

《保健食品生产工艺变更实质等同验证指南》

团体标准编制说明

广东省食品药品审评认证技术协会
完美（广东）日用品有限公司
汤臣倍健股份有限公司

2023 年 11 月

目录

一、标准制定的目的和意义	3
二、标准的任务来源	3
三、标准的主要工作过程	4
四、标准制定依据和原则	4
五、标准的整体结构、主要内容及解析	5
六、与国内相关标准的关系	8
七、专利及涉及的知识产权	8
八、重大分歧意见的处理经过和依据	8
九、标准征求意见汇总处理表	9

一． 标准制定的目的和意义

随着保健食品科学技术不断发展和生产工艺水平持续提高，保健食品生产企业设备的调整、变更，或为了进一步提高保健食品生产工艺和质量安全控制水平，需要对现有的生产工艺进行优化及变更。

对于生产工艺的变更，一般通过验证体系进行管理，以确认该变更不会对产品的质量、安全及功效造成影响。

目前保健食品行业中各生产企业的验证体系要求不尽相同，造成不同生产企业在做工艺验证时出现较大的差别，可能对生产工艺变更后工艺的受控性和产品符合性的判定产生影响，对变更后保健食品的安全性、保健功能及质量可控性带来一定的风险，给企业带来不可预知的安全隐患，由此也给企业生产工艺变更审批和监督检查过程中的安全举证带来了诸多阻碍。

在目前的保健食品相关法律法规或标准文件中，尚未有对生产工艺变更的验证方式方法做明确的规定。保健食品生产企业较多参考药品行业的生产工艺变更研究及验证体系，实施保健食品生产工艺的变更验证。因此，本标准旨在建立一套针对保健食品生产工艺变更的通用、有效、易执行的验证管理方法，用于指导保健食品注册/备案证书持有人，对已注册或备案的保健食品，拟进行生产工艺变更时，开展研究验证工作，证明变更后的产品符合预定的质量标准要求。同时，亦期望通过本标准的实施，提高保健食品行业验证体系的质量水平和验证结果的有效性，保证保健食品的安全性、保健功能和质量可控性。

二． 标准的任务来源

2022 年 9 月，广东省内的 2 家知名保健食品生产企业-完美（广东）日用品有限公司、汤臣倍健股份有限公司，向广东省食品药品审评认证技术协会提出了制定保健食品生产工艺变更验证指导原则团体标准的项目申请，正式提交了《保健食品生产工艺变更实质等同验证指南》团体标准立项申请表。

三． 标准的主要工作过程

1. 成立标准起草组

2022 年 10 月，广东省食品药品审评认证技术协会下达了该项目的制定计划任务，并组织广东省内多家知名的保健食品生产企业作为起草单位，确定主要起草人，包括了各企业在法规、质量、生产等在实际工作中参与生产工艺变更验证的专家，成立标准起草组，对标准草案内容和整体框架进行了研讨，确定了工作进度时间表，并进行了分工，初步确定了标准框架和结构。

2. 形成标准建议草案

2022 年 10 月-2022 年 11 月，起草小组对标准的框架和内容进行了探讨，确定了制定计划、制定原则、标准框架、标准基本内容，并依此起草了《保健食品生产工艺变更实质等同验证指南》。

2022 年 11 月-2022 年 12 月，起草小组对《保健食品生产工艺变更实质等同验证指南》初稿进行了深入的讨论，并征求了广东省内相关保健食品生产工艺专家的意见，对标准初稿进行了修改。

3. 标准立项评估

2023 年 1 月，在前期研究的基础上，起草组根据 GB/T 1.1-2020 的要求进一步对标准内容和框架进行修改完善。2023 年 6 月 12 日，协会组织评审专家小组，召开团体标准立项评审会议，评审小组成员对该项目进行论证并获得通过。

4. 形成标准征求意见稿

2023 年 6 月-2023 年 11 月，在立项审评会议的基础上，标准起草组召开内部研讨会，对标准的内容和架构进行了讨论和进一步修改。在 2023 年 7 月 7 日协会特殊食品峰会的团标研讨会中，邀请多位国家及广东省的相关领导和专家，对团标进行了充分的讨论，对团标的建立给予了充分的肯定和支持，并提出了宝贵的意见和建议。标准起草组在反馈的建议，对团标的内容进行修改和完善，形成标准征求意见稿。

