

附件 2

《〈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（征求意见稿）》起草说明

一、起草目的

《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）规定了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。另外，变更指导原则中变更制剂所用原料药的供应商章节规定，变更前后原料药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，或根据杂质谱的变化情况，制剂持有人应进行哪些研究工作，此次一并补充明确。

二、起草过程

（一）起草前期调研论证情况

本问答在起草初期，调研了 ICH、EMA、FDA 及国内相关的指导原则和文献，参考上述指导原则和文献，在充分考虑了我国变更研究现状的基础上制定本问答。

（二）指导原则制定或修订情况

本问答已列入药审中心 2023 年度指导原则制修订计划，2023 年 7 月完成初稿，2023 年 8 月 5 日召开了专家咨询会，

2023年8月14日至16日在中心内部征求了意见，根据专家意见和中心内部反馈意见进行了修订。

三、起草思路

本问答起草的总体思路是制剂持有人在原料药变更时，评估原料药变更对制剂的影响，结合对制剂影响的程度进一步确定制剂的研究工作和变更管理类别。主要分为三个层次：1、原料药的杂质谱和关键理化性质不变。2、原料药的杂质谱和关键理化性质发生变化，但是制剂的质量保持一致。3、原料药的变更导致制剂的质量发生变化。这三种情况，风险依次增加，制剂的研究工作也相应增加。本问答起草时充分借鉴了EMA、FDA、ICH的相关的指导原则。

四、主要内容

本问答是对《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》原料药变更的解读，分为两部分内容，一部分内容对原料药变更时制剂应进行哪些研究工作进行解读，一部分内容对变更原料药供应商章节的部分内容进一步补充明确，如当变更前后原料药的关键理化性质发生变更时，或根据杂质谱的变化情况，制剂持有人应进行哪些研究工作。

本问答明确了制剂持有人应评估原料药变更前后杂质谱和关键理化性质的一致性，提供了杂质谱和关键理化性质的评估方法，明确了哪些制剂中原原料药的晶型和粒度可能不是关键理化性质，哪些制剂中原原料药的晶型和粒度可能是关

键理化性质，指导申请人有重点的进行研究。

在原料药变更部分，明确了原料药生产工艺、生产批量、生产场地、注册标准变更，相应的制剂持有人的研究工作。

在原料药供应商变更部分，明确了原料药质量不变，原料药质量改变但制剂质量不变，制剂质量发生改变三种情况下，相关制剂持有人的研究工作。

综上，通过本问答，对原料药自身发生变更和供应商发生变更，制剂持有人应进行哪些研究工作均进行了详细的解读。