

生物制品批准后药学变更管理方案 技术指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 7 月

目 录

一、概述	1
二、PACMP 的申请	2
三、PACMP 申请的资料要求	3
(一) 药品概述	3
(二) 拟定变更的内容和理由	4
(三) 支持性信息	4
(四) 拟定变更的研究方案	6
(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、已批准 PACMP 的实施	9
六、不适合提交 PACMP 的情形	10
七、PACMP 不被批准的情形	11
八、PACMP 的废止	11
九、参考文献	12

一、概述

批准后变更管理方案 (Post-Approval Change Management Protocol, 以下简称 PACMP) 是 ICH Q12 提供的一种监管工具, 通过前瞻性评估上市后拟开展的药学变更事项对药品安全性、有效性和质量可控性的影响, 提升变更管理的可预测性和透明度。PACMP 的实施有助于药品上市许可持有人 (以下简称“持有人”) 有计划地开展上市后药学变更管理, 降低因产能扩大、工艺改进等变更导致的药品供给风险。

经批准的 PACMP 是监管机构与持有人之间达成的一致意见, 明确了持有人拟在药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相关变更, 评估拟定变更的影响。在使用 PACMP 时, 持有人可根据我国现有变更管理法律法规及相关指南的基础上, 基于风险和科学的原则, 就拟定变更事项的管理类别与监管机构初步达成一致意见。

本指导原则与 ICH Q12 及其附录内容协调一致, 旨在为持有人通过 PACMP 途径进行生物制品上市后变更时提供参考, 明确技术资料要求。使用 PACMP 并非强制要求, 持有人可根据自身药品质量体系情况和药品生命周期管理的需求选择使用。持有人应加强对拟定变更的前期规划, 提交的 PACMP 应确需实施, 且具有可行性。若结合先验知识和药品整体质量控制策略后, 仍难以拟定变更可比性研究方案, 不建议提交 PACMP。

持有人是上市后变更的责任主体，对变更类别的判定和变更结果的评价负有主体责任。稳健的药物质量体系 (Pharmaceutical Quality System, PQS) 是实施 PACMP 的基础。持有人应建立覆盖药品生命周期有效的质量管理体系 (ICH Q10) 并符合 GMP 的要求，具备良好的质量风险管理能力 (ICH Q9)，对药品及生产工艺有充分的理解 (ICH Q8 和 ICH Q11)，能够评估和控制拟定变更相关的风险。上市后变更的风险取决于变更事项本身的风险和持有人的风险管理能力。对于相同的变更事项，原则上 PACMP 的使用不改变其技术要求。为支持拟定的药学变更，建议持有人参照已经发布的生物制品上市后药学变更相关的技术指南规划变更研究内容。

本指导原则将根据经验积累、行业发展需求及监管政策的变化等适时更新。

二、PACMP 的申请

通常包括方案提交和方案实施两个步骤。

步骤 1，方案提交

持有人针对拟定变更事项提交方案 (含拟定变更类别)，该方案应经过国家药品监管部门批准 (以下简称“步骤 1”)。

PACMP 可以在上市阶段与上市申请一并提交，也可以在上市后以补充申请的形式提交。对于按照通用技术文档 (Common Technical Document, CTD) 格式申报的药品，

PACMP 应在 3.2.R 或根据 ICH M4Q 要求的位置提交。

步骤 2，方案实施

持有人根据批准的方案完成变更研究后，向监管机构提交变更研究结果/数据（以下简称“步骤 2”）。

按照 CTD 格式申报的变更研究资料，应在 M3 相应章节更新，并在 3.2 R 或根据 ICH M4Q 要求的位置整理已经批准的 PACMP。

一个 PACMP 可以用于单个药品的一项或多项变更，对于后者，应说明多项变更的叠加影响和互相关联性，以及将其纳入同一个方案的合理性。一个 PACMP 也可以被设计为重复使用，以便在一个药品生命周期内采用相同的原则进行同类型的药学变更，此类 PACMP 需明确变更的通用原则，每次变更实施前应进行充分的风险评估，并承诺每次变更的实施符合 PACMP 的要求。一个 PACMP 的变更管理策略可能适用于多个药品，但每个药品的复杂程度和生产工艺可能存在差异，建议充分评估风险并拟定相应的研究方案（如适用），为确保对所有药品生命周期的监管，每个药品应分别提交 PACMP，在申请表中注明该 PACMP 所关联的药品。

