

索引号	FGWJ-2011-10341	主题分类	法规文件 / 规范性文件
标题	关于印发已上市中药变更研究技术指导原则（一）的通知		
发布日期	2011-11-16		

关于印发已上市中药变更研究技术指导原则（一）的通知

国食药监注[2011]472号



发布时间：2011-11-16

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局（药品监督管理局）：
为科学规范和指导已上市中药变更研究工作，保证研究质量，国家局组织制定了《已上市中药变更研究技术指导原则（一）》，现予印发，请参照执行。

附件：已上市中药变更研究技术指导原则（一）

国家食品药品监督管理局
二〇一一年十一月十六日

附件：

已上市中药变更研究技术指导原则（一）

目 录

- 一、概述
- 二、基本原则及要求
- 三、变更药品规格或包装规格
- 四、变更药品处方中已有药用要求的辅料
- 五、变更生产工艺
- 六、变更药品有效期或贮藏条件
- 七、变更药品的包装材料和容器
- 八、参考文献
- 九、著者

已上市中药变更研究技术指导原则（一）

一、概述

本指导原则主要用于指导申请人开展已上市中药制剂在生产、质量控制、使用等方面的变更研究。申请人应当根据其变更对药品安全性、有效性和质量可控性的影响，进行相应的技术研究工作，在完成相关工作后，向药品监督管理部门提出补充申请。需要进行临床试验研究的变更申请，其临床试验研究应经过批准后实施。

本指导原则目前主要涉及以下项目：变更药品规格或包装规格、变更药品处方中已有药用要求的辅料、变更生产工艺、变更药品有效期或贮藏条件、变更药品的包装材料和容器、变更药品生产场地等。对于其他变更，应根据其具体情况，按照本指导原则的基本原则进行相应工作。

本指导原则根据变更对药用物质基础或药物吸收、利用的影响程度，将所述及的变更划分为三类：Ⅰ类变更属于微小变更，其变更不会引起药用物质基础的改变，对药物的吸收、利用不会产生明显影响，不会引起安全性、有效性的明显改变；Ⅱ类变更属于中度变更，其变更对药用物质基础或对药物的吸收、利用有影响，但变化不大；Ⅲ类变更属于重大变更，其变更会引起药用物质基础的明显改变，或对药物的吸收、利用可能产生明显影响。类别划分的目的是帮助申请人便于确定变更研究的内容，有效地开展变更研究，进行评估和申报。但在具体研究中，类别界限可能不是很明显，则需根据具体情况及其研究结果确定类别。

由于变更情况的复杂性，申请人作为变更研究的责任主体，需根据本指导原则的基本要求，以及药品注册管理的相关规定，根据产品的特性开展研究验证工作。本指导原则仅从技术评价角度阐述对已上市中药进行变更时应考虑进行的相关研究验证工作。本指导原则中提及的各项研究工作的具体要求可参见相应的指导原则。申请人可根据品种的具体特点和基础研究情况，采用其他适宜的方法，但应对采用的方法及其可靠性进行说明。

由于中药注射剂的特殊性，已上市中药注射剂的变更研究指导原则另行制定。

二、基本原则及要求

（一）“必要、科学、合理”原则

已上市中药变更应体现变更的必要性、科学性、合理性。变更的提出与研究是基于对拟变更药品的了解，是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的。注册阶段及其前期的研究工作越系统、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。因此，变更申请的研究结果应是基于对拟变更产品的了解，并与变更内容相比较而作出的科学合理判断。由于变更研究工作的主体是申请人，申请人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，对变更的原因、程度、必要性应当明确，并对变更前后产品质量、稳定性、生物学性质等方面进行全面的研究，对研究结果进行全面的分析，针对变更对药品安全性、有效性及其质

量可控性的影响进行全面评估，通过提供的研究资料说明变更的必要性、科学性和合理性。

（二）“安全、有效及质量可控”原则

已上市中药变更应保证其安全、有效及质量可控。申请人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，具体研究工作宜根据变更的具体情况确定。

如果质量标准对于药品质量的可控性低，难以评估变更的影响，应开展质量及质量标准研究工作，提高质量标准对药品质量的可控性。

对已上市中药的变更要充分考虑可能带来的风险，任一环节的疏漏或缺失，均可能对药品的安全、有效及质量控制产生不良影响，应加强系统研究和评估。

（三）研究用样品要求

已上市中药变更的研究验证应采用中试以上规模样品。工艺有重大改变等的变更研究应采用生产规模样品。变更前后药品质量比较研究，一般采用变更前3批生产规模样品和变更后3批样品进行。变更后样品稳定性试验，一般采用3批样品进行3～6个月加速实验和长期稳定性考察，并与变更前3批生产规模样品稳定性数据进行比较。

（四）关联变更的要求

变更申请可能只涉及某一种情况的变更，也可能涉及多种情况的变更。如，药品规格的变更可能伴随辅料的变更，或同时伴随药品包装材料的变更等。为了叙述的方便，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，研究工作应按照本指导原则中各项变更研究工作的基本思路综合考虑，并进行相关研究。由于这些变更对药品质量、安全性、有效性影响程度可能不同，故总体上需按照技术要求较高的变更类别进行研究。

