

指导原则编号：

【	H	】							
---	---	---	--	--	--	--	--	--	--

# 已上市化学药品变更研究的技术指导原则 (一)

二〇〇八年一月

# 目 录

一、概述 .....	2
二、已上市化学药品变更研究工作的基本原则 .....	3
三、变更原料药生产工艺 .....	7
四、变更药品制剂处方中已有药用要求的辅料 .....	15
五、变更药品制剂的生产工艺 .....	24
六、变更药品规格和包装规格 .....	31
七、变更药品注册标准 .....	37
八、变更药品有效期和 / 或贮藏条件 .....	41
九、变更药品的包装材料和容器 .....	44
十、改变进口药品制剂的产地 .....	50
十一、变更进口药品制剂所用原料药的产地以及单独改变 进口的原料药的产地 .....	54
十二、变更国内生产药品制剂的原料药产地 .....	58
附录一、药物溶出 / 释放比较研究基本方法 .....	63
附录二、免除人体生物等效性研究的一般考虑 .....	72
附录三、属于治疗窗窄的部分药物目录 .....	75
参考文献 .....	77
名词解释 .....	80
著者 .....	81

## 一、概述

本指导原则主要用于指导药品生产企业开展已上市化学药品的变更研究。变更是指对已获准上市化学药品在生产、质控、使用条件等诸多方面提出的涉及来源、方法、控制条件等方面的变化。这些变化可能影响到药品的安全性、有效性和质量可控性。变更研究是针对拟进行的变化所开展的研究验证工作。

目前本指导原则涵盖的变更及变更研究包括以下项目：原料药生产工艺变更、药品制剂处方中已有药用要求的辅料和制备工艺变更、注册标准变更、规格变更、有效期和贮藏条件变更、药品的包装材料和容器变更、进口药品产地变更、进口原料药产地和进口药品所用原料药产地变更、变更国内生产药品制剂的原料药产地等研究。

本指导原则仅从技术角度阐述对产品进行变更时，应进行的相关研究验证工作。药品生产企业需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》中的有关要求，向各级食品药品监管部门提出补充申请。

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类变更属于中度变更，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类变更属于较大变更，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，目的是为了帮助药品生产企业有针对性地开展变更研究，并将研究结果总结成相应的资料，向管理部门提出相应的补充申请。

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。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。

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，在提供充分依据的基础上，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变更研究。研究工作一般遵循以下原则：

### **（一）药品生产企业是变更研究和研究结果自我评估的主体**

药品生产企业基于生产等方面的需要提出变更申请并开展相应的研究工作。药品生产企业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，当考虑对产品进行变更时，药品生产企业应当清楚变更的原因、变更的程度及对产品的影响。因此，变更研究工作的主体是药品生产企业。

药品生产企业在对变更前后产品质量、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，评价变更对产品品质的影响，即变更前后产品质量是否等同，临床疗效是否等效。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、处方中已有药用要求的辅料、质量标准等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、评估变更对药品的影响

产品发生变更后，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，包括对产品化学、物理学、微生物学、生物学、生物等效性、或/及稳定性方面任何改变进行的评估。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，及变更对产品影响程度等综合考虑确定。例如，对于变更前后产品杂质变化的考察，宜首先选择或建立合理的色谱方法，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，则应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、评估变更前后产品的等同性或等效性

严格意义上讲，变更前后产品并不必须保持完全一致，但需保持等同、等效，即产品质量等同，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。一般可通过对变更前后考察结果进行比较和分析，来判定变更前后结果是否是等同的。这些比较研究既包括溶出度、释放度等项目的比较，也包括对药品稳定性等某一方面性质的全面比较分析。

某些情况下，产品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品质产生负面影响。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）关于研究用样品的考虑

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

证应采用中试以上规模的样品。

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。

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。稳定性试验产品具体批次和考察时间需根据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，对于较大变更，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。

#### （四）关联变更

产品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。例如某药物普通片处方中辅料变更属于本指导原则Ⅲ类变更的范畴；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，属于本指导原则药品注册标准 I 类变更的范畴。对于上述关联变更，需分别按照辅料 III 类变更及注册标准 I 类变更的要求，开展相应的研究工作。总体上，由于辅料 III 类变更对药品安全性、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，一般包括变更试剂、起始原料的来源，变更试剂、中间体、起始原料的质量标准，变更反应条件，变更合成路线（含缩短合成路线，变更试剂和起始原料）等。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，需考虑各自进行相应的研究工作。对于变更合成路线的，原则上合成原料药的化学反应步数至少应为进一步以上（不包括成盐或精制）。

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的变更，越可能影响原料药质量。由于最后一步反应前的生产工艺变更一般不会影响原料药的物理性质，生产工艺变更对原料药质量的影响程



度通常以变更是否在最后一步反应前来判断。

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，变更后需注意考察异构体或类似物的比例是否仍符合质量标准的要求。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。变更前后杂质水平的比较需采用统一的方法进行，一般考察连续3批以上样品，并与3批以上变更前产品结果进行比较。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变更后中间体中未检出0.10%以上的新杂质，或原料药中新杂质未高于《化学药物杂质研究的技术指导原则》规定的质控限度；②已有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》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》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。变更后一般考察连续3批以上样品，并与3批以上变更前产品进行比较。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》对杂质进行研究。

## （二）I类变更

### 1、变更试剂、起始原料的来源

变更原料药合成工艺中所用试剂、起始原料的来源，而不变更其质量，一般不会影响原料药的质量，不需要进行研究验证工作（见表3-1）。

## 2、提高试剂、起始原料、中间体的质量标准

这种变更主要包括增加试剂、起始原料、中间体的新的质控项目、提高原有质控项目的限度要求，改用专属性、灵敏度更高的分析方法等。

这类变更实际上提高了试剂、起始原料、中间体的质控要求，研究工作重点是对变更的分析方法进行方法学研究验证（见表 3-1）。

表 3-1 变更原料药生产工艺（I 类变更）

变更情况	前提条件	研究验证工作
<input checked="" type="checkbox"/> 变更试剂、起始原料来源	1	1, 2, 6
<input checked="" type="checkbox"/> 提高试剂、起始原料、中间体的质量标准	2	1, 3, 4, 5, 6
<b>前提条件</b>		
1 不降低试剂、起始原料的质量。		
2 如涉及限度的变更，则应在原质量标准规定的限度以内进行。		
<b>研究验证工作</b>		
1 说明变更的原因。		
2 列出新来源的具体单位及分析报告。		
3 列出新、旧质量标准。		
4 对新分析方法进行方法学研究验证。		
5 提供试剂、起始原料、中间体标准变更前后的检验报告及图谱。		
6 对变更后连续生产的三批原料药进行检验。		

### （三）II 类变更

#### 1、变更起始原料、溶剂、试剂、中间体的质量标准

##### 1.1、具体变更情况及前提条件

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 II 类变更的范畴，需要按照 III 类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。

### 1.2、研究验证工作

按照本指导原则总体考虑中阐述的基本思路和方法，对变更前后该步反应产物（或原料药）质量进行比较研究（见表 3-2）。

对于研究工作围绕该步反应产物进行的，如果变更前后杂质状况是等同的，则不需要再对原料药进行检查。

如以原料药进行比较研究，需对杂质状况及与制剂性能有关的物理性质进行考察。

表 3-2 变更原料药生产工艺（II 类变更）

变更情况	前提条件	研究验证工作
<input checked="" type="checkbox"/> 变更起始原料、溶剂、试剂及中间	1, 2	1, 2, 3

体的质量标准		
<b>前提条件</b>		
1 不涉及最后一步反应中间体。		
2 不应导致原料药质量的降低。		
<b>研究验证工作</b>		
1 说明变更的原因及合理性。		
2 制订新的质量标准并进行检验，记录相关图谱。		
3 对变更前后该步反应产物（或原料药）质量进行对比研究。		
4 对连续生产的三批原料药进行检验。		

### （三）III类变更

此类变更比较复杂，一般认为可能对原料药或药品质量产生较显著的影响，主要包括：变更反应条件，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的工艺变更也属于此类变更的范畴。

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。

此类变更一般需进行全面的研究和验证工作，研究工作可按照本文总体考虑中阐述的基本思路和方法进行，具体如下：

1、说明变更的原因，说明变更后详细工艺路线、操作条件、关键步骤及关键中间体质控方法等情况。并对生产工艺变更前后具体变化列表进行总结。

2、对变更所涉及的生产工艺进行详细的工艺研究和验证。

3、对有关物质、含量测定等方法的适用性进行研究，重新进行方法学验证，根据验证结果考虑对方法进行修订完善。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。

