

化学药品批准后药学变更管理方案技术 指导原则（试行）

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 10 月

目录

一、概述.....	1
二、PACMP 的申请.....	2
三、PACMP 的资料要求.....	3
(一) 产品概述.....	3
(二) 拟定药学变更的内容和理由	3
(三) 支持性信息.....	3
(四) 拟定变更的研究方案	5
(五) 拟定的变更管理类别	6
(六) 其他信息.....	7
四、已批准 PACMP 的修订	7
五、已批准 PACMP 的实施	7
六、不适合提交 PACMP 的情形	9
七、PACMP 不被批准的情形	10
八、PACMP 的废止.....	10
九、参考文献.....	11

一、概述

为加强化学药品上市后变更的管理，促进产业发展，依据 ICH Q12 制定本指导原则。本指导原则旨在为药品上市许可持有人/原料药登记或生产企业（以下简称持有人/登记企业）通过使用批准后变更管理方案（post approval change management protocols, PACMP）实施化学原料药和制剂上市后药学变更提供参考。

PACMP 是 ICH Q12 提供的一种监管工具，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。经批准的方案是持有人/登记企业与监管部门之间达成的一致意见，方案描述了持有人/登记企业拟在产品生命周期的商业阶段实施的药学变更以及如何准备和验证该变更，包括评估拟定变更的影响、拟定变更管理的类别、应符合的具体条件和可接受标准等。通过该流程可以使用较低的变更管理类别和/或缩短审评周期。

本指导原则适用于化学药品上市后的药学变更，仅很有可能实施且可行性已经过研究的拟降低变更管理类别的方可提交 PACMP。

使用 PACMP 并非上市后变更的强制要求，持有人/登记企业可根据药品质量管理体系建设情况和对产品全生命周期管理的需求选择使用 PACMP。持有人/登记企业应建立完善的质量管理体系，具有良好的质量风险管理能力，对产品及生

产工艺有充分的理解，能够评估和控制拟定变更相关的风险。PACMP 的使用不降低拟定变更的技术要求，不应给产品的安全性、有效性和质量可控性带来任何额外的风险。

二、PACMP 的申请

PACMP 的申请流程通常包括提交方案和实施方案两个步骤。

步骤 1.提交方案

持有人/登记企业应向国家药品监管部门提交方案并获得批准。方案应涵盖拟定变更的内容和理由、支持性信息、拟定变更的研究方案、拟定降低后的变更管理类别，及其他支持性信息等。

步骤 2.实施方案

方案批准后，持有人/登记企业应按照方案的要求开展研究验证工作，如研究验证结果符合方案中的可接受标准，应根据已批准方案中的变更管理类别，将研究结果和数据提交给监管部门，供监管部门审查。如果不符合方案中的可接受标准和/或其他条件，则无法采用此方式实施变更。

PACMP 可以与上市许可申请一并提交，也可以在上市后以补充申请方式提交。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 区域性信息中提交，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 可以用于单个产品的一项或多项变更。实施多项变更时，应说明多项变更的累积影响和互相关联性，以及将其纳入一个方案的合理性。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相同类型的药学变更，每次变更实施前应进行充分的风险评估。一个 PACMP 的变更管理策略可能适用于多个产品，但每个产品的复杂程度和生产工艺不同，为确保对所有产品全生命周期的监管，每个产品应分别提交 PACMP。

三、PACMP 的资料要求

PACMP 的资料包括但不限于以下内容：

（一）产品概述

对于以补充申请方式提交的 PACMP，应对产品进行概述，包括申报品种的批准上市情况、剂型、规格、适应症、用法用量、历次变更情况等以及同品种国内外上市情况、药典收载情况等。

（二）拟定药学变更的内容和理由

详细描述拟定变更的内容和理由，应清晰地突出（例如以表格形式）变更前后的差异，应说明该变更有明确的未来需求，提供实施变更的时间表。

（三）支持性信息

应提供充分的支持性信息，以证明持有人/登记企业基于产品、生产工艺、风险和控制策略对拟定变更有全面的理解。

支持性信息包括以下内容（如适用）：

（1）说明建立了有效的药品质量体系（PQS，如 ICH Q10 所述），以支持使用变更管理工具 PACMP，提供相关的证明性材料（如按照 ICH Q8、Q9、Q10 问答证明有效实施 PQS、GMP 符合性情况、近三年的检查抽检的严重缺陷、主要缺陷及检验不合格情况等）。

