

(以下附錄節錄自中華人民共和國國家食品藥品監督管理總局的網站，全文可參閱  
<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0778/178605.html>)

## 附錄

### 总局办公厅公开征求《药品生产场地变更简化注册审批管理规定（征求意见稿）》及 《药品生产场地变更研究技术指导原则（征求意见稿）》意见

为促进新药研发成果转化和生产技术合理流动，鼓励药品生产企业兼并重组，规范药品生产场地变更的注册行为，食品药品监管总局组织起草了《药品生产场地变更简化注册审批管理规定（征求意见稿）》及《药品生产场地变更研究技术指导原则（征求意见稿）》，现向社会公开征求意见。请将修改意见于2017年11月13日前通过电子邮件反馈至食品药品监管总局药品化妆品注册管理司。

电子邮箱：jingying@cfda.gov.cn

- 附件：1.药品生产场地变更简化注册审批管理规定（征求意见稿）  
2.药品生产场地变更研究技术指导原则（征求意见稿）  
3.《药品生产场地变更简化注册审批管理规定（征求意见稿）》及《药品生产场地变更研究技术指导原则（征求意见稿）》起草说明

食品药品监管总局办公厅  
2017年10月12日

## 附件 1

### 药品生产场地变更简化注册审批管理规定 (征求意见稿)

第一条为促进新药研发成果转化和生产技术合理流动，鼓励药品生产企业兼并重组，规范药品生产场地变更的注册行为，根据《中华人民共和国药品管理法》及其实施条例、《药品注册管理办法》，制定本规定。

第二条 已上市药品的生产技术转让、委托生产、企业兼并重组、异地搬迁、改建扩建等情况均涉及药品生产场地的变更，中药、化学药品（原料药、制剂）、生物制品相关注册申请的申报、审评、审批适用本规定。

第三条在中国境内，同一生产场地一般是指负责实际生产的新旧建筑物拥有同一生产地址。不同生产场地是指负责实际生产的新旧建筑物拥有不同的生产地址。该生产地址均应当是药品上市许可持有人或者药品生产企业注册时国家食品药品监督管理局（CFDA）所发药品注册批件标明的。

在中国境外，同一生产场地是指负责实际生产的新旧建筑物必须紧邻或毗邻，之间间断或有间隔就视为不同生产场地。

凡是药品生产条件、生产设备及质量保证体系等已进行系统评估的药品实际生产线发生变更的，均应当属于药品生产场地发生变更。

第四条药品生产场地的药品生产质量管理规范（GMP）检查历史（接受或未接受 GMP 检查）、生产场地内所进行的操作以及药品的类别（例如原料药中间体、原料药、特殊制剂、中药、生物制品等）等是对药品安全性、有效性存在潜在影响的主要因素。根据其对未来产品可能产生的影响程度，药品生产场地变更分为重大变更、中度变更、微小变更。

第五条重大变更指变更对药品的安全性、有效性或者质量可控性有可能产生潜在较大的影响。该类变更需要经国家食品药品监督管理局药品审评中心审评批准后方可实施。

中度变更指变更对药品的安全性、有效性或者质量可控性有可能产生潜在影响，但影响较小。该类变更在药品上市许可持有人或药品生产企业提交补充申请后，国家食品药品监督管理局药品审评中心在规定期限内未予否定或质疑的，可以实施。集团内的中度变更按本规定第九条执行。

微小变更指变更对药品的安全性、有效性或者质量可控性一般不会产生影响。该类变更可以自行实施，上市许可持有人或药品生产企业应当向国家食品药品监督管理局药品审评中心备案。

第六条药品审评部门应当在对所审品种的性质和检查历史等因素进行综合评估后，或针对审评中发现的问题，确定是否需要进行境内或境外的生产现场检查，并向药品检查部门发出检查通知。国家食品药品监督管理局食品药品审核查验中心负责组织开展属于重大或中度变更的药品生产场地变更的生产现场检查。

第七条药品生产场地发生重大变更或中度变更的，境内生产药品的上市许可持有人或药品生产企业应当向所在地省级食品药品检验机构报送变更后生产的 3 批样品。生物制品、进口

药品应向中国食品药品检定研究院报送生产场地变更后生产的 3 批样品。食品药品检验机构应当在规定的时限内完成检验，并出具药品检验报告。

第八条药品上市许可持有人或者药品生产企业应当是药品生产场地变更的责任主体，应当对生产场地变更的必要性及风险进行合理评估，对变更前后药品的质量进行全面分析和研究验证。

第九条集团内除生物制品外，药品生产场地变更属于中度变更，且变更前后质量保证体系基本一致，生产设备、标准操作规程（SOP）、人员具有的生产操作经验等均保持不变，变更后的药品生产场地符合 GMP 要求，药品上市许可持有人或者药品生产企业在向国家食品药品监督管理总局药品审评中心申报补充申请后，即可实施该类变更。

第十条药品的生产技术转让时，双方应当签订合同，产生纠纷的，应当由转让方和受让方自行协商解决或通过人民法院的司法途径解决。转让方应当将转让药品的所有规格一次性转让给同一个受让方，同时向食品药品监管部门提出注销药品批准文号的申请。

上市许可持有人制度实施前，对于仅持有《新药证书》且监测期未满，未取得药品批准文号药品的生产技术转让，合同的转让方应为《新药证书》所有署名单位。对于持有《新药证书》且监测期未满，已取得药品批准文号药品的生产技术转让，合同的转让方除《新药证书》所有署名单位外，还应当包括持有药品批准文号的药品生产企业。

第十一条对于持有《新药证书》且监测期未满药品的生产技术转让，应当在《新药证书》原件上标注已批准转让的相关信息后予以返还；未获批准的，《新药证书》原件予以退还。

第十二条进口药品实际承担生产任务的药品生产场地发生重大或中度变更的，申请人应通过补充申请将相关的研究验证资料报国家食品药品监督管理总局药品审评中心。经审评符合要求的，国家食品药品监督管理总局核发新的《进口药品注册证》或《医药产品注册证》，原注册证收回注销，其注册证号按批准时所在年份的顺序重新编号，注册证有效期限为自批准之日起 5 年有效。微小变更由申请人向国家食品药品监督管理总局药品审评中心备案。

第十三条属于进口药品转让至中国境内引起的药品生产场地变更被批准时，转让前已取得用于境内分包装的大包装《进口药品注册证》、境内分包装批准证明文件的，国家食品药品监督管理总局应同时注销大包装《进口药品注册证》、境内分包装批准证明文件。

第十四条麻醉药品、第一类精神药品、第二类精神药品原料药和药品类易制毒化学品不得进行药品的生产技术转让。

第二类精神药品制剂申请转让的，受让方应当取得相应品种的定点生产资格。

放射性药品申请转让的，受让方应当取得相应品种的《放射性药品生产许可证》。

第十五条本规定自发布之日起施行。国家食品药品监督管理总局已发布的国内药品生产场地变更注册管理有关规范性文件与本规定不一致的，以本规定为准。对不属于药品上市许可持有人制度实施过程中的药品委托生产的管理仍按国家有关规定执行。

《药品技术转让注册管理规定》（国食药监注〔2009〕518 号）同时废止，之前受理的药品技术转让注册申请，按原有规定审评审批。

## 附件 2

### 药品生产场地变更研究技术指导原则 (征求意见稿)

#### 一、概述

为促进新药研发成果转化和生产技术合理流动，鼓励产业结构调整和产品结构优化，加强风险管理，规范药品生产场地变更的注册行为，根据《药品注册管理办法》及有关规定，制定本技术指导原则。

