

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局（药品监督管理局）：

为贯彻《国务院办公厅关于进一步加强药品安全监管工作的通知》精神，加强药品生产工艺和处方变更的监管，进一步提高药品生产质量，国家局决定开展注射剂类药品生产工艺和处方核查工作。现将《注射剂类药品生产工艺和处方核查工作方案》印发你们，并就有关事项通知如下：

一、注射剂类药品生产工艺和处方核查的重点是大容量注射剂和其他静脉给药注射剂类药品生产工艺和处方。各省局应在 2007 年底前完成大容量注射剂类药品生产工艺和处方核查工作并上报工作情况；2008 年 6 月底前完成并上报其他静脉给药注射剂类药品的核查工作；其他类药品的核查工作，由各省局根据辖区内的实际情况做出安排，核查工作进展及完成情况应及时汇总并上报国家局。

二、各省局应做好注射剂类药品生产工艺和处方核查的宣传工作，加强与药品生产企业的沟通，动员生产企业配合做好注射剂类药品生产工艺和处方的核查工作。

各省局在注射剂类药品生产工艺和处方核查工作中，可参照“部分化学药品注射剂高风险品种及其风险因素”（附件 1）、“部分中药注射剂高风险品种名单”（附件 2）以及“部分有严重不良反应报告的注射剂品种名单”（附件 3），对辖区内药品生产企业所生产的注射剂类药品进行风险评估。根据评估的风险程度，分清轻重缓急，有重点地开展核查工作。药品生产工艺和处方核查工作可与药品再注册工作结合进行。

三、药品生产企业作为药品安全第一责任人，必须对所生产的药品质量负责，必须按照要求如实申报注射剂类药品生产工艺和处方情况。凡隐瞒事实，不如实申报生产工艺和处方，或者改变生产工艺和处方仍不按规定提交药品注册补充申请的，一经发现要坚决查处。

在此次核查工作中，对药品生产企业经过充分的研究和验证而改变药品生产工艺和处方，且产品质量能够得到保证的品种，各省局应要求生产企业按照相关规定提交药品注册补充申请。药品审评部门应当在规定的时限内完成技术审评工作。

四、各省局应高度重视注射剂类药品生产工艺和处方核查工作，充分认识开展核查工作对降低药品安全风险确保人民用药安全的重要意义，充分认识核查工作的紧迫性、复杂性和长期性，要切实加强领导，落实责任，制定切实可行的实施方案，确定牵头部门，按照实事求是的原则做好注射剂类药品生产工艺和处方的核查工作。

国家局将对核查工作进行督查。各省局在开展核查工作中有何问题，请及时与国家局药品安全监管司联系。

- 附件：1. 部分化学药品注射剂高风险品种及其风险因素  
2. 部分中药注射剂高风险品种名单（略）  
3. 部分有严重不良反应报告的注射剂品种名单

4. 注射剂类药品工艺和处方核查工作汇总报表
5. 化学药品注射剂生产工艺处方核查一般要求
6. 中药注射剂生产工艺处方核查一般要求

国家食品药品监督管理局  
二〇〇七年八月十日

## 注射剂类药品生产工艺和处方核查工作方案

为进一步规范注射剂类药品生产秩序，解决药品生产企业不按照注册申报的工艺和处方生产、变更工艺和处方不按规定研究和申报的问题，国家局决定开展注射剂类药品生产工艺和处方核查工作，并制定本工作方案。

### 一、工作目标

通过开展注射剂类药品生产工艺和处方核查工作，进一步规范企业改变工艺和处方的研究和申报行为，排除注射剂类药品质量安全隐患，确保药品生产质量，防止严重质量事故的发生。

药品生产企业必须严格按照注册申报的生产工艺、处方和 GMP 要求组织生产，改变工艺和处方必须按规定进行研究并依法申报。

### 二、组织实施

(一) 国家局统一组织对注射剂类药品生产工艺和处方核查工作，制定技术要求，组织修订国家药品标准，组织对重点高风险品种进行抽验和现场检查。

(二) 各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局（以下简称省局）负责辖区内药品生产企业注射剂类药品品种的工艺和处方核查工作，按照国家局统一部署，组织实施企业申报、按照品种的处理原则分类处理、汇总上报、督促企业整改等工作。

(三) 各省局应当对辖区内注射剂类药品进行全面的质量评价和风险评估，应当依据风险程度评估结果，分轻重缓急，对生产环节存在的问题予以纠正和处理。

#### (四) 工作步骤：

各省局根据本辖区内注射剂类药品生产企业数量，产品品种种类及生产情况，进行全面调查摸底，可按以下方法开展核查工作：

1. 申报登记：省局组织辖区内企业对所生产的注射剂品种进行申报，要求生产企业如实提供每个品种的实际生产工艺和处方、原注册申报的工艺和处方、所执行的质量标准，说明变更理由并提交依据或验证资料。

对企业现在不生产的品种，可暂不进行核查，如企业拟恢复生产，必须提出申请并进行工艺核查。

2. 分类处理：各省局对企业上报的资料进行审查，按照国家局制定的技术要求进行分类，必要时应对申报企业进行现场核查和产品抽样检验。如药品生产企业无法提供原注册申报工艺和处方的，应以审批档案作为核查依据；亦可要求药品生产企业提供现行生产工艺和处方，并提交与通用工艺和处方或者其他企业同品种进行对比的研究资料。

