

# 国际人用药品注册技术要求协调会

## ICH 协调指导原则

### 药品生命周期管理的技术和监管考虑

Q12

终版

2019 年 11 月 20 日采纳

根据 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并已提交给监管当局征询意见。在 ICH 进程的第四阶段，最终草案推荐给 ICH 地区的监管机构采纳。

## Q12

### 文件历史

编码	历史	日期
Q12	由 ICH 大会监管成员在第四阶段予以采纳（文件日期：2019 年 11 月 19 日）	2019 年 11 月 20 日
Q12	由 ICH 大会在第二阶段签署并发表用于公开征求意见。	2017 年 11 月 16 日

**法律声明：**本文件受版权保护，在始终承认 ICH 版权的前提下，基于公共许可可以使用、复制、在其他作品中引用、改编、修改、翻译或传播。如对本文件进行改编、修改或翻译，必须采取合理措施来清晰地标明、界定或其他方式标记对本文件做了改变。应避免对本文件的改编、修改或翻译由 ICH 认可或发起的任何误导。

本文件根据现有内容提供，不作任何保证。ICH 或本文作者在任何情况下均不对使用本文件产生的索赔、损失或其他责任负责。

上述许可不适用于由第三方提供的内容。因此，对第三方拥有版权的文件需获得版权所有人的复制许可。

**ICH 协调指导原则**  
**产品生命周期管理的技术和法规考虑**  
**Q12**

**ICH 共识指导原则**  
**目录**

1. 引言 .....	5
1.1 目的 .....	5
1.2 范围 .....	6
1.3 ICH Q12 监管工具和实现方法 .....	6
2 批准后 CMC 变更的分类 .....	9
3 既定条件 (ECs) .....	10
3.1 介绍 .....	10
3.2 监管提交中的 ECs .....	11
3.2.1 ECs 的定义 .....	11
3.2.2 申报资料中的 ECs .....	11
3.2.3 ECs 的确认 .....	12
3.2.3.1 生产过程中 EC 的确认 .....	12
3.2.3.2 分析方法中 ECs 的确认 .....	16
3.2.4 ECs 的修订 .....	16
3.3 角色和职责 .....	17
4 批准后变更管理方案 (PACMP) .....	17

4.1 PACMP 的定义 .....	17
4.2 PACMP 的申请 .....	18
4.3 PACMP 的要素 .....	20
4.4 已批准 PACMP 的修订 .....	21
4.5 PACMPs 的类型 .....	21
5 产品生命周期管理（PLCM）文件 .....	22
5.1 PLCM 文件：范围 .....	22
5.2 PLCM 文件的提交 .....	23
5.3 PLCM 文件的维护 .....	23
5.4 PLCM 文件的格式和位置 .....	23
6 药品质量体系（PQS）和变更管理 .....	23
6.1 PQS 的一般性考虑 .....	23
6.2 供应链和产品生命周期中的变更管理 .....	24
7 监管审评和检查的关系 .....	25
8 批准后频繁 CMC 变更的结构化方法 .....	26
9 支持 CMC 变更评价的稳定性数据方法 .....	27
10 术语表 .....	29
11 参考文件 .....	30
附录 1：包含 ECs 的 CTD 章节 .....	31
附录 2：变更管理的原则 .....	40

# 1. 引言

## 1.1 目的

本指导原则提供了一个框架，以更具预测性和更有效的方式加强对批准后 CMC 变更的管理。协调统一的生命周期管理的技术和法规考虑将促进制药行业的创新及持续改进、加强质量保证和改善药品供应，从而使患者、行业和监管机构从中受益。

此前的 ICH 质量指导原则（ICH Q8 (R2)、Q9、Q10 及 Q11）中提出的概念为药物开发和监管决策提供了基于科学和风险的方法。在整个产品生命周期中的化学、生产和控制（CMC）变更评估中，这些指导原则是具有价值的。ICH Q8 (R2) 和 Q11 指导原则主要关注产品生命周期的早期阶段（如产品开发、注册和上市）。本指导原则关注产品生命周期（如 ICH Q10 中描述的）的商业阶段；对 ICH Q8 (R2) 和 Q10 附件 1 中描述的针对批准后 CMC 变更的灵活监管方式进行了补充和增加。

此外，本指导原则还旨在证明，对产品和工艺理解的加深如何有助于更精确和更准确地了解哪些批准后变更需要提交至监管机构，以及此类变更的报告类别（如对产品质量产生的风险的更深理解）。对本指导原则中描述的工具和实现方法的深入了解及有效实施，能够提升行业在公司药品质量体系（PQS）下有效管理诸多 CMC 变更的能力，减少变更执行前需要的法规监管需求。此方法可以通过更大的灵活性来实施批准后变更，从而激励持续改进。此外，这也有助于减少上市许可申请（MAA）关联的批准后提交数量，减轻相应的监管负担。操作和监管的灵活程度及其切实实施取决于现有的监

管框架, 对产品以及工艺的理解 (ICH Q8 (R2) 和 Q11), 对质量风险管理原则 (ICH Q9) 的应用和有效的药品质量体系 (ICH Q10)。

鼓励 ICH 的监管成员提供其地区实施 ICH Q12 情况的公开信息 (最好是在其网站上), 尤其是监管考虑方面的信息。

## 1.2 范围

本指导原则适用于需要上市许可的原料药<sup>1</sup>和制剂 (包括化学和生物产品), 以及符合药品或生物产品定义的药械组合产品。为符合新的或修订的药典各论所作的变更不在本指导原则的范围内。

## 1.3 ICH Q12 监管工具和实现方法

如本指导原则所述, 使用下述协调后的监管工具和实现方法以及相关的指导原则, 将加强批准后变更的管理, 提高企业和监管部门之间的透明度, 并支持创新和持续改进。

- 批准后 CMC 变更的分类 ([第 2 章](#))

批准后 CMC 变更的分类描述了一个框架, 该框架包含了上市许可持有人 (MAH) 和监管部门之间关于 CMC 变更的基于风险的预期沟通类型的分类。

- 既定条件 (ECs) ([第 3 章](#))

ECs 的概念为 MAH 和监管机构之间就确保产品质量的要素以及所涉监管沟通 (如变更) 的内容提供了清晰的理解。本

---

<sup>1</sup>对于通过参考文件 (如主文件) 并入 MAA 的原料药信息, 所引用信息的持有者可酌情使用 Q12 工具。Q12 工具的使用无意变更所引用信息的持有者、MAH 或监管机构的责任。例如, 所引用信息的持有者有责任将相关原料药变更报告给正在引用该变更提交的 MAH, 以便 MAH 评估此变更的影响, 并在必要时根据区域性要求报告已批准 MAA 任何相关变更。

指导原则描述了如何确认 ECs, 以及变更发生时哪些信息可以作为支持性数据而在变更时不需要监管沟通。此外, 还包括 ECs 修订管理的指南。

- 批准后变更管理方案 (PACMP) ([第 4 章](#))

PACMP 是一种监管工具, 其提供了支持 CMC 变更所需信息和基于 MAH 与监管机构之间事先协商确定的监管提交类型的可预测性。此类机制能够以有效和可预测的方式规划和实施 ECs 的未来变更。