（2）对拟定变更进行风险评估。风险评估应识别拟定变更对产品质量的潜在影响，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的风险级别相适应，如拟定同时实施多项变更，或者将在产品生命周期内重复实施某一特定类型的变更，还应说明多项变更的累积影响和互相关联性，以及将其纳入一个方案的合理性。

（3）从相同或相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和先验知识，以降低变更的风险。

（4）产品开发及生产工艺的相关信息，有助于在科学和技术上了解拟定变更及其对产品质量的预期影响。如提供已开展的研发批次或中试规模批次的研究数据，按照批量、生产场地、生产日期、生产工艺以及预期用途进行描述。

（5）评估已批准控制策略的适用性或是否需要拟定变更的相关控制策略进行变更。

（6）其他支持性信息。

（四）拟定变更的研究方案

拟定变更的研究方案包括以下内容（如适用），应不降低变更前管理类别的技术要求：

1.针对拟定变更进行的研究/验证工作

需结合拟变更事项提供支持变更的研究/验证方案，明确研究内容及标准。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。

2.对变更前后与产品质量相关的物料及产品进行对比研究

基于对拟定变更的风险评估确定可能受拟定变更影响的物料及产品以及需要进行研究的物料及产品（例如，起始原料、试剂、中间体、原料药、辅料、制剂、包装材料和容器等）。通常应采用商业化生产规模的样品进行对比研究，需提供预计的批次数量、生产批量、生产场地和将使用的生产工艺。

3.基于风险评估的结果确定进行的检验和研究

持有人/登记企业应进行常规质量控制（例如，质量标准、工艺控制、持续稳定性考察等），但是常规质量控制通常不足以全面表征产品质量，还应结合具体变更内容，进行额外表征的检验和研究（例如，结构确证、杂质谱对比研究、溶出

曲线对比研究、可提取物/可浸出物研究、稳定性对比研究等),以评估拟定变更的潜在影响,确保产品质量不低于变更前。

4.提供详细的分析方法

应提供常规质量控制指标和额外表征指标详细的分析方法,分析方法应能够评估拟定变更的影响,应证明分析方法的可行性。申请人应酌情使用分析方法、取样方法和统计方法对产品质量进行科学有效的评估。如果是同一申请中提交的分析方法,也可以在变更管理方案中予以引用。

5.明确可接受标准

应详细说明常规质量控制指标及额外表征指标的可接受标准,并确认可接受标准的适用性。应包括杂质谱、稳定性研究和任何其它研究(如适用)的可接受标准。可接受标准可能还包括统计学分析,例如趋势数据分析和/或变异性分析,以确保产品质量不降低。

6.持续确认计划

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。

7.其他需要符合的条件

(五)拟定的变更管理类别

持有人/登记企业应明确现有的法规或变更指导原则下的变更管理分类，以及拟定降低后的变更管理类别。

（六）其他信息

（1）建议说明 PACMP 是一次性变更还是产品生命周期中重复实施的同类型变更，对于一个在产品生命周期内重复实施的 PACMP，应确保累积变更不会导致产品质量出现偏移。

（2）在 PACMP 中承诺，拟定变更实际研究结果达到 PACMP 的可接受标准，按照拟定降低后的变更管理类别交给监管部门以供审查。

（3）提供预计实施变更的时间表。

四、已批准 PACMP 的修订

一般来说，修订已批准的 PACMP 需要申报补充申请。如仅为收紧可接受限度、增加检测方法或控制手段，且对产品质量提供相同或更高的保证，可进行备案。

五、已批准 PACMP 的实施

在按照已批准的 PACMP 实施方案前，持有人/登记企业应基于 PQS，对 PACMP 中的风险评估进行回顾，并将其与当前对产品和生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结果仍然有效。如果风险评估的回顾结果表明，与拟定变更相关的风险明显增加，则先前已批准的变更管理类别不再适用。持有人/登记企业应遵循现有的法规或变

