

# 已上市化药药品补充申请药学自评估报告（制剂）

## 一、品种概述

### 1.1 同品种上市背景信息

简述同品种国内外上市情况、国家标准和国内外药典收载情况，以及已上市产品的剂型、规格、适应症及用法用量（最大日剂量）。

若使用参比制剂，需说明参比制剂来源，并引用参比制剂目录中的表格。

### 1.2 申报品种获准上市的信息

简述本品批准文号、批准时间、现行执行标准、有效期、规格/包装规格，是否通过或视同通过一致性评价（纳入上市药品目录集），以及历次变更获得批准或备案和最近一次再注册的批准信息等内容。历次变更批准信息较多，可列表提供。境外已上市药品发生变更，应提交其境外上市国家或者地区药品管理机构出具的允许药品变更证明文件、公证认证文书及中文译文。

获批时间	变更内容	变更类型（审批/备案/报告）	批件号/备案号/××年报	批件遗留问题（如有）

### 1.3 变更事项

简述变更事项及变更理由。若非首次申报且未被批准，应简述未获批准的原因。

申请过渡期：请明确是否申请过渡期（如申请过渡期，应当提交变更获得批准后实施时间的承诺书或在申请表“其他特别申明事项”中注明申请过渡期的时间）。根据《药品上市后变更管理办法（试行）》第二十五条规定，持有人应在提出变更的补充申请时承诺变更获得批准后的实施时间，实施时间原则上不得超过自变更获批之日起 6 个月，涉及药品安全性变更的事项除外。

### 1.4 证明性文件信息

简述证明性文件相关信息。

以境内申请人及境内生产企业为例：提供了上市许可持有人和生产企业的营业执照、药品生产许可证及变更记录页（编号：××，分类码：××，注册地址：××，生产地址：××，生产范围应包含相应剂型：××，有效期至××）、药品 GMP 证书（编号：××，地址：××，认证范围应包含相应剂型：××，有效期至××）或 GMP

27 符合性检查情况（检查地点：××，检查日期：××，检查结果：××）、……等。

28 以境外持有人为例：指定中国境内的企业法人办理相关药品注册事项的，应  
29 当提供委托文书、公证文书及中文译本，以及注册代理机构的营业执照。

30 **自评估：……**

31 **【自评估关注点】：**

32 证明性文件均应在有效期内。

33 除涉及药品上市许可持有人、药品规格、生产企业及生产场地的变更外，境  
34 外药品管理机构不能出具有关证明文件的，申请人可以依据当地法律法规的规定  
35 做出说明。变更境外生产场地的，应提交境外药品管理机构出具的该药品生产场  
36 地符合药品生产质量管理规范的证明文件。

37 境内申请人涉及委托生产的，还应提供委托生产企业的营业执照、药品生产  
38 许可证及变更记录页、药品 GMP 证书或 GMP 符合性检查情况、……等。关注  
39 药品生产许可证分类码是否符合《药品生产监督管理办法》第七十七条，上市许  
40 可持有人自行生产所申报药品的：《药品生产许可证》分类码应包含标识 A，且  
41 具备相应生产范围；委托其他生产企业生产所申报药品的：上市许可持有人《药  
42 品生产许可证》分类码应包含标识 B，且具备相应生产范围，生产地址应包含受  
43 托生产企业的生产地址，受托生产企业《药品生产许可证》分类码应包含标识 C  
44 且具备相应生产范围，或以文字内容标注相应受托生产范围。

45 若有多个生产场地，应明确变更适用的生产场地。

## 46 二、变更内容及风险分析

### 47 风险分析

变更类型	内容 (简述，并尽量引用《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》列出的情形)	变更风险评估 (单个变更类型如存在多项变更，按风险最高项评估)	应进行的研究工作 按照《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》列出应进行的各项研究，并说明相应内容的位置 “如 2.3.P.1”
变更处方中的辅料 <input type="checkbox"/> 不涉及	(按单剂量处方计) 例：普通口服固体制剂填充剂变化总量 20%； 提高辅料的质量标准(收紧粒度限度)	<input type="checkbox"/> 重大变更 <input type="checkbox"/> 中等变更 <input type="checkbox"/> 微小变更	例：普通口服固体制剂辅料重大变更 (1) 说明变更的具体情况和变更的原因，对变更后的处方进行研究。(2.3.P.1, 2.3.P.2.2)