- 产品生命周期管理 (PLCM) 文件 ([第 5 章](#))

PLCM 文件是 ECs 和针对 ECs 变更所做的相关报告类别的中央存储库。该文件还包括了如何在生命周期的商业阶段对产品进行管理, 包括相关的批准后 CMC 承诺和 PACMPs。

- 药品质量体系 (PQS) 和变更管理 ([第 6 章](#))

ICH Q10 中描述的有效的 PQS 以及对区域性 GMP 的遵守, 是从本指导原则中充分获益的必要条件。特别是, 贯穿整个供应链的生产变更管理是有效的变更管理体系的核心组成部分。本指导原则为涉及药物生产过程中一个或多个实体的稳健变更管理提供了建议。

- 监管审查和检查的关系 ([第 7 章](#))

本指导原则概述了批准后变更监管中监管审查和检查的互补作用, 以及审评员和检查员之间的沟通如何促进本文中提到的工具的使用。

- 批准后 CMC 频繁变更的结构化方法（[第 8 章](#)）

除了上述的其他工具外，本指导原则描述了一种适用于 CMC 频繁变更的结构化方法的策略和对数据预期的讨论，以便实现此类变更的即时实施或实施后的通知。

- 支持 CMC 变更评价的稳定性数据方法（[第 9 章](#)）

本指导原则还提供了其他基于科学和风险的方法，此类方法与确认性稳定性研究的策略相关，从而可以更为及时的实施 CMC 变更。

上述工具和实现方法彼此互补，旨在连接产品生命周期的不同阶段。药物开发活动中产生出适当的控制策略，其中的要素被认定为既定条件。已批准产品的所有 CMC 变更通过公司的药品质量体系进行管理；ECs 的变更也必须向监管机构报告。在监管系统提供了基于风险的批准后 CMC 变更报告类别的情况下，MAH 可以基于风险和在进一步药物开发中获得的知识提出 ECs 变更的报告类别。基于风险的报告分类系统也促进了批准后变更管理方案的使用，使得规划未来的 ECs 变更具有可预测性。产品生命周期管理文件是一个总结性文件，其向监管机构透明地传达了 MAH 对于批准后 CMC 变更的管理规划。本指导原则中的工具和实现方法并不改变监管审查和检查之间的关系；然而，审评员和检查员之间的协作和沟通是监管者实施本指导原则的必要条件。本指导原则提供了 CMC 批准后频繁变更的结构化方法，使得已批准产品可以在无事先监管审查和批准的情况下实施某些 CMC 变更。最后，本指导原则提供了支持 CMC 变更评价的稳定性数据方法；即，开展稳定性研究以确认已先

行获得批准的储存条件和有效期。

## 2 批准后 CMC 变更的分类

及时有效地引入 CMC 变更的监管机制对于药品的质量、安全性和可及性十分重要。公司与监管机构需要对潜在 CMC 变更范围进行沟通。CMC 变更给产品质量、安全性和有效性带来的风险高低有别。清晰明确、基于风险的监管沟通分类对于有效利用行业和监管资源十分重要。

在这样的监管体系中，基于对制剂产品质量产生不良影响的可能程度，对在药物产品生命周期中商业阶段发生的（需要与监管机构进行沟通的）CMC 变更类型进行了分类。与监管沟通的类别、支持性信息/文档的要求以及审评所需的相关时间框架，均与潜在风险相对应。基于潜在风险的级别，可能要求开展检查。

鼓励监管机构使用基于风险的监管过程、与相关的信息要求以及决策的时间框架（如适用）相结合的监管系统，其中基于风险的监管过程包括（a）需要从监管机构获得事先批准，（b）通知监管机构，或（c）简要记录 CMC 变更。此类系统可包含以下类别的监管沟通，每种情况下包含一个或多个级别：

- **事先批准：**某些被认为具有足够风险的变更，在实施前需要监管机构进行审查和批准，并由 MAH 通过适当详细的注册申请提出。
- **通知：**某些被认为具有中度至低风险的变更不需要事先批准，并且通常需要提供更少的信息以支持变更。根据区域性要求，此类变更需要在实施之前或之后的规定时间段内正式通知监

管机构。当不需要事先批准，但监管者有必要及时了解所发生的变更时，即时通知机制是有用的。

此外，不需要向监管机构报告的变更仅需在 PQS 中管理和记录，但可能需要在常规检查或其他检查中进行验证。

鼓励对基于风险的批准后变更分类系统进行协调或统一，是实现本指导原则目标的重要一步。此类系统为监管途径提供了有深度的有价值的灵活性，以及一种可支持额外监管机会的框架，如：

- 通过提供一系列的申报和通知类别来降低监管提交要求，以促进使用本指导原则中所述的工具和实现方法。
- 如果符合某些标准/条件并按照区域性监管指南所述提供相关支持性文档，则使用较低类别的申报/通知；与变更相关的监管检查需求可能会限制较低类别的使用。
- 提供与其他监管机构趋同或相似的报告种类选项。

基于风险的分类系统，可以通过监管法规和指南中的细节相结合来实现，这为因科学和技术的发展而对预期进行修订提供了更多的灵活性。关于基于风险的分类系统的示例，请参考 ICH 成员已有的法规和指南，以及 WHO 关于已批准产品变更的指导原则和指南。

### 3 既定条件 (ECs)

#### 3.1 介绍

本指导原则建立了一种经协调后的方法，以定义申请中哪些是确保产品质量的必要要素；如果对这些要素进行批准后变更，则需要进行监管提交。此类要素在本指导原则中被定义为“生产和控制的既定条件”（在本指导原则中称为 ECs）。

## 3.2 监管提交中的 ECs

### 3.2.1 ECs 的定义

ECs 是确保产品质量所必需的、具有法律约束力的信息。因此，ECs 的任何变更均需要提交给监管机构。

### 3.2.2 申报资料中的 ECs

本章节描述了基于科学风险的方法，以用于定义 ECs 及其报告类别。经过法规和指南补充的区域性法律框架可以通过报告类别来定义 ECs，和/或考虑本章节中基于科学风险的方法。

所有监管资料均含有 ECs 和支持性信息。支持性信息不被视为 ECs，而是在适当详细程度下，与监管者共享产品的开发和生产信息。在整个产品生命周期中获得的知识（包括药物开发、化学及生物原料药和制剂的特征）是区分 CMC 要素中 ECs 和支持性信息的基础。

MAH 应清楚的区分 CMC 要素中哪些应考虑成为 ECs，哪些应成为支持性信息。ECs 的判定依据应在相应的 CTD 模块中提供。

同样，应在适当的 CTD 模块中提供有关 ECs 变更的相关报告类别的依据。监管机构应根据既定的科学指导原则评估 ECs。在适用的情况下，监管机构将根据[第 2 章](#)中概述的原则批准 ECs 和相关报告类别。

