

ICH Q12对药品上市后变更管理的启示

王立杰, 翟铁伟 (国家药品监督管理局食品药品审核查验中心, 北京 100044)

摘要: 药品上市后变更管理是药品生命周期管理的重要组成部分, 高效的药品变更监管不仅对保证药品质量及安全可及具有重要意义, 而且能够有效节约监管机构和企业的资源。2019年, 药品生命周期管理的技术和监管考虑 (ICH Q12) 进入第四阶段, 其中提出了一系列变更管理的建议及工具, 期望药品上市后变更管理更有效率、更适宜、更有预见性。本文对ICH Q12提出的变更分类、既定条件、批准后变更管理方案等主要变更管理工具进行介绍, 分析了药品质量管理体系及知识管理对变更管理的作用, 期望对药品上市后变更的研究及管理有所启示。

关键词: ICH Q12; 药品上市后变更管理; 既定条件; 批准后变更管理方案; 产品生命周期管理文件

中图分类号: R95 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-7777(2021)11-1207-06

doi: 10.16153/j.1002-7777.2021.11.001

Enlightenment of ICH Q12 to the Management of Post-approval CMC Changes

Wang Lijie, Zhai Tiewei (Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100044, China)

Abstract: The management of post-approval CMC changes is an important part of pharmaceutical product lifecycle management. Efficient supervision on the changes is not only of great significance to ensure the quality, safety, and availability of drugs, but also can effectively save the resources of regulatory and industry. In 2019, Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management (ICH Q12) entered the fourth step, in which a series of change management recommendations and tools were put forward, and it is expected that the management of post-approval CMC changes will be more predictable and efficient. This article combines ICH Q12 to introduce change management tools such as categorisation of changes, established conditions, and post-approval change management protocol, and analyzes the effect of pharmaceutical quality system and knowledge management on change management, and hoped that there will be some enlightenment for the research and management of post-approval CMC change management.

Keywords: ICH Q12; post-approval change management; established conditions; post-approval change management protocol; product lifecycle management document

2019年11月在新加坡召开的国际人用药注册技术协调会 (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 会议中, 药品生命周期管理的技术和监管考虑 (Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product

Lifecycle Management, ICH Q12) 及其附件^[1-2]在指导原则协调过程的第四阶段获得监管成员采纳。

ICH Q12聚焦于药品生命周期的商业生产阶段, 针对药品上市后变更提出了变更分类管理、既定条件 (Established Conditions, ECs)、批准后变更管理方案 (Post-approval Change Management

Protocol, PACMP)、产品生命周期管理文件(Product Lifecycle Management, PLCM)等多个管理工具,鼓励基于变更对产品质量的影响进行差别管理,是基于风险的药物开发与监管理念在产品上市后阶段的延续^[3]。

药品获批进入商业生产阶段后,随着技术进步、新设备的出现、对产品认识的加深和生产环境的更新等众多因素的变化,上市后药品在生产和控制条件等方面出现变更是十分正常的^[4]。药品的特殊属性使得对药品变更的管理相对审慎,需要开展的评估研究工作较多,同时某些时候因为监管机构与企业间就变更要求理解存在差异,使得变更过程变得更为复杂^[5]。药品上市后变更的复杂性使得部分企业产生了不敢变、不想变的顾虑,影响了创新的积极性,阻碍新技术在制药行业的应用,拖慢生产效率、甚至可能对药物的可及性产生影响。

ICH期望在药品上市许可持有人已建立起完整的药品质量管理体系,并在产品上市后获得较多产

品知识的情况下,通过Q12提出的变更分类、既定条件、批准后变更管理方案、产品生命周期管理文件等工具,实现更有效率、更适宜、更有预见性的变更管理及信息沟通,从而达成提升变更管理效率和创新发展的目标^[6-7]。本文通过介绍ICH Q12中提出的主要变更管理工具,分析药品质量管理体系和知识管理对变更管理的影响,探讨ICH Q12对我国药品上市后变更管理的启示。

1 变更分类

基于风险对药品上市后变更进行分类,针对不同类别的变更采取不同的监管及沟通要求,这是目前多数药品监管机构普遍采用的变更监管基本措施^[8-13],也是有效利用监管及企业资源的必然选择。根据变更对药品安全、有效和质量可控性潜在影响的程度,通常将变更的风险等级分为高风险、中风险、低风险,并对应采取不同类型的变更管理。美国和中国对药品上市后变更的分类及变更管理类别对比情况见表1。

