

已上市化药药品补充申请药学自评估报告（原料药）

一、品种概述

1.1 同品种上市背景信息

简述同品种国内外上市情况、国家标准和国内外药典收载情况，以及已上市产品的剂型、规格、适应症及用法用量（最大日剂量）。

若使用参比制剂，需说明参比制剂来源，并引用参比制剂目录中的表格。

1.2 申报品种获准上市的信息

简述本品的登记号（原批准文号）、批准时间、现行执行标准、有效期、包装材料、贮藏条件，以及历次变更获得批准或备案和最近一次再注册的批准信息等内容。历次变更批准信息较多，可列表提供。

以境外生产化学原料药为例：境外登记人指定中国境内的企业法人办理相关化学原料药登记事项的，应当提供委托文书、公证文书及其中文译文，以及注册代理机构的营业执照。境外已上市药品发生变更，应提交其境外上市国家或者地区药品管理机构出具的允许药品变更证明文件、公证认证文书及中文译文。

获批时间	变更内容	变更类型（审批/备案/报告）	批件号/备案号/××年报	批件遗留问题（如有）

1.3 变更事项

简述变更事项及变更理由。若非首次申报且未被批准，应简述未获批准的原因。

申请过渡期：请明确是否申请过渡期（如申请过渡期，应当提交变更获得批准后实施时间的承诺书或在申请表“其他特别申明事项”中注明申请过渡期的时间）。根据《药品上市后变更管理办法（试行）》第二十五条规定，持有人应在提出变更的补充申请时承诺变更获得批准后的实施时间，实施时间原则上不得超过自变更获批之日起 6 个月，涉及药品安全性变更的事项除外。

1.4 证明性文件信息

简述证明性文件相关信息。

以境内生产化学原料药为例：提供营业执照、药品生产许可证（编号：××，分类码：××，注册地址：××，生产地址：××，生产范围应包含本品，有效期至××）及变更记录页、GMP 符合性检查情况……等。

28 以境外生产化学原料药为例：指定中国境内的企业法人办理相关药品注册事
 29 项的，应当提供委托文书、公证文书及中文译本，以及注册代理机构的营业执照。

30 **自评评估：.....**

31 **【自评评估关注点】：**

32 证明性文件均应在有效期内。药品生产许可证分类码应符合《药品生产监督
 33 管理办法》第七十七条，生产范围应包含本品。

34 **二、变更内容及风险分析**

变更类型	内容 (简述, 并尽量引用《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》列出的情形)	变更风险评估 (单个变更类型如存在多项变更, 按风险最高项评估)	应进行的研究工作 按照《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》列出应进行的各项研究, 并说明相应内容的位置 “如 2.3.P.1”
变更原料药生产工艺 <input type="checkbox"/> 不涉及	例：生产工艺由“A 反应”变更为“B 反应”；	<input type="checkbox"/> 重大变更 <input type="checkbox"/> 中等变更 <input type="checkbox"/> 微小变更	
变更生产批量 <input type="checkbox"/> 不涉及	例：生产批量由 XXX 变更为 XXX, 增加/减少 xx 倍	<input type="checkbox"/> 重大变更 <input type="checkbox"/> 中等变更 <input type="checkbox"/> 微小变更	
变更注册标准 <input type="checkbox"/> 不涉及	例：变更 xxx 项检测方法 变更 xxx 项限度由 xx 变更为 xx	<input type="checkbox"/> 重大变更 <input type="checkbox"/> 中等变更 <input type="checkbox"/> 微小变更	
变更包装材料 和容器 <input type="checkbox"/> 不涉及	例：新增 XXX 包材	<input type="checkbox"/> 重大变更 <input type="checkbox"/> 中等变更 <input type="checkbox"/> 微小变更	
变更有效期 和贮藏条件 <input type="checkbox"/> 不涉及	例：有效期由 xx 个月变更为 xx 个月 贮藏条件由“xx”变更为“xx”	<input type="checkbox"/> 重大变更 <input type="checkbox"/> 中等变更 <input type="checkbox"/> 微小变更	
变更生产场地 <input type="checkbox"/> 不涉及	例：生产场地由“”变更为“”	<input type="checkbox"/> 重大变更 <input type="checkbox"/> 中等变更 <input type="checkbox"/> 微小变更	
其他 <input type="checkbox"/> 不涉及		<input type="checkbox"/> 重大变更 <input type="checkbox"/> 中等变更 <input type="checkbox"/> 微小变更	

