已上市化学药品中等变更的典型问题分析

Analysis of Typical Problems of Moderate Change in Post-approval Chemical Drugs

袁建龙，张灵娜，陈晴宇，黄榕珍*
（福建省药品审评与监测评价中心，福建福州 350003）

YUAN Jianlong, ZHANG Lingna, CHEN Qingyu, HUANG Rongzhen*
(*Fujian Center for Drug Evaluation and Monitoring, Fuzhou 350003*)

摘要：药品上市后的变更分为审批类变更、备案类变更和报告类变更，化学药品中等变更属于备案类变更。该文对福建省药品监督管理局 2021 年 1 月至 2023 年 3 月受理的 158 个化学药品中等变更备案资料，进行回顾性分析，并结合审评经验、沟通交流案例梳理出典型问题，为加强药品上市后的变更管理提出了建议。这将有助于企业完整、准确地理解相关要求，高效进行化学药品变更的研究 / 验证工作，同时也为药品监管部门开展化学药品中等变更备案审查提供了较详实的技术参考。

关键词：化学药品；上市后变更管理；中等变更；典型问题

中图分类号：R95　　**文献标志码：**C　　**文章编号：**1001-8255(2023)10-1517-04

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.10.017

2020 年 7 月实施的《药品注册管理办法》将药品上市后变更分为审批类变更、备案类变更和报告类变更。其中，药品生产过程中的中等变更属于备案类变更，境内生产药品应当在实施中等变更前报所在地省级药品监督管理部门（以下简称“省局”）备案。为进一步加强药品上市后变更管理，国家药品监督管理局于 2021 年 1 月发布了《药品上市后变更管理办法（试行）》，规定已上市境内药品的中等变更应当由药品上市许可持有人向省局备案，省局自备案完成之日起 30 日内完成对备案资料的审查。鉴于化学药品中等变更涉及的情形复杂，相应的备案数量多且缺乏统一、明确的审查标准，故总结了福建省药品注册申请人在化学药品中等变更研究中存在的典型问题，有助于企业完整、准确地理解相关要求，高效进行化学药品变更的研究 / 验证工作，同时也为药品监督管理部门开展化学药品中等变更备案审查提供技术参考。

收稿日期：2023-06-04

基金项目：福建省药品监督管理局2022年度药品安全监管科研项目(2022007)

作者简介：袁建龙(1986—)，男，主管药师，从事药品技术审评和监测工作。

通信作者：黄榕珍(1972—)，女，主任药师，从事药品技术审评和监测工作。

E-mail：anding7512@163.com

1　研究方法

对福建省药品监督管理局 2021 年 1 月至 2023 年 3 月受理的 158 个化学药品中等变更备案申请进行回顾性分析，并结合以往的审评经验、沟通交流案例，梳理化学药品中等变更研究的典型问题，进行分析和讨论，并提出建议。

2　研究结果

158 个备案申请中审查不通过的有 14 个，需补正资料的有 21 个。涵盖的变更情形包括：变更有效期、变更制剂所用原料药的供应商、变更包装材料和容器、变更制剂处方中辅料、变更生产工艺、变更注册标准、变更生产批量。其中，前 3 种变更情形的备案数量较多。比如说，部分品种获批的有效期只有 12 个月，需变更有效期，以满足市场流通需要；变更制剂所用原料药的供应商，则主要是出于控制物料成本、保障供应及时性的考虑[1]。

