

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)24-0037-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.24.007



河南省药品上市后变更备案技术审查问题及质量风险应对探讨*

乔晓芳, 王迎举, 伦琦星, 马 鑫, 曹 方, 曹琳琳[△]

(河南省药品审评查验中心·河南省疫苗检查中心, 河南 郑州 450018)

摘要:目的 为国内制药企业在工艺变更等关键环节开展研究与质量管理工作提供参考。方法 收集并统计 2022 年至 2024 年河南省药品监督管理部门完成的药品上市后变更备案技术审查, 梳理发现的共性问题, 按类别进行归纳并开展质量风险评估, 制订针对性优化策略。结果 3 年间河南省共完成审查 2 247 品规次, 其中化学药品 1 562 品规次、中药 604 品规次、治疗用生物制品 57 品规次、预防用生物制品 24 品规次, 常见问题集中在原料药供应商变更、直接接触药品的包装材料和容器变更、生产场地与生产工艺变更、标签与说明书变更等方面。将变更风险对药品内在质量的影响分为直接影响、间接影响、不影响(但影响使用安全/合规性)、系统性影响 4 类, 并提出了风险控制策略。最后提出了审查优化策略。结论 应重视药品上市后变更备案技术审查问题及质量风险。对此, 企业应切实履行主体责任, 提升研究质量和备案合规性; 同时建议省级审评部门强化制度建设、加强指导与培训、完善沟通机制, 进一步提升技术审评的科学性与有效性。

关键词: 上市后药品; 变更备案; 技术审查; 质量风险; 优化策略

Discussion on Technical Reviews Departments and Quality Risk Mitigation for Post - Marketing Drug Change Filings in Henan Province

QIAO Xiaofang, WANG Yingju, LUN Qixing, MA Xin, CAO Fang, CAO Linlin

(Henan Center for Drug Evaluation and Inspection·Henan Center for Vaccine Inspection, Zhengzhou, Henan, China 450018)

Abstract: Objective To provide references for domestic pharmaceutical enterprises to conduct research and quality management work in key areas such as process changes. **Methods** The technical reviews of post - marketing drug change filings conducted by Henan provincial medical products administration departments from 2022 to 2024 were collected and statistically analyzed. Common issues found in the technical reviews were identified and categorized, quality risk assessments were conducted, and targeted optimization strategies were formulated. **Results** Over the past three years, a total of 2 247 product specification times were reviewed, including 1 562 product specification times for chemical drugs, 604 product specification times for traditional Chinese medicines, 57 product specification times for therapeutic biological products, and 24 product specification times for preventive biological products in Henan province. Common issues were concentrated in changes of active pharmaceutical ingredient (API) suppliers, packaging materials and containers in direct contact with drugs, production sites and production processes, as well as labels and instructions. The impact of change risks on the inherent quality of drugs was categorized into four types: direct impact, indirect impact, no impact (but affecting use safety / compliance), and systemic impact, and risk control strategies were proposed accordingly. Finally, review optimization strategies were proposed. **Conclusion** Attention should be paid to the technical review issues and quality risks of post - marketing drug change filings. In this regard, enterprises should earnestly fulfill their primary responsibilities, improve research quality and filing compliance; meanwhile, it is suggested that provincial review departments should strengthen institutional construction, enhance guidance and training, improve communication mechanisms to further enhance the scientificity and effectiveness of technical reviews.

Key words: post - marketing drug; change filing; technical review; quality risk; optimization strategy

药品上市后变更, 指药品上市许可持有人(MAH) 市场等因素对注册事项进行的调整。随着新技术、新设备在药品获得上市许可后, 基于生产、质量、技术、法规或 备和新工艺的不断应用, 药品上市后原有的生产与质

* 基金项目: 河南省市场监督管理局科技计划项目[2023sj69]; 河南省软科学研究计划项目[242400411243]。

第一作者: 乔晓芳, 女, 硕士, 高级工程师, 研究方向为药品研制及审评查验, (电子信箱)ayqiaoxiaofang@163.com。

[△]通信作者: 曹琳琳, 女, 博士, 高级工程师, 研究方向为药品技术审评及检查工作, (电子信箱)86578966@qq.com。

委员会. 中国高警示药品临床使用与管理专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(6): 409-413.

[19] 吴寿鹏, 穆思聪, 李昊鑫, 等. FOCUS-PDCA 模式用于某院静脉用药调配中心高警示药品管理效果分析[J]. 中国药业, 2023, 32(5): 11-15.

[20] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠

期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-238.

[21] American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational hypertension and preeclampsia[J]. Obstet Gynecol, 2020, 135(6): e237-e260.

