

附件

# 创新药（化学药）临床试验期间药学变更 技术指导原则（试行）

## 一、概述

创新药药学研究具有渐进性、阶段性和不确定性特点，其研究的广度和深度伴随临床试验的进展不断推进。常规开发模式下，原料药的研发进程领先于制剂，通常遵循以下规律：

对于原料药而言，早期临床试验阶段合成路线和工艺相对不成熟，对原料药理化特性和杂质行为等关键质量属性了解有限，仅基于临床前安全性试验和相对有限的制备经验，建立了初步的质量控制策略和适应其开发阶段的较宽泛的质量标准。伴随着临床试验的推进和对关键质量属性的深入理解，基于放大生产、提高质量、完善质量控制等的需要，不断优化工艺路线、深入研究杂质行为、加强对关键理化特性的认识及其对制剂潜在影响的研究，并结合多批次的生产经验调整质量控制策略。在关键临床试验阶段确定拟商业化合成路线和工艺，基于系统的质量风险评估，确定关键工艺步骤和关键工艺参数范围，制定合理的过程控制和中间体控

制，基于历史批次（尤其是安全性试验批次、关键临床试验批次）生产信息、质量特性、稳定性研究结果等，完善原料药质量标准、包装、贮藏条件和有效期/复验期等。

对于制剂而言，在早期临床试验阶段，基于对药物自身的理化特性、安全性和有效性的有限了解，通常会选择处方工艺相对简单的制剂形式（如口服溶液剂、原辅料混粉直接灌装的胶囊剂等）进行开发，基于临床前安全性试验和相对有限的制备经验，建立适应其开发阶段的较宽泛的质量标准，基于有限的稳定性、相容性（如有必要）、配伍（如有必要）研究信息初步确定了制剂的包装、贮藏条件和临床用法。后续伴随临床试验的推进，获得了初步的人体数据，对于药物自身特性和体内行为有了一定的认识，并初步积累了生产经验，在此基础上优化剂型、规格和处方工艺，加强制剂处方工艺和降解杂质研究，根据已有的认知和信息完善质量控制。在关键临床试验阶段，基于较充分的人体安全性和有效性信息、生产信息，确定拟商业化剂型、规格和处方工艺，进行系统的质量风险评估，确定关键工艺步骤和关键工艺参数，制定合理的过程控制和中间体控制，基于历史批次（尤其是安全性试验批次、关键临床试验批次）信息和稳定性、相容性、配伍研究结果，完善制剂质量标准、包装、贮藏条件、有效期和临床用法等。

基于以上研发规律,由于创新药不同研究阶段的药学研究目标不同,决定了研究进程中必然伴随着大量药学变更。药学变更可能会在临床样品中引入质量风险,进而可能对受试者安全性和(或)临床试验结果的科学性造成影响,故需全面审慎地评估变更引入的质量风险并开展相关研究,以支持这些变更应用于临床样品的制备。

本指导原则所述药学变更系指发生(或拟发生)在临床样品生产、质量控制、包装和贮藏条件等方面的变更。本指导原则适用于化学创新药和改良型新药(放射药除外)临床试验期间的药学变更。考虑到创新药药学研究的阶段性、药学变更的多样性和复杂性,本指导原则主要阐述了创新药药学变更评估和研究的一般原则,仅对部分常见的重大变更和一般变更进行了举例,并简述了该类变更下的研究思路和研究内容。对于未明确列出的其他变更形式,申请人可参考本指导原则或其他相关指导原则,根据变更具体情形开展评估和研究。

此外,药学变更往往不是独立发生的。例如,生产场地变更可能同时伴随生产设备及生产工艺的变更,处方变更可能伴随或引发药品质量标准变更等。对于多个变更同时发生并存在关联的情况,可参考本指导原则基本思路分别开展研究,总体上可按照技术要求较高的变更类别开展相关变更支

持续性研究工作，并关注多项变更可能的叠加影响。

申请人对临床试验期间药学变更的评估和研究负有主体责任。在进行药学变更研究时，首先需明确变更的原因、变更的事项和变更的程度，然后结合品种特点和具体的变更内容，基于风险评估的思路，评估变更对药品质量、临床试验受试者安全性、临床试验结果科学性的可能影响，在此基础上判断变更为重大变更还是一般变更，并开展相应的研究工作，评估变更的可行性。