常见的变更情形总结如下，并对存在的典型问题进行分析。

2.1　有效期变更

有效期变更包括延长有效期、缩短有效期（不包括因药品的生产或稳定性出现问题而要求缩短药

品有效期）。延长有效期要求提供 3 批样品覆盖拟定效期的长期稳定性考察数据、薄层色谱图谱照片、高效液相色谱图谱及试验图谱[2]等。

典型问题有以下情况。①未提供考察样品的有关信息，如某原料药未说明批号、批量、生产时间、包装材料。②稳定性考察项目设置不全，如在某口服溶液稳定性考察的终点，未检测质量标准中规定的洋葱伯克霍尔德菌。③稳定性考察图谱提供不全，如某乳膏仅提供了首、末考察点的图谱，缺少中间考察点图谱。④稳定性考察数据汇总表中的数据有误，如某批次原料药第 36 个月时的总杂数值小于最大单杂数值，或某喷雾剂考察数据汇总表中每喷主药含量数值与检验报告不一致。⑤企业未对个别异常检测值进行偏差调查，如某片剂长期试验 6 个月、9 个月时的某杂质检测值与其他考察点相差 10 倍，但企业未提供偏差分析报告。⑥未按稳定性考察方案设置的时间点进行检测，如某乳膏 3 批样品多个时间点的图谱分析时间点与计划考察时间点不一致，均提前了 1 周进行测定。⑦未按质量标准规定的检测方法检验，如某乳膏质量标准规定有关物质检测波长为 248 nm，含量测定检测波长为 280 nm，但提供的图谱显示部分考察点的有关物质检测波长为 280 nm，含量测定检测波长为 248 nm。

2.2 制剂所用原料药的供应商变更

此类变更要求对变更前后的原料药及其制剂进行全面的质量对比，并对原料药变更后生产的 3 批制剂进行稳定性考察。

典型问题有以下情况。①制剂企业建立的新供应商原料药内控标准不合理，如某片剂增加原料药供应商，新供应商的法定标准中总杂限度为“≤ 0.5%”，但内控标准仍按原供应商的质量标准，拟定为“≤ 1.0%”。②变更前后的原料药质量对比研究不充分，如某片剂变更原料药供应商后，原料药的晶型、粒度可能影响该制剂溶出度等关键质量属性，但企业未针对原料药的关键理化性质做变更前后的对比研究。③原料药变更前后的制剂质量对比研究不全面，如某片剂未针对原料药变更前后的制剂开展溶出度对比研究。④变更后制剂稳定性考察资料不完整，如备案时仅提供了采用新增供应商的原料药生产的制剂在加速条件下 1 个月的稳定性试验结果，未按照相关指导原则的要求，提供至少 3 个月的稳定性研究资料。

2.3 包装材料和容器变更

此类中等变更要求针对变更前后包装材料和容器的相关特性开展对比研究，并酌情进行包材相容性研究，需进行包装工艺验证，以及对变更后的样品进行稳定性考察。

典型问题有以下情况。①未提供变更后包装材料和容器的证明性文件，如某胶囊在铝塑包装基础上增加了高密度聚乙烯瓶包装，但未提供变更后包材在药品审评中心官网上的登记信息。②未进行必要的相容性研究，如某大容量注射剂变更其五层共挤输液用袋供应商，但未开展该注射剂与新供应商包材的相容性研究。③提供的工艺验证资料不全，如某片剂包装规格从“每瓶 30 片”变更为“每瓶 16 片”，工艺验证资料未说明内包数量、收率（指实际包装数量与理论包装数量之比）。④稳定性考察方案不完善，如某片剂增加包装装量，未根据其临床使用情况进行开启使用后的稳定性试验。

2.4 制剂处方中辅料变更

此类中等变更要求对变更后的处方进行研究，需提供变更后样品的批生产记录，对变更前后的样品进行质量对比，保证变更前后样品的溶出度、杂质谱、关键理化性质等一致，并按照相关指导原则要求，对变更后样品进行检验及稳定性考察。

典型问题有以下情况。辅料用量变更依据不充分、必要性不足，如某片剂关联薄膜包衣材料用量变更，但未提供处方筛选研究的资料；某片剂变更润滑剂硬脂酸镁用量，考察了不同用量下颗粒的休止角，数据显示变更后颗粒流动性无明显改善。

2.5 生产工艺变更

此类中等变更要求对变更后的工艺进行研究 / 验证，提供变更后样品的批生产记录，对变更前后的样品进行质量对比，保证变更前后样品的杂质谱、关键理化性质等一致，并按照相关指导原则要求，对变更后样品进行检验及稳定性考察。

典型问题有以下情况。①备案资料不完整，如某原料药变更起始物料的合成路线，未提供起始物料及相关中间体的质量标准、变更后的生产工艺及样品的批生产记录。②生产工艺变更研究不充分。

如：某原料药变更缩合反应的温度，从“60 ℃左右”变更为“≤ 70 ℃”，未说明该变更的合理性，且未提供相关研究资料。又如：某口服溶液增加了药液过滤工序，过滤器吸附性试验结果显示过滤前后药液含量发生显著变化，因此无法支持过滤工序的合理性。

