附件 7

已上市中药药学变更研究技术指导原则

一、概述

本指导原则适用于指导药品上市许可持有人和/或生产企业（以下简称为持有人）根据对已上市中药的认知，基于风险控制和药品安全、有效、质量可控的要求，针对在生产、质量控制、使用等方面拟进行的变更开展研究和评估工作。

本指导原则涉及事项包括：变更生产工艺、变更制剂处方中的辅料、变更规格或包装规格、变更注册标准、变更包装材料和容器、变更有效期或贮藏条件、变更制剂生产场地。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。

按照变更对药品安全性、有效性和质量可控性的风险和产生影响的程度，本指导原则对所述及的变更划分为三类：重大变更、中等变更、微小变更。重大变更是指对药品的安全性、有效性和质量可控性可能产生重大影响的变更。中等变更是指对药品的安全性、有效性和质量可控性可能有中等程度影响的变更。微小变更是指对药品的安全性、有效性和质量可控性基本不产生影响的变更。对于变更类别可能不清

晰的，持有人应根据产品特点和研究评估结果确定变更类别，进行相关研究。

本指导原则以国家颁布的相关法规及技术指导原则为基础，基于风险控制和药品安全、有效、质量可控的要求，通过研究、总结、吸收近几十年来中药生产过程中变更研究的经验和成果，根据中药特点，从技术评价角度列举了目前中药常见变更事项及其分类，阐述了对已上市中药拟进行的变更在一般情况下应开展的相关研究验证工作。各项研究工作的具体要求可参见相应的指导原则。

持有人作为变更研究和研究结果自我评估的责任主体，应按照本指导原则的原则和要求，充分考察研究变更对药品安全性、有效性和质量可控性可能产生的风险和影响，在对研究结果进行科学评估的基础上决定是否进行变更的实施。

本指导原则所列变更分类是基于对所列情形的一般考虑，仅反映了当前对变更涉及的技术问题的基本认知。对于具体的变更，持有人应结合产品特点，根据研究结果确定变更类别。此外，由于已上市中药变更的复杂性和多样性，本指导原则内容无法涵盖所有变更情况，而且随着工艺技术的不断发展可能出现新的变更情况，需要随着认识的不断深入而不断更新。如果通过其他科学研究获得充分的证据，证明变更对药品的安全性、有效性及质量可控性不会产生不利影响，可以不必完全按本指导原则的要求进行变更研究。鼓励

持有人借鉴国际人用药品注册技术要求协调会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，ICH）相关指导原则中的“质量源于设计”、“设计空间”、“既定条件”等理念和方法，在加强对产品工艺、质量研究的基础上，开展变更管理相关工作。

在药品研发及上市后变更研究过程中，特别是对于特殊变更问题以及由于新技术、新方法、新设备、新剂型等的使用出现的新的变更情况，持有人可及时与相应监管机构开展沟通交流。

二、基本原则

（一）持有人应履行主体责任

持有人应履行变更研究及其评估、变更管理的主体责任，应对药品的研发和生产过程、药品的性质等有着全面和准确的了解，建立药品全生命周期的质量风险管理体系；当考虑对产品进行变更时，持有人应当清楚变更的原因、变更的程度及其对产品的影响，按照本指导原则的基本原则和要求，结合产品特点，开展相应研究；并应特别注意加强对研究结果进行全面分析，评估其对产品安全性、有效性和质量可控性的影响，按照《药品注册管理办法》规定及相关要求，提出补充申请、备案或年度报告。

（二）变更应必要、科学、合理

已上市中药变更应符合变更的必要性、科学性、合理性

要求。变更的提出应基于对产品知识的不断积累和更新（例如生产经验、质量回顾分析、控制方法的改变和新技术的应用等），应运用科学思维方法，遵循科学决策的程序，以有助于产品的生产实现、质量提升、利于患者使用等为目的，不得有违相关法规和常识。变更研究应以既往研究阶段以及实际生产过程中的研究和数据积累为基础，前期质量设计阶段的相关研究数据可以作为后期变更研究的依据。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。持有人应根据研究结果全面分析变更对产品安全性、有效性和质量可控性的影响，说明变更的必要性、科学性和合理性。