有关包含 ECs 和支持性信息的资料章节的更多信息，请参见[附录 1](#)。除非监管要求另有规定，否则确认产品的 ECs 不是强制性的。

EC 不应与 MAH 在 MAA 中向监管机构提供数据或信息而作出的 CMC 承诺（如稳定性、批准后 CMC 承诺和其他承诺）相混淆。在本指导原则中，此类信息被视为支持性信息。对 CMC 监管承诺的

变更应根据现有区域性法规和指南进行管理。

### 3.2.3 ECs 的确认

本章概述了定义生产工艺和分析方法中 ECs 的方法。类似的方法可以用于定义其他类型的 ECs (如容器密封系统的性能、药械组合产品的器械要素)，其应由申请者证明合理并由监管机构批准。

ECs 的范围可能随公司开发方法、对产品及工艺的理解和产品质量的潜在风险而变化。申请人应提供适当的理由来支持 ECs 的确认、拟定的 ECs 报告类别和非 ECs 要素。

#### 3.2.3.1 生产过程中 EC 的确认

控制策略的设计旨在确保始能持续地生产出符合质量要求的产品 (ICH Q8 (R2))。控制策略是基于当前对产品和工艺的理解而产生的一系列计划内的控制措施，以确保工艺性能和产品质量。这些控制措施可包括与原料药和制剂的物料与组分、厂房和设备运行条件、过程控制、成品质量标准相关的参数和特性，以及相应的监控方法和频次 (ICH Q10)。

生产工艺的 ECs 的定义应基于对产品及工艺的理解，并考虑控制策略的所有相关要素。包括单元操作和步骤顺序在内，并且考虑整体控制策略，生产工艺描述中拟定和确认的 ECs 应当是确保产品质量的必要输入值 (如工艺参数、物料属性) 和输出值 (可能包含过程控制)。

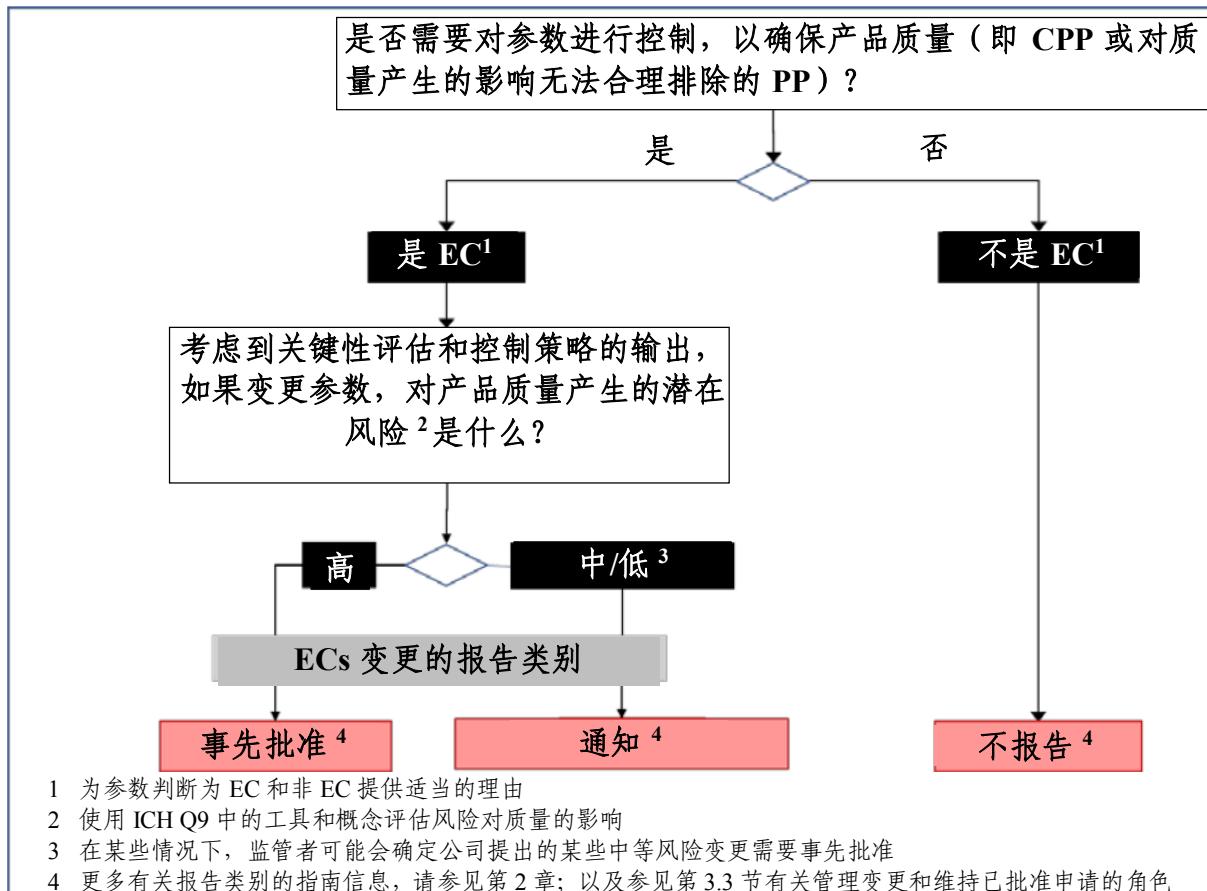
应将需要控制以确保产品所需质量的工艺参数视为 ECs。此类 ECs 通过初步风险评估和从研究中获得的知识应用、既往知识以及确定工艺参数对产品质量影响水平的关键性评估来确认的。关键性

评估应考虑危害的严重性，以及研究范围是否充分考虑了 ECs 的预期可变化范围。CPP 和其他无法合理排除地对产品质量产生影响的工艺参数应确认为 ECs。

一旦 EC 被确认，需在考虑整体控制策略的情况下，更新 ECs 变更对产品质量潜在风险的评估，以明确 ECs 的报告类别。潜在风险的评估来自 ICH Q9 中所述的风险管理活动。风险评估的输出值可以包括生产工艺 ECs 的变更，其对产品质量风险的影响范围由高至低。报告类别应基于风险水平进行定义。申请人应提供有关 ECs 变更的潜在风险和相应报告类别的理由。

图 1 是说明如何逐步确认 ECs 和工艺参数报告类别的决策树。决策树中的原理可用于确认生产工艺和控制策略（如输入物料属性、设备和过程控制的相关要素）中其他部分的 ECs，以及相关报告类别。

图 1：生产工艺参数 ECs 和相关报告类别确认的决策树



ECs 和相关报告类别的详情将取决于公司对产品和工艺的理解 (即在产品生命周期中的开发和经验累积) 来管理产品质量风险的程度。可以单独或联合应用不同的方式以确认生产过程的 ECs; 包括但不限于如下所述的方式:

- 基于参数的方式, 包括:
  - 基于基础研究<sup>2</sup>的方式, 即对输入和所得质量属性之间的关系了解有限, 将包括大量的输入值 (如工艺参数和物料属性) 以及输出值 (包括过程中测试)。
  - 基于强化研究的方式, 对输入值和产品属性之间相互作用理解的提高以及相应的控制策略可使 ECs 确认关注