药品生产场地变更指药品实际的生产厂房和设施发生变化，包括药品生产场地搬迁至不同生产地址的异地新建或已有厂房，以及同一生产地址的厂房、车间或生产线的重建或改建。

药品生产场地变更与药品质量密切相关，是药品上市后变更的常见情形之一。本技术指导原则主要适用于已上市药品的生产技术转让、委托生产、企业兼并重组、异地搬迁、改建扩建等情况下，涉及药品生产场地变更而开展的研究验证与注册申报。

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

#### 二、基本原则

药品生产场地变更一般应遵循以下原则：

##### (一) 质量源于设计原则

药品生产场地的变更研究是一个验证的过程，药品上市许可持有人或者药品生产企业通过特定的验证过程将一个已被验证的稳定的药品生产技术由原生产场地转移到新生产场地。因此，药品上市许可持有人或者药品生产企业应基于质量源于设计（QbD）全面和准确地了解药品的研发和生产、药品的性质等，充分考虑场地变更可能引发的关键工艺参数变化对药品关键质量属性的影响，对变更前后的工艺参数控制、物料控制等各个方面进行对比研究，确认工艺参数控制范围的合理性，为工艺验证提供策略，确保产品生产技术转移至新生产场地后能持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品。

##### (二) 风险管理原则

药品生产场地变更可能影响药品的安全性、有效性和质量可控性，存在不同程度的风险。药品上市许可持有人或者药品生产企业应识别药品生产场地变更可能带来的风险，根据药品的性质，生产场地变更涉及的范围和程度，对药品安全性和有效性的可能影响程度，以及生产企业的质量管理体系和检查历史情况等，综合评估生产场地变更的风险高低，并根据风险分类开展相应的变更研究，对变更过程中影响产品质量的各个因素进行控制。

##### (三) 质量等同性原则

生产场地变更前后的药品质量应当等同，一般情况下，生产场地的变更不应改变药品的处方工艺、药品标准，新场地的药品原料药来源、直接接触药品的包装材料和容器等应与原场地保持一致，通过对变更前后药品关键工艺控制参数的对比研究和分析，判定变更前后药品质量是否等同，必要时需进行等效性研究。

#### （四）GMP 符合性原则

生产场地发生变更的药品上市许可持有人或者药品生产企业应当首先考虑新场地的 GMP 符合性，新场地的技术人员、厂房、设施、设备等生产条件和能力以及质量检验机构、检测设备等质量保证体系能否满足药品生产和质量控制的需要，确保药品生产符合 GMP 的要求。对于具体药品的生产场地变更是否需要进行生产现场检查，应在对产品的性质和检查历史等因素综合评估后确定。

#### 三、风险评估与变更分类

在中国境内，同一生产场地一般是指负责实际生产的新旧建筑物拥有同一生产地址。不同生产场地是指负责实际生产的新旧建筑物拥有不同的生产地址。该生产地址均应当是药品上市许可持有人或者药品生产企业注册时国家食品药品监督管理总局（CFDA）所发药品注册批件标明的。

在中国境外，同一生产场地是指负责实际生产的新旧建筑物必须紧邻或毗邻，之间间断或有间隔就视为不同生产场地。

凡是药品生产条件、生产设备及质量保证体系等已进行系统评估的药品实际生产线发生变更的，均应当被视为药品生产场地发生变更。生产场地变更中，生产场地的 GMP 检查历史（接受或未接受 GMP 检查）、生产场地内所进行的操作以及药品的类别（例如原料药中间体、原料药、特殊制剂、中药、生物制品等）是对药品安全性、有效性存在潜在影响的主要因素。这些因素都可能对药品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，根据对最终产品可能产生的影响程度，生产场地变更分为三类：

（一）微小变更：指变更对药品的安全性、有效性或者质量可控性一般不会产生影响。此类变更包括但不限于以下情形：

1.改变药品制剂的贴签场地、外包装场地、检验场地、稳定性试验场地。

2.非无菌制剂、非无菌原料药的生产转移至同一生产场地内改建或重建的厂房内（不包括生物制品）。

3.生物制品替换或增加二级包装厂，同时满足以下两个条件的：

（1）处方组成、生产工艺和制剂药品标准未发生变更；

（2）包装材料、容器及贮存条件未发生变更。

（二）中度变更：指变更对药品的安全性、有效性或者质量可控性有可能产生潜在影响，但影响较小。此类变更包括但不限于以下情形：

1.非无菌制剂（不包括生物制品）的不同生产场地的变更。

2.以下产品同一生产场地的变更（不包括生物制品）：

（1）发酵类、提取类、多肽类等原料药；

（2）特殊制剂（微球、微乳、脂质体、经皮全身给药、吸入、缓控释等）。

3.生物制品原液/原料药同时满足以下三个条件的：

（1）新生产厂房为已获批的原液/原料药生产场地；

（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/质量控制体系。

4.生物制品替换制剂生产厂（包括配方/灌装和直接接触药品的包装）同时满足以下五个条

件的：

(1) 拟定生产厂是已批准的制剂厂/灌装厂（相同公司/上市许可持有人）；

(2) 处方组成、生产工艺和制剂药品标准未发生变更；

(3) 包装材料、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。

(三) 重大变更：指变更对药品的安全性、有效性或者质量可控性有可能产生潜在较大的影响。此类变更通常发生在不同生产场地，包括因药品的生产技术转让、异地新建、合同生产商改变引起的生产场地变更。这些变更后的新场地，尤其从未接受GMP检查的新场地，其生产设备、生产环境（温度和湿度）、技术及操作人员水平和对产品的认识熟悉程度等与原场地情况很难完全一致，需通过一定的研究工作考察和评估变更对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。此类变更包括但不限于以下情形：

1. 无菌工艺生产的无菌制剂或无菌原料药（包括同一生产场地的变更）。

2. 终端灭菌的无菌制剂和无菌原料药的生产转移至同一生产场地内改建或重建的厂房内。

3. 发酵类、提取类、多肽类等原料药。

4. 特殊制剂（微球、微乳、脂质体、经皮全身给药制剂、吸入、缓控释等）。

5. 生物制品（原液、制剂）除上述微小变更、中度变更外的。

药品上市许可持有人或者药品生产企业可以根据变更的具体情况，对本技术指导原则建议的生产场地变更风险分类进行必要的调整，原则上不应降低风险等级。药品生产场地变更的同时关联其他变更事项的，药品上市许可持有人或者药品生产企业应当对所有相关变更进行综合评估，按相关变更的最高风险等级开展变更研究验证和注册申报。

#### 四、研究技术要求

##### (一) 总体考虑

作为药品生产场地变更研究实施的主体，药品上市许可持有人或者药品生产企业应做好完整的设计和研究计划，基于具体问题具体分析的原则对变更内容进行风险分析。变更前后药品质量对比研究应通过场地变更前工艺验证获得的关键质量属性变化数据，客观评估生产场地变更对药品的安全性、有效性及质量可控性产生的影响。变更前后药品质量对比研究包括一系列质量分析比较试验，必要时还包括非临床研究和临床试验数据。

对于中药品种，由于其物质成份相对复杂，且部分品种的药品标准对药品质量的可控性低，难以评估变更的影响，因此在生产场地变更研究过程中应开展变更前药学的全面对比研究。应根据当前对中药质量控制的要求，结合剂型特点等选择能充分反映药品质量的指标进行质量对比研究。应制定中间体及制剂的指纹图谱或特征图谱，明确出膏率及含量测定的范围，关注生产场地变更前后生产全过程的质量控制一致性情况。处方含大毒药味的，应建立毒性成份检测方法，并制定含量测定的范围。