4、对变更前后该步反应产物（或原料药）结构进行确证。

5、对变更前后该步反应产物（或原料药）质量进行对比研究，尤其是杂质状况。

如工艺的变更涉及最后一步反应中间体，则还应根据剂型的情况对变更前后原料药的晶型、粒度等与制剂性能有关的物理性质进行比较研究。

如果研究结果显示变更前后与制剂性能有关的物理性质或原料药的杂质状况不一致，需要考虑与使用该原料药的制剂企业协商进行相应的研究工作，证明这些改变没有影响制剂的安全性和有效性。

6、对连续生产的三批原料药进行检验。如标准其他项目同时变更，需按本指导原则相关章节进行研究，提供充分的依据。

7、对变更工艺后1~3批原料药进行3~6个月的加速及长期留样实验，并与变更前原料药稳定性情况进行比较。

研究中需注意以下问题：

1、在工艺变更的同时，可能会影响相应反应产物的结构，故应对该步反应产物（或原料药）的结构进行必要的确证。此时，由于已有原工艺的中间体（或原料药）作对照物，故只需根据化合物的结构特点，有针对性地进行结构确证研究，如测定红外图谱、氢谱等。

2、工艺变更可能产生新的中间体、反应副产物等，而原有的有

关物质检查方法及含测方法都是基于原工艺确定的，所以原有方法是否仍适用于新制备工艺生产的产品，尚需进行必要的方法学验证。

3、如果该原料药的物理性质可能会影响制剂的效能和成型，则应对变更前后原料药的物理性质，如晶型、粒度和堆密度等进行对比研究，以证明两者的等同。如果工艺的变更不涉及最后一步反应中间体，除非原料药的纯度有较大的变化，该变更一般不会影响原料药的物理性质，也不会影响原料药的稳定性。如果工艺的变更涉及最后一步反应中间体，则所得原料药的物理性质及稳定性都可能发生改变，此时应对变更前后原料药的稳定性进行对比研究，研究工作的多寡取决于原料药是否稳定及质量变化的程度。如对比研究证明变化趋势一致，则可沿用原有效期，否则，应根据新工艺原料药的稳定性结果重新确定有效期。

#### **四、变更药品制剂处方中已有药用要求的辅料**

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，对于后者，需考虑进行各自相应的研究工作，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）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发工作，全面考察变更前后产品安全性、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发工作。

处方中辅料种类变更，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。

## (二) II类变更

### 1、变更辅料来源、型号或级别

### 1.1、具体变更情况及前提条件

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。

### 1.2、研究验证工作

辅料型号或级别变更可能引起流动性、含量均匀度或重量差异、药物溶出等方面发生变化，需进行相应的研究验证工作（见表 4-1）。研究工作建议重点参照下述 2.2 项对变更前后药品进行比较研究。

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，此时研究验证工作建议按照 III 类变更进行。

## 2、辅料用量变更

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%。

## 2.1、具体变更情况及前提条件

### 2.1.1 普通固体制剂

2.1.1.1 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。

2.1.1.2 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。

2.1.1.3 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)。

2.1.1.4 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)。

2.1.1.5 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)。

2.1.1.6 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)。。

2.1.1.7 删除着色剂或降低着色剂用量，删除或减少着色剂中的一种或多种组分。

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。

### 2.1.2 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：

2.1.2.1 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)。

2.1.2.2 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。

2.1.2.3 删除着色剂或降低着色剂用量，删除或减少着色剂中的一种或多种组分。

### 2.1.3 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

2.1.3.1 删除或降低矫味剂、着色剂、香精等用量。

2.1.3.2 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。

2.1.4 非无菌液体制剂

非无菌液体制剂包括口服溶液剂等。

2.1.4.1 删除或降低矫味剂、着色剂、香精等用量。

2.1.4.2 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。

2.2、研究验证工作

此类变更可能会对药品质量产生一定影响，需进行相应的研究验证工作（见表 4-1）。

研究工作宜重点根据剂型特性和药物性质，选择适当的项目对变更前后药品进行比较研究。对于片剂、胶囊及模压栓、阴道栓及植入剂等固体制剂而言，建议重点考察变更前后溶出、释放行为的相似性，可参照附录一方法进行。对于药物以非均一态存在的半固体制剂和液体制剂，建议选择适当的实验方法证明变更前后药物粒度分布没有改

变，晶型保持一致，如果晶型检查采用的非注册标准的方法，注意应采用至少两种方法进行检查，其中一种方法可从差热分析（DTA）或差示扫描量热法（DSC）中选择。

半固体制剂多由水相/油相两相组成，原料药可能溶解或分散在其中一相或二相中。半固体制剂的物理性质与分散相粒径、界面张力、原料药分配系数、原料药晶型、原料药溶解性、制剂流变学性质等多因素有关。因此，半固体制剂比较研究工作需注意选择适宜的考察指标。鉴于半固体制剂体外药物释放行为是原料药溶解性、原料药粒度及制剂流变学性质等理化因素的综合体现，也是保证半固体制剂给药一致性的重要指标，建议研究中可酌情考虑对变更前后药品体外药物释放行为进行比较研究。

稳定性试验一般参照表 4-1 进行。如果药品稳定性差，建议采用 3 批产品进行稳定性考察，加速实验时间延长为 6 个月，并与变更前药品稳定性情况进行比较。

### 3、变更辅料种类

#### 3.1、具体变更情况及前提条件

##### 3.1.1 着色剂、芳香剂、矫味剂变更

变更包括增加或删除着色剂、芳香剂、矫味剂，但着色剂、芳香剂、矫味剂在处方中含量不多于 2%（w/w）或 2%（w/v）。

3.1.2 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

#### 3.2、研究验证工作

为考察变更对药品质量的影响。需进行相应的研究验证工作（见表 4-1）。研究工作建议重点参照上述 2.2 项对变更前后药品进行比较研究。

表 4-1 变更药品制剂处方中已有药用要求的辅料（II类变更）

变更情况	前提条件	研究验证工作
<input checked="" type="checkbox"/> 变更辅料来源、型号或级别	1, 2, 3	1, 2, 3, 4
<input checked="" type="checkbox"/> 辅料用量变更	1(其他见正文), 2	1, 2, 3, 4
<input checked="" type="checkbox"/> 变更辅料种类 着色剂、芳香剂、矫味剂变更	1, 2, 4	1, 2, 3, 4
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	1, 2	1, 2, 3, 4
<b>前提条件</b>		
1 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。		
2除产品外形外，变更后药品质量标准没有改变或更加严格。		
3辅料的功能特性一致。		
4处方中着色剂、芳香剂、矫味剂含量一般小于2%（w/w或w/v）		
<b>研究验证工作</b>		
1说明变更具体情况。对新处方进行相应研究。		
2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。		
3对连续生产的三批样品按现行质量标准进行检验。		
4对至少1~2批样品进行3~6个月加速及长期留样考察，并与原产品稳定性情况进行比较。		

### （三）III类变更

此类变更一般认为对药品质量可能产生较显著的影响。具体情况如缓释控释制剂中释药控释性辅料用量变化幅度大于 10%，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；半固体制剂添加了新的渗透促进剂；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。这些变更需要进行全面的研究和验证工作。

研究验证工作主要有：

1、说明变更的必要性，详述变更前后情况。通过详尽的处方研究，证明变更的合理性。涉及生产过程变更的，需对新的生产过程进行研究和验证。

2、建议根据变更具体情况，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，重点证明处方中辅料变更并未引起产品与体内吸收和疗效有关的重要物理参数或指标的改变，研究工作可参照上述 3.2 项进行。

对于定量吸入气雾剂和吸入粉雾剂，建议对变更前后有效部位药物沉积量进行比较研究，证明未发生改变。

如研究发现变更后出现新杂质，需注意研究和分析杂质的毒性。

3、对连续生产的三批样品按现行质量标准进行检验。如标准其他项目同时变更，需按本指导原则相关章节进行研究，以提供充分的实验依据。

4、对至少 1~3 批生产规模产品或在 GMP 车间生产的样品进行 3~6 个月加速及长期留样考察，并与原产品稳定性情况进行比较。

如果变更涉及防腐剂改变，研究工作需注意防腐效力的考察，稳定性试验一般需对有效期内产品进行微生物检查，对防腐剂含量进行测定。



5、考虑到此类变更对药品安全性、有效性和质量可控性均可能产生较显著的影响，需考虑进行人体生物等效性研究和/或临床试验。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。

## 五、变更药品制剂的生产工艺

制剂生产工艺变更一般包括变更制剂生产设备，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。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。此时，需考虑进行各自相应的研究工作，但研究工作总体上应按照技术要求较高的变更类别进行。

