模改变，但仍然使用相同的生物反应器（即，不使用更大的生物反应器）。

10、原材料、工艺参数比例随规模呈线性变化。

11、经风险评估，该变更不会对成品的质量、安全性或疗效产生影响。

12、如注射剂灭菌、冻干、分装设备，发酵罐，血液制品生产用灭菌罐、离心机、压滤机等。

13、工艺操作程序未改变。

14、生产工艺的改变不应导致药用物质基础的改变。变更工艺后的产品质量应不受到负面影响，更适合于商业化规模生产。

15、仅限一次再过滤步骤，控制因过滤器完整性测试失败时的生物负载。血液制品和疫苗均不允许返工。

#### **技术要求：**

1、说明变更理由，对生产场地变更情况具体描述，包括生产厂的名称（全称）、地址（具体到厂房/车间、生产线、地理位置的 GPS 参数）、电话、传真和生产范围等。涉及不同生产场地变更和同一生产产地的重建和改建。

2、明确生产原材料（生产厂家、级别、检测方法、质量标准）和设备、生产工艺和规模、质量标准（分析项目、方法和限度）、包装材料和容器等是否有改变。如有，提供支持性资料。

3、开展变更相关试生产研究并进行至少连续三批的商业化规模原液/原料药和制剂生产工艺验证（血液制品可考虑采用具代表性规

模一批)。应明确验证批次规模(是否与设计生产能力相符)、生产工艺代表性的分析(如,是否可覆盖常规生产规模范围)。验证应包括对连续生产批次符合其预定过程控制标准及质量标准进行的分析;病毒/细菌灭活/去除效果验证(必要时);工艺对产品相关杂质种类和含量影响的分析验证;中间产物保存时间的验证;过滤膜等介质使用寿命的研究等。提供该三批生产检定记录。

4、提供变更可比性研究方案设计和计划。除特殊要求外,提供至少三批商业化生产规模(血液制品可考虑采用具代表性规模一批)原液/原料药和制剂的试生产和工艺验证。进行变更前后工艺过程控制和产品质量对比研究。

5、除有特殊要求外,提供变更后原液/原料和制剂药至少三个月加速和/或强制降解条件下的稳定性对比数据,和至少6个月实时/实际贮存及运输温度条件下的稳定性试验数据。

6、提供更新的稳定性方案,承诺进行实时批准后稳定性研究,以确证原液/原料药和制剂的有效期/放置时间。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

7、当可比性研究数据本身不足以确定可比性时,需要进行非临床和/或临床的桥接研究来确认可比性。对于非临床和/或临床研究的程度和种类,需要结合可比性的结果,对产品认识水平,已完成的相关非临床和临床研究数据以及该药物的用途,基于具体情况具体分析(case-by-case)的原则来确定。如申请免除,应有充足的理由和依据。

8、根据对原料药质量产生的影响,将变更分为重大、中度或微

小变更的理由。详细说明变更的原因及具体变更情况（生产设备、工艺路线、生产过程控制方法、可接受范围等）。

9、拟定生产工艺流程图，标明工艺步骤和过程控制参数，显示材料加入环节。对拟定生产工艺简要的叙述。如明确细胞发酵工艺模式、规模、发酵工艺参数、内控要求（微生物污染监测、细胞密度、溶氧量等）、培养周期；说明纯化介质、缓冲液、洗脱液、收峰条件等主要参数和内控要求（流速、上样量、回收率等）。

10、如变更导致菌（毒）种/细胞倍增代次改变，应按照《中国药典》进行生产终末外源因子和遗传稳定性鉴定。

11、提供生产原料不存在 BSE/TSE 潜在风险的信息和证据，如：生产商名称、原料来源的种属和组织、动物的原产地、使用情况以及之前的接受情况。生产过程中应避免使用 ICH 分类中的第一类溶剂，限制使用第二类溶剂，如采用有机溶剂或其他物质进行提取、纯化或灭活处理等，产品的后续纯化工艺应保证可有效去除制品中的有机溶剂或其他物质，去除工艺应经验证。生产过程中有机溶剂的使用及残留限值的规定应严格按照《中国药典》“残留溶剂测定法”的相关要求执行。

12、提供新设备的信息，新设备和被替换设备操作原理和质量标准的相似点和差异性的比较信息。

13、详述生产工艺及过程控制信息。

14、对变更后生产工艺和设备进行充分验证研究，包括对无菌生产、灭菌工艺的验证研究。

15、必要时（注射剂）进行特殊安全性试验（过敏、溶血、局部刺激试验）。

16、与产品接触的共用设备提供共享设备的交叉变更程序的信息。

17、药品生产技术转让按有关药品技术转让注册管理规定执行。

18、疫苗生产场地变更一般需要进行动物安全性和有效性的可比性研究。可根据不同疫苗的特点，选择安全性、有效性评价指标。安全性方面可考虑进行局部刺激性试验和过敏试验，有效性方面可考虑进行动物免疫原性试验。卡介苗和结核菌素生产厂房必须与其它制品生产厂房严格分开，生产中涉及活有机体的生产设备应专用。

19、血液制品的生产厂房应为独立建筑物，不得与其他药品共用，并使用专用的生产设施和设备。

20、提供相关工艺验证数据（如延长放置时间，抵抗额外的机械应力），以避免实施的再加工对原液/原料药产生影响。

21、对生产工艺进行了重大变更时，需对生产工艺进行清除病毒能力验证研究；对特定的去除/灭活病毒方法进行去除/灭活病毒效果再验证研究。

22、工艺改变不属重大工艺变更时，需对特定的去除/灭活病毒方法进行再验证研究；被灭活的中间品组成成分或 pH 值发生改变时，需对特定的去除/灭活病毒方法进行再验证。

#### **d、原液/原料药工艺过程控制**

变更情况	主要内容	前提条件	参考类型	技术要求	
生产过程控制参数和范围	由于安全或质量问题，添加或替换生产过程参数和范围		中度 (IB*)	1, 2, 3, 4, 11, 12	
	添加新的过程控制参数和范围	2, 3, 4, 5,	微小 (IA)	1, 2, 3	
	删除过程控制参数和范围			重大 (II) / 中度 (*)	2, 3, 5, 11, 12
		7、8		微小 (*)	5, 6, 7
	放宽范围限度			中度 (*)	2, 5, 6, 7, 11, 12
		6、7		微小 (*)	2, 5, 6, 7
	缩紧范围限度	1		微小 (IA)	5
变更过程控制/检验场点	1, 2		微小 (*)	8	
设计空间	建立新设计空间		重大 (II *)	9	
	扩展已批准的设计空间		重大 (II *)	9	
	减小已批准的设计空间	5	微小 (*)	9	
	工艺参数放行		重大 (*)	9	
	变更管理方案		重大 (II)	10	

#### 前提条件：

- 1、过程控制的变化未超出已批准的范围限度。
- 2、检测方法仍然相同或仅发生微小变更。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。
- 3、使用药典规定的检测方法。
- 4、新的检测方法不属于生物/免疫/免疫化学，或不使用生物试剂的方法（不包括标准药典微生物学方法）。
- 5、导致设计空间缩小的原因不是由于重复出现的生产问题而引起的。
- 6、原液/原料药质量标准的变化未超出已批准的限度。

7、检测项目不涉及关键属性（如含量、杂质、任何关键的理化特征或菌群纯度）。

8、原液/原料药杂质谱的变化未超出已批准的限度。

#### **技术要求：**

1、说明变更的原因。提供增加或替换生产过程控制参数和范围，及变更的依据。如适用，论证在生产中（例如：细胞培养基、未加工原液或病毒清除后检测）进行的病毒检测的选择依据。提供未加工原液的病毒检测结果。

2、提供至少连续三批商业化生产规模原液/原料药和制剂（血液制品可考虑采用具代表性规模）批分析数据和过程控制数据，并通过表格对变更前后的数据进行比较。

3、如果发生变更，提供更新后的原液/原料药质量标准，包括检测项目、分析方法和可接受标准。如适用，提供更新的分析方法,和方法适用性或验证资料。

4、生产工艺中涉及病毒、细菌的灭活/去除处理时，应确定灭活/去除工艺的具体步骤及参数，以保证灭活效果。

5、说明变更的原因和充分的依据。

6、提供该属性不具有重要意义的依据/风险评估资料。

7、提供变更生产过程控制参数和范围信息。如适用，提供变更前后生产过程控制参数和范围的可比性说明。

8、提供相关部分的变更资料。

9、提供生产开发数据以支持建立或变更设计空间（包括无菌产品变更为工艺参数放行）。对确立设计空间所用的风险评估工具和研究成果进行充分描述

10、说明变更理由，提供新变更管理方案。

11、除有特殊要求外，提供变更后原液/原料和制剂药至少三个月加速和/或强制降解条件下的稳定性对比数据，和至少 6 个月实时/实际贮存及运输温度条件下的稳定性试验数据。

12、提供更新的稳定性方案，以确证原液/原料药和制剂的有效期/放置时间。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