对于化学药品，作为生产场地变更前后质量对比的参比药品，新药应采用变更前生产的药品，仿制药应采用原研药品，需关注生产场地变更后生产的产品与参比药品临床是否等效。变更前已完成与原研药品质量一致性评价的药品，可被采用作为质量对比研究的参比药品。

对于生物制品，可比性研究应通过获得的生产场地变更前后的数据，比较研究结果和预先定义的可接受标准的符合性，客观地评估药品在场地变更前后是否具有可比性。质量可比性研究包括两个生产场地的原材料、生产工艺、产品质量的可比和稳定性可比等，其中预设的比较参数及其验收标准的科学性、全面性、合理性是评价的重点。证明可比性并不意味着产品的质量属性在生产场地变更前后是完全等同的，但应该是高度相似的。应依据现有的知识和研究结果，证明生产场地变更所致产品质量属性方面的差异不会对产品的安全性和有效性产生任何不良影响。

## （二）不同类别变更的研究验证工作

### 1.微小变更的研究验证工作

该类变更生产工艺较简单，企业对药品的关键质量属性有充分的研究，化学药品已建立明确的体内外药代动力学关系，变更后生产工艺参数及生产设施设备的性能、工作原理、生产能力与变更前一致。根据变更的具体情况，需进行以下相应的研究验证工作：

（1）完成变更后生产设施设备的验证工作。关注对变更前生产设施设备的性能、工作原理、生产能力、生产厂家及型号等与生产工艺的匹配性。

（2）完成变更后连续的3批工艺验证工作。

（3）完成变更前后的药品质量对比研究工作。

（4）持续完成变更后药品的稳定性研究工作。

### 2.中度变更的研究验证工作

此类变更的研究工作宜重点根据产品质量属性和工艺特点，选择适当的项目对变更前后的药品进行对比研究。根据变更的具体情况，需进行以下相应的研究验证工作：

（1）完成变更后生产设施设备的验证工作。关注对变更前生产设施设备的性能、工作原理、生产能力、生产厂家及型号等与生产工艺的匹配性。

（2）完成变更后连续的3批工艺验证工作。对重要的生产工艺（如病毒/细菌灭活效果验证、无菌工艺验证、培养基模拟灌装试验等）进行验证。通过工艺验证证实工艺过程控制程度、产品质量属性与变更前可比，并具有较好的工艺稳定性。应关注变更前关键工艺参数操作范围的一致性。

（3）完成变更前后的药品质量对比研究工作。必要时对质量分析方法进行验证。

（4）持续完成变更后药品的稳定性研究工作。

### 3.重大变更的研究验证工作

此类变更的研究工作宜重点根据产品质量属性和工艺特点，选择适当的项目对变更前后的药品进行对比研究，重点证明药品生产场地变更不应对药品的安全、有效、质量可控产生影响。根据变更的具体情况，需进行以下相应的研究验证工作：

（1）完成变更后生产设施设备的验证工作。关注对变更前生产设施设备的性能、工作原理、生产能力、生产厂家及型号等与生产工艺的匹配性。

（2）完成变更后连续的3批工艺验证工作。对重要的生产工艺（如病毒/细菌灭活效果验证、无菌工艺验证、培养基模拟灌装试验等）进行验证。通过工艺验证证实工艺过程控制程度、产品质量属性与变更前可比，并具有较好的工艺稳定性。应关注变更前关键工艺参数操作范围的一致性。

（3）完成变更前后的药品质量对比研究工作。必要时对质量分析方法进行验证。

（4）持续完成变更后药品的稳定性研究工作。

（5）结合药品特性，必要时需考虑是否进行人体生物等效性研究和/或临床试验。

附件：申报资料项目及要求的

## 附件

### 申报资料项目及要求

#### 一、申报资料项目表

	编号	资料项目
1.管理信息	1.1	药品批准证明性文件及其附件
	1.2	证明性文件
	1.3	药品基本信息
2.综述	2.1	变更情况及变更理由
	2.2	变更研究总结
3.药学研究		详见“中药/化学原料药/化学药品制剂/生物制品生产场地变更药学研究及要求”。

#### 二、申报资料说明

##### (一) 管理信息

##### 1.1 药品批准证明文件及其附件

药品批准证明性文件及其附件的复印件，包括本品所获得的所有药品批准证明文件，如药品最初批准上市文件、再注册批件、历次补充申请批件、药品标准颁布件、药品标准修订件和新药证书等。

附件指上述批件的附件，如药品标准、说明书、标签样稿及其他附件。

具有新药证书的品种，提供所有新药证书持有者同意该品种技术转让证明材料的原件。新药证书持有者发生企业名称变更或已注销的，应提供有关工商行政管理部门的证明文件。

##### 1.2 证明性文件，包括：

##### 1.2.1 生产地在境内的

(1) 提供有效的申请人机构合法登记证明文件（营业执照等）。

(2) 变更前后《药品生产许可证》及其变更记录页复印件。

(3) 提供变更前后《药品生产质量管理规范》相应剂型认证证书复印件及变更后注册申



请所用样品在《药品生产质量管理规范》条件下制备的情况说明。

(4) 提供药品生产场地变更品种不涉及正在进行的行政复议、行政诉讼或其他法律纠纷的承诺。

(5) 提供药品生产场地变更品种是否存在其他已申报而仍在审评审批中的补充申请的情况说明。

(6) 药品生产场地变更涉及的双方不属于同一法人时，应提供变更前后药品生产企业签订的合同原件。

### 1.2.2 生产地在境外的

(1) 持证商总部或者生产企业所在国家或者地区药品管理机构出具的该药品生产企业符合《药品生产质量管理规范》的证明文件、公证文书及其中文译本。申请人提供的国家或者地区药品管理机构出具的该药品生产企业符合《药品生产质量管理规范》的证明文件原件，应当符合世界卫生组织推荐的统一格式。其他格式的文件，必须经所在国公证机构公证及驻所在国中国使领馆认证。

(2) 由境外制药厂商常驻中国代表机构办理注册事务的，应当提供《外国企业常驻中国代表机构登记证》复印件。

境外制药厂商委托中国注册代理机构代理申报的，应当提供委托文书、公证文书及其中文译本，以及中国代理机构的《营业执照》复印件。

(3) 提交其生产国家或者地区药品管理机构出具的允许药品变更的证明文件、公证文书及其中文译本。

### 1.3 药品基本信息，包括以下内容：

(1) 变更前现行的生产工艺规程、内控标准及检验操作规程、生产设备清单、产品工艺验证资料以及药品稳定性研究结果。

(2) 变更前原、辅料的合法来源证明性文件，包括批准证明文件、药品标准、化学原料药生产企业营业执照、《药品生产许可证》等复印件及供应商审计材料（如变更原料，提供起始试剂供应商资料和试剂标准），包材供应商资质证明性文件和包材注册证及标准。