3. 建立档案：各省局应建立药品生产工艺及处方等资料档案，作为日常监管、现场核查及企业变更的依据。
4. 汇总报告：各省局应及时将阶段性开展生产工艺和处方核查工作情况、存在的问题及处理结果进行汇总并上报国家局。

### 三、处理原则

（一）经过核查，企业按原注册申报的工艺和处方生产，能够保证产品质量的，可以继续生产；

（二）企业经充分研究和验证后改变工艺和处方，能够保证产品质量的，必须按要求限时进行申报，视情况可以同意继续生产；

（三）企业未经充分研究和验证，擅自改变工艺和处方，并存在质量隐患的，必须责令其停止生产。

除上述情况外，对工艺不成熟、处方和剂型不合理、质量不稳定品种的生产，也要视情况采取相应处理措施。对工艺、处方与质量标准不相适应的，责令限期建立完善相应内控标准，并申报修订国家药品标准。

### 四、相关要求

开展对注射剂类药品生产工艺和处方核查工作任务重、政策性强、技术难度高，各省局要充分认识到作好该项工作的重要意义，加强领导，充分做好药品生产企业的宣传动员工作，组织制定严密实施方案，明确分工，落实责任，切实完成好工艺核查工作，坚决消除注射剂类药品安全隐患。

## 关于开展注射剂类药品生产工艺和处方核查工作的通知

国食药监办[2007]504号

发布时间：2007-08-10

附件 1:

### 部分化学药品注射剂高风险品种及其风险因素

品种
<b>高风险品种</b>
氨基糖苷类抗生素葡萄糖注射液
胸腺肽氯化钠注射液
骨肽氯化钠注射液 (骨肽、复方骨肽、鹿瓜多肽、骨瓜提取物等注射剂也存在部分同样问题)
注射用牛肺表面活性剂
大蒜素注射液，大蒜素葡萄糖注射液
穿琥宁注射液，穿琥宁氯化钠注射液

炎琥宁注射剂，炎琥宁氯化钠注射液
莜术油注射液，莜术油葡萄糖注射液
利福霉素钠注射液，利福霉素钠氯化钠注射液
利福平注射液
细辛脑注射液，注射用细辛脑
复方甘草酸单铵 S 葡萄糖注射液
亮菌甲素氯化钠注射液，亮菌甲素葡萄糖注射液
<b>较高风险品种</b>
氨基糖苷类抗生素氯化钠注射液
法莫替丁葡萄糖注射液，盐酸多巴胺葡萄糖注射液，环磷腺苷葡萄糖注射液，环磷腺苷葡胺葡萄糖注射液，氨甲苯酸葡萄糖注射液，盐酸精氨酸葡萄糖注射液，盐酸赖氨酸葡萄糖注射液
三磷酸胞苷二钠氯化钠注射液，三磷酸腺苷二钠氯化钠注射液
乌司他丁注射液
<b>一般风险品种</b>
维生素 C 葡萄糖注射液，维生素 C 氯化钠注射液
氨基糖苷类抗生素小水针
注射用呋布西林钠
硫酸特布他林注射剂
乌司他丁粉针

## 关于开展注射剂类药品生产工艺和处方核查工作的通知

国食药监办[2007]504 号

发布时间：2007-08-10

附件 3：

### 部分有严重不良反应报告的注射剂品种名单 (按 2006 年报告数降序排列)

<b>化学药品</b>	24. 胸腺肽注射剂
1. 头孢曲松注射剂	25. 利多卡因注射剂
2. 青霉素注射剂	26. 莜术油注射剂
3. 克林霉素注射剂	27. 阿昔洛韦注射剂
4. 左氧氟沙星注射剂	28. 阿米卡星注射剂
5. 头孢噻肟钠注射剂	29. 庆大霉素注射剂

6. 头孢派酮钠舒巴坦钠注射剂	30. 氟罗沙星注射剂
7. 阿奇霉素注射剂	31. 利巴韦林注射剂
8. 加替沙星注射剂	32. 炎琥宁注射剂
9. 头孢拉定注射剂	33. 复方氨林巴比妥注射剂
10. 头孢哌酮注射剂	34. 奥沙利铂注射剂
11. 头孢唑林钠注射剂	35. 葛根素注射剂
12. 穿琥宁注射剂	36. 甲硝唑注射剂
13. 头孢呋辛注射剂	37. 甲氨喋呤注射剂
14. 多西他赛注射剂	38. 磷霉素注射剂
15. 复方氨基酸注射剂	39. 环丙沙星注射剂
16. 维生素 K1 注射剂	40. 顺铂注射剂
17. 头孢他啶注射剂	41. 美洛西林注射剂
18. 硫普罗宁注射剂	42. 复方氨基比林注射剂
19. 右旋糖酐 40 注射剂	43. 碘普罗胺注射剂
20. 氨苄西林注射剂	44. 甘露醇注射剂
21. 林可霉素注射剂	45. 环磷酰胺注射剂
22. 氧氟沙星注射剂	46. 洛美沙星注射剂
23. 紫杉醇注射剂	47. 细辛脑注射剂

