



国际人用药品注册技术协调会

ICH 协调指导原则

药品生命周期管理的技术和监管考虑

Q12 附件

终版

于 2019 年 11 月 20 日采纳

根据 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并已提交给监管当局征询意见。在 ICH 进程的第四阶段，最终草案推荐给 ICH 地区的监管机构采纳。

Q12 附件 文件历史

编码	历史	日期
Q12	由 ICH 大会监管成员在 <i>第四阶段</i> 予以采纳（文件日期：2019 年 11 月 19 日）	2019 年 11 月 20 日
Q12	由 ICH 大会在 <i>第二阶段</i> 签署并发表用于公开征求意见	2017 年 11 月 16 日

法律声明： 本文受版权保护，除了 ICH 标志外，在始终承认 ICH 版权的前提下，基于公共许可可以使用、复制、在其他作品中引用、改编、修改、翻译或传播。如对本文件进行改编、修改或翻译，必须采取合理措施来清晰地标明、界定或以其他方式标记对原始文件所做的变更。应避免引起这是由于 ICH 认可或发起的对原始文件的改编、修改或翻译等任何误导。

本文件根据现有内容提供，不作任何保证。ICH 或原始文件的作者在任何情况下均不对使用本文件产生的任何索赔、损失或其他责任负责。

上述许可不适用于第三方提供的内容。因此，对于版权属于第三方的文件，必须获得版权所有人的复制许可。

ICH 协调指导原则

药品生命周期管理的技术和监管考虑

Q12 附件

ICH 共识指导原则

目录

附件 I: 例证	4
附件 IA: 生产工艺中既定条件的确认 - 化学药品	6
附件 IB: 生产工艺中既定条件的确认 - 生物制品	11
附件 IC: 确认分析方法的既定条件	18
附件 ID: PACMP 示例 1	21
附件 IE: PACMP 示例 2	23
附件 IF: 产品生命周期管理文件 - 说明性示例	24
附件 II: 组织实施分析程序变更的方法	28

附件 I：例证

附件 IA 至 IF 中的示例为出于说明目的而提供的模拟示例。此类示例仅表明如何运用第 3、4 和 5 节中所述的工具，而不应用作申报文件的模板或唯一根据。此外，由于地区法规、产品性质以及 MAH 对产品、工艺和分析方法的理解，第 2 节中所述的报告类别可能存在区域差异。

示例中所用的术语

ICH 术语	区域术语
事先批准 (PA)	PAS、Type II、PCA 等
中等级通知 (NM)	CBE 30、Type IB、MCN 等
低等级通知 (NL)	CBE 0、AR、Type IA、MCN 等
不报告 (NR)	

附件 IA 和 IB：生产工艺中既定条件的确认

附件 1A 和 1B 中的示例说明了如何运用 ICH Q12 指导原则第 3 章，3.2.3.1 节中所述的开发方法。示例描述了不同的开发方法以及所对应的控制策略，以说明其是如何影响 EC 和报告类别的确认。在上市许可申请 (MAA) 中可以组合运用上述方法。

此类示例表明，从逐步扩大的开发方法中积累的知识 and 理解可降低不确定性并改善风险管理。因此，ECs 越来越少，报告类别也更加灵活。

例如：

- 知识的积累可降低不确定性，这证明了在基于基础研究的参数的方法中，最初认为的关键材料属性或工艺参数实际上并不重要，即不会对产品质量产生影响，也不是 EC。
- 风险管理活动会导致不同的报告类别，例如 CPP 变更可能从事先批准降为通知级别。在使用基于性能的方法时，某些工艺参数因为能通过在线监测以确保产品质量，其可能不能归为既定条件。在这种情况下，经典的工艺参数的操作条件应作为支持性信息。在生产过程中，为达到期望的效果，工艺参数可能会被调整。在药品的整个生命周期中，应对在线 PAT（过程分析技术）测试，例如 NIR，进行合适的风险管理活动。用于质量控制的在线 PAT 测试被认为是 ECs。

因为一个单元操作的输出是后续操作的输入，当考虑 ECs 时，必须对制造过程和总体控

制策略有一个整体的了解。

附件 IA：生产工艺中既定条件的确认 - 化学药品

粉末混合单元操作

	参数	可接受范围和报告类别 (白色单元格为 ECs, 灰色单元格为非 ECs。)		
		基于基础研究的参数的方法	基于强化研究的参数的方法	基于性能的方法
物料输入	API PSD	20-50 μm 收紧 (NL) 放宽 (PA)	5-200 μm 收紧 (NL) 放宽 (NM)	5-200 μm 收紧 (NL) 放宽 (NM)
	API 水分	<1.0% (NM)	(NR)	(NR)
	辅料 1-3 质量标准	药典标准	药典标准	药典标准
设备和参数	工作原理	扩散混合 (PA)	扩散混合 (PA)	扩散混合 (PA)
	设备型号	V 型混合机 (NM)	V 型混合机 (NL)	(NR)
	批量	200 kg 增加>10x (NM)	200 kg 增加>10x (NL)	200-600 kg 增加>10x (NL)
	混合速度	20 rpm CPP (NM)	设计空间包括 混合速度: 10-20 rpm 混合时间: 15-25 分钟	15 rpm CPP (NR)
	混合时间	20 分钟 CPP (NM)		20 分钟 CPP (NR)