无菌产品生产工艺变更不应降低产品的无菌保证水平。

制剂生产设备变更通常需要同时对处方进行调整，制剂生产工艺变更也与处方中辅料的变更紧密关联。

### （一）总体考虑

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。

而对于真溶液，生产过程中药物加入次序对药品质量基本不会产生影响。

## （二）I类变更

### 1、增加生产过程质量控制方法或严格控制限度

#### 1.1、具体变更情况及前提条件

这种变更包括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。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。

#### 1.2、研究验证工作

此类变更一般认为对药品质量不会产生影响，研究验证工作相对比较简单（见表 5-1）。

### 2、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。

此类变更一般认为对药品质量不会产生影响，研究验证工作相对比较简单（见表 5-1）。

### 3、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 I 类变更的范围。

这种变更药品质量标准应不得改变，标准修订仅限于药品的外形变化。研究验证工作详见表 5-1。由于制剂形状改变可能对其易碎性有影响，需注意对变更后产品脆碎度等项目进行考察。

表 5-1 改变药品制剂的生产工艺（I 类变更）

变更情况	前提条件	研究验证工作
<input checked="" type="checkbox"/> 增加生产过程质量控制方法或严格控制限度	1, 2	1, 2
<input checked="" type="checkbox"/> 片剂、胶囊、栓剂或阴道栓印记变更	3	1, 2
<input checked="" type="checkbox"/> 普通或肠溶片剂、胶囊、栓剂或阴道栓的形状、尺寸变更	2, 3	1, 2, 3, 4
<b>前提条件</b>		
1 制剂生产工艺没有改变。		
2 除药品外形外，变更后药品质量标准没有改变或更加严格。		
3 药物溶出或释放行为没有改变。		
<b>研究验证工作</b>		
1 说明变更的原因及具体变更情况（生产设备，生产过程控制方法、限度等），详述变更后完整的生产工艺及详细过程控制情况。		
2 对样品按现行质量标准进行检验，标准修订仅限于制剂外观。		
3 对至少一批样品变更前后药物溶出/释放行为进行比较。		
4 必要时，对变更后产品在稳定性试验末期增加脆碎度等项目考察。		

### （三）II类变更

#### 1、变更生产设备

##### 1.1、具体变更情况及前提条件

这种变更包括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及操作原理不同的设备

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。

## 1.2、研究验证工作

为考察变更对药品质量的影响。需进行相应的研究验证工作（见表 5-2）。研究工作宜重点根据剂型特性和药物性质，选择适当的项目对变更前后药品进行比较研究，重点证明生产设备变更并未引起药品溶出/释放行为改变，或并未引起药品与体内吸收和疗效有关的重要物理参数或指标的改变。具体工作可参照本指导原则第四章“变更药品处方中已有药用要求的辅料”中Ⅱ类变更研究验证工作相关内容进行。

对变更后生产设备需注意按照 GMP 有关要求验证研究。

## 2、变更制剂生产过程

### 2.1、具体变更情况及前提条件

这种变更包括口服固体制剂物料混合过程的混合时间及混合速度等变更，包括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，还包括半固体制剂水相与油相混合过程的变更。对于无菌制剂，这种变更包括：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）等。

此类变更不应引起制剂生产工艺的根本性改变，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。无菌产品生产过程变更应不降低产品的无菌保证水平。

## 2.2、研究验证工作

为考察变更对药品的影响。需进行相应的研究验证工作（见表5-2）。

研究工作宜重点根据剂型特性和药物性质，选择适当的项目对变更前后药品进行比较研究，重点证明药品生产过程变更并未引起药品溶出/释放行为改变，或并未引起药品与体内吸收和疗效有关的重要理化性质和指标的改变。具体工作可参照本指导原则第四章“变更药品制剂处方中已有药用要求的辅料”中Ⅱ类变更验证研究工作基本内容进行。

如变更制剂生产工艺出现新杂质，需注意研究和分析杂质的毒性。

对于无菌制剂，还应注意对其灭菌工艺进行相应验证。

## 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。

表 5-2 改变药品制剂的生产工艺（Ⅱ类变更）

变更情况	前提条件	研究验证工作
<input checked="" type="checkbox"/> 变更生产设备	1, 2	1, 2, 3, 4, 5
<input checked="" type="checkbox"/> 变更制剂生产过程	1, 2	1, 2, 3, 4, 5
<input checked="" type="checkbox"/> 缓释或控释片剂、胶囊、栓剂或阴道栓形状、尺寸变更	2, 3	1, 3, 4
<b>前提条件</b>		
1 制剂生产工艺没有根本性改变。对于无菌产品，生产工艺变更无菌保证水平不得降低。		
2 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。		
3 除药品外形外，变更后药品质量标准没有改变或更加严格。		
<b>研究验证工作</b>		
1 说明变更的原因及具体变更情况(生产设备, 生产过程控制方法、限度等)，详述变更后完整的生产工艺及详细过程控制情况。		
2 对变更后生产工艺和设备进行验证研究。对于无菌制剂，还需注意对其灭菌工艺进行相应验证。		
3 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。		
4 对连续生产的三批样品按现行质量标准进行检验，标准修订一般仅限于制剂外观。		
5 对至少1~3批样品进行3~6个月加速试验及长期留样考察，并与原产品稳定性情况进行比较。		

#### (四) III类变更

此类变更一般认为对药品质量可能产生较显著的影响，例如：

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、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；如终端灭菌工艺由残存概率法变更为过度杀灭法；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变更除菌过滤过程的滤材种类或孔径。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。

此类变更可能对药品安全性、有效性和质量可控性产生较显著的影响，需进行全面的研究和验证工作。

1、需说明制剂生产工艺变更的原因及详细变更情况。通过进行详细的工艺研究证明工艺变更的合理性，详述变更后完整的生产工艺及详细过程控制情况。

2、对变更后生产工艺进行验证，具体技术要求可参照有关制剂处方及制备工艺方面技术指导原则。对于无菌制剂，还需注意对其灭菌工艺进行相应验证。

3、根据变更的具体情况、剂型特性和药物性质，选择适当的项目对变更前后药品进行比较研究，重点证明生产工艺变更并未引起药品溶出/释放行为改变，或并未引起药品与体内吸收和疗效有关的重要理化性质和指标的改变。具体工作可参照本指导原则第四章“变更药品制剂处方中已有药用要求的辅料”中Ⅱ类变更验证研究工作基本内容进行。

如研究发现生产工艺变更后出现新杂质，需注意研究和分析杂质的毒性。

4、对连续生产的三批样品按现行质量标准进行检验。如标准其他项目同时变更，需按本指导原则相关章节进行研究，提供充分的实验依据。

5、对至少1~3批样品进行3~6个月加速及长期留样考察，并与原产品稳定性情况进行比较。

6、对于治疗窗窄的药物或水难溶性药物的普通口服固体制剂和缓释/控释制剂，此类变更对药品安全性、有效性和质量可控性均可能产生较显著的影响，一般需考虑进行人体生物等效性研究和/或临床试验。

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、变更药品规格和包装规格**

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、滴眼剂等剂型，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；对于外用制剂、口服溶液剂等制剂，规格以处方中药物浓度表示。变更药品规格除上述不同剂型药品规格变更外，还可能涉及药品包装中单剂量药品装量改变等包装规格的变更。

### **（一）总体考虑**



规格变更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，规格变更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。变更药品规格不得改变药品原批准的用法用量或者适用人群，超出以上药品规格变更的范畴，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的范围。

变更规格应从方便临床用药、满足临床需求方面考虑，且变更的规格应为常规规格，如输液体积一般为50ml、100ml、250ml、500ml，注射液（小针）体积一般为1ml、2ml、5ml、10ml等。研究工作需关注变更的药品规格与原规格药品处方、制备工艺等方面的相似程度。对于处方中辅料组成、主药/辅料比例一致或非常相近的，研究工作可选择一些与药物体内吸收相关的重要指标（如溶出度/释放度等），对变更规格与原规格药品进行比较。

## （二）I类变更

此类变更主要指药品包装规格的变更，即只涉及药品包装中单剂量药品装量改变，如片剂、胶囊、贴剂等固体、半固体制剂包装规格变更，注射液等液体制剂药品包装中单剂量药品包装数量改变。包装规格的变更一般应有助于临床用药的方便。

此类变更一般不需要进行研究验证工作（见表6-1）。

表6-1 变更药品包装规格（I类变更）

变更情况	前提条件	研究验证工作
<input checked="" type="checkbox"/> 变更药品包装规格	1, 2	1, 2

<b>前提条件</b>
1 药品适应症，临床用法用量等未发生改变。
2 直接接触药品的包装材料和容器未发生变化。
<b>研究验证工作</b>
1 详述变更的原因、变更后的情况。
2 对药品说明书和包装标签的相关内容进行修改

