

《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）》起草说明

一、起草背景和目的

本指导原则旨在为药品上市许可持有人通过使用批准后变更管理方案（post approval change management protocol, PACMP）实施疫苗上市后药学变更提供参考。

本指导原则整体框架和程序参考 ICH Q12、FDA、EMA 等相关指南，强调无论以何种路径申报，技术要求保持一致，研究内容及结果均需符合《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》、《已上市疫苗药学变更研究技术指导原则（试行）》等相关技术要求。

二、起草过程

2019 年 7 月，为落实《疫苗管理法》精神，优化疫苗上市后变更管理，进行该指南的立项；并于 2019 年 11 月形成《预防用生物制品批准后药学变更管理方案技术指导原则》初稿。

2025 年 5 月-6 月根据近年来药品审评审批改革进展及相关审评实践，对国内外代表企业再次开展问卷调研，形成《预防用生物制品批准后药学变更管理方案技术指导原则》修订稿。

2025 年 6 月 25 日召开业界专家咨询会，收集专家意见后形成《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）》。

三、框架和主要内容

指导原则共包括八个章节：一、概述；二、PACMP 的申请；三、可比性研究方案申请的资料要求；四、已批准 PACMP 的修订；五、按照已批准的 PACMP 提交变更结果；六、不适合 PACMP 提交和申报的情形；七、PACMP 不被批准的情形；八、PACMP 的废止。

其中“六、不适合 PACMP 提交和申报的情形”明确不适合申报 PACMP 的相关情形，“七、PACMP 不被批准的情形”明确在步骤 1 不被批准的情形，“八、PACMP 的废止”明确在步骤 2 不被批准的情形。

四、需要说明的问题

（一）适用情形的考虑

本指导原则适用情形及前提与 ICH Q12 保持一致，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变更影响的药学变更，不适合 PACMP 提交和申报。

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。我国近年来不断优化基于风险评估开展的非临床研究，结合原有的场地变更指南、生物制品上市后变更指南等，并结合近年来审评实践，将基于风险考虑变更中非临床研究的要求，对于满足平台技术前提等情形，

将不再要求开展非临床研究。在本技术指南使用时，需综合研判非临床研究的必要性，申报的事项是否满足 PACMP 申报的前提。

（二）对于核查的考虑

本指南执行原则同 ICH Q12，将涉及的变更批准前核查作为不予降级的前提，但仍可申报 PACMP 方案。建议申请人在申报前充分评估变更的风险及启动核查的可能。

对于需要核查的 PACMP 的申请，将结合审评情况尽可能在步骤 1 的批件中予以明确。对于注册核查不合格的，将不予批准步骤 2 及相关变更。

（三）对于检验的考虑

PACMP 执行过程中对于启动注册检验原则不变，相关流程将根据《药品注册检验工作程序和技术要求规范》等实施进一步细化。对于注册检验不合格的，将不予批准步骤 2 及相关变更。

（四）在实施过程中对于疫苗特点的考虑

本指导原则对于疫苗上市后变更在传统申报路径基础上提供了 PACMP 申报路径，强调了 PACMP 在疫苗上市后变更的特殊意义，如，PACMP 的应用可加速大流行情况下大规模产品供应等。但疫苗组成及工艺较为复杂，可能导致变更实施中出现偏差、变更风险可预测性较差等问题，建议持有人充分考虑申报策略。

此外，提出了疫苗在实施 PACMP 时的技术关注点，相关考虑如下：

疫苗存在较多一个 PACMP 支持多个产品的情形，包括多个产品共有设备、设施等变更（如，多个产品的滤膜变更）；共有组分变更（如，不同的含佐剂疫苗中相同佐剂组分变更或联合疫苗和对应单苗中共有的单个抗原组分变更等），每个产品应分别提交 PACMP，并进行关联申报。由于涉及的情形较为复杂，对于一个 PACMP 支持多个产品的可比性研究策略及方案应充分评估，在可比性研究方案中需要根据变更对不同产品可能存在的不同影响充分考虑相关研究设计，必要时，需开展产品特异性的研究，详细要求可参照《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》、《已上市疫苗药学变更研究技术指导原则（试行）》等要求。

此外，如在 PACMP 中使用平台技术、矩阵式验证等策略以代表性产品和样品开展可比性研究，需要充分说明相关依据。