(3) 变更后修订的药品说明书、标签样稿，并附详细修订说明。

## (二) 综述

### 2.1 变更情况及变更理由

描述变更事项和变更理由，并说明关键生产用原材料、主要设备、生产规模、生产工艺及工艺过程控制、制剂处方、中间产物的储存、药品标准、内包材等是否发生变更。

### 2.2 变更研究总结

对场地变更研究结果进行总结。

生物制品的变更研究总结包括可比性研究设计、开展的可比性研究项目及结果、比较研究结果和预先定义的可接受标准的符合性，客观地评估产品在场地变更前后是否具有可比性。如果出现差异或出现有差异的趋势，应分析差异出现的原因以及差异对安全、有效性的影响。申请人作为第一责任人，应在项目转让或场地变更早期即开展可比性研究设计，尽早收集尽可能多的原生产场地历史批次研究数据，如，常规过程控制及放行检定过程中未包括的项目及数据等；应根据历史数据预先设定可比性接受标准，应重点关注历史批次选取范围、可接受标准拟

定采用的统计方法选择及其依据等重要环节，保证可比性研究设计的全面性和科学性。

### （三）药学研究资料

按照“中药/化学原料药/化学药品制剂/生物制品生产场地变更药学研究”申报资料项目及相对应内容的要求提供。

#### 三、申报资料提交要求

（一）按“一、申报资料项目表”的形式整理后提交。整理时，应按照“1.管理信息，2.综述，3.药学研究”分别进行整理，将申报资料整理为相应的文件，若目录对应项目无相关资料，可不提供。

（二）应提供电子申报资料和纸质申报资料，电子申报资料应与纸质资料内容一致。如有特殊情况，请在文件夹中备注文件说明。电子申报资料的格式为可文字识别的PDF格式，文件名称应与申报资料项目表中的名称一致。

（三）鼓励申请人在开展生产场地变更前就可比性研究方案设计等内容与药品审评单位进行沟通交流。

- 附：1. 中药生产场地变更药学研究申报资料项目及  
2. 化学原料药生产场地变更药学研究申报资料项目及  
3. 化学药品制剂生产场地变更药学研究申报资料及  
4. 生物制品生产场地变更药学研究申报资料项目及

## 附 1

### 中药生产场地变更药学研究 申报资料及要求

#### 一、基本信息

##### (一) 药品信息

药品名称、国家标准(说明变更药品现行国家标准的出处,明确标准中的【处方】、【制法】、制成总量及日服生药量等。说明标准是否进行过修订)、剂型及规格。处方中是否含有毒性药材。毒性药材的主要毒性及日用量是否符合法定用量要求。明确处方中的药味是否含有濒危药材,处方含有濒危药材的,是否有国家相关部门批准使用的证明。处方中药味为多基原的,应明确所用实际基原。

##### (二) 处方信息

以表格的方式列出变更前后质量标准【处方】项和制剂处方的组成。制剂处方包括制剂成型前的浸膏(结合重量和相对密度表示)、干浸膏(用重量表示)、挥发油、辅料等,如有直接用于制剂的有效成份、有效部位、药粉等,也列入制剂处方,可根据实际情况确定合理的辅料用量范围。变更前后药品制剂处方信息对比表中,应明确制剂成型前浸膏、干浸膏、挥发油等的得量范围。

#### 二、生产工艺研究

##### (一) 原辅料及内包装材料

以表格的方式分别提供变更前后的信息,并简要说明饮片、有效成份、有效部位、提取物、生产过程所用材料、辅料、直接接触药品的包装材料和容器等的一致性情况。

##### (二) 生产工艺

###### 1. 工艺流程图

工艺流程图应完整、直观、简洁,其中应涵盖工艺步骤及相应的洁净级别、各物料的加入顺序,指出关键步骤以及生产过程中的主要检验检测的环节。

###### 2. 生产工艺过程

以注册批为代表,按单元操作过程描述工艺(包括包装步骤),明确操作流程、工艺参数和范围,如投料量、浸膏量、成品量。应结合不同剂型的特点关注各关键步骤与参数描述各单元操作。生产工艺表述的详略程度应能使本专业的技术人员根据申报的生产工艺可以完整地重复生产过程,并制得符合标准的产品。

###### 3. 关键生产工艺的控制

列出所有关键步骤及其工艺参数控制范围、生产中质量控制的方法。关键步骤描述与工艺参数可合并描述,也可分别描述。工艺参数描述可用工艺参数范围表述。说明变更前后的一致性情况。

###### 4. 主要的生产设备

以表格列出主要和特殊设备的型号及技术参数。说明变更前后的一致性情况。

大生产的拟定规模:制剂单位/批(口服制剂等)或灌装前的溶液体积/批(溶液剂、注射剂等)。提供变更前的上市生产批量范围、变更后拟定的大生产批量范围。说明变更前后批量的匹配性。

## 5.工艺验证和评价

应按质量标准【制法】规定的工艺路线和参数组织生产。对于质量标准【制法】未规定的工艺参数应进行验证。工艺参数的验证应在变更前原定的范围内进行。工艺验证内容包括：批号，批量，设备的选择和评估，工艺条件/工艺参数及工艺参数的可接受范围，分析方法，抽样方法及计划，工艺步骤的评估，可能影响产品质量的工艺步骤及可接受的操作范围等。

### 三、质量研究

#### （一）质量对比研究

在生产场地变更研究过程中应开展变更前后的全面对比研究。应根据当前对中药质量控制的要求，结合剂型特点等选择能充分反映药品质量的指标进行质量对比研究。应制定中间体及制剂的指纹图谱或特征图谱，明确出膏率及含量测定的范围，关注生产场地变更前后生产全过程的质量控制一致性情况。处方含大毒药味的，应建立毒性成份检测方法，并制定含量测定的范围。

以表格方式列出变更前后各3批样品的质量对比研究数据。结合质量研究情况，分析变更前的药品标准对产品质量的可控性。如变更前后处方工艺、原辅料、检测项目、方法、限度均未发生变更，可不提供分析方法，但需要简要说明变更前后各分析方法的一致性情况。如增加了专属性和定量检测的质量控制指标，以表格列出，逐项说明。

#### （二）检验报告书

说明与变更前原使用的饮片、有效成份、有效部位、提取物、辅料等的一致性，以及符合质量标准的情况。

以表格列出变更后连续生产的三批样品的检验报告。

#### （三）对照品

药典对照品：来源、批号。

自制对照品：简述含量和纯度标定的方法及结果。

### 四、制剂稳定性研究

以表格列出稳定性研究总结，包括变更前后的试验样品及研究内容。列出稳定性数据，并简要比较变更前后的稳定性情况。

基于目前稳定性研究结果，拟定包装材料、贮藏条件和有效期，并简要说明与变更前的一致性或变化情况以及对说明书中相关内容的提示。

## 附 2

### 化学原料药生产场地变更药学研究 申报资料及要求

#### 一、基本信息

##### (一) 药品名称

原料药的中英文通用名、化学名。

##### (二) 结构

原料药的结构式、分子式、分子量。

##### (三) 理化性质

原料药的主要物理和化学性质：性状（如外观、颜色、物理状态），熔点或沸点，比旋度，溶解性，溶液 pH，分配系数，解离常数，将用于制剂生产的物理形态（如多晶型、溶剂化物、或水合物），粒度等。

#### 二、生产信息

##### (一) 生产商

生产商的名称（一定要写全称）、地址以及生产场所的地址、具体生产线。

##### (二) 生产工艺和过程控制

1. 工艺流程图：按合成步骤提供工艺流程图，标明工艺参数和所用溶剂。

2. 工艺描述：按反应路线简述各步反应的反应类型（氧化、还原、取代、缩合、烃化、酰化等），各步反应的原料、试剂、溶剂和产物的名称，终产物的精制方法和粒度控制等；特殊的反应条件（如高温、高压、深冷等）应说明。

