

指导原则编号:

已上市生物制品药学变更研究  
技术指导原则（试行）

国家药品监督管理局

二〇二一年 六 月

# 目 录

一、前言.....	2
二、基本考量.....	3
(一) 主体责任和持续合规.....	3
(二) 变更风险评估和管理.....	4
(三) 变更可比性研究.....	4
(四) 关联变更.....	8
(五) 辅料和包材变更.....	8
三、变更分类.....	8
四、沟通交流.....	9
五、生物制品常见变更类别及技术要求.....	9
(一) 原液 (3.2.S).....	10
(二) 制剂 (3.2.P).....	34
(三) 按生物制品管理的体外诊断试剂.....	57
六、参考文献.....	60
七、名词解释.....	62
八、缩写词列表.....	64

## 一、前言

本指导原则主要用于指导生物制品上市许可持有人（以下简称持有人）开展生物制品上市后药学变更的研究。生物制品上市后药学变更是指已经获得上市许可的生物制品在生产、质控等方面发生的变化，是持有人持续优化生产工艺，保持工艺稳定和控制的先进性，保证生物制品安全、有效和质量可控的重要手段。变更研究是针对拟进行的变化所开展的研究验证工作。

为指导持有人有针对性地开展生物制品上市后药学变更研究，加强生物制品全生命周期管理，确保变更后生物制品的安全性、有效性和质量可控性，根据《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国疫苗管理法》、《药品注册管理办法》、《药品生产监督管理办法》和《药品上市后变更管理办法（试行）》相关规定和要求，特制订本指导原则。

本指导原则旨在从技术角度阐述生物制品上市后注册管理事项变更中药学变更研究的基本思路 and 关注点，适用于预防用生物制品、治疗用生物制品和按生物制品管理的体外诊断试剂。

由于生物制品复杂多样，即使相同变更，不同情形下的风险也存在差别，持有人需结合产品特点以及变更的实际开展变更研究，充分评估变更对已上市生物制品安全性、有效性和质量可控性的影响，并按照有关规定进行补充申请、备案或报告，各项具体研究工作的要求可参见已颁布的生物制品相关技术指导原则。

预防用疫苗（以下简称疫苗）广泛应用于健康人群且涉及重大公共卫生问题，建议持有人对上市后变更提前进行充分评估和规划，以尽可能降低变更导致的非预期风险。

对于疫苗、细胞治疗产品等生物制品的上市后变更，除参考本指导原则开展研究，另有规定和技术要求的，也应遵照执行。

本指导原则仅反映当前对的生物制品的科学认知，随着科学研究的进展，相关内容将不断完善与更新。在应用本指导原则时，还应同时参考国际人用药品注册技术协调会（ICH）等相关指导原则的相关要求。

## 二、基本考量

### （一）主体责任和持续合规

持有人是生物制品上市后变更管理的责任主体，承担生物制品全生命周期管理义务，完成生物制品的持续研究工作，确保生物制品上市后符合现行技术要求。持有人应当按照药品监管法律法规的有关要求，建立生物制品上市后变更控制体系，对生物制品上市后药学所有变更研究、研究结果的自我评估和持续动态的变更管理负责。

严格实施药品生产质量管理规范（GMP）和具有有效的药品质量管理体系（PQS）是执行生物制品上市后药学变更的前提和必要条件。持有人应在此基础上，严格执行企业内部变更程序，保证生产过程持续合规，确保按照核准的生产工艺和质量标准组织生物制品生产和检验。

## （二）变更风险评估和管理

生物制品上市后药学变更因生物制品自身特点不同，变更事项不同、变更程度不同，带来的潜在风险也会有所差别。因此持有人必须具备足够的知识积累，具备风险识别、风险评估和风险管控的能力。在实施变更时，持有人基于风险，前瞻性设计变更规划，开展充分的研究和必要的验证。风险评估除了评估变更事项本身潜在的风险，还应考虑执行变更中伴随的不确定风险。

生物制品上市后变更研究应以既往产品注册阶段、以及实际生产过程中的研究和数据积累为基础。研究工作越系统、越深入，生产过程中积累的数据越充分，对生物制品上市后药学变更的研究越有帮助。

鼓励持有人不断改进和优化生产工艺，持续提高产品质量，但应证明变更不对产品的安全性、有效性和质量可控性产生不良影响。变更管理工具可使生物制品上市后变更的实施更具可规划性、可预测性和透明度，实现对生物制品上市后变更策略性的规划和高效的管理。持有人可自主选择使用变更管理工具，如既定条件（Established Conditions, ECs）、上市后变更管理方案（Post-Approval Change Management Protocols, PACMPs）、生命周期管理（Product Lifecycle Management, PLCM）等。变更管理工具的具体实施办法和要求，另文规定。

## （三）变更可比性研究

开展变更可比性研究是生物制品上市后药学变更评价

的基础和成功的关键。应根据变更事项和类别，预期变更对产品造成的影响，以及变更对产品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。通过一系列对变更前后相关产品的生产工艺、质量及稳定性数据进行对比的、综合的评估，判定变更前后是否可比。变更可比性研究是一个递进的过程，除了开展药学可比性研究外，在某些情况下还应包括非临床或/和临床桥接研究。药学可比性研究重点考量如下：

### **1、研究样品和可比性验收标准**

为支持生物制品上市后药学重大变更，可比性研究样品一般应包括至少连续三批变更后商业规模生产产品。若减少研究批次（采用括号法、矩阵法等），或缩小研究规模（扩大规模的变更除外），应在科学和风险评估的基础上，提供充分的依据。

可比性验收标准不等于质量标准。可比性验收标准应根据工艺和产品质量的历史数据设定，排除任何数据都应有充分的理由。通常，可比性验收标准比质量标准更严格。对于定量检定项目，应运用适当的统计学工具来制订可比性验收标准。对于没有包括在放行标准中的产品质量属性（如，扩展的理化和生物学特征等），可利用前期工艺开发、扩展的工艺研究和验证等数据制订验收标准。如因某些原因，变更前药学数据缺失，无法确定可比性验收标准，则应考虑开展必要的非临床和/或临床研究。

### **2、工艺可比性研究**

工艺可比性研究主要为变更后验证批次生产过程中的工艺步骤、工艺参数、过程控制结果与历史数据的比较。除了比较常规生产中的工艺过程控制参数外，还应对必要的额外工艺过程控制参数进行比较，关注变更前后生产工艺对有关物质、杂质和外源因子的去除能力的可比性。

对影响生产工艺及工艺控制的生物制品药学变更，应开展变更后生产工艺验证，以证实工艺的稳健性和批间一致性。如果有证据表明一项简单的变更对后续工艺阶段，或对后续步骤产生的中间产物无影响，验证可以限制在被影响的工艺步骤内进行。

应慎重考虑拟变更事项对后续步骤和相关工艺过程控制参数的潜在影响。如必要，应对变更后工艺加强相应的中间控制。应确证变更前后工艺和中间产物具有可比性，变更后的工艺控制能力不低于变更前。

### **3、质量和稳定性可比性研究**

质量可比性可利用批放行和扩展表征的结果与历史数据进行比较研究。若原液的变更会影响制剂，则应当同时收集原液和制剂的数据以支持可比性的结论。对于多组分生物制品（如联合疫苗等），应考虑其中一种组分的工艺改变是否会对其他组分产生影响。应关注检测方法的适用性等，对于可能引入新工艺杂质的变更，应确认已有的方法能够检测出变更后产品中可能出现的杂质。

稳定性研究能够检测出那些通过常规质量分析不能检测到的细微差异，对变更前后的产品开展稳定性可比性分析

有助于评价变更对产品质量的影响。应科学制定稳定性可比性试验方案，加速和强制降解稳定性试验有助于确定产品的降解趋势，是对工艺变更前后的产品直接比较的有力工具。如果原液的变更可能会影响制剂的稳定性，则应同时对原液和制剂进行强制降解和/或加速稳定性可比研究和长期稳定性考察。在按照本指导原则中提出的相关要求进行稳定性研究时，应考虑研究工作和研究结果能否充分反映变更后药品的稳定性变化情况，必要时需要增加研究批次或者延长研究时间。对于部分微小变更，在充分评估的基础上，确认变更不影响稳定性时，可能不需要针对变更进行稳定性研究。若证明变更可比，可根据有限的变更后长期稳定性数据和批准后的稳定性研究方案支持全效期批准。

#### **4、可比性桥接研究**

若变更前后产品的生产工艺、质量和稳定性研究足以证明可比，则无需对变更后产品实施非临床和/或临床研究。但当特定质量属性与安全性和有效性之间的关系尚未确定，且观察到变更前后产品的质量属性存在差异的情况下，应实施非临床和/或临床桥接性或确证性研究。非临床和/或临床研究的方式和程度应结合药学可比性的结果、对产品性质了解的知识水平、已完成的相关非临床和/或临床研究数据以及该药物的用途，基于具体问题具体分析的原则来确定。鼓励通过药学与非临床的方式开展变更研究，若在此基础上仍无法证明可比性，应进一步考虑进行临床研究。

某些对生物制品可能产生重大影响的变更，如新主种子

批重大变更、特殊制剂的关键辅料变更等，应考虑开展非临床和/或临床桥接研究。

#### （四）关联变更

生物制品上市后药学变更往往不是独立发生的，一项变更可能伴随或引发其他变更，这称之为关联变更。如生产场地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等。关联变更需要参考各项变更要求分别开展研究工作，并开展总体的变更可比性研究，按照其中最高的变更类别进行归类。当多个较低风险的变更事项关联时，可能导致整体变更的风险提升，建议关注多项关联变更对药品安全性、有效性和质量可控性产生的叠加影响。

#### （五）辅料和包材变更

本指导原则包含生物制品上市后辅料、包材变更，及辅料、包材供应商变更。对于辅料和包材生产工艺变更、质量标准变更等可能对其质量产生影响，进而对生物制品产生影响的变更，辅料和包材登记人及生物制品持有人应按《国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告》（2019年第56号）规定进行变更研究及变更管理。