<sup>2</sup> 在 ICH Q11 中被称为 “传统的”。

于最重要的输入参数以及输出参数（如适用）。

- 基于性能的方式，ECs 可主要集中于工艺输出（如属性、测量、响应）而非工艺输入（如工艺参数和物料属性）的控制。该方式通过增强方式、数据丰富的环境以及增强的控制策略（如模型、工艺分析技术（PAT））中获得的知识来实现。例如，如生产工艺步骤包含了相关属性在线监测或者使用反馈控制或优化算法来实现该工艺步骤的相关目标，可以考虑使用基于性能的方式。在考虑这种方法时，重要的是确保所有对产品具有潜在影响的相关参数和物料属性处于被监测状态，并确保所使用的设备保持正常以确保工艺的稳定性。应注意的是，并非所有图 1 决策树中的要素均适用，因为增强控制策略的使用可以消除将某些工艺参数视为 ECs 的需要。

本指导原则的应用不应减少 MAA 中对生产工艺描述的详细说明。无论采用哪种方法确认生产工艺参数的 ECs，均应对模块 3 中的生产工艺提供适当详细的描述，以期提供清晰的理解。生产工艺描述包括支持性信息及已确认的 ECs。申请人可以提供有关产品特定的批准后变更活动信息（如变更后监测）作为支持性信息，以帮助确定 ECs 及相关报告类别。在产品的生命周期期间，应定期审查关键性和风险（如 ICH Q10 所预期），根据所获得的知识更新 ECs 及报告类别。

在实施变更时（与 [附录 2](#) 保持一致），MAH 应考虑计划内变更的影响、是否计划同步变更以及是否修订最初拟定的报告类别。

对于常规操作期间的不符合项，本指导原则并未对工艺相关

ECs 增加额外的监管备案期望。与工艺相关 ECs 的不符合项应根据 GMP 法规处理（即偏离/不符合项的处理流程）。

### 3.2.3.2 分析方法中 ECs 的确认

与生产工艺所描述的原则相似，与分析方法相关的 ECs 应包括确保方法性能的要素。ECs 的范围及其报告类别可因对方法参数与方法性能的关系、方法复杂性和对控制策略的理解程度而有所不同。对于 ECs 确认以及相应的基于风险管理的 ECs 变更报告类别，应提供支持理由。

用于分析方法 ECs 的确认可以使用不同的方式，例如随着分析技术和开发方法发展的方式；此类方式包括但不限于：

- 当研发工作相对有限时，可能会导致确保方法性能的狭窄操作窗口。在这种情况下，固定和/或严格条件下可能会拓宽 ECs。
- 增强的理解可得到更大范围的操作窗口，从而确保方法性能，这样可以减少 ECs 并专注于方法性能（如方法参数的可接受范围，而非设定点、性能标准）。

本指导原则的应用不应减少 MAA 中对分析方法描述的详细说明。无论采用哪种方法确认分析方法的 ECs，均应对模块 3 中的分析方法进行适当详细的描述，以期提供清晰的理解。分析方法描述包括支持性信息及已确认的 ECs。

### 3.2.4 ECs 的修订

根据产品生命周期期间（如生产经验、引进新技术或控制策略的变更）所获得的知识，可能需要对已批准的 ECs 进行变更。

MAH 变更已批准 ECs，以及修订已批准 ECs 中相关报告分类的

选项包括：

- 提交适当的批准后监管申报，描述及证明已批准 ECs 的拟定修订。提供的依据可能包括确认数据和批分析等信息。
- 提交 PACMP（原始 MAA 或作为批准后提交的一部分），描述 ECs 或报告类别的修订，以及如何证明合理和报告变更。
- 适当时，使用已批准的批准后监管承诺。

### 3.3 角色和职责

管理所有已批准的上市许可的变更及维护是 MAH 的职责。MAH 和任何生产组织有分享和利用信息的共同责任，以保证上市许可得以维护，并能够反映当前的操作以及在相关场地中正确实施的变更。上市许可的维护应符合区域性要求。有关 MAH 和任何生产组织之间关系的信息，请参见 [第 6 章](#)。

对于 MAA 中任何引用的提交（例如 II 型药物主文件、活性物质主文件），引用提交的持有者均有责任将其 ECs 变更传达给参考其提交的 MAH，以便该 MAH 可以评估变更的影响，并根据需要和区域性要求，报告在已批准 MAA 中发现的任何与 ECs 相关的变更。

对 ECs 及 ECs 后续变更的批准均为监管机构的职责。

## 4 批准后变更管理方案（PACMP）

### 4.1 PACMP 的定义

PACMP 作为一种监管工具，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，经批准的方案即为 MAH 和监管机构之间达成的一致意见。方案描述了 MAH 拟在产品生命周期的商业阶段实施的 CMC 变更，以及如何准备和验证该变更，包括评估拟定变

更大的影响，以及根据区域性法规和指南所建议的报告类别，与未经批准 PACMP 的类似变更流程相比，通过该流程可以使用较低报告类别和\或缩短审评周期。PACMP 还确定了应符合的具体条件和可接受标准。一个 PACMP 可以解决单个产品的一个或多个变更，也可以解决应用于多个产品的一个或者多个变更（参见[第 4.5 节](#)）。PACMP 可以与原始 MAA 一起提交，也可以随后单独提交，并且可以不依赖于任何事先确定的 ECs 而单独提出。PACMP 需要获得监管机构的批准，并且为了实施变更，必须符合方案中概述的条件和可接受标准，且以事先商定的方式将结果与监管机构沟通。

PACMP 对变更描述的详细程度应与变更的复杂程度相匹配。一旦获得批准，就期望在实施变更前确认所拟定的方法和控制策略的有效性。例如，如果在方案批准后获得新的信息，则在实施变更前，MAH 应审查初始 PACMP 申报中提供的风险评估，以确保与计划变更相关的风险评估结果仍然有效。如果初始风险评估的审查表明，与实施变更相关的风险水平有所增加，则认为先前已批准的报告类别不再适用；在这种情况下，应遵循现有区域性法规或指南，或与相关监管机构进行协商。

每当根据 PACMP 引入 CMC 变更时，MAH 负责确保生产设施符合批准 PACMP 的监管辖区对 GMP 合规性和检查或许可状态的监管要求。

## 4.2 PACMP 的申请

PACMP 的申请流程通常包括以下两个步骤：

步骤 1：提交一份书面方案，方案应描述拟定变更、变更依据、

风险管理措施、评估变更影响的拟定研究和可接受标准、其他需要满足的条件（如确认已批准的质量标准无变更）、拟定的变更报告类别以及任何其他支持性信息（见下文）。PACMP 文件可以位于 CTD 模块 3.2.R.<sup>3</sup>。在执行方案前，该方案应由监管机构审查和批准。

步骤 2：实施方案中列出的测试和研究。如果得到的结果/数据符合方案中的可接受标准并且满足其他条件，MAH 根据已批准方案中的类别（分类）将此信息提交给监管机构，供监管机构酌情审查。根据报告类别，在变更实施之前，可能需要或可能不需要得到监管机构的批准。如果不符合方案中的可接受标准和/或其他条件（参见步骤 1），则无法采用此方式实施变更，而应遵循现有法规或指南以及相关报告类别。