35 **【自评评估关注点】：**

36 各项变更的类别可能不同，申请人在按照不同类别变更相应技术要求开展
 37 研究工作时，研究工作总体上应按照技术要求较高的变更类别进行，同时关注
 38 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。

39 三、核查检验情况

40 1、现场核查

41 若启动药学核查，收到核查报告后可在发补资料中简述药学核查情况：

42 研制现场检查情况：公司名称、公司地址、检查时间、检查是否发现问题。

43 生产现场检查情况：生产厂名称、生产地址、动态/静态检查、检查时间；检
44 查是否发现问题。

45 **自评估：**

46 **【自评估关注点】：** 核查中发现的问题如涉及药学方面，请简述整改情况，
47 必要时具体资料见附件xx。

48 2、复核检验

49 对于涉及复核检验的变更情形，若样品前置检验，申报时已获得复核检验报
50 告，应简述复核检验情况：若申请人在发补期间收到复核检验报告，应在发补资
51 料中简述复核检验情况：

52 xx省所对变更后质量标准进行复核检验，对注册样品(批号：xx、xx、xx.....)
53 进行检验，检验结论是否符合规定。对xx方法进行复核，认为方法是否可行，提
54 出的意见或建议如下.....。

55 **自评估：**

56 **【自评估关注点】：**

57 对省所标准复核意见进行逐条回复，说明质量标准中相应修订情况。

58 对于现场核查结论为不通过，以及省院/中检院的复核检验结论为不符合要
59 求的，如果结论明确，一般依据《药品注册管理办法》第九十二条（七）不予批
60 准。

61 四、药学研究自评估

62 撰写说明：根据变更情况，参照 M2 “2.3 质量综述”进行综述资料整理，涉
63 及变更的项下，应体现变更后的内容，并重点列明变更前后的情况。

64 在不涉及变更的项下，可说明“不涉及变更。”，不列具体内容，但不删掉项
65 目编号和标题（标题编号至少保留至第一级，即 3.2.S.X）。

66 除部分主要研究数据需列表展示外，其它研究资料均应明确索引，如详见 M3
67 申报资料正文 3..S.XX，页码 XX，或附件 XX。

68 自评估内容仅针对变更事项或者由于变更引起的关联变更相关内容，不涉及
69 变更可不再重复评估。具体自评估内容也可以参考《化学药品仿制药药学自评估
70 报告（已有制剂上市的原料药）》的自评估关注点要求。

71 2.3.S.1 基本信息

72 此部分通常不涉及变更，但仍应简单列明各项内容。

73 2.3.S.1.1 药品名称

74 2.3.S.1.2 结构

75 2.3.S.1.3 理化性质

76 **自评估：**

77 **【自评估关注点】：**

78 本品中英文通用名称、结构式、分子式、分子量等应与现行版药典收载信息
79 和/或参比制剂公开信息（监管机构公开审评报告、IF 文件、说明书等）一致。

80 2.3.S.2 生产信息

81 2.3.S.2.1 生产商

82 如生产地点变更，简要说明变更原因、变更前、后的生产场地、明确属于生
83 产地址的改变或新增，或同一生产地址内的生产场地的新建、改建、扩建。

84 2.3.S.2.2 生产工艺和过程控制

85 ①变更情况

86 列表说明反应式、工艺描述、生产设备、大生产的拟定批量的变更情况。

	变更前	变更后	变更原因	等级评估	变更依据
生产工艺 (按照反应步骤逐步对比)					。
生产设备					
大生产的拟定 批量					

87 根据《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》中“三、变更原
88 料药生产工艺”进行等级评估和研究验证工作。

89 如表格空间有限，也可采用描述的方式：

90 **【示例】：**

91 工艺/起始物料/试剂等变更：本品变更后工艺以××、××、××为起始原料，起
92 始原料 SM1 与起始原料××经××反应得到中间体 1；中间体 1 经××反应得中间体
93 2；中间体 2 在××催化作用下与起始原料××经××反应得中间体 3；中间体 3 经××