#### e、原液/原料药及中间产物标准

变更情况	主要内容	前提条件	参考类型	技术要求
检测项目和标准限度	删除检定项目		重大 (II)	1, 2, 3, 12, 13
		1	中度 (*)	1, 2, 3, 13
	增加新的检定项目并规定其限度	2	微小 (IA) (*)	2, 4, 5, 13
	随国内外药典版本的更新或增补而引起的标准提高	3	微小 (IA)	4, 5, 6, 7, 13
	降低 (放宽) 标准限度	4	重大 (II) / 中度 (*)	1, 2, 3, 4, 13
	提高 (缩紧) 标准限度	4, 5	微小 (IA*)	2
检测方法	改变 (替换) 生物学/免疫学/免疫化学检测方法或者采用生物试剂进行的生物活性物质检测方法	10	重大 (II)	2, 3, 6, 12, 13
	除生物活性检测方法的其他变更	6	中度 (IB)	2, 3, 4, 6, 13
	从内部分析方法变更	4, 7, 8, 9	微小 (IA)	2, 5, 6, 8, 13

	为药典分析方法			
	分析方法替换	11	微小 (@)	2, 6, 8, 13
	变更试验用动物 (种属、年龄以及基因型不确定的动物)		中度 (*)	9, 10
	血浆病毒标志物的检测方法替代	12	中度	14, 15
检测地点	与生物活性相关的检测地点的变更	13	重大 (II)	11
			中度	11

### 前提条件:

1、删除可能对活性物质和/或成品的总体质量产生影响较小的质量标准参数。此类变更是指原液/原料药自身没有发生任何变化，性状变更是为了对原液/原料药描述更加科学和准确。对于因处方、制备工艺等变更引起的制剂颜色、形状等性状变化不属于此类变更的范畴。原液/原料药或中间体自身没有发生任何变化。

2、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不属于此类变更范畴。通常增加检验项目、严格限度范围或提高检验方法的专属性等可以更好地控制和保证产品质量。

3、此类变更是指因药典的更新或增补，要求原液/原料药标准进行相应修订而引发的标准变更。分析方法没有改变或者变更很微小。

4、分析方法相同。限度/验收标准的变更未超出已批准的限度。

5、残留溶剂的验收标准在认可或批准的验收限度内（如，3类残留溶剂在 ICH 限度内或药典要求的范围内）。变更不是因为生产期间出现非预期的事件（如不合格的新杂质，或杂质总量超出已批准的限度）。

6、不适用于增加新检测方法的情况。

7、分析方法相同，并基于相同的技术或原则（如变更色谱柱长度或温度，而不是采用不同的色谱柱或方法），并且未检出新杂质。

8、改良的分析方法维持或提高了精密度、准确度、专属性和灵敏度。

9、此变更不涉及效价检查。

10、如肽谱分析、糖谱分析等。

11、将一个药典检测方法变更为另一个药典检测方法。变更后的方法对被测物料在鉴别、剂量、质量、纯度或效价方面提供与原被批准申请中方法相同或更强的保证。

12、具更高的检测敏感度和专属性。缩短窗口期。

13、动物体内实验。

#### **技术要求：**

1、提供删除一个检项及拟变更控制策略的依据和支持性资料。

2、提供更新的原液/原料药质量标准，包括检测项目、方法和限度。

3、提供证明维持质量和生产工艺一致性的资料。限度变更需基于一定数量批次产品的检测数据。说明原液/原料药标准变更的原因及详细变更情况。放宽注册标准限度，或删除部分检测项目等变更，可能对产品质量保证产生影响，需进行全面的研发，综合分析和评价标准变更对产品安全性、有效性和质量可控性的影响。

4、提供变更检项和标准制定的依据资料。

5、如果采用新的分析方法，提供分析方法和方法学验证结果。

6、对于药典已有方法，在首次采用此方法前应进行适当的验证，如进行专属性和精密度的验证，以便证明在实际的使用条件下该方法也是适用的。

7、提供变更前后标准对比表格。对标准变更合理性进行研究。研究工作需重点考察更新后药典版本对原液/原料药或制剂的适用性。有量化指标的质量标准应设定具体上、下限。

8、提供证明已批准和拟定分析方法具有等效性的比较性资料。

9、证明更改后的试验用动物与已批准试验动物所得的检测结果具有可比性。试验用动物健康合格证明。用于制备注射用活疫苗的动物细胞应来源于无特定病原体（SPF级）动物；用于制备口服疫苗和灭活疫苗的动物细胞应来自清洁级或清洁级以上动物。所用动物应符合试验动物微生物学和寄生虫学检测要求的相关规定。

10、检定用动物，除另有规定外，均应用清洁级或清洁级以上的动物。应尽量采用准确的化学方法、物理方法或细胞学方法取代动物试验进行生物制品质量检定，以减少用动物做试验。

11、说明变更原因，提供支持性依据。

12、如涉及删除标准中任何内容，或变更含量测定方法，导致方法的精密度、准确度或专属性等降低的情况，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。

13、提供三批商业化生产规模原液/原料药和制剂的检验结果（血液制品可考虑采用具代表性规模）。

14、说明替换的理由，并提供依据。

15、提供替换检测方法和方法验证资料。

#### f、原液/原料药及中间产物包装材料和容器

变更情况	主要内容	前提条件	参考类型	技术要求
内包装材料和容器	内包材和容器变更		重大 (II)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
		1, 2, 3	中度 (*@)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
		1、2、3、7	微小	1, 2, 3, 4, 5, 6
	放宽、删除标准		中度 (*)	1, 2, 3
	增加、提高标准、可替换方法	4, 5, 6	微小 (* IA)	1, 2, 3

#### 前提条件：

1、拟定包装材料和容器在相应特征方面至少与已批准的包装材料和容器等效（如适用，包括运输研究和相容性研究结果）。变更不增加浸出物风险，没有新增可能影响安全性的可萃取物质。

2、未变更可能对原液/原料药产生影响的与原液/原料药直接接触的包装材料和容器，或推荐的原液/原料药贮存条件。稳定性研究中未观察到显著变化。稳定性数据来自至少三批商业化生产规模产品（血液制品可考虑采用具代表性规模）。

3、拟定包装材料和容器在相应特征方面至少与已批准的包装材料和容器等效（如适用，包括运输研究和相容性研究结果）。

4、方法验证结果证明新的或改良的分析方法至少与已批准的分析方法等效。

5、新的或改良的分析方法维持或提高了精密度、准确度、专属性或灵敏度。

6、变更在已批准的验收标准范围内，或实施变更以反映包装材料和容器新药典各论的标准。

7、直接与原液/原料药接触的包材大小、形状未改变。

#### **技术要求：**

1、说明变更理由，详述更新内容。

2、提供更新的直接接触药品包装材料和容器来源、质量标准。

3、提供分析方法和验证数据。

4、提供包材相容性研究资料。证明拟定包装材料和容器在相应特征方面至少与已批准的包装材料和容器等效。

5、变更生产中使用的其他接触材料，如生产中使用的<sup>1</sup>一次性发酵袋、<sup>2</sup>中间品盛放容器等应参照内包材的有关要求开展相容性等研究，并提供研究资料。进行风险评估，如发现不相容，再进行相关研究。或者规定储存时间超过72h以上的容器。

6、除有特殊要求外，提供变更前后至少三批商业化规模的原液和制剂至少三个月加速和/或强制降解条件下的稳定性对比数据，提供至少6个月实时/实际温度条件下的稳定性试验数据。

7、提供更新的稳定性方案，以确证原液/原料药和制剂的有效期/放置时间。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

#### **g、原液/原料药或中间产物的贮存和保存期**

变更情况	主要内容	前提条件	参考类型	技术要求
保存期	延长		中度 (IB)	1, 2, 3, 4, 11
		1, 2, 3, 4	微小 (*@)	1, 2, 4
	缩短		中度 (*)	1, 2, 3, 4.
		5	微小 (IA)	1, 3, 4
贮存条件	放宽		重大 (II)	3, 4, 5, 6
		8	中度 (*)	3, 4, 5, 6
	缩紧	6	微小 (* IA)	4, 5, 6
	转运条件的改变		中度	10
稳定性方案	批准后稳定性方案或稳定性承诺的显著变更, 如删除一项检测, 替换分析方法或变更贮存温度		中度 (*)	3, 4, 7, 8, 9
		7	微小 (*)	3, 4, 7, 9

#### 前提条件:

1、未变更 (或变更为相同材质) 可能对原液/原料药产生影响的与原液/原料药直接接触的包装材料和容器, 或推荐的原液/原料药贮存条件。

2、提供涵盖拟定保存期的完整长期稳定性数据, 该稳定性数据来自至少三批商业规模原液/原料药。

3、根据已批准的稳定性方案获得的稳定性数据。

4、稳定性研究中未观察到显著变化。

5、导致保存期缩短的原因不是因生产期间重复出现的事件或由于稳定性担忧而引起的。(注: 应报告生产期间出现的问题或稳定性担忧用于评价)。

6、在拟定范围内缩紧温度标准。

7、对于替换的分析方法, 新分析方法维持或提高了精密度、准确度、专属性和灵敏度。

8、按照已批准的稳定性方案的要求进行稳定性试验。除另有规定外，疫苗中间产物贮存温度通常为2~8℃，减毒活疫苗原液保存以-60℃或以下更能保持病毒滴度活性。铝佐剂吸附的中间产物不得冻结。