5. 标准征求意见

2023 年 12 月-2023 年 1 月，《保健食品生产工艺变更实质等同验证指南》

征求意见稿面向行业内和社会各界公开征求意见。

四. 标准制定依据和原则

1. 标准的制定依据

本标准的制定主要参考了国家相关法律法规，主要参考资料如下：

序号	文件名称	发布单位
1	总局关于印发保健食品注册审评审批工作细则的通知（食药监食监三（2016）139号）	国家食品药品监督管理总局
2	总局关于发布保健食品注册申请服务指南的公告（2016年第167号）	国家食品药品监督管理总局

2. 标准的制定原则

编制《保健食品生产工艺变更实质等同验证指南》主要遵循以下原则：

（1）规范性

按 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准的结构和编写规则》的要求进行制定。

（2）一致性

与现行有效的相关保健食品法律法规一致，对生产工艺变更验证的流程和判定等要求作出相应的规定。

（3）系统性

参考制药行业工艺验证管理体系，对生产工艺变更中的风险评估、验证方案制定、验证实施、数据分析和验证报告，作出系统性的阐述和规定。

（4）适宜性

基于生产工艺变更的风险评估确定变更的分类，对不同类别的变更在验证内容和深度作出不同的要求，企业可依据变更的类别投入相应的适宜的资源，实施相应的生产工艺变更研究和验证活动，确保变更风险受控、验证结果可靠。

（5）实用性

标准应易于理解和执行，详细阐述生产工艺变更验证的步骤、具体内容和判定原则，提供验证方案和验证报告模板，企业可直接参照执行和使用模板，进行验证的策划、实施和结果输出。

五．标准的整体结构、主要内容及解析

本标准主要包括 8 个部分：范围、规范性引用文件、术语和定义、生产工艺变更实质等同验证流程、保健食品生产工艺变更分类、生产工艺变更实质等同验证技术要求及判定标准、生产工艺变更实质等同验证方案、实施及报告、附录。

标准的主要内容及解析如下：

1. 范围

本标准规定了保健食品生产工艺变更实质等同的验证管理过程，描述了保健食品生产工艺变更实质等同验证的流程、变更分类、生产工艺变更验证实质等同验证技术要求及判定标准、验证方案、实施、报告等的要求，适用于已注册或备案的保健食品。

本标准为保健食品生产工艺变更的验证过程管理，提供通用的技术指导。如生产工艺的变更涉及批准证明文件或备案凭证变更，应按照相关法规要求申请变更。

保健食品注册、备案不允许的变更，不在本标准范围内。保健食品不同剂型、不同品种实质等同验证的具体验证要点，不在本标准详述，将在各剂型的细则中具体描述。

2. 规范性引用文件

本章节列出了标准条文制定过程中引用的标准，包括：

总局关于印发保健食品注册审评审批工作细则的通知（食药监食监三（2016）139 号）

总局关于发布保健食品注册申请服务指南的通告（2016 年第 167 号）

3. 术语和定义

对标准条文中出现的术语“实质等同”在本标准中的含义作出了定义。

本标准中的实质等同，是指生产工艺变更后的产品在产品安全性、保健功能和质量可控性方面，与变更前的产品保持一致。

4. 生产工艺变更实质等同验证流程

工艺验证是一个系统性的管理体系，遵循过程管理的模式。

本标准系统地阐述了验证的策划、实施、数据分析和结果报告，以及后续持续跟进的整个过程，包括了生产工艺变更验证的流程、具体内容和要求。

生产工艺变更验证，应包括风险评估、验证方案、验证报告的内容。风险评估应包括对变更影响的程度进行预判，并确定优选的生产工艺，以制定适宜的验证方案，开展变更验证活动。

5. 保健食品生产工艺变更分类

5.1 对保健食品主要生产工艺进行了阐述。保健食品不同产品、不同剂型的生产工艺也不尽相同，主要的生产工艺包括物料前处理、提取、分离或纯化、浓缩、干燥、配制、成型、灭菌、内包装等。

5.2 生产工艺变更分类

不同的生产工艺变更，对保健食品安全性、保健功能和质量可控性的风险和产生影响的程度可能也不同，因此，对变更划分为三类，即微小变更、中等变更和重大变更。判定变更类别时，应基于生产工艺变更风险的评估、相关研究数据等的综合评估，确定具体的变更类别。

生产工艺的变更可能只涉及某一个单一环节，也可能涉及多个环节，或伴随或引发其他的关联变更，则变更类别应按照其中最高的变更类别确定。

本标准从变更对保健食品安全性、保健功能或质量可控性可能产生的影响的程序，对微小变更、中等变更和重大变更的划分进行了说明，并对每类别变更列举了具体的可能的变更情形。