3. 生产设备：提供主要和特殊设备的型号及技术参数。

4. 大生产的拟定批量：注明每批次的量（kg 或 g/批）。

##### (三) 物料控制

生产用物料（如起始物料、反应试剂、溶剂、催化剂等）的质量控制信息（包括来源、质量标准等）。

##### (四) 关键步骤和中间体的控制

列出所有关键步骤（包括终产品的精制、纯化工艺步骤）及其工艺参数控制范围。

列出已分离的中间体的质量控制标准，包括项目、方法和限度。

##### (五) 工艺验证

简述变更后所进行的工艺验证的概况，如时间、批数、规模、验证的参数等。

##### (六) 生产工艺的开发

说明变更前后的工艺参数、试剂等的对比情况及变更后工艺参数、试剂等的确定依据。提供变更后进行的工艺研究与验证数据汇总表，示例如下：

工艺研究与验证数据汇总表

批号	试制日期	批量	收率	试制目的/样品用途	样品质量		
					含量	杂质	性状等

三、特性鉴定

(一) 结构和理化性质

1. 结构确证

列出结构确证研究的主要方法（例如元素分析、IR、UV、NMR、MS等）和结果。

说明结构确证用样品的精制方法、纯度，对照品的来源及纯度。

2. 理化性质

说明多晶型的研究方法并提供相关结果。

说明溶剂化物/或水合物的研究方法并提供相关结果。

说明粒度检查方法和控制要求。

(二) 杂质

说明变更后的杂质研究情况，包括是否有新杂质产生及其结构确证、安全性评估等研究资料。按下表列明已鉴定的杂质：

杂质情况分析

杂质名称	杂质结构	杂质来源

四、原料药的控制

(一) 质量标准

按下表方式提供终版质量标准（方法不必详细描述，可简述为高效液相色谱（HPLC），或中国药典方法等）。

检查项目	方法	放行标准限度	货架期标准限度
外观			
溶液的颜色与澄清度			

检查项目	方法	放行标准限度	货架期标准限度
溶液的 pH			
鉴别			
有关物质			
残留溶剂			
水分			
重金属			
硫酸盐			
炽灼残渣			
粒度分布			
晶型			
其他			
含量			

(二) 分析方法

说明变更后分析方法。列明各色谱方法的色谱条件：有关物质、残留溶剂、含量等。

(三) 分析方法的验证

说明变更后方法验证资料、未变更方法的方法转移。按检查方法逐项提供，以表格形式整理验证结果。示例如下：

含量测定方法学验证总结

项目	验证结果
专属性	
线性和范围	
定量限	

准确度	
精密度	
溶液稳定性	
耐用性	

#### （四）批检验报告

三个连续批次（批号：）的检验报告。

#### （五）质量对比研究

提供变更前后样品质量对比研究结果。说明质量对比研究分析方法的一致性，若不一致需进一步说明分析方法或结果可比性的依据。

#### 五、对照品

药典对照品：说明来源、批号。

自制对照品：简述含量和纯度标定的方法及结果。

#### 六、包装材料和容器

项目	包装容器
包材类型 <sup>注</sup>	
包材生产商	
包材注册证号	
包材注册证有效期	
包材质量标准编号	

注：关于包材类型，需写明结构材料、规格等。

例如，复合膜袋包装组成为：聚酯/铝/聚乙烯复合膜袋、聚酯/低密度聚乙烯复合膜袋。

#### 七、稳定性

##### （一）变更后稳定性研究总结

提供变更前与变更后稳定性对比研究数据、采用分析方法及可比性总结。



### 1.样品情况

批号	生产日期	生产地点	批量	包装	试验类型
					例如，加速或长期试验

### 2.考察条件

试验条件	计划取样点	已完成的取样点

### 3.上述批次样品的考察数据

考察项目	方法及限度（要求）	试验结果
性状	目视观察，应符合质量标准的规定。	在 0 至月考察期间，各时间点均符合规定。
有关物质	HPLC 法，杂质 A 不得过 0.3%，其他单一杂质不得过 0.1%，总杂质不得过 0.8%。	在 0 至个月考察期间，杂质 A 最大为 0.15%，单一杂质最大为 0.08%，总杂质最大为 0.4%，未显示出明显的变化趋势。
含量	HPLC 法，不少于 98.0%。	在 0 至个月考察期间，含量变化范围为 98.4%（最低值）至 99.6%（最大值），未显示出明显的变化趋势。
.....	.....	.....

（二）上市后稳定性承诺和稳定性方案  
拟定贮存条件和有效期。

### 化学药品制剂生产场地变更药学研究 申报资料及要求

#### 一、剂型及产品组成

说明具体的剂型，并以表格的方式列出单位剂量产品的处方组成，列明各成份在处方中的作用，执行的标准。如有过量加入的情况需给予说明。对于处方中用到但最终需去除的溶剂也应列出。

成份	用量	过量加入	作用	执行标准
工艺中使用到并最终去除的溶剂				

如附带专用溶剂，参照上表格方式列出专用溶剂的处方。

说明产品所使用的包装材料及容器。

#### （一）制剂研究

简要对与制剂性能相关的理化性质，如 pH，离子强度，溶出度，再分散性，复溶、粒径分布、聚合、多晶型、流变学等进行分析。

新药提供变更前生产药品与变更后生产产品的质量特性对比研究结果，仿制药提供变更后生产产品与参比制剂的质量特性对比研究结果，例如：

（1）口服固体制剂的溶出度：样品批号，对照药品批号和生产厂，溶出条件，取样点，比较结果。

（2）有关物质：样品批号，对照药品批号和生产厂，测定及计算方法，比较结果。

#### （二）生产工艺的开发

说明变更前后工艺参数的对比情况及变更后工艺参数的确定依据。汇总研发过程中代表性批次的样品情况，包括：批号、生产时间及地点、批规模、用途（如用于稳定性试验，用于生物等效性试验等）、分析结果（例如有关物质、溶出度以及其他主要质量指标）。示例如下：

批分析汇总

批号	生产日期	生产地点	规模	收率	样品用途	样品质量		
						含量	杂质	其他指标

包装材料/容器

项目	包装容器	配件 <sup>注2</sup>
包材类型 <sup>注1</sup>		
包材生产商		
包材注册证号		
包材注册证有效期		
包材质量标准编号		

注1：关于包材类型，需写明结构材料、规格等。

例如，五层共挤膜输液袋，规格为内层：改性乙烯/丙烯聚合物；第二层：聚乙烯；第三层：聚乙烯；第四层：乙烯甲基丙烯酸酯聚合物；第五层：多酯共聚物。聚丙烯输液瓶，规格为250ml。  
 铝塑泡罩包装，组成为：3.2.PVC/铝、3.2.PVC/3.2.PE/3.2.PVDC/铝、3.2.PVC/3.2.PVDC/铝。  
 复合膜袋包装，组成为：聚酯/铝/聚乙烯复合膜袋、聚酯/低密度聚乙烯复合膜袋。

注2：表中的配件一栏应包括所有使用的直接接触药品的包材配件。如：塑料输液容器用组合盖、塑料输液容器用接口等。

(三) 相容性

简述制剂和附带溶剂或者给药装置的相容性。

二、生产

(一) 生产商

生产商的名称（一定要写全称）、地址、电话、传真，生产场所的地址、电话、传真以及具体生产线等。

## （二）批处方

以表格的方式列出生产规模产品的处方组成，列明各成份在处方中的作用，执行的标准。如有过量加入的情况需给予说明并论证合理性。对于处方中用到但最终需去除的溶剂也应列出。

