

预防用生物制品批准后药学变更管理方案
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 8 月

目录

一、概述	1
二、PACMP 的申请	2
三、PACMP 可比性研究方案申请的资料要求.....	3
（一）产品概述	4
（二）拟定药学变更的内容和理由	4
（三）支持性信息	4
（四）拟定变更的研究方案.....	5
（五）拟定的变更管理类别.....	7
（六）其他信息	8
四、已批准 PACMP 的修订.....	8
五、按照已批准的 PACMP 提交变更结果	9
六、不适合 PACMP 提交和申报的情形	10
七、PACMP 不被批准的情形.....	10
八、PACMP 的废止	11
九、参考文献	11

一、概述

为支持预防用生物制品产业发展和结构优化,提升生产工艺和质量水平,加强上市后的变更管理,促进 ICH Q12《药品生命周期管理的技术和监管考虑》在中国的实施,制定本指导原则。本指导原则旨在为药品上市许可持有人(以下简称“持有人”)通过使用批准后变更管理方案(post approval change management protocol, PACMP)实施上市后药学变更提供参考。

PACMP 是 ICH Q12 推荐的一种监管工具,通过前瞻性评估上市后变更对产品质量、安全性、有效性的影响,明确变更实施的技术要求、验证标准及风险控制策略,提升变更管理的可预测性、透明度及效率。经批准的方案是持有人与监管部门之间就变更管理达成的一致意见,PACMP 涵盖变更的具体内容、研究验证计划、可接受标准及变更管理类别等关键信息。通过 PACMP,推动持有人加强对预防用生物制品变更的全生命周期管理,促进产品生产工艺和质量的持续改进,持有人可基于风险评估结果申请降低变更管理类别和/或缩短审评周期,降低因产能扩大、工艺改进等变更导致的产品供给风险,同时减少常规、重复变更带来的注册申报负担及审评资源的占用。在疾病大流行的情况下,PACMP 的应用有助于产品尽快实现大规模供应。

本指导原则适用于预防用生物制品,包括采用传统或增强(如质量源于设计)方法开发的制品。基于质量源于设计(quality by design, QbD)原则开发的产品,有助于系统评估并控制拟定变更的潜在风险,更利于 PACMP 的使用。

健全的药品质量体系(pharmaceutical quality system, PQS)、稳健的风险控制策略、覆盖全生命周期的变更控制体系以及持续的 GMP 合规是 PACMP 实施的基础。持有人应对上市后变更研究和风

险评估承担主体责任，建立完善的质量管理体系，具备良好的质量风险管理能力，对产品及生产工艺、质量控制有充分的理解，能够评估和控制拟定变更相关的风险，变更实施应确保产品的安全性、有效性和质量可控性不低于变更前水平，不得引入额外风险。

PACMP 适用于计划实施且既有数据支持其可行性的拟定变更。持有人可选择性地采用 PACMP 实施预防用生物制品全生命周期内的变更管理，应结合变更程度、产品组分及生产工艺的复杂性、变更后研究结果的可预测性等，确定是否采用 PACMP 实施变更管理。某些情况下，例如，产品组分多、关键质量属性波动大、在结合先验知识以及产品整体质量控制策略基础上可比性变更研究方案的拟定仍存在困难等情形，应综合评估采用 PACMP 的适用性。

PACMP 的使用不改变上市后变更事项的技术要求，应同时遵循我国疫苗现有变更相关的技术指导原则，在满足相关要求时，可对变更类别做相应调整。变更涉及的注册检验及注册核查仍基于风险综合判定。涉及检查、检验、证明性文件更新（如更新注册标准、更新制造与检定规程等）等工作流程调整的，需符合相关监管规定。如需开展注册检验或注册核查，持有人可在 PACMP 申报过程中，就具体事宜与监管机构沟通确认。

近年来，由于预防用生物制品的快速发展，持有人对已上市产品变更的 PACMP 全球同步递交、同步审核的诉求不断提升。根据变更复杂情况，必要时持有人对 PACMP 的方案及实施与监管机构进行沟通交流。

二、PACMP 的申请

PACMP 的申请流程通常包括两个步骤：方案提交和方案实施。

步骤 1. 方案提交

持有人需向监管机构提交 PACMP 方案，方案应涵盖拟定变更的具体内容、变更依据、风险管理措施、评估变更影响的拟定研究及可接受标准、拟定的变更管理类别（含降级依据），以及其他支持性信息。方案需经监管机构技术审评，确认其科学性、合理性及风险可控性后予以批准。

步骤 2. 方案实施

方案批准后，持有人应按照 PACMP 的要求开展研究验证工作。实施过程中，如果研究验证结果符合方案规定的可接受标准，且满足方案中约定的其他条件，应按照已批准的变更管理类别，向监管机构提交研究结果及相关数据。

