附件4

已上市药品变更药学主要研究信息

汇总模板（原料药）

一、概述

**1.品种情况概述（涉及药品批准证明文件及其附件、证明性文件）**

**2.描述变更事项**

二、药学研究资料

**（一）生产工艺**

**1.生产工艺及工艺控制**

提供变更前后工艺的合成路线、工艺流程图，以及变更前后生产工艺的详细对比表（关注起始原料、反应试剂、溶剂、生产条件、返工等），若有不同请详细列表说明，并说明合理依据。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 工序 | 生产工艺 | | 评估 | 变更分类自评 |
| 变更前 | 变更后 |
| 工序1 |  |  | 是否一致，若不一致请详细描述并说明合理依据 |  |
| 工序2 |  |  | … |  |
| … |  |  | … |  |

总结：评估生产工艺变更的变更分类及变更对（中间）产品质量的影响。

**2.生产设备及生产规模的匹配性**

（1）变更前后主要生产设备对比情况。

| 工序 | 设备名称 | 变更前 | | | 变更后 | | | 变更分类自评 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 厂家/型号/材质 | 工作原理 | 生产能力 | 厂家/型号/材质 | 工作原理 | 生产能力 |
| 工序1 | 反应釜1 |  |  |  |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |  |  |  |
| 工序2 | 反应釜2 |  |  |  |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |  |  |  |
| … | … |  |  |  |  |  |  |  |

（2）变更前后批量对比情况。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 工序 | 批量 | | 变更分类自评 |
| 变更前 | 变更后 |
| 工序1 |  |  |  |
| 工序2 |  |  |  |
| … |  |  |  |

总结：评估主要生产设备变更的变更分类及变更对（中间）产品质量的影响，评估变更后生产设备的生产能力与批量的匹配性。

**3.关键步骤和关键工艺参数**

提供变更前后关键步骤和关键工艺参数对比情况。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 步骤 | 关键工艺参数 | | 评估 | 变更分类自评 |
| 变更前 | 变更后 |
| 工序1 |  |  | 是否一致，若不一致请详细描述并说明合理依据 |  |
| 工序2 |  |  | … |  |
| … | … | … | … |  |

总结：评估关键步骤和关键工艺参数变更的变更分类及变更对（中间）产品质量的影响。

**4.中间体质量控制**

提供变更前后中间体质量控制对比情况。

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 中间体 | 检验项目 | 方法和限度 | | 评估 | 变更分类自评 |
| 变更前 | 变更后 |
| 中间体1 | 有关物质 |  |  | 是否一致，若不一致请详细描述并说明 |  |
| 含量 |  |  | … |  |
| … |  |  | … |  |
| 中间体2 | … |  |  | … |  |
| … | … | … | … | … |  |

总结：评估中间体质量控制变更的变更分类及变更对中间体质量控制水平的影响，并对变更前后各中间体样品质量进行对比。

**5.物料**

详细说明物料的变化，包括物料的替换、增加或减少，物料的来源情况和物料的质量控制情况等。关注起始物料合成路线的变更情况。

（1）物料对比情况。

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 工序 | | 物料 | | 评估 | 变更分类自评 |
| 变更前 | 变更后 |
| 工序1 | 起始物料 |  |  | 是否一致，若不一致请详细描述并说明 |  |
| 试剂（包括催化剂） |  |  |  |  |
| 溶剂 |  |  |  |  |
| 工序2 | 起始物料 |  |  | … |  |
| 试剂（包括催化剂） |  |  |  |  |
| 溶剂 |  |  |  |  |
| … | … | … | … | … |  |

（2）变更前后物料来源或标准对比情况。

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 物料 | 供应商 | | 标准 | | 变更分类自评 |
| 变更前 | 变更后 | 变更前 | 变更后 |
| 物料1 |  |  |  |  |  |
| 物料2 |  |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |  |

总结：评估物料及其来源、质量控制变更的变更分类，评估变更对（中间）产品质量的影响。

**6.工艺验证**

提供变更后工艺验证报告，简要概述变更后工艺验证情况，包括验证批次、批量、验证范围（包括工艺参数、收率、物料平衡等）、验证中各中间体和成品的质量情况等，若有偏差等情况应重点描述。

总结：评价验证内容的完整性，评价方法和判断标准合理性，验证结果可否满足原料药生产的要求。

**（二）结构确证**

必要时应进行结构确证。对变更后样品进行结构确证，确证内容包括元素分析、IR、UV、核磁共振谱分析（包括1H-NMR、13C-NMR、DEPT谱（135°）、1H, 1H-COSY谱）、质谱、粉末X射线衍射分析和热分析等。化合物结构应与变更前一致。