成份	用量	过量加入	作用	执行标准
工艺中使用到并最终去除的溶剂				

## （三）生产工艺和工艺控制

- 1.工艺流程图：按单元操作为依据，提供完整、直观和简洁的工艺流程。
- 2.工艺描述：按单元操作过程简述工艺（包括包装步骤），明确主要操作流程、工艺参数和范围。
- 3.主要的生产设备：提供主要和特殊设备的型号及技术参数。
- 4.大生产的拟定规模：制剂单位/批（口服制剂等）或灌装前的溶液体积/批（溶液剂、注射剂等）。

## （四）关键步骤和中间体的控制

列出所有关键步骤及其工艺参数控制范围。

关键步骤确定及工艺参数控制范围确定资料。

中间体的质量控制。

## （五）工艺验证和评价

工艺验证方案（编号：版本号：）和验证报告（编号：版本号：）和批生产记录（编号：版本号：）。

## 三、原辅料的控制

说明变更前后辅料来源、型号、质量标准的情况。按下表提供相关信息：

成份	生产商	批准文号	质量标准

#### 四、制剂的质量控制

##### (一) 药品标准

按下述表格方式提供终版药品标准。如具有放行标准和货架期标准，应分别进行说明。

检查项目	方法	放行标准限度	货架期标准限度
性状			
鉴别			
降解产物			
溶出度			
含量均匀度/装量差异			
残留溶剂			
水分			
粒度分布			
无菌			
细菌内毒素			
其他			
含量			

##### (二) 分析方法

说明变更后分析方法。列明各色谱方法的色谱条件：降解产物、残留溶剂、含量等。

列明溶出度检查的溶出条件、定量方法等。

分析方法。

##### (三) 分析方法的验证

说明变更后方法验证资料、未变更方法的方法转移。以表格形式逐项总结验证结果。示例如下：

有关物质方法学验证结果

项目	验证结果
专属性	辅料干扰情况；已知杂质分离；难分离物质对分离试验；强制降解试验；……

线性和范围	针对已知杂质进行。
定量限、检测限	
准确度	针对已知杂质进行。
精密度	重复性、中间精密度、重现性等
溶液稳定性	
耐用性	色谱系统耐用性、萃取（提取）稳健性

#### （四）批检验报告

生产的三个连续批次（批号：）的检验报告。

#### （五）杂质分析

以列表的方式列明产品中可能含有的杂质。示例如下：

杂质情况分析

杂质名称	杂质结构	杂质来源	杂质控制限度	是否定入质量标准

#### （六）质量对比研究

作为变更前质量对比的参比药品，新药应采用变更前生产的药品，仿制药应采用原研药品，需关注变更后生产的产品与参比药品临床是否等效。变更前已完成与原研药品质量一致性评价的药品，可被采用作为质量对比研究的参比药品。

应提供生产场地变更前后产品的质量对比研究结果和图谱。

#### 五、对照品

药典对照品：来源、批号。

自制对照品：简述含量和纯度标定的方法及结果。

#### 六、稳定性

##### （一）稳定性总结

提供变更前后的稳定性对比研究数据、采用分析方法及可比性总结。

1. 试验样品

批号			
规格			
原料药来源及批号			
生产日期			
生产地点			
批量			
内包装材料			

2. 研究内容

常规稳定性考察结果

项目	放置条件	已完成的考察时间（计划考察时间）
加速试验		
中间条件试验		
长期试验		
其他试验		

使用中产品稳定性研究结果

项目	放置条件	考察时间	考察项目	分析方法及其验证	研究结果
配伍稳定性					
多剂量包装产品开启后稳定性					
制剂与用药器具的相容性试验					
其他试验					

### 3.稳定性数据

考察项目	方法及限度（要求）	试验结果
性状	目视观察，应符合质量标准的规定。	在 0 至月考察期间，各时间点均符合规定。
降解产物	HPLC 法，杂质 A 不得过 0.3%，其他单一杂质不得过 0.1%，总杂质不得过 0.8%。	在 0 至个月考察期间，杂质 A 最大为 0.15%，单一杂质最大为 0.08%，总杂质最大为 0.4%，未显示出明显的变化趋势。
溶出度	45min 不低于 80%。	在 0 至个月考察期间，各时间点均符合规定，未显示出明显的变化趋势。
含量	HPLC 法，95.0%—105.0%。	在 0 至个月考察期间，含量变化范围为 99.8%（最低值）至 101.2%（最大值），未显示出明显的变化趋势。

#### （二）上市后的稳定性承诺和稳定性方案

基于目前稳定性研究结果，拟定包装材料、贮藏条件和有效期如下：

拟定内包材	
拟定贮藏条件	
拟定有效期	
对说明书中相关内容的提示	



## 附 4

### 生物制品生产场地变更药学研究 申报资料项目及要求

#### 一、原液/原料药

##### (一) 基本信息

##### 1. 药品名称

包括通用名、英文名(专有名、非专有名)、药典收载名、CAS 登记号,汉语拼音。

##### 2. 结构

如适用,提供产品结构式或结构示意图、分子量、分子式等。

提供多肽或蛋白部分的氨基酸序列图并指明发挥生物学活性的关键氨基酸序列或位点、二硫键配对位点、糖基化位点或者其他翻译后修饰位点、与其他化学分子偶联位点等。

对于疫苗产品,说明抗原来源、分类、形态特征、化学组成、结构等。对于联合疫苗,每个疫苗组分应分别说明。

##### 3. 基本性质

说明产品的理化特性、生物学活性、免疫学特性、纯度、杂质等信息。

##### (二) 生产

##### 1. 生产厂

具体描述生产场地变更情况,包括生产厂的名称(全称)、地址(具体到厂房/车间、生产线)、电话、传真和生产范围等。

变更生产场所	变更前	变更后
生产商的名称		
详细地址		
生产范围		
所生产药品的类型		
GMP 检查状态情况		
所进行的操作类型		
具体变更情况		
电话、传真		

## 2.生产工艺和过程控制

工艺流程图：按实际生产工艺步骤提供流程图，标明工艺步骤、工艺参数和中间产物。

工艺描述：以正常生产批为代表，按工艺流程来描述工艺操作，明确关键生产步骤、关键工艺参数以及中间体的质控指标。

对于培养工艺，提供从种子复苏至产物收获所有工艺操作步骤和工艺中间体的信息，标明每个操作步骤的工艺参数信息，如 pH、温度、溶氧、搅拌速度、细胞倍增水平、细胞密度、培养体积、培养时间、维持时间等。

对于纯化工艺，提供从收获产物至原料药/原液所有工艺操作步骤和工艺中间体的信息，标明每个操作步骤的工艺参数信息，包括体积、pH、关键工艺操作时间、维持时间、温度、洗脱条件、组分收集、中间体贮存等。

## 3.物料控制

以表格的形式汇总比对两个场地所使用的菌（毒）种、细胞株来源、代次等信息，汇总比对两个场地所使用的其他原材料的等级、涉及的工艺步骤、生产企业、质量标准等。

## 4.关键步骤和中间体控制

列出所有关键步骤及其工艺参数控制范围，提供研究结果支持关键步骤确定的合理性以及工艺参数控制范围的合理性。列出生产工艺中间体的质量控制标准，包括项目、方法和限度范围，并提供必要的方法学验证资料。

## 5.工艺验证和评价

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/细菌灭活/去除效果验证；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。