PACMP 可以在药品上市申请阶段与注册申请同步提交，也可以在上市后以补充申请形式单独提交。对于采用通用技术文档（common technical document, CTD）格式申报的产品，建议在 CTD 模块 3.2.R 中提交 PACMP，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。

一个 PACMP 可以覆盖单个产品的一项或多项变更。实施多项变更时，应关注变更的累积影响和相互关联性，并说明将其纳入同一 PACMP 的合理性。PACMP 可设计为重复使用（如用于产品生命周期内同一类型变更的多次实施），此类 PACMP 需明确变更的通用原则，并承诺每次变更的实施符合 PACMP 的要求。经评估后一个产品的 PACMP 中的变更管理策略可能适用于多个产品的相同变更事项（如，多个产品的滤膜变更、相同佐剂组分变更或共有的单个抗原组分变更等），每个产品应分别提交 PACMP。

三、PACMP 可比性研究方案申请的资料要求

PACMP 应包含实施拟定变更的全面详细计划，具体资料应涵盖

但不限于以下内容：

（一）产品概述

对于以补充申请方式提交的 PACMP，应对产品基本信息及变更情况进行概述，关注既往申报历史及既往批件遗留问题的完成情况、持有人内部质量体系的稳健性等。

（二）拟定药学变更的内容和理由

详细描述拟定变更的具体内容和实施理由，建议通过表格等直观方式清晰呈现变更前后的差异。需说明拟定变更应有明确的未来需求，并提供合理的变更实施计划。

（三）支持性信息

需提供充分的支持性信息，以证明持有人基于产品特性、生产工艺、风险点及控制策略的全面理解，具备实施变更的能力。具体包括：

1、申请人的质量体系应符合《药品生产质量管理规范》、《药品生产监督管理办法》和 ICH 等有关要求，应建立完善的变更控制系统，具备良好的质量风险管理能力。如适用，建议说明药品生产企业的近 3 年 GMP 和国内外监管机构检查情况（如是否接受过国内外监管机构检查或注册核查，是否存在检查/核查不通过、抽样样品检验不合格等问题）、批签发情况（是否存在不合格、是否启动有因核查等），并提供相应证明性材料。

2、需识别拟定变更对产品安全性、有效性、质量可控性的潜在影响，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类别相适应。若拟定同时实施多项变更，或在产品生命周期内重复实施某一特定类型的变更，需额外分析变更的累积影响、变更间关联性，以及纳入同一 PACMP 的合理性。

3、在 PACMP 中描述支持变更的商业化生产批次信息，如提供

用于支持拟定变更的批次信息（批号、批量、生产场地、生产工艺以及预期用途进行描述），应关注研究批次的代表性。汇总生产过程中工艺运行、产品放行及稳定性研究中出现的超标(out of specification, OOS)、超趋势(out of trend, OOT)情况、原因及相关控制措施。提供当前实施的产品控制策略及质量标准。

4、需提供从相同或类似产品的既往经验中获得的，涉及开发、生产、特性鉴定、批放行、稳定性等方面的支持性数据及先验知识，证明变更的风险可通过现有经验有效控制。

提供开发批次及变更后研发批次（如有）的相关信息（批号、批量、生产场地、生产工艺以及预期用途进行描述）。

5、需评估已批准控制策略对变更前后产品的适用性，若现有控制策略无法覆盖变更风险，可对现有控制策略进行相应调整，并提供相关说明。

6、其他支持性信息。

（四）拟定变更的研究方案

应包含为证明变更未对产品安全性、有效性、质量可控性产生不良影响而开展的研究验证计划及对应的可接受标准。具体包括：

1.变更研究/验证方案

需结合拟变更事项提供支持变更的研究/验证方案，明确验证内容及标准。拟定的工艺研究/验证方案应与变更的范围及风险程度相适应。方案描述的详细程度，取决于变更的复杂性以及与产品质量变更有关的具体风险。研究/验证通常在商业化规模下开展，若采用非商业化规模，需论证潜在的放大效应或非商业化规模的代表性。

2.基于风险评估的质量可比性研究

应提供充分的信息证明已获得足够的产品和工艺的先验知识以

评估未来将要实施变更的风险。一般来说，变更越复杂，越需要对产品/工艺有更深入的理解。持有人应结合变更事项、产品开发和/或生产经验中获得的产品及工艺知识、控制策略，确定可比性研究的策略和范围。若拟定同时实施多项变更，或在产品生命周期内重复实施某一特定类型的变更，需额外说明变更对产品质量潜在的累积影响或对不同产品潜在影响的差异。

