附件4

出口欧盟原料药变更

1.变更生产工艺。起始物料、中间体生产商采用显著不同的合成路线或生产条件，或者起始物料、中间体或成品生产工艺显著变更（包括缩短合成路线）、增加一个替代性生产工艺，可能会对成品的杂质谱形成质和（或）量的变化或影响（例如合成中引入新试剂、溶剂、物料，或引入流体化学、连续生产等新技术）。中间体或成品灭菌步骤生产工艺变更，包括无菌产品批量变更。

2.变更质量标准。放宽或取消已批准的中控检测限度，关键参数增加新的中控检测限度；取消成品质量标准中可能有重大影响的项目，放宽已批准的成品质量标准限度，放宽已批准的起始物料、中间体质量标准限度，可能会对成品质量产生重大影响。

3.变更设计空间和已批准的变更管理方案。针对成品以下内容引入新的设计空间，或拓展已批准的设计空间：变更成品生产工艺的一个单元操作，包括随之产生的中控和（或）检测方法；变更起始物料、试剂、中间体和（或）成品的检验方法。引入一个与成品有关的已批准的变更管理方案。对已批准的变更管理方案的重大变更。

4.变更直接接触无菌原料药内包装的成分。

5.其他通过评估可能影响原料药质量的变更。

注：各项变更必须经欧盟或其成员国批准后实施。变更涉及国内获批原料药的，应按照国家规定进行变更申报。