### (三) II类变更

此类药品规格变更指普通口服固体制剂、半固体制剂、液体制剂及注射液等无菌制剂的规格变化，且变更规格应为目前国内已有的药品规格。

#### 1、具体变更情况及前提条件

##### 1.1、辅料组成及制备工艺一致，主药/辅料比例一致

这种变更包括两种情况。一种情况是单一包装中颗粒剂、干混悬剂等固体制剂，半固体，液体制剂及注射液等药品重量或体积发生改变。另一种情况为片剂或胶囊等制剂处方成比例放大或缩小等。

##### 1.2、对于辅料组成及制备工艺一致，主药/辅料比例不一致

这种变更也包括两种情况。一种情况是辅料比例变化幅度以变更规格后药品单剂量理论重量计算，在本指导原则辅料II类变更允许的范围内的。另一种情况是原料药活性较高，主药规格变更，其单剂量理论重量的改变在原规格的 $\pm 5\%$  (w/w) 范围内，药品规格变更对药品单剂量重量影响不大的情况。对于辅料组成、用量及制备工艺一致，但主药规格变化幅度较大的（如原20mg规格片剂理论片重250mg，变更后片剂规格为100mg），由于主药含量变化幅度较高，可能对药品产生较明显的影响，需进行较全面的研究，不属于此类变更的范畴，

需按Ⅲ类变更进行相关研究工作。

## 2、研究验证工作

研究工作主要依据变更后规格与原规格药品处方、制备工艺等相似情况进行（见表 6-2）。宜重点根据剂型特性和药物性质，选择适当的项目对变更规格后药品与原规格药品进行比较研究，具体工作可参照本指导原则第四章“变更药品处方中已有药用要求的辅料”中Ⅱ类变更研究验证工作相关内容进行。

对于主药/辅料比例一致，当主药稳定性较好，稳定性研究需对至少一批样品进行3-6个月的加速试验和长期留样考察；如已知主药稳定性不好，需对三批样品进行6个月加速试验和长期留样考察，并与原规格产品的稳定性情况进行比较。

对于主药/辅料比例不一致的，稳定性试验需对三批样品进行3-6个月加速试验和长期留样考察。如已知主药稳定性不好，需对三批样品进行6个月加速试验和长期留样考察，并注意与原规格产品的稳定性情况进行比较。对于试验数据显示，在试验期间样品稳定性发生了较大变化的，需与原规格产品的稳定性试验资料进行对比，分析规格改变前后产品的稳定情况是否一致。

表6-2 变更药品规格（Ⅱ类变更）

变更情况	前提条件	研究验证工作
1 主药/辅料比例一致		
1.1 单一包装药品重量或体积改变	1	1, 4, 5, 6
1.2 制剂处方成比例放大或缩小	1, 2	1, 3, 4, 5, 6
2 主药/辅料比例不一致		
2.1 原料药活性较高，主药规格变更，其单剂量理论重量的改变在原规格的	1, 2	1, 3, 4, 5, 6

±10% (w/w) 范围内 2.2 辅料比例变化幅度以变更规格后 药品单剂量理论重量计算, 在本指导 原则处方 II 类变更允许的范围	1, 2	1, 2, 3, 4, 5, 6
<b>前提条件</b>		
1 辅料组成、生产工艺和与原规格产品相同		
2 变更规格药物溶出/释放行为, 或与体内吸收和疗效有关的重要 理化性质和指标与原规格药品保持一致。		
<b>研究验证工作</b>		
1 详述规格变更的原因、规格变更情况。		
2 对变更规格药品处方进行相应研究, 重点证明该处方辅料用量调 整的合理性。		
3 对变更规格的药品与原规格产品进行比较研究, 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。		
4 对变更规格的样品进行稳定性试验。		
5 对变更规格的三批样品进行检验。		
6 对说明书、包装标签中的相关内容进行修改		

#### (四) III类变更

此类药品规格变更包括缓释、控释制剂的规格变更, 脂质体、气雾剂、透皮贴剂等特殊制剂的规格变更, 也包括普通制剂新规格中处方的辅料比例变化幅度超出本指导原则处方 II 类变更允许的范围, 或新规格中处方辅料种类发生变化等。在目前已有的药品规格之外的规格变更 (即国内没有的新增规格) 也属于此类变更。

此类药品规格变更可能对药品产生较显著的影响, 需要进行全面的研究工作, 具体如下:

1、详述规格变更的原因和变更情况, 是否符合科学性、合理性、必要性等基本原则。

2、进行详细处方筛选研究工作，证明新规格处方的合理性。具体工作可参照有关技术指导原则进行。

3、根据变更具体情况，制剂特点及药物性质，对变更规格后药品进行有关质量研究，并与原规格药品进行比较，重点考察变更规格后药物溶出/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是否与原规格药品保持一致，及变更规格后药品杂质状况是否与原规格药品基本一致。如新规格药品中发现新杂质，需注意研究和分析杂质的毒性。

4、对变更规格的三批产品进行检验。如标准其他项目同时变更，需按本指导原则相关章节进行研究，提供充分的实验依据。

5、一般需对三批样品进行6个月加速试验及长期留样考察，并与原规格药品稳定性情况进行比较。

对于新增规格药品的稳定性试验，如其处方中辅料/主药比例变化符合上述药品规格II类变更的具体情况及前提条件的，稳定性试验可参照上述II类变更进行。

6、有些情况下，通过与原规格药品进行质量比较研究，尚无法充分证明变更规格后药品的安全性和有效性，需考虑进行生物等效性研究，或针对其变更目的的临床试验工作。

如申请免除生物等效性研究，需根据药物的药代动力学特点及变更前后处方、制备工艺的一致性等方面综合考虑，进行充分的研究和分析。

7、对说明书、包装标签中的相关内容进行修订。

## 七、变更药品注册标准

变更药品注册标准一般包括变更原料药及制剂现标准中的检验项目、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，需考虑各自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。

本章节中标准的变更主要限定在药品注册标准的变更。

### （一）总体考虑

药品注册标准由一系列检验项目、分析方法和合理的限度、范围组成。原料药和制剂的质量控制是基于对药品全面和深入的研究、严格执行GMP，以及贯穿于产品研发和生产中质量标准控制等综合决定的。因此，质量标准是保证产品质量的重要组成部分，但不是唯一部分。

一般而言，变更原料药和制剂注册标准不应引起产品质量控制水平的降低，变更药品注册标准对产品质量保证不应产生负面影响。通常在现注册标准基础上增加检验项目，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，研究工作重点在于检验方法的方法学研究和验证。而对于放宽注册标准限度，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，需进行全面的研究，根据生产过程控制、严格执行GMP、生产工艺验证等全程控制情况全面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。无论注册标准发生何种变化，产品质量仍应得到有效保证。

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。

## （二）II类变更

### 1、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、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。

此类变更通常不需要进行研究验证工作（见表 7-1）。

### 2、在原标准规定范围内缩小限度

这类变更是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（见表 7-1）。

### 3、在原标准基础上增加新的检验项目并规定其限度

这类变更可以更有效地控制产品质量。但是，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。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。

研究工作需重点对新方法进行验证，其限度的制订一般基于一定

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（见表 7-1）。

#### 4、随国外药典版本的更新或增补而引起的标准变更

此类变更是指因国外药典版本的更新或增补，要求原料药或制剂标准进行相应修订而引发的标准变更。

研究工作需重点考察更新后药典版本对原料药或制剂的适用性（见表 7-1）。

#### 5、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。

研究工作需重点对变更后鉴别方法的专属性进行验证（见表 7-1）。

表 7-1 变更药品注册标准（II 类变更）

变更情况	前提条件	研究验证工作
<input checked="" type="checkbox"/> 变更原料药或制剂性状	1	1, 3
<input checked="" type="checkbox"/> 在原标准规定范围内缩小限度	2, 3	1, 3, 4, 5, 6
<input checked="" type="checkbox"/> 在原标准基础上增加新的检验项目和限度	2, 3	1, 2, 3, 4, 6
<input checked="" type="checkbox"/> 随国外药典版本的更新或增补而引起的标准变更	4	1, 3, 4, 5
<input checked="" type="checkbox"/> 变更鉴别方法	5	1, 2, 3, 4, 5
<b>前提条件</b>		
1 原料药或制剂自身没有发生任何变化。		



2 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。
3 变更不是因使用不同级别的原料药引起，或因原料药/制剂生产工艺改变而引起。
4 变更是随国外药典版本的更新或增补引起
5 变更后鉴别方法专属性一般应得到提高，或至少维持不变。
<b>研究验证工作</b>
1 说明具体变更情况及原因。
2 详细说明新检验方法，并对方法进行验证。
3 制订变更后质量标准及起草修订说明。
4 连续生产的三批样品按变更后注册标准进行检验。
5 新方法和/或限度对产品适应性研究。
6 对一定批次样品批分析结果进行汇总，为限度变更提供依据。