（三）持有人应全面评估、验证变更事项对药品安全、有效、质量可控的影响

中药质量取决于生产全过程的质量控制，生产各环节是紧密关联的，制剂处方、生产工艺、场地、质量标准等某一方面的变更可能对药品安全性、有效性和质量可控性带来全面的影响。

产品发生变更时，需通过全面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风险和产生影响的程度。应根据变更的具体情况、药物性质及制剂要求等选择有针对性的指标进行考察，研究评估变更对产品影响程度。本指导原则中所列变更情形及其分类，只是基于一般考虑，

持有人应基于科学、基于风险，根据变更实际情况、变更对产品影响程度的预判，开展相关研究和评估工作，具体变更类别及相关研究工作应根据其研究数据、综合评估结果确定。变更后的产品应质量可控、稳定均一。变更不应引起药用物质基础或制剂吸收、利用的明显改变，对药品安全性、有效性产生不利影响或带来明显变化，否则应进行变更后产品的安全性和有效性的全面评价。生产工艺或辅料等的改变引起药用物质或制剂吸收、利用明显改变的，应按照改良型新药进行研究。

（四）遵循中医药自身特点和规律

中药具有悠久的历史传统和独特的理论及技术方法，并经丰富的临床实践所证明。中药的变更应遵循中医药自身特点和规律。基于中医药理论和传统工艺制备的中药，在工艺方法不变的情况下，其工艺参数的变更一般可通过药学研究进行变更前后的比较，评估变更前后的一致性。研究内容一般包括但不限于出膏率（干膏率）、浸出物、指纹图谱（特征图谱）以及多种成份含量的比较。

三、基本要求

（一）研究用样品要求

已上市中药变更的研究一般应采用能代表生产实际情况的样品。生产工艺验证工作需采用生产规模的样品。变更前后药品质量比较研究，一般采用变更前3批样品和变更后3

批样品进行。

（二）关联变更要求

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。

（三）含毒性药材制剂要求

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(自治区、直辖市)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。

（四）质量对比研究要求

质量对比研究是变更研究工作的重要考量以及分类的重要依据。如果药品标准不能较好地反映药品质量，对于药品质量的可控性低，仅依据药品标准进行变更前后产品质量对比研究难以评估变更影响的，应开展质量及药品标准研究工作，根据产品特点采用合适的评价指标及检测方法，如浸出物、指纹图谱（特征图谱）、溶出度检查、生物活性测定等，进行质量对比研究，根据变更前后质量研究情况客观评估变更对产品质量的影响情况。

（五）其他

中西复方制剂及中药注射剂、缓释/控释制剂等特殊剂型的变更研究应充分考虑产品特点、制剂要求，全面关注变更对药品安全性、有效性和质量可控性的影响，并参照相关指导原则、技术要求开展相关研究工作。

四、变更生产工艺

已上市中药的工艺变更包括：生产工艺路线、方法、参数等变更。中药生产工艺变更可能涉及药材前处理、提取、分离纯化、浓缩、干燥、制剂成型等工艺的变更。生产工艺变更可能只涉及上述某一环节，也可能涉及多个环节，研究工作应按照技术要求较高的变更类别实施。含大毒（剧毒）

药材或现代研究发现有严重毒性的药材的制剂，生产工艺变更内容涉及上述毒性药材的，应按照重大变更进行研究，必要时开展非临床安全性评价等研究工作。

生产设备与生产工艺密切相关。生产设备的选择应符合生产工艺的要求，应树立生产设备是为药品质量服务的理念，充分考虑生产设备工作原理、设备的适用性，以及可能引起的变化，评估生产设备的改变对产品质量的影响。

生产工艺变更一般不应引起药用物质基础的明显改变。生产工艺变化引起药用物质基础发生明显改变的，应进行安全性、有效性全面评价，如改变饮片炮炙方法（如蜜炙改成生用），改变提取溶媒种类，改变提取纯化方法等。

（一）微小变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）前处理中，在设备工作原理不变的情况下，因生产设备型号、规模的改变而引起的工艺参数变更。