#### 技术要求：

1、如适用，拟定贮存条件和保存期。

2、提供稳定性研究样品信息，说明样品批号（成品需说明对应原液批号）、规格、生产日期、生产地点、批量、内包装材料。提供稳定性研究内容和结果。稳定性考察样品的包装方式和包装材质应当与上市产品相同或相仿。提供质量标准信息。上市后的稳定性研究方案。

3、提供至少使用三批商业化生产规模原液/原料药和制剂获得的涵盖拟定保存期的完整实时/实际温度条件下稳定性数据。提交变更对原液/原料药质量未产生不利影响的数据。

4、提供更新的稳定性方案，以确证原液/原料药和制剂的有效期/放置时间。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

5、拟定贮存条件和保存期。

6、提供变更贮存条件/警告声明的依据。

7、提供采用新分析方法总结和方法学验证资料。

8、如适用，拟定贮存条件和/或保存期。

9、提供批准后稳定性方案变更依据。

10、说明变更理由。进行相关运输稳定性验证研究。应不超出

稳定性考察范围。

11、原液（原料药）及中间产物应按照连续生产过程进入后续的加工处理步骤。因等待检测结果需要暂存时，应选择适宜的保存方式和条件，并对可能影响有效性和安全性的降解产物进行检测，制定可接受的标准。

## 五、制剂变更

### a、剂型、规格和处方

变更情况	主要内容	前提条件	参考类型	技术要求
增加新剂型		1	重大 (*)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11
增加新包装形式/给药装置		2, 3	重大 (*)	1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 21
		7	中度	1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 21
处方（辅料）变更	增加辅料种类或替换原有辅料		重大(II)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16
		8	微小	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 13,
	删除原有辅料		重大(II)	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 16
	增加辅料用量		重大(II)	1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 16
	减少辅料用量		重大(II)	1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 16
增加或变更规格	不同浓度		重大	1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 17, 18, 19, 20
	相同浓度, 不同体积		重大(II*)	1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 17, 18, 20
	相同浓度, 不同体积	4, 5	中度 (*)	1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 17, 18
	相同浓度, 不同体积	4, 5, 6	微小 (*)	1, 4, 5, 6,

### **前提条件：**

- 1、如冻干粉变更为液体制剂。不包括疫苗。
- 2、如在西林瓶包装的基础上增加预充式包装规格等。
- 3、处方不变。
- 4、生产工艺实施的重大变更。
- 5、不同时改变已批准的适应症、用法用量或者适用人群。
- 6、在维持可抽取体积下限的同时缩小装量。
- 7、装置不会与药液直接接触，不改变处方，仅在耐用性和精密程度上有要求。
- 8、增加了辅料种类，但不改变最终制剂处方，且新增辅料提高了安全性。

### **技术要求：**

- 1、详实变更的具体内容。提供变更的必要性、科学性和合理性依据。
- 2、提供新剂型和/或批处方性状、组成信息。提供详细新处方的筛选研究过程和确定依据，包括文献信息、研究信息（包括处方设计、处方筛选和优化、处方确定等研究内容）。
- 3、提供制剂辅料的选择、来源和质量标准资料。制剂使用的辅料须为药用来源且符合药用标准，符合“生物制品原材料及辅料的质量控制规程”及中国药典(二部和三部) 的相关规定。
- 4、提供变更后批处方、工艺方法、工艺关键步骤和中间体的控制、工艺验证资料。批处方应提供该成品生产工艺中使用的所有成分

清单，每一批中各成分的用量，包括过量投料情况，以及各成分的质量标准。连续三批商业化规模产品的制造和检定记录。

5、进行全面的变更前后工艺、质量。

6、结合变更对质量标准的影响进行研究和必要的标准修订。提供分析方法和分析方法的验证资料。处方中如增加抗氧化剂、抑菌剂、稳定剂和增溶剂等可能影响产品安全有效性的辅料时，应视具体情况进行定量检查，酌情订入标准；因辅料的干扰或产生新的杂质，应进行方法的修订。*多次使用制剂产品需进行防腐剂效能及耐用性考察，并达到1类注射剂抑菌效力标准要求。*

7、提供包材信息。进行包装材料和容器密封和相容性研究。

8、提供变更前后产品的至少三个月加速和/或强制降解条件下的稳定性对比数据，且变更后的数据应来自于至少三批商业化规模。应提供至少包含6个月实时/实际温度条件下的稳定性检测结果。减毒活疫苗加速试验时间根据品种确定。

9、承诺进行实时稳定性研究以确证在正常贮存条件下制剂的完整有效期/放置时间，并承诺报告正在进行的长期稳定性研究中出现的任何不合格情况。

10、注射剂应进行特殊安全性试验（包括过敏性、溶血性、局部刺激性等）。辅料的用量超过常用范围时，因可能存在一定的安全性担忧，应进行相应的毒理研究或提供相关文献资料，证明其用量安全。

11、应考虑进行进一步非临床和/或临床的桥接研究，以评估并

确保变更后产品的质量和安全有效性不降低，或提供无需此类研究原因的依据。

12、辅料的使用应与主药不发生相互作用，一般不影响制剂质量标准各项目检查和测定，不影响体内药物动力学行为，不降低产品疗效，不产生新的安全性问题。

13、注射剂辅料选用应遵循基本原则：（1）应采用符合注射用要求的辅料。（2）在可满足需要的前提下，注射剂所用辅料的种类和用量应尽可能少。（3）应尽可能采用常用的注射用辅料。

14、对于注射剂中有使用依据，但尚无符合注射用标准的国产或进口辅料，可对非注射途径辅料进行精制使其符合注射用要求，并制定内控标准；且应提供详细的精制工艺及其选择依据、内控标准的制定依据。

15、新开发辅料、首次应用于注射途径辅料，应进行相应的试验或提供相关文献资料，以保证该辅料使用的安全性。

16、应尽可能避免在注射剂中添加防腐剂，尤其是含汞类的防腐剂。成品中严禁使用抗生素作为防腐剂。单剂量注射用冻干制剂中不得添加任何防腐剂；单剂量注射液应尽可能避免添加防腐剂；供静脉用的注射液不得添加任何防腐剂。对于多剂量制剂，根据使用时可能发生的污染与开盖后推荐的最长使用时间来判断是否使用有效的防腐剂。如需使用，应证明防腐剂不会影响制品的安全性与效力。成品中含防腐剂的制品，其防腐剂应在有效抑菌范围内采用最小加量，且应设定限量控制。国家公布禁止使用或者淘汰的药用辅料不得继续

在原药品中使用。

17、提供变更后规格与原规格药品处方、工艺以及日服/用药量等方面的变化和一致性信息。增加规格应以批准的说明书中对用法用量的规定为依据，应根据药代动力学、药效动力学、机体因素及方便用药等综合因素而规定确立。

18、规格应当根据药品用法用量合理确定，一般不得小于单次最小用量，或者大于单次最大用量。按照公斤体重、体表面积给药的产品一般应当与同品种上市规格一致。如果不一致，应当符合科学、合理、必要的原则。

19、如药物浓度改变，需提供充分的支持性依据。原则上，新增规格的药物浓度应保持与原规格产品一致。药物浓度发生改变，有可能影响到品种的安全有效性，需要按照新药研究思路去开展相应的研究工作。

20、部分增加规格申请是为了小儿服用方便，故改为较小规格包装。值得注意的是，很多这类申请的品种，其原规格的标准和说明书中并未推荐可以用于儿童，其改为小规格后说明书增加了儿童的用法用量，如无临床研究资料的支持通常不能改变。儿童因为其疾病的特点及对药物的反应均可能与成人不同，其用药有其特殊的规律性。一般来讲，原说明书中无儿童用法用量者，多无儿童用药的研究数据，因此不能在未进行临床研究的情况下推荐儿童应用。

21、给药系统装置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。

## b. 辅料来源和标准

变更情况	主要内容	前提条件	参考类型	技术要求
制剂药用辅料 (赋型剂、稳定剂、防腐剂、调节剂)	引入生物辅料、具有 TSE 风险的辅料		重大 (II*)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 13
	从具有 TSE 风险的辅料变更为动物源性无 TSE 风险的辅料	1	中度 (IB*)	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8
	从具有 TSE 风险的辅料变更为非动物源无 TSE 风险的辅料	1, 2, 12	微小 (*)	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8
	增加辅料供应商和采用有相同功能特性且处于相同水平的辅料替换另一种辅料	8	中度 (IB*@)	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9
		8, 11, 12	微小	1, 3, 4, 5, 7, 8, 9
	放宽标准		中度 (*)	9, 10
	缩紧标准	3, 4	微小 (IA)	9
	增加新的质控项目		中度 (IB)	9, 10
		5	微小 (IA@)	9, 10
	删除/变更可能对成品质量有影响的质量标准		重大 (II)	7, 8, 9, 10, 13
	替换检测方法		重大 (II)	7, 8, 9, 10, 13
		5	中度 (IB)	7, 8, 9, 10, 13
	变更生物辅料的 生产		重大 (*)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 13
		9	中度 (*)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8
9, 10, 11		微小 (*)	1, 2, 3, 5, 7, 8	
制剂药用辅料 (佐剂)	变更化学/合成佐剂供应商 (经销商)		中度 (*)	5, 7, 8, 11, 12, 13
		6, 7, 8	微小 (*)	11
	变更化学/合成佐剂生产商		中度	5, 7, 8, 11, 12, 13, 14
	变更化学/合成佐剂质量标准或分析方法		中度 (*)	5, 7, 8, 15, 16,
		6, 7	微小 (*)	15, 16
变更生物佐剂供		重大	5, 7, 8, 11, 12,	