48. 碘海醇注射剂	9. 丹参注射剂
49. 阿洛西林注射剂	10. 血塞通注射剂
50. 阿莫西林注射剂	11. 灯盏细辛注射剂
51. 哌拉西林钠他唑巴坦钠注射剂	12. 复方丹参注射剂
52. 氨苄西林钠舒巴坦钠注射剂	13. 莲必治注射剂
53. 丙泊酚注射剂	14. 灯盏花素注射剂
54. 甲氧氯普胺注射剂	15. 生脉注射剂
55. 骨肽注射剂	16. 舒血宁注射剂
<b>中药</b>	17. 茵栀黄注射剂
1. 双黄连注射剂	18. 苦碟子注射剂
2. 鱼腥草注射剂	19. 红花注射剂
3. 清开灵注射剂	20. 丹参注射剂
4. 刺五加注射剂	21. 丹香冠心注射剂
5. 参麦注射剂	22. 血栓通注射剂
6. 脉络宁注射剂	23. 柴胡注射剂
7. 香丹注射剂	24. 丹红注射剂
8. 黄芪注射剂	25. 痰热清注射剂

# 关于开展注射剂类药品生产工艺和处方核查工作的通知

国食药监办[2007]504号

发布时间：2007-08-10

附件4

\_\_\_\_\_省、自治区、直辖市注射剂类药品工艺和处方核查工作汇总表

序号	企业名称	药品名称	规格	批准文号	风险评估	生产状况	工艺变更			处方变更			现场检查	检验结果	标准情况	处理结果	存在问题
							变更项目	变更理由	研究验证	变更项目	变更理由	研究验证					

注：填表说明另见

(省局加盖公章处)

年 月 日

# 关于开展注射剂类药品生产工艺和处方核查工作的通知

国食药监办[2007]504号

发布时间：2007-08-10

## 填表说明

1. 本表由省局分别于2007年底和2008年6月底汇总当期完成核查品种进行填报。
2. 请使用EXCEL软件填写，行高列宽可调，但项目不可改动。请登录国家局专网（网址：10.64.1.1，“表单下载区”）下载电子表格。
3. “规格”项目可简略填写。
4. “风险评估”项目根据对品种的风险程度评估结果，填写“高风险”、“较高风险”、“一般风险”。
5. “生产状况”项目填写“正常生产”、“停产”、“未生产”。
6. “工艺变更”、“处方变更”项下各项，若自药品注册审批部门注册或者同意变更工艺以来未发生变更的，则空填。
7. “变更项目”简要填写变更的具体项目，如“灭菌工艺”、“提取溶媒”、“辅料用量”等。
8. “研究验证”项目根据企业为变更所进行的研究和验证工作充分与否，填写“充分”或“不充分”、“未进行”。
9. “检验结果”项目，若进行了抽验，根据检验结果填写“符合规定”或“不符合规定”，若未进行抽验则空填。
10. “现场核查”项目，若进行了现场核查，根据核查结果，填写“一致”或“不一致”，若未进行现场核查则空填。
11. “标准情况”项目应根据对工艺处方与质量标准不相适应情况的处理意见，简要填写。无问题则空填。
12. “处理结果”项目根据核查后处理情况，填写“继续生产”、“继续生产，限期申报”、“责令停产”。
13. 纸质表格加盖公章后报送药品安全监管司，生产监督处联系人：崔野宋。电话：010-88331022，1042。
14. 务请同时报送电子表格，发送至电子信箱：[anjs@sda.gov.cn](mailto:anjs@sda.gov.cn)。

附件5：

## 化学药品注射剂生产工艺处方核查一般要求

### 一、概述

依据《药品注册管理办法》及相关规定、《注射剂类药品生产工艺和处方核查工作方案》制定本要求。

化学药品注射剂由于潜在的风险度高，对其批准后的处方工艺的变更应更加重视，需要全面评估变更可能导致的对药品质量、安全性和有效性的影响。

化学药品注射剂上市后的处方工艺变更一般包括但不局限于以下情形：

处方变更：包括变更辅料种类；变更辅料用量；变更辅料来源、型号或级别；变更原料药来源。

工艺变更：包括变更药品生产工艺；变更药品生产设备；变更药品生产过程质量控制方法及限度。

这些变更可能因其影响程度不同，而对药物的安全有效性和质量情况产生不同的影响，因此需要根据变更的实际情况，进行相应的研究工作，以评估对产品质量的影响，从而保证上市产品的质量。

有关内容可参考《化学药品补充申请研究技术指导原则》等技术指导原则。

## 二、处方变更相关研究的一般要求

### （一）辅料种类变更

注射剂中的辅料可分为以下几类：渗透压调节剂、pH 值调节剂、增溶剂、助溶剂、抗氧剂、抑菌剂、乳化剂、助悬剂等。

变更辅料种类包括增加、替换或删除已批处方中的一种或几种辅料。辅料种类的变更对药物质量、安全性和有效性通常会产生较大的影响，需要进行较为全面的研究工作。

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

使用已批准上市的注射用辅料，应提供辅料来源及质量控制的详细资料，包括生产企业、执行的质量标准、检验报告、购买发票、供货协议等，有批准文号的还应提供批准文号或进口注册证。

对于注射剂中有使用依据但尚无符合注射用标准的国产或进口辅料，可对非注射途径辅料进行精制使其符合注射用要求，并制定内控标准；且应提供详细的精制工艺及其选择依据、内控标准的制定依据。必要时还应进行相关的安全性试验研究。

对新开发辅料、首次应用于注射途径辅料，由于存在一定的安全性担忧，应按相关要求同时进行辅料注册，提供相应的试验和/或文献资料，以保证该辅料使用的安全性。

### （二）辅料用量变更

辅料用量的变更包括已批处方中一种或几种辅料的用量增加或减少。如辅料用量增加，应关注用量是否在合理的用量范围。一般可结合已有制剂的人体用量情况进行判断，如超出常用范围，则应评估对产品安全性的影响。如辅料用量减少，应关注其对产品质量特别是产品的有效期等的影响。

