

《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》原料药变更的问答

2024年6月

一、概述

《药品上市后变更管理办法(试行)》要求原料药变更实施前,原料药登记人应当将有关情况及时通知相关制剂持有人,制剂持有人接到上述通知后应当及时就相应变更对影响药品制剂质量的风险情况进行评估或研究,根据有关规定提出补充申请、备案或报告。

《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》(以下简称变更指导原则)鼓励药品上市许可持有人与各物料供应商和/或生产商签订质量协议,及时掌握相关信息,当原辅包发生各项变更时,药品上市许可持有人根据原辅包变更情况对制剂进行必要的研究。

本问答对变更指导原则中原料药变更时相关制剂持有人应进行哪些研究工作进行详细的解读。通常原料药的微小变更对制剂的影响较小,因此,建议制剂持有人重点评估原料药的中等变更、重大变更以及生产场地变更对制剂的影响并进行相应的研究。

另外,变更指导原则“六、变更制剂所用原料药的供应商”规定变更前后原料药与制剂质量相关的关键理化性质应保持一致,未明确当变更前后原料药的关键理化性质发生变更时,制剂持有人应进行哪些研究工作,也未对变更前后原料药杂质谱的变化情况进行区分,本问答一并解读。

因特殊原因未在平台登记,随制剂一并提供研究资料的

原料药，在关联制剂批准后，原料药的变更应由制剂持有人提出，参考变更指导原则进行原料药的变更研究，参考本问答进行制剂的变更研究，当原料药和制剂的变更类别不同时，应按照较高的变更类别进行管理。

本问答的药学研究，建议参考变更指导原则中药学变更研究工作的基本原则进行，制剂变更前后的溶出曲线对比研究建议参考《《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》溶出曲线研究的问答》进行。

本问答列出的研究验证工作不能涵盖某些变更情形所需要的全部研究工作，或部分研究工作可能不适用于某些变更情形，制剂持有人需根据原料药变更的具体情形、原料药及制剂的性质、变更对制剂的影响程度等综合考虑，设计并开展相关研究工作。

二、原料药发生上市后变更或制剂所用原料药供应商发生变更时，相关制剂应结合原料药的变更情况，评估原料药变更前后的一致性。

原料药批准上市后可能发生多种变更，如变更生产工艺、生产场地、生产批量、质量标准、包装材料和容器、贮藏条件、有效期等。当原料药发生变更时，制剂持有人应根据原料药的变更情况，评估变更前后原料药质量（如杂质谱、关键理化性质等）的一致性。

1、杂质谱的一致性

杂质谱的一致性是指：①新增杂质不高于 ICH Q3A 等规定的鉴定限度；②已有杂质（包含立体异构体）及杂质总量均在质量标准规定的限度内，如标准中无规定，应在原工艺生产的多批产品测定范围内；③新使用的溶剂残留量符合 ICH Q3C 等的有关规定；④新的无机杂质符合 ICH Q3D 等的有关规定；⑤应参考 ICH M7 对致突变杂质进行考察，必要时进行控制。

用于评估杂质谱一致性的分析方法应当对已有杂质和新增杂质有足够的检测能力。一般来说，建议使用相同的分析方法检测变更前后批次样品的杂质水平，当原分析方法不适用而开发了新的分析方法用于对比杂质谱时，应该提供新方法的方法学验证资料，并与原分析方法进行对比。

2、关键理化性质的一致性

原料药的理化性质包括溶解度、水分、晶型、粒度等，制剂持有人应结合制剂的特性，评估变更前后原料药理化性质的一致性，重点关注晶型和粒度的一致性，考察原料药的晶型和粒度对制剂性能（如含量均匀度、溶出曲线、稳定性、生物利用度等）和生产可行性（如混合均匀性、流动性、可压性等）的影响。

原料药的晶型和粒度对不同制剂的影响可能不同，原料药的晶型和粒度与制剂的相关性见表 1。

表 1 原料药的晶型和粒度与制剂的相关性

第一类制剂：原料药的晶型和粒度不太可能是关键理化性质	第二类制剂：原料药的晶型和粒度可能是关键理化性质
1. 生产过程或给药时原料药完全溶解/熔融的制剂。	1. 低溶解性*原料药的口服固体制剂、口服混悬剂等。
2. 高溶解性*原料药的口服制剂。	2. 给药时原料药为固体状态或混悬状态的注射剂、软膏剂、乳膏剂、透皮贴剂、栓剂、吸入粉雾剂、散剂等。
	3. 生产过程受原料药晶型、粒度影响较大的制剂。
	4. 制剂性能或生产过程受原料药的晶型和粒度影响较大的一些缓控释制剂。