94 拆分得到中间体 4；中间体 4 经××脱保护得到中间体 5；中间体 5 与××成盐得到
95 粗品；粗品经××重结晶，经干燥（××℃干燥××h）、粉碎得到成品。

96 生产设备变更：阐明变更原因以及变更前后设备原理，列表提供本品实际生
97 产线的主要生产设备的相关信息，如设备名称、设备型号/规格、材质、设备类型
98 （操作原理）、生产能力、生产厂、用于的反应步骤等，并说明与现有最大的生
99 产批量的匹配性。

100 批量变更：简述本品拟定变更后生产批量、工艺验证批量，并明确工艺和生
101 产设备是否发生相应变更。

102 ② 工艺描述

103 以工艺验证规模为代表，变更后的工艺详细描述如下：

104 【示例】：

105 步骤 1：××的合成

物料名称	物料类型		投料量	投料比 (或摩尔比)	
××	起始原料				
	试剂				
	溶剂				
				

106 向××L 搪玻璃反应罐内加入××（××kg 或××V），搅拌下加入原料××（××kg
107 或××eq），××℃搅拌××分钟。加入××（××kg 或××eq），搅拌××分钟，将反应温
108 度降至××℃。缓慢滴加××（××kg 或××eq），控制反应温度不超过××℃。滴加完
109 毕，反应温度升温到××℃回流反应××小时，取样，HPLC 法检测原料××≤××%停
110 止反应。

111 步骤×：××的合成

112 ...

113 自评估：.....

114 【自评估关注点】：提供完整详细的商业化生产拟定工艺的工艺描述，可参照新
115 登记原料药和《化药原料药生产工艺信息表》的相关要求。

116 2.3.S.2.3 物料控制

117 1、根据《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》中“三、变
118 更原料药生产工艺”进行等级评估和研究验证工作。简述变更后主要生产用物料
119 （如起始物料、催化剂等）的来源、生产商出具的制备工艺、杂质分析、内控标

120 准（包括项目、检测方法和限度）、样品检验等，并简述必要的方法学验证。

	变更前			变更后		
	名称	生产商	执行标准	名称	生产商	执行标准
起始原料						
试剂、溶剂、催化剂等	名称	使用步骤 (如, 步骤代号)	执行标准	名称	使用步骤 (如, 步骤代号)	执行标准

121 **自评估:**

122 **【自评估关注点】:**

123 变更信息应与本品生产工艺一致。

124 2、参照 ICH Q11 及问答文件简述新增或存在变更的起始原料选择的合理性。

125 **自评估:**

126 **【自评估关注点】:**

127 参照 ICH Q11 及问答文件中起始原料选择的全部原则（不是孤立的严格遵循每一个原则），评估新增或存在变更的起始物料的合理性。

129 3、提供新增或存在变更的起始原料的质量控制相关信息，包括：来源、生产商出具的制备工艺、杂质分析、内控标准（包括项目、检测方法和限度）、样品检验等，并简述必要的方法学验证。针对变更情况，相应内容的对比。

132 **【示例】:**

133 (1) 起始原料 SM1（如新增或变更全新的起始物料）

134 ① 来源:

135 ② 合成路线/制备工艺: 提供起始原料的合成路线，简述工艺描述。

136 ③ 内控标准与样品检验: 列表提供起始原料内控标准与入厂检验结果。

项目	内控标准	入厂检验结果		
		批次 1
性状				
鉴别				
检查	有关物质			
	残留溶剂			
			
	水分			
含量测定				

137 ④ 杂质分析: 结合起始原料制备工艺列表简述杂质（如有机杂质、残留溶

138 剂、致突变杂质、无机杂质等)分析情况,说明杂质转化与清除(加标试验结果)

139 及控制策略,杂质结构建议突出显示与起始原料不同之处(如适用)。

杂质名称	杂质结构	杂质来源	杂质控制策略(如:杂质转化与清除)	是否定入质量标准及杂质控制限度
杂质 A			例如:(1)杂质转化与清除情况:杂质××经步骤×反应转化为杂质××;或杂质××不参与后续反应,在步骤××中通过精制去除。 (2)加标试验:采用加标×%杂质××的起始原料 SM1 继续反应,中间体××或成品中该杂质及其衍生杂质检出情况或转化情况。	例如:按特定杂质或其他单个杂质控制限度××
.....				

