

# 附件 1

## 治疗用生物制品批准后药学变更管理方案 起草及评价技术指导原则（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 9 月

# 目 录

一、概述.....	1
二、适用范围.....	2
三、PACMP 的起草建议.....	4
(一) 产品概述.....	5
(二) 拟定药学变更的内容和原因的概述.....	5
(三) 拟定变更事项的支持性信息.....	5
(四) 拟定变更的验证及可比性研究方案.....	7
1. 验证方案 (如适用) .....	7
2. 可比性研究方案 .....	7
(五) 拟定的变更的风险评估和管理类别.....	8
(六) 变更实施后的承诺.....	9
(七) 其他信息.....	9
四、PACMP 的申请和修订.....	10
(一) PACMP 的申请.....	10
(二) PACMP 的修订.....	11
五、按照已批准的 PACMP 提交变更结果.....	11
六、无法按照批准的 PACMP 执行的变更的情形.....	13
七、参考文献.....	13

## 1 一、概述

2 本指导原则旨在为药品上市许可持有人（以下简称持有  
3 人）根据 ICH Q12 通过使用批准后变更管理方案（post  
4 approval change management protocols,以下简称 PACMP）实  
5 施治疗用生物制品上市后药学变更提供参考。使用 PACMP  
6 并非治疗用生物制品上市后变更的强制要求，持有人可根据  
7 内部基础和对产品全生命周期管理的需求选择使用 PACMP。

8 本指导原则是根据 ICH Q12 及其附录内容，为了方便持  
9 有人实施 PACMP 而起草。PACMP 是 ICH Q12 提供的一种  
10 监管工具，用于对拟定变更事项需达到的技术要求方面提供  
11 可预测性和透明度。经批准的 PACMP 是监管机构与持有人  
12 之间达成的一致意见，包括持有人拟在药品生命周期的商业  
13 阶段实施的药学变更，以及如何准备和验证相关变更。此外，  
14 持有人在使用 PACMP 时，可根据我国现有变更管理法律法  
15 规要求，在相关指南建议的基础上，与监管机构在基于风险、  
16 基于科学的基础上就拟变更事项的管理类别初步达成一致  
17 意见。

18 持有人是上市后变更的责任主体，对变更级别的判定和  
19 变更结果的评价负有主体责任。PACMP 的实施要求持有人  
20 建立了完善的质量管理体系，具有良好的质量风险管理能力，  
21 对产品生产工艺有充分的理解，能够评估和控制拟定变更  
22 相关的风险。上市后变更的风险取决于变更事项本身的风险

23 和持有人的风险管理能力。对于同样的变更事项，原则上  
24 **PACMP** 的使用不改变拟定上市后变更事项的技术要求（包  
25 括检查、检验的要求），但监管机构基于持有人 **GMP** 的执  
26 行情况、质量管理体系健全程度、风险管理能力、对产品和  
27 工艺的积累程度不同，对不同持有人申报的上市后变更管理  
28 的级别可能有相应程度地调整。

29 采用 **PACMP** 的变更监管分为两个阶段。第一阶段，持  
30 有人针对拟发生的变更事项提交方案，该方案应经过国家药  
31 品监管部门批准。该方案提交后，若涉及方案的修改，应以  
32 补充申请或备案的形式提交至相应的监管机构（以下简称“阶  
33 段 1”）。第二阶段，持有人根据批准的方案完成变更研究，  
34 向相应的监管机构提交变更结果，供相应监管机构对结果进  
35 行评价。如降低后的变更管理类别是微小变更的，监管部门  
36 可依据《药品年度报告管理规定》的有关要求执行（以下简  
37 称“阶段 2”）。

38 本指导原则旨在对 **PACMP** 的资料要求及不同阶段的监  
39 管提供技术参考。

## 40 二、适用范围

41 稳健的质量管理体系是实施 **PACMP** 的基础。基于质量  
42 源于设计原则（**QbD**）进行开发的产品，会增加持有人对产  
43 品和工艺的理解，更易于评估变更对原料药或成品质量的影  
44 响，更有利于 **PACMP** 的使用。持有人应加强对拟定变更的