(收稿日期: 2025-04-02; 修回日期: 2025-06-05)

量控制体系可能面临适应性挑战,药品的安全性、有效性与质量可控性仍需持续优化。为规范持有人的变更行为,推动药品上市后变更工作科学、规范开展,国家药品监督管理局于 2021 年发布了《药品上市后变更管理办法(试行)》^[1]。作为药品生命周期管理的重要组成部分,上市后变更备案技术审查已成为监管的重点内容。深入分析变更备案技术审查中常见的问题,系统评估潜在的质量风险,并探索科学可行的优化策略,对于提升企业技术研发与质量管理能力、提高审评机构审评效率和科学决策水平,均具有重要的现实意义与长远价值。

1 制度概述

在药品上市后生产过程中,企业常因提高生产效率、降低成本、提升产品一致性与稳定性、应对原材料变更、引入新技术或满足国际市场准入标准(如美国食品和药物管理局、欧洲药品管理局)等原因,需进行工艺变更^[2]。这些变更虽可提升企业竞争力和推动产业发展,但也可能带来杂质谱变化、生物等效性偏移、稳定性下降等风险,影响药品质量和临床安全性^[3]。因此,需对上市后变更实施全过程、全链条的规范管理,确保药品始终符合原批准标准。《药品上市后变更管理办法(试行)》根据变更对药品质量可能产生的影响,将其分为 3 类,并设置相应的申报或备案程序:审批类变更(重大变更),如关键工艺调整、主要原材料更换,需报国家药品监督管理局审批;备案类变更(中等变更),如非关键工艺调整、辅料供应商更换等,由省级药品监督管理部门备案;报告类变更(微小变更),则由企业自评并报告。该制度通过风险导向与分级管理,平衡了审评科学性与企业灵活性,既保障了药品质量与公众用药安全,也可促进技术创新与产业高质量发展^[4]。

2 审查数据收集与分类

2022 年至 2024 年,河南省药品监督管理部门分别完成药品上市后变更备案技术审查 745,798,704 品规次,共 2 247 品规次,含化学药品 1 562 品规次、中药 604 品规次、治疗用生物制品 57 品规次、预防用生物制品 24 品规次。详见图 1。整体来看,化学药品备案数量最多,化学药品与治疗用生物制品的变更类型较为集中、增幅显著。

化学药品各品规次备案中,主要变更事项包括变更制剂所用原料药供应商(19.65%)、变更有效期和贮藏条件(13.83%)、变更生产场地(9.86%)、变更包装材料和容器(8.90%)等。中药各品规次备案中,主要涉及变更 MAH、生产企业、生产地址名称(29.97%)、根据药品说明书内容变更标签相应内容(14.90%)、包装规格(8.61%)、有效期或贮藏条件(7.94%)等。治疗用生物制品各品规次备案重点为质量控制(24.56%)、贮运条件与有效期(21.05%)等方面;预防用生物制品各品规

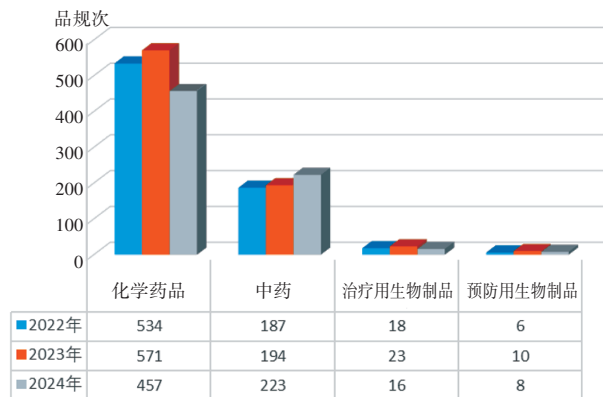


图 1 2022 年至 2024 年河南省药品监督管理部门完成的药品上市后变更备案技术审查

Fig. 1 Technical reviews of post - marketing drug change filing in completed by Henan provincial medical products administration departments from 2022 to 2024

次备案主要包括表达载体、种子批与细胞库(25.00%)、生产场地与工艺调整(20.83%)等。详见表 1。上述数据反映出不同制剂及原料变更类型的集中趋势与审查要求的差异,需分类应对、精准管理。

3 常见技术问题分析

3.1 原料药供应商变更

原料药供应商变更是药品上市后常见且敏感的备案类型之一,河南省 2021 年至 2024 年该类变更在化学药品中占比达 19.65%。由于不同供应商在工艺路线、杂质控制等方面存在差异,变更可能对制剂的杂质谱、溶出度、稳定性等产生实质性影响,备案材料中研究设计不足、数据支撑薄弱等问题较常见^[5]。究其原因,一是杂质研究不充分。企业往往仅提供供应商检测结果,缺乏自行验证及定量分析,未比较变更前后杂质谱差异,忽视工艺杂质、降解产物、异构体等特殊杂质,仅以“符合规定”代替具体数据,缺乏数据说服力。二是关键理化性质与溶出研究缺失。原料药晶型、粒径变化未进行对比研究,溶出实验设计不合理,如缺乏多介质试验、未提供 RSD 值或 f_2 因子,影响溶出曲线相似性判断^[6]。三是稳定性研究设计薄弱。常见问题包括考察周期不足、考察项目选择不全、试验条件不明确、缺乏中间条件或长期对比研究,部分制剂在试验中出现显著质量差异,提示贮存风险被低估。四是生物制品变更风险更高,技术要求高、敏感性强,但企业常缺少化学成分生产和控制(CMC)研究数据,生物杂质控制不到位,缺乏宿主蛋白、DNA 残留等关键检测;冷链及运输稳定性研究不足,无法覆盖实际风险。此外,备案资料常遗漏原辅料供应商资质、合同、发票等文件,影响资料完整性与质量研究追溯。