三、PACMP 申请的资料要求

（一）药品概述

PACMP 中应总结药品的概况，包括药品的分子结构、作用机制、药品质量概况、剂型、规格、适应症、用法用量

等信息。以补充申请方式提交的 PACMP 中，应对首次上市批准后的申报历史及批件遗留问题的完成情况等信息进行总结说明。上市申报时同时提出的 PACMP，可以免于重复提交药品概述信息。对适用于多个药品的 PACMP，若该 PACMP 既往在其他药品中已经被批准，应附既往 PACMP 的批准情况。

（二）拟定变更的内容和理由

详细说明拟定变更事项，建议以表格形式列明变更前后对比信息。拟定变更应有明确的未来需求，并提供可行性分析和合理的变更实施计划。

（三）支持性信息

应提供充分的支持性信息，以证明持有人基于对药品和生产工艺积累的知识及既往变更经验，对拟定变更有全面的理解和控制能力。

支持性信息包括以下内容：

1. 药品质量体系应符合《药品生产监督管理办法》《药品生产质量管理规范》等有关法律法规和技术指南的要求。持有人应建立有效的药品质量体系，具备良好的质量风险管理能力，并提供相关的证明性材料，如按照 ICH Q8、Q9、Q10 问答的要求证明有效实施 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、批签发情况等。

2. 风险评估：持有人应基于从药品开发和/或生产经验中获得的对药品和工艺的理解，合理确定变更风险。通常，变更越复杂，越需对药品/工艺有更深入的理解。风险评估应能识别拟定变更对药品质量的潜在影响，其范围应与拟定变更的风险类别相适应。如同时实施多项拟定变更，或者将在药品生命周期内重复实施某一特定类型的变更，还应说明这些变更对药品质量的潜在叠加影响。

3. 先验知识：提供药品既往开发、商业化规模生产和既往变更中积累的知识等，以及为支持 PACMP 中拟定变更开展的研究数据（如适用），例如具有代表性的缩小规模研究数据。

4. 类似药品知识（如适用）：提供类似药品既往开发、商业化规模生产和既往变更中积累的知识等，并充分评估其适用性。

5. 控制策略评估：评估已批准（或当前商业化工工艺）控制策略的适用性，必要时调整控制策略以适应拟定变更。

6. 多项变更的关联性（如适用）：说明多项变更的叠加影响和互相关联性，以及将其纳入同一个方案的合理性。

7. 其他支持性信息。

（四）拟定变更的研究方案

1. 研究/验证方案

应结合拟定变更事项提供支持变更的研究/验证方案，明确拟开展的研究内容、验证内容和可接受标准。方案应与变更的范围和风险程度相适应。若采用变更前工艺的验证数据，应充分评估既往验证数据的代表性并提供风险评估资料。

若变更对质量控制体系有影响，如变更涉及检测场地转移、分析方法变更等，应对变更后的检测能力进行确认，拟定相关的研究、验证方案及方法学桥接研究的可接受标准，证明变更后将提供同等或更高水平的药品质量保证。

2. 可比性研究方案

参照生物制品上市后药学变更相关的技术指南中相应变更所对应的技术要求，结合拟定变更事项，制定可比性研究方案。

可比性研究内容：纳入相关可比性研究内容，一般包括变更前后工艺对比、质量对比、稳定性对比等。

可比性验收标准：说明可比性标准制定的依据。明确拟用于制定可比性验收标准的变更前批次信息，及所采用的统计学方法（如适用）；原则上应尽可能涵盖变更前具有代表性的历史批次，并说明批次选择原则及代表性理由。应确定用于可比性研究变更后批次的来源和数量。