### （三）III类变更

此类变更一般认为对药品质量可能产生较显著的影响，具体情况如放宽原料药或制剂控制限度；删除原料药或制剂质量标准中的任何内容；变更原料药或制剂标准中有关物质、溶出度、释放度、含量测定等检验方法。

由于这类变更可能对药品安全性、有效性和质量可控性产生较显著的影响，需进行全面的研究和验证：

- 1、说明原料药或制剂标准变更的原因及详细变更情况。
- 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产品质量控制水平的降低。

如涉及删除标准中任何内容，或变更含量测定方法，降低了方法

的精密性、准确度或专属性等情况，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。

涉及标准限度变更需进行翔实的研究，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。

3、列出变更前后质量标准。

4、对连续生产的三批样品按变更后注册标准进行检验。

## 八、变更药品有效期和/或贮藏条件

药品有效期及/或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，需注意进行各自相应的研究工作。

### （一）II类变更

#### 1、延长药品有效期

##### 1.1、具体变更情况及前提条件

这种变更是指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、贮藏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。对于因药品生产工艺或处方中已有药用要求的辅料发生变更而延长药品有效期不属于此类变更的范围；对于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。

## 1.2、研究验证工作

有效期变更主要依据长期留样稳定性试验结果（见表8-1）。一般需采用至少3批生产规模产品按照产品上市注册时批准的稳定性试验方案进行考察，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。延长药品有效期应不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、缩短药品有效期和/或严格药品贮藏条件

这种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/或严格药品贮藏条件。一般而言，通过缩短药品有效期和严格药品贮藏条件，可以更好地保证药品质量。

变更主要依据长期留样稳定性试验结果（见表8-1）。

表8-1 变更药品有效期和/或贮藏条件（II类变更）

变更情况	前提条件	研究验证工作
<input checked="" type="checkbox"/> 延长药品有效期	1, 2	1, 2, 3
<input checked="" type="checkbox"/> 缩短药品有效期和/或严格药品贮藏条件	3	1, 2, 3
<b>前提条件</b>		
1 药品生产工艺和生产过程质控方法、处方、质量标准、直接接触药品的包装材料和容器、贮藏条件等药学方面情况没有发生任何变化。		
2 稳定性试验按照药品上市注册时批准的稳定性试验方案进行。		
3 变更不是因生产中的意外事件或或稳定性试验中出现问题而引发的。		
<b>研究验证工作</b>		
1 说明变更后的贮藏条件和/或有效期。		

2 按照确定的稳定性试验方案，对至少3批生产规模产品稳定性进行考察。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。

同时，与变更前稳定性试验数据进行比较。

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）III类变更

此类变更可能对药品质量产生较显著的影响。例如，放宽药品贮藏条件，在生产工艺变更、处方中已有药用要求的辅料变更同时修改有效期等；根据药品使用区域的变更和相应的稳定性试验结果，要求缩短有效期等。

此类变更主要通过对药品稳定性试验考察结果，支持有效期、贮藏条件的变更。具体如下：

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、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。

如果稳定性试验方案与原产品上市注册时不一致，如检查项目和实验方法发生改变，需按照药品注册标准变更等有关技术要求进行相应的研究工作。

3、对质量标准、说明书、包装标签等部分相关内容进行修订。

## 九、变更药品的包装材料和容器

药品的包装材料和容器是药品的组成部分，分为直接接触药品的

包装材料和容器，外包装及附属物（如给药器具，药棉、干燥剂等）。变更药品的包装材料和容器一般有以下情况，即变更包装材料和容器的生产厂或供货商，变更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），变更包装系统中的附属物，变更外包装。

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，药物和包装材料与容器之间不得发生不良相互作用。变更药品的包装材料和容器需注意使用符合药用要求，并已获得药品包装材料和容器注册证的材料。

#### （一）总体考虑

变更药品的包装材料和容器对药品的安全性、有效性和质量可控性的影响一般与下述因素有关：①药品的给药途径，②药品包装容器系统的特性，③包装材料与药品发生相互作用的可能性等。某些情况下，变更药品的包装材料和容器后，药品可能仍符合质量标准的各项要求，但实际上对药品内在质量可能产生了一定的影响，因此，变更药品的包装材料和容器与变更药品处方、生产工艺等所进行的研究验证工作的侧重点不完全一致。

研究工作需根据以下方面综合进行：①药品包装容器系统的特性，②剂型的特点，③药品的给药途径等。研究工作中重点关注变更前后产品的稳定性是否受到影响，药物和包装材料、容器之间是否发生相互作用。对于 I、II 类变更，如果符合其前提条件的限制（如要求 II 类变更的半固体和液体制剂中不得含有机溶剂等），一般药物和

包装材料、容器之间发生相互作用的可能性不大，稳定性研究中可以不再考察药物和包装材料、容器之间的相容性问题。而Ⅲ类变更一般可能对药品产生较显著的影响，稳定性研究中尚需关注药物和包装材料、容器之间的相互作用。

## （二）Ⅰ类变更

### 1、具体变更情况及前提条件

1.1、变更非无菌包装容器或包装材料的生产厂或供应商。

1.2、变更非无菌固体制剂/原料药包装容器的大小和/或形状。

### 2、研究验证工作

此类变更一般不需要进行研究验证工作（见表 9-1）。

表 9-1 变更药品的包装材料和容器（Ⅰ类变更）

变更情况	前提条件	研究验证工作
<input checked="" type="checkbox"/> 变更非无菌包装容器或包装材料的生产厂或供应商	1	1
<input checked="" type="checkbox"/> 变更非无菌固体制剂/原料药包装容器的大小和/或形状	1	1
<b>前提条件</b>		
1 包装材料的类型和质量标准未发生改变或更严格。		
<b>研究验证工作</b>		
1 说明变更原因，并详细描述变更后情况。		

## （二）Ⅱ类变更

### 1、变更直接接触药品的包装材料和容器

#### 1.1、具体变更情况及前提条件

这类变更只涉及非无菌固体制剂（如片剂、胶囊、栓剂等），非无菌半固体制剂及液体制剂（如软膏、乳膏、洗剂、口服溶液、混悬

剂等)。其他制剂变更不属于此类变更的范畴。

此类变更应不降低产品的质量 and 稳定性, 不改变原包装系统的特性 (例如原包装系统具有防止儿童误打开的作用)。

具体变更情况如下:

#### 1.1.1 变更包装瓶及/或封口系统

如 ●由聚氯乙烯 (PVC) 变更为聚乙烯 (PE)、聚丙烯 (PP) 或玻璃。

- 由聚乙烯 (PE) 变更为玻璃或聚丙烯 (PP)。

#### 1.1.2 变更泡罩包装中的复合硬片

如 ●由聚氯乙烯 (PVC) 变为聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯 (PVC/PVDC) 或聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯/聚乙烯 (PVC/PVDC/PE)。

- 由聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯 (PVC/PVDC) 变更为聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯/聚乙烯 (PVC/PVDC/PE)。

●由聚丙烯 (PP) 变更为聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯 (PVC/PVDC) 或聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯/聚乙烯 (PVC/PVDC/PE)。

- 由聚氯乙烯 (PVC) 变更为聚丙烯 (PP)。

- 任何类型的塑料材料变更为双铝泡罩包装

#### 1.2、研究验证工作

根据变更的具体情况, 需进行相应的研究验证工作 (见表9-2-1)。

此类变更研究工作需重点关注变更前后包装材料对水蒸气的渗透情况, 某些情况下尚需考虑氧气的渗透情况或者透光情况, 具体实验可参照相关技术要求进行。

表 9-2-1 变更药品的包装材料和容器（II类变更）

变更情况	前提条件	研究验证工作
<input checked="" type="checkbox"/> 变更直接接触药品的包装材料和容器	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4
<b>前提条件</b>		
1 属于非无菌的固体制剂（如片剂、胶囊）、半固体（软膏、乳膏）或液体制剂（如溶液，混悬液）。 如为半固体或液体制剂，其中不得含有机溶剂。		
2 变更后材料在已上市的同给药途径、同剂型产品中已有使用。		
3 变更后包装材料与原包装材料相比，具有一致或更好的防止水分/氧气渗透能力，或者具有更好的避光功能。		
4 产品的稳定性不得下降。		
5 如原包装具有防止儿童误打开等特性，变更包装材料不得改变原有特性。		
<b>研究验证工作</b>		
1 说明包装材料变更的原因，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、同剂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 采用新包装 1-3 样品进行 3~6 个月加速试验及长期留样稳定性试验，并与原包装产品稳定性情况进行比较。		
4 对连续生产的三批新包装样品进行检验。		
5 对说明书、包装标签中的相关内容进行修订。		