	应商			13, 17, 18, 19
	变更生物佐剂制造商		重大/中度(*)	5, 7, 8, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 19
	变更生物佐剂质量标准或分析方法		中度	5, 7, 8, 11, 13, 15, 16
		5	微小	15, 16

**前提条件:**

1、TSE 适用性证明中包含 TSE 风险，并且与之前已批准的材料具有相同或较低的 TSE 风险。

2、新辅料无需任何病毒安全性评估数据。

3、变更在已批准的验收标准范围内，或实施变更以反映新的辅料药典各论的标准。

4、分析方法仍然相同、或仅发生微小变更。

5、新的检测方法不是生物学/免疫学/免疫化学的方法，或者使用生物试剂进行生物活性物质检测的方法（不包括标准的药典规定的微生物学方法）。

6、佐剂标准较已批准标准未发生改变。

7、仅限于铝佐剂。

8、辅料的级别和质量标准不变。佐剂的生产商或是供应商未变。

9、变更与人血浆衍生辅料无关。

10、辅料或制剂质量标准的变更未超出已批准的限度。

11、辅料为无机盐，不会造成最终制剂处方的改变。

**技术要求:**

1、说明辅料来源的详细内容（如，动物种属、原产国）和为尽可能减小 TSE 暴露风险采取的措施。提供辅料的生产企业信息、产品基本信息、生产工艺信息、特征和结构确证、质量控制、检验报告等全部信息，以及交叉引用的支持安全性数据（非临床或者临床）。制定内控标准的辅料，应提供原质量标准、拟定的内控标准、依据和检验报告书。内控标准的制定应本着使用安全、质量可控的原则。

2、在处方筛选中应明确各辅料的作用，说明选用及用量依据。辅料的选用应符合剂型对辅料的一般要求，并应注意有关配伍禁忌等方面的问题。对非常规使用的辅料应详细说明选用及用量依据，并提供相关的试验资料及文献资料。制剂中一般不应使用有药理活性的辅料。如使用有一定药理活性的辅料，应明确其显示药理活性的剂量，其用量应控制在该剂量之下。添加防腐剂应在有效抑菌范围内采用最小加量。

3、提供批处方、生产工艺流程、工艺关键步骤和中间体的控制、工艺验证资料。批处方应提供该成品生产工艺中使用的所有成分清单，每一批中各成分的用量，包括过量投料情况，以及各成分的质量标准。提供必要的病毒安全性资料和评估外源性因子潜在污染风险的信息（如，对病毒清除研究或 BSE/TSE 风险的影响）。

4、对质量标准的影响进行研究和必要的修订。提供分析方法和分析方法的验证资料，包括实验室数据。处方中如增加抗氧化剂、抑菌剂、稳定剂和增溶剂等可能影响产品安全有效性的辅料时，应视具体情况定量检查，酌情订入标准；因辅料的干扰或产生新的杂质，

应进行方法的修订。

5、提供至少连续三批商业化生产规模产品的制造和检定记录。对变更前后产品进行工艺、质量对比研究。重点考察变更后杂质、纯度、以及影响制剂质量的质控指标是否保持一致。

6、对于人源或动物源性辅料，应当提供有关外源因子的信息（例如来源，质量标准，已有检验的描述，病毒安全性数据）。

7、提供变更前后产品的至少三个月加速和/或强制降解条件下的稳定性对比数据，且变更后的数据应来自于至少三批的商业化规模。此外还应提供至少包含6个月实时/实际温度条件下的稳定性检测结果。

8、承诺进行实时稳定性研究以确证在正常贮存条件下制剂的完整有效期/放置时间，并承诺向监管机构报告正在进行的长期稳定性研究中出现的任何不合格情况。

9、说明变更理由。提供更新的辅料质量标准，并通过表格与变更前进行比较。

10、提供拟定辅料质量标准的依据（如，证明药典各论在控制辅料和对制剂产生的潜在影响方面的适用性）。提供任何新的分析方法和验证数据。提供三个规模生产批次成品的批分析数据。

11、说明佐剂变更具体情况，提供佐剂常规特性的描述资料，包括佐剂生产工艺、结构特征、理化特性、质量标准和稳定性等。

12、提供佐剂生产工艺验证报告。

13、当研究数据本身不足以确定可比性时，应考虑进行进一步非临床和/或临床的桥接研究，以评估并确保变更后产品的安全有效，或提供不进行相关研究的充分依据。

14、提供佐剂生产过程中原材料的质控信息。

15、提供变更后的佐剂质量标准。

16、如果变更了检测方法，需要提供变更后的检测方法及相关的方法学验证资料。

17、提供潜在外源因子污染风险评估资料（如去病毒研究，BSE/TSE 风险控制）。

18、提供佐剂生产原材料生产过程控制和质控资料。

19、提供佐剂生产工艺流程图，标明工艺参数和所用原材料，显示材料加入环节。

### c、制剂生产工艺

变更情况	主要内容	前提条件	参考类型	技术要求
生产场地	替换或增加制剂生产厂（包括配方/灌装和直接接触药品的包装）		重大（II）	1, 2, 3, 4, 5, 6, 14, 15, 17
		1, 2, 3, 4, 5	中度（*IB）	1, 3, 4, 5, 6, 14, 15, 16
	替换或增加二级包装厂	2, 3	微小（*）	1, 2
工艺程序和步骤	增加新步骤（如过滤除菌）		重大（II）	1, 2, 3, 4, 5, 6
			中度（*）	1, 2, 3, 4, 5, 6
			微小（@）	
	增加、取消或变更再过滤返工	8	微小（*@）	
	减少开放操作或手工操作程序步骤	10	中度/微小（@）	

	过滤工艺参数范围变更	9	微小 (@)	
过程控制参数和范围	紧缩、添加	6, 11	微小 (IA)	8
	放宽、删除		重大 (II)	8, 9, 10, 12
		11, 12	中度 (*)	8, 9, 10
	因安全或质量问题添加或替换过程控制测试		中度 (IB)	8, 9, 10, 12
制剂/灌装规模	放大		重大 (II)	5, 6, 10, 12, 13, 14, 15
	生产线倍增	1, 2, 3, 4, 5	中度 (IB)	5, 6, 10, 12, 13, 14
生产设备	关键设备(如冻干注射剂的冻干机、灌装头、制剂罐等)	13	重大/中度 (*)	5, 6, 7, 10, 12, 13, 14, 15
	非关键设备	13	微小 (*)	7, 12, 13
设计空间	建立新设计空间		重大 (*)	11
	扩展已批准的设计空间		重大 (*)	11
	减小已批准的设计空间	7	微小 (*)	11
	工艺参数放行		重大 (*)	11
	引入批准后变更管理方案		重大 (II)	18
	删除批准后变更管理方案		微小 (IA)	19

**前提条件:**

- 1、拟定生产厂是已批准的制剂厂/灌装厂（相同公司/MA 持有人）。
- 2、处方组成、生产工艺和制剂质量标准未发生变更。
- 3、包装材料和容器及贮存条件未发生变更。
- 4、采用相同的、已验证的生产工艺。
- 5、该生产厂新推出的产品与已批准的产品属于同一系列或治疗类别的产品，并采用相同的灌装工艺/设备进行生产。

6、检查方法相同、或仅发生微小变更。

7、导致设计空间缩小的原因不是由于重复出现的生产问题而引起的。

8、控制由于过滤器完整性测试失败时的生物负载。

9、不变更孔径。仍在目前经过验证的参数范围内。

10、除原料药，改变溶液剂型中制剂成份加入顺序。

11、制剂生产工艺及原有生产过程质量控制方法没有改变。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。

12、对成品总体质量没有显著影响。

13、变更生产设备不应降低产品的无菌保证水平。

#### **技术要求：**

1、生产场地变更情况的具体描述,包括生产和检验厂的名称(全称)、地址(具体到厂房/车间、生产线)、电话、传真和生产范围等。

2、明确生产原辅料(生产厂家、级别、检测方法、质量标准)、设备、制剂工艺(工艺方法、参数、灌装方式/体积等)和规模(批量)、质量标准(项目、分析方法和限度)、药品包装材料等是否有改变。如有,提供支持性资料。

3、开展新生产场地试生产并进行至少连续三批的商业化规模制剂生产工艺验证。应明确验证批次规模(是否与设计生产能力相符)、生产工艺代表性的分析(如,是否可覆盖常规生产规模范围;是否可

代表最差工艺条件)。验证应包括对连续生产批次符合其预定过程控制标准及质量标准进行的分析；病毒灭活/去除效果验证；灌装冻干工艺验证；无菌工艺验证等。提供该生产检定记录。