## **二、临床试验期间药学变更评估一般原则**

创新药临床试验期间发生药学变更时，申请人应当遵循风险评估原则，结合变更拟发生的临床研究阶段、受试人群、品种特点、对药物已有认知以及针对变更的初步研究等，科学地评估变更可能产生的影响。具体可从以下几个方面来考虑：

1、变更发生的临床阶段（早期临床研究阶段、关键临床研究阶段）：药学变更贯穿于药品开发的各个阶段，通常早期阶段变更发生的可能性较高。在早期临床阶段，药物的人体安全性尚未完全确立，需主要结合非临床安全性评价结果和早期临床研究方案评估药学变更对于受试者安全性可能产生的影响。比如原料药生产工艺的变更是否会引入新的杂质（如致突变杂质），制剂生产工艺的变更是否会引入同

等剂量下体内暴露量的改变。在关键临床研究阶段，受试者数量增加、用药时间延长，且临床试验结果是产品上市时风险获益比评估的主要依据，此阶段发生的药学变更除需重点关注受试者安全性外，还需兼顾临床试验结果的科学性。比如基于II期临床试验结果确定了给药剂量，在III期临床阶段拟增加新的规格，需要根据产品的特性，通过体外研究（药学相关对比等）和（或）体内试验（如BE、PK等）来评估新规格同原规格之间的可衔接性。

通常，在创新药研究进程中，越是研究后期发生的变更，越需要开展细致深入的研究，以证明变更的可接受性。创新药在完成支持上市的关键临床研究后，如发生重大的药学变更，需慎重考虑。

2、变更涉及的受试人群：临床试验涉及的受试人群不同，变更可能产生的风险不同。如变更原料药的生产工艺引入了致突变杂质，对于健康受试者而言，则安全性风险较高；而对于特定受试者（如晚期肿瘤患者）而言，基于获益-危害分析，可能风险相对较小。同样的处方变更，如用于儿童受试者，则需审慎评估变更后的辅料种类和用量是否适用于儿童人群，是否会产生安全性风险。

3、品种特点：药物结构/组分和制备工艺的复杂性也是评估中需考虑的重要因素。比如，相比于小分子化合物而言，

高分子聚合物、合成多肽、多糖、生物来源提取物等结构/组分较为复杂的化合物发生工艺变更时,评估变更产生的影响可能相对困难,对于风险的把控能力相对较弱或者风险评估的不确定性较强。对于特殊制剂(脂质体、微球等),处方工艺变更产生的影响,可能无法仅通过药学对比来证明,有些情况下需进行体内的桥接试验和(或)必要的非临床安全性试验来综合评估。此外,不同的给药途径,自身的安全风险度也不同,比如注射剂相比口服固体制剂需充分考虑无菌相关风险。

4、已有认知的局限性: 临床试验期间药学变更管理属于药品全生命周期管理的一部分,通常研究工作越系统、深入,积累的研究数据越充分,对于变更可能产生的影响的评估越科学。基于创新药药学研究循序渐进的一般规律,临床试验期间对于产品的关键质量属性的认知(如杂质谱研究、原料药理化特性对制剂质量和体内行为的影响等)可能存在局限性,临床试验阶段的变更研究也可能存在一定的局限性。对于某些潜在影响可能较大、有限数据难以评估其可能风险或者无法通过简单药学对比证明其前后质量一致的变更,基于风险考虑,建议将其作为重大变更,开展深入研究,累积更充分的数据。

总体而言,根据药学变更对临床受试者安全性、临床试

验结果科学性影响的可能性大小,可将临床期间的药学变更分为重大变更和一般变更。重大变更是指经评估可能显著影响临床样品的质量,进而可能对临床试验受试者的安全性或临床试验结果的科学性产生明显影响的变更。申请人应当审慎地评估此类变更带来的风险,并开展相关研究,以支持变更应用于临床试验样品的制备。一般变更是指经评估可能对临床样品的质量、临床试验的安全性以及试验结果的科学性无明显影响的变更,申请人可酌情开展相关研究。