总结：评价结构确证内容完整性，可否证明本品结构。

**（三）质量研究**

**1.质量研究用样品和对照品的描述**

**2.成品标准**

提供变更前后成品标准中分析方法（如HPLC法的色谱条件、供试品和对照品溶液、系统适用性溶液等）及限度的对比情况。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 检验项目 | 方法和限度 | | 评估 | 变更分类自评 |
| 变更前 | 变更后 |
| 性状 | … | … | 是否一致，若不一致请详细描述并说明 |  |
| 鉴别 | … | … | … |  |
| 残留溶剂 |  |  |  |  |
| 水分 |  |  |  |  |
| 粒度分布 |  |  |  |  |
| 微生物限度 |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |
| 含量 |  |  |  |  |

总结：评估成品标准变更的变更分类及对成品质量控制水平的影响。

**3.方法学确认或验证**

（1）有关物质

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 项目 | 可接受标准 | 验证结果 |
| 专属性 |  | 辅料干扰情况；已知杂质分离；难分离物质对分离试验；强制降解试验；…… |
| 线性和范围 |  | 应针对各特定杂质和主成分进行验证 |
| 定量限、检测限 |  | 应针对各特定杂质和主成分进行验证。例如杂质A定量限为3ng（相当于主成分\*%），检测限为1ng（相当于主成分\*%）… |
| 准确度 |  | 针对各特定杂质进行验证 |
| 已知杂质控制方法 |  | 外标法、加校正因子的主成分自身对照法、不加校正因子的主成分自身对照法……  校正因子、保留时间等 |
| 精密度 |  | 重复性、中间精密度、重现性等 |
| 溶液稳定性 |  |  |
| 耐用性 |  | 色谱系统耐用性、前处理（提取）稳定性 |
| … |  |  |

（2）含量

（3）微生物限度

…

总结：评价方法学确认或验证内容合理性及方法可行性。

**4.质量对比研究**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 检验项目 | 限度 | 变更前 | 变更后 |
| 多批次样品 | 多批次样品 |
| 有关物质 |  |  |  |
| 含量 |  |  |  |
| … |  |  |  |
| … |  |  |  |

提供变更前后样品杂质谱对比。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 杂质名称或RRT | 杂质控制限度 | 变更前批次样品 | 变更后批次样品 |
| 1 |  |  |  |
| 2 |  |  |  |
| … |  |  |  |
| … |  |  |  |

总结：评估变更前后样品质量对比情况。若有必要，关注变更前后样品的杂质谱（重点关注大于鉴定限的新增未知单杂）、晶型和粒度对比情况。

**（四）直接接触药品的包装材料及容器选择依据和评估**

**1.评估变更前后内包材的变化，并进行变更分类自评**

**2.变更前后内包材供应商的对比情况**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 内包材 | 供应商（包括注册证号或登记号和登记状态） | | 变更分类自评 |
| 变更前 | 变更后 |  |
| 内包材1 |  |  |  |
| 内包材2 |  |  |  |
| … |  |  |  |

**3.变更前后包材质量控制对比情况。**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 内包材 | 质量控制（包括执行标准和内控标准） | | 评估 | 变更分类自评 |
| 变更前 | 变更后 |
| 内包材1 |  |  | 是否一致，若不一致请详细描述并说明 |  |
| 内包材2 |  |  | … |  |
| … |  |  | … |  |

总结：评估内包材及其来源、质量控制变更的变更分类，评估变更对产品质量的影响。

**（五）稳定性研究**

进行变更前后稳定性情况对比，关注稳定性的批次和批量、稳定性放置条件、考察项目、时间点（计划进行的和完成的）等。

部分关键指标结果如下：

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 样品信息 | | 项目 | 有关物质 | … | 含量（%） |
| 限度 |  |  |  |
| 变更前 | 批次信息 | 0月 |  |  |  |
| 加速3或6月 |  |  |  |
| 长期3或6月 |  |  |  |
| 长期末月 |  |  |  |
| 变更后 | 批次信息 | 0月 |  |  |  |
| 加速3或6月 |  |  |  |
| 长期3或6月 |  |  |  |

总结：评估变更前后稳定性情况，变化趋势是否一致，是否符合标准要求。

三、自评估结论

根据研究评估验证结果，结合法律、法规、规范及相关技术指导原则等，确定自评估的变更分类。

备注：持有人（药品生产企业）可结合实际变更事项进行适当调整，若有相应模块不适用，无需进行填写，描述清楚即可；若上述模块无法清楚表述变更情况，持有人（药品生产企业）可自行添加或调整模块进行描述，描述清楚即可。