2.6 注册标准变更

此类中等变更包括新增检验项目（不包括因安全性或质量可控性原因，以及因生产工艺改变导致的增加检验项目）、收紧控制限度（不包括因生产工艺、处方等方面的重大变更而引起的收紧控制限度）和变更标准的文字描述等情形，要求对变更的合理性进行研究，并按变更后的标准对样品进行检验。

典型问题有以下情况。①标准变更不合理，如某片剂备案将注册标准变更为《中华人民共和国药典》标准，而对比显示原注册标准的总杂限度是严于药典标准的。根据《国家药监局关于实施 2020 年版〈中华人民共和国药典〉有关事宜的公告》的相关规定，药品注册标准中收载检验项目质量指标严于药典要求的，应在执行药典要求的基础上，同时执行注册标准的相应项目和指标，故该品种仅执行药典标准，不合理。②备案的标准变更不属于中等变更范畴，如某片剂将鉴别项下的供试品溶剂由“硫酸”变更为“稀硫酸”，含量测定项下的供试品稀释剂由“水”变更为“1%盐酸溶液”，属于变更检验方法，应按重大变更管理。

2.7 生产批量变更

此类中等变更要求对变更前后的生产工艺及设备进行对比分析，对变更后的批量进行研究 / 验证，提供变更后的批生产记录，对变更前后的样品进行质量对比，以及稳定性考察。

典型问题有以下情况。①批量变更不是在原批准批量基础上的改变。如某片剂原批准批量为 10 万片，企业先将批量从 10 万片变更为 60 万片，再进一步变更为 200 万片，但仅与批量为 60 万片的样品进行对比研究。②变更前后生产工艺、设备的比对不全，对变更后的批量研究 / 验证不足。如某胶囊扩大批量，总混设备和工艺参数变更，未说明变更前后生产设备工作原理的一致性，且未提供变更后的生产工艺验证资料。③对变更前后的样品进行的质量对比不全面，如某片剂在 4 种溶出介质中进行了变更前后样品的溶出度对比，但未在标准介质中进行溶出度对比。

3 讨论与建议

3.1 对企业的建议

企业是药品上市后变更管理的责任主体，应按照法律法规建立药品上市后变更控制体系 [3—5]。从上述典型问题来看，部分企业存在变更级别低判、研究 / 验证不充分的问题，建议企业加强对药品变更相关法规和指导原则的学习，完整、准确地理解相关要求，将系统观念、系统思维贯穿到药品上市后变更的整个过程。

3.1.1 做好变更前风险评估工作

在对原辅料理化性质、剂型特点、工艺复杂程度、药包材特性等深入理解的基础上 [6]，企业可借鉴以往变更的典型案例，考虑可能带来的关联变更，有效地识别潜在的高风险因素，制定针对性强的变更计划。

3.1.2 加强变更过程中的沟通协调

药品上市后变更发生在商业化生产阶段，需要注册、研发、生产、质量管理部门的共同参与，因此高效地进行衔接、沟通对降低变更风险尤为重要。例如，生产场地变更往往伴随工艺变更 [7]，新场地的操作人员可能为了方便操作而直接凭经验变更工艺参数，缺少规范的研究 / 验证。因此可安排注册人员审核工艺验证文件、技术人员进车间指导等，控制变更的风险。

3.1.3 持续进行变更后的跟踪研究

企业主要通过药学对比研究来评价中等变更前后产品的一致性，但由于药学研究的样品批次、检验指标的局限性，对变更引起的药品安全性、有效性的改变可能未进行充分研究，这些影响有待于在变更后的多批次生产、在广泛人群中的使用过程中进一步研究和确证。因此，建议企业加强变更后产品的质量回顾性分析，在药物警戒活动中特别关注变更后产品的不良反应，或通过真实世界研究评价变更后产品的安全性和有效性。

3.2 对药品监管部门的建议

3.2.1 加强对药品变更相关指导原则的解读

以《已上市化学药品药学变更研究技术指导原

则（试行）》为例，变更情形的分类仍有细化、完善的空间。例如，关于发酵类原料药、半合成原料药变更原料药生产工艺部分的描述较少，就不太适用。又如，制剂生产工艺的中等变更，第一条情形为“变更不影响制剂关键质量属性的工艺参数”，此条容易产生不同的理解，可能导致对具体情形的等级分类存在争议。例如：变更口服固体制剂的湿法制粒工艺参数，可能会影响溶出度等关键质量属性，那么该变更应属于重大变更；但与相应重大变更的列举情形对比，如重大变更第一条情形“制剂生产过程或生产工艺发生根本性变化的，如口服固体制剂由湿法制粒改变为干法制粒，或相反变更”，湿法制粒工艺参数的变更程度显然远小于此条重大变更，又显得该变更似乎不够重大。所以如何界定此类变更的等级，有待监管部门的权威解读。