4、提供生产场地变更可比性研究方案设计和计划。提供变更前工艺、质量可比性研究资料。

5、提供变更后至少三批商业化规模制剂（血液制品可以考虑使用代表性规模批次）至少三个月加速和/或强制降解条件下的稳定性对比数据，和至少1-6个月实时/实际温度条件下的稳定性试验数据。如适用，提供产品转运条件和稳定性影响评估资料。

6、提供更新的稳定性方案，承诺进行实时批准后稳定性研究，以确证制剂的有效期/放置时间。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

7、提供新设备的信息，以及新设备和替换设备操作原则和质量标准的相似点和差异的比较资料。提供设备验证或变更再验证的资料。

8、提供关键生产工艺步骤和中间体控制策略的修改信息。提供当前和拟定生产过程控制的对比资料。

9、提供新生产过程检查和限度的依据。如适用，提供任何新的分析方法和验证数据。

10、提供变更后至少连续三批商业化生产规模制剂的批生产、工艺过程控制和质量检验结果，并与变更前历史批次数据进行可比性分析。

11、提供开发研究数据以支持建立或变更设计空间。

12、说明变更的原因及具体变更情况（生产设备，规模、生产过程控制方法、限度等），详述变更后完整的生产工艺及过程控制情况。开展变更相关试生产研究并进行至少连续三批的商业化规模制剂的生产工艺验证。应明确验证批次规模（是否与设计生产能力相符）、生产工艺代表性的分析（如，是否可覆盖常规生产规模范围；是否可代表最差工艺条件）。

13、提供变更可比性研究方案设计和计划。提供变更前后工艺、质量可比性研究资料。如无需提供需说明理由。

14、必要时，进行特殊安全性试验（过敏、溶血、血管刺激）。

15、当研究数据本身不足以确定可比性时，应考虑进行进一步非临床和/或临床的桥接研究，以评估并确保变更后产品的安全有效，或提供不需要进行非临床/临床研究的充分依据

16、提供制剂厂/灌装厂等效的依据。

17、药品生产技术转让按有关药品技术转让注册管理规定执行。

18、提供新变更描述详情。提供成品相关的变更管理方案。

19、说明删除的理由。

#### d、稀释剂

变更情况	主要内容	前提条件	参考类型	技术要求
稀释剂	生产工艺变更		中度 (*)	1, 2, 3, 4, 5, 6
		1, 2	微小 (*)	1, 2, 3, 5
	替换或增加稀释剂来源		中度 (*)	1, 2, 3, 4, 5, 6
		1, 2	微小 (*)	1, 2, 3, 5, 6
	增加稀释剂灌装		微小 (*)	1, 3, 5

	线			
--	---	--	--	--

**前提条件:**

- 1、注射用水或缓冲盐溶液。
- 2、对制剂质量没有显著影响。

**技术要求:**

1、说明变更理由。提供拟定的生产工艺流程图，标明工艺步骤和过程控制参数和所用原辅材料，显示材料加入环节。提供生产工艺的简要叙述报告。

2、提供拟定稀释剂质量标准。

3、提供至少三批连续商业化生产规模稀释剂变更后质量检测数据，并与变更前历史数据进行可比性分析。

4、提供使用新稀释剂复溶的稳定性数据。

5、复溶冻干制品的稀释剂应符合中国药典的规定。中国药典未收载，工艺和标准需通过充分论证。

6、使用中稳定性评估，即制剂复溶并注入稀释袋后的稳定性（静脉注射用）。

**e. 制剂质量标准**

变更情况	主要内容	前提条件	参考类型	技术要求
检定项目和限度	删除检定项目和/或限度标准		重大 (II)	1, 2, 3, 13
		1	中度 (*)	1, 2, 3, 13
	增加新的检定项目并规定其限度	2	微小 (IA)	1, 2, 4, 5, 13
	随国内外药典版本的更新或增补而引起的标准变更	3	微小 (IA)	1, 2, 4, 5, 6, 13

	变更性状描述方法	4	微小	1, 2, 4, 13
	降低（放宽）标准限度		中度（*）	1, 2, 3, 4, 13
	提高（缩紧）标准限度	5	微小（IA）	1, 2, 13, 4
分析方法	方法改变或替换	6	重大（II）	4, 5, 7, 8, 9, 13
		7	中度（IB）	4, 5, 7, 8, 9, 13
		8	微小（@）	4, 5, 7, 8, 9, 13
		7, 9, 10	微小（IA）	10
	变更试验用动物（种属、年龄以及基因型不确定的动物）		中度（*）	11
检测地点		11	重大（II）	12
制造和检定规程	格式修订		微小	13
	内容完善	12	中度	13, 14, 15

#### 前提条件：

1、变更标准不应引起产品质量控制水平的降低，如将成品检查变更为工艺过程控制（实时放行检测、工艺过程监测）。

2、通常增加检验项目、严格限度范围或提高检验方法的专属性等可以更好地控制和保证产品质量。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不属于此类变更范畴。

3、此类变更是指因国外药典版本的更新或增补，要求制剂标准进行相应修订而引发的标准变更。变更后限度应与相关的官方标准及/或相关技术指导原则一致。

4、此类变更是指制剂自身没有发生任何变化，性状变更是为了对制剂描述更加科学和准确。对于因处方、制备工艺等变更引起的制剂颜色、形状等性状变化不属于此类变更的范畴。

5、验收标准的变更未超出已批准的限度。变更不是因为生产期

间出现非预期的事件（如不合格的新杂质，或杂质总量超出已批准的限度）。

6、替换生物学/免疫学/免疫化学测试方法或替换使用到生物试剂的方法。

7、新的检测方法不是生物学/免疫学/免疫化学的方法，或者使用生物试剂进行检测的方法（不包括标准的药典规定的微生物学方法）。

8、将一个药典检测方法变更为另一个药典检测方法。对被测物料在鉴别、剂量、质量、纯度或效价方面提供与原被批准方法相同或更强的保证。

9、对已批准分析方法的微小变更（例如柱长或柱温改变，但柱子类别或方法不变），并已按照《生物制品质量控制分析方法验证技术一般原则》以及现行版《中国药典》附录中或者国际通用的有关技术指导原则进行了验证试验，并且验证结果显示采用新的测试程序得到的结果至少与采用旧的测试程序获得的结果相同。

10、总杂质的限度未变；并且未检测到新的不合格的杂质。

11、与生物活性相关的检测地点的变更

12、不涉及实质性改变。

#### **技术要求：**

1、说明变更理由，提供删除及/或拟变更控制策略的依据。

2、提供更新的制剂质量标准（包括检定项目、分析方法、限度）。

提供新旧质量标准的对比表。对于贮存期间易产生变化的检测项目建

议分别建立放行标准和货架期标准。

3、提供证明维持质量和生产工艺一致性的资料。放宽注册标准限度，或删除部分检测项，或变更含量测定方法，降低了方法的精密度、准确度或专属性等变更，可能对产品质量保证产生影响，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。

4、提供质量标准拟定依据及拟定过程，证明质量标准制定的合理性。限度修订一般基于一定批次产品的检测数据及同类产品注册标准。如适用，进行与已上市产品的质量标准对比研究。原则上其质量标准不得低于药典要求，不得低于已上市同类产品要求。变更药品标准尚需考虑是否会影响到产品的有效期，如对标准进行了提高（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。残留溶剂的验收标准在认可或批准的验收限度内（如 3 类残留溶剂在 ICH 限度内或药典要求的范围内）。量化指标的质量标准应设定具体上、下限。

5、如果采用新的分析方法，提供分析方法和方法学验证资料。应符合中国药典分析方法验证指导原则。提供至少三批成品检验结果。

6、研究工作需重点考察更新后药典版本对原液/原料药或制剂的适用性。

7、提供变更（或替换）分析方法理由和依据（如，证明用于监测制剂的分析方法的适用性，包括降解产物）。

8、如适用，提供与已批准分析方法具有等效性的支持性资料。

9、用修订后的方法重新进行稳定性影响因素试验。用修订后的方法对现留样样品继续进行长期稳定性试验。

10、提供相关部分的变更申报资料。提交验证结果对比，或仅对比检测结果表明新方法与原方法等同。该条不适用于新增检测方法的情况。

11、证明更改后的试验用动物与已批准试验动物所得的检测结果具有可比性。提供试验用动物健康合格证明。用于制备注射用活疫苗的动物细胞应来源于无特定病原体（SPF级）动物；用于制备口服疫苗和灭活疫苗的动物细胞应来自清洁级或清洁级以上动物。所用动物应符合试验动物微生物学和寄生虫学检测要求。

12、说明变更理由。提供变更检验地点具体描述信息，包括名称（全称）、地址（具体到厂房/车间、生产线）、电话、传真和生产范围等。提供变更支持性资料。

13、提供修订前后的制造及检定规程和修订说明，格式应规范，符合中国药典格式。

14、提供修改依据并分析合理性。应按照确定的生产工艺明确生产规模、批次定义、细胞及毒株（菌株）传代代次、主要生产工艺参数、生产工艺过程控制、成品处方及成品工艺参数等信息，并将主要原辅料来源、质量标准以及非药典检测方法作为附录纳入规程。