变更生产工艺 □不涉及	例：制粒工艺由“湿法制粒”变更为“干法制粒”；	□重大变更 □中等变更 □微小变更	<p>(2) 变更后一批样品的批生产记录。(2.3.P.3.6)</p> <p>(3) 对变更前后的样品进行质量对比研究，重点比较变更前后的样品的溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等，应符合相关指导原则的要求。</p> <p>(2.3.P.2.2)</p> <p>(4) 对变更后连续生产的三批样品进行检验，应符合质量标准的规定。(2.3.P.2.2, 2.3.P.5.4)</p> <p>(5) 对变更后三批样品进行加速及长期稳定性考察，申请时提供3~6个月的稳定性研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较，变更后产品的稳定性不低于变更前。</p> <p>(2.3.P.7)</p> <p>(6) 申请免除生物等效性研究，需进行充分的研究和分析。(2.3.P.1, 2.3.P.2.2)</p>
变更所用原料药的供应商 □不涉及	例：增加 XXX 为原料供应商，登记号 YXXXXXXX，登记状态“A/I”	□重大变更 □中等变更 □微小变更	
变更生产批量 □不涉及	例：生产批量由 XXX 变更为 XXX，增加/减少 xx 倍	□重大变更 □中等变更 □微小变更	
变更注册标准 □不涉及	例：变更 xxx 项检测方法 变更 xxx 项限度由 xx 变更为 xx	□重大变更 □中等变更 □微小变更	
变更包装材料 和容器 □不涉及	例：新增 XXX 包材	□重大变更 □中等变更 □微小变更	
变更有效期 和贮藏条件 □不涉及	例：有效期由 xx 个月变更为 xx 个月 贮藏条件由“xx”变更为“xx”	□重大变更 □中等变更 □微小变更	
变更生产场地 □不涉及	例：生产场地由“”变更为“”	□重大变更 □中等变更 □微小变更	
增加规格 □不涉及	增加 XX 规格，新增规格有/无参比制剂。	□重大变更 □中等变更 □微小变更	
其他 □不涉及		□重大变更 □中等变更 □微小变更	

48

**【自评估关注点】：**

49

各项变更的类别可能不同，申请人在按照不同类别变更相应技术要求开展研究工作时，研究工作总体上应按照技术要求较高的变更类别进行，同时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。

52

分析变更对药品质量的影响，确定变更的合理性。

53

另外，对于口服固体制剂、非无菌半固体制剂及特殊制剂等的处方、工艺、原料药供应商、生产批量等的变更，评估是否需要进行生物等效性研究。

55

1) 制剂处方中的辅料发生重大变更：一般需考虑进行生物等效性研究。如申请免除生物等效性研究，需进行充分的研究和分析。

56

57 如变更前产品为基于生物药剂学分类系统豁免生物等效性上市的药物，变更  
58 后仍需符合相关的豁免原则（如 ICH M9），否则应进行生物等效性研究，并按  
59 照重大变更进行补充申请。

60 2) **制剂生产工艺发生重大变更**：对于治疗窗窄的药物或水难溶性药物的普  
61 通口服固体制剂和缓控释制剂，此类变更对药品安全性、有效性和质量可控性均  
62 可能产生较显著的影响，一般需考虑进行生物等效性研究。其他制剂，应结合工  
63 艺的复杂程度、药物特点以及变更情况等方面综合考虑是否需要进行生物等效性  
64 试验。如申请免除生物等效性研究，需进行充分的研究和分析。

65 3) **变更制剂所用原料药的供应商**：如口服固体制剂变更前后制剂的溶出曲  
66 线、关键理化性质等存在差异，一般需考虑进行生物等效性研究，如申请免除生  
67 物等效性研究，需进行充分的研究和分析。此种情形应按照重大变更管理。

68 4) **生产批量发生重大变更**（特殊剂型制剂，如复杂工艺的缓控释制剂及肠  
69 溶制剂、透皮给药制剂、脂质体、长效制剂等）：根据变更情况，综合评估是否  
70 需要进行生物等效性研究，如申请免除生物等效性研究，需结合工艺的复杂程度、  
71 药物特点、批量变更情况、生产设备情况等方面综合考虑，提供充分的依据。

### 72 三、核查检验情况

#### 73 1、现场核查

74 若启动药学核查，收到核查报告后可在发补资料中简述药学核查情况：

75 研制现场检查情况：公司名称、公司地址、检查时间，检查是否发现问题。

76 生产现场检查情况：上市许可持有人和生产厂名称、生产地址、动态/静态检  
77 查、检查时间，检查是否发现问题。

78 **自评估**：.....

79 **【自评估关注点】**：核查中发现的问题如涉及药学方面，请简述整改情况，  
80 必要时具体资料见附件××。

#### 81 2、复核检验

82 对于涉及复核检验的变更情形，若样品前置检验，申报时已获得复核检验报  
83 告，应简述复核检验情况：若申请人在发补期间收到复核检验报告，应在发补资  
84 料中简述复核检验情况：

85 ××省所对变更后质量标准进行复核检验，对注册样品（批号：××、××、××.....）

86 进行检验，检验结论是否符合规定。对××方法进行复核，认为方法是否可行，提出  
87 出的意见或建议如下……。

88 **自评估：**……

89 **【自评估关注点】：**

90 对省所标准复核意见进行逐条回复，说明质量标准中相应修订情况。

91 对于现场核查结论为不通过，以及省院/中检院的复核检验结论为不符合要  
92 求的，如果结论明确，一般依据《药品注册管理办法》第九十二条（七）不予批  
93 准。