（五）含毒性药材制剂的要求

对于处方中含有毒性药材制剂的变更，应关注变更对药品安全性的影响，尤其应关注以下几类制剂变更的安全性，开展相关研究。（1）含大毒（剧毒）药材的制剂；（2）含有现代研究发现有毒性的药材的制剂；（3）含有分类为有毒药材，且为儿科用药、妊娠期和哺乳期妇女用药的制剂；（4）含有孕妇禁用或慎用的药材，且功能主治为妊娠期和哺乳期妇女用药的制剂。大毒药材是指国务院《医疗用毒性药品管理办法》（1988年）公布的28种毒性药材和各版《中国药典》、部颁标准、进口药材标准、地方药材标准中标注为大毒（或剧毒）的药材。有毒药材是指各版《中国药典》、部颁标准、进口药材标准、地方药材标准中标注为有毒的药材。各省(区、市)标准中药材的毒性大小分类不一致的，以毒性高的分类标准为依据。

三、变更药品规格或包装规格

规格是指单位制剂中或单一包装容器中药物的重量、体积或浓度等。一般地，对片剂、胶囊剂、栓剂、丸剂等的规格分别以每片、每粒、每丸的重量表示；而对颗粒剂、软膏剂、糖浆剂等规格以单一包装容器中药物重量或体积表示。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多剂量包装、单剂量包装等包装规格的变更。涉及辅料变更的应参照辅料变更的相关要求进行。

变更规格应有科学、合理、必要的依据，应遵循方便临床用药的原则，其规格需根据药品用法用量合理确定，一般应在其临床使用的用法用量范围内。研究工作需关注变更后药品规格与原规格药品处方、工艺、口服/用量等方面的一致性。

（一）Ⅰ类变更

此类变更不会引起药用物质基础的改变，对药物的吸收、利用不会产生明显影响，主要包括以下情形：只涉及药品包装中最小包装药品装量的改变，如颗粒剂、煎膏剂、糖浆剂、丸剂等包装规格的变更；改变片剂的片重大小，胶囊剂的装量规格等。

研究工作主要依据变更后规格与原规格药品制剂处方、工艺、口服/用量等的一致性情况进行。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性研究。

一般需要提供以下资料：

- 1.变更的原因，说明变更的具体情况、变更的必要性和合理性。
- 2.如有必要，提供变更前质量对比试验研究资料，质量研究工作的试验资料及文献资料，质量标准。
- 3.变更后连续3批样品的检验报告书。
- 4.稳定性研究资料，包括与变更前产品稳定性情况的比较。第一种情形，如不涉及包装材质等的改变，一般可不提供；但如涉及包装容器空间大小等影响药品稳定性的因素，应提供稳定性研究资料。

（二）Ⅲ类变更

此类变更会引起药用物质基础的明显改变，或对药物的吸收、利用可能产生明显影响，对于缓释/控释制剂，应提供药代动力学研究资料，并根据研究情况进行临床研究。此类药品规格变更需要进行较全面的研究工作：

- 1.变更的原因，说明变更的具体情况、变更的必要性和合理性。
- 2.必要时，提供制剂处方研究资料。
- 3.变更前质量对比试验研究资料，质量研究工作的试验资料及文献资料，质量标准。
- 4.变更后连续3批样品的检验报告书。
- 5.稳定性研究资料，包括与变更前产品稳定性情况的比较。
- 6.必要时，提供相关的药理毒理研究资料。
- 7.Ⅱ、Ⅲ期临床试验或生物等效性研究比较资料。

四、变更药品处方中已有药用要求的辅料

变更药品处方中已有药用要求的辅料一般包括变更辅料种类、用量、来源、型号或级别等。

此类变更应结合变更的具体情况，变更对药品的影响程度，制剂的特性等进行相应的研究工作，重点考察以下方面：第一，辅料的性质。变更涉及的辅料是否会影响制剂药物溶出或释放行为，或为影响制剂体内药物吸收速度和程度的关键性辅料。第二，制剂的特性。对于不同特性制剂，辅料变更可能对药品质量、疗效和安全性造成不同的影响。

对于使用新辅料的，应按新辅料相关要求提供研究资料，并按照Ⅲ类变更要求。

（一）Ⅰ类变更

此类变更不会引起药用物质基础的改变，对药物的吸收、利用不会产生明显影响，不会引起安全性、有效性的明显改变。如变更辅料来源、型号或级别；普通制剂增加或减少辅料的用量，或增加或减少对药物的吸收、利用不产生明显影响的辅料；固体制剂增加胃溶型薄膜包衣材料或增加制剂外观抛光材料；删除、增加或变更着色剂、芳香剂、矫味剂的种类；采用增加挥发性成分稳定性的包合材料，如 β -环糊精；或使用同样功能特性的辅料替代另一种辅料，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；起局部作用且用于完整皮肤的外用制剂中对药物的吸收、利用不会产生明显影响的辅料种类或用量改变，如蜂蜡替代石蜡。但特性及功能显著不同的辅料替代，不属于此类范畴。

此类变更一般应符合以下要求：不属于缓控释等特殊制剂；变更的辅料为常用辅料，具有法定标准，符合辅料管理要求，且辅料变更幅度应符合各辅料允许使用范围，应尽量减少辅料用量，筛选最佳辅料用量；变更辅料来源、型号或级别，其质量控制要求不应低于原质量控制要求。

