

附件 1

化学药品批准后药学变更管理方案技术指导原则 (征求意见稿)

一、概述

本指导原则旨在为药品上市许可持有人/原料药登记或生产企业(以下简称持有人/登记企业)通过使用批准后变更管理方案(post approval change management protocols,简称PACMP)实施化学原料药和制剂上市后药学变更提供参考。

PACMP是ICH Q12提供的一种监管工具,为实施变更需达到的要求和研究方面提供可预测性和透明度。经批准的方案是持有人/登记企业与监管部门之间达成的一致意见,包括持有人/登记企业拟在药品生命周期的商业阶段实施的药学变更,以及如何准备和验证相关变更,还包括评估相关变更对药品的安全性、有效性、质量可控性产生的影响,以及根据法规和指导原则所建议的变更管理类别。

持有人/登记企业应建立完善的质量管理体系,具有良好的质量风险管理能力,对产品及生产工艺有充分的理解,能够评估和控制拟定变更相关的风险,仅很有可能实施且可行性已经过研究并有相关数据支持的重大变更降低变更管理类别才可提交PACMP。如降低中等变更的管理类别,建议参考《药品上市后变更管理办法(试行)》,境内持有人与省级药品监管部门沟通,境外持有人与药审中心沟通。变更不应

给产品的安全性、有效性和质量可控性带来任何额外的风险。

二、PACMP 的申请

PACMP 的申请流程通常包括提交方案和实施方案两个步骤。提交的方案应获得监管部门的批准，在实施方案时，如研究验证结果符合方案中的可接受标准且满足其他条件，应按照已批准的 PACMP 中降低后的变更管理类别，将研究结果和数据提交监管部门审查后方可实施拟定变更。

PACMP 可以与上市许可申请一并提交，建议在 CTD 模块 3.2.R 区域性信息中提交，并在申请表中注明，或根据 ICH M4Q(R2)的进展选择合适的模块提交。PACMP 也可以在上市后以补充申请方式提交，并在申请表中注明。

一个 PACMP 可以解决单个产品的一项或多项变更。如果要实施多项变更，应关注多项变更累积影响产生的潜在风险以及多项变更之间的关系。如果方案描述了一个特定产品的多项变更，则应说明这些变更是如何相互关联的，以及将这些变更包含在同一个方案中是合适的。

一个 PACMP 也可以被设计为重复使用，以在一个产品的生命周期内采用相同的原则进行规定类型的药学变更。

一个产品的 PACMP 中的变更管理策略可能适用于其他产品，但每个产品的复杂程度和生产工艺不同，每一个 PACMP 应仅针对一个特定的产品，不同的产品应分别提交 PACMP。

三、PACMP 的资料要求

1、拟定药学变更的内容和理由

详细描述拟定变更的内容和理由，应清晰地突出（例如以表格形式）变更前后的差异，应说明该变更有明确的未来需求，提供合理的时间表。

2、支持性信息

应提供充分的支持性信息，以证明持有人/登记企业基于产品、生产工艺、风险和控制策略对拟定变更有全面的理解。

支持性信息包括以下内容（如适用）：

（1）建立了完善的质量管理体系。应按照《药品生产质量管理规范》、《药品生产监督管理办法》和国际人用药注册协调组织（ICH）等有关要求建立了完善的变更控制系统，具备良好的质量风险管理能力，说明近三年是否接受过国内外监管部门检查或注册核查，检查/注册核查过程中是否发现真实性和数据可靠性问题，发现的主要缺陷和严重缺陷、以及是否存在检查/核查不通过、抽样样品检验不合格等问题，并提供相关的证明性材料。

（2）从相同或类似产品的既往经验中获得涉及开发、生产、特性鉴定、放行和稳定性的支持性数据，以降低风险。

（3）对拟定变更进行风险评估。风险评估应识别拟定变更对产品质量的潜在影响，同时应包括如何管控这些风险的详细策略。风险评估的范围应与拟定变更的风险级别相适应，

如拟定同时实施多项变更，或者将在产品生命周期内重复实施某一特定类型的变更，还应说明这些变更对产品质量潜在的累积影响。

(4) 产品开发及生产工艺的相关信息，有助于在科学和技术上了解拟定变更及其对产品质量的预期影响。如提供用于支持拟定变更的研发批次或中试规模批次，按照批量、生产场地、生产日期、生产工艺以及预期用途进行描述。如仅提供小试研究数据，可能因存在批量放大效应增加风险。

(5) 评估已批准控制策略的适用性或是否需要对拟定变更的相关控制策略进行变更。

(6) 如适用，确认将在质量管理体系下进行持续验证，以继续评价和确保变更对产品质量无不良影响。如果实施变更后需要监测对产品质量的影响，则应提供质量风险管理措施总结，以支持拟定的 PACMP。

(7) 其他需要符合的条件。

3、拟定变更的研究方案

拟定变更的研究方案应包括为证明拟定变更未对产品质量产生不良影响而进行的研究验证以及可接受标准。

研究方案应包括以下内容（如适用）：

(1) 对变更前后与产品质量相关的物料及产品进行对比研究。基于对拟定变更的风险评估确定可能受拟定变更影响的物料及产品以及需要进行研究的物料及产品（例如，起始

原料、试剂、中间体、原料药、辅料、制剂、包装材料和容器等)。应采用商业化生产规模的样品进行对比研究,并应提供预计的批次数量、生产批量、生产场地和将使用的生产工艺。

(2) 基于风险评估的结果确定进行的检验和研究,必要时还应进行工艺验证。持有人/登记企业应进行常规质量控制(例如,质量标准、工艺控制、持续稳定性考察等),但是常规质量控制通常不足以全面表征产品质量,还应结合具体变更内容,进行额外表征的检验和研究(例如,结构确证、杂质谱对比研究、溶出曲线对比研究、可提取物/可浸出物研究、生物学表征、稳定性对比研究等),以评估拟定变更的潜在影响,确保产品质量不低于变更前。