在 PACMP 步骤 1 中未预期的生产工艺或控制的重大变更（例如，单元操作顺序的变更）不能作为步骤 2 的一部分实施，应属于区域性法规或指南管理的监管申报范畴。然而，如果经论证合理，与拟定变更相关的工艺或控制方面的未预期轻微修改且不影响方案的技术原则时，通常可以认为在范围内。

PACMP 中列出的所有变更不应给患者安全、产品质量或有效性带来任何额外的风险。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 CMC 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）不适合包含在 PACMP 中。

---

<sup>3</sup>在某些地区，PACMP 可能包含在其他模块中。

## 4.3 PACMP 的要素

PACMP 的开发基于从产品开发和/或生产经验中获得的对工艺和产品的理解。PACMP 通常包括以下要素，如：

- 拟定变更的详细描述，包括变更理由。应清晰地突出（例如以表格形式）变更前后的差异。
- 根据初始风险评估，列出将要实施的特定测试和研究，以评价拟定变更的潜在影响，如特性鉴定、批放行、稳定性（可酌情参见[第 9 章](#)）及过程中控制。PACMP 应包括对每项测试或研究的分析方法和拟定可接受标准的适当描述。
- 讨论已批准控制策略的适用性或是否需要对计划变更的相关控制策略进行任何变更。
- 任何其他需要符合的条件，例如确认某些工艺确认步骤将在实施前完成。
- 如适用，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、批放行和稳定性的支持性数据，以降低风险。
- 实施 PACMP 步骤 2 的拟定报告类别。
- 如适用，确认将在 PQS 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。如果实施多项变更，这些措施应针对来自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。

MAH 应在 PACMP 中证明对拟定变更影响方面具有适当科学认识和理解，以便对拟定变更进行适当的风险评估。一般来说，越复

杂的变更越需要对产品/工艺有更深入的理解。

#### 4.4 已批准 PACMP 的修订

对已批准的 PACMP 进行修订，如更换或修订测试、研究或可接受标准，应提供相同或更高的能力来评估拟定变更对产品质量的影响，这种修订通常需要与监管机构以通知的形式进行沟通。根据与监管机构达成的一致意见，更显著的改变方案内容的修订可能需要事先得到对方案修正案的批准或提交一份新的方案。

#### 4.5 PACMPs 的类型

存在几种不同类型的 PACMP:

- 单一产品的一项或多项变更 - 参见上文和附件 ID 及 1E 中的内容及实施。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 CMC 变更。

如果方案描述了一个特定产品的若干个变更，则应添加一个理由来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。

- 扩展方案 - 上述一般原则适用。拟定变更的风险对于不同产品应相似；根据此种方法应考量其他考虑，如：
  - a. 一个或多个变更将在多个产品上实施（例如，使用相同包装系统的多个产品的胶塞变更）：相同的风险降低策略应适用于所有受影响的产品；
  - b. 一个或多个变更将在多个产品和多个产地实施（例如，跨多个产地的分析方法变更、跨多个产品的产地变更）：

相同的风险降低策略应适用于所有受影响的产品和/或产地（参见附件 IE）。

## 5 产品生命周期管理（PLCM）文件

PLCM 文件概述了产品生命周期管理中的具体计划，包括 EC、EC 变更的报告类别、PACMPs（如使用）以及任何批准后 CMC 承诺。目的是鼓励 MAH 进行可预期的生命周期管理计划，并有助于监管审评和检查。PLCM 文件应根据需要在整个产品生命周期中更新。

### 5.1 PLCM 文件：范围

PLCM 文件在 MAA 中作为 ECs 和针对 ECs 变更所做的报告类别的中央存储库。其包括以下描述的关键要素，以及对 MAA 其他位置中相关信息的引用（参见附件 IF）。当 MAH 根据[第 3 章](#)中基于风险的方法提出 ECs 时，提交 PLCM 文件至关重要。

PLCM 文件的要素总结如下：

- **ECs**（参见[第 3 章](#)）：产品的 ECs 应列在 PLCM 文件中。ECs 的确认和依据位于 CTD 文件的相关部分。
- **变更已批准 ECs 的报告类别**（参见[第 3 章](#)）：在对 EC 进行变更时，拟定的报告类别应列于 PLCM 文件中。报告类别的详细理由位于 CTD 文件的相关部分。
- **PACMPs**（参见[第 4 章](#)）：应列出提交的用于预期性的管理和实施一项或多项批准后变更的 PACMP。
- **批准后 CMC 承诺**：MAH 和监管机构在批准时达成一致的将在商业阶段实施的特定 CMC 开发活动（如特定的工艺监测、额外

测试) 应列于 PLCM 文件中。

## 5.2 PLCM 文件的提交

在定义 ECs ([第 3 章](#)) 时, PLCM 文件在原始 MAA 提交, 或在上市产品的补充/变更提交。

## 5.3 PLCM 文件的维护

更新的 PLCM 文件应包含在批准后的 CMC 变更申请中。更新的 PLCM 文件应囊括 ECs 中的变更及其他相关要素 (报告类别、承诺、PACMP)。MAH 应遵循区域性要求来维护 PLCM 文件的修订历史。