此类变更情况较为复杂，无论何种变更，如果对药物的吸收、利用可能产生明显影响，应按照Ⅱ类或Ⅲ类变更要求。

一般应进行以下研究验证工作或提供相关资料：

- 1.变更的原因，说明变更的具体情况、变更的必要性和合理性。
- 2.变更前后辅料相关情况及其质量标准。
- 3.制剂处方研究资料。
- 4.变更所涉及的生产工艺研究与验证资料。
- 5.变更前后质量对比试验研究资料，质量研究工作的试验资料及文献资料，质量标准。
- 6.变更后连续3批样品的检验报告书。
- 7.稳定性研究资料，包括与变更前产品稳定性情况的比较。

（二）Ⅱ类变更

此类变更对药用物质基础或对药物的吸收、利用有影响，但变化不大，如口服制剂中特性及功能显著不同的辅料替代；增加或减少可能影响药物溶解、释放或吸收、利用的辅料种类；起局部作用且用于完整皮肤的外用制剂中渗透促进剂的种类或用量改变；起局部作用且用于破损或溃烂皮肤、起全身作用的外用制剂中对药物的吸收、利用不会产生明显影响的辅料种类或用量改变等。此类变更，除上述Ⅰ类变更相关工作外，应进行以下研究工作：

- 1.根据需要，提供药理毒理试验资料。外用制剂需要提供制剂非临床安全性研究资料。
- 2.临床试验或生物等效性研究比较资料。其中临床试验研究进行病例数不少于100对的临床试验，用于多个病证的，每一个主要病证病例数不少于60对。

（三）Ⅲ类变更

此类变更对药物的吸收、利用可能产生明显影响，如缓释/控释制剂中缓释材料种类或用量变更；外用制剂中增加或删除对药物吸收利用有明显影响的辅料；起局部作用且用于破损或溃烂皮肤、起全身作用的外用制剂中渗透促进剂种类或用量的改变等。对于缓释/控释制剂，应提供药代动力学研究资料，并根据其结果，进行临床试验研究。这些变更需要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质量不会产生负面影响。除上述Ⅰ类变更相关工作外，一般还应进行以下研究验证工作或提供相关资料：

- 1.相关的药理毒理试验研究资料。外用制剂需要提供制剂非临床安全性研究资料。
- 2.Ⅱ、Ⅲ期临床试验或生物等效性研究比较资料。

五、变更生产工艺

变更生产工艺包括变更生产工艺路线、方法、参数等，及由于变更关键生产设备所引起的以上变更。

生产工艺的变更可能涉及中药生产中前处理、提取、分离纯化、浓缩、干燥或制剂工艺的变更。其变更可能只涉及上述某一环节，也可能涉及多个环节，应注意对相关的变更进行相应研究。

生产工艺发生变更后，应说明具体的变更情况（包括完整的生产工艺及过程控制情况），通过分析产品特性，如处方组成、适应症、临床使用等情况，既往药品注册阶段以及实际生产过程中的研究和积累的数据，全面分析和评估变更对药用物质基础、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，并按照本指导原则中要求较高的变更类别进行相关工作。无菌产品生产工艺变更不应降低产品的无菌保证水平。

生产设备的变更，主要通过设备变更前后的比较，评估设备变更是否导致生产工艺路线、方法或参数等的变更，是否会导致药物物质基础的变化或影响药物的吸收、利用。

由于中药成分的复杂性，以及生产过程中影响因素众多，如影响中药材提取过程的因素较多，各因素之间还存在一定的交互影响(这种影响一定条件下还很大)，使得变更对药物的影响难以通过分析阐明，难以判断其相关研究工作应按哪类变更进行，从保证药物稳定均一、安全有效出发，在变更提取溶剂用量等工艺参数时，一般应按照Ⅲ类变更进行研究。若提供充分的研究数据证明其变化不大，可按Ⅱ类变更进行。

（一）Ⅰ类变更

此类变更不会引起药用物质基础的改变，对药物的吸收、利用不会产生明显影响，不会引起安全性、有效性的明显改变。如变更不含挥发性成分、热敏性成分药物的粉碎工艺（其粉碎粒度基本相同）、浓缩干燥工艺或制粒工艺（缩短受热时间或降低受热温度）等，但变更为特殊的浓缩干燥方法，如微波干燥等方法，不属于此类变更。

此类变更一般需进行以下研究验证工作或提供相关资料：

- 1.变更的原因，说明变更的具体情况、变更的必要性和合理性。
- 2.变更所涉及的生产工艺研究与验证资料，包括变更所涉及的生产工序质量控制指标的比较研究资料；拟变更工艺样品（3批）与原生产工艺样品（10批）质量标准中质量控制指标的比较研究，以及其他指标成分含量等的比较研究资料。
- 3.涉及质量标准改变的，提供变更前后质量标准及其相关研究资料。
- 4.变更后连续3批样品的检验报告书。
- 5.稳定性研究资料，包括与变更前产品稳定性情况的比较。

（二）Ⅱ类变更

此类变更对其药用物质基础或对药物的吸收、利用有影响，但变化不大，包括工艺过程中一些工艺参数及工艺方法的改变，如变更含挥发性成分、热敏性成分药物的涉及受热温度、受热时间的工艺操作，应进行对比研究，如药用物质变化不大，属于Ⅱ类变更。