15、应包括完整的用于产品生产检验地点信息，包括原液、成品、稀释剂、包装厂、放行检验的生产厂名称（全称）、生产地址、联系方式等。

#### f.参比品/对照品

变更情况	主要内容	前提条件	参考类型	技术要求
	根据国际（或国家）标准品对新参比品进行确证		中度（*）	1, 4
参比品或对照品	从内部标准品变更为药典或国际标准品		中度（*）	1, 4
		1	微小（*）	1, 4
	通过与已批准的参比标准品对比确证新批次参比标准品	2	微小（*）	1, 4
	变更参比标准品确证方案		中度（*）	2
	延长参比标准品有效期		微小	3

#### 前提条件：

- 1、参比标准品用于理化检查。
- 2、根据已批准的方案，对新参比标准品进行确证,包括通过与已批准的主要标准品对比确证新批次二级参比标准品。

#### 技术要求：

- 1、提供拟定参考品或对照品来源、制备、检定结果、标定过程及稳定性研究等研究资料。
- 2、提供更新的参比标准品确证方案。提供变更参比标准品确证方案的依据。
- 3、提供稳定性检测和结果的总结，以支持延长参比标准品有效期。

4、参比品的建立和制备符合“生物制品国家标准物质制备和标定规程”的相关要求。

g. 制剂包装材料和容器

变更情况	主要内容	前提条件	参考类型	技术要求	
直接接触药品包材和容器变更	变更直接接触药品包装材料和容器	1	重大 (II) / 中度 (*)	1, 2, 3, 4, 5, 15, 16	
		2, 3	微小 (*)	1, 2	
	从单剂量包装变更为多剂量包装		重大	1, 2, 3, 4, 5, 16	
	从多剂量包装变更为单剂量包装		中度 (*)	2, 4, 16	
	包装容器的形状或大小发生改变			重大	1, 2, 3, 4, 5
		4		中度 (IB)	1, 2, 3, 4, 5
	替换或增加供应商 (涉及新包装材料、形状或尺寸的包装材料和容器的变更)			中度	1, 2, 3, 4, 5
		2, 6		微小 (IA@)	
	增加/替换可导致安全性或质量问题的标准			中度 (IB)	8, 9, 10
	增加标准			微小 (IA)	8, 9, 10
	放宽标准	7		中度 (*)	8, 9, 10
	提高标准	11, 12		微小 (IA)	7
	检测方法的变更	13, 14, 15, 16		微小 (IA)	11
次级包材 (功能性) 变更	变更不与成品制剂接触的包材的任何部分	, 8		微小 (IA)	1
	放宽包材检验标准			中度 (*)	6
	增加、收紧包材检验标准	9, 10		微小 (*)	6
	替换或添加场地			微小 (IA)	12
	从外包装中去除稀释剂			中度 (IB)	13
	包装规格改变			微小	14

前提条件:

1、如将玻璃安瓿变更为带有丁基胶塞的玻璃瓶。由西林瓶增加预充式注射器包装变更属于新包装形式变更。

2、未变更产品包装材料和容器的类型。包装材料和容器形状和尺寸未发生变更。变更目的仅是为了提高容器质量，未改变与药物直接接触材料（如在不改变内部尺寸的情况下增加玻璃瓶的厚度）。

3、改良部分不与制剂直接接触等。

4、产品的稳定性不下降。

5、未变更容器类型、包装材料或覆膜、形状和大小尺寸、或无菌包装材料和容器组成的灭菌工艺。

6、包装材料和容器组成质量标准的变更未超出已批准的验收标准。

7、放宽。相同包材厂家。

8、该变更未涉及可能影响成品转运、使用、安全或稳定性的包材部分。此类变更应不降低产品的质量和稳定性，不改变原容器密闭系统的特性（例如原容器密闭系统具有防止儿童误打开的作用）。

9、导致变更的原因不是因生产期间重复出现的事件或由于稳定性担忧而引起。

10、收紧变更在已批准的验收标准范围内。

11、变更均应在目前已批准的质量标准限度范围之内。

12、检测方法不变或变化较小。

13、已按有关指导原则要求进行适当的验证研究，并且验证试验证明新的检测方法至少等同于旧检测方法。

14、分析方法本身不变(如：柱长或柱温改变，但柱子类别或方法不变)。

15、任何新的检测方法不涉及新的非标准技术或以新方式使用的标准技术。

16、检测方法不涉及生物学/免疫学制品。

17、生产厂家没有发生重大变更。

#### **技术要求：**

1、说明变更原因。阐述包材的选择依据、合理性和适用性的信息。国家公布禁止使用或者淘汰的药包材不得使用。

2、更新的药品包装材料和容器的供应商和构成信息（如描述、构成材质、规格、结构组成、质量标准、检查方法及批分析数据）。如有，提供药品包装材料和容器注册证。

3、提供新包装工艺的验证资料。提供采用新包装连续生产三批产品自检报告，并与已批准包装材料和容器的批分析数据对比。

4、应对新包装三批规模生产样品进行3~6个月加速试验及长期留样考察，并与原包装产品的稳定性进行比较。考察项目需全面，需提供相关的图谱和数据。提供批准后稳定性方案和承诺。

5、提供新包装材料或容器与药品密封和相容性研究数据资料。通过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，包括相容性试验的内容、试验设计、考察指标、检测方法与方法学验证、样品制备方法、试验结果及对结果的分析等。相

容性研究可以参考国内外相关指导原则进行。原则上，改变包装材料或容器后产品的质量及稳定性应不降低。

- 6、提供拟定质量标准和变更标准的依据。
- 7、提供新旧标准对比表。
- 8、提供采用新质量标准参数和限度的理由。
- 9、若有，则提供新的分析方法和验证数据。
- 10、提供至少两个批号包材的所有质量标准参数的批分析数据。
- 11、提供验证结果对比资料，表明新方法与原方法等同。
- 12、说明变更的理由。提供包装工艺过程控制和验证资料。提供批分析数据。
- 13、说明变更的理由，说明获得确保安全有效用药所需要的稀释剂的替代方法。提供修改后的产品信息和支持性资料。
- 14、药品包装规格应当经济、方便。有使用疗程的药品，其包装规格一般应当根据该药品使用疗程确定。注射器、输液器的有效期或者稀释剂的有效期不得短于药品的有效期。
- 15、由于通透性等原因，血液制品目前仍采用聚氯乙烯作为血袋包装材料。
- 16、修改制剂的标签信息（如适用）。

#### h. 制剂贮存和/或有效期

变更情况	主要内容	前提条件	参考类型	技术要求
有效期	延长		重大(II)	1, 2, 3, 4, 9
		1	中度(II*)	1, 2, 3, 4, 9
	缩短	2	中度(*)	1, 2, 3
贮存条件	放宽	3	重大	1, 8, 4

	更加严格	2, 4	微小 (IA)	1, 8, 4
	成品稀释/复溶后保存条件的变更	3, 4	中度 (IB)	1, 3, 4, 5
	增加/删除警告声明	5	中度 (*)	1, 4, 5
批准后稳定性方案或承诺的变更		6	中度 (*)	1, 3, 6, 7

### 前提条件:

1、根据已批准的稳定性方案延长保存期，包括延长制剂包装上的市售有效期，开封、稀释或复溶后的静置时间。因生产工艺或处方中已有药用辅料发生变更而延长药品有效期不属于此类变更的范围；因有关物质检查方法发生变更，使药品上市注册时批准的稳定性试验方案发生变化的有效期改变也不属于此类变更的范围。

2、包括减少包装上的市售有效期，开封、稀释或复溶后的静置时间等。缩短药品有效期和/或严格药品贮存条件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和/或严格药品贮存条件。一般而言，通过缩短药品有效期和严格药品贮存条件，可以更好地保证药品质量。

3、修改贮存条件应以不降低药品的稳定性为前提。成品疫苗的贮存应符合中国药典的规定，除另有规定外，不得冻存，尤其是液体剂型的疫苗（特别是含铝佐剂的疫苗）。

4、药品生产工艺及生产质控方法、处方、质量标准、直接接触药品的包装材料和容器、贮存条件等方面情况没有发生任何变化，且稳定性试验是按照药品上市注册时批准的稳定性试验方案进行的。

5、如不得冷冻等。

6、适用于已上市并备案长期稳定性研究方案和承诺的生物制品。如删除长期稳定性研究方案中的检项，替换分析方法或变更贮存温度等。

**技术要求：**

1、拟定有效期和/或贮存条件。如适用，提供批准的稳定性试验方案及承诺。

2、如适用，对质量标准、说明书、包装标签样稿内容进行相应的修订。

3、提供更新的批准后稳定性试验方案及承诺。提供更新的批准后稳定性试验方案或承诺的依据。

4、一般采用至少三批商业化生产规模工艺生产制剂（血液制品可提供一批具有代表性批次的制剂），按照产品上市注册时批准的稳定性试验方案，实时/实际温度条件下涵盖拟定有效期的稳定性试验结果。稳定性考察样品的包装方式和包装材质应当与上市产品相同或相仿。