申请人评估认为可能增加受试者安全性风险的变更,应当按《药品注册管理办法》提出补充申请,认为不影响受试者安全的,可以直接实施并在研发期间安全性更新报告中报告。

### **三、原料药变更研究**

#### **1、原料药变更研究的一般原则**

对于原料药变更,需结合其对相应制剂质量的影响开展评估和研究。具体而言,需重点从变更对于原料药关键理化特性和杂质行为等的影响展开。影响制剂性能的原料药关键理化特性改变,可能导致试验药物在受试者体内行为的改变,进而影响临床试验结果(数据)的科学性,也可能增加受试者安全性风险;杂质种类和水平产生变化,可能增加临床试验预期/非预期不良反应的风险,给受试者带来安全隐患。

## 1.1 关键理化特性

一般而言，原料药的关键理化特性如晶型、粒度及粒度分布、溶解性等可能会对临床试验药品质量产生影响。这些理化特性往往与原料药最终纯化（如成盐、结晶等）工艺、分离方式、干燥、粉碎、混合等操作步骤密切相关。某些情况下，待精制物料中杂质的显著变化，也可能导致原料药关键理化特性的改变。故相关工艺变更后，需基于风险评估对变更前后原料药的关键理化特性进行对比，酌情进行稳定性研究，必要时重新进行结构确证。当变更后原料药的关键理化特性发生改变，则需充分评估其对制剂工艺（如流动性、可压性、混合均匀性、溶解性等）和制剂性能（如口服固体制剂的溶出、崩解、含量均匀度等）的影响，根据风险评估结果开展研究，必要时还需考虑进行相应制剂体内桥接研究。

## 1.2 杂质行为

一般而言，原料药中的杂质种类和杂质水平是影响临床试验药品安全性的重要因素。杂质通常来源于生产工艺（如溶剂、试剂和催化剂，起始物料引入和工艺副反应产生杂质）和自身降解等。原料药生产场地、合成路线、合成工艺及控制、包装及贮藏条件等的变化均可能导致杂质种类和水平的改变。申请人需要对比变更前后中间体或原料药中杂质种类和水平，包括但不限于有关物质、残留溶剂、元素杂质、潜



在致突变杂质等，并酌情开展稳定性研究。所采用的杂质检查方法应可有效地分离和检测变更后样品中的潜在杂质。原则上，临床研究用样品的杂质水平不得超出动物安全性试验数据所支持的相应杂质的水平，临床研究样品中潜在致突变杂质、毒性试剂、溶剂、金属催化剂等残留可参考相关指导原则的要求。如有例外，需提供相应的安全性支持依据。

## **2、原料药变更分类举例及研究**

### **2.1 原料药生产场地变更**

原料药生产场地变更是指临床试验用原料药的生产和（或）包装场地的变更。

原料药生产场地变更时需对变更前后工艺路线、工艺操作、批量、生产设备等的差异进行对比，如伴随生产场地变更的同时发生了这些变化，需综合考虑这些变化对原料药杂质种类或水平、关键理化特性的影响，酌情评估对制剂质量的影响。建议对场地变更前后的中间体和（或）原料药进行全面质量对比，并酌情开展稳定性研究。如采用多个生产场地生产关键中间体或原料药，需关注不同场地间样品质量一致性。

#### **2.1.1 重大变更**

包括但不限于：

- 替换或增加生产场地（在早期临床阶段，简单化学

合成小分子原料药生产场地变更可除外)。

### 2.1.2 一般变更

包括但不限于:

- 变更原料药生产场地名称及地址表述, 但实际地址不变。
- 在不改变原料药质量标准、包装及贮藏条件的前提下, 变更原料药包装场地。

### 2.2 原料药生产工艺变更

原料药生产工艺变更一般包括: 合成路线变更(如: 缩短、延长或改变合成路线等)、生产条件变更(如: 物料、投料量、反应温度、反应时间、搅拌时间、后处理方式、精制条件、干燥方式等)等。