鉴于原料药供应商变更中普遍存在杂质控制薄弱、

表 1 2022 年至 2024 年备案事项类别的数量情况

Tab. 1 Number of categories of filing item from 2022 to 2024		年占比(%)		
药品类别	备案事项类别	2022 年	2023 年	2024 年
化学药品	6.1 变更原料药生产工艺	1.69	1.40	0.22
	6.2 变更制剂处方中的辅料	0	0.35	0.66
	6.3 变更制剂生产工艺	0.56	2.98	0.88
	6.4 变更制剂所用原料药的供应商	18.73	20.84	19.26
	6.5 变更生产批量	2.81	3.33	0.88
	6.6 变更注册标准	0.19	0	0.22
	6.7 变更包装材料和容器	8.43	10.68	7.22
	6.8 变更有效期和贮藏条件	11.24	15.41	14.88
	6.9 变更生产场地(境外生产药品)	5.24	16.81	6.56
	6.10 其他	24.91	12.61	10.94
中药	7.1 按国家药品监督管理局公告要求统一修订说明书	0	0	9.19
	7.3 根据已批准的药品说明书修改包装标签	0	0	1.97
	8. 改变不涉及技术审评的药品注册证书(含原料药批准通知书)载明事项	16.29	6.65	3.28
	10. 国家药品监督管理部门规定需要备案的其他事项	9.93	8.93	23.85
	9.1 变更药品包装规格	7.49	12.37	6.28
	9.2 变更生产工艺	3.21	4.64	2.69
	9.3 变更制剂处方中的辅料	2.67	1.03	0.90
	9.4 变更药品注册标准	1.60	0.52	0
	9.5 变更药品包装材料和容器	2.14	7.73	4.04
	9.6 变更药品有效期或贮藏条件	6.42	13.40	4.48
治疗用生物制品	11. 根据药品说明书内容变更标签相应内容	0	0	40.36
	13. 变更 MAH、生产企业、生产地址名称(MAH 未发生变更)	44.39	40.72	8.52
	14. 其他	32.09	19.59	32.74
	6.3 原料药 / 原液生产场地、规模和工艺	5.56	0	25.00
	6.5 原料药 / 原液质量控制	0	4.35	0
	6.10 制剂生产场地、规模和工艺	0	26.09	12.50
	6.11 制剂稀释剂	27.78	0	6.25
	6.12 制剂质量控制	0	60.87	0
	6.15 制剂贮存条件和有效期	61.11	4.35	0
	8. 改变不涉及技术审评的药品注册证书载明事项	0	0	12.50
预防用生物制品	10. 国家药品监督管理部门规定需要备案的其他事项	5.56	4.35	43.75
	6.1 原料药 / 原液表达载体、生产用种子批及细胞库	16.67	0	62.50
	6.3 原料药 / 原液生产场地、规模和工艺	0	10	0
	6.10 制剂生产场地、规模和工艺	0	50	0
	6.13 制剂标准品 / 参比品	0	0	12.50
	6.14 制剂包装系统	16.67	0	0
	6.15 制剂贮存条件和有效期	0	0	25.00
	10. 国家药品监督管理部门规定需要备案的其他事项	66.67	40	0

理化研究缺失、稳定性设计缺陷及研究材料不全等问题,建议企业严格按照技术指导原则系统开展研究,技术审评部门加强审查与指导,确保药品质量安全可控。

3.2 直接接触药品的包装材料和容器变更

直接接触药品的包装材料和容器变更是药品上市后变更备案中常见重要情形^[7]。在河南省 2021 年至 2024 年间药品上市后变更备案中,该类变更事项占比相对突出,其中化学药品为 8.90%,中药为 4.64%,显示出行业对包装材料变更的关注日益提升,但在技术审查中也暴露出诸多问题。一方面,药学研究资料普遍不完整,主要表现在:1)未对包装材料质量标准的检测项目进行全项目研究,存在以提交企业标准代替系统研究的情况;2)包装工艺验证资料缺失或不充分,无法确认新包装过程的稳定性与一致性;3)缺乏变更前后的样品质量检验和稳定性对比研究资料,影响对变更合理性的评估;4)未进行包装材料相容性、等同性或可替代性研究,缺乏对新旧材料间关键属性差异的系统分析;部分申报资料未按规定开展对化学组成、生产工艺、包装规格等核心技术参数的对比分析,存在申报敷衍或研究不足的问题。另一方面,研究用样品和关联评估存在代表性与系统性不足,具体包括:1)研究批量不具有代表性,变更后包装材料的样品量不足,仅满足最低稳定性研究要求;2)关联变更未充分评估,未系统分析包装材料变更对药品质量、稳定性及安全性的潜在影响;3)变更联动不足,如未同步申请涉及工艺变更、说明书与标签变更等,影响上市后监管连续性与产品一致性。