表1 美国、中国上市后变更分类管理要求

风险等级	美国		中国 ^[14-16]	
	变更分类	变更管理类别	变更分类	变更管理类别
高风险	重大变更	事先批准补充申请	重大变更	审批类变更
中风险	中等变更	提交申请后立即实施或等待30天后实施	中等变更	备案类变更
低风险	微小变更	年度报告	微小变更	报告类变更

ICH Q12推荐基于风险对变更进行分类管理,介绍了根据不同风险级别设置的3种变更报告类别,包括事先批准、通知及在质量管理体系中管理和记录。对于高风险的变更,企业需要向监管机构提出申请,经过监管机构审评和批准后才可实施。对于中等风险的变更一般情况下不需要事先批准,仅需按照当地监管机构的要求将变更正式通知监管部门。而对于低风险的变更只需要在质量管理体系中管理和记录,不需要向监管机构报告。

ICH Q12明确了变更分类管理的思路,鼓励监管机构针对不同风险等级的变更采取不同的监管措施。基于对药品质量产生不良影响的可能程度,对商业生产阶段出现的变更进行分类,以便于根据潜在风险等级确定与监管机构沟通的类别、研究资料

的要求以及审评时间,同时依据风险确定是否需要开展检查。

2 既定条件

变更分类管理可保证关键变更得到充分研究评估,同时避免在非关键变更中过多耗费企业及监管资源。为真正发挥变更分类管理的优势,如何准确评估变更的风险,并确定适当的沟通要求显得尤为关键。同时风险评价结论以及应当采取的报告类别也是企业与监管机构间经常出现分歧的方面^[17]。

ICH Q12提出了既定条件的概念,从一定程度上提供了一种确定变更影响的思路。既定条件的定义为“生产和控制的既定条件”,是药品上市申请中确保产品质量的必要要素。ICH Q12建议基于对产品和工艺的理解,结合生产过程的控制策略,对

生产、质量控制等过程中的要素进行分析,将影响产品质量的关键要素以及因对产品认识尚不充分无法确定对产品质量影响程度的要素确定为既定条件。同时将确定的既定条件及其确定依据提交监管机构,并就这些要素变更时的报告类别达成一致,使得相应变更沟通更具预见性。

被确定为既定条件的要素可能是输入值(如工艺参数、物料属性等),也可能是输出值(如过程控制要求等)。因对产品知识的掌握存在差异,或采用的生产控制方式不同,被确认为既定条件的要素在范围和形式上可能存在较大差异,并可能随着商业生产阶段的推进不断调整,例如:(1)当在产品开发过程中通过充分试验证明某些参数对产品质量影响不关键时,这些参数可以不作为既定条件,而没有研究数据支持的参数则不能被排除在既定条件之外;(2)对于采用在线监测或反馈控制技术的产品,既定条件可能更多的集中于输出值方面,而非传统生产下更多地既将既定条件集中于输入值方面。

既定条件的应用是实现基于风险的药品上市后变更管理,切实提高变更管理的准确性和效率的重要措施。通过要素分析建立起适宜的既定条件后,一方面对于既定条件的变更,需要进行充分的研究,同时必须向监管机构报告,并在实施前获得批准,保证了高风险变更得到有效管理;而另一方面,对于通过研究开发、知识积累、商业生产排除既定条件的参数,意味着这些参数的变更不会对产品质量造成影响,变更时不需再进行研究,避免了在低风险的变更上消耗过多的资源。所以当企业通过研究开发、商业生产获得较丰富的产品知识后,变更评估和管理将可能变得更准确、更有效率。

3 批准后变更管理方案

批准后变更管理方案是指在变更发生前,药品上市许可持有人与监管机构间就相关变更的研究内容、报告类别等达成一致的文件。某些变更在药品商业生产阶段具有较高的发生几率、相应的情况具有较高的可预见性,例如产品生产场地变更、原料药生产厂家变更、生产批量变更等。针对这类变更,ICH Q12提出可以通过预先制定批准后变更管理方案,将传统的变更流程分割为两个步骤:首先提交书面变更方案,说明变更理由、风险控制措施,确定变更发生时拟开展的研究工作及相关的可接受标准,并与监管机构达成共识;其后当变