鼓励采用先进的生产技术和分析技术，并基于工艺数据和产品质量属性的统计趋势分析，证明生产工艺处于持续、动态的验证过程，并且产品质量属性在整个工艺中处于受控范围内。

提供变更前后工艺可比性研究资料。工艺可比性研究主要为场地变更前后验证批次设备、生产工艺规模、工艺步骤和方法、工艺操作参数和限度、工艺性能参数等的比较。技术要求可参考相关技术指导原则。

### （三）特性鉴定

#### 1.结构确证和理化特性

提供变更前后产品的结构确证和理化特性可比性研究资料，通常包括结构特征、理化特性、纯度、生物学活性等。

疫苗等特殊制品变更研究一般还需要进行动物安全性和有效性的可比性研究。可根据不同产品的特点，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可反映药理效应的细胞或动物试验。

#### 2.杂质和有害物质

提供变更前后产品杂质和有害物质的可比性研究资料。一般包括产品相关杂质和工艺相关杂质。原则上，变更后产品的杂质谱和杂质限度不能超出变更前产品；如发现新的杂质或超出

限度要求，应进行研究查找原因，并进行相关的纠偏操作。

#### （四）质量控制

##### 1.质量标准

原则上，场地变更后的产品质量和质量标准应与场地变更前一致。如果存在检测方法的修订，并且修订后的方法与原方法存在检测灵敏度的差异并导致质量标准的差异，采用修订后方法建立的质量标准应不低于变更前原产品的实际质量标准，以保证产品质量不降低。

如场地变更伴随设备更新及规模调整，场地变更后的产品质量和质量标准不能低于场地变更前的质量和质量标准，并鼓励企业提高产品质量和质量标准。

##### 2.分析方法

原则上，两个生产场地的产品质量分析方法应保持一致，并应进行场地变更后的方法学适用性验证。如果场地变更存在检测方法的修订（如检测试剂盒生产厂的变更），应说明选用修订后方法的合理性，进行全面的修订后检测方法的方法学验证，并进行与原检测方法的相关性研究，证实修订后检测方法与原检测方法的等效性。如修订前后检测结果存在较大差异，应进行相关分析。

##### 3.分析方法验证

提供场地变更后检测体系转移和适用性确认资料。

##### 4.批分析

提供场地变更后至少连续三批的商业化规模生产样品的批量信息、批分析结果，包括细胞库、种子批、中间品、过程控制分析、终产品总结信息。

##### 5.药品标准制定依据

药品标准如有变更，应提供标准变更的依据。

#### （五）对照品

说明场地变更后对照品是否有变更，如有，应提供新对照品的来源、制备、检定结果、标定过程、稳定性研究等研究资料及与变更前对照品的可比性研究资料。

#### （六）包装系统

列表说明场地变更前后原液/原料药的包装系统的来源、规格、材质和结构组成。如有变更，应提供依据和相容性研究资料。

#### （七）稳定性

##### 1.稳定性总结和结论

###### （1）变更后产品的稳定性研究

根据稳定性方案开展稳定性研究，包括加速和长期稳定性研究。

###### （2）稳定性可比性研究

稳定性研究可比主要是指加速和/或强制降解稳定性研究中产品的降解模式、降解途径和降解速率可比。建议采用变更后生产场地生产的至少3批产品与变更前场地生产产品的历史数据进行可比性分析。

##### 2.上市后稳定性方案和稳定性承诺

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。

### 3.稳定性数据

提供稳定性研究数据，应说明样品批号、生产日期、生产地点、批量、内包装材料等信息。

#### 二、成品

##### (一) 剂型及产品组成

列表说明场地变更前后成品剂型和处方组成是否有变化。原则上不应有变化。

##### (二) 生产

###### 1.生产厂

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

变更生产场所	变更前	变更后
生产商的名称		
详细地址		
生产范围		
所生产药品的类型		
GMP 检查状态情况		
所进行的操作类型		
具体变更情况		
电话、传真		

###### 2.批处方

以表格的方式列出既定生产规模产品的批处方组成，列明各成份执行的质量标准。如有过量加入的情况需给予说明。

###### 3.生产工艺和过程控制

工艺流程图：按制备工艺步骤提供完整、直观、简洁的工艺流程图，应涵盖所有的工艺步骤、各物料的加入顺序，并标明关键步骤以及进行中间体检测的环节。

工艺描述：以正常生产批为代表，按工艺流程描述工艺操作（包括包装步骤），明确生产规模、关键生产步骤、关键工艺参数以及中间体的质控指标。重点对辅料和活性成份的配比、混合顺序、过滤器完整性、无菌过滤前的生物负载、灌装体积、生产环境等进行控制。如需

冻干，还要提供相应的工艺控制参数。

#### 4.关键步骤和中间体控制

列出所有关键步骤及其工艺参数控制范围。提供研究结果支持关键步骤确定的合理性以及工艺参数控制范围的合理性。

#### 5.工艺验证和/或评价

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；灌装、冻干工艺验证；无菌工艺验证等。

鼓励采用先进的生产技术和分析技术，并基于工艺数据和产品质量属性的统计趋势分析，证明生产工艺处于持续、动态的验证过程，并且产品质量属性在整个工艺中处于受控范围内。

提供变更前后工艺可比性研究资料。工艺可比性研究主要为场地变更前后验证批次设备、生产工艺规模、工艺步骤和方法、工艺过程控制参数和限度、工艺性能等的比较。技术要求可参考相关技术指导原则。

### （三）辅料控制

以表格的形式汇总比对两个场地所使用的原材料和辅料的等级、涉及的工艺步骤、生产企业、质量标准等。

场地变更后应使用与变更前相同的辅料，即辅料生产厂家、级别、检测方法、质量标准应与原场地相同。在特殊情况下，如有生产厂家的变更，辅料的级别、标准不应降低，并应采用变更后的辅料进行验证。

### （四）质量控制

#### 1.药品标准

原则上，场地变更后的产品质量和药品标准应与场地变更前一致。如果存在检测方法的修订，并且修订后的方法与原方法存在检测灵敏度的差异并导致药品标准的差异，采用修订后方法建立的药品标准应不低于变更前原产品的实际药品标准，以保证产品质量不降低。

如场地变更伴随设备更新及规模调整，场地变更后的产品质量和药品标准不能低于场地变更前的质量和药品标准，并鼓励企业提高产品质量和药品标准。

#### 2.分析方法

原则上，两个生产场地的产品质量分析方法应保持一致，并应进行场地变更后的方法学适应性验证。如果场地变更存在检测方法的修订（如检测试剂盒生产厂的变更），应说明选用修订后方法的合理性，进行全面的修订后检测方法的方法学验证，并进行与原检测方法的相关性研究，证实修订后检测方法与原检测方法的等效性。如修订前后检测结果存在较大差异，应进行相关分析。

#### 3.分析方法验证

提供场地变更后检测体系转移和适用性确认。

#### 4.批分析

提供场地变更后至少连续三批的商业化规模生产样品的批分析结果、批量信息。包括过程控制分析总结信息。

#### 5.杂质分析

若之前未在原液/原料药的“杂质和有关物质”中提供，应提供关于杂质研究的信息。

## 6.药品标准制定依据

如药品标准有变更，应提供标准变更的依据。

### (五) 对照品

说明场地变更后对照品是否有变更，如有，应提供新对照品的来源、制备、检定结果、标定过程、稳定性研究等研究资料及与变更前对照品的可比性研究资料。

### (六) 包装系统

列表说明场地变更前后成品的包装系统的来源、规格、材质和结构组成。如有变更，应提供依据和相容性研究资料。

### (七) 稳定性

#### 1.稳定性总结和结论

##### (1) 变更后产品的稳定性研究

根据稳定性方案开展稳定性研究，包括加速和长期稳定性研究。

##### (2) 稳定性可比性研究

稳定性研究可比主要是指加速和/或强制降解稳定性研究中产品的降解模式、降解途径和降解速率可比。建议采用变更后生产场地生产的至少3批产品与变更前场地生产产品的历史数据进行可比性分析。