#### 94 四、药学研究自评估

95 撰写说明：根据变更情况，参照 M2 “2.3 质量综述”进行综述资料整理，涉  
96 及变更项下，应体现变更后的内容，并重点列明变更前后的情况。

97 在不涉及变更的项下，可说明“不涉及变更”，不列具体内容，但不删掉项目  
98 编号和标题（标题编号至少保留至第一级，即 3.2.P.X）。

99 除部分主要研究数据需列表展示外，其它研究资料均应明确索引，如详见 M3  
100 申报资料正文 3.2.P.X.X，页码××，或附件××。

101 自评估内容仅针对变更事项或者由于变更引起的关联变更相关内容，不涉及  
102 变更可不再重复评估。具体自评估内容也可以参考《化学药品仿制药药学自评估  
103 报告（4 类制剂）》的自评估关注点要求。

#### 104 2.3.P.1 剂型及产品组成

105 以文字或列表说明变更前后处方组成，主要变更内容及原因等。

变更前处方	变更后处方	变更情况	变更原因	等级评估
...	...	情况 1 属于“辅料 用量变化超过了 中等更的范围”	概述变更原因	综合变更情况 分析评估，判 定变更等级， 如重大变更 等。
		情况 2...		
		情况 3...		

106 应列明变更辅料种类、用量、供应商、技术等级等。

107 如为多规格产品，说明各规格的处方比例是否相同，列明各成分在处方中的  
108 作用，执行的标准。

109 **自评估：**……

110 **【自评估关注点】：**

111 处方组成列表中应列出各成份的用量及比例，包括辅料的内加/外加用量、  
 112 pH 值调节剂用量（如适用）等，并明确变更前各个辅料用量及比例，辅料总  
 113 量变化情况。如投料涉及折干折纯，应在处方下的备注项明确计算方法。惰性保  
 114 护气体无需列入处方，但应备注说明。对于包衣品种，应在处方中列出素片和包  
 115 衣片的片重，并在处方列表下备注列明包衣材料的成分信息。

116 **2.3.P.2 产品开发**

117 2.3.P.2.1 处方组成

118 2.3.P.2.1.1 原料药

119 简述变更原因、列明变更前原料药供应商，变更后原料药的批准情况（登  
 120 记号，状态），或列明原料药质量标准变化，评估变更等级。

121 对变更前原料药质量研究和评估：

122 （1）杂质分析

123 结合变更前原料药的合成路线和工艺，分析杂质谱（包括有机杂质、残留  
 124 溶剂、元素杂质等）是否一致，明确是否引入新杂质，尤其是警示结构杂质，结  
 125 合研究结果拟定合理控制策略。结合杂质来源、原料药中杂质检出和控制情况，  
 126 评估是否需要在制剂中进一步研究和控制。

127 （2）原料药质量标准

128 根据多批原料药的全面质量对比研究情况，说明原料药质量标准是否保持一  
 129 致。如发生原料药供应商/内控标准的变更，应明确变更项目和依据。若变更项目  
 130 较多，建议列表说明。

131 （3）列表说明变更前多批原料药质量对比数据。

	变更前原料药			变更后原料药		
	批号 1	批号 2	批号 3	批号 1	批号 2	批号 3
性状						
鉴别						
有关物质						
溶出度						
.....						
含量						

132 （4）原料药关键质量属性对制剂影响的评估

133 结合原料药的性质，如 BCS 分类，以及相应的剂型特点，分析影响制剂质  
134 量的关键理化性质，比如晶型、粒度等。

135 **【示例】：**

136 晶型：变更后原料药晶型未变更，均为××，提供了多批变更前后原料药晶型  
137 研究的 X 射线衍射图谱（或其它方法资料）。

138 粒度：变更前后原料药粒度范围基本一致。若有差异，结合产品特点分析对  
139 制剂质量无影响。

140 其它关键质量属性：如微生物属性等。

141 综上，变更前后多批原料药的质量一致，无明显差异，对制剂质量无明显影  
142 响。

143 **自评估：.....**

144 **【自评估关注点】：**

145 按照《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  
146 的公告》（2019 年第 56 号）的相关要求，对原料来源的法规符合性问题进行  
147 评估。登记状态为 I，应属于重大变更。

148 应评估变更前后原料药的关键质量属性是否一致。关注变更的质量属性对制  
149 剂性能和生产工艺的潜在影响，并结合原料药制备工艺和注册标准、制剂质控要  
150 求等综合评估是否修订原料药内控标准的项目和限度。同时，关注原料药杂质谱  
151 的变更是否需要在制剂中进一步研究和控制等。相关研究可参照《〈已上市化学  
152 药品药学变更研究技术指导原则（试行）〉原料药变更的问答》。

### 153 **2.3.P.2.1.2 辅料**

154 列表说明辅料来源、级别、登记号、质量标准，重点列出变更后新增辅料  
155 信息。并通过检索 FDA 数据库等判断辅料用量是否超过其安全性试验支持的最  
156 大用量。