5、提供变更标记的贮存条件/警告声明的依据。

6、证明已批准和拟定分析方法具有等效性的可比性结果。如果采用新的分析方法，需提供方法学验证结果。

7、变更批准后稳定性方案或承诺的依据。

8、进行变更前两种贮存条件下样本的稳定性可比性研究，考察指标需全面。特别关注效价、高分子聚合物、降解物、抑菌效率及微生物挑战试验等。多次使用制剂需提供使用中的产品稳定性研究数

据。预混产品应提供使用中和使用终末期可保证充分混匀以及剩余量方面的情况。

9、生物制品有效期根据变更后的长期留样稳定性试验结果确定，外推结果对于生物学、免疫学制品不适用。有效期最长一般不超过五年。

## 六、按药品管理的体外诊断试剂变更

### a. 基于免疫学方法产品

变更情况	主要内容	前提条件	参考类型	技术要求
抗原、抗体	增加/减少抗原或抗体片段。来源、质量标准变更包括供应商变更		重大	1
试验方法、参考值（参考范围）：			重大	1
分析性能	提高分析灵敏度或特异性		中度（II）	2
样本类型	增加测定样本类型		中度（II）	2
质控品	来源、质量标准变更、供应商变更		中度（II）	3
固相载体、包被系统、显色系统	质量标准变更、供应商变更		中度（II）	3
缓冲液、清洗液、终止液	质量标准变更、供应商变更		中度（II）	3
变更有效期	延长或改变保存条件		中度（II）	4
变更企业参考品	改变来源、基质或重新建立		微小变更/中度	
增加新的适用机型			中度（II）	3
变更生产地址			中度（II）	2
增加或变更包装			微小变更	

规格				
----	--	--	--	--

**技术要求：**

1、提供变更前后产品有关分析性能的对比研究资料，按临床试验要求进行完整的临床研究。变更后产品的稳定性研究，至少三批变更工艺后产品的生产检定记录。

2、提供变更前后产品有关分析性能的对比研究资料。提供对临床样本的对比研究资料。临床样本数应具有统计学意义，且样本浓度在测定范围内合理分布。

3、提供变更前后产品有关分析性能的对比研究资料，至少三批变更工艺后产品的生产检定记录，变更后产品的稳定性研究。

4、提供稳定性研究资料。

**b. 病原微生物核酸检测产品**

变更情况	主要内容	前提条件	参考类型	技术要求
变更测定靶序列			重大	1, 5
试验方法、参考值（参考范围）、			重大	1, 5
分析性能	提高分析灵敏度或特异性		中度（II）	2
样本类型	增加测定样本类型		中度（II）	2
质控品	来源、质量标准变更、供应商变更		中度（II）	3
引物、探针、酶、核酸提取分离/纯化系统、显色系统、内标等	变更来源或质量标准		重大	3, 5
缓冲液、清洗液、终止液	质量标准变更、供应商变更		微小	3
变更有效期	延长或改变保存条件		中度（II）	4
变更企业参考品	改变来源、基质		微小/中度	

	或重新建立			
增加新的适用机型			中度 (II)	3
变更生产地址			中度 (II)	2
增加或变更包装规格			微小变更	

### 技术要求:

1、提供变更前后产品有关分析性能的对比研究资料，按临床试验要求进行完整的临床研究。变更工艺后产品的稳定性研究，至少三批变更工艺后产品的生产检定记录。

2、提供变更前后产品有关分析性能的对比研究资料。提供对临床样本的对比研究资料。临床样本数应具有统计学意义且样本浓度在测定范围内合理分布。

3、提供变更前后产品有关分析性能的对比研究资料。

4、提供变更前后产品有关分析性能的对比研究资料。提供稳定性研究资料。至少三批变更工艺后产品的生产检定记录。

5、提供稳定性研究资料。

### 七、适应症/变更适用人群范围/用法用量/说明书变更

变更情况	主要内容	前提条件	参考类型	技术要求
适应症	增加国外已批准但国内尚未批准的适应症		中度	1
	增加国内已批准适应症		中度	1
	删除一项治疗适应症	1	中度 (IB)	
	增加同品种已批准适用症		微小	
改变给药途径		2	重大 (II)	1, 2, 3, 4, 5, 6,

				7
变更适用人群		3, 4	重大 (II)	1, 8, 12, 13
变更用法用量		5	重大 (II)	1, 8, 12, 13
修改药品说明书	补充完善药品说明书安全性内容	6	中度/重大 (II)	3, 10
	根据药典或者国家食品药品监督管理局的要求	7	微小 (IB)	9, 10
	增加警告声明 (例如“不得冷冻”)		微小	11

### 前提条件:

- 1、由于临床研究显示缺乏疗效而限制适应症。
- 2、为提高用药依从性,由注射剂改为口服、鼻喷剂等剂型,且不扩展适用年龄范围。
- 3、扩展使用年龄范围。
- 4、允许在特殊风险人群中使用。
- 5、如依实际临床数据结果,变更给药时间间隔也可获得较为理想的有效性。
- 6、仅可增加不良反应、禁忌、注意事项的范围,对药理毒理、药代动力学项目补充新的资料,不包括对适应症或功能主治、用法用量等项目增加使用范围。
- 7、指根据国家药品标准的统一规定和国家食品药品监督管理局的专项要求,对药品说明书的某些项目进行修改,如不良反应、禁忌、注意事项等项目。除有专门规定或要求外,不包括修改适应症或功能主治、用法用量、规格等项目。

## 技术要求：

1、提供充分的立题依据、药效学和毒理试验支持以及临床研究确证。提供临床研究数据、上市后观察研究或大量上市后安全性数据。

2、临床试验计划及研究方案草案。临床研究者手册。

3、提供新的药物警戒系统的详细说明。

4、知情同意书样稿及伦理委员会批准件。

5、临床试验报告。

6、临床前研究工作简要总结。

7、临床试验期间进行的有关改进工艺、完善质量标准和药理毒理研究等方面的工作总结及试验研究资料。

8、变更服用剂量或者适用人群范围，应当提供支持该项改变的安全性研究资料或文献资料。必要时应当进行临床试验。

9、提供修订的具体内容和依据资料。提供修订后说明书。

10、应依据同品种上市后监测情况等资料确定并及时更新“不良反应”、“禁忌”、“注意事项”的相关内容。临床使用过程中出现或监测到，且不能排除因果关系的任何不良反应，并按照不良反应类型、程度、发生频率等分别描述；禁忌应包括对所接种疫苗的任何成分过敏疫苗受种者，或处于接种该疫苗可能造成潜在危害的生理或病理状态。

11、拟定贮存条件和有效期。提供变更标记的贮存条件/警告声明的依据。提供相应稳定性条件下的稳定性研究资料。

12、药效及毒理研究：增加适应症须有充分可靠的药效学试验基

础。用于治疗，须建立治疗性试验的动物模型，而不能用预防性试验模型；造模时间须足够长，应以公认的疗效较好的药为阳性对照药。剂量设置须有依据。通过药效学试验，明确量效关系，并初步提出拟定临床剂量。若拟定的临床剂量或用药疗程超过了原有适应症的单次用药最大剂量或疗程，则需考虑由此带来的安全性问题，故还应进行相应的毒理研究。必要时，尚需进行动物的药代动力学研究。

13、临床研究：新适应症在国内外均未批准，则临床研究应按创新药的要求。若拟定的临床剂量未超过原有适应症的单次用药最大剂量，在保证安全的前提下，首先应进行剂量探索试验，从小剂量开始，设计多个剂量进行临床试验，通过剂量探索试验，筛选出临床有效剂量。然后，以此剂量再进行扩大的临床试验，进一步验证疗效及安全性。若拟定的临床剂量超过了原有适应症的单次用药最大剂量，则还须首先进行临床耐受性试验，初步确定剂量安全范围；在此范围内进行剂量探索试验，筛选出临床有效剂量；然后，再进行扩大的临床试验，进一步验证疗效及安全性。

参考文献：

一、FDA 指导原则

1.Guidance on Comparability of Human Biological Products, including Therapeutic Biotechnology-derived Products. U.S.-FDA. April 1996.

2.Comparability Protocols — Chemistry, Manufacturing, and Controls Information . U.S.-FDA. February 2003.

3.Comparability Protocols for Human Drugs and Biologics: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. Draft for Comments . U.S.-FDA. April 2016.

4.Changes to an Approved Application-Biological Products: Human Blood and Blood Components Intended for Transfusion or for Further Manufacture; Guidance for Industry. U.S.-FDA. December 2014.

5.Guidance for Industry-Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products. U.S.-FDA. July 1997.

6.Guidance for Industry-CMC Postapproval Manufacturing Changes To Be Documented in Annual Reports. U.S.-FDA. March 2014.

7.Guidance for Industry-Changes to an Approved Application: Biological Products: Human Blood and Blood Components Intended for Transfusion or for Further Manufacture. U.S.-FDA. December 2014.

8.Guidance for Industry-Cooperative Manufacturing Arrangements

for Licensed Biologics. U.S.-FDA. November 2008.