辅料用量增加和减少均可能影响药品的质量或安全性，需要进行较为全面的研究工作，证明变更后的产品质量和安全有效性不低于原批准的要求。

### （三）辅料来源、型号或级别变更

辅料来源的变更是指变更辅料的生产商。由于注射剂中所用辅料种类复杂，结构差别和质控差别较大，不同生产商的辅料的生产工艺、设备、质控方法、环境均可能不同，辅料质量可能存在差别，因此应评估因生产商的不同是否导致辅料的型号、结构、纯度等质量的变化。

不同型号、级别的注射剂辅料会有不同的理化性质，与此相对应的可能具有

不同的质量和安全性。

因此，辅料来源、型号或级别的变更仍可能需要进行全面的质量控制、安全性或有效性研究。

#### （四）原料药来源变更

由于不同生产商生产同一原料药的生产工艺、生产环境（温度和湿度）、生产设备、技术人员情况等可能不同，由此均会对原料药的质量产生影响，因此一般需要进行比较全面的质量控制验证工作。

总之，已上市注射剂药品处方变更的具体情形较为复杂，可能涉及到多个变更，也可能存在由一个变更导致的关联变更，需要生产企业深入分析变更的程度，进行相应的研究工作，全面评估处方变更对药品质量的影响，进而评估对产品安全有效性的影响。表 1 列出了已上市注射剂处方变更需要进行的相关研究工作。

## 关于开展注射剂类药品生产工艺和处方核查工作的通知

国食药监办[2007]504 号

发布时间：2007-08-10

表 1. 注射剂处方变更需要进行的相关研究工作

变更情况	研究验证工作
R 变更辅料种类： 增加辅料种类或替换原有辅料 删除原有辅料	1-7, 9-10 1-6, 10
R 辅料用量变更： 增加辅料用量 减少辅料用量	1-6, 8-10 1-6, 10
R 变更辅料来源、型号或级别	1-6, 9-11,
R 变更原料药来源	2-6, 11
研究验证工作	
1. 说明变更具体情况，阐述处方变更的依据，提供新处方的研究过程和确定过程。	
2. 对变更前后产品进行质量对比研究，包括方法的再验证。研究变更后对检测方法的影响，如辅料变更是否会干扰原有检查方法等。重点对杂质、无菌、细菌内毒素/热原、分子量分布等项目的变化情况进行研究。对杂质谱的变化应详细分析，说明杂质种类（包括结构）和数量的变化。	

3. 在方法再验证的基础上，对质量标准的影响进行研究和必要的修订。处方中如增加抗氧化剂、抑菌剂、稳定剂和增溶剂等可能影响产品安全有效性的辅料时，应视具体情况进行定量检查，酌情订入标准；因辅料的干扰、或产生新的杂质，进行方法的修订等。
4. 对 3 批样品按现行质量标准进行检验。
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. 如产生新的杂质，或原有杂质的数量增加，则应考虑对新杂质进行安全性试验验证，或提供相关的文献依据。相关的技术要求可参见《杂质研究的技术指导原则》。
7. 新开发辅料、首次应用于注射途径辅料，应按相关要求同时进行辅料注册，提供相应的试验和/或文献资料，以保证该辅料使用的安全性。
8. 辅料的用量超过常用范围时，因可能存在一定的安全性担忧，应进行相应的毒理研究或提供相关文献资料，证明其用量安全。
9. 进行特殊安全性试验（包括过敏性、溶血性、局部刺激性等）。
10. 对疗效和安全性产生重要影响的，应考虑进行临床试验，以评估并确保变更后产品的安全有效。
11. 详细说明变更前后原料药和辅料的生产工艺过程、质量标准、稳定性等变化情况。对变更前后的原料药和辅料进行全面的质量对比研究，研究所采用的方法需经过验证，重点考察变更后杂质、纯度、以及影响制剂质量的质控指标是否保持一致。

## 关于开展注射剂类药品生产工艺和处方核查工作的通知

国食药监办[2007]504 号

发布时间：2007-08-10

### 三、生产工艺变更相关研究的一般要求

注射剂的生产工艺一般包括：配制（浓配法、稀配法）、溶解、混合、滤过、除热原、灌装、灭菌、冻干等步骤。

已上市注射剂生产工艺发生变更后，需根据生产工艺的变更是否涉及药品生产的关键环节或重要参数，评估变更对产品质量的影响，进而评估对产品安全有效性的影响。

已上市注射剂生产工艺变更一般包括以下三种情况：

（一）变更生产设备

生产设备变更的情况较为复杂。

#### 1. 简单的设备变更

如运送注射剂辅料的非自动或非机械性设备变更为自动或机械性设备，一般认为这种变更对产品质量产生的影响较小，研究验证工作相对比较简单。

#### 2. 复杂的设备变更

如：（1）用不同操作原理的灭菌设备替代原灭菌设备；（2）在原无菌生产线中增加可以接触到无菌中间体溶液的新设备，但生产该设备使用的材料与原生产线设备不一致；（3）从原无菌生产线中删除生产设备；（4）变更无菌生产的洁净区；（5）使用不同容量的设备增加或替代原有冻干设备，但该设备与原冻干设备操作参数不同等。

上述变更对药物质量影响会较大，其中第（1）—（4）项涉及到无菌操作步骤，可能导致无菌保证水平的变化，需要进行相关研究，以保证生产设备的变更不影响产品的无菌质量要求。其他需要进行验证的工作还包括对质量、稳定性、安全性等方面的影响。