157 **自评估：.....**

158 **【自评估关注点】：**

159 重点关注来源、种类或型号发生变更的辅料的法规符合性问题以及质量是  
160 否符合要求。

161 按照《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  
162 的公告》（2019 年第 56 号）的相关要求，对辅料来源的法规符合性问题进行  
163 评估。

#### 164 2.3.P.2.2 制剂研究

##### 165 2.3.P.2.2.1 处方开发过程

166 处方中各辅料用量的变化应以原批准的处方（如关键临床试验批、BE 批）  
167 作为比较目标。

168 简述处方变更研究的主要内容，包括新处方开发的基本思路、试验设计、考  
169 察指标和方法、试验结果、与原批准的处方的比较研究情况（按照新 4 类或一致  
170 性审评的品种，必要时还应与参比制剂处方进行对比研究）、处方的放大和调整  
171 等。

172 **自评估：** .....

#### 173 **【自评估关注点】：**

174 若以参比制剂处方为变更依据，应提供参比制剂处方信息、来源，并与参比  
175 制剂处方进行对比，结合质量与参比制剂一致，说明处方变更合理性。对于注射  
176 剂、溶液型滴眼剂、吸入液体制剂、局部给药局部起效等，建议评估变更后的处  
177 方与参比制剂是否满足 Q1 和 Q2 的要求。

178 若涉及新辅料应进行相容性研究内容。

179 应关注不同开发阶段（小试、中试、大生产）处方组成是否一致，变更所做  
180 的研究验证工作应合理充分，且有数据支持。

181 如存在过量投料，应评估过量投料的合理性。

##### 182 2.3.P.2.2.2 制剂相关特性

183 质量特性对比研究：提供多批变更前后样品的质量对比研究数据，应包括《已  
184 上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》中明确重点比较内容。

185 如口服固体制剂通常应按照“《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原  
186 则（试行）〉溶出曲线研究的问答》”进行多种介质中溶出曲线对比研究。简述  
187 样品信息、溶出条件（溶出介质、装置及转速等）、样品数量、取样时间、检测  
188 方法等，提供详细的溶出曲线相似性评估表（应包括  $t_2$  计算时取样点、批内和批  
189 间相同时间点溶出量的 RSD 值等。）。



190 生物等效性豁免：口服固体制剂、特殊注射剂、其他特殊剂型处方工艺的重  
191 大变更，以及增加规格等补充申请，如涉及生物等效性豁免，应在此阐明生物等  
192 效性豁免的理由。

193 **自评估：.....**

194 **【自评估关注点】：**

195 应根据制剂产品特性和相关技术指导原则，考察与制剂产品相关的质量特  
196 性。与变更前样品和或参比制剂进行对比研究。对于吸入液体制剂、皮肤外用  
197 制剂、透皮贴剂，复杂注射剂等质量对比研究项目应符合相关指导原则要求。

198 原规格按照新注册分类批准上市或已通过一致性评价，后续增加规格补充申  
199 请，应同时提供与多批参比制剂质量对比研究数据。

200 增加规格：对于口服固体制剂（如，常释制剂：片剂和胶囊，调释制剂：肠  
201 溶片、缓释片剂、缓释胶囊等）增加规格并基于原规格的 BE 试验结果申请豁免  
202 BE，需评估新增规格与原规格的处方相似性、不同 pH 介质中体外溶出曲线相似  
203 性，分别参照《对我国〈以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生  
204 物等效性研究技术指导原则〉中关于多规格豁免 BE 药学评价标准“处方比例相  
205 似性”相关问题的问答（试行）》、《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原  
206 则（试行）〉溶出曲线研究的问答》，对处方相似性和溶出曲线相似性进行评估。

207 涉及生物等效试验的制剂，若处方中的辅料发生重大变更，一般需考虑进行  
208 生物等效性研究。如申请免除生物等效性研究，需进行充分的研究和评估。如变  
209 更前产品为基于生物药剂学分类系统豁免生物等效性上市的药物，变更后仍需符  
210 合相关的豁免原则（如 ICH M9），否则应进行生物等效性研究，并按照重大变  
211 更进行补充申请。

### 212 2.3.P.2.3 生产工艺的开发

213 以列表的方式简述工艺变更的情况，并简述变更后生产工艺的开发过程。

	原工艺	变更后工艺	变更原因
灭菌工艺	115℃， 30min	121℃， 15min	...

214 如进行了较大量的工艺摸索，可以列表说明从小试、中试至放大生产过程的变化（包括批量、设备、工艺参数等的变化）及相关的支持性验证研究。并列表  
215 汇总研发过程中代表性批次的样品情况。

217 **自评估：** .....