已上市药品变更药学主要研究信息

汇总模板（制剂）

一、概述

**1.品种情况概述（涉及药品批准证明文件及其附件、证明性文件）。**

**2.描述变更事项。**

二、药学研究资料

**（一）处方及生产工艺**

**1.处方情况**

提供处方及处方量的详细对比表，若有不同请详细列表说明，并说明合理依据。

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 处方组成 | 变更前 | 变更后 | 作用 | 对比结论 | 变更分类自评 |
| 组成1 | 如10mg | 如10mg |  | 一致 |  |
| 组成2 |  |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |  |

总结：评估处方变更的变更分类及变更对产品质量的影响。

**2.原辅料情况**

（1）辅料对比情况，可包括变更辅料种类、用量、级别等。

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 辅料变更情况 | | 变更前 | 变更后 | 对比结论 | 变更分类自评 |
| 辅料种类 | | 辅料1 | 辅料2 |  |  |
| … | … |  |  |
| 辅料用量 | 辅料1 |  |  |  |  |
| 辅料2 |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |
| 辅料级别 | 辅料1 | 如药用级 | 如药用级 |  |  |
| 辅料2 |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |

（2）原辅料供应商或标准对比情况。

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 原辅料名称 | 物料类别 | 供应商 | | 执行标准 | | 效期内的注册证号或登记号及登记状态 | 变更分类自评 |
| 变更前 | 变更后 | 变更前 | 变更后 |
| 组成1 | 原料药 |  |  |  |  |  |  |
| … | 原料药 |  |  |  |  |  |  |
| 组成2 | 辅料 |  |  |  |  |  |  |
| … | 辅料 |  |  |  |  |  |  |

总结：评估原辅料及其来源、质量控制变更的变更分类，评估变更对（中间）产品质量的影响。

**3.生产工艺**

（1）生产工艺及工艺控制。

提供变更前后工艺流程图，以及变更前后生产工艺的详细对比表，若有不同请详细列表说明，并说明合理依据。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 工序 | 生产工艺 | | 评估 | 变更分类自评 |
| 变更前 | 变更后 |
| 工序1 |  |  | 是否一致，若不一致请详细描述并说明合理依据 |  |
| 工序2 |  |  | … |  |
| … |  |  | … |  |

总结：评估生产工艺变更的变更分类及变更对（中间）产品质量的影响。

**4.生产设备及生产规模的匹配性**

（1）变更前后主要生产设备对比情况。

| 工序 | 设备名称 | 变更前 | | | 变更后 | | | 变更分类自评 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 厂家/型号/材质 | 工作原理 | 生产能力 | 厂家/型号/材质 | 工作原理 | 生产能力 |
| 工序1 | 制粒机 |  |  |  |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |  |  |  |
| 工序2 | 压片机 |  |  |  |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |  |  |  |
| … | … |  |  |  |  |  |  |  |

（2）变更前后批量对比情况。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 工序 | 批量 | | 变更分类自评 |
| 变更前 | 变更后 |
| 工序1 |  |  |  |
| 工序2 |  |  |  |
| … |  |  |  |

总结：评估主要生产设备、批量变更的变更分类及变更对（中间）产品质量的影响，评估变更后生产设备的生产能力与批量的匹配性。

**5.关键步骤和关键工艺参数**

提供变更前后关键步骤和关键工艺参数对比情况。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 步骤 | 关键工艺参数 | | 评估 | 变更分类自评 |
| 变更前 | 变更后 |
| 工序1 |  |  | 是否一致，若不一致请详细描述并说明合理依据 |  |
| 工序2 |  |  | … |  |
| … | … | … | … |  |

总结：评估关键步骤和关键工艺参数变更的变更分类及变更对（中间）产品质量的影响。

**6.中间体质量控制**

提供变更前后中间体质量控制对比情况。

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 中间体 | 检验项目 | 方法和限度 | | 评估 | 变更分类自评 |
| 变更前 | 变更后 |
| 中间体1 | 有关物质 |  |  | 是否一致，若不一致请详细描述并说明 |  |
| 含量 |  |  | … |  |
| … |  |  | … |  |
| 中间体2 | … |  |  | … |  |
| … | … | … | … | … |  |

总结：评估中间体质量控制变更的变更分类及变更对中间体质量控制水平的影响，并对变更前后各中间体质量进行对比。

**7.工艺验证**

提供变更后工艺验证报告，简要概述变更后工艺验证情况，包括验证批次、批量、验证范围（包括工艺参数、收率、物料平衡等）、验证中各中间体和成品的质量情况等，若有偏差等情况应重点描述。