140 ⑤ 分析方法及方法验证:订入标准的项目按中国药典格式提供分析方法,
141 未订入标准的项目仅简述即可。

142 简述各主要质量控制项目(如有关物质、异构体、残留溶剂、含量测定等)
143 的方法验证总结,包括研究未订入标准的项目。资料整理格式可参照 2.3.S.4.3 分
144 析方法的验证。

145 (2) 起始原料 SM2 (变更控制标准)

146 ① 来源:无变更

147 ② 合成路线/制备工艺:无变更。

148 ③ 内控标准变更情况与样品检验:

149 列表对比变更前后质量标准情况

检查项目	原标准	变更后标准	变更说明
性状			新增/删掉项目,优化方法、收紧/放宽限度等,并简述依据。
鉴别			
纯度			

150 列表提供起始原料内控标准与入厂检验结果。

项目	内控标准	入厂检验结果		
		批次 1
性状				
鉴别				
检查	有关物质			
	残留溶剂			
			
	水分			
含量测定				

151 ④ 杂质分析：结合起始原料制备工艺列表简述杂质（如有机杂质、残留溶
 152 剂、致突变杂质、无机杂质等）分析情况，说明杂质转化与清除（加标试验结果）
 153 及控制策略，杂质结构建议突出显示与起始原料不同之处（如适用）。

杂质名称	杂质结构	杂质来源	是否存在变更	杂质控制策略 (如：杂质转化与清除)	是否定入质量标准及杂质控制限度
杂质 A				例如：（1）杂质转化与清除情况： 杂质××经步骤×反应转化为杂质××； 或杂质××不参与后续反应，在步骤×中通过精制去除。 （2）加标试验： 采用加标×%杂质××的起始原料 SM1 继续反应，中间体××或成品中该杂质及其衍生杂质检出情况或转化情况。	例如：按特定杂质或其他单个杂质控制限度××
.....					

154 ⑤ 分析方法及方法验证：订入标准的项目按中国药典格式提供分析方法，
 155 未订入标准的项目仅简述即可。

156 简述各主要质量控制项目（如有关物质、异构体、残留溶剂、含量测定等）
 157 的方法验证总结，包括研究未订入标准的项目。资料整理格式可参照 2.3.S.4.3 分
 158 析方法的验证。

159 **自评估：**

160 **【自评估关注点】：**

161 应结合变更情况，进行分析，并对相应的项目进行对比分析和研究。

162 制备工艺全面分析起始原料中可能引入的杂质，建立合适的分析方法进行研
 163 究和控制，对分析方法进行验证，特别关注方法的专属性和灵敏度；根据后续步
 164 骤对相关杂质的转化、清除能力，并结合多批次样品分析数据合理制定杂质控制
 165 限度（包括已知及未知单一杂质）。对于起始原料杂质的转化与清除研究，应关
 166 注分析方法对杂质及其衍生物的分​​离和检出能力。

167 应结合起始原料生产工艺对有毒溶剂/试剂、金属催化剂（如用到）进行检查
 168 和控制，对分析方法进行验证。

169 2.3.S.2.4 关键工艺步骤和中间体的控制

170 根据生产工艺变更情况、工艺研究和工艺验证结果等重新评估，进一步确定
171 是否变更关键步骤及关键工艺参数。若有变更，列表如下：

关键工艺步骤	关键工艺参数	对比说明	研究情况/确定依据
		新增、删掉、收紧或放宽参数范围等	

172 若涉及中间体和中间体内控标准变更，应提供各中间体的内控标准，若涉及
173 引入新手性中心的反应，应明确异构体杂质的控制方法与限度标准，并说明确定
174 的依据。