输出性能测定	均匀性方法原理	HPLC (NM)	未测	NIR 在线检测器 (PA)
	均匀性可接受标准	<5% RSD IPC (NM)	未测	<5% RSD IPC (NM)

意见/依据

对于此示例,对所选参数进行了讨论并提供了依据,以说明 3.2.3.1 章节中的概念。“EC”是指对“ECs”的确认;“报告”是指对适当报告类别的评估。

辅料质量标准为 ECs, 并按照药典要求管理。在所有情况下, 工作原理均为 EC。

基于基础研究的参数的方法

- API PSD
 - EC: 在开发期间, 不能排除 API 粒径分布 (PSD) 对混合均匀性和溶出度的影响。PSD 的研究范围为 20-50 μm ; 该范围为 EC。
 - 报告: 尚不清楚超出此范围的变化对混合均匀性和溶出度的影响, 并且对产品质量造成的风险可能很高。因此, 在适当研究和数据的支持下, 将来任何超出范围的变更均将报告为 PA。根据商业阶段获得的知识, 认为收紧 EC 范围的变更风险低 (如在更窄的范围内观察到更佳的工艺控制), 并且报告为 NL。

- API 水分
 - EC: 在开发期间, 无法合理地排除 API 水分含量对混合流动性 (影响含量均匀度) 的影响, 且尚未实施进一步的研究。基于有限的开发和生产数据确定了设定值。因此, 认为 API 水分含量为 EC。
 - 报告: 由于下游处理过程包括可降低含量均匀度失败风险的压片动力辅助进料器, 因此将此 EC 中的变更视为中等风险。该变更报告为 NM。

- 混合设备:
 - EC: 开发中仅考虑一种类型的混合设备 (V 型混合机)。由于认知有限, 认为混合机类型为 ECs。
 - 报告: 将此 EC 中的变更视为中等风险, 因此报告为 NM。

- 混合速度和时间:
 - EC: 除所描述的设定值外, 尚未对混合速度和时间进行详细的研究。而设定值仅基于有限的开发和生产数据。因此, 将设定值及均匀性质量标准视为 ECs。
 - 报告: 在评估变更此类参数设定值的风险时, 已证明检测机制足以捕获均匀性中存在的干扰。因此, 将此类工艺参数和质量标准中的变更报告为 NM。

基于强化研究的参数的方法

- **API PSD:**
 - **EC:** 已知 API 的 PSD 对混合均匀性和溶出度具有影响。DoE 研究了 5-200 μm 以内的 PSD。确认 API PSD 对溶出度无影响。在拟定的控制范围，5-200 μm 的 PSD 可以保持足够的均匀性。与最低限度法相比，更宽的 PSD 范围为 EC。
 - **报告:** 对于变更 EC 的影响，更广泛研究范围的知识积累降低了其不确定性，并增强了对均匀性相关风险的了解。将范围扩大至所研究范围以外的变更视为中等风险，并报告为 NM。根据商业阶段获得的认知，认为缩小 EC 范围的变更（如在更窄的范围内观察到更佳的工艺控制）风险低，并且报告为 NL。
- **API 水分:**
 - **EC:** 已对 API 水分进行了详细研究，并证明在所研究的范围内对流动性和含量均匀度无影响。API 水分含量不是 EC。
- **混合设备:**
 - **EC:** 研究了相同工作原理的不同设备类型对混合质量的影响，未观察到显著影响。基于对此认知的积累，EC 专注于混合原理而非特定类型的设备。
 - **报告:** 对于不同混合设备的影响，此类知识积累降低了关于变更混合机类型对混合均匀性影响的不确定性。将此变更视为低风险，并报告为 NL。
- **混合速度和时间:**
 - **EC:** 随着混合参数变化对均匀性影响认知的深入，使得混合速度和混合时间的限度范围（例如，包括这两个参数的设计空间）可确保产品的质量且与固定的设定值相比能够提供更大的操作灵活性。将两个参数所研究的范围视为 ECs。由于开发期间，通过均匀性评估和分层采样获得了有关混合分层风险知识的积累，因此在基于基础研究的参数的方法中确定的作为既定条件的混合均匀性测试在本方法中不作为既定条件。
 - **报告:** 对于混合速度和时间，将超出其确定设计空间范围的变更视为中等风险，并报告为 NM。