更发生时按照既定变更方案实施,当申请人按照既定方案进行研究所获得的结果满足拟定可接受标准时,可以按照批准后变更管理方案中确定的较低的报告类别执行。

ICH Q12对批准后变更管理方案的应用场景给出了较大的灵活性,批准后变更管理方案既可针对单个产品的某一变更制定,也可以制定同时适用于多个产品多个变更的批准后变更管理方案;既可以是针对前期确定的既定条件的变更,也可以应用于前期没有确定既定条件的情况。但批准后变更管理方案不适用于需要通过临床或生物等效性研究数据支持的变更,同时采用批准后变更管理方案的企业必须具备完善的药品质量管理体系,确保既定的工作按照方案有效开展。

批准后变更管理方案的应用将大大提高药品上市后变更管理的可预测性,由于上市许可持有人与监管机构在变更实施前已就变更的研究内容、报告类别、控制措施等达成共识,所以当变更真正出现时,各相关方都可以合理预测需要开展的工作。

4 药品生命周期管理文件

药品生命周期管理文件是ICH Q12给出的承载既定条件及其变更类别、批准后变更管理方案等信息的载体,其建议通过简单明了的形式将上述关键变更管理信息进行清晰的呈现,同时标注相应支持数据的索引位置。最初的药品生命周期管理文件可以在药品上市申请中提交,在后续的变更申请过程中可以对药品生命周期管理文件进行持续更新。

药品生命周期管理文件的应用会同时给监管机构及药品上市许可持有人带来帮助。在品种上市申请审评和变更审评过程中,药品生命周期管理文件可帮助审评人员清晰了解企业拟确认的既定条件、批准后变更管理方案等,同时文件中支持数据的索引信息将方便审评人员获取完整的信息,进行全面的评价。在品种申请获得批准后,药品生命周期管理文件成为了监管机构和药品上市许可持有人双方所达成共识的载体,它明确了双方共同认可的既定条件,同时对变更的报告类别、可以适用的批准后变更管理方案,以及申请人承诺在获批后开展的研究工作进行了界定,使得上市后变更管理工作变得更具有可预见性。

5 支持变更评价的稳定性数据

变更后稳定性研究与药品上市申请中的稳定

性研究不同,其目的是确认前期确定的药品储存条件及有效期是否仍然适用。随着上市后产品的生产、销售和使用,上市许可持有人对产品的理解及知识得到进一步丰富,因此ICH Q12中给出了较宽松的稳定性研究要求。

针对因药品上市后变更触发的稳定性研究,ICH Q12建议可以分析探索变更与产品质量属性间的关系,聚焦于相应变更可能影响的质量属性进行有针对性的稳定性研究。可以更多借助影响因素试验及加速试验的数据作为支撑,同时也可以利用前期已有数据进行统计分析,或者通过设计数据模型对产品降解情况进行预测。在企业与监管机构前期对稳定性研究工作已进行过充分沟通的情况下,当企业承诺按照稳定性研究计划开展工作,同时承诺开展长期稳定性研究时,相应变更可以在企业完成相关稳定性研究前获得批准。

6 药品质量管理体系及知识管理

上市许可持有人应当建立涵盖整个产品生命周期的药品质量管理体系,完善的药品质量管理体系是应用前述既定条件和批准后变更管理方案等变更管理工具的基础。当企业已建立起有效的药品质量管理体系,包括制定有适当的变更管理程序并能够有效执行,表明企业能够在没有监管介入的情况下按法规及规范要求完成相关工作,可以确保经沟通确定的批准后变更管理方案按计划实施。而当监管机构对企业的质量管理体系没有充分的信心时,将影响变更管理工具的应用。

在上市许可持有人制度下,一个产品从生产、经营到使用的过程中可能涉及多个相关方,这种情况下,在不同主体间及时准确地传递产品相关信息变得尤为重要,良好的药品质量管理体系可以从系统上保证产品变更相关信息传递的有效性。相应的,如果任一相关方的药品质量管理体系存在严重问题,都将影响Q12指导原则中工具的使用。