（2）前处理中，变更粉碎方法或粉碎工艺参数，对出粉率、粉末粒度分布、活性成份或指标成份含量等基本不产生影响的。

（3）变更提取用饮片的大小、形状等，对提取得率及活性成份或指标成份含量等基本不产生影响的。

（4）仅因生产设备、规模的改变而引起液体物料静置

存放的温度、时间发生变更，或浓缩、干燥所需时间等参数发生变更，对活性成份或指标成份含量、微生物限度等基本不产生影响的。

（5）仅由药液静置、过滤改为离心（或离心改为药液静置、过滤），且对药液中的总固体量、活性成份或指标成份含量等基本不产生影响的。

（6）仅变更醇沉或水沉的放置时间，且对所得物中总固体量、活性成份或指标成份含量等基本不产生影响的。

（7）仅由多次提取的提取液合并浓缩变更为每次提取液直接浓缩，或仅由每次提取液直接浓缩，变更为多次提取的提取液合并浓缩。

（8）为了适应后续制剂成型工艺需要，清膏相对密度适当降低或提高，或提取浓缩后中间体的制成量由固定值变更为合理范围值，对清膏中总固体量、活性成份或指标成份含量等基本不产生影响的（清膏需进一步纯化处理的不在此范畴）。

（9）变更药液浓缩、干燥工艺参数，对活性成份或指标成份含量等基本不产生影响的。

（10）变更原辅料混合工艺步骤中混合设备类型及参数，质量没有发生变化的。

（11）变更丸剂制丸方法，对药物的崩解或溶出基本不产生影响的，如泛制法、挤出滚圆法、压制法等之间的相互

转变，或由手工制丸变更为机器制丸。

（12）变更滴丸滴制过程中配料温度、滴制温度、冷凝液温度或滴距，对活性成份或指标成份含量等质量基本不产生影响的。

（13）变更口服固体制剂成型工艺中干燥工艺参数，对活性成份或指标成份含量等基本不产生影响的。

（14）增加丸剂、胶囊剂、片剂抛光工序。

（15）增加灌封工序中填充惰性气体步骤。

2、研究验证工作

（1）变更的原因、具体情况，说明变更的必要性和合理性。

（2）变更工艺研究资料。

（3）变更前后质量对比试验研究资料。

（4）变更后连续生产的3批样品的自检报告书。

（5）稳定性研究资料。

（二）中等变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）多种药材/饮片单独粉碎变更为混合后粉碎，或混合粉碎变更为单独粉碎，且对出粉率、粉末粒度分布、活性成份或指标成份含量等不产生明显影响的。