## 5.4 PLCM 文件的格式和位置

建议使用表格格式来囊括 [5.1 节](#) 中所述的 PLCM 的特定要素, 但也可使用其他适当的格式。有关 PLCM 表格示例请参见附件 IF。

PLCM 文件位于 CTD 模块 3.2.R.<sup>4</sup>。

# 6 药品质量体系 (PQS) 和变更管理

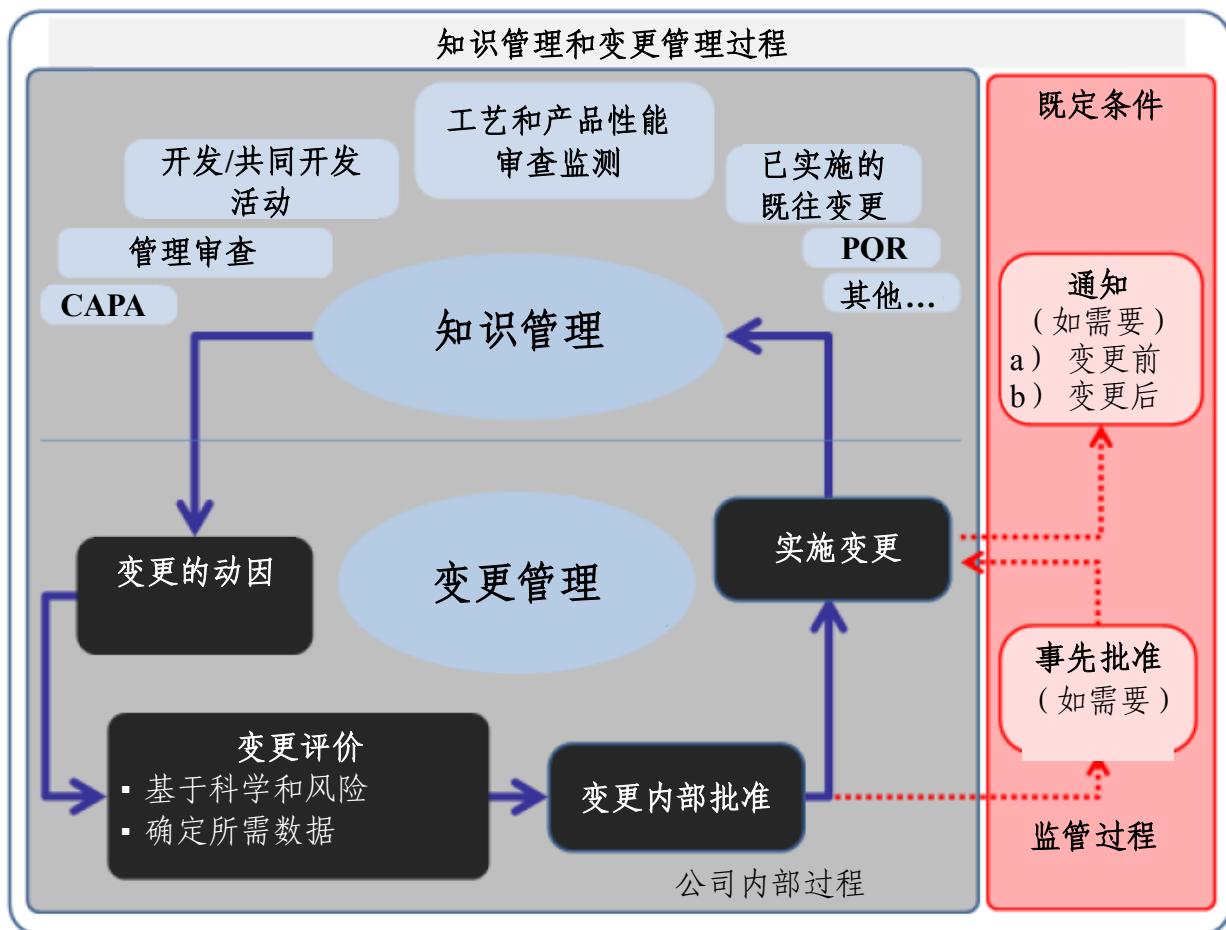
## 6.1 PQS 的一般性考虑

必须在整个供应链和产品生命周期中使用有效的 PQS (如 ICH Q10 中所述), 并符合提交申请地的区域性 GMP 要求, 以支持使用本指导原则中所述的工具。这包括由知识管理所支持的适当变更管理和管理审查。有关原则的详情请参见[附录 2](#)。有关知识管理、变更管理及 ECs 监管过程之间的关系, 请参见图 2。

---

<sup>4</sup>在某些地区, PLCM 可能包含在模块 1 中。

图 2: 知识管理和变更管理过程之间的联系



维护有效的 PQS 是公司（相关生产厂和 MAH）的责任。本指导原则的目的不是要求公司在使用本指导原则前进行特定的检查以评估 PQS 的状态。然而，与提交 MAA 和监督有关的例行检查将继续按照区域性监管要求进行。

可以理解为，生产场地能够解决不需要监管措施的缺陷，就可认为符合一般 GMP 要求。如果此类缺陷对 PQS 中变更管理的有效性产生影响，则可能会限制灵活运用本指导原则。

## 6.2 供应链和产品生命周期中的变更管理

供应链涉及多个利益相关者（如 MAH、R&D 组织、生产商、合同生产企业及供应商）。在产品生命周期期间，这些利益相关者进

行互动对有效利用知识和管理变更来说十分重要。

公司必须管理跨多个实体（内部和外部）的信息交流和 PQS 互动。因此，必须实施跨多个场地（外包与否）的稳健的变更管理。结合[附录 2](#) 中的变更控制原则，应考虑以下变更管理活动，以支持本指导原则中定义的方法：

- ECs 的变更应及时在 MAH 与监管者之间，以及 MAH 与生产链之间进行沟通（反之亦然）。
- 沟通的及时性取决于 ECs 相关变更的影响，并应针对在供应链中需要了解或在产品生命周期中实施变更的实体。
- 工艺知识和持续改进是变更的驱动因素。例如，CMO 可能在某一情况下提出工艺改进，从而显著改善控制和产品质量的一致性。此类数据可以用来修订 EC 和相关的 PLCM 文件。负责批放行的组织应了解所有相关变更，并在适用情况下参与决策。
- 关于 MAA 变更和 GMP 问题的沟通机制应在相关文件中定义，包括与 CMO 签订的合同。
- 供应链中任何地方的 PQS 严重问题均可能影响本指导原则中工具的使用；因此，公司应将此类问题告知相关监管机构。

## 7 监管审评和检查的关系

监管审评和检查是相辅相成的活动，其基本作用在本指导原则中保持不变。但是，评估者和检查者之间的有效沟通可以促进对产品生命周期的监管。

共享从检查或评估活动中所获知识和信息的适当机制可促进对必要信息的获取，并减轻 MAH 日益增加的申报负担。例如，检查

得出的结论应提供给审评员，以支持对产品生命周期管理的持续监督；在适用的情况下，最新的 PLCM 文件也应提供给检查者，以使其获悉 PLCM 要素的当前批准状态。

根据适当的双边/多边协议，鼓励跨区域的监管者之间进行沟通；例如，对可能影响本指导原则中所述工具使用的公司 PQS 方面的严重问题进行沟通。

## 8 批准后频繁 CMC 变更的结构化方法

除了本指导原则中所述的其他工具外，对于上市许可时未涉及带有相关报告类别的 EC 确认的产品，还需要一种简化的方法以完成某些 CMC 变更。本章描述了针对频繁 CMC 变更的结构化方法的策略，并讨论了 CMC 变更的数据要求（如，稳定性）。

附件 II 中以分析方法的变更方式为例描述了针对频繁 CMC 变更的结构化方法的策略。可以开发相似的结构化方法，并应用于其他频繁 CMC 变更，如规模、包装等。在以下条件下，可使用此类方法：

- 公司的 PQS 变更管理过程有效，符合第 6 章中所述的规定，且包含了适当的风险管理系统。
- 附件 II 中提供了一种结构化方法，该方法描述了需要遵循的范围和步骤，包括所需的数据和可接受标准（如若适用）。可将相关的国际通用标准和/或监管指导原则要求作为该方法的一部分。

如果遵循此方法并符合所有标准，变更可立即或酌情在实施后通知相关监管机构。附件 II 中提供的灵活性可能并非在所有地区和

所有情况下均可应用；由于区域性指南的要求，某些特定变更可能需要获得事先批准。

## 9 支持 CMC 变更评价的稳定性数据方法

根据区域性法规和指南确定需要提交至监管机构的数据，以支持批准后变更。本指导原则提供了额外的基于科学和风险的方法，可用于开发支持上市后变更的验证性稳定性研究的策略，以便及时地提交、批准和实施变更。可在 PACMP 中包括此类方法（参见附件 ID 和 IE）。