更指导原则进行变更管理，或重新提交新的 PACMP。

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/登记企业应按照已批准的 PACMP 中降低后的变更管理类别，将研究数据以备案方式提交给监管部门，供监管部门审查，境内持有人/登记企业应向省级药品监管部门提交研究数据，境外持有人/登记企业应向药审中心提交研究数据。如降低后的变更管理类别为中等变更的，监管部门对研究数据进行审查，如降低后的变更管理类别是微小变更的，监管部门可依据《药品年度报告管理规定》的有关要求执行。

向监管部门提交的资料应包括但不限于以下内容：

1.按照《化学药品变更受理审查指南（试行）》的申报资料审查要点，提供药品注册证书及其附件的复印件和相关证明性材料（如境外上市国家或地区药品管理机构出具的允许变更的证明性文件等），还需提供批准 PACMP 的证明性文件及历次修订情况。

2.声明研究结果已达到 PACMP 中所有可接受标准。

3.声明建立了有效的药品质量体系（PQS）。

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.其他参考《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》需要提供的资料，如批检验报告、批生产记录等。

8.对本次变更进行总结。

六、不适合提交 PACMP 的情形

一般来说，不适合提交 PACMP 的情形包括但不限于以下情形：

1.未明确具体的变更计划，如申请变更生产工艺，但未明确具体的变更内容。

2.对产品质量的影响不能通过前瞻性定义的研究来确定的变更，如难以表征的产品的变更、变更原料药的合成路线、湿法制粒变更为干法制粒等。

3.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药学变更（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）。

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。

5.需要与登记状态为 I 的原辅包关联审评的制剂的变更。

6.药品注册标准的重大变更。

- 7.增加规格等需要核发新的批准文号的变更。
- 8.其他存在较大风险且不具有预测性或前瞻性的变更。

七、PACMP 不被批准的情形

PACMP 不被批准的情形包括但不限于以下情形：

- 1.药品质量体系存在缺陷、变更管理能力不足、质量风险管理能力不足等，不具备实施 ICH Q12 要求的条件。
- 2.拟定变更的风险评估不充分，或变更很可能会对产品质量产生不良影响的。
- 3.未对变更内容进行详细说明，无法确定需进行的检验和研究（包括拟定分析方法）以及可接受标准。
- 4.未详细说明拟进行的检验和研究（包括拟定分析方法）以及可接受标准。
- 5.拟定的检验、研究和可接受标准不合理，不能证明变更不会对产品质量产生不良影响。
- 6.需要进行临床或非临床研究以及人体 PK/PD 研究的。
- 7.其他所提供的信息不足以支持拟定变更是否可能对产品质量产生不良影响。
- 8.其他存在较大风险的情形。

八、PACMP 的废止

单次使用的 PACMP 的有效期为五年，重复使用的 PACMP 首次变更应在五年内完成，两次变更间隔不超过五年。

如相关风险增加导致已批准的 PACMP 不再适用，或者研究验证结果未达到 PACMP 的可接受标准，或者出现影响产品质量的非预期结果，无法采用已批准的 PACMP 实施变更时，以备案方式废止已批准的 PACMP。

九、参考文献

- 1.ICH Q12.《Lifecycle Management》.2019 年 11 月
2. 国家药品监督管理局药品审评中心.《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》.2021 年 2 月
- 3.FDA. 《Comparability Protocols for Postapproval Changes to the Chemistry, Manufacturing, and Controls Information in an NDA, ANDA, or BLA 》.2022 年 10 月
- 4.EMA.《Questions and answers on post approval change management protocols》.2012 年 4 月
- 5.ICH Q8.《Pharmaceutical Development》.2009 年 8 月
- 6.ICH Q9.《Quality Risk Management》.2023 年 1 月
- 7.ICH Q10.《Pharmaceutical Quality System》.2008 年 6 月
- 8.ICH Q11.《Development and Manufacture of Drug Substances》.2012 年 5 月