（2）采用药粉入药的，药材/饮片粉碎粒度的改变（不

包括超微粉碎），且对后续成型工艺不产生明显影响的。

（3）药材粉末增加高温瞬时灭菌、压差灭菌等方法，对其活性成份或指标成份含量等不产生明显影响的。

（4）变更药材粉末灭菌方法，对其活性成份或指标成份含量等不产生明显影响的。

（5）变更水提取的提取时间、溶媒用量、次数，且对浸膏提取得率、活性成份或指标成份含量等不产生明显影响的。

（6）药材提取挥发油或芳香水后的后续水提工艺中，由药渣与其他药材合并提取变更为药渣单独提取，或药渣单独提取变更为与其他药材合并提取的。

（7）变更药液浓缩、干燥方法，对活性成份或指标成份含量等不产生明显影响的。

（8）增加药液普通过滤工序，或者变更药液普通过滤的滤材材质、孔径及过滤次数等，且对相关检测指标如总固体量、活性成份或指标成份含量等不产生明显影响的。

（9）变更普通口服固体制剂成型过程中原辅料的加入顺序，对制剂均匀性等质量要求不产生影响的。

（10）变更胶囊剂填充工艺，如由粉末填充变更为制粒后填充，或由制粒后填充变更为粉末填充。

（11）变更挥发油的处理方式，如由喷入变更为 β-环糊精包合后加入。

（12）变更普通口服中药复方或单方固体制剂的制粒方式，不影响产品质量的。

（13）变更口服固体制剂成型工艺中干燥方法，不影响产品质量的。

（14）非无菌制剂由湿热灭菌变更为终端无菌灌装工艺，或增加湿热灭菌工序，对活性成份或指标成份含量等基本不产生影响的。

2、研究验证工作

（1）变更的原因、具体情况，说明变更的必要性和合理性。

（2）变更工艺资料，包括变更前后对比研究资料和变更后工艺研究资料、验证资料、批生产记录等。

（3）变更前后质量对比试验研究资料。口服固体制剂尤其应关注对药物的溶化性或崩解时限的影响。有效成份和有效部位制剂，应研究变更对溶出度的影响。

（4）变更后连续生产的3批样品的自检报告书。

（5）稳定性研究资料，包括与变更前产品稳定性情况的比较。

（三）重大变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）提取溶媒（不包括水，不同浓度的乙醇视为不同

溶媒）和提取方式不变，其他工艺参数（如提取时间、溶媒用量、次数）的变更。

（2）醇沉/水沉工艺的主要工艺参数包括由固定值变更为合理范围如醇沉/水沉前药液相对密度、醇沉含醇量/水沉加水量、醇沉/水沉温度等的。

（3）饮片合并提取与分开提取的改变。

（4）普通口服有效成份或有效部位固体制剂制粒方式的改变。

（5）外用制剂等成型工艺方法的改变。

（6）变更无菌制剂灭菌步骤。

2、研究验证工作

一般需进行全面的研究和验证工作，证明工艺变更不会对药品质量产生重大影响。除中等变更项下研究工作外，有效成份或有效部位制成的口服固体制剂涉及制粒方式变更等成型工艺改变应参照化学药相关要求，提供溶出度研究资料，必要时应开展生物等效性研究；外用制剂等必要时应有非临床刺激性、过敏性等研究资料。持有人应根据实际情况慎重考虑工艺变更的必要性。鉴于中药生产工艺变更的复杂性，持有人可通过上市后变更沟通交流途径，就变更事项及相关研究工作与药品审评机构进行交流。

五、变更制剂处方中的辅料

变更制剂处方中的辅料一般包括变更辅料种类、用量或

级别等。

此类变更应结合变更的具体情况，变更对产品的影响程度，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，或是否为影响制剂体内药物吸收的关键性辅料。第二，制剂的特性。对于不同特性制剂，辅料变更可能对产品质量、疗效和安全性产生不同的影响。

辅料变更涉及其他变更的（例如规格和工艺变更等），总体上需按照技术要求较高的变更类别进行研究。对于有效成份、有效部位口服固体制剂一般应提供溶出度研究资料。对于使用新辅料的，应按新辅料相关要求提供研究资料。对药用物质吸收、利用有明显影响，引起有效性、安全性发生明显变化的辅料变更，应进行安全性、有效性全面评价，如具有药材标准的特殊辅料（如蜂蜜、冰糖等）的改变，且该辅料的功能主治与产品的功能主治或安全性相关；外用制剂中增加或删除对制剂吸收、利用有明显影响的辅料等。微小和中等变更涉及的辅料应为常用辅料，具有法定标准，根据辅料管理要求需要登记的，“原料药、药用辅料和药包材登记信息公示”平台标识应为“A”。

（一）微小变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）变更制剂外观抛光材料。

（2）在辅料的型号、级别及质量标准不降低的情况下，变更辅料供应商，不影响药物质量和稳定性的。

（3）删除香精、色素、矫味剂，或减少其用量；增加或改变香精、色素、矫味剂的种类或用量（儿童用药除外）。

（4）变更普通口服中药复方或单方制剂中填充剂、稀释剂、润湿剂、润滑剂、助流剂的种类或用量。

2、研究验证工作

（1）变更的原因、具体情况，说明变更的必要性和合理性。

（2）变更前后辅料相关情况的说明及其质量标准。

（3）变更所涉及的生产工艺研究资料。

（4）变更后连续生产的3批样品的自检报告书。

（5）稳定性研究资料。

（6）修订完善的说明书、包装标签。

（二）中等变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）普通口服中药复方或单方制剂中除填充剂、稀释剂、润湿剂、润滑剂、助流剂外，其他辅料种类或用量的变更；普通口服中药复方和单方固体制剂变更胃溶型薄膜包衣材料、糖衣片变更为胃溶型薄膜包衣片等。