6. 生产工艺变更验证实质等同技术要求及判定标准

参照《保健食品注册审评审批工作细则（2016年版）》2.1.3.8的要求，变更生产工艺的，应提供试验数据，对变更前后的工艺过程进行对比分析。

因此，在生产工艺拟发生变更时，应对变更的范围和内容给予再验证，确保变更没有改变原设计的要求。

本标准中的表一阐述了生产工艺变更实质等同验证的技术要求，基于变更对保健食品安全性、保健功能及质量可控性的可能影响程度的评估，确定变更的类

别，对每个变更类别规范验证活动中的内容和深度，包括验证范围、验证批量及批次、关键工艺参数测试、关键质量指标及其它质量指标测试、稳定性考察等方面，制定不同的验证要求。

本标准中的表二规范了生产工艺变更实质等同验证通过的判定标准。综合风险评估、验证方案实施、验证数据分析和评价的情况，设定判定指标，包括生产工艺过程可控性、产品安全性、产品功能，以及质量可控性，并对每个指标设定判定标准，以对生产工艺变更前后，产品是否保持一致、生产工艺变更是否实质等同，进行判定。其中，生产工艺过程可控性，主要考察关键工艺参数测试结果、生产过程质量控制指标测试结果，与预定的保持一致，以证明生产工艺变更过程受控，符合过程控制的规定；产品安全性，主要从产品配方、生产工艺、产品服用量、产品质量要求进行分析，确保不存在因生产工艺变更而带来的安全性隐患，不涉及安全性和毒理学的变化，变更前后产品安全性保持一致；产品功能，主要考察产品标志性成分/功效成分检验结果符合标准要求，变更前后产品功能保持一致；质量可控性，主要从产品质量符合性、均一性和稳定性进行分析，判定变更前后产品质量可控性保持一致。

7. 生产工艺变更实质等同验证方案、实施及报告

7.1 生产工艺变更实质等同验证方案

不同的生产工艺变更分类，其验证的内容和深度也不同，因此验证方案内容的详略程度也不一样。本标准对于生产工艺的微小、中等及重大变更的验证方案内容要求进行了说明。

对于生产工艺的中等变更、重大变更，通常需要制定完整的生产工艺变更验证方案，以指导和规范验证的实施过程。标准中详细阐述了验证方案中主要包含的要素，包括对变更的概述、目的、范围、参考文件及相关法规、验证时间计划和进度表、验证小组成员及职责、产品和工艺描述、风险评估、验证前准备、验证内容、数据收集、数据统计及分析、验证过程偏差和变更处理、稳定性试验、验证结论等，并对每个要素的要求和内容进行了规定。

对于生产工艺的微小变更，特别是基于风险评估不会对产品质量可控性、保健功能和安全性产生实质影响的变更，可根据企业需求和风险评估，确定验证的

方式并作出是否实质等同的结论，并形成文档。

7.2 生产工艺变更实质等同验证实施

生产工艺变更验证的实施，应按照审批后的验证方案内容开展验证，以确保验证工作的有效性。在实施过程中，对于容易出现的问题应特别关注，包括验证前对规定条件的确认；关注试验情况，出现偏差时应及时反馈上报，进行分析评估，根据评估结果确定是否停止变更或变更验证方案再次实施；验证过程和结果应真实完整，等。

7.3 生产工艺变更实质等同验证报告

验证实施后，应及时对验证过程和验证收集的数据进行分析和总结，并对验证结果做明确结论，并提出评价和建议。

8 附录

基于章节 7 生产工艺变更实质等同验证的内容和要求，制定了验证方案和验证报告模板，作为标准的两个附录，以便于应用和标准化验证的过程。其中，附录 A 为保健食品生产工艺变更实质等同验证方案参考模板，附录 B 为保健食品生产工艺变更实质等同验证报告参考模板。

六. 与国内相关标准的关系

本标准不涉及与任何国家法律、法规、规章及强制性标准冲突问题，标准的制定符合国家相关法律、法规、规章的要求。

国家药品监督管理局针对药品生产工艺变更已发布《已上市中药药学变更研究技术指导原则（试行）》和《已上市化学药品和生物制品临床变更技术指导原则》，目前保健食品尚无相关指导原则，造成不同生产企业在做工艺验证时出现较大的差别。本指导原则旨在为生产企业开展产品生产工艺变更研究和验证活动提供指导，为监管部门分类管理提供参考。

七. 重大分歧意见的处理经过和依据

本标准在制定过程中未出现重大分歧意见。

八. 专利及涉及的知识产权

本标准不涉及任何专利或知识产权。

九. 标准征求意见汇总处理表

表 1 标准征求意见汇总处理表

序号	标 准 章 条标号	意见内容	提出单位	处理意见	备注
1.					
2.					
3.					

《保健食品生产工艺变更实质等同验证指南》标准编制组

2023 年 11 月