

贵州省医疗机构制剂补充申请研究技术指导原则（中药、民族药）（试行）

一、总则

为指导我省医疗机构中药、民族药制剂的变更研究，根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国中医药法》《医疗机构制剂注册管理办法（试行）》《贵州省医疗机构制剂注册管理实施细则（试行）》等规定，结合我省实际情况及医疗机构中药、民族药制剂的特点，特制定本技术指导原则。

本指导原则涉及事项包括变更处方、工艺、功能主治、质量标准、配制场地、直接接触制剂的包装材料或者容器、有效期、规格或包装规格、辅料等。对于其他变更，应根据其具体情况，参照本指导原则进行。医疗机构制剂（中药、民族药）（以下简称“制剂”）补充申请的申请人应当是取得该制剂批准文号的医疗机构。申请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，基于科学和风险控制对研究结果进行评估，从而决定是否进行变更的实施。

本指导原则所列举各类变更的具体情形是基于制剂变更研究的一般考虑。对于具体的变更，申请人应结合制剂特

点，参照《已上市中药药学变更研究技术指导原则》等相关文件对各类变更进行充分评估及研究。

应用传统工艺配制中药制剂的变更研究应按照本指导原则进行。

本指导原则于 2022 年 7 月 1 日起施行。本指导原则实施后，有国家相关医疗机构制剂新规定的，从其规定。

二、基本要求

（一）研究用样品

一般应采用能代表配制制剂实际情况的样品。配制工艺验证需采用配制规模的样品。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

变更补充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，制剂规格的变更可能伴随辅料的变更，或同时伴随制剂包装材料的变更等。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。

（三）含毒性药材制剂

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及依据。对于制剂质量的可控性低，仅依据质量标准进行变更前后制剂质量对比研究难以评估变更影响的，应开展质量及制剂标准研究工作，根据制剂特点采用合适的评价指标及检测方法进行

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制剂质量的影响情况。

三、补充申请项目及研究工作

（一）变更处方

本指导原则所指变更制剂处方为处方中药味名称的变更，不包括药味的变更。

研究工作可以参考下述内容：

（1）变更的原因、具体情况，说明变更的必要性和合理性。

（2）处方中药味名称改变不影响药味变化的证明性材料。

（3）变更前后的质量标准。

（二）变更配制工艺

本指导原则所指配制工艺变更为制剂中基础物质未发生变化的情形，其变更内容包括：配制工艺路线、方法、参数等变更。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。配制工艺变更涉及多个环节的，研究工作应综合考量实施。

配制设备与配制工艺密切相关，应充分考虑因设备改变而导致配制工艺变化对产品质量的影响。

研究工作可以参考下述内容：

(1) 变更的原因、具体情况，说明变更的必要性和合理性。

(2) 变更前后的工艺资料，包括变更前后对比研究资料 and 变更后工艺研究资料、验证资料、批配制记录等。

(3) 变更前后质量对比研究资料。

(4) 变更后连续配制的 3 批样品的检验报告书。

(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) 变更配制场地

配制场地变更一般需进行全面的研究和验证工作，重点关注变更前后配制全过程的质量控制一致性情况，通过对变更前后制剂关键工艺控制参数、质量对比研究和分析，判定变更前后制剂质量是否存在明显差异。申请人应确保制剂配制场地变更后能持续稳定地配制出符合注册/备案要求的制剂。

配制场地的变更不应改变制剂的处方、工艺、直接接触制剂的包装材料和容器，不应降低质量过程控制水平及制剂标准。

研究工作可以参考下述内容：

(1) 变更的原因、具体情况，说明变更的必要性和合理性。

(2) 变更前后配制工艺情况、对变更前后生产设备的性能、工作原理、生产能力、生产厂家及型号进行比较。

(3) 变更所涉及的配制工艺研究与验证资料、批配制记录。

(4) 变更前后质量对比研究资料。

(5) 变更后连续配制的 3 批样品的自检报告书。

(6) 稳定性研究资料，包括与变更前产品稳定性情况的比较。

(四) 变更制剂质量标准

本指导原则所指变更质量标准主要是指标准中检查、鉴别、含量测定等检验项目及其方法或限度的修订。

申请人应根据认知的不断丰富，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。变更质量标准不应引起制剂质量控制水平的降低，对制剂质量保证不应产生负面影响。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。