此类变更可根据变更的具体情况，按照如上所述的基本思路和方法，对变更前后产品进行比较研究，一般应进行以下研究验证工作或提供相关资料：

- 1.变更的原因，说明变更的具体情况、变更的必要性和合理性。
- 2.变更所涉及的生产工艺研究与验证资料。
- 3.变更前后质量对比试验研究资料，质量研究工作的试验资料及文献资料，质量标准。
- 4.变更后连续3批样品的检验报告书。
- 5.稳定性研究资料，包括与变更前产品稳定性情况的比较。
- 6.临床试验或生物等效性研究比较资料。其中临床试验研究进行病例数不少于100对的临床试验，用于多个病证的，每一个主要病证病例数不少于60对。

（三）Ⅲ类变更

此类变更会引起药用物质基础的明显改变，或对药物的吸收、利用可能产生明显影响，如工艺路线改变，包括药材合并提取与分开提取的改变、提取溶媒种类的改变；工艺方法改变，包括纯化方法由醇沉改为澄清剂处理，减压干燥改为微波干燥等特殊干燥方法，对药物吸收利用有明显影响的成型工艺方法改变等；工艺参数改变，包括醇沉工艺中醇沉含醇量的改变，提取次数的改变等。

此类变更一般需进行全面的研究和验证工作，研究工作可按照本要求总体考虑中阐述的基本思路和方法进行，除上述Ⅱ类变更相关工作外，尚需根据需要进行相关的药理毒理试验研究，及Ⅱ、Ⅲ期临床试验或生物等效性研究。

六、变更药品有效期或贮藏条件

变更药品有效期或贮藏条件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。

申报的药品有效期应不超过所进行的长期稳定性试验考察时间。

变更药品有效期或贮藏条件一般属于Ⅰ类变更。如果稳定性试验方案与原产品上市注册时不一致，质量控制项目和实验方法发生改变，或者生产工艺或制剂处方发生变更等，需根据变更情况进行相应的研究工作。

（一）延长药品有效期或放宽贮藏条件

这种变更是指产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、贮藏条件等药学方面情况没有发生任何变化，且稳定性试验是按照产品上市注册时批准的稳定性试验方案进行的。对于因产品生产工艺或处方发生变更而延长药品有效期不属于此类变更的范围；对于因质量标准中质量控制项目或方法发生变更，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。

（二）缩短药品有效期或严格产品贮藏条件

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

此类变更主要依据稳定性考察结果，一般需进行以下研究验证工作或提供相关资料：

- 1.变更的原因，说明变更的具体情况、变更的必要性和合理性。
- 2.稳定性研究资料，包括与变更前条件的稳定性情况的比较。

七、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。此类变更一般属于Ⅰ类变更。

变更药品的包装材料和容器应对保证药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。

变更药品的包装材料和容器对药品的质量、安全性及有效性的影响一般与下述因素有关，即药品的给药途径，药品包装容器系统的特性，以及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。

研究工作需根据药品包装材料的适用范围、包装容器系统的特性、剂型的特点、药品的给药途径等综合进行。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。对于以下（一）～（四）类情形，如果符合其前提条件的限制（如半固体和液体制剂中不得含有有机溶剂等），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（五）类情形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。

（一）变更非无菌包装容器或包装材料的生产厂或供应商、变更非无菌固体制剂/原料药包装容器的大小或形状

变更非无菌包装容器或包装材料的生产厂或供应商、变更非无菌固体制剂/原料药包装容器的大小或形状，其前提条件是包装材料的类型和质量标准未发生改变或更严格。

此类变更需要说明变更原因，变更的具体情况，说明变更的必要性和合理性。

（二）变更直接接触药品的包装材料和容器

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和稳定性，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）。

此类变更需要根据变更的具体情况，进行相应的研究验证工作，需重点关注变更后包装材料与变更前包装材料相比，是否具有一致或更好的防水/氧气渗透能力，或者具有较好的避光功能。

（三）变更非无菌液体或半固体制剂包装容器的大小或形状

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。

以上三类情形，一般应进行以下研究验证工作或提供相关资料：

- 1.变更的原因，说明变更的具体情况、变更的必要性和合理性。
- 2.变更前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。变更前后包装材料相关特性的对比数据，如在水蒸气的渗透能力、包装容器情况等。
- 3.变更后连续3批样品的检验报告书。
- 4.稳定性研究资料，包括与原包装药品稳定性情况的比较。

（四）变更固体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。

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。

此类变更需说明变更的原因、变更的具体情况，说明变更的必要性和合理性。说明所用干燥剂的组成。说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。在包装标签中明确注明产品使用了干燥剂。

（五）对药品可能产生较显著影响的变更

- 1.除（二）中提及的直接接触药品的包装材料改变。
- 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：从其他包装系统变更为预填充系统；从单剂量包装变更为多剂量包装；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。

对药品可能产生较显著影响的变更需进行较系统的研究验证工作：

- 1.变更的原因，说明变更的具体情况、变更的必要性和合理性。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。
- 2.变更前后包装材料的质量标准，以及该容器或材料在已上市的同给药途径、同剂型产品中的使用情况。
- 3.变更后连续3批样品的检验报告书。
- 4.稳定性研究资料，包括与原包装药品稳定性情况的比较。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，如包材中是否有成分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。