### 三、变更分类

按药学变更可能对生物制品安全性、有效性和质量可控性的风险和产生影响的程度，实行变更分类。依据风险和产生影响的程度由高到低分为：重大变更、中等变更、微小变

更。

对于重大变更需要通过系列的研究证明，该变更不对产品的安全性、有效性和质量可控性产生不良影响；对于中等变更需要通过相应的研究证明，该变更不影响产品的安全性、有效性，并且不降低产品的质量可控性。

如存在与重大变更关联的中等变更和微小变更，应在提交重大变更申请时一并说明。存在与中等变更关联的微小变更，应在提交中等变更申请时一并说明。

生物制品上市后变更可根据相关管理规定、技术审评或审查需要适时进行生产现场核查、标准复核或样品检验。

#### **四、沟通交流**

由于生物制品上市后药学变更复杂多样，本指导原则不能就全部变更情况逐一列举，鼓励持有人按照《药品上市后变更管理办法（试行）》相关要求，通过沟通交流途径，就预期的已上市生物制品药学变更类别、支持变更的可比性方案和研究内容、上市后变更管理方案等指导原则没有涵盖的已上市生物制品药学变更关键技术问题与相应药品监管部门及技术单位进行沟通，特别是对于生物制品质量产生影响的重大变更。

#### **五、生物制品常见变更类别及技术要求**

本章节列举了常见的生物制品药学变更事项，在基于科学和风险的基础上，界定了具体变更事项的类别、需满足的前提条件和基本的技术要求，并尽可能使之与国际生物制品上市后药学变更指南相协调。若相应变更未满足所有前提条

件，该变更应属于更高的类别，直至符合全部前提条件（例如未满足中等变更的所有前提条件，该变更应属于重大变更）。本指导原则中直接涉及药品注册批准证明文件及其附件载明事项或者内容的微小变更，应按照备案进行管理（如注册标准中的微小变更应按照备案管理）。

为了便于申报，本指导原则对各项常见生物制品药学变更事项标注了其所涉及的通用技术文件（Common Technical Document, CTD）章节，以与CTD申报相衔接。

### （一）原液（3.2.S）

#### A、表达载体、种子批及细胞库

变更事项	主要内容	前提条件	参考类别	技术要求
表达载体	表达载体变更	①	重大	1-14
生产用种子批及细胞库 ( 3.2.S.2.3 )	新主种子批	②	重大	1,5-11,13,14
		③⑥⑨	中等	1,5-10,13,14
	新工作种子批	④⑤	中等	1,5-11,13,14
		④⑤⑥	微小	5,13
	新主细胞库		重大	1,5-11,13,14
		③⑥⑨	中等	1,5-10,13,14
	新工作细胞库	④⑤	中等	1,5,6,11,13,14
		④⑤⑥	微小	5
	菌（毒）种/细胞库 冻存保护剂改变	⑦	微小	1,13
	种子批/细胞库质量 标准变更	⑧	微小	1,11

#### 前提条件:

- ①目的基因和宿主细胞均未改变。
- ②若为预防用生物制品，则新主种子批应由之前批准的原始种子批或已批准的主种子批制得。
- ③新主种子批/新主细胞库由之前批准的原始种子批/细

胞库或已批准的主种子批/主细胞库中制得。

④新工作种子批/新工作细胞库由之前批准的主种子批/主细胞库制得。

⑤新工作种子批/新工作细胞库代次不超过之前批准的代次。

⑥制备方法不变,种子批/细胞库质量标准缩紧或未发生改变。

⑦仅限去除工作细胞库所含的动物源成分,如新生牛血清。

⑧增加新检定项目或缩紧验收标准,符合药典及其他国内外相关规范和指导原则。

⑨新主种子批/新细胞库代次未超出已批准的代次。

#### **技术要求:**

1、说明变更原因。详述变更内容、依据和优势等。

2、说明表达载体的名称、来源、结构和遗传特性。说明载体组成和功能。使用目前认知有限的特殊载体,应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、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,并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、详细说明重组表达载体引入宿主细胞(菌)以及单克

隆筛选、确认的方法。基于风险，分析目的基因和相关控制元件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。启动和控制目的基因在宿主细胞中的表达所采用的方法及表达水平等。

5、种子批和/或细胞库的制备、管理和检定应符合药典中“生物制品生产检定用菌(毒)种管理规程”和/或“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。如适用，详细说明种子批/细胞库传代过程、制备方法、制备规模等。提供种子批/细胞库完整的检定报告。

6、明确各级种子批/细胞库的贮藏地点、方法、条件。如涉及，提供种子批/细胞库的传代稳定性研究数据。分析、确定规模生产过程中可允许的最高倍增代次或传代代次。

7、进行连续三批商业生产规模的原液和制剂(若对制剂有影响)的工艺验证。通过连续批次产品的一致性确认种子批/细胞库的适用性，证实能避免外源因子污染和变异的风险。对于多价疫苗中间体的种子批，持有人可适当减少研究批次（采用括号法、矩阵法等），或利用缩小规模进行研究，但应具备充分的依据。

8、除特殊要求外，提供变更前后商业生产规模原液和制剂（如对制剂有影响）至少3个月加速和/或降解条件下的结果（或做到不合格为止）。提供变更前后商业生产规模原液和制剂（如对制剂有影响）至少3-6个月的实时/实际条件下的稳定性研究数据，或做到不合格为止。对变更前后的原液和制剂（如对制剂有影响）的加速和/或强制降解以及实时/实际条

件下的稳定性进行可比性研究。变更前的数据可为历史稳定性检定结果。

9、制定稳定性研究方案。继续进行长期稳定性研究，以确证原液和制剂（若有影响）的放置时间/有效期。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

10、当药学可比性研究数据不足以支持变更可比性时，应进行非临床和/或临床的桥接研究，或具备国外研究数据，以评估并确保变更后产品的安全有效，或提供免除的依据。

11、如涉及，更新种子批/细胞库质量标准。提供变更种子批/细胞库质量标准的依据和检验结果。

12、如涉及，明确菌（毒）种的来源和特点。

13、进行生产终末代次和/或超生产终末代次种子批/细胞库的全面检定，包括生产期间细胞和菌（毒）株的遗传稳定性和微生物污染方面的检测，检定结果应符合《中国药典》、国际其他相关指导原则要求。

14、提供连续三批商业生产规模的原液和制剂（若对制剂有影响）变更前后质量可比性研究。

## B、培养基和生产用原材料

变更事项	主要内容	前提条件	参考类别	技术要求
培养基 (3.2.S.2.3)	成分变更		重大	1-11,15,17,18
		①②	中等	1-7,9,10,11,15,18
		②③	微小	1,6,16
动物源材料 (3.2.S.2.3)	来源变更		重大	1-8,15,17,18
		②④	中等	1,3-7,15,18
		②③/②⑤	微小	1,2,6,8,11,15,16
非动物源材料 (3.2.S.2.3)			重大	1,3-7,15,17,18
		②⑦	中等	1,3-7,15,20

		②③⑦⑧	微小	1, 6,7,15,16
		②③⑦⑬		
生产用原材料检 定项目和标准 (3.2.S.2.3)	减少项目/放 宽标准		中等	1-3,5
		⑨⑩ ⑪⑫⑬	微小	1,2,16
	增加项目/缩 紧限度		中等	1
		⑨⑩⑫⑭	微小	1
境外生产的人血 白蛋白原料血浆 (3.2.S.2.3)	采浆站/检测地 址增加/替换	⑮	中等	12-14
	采浆站/检测 地址减少		微小	
	引入病毒标记 物的检测	⑥	重大	19

### 前提条件:

- ①关键成分的变更, 如增加、去除、替换、增多、减少、  
供应商改变。
- ②不影响产品关键质量属性。
- ③非关键成分的变更, 如增加、去除、替换、增多、减  
少、供应商改变。
- ④替换为非动物源材料, 如组织或血浆来源的原材料变  
更为重组产品, 由动物来源替换为植物来源等。
- ⑤替换为符合药典标准的动物源材料, 如新生牛血清等。
- ⑥因病毒风险评估有显著影响而引入该病毒标记物的检  
测。
- ⑦非培养基成分。聚乙二醇 (PEG)、脂肪酸链等结构复  
杂的生产用原材料除外。
- ⑧例如从 A 盐更换为作用机理类似的 B 盐; 或者不改变  
物质种类只改变供应商。
- ⑨原材料标准的变化未使原液质量标准超出已批准的

范围和限度。

⑩原材料标准的变化未使原液杂质的变化超出已批准的范围和限度，没有新的杂质出现。

⑪检测项目因不适用而减少。

⑫变更不与生产中重复发生的偏差或稳定性担忧相关。

⑬检测项目变更不影响产品关键质量属性（如纯度、杂质、关键理化性质等）。

⑭人原料血浆的检定项目除外。

⑮新增/替换的人血采浆站已在原产国获批，且原料血浆采集方式不发生变更。

⑯根据药典要求，去除生产中的抗生素。

#### **技术要求：**

1、说明变更理由。明确生产用原材料的来源、变更前后活性成分改变的情况和质量异同。提供质量检定报告，并结合关键原材料的检定报告评价生产用原材料的质量和稳定性。若涉及分析方法变更，需要开展方法学验证/确认。

2、如涉及,评价动物源或者人源物料的病毒安全性。牛源性物质应具备非疫区来源证明，进行 TSE 安全性风险评估，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”（EMA）。鼓励使用重组产品替换动物源原材料，最大限度降低产品安全风险。

3、进行连续三批商业生产规模原液和制剂（若对制剂有影响）的工艺验证。进行变更前后工艺过程控制和产品质量可比性研究。证明变更前后的原液和制剂（若对制剂有影响）

可比性。

4、如涉及，修订原液质量标准，对新分析方法进行方法学验证。

5、除特殊要求外，提供变更前后商业生产规模原液和制剂（如对制剂有影响）至少 3 个月加速和/或降解条件下的结果（或做到不合格为止）。提供变更前后商业生产规模原液和制剂（如对制剂有影响）至少 3-6 个月的实时/实际条件下的稳定性研究数据，或做到不合格为止。对变更前后的原液和制剂（如对制剂有影响）的加速和/或强制降解以及实时/实际条件下的稳定性进行可比性研究。变更前的数据可为历史稳定性检定结果。