该类变更事项在实践中暴露出研究深度不足、变更管理不规范、技术支持材料缺失等突出问题,建议加强技术指导与监管要求的标准化,提升企业对包装材料变更药学研究系统性和科学性的重视程度^[8]。

3.3 生产场地与生产工艺变更

生产场地与工艺变更是药品上市后高风险的关键技术变更,直接关系药品质量、稳定性及合规性。河南省 2021 年至 2024 年数据显示,化学药中生产场地和工艺变更占比分别为 9.86% 和 2.69%,中药变更中变更 MAH、生产企业、生产地址名称合计占比 29.97%,生产工艺变更占比 3.47%;治疗用生物制品变更中产地与工艺变更合计占比 22.80%;预防用生物制品中生产场地与工艺变更合计占比 25.00%。以上反映出两类变更在实践中较为常见,问题频发。

生产场地变更常涉及设备更换、环境参数和人员操作变化,需系统开展技术风险评估^[9]。但现实中企业常孤立申报,忽略相关变更的联动性,存在变更链条不完整、药学研究支持不足、质量对比研究深度不够、稳定性设计不合理等问题^[3]。中药制剂因工艺复杂,参数细微调整则可能影响其成分组成,但企业多忽视关键工艺控制变更的影响评估,质量标准粗放、稳定性样品信息不全,难以全面反映变更产生的影响^[10]。

工艺变更为技术敏感度较高的类型,存在的问题主要包括验证样品代表性差、工艺控制信息缺失、质量属性比对不全、关键工序验证缺少数据支撑及稳定性研究缺失等^[11-12]。尤其在灭菌、包衣等关键环节中,缺乏系统数据更易引发质量波动。

治疗用生物制品的6.3类变更涉及细胞培养、纯化等关键环节,常存在控制策略不清、关键参数及杂质分析数据缺失、放大过程风险识别不足等问题^[13];预防用生物制品中,疫苗佐剂、抗原含量、灭活处理等变更若未充分比对,易影响免疫原性,稳定性研究覆盖时间点不足也导致风险评估不全。

综上,场地与工艺变更技术要求高、问题暴露频率大。建议企业开展系统性风险评估,完善变更控制机制,强化药学研究与质量对比,确保变更后产品持续安全、有效与合规。

3.4 药品有效期或贮藏条件变更

药品有效期与贮藏条件的变更直接关系到其全生命周期内的质量安全,是稳定性研究的重要延伸^[14]。河南省2021年至2024年备案数据显示,化学药品中此类变更占比为13.83%,中药为7.94%,反映出企业对贮存稳定性参数存在动态优化需求。然而,在备案实践中,企业常面临数据支撑不足、风险识别不全、标签管理滞后等问题,合规意识仍有待加强。主要问题:一是稳定性研究设计不合理。部分企业试验周期不足、检测数据缺失、异常结果缺乏解释,科学依据薄弱。二是考察覆盖面窄,代表性不强。如申请“避光密封保存”却未进行光照试验,包装形式多样却仅考察1种,导致研究不全面。三是配套标签更新不到位,调整后的贮藏条件和有效期未同步反映在说明书和标签中,影响备案管理闭环。此外,在生物制品和疫苗类产品中,冷链风险控制薄弱,缺乏运输模拟、热稳定性与效价维持研究,特有质量属性监控也不充分,常仅以1~2批数据申报,存在审评隐患^[15]。虽然该类变更在数量上占比较低,但技术要求高、问题暴露率大。企业应根据产品特性科学设定研究策略,特别对冷藏、生物及疫苗类高敏感产品,需加强运输模拟、热应力试验和长期效价研究,并同步更新标签说明,确保变更过程合规、科学、可追溯。

3.5 标签与药品说明书变更

标签与药品说明书是药品信息传递与使用安全的重要载体,其变更应对应实际变更事项,确保可追溯与合规^[16]。河南省2021年至2024年数据显示,标签与药品说明书变更在化学药品、中药中占比分别为3.26%、14.90%。实践中企业常见问题:一是资料提交不全,缺少修订说明、前后对照表、不良反应监测通知、样稿等,或越权修改批准文号、适应证等内容,影响合规性。