产品及工艺知识既是变更的驱动因素,也是准确评估变更风险、有效管理变更过程的基础^[18]。一方面产品开发、工艺和产品性能监测、管理审查、纠正与预防措施等知识管理过程提出了改善产品质量、工艺的需求,由此产生了变更的动力。另一方面既定条件的识别、风险评价、变更报告类别的确定、上市后变更中稳定性研究的设计都有赖于前期积累的知识。企业对产品知识的积累是有效管

理变更和确保产品质量持续稳定的根本。

7 对我国药品上市后变更管理的启示

ICH Q12中提出了基于风险进行变更分类及管理的理念,给出了既定条件、批准后变更管理方案等管理工具,期望提高变更管理效率、促进创新,但应当认识到ICH Q12给出的原则和工具实质上并不是建议放松对变更带来风险的管理,也并没有降低对变更需开展研究工作的要求,而是建议通过药品生命周期内所获取知识的综合利用、不同监管方式获得信息的整合、变更研究工作的拆解,以及变更过程中的有效沟通等实现变更管理的效率提升。本文将ICH Q12对我国药品上市后变更监管及企业变更管理的启示概括为以下方面。

7.1 对于上市后变更监管的启示

7.1.1 更有效的整合和共享监管中获得的信息

我国颁布的药品管理法、药品注册管理办法、药品生产监督管理办法、药品上市后变更管理办法等法律法规,对变更的分类及管理做出了明确要求,具备了较完善的药品上市后变更监管体系。但在上市后变更监管过程中,对不同监管方式所获得信息的整合和共享显得不足,如能将药品注册申报评审中获得的对药品的认知传递到变更评价部门,同时将监管检查中对企业质量管理体系运行状况的评价信息传递到变更评价部门,对监管部门在变更管理中做出准确的风险评价、采取适当的管理措施将带来很大帮助。另外,如能将申请、备案、报告的变更信息共享给监管检查实施人员,同样对促进企业落实变更管理要求,切实控制变更风险具有重要作用。

7.1.2 鼓励申请人开展设计空间的研究

ICH Q12是质量源于设计和基于风险进行管理的理念在药品上市后阶段的应用,变更风险的有效控制有赖于企业对产品及工艺的全面研究。如果申请人在产品上市前研究中对相关关键参数进行了有效的设计空间研究,一方面可以减少药品在上市后发生变更的频次,另一方面也可以使对变更的评价获得更多的数据支持。所以应当鼓励申请人在上市前研究中更多地应用质量源于设计理念,开展更多关于设计空间的研究工作,相应的在上市后变更管理中考量申请人前期研究的成果,给予前期研究较充分的企业在变更管理中更多的自由度。

7.1.3 建立完善上市后变更申报前的沟通机制

2021年国家药监局发布的药品上市后变更管理办法(试行)中,对于持有人在研究、评估后无法确定变更管理类别的情况,提供了与省级药品监管部门进行沟通的途径,具体沟通程序由各省级药品监管部门自行制定。随着各省级药品监管部门变更申报前沟通交流机制的建立并不断完善,可以有效减少监管机构与上市许可持有人对变更认识的分歧,避免因对要求理解不一致而影响变更工作的效率。

7.2 对于药品上市许可持有人变更研究及管理的启示

7.2.1 将变更研究工作贯穿于药品全生命周期

药品上市许可持有人作为药品质量的责任人,应当认清药品生命周期管理的实质,明白变更管理不是孤立的事件,应当综合利用药品生命周期各不同阶段获得的知识支持变更管理工作。例如,对于可预见的变更事项,可以将研究工作合理分配到药品上市前注册研究及日常工艺分析研究中,同时认真履行对生产过程中异常事件的调查评估,将所获得的知识综合利用以支撑更准确且更有效率的变更管理,而不是等到变更迫在眉睫时才开始着手相关工作。

7.2.2 完善的质量管理体系将提升上市后变更管理的质量和效率

药品上市许可持有人及相关方完善的药品质量管理体系是控制变更风险、提升变更管理效率的基础。良好的质量管理不仅从体系上保证了对变更的准确评价、充分研究及有效控制,而且ICH Q12中的变更管理工具如果能够逐步落实,良好的质量管理体系同样将对提升变更管理的效率产生重要作用,将给企业带来实际可见的管理效益。