八、参考文献

- 1.《中药注册管理补充规定》，国食药监注〔2008〕3号
- 2.《关于印发中药工艺相关问题的处理原则等5个药品审评技术标准的通知》，国食药监注〔2008〕287号
- 3.《已上市化学药品变更研究的技术指导原则（一）》，国食药监注〔2008〕242号

九、著者

《已上市中药变更研究技术指导原则》课题研究组

本站由国家药品监督管理局主办 版权所有：国家药品监督管理局

Copyright © NMPA All Rights Reserved

网站标识码bm35000001 备案序号:京ICP备13027807号 京公网安备11010202008311号

地址：北京市西城区展览路北露园1号 | 邮编：100037 | [联系我们](#)



已上市中药变更研究技术指导原则（一）

二〇一一年十一月

已上市中药变更研究技术指导原则（一）

目 录

- 一、概述
- 二、基本原则及要求
- 三、变更药品规格或包装规格
- 四、变更药品处方中已有药用要求的辅料
- 五、变更生产工艺
- 六、变更药品有效期或贮藏条件
- 七、变更药品的包装材料和容器
- 八、参考文献
- 九、著者

已上市中药变更研究技术指导原则（一）

一、概述

本指导原则主要用于指导申请人开展已上市中药制剂在生产、质量控制、使用等方面的变更研究。申请人应当根据其变更对药品安全性、有效性和质量可控性的影响，进行相应的技术研究工作，在完成相关工作后，向药品监督管理部门提出补充申请。需要进行临床试验研究的变更申请，其临床试验研究应经过批准后实施。

本指导原则目前主要涉及以下项目：变更药品规格或包装规格、变更药品处方中已有药用要求的辅料、变更生产工艺、变更药品有效期或贮藏条件、变更药品的包装材料和容器、变更药品生产场地等。对于其他变更，应根据其具体情况，按照本指导原则的基本原则进行相应工作。

本指导原则根据变更对药用物质基础或药物吸收、利用的影响程度，将所述的变更划分为三类：I类变更属于微小变更，其变更不会引起药用物质基础的改变，对药物的吸收、利用不会产生明显影响，不会引起安全性、有效性的明显

改变；II类变更属于中度变更，其变更对药用物质基础或对药物的吸收、利用有影响，但变化不大；III类变更属于重大变更，其变更会引起药用物质基础的明显改变，或对药物的吸收、利用可能产生明显影响。类别划分的目的是帮助申请人便于确定变更研究的内容，有效地开展变更研究，进行评估和申报。但在具体研究中，类别界限可能不是很明显，则需根据具体情况及其研究结果确定类别。

由于变更情况的复杂性，申请人作为变更研究的责任主体，需根据本指导原则的基本要求，以及药品注册管理的相关规定，根据产品的特性开展研究验证工作。本指导原则仅从技术评价角度阐述对已上市中药进行变更时应考虑进行的相关研究验证工作。本指导原则中提及的各项研究工作的具体要求可参见相应的指导原则。申请人可根据品种的具体特点和基础研究情况，采用其他适宜的方法，但应对采用的方法及其可靠性进行说明。

由于中药注射剂的特殊性，已上市中药注射剂的变更研究指导原则另行制定。

二、基本原则及要求

（一）“必要、科学、合理”原则

已上市中药变更应体现变更的必要性、科学性、合理性。变更的提出与研究是基于对拟变更药品的了解，是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的。注册阶段及其前期的研究工作越系统、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。因此，变更申请的研究结果应是基于对拟变更产品的了解，并与变更内容相比较而作出的科学合理判断。由于变更研究工作的主体是申请人，申请人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，对变更的原因、程度、必要性应当明确，并对变更前后产品质量、稳定性、生物学性质等方面进行全面的研究，对研究结果进行全面的分析，针对变更对药品安全性、有效性及其质量可控性的影响进行全面评估，通过提供的研究资料说明变更的必要性、科学性和合理性。

（二）“安全、有效及质量可控”原则

已上市中药变更应保证其安全、有效及质量可控。申请人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，具体研究工作宜根据变更的具体情况确定。

如果质量标准对于药品质量的可控性低，难以评估变更的影响，应开展质量

及质量标准研究工作，提高质量标准对药品质量的可控性。

对已上市中药的变更要充分考虑可能带来的风险，任一环节的疏漏或缺失，均可能对药品的安全、有效及质量控制产生不良影响，应加强系统研究和评估。

（三）研究用样品要求

已上市中药变更的研究验证应采用中试以上规模样品。工艺有重大改变等的变更研究应采用生产规模样品。变更前后药品质量比较研究，一般采用变更前 3 批生产规模样品和变更后 3 批样品进行。变更后样品稳定性试验，一般采用 3 批样品进行 3~6 个月加速实验和长期稳定性考察，并与变更前 3 批生产规模样品稳定性数据进行比较。

（四）关联变更的要求

变更申请可能只涉及某一种情况的变更，也可能涉及多种情况的变更。如，药品规格的变更可能伴随辅料的变更，或同时伴随药品包装材料的变更等。为了叙述的方便，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，研究工作应按照本指导原则中各项变更研究工作的基本思路综合考虑，并进行相关研究。由于这些变更对药品质量、安全性、有效性影响程度可能不同，故总体上需按照技术要求较高的变更类别进行研究。