基于性能的方法

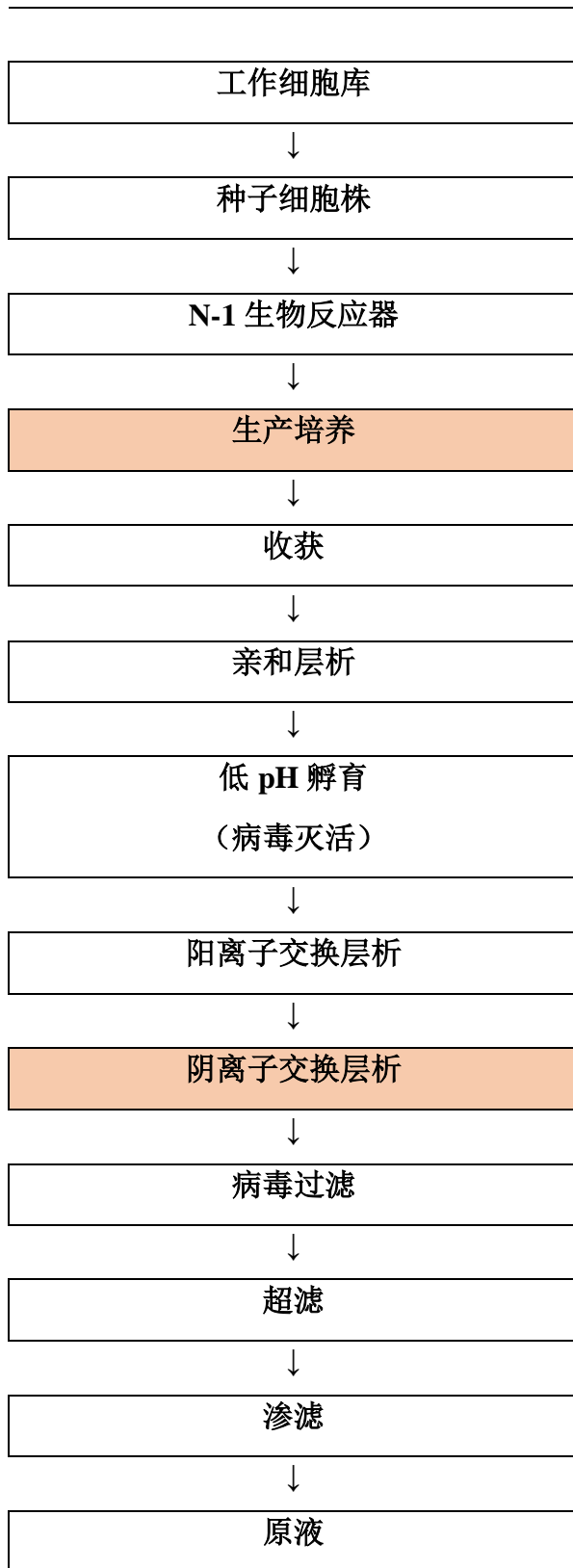
可认为基于性能的方法是基于强化研究的参数的方法开发的。基于强化研究的参数的方法中所描述的材料属性、设备、工艺参数和产品质量之间的关系也同样适用于基于性能的方法。然而，由于基于性能的控制策略，某些 ECs 与基于强化研究的参数的方法界定的

ECs 有所不同。

控制策略中使用基于性能方法（在线 NIR 检测器）允许实时对混合均匀性进行确认。使用配有混合操作参数反馈的 NIR 检测器，可将依靠混合速度和时间来确保混合均匀性的需求降至最低。因此，此类 CPP 不是 ECs，而 NIR 分析方法和混合均匀性的质量标准为 ECs。对混合和输出测量的理解积累能支持更宽的生产批量范围。模块 3.2 中描述的混合速度和时间方面的代表性操作条件为支持性信息，应对其进行监控以确保性能。

附件 IB：生产工艺中既定条件的确认 - 生物制品

工艺流程图



下面以单克隆抗体为例，说明如何依据相关风险和开发方法对 ECs 及报告类别进行界定。

该示例主要集中在 2 个步骤：生产培养及阴离子交换层析。

生产培养 (XXX L)

单元操作	输入/输出	可接受范围和报告类别 (白色单元格为 ECs, 灰色单元格为非 ECs。)		
		基于基础研究的 参数的方法	基于强化研究的 参数的方法	基于性能的方法
输入	接种细胞密度	4.0-6.0 ×10 ⁵ 细胞 /mL PP (NM)	2.0-8.0 ×10 ⁵ 细胞 /mL PP (NR)	受控于 MSPC PP (NR)
	温度	37.0 - 38.0 °C CPP (PA)	36.0 - 39.0 °C CPP (NM)	受控于 MSPC CPP (NR)
	输入 Y	### CPP (PA)	### CPP (PA)	受控于 MSPC CPP (NR)
输出	收获细胞活性	≥ 70% IPC (NM)	≥ 50% (监控) (NR)	≥ 50% IPC 在线自动计数 (NM)
	浓度	≥ 4.0 g/L IPC (NM)	≥ 4.0 g/L 通过工艺模型预 测 (NR)	≥ 4.0 g/L IPC 在线 HPLC (NM)
	G0-F 寡糖 (CQA)	纳入放行标准	纳入放行标准	2.0-5.0% IPC 在线 UPLC UV/MS (质量标准中未包含 CQA) (PA)
	生物负荷	## CFU/mL IPC (PA)	## CFU/mL IPC (PA)	## CFU/mL IPC (PA)

基于基础研究的参数的方法

- **EC:**
 - 采用了基础的工艺开发方式，对工艺参数的认知有限。由于缺乏支持性理由，将大多数参数视为 ECs，且参数的范围很窄。
 - 将生物负荷检测视为 EC，因为一旦受到污染，生产培养步骤就会出现已知的微生物生长的风险。
- **报告:**
 - 考虑到此步骤中细胞活性和浓度均得到控制，因此将接种细胞密度的变更视为中等风险。将该变更报告为 NM。
 - 考虑到尚未研究温度和输入 Y 的影响，并且文献表明此类参数对 CQA 具有潜在影响，因此将此类参数的变更视为高风险。将此类变更报告为 PA。
 - 考虑到该阶段微生物污染的严重性，将生物负荷检测或检测结果的变更视为高风险。将该变更报告为 PA。

基于强化研究的参数的方法:

- **EC:**

已经确定了 CQA，对选定的 CQA 的 DoE 研究表明:

 - 温度和输入 Y 会对 CQA G0-F 产生不同程度的影响(输入 Y 产生高程度影响，温度产生中等程度影响); 此类条件视为 ECs。
 - 接种细胞密度不会影响 CQA，不被视为 EC。
 - 连锁研究表明，收获细胞活性降低至 50%时，对 CQA 无影响。工艺表征研究表明，当 CPP（温度和输入 Y）保持在拟定范围内时，收获细胞活性保持在 70%以上。收获细胞活性不视为 EC。
 - 通过工艺模型预测浓度。根据此类知识，收获时的细胞活性和产物浓度不视为 ECs。
 - 将生物负荷检测视为 EC，因为一旦受到污染，产物培养步骤就会出现已知的微生物生长的风险。
- **报告:**

已开展风险管理活动，且结论为:

 - 将输入 Y 的变更视为高风险，因为已表明输入 Y 对 G0-F 具有高度影响。该变更报告为 PA。

- 将温度的变更视为中等风险，因为其对 G0-F 具有低至中度影响。该变更报告为 NM。
- 考虑到该阶段微生物污染的严重性，将生物负荷检测或限度的变更视为高风险。该变更报告为 PA。

基于性能的方法:

- **EC:**

- 通过在线检测实时控制输出。将在线检测视为 ECs。
- 由定义工艺特征的多变量统计工艺控制 (MSPC) 监控的相关输入，不被视作 EC。
- 基于对输出在线检测所确定的模型，对输入进行实时调整。由于步骤（浓度和 G0-F 水平）的输出通过在线测试得到保证，因此输入不视为 EC。
- 将生物负载测试视为 EC，因为一旦受到污染，产物培养步骤就会出现已知的微生物生长的风险。

- **报告:**

- 由于未对 CQA 产生直接影响，因此将活性和浓度检测的变更评估为中等风险。此类变更报告为 NM。
- 由于未在原液质量标准中对 G0-F 进行测试，因此将 G0-F 检测或范围的变更评估为高风险。该变更报告为 PA。
- 考虑到该阶段微生物污染的严重性，将生物负荷检测或检测结果的变更视为高风险。该变更报告为 PA。

阴离子交换层析

单元操作	输入/输出	可接受范围和报告类别 (白色单元格为 ECs, 灰色单元格为非 ECs。)		
		基于基础研究的参数的方法	基于强化研究的参数的方法	基于性能的方法
输入	进料电导率	6.0 - 8.0 mS/cm CPP (PA)	6.0 - 8.0 mS/cm CPP (PA)	6.0 - 8.0 mS/cm CPP (NR)
	进料 pH	4.8-5.2 CPP (PA)	4.5-5.5 CPP (PA>5.5)	4.0-6.0 CPP (NR)
			(NM<4.5)	
	树脂寿命	≤ 20 循环, ≤ 3 年 CPP (PA)	≤ 100 循环, ≤ 3 年 PP (NL)	≤ 100 循环, ≤ 3 年 PP (NR)
输入 Z	CPP (PA)	CPP (NM)	CPP (NR)	
输出	生物负荷	≤ 10 CFU/10 mL IPC (NL)	≤ 10 CFU/10 mL (监控) (NR)	≤ 10 CFU/10 mL (监控) (NR)
	内毒素	≤ 5 EU/mL IPC (NL)	≤ 5 EU/mL (监控) (NR)	≤ 5 EU/mL (监控) (NR)
	HCP (CQA)	DS 质量标准检测	通过工艺模型预测	≤ 100 ppm IPC 在线 UPLC UV/MS (PA)
	CQA X	DS 质量标准检测	通过工艺模型预测	在线 IPC (PA)

基于基础研究的参数的方法

- **EC:**
 - 工艺开发为最小值（采用了基础的工艺开发方式，对工艺参数的认知有限）。尚未研究输入对 CQA 的影响。由于缺乏相关知识，所有输入都可能对 CQA 产生影响，因此将其视作 ECs。
 - 由于输出（即生物负荷和内毒素）对产品质量有潜在影响，因此将其视为 ECs。
 - HCP 和 CQA X 是 DS 质量标准的一部分，在此阶段未进行检测。在此步骤中，未将 HCP 和 CQA X 视为 ECs。
- **报告:**
 - 由于在输入（进料电导率和 pH 值、树脂寿命和输入 Z）对 CQA 的影响方面缺乏了解，因此将此类输入的变更视为高风险。此类变更报告为 PA。
 - 由于将在后续步骤中进一步对生物负荷和内毒素限值进行测试，因此将生物负荷和内毒素限度的变更视为低风险。此类变更报告为 NL。

基于强化研究的参数的方法:

- **EC:**
 - 缩小规模的模型研究表明, 进料电导率、pH 值和输入 Z 可以对 CQA(HCP 和 CQA X) 产生影响, 因此将其视为 CPP。
 - 已对树脂寿命进行了多达 100 次循环和长达 3 年的研究, 未显示其对 CQA 产生了影响。但当范围进一步扩大时, 不能排除树脂寿命对 CQA 的影响。将树脂寿命视为 EC。
 - 由于多变量研究已证明, 当进料电导率、pH 值和输入 Z 保持在研究范围内时, HCP 和 CQA X 仍在可接受标准范围内, 因此未将 HCP 和 CQA X 视为 ECs。
 - 考虑到后续几个工艺步骤中进行属性测试, 因此不将生物负荷和内毒素视为 ECs, 但会对其进行监控。
- **报告:**