*同 ICH M9 中高溶解性、低溶解性的定义。

表 1 中第一类制剂因晶型、粒度对制剂的影响较小，晶型、粒度通常不作为原料药的关键理化性质，建议重点关注第二类制剂所用原料药晶型和粒度的变更。

当原料药变更前后的粒度不一致，但是已批准的制剂生产工艺中的原料药粉碎工艺能够使原料药达到变更前原料药的粒度时，该制剂中变更前后原料药的粒度可视为一致。

三、原料药发生上市后变更，制剂持有人应进行哪些研究工作

（一）原料药的生产工艺发生变更时，制剂持有人应进行哪些研究工作？

1、当变更前后原料药的质量（如杂质谱、关键理化性质等）一致时，建议制剂持有人进行以下研究验证工作，在年报中报告。

(1) 简要说明原料药的变更情况, 提供相关证明性文件 (如批准证明性文件、备案通过的证明性文件等)。

(2) 对变更前后 1-3 批原料药进行质量对比研究, 原料药的杂质谱、关键理化性质 (如晶型、粒度等) 等应保持一致。

如变更原料药的过程控制、起始原料内控标准、中间体内控标准等, 且经评估对制剂质量的潜在影响较小, 上述研究工作也可采用原料药供应商提供的研究信息。

2、变更前后原料药的质量 (如杂质谱、关键理化性质等) 不一致, 但变更前后制剂的质量 (如溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等) 保持一致时, 建议制剂持有人进行以下研究验证工作, 按照中等变更管理并备案。

(1) 简要说明原料药的变更情况, 提供相关证明性文件。

(2) 对变更前后 1-3 批原料药进行质量对比研究。

(3) 对采用变更前和变更后原料药制备的制剂进行全面的质量对比研究, 变更前后制剂的溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等应保持一致, 并符合相关指导原则的要求。

(4) 对采用变更后原料药连续生产的 1-3 批制剂进行检验。

(5) 对采用变更后原料药生产的 1 批制剂进行加速及长期稳定性考察, 提供不少于 3 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。

3、当原料药的变更导致相关制剂的质量（如溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等）不一致时，建议制剂持有人进行以下研究验证工作，按照重大变更管理并提出补充申请。

（1）简要说明原料药的变更情况，提供相关证明性文件。

（2）对变更前后的原料药进行质量对比研究。

（3）对采用变更前和变更后原料药制备的制剂进行全面的质量对比研究，应符合相关指导原则的要求。

（4）对采用变更后多批原料药连续生产的 3 批制剂进行检验。

（5）对采用变更后原料药生产的 3 批制剂进行加速及长期稳定性考察，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。

（6）如变更前后制剂的溶出曲线及可能影响生物利用度的关键质量属性等不一致，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。

（二）原料药的生产场地、生产批量发生变更时，制剂持有人应进行哪些研究工作？

变更指导原则规定原料药的生产场地变更或生产批量

变更，原料药的杂质谱和关键理化性质等应保持一致，在此基础上，建议制剂持有人进行以下研究验证工作，并在年报中报告。

- 1、简要说明原料药的变更情况，提供相关证明性文件。

- 2、对变更前后的原料药进行质量对比研究，变更前后原料药的杂质谱、关键理化性质等应保持一致。

如变更原料药的生产场地、变更生产批量的同时还关联其他变更（如工艺参数、生产设备变更等），制剂持有人应评估变更对原料药和制剂质量的影响，参考本文三（一）进一步确定制剂的变更类别及相关研究工作。

（三）原料药的注册标准发生变更时，制剂持有人应进行哪些研究工作？

当原料药的注册标准发生变更时，制剂持有人应评估变更对制剂中原料药内控标准及制剂注册标准的影响，根据影响的程度确定制剂变更的分类及研究验证工作。如经评估制剂中原料药的内控标准及制剂的注册标准无需修订，或制剂仅为制定更严格的原料药内控标准（如收紧限度、增加检验项目、变更文字描述等），一般可按照微小变更管理并在年报中报告。

- 1、当原料药的注册标准变更已经获得批准，制剂持有人经评估，制剂的原料药内控标准的项目（如已批准的原料药注册标准的变更项目）如需进行相应变更，且变更后原料药

的质量控制水平不降低，也不影响制剂的生产和质量控制，建议制剂持有人进行以下研究验证工作，按照中等变更管理并备案。

(1)说明原料药注册标准的变更情况，提供相关证明性文件及原料药供应商的检验报告。

(2)说明制剂的原料药内控标准的变更情况，论述变更的合理性，提供变更前后的原料药内控标准和检验报告，如分析方法进行了变更，还需提供相关的方法学验证资料，变更后原料药的质量控制水平不得降低。

(3)评估原料药内控标准的变更对制剂的影响，变更后不影响制剂的生产和质量控制。

2、如原料药注册标准的变更导致制剂的注册标准变更，建议参考变更指导原则中“八、变更注册标准”进行研究。

(四)原料药的贮藏条件和有效期发生变更时，制剂持有人应进行哪些研究工作？

当原料药的贮藏条件和有效期发生变更时，制剂持有人应及时了解原料药变更的原因。

如因产品质量问题（如原批准的贮藏条件下和/或有效期内产品不符合质量标准的要求等），原料药变更了贮藏条件和有效期，建议制剂持有人对变更前后的制剂进行全面的质量对比研究，必要时进行稳定性考察，结合研究结果评估是否进行年报、备案或提出补充申请。