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

7、原则上，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，或有依据证明其残留量在人体的可接受范围内，通常应在制剂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，应参照国际通用的有关技术指导原则进行研究，提供生物安全性评估或声明。

9、进行培养基适用性检查试验，分析和验证培养基成分改变对活性成分的影响。

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。如涉及用化学成分明确的培养基替换含动物源成分培养基，则应关注培养基对生长曲线、产物等的影响。

11、如涉及，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。除另有规定外，用于制备鸡胚或鸡胚细胞的鸡蛋，应来自无特定病原体（SPF）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、原料血浆不应从血液传染病高危人群中收集。提供原料血浆采集中心新近至少6个月的献浆者中确认的阳性血清转化的发生率（根据献浆者例数和捐献血液次数）和新献浆者中确认阳性的患病率的流行病学统计资料。提供原料血浆复核检验质量回顾及风险评估资料。

13、具备采浆机构完整资料和资质证明。具有生产企业与供浆机构的合同文件。境外生产产品应具备原料血浆来源于非疯牛病疫情地区/国家的证明。原料血浆的采集、检验、贮藏和运输应当符合相关规定。

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，确保每份原料血浆可追溯至供原料血浆者，并可向前追溯到供血浆者最后一次采集的血浆之前至少检疫期内所采集的原料血浆，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，可用其血液标本检定，合格时才能放行检疫期前的原料血浆。

15、如适用，制定稳定性研究方案。继续进行长期稳定性研究以确证原液和制剂（若对制剂有影响）的放置时间/有

效期。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

16、如适用，进行至少一批商业生产规模原液和制剂（若对制剂有影响）的工艺确认（如批次规模覆盖常规生产、生产过程符合预定过程控制标准、产品符合质量标准等）并进行变更前后的工艺过程控制和产品质量对比。证明两种来源的原材料的适用性和原液和制剂（若对制剂有影响）可比性。

17、如涉及，提供非临床和/或临床研究数据，或具备国外研究数据，以评估并确保变更后产品的安全有效。否则需提供免除的依据。

18、如适用，进行细胞传代的遗传稳定性研究。分析、确定商业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，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。提供生产终末代次外源因子全面的检定数据。

19、提供变更理由以及支持性数据。

20、涉及化药原料药变更的，按照原料药关联审评的要求，提供相应的材料。

### C、生产场地、规模和工艺

变更事项	主要内容	前提条件	参考类别	技术要求
生产场地 (3.2.S.2.1)	变更生产厂/厂房/ 生产线		重大	1-18, 21

		①②③	中等	1-6,8,10,13, 16, 17
生产规模 (3.2.S.2.2)	发酵培养规模变更		重大	2-10,12-15,18, 21
		⑤⑦⑧⑨ ⑩⑪	中等	2-10,13,14
	纯化规模变更		重大	2-9,12-15,18,21
		④⑤⑧⑩ ⑪	中等	2-9,13,14
微生物发酵或 细胞培养工艺 (3.2.S.2.2)	关键工艺变更		重大	2-11,13,14,18, 20,21
	非关键工艺变更	④⑤⑧	中等	2-11,13,14,20
		④⑤⑥⑦ ⑧⑪⑫	微小	2,8,9,11,13,19
分离、纯化工 艺(3.2.S.2.2)	关键工艺变更(例 如对病毒清除工 艺能力或原液杂 质谱有重大影响 的变更)		重大	2-9,11,13,14, 18,20,21
	非关键工艺变更	④⑤⑧	中等	2-9,11,13,14,18,20
		④⑤⑧ ⑪⑫	微小	8,9,11,13,18,19
其他工艺步骤 (3.2.S.2.2)	关键步骤变更		重大	2-11,13,14,21
	非关键步骤变更	④⑤⑧	中等	2-6,8-11,13,14
生产工艺设备 (3.2.A.1)			重大	3-10,12-15,18, 21
		⑬⑮	中等	3-6,8,10,12-15,18
		⑬⑭	微小	8,12,13,15,18, 19

### 前提条件:

①新生产厂/厂房/生产线为已批准的同类产品的原液生产场地。

②生产线复制(不包括生产工艺和/或过程控制的实质性变更)。

③新生产厂/厂房/生产线与当前生产厂房受控于同一质量保证/质量控制(QA/QC)体系。

④该变更不对病毒清除和/或灭活工艺效果产生影响。

⑤未出现新的杂质峰。产品的杂质未超出已批准的限度。

⑥传代代次不变或传代代次在批准的限次范围内

⑦变更不影响纯化工艺。

⑧原液质量未超出已批准的标准范围和限度。

⑨发酵规模改变,但仍然使用相同的生物反应器。

⑩生产原材料用量随规模线性变化;工艺参数仍在已批准范围内或随规模呈线性变化。

⑪变更不与生产中重复发生的偏差或稳定性担忧相关。

⑫质量应不受到不良影响,更适合于商业化规模生产。

⑬变更设备后工艺参数不超出已验证的范围。不降低无菌水平/微生物限度。

⑭同等设备(设备设计相似,操作原理相同,采用相同或更高等级的产品接触材料制造。等效设备应提供与前设备加工的产品相同的质量产品。)替换现有设备。非生产工艺相关的设备、不影响生产工艺和注册信息的设备变更按照GMP管理。

⑮设备变更不会对其他设备造成影响。变更前后的设备与原液接触的材质或操作原理不发生改变。

## 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、地理位置等)和功能等。

2、如涉及,明确设备和生产原材料(级别、检定方法、质量标准)、生产规模和工艺、质量标准(分析项目、方法和限度)、与药品直接接触的包装材料和容器等是否有改变,关注变更前后生产设施设备的性能、工作原理、生产能力等与生产工艺的匹配性。如涉及,提供支持性资料。

3、进行连续三批商业生产规模原液和制剂(若对制剂质量产生影响)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)。工艺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;工艺对产品相关杂质种类和含量影响的分析验证;必要时,验证内容还可能涉及病毒灭活/去除效果验证,中间产物贮藏时间的验证,过滤膜和层析介质使用寿命的研究等。

4、制定变更可比性研究的方案。除特殊要求外,应对至少三批变更后商业生产规模的原液和制剂(若对制剂有影响)进行质量分析,研究(鉴别、生物活性、纯度、杂质、污染等),并与变更前数据进行可比性研究。

5、除特殊要求外,提供变更前后商业生产规模原液和制剂(如对制剂有影响)至少3个月加速和/或降解条件下的结果(或做到不合格为止)。提供变更前后商业生产规模原液至

少3-6个月的实时/实际条件下的稳定性研究数据，或做到不合格为止。对变更前后的原液和制剂（如对制剂有影响）的加速和/或强制降解以及实时/实际条件下的稳定性进行可比性研究。变更前的数据可为历史稳定性检定结果。若涉及，应进行运输稳定性研究。

6、制定稳定性研究方案。继续进行批准后长期稳定性研究，以确证原液和制剂（若有影响）的放置时间/有效期。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

7、当药学可比性研究数据不足以支持变更可比性时，应进行非临床和/或临床的桥接研究来确认可比性。否则需提供免除的依据。

8、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、可接受范围等），对原液生产工艺的变更应进行全面的研究，根据风险评估分析对原液质量产生的影响（或对制剂质量产生影响），阐述将变更分为重大、中等或微小的理由。

9、提供生产工艺流程图，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叙述。明确发酵工艺模式、规模、流程、工艺和过程参数、过程控制要求（微生物污染监测、细胞密度和溶氧量等）。说明纯化工艺流程、工艺和过程参数（如介质、缓冲液、洗脱液、流速、填料载量、收峰条件等）、过程控制要求（如回收率等）。

10、如变更导致代次改变，应按照《中国药典》、国际其他相关指导原则的要求进行生产终末外源因子检测和遗传稳

定性研究。细菌/酵母应进行生产终末细菌/酵母纯度、活菌总数等检测。

11、如涉及，提供生产原料不存在 BSE/TSE 潜在风险的信息和证据，如供应商名称、原料来源的种属和组织、动物的原产地、使用情况。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》、ICH“残留溶剂测定法”的规定，避免使用第一类溶剂，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，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。

12、如涉及，明确拟变更设备的信息，进行变更前后设备操作原理和关键技术参数的相似点和差异性的对比。

13、若涉及，详述生产工艺及过程控制信息。进行变更前后工艺及过程控制的对比。

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

15、如涉及，应确认与产品接触的共用设备的可行性并说明具体交叉切换的程序。

16、必要时应根据产品的特点，选择进行动物安全性、有效性评估。

17、血液制品的生产厂房应在经验证后能确保预防交叉污染并的情况下进行多产品生产，原则上应为独立建筑物，并使用专用的生产设施和设备。

18、如涉及，一次性使用系统应具有供应商质量保证/质

量体系和核心验证文件。持有人应结合生物制品生产对一次性使用系统进行验证，包括化学兼容性、吸附能力、细菌挑战、颗粒物、可提取物和/或浸出物等方面。若可提取物和/或浸出物的种类及含量较变更前发生变化时，应进一步评估这种变化对生产工艺（包括下游工艺）及产品的影响，研究新出现的可提取物和/或浸出物是否会与药物发生相互作用。

19、进行至少一批商业生产规模原液和制剂（若对制剂质量产生影响）的生产工艺确认（如批次规模覆盖常规生产、生产过程符合预定过程控制标准、产品符合质量标准等），并进行变更前后过程控制和批分析数据比较。

20、如涉及，进行外源因子污染或杂菌污染的风险评估。

21、必要时，进行特殊安全性试验（涉及过敏、溶血和血管刺激等）。

#### D、工艺过程控制

变更事项	主要内容	前提条件	参考类别	技术要求
工艺过程控制参数和范围（3.2.S.2.4）	替换工艺过程控制参数和范围限度		重大	1-4,7,10,11,12,
		①②	中等	1,2,3,7
		①②③④ ⑥⑦⑧	微小	1,5,7
	删除工艺过程控制参数和范围限度		重大	1,2,7,10,11,12,
		①②⑨	中等	1,2,7
		①②⑥⑦ ⑧⑨	微小	1,5,6,7
	放宽范围限度		重大	1,2,3,7,10,11,12,
		①②⑨	中等	1,2,3,7
		①②⑥⑦	微小	1,5,6,7