#### 2.上市后稳定性方案和稳定性承诺

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。

#### 3.稳定性数据

提供稳定性研究数据，应说明样品批号、生产日期、生产地点、批量、内包装材料等信息。

## 三、附录

### 1.设施和设备

列表提供场地变更前后主要和特殊设备的变化情况，包括生产厂、型号、关键技术参数、操作原理、正常的批量范围、用于的工艺步骤等。

### 2.外源因子安全性评价

提供关于外源因子潜在污染的风险评估信息。

### 3.辅料

## 四、其他文件

### 1.工艺验证报告

提供场地变更后工艺验证报告。

### 2.批生产记录

提供场地变更后连续三批商业化规模生产的批生产记录复印件。

### 3.方法学验证报告

如检验方法有变更，需提供方法学验证报告。

### 4.批检验记录

提供场地变更后商业化规模生产三批样品的批检验记录和检定报告复印件（含相应的图

谱)。

5.制造和检定规程草案

提供符合药典基本格式、内容的制造和检定规程及制检规程修订说明。

6.对照品的相关资料

7.包装系统检验报告

8.图谱

9.其他

五、参考文献

## 附件 3

### 《药品生产场地变更简化注册审批管理规定（征求意见稿）》及 《药品生产场地变更研究技术指导原则（征求意见稿）》 起草说明

为贯彻《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44号）精神，落实“放管服”改革，推进药品上市许可持有人制度的试点，促进新药研发成果转化和生产技术合理流动，鼓励药品生产企业兼并重组，提高竞争力，激发市场活力，国家食品药品监督管理总局组织起草了《药品生产场地变更简化注册审批管理规定》（以下简称《规定》）和《药品生产场地变更研究技术指导原则》（以下简称《指导原则》）。现将有关情况说明如下：

#### 一、起草背景

药品生产场地变更是药品上市后变更的常见情形之一。已上市药品的生产技术转让、委托生产、企业兼并重组、异地搬迁、改建扩建等情形均涉及药品生产场地变更，也是药品生产场地变更发生的原因。长期以来，我国一直未对药品生产场地变更的注册管理提出统一的要求，相关要求散见于药品技术转让等有关文件以及《药品注册管理办法》之中，以致在具体操作层面上，申请条件和要求、审批程序和要求等不尽相同，即便是同一风险级别的生产场地变更，其技术要求也不尽统一。一些规定甚至限制了药品生产技术的合理转移。

为进一步规范药品生产场地变更注册申请的申报、审评、审批，合理简化注册审批程序，指导并规范申请人开展已上市药品的生产场地变更研究，在现有相关规定和指导原则的基础上，结合近几年药品生产场地变更的实际情况以及存在的突出问题，制订本《规定》及《指导原则》。

#### 二、起草过程

《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44号）发布后，为落实简化药品生产企业之间的药品技术转让程序的要求，国家食品药品监督管理总局药品化妆品注册管理司（以下简称药化注册司）进行了认真的研究，在借鉴国际先进管理经验的基础上，提出了以药品生产场地变更为核心的一揽子解决问题的思路。之后，药化注册司成立起草工作小组，组织国家食品药品监督管理总局药品审评中心和食品药品审核查验中心及省局等部门的专家及相关人员召开讨论会，对药品生产场地变更的实际情况及遇到的问题进行讨论，就起草工作进行研讨，于2017年8月形成了《规定》及《指导原则》的征求意见稿。2017年9月，药化注册司征求了国家食品药品监督管理总局法制司、药品化妆品监管司及药品审评中心的意见，并根据反馈意见进行了修改、完善。

#### 三、关键问题说明

##### （一）基于风险的管理思路

药品生产场地变更对药品质量、安全性、有效性可能带来不同程度的影响，从而可能带来一定的风险。药品生产场地的GMP检查历史（接受或未接受GMP检查）、生产场地内所进行的操作、药品的类别（例如原料药中间体、原料药、特殊制剂、中药、生物制品等）等是决定风险程度高低的主要因素。根据药品生产场地变更对药品可能产生的影响程度，即风险程度的高低，生产场地变更分为重大变更、中度变更和微小变更，药品监管部门应当据此制定相应的



管理策略，申请人则据此开展相应的研究。

## （二）根据风险等级分类的简化程序

简化程序，不等于降低技术要求，根据药品生产场地变更的风险等级制定相应的简化程序才是合理的。《规定》设计的简化程序主要体现在以下几个方面：一是不再要求药品技术转让的转出省食品药品监管部门出具审核意见。二是取消了药品生产技术转让双方的控股关系。三是不再区分新药技术转让与生产技术转让，而是统一表述为“药品的生产技术转让”。四是根据药品生产场地变更的不同风险级别采取分级管理的模式，建立分级审评机制。微小变更可以自行实施，由上市许可持有人或药品生产企业在向国家食品药品监督管理局药品审评中心提交的年度报告中予以报告；中度变更在药品上市许可持有人或药品生产企业提交补充申请后，国家食品药品监督管理局药品审评中心在规定期限内未予否定或质疑的，可以实施；重大变更需要经国家食品药品监督管理局药品审评中心审评批准后方可实施。五是合理简化集团内转移品种的审批程序。

## （三）集团内转移品种

对同一集团内药品（除外生物制品）生产场地变更属中度变更的，如生产设备、标准操作规程（SOP）、人员具有的生产操作经验等均保持不变，变更后的药品生产场地符合 GMP 要求，药品上市许可持有人或者药品生产企业在向国家食品药品监督管理局药品审评中心申报补充申请后，即可实施该类变更。这条规定大大缩短了药品上市的周期，同时也倒逼药品上市许可持有人或者药品生产企业重视对生产场地变更开展规范研究。如果事先的研究不到位，那么药品上市许可持有人或者药品生产企业在补充申请获得批准前是不敢提前生产的，那也就享受不到政策的红利。

## （四）政策衔接

本《规定》和《指导原则》适用于申请人自身拥有或药品上市许可持有人制度实施过程中委托生产的生产场地变更、药品技术转让引起的生产场地变更，同时也适用于进口药品的生产场地变更。

《规定》和《指导原则》与现有的《药品技术转让注册管理规定》相衔接，同时也是药品上市许可持有人制度试点的配套政策。在《规定》和《指导原则》印发施行后，《药品技术转让注册管理规定》等有关规定即行废止。对不属于药品上市许可持有人制度实施过程中的药品委托生产的管理仍按国家有关规定执行。

## （五）强调申请人的主体责任

由于药品申请人对药品的研发、生产以及产品的性质等有着较全面和准确的了解，对于药品生产场地变更对药品质量、安全性和有效性的影响有着最清楚的了解。因此，申请人是变更研究和研究结果自我评估的主体。申请人应当自觉对生产场地变更前后的药品质量、稳定性、生物学等方面进行全面的研究验证。

## （六）关于关联变更

药品生产场地变更前后药品处方、生产工艺、生产规模等应当保持一致，不应发生原料药来源、辅料种类、用量和比例，以及生产工艺、工艺参数等影响药品质量的变化。

如有提高药品质量，并有利于控制安全性风险的关联变更，应当按照相关的规定和技术指导原则进行研究，并按《药品注册管理办法》有关规定报补充申请。