与 ICH Q1A (R2) 中推荐的用于帮助未上市新原料药/制剂建立适当有效期及储存条件的正式稳定性研究不同，用于支持上市后变更的稳定性研究（如若需要），其目的是为了确认先前批准的有效期和储存条件（是否仍旧适用）。通过药品或原料药上市后获得的知识和经验来确定此类型稳定性研究的规模和设计。设计此类研究的方法应经过适当地论证，可包括：

- 根据风险评估和已有数据，找到与预期 CMC 变更相关的稳定性相关质量属性和限制有效期相关的属性
- 使用适当的工具来评估拟变更的影响，可以包括：
  - 对代表性物料（可以是中试规模或实验室规模，而不是商业规模）进行的原料药和/或制剂的加速和/或影响因素稳定性研究。
  - 对代表性物料进行的变更前后的对比研究
  - 相关数据的统计学评价，包括现有的稳定性研究
  - 根据经验或一级动力学模型预测降解情况

- 利用先验知识，包括相关公司知识和科学文献
- 使用变更后验证性稳定性研究而非提交数据作为监管变更申报资料的一部分

在适用的情况下，承诺在变更后批次中启动或完成正在进行的长期稳定性研究，以确保在实施 CMC 变更后，已批准的有效期和储存条件仍继续适用。

## 10 术语表

术语	定义
CAPA	纠正措施和预防措施-用于调查、理解和纠正偏差，并预防其再次发生的系统。
CMO	受托生产企业
CPP	关键工艺参数-工艺参数，其变动对关键质量属性产生影响，因此应对其进行监测或控制，以确保该工艺生产出符合预期的产品质量。(Q8 (R2))
CQA	关键质量属性-一种物理、化学、生物学或微生物学属性或特征，其应在一个合适的限度、范围或分布内，以确保符合预期的产品质量。(Q8 (R2))
CTD	通用技术文档
Company	相关的生产场地和 MAH
EC	既定条件
MAA	上市许可申请
MAH	上市许可持有人
Notification	变更已核准的既定条件，无需在该变更实施前获得批准
PACMP	批准后变更管理方案
PLCM	产品生命周期管理
Post-approval CMC commitment	MAH 对商业阶段拟实施的特定 CMC 活动做出的承诺

术语	定义
Prior approval	变更已核准的既定条件, 该变更实施前需要审评和批准
PQR	产品质量回顾-有规律的周期性的对原料药和制剂进行回顾, 旨在核实其工艺一致性, 通过趋势分析, 识别产品及工艺的改进
PQS	药品质量体系
QRM	质量风险管理
Submission	与监管机构就需要事先批准或通知的既定条件的变更进行沟通。

## 11 参考文件

ICH M4: CTD-质量

ICH Q1A (R2) 新型原料药和药品的稳定性测试

ICH Q2 (R1) 分析方法论证: 正文和方法学

ICH Q5E 生物技术产品/生物制品在生产工艺变更前后的可比性

ICH Q8 (R2) 药品研发

ICH Q9 质量风险管理

ICH Q10 药品质量体系

ICH Q11 原料药开发和生产

ICH Q8、Q9 和 Q10 的问与答

ICH Q8、Q9 和 Q10 的问与答 - 附录: 来自培训课程的 Q&A (Q8、Q9 & Q10 要点及考虑)

## 附录 1：包含 ECs 的 CTD 章节

注：

- 此表未包含产品完整的 EC 列表。该表的目的是提供关于构成 EC 的生产及控制要素，及其在 CTD 框架内位置的一般性指南。
- 表格中白色行是 EC 通常所在的 CTD 章节，灰色行是支持性信息通常所在的 CTD 章节。
- 含 EC 的 CTD 章节也可含支持性信息要素。
- 对于药械组合产品中药物递送系统的相关信息，其在 CTD 框架中的位置或相关内容可以根据特定产品设计和地区而有所不同。

CTD 章节	章节标题	既定条件 - 一般列表（含注释）
3.2.S	原料药	
3.2.S.1	基本信息	
3.2.S.1.1	药品名称	原料药名称、结构。
3.2.S.1.2	结构	
3.2.S.1.3	基本性质	支持性信息

CTD 章节	章节标题	既定条件 - 一般列表 (含注释)
3.2.S.2	生产	
3.2.S.2.1	生产商	原料药生产场地 (包括检测场地)
3.2.S.2.2	生产工艺和过程控制	<p>单个单元操作及其在生产工艺中的顺序</p> <p>对于单个单元操作的输入 (工艺参数和物料属性) 和输出的 EC 的水平/详情, 请参见 <a href="#">第 3 章, 第 3.2.3.1 节 - 生产工艺 EC 的确认</a></p>
3.2.S.2.3	物料控制	<p>起始物料质量标准 (检测、分析方法要素和可接受标准)</p> <p>原材料/试剂/溶剂的关键控制</p> <p>物料来源 (如细胞和毒种来源、原材料) 和生物来源关键物料的控制</p> <p>主细胞库/工作细胞库, 主种子批/工作种子批等传代和控制 (适用于生物技术产品/生物制品)</p>
3.2.S.2.4	关键步骤和中间体的控制	关键步骤和中间体的质量标准 (例如, 检测、分析方法要素和可接受标准), 可能包括关键中间体的储存条件

CTD 章节	章节标题	既定条件 - 一般列表 (含注释)
3.2.S.2.5	工艺验证和/或评价	支持性信息
3.2.S.2.6	生产工艺开发	支持性信息
3.2.S.3	特性鉴定	支持性信息
3.2.S.3.1	结构确证和其他特性	支持性信息
3.2.S.3.2	杂质	
3.2.S.4	原料药的质量控制	
3.2.S.4.1	质量标准	<p>原料药质量标准</p> <p>质量标准中的每个质量属性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 检验方法</li> <li>• 可接受标准</li> </ul>
3.2.S.4.2	分析方法	参考第 3 章, 第 3.2.3.2 节 - 分析方法中 EC 的确认
3.2.S.4.3	分析方法的验证	支持性信息
3.2.S.4.4	批分析	支持性信息

CTD 章节	章节标题	既定条件 - 一般列表 (含注释)
3.2.S.4.5	质量标准制定依据	支持性信息
3.2.S.5	对照品/标准品	对照品质量标准 (如检测、分析方法的要素和可接受标准 (如适用))
3.2.S.6	容器密封系统	包装材料的组成及质量标准
3.2.S.7	稳定性	
3.2.S.7.1	稳定性总结	原料药储存条件和有效期 (或化学品的复检期)
3.2.S.7.2	上市后稳定性研究方案和稳定性承诺	支持性信息 (参见 <a href="#">第 3 章第 3.2.2 节</a> )
3.2.S.7.3	稳定性数据	支持性信息
<b>3.2.P</b>	<b>制剂</b>	
3.2.P.1	剂型及产品组成	产品处方组成及用量
3.2.P.2	产品开发	
3.2.P.2.1	处方组成	支持性信息
3.2.P.2.2	制剂研究	

