

附件

# 关于开展药品生产工艺核对工作的公告

(征求意见稿)

药品生产工艺是持续稳定地生产出合格药品的过程和方法，按照监管部门批准的生产工艺组织生产是保障药品质量的前提。为加强药品生产工艺管理，原国家食品药品监督管理局于 2007 年 8 月部署开展了注射剂类药品生产工艺和处方核查工作，各省局对企业申报登记的生产工艺等相关资料进行了审查，初步建立了注射剂生产工艺等资料档案。2007 年 10 月修订实施的《药品注册管理办法》规定批准药品上市前应进行生产现场检查，保障了技术审评部门核定的生产工艺的可行性，此后批准上市的绝大多数药品的实际生产工艺与批准的生产工艺是一致的。近年来，食品药品监管部门在监督检查中发现仍有部分 2007 年前批准上市的品种未按照批准的生产工艺组织生产、改变生产工艺不按规定研究和申报。为此，总局决定开展药品生产工艺核对工作。现就有关事项公告如下：

一、药品生产企业承担药品质量安全的主体责任，必须严格按照食品药品监管部门批准的生产工艺组织生产。药品生产企业改变已批准的生产工艺，必须经过充分的研究和验证，并按照《药品注册管理办法》的有关规定提交药品注册

补充申请。

二、自本公告发布之日起，药品生产企业应对每个批准上市药品的生产工艺（中药为制法，下同）开展自查，排除质量安全隐患。

三、自查内容为药品的实际生产工艺与报经食品药品监管部门批准的生产工艺是否一致。食品药品监管部门批准的生产工艺包括审批药品生产申请时批准的生产工艺及审批相关补充申请时批准的生产工艺。

四、药品生产企业应于2016年10月1日前完成自查并将自查情况报所在地省级食品药品监管部门。省级食品药品监管部门应对企业自查情况进行汇总，填写自查情况汇总表（附件1）并于2016年11月1日前上报食品药品监管总局。

五、药品生产企业根据自查结果，应分别采取以下处理措施：

（一）实际生产工艺与批准生产工艺一致、能够保证药品质量的，药品生产企业应将自查情况报告与药品生产工艺等资料一并归档，作为监管部门开展日常监管、现场核查的备查资料。

（二）实际生产工艺与批准生产工艺不一致的，相关药品生产企业应按照《药品生产质量管理规范》《药品注册管理办法》补充申请事项的相关要求以及《已上市中药变更研究技术指导原则（一）》《已上市化学药品变更研究的技术指导原则（一）》《生物制品生产工艺过程变更管理技术指

导原则》等相关技术要求开展充分的研究验证。

经研究验证，生产工艺变化对药品质量不产生影响的，药品生产企业应按照《药品注册管理办法》附件4第18项提出补充申请，申报资料要求见附件2。省级食品药品监管部门于受理后5日内将申报资料送交国家食品药品监督管理总局药品审评中心（以下简称“药审中心”）。药审中心依据《药品注册管理办法》开展技术审评，必要时可以要求申请人补充资料，所需时间不计入技术审评时限。国家食品药品监督管理总局依据《药品注册管理办法》作出审批决定。

经研究验证，生产工艺变化对药品质量产生影响的，企业应立即停产。药品生产企业应按照《药品注册管理办法》附件4第7项提出“改变影响药品质量的生产工艺”补充申请。省级食品药品监管部门于受理后5日内将申报资料送交药审中心。药审中心应组织专门审评力量、建立单独审评通道，于收到申报资料后30日内完成技术审评，必要时可以要求申请人补充资料，所需时间不计入技术审评时限。国家食品药品监督管理总局应在5日内完成行政审批。补充申请获批后，药品生产企业方可继续生产。

药品生产企业应于2017年6月30日前完成在产品种生产工艺的研究验证、提交补充申请等相关工作，其他暂不生产产品种应于2017年12月31日前完成上述工作；未按时完成的，应停止生产。

六、2016年11月1日起，国家食品药品监督管理总局

将组织专家对药品生产企业开展飞行检查。检查中发现实际生产工艺与食品药品监管部门批准的生产工艺不一致的，依据《中华人民共和国药品管理法》第四十八条第二款的有关规定，其所生产的药品按假药论处。药监部门将依据《中华人民共和国药品管理法》第七十四条的有关规定对涉事药品生产企业进行处罚，并向社会公开相关企业法定代表人和相关责任人员。