如原料药不存在产品质量问题，且经制剂持有人评估认为原料药的变更不太可能影响制剂的质量，制剂持有人可在年报中报告。

（五）原料药的包装材料和容器发生变更时，制剂持有人应进行哪些研究工作？

当原料药的包装材料和容器发生变更时，如该变更可能引发其他的变更，制剂持有人应进行相应的研究和评估，并根据评估结果进行年报、备案或补充申请。反之，制剂持有人一般不需要向监管部门提交信息。

四、变更制剂所用原料药的供应商，制剂持有人应进行哪些研究工作？

变更后的原料药为已获得批准的原料药，建议进行以下研究工作。变更后的原料药如尚未获得批准，按照重大变更管理，技术要求可参考以下内容。

1、当变更前后原料药的质量（如杂质谱、关键理化性质等）保持一致时，建议制剂持有人进行以下研究验证工作，按照中等变更管理并备案。

（1）说明变更的具体情况和原因。

（2）提供变更前后原料药的质量标准。

（3）对变更前后 1-3 批原料药进行全面的质量对比研究，原料药的杂质谱、关键理化性质（如晶型、粒度等）等应保持一致。

(4) 对采用变更前和变更后原料药制备的1-3批制剂进行质量对比研究，变更前后制剂的溶出曲线、杂质谱、关键理化性质应保持一致，并符合相关指导原则的要求。

(5) 对采用变更后原料药生产的 1 批制剂进行检验，应符合质量标准的规定。

(6) 对采用变更后原料药生产的 1 批制剂进行加速及长期稳定性考察，申请时提供不少于 3 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。

2、当变更前后原料药的质量（如杂质谱、关键理化性质等）不一致，但变更前后制剂的质量（如溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等）保持一致时，建议制剂持有人进行以下研究验证工作，按照中等变更管理并备案。

(1) 说明变更的具体情况和原因。

(2) 提供变更前后原料药的质量标准。

(3) 对变更前后 1-3 批原料药进行全面的质量对比研究。

(4) 对采用变更前和变更后原料药制备的制剂进行质量对比研究，变更前后制剂的溶出曲线、杂质谱、关键理化性质应保持一致，并符合相关指导原则的要求。

(5) 对采用变更后原料药连续生产的 3 批制剂进行检验，应符合质量标准的规定。对于多规格且处方工艺相同的制剂，

可选择对原料药的变更最敏感的规格进行研究，其余规格可适当减少研究批次，一般来说对低剂量药物使用最低规格，其它药物使用最高规格，应提供充分的选择依据。复杂剂型因风险相对较大，不建议减少批次。

(6) 对采用变更后原料药生产的 3 批制剂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。

3、当原料药供应商的变更导致相关制剂的质量（如溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等）不一致时，建议相关制剂进行以下研究验证工作，按照重大变更管理并提出补充申请。

(1) 说明变更的具体情况和原因。

(2) 提供变更前后原料药的质量标准。

(3) 对变更前后的原料药进行全面的质量对比研究。

(4) 对采用变更前和变更后原料药制备的制剂进行全面的质量对比研究，应符合相关指导原则的要求。

(5) 对采用变更后多批原料药连续生产的3批制剂进行检验，应符合相关指导原则的要求。

(6) 对采用变更后原料药生产的3批制剂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。

(7)如变更前后制剂的溶出曲线、可能影响生物利用度的关键质量属性等不一致，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。

4、变更制剂所用原料药的供应商，不同供应商原料药的注册标准可能有所不同，相关制剂的原料药内控标准及制剂的注册标准如需进行相应的变更，还应参考本文三（三）进行研究，并申请关联变更，变更后制剂的质量控制水平不得降低。

五、参考文献

1. 国家药品监督管理局《药品上市后变更管理办法（试行）》（2021年1月）
2. 国家药品监督管理局药品审评中心《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》（2021年2月）
3. 国家药品监督管理局药品审评中心《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）〉溶出曲线研究的问答》（2022年11月）
4. 国家药品监督管理局药品审评中心《化学药物杂质研究技术指导原则》（2005年3月）
5. 国家药品监督管理局药品审评中心《化学药物残留溶剂研究技术指导原则》（2005年3月）
6. FDA 有关指导原则
 - (1) Postapproval Changes to Drug Substances .

Guidance for Industry . U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) .Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) .Center for Veterinary Medicine (CVM) (2018.9)

(2) Guidance for Industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products (2014.5)

(3) Comparability Protocols for Postapproval Changes to the Chemistry, Manufacturing, and Controls Information in an NDA, ANDA, or BLA Guidance for Industry (2022.10)

7.EMA : Guideline on stability testing for applications for variations to a marketing authorisation (2014.10)

8. ICH 相关指导原则

(1) ICH M9 及问答

(2) ICH Q3A

(3) ICH Q3C

(4) ICH Q3D

(5) ICH M7