		⑧⑨		
	增加工艺过程控制参数和范围限度	①②	中等	1,2,3,7
		① ②③ ④	微小	1,5,7
	收紧范围限度	① ②⑤ ⑥⑩	微小	1,7
	变更过程控制/检验场地	①②⑤⑥ ⑦⑧⑩	微小	1,8
设计空间	建立新设计空间		重大	1,9
	扩展已批准的设计空间		重大	1,9
	减小已批准的设计空间	①②	微小	1,9

### 前提条件:

- ①不涉及安全和质量问题。
- ②变更不与生产中重复发生的偏差或稳定性担忧相关。
- ③使用药典的检测方法或其他经过验证的检测方法。
- ④新的检测方法不属于生物/免疫/免疫化学的方法或该方法不是使用生物试剂的进行生物活性物质检测的方法（不包括药典微生物检测方法）。
- ⑤检测方法仍然相同，或变更后的检测方法在精确度、准确度、特异性、灵敏度优于原检测方法。
- ⑥原液质量未超出已批准的范围和限度。
- ⑦工艺过程控制参数不影响产品的关键质量属性。
- ⑧杂质未超出已批准的范围。
- ⑨具备充分的历史数据支持删除或放宽过程控制对产品无实质性影响。
- ⑩过程控制参数的变化未超出已批准的范围限度。

### 技术要求:

- 1、说明变更的原因和充分的依据。

2、提供连续三批商业生产规模原液和制剂（若对制剂有影响）的过程控制和批分析数据，并对变更前后的数据进行可比性分析。

3、如涉及，提供更新后的原液质量标准，包括检定项目、分析方法。如适用，提供更新的分析方法和方法学验证资料。

4、生产工艺中涉及病毒的灭活/去除处理时，应确定灭活/去除工艺的具体步骤及参数并进行工艺验证，以保证灭活/去除效果。

5、进行至少一批商业生产规模原液和制剂（若有影响）的工艺确认（如批次规模覆盖常规生产、生产过程符合预定过程控制标准、产品符合质量标准等），并进行变更前后过程控制和批分析数据比较。

6、证明该工艺过程控制参数不会对原液关键质量属性产生影响。

7、详述变更生产工艺过程控制参数和范围。如适用，对比变更前后生产工艺过程控制参数和范围。

8、详述相关部分的变更资料。

9、提供变更前后设计空间对比资料。提供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）的研究数据。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、除特殊要求外，提供变更前后商业生产规模原液和制剂（如对制剂有影响）至少3个月加速和/或降解条件下的结果（或做到不合格为止）。提供变更前后商业生产规模原液

至少3-6个月的实时/实际条件下的稳定性研究数据，或做到不合格为止。对变更前后的原液和制剂（如对制剂有影响）的加速和/或强制降解以及实时/实际条件下的稳定性进行可比性研究。变更前的数据可为历史稳定性检定结果。

11、制定稳定性研究方案。继续进行批准后长期稳定性研究，以确证原液和制剂（若有影响）的放置时间/有效期。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

12、当药学可比性研究数据不足以支持变更可比性时，需要进行动物安全试验和/或临床的桥接研究。如申请免除，应有充足的理由和依据。

### E、质量控制

变更事项	主要内容	前提条件	参考类别	技术要求
检定项目和标准限度 (3.2.S.4.1)	删除检定项目和/或标准限度		重大	1-4
		①	中等	1-4
	将放行检定变更为过程控制		重大	1-5,13
		①	微小	1-5,13
	增加检定项目并规定其标准限度	②④⑤	中等	1,2,4,5,12
	随国内外药典版本的更新或增补而引起的标准修订	③	中等	3,4,6,7
	降低（放宽）、调整标准限度		重大	1-4
提高（缩紧）标准限度	④⑤⑦	中等	2,3,4,12	
检定方法 (3.2.S.4.2)	分析方法替换		重大	1,2-6,8-10,12-14
		⑨	中等	2,5,6,8,12,
	从企业内部分析方法变更为药典分析方法	⑦	中等	2,6,8,12,13,14
		④⑥⑦⑧⑩	中等	2,6,8,12

	分析方法的验收标准提高	⑪	微小	8
	血浆病毒标志物的检测方法替代	⑫	中等	2,5,8,13,14
检测场地 (3.2.S.2.1)	与生物活性相关的检测场地的变更		重大	11
		⑬	中等	11
标准品/参比品 (3.2.S.5)	参见制剂标准品/参比品			

### 前提条件:

①删除的项目在原液的质量标准中冗余。原液自身没有发生任何变化。变更标准不应引起产品质量控制水平的降低。

②因药学特性发生改变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、提高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。新增的检测项目不属于生物学/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的方法（不包括药典微生物检测方法）。

③变更后标准限度应与相关的官方标准及/或相关技术指导原则一致，且变更后标准限度范围未超出已批准的范围。

④变更不与生产期间重复出现的偏差（如不合格的新杂质，或杂质总量超出已批准的限度）或稳定性担忧相关。

⑤增加检项不是由于产生了新杂质，缩紧限度应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）。

⑥方法变更后，标准限度仍在已批准的标准限度范围之内。

⑦分析方法相同，或基于相同的技术、原理（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变更的分析方法维持或提高了分析精密度、准确度、专属性和灵敏度。

⑨此变更不涉及活性或效价检测。

⑩变更后的方法与原方法相同或具更强的保证。或将药典中同一检项下的一个检测方法变更为另一个检测方法。不涉及生物活性检测方法改变。

⑪分析方法无变更。

⑫检测方法具相同或更高的检测敏感度和专属性。窗口期保持不变或缩短。

⑬与生物学/免疫学/免疫化学方法生物活性相关的检定场地的变更,但不涉及实验动物检验。

#### **技术要求:**

1、说明变更理由,提供支持性依据。

2、如涉及,更新原液质量标准,包括检定项目、限度和方法。进行新旧质量标准对比。

3、详述证明维持质量和生产工艺一致性。标准限度变更需基于历史批次产品的检定数据。说明原液标准和过程控制(如涉及)变更的原因及详细变更情况。可能对产品质量控制产生影响的变更(如放宽标准限度、删除部分检定项目、涉及生物学活性/免疫原性等变更,或改变了方法的精密度、准确度或专属性等),应综合分析证明变更不会引起产品质量的降低。

4、原则上，注册标准不得低于药典要求，且不得低于已上市同类产品要求。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）。可量化的质量标准应设定具体限度。

5、如适用，详述新分析方法，对新的分析方法进行方法学验证或提供新分析方法的适用性证明材料。

6、对于药典已有方法，在首次采用前应进行分析方法确认。

7、进行变更前标准对比。提供标准变更的依据。考察更新后药典版本对原液的适用性。有量化指标的质量标准应设定上、下限。

8、证明拟定分析方法与已批准等效或更优。

9、如涉及，证明变更前后试验用动物检测结果可比。试验用动物应具有健康合格证明。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、除另有规定外，试验用动物应用清洁级或清洁级以上的动物。可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。

11、说明变更理由。详述变更检定场地信息，包括名称（全称）、地址（具体到厂房/车间）和功能等。提供支持方法学转移的技术资料。

12、如涉及，用修订后的方法和/或标准评估稳定性研究结果。承诺用修订后的方法和/或标准继续进行长期稳定性试验，确保修订后的方法能适用于监测原液贮藏期间稳定性的

变化情况，且原液贮藏期间稳定性能够符合变更后标准。

13、如涉及，提供使用新方法和/或对商业生产规模原液进行批放行的检定结果，并对方法变更前后的数据进行比较。

14、若变更后的方法检出了新杂质或杂质含量升高，则应对历史批留样进行检定，以证实杂质的变化是因为变更后方法的灵敏度提高或选择性增加导致。

### F、生产中直接接触材料及容器

变更事项	主要内容	前提条件	参考类别	技术要求
一次性储液袋、包装材料 和容器、滤膜等 变更			中等	1-7
		①	微小	1,3,8

#### 前提条件:

① 变更前后的一次性储液袋、包装材料和容器、滤膜等等效(包括转运稳定性研究等)。变更不增加可提取物/浸出物风险。包装材料和容器、滤膜灭菌工艺均不变。

#### 技术要求:

- 1、说明变更内容及依据。
- 2、如涉及，更新直接接触药品包装材料和容器质量标准(包括分析方法)，说明标准依据，并进行变更标准或检定方法的比较。
- 3、如涉及，详细说明更新包装材料和容器(如外观、构成等)。证明包材和容器的适用性(如提取物/浸出物检查)。
- 4、如涉及，需进行转运稳定性研究。提供变更前后产品生产过程控制及批放行检定对比数据。若涉及，需要进行原液扩展的质量研究，证明直接接触材料和容器的变更对中间产物或原液无影响。

5、如涉及，变更直接接触的一次性储液袋、容器、滤膜等，应经过相容性研究和风险评估。

6、除特殊要求外，采用至少三批拟变更包装容器开展稳定性研究，提供变更前后商业生产规模原液和制剂（如对制剂有影响）至少3个月加速和/或降解条件下的结果（或做到不合格为止）。提供变更后商业生产规模原液至少3-6个月的实时/实际条件下的稳定性研究数据，或做到不合格为止。对变更前后的原液和制剂（如对制剂有影响）的加速和/或强制降解以及实时/实际条件下的稳定性进行可比性研究。变更前的数据可为历史稳定性检定结果。

7、制定稳定性研究方案。继续进行长期稳定性研究，以确证原液（或中间产物）的放置时间。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

8、如涉及，进行一批生产工艺确认(如批次规模覆盖常规生产、生产过程符合预定过程控制标准、产品符合质量标准等)，并进行变更前后过程控制和批分析数据比较。

### G、贮藏条件和贮藏期

变更事项	主要内容	前提条件	参考类别	技术要求
贮藏期 (3.2.S.7.1& 3.2.S.7.3)	延长		中等	1,2,3,4,6 8,9,10
		① ②③④	微小	1,2,3,4,10
	缩短		中等	1,2,3,4
		⑤	微小	1,4,7
贮藏条件 (3.2.S.7.1& 3.2.S.7.3)	贮藏条件的改变		重大	1-4,6,8,9,10
		⑤	中等	1-4,8,10
		⑤⑥	微小	1,4,5
			中等	1,2,4,6,7