七、发生过影响药品质量的生产工艺变更，但生产企业能够确保产品安全有效的，符合下列情形的，可以暂不停产，但需要按本公告要求提出相关补充申请。

（一）相关品种在《药品注册管理办法》2007年修订实施前已经发生影响药品质量的生产工艺变更，此后一直正常生产，生产工艺稳定且未发现安全性和有效性问题的；

（二）相关品种发生影响药品质量的生产工艺变更，变更后的生产工艺属于技术进步或创新的。

八、本公告自发布之日起实施，进口药品参照执行。  
特此公告。

附件：1.药品生产工艺自查情况汇总表  
2.申报资料要求（不影响药品质量的生产工艺变更）  
3.药品生产工艺变更情况表

附件 1

## 药品生产工艺自查情况汇总表

省局药品生产工艺自查情况统计表

序号	省份简称	企业名称	批准文号数量	产在批准号数量	工艺一致数量	工艺不一致数量	工艺变更不影响药品质量的数量	工艺变更影响药品质量的数量	备注

(省局加盖公章处)

年 月 日

注：本表应使用 EXCEL 软件填写，行高列宽可调，但项目不可改动。

## 附件 2

# 申报资料要求

(不影响药品质量的生产工艺变更)

### 一、申报资料内容

#### (一) 申请表

国产药品、进口药品及港澳台医药产品分别提供相应的注册—(补充)申请表。

#### (二) 药品批准证明文件及其附件的复印件

包括药品注册批件及其附件、药品注册证、已取得的《药品补充申请批件》及其附件、《审批意见通知件》、备案情况公示相关文件、尚处于审批期间的相关补充申请的受理通知书/签收单复印件。

进口药品,应当提交其生产国家或者地区药品管理机构出具的允许药品工艺变更的证明文件及其中文译本。

#### (三) 证明性文件

包括《药品生产许可证》及其变更记录页复印件、营业执照复印件、《药品 GMP 证书》复印件。

#### (四) 药学研究资料

包括制剂的药品处方、药品生产工艺及变更评估资料。

药品处方应包括活性成分或中药药味、辅料的种类和数量，写明按 1000 制剂单位的理论处方量、上市生产批量，以及实际过量（减量）投料的情况和理由。辅料包括着色剂、防腐剂、香料、矫味剂、包衣剂（应明确规格型号）、空心胶囊、pH 调节剂、制剂过程中去除的溶剂（如乙醇等，纯化水除外）等。除了 pH 调节剂和中药处方中必须通过调节用量达到片重规格的特定辅料以外，均应注明辅料的具体处方量或经验证的处方量范围。

生产工艺应包括工艺流程图和工艺过程描述。原注册申报的工艺过于简单或关键信息不够明确的，应当在备案申报资料中将关键信息补充完整。

工艺流程图应明确物料及投料批量、各工艺步骤的具体操作过程、关键工艺参数及生产过程监测、中间体质控、主要设备名称及型号、洁净背景等主要信息。

工艺过程描述应包括从物料准备到完成成品包装的完整生产过程，详略程度应能使本专业的技术人员根据申报的生产工艺可以完整地重复生产过程，并制得符合标准的产品；应明确每个单元操作，按单元操作过程描述工艺，明确投料量或投料比、操作流程、各主要工序的关键工艺参数及范围、主要设备和材料类型、中间过程的取样和主要质量控制要求（包括中间体检验的检测项目及限度），并注明经验证的生产规模和收率范围。生产工艺中如用到特殊仪器设备、操作

方法、检验检查方法及其他过程控制要求的，应明确阐述、说明。

原料药的生产工艺描述应明确起始物料来源、规格和标准、批量、各步骤物料（包括起始物料、溶剂、催化剂、气体等）用量/配比/浓度、加料顺序、加料速度、温度、压力、真空度、时间、搅拌速度、分离纯化柱的材质型号、精制方法和次数、中间体质控要求、主要设备类型等。原批准工艺为采用市售原料药粗品或游离酸/碱（除无机化合物或已上市原料药外）一步成盐而精制的原料药，应提供粗品或游离酸/碱的供应商、详细生产工艺和过程控制资料。