可比性研究方案应符合《已上市生物制品药学变更研究技术指南（试行）》、《已上市疫苗药学变更研究技术指导原则（试行）》等文件中相应变更的技术要求。需基于风险评估结果确定可能受拟定变更影响的物料（包括起始原材料、中间产物、原液、关键辅料、给药装置等）及产品，明确研究样品。通常应采用商业化生产规模的样品，需提供预计的批次数、生产批量、生产场地及拟使用的生产工艺。需对变更前后质量属性可比性进行科学论证（如研究分析项目、检测方法等），确定需要开展的常规放行质量控制（如质量标准、工艺过程控制、持续稳定性考察等）和扩展表征研究（如结构确证、杂质谱对比研究、稳定性对比研究等），以全面评估拟定变更的潜在影响。需制定各项研究及指标的验收标准，确保变更后产品质量不低于变更前水平。

PACMP 的使用不改变拟定上市后变更的可比性研究策略。应基于变更的风险程度，结合先验经验等综合分析开展非临床桥接研究的必要性。

3.分析方法说明

应合理设计取样策略，使用合理的分析方法及统计方法，对产品质量进行全面、科学、有效的评估。需提供常规放行质量控制及额外表征研究所用分析方法的详细信息，必要时开展方法学研究，证明

分析方法的准确性和适用性，以确保其能够准确评估拟定变更对产品质量的影响。

4.可接受标准制定

应为常规质量控制及额外表征指标制定预期结果的验收标准，并阐述其适用性。研究方案描述的详细程度，取决于变更的复杂性以及与产品质量变更有关的具体风险。应明确拟用于制定可接受标准的变更前批次信息，以及用于可比性研究的变更后批次来源及数量。建议基于可接受标准进行统计学分析(如趋势数据分析、变异性分析等)，需明确所采用的统计学方法，确保变更后产品质量不低于变更前水平。

5.风险评估及控制策略

需识别变更实施过程中的潜在风险，并制定对应的控制策略。综合考虑变更范围及其对产品质量的潜在影响，拟定合理的控制策略，并说明若风险未得到有效控制，应实施的额外措施。

6.变更实施更新承诺

需承诺在变更实施过程中，及时更新批准的研究方案内容(包括偏差报告及分析、稳定性研究数据等)，确保监管机构及时了解变更实施进展。

7.持续确认计划(如适用)

如适用，承诺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。

8.其他支持性信息

(五) 拟定的变更管理类别

持有人需明确拟定变更在现有的法规或变更指导原则下的变更管理分类，以及通过 PACMP 拟定的降级后变更管理类别。若 PACMP

涉及多个变更事项，建议为每一项变更拟定合适的变更类别及申报路径（即年度报告、备案、补充申请），提供拟定变更类别及拟定依据。

变更类别的调整仅涉及变更类别的管理，变更研究的技术要求原则上保持不变。监管机构将根据变更的风险、持有人风险管理能力等因素，决定是否同意变更类别降低的申请。

在某些情况下，由于产品或变更的复杂性可能导致风险评估的不确定性较高，监管机构可能会建议通过常规补充申请进行变更，而不采用 PACMP 形式进行变更申报。

（六）其他信息

1、建议说明 PACMP 为一次性变更或产品生命周期中重复实施的同类型变更。对于重复实施的 PACMP，需承诺确保累积变更不会导致产品质量漂移。

2、需在 PACMP 中承诺，只有当拟定变更的实际研究结果符合 PACMP 规定的可接受标准，方可按照拟定的变更管理类别交给监管部门以供审查。

3、变更实施计划。

四、已批准 PACMP 的修订

原则上，修订已批准的 PACMP 需通过补充申请程序申报。若修订内容明确不增加产品质量、安全性和有效性风险，可通过沟通交流与监管机构确认，具体包括但不限于以下情形：

1、文字性调整：仅涉及表述优化、格式规范等非实质性内容变更；

2、限度收紧：非安全性原因收紧可接受限度，且收紧后的标准对产品质量的保证程度不低于原标准；

3、控制强化：非安全性原因增加检测方法或控制措施（如新增

中间过程检验、优化工艺参数监控), 且新增措施对产品质量的控制水平不低于原要求。

五、按照已批准的 PACMP 提交变更结果

在按照已批准 PACMP 实施拟定的研究验证工作前, 持有人应对 PACMP 中的风险评估进行回顾, 并将其与当前对产品特性及生产工艺的理解进行对比, 以确保与拟定变更相关的风评估结果仍然有效。若回顾发现与拟定变更相关的风险明显增加, 则先前批准的变更管理类别不再适用, 持有人应遵循现有法规和指导原则进行变更管理, 或重新提交 PACMP 申请。

当已批准的 PACMP 中拟定的研究验证工作都已经完成, 且研究结果达到可接受标准, 持有人应按照已批准的 PACMP 变更管理类别, 将研究数据提交给监管机构, 供监管机构审查。