218 **【自评估关注点】：**

219 若仅涉及生产工艺的局部变更，如混合方式、干燥方式等变更，可重点对变更内容开展的研究和评估；若涉及生产工艺的整体变更，如湿法制粒工艺变更为  
220 直接压片工艺，应对变更后工艺的合理性进行评估。

222 对于注射剂的灭菌工艺发生变更，需对变更后灭菌工艺是否符合《化学药品  
223 注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则（试行）》中注射剂灭菌工艺选择决策树的要求进行评估。

#### 225 2.3.P.2.4 包装材料/容器

226 简要说明变更原因、变更前后相关信息，等级评估及新包材合理性依据等。  
227 可用列表或文字方式，提供变更后包材、配件的相关证明性文件，包括来源、登  
228 记号、质量标准等信息。

项目	包装容器	配件
名称		
规格		
包材类型		
生产商		
登记号及登记状态		
执行标准		

229 简述开展的包装材料/容器变更研究小结，根据变更的情形和风险程度，提供  
230 变更前后包装材料/容器相关特性的对比研究、包材相容性研究、包装系统密封性  
231 研究等。

232 **【示例】：**

233 常规稳定性研究及结果：在加速试验条件下放置 6 个月，长期试验条件下放  
234 置××个月，各项指标与 0 月比较有/无明显变化，具体情况.....。并对比分析包  
235 材变更前后产品稳定性，明确是否有差异。

236 使用中稳定性研究及结果：在开启稳定性试验（\*°C ±\*°C/\*% ±\*%RH）条件  
237 下放置××天，取样方案、检测方案和项目、各项指标与 0 天比较均有/无明显变  
238 化，具体情况.....。

239 包材相容性研究及结果：简述相容性试验的内容、考察指标、检测方法、试  
240 验结果及对结果的分析等。示例如下：进行了提取试验、迁移试验与吸附试验。  
241 提取试验：分别使用××、××、……溶液对包材进行了提取，提取条件为××℃加热  
242 ××分钟。采用××方法对提取液中的××种元素杂质、不挥发性有机化合物、挥发  
243 性有机化合物、亚硝酸类化合物进行了全扫描检测，结果显示：……。迁移试验：  
244 采用经验证的方法对工艺验证三批 0 月、加速 6 个月、长期××个月样品进行了抗  
245 氧剂 1010、……、元素杂质等检测以及玻璃内表面分析(加速样品电镜扫描 SEM，  
246 有阳性对照)。结果显示，有机物均未检出；元素杂质检出量远小于安全限度；  
247 加速样品未观察到脱片现象。吸附试验：××批工艺验证样品加速、长期稳定性含  
248 量结果表明包材对本品有/无吸附作用。

249 包材密封性研究及结果：简述试验的内容、考察指标、检测方法、试验结果  
250 及对结果的分析等。

251 其它研究及结果：……

252 **自评估：**……

253 **【自评估关注点】：**

254 应结合参比制剂（若有）所使用的内包材、药品特性（如光、热等的稳定  
255 性），以及所提供包材的文献资料（如组份、材质耐热情况等）或试验资料，  
256 评估变更后包装材料选择的合理性。变更后的内包材与参比制剂不一致的，应  
257 提供充分的依据。

258 对于注射剂，参考《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术  
259 指导原则（试行）》、《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则  
260 （试行）》、《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则（试  
261 行）》等进行包材相容性研究，并评估所选新包材的安全性和适用性。

262 对于注射剂，根据《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试  
263 行）》进行包装系统密封性研究，并关注设计是否合理，是否验证方法的灵敏  
264 度，拟定用于商业化生产密封性检查的方法、取样计划是否合理等。

265 其他包材相容性风险较高产品（如吸入制剂等）的包装材料和容器的材质  
266 和/或类型发生变更，应按要求提供必要的包材相容性等研究资料。

267 对于需要开展模拟运输验证的产品（塑料包装的大容量注射剂、药械组合产  
268 品等），应进行跌落验证试验等研究。

#### 269 2.3.P.2.5 相容性

270 综合评估变更内容对产品处方、质量等影响，若需要开展相容性研究，应简  
271 述制剂和附带溶剂或者给药装置的相容性试验的方法和结果。

### 272 2.3.P.3 生产

#### 273 2.3.P.3.1 生产商

274 如生产场地变更，简要说明变更原因、变更前后生产场地、明确属于生产地  
275 址的改变或新增，或同一生产地址内的生产场地的新建、改建、扩建。

#### 276 2.3.P.3.2 批处方

277 列表说明典型生产规模批次产品的处方组成，简述变更内容。

#### 278 2.3.P.3.3 生产工艺和工艺控制

279 列表说明大生产的生产工艺、生产设备和批量等的变更情况。

	变更前	变更后	变更原因	等级评估	变更依据
生产工艺					提供相应的研究验证工作总结，详见附件××。
生产设备					
批量					

280 并根据《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》中“五、  
281 变更制剂生产工艺”、“七、变更生产批量”等进行变更等级评估，并按相应  
282 要求开展研究验证工作。

283 **自评估：.....**

284 **【自评估关注点】：**

285 若变更过量灌装体积，变更后过量灌装体积宜与参比制剂保持一致，如不  
286 一致需提供合理性论证。对于注射剂，参照《化学仿制药注射剂过量灌装研究  
287 技术指导原则》开展过量灌装研究。