中药提取应明确药材（饮片、提取物）的来源、标准、预处理方法条件和工艺参数、提取方法及条件、溶媒的种类、用量、提取次数、提取温度、时间、提取液过滤的方法及条件、浓缩的方法及条件、浓缩过程允许的最长受热时间、浓缩液的相对密度、浓缩液或浸膏的得率范围、浓缩液的贮存条件和期限、纯化的方法及条件如溶剂浓度、相对密度、测定温度、搅拌方法和条件、分离纯化柱的材质型号、精制方法和次数等、提取物干燥的方法、温度上限、最长受热时间、真空度、收率范围等。

制剂的生产工艺描述应明确原辅料处理方式、粒度控制、投料量（投料比）、投料顺序、制粒方法、过筛目数/筛网孔径、搅拌速度/频率、混合时间、溶剂及粘合剂的配制浓度及用量、干燥方式、干燥温度、干燥时间或其他终点控制参数、

搅拌或混合方式、转速/频率、混合时间、温度、pH 值、溶解时间、气体保护（如需充氮气，充氮气时间）、滤材种类、型号级别、规格、过滤方式、药液的温度与流速、冻干曲线的参数设置、灭菌方法、灭菌柜类型、装载方式、灭菌时间、设定温度、压力、 $F_0$  值等。

需要开展药理毒理或者临床研究的，按照现行药品注册要求及程序开展相应研究工作。

## 二、申报资料的提交

申请人应当提供上述申报资料 1 套，并按资料项目编号顺序整理。每项申报资料应设置封面和编号后单独装订，封面加盖申报单位公章。

药品处方、生产工艺应建立 word 格式电子文件，并压缩成一个 zip 文件，命名为“批准文号后 9 位代码附件”。该电子文件应一并提交，并导入申请表附件。

## 药品生产工艺变更情况表

### 一、不影响药品质量的生产工艺变更

#### (一) 中药 I 类和 II 类变更

1.I 类变更：此类变更不会引起药用物质基础的改变，对药物的吸收、利用不会产生明显影响，不会引起安全性、有效性的明显改变。如变更不含挥发性成分、热敏性成分药物的粉碎工艺（其粉碎粒度基本相同）、浓缩干燥工艺或制粒工艺（缩短受热时间或降低受热温度）等，但变更为特殊的浓缩干燥方法，如微波干燥等方法，不属于此类变更。

2.II 类变更：此类变更对其药用物质基础或对药物的吸收、利用有影响，但变化不大，包括工艺过程中一些工艺参数及工艺方法的改变，如变更含挥发性成分、热敏性成分药物的涉及受热温度、受热时间的工艺操作，应进行对比研究，如药用物质变化不大，属于 II 类变更。

#### (二) 化学药品 I 类和 II 类变更

##### 1. 变更原料药的生产工艺：

##### I 类变更：

(1) 变更试剂、起始原料的来源；

(2) 提高试剂、起始原料、中间体的质量标准；

##### II 类变更：

(3) 变更起始原料、溶剂、试剂、中间体的质量标准；

## 2.变更制剂的生产工艺：

### I类变更：

(1) 增加生产过程质量控制方法或严格控制限度；

(2) 片剂、胶囊、栓剂或阴道栓印记变更；

(3) 普通或肠溶片剂、胶囊、栓剂或阴道栓的形状、尺寸变更；

### II类变更：

(4) 变更生产设备；包括无菌制剂生产中采用相同设计及操作原理的设备替代另一种设备；非无菌制剂生产中采用设计及操作原理不同的设备替代另一种设备；改变半固体制剂生产中混合设备类型，由高速剪切机变更为低速剪切机，或相反变更。如涉及无菌产品时，变更生产设备不应降低产品的无菌保证水平。

(5) 变更制剂生产过程，包括口服固体制剂物料混合过程的混合时间及混合速度等变更，包括半固体制剂混合过程中的混合速度、混合时间、冷却速度等生产过程的变更，还包括半固体制剂水相与油相混合过程的变更。对于无菌制剂，这种变更包括：①对采用终端灭菌工艺生产的无菌制剂，取消中间过程的滤过环节；②变更除菌过滤过程的滤过参数（包括流速、压力、时间、或体积，但滤过材料和孔径不变）等。此类变更不应引起制剂生产工艺的根本性改变，不引起产品与体内吸收和疗效有关的重要理化性质和指标的改变。