二是药品说明书未与技术变更同步,如有效期、贮藏条件变更后标签未更新,存在误导风险。三是生物制品更新滞后,未及时披露宿主来源、辅料组成,不良反应信息更新缓慢。四是缺乏标签与药品说明书的版本管理机制,易导致不同批次标签内容不一致,影响使用一致性与监管追溯。建议企业建立规范化信息更新与管理机制,确保标签与药品说明书变更合规、及时、准确。

3.6 其他常见问题

根据2021年至2024年药品上市后变更备案数据,除以上常见事项外,仍有部分占比较低但具共性技术问题的变更类型值得关注,主要集中于注册申请表填写、资料一致性及变更级别评估等方面。首先,注册申请表填写不规范问题突出,在化学药品、中药、治疗用生物制品及预防用生物制品中占比分别为0.88%、0.85%、0.91%、1.71%,常见如“历次申请情况”未如实填写、事项类别与提交资料不符、关联备案未标注,影响审评信息闭环。其次,资料一致性问题频发,占比约1%,包括工艺规程与批记录不符、分析方法前后不一致等,影响审查判断的科学性。再次,企业对变更事项级别评估能力不足,存在法规理解偏差,导致误报或漏报风险,如将重大变更按中等变更申报,或微小变更误报为中等变更,造成资源浪费与审评偏差。建议企业加强法规培训、资料核查及风险识别,提升备案质量与合规水平^[17]。

4 变更质量风险识别与控制策略

4.1 直接影响药品内在质量的变更风险

药品上市后变更是产品生命周期管理的核心环节,合理识别和控制变更相关质量风险,是MAH履行全生命周期质量管理责任的体现^[18]。根据河南省变更问题归类结果,结合产品质量影响程度的不同,本文将变更风险划分为4类^[19],直接影响药品内在质量的变更是风险最高的一类,因其可能引起药品的关键质量属性(CQA)发生本质变化,进而影响药品的安全性和有效性。例如,原料药合成路线或晶型的改变,可能导致杂质谱或含量稳定性发生变化;关键辅料种类或比例的调整,可能引发释放行为和生物等效性差异;生物制品中的表达系统变更或细胞库替换,则可能带来蛋白结构及免疫原性改变。这类变更在“3常见技术问题分析”中亦屡见不鲜,如原料药供应商变更未核实晶型一致性、工艺优化后溶出曲线波动显著、生物制品工艺放大后杂质升高等问题均属此类。因此,对于此类高风险变更,企业应在变更前开展系统性的药学对比研究,必要时补充生物等效性试验或桥接研究,并以重大变更路径申报,确保药品质量一致性不受影响。

4.2 间接影响药品内在质量的变更风险

部分变更虽不直接改变药品成分,但可能通过包

装、运输、储存等方式间接影响药品的稳定性或质量^[20]。这类变更风险相对隐性,常被企业低估,典型如包装材料更换未进行相容性或密封性试验,或冷链运输方案调整后未进行充分的温度、湿度稳定性验证。在前述问题分析中,部分企业更换瓶体或输液器组件后,因吸附作用导致药品含量降低,或迁移物超标,造成质量偏差。对于此类间接性风险,建议企业严格按照相关指导原则,开展必要的材料相容性、迁移性、吸附性等方面评估,特别是对生物制品、注射剂等高敏感性制剂更应重点关注。运输稳定性变更也应通过模拟运输、实时监控等方式进行验证,确保在整个供应链中药品质量可控。

4.3 仅影响使用安全/合规性的变更风险

此类信息性变更虽在技术上多被归为“低风险”,但若管理机制不健全、更新不同步,极易引发标签错误、说明书缺失等问题,影响用药安全性和产品可追溯性。例如,注册资料中调整贮藏条件为“常温保存”,却未同步更新标签,可能导致运输储存条件控制失误,影响药品稳定性;包装规格或标签编码规则变更若未及时备案,也会造成流通识别困难,增加合规风险。

从备案实践看,企业在此类变更中普遍存在文件版本不一致、更新机制滞后等问题。与涉及工艺或药性质质的变更不同,信息性变更通常跨注册、法规、质量保证等多个职能部门,若缺乏有效协同,极易造成标签滞后更新、说明书未修订、备案延误等潜在合规性风险。

为有效控制风险,企业应建立标签与说明书动态更新机制,确保一旦发生变更,相关信息能自动联动、同步更新。涉及标签内容的调整应按法规要求同步备案,避免滞后实施。同时,应强化部门间的协作与审批机制,确保变更在文件、系统与现场三方面保持一致。尽管信息性变更虽不直接影响药品质量,但管理失控同样可能带来合规与监管风险,企业应高度重视、规范管理。

4.4 多维联动变更引发的系统性风险

相较于单一维度变更,多项变更在时间上重叠或内容相关时,若缺乏统筹评估,易相互作用、风险叠加,形成系统性风险。这类风险往往不源于单一变更本身,而是因分散研究、控制策略失效,导致产品整体质量偏离注册状态或稳定性下降。