总结：评价验证内容的完整性，评价方法和判断标准合理性，验证结果可否满足原料药生产的要求。

**（二）质量研究**

**1.质量研究用样品和对照品的描述**

**2.成品标准**

提供变更前后成品标准中分析方法（如HPLC法的色谱条件、供试品和对照品溶液、系统适用性溶液等）及限度的对比情况。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 检验项目 | 方法和限度 | | 评估 | 变更分类自评 |
| 变更前 | 变更后 |
| 性状 | … | … | 是否一致，若不一致请详细描述并说明 |  |
| 鉴别 | … | … | … |  |
| 溶出度 | … | … | … |  |
| 含量均匀度/装量差异 |  |  |  |  |
| 微生物限度 |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |
| 含量 |  |  |  |  |

总结：评估成品标准变更的变更分类及对成品质量控制水平的影响。

**3.方法学确认或验证**

（1）有关物质。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 项目 | 可接受标准 | 验证结果 |
| 专属性 |  | 辅料干扰情况；已知杂质分离；难分离物质对分离试验；强制降解试验；…… |
| 线性和范围 |  | 应针对各特定杂质和主成分进行验证 |
| 定量限、检测限 |  | 应针对各特定杂质和主成分进行验证。例如杂质A定量限为3ng（相当于主成分\*%），检测限为1ng（相当于主成分\*%）… |
| 准确度 |  | 针对各特定杂质进行验证 |
| 已知杂质控制方法 |  | 外标法、加校正因子的主成分自身对照法、不加校正因子的主成分自身对照法……  校正因子、保留时间等 |
| 精密度 |  | 重复性、中间精密度、重现性等 |
| 溶液稳定性 |  |  |
| 耐用性 |  | 色谱系统耐用性、前处理（提取）稳定性 |
| … |  |  |

（2）含量。

（3）溶出度。

（4）微生物限度。

…

总结：评价方法学确认或验证内容合理性及方法可行性。

**4.质量对比研究**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 检验项目 | 限度 | 变更前 | 变更后 |
| 多批次样品 | 多批次样品 |
| 有关物质 |  |  |  |
| 含量 |  |  |  |
| … |  |  |  |
| … |  |  |  |

提供变更前后样品杂质谱对比。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 杂质名称或RRT | 杂质控制限度 | 变更前批次样品 | 变更后批次样品 |
| 1 |  |  |  |
| 2 |  |  |  |
| … |  |  |  |
| … |  |  |  |

必要时提供变更前后样品溶出曲线对比。

总结：评估变更前后样品质量对比情况。若有必要，关注变更前后样品的杂质谱（重点关注大于鉴定限的新增未知单杂）、溶出曲线对比情况。

**（三）直接接触药品的包装材料及容器选择依据和评估**

**1. 提供变更前后内包材的对比情况，并进行变更分类等级自评**

**2.变更前后内包材供应商的对比情况**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 内包材 | 供应商（包括注册证号或登记号和登记状态） | | 变更分类自评 |
| 变更前 | 变更后 |
| 内包材1 |  |  |  |
| 内包材2 |  |  |  |
| … |  |  |  |

**3.变更前后内包材质量控制对比情况**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 内包材 | 质量控制（包括执行标准和内控标准） | | 评估 | 变更分类自评 |
| 变更前 | 变更后 |
| 内包材1 |  |  | 是否一致，若不一致请详细描述并说明 |  |
| 内包材2 |  |  | … |  |
| … |  |  | … |  |

总结：评估内包材及其来源、质量控制变更的变更分类，评估变更对产品质量的影响。

**（四）稳定性研究**

变更前后稳定性研究对比，关注稳定性的批次和批量、稳定性放置条件、考察项目、时间点（计划进行的和完成的）等。

部分关键指标结果如下：

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 样品信息 | | 项目 | 有关物质 | 溶出度 | … | 含量（%） |
| 限度 |  |  |  |  |
| 变更前 | 批次信息 | 0月 |  |  |  |  |
| 加速3或6月 |  |  |  |  |
| 长期3或6月 |  |  |  |  |
| 长期末月 |  |  |  |  |
| 变更后 | 批次信息 | 0月 |  |  |  |  |
| 加速3或6月 |  |  |  |  |
| 长期3或6月 |  |  |  |  |

总结：评估变更前后稳定性情况，变化趋势是否一致，是否符合标准要求。

三、自评估结论

根据研究评估验证结果，结合法律、法规、规范及相关技术指导原则等，确定自评估的变更分类。

备注：持有人（药品生产企业）可结合化学药/中药/生物制品品种特性及实际变更事项进行适当调整，若有相应模块不适用，无需进行填写，描述清楚即可；若上述模块无法清楚表述变更情况，持有人（药品生产企业）可自行添加或调整模块进行描述，描述清楚即可。