45 前期规划，提交的 **PACMP** 应确需实施，且具有可行性，原  
46 则上建议持有人就极有可能实施且具备可行性的变更提交  
47 **PACMP**。

48 本指导原则规定的 **PACMP** 原则上适用于治疗用生物制  
49 品上市后发生的药学变更的事项，同一份 **PACMP** 中可以用  
50 于支持以下拟定的药学变更事项：

51 （1）同一产品同时执行的一个或多个关联/不关联的药  
52 学变更事项（如生产场地变更的同时关联设备变更等）。

53 （2）同一产品在全生命周期管理中重复发生的药学变  
54 更事项（如变更后续工作细胞库的建库方案，将根据变更后的  
55 的建库方案后续建立新工作细胞库等）。

56 （3）具备充分的先验知识支持同一药学变更事项对不  
57 同产品的风险程度相同的前提下，**PACMP** 可以用于支持不  
58 同产品拟执行的相同的药学变更事项（如多个产品的纳滤膜  
59 供应商变更）。为确保对所有产品的全生命周期的监管，需  
60 对所涉及的产品分别提交 **PACMP** 申请。对于涉及到相同变  
61 更事项的多规格制剂，可以根据已发布的《已上市生物制品  
62 药学变更研究技术指导原则（试行）》使用括号法、矩阵法  
63 开展可比性研究，但拟定变更的各个规格制剂均应分别提交  
64 **PACMP** 申请。

65 由于治疗用生物制品的产品种类复杂、变更情形多样，  
66 结合变更程度、产品复杂性、可用表征技术等差异，部分拟

67 定的药学变更事项仅通过药学研究可能不足以全面判断变  
68 更对安全性、有效性的影响，需要非临床研究/临床可比性数  
69 据时，根据 ICH Q12 相关的药学变更事项不能使用 PACMP。

70 此外，根据我国现有法律法规规定，应以新产品申报临  
71 床试验的药学变更事项以及应按照上市申请申报的境外转  
72 境内的申请等变更事项，均不能以 PACMP 的途径申报。

### 73 三、PACMP 的起草建议

74 PACMP 包含了持有人拟在产品生命周期的商业阶段实  
75 施的 CMC 变更，以及如何准备和验证该变更，包括评估拟  
76 定变更的影响、拟定的变更管理类别、变更研究方案和需符  
77 合的标准等。一方面通过持有人和监管机构在变更前就拟定  
78 变更事项达成一致性意见，可以提高变更的可预测性；另一  
79 方面，与未经批准 PACMP 的变更流程相比，基于持有人对  
80 拟定变更事项的风险控制能力，可以对变更管理类别及审评  
81 流程进行调整。若申请对于拟定变更事项的级别降低，通常  
82 建议比常规级别低一个级别，即重大类变更降低为中等变更、  
83 中等变更降低为微小变更。基于变更事项的风险、持有人风  
84 险管理能力等，监管机构将决定是否同意持有人拟定的变更  
85 级别。

86 对于某些变更事项（如工艺参数变更），代表性缩小规  
87 模的工艺开发数据等研究性数据有利于支持变更的合理性，  
88 建议持有人在 PACMP 申报时应提供相关研究数据支持拟定

89 变更事项。为支持拟定的药学变更，建议持有人结合变更事  
90 项，参照已经发布的《已上市生物制品药学变更研究技术指  
91 导原则（试行）》规划变更研究内容。

92 为便于 PACMP 的实施，本章节对提交 PACMP 时需提  
93 供的资料内容提出建议，持有人结合实际需求，若通过其他  
94 科学、合理的方式组织相关研究资料，也可被接受。

### 95 （一）产品概述

96 对于以补充申请方式提交的 PACMP，应对产品进行概  
97 述：包括产品的分子结构、作用机制、既往申报历史及最近  
98 一次再注册后批件遗留问题的完成情况。并提供资料对持有  
99 人内部质量体系的稳健性进行说明等。

### 100 （二）拟定药学变更的内容和原因的概述

101 详细描述拟定变更的内容和原因，并以表格形式列明变  
102 更前后对比信息。建议持有人尽可能详细地说明拟变更事项，  
103 以提高变更可预测性，便于进行全面的风险评估和管理。