2、变更非无菌液体或半固体制剂包装容器的大小和/或形状

由于此项变更可能引起包装容器上部空间或表面积/体积比例的变化，可能影响产品的稳定性，研究验证工作需注意对变更前后产品稳定性进行比较（见表 9-2-2）。

表 9-2-2 变更药品的包装材料和容器（II类变更）

变更情况	前提条件	研究验证工作
<input checked="" type="checkbox"/> 变更非无菌液体或半固体制剂包装容器的大小和/或形状	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4



<b>前提条件</b>
1 包装材料一致。
2 产品稳定性不得降低。
3 如原包装具有防止儿童误打开等特性，变更包装材料不得改变此特性。
4 变更后药品包装数量未发生变化。
<b>研究验证工作</b>
1 说明变更原因，并详细描述变更后的包装容器情况。
2 采用新包装 1-3 样品进行 3~6 个月加速试验及长期留样稳定性研究，并与原包装产品稳定性情况进行对比。
3 对新包装产品进行检验。
4 对说明书及包装标签中的相关内容进行修订。

### 3、变更固体制剂包装系统中的干燥剂和惰性填充物

此类变更包括在包装瓶中增加干燥剂，但不是由于原药品包装系统中产品稳定性存在问题所致。需注意所用的干燥剂应和产品可以明显区分，以避免误服用，并在包装标签中明确注明使用了干燥剂。

此类变更还包括在包装容器中增加或去除药棉等惰性填充物，但需注意变更后产品在运输和贮藏期间，其脆碎度以及其他相关物理性质不受影响。

此类变更只需在某些情况下进行简单的研究验证工作（见表 9-2-3）。

表 9-2-3 变更药品的包装材料和容器（II 类变更）

变更情况	前提条件	研究验证工作
<input checked="" type="checkbox"/> 固体制剂包装瓶中加入干燥剂	1	1, 2
<input checked="" type="checkbox"/> 固体制剂包装容器中增加/去除惰性填充物	2	1, 3
<b>前提条件</b>		

1 原药品包装系统产品稳定性不存在问题
2 产品在运输和贮藏期间，其脆碎度及相关物理性质不受影响。
<b>研究验证工作</b>
1 说明变更原因，并详细描述变更情况。
2 说明所用干燥剂的组成，并在包装标签中明确注明产品使用了干燥剂。
3 证明产品在贮藏和运输期间，脆碎度及相关物理性质是否发生变化。

### (三) III类变更

此类变更一般对药品可能产生较显著的影响。具体情况如：

1、除II类变更中提及的直接接触药品的包装材料改变，如口服制剂由瓶装改为泡罩包装，大输液由玻璃瓶包装改为聚乙烯输液瓶/输液袋。

2、对于无菌制剂，任何可能影响到产品无菌性能的改变及其他质控指标的改变，例如：

2.1、将玻璃安瓿变更为带有丁基胶塞的玻璃瓶。

2.2、从其他包装系统变更为预填充系统。

2.3、从单剂量包装变更为多剂量包装。

2.4、包装容器的大小和形状发生改变。

3、去除具有遮光、防潮等作用的功能性外包装。

4、包装系统中附带的给药装置或者给药系统中可能影响到产品给药剂量准确性的装置部分发生变化，例如吸入剂、气雾剂中的阀门系统。

5、变更后包装材料在已上市的同剂型、同给药途径产品中未曾使用过，如新批准的包装材料，以及外用软膏制剂已批准的聚合物材

料，在眼用软膏制剂中未曾使用过等。

此类变更一般对药品可能产生较显著的影响，需进行全面的研究验证工作：

- 1、说明变更原因并详细描述变更的具体情况。
- 2、列出新包装材料和容器的质量标准，以及该容器或材料在已上市的同给药途径、同剂型产品中已有使用的依据。
- 3、对新包装三批样品进行 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。

- 4、对连续生产的三批新包装样品进行检验。
- 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。
- 6、对说明书包装标签中的相关内容进行修改。

## **十、改变进口药品制剂的产地**

新产地必须已获得所在国家或地区药品主管当局的药品GMP认证，而且，该变更已获得药品生产厂或持证商所在国家或地区药品主管当局批准。

总体上，除生产设备外，变更产地药品处方及制备工艺等没有改

变，包括辅料、溶剂、生产的过程控制等需保持一致。如变更药品制剂产地的同时，其处方或制备工艺发生改变，需按照本指导原则相关章节要求进行研究和验证。

### （一）总体考虑

变更药品制剂生产的产地后，新产地生产设备、生产环境（温度和湿度）、技术人员情况等与原产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，一般需要进行比较全面的研究和验证工作。

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剂型的特点等。研究工作中除重点关注变更前杂质状况（杂质个数和含量）是否一致外，更需要关注药品制剂产地变更是否可能影响与药物体内吸收和疗效有关的重要理化性质和指标的改变，如药物溶出或释放行为。

### （二）II类变更

#### 1、具体变更情况及前提条件

这种变更包括改变药品制剂的生产地点、制剂半成品生产地点和药品制剂的包装地点，但产地变更未引起与药物体内吸收和疗效有关的重要理化性质和指标的改变，杂质状况（个数、含量）与原产地是一致的或在相同的范围。变更产地不应产生新的杂质。

对于无菌制剂，治疗窗窄和治疗指数低的药物的普通口服固体制剂，以及任何给药途径的缓释/控释等特殊制剂生产地点的变更，可能会对药品产生较显著的影响，不属于此类变更的范畴。

## 2、研究验证工作

根据变更的具体情况，需进行相应的研究验证工作（见表10-1）。

研究工作宜重点根据剂型特性和药物性质，选择适当的项目对变更前后药品进行比较研究，重点证明药品产地变更并未引起与药物体内吸收和疗效有关的重要理化性质和指标的改变，具体工作可参照本指导原则第四章“变更药品处方中已有药用要求的辅料”中的有关研究验证工作进行。其中，对于非直接接触药品包装的产地发生变更的，一般只需对新产地样品进行检验。

表10-1 改变进口药品制剂的产地（II类变更）

变更情况	前提条件	研究验证工作
<input checked="" type="checkbox"/> 变更进口药品制剂的产地	1, 2, 3	1, 2, 3, 4
<b>前提条件</b>		
1 变更前后药物溶出/释放行为一致，或与药物体内吸收和疗效有关的重要理化性质和指标保持一致。		
2 药品不属于无菌制剂、治疗窗窄和治疗指数低的药物的普通口服固体制剂和任何给药途径使用的缓释/控释等特殊制剂。		
3 新产地已获GMP认证，该变更已获得药品生产厂或持证商所在国家或地区药品主管当局批准。		
<b>研究验证工作</b>		
1 详细说明新产地生产和操作过程情况。 对调整或使用的新设备，需按照《药品生产质量管理规范》基本原则进行验证。		
2 对变更前后的产品进行比较研究，重点证明变更前后药物溶出/释放行为，或与药物体内吸收和疗效有关的重要理化性质和指标没有改变。 研究工作还需证明新产地药品的杂质状况（个数和含量）与原产地是一致的或在相同的范围，未产生新的杂质。		
3 对新产地三批样品进行检验。如标准其他项目同时变更，需按本指导原则相关章节进行研究，提供充分的实验依据。		

4 对新产地1-3批产品进行3~6个月加速试验及长期留样稳定性考察，并与原产地产品稳定性情况进行比较。

### （三）III类变更

此类变更一般认为对药品可能产生较显著的影响，如新产地产品杂质状况与原产地产品不同等。治疗窗窄和治疗指数低的药物的普通口服固体制剂生产地点的变更，任何给药途径的缓释/控释等特殊制剂生产地点的变更属于此类变更的范围。

此类变更需要进行的研究验证工作主要有：

1、详细说明新旧产地生产情况。新旧产地药品生产过程和生产中质量控制方法应是一致的。如生产过程有任何不同，需详细说明。

2、对新产地生产过程进行验证，通过研究工作证明新产地产品生产、过程控制符合原产品注册时的要求，终产品质量符合标准的规定。

如药品生产质量控制方法发生改变，需进行方法学验证研究。

3、根据剂型特性和药物性质，选择适当的项目对变更前后药品进行比较研究，重点证明药品产地变更并未引起产品与药物体内吸收和疗效有关的重要理化性质和指标的改变，具体工作可参照本指导原则第四章“变更药品处方中已有药用要求的辅料”中的有关研究验证工作进行。

