

生物制品生产工艺过程变更管理技术指导原则

前言

本指导原则适用于已经取得生产文号的生物制品生产过程等发生变更的管理技术指导原则，所指生物制品生产过程变更是指生产者为已获国家药品管理当局批准的生产全过程中的任何过程所进行的任何变动。包括从开始生产至终产品的全过程，及与生产相配套的辅助设施。其中包括原液制备，半成品配制及成品分装等；变更后需重新申报按新药管理的或重新申请生产文号的不包括在此范围之内。

本指导原则首先以国家颁布的相关法规及技术指导原则为基础，并应符合国家的相关要求，如国家现行 GMP 规范要求。

一、原则

(一)任何生产过程的改动都是以提高产品的安全性和有效性为基本出发点，在提高或至少不改变最初国家批准产品安全性和有效性的基础上进行相关改进。

(二)拟进行生产过程变更的生产企业应向 SFDA 提出申请，并递交相关方案和资料，提供证明资料，说明该变更不引起产品质量的内在变化，由 SFDA 组织专家进行审查并确定变更的类型及应递交的相关材料。

二、概述

(一)生产过程变更：根据其对终产品质量的影响，一般分为以下 3 种情况。

1、变更引起产品内在质量发生改变的，需要按新药申报程序进行申

报为 I 类，请参考《药品注册管理办法》附件 4 药品补充申请注册事项及申报资料要求；

2、变更可能对产品的安全性和有效性有影响的为 II 类，需报 SFDA 审批；

3、一般不影响产品安全性和有效性的为 III 类，需报 SFDA 备案。详见下表。

生产变更分类表

	生产变更内容	类型
一、	主要原辅材料	
	原料或起始原材料	I
	培养基或其主要成份	II
	关键原辅料的来源	II
	牛血清及胰酶等	II
二、	菌毒种库及细胞库	
	原始种子库	I
	主代种子库	II
	工作种子库	III
三、	生产工艺	
	减少或增加工艺步骤	II
	病毒灭活方法变更	I

	培养时间变更	II
	分离、纯化方法变更	II
	参数变更	II
	缓冲液	III
	生产规模改变	II
四、	配制	
	防腐剂	II
	佐剂（新佐剂除外）	II
	赋型剂	II
	稳定剂	II
	稀释剂（新稀释剂除外）	III
五、	成品	
	检定方法	I
	质量标准	I
六、	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）	I
	一般生产设备	II

(二) 生产过程变更均应进行相关的技术评价，并应进行验证。

1. 原材料或起始原材料

*变更理由说明；

*变更后产品有效成分生物学改变情况的研究数据；

*变更前、后的有效成分情况的改变、质量标准异同及质量检定报告；

*至少连续 3 批中间产品、原液、成品的质量分析报告及质量标准的修订；

*生产过程中有效成分检测及稳定性的数据。

2. 培养基主要成份

*变更前、后的培养基成份改变情况、检测方法及质量标准和检定报告；

*培养基成份改变对产品有效成分生物学影响的技术数据和验证资料；

*非 BSE 牛源地的证明材料。

3. 菌毒种、细胞株主代种子库

*种子库制备、分析、检定资料；

*连续 3 批产品质量分析资料，包括生产各关键阶段中间品、成品的分析、生物学检测；

*应进行必要的安全、有效性研究，包括临床试验。

4. 生产工艺部分变更，如增加、减少分离步骤或由精制改为柱层析

*变更原因说明；

*工艺验证资料；

*连续 3 批产品质量分析资料，包括生产各关键阶段中间品及终产品的分析、生物学检测；

*两种工艺条件下产品主要有效成分生物有效性和质量的比较及稳定性研究；

*应根据生产工艺变更的具体情况，进行必要的安全、有效性研究，必要时进行临床试验。

5. 病毒灭活方法变更

*变更原因说明；

*病毒灭活验证资料；

*连续 3 批产品质量分析资料，包括生产各关键阶段中间品及终产品的分析、生物学检测；

*根据情况进行适当的临床试验。

6. 培养时间改变

*变更原因说明；

*培养时间的优化研究资料；

*变更前、后主要有效成分生物学变化的研究；

*连续 3 批产品质量分析资料，包括生产各关键阶段中间产品、原液及终产品的分析、检测及稳定性研究资料；

*根据情况进行适当的临床试验。

7. 分离、纯化方法的变更

*变更说明；

*验证资料；

*变更前、后主要有效成分生物学变化的研究；

*变更前、后连续 3 批产品质量分析资料，包括生产各关键阶段中间产品、原液及终产品的分析、检测及稳定性研究资料；

*应进行适当的临床试验。

8. 缓冲液、参数改变；

*变更原因及变更前后缓冲液组成对比；

*变更前后主要有效成分生物学变化数据资料；

*连续 3 批产品质量分析资料，包括生产各关键阶段中间品及终产品的分析、生物学检测及稳定性研究资料；

*应进行适当的临床试验。

9. 生产规模改变（单批 10 倍以上规模）

*关键设备、工艺变更后的验证资料；

*两种生产规模连续 3 批产品质量分析资料，包括生产各关键阶段中间品及终产品的分析、生物学检测的对比数据；

*新规模条件下产品质量的稳定性研究；

*根据情况进行适当的临床试验。

10. 主要生产设备的变更（如消毒、冻干、分装、发酵罐、血液制品生产用离心机、压滤机）

*变更原因说明；

*变更后的设备和工艺验证资料；

*变更前、后主要技术参数的对比，及变更后的关键指标检测；

*变更前、后连续 3 批产品生产与质量分析资料；

*必要时进行稳定性研究；

11. 防腐剂、佐剂、辅料；

*变更原因说明；

*变更后防腐剂、佐剂、辅料的配制方法及质量标准；

*变更前、后产品主要有效成分生物有效性的对比研究资料；

*变更后产品的质量标准；

*稳定性研究；

*必要时进行适当的临床试验。