已开展风险管理活动, 且结论为:

 - 考虑到正在进行的验证方案包括了 100 次循环/3 年以上的时间点, 因此

将延长树脂寿命视为低风险。该变更报告为 NL。

- 由于进料电导率会对 HCP 和 CQA X 产生影响，因此将其变更视为高风险。该变更报告为 PA。
- 如果进料 pH 增加至 5.5 以上，则将其变更视为高风险，并报告为 PA。
如果低于 4.5，则将此变更视为中等风险，并报告为 NM。
- 输入 Z 的变更对 HCP 和 CQA X 具有中等影响，该变更报告为 NM。

基于性能的方法：

- **EC：**

通过在线检测实时控制输出（即 HCP 和 CQA X）。基于对输出在线检测所确定的模型，对输入进行实时调整。将在线检测视为 ECs。

- **报告：**

控制策略依赖在线检测来确保 HCP 和 CQA X 保持在可接受范围内。将此类在线检测或范围的变更评估为高风险，并报告为 PA。

附件 IC：确认分析方法的既定条件

以下示例说明了如何确定分析方法、可接受标准和测试设备的 ECs，以及建议的报告类别。根据 ICH Q2 对研发工作的最低要求，本示例考量了生物制品原液（非糖基化重组蛋白，称为 *Illustropin*）的分析方法（毛细管电泳）。为了更好地说明该示例，变更分类、条件和数据要求与 WHO 的治疗用生物制品许可后变更的指南要求一致。一个产品的实际报告类别和数据要求可能会因地区不同有所不同。

下表中总结的信息可供参考：

- 将给定变更归类为中等或微小变更需满足的条件（如果未满足给定变更的条件，则应评估该变更，并在适当时采用下一个较高的报告类别 - 例如，如果未满足微小质量变更所建议的任何条件，则将变更视作中等质量变更）；
- 应提供足够的科学数据和理由，以支持给定变更。

	所列出的信息均为 ECs	报告（以参考 WHO 为例）
方法	纯度测量：通过毛细管电泳（非还原）和经校正的相对面积%测定活性物质的电荷变体。	NM 条件：无 支持性数据：1- 5
供试品溶液	Illustropin 参考对照品： 供试品溶液浓度和对照品：1 mg/ml Illustropin 水溶液	NL 条件 1-4 支持性数据：1、4、5
设备	合适的毛细管电泳系统 合适的分光光度检测器 毛细管： 材料：未涂层熔融石英，毛细管直径 $\varnothing = 50 \mu\text{m}$ 。 尺寸：有效长度 = 至少 70 cm	
条件	化学品（药典质量） 分离缓冲液（CZE）：将 13.2 g/l 磷酸铵溶液用磷酸调节至 pH 6.0，滤过 冲洗剂：1 M 氢氧化钠、水、0.1 M 氢氧化钠 仪器参数 检测：200 nm（UV） 电场强度：217 V/cm 温度：30 °C 样品分析 进样供试品溶液(a)和对照品溶液； 进样至少 3s，然后进样 CZE 缓冲液 1s。 分离：将毛细管的两端置于分离缓冲液中 在分析期间，样品于 4 °C 储存。	NL 条件 1-4 支持性数据：1、4、5

	系统处理 <u>预处理:</u> 至少 20 min, 1 M 氢氧化钠 至少 10 min, 水 至少 20 min, 分离缓冲液 <u>批间冲洗:</u> 0.1 M 氢氧化钠, 至少 2 min 分离缓冲液, 至少 6 min	
系统适用性	系统适用性 专属性: 测得的电泳图谱与 Illustropin 对照参考电泳图谱相似; 可清晰看见主峰洗脱之前的 2 个峰 (I1、I2) 及主峰洗脱之后的至少 2 个峰 (I3、I4)。	NL 条件 1-4 支持性数据: 1、4、5
可接受标准	脱酰胺化形式: ≤5.0%; 任何其他杂质: 每种杂质的最大值为 2.0%; 总杂最大值≤10.0%。	放宽: NM 条件: 无支持性数据: 1、5、6 加严: NL 条件: 2、7 支持性数据: 1
场地转移		NM 条件: 无 支持性数据: 7 & 8 NL 条件 4-6 支持性数据: 7 & 8

必须满足的条件: 以在相应报告类别中实施变更

1. 对于放行/稳定性方面所用的批准测定方法, 不发生超出批准限度的限度/可接受标准的变更。
2. 分析方法相同, 且基于相同的分析技术或原理 (例如, 色谱柱长度或温度有变更, 但非不同类型的色谱柱或方法), 且未检测到新的杂质。
3. 经修改的分析方法可维持或改善方法的性能参数。
4. 此变更对效价测试无影响。
5. 未对测试方法进行变更。
6. 在当前上市许可中批准进行其他检测的设施间进行方法转移。
7. 该变更不是由生产过程中发生的非预期事件引起 (例如新的不明杂质、总杂质限度的变更)。

支持性数据 (提交的文件)

1. 更新的原料药质量标准。
2. 如果使用新的分析方法, 则提供分析方法的副本或总结。

3. 如果使用新的分析方法，则提供验证/确认结果。
4. 对比性检测结果表明已获批分析方法和拟定的分析方法等效。
5. 拟定原料药质量标准的依据。（例如测试、可接受标准或分析方法）
6. 保持质量一致性的文件证据。
7. 非药典方法技术转移确认或药典方法验证的信息。
8. 新公司/设施符合 **GMP** 的证据。