### （二）药品生产过程变更

根据生产过程的复杂程度，注射剂的生产过程变更会有不同的情况：

#### 1. 药品生产过程或生产工艺发生了重大变化

如：（1）冻干工艺改为无菌分装工艺；（2）除菌工艺过程的变更，如增加、删除或替代原灭菌步骤；变更灭菌方法，从热压灭菌、蒸汽灭菌中的一种变更为另一种，将无菌生产工艺变更为终端灭菌工艺等；也包括变更无菌生产过程的滤过参数（如流速、压力、时间、或体积，但滤过材料或孔径不变）等。

这些重大变更对药品的杂质水平、质量标准、安全有效性可能会产生显著的影响，如灭菌工艺的变化（如灭菌温度提高，灭菌时间延长）可能产生新杂质进而导致安全性的担忧。因此上市后产品工艺的变更应充分考虑对产品质量的影响，以保证临床使用的安全性。

工艺变更通常还会引起生产设备和工艺控制方法限度的变更，需要进行相关的研究和验证工作。

一般地，灭菌或除菌工艺的变更不能降低产品的无菌保证水平，且应进行系统的灭菌工艺验证工作。

注射剂灭菌工艺的选择应符合以下原则：

（1）大容量注射剂的灭菌应采取终端灭菌工艺，首选过度杀灭法（ $F_0 \geq 12$ ），如产品不能耐受过度杀灭的条件，可考虑采用残存概率法（ $8 \leq F_0 < 12$ ），但均应保证产品灭菌后的 SAL 不大于  $10^{-6}$ 。采用其他  $F_0$  值小于 8 的终端灭菌条件的工艺，原则上不予认可。如产品不能耐受终端灭菌工艺条件，应尽量优化处方工艺，以改善制剂的耐热性。如确实无法耐受，则应考虑选择其他剂型，而非大容量注射剂。

（2）冻干粉针剂一般采用符合相关 GMP 条件的无菌生产工艺，以保证 SAL 不大于  $10^{-3}$ 。无菌原料药直接分装制剂的生产过程应在严格符合相关 GMP 条件的无菌条件下进行，同时需要对直接接触药品的包装材料和容器、制剂设备等采用适当的方法灭菌。

（3）小容量注射剂的灭菌要求原则上与大容量注射剂相同。应首选终端灭菌工艺，相关技术要求同大容量注射剂。如有充分的依据证明不能采用终端灭菌

工艺的品种，且为临床必需品种，可考虑采用无菌生产工艺。对于过滤除菌工艺同时采用了流通蒸汽辅助灭菌的品种，建议修改为终端灭菌工艺，技术要求同大容量注射剂；对确实无法采用终端灭菌工艺的品种，应修改为无菌生产工艺，技术要求同冻干粉针剂。

为保证注射剂灭菌的可靠性，灭菌工艺应进行验证并提供相关的工艺验证资料。部分验证工作可结合生产线验证一并进行。

采用终端灭菌工艺的注射剂的灭菌工艺验证主要包括灭菌前微生物污染水平测定，如灭菌前产品中的污染菌及其耐热性 D 值的测定；热穿透试验；微生物挑战试验，即所用生物指示剂的耐热性及数量应对灭菌工艺构成必要的挑战，生物指示剂的耐热性应大于产品中常见污染菌的耐热性。

采用无菌生产工艺的小容量注射剂和冻干粉针剂的工艺验证包括设备验证、环境监测、培养基灌装验证、除菌过滤系统适应性验证。其中设备验证、环境监测是无菌生产线 GMP 要求的常规内容；培养基灌装验证是对设备、环境以及人员操作的一种系统验证，是判断无菌保证水平的关键手段。常规的工艺验证试验包括培养基模拟灌装验证试验，最少在线灌装三批，每批的批量详见表 2，每瓶产品均应进行无菌检查，判断该试验是否合格的标准见表 2；除菌过滤系统适应性验证试验包括过滤系统相容性测试、过滤前后滤膜完整性测试、滤膜的微生物截留量测试。无菌分装粉针剂的工艺验证主要为培养基灌装验证试验。灌装的批量与合格标准见表 2。对于同时申报无菌分装用原料药的产品，需关注原料药精制、干燥、包装应在百级环境下进行。

## 关于开展注射剂类药品生产工艺和处方核查工作的通知

国食药监办[2007]504 号

发布时间：2007-08-10

表 2. 培养基灌装试验的批量与判断合格的标准

批量（瓶）	3000	4750	6300	7760
允许染菌的数量（瓶）	0	≤1	≤2	≤3

### 2. 其他变化

包括变更注射剂配制方法（浓配法、稀配法）、溶解步骤、混合、冻干参数等，这部分工艺的改变相对于重大的工艺改变，对产品质量影响较小，但也可能对杂质、稳定性、质量标准产生影响，需要仔细分析变更的程度，进行相应的研究。

#### （三）增加生产过程质量控制方法或严格控制限度

这种变更可以更好地控制药品生产和保证药品质量。此类变更中，生产工艺及原有生产过程质量控制方法没有改变，一般认为对药品质量产生的影响较小，研究验证工作相对比较简单。

