**《生物制品上市后药学变更研究技术指导原则》**

**（上网征求意见稿）起草和修订说明**

为配合《中国人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国疫苗管理法》2019年12月的正式实施，作为新版《药品注册管理办法》的配套文件，起草小组起草了本技术指导原则。现将有关起草及修订情况说明如下：

**一、起草背景**

为落实“四个最严”和“放管服”要求，加强生物制品全生命周期的管理，保证生物制品的安全性及可及性，指导生物制品上市许可持有人（以下简称持有人）开展已上市生物制品的变更研究，不断优化和改进工艺，同时不断完善我国生物制品技术指南体系建设，为生物制品审评人员奠定原则性的、可供借鉴的评价标准和基础，制定本技术指导原则。

**二、定位**

本指导原则以国家颁布的相关法律、法规及技术指导原则为基础，立足国内生物制品上市后变更的发展现状，借鉴发达国家的先进管理理念，结合国内外相关法规和技术要求，本着科学性、可操作性、前瞻性和先进性相结合原则起草。

本指导原则仅从技术角度阐述对生物制品药学变更时应进行的相关研究验证工作，适用于指导生物制品上市许可持有人或者生产企业开展生物制品上市后的药学变更研究。本技术指导原则是原则性指导，而并非强制性规定，即并非必须遵守的要求，仅反映现阶段生物制品技术审评对这个技术专题的一般性认识、观点和建议。生物制品变更情况复杂多样且不断发展变化，应具体问题具体分析，在充分进行变更研究和风险评估的基础上实施变更尤其重要。

**三、适用范围**

本指导原则与药品审评中心现实的生物制品技术审评职责相衔接，包括疫苗、血液制品、生物技术产品和按药品管理的体外诊断试剂等，基因和细胞治疗产品也可供参考。

**四、与其它生物制品指导原则的关联性**

本指导原则与已颁布、实施的相关指导原则从原则角度考虑并无明显冲突，且更全面和深入，更具有指导意义，但具体实施方法需参考、遵循相关指导原则。相对于目前正在修订的《疫苗上市后工艺变更技术指导原则》，本指导原则对于工艺变更的分类和技术要求基本一致，但包含的变更范围更广（如含质量标准变更），疫苗工艺方面变更详细分类指导请参见《疫苗上市后工艺变更技术指导原则》。

**五、起草和修订经过**

本指导原则在起草之初，参考了国内外相关指导原则，成稿后先后通过召开两次业界专家咨询会和一次网上公开征求意见，广泛听取业界意见，先后收集了 20多家中外生物制品生产企业的300多条（项）意见，并对意见逐条梳理，提出了初步处理建议和理由。鉴于指导原则修订过程中，药品监管领域的一系列法律法规也在不断修订过程，因此本指导原则也根据上位法规定进行不断修订。此外，在第一次上网征求意见之后，起草小组在实际审评中也结合了反馈意见，进一步检验本指导原则的实际指导意义。

**六、主要修订内容**

起草小组对历次收集的意见进行了汇总，现将主要问题及其修订情况进行说明：

**（一）变更分类**

本指导原则中对各变更事项风险评估分级是在基于科学和风险的基础上，按照2019年10月发布的《药品注册管理办法》（征求意见稿）分为三类，分类的过程中参考了WHO、FDA、EMA等发布的相关指导原则，因此原则上对各项变更事项的风险分级与国际共识保持一致。为了便于国内企业参考，起草小组在原征求意见稿基础上通过设置前提条件对部分变更事项的分类级别进一步细化。鉴于实际变更情形复杂，本指导原则不可能穷尽所有变更事项及分类，建议申请人结合产品特点以及变更对产品安全性、有效性和质量可控性可能产生的影响和风险对变更级别进行合理分类，然后按照程序进行申报、备案或报告。除了按照风险对变更进行三级分类外，申请人还应结合药品生产质量管理规范（GMP）要求区分部分微小变更事项和属于GMP体系内的变更事项。