分析方法：明确可比性研究所用分析方法（包括常规放行、额外表征研究、稳定性研究）的详细信息，并说明其适用性。

3. 持续确认计划

如适用，在 **PQS** 下对变更后工艺开展持续工艺确认，以确保变更对质量可控性无不良影响。如果实施变更后需要监测对药品质量/稳定性的影响，应提供质量风险管理措施总结（若适用，应包括变更后稳定性研究承诺），以支持拟定的 **PACMP**。

4. 其他支持性信息

（五）拟定的变更管理类别

1. 风险评估

持有人应结合变更事项、支持性数据、控制策略评估拟定变更的风险，并分析提交的变更管理方案是否能够有效控制风险。

2. 变更类别确定

持有人需明确拟定变更在现有的法规和变更指导原则下的变更管理分类，以及通过 **PACMP** 拟定的变更管理类别。若持有人经评估后，申请变更类别降低，通常建议仅降低一个类别，即重大变更降低为中等变更、中等变更降低为微小变更。监管机构将结合拟定变更事项的风险、拟定变更研究/验证方案和可比性研究方案、持有人风险管理能力等，判断

是否同意持有人拟定的变更类别。对于风险较高、需要在变更实施前完成注册核查、更新注册标准编号等变更事项，变更类别不降级。

（六）其他信息

1. 明确 PACMP 是一次性变更还是药品生命周期中重复实施的同类型变更。对于重复实施的 PACMP，需确保重复变更不会导致药品质量漂移。

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，按照批准的变更类别提交监管部门。

3. 提供实施拟定变更的时间表。

4. 如适用，提供注册检验计划，包括样品来源和批次数量、检验项目、是否前置检验等。

四、已批准 PACMP 的修订

通常，已批准的 PACMP 的实质性修订需申报补充申请。以下情况可以备案：

（一）如仅为文字性描述的修订。

（二）非安全性原因收紧可接受标准限度且对药品质量提供相同或更高的保证。

（三）非安全性原因增加检测方法或控制手段，且对药品质量提供相同或更高的保证。

（四）将分析方法变更为监管部门已经批准的分析方法，且不影响可比性研究可接受标准限度。

五、已批准 PACMP 的实施

在按照已批准 PACMP 实施变更前，持有人应基于 PQS 对 PACMP 中的风险评估进行回顾，并将其与当前对药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。

当已批准的 PACMP 中拟定的研究、验证均已完成，持有人自评估认为研究结果达到标准，应按照已批准的 PACMP 中的变更管理类别，将研究数据按相关要求提交给监管机构。

提交的资料应完整、规范、可追溯，包括但不限于以下内容：

（一）提交的证明性文件应符合《已上市生物制品变更事项及申报资料要求》相关要求，并提供该 PACMP 的批准证明性文件、PACMP 的历次修改情况、不同药品实施相同 PACMP 的关联情况。

（二）声明建立了有效的药品质量体系，提供相关的材料，以支持变更实施的合规性。

（三）声明研究结果已达到 PACMP 中所有可接受标准。

（四）提供拟定变更方案的详细实施信息，包括变更研究、必要的验证数据以及可比性研究结果，并分析是否达到已批准的 PACMP 中预设的标准。对已获批方案实施过程中与工艺或变更相关的偏差进行总结，并分析是否影响变更实