（2）变更普通口服固体制剂辅料的级别。

（3）变更涉及儿童用药的香精、色素、矫味剂的种类或用量。

（4）增加挥发性成份的包合材料，如β-环糊精。

（5）变更起局部作用（用于严重溃疡、烧伤等除外）的外用制剂辅料（不包括渗透促进剂）种类或用量，如蜂蜡替代石蜡等。

此类变更一般应符合以下要求：不属于缓释/控释等特殊剂型；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。此类变更情况较为复杂，无论何种情形，如果可能对产品的安全性、有效性和质量可控性有重大影响，应按照重大变更要求。

2、研究验证工作

（1）变更的原因、具体情况，说明变更的必要性和合理性。

（2）变更前后辅料相关情况说明及其质量标准。

（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、批生产记录等。

（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批样品的自检报告书。

（7）稳定性研究资料，包括与变更前产品稳定性情况的比较。

（8）用于儿童的矫味剂、香精、色素等药用辅料，必要时应提供安全性研究资料。

（9）修订完善的说明书、包装标签。

（三）重大变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）有效成份、有效部位以及含大毒（剧毒）药材或现代研究发现有严重毒性的药材的普通口服制剂中辅料种类及用量的改变。

（2）起局部作用（用于严重溃疡、烧伤等除外）的外用制剂中渗透促进剂的种类或用量改变；起局部作用且用于严重溃疡、烧伤等，及起全身作用的外用制剂的辅料（渗透促进剂除外）种类或用量的改变等。

（3）所用辅料未在相同给药途径上市品种中使用过的。

（4）替换或增加使用“原料药、药用辅料和药包材登记信息公示”平台标记为I的辅料。

2、研究验证工作

除中等变更项下研究工作外，必要时还应提供以下研究资料：

（1）有效成份或有效部位制成的口服固体制剂应提供

溶出度研究资料，必要时应开展生物等效性研究。

（2）有效成份或有效部位制成的制剂、眼用制剂、吸入制剂、外用制剂（如气雾剂等）、缓释/控释等特殊剂型制剂必要时应提供吸收利用相关的研究资料。

（3）根据制剂特点提供非临床刺激性、过敏性等研究资料。

六、变更规格或包装规格

药品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，是临床使用药物的重要依据。片剂、胶囊剂、栓剂、丸剂等的药品规格一般以每片、每粒、每丸的重量表示，或同时标示单位制剂所含的饮片、提取物、有效成份等的量；颗粒剂、软膏剂、糖浆剂等的药品规格一般以单位重量或体积所含的饮片、提取物、有效成份等的量表示，或同时注明单一包装容器中药物的重量或体积。包装规格为药品说明书【包装】项下明确的多剂量包装和/或单剂量包装规格。涉及辅料变更的应参照辅料变更的相关要求进行。

变更规格应遵循科学、合理、必要及方便临床用药的原则，根据药品用法用量合理确定。研究工作需关注变更规格后的药品与原规格药品处方、工艺、日服/用药量等方面的一致性。变更药品规格不得引起药用物质基础的变化，不得改变药品原批准的用法用量或者适用人群。可能会引起药用物质基础的明显改变或对吸收、利用可能产生明显影响的改变，

应进行安全性、有效性全面评价。

（一）微小变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

变更药品包装规格中最小单位药品的数量，如：颗粒剂每盒装 A 袋变更为每盒装 B 袋，丸剂每板（每瓶）装 A 丸变更为每板（每瓶）装 B 丸等。

2、研究验证工作

（1）变更的原因、具体情况，说明变更的必要性和合理性。

（2）修订完善的说明书、包装标签。

（二）中等变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

颗粒剂、丸剂、煎膏剂、糖浆剂等最小包装药品装量的变更。

2、研究验证工作：

（1）变更的原因、具体情况，说明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、批生产记录等（如适用）。