无菌产品生产过程变更应不降低产品的无菌保证水平。

(6) 缓释或控释片剂、胶囊、栓剂或阴道栓形状、尺寸变更，包括片剂、胶囊、栓剂或阴道栓形状变化，如圆形片变为异形片（菱形等）等，但制剂处方没有改变。对于缓释制剂/控释制剂，制剂形状与药物释放行为有一定关系，因此，外形变化在某些时候对药物释放行为可能是有影响的，需注意对变更前后药物释放行为进行较为充分的比较研究。

### (三) 生物制品Ⅲ类变更

#### 1. 菌毒种库及细胞库

工作种子库

#### 2. 生产工艺

缓冲液

#### 3. 配制

稀释剂（新稀释剂除外）

(四) 其他经研究验证和评估确认不影响药品安全性、有效性和质量可控性的工艺变更。

## 二、影响药品质量的生产工艺变更

### (一) 中药Ⅲ类变更

此类变更会引起药用物质基础的明显改变，或对药物的吸收、利用可能产生明显影响，如工艺路线改变，包括药材合并提取与分开提取的改变、提取溶媒种类的改变；工艺方法改变，包括纯化方法由醇沉改为澄清剂处理，减压干燥改为微波干燥等特殊干燥方法，对药物吸收利用有明显影响的

成型工艺方法改变等；工艺参数改变，包括醇沉工艺中醇沉含醇量的改变，提取次数的改变等。

## （二）化学药品Ⅲ类变更

### 1.变更原料药的生产工艺

（1）主要包括变更反应条件，变更某一步或几步反应，甚至整个合成路线等，将原合成路线中的某中间体作为起始原料的工艺变更等。

### 2.变更制剂的生产工艺

（1）制剂生产过程或生产工艺发生重大变化的，如口服固体制剂由湿法制粒改变为干法制粒，或相反变更；如生产过程干燥方法从烘箱干燥变为流化床干燥或相反变更等。

（2）制剂生产工艺变更可能影响制剂控释或缓释特性的，可能影响制剂（如吸入剂、喷雾剂）体内吸收的，或影响制剂其他特性（如药物粒度）的。

（3）无菌生产过程变更可能影响药品无菌保证水平的，包括：①变更产品灭菌工艺，由除菌过滤灭菌工艺变更为终端灭菌工艺；如终端灭菌工艺由残存概率法变更为过度杀灭法；从干热灭菌、辐射灭菌中的一种灭菌工艺变更为另一种灭菌工艺等。②用不同操作原理的灭菌柜替代原灭菌柜。③变更灭菌柜的药品装载量和装载方式，且超出原验证的范畴的。④变更除菌过滤过程的滤材种类或孔径。⑤使用不同容量的冻干设备替代原冻干设备，或增加不同容量的冻干设备，新的冻干设备与原冻干设备的操作参数和总的生产时间有

改变。

### (三) 生物制品 I 类和 II 类变更

#### 1. 主要原辅材料

##### I 类变更：

(1) 原材料或起始原材料

##### II 类变更

(2) 培养基或其主要成份

(3) 关键原辅料的来源

(4) 牛血清及胰酶等

#### 2. 菌毒种库及细胞库

I 类变更：原始种子库

II 类变更：主代种子库

#### 3. 生产工艺

##### I 类变更

(1) 病毒灭活方法变更

##### II 类变更

(2) 减少或增加工艺步骤

(3) 培养时间变更

(4) 分离、纯化方法变更

(5) 参数变更

(6) 生产规模改变

#### 4. 配制

##### II 类变更

- (1) 防腐剂
- (2) 佐剂（新佐剂除外）
- (3) 赋型剂
- (4) 稳定剂

## 5.生产设备

### I类变更：

(1) 主要生产设备（如消毒、冻干、分装、发酵罐血液制品生产用离心机、压滤机）

### II类变更：

(2) 一般生产设备

(四) 其他经研究验证和评估认为影响或可能影响药品安全性、有效性和质量可控性的工艺变更。