向监管机构提交的资料应完整、规范、可追溯, 具体包括但不限于以下内容:

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

2、声明研究验证结果已满足 PACMP 中约定的所有可接受标准。

3、提供证明材料, 以支持变更实施的合规性 (如适用)。

4、提供拟定变更方案的详细实施信息、研究验证数据及对比研究结果, 并对数据进行分析说明。

5、根据研究验证结果, 更新 PACMP 中的风险评估及对应的控制措施; 若风险评估无变化, 需提交风险评估无变化声明。

6、总结在实施过程中与已获批方案的任何微小偏离 (deviations) 以及对偏离的论证, 分析是否影响变更实施。

7、汇总变更的基本信息、研究验证结果、风险控制措施、实施

226 计划等，形成简洁清晰的总结报告。

227 六、不适合 PACMP 提交和申报的情形

228 原则上，涉及高风险、风险不确定或可能导致产品质量不可接受
229 的变更，不适合通过 PACMP 实施。包括但不限于以下情形：

230 1、未明确变更的具体内容、范围或实施路径，导致监管机构无
231 法评估风险。例如申请优化生产工艺，但未明确具体调整的工艺参数，
232 或未说明原辅料变更细节。

233 2、变更对产品质量的影响无法通过现有研究方法充分预测或验
234 证。例如疫苗的复杂工艺变更，变更对产品质量的影响无法通过前瞻
235 性研究完全表征，需通过长期商业化生产数据积累或真实世界数据积
236 累才能充分评估的。

237 3、需要非临床或临床研究的安全性、有效性支持性数据来评价
238 变更影响的药学变更。

239 4、药学变更导致需要修改说明书中安全性或有效性信息的情形。

240 5、其他高风险且不具有预测性或前瞻性的变更。

241 七、PACMP 不被批准的情形

242 技术审评中，若发现 PACMP 方案存在影响产品安全性、有效性、
243 质量可控性的缺陷，将不予批准。具体包括但不限于以下情形：

244 1、内部质量体系有缺陷、变更管理能力不足、风险管理能力不
245 足等，不具备实施 ICH Q12 要求的条件。

246 2、拟定变更的风险评估不充分，或已有数据提示变更很可能会
247 对产品质量产生不良影响。

248 3、未详细说明变更的具体内容、范围，或未明确拟开展的检验/
249 研究项目（包括拟定的分析方法）及可接受标准，导致监管机构无法
250 评估风险。

251 4、拟定的检验/研究方案或可接受标准不符合法规要求或科学逻辑，
252 无法有效判断变更对产品质量的影响。

253 5、变更需通过非临床或临床研究验证安全性、有效性。

254 6、提供的数据或资料不完整，无法充分证明变更不会对产品质量
255 产生不良影响。

256 7、其他较大风险的情形。

257 八、PACMP 的废止

258 单次使用的 PACMP 有效期最长不超过 5 年；重复使用的 PACMP，
259 其首次变更实施应在批准后 5 年内完成。

260 当出现以下情况，因相关变更风险增加导致已批准 PACMP 不再
261 适用的，应予以废止：

262 1、未按照已批准的 PACMP 方案实施变更研究；

263 2、研究验证结果未达到 PACMP 设定的可接受标准；

264 3、变更相关风险发生非预期升高，原 PACMP 的风险控制措施
265 无法有效覆盖；

266 4、研究过程中出现影响产品质量的非预期结果，导致无法继续
267 采用原 PACMP 实施变更；

268 5、注册检验或注册核查不合格（如适用）；

269 6、在实施已批准 PACMP 的拟定变更前，持有人在 GMP 执行、
270 质量体系等方面出现重大缺陷，导致执行 PACMP 的前提条件不具备；

271 7、其他存在较大风险的情形。

272 出现上述情况时，变更研究方案或降级申报变更类别的批准信息
273 视为无效。持有人应按照变更相关注册管理规定重新申报，并通过备
274 案程序废止已批准的 PACMP。

275 九、参考文献

- 276 1. ICH Q12 : Technical And Regulatory Considerations For
277 Pharmaceutical Product Lifecycle Management
- 278 2. NMPA: 《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》
- 279 3. NMPA: 《已上市疫苗药学变更研究技术指导原则（试行）》
- 280 4. ICH Q8 (R2): Pharmaceutical Development
- 281 5. ICH Q9: Quality Risk Management
- 282 6. ICH Q10: Pharmaceutical Quality System
- 283 7. ICH Q11 : Development And Manufacture of Drug Substances
284 (Chemical Entities And Biotechnological/Biological Entities)
- 285 8. FDA : Comparability Protocols for Postapproval Changes to the
286 Chemistry, Manufacturing, and Controls Information in an NDA,
287 ANDA, or BLA
- 288 9. EMA: Questions and answers on post approval change management
289 protocols