288 对于注射剂，应根据溶液的特点和工艺变更的情况，必要时参照《化学药  
289 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）》进行硅胶管  
290 等直接接触药液生产组件的相容性研究。

#### 291 2.3.P.3.4 关键工艺步骤和中间体的控制

292 根据生产工艺变更情况、工艺研究和工艺验证结果等重新评估，进一步确定  
293 是否变更关键步骤及关键工艺参数，若有变更列表说明。

关键工艺步骤	关键工艺参数	对比说明	研究情况/确定依据
		新增/删掉关键工艺参数、收紧/放宽参数范围等。	

294 说明工艺验证批生产中关键工艺参数是否在范围内。

295 列表说明各中间体质量标准，并简述变更情况及变更依据。

变更前中间体质量标准	变更后中间体质量标准	对比说明	研究情况/确定依据
		新增/删掉项目、方法变更、收紧/放宽限度等。	

296 说明工艺验证批中间体是否符合变更后质量标准，且满足生产需求。

297 **自评估：** .....

298 **【自评估关注点】：**

299 根据工艺研究和验证情况，重点说明关键工艺步骤及关键工艺参数、中间  
300 体质量标准的变更内容及支持性依据。

### 301 2.3.P.3.5 工艺验证和评价

302 根据《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》评估需要进行  
303 工艺验证和评价的内容，简述工艺验证情况。

304 **自评估：** .....

305 **【自评估关注点】：**

306 重点说明变更内容（如处方、生产工艺、生产设备、批量等）的验证情况，  
307 以支持变更的合理性。

308 1、生产工艺验证：应评估验证内容是否包括关键工艺参数等信息，生产过  
309 程的控制是否符合中间体控制要求，验证产品质量是否符合拟定质量标准要求，  
310 比对验证的参数与拟定的关键工艺参数是否一致，说明是否能够证明变更后的生  
311 产工艺的可行性。

312 2、对于灭菌/无菌工艺验证：应评估验证内容和结果是否符合《化学药品注

313 射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则（试行）》的要求。

314 湿热灭菌工艺验证：评估内容需包含以下内容：1、验证内容是否全面，如  
315 是否包括热分布、热穿透试验、生物指示剂试验等；2、各项验证试验设计、验  
316 证指标设计是否合理，如探头放置位置；样品的装载方式、装载量；冷热点的温  
317 差、F<sub>0</sub>等是否符合要求；3、各项验证过程和验证结果是否符合要求。

318 除菌过滤工艺验证：应提供了过滤除菌工艺步骤的具体信息，包括：①除菌  
319 过滤系统的基本信息，包括供应商、过滤器种类和型号等；②除菌过滤步骤的具  
320 体工艺参数；③过滤系统使用期限（如批次或过滤液的体积等）；④过滤前药液  
321 微生物负荷情况；⑤过滤开始至灌封结束药液放置时间。

322 除菌过滤工艺验证一般包括细菌截留试验、化学兼容性试验、可提取物或浸  
323 出物试验、安全性评估和吸附评估等内容。

324 对于除菌过滤工艺验证，评估时应关注：①是否进行了过滤前后的滤膜完整  
325 性测试，应提供具体测定方法和结果；②微生物截留试验：挑战微生物情况（种  
326 类、用量）、过滤的具体操作（过滤时间、温度、压力、流速等）、截留过滤器、  
327 试验结果；③关注是否进行了药液与滤器的相容性研究；④过滤器不推荐重复使  
328 用，如存在重复使用的情况，关注是否进行充分的风险评估，并提供充分的验证  
329 和数据支持。

330 无菌工艺模拟试验：应评估是否结合产品特点及实际工艺中的最差条件，对  
331 相关验证试验进行合理设计，包括模拟介质的选择与评价（培养基、其他介质）、  
332 灌装数量及容器的装量、最差条件的选择、培养方式、结果评价等。

#### 333 2.3.P.3.6 临床试验/BE 试验样品的生产情况

334 若变更需重新进行临床试验/BE 试验，需简要说明临床试验/BE 试验样品的  
335 生产情况：批号、生产时间、生产地点与生产线、批量。

336 **自评估：** .....

#### 337 **【自评估关注点】：**

338 临床试验/BE 试验样品的处方、工艺、生产线应与商业化生产、申报资料一  
339 致。若不一致应提供充分依据支持临床试验/BE 试验样品选择的合理性。

#### 340 2.3.P.4 原辅料的控制

341 列表提供变更后的原辅料控制的相关信息。

名称/型号	生产商	执行标准	登记号及登记状态	变更说明
-------	-----	------	----------	------

(如适用)				
				新增辅料，变更原辅料供应商、变更原料药标准等。

342 自评估：.....