稳定性研究方案 (3.2.S.7.2)	批准后稳定性研究方案或稳定性研究承诺的变更	⑦⑧	微小	1,4,7
---------------------	-----------------------	----	----	-------

### 前提条件:

①中间产物、原液直接接触的包装材料和容器未变更，或变更为相同材质的直接接触的包装材料和容器。

②已有的长期稳定性数据涵盖了拟定贮藏期/有效期，且该稳定性数据来自至少三批商业生产规模的中间产物、原液。

③根据注册时已批准的稳定性研究方案（或在最初效期获批时贮藏条件下）获得的稳定性数据。

④长期稳定性研究中未观察到显著的变化。

⑤贮藏期改变不与生产中重复发生的偏差或稳定性担忧相关。

⑥在拟定温度范围内缩紧贮藏条件。

⑦没有方案的重大改变（如方法的变化、删除检测项目、监测点的减少等）。

⑧变更后的稳定性方案中相关参数范围更严格（如增加监测点等）。

### 技术要求:

1、如适用，拟定贮藏条件和贮藏期。

2、明确稳定性研究的样品信息，说明样品批号、生产日期、贮藏容器。

3、完成至少三批覆盖拟定贮藏期的商业生产规模中间产物或原液完整的实时/实际条件下稳定研究。如涉及中间产物贮藏条件或效期的变更，应证明该中间产物贮藏条件改变或

贮藏期延长后，不影响下一工艺用物料的质量指标或原液的质量（例如三批商业批分析结果）。

4、若涉及，更新稳定性研究方案。

5、若涉及，继续进行原液和制剂（若对制剂有影响）的长期稳定性研究，以确证原液和制剂的放置时间/有效期。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

6、如果分析方法发生变化，应详述新分析方法并进行方法学验证。证明新分析方法与已批准的分析方法可比或更优。

7、详述变更批准后稳定性研究方案的依据。

8、原则上，原液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。因等待检定结果需要暂存时，应选择适宜的贮藏方式和条件，并对可能影响安全性、有效性的降解产物、聚合物等进行检定，制定可接受的标准。

9、如涉及，开展相关的转运稳定性验证研究，包括在极端温度下开展的稳定性研究等。

10、承诺采用拟变更的贮藏期末的原液制备成制剂，完成覆盖制剂全效期的长期稳定性研究数据。

## （二）制剂 (3.2.P)

### A、规格

变更事项	主要内容	前提条件	参考类别	技术要求
注射剂变更规格 (3.2.P.1)	浓度变更		重大	1-9,11,12,15
	体积变更		重大	1-9,11,12,15
		①②⑥	中等	1-5,7,8,11,12
	变更新包装形式/ 给药装置		重大	1-12,15
③		中等	1,5-8,10,11,12	

固体剂型胶囊变更规格 (3.2.P.1)	肠溶剂型重量的变更 (或活性单位)		重大	5,7,8,9,11,14
	非缓释固体口服剂型重量的变更	④⑤	中等	5,7,8

### 前提条件:

- ①生产工艺无重大变更。
- ②已批准的适应症、用法用量和适用人群不变。
- ③给药装置不与制剂直接接触 (如辅助笔芯给药的注射笔), 变更后的装置提高了耐用性和给药的精密度。
- ④制剂处方 (辅料组成及用量) 和制备工艺没有改变。
- ⑤溶出曲线相当。重量改变仅由于胶囊重量改变, 且胶囊并非释放机制的关键因素。
- ⑥与产品直接接触的包装材料和容器的材质、类型未变更。

### 技术要求:

- 1、详述变更的具体内容。提供变更的必要性、科学性和合理性依据。
- 2、适用时, 详述新批处方组成信息。提供新批处方确定的依据, 包括文献信息、研究信息、处方中的稳定剂、缓冲液、以及赋形剂等是否对生物制品的安全性、有效性造成影响等。批处方应列出该制剂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, 以及各成分的来源、质量标准。
- 3、如涉及, 应明确工艺流程, 显示样品进入工艺的步骤。提供半成品配制方法、关键工艺参数及过程控制范围。配制

工艺描述应体现“点配制”理念。应明确批规模。进行规模生产工艺研究，详述直接影响产品质量的新型工艺和包装操作。

4、基于风险全面开展变更前后生产工艺、产品质量可比性研究。

5、如涉及，对质量标准进行修订。详述分析方法并进行必要的方法学验证。

6、详述包装材料和容器信息。如涉及，对包装材料和容器密闭完整性开展研究。如直接接触的包装材料和容器类型发生改变，还应开展制剂稳定性研究和包材相容性研究。

7、除特殊要求外，提供变更前后商业生产规模制剂至少3个月加速和/或降解条件下的结果（或做到不合格为止）。提供变更前后商业生产规模制剂至少3-6个月的实时/实际条件下的稳定性研究数据，或做到不合格为止。对变更前后制剂的加速和/或强制降解以及实时/实际条件下的稳定性进行可比性研究。变更前的数据可为历史稳定性检定结果。对于多剂量产品，应承诺提供变更后稳定性末期制剂使用期间的稳定性数据，证明变更后产品在实际多次使用过程中的质量一致性。制剂规格（浓度、体积）变更后，可能导致无法以有限的变更后稳定性研究数据支持全效期的获批，应提供能够覆盖拟定效期的变更后制剂的稳定性研究数据，以支持全效期的批准。

8、通过长期稳定性研究确证在正常贮藏条件下制剂的有效期，并承诺报告长期稳定性研究中出现的任何不合格情况。

9、如适用，应考虑进一步开展非临床和/或临床的桥接

研究，或具备国外研究数据，以评估并确保变更后产品的质量  
和安全有效性不降低。否则应提供免除的依据。

10、给药系统装置变更应根据给药装置的特点进行相应的研究，证明变更前后给药剂量的准确性保持一致。

11、进行连续三批的商业生产规模制剂的工艺验证。应明确验证批次规模是否与设计生产能力相符并进行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限度及质量标准的分析。

12、如涉及，对药品说明书和包装标签的相关内容进行修订。

13、说明变更的原因及具体变更情况（如，生产设备，生产过程控制方法、标准限度等），详述变更后完整的生产工艺及工艺过程控制情况。按现行质量标准进行批检验，标准修订仅限于制剂外观。对至少一批变更前后样品进行制剂溶出/释放行为的比较。

14、对三批样品变更前后制剂溶出/释放行为进行比较。

15、如涉及，注射剂应进行特殊安全性试验（涉及过敏性、溶血性和局部刺激性等）。如辅料的用量超过常用范围，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。

## B、制剂辅料和佐剂

变更事项	主要内容	前提条件	参考类别	技术要求
制剂辅料 (赋型剂、	变更处方中辅料组成 或浓度		重大	1-12,14,16,18

稳定剂、防腐剂、调节剂) (3.2.P.4))	替换或引入潜在 TSE 风险的辅料		重大	1-12,14,16, 18
	替换原有辅料		重大	1-5,7,8,11,14, 16,18
		①	中等	1-5,7,8,14
	去除辅料		重大	2-5,7,8,11,13,18
		②	中等	2-5,7,8,11,13,18
	增加/替换辅料供应商		重大	1,2,7,8,9,13,14, 16,17
		① ④	中等	1,2, 7,8,9,13,14
		①③④	微小	1, 9,14
	佐剂 (3.2.P)	佐剂浓度		重大
来源、生产工艺等		⑤	中等	3,5,7,8,15

### 前提条件:

①变更后的辅料安全级别及质量标准的要求不低于当前辅料。辅料变更后，不对制剂的安全性、有效性产生影响。

②去除《中国药典》规定不得使用或尽可能避免添加的抗生素、防腐剂等成分。且去除后不影响产品质量，不对制剂的安全性及有效性产生不良影响。

③无机盐、蔗糖等制备工艺简单、理化性质较稳定的辅料，不造成最终制剂处方的改变。

④辅料供应商为已批准的药用辅料供应商，或经备案且状态为A的供应商，如根据相关规定该辅料可以不进行关联申报，需提供说明。

⑤佐剂类型为铝佐剂，生产工艺无重大变更，变更后工艺参数不超出已验证范围，且质量特性不因工艺变更而发生变化。

### 技术要求:

1、辅料的证明性材料，辅料的关联申报信息或无需关联申报的说明。潜在 TSE 风险的辅料应提供无 TSE 风险的证明性材料。提供辅料的供应商对辅料的检定报告，对于制定内控标准的辅料，应提供原质量标准、拟定的内控标准、内控标准制定依据和检验报告。原则上制剂的辅料应符合“生物制品生产用原材料及辅料的质量控制规程”的相关规定。

2、说明辅料在制剂处方中的作用。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范围内。添加防腐剂应在有效抑菌范围内采用最小加量。对于多剂量制品，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确定是否使用有效的防腐剂。生产过程中使用抗生素时，成品检定中应检测抗生素残留量。

3、如适用，提供制剂处方、批处方、生产工艺、工艺关键步骤和中间产物的控制、工艺验证总结等资料。若关键生产工艺和过程控制变更，则提供关键生产工艺步骤和中间产物的工艺控制信息，进行当前工艺和拟定生产工艺控制过程对比。

4、如涉及，对质量标准进行必要的修订。因辅料等存在干扰或产生新的杂质，应进行分析方法的修订并进行方法学验证/确认。

5、如适用，进行连续三批商业生产规模的生产验证。对变更前后制剂和原液（若对原液有影响）进行工艺、质量可比性研究。重点考察变更后杂质、纯度、活性等制剂关键质

量属性是否可比。

6、对于人源或动物源辅料，应进行病毒安全性评估外源性因子风险评估（如，对病毒清除研究或 BSE/TSE 风险的影响）。

7、除特殊要求外，提供变更前后商业生产规模制剂和原液（若对原液有影响）至少 3 个月加速和/或降解条件下的结果（或做到不合格为止）。提供变更前后商业生产规模制剂和原液（若对其有影响）至少 3-6 个月的实时/实际条件下的稳定性研究数据，或做到不合格为止。对变更前后制剂的加速和/或强制降解以及实时/实际条件下的稳定性进行可比性研究。变更前的数据可为历史稳定性检定结果。对于多剂量产品，应承诺提供变更后制剂有效期末期使用期间的稳定性数据，证明变更后产品在实际多次使用过程中的质量一致性。若因辅料或佐剂变更，导致制剂处方变更，可能导致无法以有限的变更后稳定性研究数据支持全效期的获批，应提供能够覆盖拟定效期的变更后制剂的稳定性研究数据，以支持全效期的批准。