附件 1D 和 1E: PACMP 示例

对于给定类型的变更,下面提供的示例旨在说明可能的 PACMP 的范围。其并不作为具有约束力的模板,其它方式也可能是可接受的。下面的第一个示例概述了单个产品的单个变更(单个产地变更)方案。第二个示例概述了可以为多个产品实施的多个变更(多个产地变更)方案。这些例子并不意味着产地变更是适合纳入 PACMP 的唯一变更类型。正如 ICH Q12 指导原则第 4 章所述,为了满足对产品和工艺持续改进的期望,许多其它与质量有关的变更均可能适合纳入 PACMP。

附件 1D: PACMP 示例 1

小分子原料药新增产地

阶段 1 递交的提纲

1. 介绍和范围

该 PACMP 旨在允许为一个小分子固体口服制剂增加一个可选的原料药生产、检验和放行产地。

基于下文所述的风险管理措施,将拟定于在阶段 2 中实施的变更的申报类别报告为低于现有法规或指南规定的递交类型,或依据区域性要求符合加速审评时限的递交类型。

2. 质量风险管理(QRM)措施

针对拟定变更产地进行的 QRM 包括:

- 明确和评估与拟定变更相关的潜在风险以及为减轻每项风险而拟定的措施;
- 考量工艺的已知因素,如稳健性、现有控制措施以及对产品质量的潜在影响;和
- 整合先前从开发和商业制造经验中获得的知识。

3. 可接受标准

基于风险评估,应满足以下可接受标准:

- 在可比性批分析中,新增产地生产的连续三批原料药应符合已批准的标准,以证明与当前批准的产地生产的批次质量等同。

在实施之前要满足的其他条件:

- 新增产地生产的适当数量批次的商业规模原料药和使用该新增原料药产地生产的制剂的稳定性研究将立即启动。启用新址后,应根据地区要求向监管机构报告稳定性数据。

- 对于小分子原料药的生产，新增产地应具有可接受的合规性状态；根据不同地区的情况，可能需要通过出具有效的 GMP 证书或其他适当的文件（例如质量授权人声明）证明其最近一次的 GMP 检查结果为可接受的。
- 新增产地将使用类似生产设备或具有相同类型结构材料的设备。
- 技术转移和工艺确认尚待完成。
- 未变更合成路线、控制策略、杂质谱或物理化学性质。
- 未变更起始物料或中间体的任何质量标准或分析方法。
- 未变更新产地原料药的放行和稳定性检测的质量标准和分析方法。
- 任何其他区域性要求。

阶段 1 和阶段 2 递交的概要

PACMP 组成	PACMP 阶段 1 内容 (方案注册/批准)	PACMP 阶段 2 内容 (变更实施)
总体策略 (拟定变更的范围和限制)	定义范围和限制	证明范围的要求得到满足
QRM	QRM 措施的描述和风险评估的总结	确认以前进行的风险评估无变更；或者如果有新的信息影响风险评估，则提供更新的风险评估
可接受标准	拟进行的检测和研究；描述需满足的任何其他标准，包括报告持续稳定性检测结果的计划	证明符合可接受标准的数据。确认符合其他标准。更新了 S.2.1 原料药生产和 S.4.4 原料药批分析的 CTD 章节。

附件 IE: PACMP 示例 2

生物技术产品原液的生产场地转移

建议的阶段 1 递交的提纲

1. 介绍和范围

该扩展的 PACMP 旨在支持生物技术产品原液生产场地转移的灵活性，即，将一个或多个产品从原场地转移到一个或多个新场地，包括 CMO（该生产场地经检查后获得许可），进而减少相似内容的注册申报数量，并促进一致性。扩展的 PACMP 有效利用了质量风险管理和 ICH Q9 的理念。该方案的范围包括了原场地和新场地间与规模和设备差异相关的典型工艺变更（如生产用原材料来源的变更），而随机的重大工艺变更（如为提高产率/产量的变更）不在此方案范围内。

2. 质量风险管理（QRM）

QRM 在每一个独立的场地转移中实施，包括：

- 鉴别、评分以及记录与每个生产单元操作和工艺变更相关的潜在危害，以及预防和监测控制相关的潜在危害
- 归纳已知的工艺要素，如稳健性、现有控制措施以及对产品质量的潜在影响

3. 可比性/可接受标准

整体可比性计划遵循 ICH Q5E，包括以下要素：

- 原液符合所有的放行和过程中的质量标准以及基于整个生产历史的可比性可接受标准（如统计学可接受范围[TI, 95/99]）
- 应并行对比变更前和变更后特性鉴定的图谱
- 工艺性能属性如细胞培养性能，纯化工艺产量和杂质水平在原场地和新场地之间应具有可比性
- 在新场地计划进行的工艺验证
- 原液的加速降解研究与变更前的一致

4. 场地相关的特殊考量

a) 场地相关的风险

MAH 在实施变更时对新场地进行风险评估。风险评估内容包括 GMP 合规性状况，还应包括生产经验、工艺知识以及额外的区域性评估（如 QP 公告）等因素。风险评估的结果将提示 MAH 是否需要资质的监管机构进行现场检查，以及是否需要提供额外的数据支持变更（如特定场地的稳定性数据）。

b) 工艺验证

应当提供根据现行 PQS 系统对场地转移做的工艺验证项目计划和验证总体方案的概述（阶段 1）。为支持场地转移开展的验证研究的总结，如被接受的原场地的研究和新场地开展的新研究，都是阶段 2 实施递交资料的一部分。