343 【自评估关注点】：

344 重点对来源、种类或型号发生变更的原辅料的法规符合性以及质量控制合理性进行评估。

346 按照《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）的相关要求，对变更后原辅料来源的法规符合性进行评估，关注合法来源证明材料等是否完全。如对于动物来源的胶囊壳和其他辅料，需注意通过相关证明性文件或研究资料确认并评价人源和动物源性辅料的BSE/TSE状态。

351 根据剂型的特点、给药途径以及国内外药典（关注更新情况），评估变更后原料药和辅料的质量控制是否符合要求。必要时应结合制剂的质量要求研究制订内控标准。如注射剂所用原辅料需要结合工艺的特点关注原料药的无菌/微生物、热原/细菌内毒素等控制情况。

### 355 2.3.P.5 制剂的质量控制

#### 356 2.3.P.5.1 质量标准

357 列表提供变更前后质量标准对比信息。

检查项目 (如适用)	原标准	变更后标准	参照标准，如现行版 CP、EP、USP，应明确版本号，或原研进口标准（若有）。	变更说明
性状				新增/删掉项目，优化方法、收紧/放宽限度等，并简述依据。
鉴别				
有关物质				
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				
.....				
含量				

358 简述质量标准的变更内容及原因。如在原标准的基础上，根据...，收紧/放宽  
 359 限度、增加检验项目、优化检测方法等。变更后标准应不低于现行参照标准和相  
 360 关指导原则。放行标准和货架期标准一致，若有差异应明确。

361 **自评估：** .....

362 **【自评估关注点】：**

363 若仅对注册标准某些项目进行变更，在原执行标准不低于国家标准的情况下，  
 364 可对涉及变更项目的方法、限度等的合理性进行评估，必要时按现行技术要求  
 365 对其他项目进行评估。

366 若质量标准中检测项目（如有关物质、残留溶剂等）的变更需结合处方、生  
 367 产工艺等综合评估，应在相应标题下提供相关信息。

368 若本品的规格、处方工艺、包装材料及贮藏条件等发生变更，可能对产品的  
 369 质量产生影响，应对原执行标准/拟定标准是否符合现行技术要求进行评估。对比  
 370 原执行标准/拟定标准与各国药典、参比制剂进口注册标准（若有）以及近期已批  
 371 同品种质量标准（若有）的项目进行对比，结合本品制备工艺的过程控制情况，  
 372 评估原执行标准/拟定标准控制项目是否全面、限度是否合理。原则上拟定限度不  
 373 低于参照标准、ICH 相关指导原则和中国药典相关通则等要求。

374 **2.3.P.5.2 分析方法**

375 列表进行变更前后分析方法对比，并简要说明不一致内容及依据。

376 **【示例】：**

377 本品变更前后有关物质分析方法与现行版国内外药典标准中有关物质分析  
 378 方法对比如下（如适用）：

检测项	原分析方法	变更后 分析方法	参照标准方法，现行版 CP、EP、 USP，应明确版本号，或原研进口 标准（若有）。	对比
色谱柱				一致/不一 致，依据 是...?
流动相				



洗脱程序				
流速				
柱温				
检测波长				
进样量				
系统适用性溶液				
系统适用性要求				
限度要求	采用*法 已知杂质 $* \leq 0.4\%$ 未知单杂 $\leq *%$ 总杂 $\leq *%$ 忽略限*% 备注：已知 杂质与参照 标准中已知 杂质的对应 关系。			

379 如申报有关物质方法参照现行版 CP、EP、USP，原研进口标准（若有）等  
 380 方法建立，色谱条件与××标准方法完全一致，或因××标准方法的分离度、××、……  
 381 不符合要求，故在该方法基础上，采用××样品（浓度），以××、××、……为评价  
 382 指标，对流动相组成及比例、××、……等进行筛选研究，最终确定本品有关物质  
 383 分析方法。

384 依据变更程度，提供全面及针对性的方法筛选研究资料，与参照标准方法（若  
 385 有）对比分析，采用变更前后方法对多批样品进行检测和对比分析，必要时对比  
 386 方法学验证试验结果，如专属性、灵敏度和系统适用性等，以评价变更前后方法  
 387 的优劣。

388 **自评估：**……

389 **【自评估关注点】：**

390 根据相关指导原则和技术要求，对变更后分析方法的可行性和合理性进行评

391 估。

392 若本次申报不涉及分析方法变更，但涉及原料药供应商、处方工艺等其它项  
393 目变更，可能引起杂质谱、辅料种类和组成等变更进而影响分析方法的适用性。  
394 应根据变更的情况对有关物质、含量等项目分析方法的适用性进行分析评估，必  
395 要时应提供杂质分析表（关注新增杂质）、分析方法适用性验证资料等，进一步  
396 说明不进行分析方法变更的合理性。

### 397 2.3.P.5.3 分析方法的验证

398 根据分析方法变更情况，分析明确需重新方法学验证的项目，并提供方法学  
399 验证结果汇总表，并评估分析方法验证各项目是否符合要求。对于变更研究用新  
400 建分析方法，即使未订入质量标准，也应提供方法学验证结果汇总表。

401 **自评估：.....**

402 **【自评估关注点】：**

403 根据处方工艺、包材等变更对产品质量的影响（如改变杂质谱、晶型、辅  
404 料新增/用量改变、影响产品稳定性等），及分析方法变更情况等，综合评估方  
405 法的验证工作是否全面，验证结果是否能够证明方法的可行性。