8、承诺进行长期稳定性研究以确证在正常贮藏条件下制剂和原液（如涉及）的有效期/放置时间，并承诺报告长期稳定性研究中出现的任何不合格情况。

9、更新辅料质量标准，并与变更前进行比较。

10、如涉及，详述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)。详述新的分析方法并进行方法学验证。提供商业生产规模批次使用的辅料的批分析数据。

11、当药学研究数据不足以确定可比性时，应进一步开展非临床和/或临床的桥接研究，或具备国外研究数据，以评估并确保变更后产品的安全有效。否则需提供免除的依据。

12、如涉及，提供拟定的辅料分析方法及相关的方法学验证资料。

13、说明变更理由。

14、进行变更前后辅料的质量对比分析。

15、说明变更原因。如涉及，提供变更前后佐剂外源因子评估的信息；提供变更前后佐剂生产用原材料的质量控制信息；提供变更前后佐剂生产工艺流程图，明确佐剂生产工艺步骤、关键工艺参数及过程控制策略。提供连续三批佐剂的工艺验证数据、变更前后佐剂质量对比研究数据和稳定性对比研究数据等。对佐剂质量标准进行修订。

16、必要时，进行特殊安全性试验（涉及过敏、溶血和血管刺激等）。

17、按照辅料关联审评审批要求，提供辅料相应资料。

18、如涉及，对药品说明书和包装标签的相关内容进行修订

### C、生产场地、规模和工艺

变更事项	主要内容	前提条件	参考类别	技术要求
生产场地 (3.2.P.3.1)	变更制剂生产厂/厂房/生产线（包括配制/灌装和直接接触药品的包装）		重大	1-8, 11, 12, 15,16

		①②③④ ⑤⑨	中等	1,3-6,8,11,15, 16
	在已批准的制剂生 产场地增加包装线/ 贴签线	②③	微小	1,8,15,17
制剂（配制/ 灌装）规模 (3.2.P3.2)	放大		重大	1,3-8,11,12, 15,16
		⑥⑦⑧⑨	中等	1,3-8,15,16
工艺程序和步 骤(3.2.P3.3.)	工艺步骤变更（包 括配制、灌装和冻 干等）		重大	1,3- 9,11,12,13,15
		⑨⑭⑮	中等	1,3-9,15
		⑧⑨ ⑭⑮⑰	微小	8,14
	增加新步骤		重大	2-6,8,11,12,15
		⑧⑩	中等	2-6,8,15
	操作顺序调整		重大	3-6,8,11,12, 15,16
		⑪	中等	3,4,8,15
	减少开放操作或手 工操作程序步骤		微小	8,14,15
工艺过程控制 参数和范围 (3.2.P3.4)	放宽工艺过程控制 范围、删除工艺过 程参数和范围		重大	3,5,6,8,9,12
		⑧⑨⑫	中等	3,5,6,8,9,
		⑧⑨ ⑫⑬⑭⑮	微小	8,9,14,18
	紧缩工艺过程控制 参数和控制范围	⑧ ⑬⑭⑮ ⑰	微小	8,9,14
			重大	3,5,6,8,9,12,13
	替换工艺过程控制 参数和范围	⑧⑨	中等	3,5,6,8,9
		⑧⑨ ⑬⑭⑮ ⑰⑱	微小	8,9,14,18
			重大	3,5,6,8,9,12,13
	增加工艺过程控制 参数和范围	⑧	中等	3,8,9
		⑧⑰⑱	微小	8,9,14

生产工艺设备 (包括一次性 设备) (3.2.A.1)			重大	1,3-7,11,12, 15,16
		④ ⑨ ⑰	中等	1,3,4,7,11,15,1 6
		④⑨ ⑳	微小	1,7,14,16
设计空间	建立/扩展新设计空间		重大	10
	减小已批准的设计空间	⑧	微小	10
	工艺参数放行		重大	10

### 前提条件:

①新生产厂/厂房/生产线与变更前受控于同一质量保证/质量控制(QA/QC)体系。

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藏条件未发生变更。

④变更前后执行相同的、已验证的生产工艺。

⑤该场地采用此前已批准,用于生产相同类别产品的生产场地,且采用相同原理灌装工艺/设备生产同一系列的产品。

⑥变更前后使用的设备不变或等效。

⑦变更生产工艺和/或过程控制的原因仅是因为批量变更。

⑧不涉及安全和质量问题,变更不与生产中重复发生的偏差或稳定性担忧相关。

⑨制剂无菌水平/微生物限度水平不受影响。若制剂工艺中存在病毒灭活\去除工艺,不应影响病毒去除/灭活工艺。

⑩如增加除菌过滤步骤,且增加步骤不会引起产品(如抗原)质量变化。

⑪改变液体剂型制剂成分加入顺序(疫苗除外)。

⑫有充分的历史数据支持删除或放宽过程控制对产品无实质性影响。

⑬工艺过程控制参数不影响关键质量属性（如含量、杂质等）。

⑭制剂杂质未超出已批准的范围。

⑮制剂质量未超出已批准的质量标准范围和限度。

⑯使用药典规定的检测方法或其他经过验证的方法。

⑰新的检测方法不涉及生物学/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（不包括药典微生物检测方法）的变更。

⑱检测方法仍然相同，或变更后的检测方法在精确度、准确度、特异性、灵敏度优于原检测方法。

⑲与制剂接触的材质或操作原理不发生改变。变更设备不对其他设备造成影响。

⑳同等设备（设备设计相似，操作原理相同，采用相同或更高等级的产品接触材料制造。等效设备应提供与前设备加工的产品相同的质量产品。）替换现有设备。非生产工艺相关的设备、不影响生产工艺和注册信息的设备变更按照 GMP 管理。

㉑变更后，工艺参数不能超出已验证的范围。

#### 技术要求：

1、说明变更理由，提供变更事项的具体描述。如涉及，提供变更所涉及的生产 and 检验厂的名称（全称）、地址（具体到厂房/车间、生产线）和职责等；变更后生产设施设备

的工作原理、生产能力等。

2、明确生产原辅料（生产厂家、级别、检定方法、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（检定项目、标准限度和分析方法）、药品包装材料和容器等是否有改变。如涉及，提供支持性资料。

3、进行连续三批的商业生产规模制剂的工艺验证。明确验证批次规模是否与设计生产能力相符并进行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。如适用，进行病毒去除效果验证；灌装冻干工艺验证；无菌工艺验证等。

4、提供变更可比性研究方案。提供变更前后工艺、质量可比性研究资料。

5、除特殊要求外，提供变更前后商业生产规模制剂至少3个月加速和/或降解条件下的结果（或做到不合格为止）。提供变更前后商业生产规模制剂至少3-6个月的实时/实际条件下的稳定性研究数据，或做到不合格为止。对变更前后制剂的加速和/或强制降解以及实时/实际条件下的稳定性进行可比性研究。变更前的数据可为历史稳定性检定结果。对于多剂量产品，应承诺提供变更后制剂有效期末期使用期间的稳定性数据，证明变更后产品在实际多次使用过程中的质量一致性。若涉及，应进行运输稳定性研究。

6、制定稳定性研究方案。继续进行长期稳定性研究，以

确证制剂的有效期。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

7、如涉及，更新设备的信息，提供新设备和被替换设备操作原理和关键技术参数的相似点和差异性的比较信息。对设备进行验证或再验证。如涉及，提供设备的浸出/提取研究资料。

8、提供变更前后工艺参数及控制措施的对比信息。

9、若涉及，详述变更工艺过程控制参数和范围及其依据。如适用，详述任何新的分析方法并进行方法学验证。

10、提供研究资料以支持建立或变更设计空间。

11、必要时，进行特殊安全性试验（涉及过敏、溶血和血管刺激等）。

12、当药学研究数据不足以确定可比性时，应考虑进一步开展非临床和/或临床的桥接研究，或具备国外研究数据，以评估并确保变更后产品的安全有效。否则需提供免除的依据。

13、如涉及，更新制剂的质量标准，包括检定项目、分析方法。如适用，提供更新的分析方法和方法学验证资料。

14、至少开展一批商业生产规模制剂的工艺确认(如批次规模覆盖常规生产、生产过程符合预定过程控制标准、产品符合质量标准等)，并进行变更前后过程控制和批分析数据比较。

15、如涉及，提供工艺流程说明。修订关键生产工艺步骤和中间产物控制策略的信息。

16、如涉及，应确认与产品接触的共用设备的可行性并说明具体交叉切换的程序。

17、提供次级包装的生产工艺、过程控制、工艺确证数据及产品批分析数据。若涉及，应进行运输稳定性研究。

18、证明该工艺过程控制参数不会对生物制品的关键质量属性产生影响。

#### D、稀释剂

变更事项	主要内容	前提条件	参考类别	技术要求
稀释剂	稀释剂工艺变更		中等	1-6
		①②	微小	1,2,5
	替换或增加稀释剂来源		中等	1-6
		①②	微小	1,2,3,5
增加稀释剂灌装线	②③④	微小	1,3,5	

#### 前提条件:

① 指注射用水或缓冲盐溶液，即其中不含活性成分；且稀释剂组成成分未发生变化。

②对复溶后制剂质量没有显著影响。

③包装材料和容器保持不变。

④新增的稀释剂灌装线与已批准的灌装线等同。

#### 技术要求:

1、说明变更理由。拟定生产工艺流程图，标明工艺步骤、工艺过程控制参数和所用原辅材料，显示材料加入环节。简要叙述生产工艺。

2、如适用，拟定稀释剂质量标准。

3、进行连续三批稀释剂变更后批放行检定，并与变更前历史数据进行可比性分析。

- 4、使用新稀释剂进行产品的复溶稳定性研究。
- 5、复溶冻干制品的稀释剂应符合药典的规定，若药典未收载，工艺和标准应充分论证。
- 6、进行使用中的稳定性评估，即制剂复溶并注入稀释袋后的稳定性（静脉注射用）。