施。

（五）更新 PACMP 中的风险评估，或声明风险评估没有变化。

（六）如适用，应提供注册检验合格报告、批生产记录等文件。

（七）如适用，应提供变更实施后的持续确认计划。

（八）变更总结。

六、不适合提交 PACMP 的情形

原则上，涉及高风险、风险不确定或可能影响药品质量等情形，不适合通过 PACMP 实施变更。包括但不限于以下情形：

（一）变更风险较大或不确定，仅通过药学研究可能不足以全面判断对安全性、有效性的影响，根据 ICH Q5E 原则需实施非临床/临床可比性桥接研究的变更。

（二）需要核发临床试验通知书/新批准文号的药学变更，例如以新药品申报临床试验、增加新规格补充申请、按照上市申请申报的境外转境内等情形。

（三）未明确变更的具体内容、范围或实施路径，或变更不具有可行性的药学变更。

（四）需要修改说明书中安全性或有效性信息的药学变更。

（五）需要与登记状态为“I”的辅料、包材关联审评的

变更，或需要启动药械联审的变更。

（六）其他不具有预测性或前瞻性的高风险变更。

七、PACMP 不被批准的情形

步骤 1 技术审评时，若发现 PACMP 方案存在影响药品安全性、有效性、质量可控性的缺陷，将不予批准该 PACMP，包括但不限于以下情形：

（一）药品质量体系有严重缺陷、变更管理能力不足、风险管理能力不足等不具备实施 ICH Q12 条件的变更。

（二）提供的数据或资料不完整、无法对主要变更内容进行详细说明、无充分支持性数据支持拟定变更的可行性、无法确定需进行的检验和研究（包括拟定分析方法）以及可接受标准等，导致风险无法被充分评估的变更。

（三）拟定的检验方案、研究方案和可接受标准不合理，无法有效判断变更对药品质量影响的变更。

（四）需要进行变更前后非临床和/或临床可比性桥接研究的变更。

（五）风险评估不充分，或已有数据提示变更很可能会对药品质量产生不良影响的变更。

（六）其他风险较大，不适合批准 PACMP 的变更。

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。

步骤 1 完成后，步骤 2 阶段无法按照已批准的 PACMP 实施的，应通过备案程序废止已批准的 PACMP，变更研究方案和降级申报变更类别的批准信息视为无效。应废止 PACMP 的情形包括但不限于以下情形：

（一）持有人内部风险增加（如 PQS 严重缺陷、GMP 严重缺陷等），不足以支持使用 PACMP 进行变更风险管理。

（二）未按照已批准的 PACMP 方案实施变更研究、验证。

（三）变更结果未达到 PACMP 中拟定的要求，包括注册检验不合格、注册核查不合格，或者出现影响药品质量的非预期结果。

（四）变更导致相关风险发生非预期升高，原 PACMP 的风险控制措施无法有效覆盖。

（五）存在较大风险的其他情形。

九、参考文献

[1]ICH Q12. Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management Guidance [EB/OL]. Nov 2019. <https://www.ich.org/page/qualityguidelines>.

[2]国家药品监督管理局. 《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》[EB/OL]. 2021 年 6 月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7ef3a0d630aea8a49186f49f31a>

6fd3c.

[3]国家药品监督管理局. 《已上市疫苗药学变更研究技术指导原则（试行）》[EB/OL]. 2024 年 6 月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e56700d8d2aaf1394610b2c47d8c6a5c>.

[4]国家药品监督管理局. 《已上市血液制品生产场地变更研究技术指导原则(试行)》[EB/OL]. 2025 年 5 月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e13aa3a6b482a06e6980763617375a08>.

[5]FDA. Comparability Protocols for Postapproval Changes to the Chemistry, Manufacturing, and Controls Information in an NDA, ANDA, or BLA Guidance [EB/OL]. Oct 2022. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/comparability-protocols-postapproval-changes-chemistry-manufacturing-and-controls-information-nda>.

[6]EMA. Questions and answers on post approval change management protocols [EB/OL]. Apr 2012. <https://www.ema.europa.eu/en/questions-answers-post-approval-change-management-protocols-scientific-guideline>.

[7]ICH Q8 (R2) . Pharmaceutical Development [EB/OL]. Aug 2009. <https://www.ich.org/page/qualityguidelines>.

[8]ICH Q9. Quality Risk Management [EB/OL]. Jan 2005. <http>

s://www.ich.org/page/qualityguidelines.

[9]ICH Q10. Pharmaceutical Quality System [EB/OL]. Jun 200

8. <https://www.ich.org/page/qualityguidelines>.