### 406 2.3.P.5.4 批检验报告

407 提供变更后三个连续验证批或生产批（批号：）的检验报告情况小结。

408 样品信息

批号	试制日期	试制地点	试制目的/样品用途 <sup>注</sup>	批量

409 注：说明生产该批次的目的和样品用途，例如工艺验证/稳定性研究

410 检验报告情况小结

检查项目	检验结果		
	批号 1	批号 2	批号 3

411 **自评估：.....**

412 **【自评估关注点】：**

413 变更后样品是否符合注册标准/变更后质量标准的规定。关注变更前后批分  
 414 析数据中的异常或批间差异较大情况，尤其是自检与省院（或中检院）检验结果  
 415 （如有）的差异，均应进行分析评估。

416 变更后样品建议采用商业化生产规模样品，如采用中试规模样品，应提供充  
 417 分的依据。如变更前的药品未通过质量和疗效一致性评价，且上市较早，变更前  
 418 质量没有代表性，可酌情增加变更后样品与参比制剂进行药学质量对比研究。

419 2.3.P.5.5 杂质分析

420 结合变更情况、药典更新、监管机构要求的警示结构杂质等，明确需要分析  
 421 的新增杂质。列表说明新增杂质的研究情况。

杂质名称	参照标准 杂质(若有)	结构式	来源	变更情况	杂质研究及控制 策略	是/否订入 质量标准
				新增/ 收紧/放宽限度 删除 ...	在原料药中控制 情况，制剂按限 度*研究，简述结 果如未检出（检 测限*%），故不 控制，或拟定限 度*。	

422 上述列表中涉及的杂质研究详细资料，如加标实验、追踪研究，分析方  
 423 法、方法学验证资料等均明确索引。

424 建议列表提供杂质谱比较研究结果。

	变更后样品	变更前样品/参比制剂
放样条件和时间		
已知杂质 1（%/RRT）		
已知杂质 2（%/RRT）		
未知杂质 1（%/RRT）		
未知杂质 2（%/RRT）		
杂质个数		
总杂质（%）		

425 **自评估：** .....

426 **【自评估关注点】：**

427 除根据变更情况外，还应关注指导原则和药典的更新、国内外药品监管机构  
 428 要求研究的警示结构杂质等新的要求，结合多批变更后样品的杂质检出情况，综  
 429 合分析评估杂质研究是否全面，限度是否合理。

430 2.3.P.5.6 质量标准制定依据

431 简述质量标准变更项的拟定依据，若在“2.3.P.5.1 质量标准”、“2.3.P.5.2 分析  
432 方法”已提供了拟定依据，此处可不再赘述。

433 **2.3.P.6 对照品**

434 列表提供变更研究过程中使用的所有对照品（包括主成分对照品和杂质对照  
435 品）的相关资料。

对照品名称	批号	含量	来源	结构确证
				IR、MS 等，列举 方法名称

436 **自评估：** .....

437 **【自评估关注点】：**

438 对照品的来源应符合要求，且应关注对照品相关说明中所规定的用途并按照  
439 其规定使用。

440 自制对照品应在申报资料模块三（M3）中提供来源、制备工艺以及结构确  
441 证、纯度标定等资料。异构体杂质对照品应进行立体结构确证。

442 **2.3.P.7 稳定性**

443 2.3.P.7.1 稳定性总结

444 （1）试验样品

445 （2）研究内容

446 （3）研究结论

447 2.3.P.7.2 上市后的稳定性承诺和稳定性方案

448 2.3.P.7.3 稳定性数据

449 简述变更前后稳定性研究情况，列表提供主要研究结果。

考察项目	方法及限度（要求）	变更前试验结果	变更后试验结果
性状	目视观察，应符合质量标准的规定	在 0—6 月考察期间，各时间点均符合规定	同左列简述试验结果。
有关物质	HPLC 法，杂质 A 不得过 0.3%，杂质 B 不得过 0.2%，其他单一杂质不得过 0.2%，总杂质不得过 1.5%	在 0—6 个月考察期间，杂质 A 最大为 0.15%，杂质 B 均未检出（检测限*%），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%	由 0 月的 93%缓慢降至 6 个月的 85%.	
.....	.....	.....	.....
含量	HPLC 法, 95.0%—105.0%	在 0—6 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。	

450       **自评估:** .....

451       **【自评估关注点】:**

452       应首先说明稳定性考察用质量标准是否一致, 若质量标准变更, 分析是否对  
453 稳定性考察结果判断影响。在此基础上, 对比分析变更前后样品的稳定性数据,  
454 根据产品特性酌情关注杂质 (包括异构体杂质、降解杂质、警示结构杂质等)、  
455 晶型、溶出曲线等, 说明变更后样品的稳定性不低于变更前样品。  
456 根据稳定性考察情况, 对变更后样品的贮藏条件以及有效期进行评估。关注参比  
457 制剂的效期及贮藏条件。