此类变更可能会对原料药杂质和理化特性产生影响。一般而言, 越接近合成路线最后一步反应(限于形成或断裂共价键的反应)的变更越可能影响原料药质量, 进而对相应临床试验药品的性能和质量产生影响。在全面评估当前变更步骤杂质行为和分析方法适用性的情况下, 可对比评估变更涉及到的中间体的质量, 如无差异可认为等同, 如存在差异需顺延评估下一个中间体, 直至认为等同。当发生此类变更时, 需对发生变更的工艺步骤进行详细评估和研究, 对变更前后该步骤中间体及后续中间体和(或)原料药进行全面对比,

关注变更前后原料药中杂质谱的分析(反应副产物以及新增毒性试剂、溶剂、催化剂等)、杂质转化清除研究结果,必要时调整杂质控制策略。当最后一步反应步骤(限于共价键形成或断裂的反应)、最后一步纯化/成盐及其后续工艺步骤发生变更时,需比较变更前后产物质量和原料药质量,必要时还需通过比较原料药变更前后生产的制剂产品的性能和质量来综合评估该变更对临床试验药品的整体影响,某些情况下还需考虑进行相应制剂体内桥接研究。

## **2.2.1 合成路线变更**

### **2.2.1.1 重大变更**

包括但不限于:

- 改变合成路线,并可能对原料药杂质行为和关键理化特性等产生明显影响。
- 改变制备方式(如:化学合成与发酵工艺的替换,多肽固相合成与液相合成替换等)。

### **2.2.1.2 一般变更**

包括但不限于:

- 在原路线基础上延长合成路线,将原起始原料制备工艺部分或全部纳入原料药生产中。

## **2.2.2 生产条件变更**

### **2.2.2.1 重大变更**

包括但不限于:

- 可能对原料药杂质行为和关键理化特性等产生明显影响的生产工艺及参数变更。比如,可能影响原料药质量的发酵工艺和提取工艺的变更(如菌种改变、提纯原理改变);可能影响制剂体内行为的原料药结晶条件等的变化。
- 改变无菌原料药的灭菌工艺。

#### **2.2.2.2 一般变更**

包括但不限于:

- 不影响原料药质量的溶剂、试剂、催化剂的种类或用量调整。
- 不影响原料药质量的批量放大。

### **2.3 原料药质量标准变更**

原料药质量标准的变更一般包括检查项目、分析方法和可接受限度的变更,这些变更可能会导致与质量相关的安全性风险识别能力或检测能力的变化。一般而言,原料药关键质量属性分析方法的改变、删减检查项目或放宽限度,对原料药质量控制的影响较大。分析方法改变时,需对方法变更前后检测能力进行对比和验证,如有必要,需采用新旧方法对动物安全性试验用样品和(或)临床试验用样品进行检验对比并重新评估安全性依据是否充分,原则上分析方法变更

后检测能力不应低于变更前。

创新药研究早期阶段对所开发品种的了解和认知有限，需注重检验数据的积累，在无充分数据支持的情况下，不建议删减检查项目或放宽超出安全性支持的限度。

### **2.3.1 重大变更**

包括但不限于：

- 删减关键检查项目。
- 放宽关键检查项目的可接受限度。
- 变更关键检查项目分析方法（不同原理）（如采用 TLC 法代替 HPLC 法测定有关物质）。

### **2.3.2 一般变更**

包括但不限于：

- 增加检查项目（非安全性原因）。
- 收紧可接受限度（非安全性原因）。
- 分析方法的调整（在已有的方法学验证范围内或新的方法验证得出相当或更好的验证结果）。

## **2.4 包装容器、贮藏条件变更**

在创新药早期开发阶段，由于对化合物的认知尚不够充分，可获得的稳定性信息有限，通常会选择较为保守的包装和贮藏条件。随着稳定性信息的积累以及对于原料药认知的不断丰富，会逐渐确定适宜的包装和贮藏条件。