8 结语

药品生命周期包括一个产品从研发、上市直至退市的整个过程,经过系统开发设计并获批上市的产品,在商业化生产阶段需要有效的变更管理才能既确保药品质量持续符合要求,又促进产品及工艺不断优化。

为了使药品上市后变更管理工作更加高效、更具预见性,ICH Q12给出了变更分类管理、既定条件、批准后变更管理方案、产品生命周期管理文件等上市后变更的管理工具,这些管理工具实质上是ICH在其他相关指导原则中提出的质量源于设

计、质量风险管理、药品质量管理体系等理念在药品上市后变更管理中的应用。

因此,要真正发挥上述变更管理工作的作用,需要监管机构和药品上市许可持有人就相关理念达成共识,并真正落实到药品的质量管理及监管中。药品监管机构需要合理运用基于风险的监管策略,综合利用不同监管手段获得的信息,同时建立完善畅通的沟通机制。药品上市许可持有人需要承担起保证产品质量的主体责任,切实提升完善其质量管理体系,并不断深入对产品的研究。这样才能将ICH Q12中的变更管理工具真正应用起来,切实提高药品上市后变更管理的质量和效率,进而促进制药行业的创新和持续改进,同时保证药品的质量及有效供应。

参考文献:

- [1] ICH: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management Q12[EB/OL]. (2019-11-20) [2021-09-10]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Guideline_Step4_2019_1119.pdf.
- [2] ICH: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management Q12 Annexes[EB/OL]. (2019-11-20) [2021-09-10]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Annexes_Step4_2019_1119.pdf.
- [3] 徐立华, 连潇嫣, 张凌超, 等. 结合ICH Q12草案浅析药品生命周期管理的相关要求[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(3), 258-263.
- [4] 代虎, 丁满生, 朱建伟. 制药行业基于风险管理的变更控制[J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(3): 416-420.
- [5] 张联, 颜若曦. 美国化学药品全生命周期变更管理对我国的启示[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(6), 788-792.
- [6] S. MOORKOTH, T. HALDAR. Post-approval Change Submission: ICH Q12 Impact Analysis on India and Japan[J]. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020, January-February, 2-10.
- [7] 张靖, 李红颖, 耿兴超, 等. 药品生命周期管理最新指南介绍与安全性评价的作用浅析[J]. 中国药事, 2018, 32(6): 78-82.

- [8] 杨建红. 已上市化学药品药学变更研究的基本技术考虑[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(19): 2240-2255.
- [9] 李晓宇, 柴倩雯, 田德龙, 等. 欧美已批药品生产变更研究[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(8): 476-481.
- [10] 赵婷婷, 王海学, 赵建中. 浅谈美国食品药品监督管理局对上市后研究的背景与内容及其启示[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(13): 1908-1912.
- [11] USA. CFR Sec 314.70 Supplements and Other Changes to an Approved NDA[S/OL]. (2021-09-08) [2021-09-10]. https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=b2346fa7b966e8b06b593e8c3ea9ea3a&mc=true&node=pt21.5.314&rgn=div5#se21.5.314_170.
- [12] EMA. Commission Regulation (EC) No 1234/2008[S/OL]. (2008-12-12) [2021-09-10]. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_en.pdf.
- [13] EMA. Questions and Answers on Post Approval Change Management Protocols[EB/OL]. (2012-10-01) [2021-09-10]. <https://www.ema.europa.eu/en/questions-answers-post-approval-change-management-protocols>.
- [14] 国家药品监督管理局. 药品上市后变更管理办法(试行)[S]. 2021.
- [15] 国家药品监督管理局. 已上市化学药品变更事项及申报资料要求[S]. 2021.
- [16] 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)[S]. 2021.
- [17] 陈超, 张景辰, 陈桂良. 省级药监机构视角下药品上市后变更管理研究[J]. 中国药事, 2021, 35(8): 856-861.
- [18] Martin J Lipa, Anne Greene, Nuala Calnan. Knowledge Management as a Pharmaceutical Quality System Enabler: How Enhanced Knowledge Transfer Can Help Close the ICH Q10 to ICH Q12 Gap[J]. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 2021, 75(1), 64-90.

(收稿日期 2021年9月11日 编辑 李亚徽)