（五）含毒性药材制剂的要求

对于处方中含有毒性药材制剂的变更，应关注变更对药品安全性的影响，尤其应关注以下几类制剂变更的安全性，开展相关研究。（1）含大毒（剧毒）药材的制剂；（2）含有现代研究发现严重毒性的药材的制剂；（3）含有分类为有毒药材，且为儿科用药、妊娠期和哺乳期妇女用药的制剂；（4）含有孕妇禁用或慎用的药材，且功能主治为妊娠期和哺乳期妇女用药的制剂。大毒药材是指国务院《医疗用毒性药品管理办法》（1988 年）公布的 28 种毒性药材和各版《中国药典》、部颁标准、进口药材标准、地方药材标准中标注为大毒（或剧毒）的药材。有毒药材是指各版《中国药典》、部颁标准、进口药材标准、地方药材标准中标注为有毒的药材。各省(区、市)标准中药材的毒性大小分类不一致的，以毒性高的分类标准为依据。

三、变更药品规格或包装规格

规格是指单位制剂中或单一包装容器中药物的重量、体积或浓度等。一般地，

对片剂、胶囊剂、栓剂、丸剂等的规格分别以每片、每粒、每丸的重量表示；而对颗粒剂、软膏剂、糖浆剂等的规格以单一包装容器中药物重量或体积表示。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多剂量包装、单剂量包装等包装规格的变更。涉及辅料变更的应参照辅料变更的相关要求进行。

变更规格应有科学、合理、必要的依据，应遵循方便临床用药的原则，其规格需根据药品用法用量合理确定，一般应在其临床使用的用法用量范围内。研究工作需关注变更后药品规格与原规格药品处方、工艺、日服/用药量等方面的一致性。

（一）I 类变更

此类变更不会引起药用物质基础的改变，对药物的吸收、利用不会产生明显影响，主要包括以下情形：只涉及药品包装中最小包装药品装量的改变，如颗粒剂、煎膏剂、糖浆剂、丸剂等包装规格的变更；改变片剂的片重大小，胶囊剂的装量规格等。

研究工作主要依据变更后规格与原规格药品制剂处方、工艺、日服/用药量等的一致性情况进行。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性研究。

一般需要提供以下资料：

- 1.变更的原因，说明变更的具体情况、变更的必要性和合理性。
- 2.如有必要，提供变更前后质量对比试验研究资料，质量研究工作的试验资料及文献资料，质量标准。
- 3.变更后连续 3 批样品的检验报告书。
- 4.稳定性研究资料，包括与变更前产品稳定性情况的比较。第一种情形，如不涉及包装材质等的改变，一般可不提供；但如涉及包装容器空间大小等影响药品稳定性的因素，应提供稳定性研究资料。

（二）III类变更

此类变更会引起药用物质基础的明显改变，或对药物的吸收、利用可能产生明显影响，对于缓释/控释制剂，应提供药代动力学研究资料，并根据研究情况进行临床试验研究。此类药品规格变更需要进行较全面的研究工作：

- 1.变更的原因，说明变更的具体情况、变更的必要性和合理性。

2.必要时，提供制剂处方研究资料。

3.变更前后质量对比试验研究资料，质量研究工作的试验资料及文献资料，质量标准。

4.变更后连续 3 批样品的检验报告书。

5.稳定性研究资料，包括与变更前产品稳定性情况的比较。

6.必要时，提供相关的药理毒理研究资料。

7.Ⅱ、Ⅲ期临床试验或生物等效性研究比较资料。

四、变更药品处方中已有药用要求的辅料

变更药品处方中已有药用要求的辅料一般包括变更辅料种类、用量、来源、型号或级别等。

此类变更应结合变更的具体情况，变更对药品的影响程度，制剂的特性等进行相应的研究工作，重点考察以下方面：第一，辅料的性质。变更涉及的辅料是否会影响制剂药物溶出或释放行为，或为影响制剂体内药物吸收速度和程度的关键性辅料。第二，制剂的特性。对于不同特性制剂，辅料变更可能对药品质量、疗效和安全性造成不同的影响。

对于使用新辅料的，应按新辅料相关要求提供研究资料，并按照Ⅲ类变更要求。

（一）Ⅰ类变更

此类变更不会引起药用物质基础的改变，对药物的吸收、利用不会产生明显影响，不会引起安全性、有效性的明显改变。如变更辅料来源、型号或级别；普通制剂增加或减少辅料的用量，或增加或减少对药物的吸收、利用不产生明显影响的辅料；固体制剂增加胃溶型薄膜包衣材料或增加制剂外观抛光材料；删除、增加或变更着色剂、芳香剂、矫味剂的种类；采用增加挥发性成分稳定性的包合材料，如 β -环糊精；或使用同样功能特性的辅料替代另一种辅料，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；起局部作用且用于完整皮肤的外用制剂中对药物的吸收、利用不会产生明显影响的辅料种类或用量改变，如蜂蜡替代石蜡。但特性及功能显著不同的辅料替代，不属于此类范畴。

此类变更一般应符合以下要求：不属于缓控释等特殊制剂；变更的辅料为常

用辅料，具有法定标准，符合辅料管理要求，且辅料变更幅度应符合各辅料允许使用范围，应尽量减少辅料用量，筛选最佳辅料用量；变更辅料来源、型号或级别，其质量控制要求不应低于原质量控制要求。