### 104 （三）拟定变更事项的支持性信息

105 应提供充分的支持性信息，以证明持有人基于对产品和  
106 生产工艺积累的知识、既往变更经验等对拟定变更有全面的  
107 理解和控制能力。

108 支持性信息包括以下内容（如适用）：

109 （1）提供产品质量管理体系概述，说明其稳健性和有效  
110 性；并提供相关的证明性材料（如提供接受其他监管机构现

111 场核查的情况总结；近三年的核查、检验的严重缺陷、主要  
112 缺陷及检验不合格情况等）。

113 说明在生产过程中出现的、经调查与工艺、质控方法相  
114 关的 OOS、OOT 情况、原因及相关控制措施等的汇总（对于  
115 NDA 阶段申报的 PACMP，由于生产经验较少，应承诺对商  
116 业化阶段发生的相关 OOS、OOT 情况进行汇总，并在“阶段  
117 2”时提供）。

118 说明现有产品的生产、质控情况，如商业化工工艺生产的  
119 批次数，提供用于支持拟定变更的批次信息以及预期用途。

120 （2）用于证明拟定变更合理性、可行性的先验知识（如  
121 工艺开发、工艺表征研究资料等，应能包括产品既往的开发  
122 积累的知识、商业化生产中积累的工艺和产品知识、既往变  
123 更中积累的知识等）。

124 （3）平台知识（如从相同或类似产品的既往经验中获得  
125 涉及开发、生产、特性鉴定、批放行和稳定性的支持性数据  
126 等），应充分说明同类产品与拟申报产品的共性和差异，评  
127 估变更是否会因为产品差异影响风险。

128 （4）为支持拟定变更开展的缩小规模的研究数据，充分  
129 分析缩小规模的代表性（如涉及）。

130 （5）评估已批准控制策略的适用性以及是否需要更改  
131 控制策略以适应拟定变更等。

132 (四) 拟定变更的验证及可比性研究方案

133 拟定变更的研究方案应包括拟进行的验证方案和可比  
134 性研究方案，以证明拟定变更未对产品质量产生不良影响。

135 1. 验证方案（如适用）

136 应结合拟变更事项提供支持变更的验证方案，明确验证  
137 内容和标准。

138 拟定的工艺验证方案应与变更的范围和风险程度相适  
139 应。持有人应结合拟定的变更事项，充分评估对变更前工艺  
140 的验证数据是否可代表变更后工艺，提供既往验证数据的代  
141 表性评价和风险评估资料，以支持变更后工艺验证方案的制  
142 定。

143 应结合拟变更事项评估变更对质控体系的影响，如变更  
144 涉及检测场地转移、分析方法或方法学变更等，应对变更后  
145 检测的能力进行确认，拟定相关的研究、验证方案、各验证  
146 项目及桥接研究的可接受标准。应证明变更后将提供相同或  
147 更高的产品质量保证。

148 2. 可比性研究方案

149 根据拟变更事项，拟定可比性研究方案，可比性研究方  
150 案能否使用，取决于产品本身及其制造过程的复杂性，以及  
151 持有人对其的理解。可比性研究方案的拟定应包含以下方面：

152 可比性研究内容：可比性研究的内容可能包括变更前后  
153 工艺性能对比、质量对比、稳定性对比，应结合拟变更事项，

154 纳入相关可比性研究内容，其研究内容原则上应符合《已上  
155 市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》中相应变  
156 更所对应的技术要求。

157 可比性研究标准拟定：应参考 ICH Q5E 和《已上市生物  
158 制品药学变更研究技术指导原则（试行）》拟定合理的可比  
159 性标准。

160 通常对于上市后变更的可比性研究，应基于变更前历史  
161 批次建立可比性研究标准，将变更后产品与可比性研究标准  
162 进行比较，从而判断是否可比。应明确拟用于制定可比性研  
163 究标准的变更前批次信息，明确所采用的统计学方法；原则  
164 上应包括变更前所有历史批次，如有剔除的批次，应充分说  
165 明理由。应确定用于可比性研究的变更后批次来源和数量。