拟定的验证批的数量应根据工艺变异性、工艺/产品的复杂性、开发过程中获得的工艺知识、技术转移期间商业规模的支持性数据以及 MAH 的整体经验确定。

c) 稳定性

稳定性研究通常是场地转移的限速步骤；通过包括加速和/或强制降解稳定性研究在内的特征方法分析（见 ICH Q12 指导原则第 9 章）成功证明了可比性后，可以利用分级式注册申报的报告类别和稳定性承诺来继续开展后续的稳定性的研究。

扩展性 PACMP 阶段 1 递交的总结和提议的阶段 2 递交的提纲的总结

组成	阶段 1 内容（方案注册）	阶段 2 内容（变更实施）
整体策略(范围和限制)	定义范围和限制	证明符合范围要求，包括与转移相关的工艺变更
QRM	对场地转移风险评估的 QRM 方案和方法路径进行描述	记录风险控制策略和进行风险管理报告总结
可比性和稳定性	可比性计划，实时稳定性承诺以及可接受标准（产品特异）	数据证明符合可接受标准
工艺验证	验证方案概述	设施/设备的差异和适用性验证总结；验证数据支持工艺、设施/设备和方法的转移
场地风险	现场检查风险评估的描述	由现场检查风险评估的结论来确定实际的变更递交要求

附件 II：产品生命周期管理文件 - 说明性示例

下面的制剂示例描述了 MAH 如何展示初始 PLCM 文件中 ICH Q12 第 5 章的要素。适当时也可使用其他的方法和格式。

此示例遵循附件 IA 中“基于强化研究的参数的方法”；识别固体剂型片剂 X（小分子）既定条件的示例。

下表中列出了附件 IA 示例中定义的 ECs，以及其他说明性 ECs、PACMP 和批准后的 CMC 承诺。此表不应视作 ECs 的详细列表。公认的是，包含 ECs 的其他 CTD 章节，或附录 1 中概述的 CTD 章节中的 ECs，可包含在 PLCM 文件中。出于说明的目的，列出了其他单元操作（干（碾）压制粒、压片和薄膜包衣），但未说明其 ECs 和报告类别。同样，虽然此表中仅包含 PSD 属性，注册申报资料中将提供完整的原料药质量标准。

在本示例中，如果 MAH 建议遵循区域性法规和指南变更特定 EC，则报告类别应保留空白。

CTD 章节	既定条件 <u>(在 CTD 相关章节中说明 EC 的识别和理由)</u>	报告类别 当既定条件发生变更时
3.2.S.4.1	输入物料 - API PSD (5-200 μm)	收紧 (NL) 放宽 (NM)
3.2.P.3.1	制剂生产产地 (包括测试、初级和次级包装、药械组合产品的器械组装)	
3.2.P.3.2	制剂批处方 (定性和定量)	
3.2.P.3.3	生产工艺包括以下顺序的单元操作； 1. 粉末混合 2. 干（碾）压制粒 3. 压片 4. 薄膜包衣	
	1. 粉末混合 将活性物质与三种辅料一起混合。以下工艺参数定义为既定条件。	
	工作原理：扩散混合	PA
	设备型号：V 型混合机	NL
	批量：200 kg	NL
	混合工艺参数的设计区间 混合速度：10-20 rpm 混合时间：15-25 分钟	NM
	2. 干（碾）压制粒	
	3. 压片	
	4. 薄膜包衣	

3.2.P3.4	混合工艺参数的设计区间 混合速度：10-20 rpm 混合时间：15-25 分钟	NM
3.2.P4	输入物料 - 辅料#1 质量标准（药典标准）	
3.2.P4	输入物料 - 辅料#2 质量标准（药典标准）	
3.2.P4	输入物料 - 辅料#3 质量标准（药典标准）	

CTD 参考章节	PACMP 或批准后 CMC 承诺（如适用）
3.2.P.3.3	PACMP 包含在 MAA 中，用于扩大批量范围。
3.2.P.3.3	CMC 承诺对在混合时间范围上限生产的 10 个批次的溶出度性能进行监测，因为在拟定的商业批量（200kg）下会出现过度润滑的情况。

附件 II：分析方法变更的结构化方法

分析方法变更的原理

预期 MAH 保留获批产品的现有分析方法，并确保此类方法保持最新状态。此类分析方法与原料药及制剂相关。这一方法旨在推进与原分析方法等效、可以到达分析目的的分析方法的结构化实施。以下描述了一种方法，其中规定了上市产品测试中分析方法变更的具体标准。如果遵循此方法并满足所有标准，可立即实施变更或酌情向监管机构上报变更实施后通知。

此方法不适用于以下情况：

- 该分析方法的可接受标准不能充分反映该方法所提供的复杂信息。特别是那些仅能识别和确认部分子集的程序（例如，肽图的鉴别检验、复杂原料药的含量测定），或规定的接受标准中与参考标准品的一般比较超出了规定特征（如天然提取物制品、生物技术产品的“与参考标准品可比”）。
- 对基于生物/免疫/免疫化学原理或使用生物试剂（如生物测定、结合测定、ELISA、外源性病毒因子测试）的方法进行的变更。
- 模型和多变量方法的变更；维持多变量模型将不视为变更。
- 药典各论中所述分析方法的变更。