表 3. 注射剂生产工艺变更需要进行的相关研究工作

变更情况	研究验证工作
R 变更生产设备： 简单的设备变更 复杂的设备变更	1, 5 1—9
R 变更药品生产过程： 重大变化 其他变化	1—9 1, 3—9
R 增加生产过程质量控制方法或 严格控制限度	1, 5
研究验证工作	
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过程控制情况。	
2. 对变更后生产工艺和设备进行验证研究。包括对无菌生产、灭菌工艺的验证研究。	
3. 对变更前后产品进行质量对比研究，包括方法的再验证。如研究变更后对检测方法的影响，重点对杂质、无菌、细菌内毒素/热原、分子量分布等项目的变化情况进行研究；对杂质谱的变化应详细分析，说明杂质种类（包括结构）和数量的变化。	
4. 在方法再验证的基础上，对质量标准的影响进行研究和必要的修订。	
5. 对 3 批样品按质量标准进行检验。	
6. 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。	
7. 如产生新的杂质，或原有杂质的数量增加，则应考虑对新杂质进行安全性试验验证，或提供相关的文献依据，相关的技术要求参见《杂质研究的技术指导原则》。	
8. 必要时，进行特殊安全性试验（过敏、溶血、血管刺激）。	
9. 对疗效和安全性产生重要影响的，应考虑进行临床试验，以	

评估并确保变更后产品的安全有效。

# 关于开展注射剂类药品生产工艺和处方核查工作的通知

国食药监办[2007]504号

发布时间：2007-08-10

## 四、特殊的化学药品注射剂

特殊化学药品注射剂是指制剂因素可能影响药物体内药代动力学行为的制剂，例如脂质体注射液、注射微球等。

此类注射剂由于处方和生产工艺的变更可导致活性成分的形态、粒径大小等的变化，从而影响此类制剂的质量，并引起活性成分的体内吸收、分布和消除的差异，由此影响产品的安全有效性。因此除了参照前述变更应进行的相关研究工作以外，应全面系统分析对产品安全性和有效性的影响，必要时需要进行非临床和临床试验加以验证。

附件 6：

## 中药注射剂生产工艺处方核查一般要求

### 一、概述

依据《药品注册管理办法》及相关规定、《注射剂类药品生产工艺和处方核查工作方案》制定本要求。

本要求针对已获准上市中药注射剂生产工艺环节上的变化，包括变更药品生产设备，变更药品生产工艺，变更制剂处方等。企业应当参照相关技术指导原则，评估其变更对药品安全性、有效性和质量可控性的影响，进行相应的研究，以确保药品的安全性、有效性及质量可控性，并按照规定申报。

由于中药注射剂的潜在风险性较高，应充分重视其生产工艺、制剂处方等的变更对安全性、有效性和质量控制性的影响。中药注射剂生产工艺、制剂处方等的变更，应建立在充分研究、全面评估的基础之上。

为便于把握变更可能对产品质量、安全性、有效性产生的影响，对中药注射剂生产工艺变更划分为两类。类别划分是根据目前药品注册管理对补充申请的有关要求而确立的，目的是为了帮助审查人员有效地开展生产工艺变更申请的审查。

I类变更，是指对药品的物质基础及其质量基本不产生影响的变更。一般可通过对变更前后的药品物质基础及质量的比较分析，来判断变更前后的的一致性。以上研究包括：对工艺变更情况的分析研究、对药质量量的比较研究、制剂安全性的比较研究、对药品稳定性的比较研究，等等。

II类变更，一般分两种情况：第一种情况为简单改变，其变化程度可能较小，对药品的安全性、有效性和质量可控性可能没有重大影响。第二种情况为

重大改变，对药品的安全性、有效性和质量可控性可能有较大影响。由于中药成分的特殊性，此类变更仅通过对药品物质基础及质量等研究难以充分证明对变更对药品的影响，需要通过药理学、药理毒理、临床试验等全面研究考察变更对药品的影响。II类变更的临床试验可参照《中药、天然药物注射剂基本技术要求》进行，简单改变的参照仿制注射剂的要求进行研究，重大改变的参照新药注射剂要求进行研究。

本要求仅从技术角度对中药注射剂的生产工艺、制剂处方等变更应进行的相关研究工作进行了阐述。由于中药注射剂变更的复杂性，需要具体问题具体分析，应根据品种的特点开展研究工作。对于其他情况，可按照本要求的基本原则，进行相应的研究。

本要求中提及的各项研究工作的具体要求可参见相应的技术指导原则。如果企业通过其他科学、合理的研究工作所得到的结果亦能支持工艺变更对药品的安全性、有效性及质量可控性不产生负面影响，也可以接受。

## 二、基本原则

### （一）“必要、科学、合理”原则

中药注射剂生产工艺变更应体现其必要性、科学性、合理性。已上市中药注射剂的工艺具有一定的研究基础，并实现了规模化生产，对其进行变更应以科学、合理的研究为基础，并充分考虑其必要性。变更的提出与研究应基于对拟变更药品的充分了解，并以既往药品注册阶段以及实际生产过程中的研究为基础。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。

工艺变更研究的主体是企业，企业对其药品的研发和生产等应有较全面的认识，对变更的必要性以及变更带来的影响应当清楚，应对变更前后药品的安全性、有效性及质量可控性进行全面的评估，对研究结果进行全面的分析，对变更对药品的影响进行全面评估。

### （二）“安全、有效及质量可控”原则

中药注射剂生产工艺的变更应保证其安全、有效及质量可控性。药品发生变更后，企业需要通过一定的研究工作考察和评估变更对药品安全性、有效性及质量可控性的影响。有时，变更对药品的影响仅通过简单的理化分析研究尚无法准确判定，需通过药理学、药理毒理、临床试验等研究，综合评估变更对药品安全性、有效性及质量可控性的影响。研究工作可根据变更的具体情况和变更的类别、药物的性质及变更对药品影响的程度等综合考虑确定。