3.2.2　加快构建统一的中等变更审查标准

技术审查是一项利用专业知识去评估有限的研究数据，进而预测获益和风险孰轻孰重的复杂技术工作。目前省局对药品中等变更进行审查工作，需判断变更类别的分类是否恰当、研究和验证资料能否证明该变更的科学性和合理性[8]。鉴于省局对于药品上市后变更技术审查存在经验欠缺的情况[9]，且审查资源与变更备案数量严重不匹配，导致存在审查尺度不一致等风险。

因此，需构建尺度统一且可操作性强的审查标准，对此有以下 3 点建议。①建议国家药品监管部门加强对省局的技术指导[10]，搭建处理审查疑难问题的沟通渠道；②建议建立国家和省级药品监督部门共享的药品品种档案[11]，以助于省局查证企业的处方工艺、质量标准等原批准信息；③建议针对省局的药品上市后变更审查工作开展质量评估，及时发现问题并采取纠正措施，进一步提高审查的准确性。

3.2.3　完善中等变更备案后的检查及检验发起机制

《药品上市后变更管理办法（试行）》明确省局应对备案的中等变更加强监管，根据变更事项的风险特点和安全信用情况实施检查与检验。但目前启动检查与检验的原则不够细化，以至于各省局处理尺度不统一。因此，建议参照《药品注册核查检验启动工作程序（试行）》[12]，基于已备案的中等变更研究资料，挖掘品种方面可能存在的风险因素，全面梳理企业既往的检查历史和抽验情况，遴选出企业可能存在的不合规行为要素指标[13]，再探索利用专家访谈、层次分析等方法，对中等变更发起的检查与检验进行风险等级划分，构建启动检查与检验的风险评估模型。

参考文献：

[1]　陈家润, 曾祥卫, 沈小莉, 等. 对已上市化学药品变更制剂所用原料药供应商技术要求的探讨[J]. 广东药科大学学报, 2022, **38**(6): 31-34.

[2]　张　颖. 变更已上市药品有效期的补充申请技术审评要点[J]. 黑龙江医药, 2018, **31**(3): 513-515.

[3]　武海军, 刘福龙, 周　冲, 等. 原料药上市后变更生产场地审评探讨和监管思考[J]. 山东化工, 2022, **51**(20): 97-99.

[4]　武海军, 周　冲, 刘福龙, 等. 上市后化学药品制剂生产场地变更政策解读与常见问题分析[J]. 中国药学杂志, 2023, **58**(1): 83-86.

[5]　吴仁德, 谢春菲, 金　狮, 等. 对药品上市许可持有人进行药品上市后变更的管理[J]. 药品评价, 2022, **19**(11): 641-644.

[6]　陈　超, 张孟历, 张景辰. 化学合成原料药上市后生产变更评估思考[J]. 中国药事, 2022, **36**(12): 1337-1342.

[7]　许静玉, 唐　谦, 钱　璟, 等. 化学药品口服固体制剂生产场地变更的技术风险考量[J]. 中国现代应用药学, 2022, **39**(5): 690-694.

[8]　唐健元, 姜春菲. 药品技术审评时限纳入法规的合理性讨论[J]. 中国药事, 2014, **28**(7): 693-699.

[9]　陈　超, 张景辰, 陈桂良. 省级药监机构视角下药品上市后变更管理研究[J]. 中国药事, 2021, **35**(8): 856-861.

[10]　厉　程, 陈桂良. 我国药品上市后变更的监管思路[J]. 中国新药杂志, 2022, **31**(2): 155-159.

[11]　张　辉, 朱　明, 魏春敏. 药品上市许可持有人制度下的变更控制策略[J]. 沈阳药科大学学报, 2022, **39**(5): 604-609.

[12]　国家药品监督管理局药品审评中心. 发布《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》的通告[EB/OL]. (2021-12-20)[2023-06-04]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/c1dd9f7df30d686a2adab91f7f34587e.

[13]　何　辉, 杨　兰, 高　磊, 等. 新形势下药品注册核查启动工作的实践和探索[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, **38**(11): 1293-1296.