值得注意的是，除上述排除标准外，所有其他方法均在范围内，包括用于生物技术/生物产品的方法。

为了使用此方法，应满足以下条件：

- 现行方法和预期方法的理化基础和高级描述应相同（如采用 UV 光谱检测的反相色谱法）。
- 现行方法验证方案的可接受标准也可以应用于拟定的方法。
- 验证结果应表明预期方法与现行方法相比等效或更好。
- 使用现行方法和预期方法获得的结果应等效。应以两种方式对此进行评估：首先，预期的方法应得出相同的结果，即无论通过现行的方法还是预期的方法，均将得出相同的结论。其次，验证方案应包括明确的标准，以比较通过现行和拟定方法获得的结果。有关更多详细信息，请参见以下步骤 2。
 - 应为修订后的方法确定系统适用性要求，以确保修订后的方法与现行方法具有相同的有效性和日常性能。
- 除非采用更严格/更具限制性的可接受标准，或者现行区域性法规允许采用的可接

受标准，否则不得使用此机制引入可接受标准变更（如总杂质、效价）。

- 由于方法变更，不需要毒理学或临床数据。

如果满足上述标准，且此类方法具有等效性，可立即实施变更或酌情向监管机构上报变更实施后通知。

分析方法变更的结构化方法

- 步骤 1：评价该方法（机理）的理化基础和方法描述。当同时使用两种以上技术（如使用 UV 的 HPLC 和 MS 检测）时，方法描述中应包含每种技术。现行和预期方法（及其模式）应具有相同的科学依据和原理。不同模式（如反相液相色谱至正相液相色谱）之间的变更不在本指导原则的范围内。

举例来说，以下变更在可接受范围内：

- 对于液相色谱法的变更，其中分离模式保持不变，如反相至反相、分子排阻至分子排阻等。
- 对于电泳方法的变更，其中分离模式和方法描述保持不变，例如还原至还原、非还原至非还原等。
- 对于纯光谱或化学/物理性质方法的变更，其中原理保持不变，如 UV 至 UV、折射率至折射率、DSC 至 DSC。

此方式可酌情应用于其他方法。

- 步骤 2：前瞻性分析验证方案应由公司内部制定及批准。前瞻性分析验证方案应基于现行和预期方法的比较、对原始验证方案的理解及监管期望。验证应确保预期方法适合其预期目的，并应至少包含以下内容：
 - 应遵循 ICH Q2 的原则来验证预期方法。对于与待验证方法类型相关的所有验证，均应根据 ICH Q2 中的说明进行。
 - 验证方案应至少包括用于验证现行方法的试验，以及 ICH Q2 中所有其他相关试验，或者应包括分析方法类型所要求的试验。例如，如果在现行方法验证期间，对专属性、线性、精密度和准确度进行了评估，则在预期方法的验证中也应包括对专属性、线性、精密度和准确度的评估。方案可接受标准应反映方法性能的当前期望，并科学地证明其合理性，且不低于现行方法验证的可接受标准。
 - 根据方法的预期用途，通过对适当浓度的充足样品进行平行测试，验证应证明预期方法与现行方法等效。等效性评估应包括以下要求，即新方法应不能缺失现行方法所提供的任何有意义的信息。此外，对使用现行和预期方法测试同一样品所

获得的数据进行评估时，应得出相同的结论。

- 如果从手动方法转换为自动方法，验证应对关键试剂、标准品或软件中相关变化的影响进行评估。
- 方案还应包括当前方法和预期方法的详细操作条件，以确保清楚地进行变更。
- 步骤 3：考虑现行方法的系统适用性标准（如有），根据方法开发数据和从商业生产中获得的任何其他知识，确定其应作为预期方法的一部分。在此种情况下，系统适用性包括评价常规测试中所用方法日常性能的所有标准。
- 步骤 4：实施本验证方案，并将结果与预先确定的可接受标准进行比较。如果满足所有标准，则认为该方法在预期用途方面具有可接受性。如果有任何一个标准不符合，则此方法中的变更不在范围内，不应实施。
 - 步骤 5：考虑到在当前申报文件内容中含有因变更而识别出的产品新信息（如有）。如果方法验证的结果要求建立新的或者修订可接受标准（例如，总杂质，效价），除非现有区域法规允许，否则不得使用此结构化方法。此外，如果由于方法变更而需要提供毒理学或临床数据，则可能不适用此结构化方法。因此，方法变更不应对产品的安全性、有效性、纯度、规格、鉴别或效价产生影响。
- 步骤 6：撰写一份书面总结报告，记录验证结果和方案标准的比较结果。
- 步骤 7：遵循公司 PQS 中定义的内部变更流程以实施变更。
- 步骤 8：除非由于此过程（参见步骤 5）而识别出新的信息，否则在根据区域性报告要求实施变更后，应向监管机构提供方法变更的实施后通知。这可能包括更新方法描述、方案以及验证总结报告。
- 步骤 9：完成变更后监测。公司的变更控制系统（参见附录 2）应明确识别并记录一种机制，以确保变更生效且不会产生非预期后果。应记录评估的结果以及结论，表明变更具有可接受性。
- 步骤 10：在监管检查期间，应提供与方法变更相关的所有信息以供核实。