原中间体质量标准	变更后中间体质量标准	对比说明	研究情况/确定依据
		新增/删掉项目、方法变更、收紧/放宽限度等	

175 中间体变更的相应内控也可参考起始物料变更的示例。

176 **自评估：**

177 **【自评估关注点】：**

178 根据工艺研究和验证情况，重点说明关键工艺步骤及关键工艺参数、中间体
179 质量标准的变更内容及支持性依据。

180 2.3.S.2.5 工艺验证和评价

181 根据《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》评估需要进行
182 工艺验证和评价的内容，简述工艺验证情况。

183 **自评估：**

184 **【自评估关注点】：**

185 重点说明变更内容（如起始物料、中间体标准、生产工艺、生产设备、批量
186 等）的验证情况，以支持变更的合理性。

187 对于无菌原料药，无菌工艺模拟验证应参照《无菌工艺模拟试验指南（无菌
188 原料药）》等相关指南，除菌过滤系统验证应参照《除菌过滤技术及应用指南》
189 等相关指南。

190 2.3.S.2.6 生产工艺的开发

191 对变更原料药生产工艺的相关研究和合理性分析进行概述。详细研究资料应
192 明确索引。

193 简要说明变更后工艺路线的来源与选择的依据。简述对哪些工艺步骤以何质
 194 量指标进行了工艺条件的优选与放大研究，并提供相关的综述资料与实验数据的
 195 汇总表。无变更的内容和步骤无需重复说明开发过程

196 **【示例】：**

197 **1、工艺路线的选择：**在文献/专利/...../合成路线基础上经优化后拟定本品
 198 合成路线。

199 文献/专利路线：

200

201 **2、生产工艺优化：**提供了各工序的工艺开发资料，对工艺参数进行了研究
 202 如下：

203 步骤xx：开发初期，以xx为指标，考察了xx参数，结果显示xx，确定了xx
 204 参数的控制范围为xx。在批量放大过程/申报生产阶段中，由于xx，以xx为指标，
 205 开展了xx研究，对xx进行了变更，确定了最终生产工艺参数。

206

207 光学异构体控制：

208 成盐比研究：

209 晶型研究：

210 **3、生产工艺及设备的主要变化：**

项目		中试批	用于临床试 验批（如适 用）	工艺验证 批	商业化生 产	主要变化 及变化依 据
批号					/	
试制日期					/	
试制地点						
试制目的/样品 用途						
批量						
收率					/	
工艺路线是否变 化						
关键工艺参数						
主要生产设备						
.....						

211 **自评估：**

212 **【自评估关注点】：**

213 应基于文献调研，参考 ICH Q11 及问答文件，在全面了解化学原料药关键
214 质量属性的基础上进行生产工艺开发，选择科学合理的工艺路线。

215 重点针对变更的内容简述研究内容。

216 2.3.S.3. 特性鉴定

217 2.3.S.3.1 结构和理化性质

218 (1) 结构确证

219 对于影响产品结构的变更，对变更后的原料药或变更后的中间体进行结构确
220 证。或针对变更内容进行必要的结构确证。

221 【示例】：

222 结构确证用样品：批号××，批量：××，纯度/含量××，精制方法（如有）××。

223 对照品（如有）：批号××，纯度/含量××，来源××。

224 **紫外：**自制样品在××（溶剂）中强吸收带在××nm，归属为××跃迁，……，
225 与本品所含××官能团相符，与对照品（如有）图谱一致。

226 **红外：**自制样品的主要吸收波数为××cm⁻¹、××cm⁻¹、××cm⁻¹、……，表明本
227 品含有××、××等官能团，与本品化学结构相符，与对照品（如有）图谱一致。

228 **核磁共振：**通过¹H-NMR、¹³C-NMR、……等对自制样品平面结构进行确证，
229 对C、H、……归属结果为……，与本品化学结构相符，与对照品（如有）一致。

230 **质谱：**离子化方法（如ESI正离子模式），自制样品中分子离子峰[M+×]⁺质
231 核比（m/z）为××；与本品分子量（××）相符。

232 **立体结构（如适用）：**通过××方法制备单晶，单晶X-射线衍射显示为××。

233 **热分析（如适用）：**DSC显示自制样品在××°C有××峰，……；TGA显示自
234 制样品在××°C~××°C失重××%，……；表明……，与对照品（如有）一致。