如研究发现产地变更后出现新杂质，需注意研究和分析杂质的毒性。

4、对新产地三批产品按照现行质量标准进行检验。如标准其他项目同时变更，需按本指导原则相关章节进行研究，提供充分的实验

依据。

5、对新产地 1-3 批产品进行 3~6 个月加速试验及长期留样稳定性考察，并与原产地产品稳定性情况进行比较。

6、对于全身给药的缓释/控释等特殊制剂、治疗窗窄和治疗指数低的药物的普通口服固体制剂，由于变更药品生产的产地可能对药品产生较显著的影响，需进行比较全面的研究和验证工作，需考虑进行人体生物等效性研究和/或临床试验。其他制剂则一般不需要进行生物等效性研究。

如申请免除生物等效性研究，应有充足的理由和依据，进行翔实的研究和分析。如无法进行生物等效性研究，可考虑进行临床试验。

## **十一、变更进口药品制剂所用原料药的产地以及单独改变进口的原料药的产地**

变更进口药品制剂所用原料药产地一般有三种情况，即变更原料药产地，增加原料药产地和撤消原料药产地。其中撤消进口药品制剂生产所用原料药产地是指撤消目前原料药多个生产产地中的一个产地，但要求该原料药目前至少还有一个产地正在生产，该类变更无需进行研究验证工作，不列入本指导原则范围。

对于单独进口的原料药，根据注册法规的要求，不同的产地给不同的注册证，故不存在增加和撤消产地的情况。

原料药的新产地应已获得所在国家或地区药品主管当局的GMP认证，或获得相当于药品生产质量管理体系的认证（如已获得ISO9000质量管理体系认证），而且该变更应已获得持证商或生产厂所在国家

或地区药品主管当局批准。

总体上，新旧产地合成路线和方法应保持一致，或仅有微小的调整。如变更原料药产地的同时，其合成路线和方法发生改变，则需按照本指导原则相关章节要求进行研究和验证。

### （一）总体考虑

变更药品制剂所用原料药产地，由于新产地生产设备、生产环境（温度和湿度）、技术人员情况等与原产地情况很难完全一致，均会对原料药生产，甚至药品产生一定的影响，一般需要进行比较全面的研究验证工作，因此变更原料药产地一般归入Ⅱ类变更和Ⅲ类变更。

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原料药性质等。研究工作中需重点关注变更前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。

### （二）Ⅱ类变更

1、改变进口药品制剂生产所用原料药的产地以及单独改变进口的原料药的产地

#### 1.1、具体变更情况及前提条件

这种变更包括改变原料药生产或处理地点，但原料药的关键理化性质（如粒度分布、晶型）和杂质状况（包括残留溶剂）等需保持一致。

#### 1.2、研究验证工作

根据变更的具体情况，需进行相应的研究验证工作（见表11-1）。



研究工作重点是证明变更前后原料药各项指标，尤其是原料药的粒度分布、晶型、杂质状况均与变更前一致或在相同的范围。变更产地不应产生新的杂质。

## 2、增加进口药品制剂生产所用原料药产地

这种变更指在目前原料药生产产地外再增加一个新的产地。其变更的前提条件和研究验证工作参照上述变更原料药产地进行。

表11-1 变更进口药品制剂生产所用原料药的产地

以及单独改变进口的原料药的产地（Ⅱ类变更）

变更情况	前提条件	研究验证工作
<input checked="" type="checkbox"/> 改变进口药品生产所用原料药产地	1, 2	1, 2, 3, 4
<input checked="" type="checkbox"/> 增加进口药品生产所用原料药产地	1, 2	1, 2, 3, 4
<input checked="" type="checkbox"/> 改变单独进口的原料药产地	1, 2	1, 2, 3, 4
<b>前提条件</b>		
1 变更前后质量应保持一致，尤其是关键项目（粒径分布、晶型）和杂质状况等应与变更前产品在相同限度范围，或保持一致。不得产生新的杂质。		
2 新产地必须已获得GMP认证，或获得相当于药品生产质量管理体系的认证。 该变更应已获得持证商或生产厂所在国家或地区药品主管当局批准。		
<b>研究验证工作</b>		
1 详细说明新产地生产和操作过程情况。		
2 对新旧产地原料药质量进行批分析对比研究。		
3 对三批样品按现行质量标准进行检验。		
4 对新产地生产的1-3批原料药进行3~6个月加速试验及长期留样稳定性考察，并与原产地原料药稳定性情况进行比较。		

### （三）III类变更

此类变更包括改变原料药生产或处理地点，生产、处理过程可能有微小的调整，原料药关键理化性质（如粒度分布、晶型、分子量分布、粘度等）与变更前一致或在相同的范围，但杂质状况与原产地产品不同，如产生新的杂质等，但该杂质的限度仍符合《化学药物杂质研究的技术指导原则》的有关规定。

此类变更需要进行的研究验证工作主要有：

1、详细说明新旧产地生产和操作过程情况。新旧产地原料药生产、处理过程和生产中质量控制方法应是一致的。如新旧产地生产过程有任何不同，需详细说明。

2、进行相应的研究，证明新产地生产的原料药适用于制剂生产的需要。研究工作可根据制剂特性和原料药性质进行，如用于口服固体制剂，可进行溶出或释放行为检查，对粉末吸入剂可对有效部位的药物沉积量进行比较研究。如有充分的理由和依据，认为不需要进行该项研究，需进行翔实的研究和分析。

3、对新老产地生产的原料药进行全面的对比研究，研究所采用的方法需经过验证，重点考察产地变更后原料药的杂质及与制剂质量有关的指标（如晶型、粒度分布、分子量分布、粘度等）是否保持一致。

4、对三批样品按现行质量标准进行检验。如标准其他项目同时变更，需按本指导原则相关章节进行研究，以提供充分的实验依据。

5、对新产地1-3批原料药进行3~6个月加速试验及长期留样稳定

性考察，并与原产地原料药稳定性情况进行比较。

考虑到进口药品所用原料药的产地变更可能会对药品产生影响，建议对使用变更产地后原料药制备的药品进行稳定性考察，对新产地1~3批药品进行3~6个月加速试验及长期留样稳定性考察。

## 十二、变更国内生产药品制剂的原料药产地

### （一）总体考虑

国内生产药品制剂所用原料药的新产地应已获得国家食品药品监督管理局批准，并获得GMP认证。总体上，新产地原料药的质量不得低于原使用的原料药，变更国内生产药品制剂所用原料药的产地不应影响药品安全性、有效性和质量可控性产生负面影响。

不同企业生产的原料药合成工艺和路线很难一致；即使采用相同的合成工艺，其所用原料、中间体、试剂、生产设备、工艺参数等也很难保持完全一致。因此，变更国内生产药品制剂所用原料药的产地可能对药品产生一定的影响，一般需要进行比较全面的研究验证工作。故变更原料药产地一般归入II类变更和III类变更。

研究工作宜根据（1）变更的具体情况，（2）变更对药品的影响程度，（3）原料药性质及所制备的制剂特性综合进行。研究工作中需重点关注变更前后原料药关键理化性质（如晶型等）是否保持一致，并注意对新产地原料药制备的制剂的杂质状况进行研究。

对于原料药粒度与生物利用度相关的，变更制剂所用原料药的产地后需特别注意研究新产地生产的原料药粒度对制剂的影响。

对于缓释、控释和速释制剂，变更制剂所用的原料药产地后需特

别注意研究新产地生产的原料药对制剂的适用性。

## （二）Ⅱ类变更

### 1、具体变更情况及前提条件

这种变更包括改变原料药的生产地点，或增加原料药的生产地点，但原料药的关键理化性质（如晶型等）需保持一致；变更原料药产地后制剂质量不得发生变化，包括药物溶出/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应保持一致，不应出现原料药中的杂质和原制剂降解产物以外的新的杂质；变更原料药产地后制剂稳定性不得较原制剂降低。

### 2、研究验证工作

根据变更的具体情况，需进行相应的研究验证工作（见表12-1）。

研究工作需证明变更前后原料药主要指标，尤其是原料药的晶型等与变更前保持一致。

同时，需根据剂型特性和药物性质，选择适当的项目对变更前后药品制剂进行比较研究，重点证明原料药产地产地并未引起制剂质量发生变化，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应保持一致，具体工作可参照本指导原则第四章“变更药品处方中已有药用要求的辅料”中Ⅱ类变更研究验证工作相关内容进行。

不同产地原料药合成工艺不同的，引入的工艺杂质也不同，而药品制剂有关物质检查方法及含量测定方法都是基于原产地原料药确定的，所以这些方法是否仍适用新产地的原料药，尚需进行必要的方