CTD 章节	章节标题	既定条件 - 一般列表 (含注释)
3.2.P.2.3	生产工艺的开发	
3.2.P.2.4	容器密封系统	
3.2.P.2.5	微生物学属性	
3.3.P.2.6	相容性	
3.2.P.3	生产	
3.2.P.3.1	生产商	制剂生产场地 (包括检测、初级和次级包装、药械组合产品的器械组装的场地)
3.2.P.3.2	批处方	制剂批处方 (定性和定量)
3.2.P.3.3	生产工艺和过程控制	单个单元操作及其在生产工艺中的顺序  对于单个单元操作的输入 (工艺参数和物料属性) 和输出的 EC 的水平/详情, 请参见 <a href="#">第 3 章, 第 3.2.3.1 节</a>
3.2.P.3.4	关键步骤和中间体的控制	关键步骤和中间体的质量标准 (例如, 检测、分析方法要素和可接受标准), 可能包括关键中间体的储存条件。

CTD 章节	章节标题	既定条件 - 一般列表 (含注释)
3.2.P.3.5	工艺验证和/或评价	支持性信息
3.2.P.4	辅料的控制	
3.2.P.4.1	质量标准	<p>辅料质量标准</p> <p>质量标准中的每个质量属性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 检验方法</li> <li>• 可接受标准</li> </ul> <p>或者, 如适用,</p> <p>参考药典各论</p>
3.2.P.4.2	分析方法	参考药典各论, 如没有, 请参阅 <a href="#">第3章第3.2.3.2节</a>
3.2.P.4.3	分析方法的验证	支持性信息
3.2.P.4.4	质量标准制定依据	支持性信息

CTD 章节	章节标题	既定条件 - 一般列表 (含注释)
3.2.P.4.5	人源或动物源辅性料	辅料来源和控制
3.2.P.4.6	新型辅料	<p>(如在 3.2.P.4.1 中未描述新型辅料质量标准)</p> <p>新型辅料质量标准</p> <p>质量标准中的每个质量属性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 检验方法</li> <li>• 可接受标准</li> </ul>
3.2.P.5	制剂的质量控制	
3.2.P.5.1	质量标准	<p>制剂质量标准</p> <p>质量标准中的每个质量属性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 检验方法</li> <li>• 可接受标准</li> </ul>
3.2.P.5.2	分析方法	参考第 3 章第 3.2.3.2 节

CTD 章节	章节标题	既定条件 - 一般列表 (含注释)
3.2.P.5.3	分析方法的验证	支持性信息
3.3.P.5.4	批分析	
3.2.P.5.5	杂质分析	支持性信息
3.2.P.5.6	质量标准制定依据	
3.2.P.6	对照品/标准品	对照品质量标准 (如检测、分析方法的要素、可接受标准 (如适用))
3.2.P.7	容器密封系统	包装材料的组成及质量标准 如适用, 初级包装系统的供应商/生产商
3.2.P.8	稳定性	
3.2.P.8.1	稳定性总结	制剂贮存条件和有效期, 如适用, 提供使用中的储存条件和有效期
3.2.P.8.2	上市后稳定性方案和 稳定性承诺	支持性信息 (参见 <a href="#">第 3 章第 3.2.2 节</a> )
3.3 P.8.3	稳定性数据	支持性信息
3.2.A	附录	

CTD 章节	章节标题	既定条件 - 一般列表 (含注释)
3.2.A.1	设施和设备	符合国家/地区监管要求和指南
3.2.A.2	外源因子的安全性评价	支持性信息 (适用于生物技术产品/生物制品)
3.2.A.3	辅料	支持性信息
<b>3.2.R</b>	<b>区域性信息</b>	
	不适用	符合国家/地区监管要求和指南

## 附录 2：变更管理的原则

与 ICH Q10 的基本要求一致，有效的变更管理系统可支持本指导原则，描述如下：

1. 获取变更的动因，包括可以改进产品性能或工艺稳健性的因素；
2. 确保充分了解变更的范围及其对工艺和控制策略所有方面的影响，包括对上市许可中 ECs 和非 ECs 的影响；
3. 充分利用现有的工艺性能和产品质量知识；
4. 需要基于科学的风险管理和对拟定变更的风险分类；如果未实施拟定变更，则考虑潜在影响；
5. 确定支持变更所需的数据（现有的和/或需要新生成的），并相应地制定研究方案，描述方法、预期可接受标准以及必要的额外的实施后工艺性能和/或产品质量监测；
6. 如需要，确保提交适当的监管申报文件；
7. 使用规定的变更控制流程来批准或拒绝预期变更，并让适当的利益相关者参与，包括但不限于生产、质量和法规事务人员；
8. 确保变更的实施基于：
  - a. 审查所实施的变更应与相关研究方案、PLCM 文件或 PACMP 保持一致；
  - b. 评估所产生的数据，以证明符合变更目的和可接受标准；
9. 确保在偏离可接受标准或识别出意外风险的情况下制定风险降低措施；
10. 确认实施后相关变更已经有效地达到了预期效果，且未出现任何意外的产品质量后果；

如果发现由上市后变更引入了偏差，则应确保通过企业的偏差管理系统处理该问题，并通过企业的纠正和预防措施（CAPA）系统确定和实施适当的纠正和/或预防措施。

11. 实施后：

- a. 在实施变更期间获取新的产品/工艺知识；
- b. 在适用的情况下，确保更新法规文件，并评估是否需要对 PLCM 文件进行更新；
- c. 在适用的情况下，确保将变更纳入产品质量审查（PQR）的一部分，并对其进行评估；

12. 在审计/检查期间，变更管理系统应可供审查。

### 变更管理中知识的使用

有效的变更管理系统包括主动知识管理，整合多个来源的信息，以识别改善产品和/或工艺稳健性的变更动因。知识管理和变更管理之间的关系如图 2 所示。此类来源可包括但不限于开发研究、工艺知识文件、产品或工艺趋势以及产品特定的 CAPA 结果。MAH 及相关生产利益相关者（研究和开发组织、生产商、CMO、供应商等）之间应进行知识共享（如在质量协议和/或合同中加以规定），包括产品和工艺稳健性相关的知识共享或以其他方式通知变更。

除了通过各单因素渠道获得信息外，还应建立一种机制，遵循产品质量审查（PQR）要求和如图 2 所示，在一定时间内定期对特定产品或产品家族进行质量性能历史回顾。该机制应包括用于识别和管理差异性来源的步骤，便于找到那些通过独立数据分析无法明显发现的深层次的变更需求如 ICH 质量实施工作小组在 Q8、Q9 和

Q10 问题及回答中所述，对于正式的知识管理系统，无附加的法规要求。

## 管理审查

除了 ICH Q10 中提供的有关有效的变更管理系统的指南外，管理审查还应考虑以下内容：

- 监测变更管理系统的及时性，根据变更的关键性/紧迫性及时实施变更。当变更实施延迟时，应评估并减少延迟相关的任何风险；
- 监测变更管理系统的执行情况，例如评估预期变更不被质量部门批准实施的频率。
- 确保进行变更实施后确认并审核结果，以衡量变更管理的有效性（如识别变更管理系统的改进）。