此类变更情况较为复杂，无论何种变更，如果对药物的吸收、利用可能产生明显影响，应按照Ⅱ类或Ⅲ类变更要求。

一般应进行以下研究验证工作或提供相关资料：

- 1.变更的原因，说明变更的具体情况、变更的必要性和合理性。
- 2.变更前后辅料相关情况及其质量标准。
- 3.制剂处方研究资料。
- 4.变更所涉及的生产工艺研究与验证资料。
- 5.变更前后质量对比试验研究资料，质量研究工作的试验资料及文献资料，质量标准。
- 6.变更后连续 3 批样品的检验报告书。
- 7.稳定性研究资料，包括与变更前产品稳定性情况的比较。

（二）Ⅱ类变更

此类变更对药用物质基础或对药物的吸收、利用有影响，但变化不大，如口服制剂中特性及功能显著不同的辅料替代；增加或减少可能影响药物溶解、释放或吸收、利用的辅料种类；起局部作用且用于完整皮肤的外用制剂中渗透促进剂种类或用量改变；起局部作用且用于破损或溃烂皮肤、起全身作用的外用制剂中对药物的吸收、利用不会产生明显影响的辅料种类或用量改变等。此类变更，除上述Ⅰ类变更相关工作外，应进行以下研究工作：

- 1.根据需要，提供药理毒理试验资料。外用制剂需要提供制剂非临床安全性研究资料。
- 2.临床试验或生物等效性研究比较资料。其中临床试验研究进行病例数不少于 100 对的临床试验，用于多个病证的，每一个主要病证病例数不少于 60 对。

（三）Ⅲ类变更

此类变更对药物的吸收、利用可能产生明显影响，如缓释/控释制剂中缓释材料种类或用量变更；外用制剂中增加或删除对药物吸收利用有明显影响的辅料；起局部作用且用于破损或溃烂皮肤、起全身作用的外用制剂中渗透促进剂种类或

用量的改变等。对于缓释/控释制剂，应提供药代动力学研究资料，并根据其结果，进行临床试验研究。这些变更需要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质量不会产生负面影响。除上述 I 类变更相关工作外，一般还应进行以下研究验证工作或提供相关资料：

1.相关的药理毒理试验研究资料。外用制剂需要提供制剂非临床安全性研究资料。

2. II、III 期临床试验或生物等效性研究比较资料。

五、变更生产工艺

变更生产工艺包括变更生产工艺路线、方法、参数等，及由于变更关键生产设备所引起的以上变更。

生产工艺的变更可能涉及中药生产中前处理、提取、分离纯化、浓缩、干燥或制剂工艺的变更。其变更可能只涉及上述某一环节，也可能涉及多个环节，应注意对相关的变更进行相应研究。

生产工艺发生变更后，应说明具体的变更情况（包括完整的生产工艺及过程控制情况），通过分析产品特性，如处方组成、适应症、临床使用等情况，既往药品注册阶段以及实际生产过程中的研究和积累的数据，全面分析和评估变更对药用物质基础、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，并按照本指导原则中要求较高的变更类别进行相关工作。无菌产品生产工艺变更不应降低产品的无菌保证水平。

生产设备的变更，主要通过设备变更前后的比较，评估设备变更是否导致生产工艺路线、方法或参数等的变更，是否会导致药物物质基础的变化或影响药物的吸收、利用。

由于中药成分的复杂性，以及生产过程中影响因素众多，如影响中药材提取过程的因素较多，各因素之间还存在一定的交互影响(这种影响一定条件下还很大)，使得变更对药物的影响难以通过分析阐明，难以判断其相关研究工作应按哪类变更进行，从保证药物稳定均一、安全有效出发，在变更提取溶剂用量等工艺参数时，一般应按照 III 类变更进行研究。若提供充分的研究数据证明其变化不大，可按 II 类变更进行。

（一）I 类变更

此类变更不会引起药用物质基础的改变，对药物的吸收、利用不会产生明显影响，不会引起安全性、有效性的明显改变。如变更不含挥发性成分、热敏性成分药物的粉碎工艺（其粉碎粒度基本相同）、浓缩干燥工艺或制粒工艺（缩短受热时间或降低受热温度）等，但变更为特殊的浓缩干燥方法，如微波干燥等方法，不属于此类变更。

此类变更一般需进行以下研究验证工作或提供相关资料：

- 1.变更的原因，说明变更的具体情况、变更的必要性和合理性。
- 2.变更所涉及的生产工艺研究与验证资料，包括变更所涉及的生产工序质量控制指标的比较研究资料；拟变更工艺样品（3批）与原生产工艺样品（10批）质量标准中质量控制指标的比较研究，以及其他指标成分含量等的比较研究资料。
- 3.涉及质量标准改变的，提供变更前后质量标准及其相关研究资料。
- 4.变更后连续3批样品的检验报告书。
- 5.稳定性研究资料，包括与变更前产品稳定性情况的比较。

（二）II类变更

此类变更对其药用物质基础或对药物的吸收、利用有影响，但变化不大，包括工艺过程中一些工艺参数及工艺方法的改变，如变更含挥发性成分、热敏性成分药物的涉及受热温度、受热时间的工艺操作，应进行对比研究，如药用物质变化不大，属于II类变更。