（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（如适用）。

（4）变更后连续生产的3批样品的自检报告书。

（5）稳定性研究资料，包括与变更前产品稳定性情况的对比研究资料。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。

（6）修订完善的说明书、包装标签。

（三）重大变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）规范药品规格表述，应参照《中成药规格表述技术指导原则》（2017年第219号）规范规格表述，并相应修改质量标准、说明书、包装标签等。

（2）药品规格实际发生变更，如片剂片重大小、胶囊剂装量的改变，液体制剂药物浓度（单位体积所含饮片量）的改变等。

2、研究验证工作（规范规格表述的除外）：

（1）变更的原因、具体情况，说明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、批生产记录等。

（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）变更后连续生产的3批样品的自检报告书。

（5）稳定性研究资料，包括与变更前产品稳定性情况的对比研究资料。

（6）修订完善的说明书、包装标签。

七、变更注册标准

本指导原则所指变更注册标准主要是指注册标准中检查、鉴别、含量测定等检验项目及其方法或限度/范围的修订。修改药品注册标准应不低于国家药品标准。此类变更可能对药品质量可控性产生重大影响。

中药上市后，持有人应根据对产品认知的不断丰富，结合检测技术、方法和手段的最新进展，持续提升、完善质量标准，以增加其可控性。变更注册标准不应引起产品质量控制水平的降低，对产品质量保证不应产生负面影响。通常情况下，在现有注册标准基础上增加检验项目、严格限度范围或提高检验方法的专属性等可以更好地控制和保证产品质量。检验项目变更研究的工作重点在于检验方法的方法学研究和验证，以及限度/范围的确定等。

变更注册标准需考虑是否会影响到产品的有效期，如对标准进行了提高（例如缩小限度、增加检验项目等），应考察药品在原定的有效期内是否符合修订后质量标准的要求。

研究验证工作：

（1）质量标准变更的原因及详细变更情况。

（2）标准变更相关的研究资料，以及变更前后的对比研究资料。若增加或改变分析方法，应提供方法学研究资料以及变更前后比较研究资料。若变更检查项中相关物质的规定限度或变更含量限度或范围，应提供变更的依据，如临床研究用样品的测定数据、上市以来产品的检测数据等，必要时应提供相关的安全性研究资料或文献资料等。

（3）变更前后的质量标准。

（4）连续3批样品的自检及复核检验报告书。

（5）稳定性研究资料。

八、变更包装材料和容器

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（初级包装）、次级包装、外包装及附属物（如给药器具、药棉、干燥剂等）。包装材料和容器的变更可能对药品的安全性、有效性及质量可控产生不良影响，取决于制剂的给药途径、包装材料和容器的性能以及包材成份和制剂之间相互作用的可能性。

变更药品的包装材料和容器一般有以下情况，即变更或新增包装材料和容器的供应商，变更或新增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），变更或新增次级包装、外包装及附属物。总体上，变更药品的包装材料和容器应能对保证产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，药品和包装材料之间不得发生不良相互作用。

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药品和包装材料、容器之间是否发生相互作用，变更前后药品的稳定性是否受到影响。

与药品生产过程中的中间体直接接触的包装材料和容器的变更，应按照品种相关要求对变更类别进行评估，并进行相关研究。

（一）微小变更

1、变更情况

此类变更包括但不限于以下情形：

（1）非无菌固体制剂包装容器的供应商、尺寸和/或形状的变更，但包装数量（如，每瓶的片数，等）、及包装容器的材料和质量不变。

（2）口服固体制剂的包装材料和容器变更为已在上市口服固体制剂直接接触药品使用并具有相同或更好保护性能（例如，遮光、防潮）的包装材料和容器的以下情形：增加或改变防儿童误打开锁，从金属螺帽变更为塑料螺帽，或从塑料改为金属螺帽；将一种塑料容器变更为另一种相同类型的塑料容器（例如，将一种高密度聚乙烯容器变更为另一种高密度聚乙烯容器）；用于除味的包装附属物的变更（例

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：https://d.book118.com/017045141033010044