

变更境内生产已上市药品有效期 备案申报资料撰写指导原则

一、概述

本指导原则适用于境内生产已上市中药、化学原料药和化学制剂、生物制品变更药品有效期研究，供境内药品上市许可持有人/原料药登记企业（以下简称持有人/登记企业）撰写备案申报资料时参考。

本指导原则涉及变更药品有效期具体事项包括：境内生产已上市中药延长或缩短有效期；境内生产已上市原料药和化学制剂延长或缩短有效期；境内生产已上市生物制品延长或缩短有效期的中等变更情形；不涉及因药品的生产工艺、处方、质量标准、直接接触药品的包装材料和容器等方面的变更导致的有效期变更。持有人/登记企业应根据其具体情况，按照本指导原则开展相应工作。

二、基本原则

药品上市后变更管理属于药品全生命周期管理的一部分。变更及变更研究工作应以既往药品注册阶段以及实际生产过程中的研究和数据积累为基础。注册阶段的研究工作越系统、深入，生产过程中积累的数据越充分，对上市后的变更研究越有帮助。

（一）持有人/登记企业是变更研究的主体

持有人/登记企业应对药品的研究和生产、质量控制、产品的性质等有着全面和准确的了解，全面评估变更对药品的影响。当发生变更时，持有人/登记企业应当清楚变更的原因、变更的情况及对药品的影响，针对变更设计并开展相应的研究工作。持有人/登记企业应对提交数据的真实性、可靠性负责，并承担由此引起的全部后果。

（二）关联变更

药品变更往往不是独立发生的，持有人/登记企业应综合考虑各项变更对药品安全性、有效性和质量可控性影响，按照要求较高的变更类别开展研究工作，同时关注多项关联变更对药品安全性、有效性和质量可控性产生的叠加影响。

（三）稳定性研究的考虑

按照相应技术指导原则要求进行稳定性研究，充分考虑研究工作和研究结果能否充分反映变更后药品的稳定性变化情况，必要时需要增加研究批次或者延长研究时间。增加研究批次或者延长研究时间的，在按照本指导原则提供稳定性研究资料的同时，承诺按照稳定性研究方案考察长期稳定性并在年报中进行报告。

三、申报资料撰写要求

持有人/登记企业应按以下编号及顺序提交申报资料，不适用的项目应注明不适用并说明理由。

（一）药品批准证明文件及其附件的复印件

包括申报药品历次获得的批准文件，应能够清晰了解该品种完整的历史演变过程和目前状况。如药品注册证书、补充申请批件、药品标准制修订件等。附件包括上述批件的附件，如药品的质量标准、生产工艺（即制造及检定规程）、说明书、标签及其他附件。

（二）证明性文件

包括持有人/登记企业的《药品生产许可证》及其变更记录页、营业执照复印件。

（三）检查检验相关信息

一般情况下，研究样品应采用连续三批商业化规模工艺生产产品，样品检验应在各规定时间节点分别进行。稳定性研究样品的检验报告书，须包括各时间节点。

特殊情况需说明原因。

（四）修订的质量标准或制造及检定规程、药品说明书、标签样稿等，并附详细修订说明。

质量标准或制造及检定规程、药品说明书、标签样稿并附详细修订说明。

（五）药学研究资料

按照国家药品监管部门公布的相应变更技术指导原则开展研究，提供部分或全部药学研究试验资料和文献资料；必要时，提供原注册申请相关资料。

1. 说明变更后的有效期，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 批药品进行稳定性研究并提供长期稳定性考察数据，延长药品有效期不应超过长期稳定性试验已完成的时间。

除特殊情况外，不需提供试验图谱及原始记录资料，持有人/登记企业留存备查。

（1）稳定性试验方案

方案中至少应包括试验目的、试验依据、品种信息（如生产批号、批量等）、考察条件、试验方法及限度、拟考察时间、直接接触药品的包装材料和容器等相关信息。同时，应说明稳定性试验方案与药品上市注册时的稳定性方案是否一致，如稳定性研究方案改变，提供更新的稳定性方案和变更依据。疫苗的贮藏一般应符合《中国药典》的规定，除另有规定外，不得冻存，特别是含佐剂液体剂型的疫苗（如含铝佐剂的疫苗）。

（2）稳定性考察报告

报告中至少应包括试验项目名称、试验地点、考察时间及节点、试验依据、执行标准、考察条件、试验方法、直接接触药品的包装材料和容器信息、考察结果数据汇总表、试验数据分析（如变化趋势图等）、结论、评估等。

3.其它要求

（1）申报资料中应承诺：稳定性考察所用样品的处方、

生产工艺、质量标准、直接接触药品的包装材料和容器、贮藏条件应与品种注册时保持一致；如不一致，请说明原因并附相关佐证资料；承诺研究样品应采用连续三批商业化规模工艺生产产品；承诺根据稳定性研究方案进行实时/实际条件下的稳定性研究，并报告长期稳定性研究中的不合格情况。

（2）稳定性考察报告应明确考察结论。考察结论中应至少包含样品贮藏条件、直接接触药品的包装材料、考察结果、自评结果。

（3）若按照稳定性考察试验方案执行，但是稳定性考察期内未按照质量标准进行全部项目检验和/或未按规定时间节点进行检验的，应说明具体原因并对上述情况进行全面评估，同时须明确评估结论。

（4）若稳定性考察未按照最初制定的考察方案规定执行，应说明具体原因并对上述情况进行全面评估，同时须明确评估结论。

（5）如某些中药部颁品种，产品质量标准较低，进行稳定性考察时应至少严格按照质量标准进行全项检验，并作出相应评估，同时须明确评估结论。

（6）如在稳定性考察期间质量标准有变更的，应明确说明变更内容、变更时间以及由此引起的稳定性考察内容相应的变更，并作出相应评估，同时须明确评估结论。

（7）生物制品有效期应根据变更后的长期稳定性试验结

果确定，外推结果对于生物制品不适用。

（六）药理毒理研究资料

必要时，需按照国家药品监管部门公布的相应变更技术指导原则提供国内外文献资料。

（七）临床研究资料

必要时，需按照国家药品监管部门公布的相应变更技术指导原则提供国内外文献资料。

参考文献

- 1.中华人民共和国药品管理法
- 2.药品注册管理办法
- 3.药品生产监督管理办法
- 4.药品上市后变更管理办法（试行）
- 5.《中国药典》2020 年版
- 6.已上市中药药学变更研究技术指导原则（试行）
- 7.已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）
- 8.已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）
- 9.已上市中药变更事项及申报资料要求
- 10.已上市化学药品变更事项及申报资料要求
- 11.已上市生物制品变更事项及申报资料要求