法学验证，根据验证结果考虑对方法进行修订完善。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。原则上，原料药产地变更不应出现原料药中的杂质和原制剂降解产物以外的新的杂质。

表12-1 变更国内生产药品制剂的原料药产地（II类变更）

变更情况	前提条件	研究验证工作
<input checked="" type="checkbox"/> 变更国内生产药品制剂的原料药产地	1, 2	1, 2, 3, 4
<b>前提条件</b>		
1 原料药变更前后质量应保持一致，尤其是关键项目（如晶型）应保持一致。		
2 原料药产地变更不应引起制剂质量发生变化，不应出现原料药中的杂质和原制剂降解产物以外的新的杂质。		
3 原料药产地变更不应引起制剂稳定性降低。		
<b>研究验证工作</b>		
1 提供新旧产地原料药的质量标准。		
2 对新旧产地原料药质量进行对比研究，关键项目（如晶型等）应保持一致。		
3 根据剂型特性和药物性质，选择适当的项目对变更前后药品制剂进行比较研究，重点证明原料药产地并未引起制剂质量发生变化。		
4 对变更原料药产地后药品制剂有关物质检查、含量测定等方法的适用性进行验证。		
5 对新产地原料药生产的制剂进行检验。		
6 对新产地原料药生产的3批制剂进行3~6个月加速试验，及长期留样稳定性考察，并与原产地原料药生产的制剂的稳定性情况进行比较。		

### （三）III类变更

此类变更包括改变原料药生产地点，其原料药关键理化性质（如晶型等）与变更前不同；药品制剂质量发生变化，包括药物溶出/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发生变化；药品制剂出现原料药中的杂质和原制剂降解产物以外的新的杂质。

此类变更需要进行的研究验证工作主要有：

1、提供新旧产地原料药的质量标准。

2、对新旧产地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，重点比较产地变更后原料药的杂质和原料药与制剂体内吸收和疗效有关的指标（如晶型、分子量分布、粘度等）的变化。

3、进行相应的研究，证明新产地生产的原料药适用于制剂的生产。研究工作可根据制剂特性和原料药性质进行，具体项目可参照本指导原则第四章“变更药品处方中已有药用要求的辅料”中Ⅱ类变更研究验证工作相关内容进行，如用于口服固体制剂，可进行溶出或释放行为检查，对粉末吸入剂可对有效部位的药物沉积量进行比较研究。

4、对药品制剂中有关物质检查及含量测定等方法对新产地的原料药的适用性进行研究，进行必要的方法学验证，根据验证结果考虑对方法进行修订完善。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。

对于原料药产地变更后出现的原料药中的杂质和原制剂降解产物以外的新的杂质进行研究，杂质限度需符合《化学药物杂质研究的技术指导原则》的有关规定。

5、对新产地原料药生产的制剂进行检验。

6、对新产地原料药生产的三批制剂进行6个月加速试验，及长期

留样稳定性考察, 并与原产地原料药生产的制剂的稳定性情况进行比较。

对于研究结果显示药物溶出/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发生显著变化的, 考虑到这些变化对药品安全性、有效性和质量可控性均可能产生较显著的影响, 需考虑进行人体生物等效性研究和/或临床试验。如申请免除生物等效性研究, 需进行充分的研究和分析。

## 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%<sup>[参考文献6]</sup>。

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%<sup>[参考文献6]</sup>。

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<sup>[参考文献 4]</sup>，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%<sup>[参考文献 4]</sup>。

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<sup>[参考文献 4]</sup>，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%<sup>[参考文献 4]</sup>。

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、药物的水溶解性

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  $pH=pK_a$ ,  $pH=pK_a+1$ ,  $pH=pK_a-1$ ,  $pH=1$  和  $pH=7.5$  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注法等。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、免除人体生物等效性研究的一般考虑

### 一、基本原则

原料药或制剂的变更可能对药品安全性、有效性和质量可控性产生一定影响，当这种影响较显著时，通过体外质量比较等研究工作可能还无法判定变更前后产品的等效性，需考虑进行相关生物学方面研究工作，如生物等效性研究，以考察变更后药物体内吸收情况，保证变更前后产品质量、安全性及疗效的一致性。

某些情况下，根据剂型特点、辅料的性质、药物性质等因素，可以不考虑进行生物等效性研究。某些情况下，对于普通口服固体制剂，通过相关实验工作及资料的支持，可以考虑免除生物等效性研究。本文重点阐述上述两种情况可以不考虑进行生物等效性研究或免除生物等效性研究的一般性考虑和基本原则，但不涵盖治疗窗窄的药物。

对于缓释/控释及肠溶等特殊释放口服固体制剂，变更通常对药品有较显著影响的，一般需考虑进行生物等效性等研究。只有存在明确的体内外相关的条件下，方可考虑免除生物等效性研究，具体可参照相关技术指导原则进行，本文不作详述。

### 二、一般可以不考虑进行生物等效性研究的情况

对于下列药品变更，根据其剂型特点、辅料的性质、药物性质等因素，一般可以不考虑进行生物等效性研究：

- 1、简单的静脉注射用水溶液（静脉注射液、输液），但不包括胶束、脂质体等“复杂”的注射剂；

- 2、人工泪液、润滑剂、灌洗液及冲洗液等一般不认为含有药理

活性成分的简单或复杂溶液；

3、不含有可能显著影响产品在胃排空或吸收的辅料的非混悬型口服溶液；

4、药品中活性物质仅在局部发挥作用，无全身吸收的；

5、血液透析液或腹膜透析液；

6、维生素类制剂，消化酶类制剂；

### 三、普通口服固体制剂免除生物等效性研究的一般考虑

口服固体制剂给药后药物体内吸收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，体外药物溶出行为某些情况下可能预测药物体内吸收行为，例如在已有明确的体内外相关的情况下。药物的水溶性、药物对肠壁的通透性、制剂溶出的快慢和药代动力学特性是此项研究工作中需要重点关注的问题，其中溶解性、通透性、溶出快慢的界定可参阅相关技术指导原则。

对属于高溶解性/高通透性的药物，药物体内吸收的限速步骤主要是胃排空速率。如果药物在制剂中快速溶出，其溶出速度同胃排空速率相比要快时，药物体内吸收速度与程度不会依赖于胃排空过程，这种情况下，只要处方中没有显著影响药物吸收的辅料，此类情况下处方、工艺等变更可通过对药品变更前后药物溶出曲线进行比较，如果溶出行为相似，一般可以考虑免除生物等效性研究。

对属于低溶解性/高通透性的药物，药物的溶出过程可能是体内吸收的限速步骤，可能建立明确的体内外相关关系。此类情况下，如

果药物已有明确的体内外相关，也可考虑免除生物等效性研究。关于免除生物等效性研究需要进行或准备的资料，可参照相关技术指导原则进行。而对于高溶解性/低通透性的药物，建立明确的体内外相关关系是比较困难的。

#### 四、普通口服固体制剂变更规格生物等效性研究的一般考虑、

对于III类变更规格情况，需根据药物的药代动力学特点及变更前后处方、生产工艺的一致性等方面综合考虑。对于变更前后处方中辅料种类、用量、辅料/原料药比例、制备工艺等与变更前产品一致的，或原料药/辅料比例变化在本指导原则II类变更允许的范围内，药物释放机制一致，如果在临床治疗剂量范围内药物的药代动力学呈线性关系，一般认为可以通过体外药物溶出或释放行为比较预测变更规格产品的体内行为。

在上述各项研究工作的基础上，建议结合药品处方、生产工艺等具体变更情况和程度，对变更对药品安全性、有效性和质量可控性影响进行综合分析，对免除生物等效性研究的依据进行全面阐述。

需要注意的是，即使按照上述一般性考虑提出免除生物等效性研究的申请，提供了相关资料，仍可能存在因资料不够翔实和充分，不能充分支持拟申请变更的情况。这种情况下，仍需要进行生物等效性研究。

### 附录三、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、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. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). November 1999

3、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

4、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

5、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

6、Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage

Forms. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER).

7、Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER).

8、Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). March 2003 BP (Revision 1).

9、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. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER).

## 二、EMA 有关指导原则

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

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

12、Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and

Bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98.

### 三、TGA 有关指导原则

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

14、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 .

15、Appendix 15: Biopharmaceutical Studies. Australian Regulatory Guidelines For Prescription Medicines .

### 四、ICH 有关指导原则

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

### 五、其他

17、《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》

18、《化学药物制剂研究的基本技术指导原则》

19、“关于加强药品规格和包装规格管理的通知”。食药监注函(2004)91号。

20、“关于药品改变规格有效期及已有国家标准品种有效期确定的会议纪要”，药品审评中心，2003年7月。



## 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 《已上市化学药品变更研究的技术指导原则》课题调研组