实际工作中,企业为提升效率,常集中推进多个变更,如在更换原料药供应商的同时,调整处方、优化工艺、变更包装,甚至新增产线。若各变更孤立申报、研究碎片化,常导致数据支持不足、验证不一致,进而影响关键质量属性。已有案例显示,如晶型变更与制剂工艺调整未整合评估,造成溶出行为偏移^[21];新增产线与包装形式变更未同步验证,导致产品外观与杂质谱不符,影响审批。建议建立变更整合评估机制,识别变更间的

关联与叠加效应,并采用整体研究、同步验证策略以防范。应结合国际人用药品注册技术协调会(ICH)Q9(R1)开展质量风险管理,明确控制措施和数据要求;涉及重大且多维变更时,宜分阶段提交或打包申报,提升审评透明度。多项变更联动管理是衡量MAH变更体系成熟度的重要标志,需从制度和技术两方面系统提升。

5 药品上市后变更备案技术审查优化策略

5.1 加强药品上市后变更备案审查沟通交流机制

药品上市后变更管理专业性强、流程复杂,涉及法规、技术评估及风险识别。目前部分企业对《药品上市后变更管理办法(试行)》理解不到位,存在技术准备不足、资料撰写不规范、研究设计不合理等问题,影响备案效率与审评质量。加强审查沟通是提升备案质量与效率的关键,也符合服务型监管理念。

首先,应强化服务理念,优化沟通方式。河南省强调审评人员不能因流程推诿,需提升服务意识,积极回应企业需求,保障申请人依法补正资料的权利,并优先处理按时补充的申请,确保审评高效推进。其次,构建多渠道、规范化沟通体系。河南省通过电子邮件、热线、在线咨询等形式实现高效互动,近几年来,年均完成交流上千次。建议设立“沟通协调专员”或“预审交流窗口”,为企业提供政策、资料、技术答疑等支持;对重点变更开展“预审前沟通会议”,提前识别问题,提高预期性。再次,推动信息化手段实现闭环管理。建议在备案系统中增设“申请人沟通记录”模块,确保技术交流可追溯;建立“问题答复知识库”,分类整理常见问题与答复,统一审评口径,避免重复沟通与误解,提升效率。最后,强化审评人员培训,将服务型理念纳入日常培训,通过案例教学提升政策理解、表达规范和沟通能力。通过以上措施,构建专业、高效、透明的沟通机制,有助于缓解信息不对称,提升备案质量与效率,实现审评提质增效与企业快速达产的双赢目标。

5.2 加强药品上市后变更备案审查宣贯、培训和指导

审评效能的提升,离不开前端宣传培训的系统支持。为提高药品上市后变更管理水平,增强企业风险意识和申报质量,河南省药品审评查验中心组织开展专题培训,系统讲解ICH Q12生命周期管理理念、Q3系列杂质控制及Q5E生物制品稳定性指导原则,助力企业理解国际标准下的变更框架,提升质量控制能力。培训还聚焦中药传承与创新,围绕复方制剂、饮片炮制规范化及中成药变更路径,探索符合中医药特点的技术审查标准。针对疫苗类产品,分类指导企业评估变更对质量、安全性和供应的影响,避免“一刀切”式管理。

同时,为优化本地制度设计,河南省组织审评员赴北京、上海、广东等地挂职学习,调研变更备案程序、审

查尺度与信息化工具使用,形成更具实操性的备案技术指南,明确变更分级、资料构成和填报标准。2022年至2024年均培训超2 600人次,涵盖持证人、生产企业、基层监管及注册核查员,有效提升了政策理解与执行水平。

同时,建议加强培训成果转化:一是构建“应知应会”知识体系,开发操作手册和“口袋指南”,便于一线人员随查随用;二是建立“专家在线问答”平台,集中解答企业问题并沉淀为共享知识库;三是推动培训与备案信息系统融合,在“一网通办”平台嵌入分级判断工具、常见问题导航与审评要点提示,实现全流程在线指导,全面提升审评服务效能。

5.3 建立完善药品审评工作制度

为提升河南省药品上市后变更备案审评的科学性、规范性与可操作性,亟须构建制度化、标准化、可持续的技术审评体系。目前存在审评尺度不统一、资料撰写标准不明确、专家资源不足等问题,影响审评质量与效率。对此,河南省药品审评部门积极探索,初步建立起系统的制度支撑体系,取得阶段性成果。

一是健全审评专家管理体系,制定《河南省药品审评专家管理办法(试行)》,建立多领域专家库,专家参与资料审查、问题讨论和企业辅导,提升审评专业性和准确性。二是推进备案资料撰写标准建设,制定7类变更备案资料撰写要求(征求意见稿),涵盖多种变更类型,明确资料提交范围与撰写规范,实现“同质变更、同质评审”。三是强化制度联动与质量控制,构建“备案指南-撰写规范-审评要点”体系,探索结论复核、集体评议、专家论证等机制,提升结论稳定性与透明度。