166 应明确可比性研究所用分析方法，并说明其适用性。若  
167 因部分质量属性的分析方法变异性导致检测数据的较大波  
168 动、分析方法变更等原因导致无法采用变更后产品与历史批  
169 次统计数据进行对比时，应采用变更前后代表性批次头对头  
170 对比的方式进行可比性研究。说明可比性标准制定的合理依  
171 据。

#### 172 （五）拟定的变更的风险评估和管理类别

173 风险评估：PACMP 的开发基于从产品开发和/或生产经  
174 验中获得的对产品和工艺的理解，持有人应在 PACMP 中证  
175 明具有与拟定变更的风险相适配的对产品的科学认识 and 理

176 解。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。  
177 理解。持有人应结合变更事项、支持性数据、控制策略，对  
178 拟定变更进行风险评估。风险评估应能识别拟定变更对产品  
179 质量的潜在影响，风险评估的范围应与拟定变更的风险级别  
180 相适应。如拟定同时实施多项变更，或者将在产品生命周期  
181 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  
182 质量潜在的累积影响。

183 变更级别确定：持有人应综合拟定变更事项、拟定变更  
184 验证和研究方案、既往管理经验、风险评估结果等，明确实  
185 施 PACMP 后拟定的变更管理类别。

#### 186 (六) 变更实施后的承诺

187 若适用，持有人应承诺将在 PQS 下对变更后工艺开展  
188 持续工艺确认，以继续评价和确保变更对工艺可控性及产品  
189 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  
190 响，则应提供质量风险管理措施总结，以支持拟定的 PACMP。

#### 191 (七) 其他信息

192 (1) 明确 PACMP 是一次性变更还是产品全生命周期中  
193 重复实施的同类型变更。

194 (2) 在 PACMP 中承诺，拟定变更实际研究结果达到  
195 PACMP 的可接受标准，并按照拟定降低后的变更管理类别  
196 完成变更后，才能上市销售。

197 (3) 建议提供实施变更的时间表。

## 198 四、PACMP 的申请和修订

### 199 （一）PACMP 的申请

200 PACMP 可以在上市阶段与上市申请一并提交，也可以  
201 在上市后以补充申请的形式提交。对于按照 CTD 格式申报  
202 的产品，PACMP 应在 3.2.R 或根据 ICH M4Q 要求的位置提  
203 交。在上市阶段提出 PACMP 申请时，可交叉引用上市申报  
204 资料中的内容作为支持 PACMP 申报的研究基础。未按照  
205 CTD 格式申报的产品，可参考本指南单独提交 PACMP。

206 基于拟定变更事项及持有人的风险管理能力，监管机构  
207 可能批准 PACMP 中拟定变更的验证及可比性研究方案、拟  
208 定管理类别，也可能仅批准拟定变更的验证及可比性研究方  
209 案。对于涉及需要在变更批准前完成核查的变更事项，变更  
210 管理类别不调整。

211 PACMP 不被批准的情况，包括但不限于以下情形：

212 （1）内部质量体系有较大缺陷、变更管理能力不足、风  
213 险管理能力不足等不具备实施 ICH Q12 条件的。

214 （2）无法对主要变更内容进行详细说明，无法确定需进  
215 行的检验和研究（包括拟定分析方法）以及可接受标准。

216 （3）拟定的检验、研究和可接受标准不合理，可能会对  
217 产品质量产生不良影响。

218 （4）仅凭药学数据无法确定变更前后产品可比性，需要  
219 进行变更前后非临床和/或临床可比性桥接研究的变更事项。

220 (5) 药学变更导致需要修改说明书中安全性或有效性  
221 信息的。

222 (6) 其他风险较大, 经监管机构审评后认为不适合提交  
223 PACMP 的情形。

## 224 (二) PACMP 的修订

225 通常, 已批准的 PACMP 的修订需申报补充申请。以下  
226 情况可以备案:

227 (1) 如仅为文字性描述的修订。

228 (2) 非安全性原因收紧可接受限度且对产品质量提供  
229 相同或更高的保证。

230 (3) 非安全性原因增加检测方法或控制手段, 且对产品  
231 质量提供相同或更高的保证。

232 (4) 药典变更或监管部门已经批准的分析方法变更, 且  
233 不影响可比性研究可接受标准限度的。

234 (5) 持有人内部风险增加(如 PQS 严重缺陷、GMP 严  
235 重缺陷等) 导致已批准 PACMP 不再适用, 或者研究验证结  
236 果未达到 PACMP 的可接受标准, 无法采用已批准的 PACMP  
237 实施变更时, 持有人应以备案方式废止已批准的 PACMP,  
238 并以正式发函的形式告知 PACMP 的批准机构。

239 (6) 其他可能需要修订的情况。

## 240 五、按照已批准的 PACMP 提交变更结果

241 在按照已批准 PACMP 实施拟定变更前, 持有人应对

242 PACMP 中的风险评估进行回顾，并将其与当前对产品和生  
243 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  
244 结果仍然有效。当已批准的 PACMP 中拟定的研究验证都已  
245 经完成，审评人自评估认为研究结果达到标准，持有人应按  
246 照已批准的 PACMP 中批准的变更管理类别，将研究数据按  
247 要求提交给监管机构，供监管机构评价。对于按照 CTD 申报  
248 的变更，应在相应章节更新药学研究资料，并在 3.2 R 或根  
249 据 ICH M4Q 要求的位置提供已经批准的 PACMP。

250 向监管机构提交的证明性文件应符合《已上市生物制品  
251 变更事项及申报资料要求》相关要求，并提供该 PACMP 的  
252 上市申请或补充申请的批准证明性文件、PACMP 的历次修  
253 改情况。

254 技术资料应包括：

255 (1) 说明建立了有效的药品质量体系，提供相关的证明  
256 性材料。

257 (2) 针对变更研究和验证，提供详细的数据及对比研究  
258 结果，并分析是否达到 PACMP 中拟定的标准。对已获批方  
259 案实施过程中的偏差以及进行的偏差调查总结，应明确偏差  
260 原因是否与工艺或变更相关，并分析是否影响变更实施。

261 (3) 更新 PACMP 中的风险评估，或声明风险评估没有  
262 变化。

263 (4) 若适用，应提供注册检验合格报告、核查通过报告、

264 批生产记录等文件。

265 (5) 若适用, 应提供变更实施后继续开展必要监测的承  
266 诺。

267 (6) 变更总结。

## 268 六、无法按照批准的 PACMP 执行的变更的情形

269 (1) 变更结果不符合预期;

270 (2) 变更对产品安全、有效和质量可控性产生不利影响。

271 (3) 检验不合格(如适用)。

272 (4) 核查不合格(如适用)。

273 (5) 当工艺验证出现偏差或部分检项超出可比性标准时, 持  
274 有人自评估认为变更未对产品安全、有效和质量可控性产生  
275 不利影响时, 应与阶段 2 的监管机构结合变更研究数据就变  
276 更管理类别进行讨论, 若认为不再适用于降级后的变更管理  
277 类别, 则应按照降级前的级别进行变更申报。

278 (6) 如果风险评估的回顾结果表明, 与拟定变更相关的风险  
279 明显增加。则对于已批准的降级的变更管理类别不再适用,  
280 持有人应遵循现有的法规或变更指导原则进行变更管理, 或  
281 重新提交新的变更管理方案。

282 (7) 其他存在较大风险的情形。

## 283 七、参考文献

284 [1] ICH Q12. Technical and Regulatory Considerations for  
285 Pharmaceutical Product Lifecycle Management. 2019.

- 286 [2] FDA: Comparability Protocols for Postapproval Changes to  
287 the Chemistry, Manufacturing, and Controls Information in an  
288 NDA, ANDA, or BLA. 2022.
- 289 [3] EMA: Questions and answers on post approval change  
290 management protocols. 2012.
- 291 [4] ICH Q8. Pharmaceutical Development. 2009.
- 292 [5] ICH Q9. Quality Risk Management. 2005.
- 293 [6] ICH Q10. Pharmaceutical Quality System. 2008.