## 三、生产设备变更

中药注射剂生产设备的变更主要指直接接触药品的主要生产设备的变更，包括：用于提取、分离纯化、浓缩、干燥、配制、溶解、混合、滤过、除热原、灌装、灭菌、冻干等工序的中药注射剂生产设备的变更。设备的变更可能只涉及上述某一环节设备的变更，也可能涉及上述多种设备的变更。同时涉及多种设备的，应分别进行相应的研究，并按最严格的变更类别要求。总体上，变更生产设备不应影响药品的安全性、有效性和质量可控性产生负面影响。

### （一）总体考虑

生产设备发生变更后，需要全面分析设备变更对药物物质基础、质量及稳定性等方面的变化，以及此种变化对药物有效性、安全性方面的影响。由于中药成

分的复杂性，某些设备的改变可能使药物的物质基础产生较大的改变，并可能对药物的有效性、安全性产生难以预料的影响，应进行充分研究，如应进行设备的比较（规模、设备原理等）、物质基础及质量的比较，必要时，还需进行药理毒理、临床方面的比较。

## （二）I 类变更

### 1. 具体变更情况

此类变更为对药品物质基础及其质量基本不产生影响的设备变更。如变更前后设备原理相同，仅生产规模的变化（不包括无菌灌装或灭菌设备），如不同容量提取罐的改变；将运送物料的非自动或非机械性设备变更为自动或机械性设备；制剂包装设备的变更，等。

### 2. 研究验证工作

2.1 说明变更的原因及具体变更情况，详述变更后完整的生产工艺及过程控制情况。

2.2 对变更后生产工艺和设备进行验证研究，包括对无菌生产、灭菌工艺的验证研究。提供变更所涉及的生产工艺的详细研究资料，提供变更前后设备的生产厂家、设备名称、型号、设备原理、说明书等方面资料。

2.3 对变更前后药品进行全面的质量比较研究，如提供变更前后物质基础是否发生变化的研究资料及相关图谱，考察变更前后制剂质控指标的差异。重点对成分、无菌、细菌内毒素/热原等项目的变化情况进行研究。

2.4 必要时，对质量标准进行研究和必要的修订，提供质量标准研究资料，包括质量比较研究及相关图谱等。

2.5 对变更后 3 批样品的检验报告。

2.6 稳定性研究资料，并与变更前药品稳定性情况进行比较。

2.7 特殊安全性试验资料（过敏、溶血、局部/血管刺激、异常毒性）。

## （三）II 类变更

### 1. 具体变更情况

此类变更分为两种情况：简单改变，如无菌灌装或灭菌设备的改变，等。重大改变，如水蒸气蒸馏设备改为超临界提取设备；多功能提取罐、循环逆流提取灌、微波提取罐之间的改变，等。

### 2. 研究验证工作

此类变更一般需进行全面的研究和验证工作，包括通过药学、生物学等系列研究工作证明变更对药品的质量不会产生负面影响。研究工作除上述 I 类变更的 2.1 — 2.6 外，尚需进行以下研究：

2.7 安全性试验验证资料，包括特殊安全性试验资料（过敏、溶血、局部/血管刺激、异常毒性）。

2.8 主要药效学比较研究资料。

2.9 临床试验研究资料。

# 关于开展注射剂类药品生产工艺和处方核查工作的通知

国食药监办[2007]504 号

发布时间：2007-08-10

#### 四、生产工艺变更

中药注射剂生产工艺的变更包括配制注射剂的原料的生产工艺变更及注射剂的制剂工艺的变更，具体申请可能只涉及某一工艺的变更，也可能涉及多种工艺的变更。此情况下，需考虑各自进行相应的研究工作。

##### （一）总体考虑

生产工艺发生变更后，需要全面分析其变更对药物物质基础、质量及稳定性等方面的变化，以及此种变化对药物有效性、安全性方面的影响。由于中药成分的复杂性，工艺的改变可能对药物的物质基础产生较大的变化，并可能对药物的有效性、安全性产生难以预计的影响，应根据药品特性全面、慎重分析。研究工作宜重点考察变更前后药物物质基础是否一致，对于特殊制剂尚需考虑是否影响其制剂特性，是否影响药物的体内药代动力学行为等。

由于变更前后药品可能不能保持等同或等效，即变更对产质量量、安全性和/或有效性有较大影响，或通过产质量量、稳定性研究难以证明对其产质量量的影响，此类变更属于II类变更，分为两种情况：简单改变，如提取溶媒量的改变；无菌灌装工艺或灭菌工艺的改变，等；重大改变，如工艺路线的改变；提取或纯化溶媒、方法的改变，等。

一般地，灭菌或除菌工艺的变更应符合注射剂灭菌或除菌工艺选择的相关要求，不能降低药品的无菌保证水平，且应进行系统的灭菌工艺验证工作。

##### （二）研究验证工作

2. 1 说明变更的原因及具体变更情况，详述变更后完整的生产工艺及过程控制情况。

2. 2 对变更后生产工艺和设备进行验证研究，包括对无菌生产、灭菌工艺的验证研究。提供变更所涉及的生产工艺的详细研究资料，提供变更前后设备的生产厂家、设备名称、型号、设备原理、说明书等方面资料。

2. 3 对变更前后药品进行全面的比较研究，如提供变更前后物质基础是否发生变化的研究资料及相关图谱，考察变更前后制剂质控指标的差异。研究变更后对检测方法的影响，重点对成分、无菌、细菌内毒素/热原等项目的变化情况研究。