变更质量标准需考虑是否会影响到制剂的有效期，如对标准进行了提高（例如缩小限度、增加检验项目等），应考察制剂在原定的有效期内是否符合修订后质量标准的要求。

研究工作可以参考下述内容：

(1) 变更的原因、具体情况，说明变更的必要性和合理性。

(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。

(3) 变更前后的质量标准。

(4) 变更后连续 3 批样品的自检以及复核检验报告书（如适用）。

(5) 稳定性研究资料。

(五) 变更直接接触制剂的包装材料和容器

根据直接接触制剂的包装材料和容器管理要求需要登记的，登记状态为“A”。变更直接接触制剂的包装材料和容器应能对保证制剂质量和稳定性起到有益的作用，或至少不降低其保护作用，药物和包装材料之间不得发生不良相互作用。

某些情况下，变更包装材料和容器后，制剂可能仍符合质量标准的各项要求，但实际上对内在质量可能产生一定影响，因此，变更包装材料和容器的研究工作需根据包装材料的适用范围、包装容器系统的特性、剂型的特点、制剂的给药途径等综合进行。研究工作中重点关注变更前后制剂的稳定性是否受到影响，药物和包装材料、容器之间是否发生相互作用。

研究工作可以参考下述内容：

(1) 说明包装材料变更的原因，并详细描述变更后的包装容器情况。列出变更后包装材料的质量标准，以及在已上市产品中已有使用的依据。

(2) 变更前后包装材料相关特性的对比数据，如对水蒸气的渗透能力、包装容器情况等。

(3) 变更后连续 3 批样品的检验报告书。

(4) 稳定性研究资料，包括与原包装产品稳定性情况的比较。

(5) 修订完善的说明书、包装标签。

(六) 变更制剂有效期

变更研究中如果稳定性试验方案与原产品申报注册时不一致，质量控制项目和实验方法发生改变，或者生产工艺或制剂处方发生变更等，应根据相应的变更情况对有效期进行相应的研究工作。拟变更的制剂有效期应不超过所进行的长期稳定性试验考察时间。

研究工作可以参考下述内容：

(1) 变更的原因、具体情况，说明变更的必要性和合理性。

(2) 按照确定的稳定性试验方案对 3 批制剂进行稳定性研究。

(3) 修订完善的说明书、包装标签。

（七）变更制剂规格或包装规格

变更规格应遵循科学、合理、必要及方便临床用药的原则，根据制剂用法用量合理确定。研究工作需关注变更规格后的制剂与原规格制剂处方、工艺、日服/用药量等方面的一致性。变更制剂规格不得引起药用物质基础变化，不得改变制剂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明显改变或对吸收、利用可能产生明显影响的，应有有效性、安全性等研究资料。

研究工作可以参考下述内容：

（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）变更后连续配制的3批样品的检验报告书（如适用）。

（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。

（八）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、来源、型号或级别等。此类变更应结合变更的具体情况、变更对制剂的影响程度、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，或为影响制剂体内药物吸收速度和程度的关键性辅料。第二，制剂的特性。对于不同特性制剂，辅料变更可能对药品质量、疗效和安全性产生不同的影响。

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。

研究工作可以参考下述内容：

（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（如适用）。

（4）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）。

（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批样品的检验报告书。

(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) 修订完善的说明书、包装标签。

(九) 变更用法用量、功能主治、适用人群范围或适应症但不改变给药途径

申请人在申请制剂临床变更前，应首先评估变更对制剂安全性、有效性、临床安全有效使用等各方面的潜在影响。对于存在潜在影响的，应针对性开展相关研究，在获得研究数据并经评估认为可支持相关变更的前提下，提出申请并递交支持性技术资料。不同类型的临床变更研究技术考虑应具体问题具体分析。

研究工作可以参考下述内容：

(1) 变更的原因、具体情况，说明变更的必要性和合理性。

(2) 变更相关研究总结。应提供用于评估变更对制剂有效性和/或安全性影响的主要研究方法及完成的研究情况。

(3) 与变更相关的药效学试验和安全性研究资料或国内外文献资料。

(4) 与变更相关的不少于 60 例的临床试验资料，包括综述资料，临床试验计划和方案、统计分析计划、临床研究报告等。

(5) 原批准说明书和包装标签实样，申请变更的说明书和包装标签样稿、修订说明、修订前后对比表。