此外,推动制度成果公开,建议通过官网、“一网通办”等平台发布标准文件、答疑与案例,建立“应知应会”栏目,为企业提供权威指引。结合技术标准嵌入备案系统,实现智能填报、技术提示等功能,提升系统审评能力。

当前,河南省通过制度建设、专家支撑与公开透明并重,正加快构建高质量变更备案审评体系,助力监管与产业协同发展。

5.4 构建 MAH 变更事项的部门协调机制

随着 MAH 制度的全面实施,企业在药品全生命周期质量管理中承担起更明确的主体责任^[22-23]。特别是在上市后变更管理中,变更不仅是技术层面的调整,更关联生产布局、技术创新与产业协同。因此,应将重大变更视为推动地方产业升级与监管提效的关键契机,构建跨部门、跨领域的协同机制。

首先,MAH 发起的变更往往伴随技术革新与产线调整,亟须工业和信息化部(简称工信部)、科技部、金融等相关部门协同支持^[23]。如推进连续制造、智能改造等项目时,可对接“智能制造”政策;进行处方优化、方

法学变更时,可借助科研平台与科技项目;金融机构可通过知识产权质押、投贷联动等方式提供资金支持^[24]。

其次,应发挥园区与孵化平台作用,设立“MAH 变更绿色通道”,提供法规咨询、资料预评估等服务,整合检测、合同研究组织(CRO)等资源,提升合规性。对具备连续制造或数字监管能力的企业,可探索智能化监管,实现全过程可追溯^[25]。

此外,应强化变更与药品安全性研究的衔接,依据《药品年度报告管理办法(试行)》,系统分析潜在风险,提出标签、说明书等变更建议。建议在省级层面建立“MAH 变更协调推进机制”,由药品监督管理部门牵头,工信部、科技部、金融等部门协同参与,推动从“合规变更”迈向“创新转型”。

5.5 优化信息系统支撑能力

随着药品监管体系向数字化、智能化不断迈进,建立高效的信息系统已成为提升上市后变更备案管理水平的关键^[26]。当前,多数地区依托“一网通办”平台实现了备案事项的线上受理,但系统功能仍局限于文件收发与流程控制,缺乏在变更分类、风险提示、历史资料关联及数据分析等方面的深入应用,难以满足高质量备案管理的需求^[27]。

为释放信息化红利,建议从以下3方面优化系统功能:一是构建变更分级智能辅助模块。通过内嵌最新法规和技术指导原则,实现变更类型初判和路径推荐,帮助企业合理选择备案或申报形式,降低退件率和沟通成本^[28]。二是建立企业变更管理全景数据库,实现备案事项与审评记录、生产许可、上市许可等数据自动关联,打通监管、检验、核查等环节,支持审评人员全面掌握产品变更历史与风险特征^[29]。三是建设审评数据分析与预警机制,基于数据沉淀,定期输出变更趋势、申报质量评分、退件率排行等信息,协助相关监管部门制定指导策略,并精准识别企业反复出现的问题,形成技术干预靶点^[30-31]。

此外,建议推动“一网通办”平台与国家药品监督管理局审评系统互联互通,减少重复填报,实现地方与国家层级的一体化协同监管,全面提升信息系统在变更管理中的实用性与治理能力。