2. 4 必要时，对质量标准进行研究和必要的修订，提供质量标准研究资料，包括质量比较研究及相关图谱等。

2. 5 对变更后3批样品的检验报告。

2. 6 稳定性研究资料，并与变更前药品稳定性情况进行比较。

2. 7 安全性试验验证资料，包括特殊安全性试验资料（过敏、溶血、局部/血管刺激、异常毒性）。

2. 8 主要药效学比较研究资料。

2. 9 临床试验研究资料。

#### 五、制剂处方变更

制剂处方的变更主要为辅料种类及用量的变更，一般包括变更辅料来源、型号或级别，变更辅料用量，变更辅料种类等。处方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，但研究工作宜按照本要求最严格的变更情况进行，可参照《中药、天然药物制剂研究技术指导原则》相关要求。

### （一）总体考虑

中药注射剂制剂处方变更情况复杂，应结合变更的具体情况，变更对药品的影响程度等方面进行相应的研究工作，评估变更对药质量量、安全性及有效性的影响。

一般认为中药注射剂制剂处方的变更，对药物质量、安全性和有效性可能产生较大的影响，故此类变更属于Ⅱ类变更，一般可分为两种情况：简单改变，如辅料用量的变化未超出注射用常用用量范围；辅料来源、型号或级别的变更，其质量控制要求不低于原质量控制要求，等；重大改变，如辅料种类的改变；使用新辅料，等。

#### 1. 辅料种类变更

注射剂中的辅料可分为以下几类：渗透压调节剂、pH 值调节剂、增溶剂、助溶剂、抗氧剂、抑菌剂、乳化剂、助悬剂等。

变更辅料种类包括增加、替换或删除已批处方中的一种或几种辅料。需要强调的是，辅料选用应遵循以下基本原则：

（1）应采用符合注射用要求的辅料。

（2）在可满足需要的前提下，注射剂所用辅料的种类和用量应尽可能少。

使用已批准上市的注射用辅料，应提供辅料来源及质量控制的详细资料，包括生产企业、执行的质量标准、检验报告、购买发票、供货协议等，有批准文号的还应提供批准文号，或进口注册证。

对于注射剂中有使用依据，但尚无符合注射用标准的国产或进口辅料，可对非注射途径辅料进行精制使其符合注射用要求，制定内控标准；并提供详细的精制工艺及其选择依据、内控标准的制定依据。必要时还应进行相关的安全性试验研究。

对新开发辅料、首次应用于注射途径辅料，由于存在一定的安全性担忧，应按相关要求同时进行辅料注册，提供相应的试验和/或文献资料，以保证该辅料使用的安全性。

#### 2. 辅料用量变更

辅料用量的变更包括已批处方中一种或几种辅料的用量增加或减少。如辅料用量增加，应关注用量是否在合理的用量范围。一般可结合已有制剂的人体用量情况进行判断，如超出常用范围，则应评估对药品安全性的影响。如辅料用量减少，应关注其对产质量量，特别是药品的有效期等的影响。

辅料用量增加和减少均可能会影响药品的质量或安全性，需要进行较为全面的研究工作，证明变更后的产质量量和安全有效性不低于原批准的要求。

#### 3. 辅料来源、型号或级别变更

辅料来源的变更是指变更辅料的生产商。由于注射剂中所用辅料种类复杂，结构差别和质控差别较大，不同生产商的辅料的生产工艺、设备、质控方法均可能不同，辅料质量可能存在差别，因此应评估因生产商的不同是否导致辅料的型号、结构、纯度等质量的变化。若辅料来源改变，但辅料的结构、纯度等相同，质量控制不低于原厂家要求，且符合注射用标准的要求，可按Ⅰ类变更

要求。

不同型号、级别的注射剂辅料会有不同的理化性质，与此相对应的可能具有不同的质量和安全性。

因此辅料来源、型号或级别的变更仍可能需要进行全面的质量控制、安全性或有效性研究。

## （二）研究验证工作

I类变更需进行2.1—2.5及2.8中特殊安全性试验研究。II类变更需进行2.1—2.9研究。

2.1 说明变更的原因及具体变更情况，阐述处方变更的依据，提供新处方的研究过程和确定过程。

2.2 对变更前后药品进行全面的质量比较研究，包括方法的再验证。如提供变更前后物质基础是否发生变化的研究资料及相关图谱，考察变更前后制剂质控指标的差异。研究变更后对检测方法的影响，如辅料变更是否会干扰检查方法等。重点对成分、无菌、细菌内毒素/热原等项目的变化情况进行研究。

2.3 必要时，对质量标准进行研究和必要的修订，提供质量标准研究资料，包括质量比较研究及相关图谱等。处方中如增加抗氧化剂、抑菌剂、稳定剂和增溶剂等可能影响药品安全有效性的辅料时，应视具体情况进行定量检查，酌情订入标准；若辅料有干扰应进行方法的修订等。

2.4 变更后3批样品的检验报告，提供相关研究数据及图谱。

2.5 稳定性研究资料，并与变更前药品稳定性情况进行比较。

2.6 新开发辅料、首次应用于注射途径辅料，应按相关要求同时进行辅料注册，提供相应的试验和/或文献资料。

2.7 辅料的用量超过常用范围的，或产生药物成分变化的，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。

2.8 安全性试验验证资料，包括特殊安全性试验资料（过敏、溶血、局部/血管刺激、异常毒性）。

2.9 临床试验研究资料。