9.Established Conditions: Reportable CMC Changes for Approved Drug and Biologic Products Guidance for Industry. *Draft Guidance*. U.S.-FDA. May 2015.

10.SUPAC-IR Questions and Answers about SUPAC-IR Guidance, U.S.-FDA. February 1997.

11.Guidance for Industry -Changes to an Approved Application: Biological Products. U.S.-FDA. July 1997.

## 二、EMEA 指导原则

12.Guideline on Comparability of Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues. EMEA. December 2003.

13.Guideline on Comparability of Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. EMA. December 2003.

14.Communication from the Commission -Guideline on the Details of the Various Categories of Variations to the Terms of Marketing Authorisations for Medicinal Products for Human Use and Veterinary Medicinal Products. Official Journal of the European Union, C17/1-44. January 2010.

15.Guideline on plasma-derived medicinal products. EMEA. July 2011.

16.Guideline on stability testing for applications for variations to a marketing authorization. EMEA . July 2011

### 三、ICH 指导原则

17.ICH Q5E:Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Change in Their Manufacturing Process. November 2004.

18.ICH Q6A:Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances.. October 1999.

19.ICH Q9: Quality Risk Managemet. November 2005.

20.ICH Q11:Development and Manufacture Drug Substances (chemical entities and biotechnological/biological entities). May 2011.

21.ICH Q12:Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management. September 2014.

### 四、WHO 指导原则

22.Guidelines on Procedures and Data Requirements for Changes to Approved Biotherapeutic Products. WHO/PAC for BTPs Draft/3. October 2016.

23.Guidelines for procedures and data requirements for changes to approved vaccines. WHO/BS.2014.2238.

### 五、其他

24. 《生物制品生产工艺过程变更管理技术指导原则》，CFDA，2005。

25. 《疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则》，CFDA，2014。
26. 《已上市化学药品变更研究的技术指导原则》，CFDA，2008。
27. 《药品技术转让注册管理规定》，CFDA，2009。
28. 《生物制品稳定性研究技术指导原则》（试行）CFDA，2016。
29. 《生物类似药研发与评价技术指导原则》（试行）CFDA，2016。

### 名词解释:

**生物制品:**是以微生物、细胞、动物或人源组织和体液等为原料,应用传统技术或现代生物技术制成,用于人类疾病的预防、治疗和诊断。人用生物制品包括:(1)预防类生物制品(含细菌类疫苗、病毒类疫苗);(2)治疗类生物制品(含抗毒素及抗血清、血液制品、生物技术制品、微生态活菌制品);(3)体内诊断制品;(4)体外诊断制品(系指现行版药典收载的、国家法定用于血源筛查的体外诊断试剂)。

**载体:**系一种 DNA 片段,它可在宿主细胞内指导自身复制,其他 DNA 分子可与之连接从而获得扩增。很多载体是细菌质粒,在某些情况下,一种载体在导入细胞后可与宿主细胞染色体整合,并在宿主细胞生长和繁殖过程中保持其整合模式。

**主种子批:**一定数量的来自原始种子批的病毒株(或菌株)或用于制备原疫苗的活病毒(或菌体)悬液。该悬液应加工为单一批,以确保其组成均一,并经全面检定。主种子批用于制备疫苗生产用的工作种子批。由主种子批移出的毒种无论开瓶与否,均不得再返回贮存。

**工作种子批:**从主种子批传代而得到的活病毒或细菌的均一悬液,等量分装贮存,用于生产疫苗。由工作种子批移出的毒种无论开瓶与否,均不得再返回贮存。

**主细胞库:**由原始细胞库的细胞制备而成,分装于容器内,组成应均一,保存于-130℃或以下,用于制备工作细胞库。本细胞库移出的细胞无论开瓶与否,均不得再返回贮存。

**工作细胞库:**由有限传代水平的主细胞库制备而来的均一性细胞悬液，分装适宜体积于多个容器中，冻存于-130℃或以下，用于生产。由本细胞库移出的细胞无论开瓶与否，均不得再返回贮存。

**生产原材料:**生物制品生产过程中使用的所有生物材料和化学材料，不包括辅料。

**原液/原料药:**系指用于制造最终配制物或半成品的均一物质。由一次或多次单次收获物而得到，一般需要纯化并可能配制一批或多批半成品。如属微生物，通常视为原悬液。如原液已浓缩，经稀释成为半成品。对于多价制品，其原液是由单价原液配制而成。同一细胞批制备的多个单次病毒收获液检定合格后合并为一批原液。

**中间产物:**生物治疗产品生产过程中生产出的半成品，需要进一步加工成制剂。

**生产过程控制:**生产期间实施的检查，用于监测或调整生产过程，以确保中间或最终产品符合相应的质量标准。生产环境或设备控制也视为生产过程中控制的一部分。

**关键工艺参数:**当该工艺参数超限定范围使用会影响产品质量（如纯度），且该范围较窄，在生产过程中不易控制的情况下，即定义为关键工艺参数；如该工艺参数超限定范围使用会影响工艺性能（如收率、操作时间），且该范围较窄，在生产过程中不易控制的情况下，即定义为重要工艺参数。

**关键质量属性:**能够表明产品在适当限度、范围或分布中具有稳定质量的物理、化学、生物或微生物特征。

**外源因子:**存在于接种物、细胞基质及(或)生产制品所用的原材料及制品中的污染物,包括细菌、真菌、支原体和外源性病毒。

**验证:**采用文件证据证明所有操作、工艺、设备、材料、活动或系统导致预期的结果。

**工艺验证:**是工艺在设定参数范围内运行时,能有效地、可重复地运行以制备出符合预定质量标准及质量属性的原料药或中间体的书面证据,包括从工艺设计阶段开始、贯穿于整个生产过程中的数据收集和评估,以确立所用工艺能持续生产出合格原料药的科学证据。

**半成品:**由一批或多批原液(有效期相同或相近的)合并,经稀释、配制、组成均一并且无外源因子污染的完工中间制品,分装于一个或多个中间容器中。

**成品:**半成品分装(或经冻干)、密封于最终容器后,再经目检、贴签、包装,并经全面检定合格后,签发上市的制品。

**剂型:**指药品的物理形态(呈现形式)和给药形式。

**规格:**指每支(瓶)主要有效成分的效价(或含量及效价)及装量(或冻干制剂复溶时加入溶剂的体积)。

**辅料:**生物制品在配制过程中所使用的辅助材料,如佐剂、稳定剂、赋形剂等。

**质量标准:**由一系列测试、分析方法和适当的验收标准组成,以数值限、范围或其他检查标准表示。质量标准是生产商拟定的并经过充分论证且由药政监管部门批准的关键质量标准。有量化指标的质量标准应设定具体上、下限。

**参比标准品/材料：**经过充分检定的、在评估生物制品批产品时作为参考的材料。这些材料对确保生物制品的质量以及生产一致性至关重要，对确定适当的临床给药剂量也非常重要。

**包装材料和容器：**直接接触生物制品的包装材料和容器（包括塞子等）应符合国家药品监督管理部门的有关规定及药用要求并应无毒、无害、洁净、无菌，与内容药物应不发生化学反应，并不得影响内容药物的质量。注射剂容器的密封性要用适宜的方法确证。二级包装材料和容器是不直接接触药品的包装材料（如纸箱、托盘）。功能性二级包装材料和容器是一种为药物传递提供额外保护作用或服务的包材，不直接接触药品。

**有效期：**指一段时间，在该时间内产品在规定的储存条件下放置，药品质量仍符合注册质量标准。

**血液制品：**由健康人血浆或经特异免疫的人血浆，经分离、提纯或由重组DNA技术制成的血浆蛋白组分，以及血液细胞有形成分统称为血液制品，如人血白蛋白、人免疫球蛋白、人凝血因子（天然或重组的）。用于治疗 and 被动免疫预防。

指源自人类血液或血浆的治疗产品，如人血白蛋白、人免疫球蛋白、人凝血因子等。

**按药品管理的体外诊断制品：**系指国家法定用于血源筛查的体外诊断试剂。

**可比性研究方案：**针对产品拟进行的变更制定的详细且周翔的研究方案，可比性方案中应该包含用于证明变更前后产品具有可比性的具体研究方法及其可比性验收标准。

**可比性研究：**包括研究设计、研究实施、数据评价等一系列活动，为研究变更前产品和变更后产品是否高度相似。

**设计空间：**是已被证明有质量保障作用的物料变量（如物料属性）和工艺参数的多维组合和交互作用。

**药品技术转让：**是指药品技术的所有者按照本规定的要求，将药品生产技术转让给受让方药品生产企业，由受让方药品生产企业申请药品注册的过程。

**药品生产质量管理规范：**系质量保证的组成部分，保证药品生产的一致性，并且对药品进行质量控制，使其质量标准符合使用目的，并达到国务院药品监督管理部门的要求。

**国家药品监督管理部门：**主管全国药品监督管理工作的国家权威机构。

**国家药品检定机构：**隶属于国家药品监督管理部门，承担依法实施药品审批和药品质量监督检查所需的药品检验工作。

**CDE：**国家食品药品监督管理局药品审评中心。

著 者：

《生物制品上市后变更研究的技术指导原则》课题调研组。