原料药包装的改变，可能会影响原料药的稳定性。申请人需充分评估包装变更可能对原料药稳定性产生的负面影响，选择适宜的考察指标开展新的稳定性试验，并对包装变更前后原料药稳定性变化趋势进行分析。对于非固态原料药包装的改变，还需考虑新包装同原料药的相容性问题。无菌原料药还需考虑包装密封性问题。

贮藏条件的改变，尤其是放宽贮藏条件，可能会影响原料药的稳定性，故一般需提供充分的稳定性数据，以证明变更贮藏条件后对原料药无负面影响。

#### **2.4.1 重大变更**

包括但不限于：

- 变更后的包装可能同原料药（一般为非固体原料药）发生相互作用。
- 由于安全性原因严格贮藏条件或使用保护性能更佳的包装材料/容器。

#### **2.4.2 一般变更**

包括但不限于：

- 变更后的包装可提供相同或更好的保护（非安全性原因）。

#### **2.5 其他**

对于复杂分子（如：合成多肽、小分子核酸等）、复杂

工艺（如：发酵类、生物来源提取物类等）原料药的变更，其对临床样品的潜在影响的体外评估手段可能有限，需在遵照本指导原则研究思路的基础上，结合产品自身特点开展充分的风险评估及变更研究工作，以获得更多的变更支持性数据。

## **四、制剂变更研究**

### **1、制剂变更研究的一般原则**

对于制剂变更，需重点从变更对于药物的制剂性能、安全性相关指标的影响来展开评估和研究。制剂性能发生改变，可能导致试验药物在受试者体内行为的变化，进而影响临床试验结果(数据)的科学性，也可能增加受试者安全性风险；杂质种类和水平或其他安全性相关指标（如注射剂的无菌、细菌内毒素、可见异物、不溶性微粒等）产生变化，可能增加临床试验预期/非预期不良反应的风险，给受试者带来安全隐患。

#### **1.1 制剂性能**

药物的制剂性能是指药物为达到预期临床用途，所具备的制剂学特性组合，是原料药理化性质、辅料功能性、处方设计、生产工艺、包装等多方面综合作用的表现。

不同剂型的制剂性能可以不同的指标来表征。例如，口服固体制剂（如片剂等）可评价指标包括硬度、崩解时限、

溶出度/释放度、含量均匀度等；注射剂可通过复溶时间、分散时间、粒度及粒度分布、微观形态等指标来表征；半固体制剂（如软膏剂、凝胶剂、栓剂等）可通过原料药晶型及粒度、黏度、含量均匀度、体外释放度和（或）体外透皮试验等指标来表征。

一般而言，变更制剂剂型、规格、处方、生产工艺、包装和贮藏条件等都有可能对制剂性能产生影响，在变更研究中需结合药物性质、剂型特性、处方工艺特点以及变更的具体情况评估变更对制剂性能可能产生的影响，根据风险评估结果，选择适宜的制剂性能相关指标开展变更支持性研究，必要时还需考虑进行制剂体内桥接研究。

## **1.2 安全性相关指标**

### **1.2.1 杂质行为**

杂质种类和杂质水平是影响临床试验药品安全性的重要因素。制剂的杂质通常来源于原料药和辅料引入杂质、外来物迁移（生产组件、包材相容性杂质）以及降解杂质，而降解杂质可包括原料药和辅料的降解杂质，原料药与辅料和（或）内包材的相互作用杂质。制剂杂质研究需重点关注制剂工艺和贮藏过程中的降解杂质。

一般而言，制剂生产场地、处方、生产工艺、包装和贮藏条件等的变化均可能导致杂质种类和水平的改变。需结合



药物性质、剂型特性和处方工艺特点分析评估具体变更内容是否可能引起杂质行为的变化(如引入新杂质、导致新的降解趋势等),对比变更前后制剂中间体和(或)终产品中的杂质种类和水平,包括降解杂质、残留溶剂(如适用)、潜在致突变杂质(如适用)等,并酌情开展制剂稳定性研究。所采用的杂质检查方法应能对变更后样品中的潜在杂质进行有效地分离和检测。原则上,临床研究用样品的杂质水平不得超出动物安全性试验数据所支持的相应杂质的水平,临床研究用样品中残留溶剂(如适用)、潜在致突变杂质可参考相关指导原则的要求。如有例外,需提供相应的安全性支持依据。