**（二）强化变更风险识别、控制**

《药品注册管理办法》（征求意见稿）在药品的管理及监管中强调了风险管理。对风险管理的应用和有效的药物质量体系是实施本指导原则的基础。根据咨询意见，本起草小组在此次修订的指导原则中除了在分类和技术要求，在基于风险基础上进行修订以外，特别强调了持有人对生物制品上市后变更研究和管理担负主体责任，增加了持有人风险识别、控制的重要性等内容，以与今后转变更管理模式相衔接。

**（三）沟通交流**

此次修订中，强调沟通交流在生物制品变更中的重要作用。本指导原则的内容不可能涵盖所有变更情况，鼓励持有人通过沟通交流途径，就预期的上市后变更类别、支持变更的研究事项、上市后变更管理方案等现行法规和本指导原则没有涵盖的生物制品上市后变更关键技术、管理问题与药品审评机构进行交流。

**（四）技术资料要求的考量**

《药品注册管理办法》（征求意见稿）对不同级别的变更实行不同类型的变更监管方式，为落实“放管服”要求，配合不同变更类别监管的实施，在控制风险的同时，强化监管效率，本次修订过程中，起草小组着重对资料要求的以下几方面进行了修订：

**1、关于规模的考量**

根据ICH Q5E的要求，上市后工艺变更通常需要商业规模数据的支持。但基于风险的考虑，经达成风险评估共识或已有科学认知明确对产品质量影响不显著的工艺变更，可适当降低规模开展研究。

**2、关于批次数量的考量**

结合反馈意见，起草小组认真调研了国外同类指导原则，在基于科学和风险的基础上，对于部分风险较小的变更事项降低了验证批次数量的要求。实际变更中，申请人还可以结合实际情况参考ICH Q5E等指导原则使用括号法等进行验证，并应充分阐述减少批次的支持性依据。

**3、关于稳定性研究的考量**

变更后的稳定性研究涉及的问题较为复杂，起草小组认为变更后稳定性研究的范围及程度应在全面风险评估的基础上，应具体问题具体分析。此次修订的指导原则中，起草小组在基于风险的基础上，明确当原液变更会对制剂稳定性造成影响时，应开展制剂稳定性研究；对不影响稳定性的变更事项，取消了稳定性研究的技术要求；对稳定性产生影响甚微的变更事项，建议以上市后稳定性研究承诺的方式，由持有人在变更执行后继续稳定性考察。

**4、关于非临床/临床研究的要求**

鉴于生物制品上市后变更的种类繁多、变更影响程度不同，生物制品上市后变更不仅需要进行药学可比性研究，必要时还需要开展非临床/临床可比性研究，以保证变更后产品的安全、有效。起草小组参考了既往审评案例、ICH和WHO等相关指导原则，列举了需要进行非临床/临床可比性研究的变更事项及变更类别，但由于生物制品实际上市后药学变更情况复杂，建议申请人基于药学可比性研究结果，具体问题具体分析，以确定是否开展非临床/临床可比性研究及其研究的程度。

**（五）关于变更管理工具的考量**

为加强生物制品全生命周期管理，接轨国际化变更监管进程，使生物制品上市后变更具有可规划性、可预测性和透明度，也有助于解决变更研究与技术审评要求不匹配，过度申报或漏报等问题,本指导原则引入ICH Q12的上市后变更管理工具（PACMP、ECs），鼓励持有人在具备充分条件的情形下,自愿选择变更管理工具，经约定和批准，可降低变更分类级别，以实现监管操作上的灵活性。

（**六**）**格式修订**

为了配合CTD格式的实施，此次修订过程中，起草小组将相关变更事项按照CTD格式进行了标记，便于申请人未来以CTD格式进行变更管理，后续将有专门的配套文件指导补充资料CTD格式的实施。