此类变更可根据变更的具体情况，按照如上所述的基本思路和方法，对变更前后产品进行比较研究，一般应进行以下研究验证工作或提供相关资料：

- 1.变更的原因，说明变更的具体情况、变更的必要性和合理性。
- 2.变更所涉及的生产工艺研究与验证资料。
- 3.变更前后质量对比试验研究资料，质量研究工作的试验资料及文献资料，质量标准。
- 4.变更后连续3批样品的检验报告书。
- 5.稳定性研究资料，包括与变更前产品稳定性情况的比较。
- 6.临床试验或生物等效性研究比较资料。其中临床试验研究进行病例数不少于100对的临床试验，用于多个病证的，每一个主要病证病例数不少于60对。

（三）III类变更

此类变更会引起药用物质基础的明显改变，或对药物的吸收、利用可能产生明显影响，如工艺路线改变，包括药材合并提取与分开提取的改变、提取溶媒种类的改变；工艺方法改变，包括纯化方法由醇沉改为澄清剂处理，减压干燥改为微波干燥等特殊干燥方法，对药物吸收利用有明显影响的成型工艺方法改变等；工艺参数改变，包括醇沉工艺中醇沉含醇量的改变，提取次数的改变等。

此类变更一般需进行全面的研究和验证工作，研究工作可按照本要求总体考虑中阐述的基本思路和方法进行，除上述Ⅱ类变更相关工作外，尚需根据需要进行相关的药理毒理试验研究，及Ⅱ、Ⅲ期临床试验或生物等效性研究。

六、变更药品有效期或贮藏条件

变更药品有效期或贮藏条件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。

申报的药品有效期应不超过所进行的长期稳定性试验考察时间。

变更药品有效期或贮藏条件一般属于Ⅰ类变更。如果稳定性试验方案与原产品上市注册时不一致，质量控制项目和实验方法发生改变，或者生产工艺或制剂处方发生变更等，需根据变更情况进行相应的研究工作。

（一）延长药品有效期或放宽贮藏条件

这种变更是指产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、贮藏条件等药学方面情况没有发生任何变化，且稳定性试验是按照产品上市注册时批准的稳定性试验方案进行的。对于因产品生产工艺或处方发生变更而延长药品有效期不属于此类变更的范围；对于因质量标准中质量控制项目或方法发生变更，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。

（二）缩短药品有效期或严格产品贮藏条件

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

此类变更主要依据稳定性考察结果，一般需进行以下研究验证工作或提供相

关资料：

- 1.变更的原因，说明变更的具体情况、变更的必要性和合理性。
- 2.稳定性研究资料，包括与变更前条件的稳定性情况的比较。

七、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。此类变更一般属于 I 类变更。

变更药品的包装材料和容器应能对保证药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。

变更药品的包装材料和容器对药品的质量、安全性及有效性的影响一般与下述因素有关，即药品的给药途径，药品包装容器系统的特性，以及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。

研究工作需根据药品包装材料的适用范围、包装容器系统的特性、剂型的特点、药品的给药途径等综合进行。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。对于以下（一）～（四）类情形，如果符合其前提条件的限制（如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（五）类情形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。

（一）变更非无菌包装容器或包装材料的生产厂或供应商、变更非无菌固体制剂/原料药包装容器的大小或形状

变更非无菌包装容器或包装材料的生产厂或供应商、变更非无菌固体制剂/原料药包装容器的大小或形状，其前提条件是包装材料的类型和质量标准未发生改变或更严格。

此类变更需要说明变更原因，变更的具体情况，说明变更的必要性和合理性。

（二）变更直接接触药品的包装材料和容器

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和稳定性，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）。

此类变更需要根据变更的具体情况，进行相应的研究验证工作，需重点关注变更后包装材料与变更前包装材料相比，是否具有一致或更好的防水/氧气渗透能力，或者具有较好的避光功能。

（三）变更非无菌液体或半固体制剂包装容器的大小或形状

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。

以上三类情形，一般应进行以下研究验证工作或提供相关资料：

1.变更的原因，说明变更的具体情况、变更的必要性和合理性。

2.变更前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。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、包装容器情况等。

3.变更后连续3批样品的检验报告书。

4.稳定性研究资料，包括与原包装药品稳定性情况的比较。

（四）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。

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。

此类变更需说明变更的原因、变更的具体情况,说明变更的必要性、合理性。说明所用干燥剂的组成。说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。在包装标签中明确注明产品使用了干燥剂。

(五) 对药品可能产生较显著影响的变更

1.除(二)中提及的直接接触药品的包装材料改变。

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:从其他包装系统变更为预填充系统;从单剂量包装变更为多剂量包装;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。

对药品可能产生较显著影响的变更需进行较系统的研究验证工作:

1.变更的原因,说明变更的具体情况、变更的必要性和合理性。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。

2.变更前后包装材料的质量标准,以及该容器或材料在已上市的同给药途径、同剂型产品中的使用情况。

3.变更后连续3批样品的检验报告书。

4.稳定性研究资料,包括与原包装药品稳定性情况的比较。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、容器之间是否存在相互作用,如包材中是否有成分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。

八、参考文献

1.《中药注册管理补充规定》,国食药监注〔2008〕3号

2.《关于印发中药工艺相关问题的处理原则等5个药品审评技术标准的通知》,

国食药监注〔2008〕287号

3.《已上市化学药品变更研究的技术指导原则（一）》，国食药监注〔2008〕242号

九、著者

《已上市中药变更研究技术指导原则》课题调研组