### **1.2.2 其他安全性相关指标**

对于注射剂、吸入制剂、植入剂等而言,还需关注变更对制剂其他安全性相关指标的可能影响,如无菌、细菌内毒素(或热原)、不溶性微粒、可见异物、渗透压摩尔浓度等。需确保变更后产品的相关指标仍符合安全性要求。

## **2、制剂变更分类举例及研究**

### **2.1 制剂生产场地变更**

制剂生产场地变更是指临床试验用制剂的生产和包装场地地址的变更。

制剂生产场地变更需关注不同场地间处方、生产工艺、

生产设备、批量等的差异。如伴随生产场地变更的同时发生这些变更，需综合评估如上变更对制剂性能、杂质行为和其他安全性相关指标的影响，选择适宜的制剂性能相关指标、安全性相关指标对场地变更前后产品进行全面质量对比，并酌情开展稳定性研究。如采用多个生产场地生产制剂中间体或制剂终产品，需关注不同场地间样品质量一致性。

无菌制剂生产场地变更原则上不得降低产品的无菌保证水平。

### **2.1.1 重大变更**

包括但不限于：

- 增加或替换生产场地（早期临床阶段，采用常规处方工艺的普通口服制剂可除外）。

### **2.1.2 一般变更**

包括但不限于：

- 变更制剂生产场地名称及地址表述，但实际地址不变。
- 非安全性原因删除生产场地。
- 在不改变制剂质量标准、包装及贮藏条件的前提下，新增/替换/删除包装场地。

## **2.2 处方变更**

制剂处方（包括附带专用溶剂的处方）变更一般包括：

辅料供应商/型号/级别、辅料种类、辅料用量变更。

此类变更可能会影响辅料功能性或制剂过程物料的可加工性进而影响制剂性能,也可能引入新的杂质或其他安全性隐患进而影响受试者安全性。以口服固体制剂为例,如改变填充剂的粒度,可能会影响混合物料的流动性和混合均匀性,甚至引起混合物料发生分层,从而影响产品含量均匀度;改变某些功能性辅料(如聚山梨酯等表面活性剂)的型号或用量,可能会改变制剂溶出行为,从而改变药物的体内行为,影响受试者安全性或临床试验结果的科学性;对于处方变更涉及使用新辅料、常见辅料的新用途、常见辅料的超常规用量时,还应关注辅料种类/用量安全性、辅料所引入杂质或其他因素的安全性。

发生此类变更后,需结合药物性质、剂型特性以及是否涉及关键辅料变更(对溶出、释放或体内吸收等起关键作用的辅料)评估变更对制剂的影响,必要时重新开展原辅料相容性研究。选择适宜的制剂性能相关指标、安全性相关指标对处方变更前后产品进行全面质量对比,酌情开展稳定性研究,必要时还需结合临床试验方案开展相应的配伍稳定性研究(如适用)。在药学对比研究结果显示制剂质量存在显著差异,或仅通过药学比较研究无法评估变更对制剂质量的潜在影响时,需结合当前临床阶段以及临床试验方案考虑制剂

体内桥接研究和（或）非临床安全性研究。

对于附带专用溶剂的处方变化，需结合其对配伍后制剂质量的影响进行相关考察。

### **2.2.1 重大变更**

包括但不限于：

- 可能对制剂质量或体内行为产生明显影响的处方变化（如关键辅料种类/型号/用量的显著变化等）。
- 变更（包括替换或增加）注射剂附带专用溶剂处方组成。

### **2.2.2 一般变更**

包括但不限于：

- 在对稳定性无不良影响的情况下，增加、删除、替换着色剂或矫味剂种类，或改变用量。
- 增加非功能性片剂包衣。
- 调整非功能性片剂包衣组成。

## **2.3 辅料工艺及控制变更**

此类变更包括：辅料制备工艺变更（针对新辅料）、质量标准变更。

新辅料制备工艺发生变更时，可参考原料药变更评估和研究原则，进行变更支持性相关研究。

### **2.3.1 重大变更**

包括但不限于：

- 变更可能影响制剂性能的辅料内控标准(如辅料粒度及粒度分布影响制剂体外溶出时)。
- 新辅料的制备工艺、质量标准发生相关变更(可参考原料药相应部分重大变更举例)。