### E、质量控制

变更事项	主要内容	前提条件	参考类别	技术要求
检定项目和标准限度 (3.2.P.5)	删除检定项目和/或标准限度		重大	1,2,3
		①	微小	1,2,3
	增加新的检定项目并规定其标准限度	②⑥⑦	微小	1,2,4,5,14
	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	6,7
	变更性状描述方法	④	微小	1,2
	降低（放宽）、调整标准限度		重大	1-4
	严格标准限度	⑥⑦⑧	微小	1,2,4,14
检定方法	分析方法替换		重大	2-5,8,12,14
		⑪	微小	2,6,8,14
	从企业内部分析方法变更为药典分析方法		中等	2,6,8,12,13,14
		⑤⑦⑧⑨⑩	微小	2,6,8,14
	变更试验用动物（种属、年龄以及基因型不确定的动物）		重大	9,10,14
检定场地变更		重大	11	

检定场地 (3.2.P.3.1)	⑫	中等	11
	⑬	微小	11

### 前提条件:

①删除的项目在质量标准中无意义。制剂自身没有发生任何变化。标准的变更不引起产品质量控制水平的降低。

②新增的检定项目不属于生物学/免疫学/免疫化学方法(药典的微生物检测除外)。因生产工艺改变导致药学方面特性发生变化,而在标准中增加检验项目不属于此类变更范畴。

③变更后标准限度应与相关的官方标准及/或相关技术指导原则一致,且变更后标准限度范围未超出已批准的范围。

④变更性状描述方法是为了对制剂描述更加科学和准确,制剂自身没有发生任何变化。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范围和限度。

⑥增加检项不是由于产生了新杂质,收紧限度应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)。

⑦变更不与生产中重复发生的偏差或稳定性担忧相关。

⑧分析方法相同,或基于相同的技术或原理(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),并且未检出新的杂质。

⑨变更后的分析方法在精密度、准确度、专属性和灵敏度等方面不降低。

⑩此变更不涉及效价检定。

⑪变更后的方法与原方法相同或者更优。或将药典中同一检项下的一个检测方法变更为另一个检测方法。

⑫与生物学/免疫学/免疫化学方法生物活性相关的检定场地的变更,但不包括实验动物检定场地的变更。

⑬非生物活性相关的检测场地的变更,且变更前后检测方法 & 标准限度均未改变。

### 技术要求:

1、说明变更理由,提供删除及/或拟变更质控标准的支持性依据。

2、更新的制剂质量标准(包括检定项目、标准限度和分析方法)。提供新旧质量标准的对比信息。对于贮藏期间易产生变化的检定项目,建议分别建立放行标准和货架期标准。

3、提供维持质量和生产工艺一致性的资料。可能对产品质量保证产生影响的检定项目或方法的变更(如变更生物学活性/免疫原性检测方法、放宽注册标准限度、删除部分检定项目等),应综合分析,证明标准变更不会导致产品质量控制水平的降低。

4、详述质量标准拟定的依据,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定数据及同类产品注册标准。原则上,注册标准不低于药典要求,且不低于已上市同类产品的要求。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限度范围内)。可量化的质量标准应设定具体标准限度。

5、如适用，详细描述拟变更的分析方法，并对拟变更的分析方法进行方法学验证。

6、对于药典已有方法，在首次采用前应进行适用性研究，如专属性和精密度的验证等，以证明在实际使用条件下该方法适用。

7、提供变更前后标准对比资料。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标准的适用性。有量化指标的质量标准应设定具体的标准限度。

8、证明拟定分析方法与变更前方法等效或者更优。

9、证明变更后的试验动物与已批准的试验动物所得的检测结果具有可比性。试验动物应具有健康合格证明，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、除另有规定外，检定用动物均应用清洁级或清洁级以上的动物。可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，以减少实验动物使用。

11、详述变更检定场地信息，包括名称（全称）、地址（具体到厂房/车间）和功能等。提供已批准的质量标准及所涉及的检定方法。提供支持方法学转移的技术资料。

12、如涉及，使用新方法对商业生产规模制剂进行批分析，并对方法变更前后的数据进行比较。

13、若新检测方法检出了新杂质或杂质含量改变，则应对历史批留样进行检定，以证实杂质的变化是因为新方法的灵敏度提高或选择性增强所致。

14、如涉及稳定性研究，用修订后的标准评估稳定性研究结果。承诺以修订后的方法和标准继续进行长期稳定性试验，确保修订后的标准和方法适用于监测产品储存期间稳定性的变化情况，且产品贮藏期间稳定性能够符合变更后标准限度。

## F、标准品/参比品

变更事项	主要内容	前提条件	参考类别	技术要求
标准品/参比品 (3.2.P.6)	利用国际（或国家）标准品标定企业内部参比品		中等	1
	从企业内部参比品变更为国家或国际标准品		中等	1
		①	微小	1
	利用已批准的参比品确证新批次参比品		中等	1
		②	微小	1
	变更标准品确证方案		中等	2
延长标准品有效期	③	微小	3	

### 前提条件:

- ①用于理化检查的。
- ②根据批准的方案，对新参比品进行确证,包括通过与批准的一级参比品确证新批次二级参比品。
- ③根据批准的研究方案。

### 技术要求:

1、明确标准品/参比品的来源、制备、检定结果、标定过程及稳定性研究等信息。标准品/参比品检定包括鉴别、外观、纯度等，并进行新旧标准品/参比品等效性评估。等效性评估应基于统计学分析结果。拟定标准品/参比品，应与供试品同质，不应含有干扰性杂质，应有足够的稳定性和高度的特异性。

2、更新参比品确证方案。详述变更参比品确证方案的依据。

3、根据批准的稳定方案完成稳定性研究。

### G、包装系统

变更事项	主要内容	前提条件	参考类别	技术要求
直接接触药品包装材料和容器 (3.2.P.2.4&3.2.P.7)	变更直接接触的包装材料和容器(包括新的涂层、粘合剂、盖/塞和玻璃材质等)	①	重大	1-6,8,13
	变更包装容器的形状和大小		重大	1-6
		②③⑤⑦	微小	1-6
	变更固体剂型(冻干剂型除外)直接接触包装材料和容器		中等	2-6
		②	微小	2,5,6
替换或增加供应商	②③⑤⑦	微小	1-5	
次级包材(功能性) (3.2.P.7.)	变更不与制剂接触的包材的任何部分	④⑥	微小	1
	从外包装中去除稀释剂		中等	11
	变更包装规格		微小	12

#### 前提条件:

①由西林瓶增加预充式注射器包装变更属于增加新包装形式变更。

②未改变包装材料和容器的材质、类型。

③与制剂直接接触的包装材料和容器形状、尺寸未发生变更或等效(如在不改变内部尺寸的情况下增加玻璃瓶厚度等)。

④变更不与生产中重复发生的偏差或稳定性担忧相关。

⑤不影响产品的稳定性。

⑥此类变更应不降低产品的质量和稳定性，不改变原包装系统的特性（例如包装系统具有防止儿童误打开的作用等）。该变更未涉及可能影响产品转运、使用和安全性的包材部分。

⑦包材已经批准或者包材已备案且登记状态为 A。

#### 技术要求：

1、说明变更原因。阐述包材的选择依据、合理性和适用性信息。不得使用国家禁止或者淘汰的药包材。

2、提供变更前后包装材料和容器的对比信息。如涉及，提供药品包装材料和容器关联审评信息。

3、提供采用新包装连续生产三批制剂的生产工艺、过程控制及批检验报告，并与变更前对比。必要时，应进行产品的扩展性质量研究，以证明包装材料和容器变更前后产品质量可比。

4、除特殊要求外，应提供商业化规模生产的新包装制剂至少 3 个月加速和/或强制降解稳定性数据和至少 3-6 个月实时/实际条件下的稳定性数据，并与原包装产品的历史稳定性数据进行对比进行可比性研究。制定稳定性研究方案。继续进行长期稳定性研究，以确证制剂的有效期。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

5、按照国内外指导原则，对新包装材料和容器的密闭完整性以及与药品的相容性进行研究。通过有针对性地开展相应的研究工作证明新包装材料和容器对制剂质量、安全性的

影响。

6、如适用，修订质量标准、说明书、包装标签等信息。

7、进行新旧标准对比资料，说明标准修订的依据。

8、由于通透性等原因，血液制品可采用聚氯乙烯作为血袋包装材料。

9、若适用，则详述新的分析方法和方法学验证资料。

10、提供包装材料和容器的批分析数据。

11、说明变更的理由。说明获得确保安全、有效用药所需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。

12、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、输液器或者稀释剂与药品组合包装时，在外包装上应标识最短的有效期。

13、如适用，进行特殊安全性试验（如过敏、溶血和血管刺激等）。

## H、贮运条件和有效期

变更事项	主要内容	前提条件	参考类别	技术要求
贮藏条件 (3.2.P.8.1& 3.2.P.8.3)	放宽		重大	1-7
	更加严格	①②③	微小	1,2,3,7,8
	成品复溶/稀释后贮藏条件的变更	①③⑤	中等	2,3,7
有效期 (3.2.P.8.1& 3.2.P.8.3)	延长		重大	1-7
		④	中等	1,2,4,5,7
	缩短		重大	1-7
		②	中等	1,2,3,8
批准后稳定性 研究方案或承	批准后稳定性研究 方案或承诺的变更		中等	1,3,6
		⑥	微小	3