6 结语

上市后药品变更贯穿于药品上市全生命周期,为上市药品质量风险管理的重要部分。MAH 作为药品上市后变更管理的责任主体,应重视每个变更,持续做好药品的上市后变更管理。本研究中通过对河南省近4年药品上市后变更情况统计和分析,总结归纳变更中存在的问题,可为后期药品上市后变更持续改进和完善提供参考,促进行业健康持续发展。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药品上市后变更管理办法(试行)》的公告:2021年第8号[A/OL]. (2021-01-12)[2025-08-01]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2021/content_5602034.htm.
- [2] FDA. Changes to an Approved NDA or ANDA [EB/OL]. (2004-04-08)[2025-08-01]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/changes-approved-nda-or-anda>.
- [3] 武海军,周冲,刘福龙,等. 上市后化学药品制剂生产场地变更政策解读与常见问题分析[J]. 中国药学杂志,2023,58(1):83-86.
- [4] 厉程,陈桂良. 我国药品上市后变更的监管思路[J]. 中国新药杂志,2022,31(2):155-159.
- [5] 王峰,房娟娟,杨帆,等. 变更制剂所用原料药供应商的相关要求及常见问题分析[J]. 食品与药品,2023,25(4):349-353.
- [6] 陈家润,曾祥卫,沈小莉,等. 对已上市化学药品变更制剂所用原料药供应商技术要求的探讨[J]. 广东药科大学学报,2022,38(6):31-34.
- [7] 张苏,李铮,田晓娟,等. 变更直接接触药品包装材料或容器的要求及研究验证[J]. 首都医药,2011,18(6):11-12.
- [8] 王淑华,陆晓骏,陈爱萍,等. 《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》制剂生产工艺、批量及包材变更的解读[J]. 中国食品药品监管,2022(8):46-51.
- [9] 吕强,李晨,何道慧,等. 药品生产场地变更管理研究及化学药品制剂审评常见问题分析[J]. 广东化工,2024,51(11):67-69.
- [10] 赵兰婷,马玲玲,卢雪明,等. 已上市中药制剂生产场地变更管理现状分析[J]. 中国医药导刊,2023,25(12):1219-1222.
- [11] 马玲玲,赵兰婷,刘慧,等. 已上市中药生产工艺变更共性问题探讨及对策分析[J]. 药学研究,2025,44(3):302-306.
- [12] 王淑华,杨文智,许真玉. 《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》原料药生产工艺变更的解读[J]. 中国食品药品监管,2022(8):43-45.
- [13] BUCKLAND B, SANYAL G, RANHEIM T, et al. Vaccine process technology - A decade of progress [J]. Biotechnol Bioeng,2024,121(9):2604-2635.
- [14] 陶令峰. 湖北省已上市化学药品变更有效期和贮藏条件备案申报资料常见问题分析及建议[J]. 上海医药,2024,45(3):55-58.
- [15] 穆矛,刘冰滢,梁蔚阳. 《中国药典》2020年版生物制品稳定性试验指导原则简述[J]. 中国药品标准,2022,23(2):144-147.
- [16] 马倩,周天爱,张清,等. 多信息来源背景下药品说明书上市后变更的统一和协调[J]. 中国食品药品监管,2022(7):38-49.
- [17] 吴小飞,刘丹杏,张歆,等. 已上市化学药品补充申请药学申报资料和变更研究常见问题分析[J]. 中国新药杂志,2024,33(16):1647-1652.
- [18] 周艳丛,郭牧戈. 我国药品上市后安全性信息变更的实施要点[J]. 临床药物治疗杂志,2024,22(4):73-77.
- [19] 杜丽丽. 制药企业药品质量风险管理体系探讨[J]. 产品可靠性报告,2024(1):43-45.
- [20] 代帅,朱建政,梁陈静,等. 晶体微结构对恩格列净溶出性能的影响[J]. 浙江理工大学学报(自然科学版),2022,47(3):357-362.
- [21] 张保梅,高璇,陆晓骏. 新形势下药品上市许可持有人在药品变更管理中的主体责任[J]. 中国新药杂志,2022,31(5):422-426.
- [22] 姚炜凯,陈航,吴声杨,等. 福建省药品上市许可持有人委托生产检查现状分析[J]. 中国药业,2024,33(2):15-19.
- [23] 李冬梅,杨建红,陈震,等. 我国药品上市许可持有人(MAH)制度实施路径中关键问题的建议[J]. 中国食品药品监管,2024(4):50-57.
- [24] 任祝. 天津生物医药产业创新发展的金融服务体系建设对策研究[J]. 天津经济,2022(12):34-39.
- [25] 山西省药品监督管理局. 山西省药品监督管理局关于做好重新发放《药品生产许可证》和《医疗机构制剂许可证》工作的通告[A/OL]. (2025-02-12)[2025-08-01]. http://yj.j.shanxi.gov.cn/xxfb/gsgg/202502/t20250212_9767354.shtml.
- [26] 张喆,李桂桂,张京梅,等. 国家药监局政务服务平台场景分析及工作推进思路[J]. 中国医药导刊,2020,22(7):506-512.
- [27] 安抚东. “互联网+”赋能药品监管现代化[J]. 中国食品药品监管,2023(7):16-21.
- [28] 工业和信息化部,国家发展改革委,国家卫生健康委,等. 工业和信息化部等七部门关于印发《医药工业数智化转型实施方案(2025—2030年)》的通知[A/OL]. (2025-01-20)[2025-02-12]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2025-01/20/content_5670349.htm.
- [29] 国家发展改革委,市场监管总局,工业和信息化部,等. 深入推进企业信息变更、注销等“一件事”跑出企业办事新速度[EB/OL]. (2025-02-10)[2025-02-12]. https://www.ndrc.gov.cn/xxgk/zcfb/tz/202502/t20250210_1367541.html.
- [30] 贾润梅. 数据整合 实时预警 打造河南市场监管数字化模式[EB/OL]. (2023-11-17)[2025-02-12]. http://www.cqn.com.cn/zgzb/content/2023-11/17/content_8997931.htm.
- [31] 谢雄,唐红,杨航,等. 信息化条件下开展药品经营企业远程检查的模式研究[J]. 中国药业,2024,33(9):53-55.

(收稿日期:2025-05-10;修回日期:2025-10-23)



药房定制专家

苏州英特吉医疗设备有限公司

电话:+86 512-88963095 网址:www.int-g.cn

荣誉协办