### **2.3.2 一般变更**

包括但不限于:

- 新辅料的制备工艺、质量标准发生相关变更(可参考原料药相应部分一般变更举例)。

## **2.4 生产工艺变更**

制剂生产工艺变更一般包括: 变更制剂生产工艺(如工艺原理、工艺操作、工艺参数等)、变更制剂生产过程控制方法及限度(如: 中间体质量标准、过程检验项目等)、变更生产设备、变更生产规模等。

此类变更可能会对产品制剂性能、杂质行为和其他安全性指标产生影响, 影响程度与制剂生产工艺的复杂程度、变更是否涉及与产品质量相关的关键步骤工艺等相关。以注射剂的混合步骤为例, 对于物理化学性质稳定的真溶液, 生产过程中原辅料加入次序和混合参数(速度、时间和温度)对药品质量的影响较小, 变更相关参数引入的质量风险较低; 但对于特殊注射制剂, 如脂肪乳、胶束、脂质体等, 原辅料的加入顺序和混合参数可能与制剂微观结构的形成、制剂的性能及稳定性密切相关, 变更相关工艺参数引入的质量风险

较高。

发生此类变更时，需根据药物性质、剂型特性（品种特点）以及变更是否涉及制剂生产工艺的关键环节或重要参数，选择合适的指标全面对比评估工艺变更对制剂性能的影响，必要时还需考虑进行变更前后制剂体内桥接研究。如生产工艺变更引起制剂杂质行为的变化，需分析原因，评估已有分析方法的适用性，评估并更新杂质的安全性依据，酌情开展稳定性研究，必要时还需结合临床试验方案开展相应的配伍稳定性研究。

#### **2.4.1 重大变更**

包括但不限于：

- 改变工艺原理（如干法制粒和湿法制粒的替换）。
- 可能对制剂质量或体内行为产生明显影响的工艺操作或参数的变更。

#### **2.4.2 一般变更**

包括但不限于：

- 在不影响制剂质量的前提下，调整工艺参数。
- 不影响制剂质量的批量变更。
- 在对体内行为无潜在影响的前提下（如变更前后产品的溶出曲线相似），改变普通片剂形状（如圆形变为椭圆形）。

### **2.5 制剂质量标准变更**

制剂质量标准的变更一般包括检查项目、分析方法和可接受限度的变更，这些变更可能会导致与质量相关的制剂性能、安全性风险识别能力或检测能力的变化。通常与制剂性能、杂质行为和其他安全性指标相关的检测项目的删减、检测方法的改变、限度的放宽，对制剂质量控制的影响较大。分析方法改变时，需对方法变更前后检测能力进行对比研究，如有必要，需采用新旧方法对动物安全性试验用样品和（或）临床试验用样品进行检验对比，并重新评估杂质安全性依据是否充分，原则上分析方法变更后检测能力不应低于变更前。

创新药研究早期阶段对所开发品种的了解和认知有限，需注重检验数据的积累，在无充分数据支持的情况下，不建议删减检查项目或放宽超出安全性支持的限度。

### **2.5.1 重大变更**

包括但不限于：

- 删减关键检查项目。
- 放宽安全性、制剂关键性能相关检测项目的可接受限度（如放宽杂质限度、放宽溶出度限度）
- 改变关键检查项目的分析方法（不同原理）（如 NIR 代替 HPLC 测定含量）