(3) 提供详细的分析方法。应提供常规质量控制指标和额外表征指标详细的分析方法,分析方法应能够评估拟定变更的影响,应证明分析方法的可行性。申请人应酌情使用分析方法、取样方法和统计方法对产品质量进行科学有效的评估。如果是同一申请中提交的分析方法,也可以在变更管理方案中予以引用。

(4) 明确可接受标准。应详细说明常规质量控制指标及额外表征指标的可接受标准,并确认可接受标准的适用性。应包括杂质谱、稳定性研究和任何其它研究(如适用)的可接受标准。可接受标准可能还包括统计学分析,例如趋势数

据分析和/或变异性分析，以确保产品质量不降低。

4、拟定降低后的变更管理类别。

持有人/登记企业应明确现有的法规或变更指导原则下的变更管理分类，以及拟定降低后的变更管理类别。

5、其他信息

(1) 建议说明 PACMP 是一次性变更还是产品生命周期中重复实施的同类型变更，对于一个在产品生命周期内重复实施的 PACMP，应确保累积变更不会导致产品质量出现偏移。

(2) 在 PACMP 中承诺，拟定变更实际研究结果达到 PACMP 的可接受标准，并按照拟定降低后的变更管理类别交给监管部门审查完成变更后，才能上市销售。

(3) 提供预计实施变更的时间表。

四、已批准 PACMP 的修订

一般来说，修订已批准的 PACMP 需要申报补充申请。如仅为收紧可接受限度或增加检测方法或控制手段，且对产品质量提供相同或更高的保证，可进行备案。

五、实施 PACMP 中拟定的研究验证工作

在按照已批准 PACMP 实施拟定的研究验证工作前，持有人/登记企业应对 PACMP 中的风险评估进行回顾，并将其与当前对产品和生产工艺的理解进行对比，以确保与拟定变更相关的风险评估结果仍然有效。如果风险评估的回顾结果表

134 明，与拟定变更相关的风险明显增加，则先前已批准的变更
135 管理类别不再适用，持有人/登记企业应遵循现有的法规或变
136 更指导原则进行变更管理，或重新提交新的变更管理方案。

137 当已批准的 PACMP 中拟定的研究验证工作都已经完成，
138 且研究结果达到可接受标准，持有人/登记企业应按照已批准
139 的 PACMP 中降低后的变更管理类别，将研究数据提交给监
140 管部门，供监管部门审查。如降低后的变更管理类别为中等
141 变更的，境内持有人/登记企业应向省级药品监管部门提出备
142 案，境外持有人/登记企业应向药审中心提出备案。

143 向监管部门提交的资料应包括但不限于：

144 1、提供包含该 PACMP 的上市申请或补充申请的批准证
145 明性文件，以及 PACMP 的历次修订情况。

146 2、声明已达到 PACMP 中所有可接受标准。

147 3、拟定变更实施的详细信息，提供详细的研究数据及对
148 比研究结果，并进行分析。如涉及稳定性研究，提交给监管
149 部门时的稳定性考察时长应不低于重大变更的要求。

150 4、更新 PACMP 中的风险评估，或声明风险评估没有变
151 化。

152 5、总结在实施过程中与已获批方案的任何微小偏离以及
153 对偏离的论证。

154 6、变更总结。

155 六、不适合提交 PACMP 的情形

一般来说，可能导致产品质量不可接受的高风险或不确定风险的变更不适合提交 PACMP。包括但不限于以下情形：

1、未明确具体的变更计划，如申请变更生产工艺，但未明确具体的变更内容。

2、对产品质量的影响不能通过前瞻性定义的研究来确定的变更，如难以表征的产品的变更、变更原料药的合成路线、湿法制粒变更为干法制粒等。

3、需要有效性、安全性（临床或非临床）或人体 PK/PD 支持性数据来评价变更影响的药学变更（例如，某些处方变更、评价新杂质的临床或非临床研究、免疫原性/抗原性的评估）。

4、需要修改说明书中安全性或有效性信息的变更。

5、需要与登记状态为 I 的原辅包关联审评的制剂的变更。

6、涉及注册标准的变更。

7、其他存在较大风险的情形。

七、PACMP 不被批准的情形

包括但不限于以下情形：

1、拟定变更很可能会对产品质量产生不良影响的。

2、未对变更内容进行详细说明，无法确定需进行的检验和研究（包括拟定分析方法）以及可接受标准。

3、未详细说明拟进行的检验和研究（包括拟定分析方法）以及可接受标准。

178 4、拟定的检验、研究和可接受标准不合理，不能证明变
179 更不会对产品质量产生不良影响。

180 5、需要进行临床或非临床研究以及人体 PK/PD 研究的。

181 6、其他所提供的信息不足以支持拟定变更是否可能对产
182 品质量产生不良影响。

183 7、其他存在较大风险的情形。

184 八、PACMP 的废止

185 相关风险增加导致已批准 PACMP 不再适用，或者研究验
186 证结果未达到 PACMP 的可接受标准，或者出现影响产品质
187 量的非预期结果，无法采用已批准的 PACMP 实施变更时，
188 以备案方式废止已批准的 PACMP。

189 九、参考文献

190 1.ICH Q12

191 2.FDA: Comparability Protocols for Postapproval Changes
192 to the Chemistry, Manufacturing, and Controls Information in an
193 NDA, ANDA, or BLA

194 3.EMA: Questions and answers on post approval change
195 management protocols

196 4.ICH Q8

197 5.ICH Q9

198 6.ICH Q10

199 7.ICH Q11