235 **成盐比：**通过××方法确证××与××的摩尔比为…。明确研究过程中采用的检
236 测方法（简述测定方法及验证情况），检测结果应与理论值一致。

237 **2、晶型：**对于结晶步骤结晶溶剂和结晶条件发生变更的，应比较变更前后的
238 晶型变化情况。

239 【示例】：

240 文献/专利报道（如有）本品存在×种晶型，分别为晶型××（水合物/无水物/
241 溶剂化物）、晶型××、……，热力学稳定晶型为××，原研制剂采用××晶型。X-射
242 线粉末衍射（XRPD）显示自制样品为××晶型，与对照品/文献（如有）一致。

文献/样品	晶型	XRD 图谱	特征衍射角
文献/专利			
自制样品			

243 **3、粒度：**最终粉碎步骤发生变更的，应对比变更前后的粒度及粒度分布数据。

244

245 (2) 主要理化性质

246 对变更前后的样品进行质量对比研究，重点比较变更前后的样品关键理化性质
247 等。

248 **自评估：**

249 **【自评估关注点】：**

250 根据工艺变更的情况，酌情进行相应内容的变更对比研究。

251 2.3.S.3.2 杂质谱分析

252 结合变更情况、药典更新、监管机构要求的警示结构杂质等，分析明确需要
253 分析的杂质谱的变更情况。列表说明杂质变更的研究情况，

杂质名称	参照标准杂质(若有)	结构式	来源	变更情况	杂质研究及控制策略	是/否订入质量标准
				新增/ 收紧/放松限度 删除 ...	在原料药中控制情况，制剂按限度*研究，简述结果如未检出（标示检测限度），故不控制，或拟定限度*。	

254 可按照有机杂质、致突变杂质、亚硝胺杂质、残留溶剂、无机杂质分别列表
255 分析

256 **致突变杂质：**简述参考 ICH M7 开展潜在致突变杂质评估结果。

257 列表简述评估结果为 1~3 类杂质的名称、结构、来源、致突变性评估结
258 果、ICH M7 分类、控制策略等，简述限度拟定依据。

杂质名称/代码	杂质结构	来源	致突变性评估结果	ICH M7 分类	变更情况	控制策略	可接受限度及依据（安全性数据来源/出处）

259 **自评估：**

260 **【自评估关注点】：**

261 一般有机杂质：应结合原料药的变更情况，分析潜杂质的差异、多批次样品
262 分析数据，杂质的转化、清除情况，药典标准和/或参比制剂公开信息（监管机构
263 公开审评报告、原研专利、原研发表文献/权威文献）等进行全面的杂质谱分析和
264 研究，以及明确杂质相应的控制策略。

265 致突变杂质：应根据起始原料和原料药的生产工艺变更情况，对工艺中新增
266 的潜在的致突变杂质进行分析与研究，参考 ICH M7 制定合理的控制策略。对于
267 晚期肿瘤用药，基于目标制剂的适应症与用药人群，可参考 ICH M7 与 S9 制定
268 致突变杂质的控制策略。

269 亚硝胺杂质：应根据起始原料和原料药的生产工艺和降解途径，参照《化学
270 药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则（试行）》、FDA、欧盟等国内外最新发
271 布的相关指导原则，对原料药中是否存在亚硝胺类杂质进行评估和研究，制定合
272 理的控制策略。

273 残留溶剂：需根据起始原料和原料药的生产工艺变更情况，参照 ICH Q3C 对
274 新增或不再使用的溶剂/试剂及其可能附带引入的溶剂（例如：甲苯中可能引入
275 苯）等进行评估和研究，制定合理的控制策略。

276 无机杂质：需根据起始原料和原料药的工艺变更情况，对可能引入的无机试
277 剂、金属催化剂等（如用到）进行评估和研究，制定合理的控制策略。

278 2.3.S.4 原料药的质量控制

279 2.3.S.4.1 质量标准

280 列表提供变更前后的质量标准对比信息。

检查项目	原标准	变更后标准	参照标准，如现行版 CP、EP、USP，应明确版本号，或原研进口标准（若有）。	变更说明
性状				新增/删掉项目，优化方法、收紧/放宽限度等，并简述依据。
鉴别				
降解产物				
残留溶剂				
水分				
炽灼残渣				
无菌				
细菌内毒素				