诺 (3.2.P.8.2)				
---------------	--	--	--	--

### 前提条件:

- ①修改贮藏条件应以制剂的稳定性不降低为前提。
- ②缩短有效期和/或严格药品贮藏条件的变更不与生产中重复发生的偏差或稳定性担忧相关；且不涉及重大安全性问题。
- ③生产工艺及过程控制、处方、标准、包装材料和容器等方面没有改变。
- ④采用至少三批商业规模制剂，依据已批准的稳定性研究方案（或在有效期获批时的贮藏条件下）获得的结果延长有效期，包括延长制剂有效期，开封、稀释或复溶后允许使用的时间等。因生产工艺或处方中已有药用辅料发生变更而延长有效期的不属于此类变更的范畴；因检定方法发生变更，使批准的稳定性研究方案发生变化的有效期改变也不属于此类变更的范畴。
- ⑤疫苗等明确复溶后不得贮藏的生物制品除外。
- ⑥稳定性研究方案没有发生重大变化（如删除稳定性研究方案中的检项、替换分析方法或者变更贮藏温度等），且变更后的稳定性方案的参数范围更严格（如增加监测点等）。

### 技术要求:

1、明确拟定的有效期和/或贮藏条件。如适用，提供稳定性研究方案及承诺。疫苗的贮藏一般应符合药典的规定，除另有规定外，不得冻存，特别是含佐剂液体剂型的疫苗（如含铝佐剂的疫苗）。

2、如适用，对质量标准、说明书和包装标签样稿内容进行相应的修订。

3、如稳定性研究方案改变，提供更新的稳定性方案和承诺，提供变更依据。

4、提供实时/实际条件下涵盖拟定有效期的稳定性研究结果。研究样品应采用连续三批商业化规模工艺生产制剂。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。

5、生物制品有效期应根据变更后的长期稳定性试验结果确定，外推结果对于生物制品不适用。

6、如采用新的分析方法，应提供方法学验证资料，证明拟定的分析方法与已批准的分析方法等效或者更优。

7、若涉及，提供商业规模制剂在复溶/稀释后贮藏条件变更后涵盖拟定贮藏时间的稳定性研究数据。稳定性考察的条件应能代表实际最差条件，稳定性考察的容器/包装材料应能代表实际条件。

8、承诺根据稳定性研究方案进行实时/实际条件下的稳定性研究，并报告长期稳定性研究中的不合格情况。

### （三）按生物制品管理的体外诊断试剂

#### A、基于免疫学方法检测试剂

变更事项	主要内容	参考类别	技术要求
抗原、抗体	在原基础上增加同靶点抗原或抗体片段。来源、质量标准、供应商等	重大	1-10
试验方法、参考值 (参考范围)	检测条件、阳性判断值或参考区间等的变更	重大	3-7
分析性能	提高分析灵敏度或特异性	中等	3,4,6

检测样本混合份数	增加混合份数	重大	3,4,6
质控品	来源、质量标准、供应商等的变更	中等	2,3,6,8
固相载体、包被系统、显色系统	质量标准、供应商等变更	中等	2-6,9
缓冲液、清洗液、终止液	质量标准、供应商等变更（缓冲液本质不发生改变）	微小	2,3,6,10
检测机型	增加新的适用机型	中等	3,6
贮藏条件和/或有效期变更	贮藏条件、效期（根据稳定性方案）	中等	5,6
生产地址	生产地址变更	中等	2,3,6,8,11
企业参比品	改变来源、基质或重新建立	微小	12
包装规格	增加或变更	微小	12

### 技术要求:

- 1、提供变更后抗原、抗体等主要材料的研究资料。
- 2、如适用，提供至少三批变更后诊断试剂的生产检定记录。
- 3、开展分析性能评估研究，对变更前后检测试剂有关分析性能进行对比。
- 4、如适用，提供临床考核数据或能支持变更的历史批次临床检测资料。
- 5、提供变更前后诊断试剂稳定性对比研究资料以及稳定性研究承诺。
- 6、提供变更前后的诊断试剂技术要求、诊断试剂说明书及标签样稿。
- 7、提供详细的变更后检测条件、阳性判断值或参考区间确定的支持性试验资料。
- 8、提供质控品变更资料（如适用）。

9、提供固相载体、包被系统、显色系统变更资料（如适用）。

10、提供缓冲液、清洗液、终止液变更资料（如适用）。

11、提供生产地址变更资料。提供质量体系（不变的）考核报告和证明。

12、提供相关变更信息和支持性资料。

### B、病原微生物核酸检测试剂

变更事项	主要内容	参考类别	技术要求
测定靶序列	在原靶序列基础上的调整（如增加新的靶序列、减少原靶序列数量、原靶序列的序列调整等）	重大	1-10
试验方法、参考值（参考范围）	检测条件、阳性判断值或参考区间等变更	重大	1,3-6,10
检测样本混合份数	提高混合份数	重大	1,3-8
分析性能	提高分析灵敏度或特异性	中等	1,3,5,7
质控品	来源、质量标准、供应商等变更	中等	1,2,5,8
引物、探针、酶、核酸提取分离/纯化系统、显色系统、内标	来源或质量标准等变更	重大	1,2,4,5,9
缓冲液等变更	质量标准、供应商等变更（不引起缓冲液本质改变）	微小	1,5,10
检测机型	增加新的适用机型	中等	1,5
贮藏条件和/或有效期	贮藏条件、效期变更（根据稳定性研究方案）	中等	4,5
生产地址	生产地址变更	中等	1,2,4,5,7,11
企业参比品	改变来源、基质或重新建立	微小	12
包装规格	增加或变更	微小	12

**技术要求：**

1、开展分析性能评估研究，对变更前后诊断试剂有关分析性能进行对比。

2、如适用，提供连续三批变更后诊断试剂的生产检定记录。

3、如适用，提供临床考核数据或用以支持变更的历史批次临床检测资料。

4、如涉及，提供变更前后诊断试剂稳定性对比研究资料以及稳定性研究承诺。

5、提供变更前后诊断试剂的技术要求、说明书及标签样稿。

6、如涉及，提供详细的变更后检测条件、阳性判断值或参考区间确定的支持性试验资料。

7、进行变更前后临床检测结果的对比。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。

8、如涉及，提供质控品变更资料。

9、提供引物、探针、酶、核酸提取分离/纯化系统、显色系统、内标等的变更资料。

10、如涉及，提供缓冲液等变更资料。

11、提供生产地址变更资料。提供质量体系(不变的)考核报告和证明。

12、提供相关变更信息和支持性资料。

## 六、参考文献

1、《生物制品生产工艺过程变更管理技术指导原则》，CFDA，2005。

- 2、《已上市化学药品药学变更研究的技术指导原则》，NMPA，2021.2。
- 3、《疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则》，CFDA，2014。
- 4、《生物制品稳定性研究技术指导原则(试行)》，2015.4。
- 5、《国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告》（2019年第56号），2019.7。
- 6、《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》（国家药监局药审中心通告附件）2020.10。
- 7、《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南(试行)》(国家药监局药审中心通告附件)2020.10。
- 8、《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相性研究技术指导原则（试行）》，2015。
- 9、《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）》2018。
- 10、ICH Q5C: Stability testing of biotechnological /biological products. November 1995.
- 11、ICH Q5E:Comparability of biotechnological/biological products subject to change in their manufacturing process. November 2004.
- 12、ICH Q12: Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management. November 2019.
- 13、Guidelines for procedures and data requirements for changes to approved vaccines. WHO/BS.2014.

14、 Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products. WHO /BS .2017. 2238.

15、 Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures (2013/C 223/01).

16、 Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products. FDA. December 2017.

17. Guidance for industry-CMC postapproval manufacturing changes to be documented in annual reports. U.S.-FDA. March 2014.

## 七、名词解释

**原液 ( Drug Substance )** : 用于制造最终配制物或半成品的活性成份物质或混合物, 按照生物制品管理的胰岛素原料药等, 参照原液执行。

**上市后变更 ( Post approval Changes )** : 在获得上市批准以及已批准的变更之后发生的任何需要报告的变动, 如生产

工艺、分析方法（包括质量标准）、贮藏条件等的变更。

**关联变更 (Related Changes):** 指一项变更伴随或引发的其他变更。

**上市后变更管理方案(Post-Approval Change Management Protocols, PACMPs):** 描述 MAH 在生命周期的商业阶段中拟实施的生产工艺变更以及如何准备和验证该变更，包括对拟变更影响的评估、变更报告类别、特定的变更情形及需要满足的验收标准等信息。

**既定条件 (Established Conditions, Ecs):** 是指能保证产品质量的具有法律效力信息，任何对 Ecs 的变更需要申报。

**产品生命周期管理 (Product Lifecycle Management, PLCM):** PLCM 文件是 Ecs 和对 Ecs 变更所做的相关报告类别的中央存储库。该文件同时包括了如何在生命周期的商业阶段对产品进行管理，包括相关的批准后 CMC 承诺和 PACMPs。

**设计空间 (Design Space):** 是已被证明能保证产品质量的输入变量（如物料属性）和工艺参数的多维组合和交互作用的范围。

**可比性研究 (Comparability Study):** 是指通过研究设计、研究实施及数据评价等一系列活动，分析确认变更前后产品质量是否等同或高度相似，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。

**可比性桥接研究 (Comparability Bridging Study):** 通过提供非临床或临床研究数据，允许以当前工艺生产药品的

数据外推到变更工艺生产的药品中。

**生产过程控制 ( In-process Control ):** 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。

**质量标准 ( Specification ):** 由一系列检定、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。质量标准是持有人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。

**参比品 ( Reference Standards ):** 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。

**包装系统 ( Packaging Materials and Container Closure System ):** 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。注射剂容器的密闭完整性要用适宜的方法确证。次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)。

## 八、缩写词列表

缩写词	全称	中文译名
PQs	Pharmaceutical Quality Systems	药品质量管理体系
PACMPs	Post-Approval Change Management Protocols	上市后变更管理方案

ECs	Established Conditions	既定条件
PLCM	Product Lifecycle Management	产品生命周期管理
TSE	Transmissible Spongiform Encephalopathies	可传播性海绵体脑炎
BSE	Bovine Spongiform Encephalitis	牛海绵状脑病
SPF	Specific Pathogen Free	无特定病原体
WHO	World Health Organization	世界卫生组织
EMA	European Medicines Agency	欧洲药物管理局
FDA	Food and Drug Administration	美国食品药品监督管理局
ICH	International Council for Harmonization	国际人用药品注册技术协调会
CTD	Common Technical Document	通用技术文件
GMP	Good Manufacture Practices	药品生产质量管理规范