### **2.5.2 一般变更**

包括但不限于：

- 收紧可接受限度（非安全性原因）。

- 增加检查项目（非安全性原因）。
- 分析方法的调整（在已有的方法学验证范围内或新的方法验证得出相当或更好的验证结果）。

## 2.6 包装容器系统变更

制剂包装容器系统的变更包括：包装类型变更、来源/材质/规格（包括尺寸、形状）变更等。

制剂包装容器系统是制剂重要组成部分，通常起保护药物的功能，如避光、避湿、避免污染（微生物侵入）等，部分还具备递送药物功能（如吸入制剂的包装容器系统等）。变更制剂包装容器系统可能会影响包装系统功能性和制剂稳定性。影响程度与药物性质、制剂的给药途径、剂型处方工艺特点、制剂包装容器系统预期功能以及药物与包装材料之间相互作用的可能性相关。原则上，制剂包装容器系统的变更不应给制剂带来负面影响。

制剂包装容器系统变更时，需充分评估变更后包装容器系统的功能性变化（保护药物功能和递送药物功能）以及药物与包装材料之间相互作用的可能性。选择适宜的指标对新包装容器系统功能性、制剂稳定性进行考察，如递送药物功能评价指标，可考虑如递送剂量均一性、空气动力学粒度分布、可抽取体积等。多剂量包装产品酌情开展使用中稳定性研究。对于无菌制剂（如注射剂、吸入溶液剂等），还需关注变更包装容器系统可能引起的包装密封性和包材相容性



变化风险。

### **2.6.1 重大变更**

包括但不限于：

- 变更后的包装容器系统可能影响给药或递送剂量准确性（如定量吸入器的阀门或驱动器的改变）。
- 变更为保护性能下降的包装容器系统。
- 变更后的包装可能同制剂发生相互作用。

由于安全性原因使用保护性能更佳的包装容器系统。

### **2.6.2 一般变更**

包括但不限于：

- 变更后的包装容器系统可提供相同或更好的保护（非安全性原因）。

## **2.7 贮藏条件变更**

在创新药早期开发阶段，可获得的制剂稳定性研究数据十分有限，通常会选择较为保守的贮藏条件。随着稳定性数据的积累以及对于制剂认知的不断丰富，会逐渐确定更为适宜的制剂贮藏条件。

制剂贮藏条件的改变，可能会影响制剂的稳定性，故一般需提供充分的稳定性数据，以证明变更贮藏条件后对制剂产品无负面影响。

### **2.7.1 重大变更**

包括但不限于：

- 由于安全性原因改变贮藏条件。

### 2.7.2 一般变更

包括但不限于：

- 在有充分稳定性数据支持的前提下，改变贮藏条件（非安全性原因）。

### 2.8 其他变更

剂型变更和规格变更可能对产品安全性和质量产生较显著的影响，通常应视为重大变更。剂型、规格发生变更时，通常伴随着处方、工艺的变更。总体上剂型、规格变更研究思路与处方工艺变更类似。对于特殊制剂（如定量吸入至肺部的气雾剂和粉雾剂、非均相无菌制剂、缓控释制剂等）、特殊工艺和复杂工艺、非常规灭菌工艺的药学变更，其对临床样品的潜在影响的体外评估手段可能有限，需在遵照本指导原则研究思路的基础上，结合产品自身特点开展更充分的变更研究工作，获得更多的变更支持性数据。

## 名词解释

**1.早期临床试验：**指探索适用人群和适宜用法用量，获取安全性和初步有效性数据的探索性临床试验。

**2.关键临床试验：**指获取用于支持上市的核心安全有效性证据的确证性临床试验。

**3.关键检查项目：**指与安全性、有效性和质量可控性相

关的检查项目。

### 参考文献

1. 《已上市化学药品变更研究的技术指导原则（一）》（2008年）
2. 已上市化学药品生产工艺变更研究指导原则（2017年）
3. 《药品注册管理办法》（2020年）
4. 《新药 I 期临床试验申请技术指南》（2018）
5. 《创新药（化学药）III 期临床试验指南药学研究信息指南》（2018年）
6. 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）
7. FDA, 2018, Postapproval Changes to Drug Substances Guidance for Industry.
8. EMA, 2016, Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials (draft)
9. HC, 2013, Guidance Document for Clinical Trial Sponsors: Clinical Trial Applications
10. FDA, 2003, Guidance for Industry INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies Chemistry, Manufacturing, and Controls Information
11. ICH Q1、Q3、Q6、Q11、M7、S9、M9 等