含量				
----	--	--	--	--

281 简述质量标准的变更内容及原因。如在原标准的基础上，根据...，收紧/放宽
 282 限度、增加检验项目、优化检测方法等。变更后标准应不低于现行参考标准和相
 283 关指导原则。放行标准和货架期标准一致，有差异应明确。

284 **自评估：.....**

285 **【自评估关注点】：**

286 若仅对注册标准某些项目进行变更，在原执行标准不低于国家标准的情况
 287 下，可仅对涉及变更项目的方法、限度等的合理性进行评估，必要时按现行技
 288 术要求对其他项目进行评估。如质量标准变更需结合生产工艺一并评估，应一
 289 并提供生产工艺信息，如，修订残留溶剂检测种类或有关物质修订杂质控制。

290 若生产工艺、生产地点等发生变更，可能对产品的质量产生影响，应对原执
 291 行标准/拟定标准是否符合现行技术要求进行评估。对比原执行标准/拟定标准与
 292 各国药典等文献资料标准中的项目进行对比，结合本品制备工艺的过程控制情况，
 293 评估原执行标准/拟定标准控制项目是否全面、限度是否合理。原则上拟定限度不
 294 低于相关文献、ICH 相关指导原则和中国药典相关通则等要求

295 2.3.S.4.2 分析方法

296 列表进行变更前分析后分析方法对比，并简要说明不一致的依据。

检测项	原分析方法	变更后 分析方法	参照标准方法，现行版 CP、EP、 USP，应明确版本号，或原研进口 标准（若有）。	对比
色谱柱				一致/不一 致，依据 是...?
流动相				
洗脱方 式				
柱温				
检测波 长				
进样量				
流速				
系统适 用性溶 液				
系统适 用性要 求				
限度要 求	采用*法 已知杂质			

	$* \leq 0.4\%$ 未知单杂 $\leq *%$ 总杂 $\leq *%$ 忽略限 $*%$ 备注: 已知杂质与参照标准中已知杂质的对应关系。			
--	--	--	--	--

297 依据变更程度，提供全面及针对性的方法筛选研究资料，与参照标准方法
 298 （若有）对比分析，采用变更前后方法对多批样品进行检测和对比分析，必要
 299 时对比方法学验证试验结果，如专属性、灵敏度和系统适用性等，以评估变更
 300 前后方法的优劣。

301 如，申报有关物质方法参照现行版 ChP、EP、USP，原研进口标准（若
 302 有）等方法建立，在此基础上，因.....优化了.....。

303 **自评估：.....**

304 **【自评估关注点】：**

305 根据相关指导原则和技术要求，对变更后分析方法的可行性和合理性进行
 306 评估。

307 若本次申报不涉及分析方法变更，但涉及生产工艺等其它项目变更。可能
 308 引起杂质谱、起始物料种类和组成等变更进而影响分析方法的适用性。应根据
 309 变更的情况对有关物质、含量等项目检测方法的适用性进行分析评估，必要时
 310 应提供杂质分析表（关注新增杂质）、分析方法适用性验证资料等，进一步说
 311 明不进行分析方法变更的合理性。

312 2.3.S.4.3 分析方法的验证

313 根据分析方法变更情况，分析明确需重新方法学验证的项目，并提供方法
 314 学验证结果汇总表，并评估分析方法验证各项目是否符合要求。对于变更研究
 315 用新建分析方法，即使未订入质量标准，也应提供方法学验证结果汇总表。

316 **自评估：.....**

317 **【自评估关注点】：**

318 根据变更对产品质量的影响（如改变杂质谱、晶型、起始物料和工艺改
 319 变、影响产品稳定性等），及分析方法变更情况等，综合评估方法的验证工作
 320 是否全面，验证结果是否能够证明方法的可行性。

321 2.3.S.4.4 批检验报告

322 提供变更后三个连续验证批或生产批（批号：）的检验报告情况小结。

批号	试制日期	试制地点	试制目的/样品用途 ^注	批量

323 注：说明生产该批次的目的和样品用途，例如工艺验证/稳定性研究

检查项目	检验结果		
	批号 1	批号 2	批号 3

324 自评估：.....

325 【自评估关注点】：

326 变更后样品是否符合注册标准/变更后质量标准的规定。关注变更前后批分
327 析数据中的异常或批间差异较大情况，尤其是自检与省院（或中检院）检验结果
328 （如有）的差异进行分析评估。

329 变更后样品建议采用商业化生产规模样品，如采用中试规模样品，应提供充
330 分的依据。如变更前的药品批准较早，变更前质量没有代表性，可酌情增加变更
331 后样品与参比制剂进行药学质量对比研究。

332 2.3.S.4.5 质量标准制定依据

333 简述质量标准变更项的拟定依据，若在“2.3.S.4.1 质量标准”、“2.3.S.4.2 分析
334 方法”已提供了拟定依据，此处不再赘述。

335 2.3.S.5 对照品

336 列表提供变更研究过程中使用的所有对照品（包括主成分对照品和杂质对
337 照品）的相关资料。

对照品名称	批号	含量/纯度	来源	结构确证项目
				MS、 ¹ H-NMR、 ¹³ C-NMR.....

338 自评估：.....

339 【自评估关注点】：

340 对照品的来源应符合要求，且应关注对照品相关说明中的所规定的用途并按
341 照其规定使用。

342 自制对照品应在申报资料模块三（M3）中提供来源、制备工艺以及结构确
343 证、纯度标定等资料。异构体杂质对照品应进行立体结构相关确证。

344 **2.3.S.6 包装材料和容器**

345 简要说明变更原因、变更前后内包材的相关信息，等级评估及新包材合理性
 346 依据等。可用列表或文字方式，提供变更后包材、配件的相关证明性文件，包括
 347 来源、登记号、质量标准等信息。

项目	包装容器	配件
包材类型		
包材生产商		
登记号		
包材质量标准编号		

348 阐述本品包装形式选择依据，包括产品特性（引湿性、是否无菌、液体原料
 349 药等）、产品放置稳定性等。对于液体原料药，应需开展包材相容性研究。包材
 350 相容性研究资料整理格式可参考制剂项下。

351 **自评估：.....**

352 **【自评估关注点】：**

353 应评估变更后包装材料选择的合理性。液体原料药，应需开展包材相容性研
 354 究，按要求提供了必要的包材相容性研究。

355 **2.3.S.7 稳定性**

356 2.3.S.7.1 稳定性总结

357 (1) 试验样品

358 (2) 研究内容

359 (3) 研究结论

360 2.3.S.7.2 上市后稳定性承诺和稳定性方案

361 2.3.S.7.3 稳定性数据

362 简述变更前后稳定性研究情况，列表提供主要研究结果。

考察项目	方法及限度（要求）	变更前试验结果	变更后试验结果
性状	目视观察，应符合质量标准的规定	在 0—6 月考察期间，各时间点均符合规定	同左列简述试验结果。
有关物质	HPLC 法，杂质 A 不得过 0.3%，杂质 B 不得过 0.2%，其他单一杂质不得过 0.2%，总杂质不得过 1.5%	在 0—6 个月考察期间，杂质 A 最大为 0.15%，杂质 B 均未检出（检测限 *%），单一杂质最大为 0.08%，总杂质最大为 0.4%，未显示出明显的变化趋势。	
...
含量	HPLC 法，	在 0—6 个月考察期间，含量变化范围为 99.8%（最	

		低值)至 101.2% (最大值), 未显示出明显的变化趋势。	
--	--	---------------------------------	--

363 自评估:

364 【自评估关注点】:

365 应首先说明稳定性考察用质量标准是否一致, 若质量标准变更, 分析是否对
366 稳定性考察结果判断有影响。在此基础上, 对比分析变更前、后样品的稳定性研
367 究数据, 根据产品特性酌情关注杂质 (包括异构体杂质、降解杂质、警示结构杂
368 质等)、晶型等, 说明变更后样品的稳定性不低于变更前样品。

369 根据稳定性考察情况, 对变更后样品的贮藏条件以及有效期进行评估。

370