

# 国际人用药品注册技术协调会

## 产品生命周期管理的技术和法规考虑

Q12

附件

于 2017 年 11 月 16 日签署

目前正在征求公众意见

## Q12

### 文件历史

代码	历史	日期
Q12	由 ICH 大会成员在第 2 阶段 签署并发表用于公众征求意见	2017 年 11 月 16 日

**法律公告：** 本文受版权保护，除 ICH 标志外，若随时确认 ICH 的版权，可在公共许可下使用、复制、合并到其他作品中，改编、修改、翻译或散发。如存在任何改编、修改或翻译的情况，必须采取合理的步骤进行明确标记、标定或以其他方式确认更改是基于原始文件进行的。必须避免给人留下对原始文件的改编、修改或翻译是 ICH 认可或发起的印象。

文件中所说的“为”没有任何形式的保证。在任何情况下，ICH 或原文件的作者对使用文件引起的任何索赔、损害或其他责任概不负责。

上述权限不适用于第三方提供的内容，因此，对于版权归属于第三方的文件，复制权必须从该版权的持有人处获得。

附件

产品生命周期管理的技术和法规考虑

Q12

ICH 共识指导原则

目录

附件 I: 既定条件-例证.....	4
附件 IA: 化学产品.....	5
附件 IB: 生物制品.....	8
附件 II: PACMP-说明性的例子.....	12
附件 II A: PACMP 实例 1.....	12
附录 II B: PACMP实例2 .....	13
附录III 产品生命周期管理文件-说明性实例.....	15

## 附件 I：既定条件-例证

### 生产工艺中既定条件的确认

以下示例仅用于说明如何运用 ICH Q12 指导原则 3.2.3.1 章节中所采用的开发方法确认既定条件（ECs）。

示例描述了表格中生产工艺参数的范围、控制或设备的变更所对应的报告类别。这表明随着知识和理解的积累（例如采用强化的方法），导致不确定性的减少和风险管理的提高。因此，将使得既定条件越来越少，报告类别也更加灵活。

例如，

- 知识的积累会导致不确定性的减少，可能证明初始设定的 CPP 对 CQA 没有直接的影响。因此，它可能会被归为重要工艺参数（KPP，影响工艺的一致性）或者一个工艺参数（PP）。
- 风险管理活动会导致报告分类的降级，例如 CPP 变更可能从事先批准级别降为通告级别。
- 在使用基于性能的方法时，某些由在线监控提供的工艺参数，因为质量保证原因，可能不能被归为既定条件。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。在生产中，工艺参数可能会被调整，以达到期望的效果。在药品的整个生命周期中应对联机过程分析技术（PAT），例如 NIR，进行合适的风险管理活动。PAT 联机测试应该被认为是既定条件。

对于基于参数的方法，因为对于工艺的理解有限，如果上市许可持有人没有提出某个特定的既定条件，那么应该遵循国家/地区法规的要求，来进行批准后变更管理。这个在示例中已进行比较说明。

当既定条件作为某个单元操作的输出，同时又是后续单元操作的输入时，应对生产工艺和控制策略进行整体考虑。

### 变更报告类别：

事先批准（PA）-PAS，Type II，PCA 等

中等级通告（NM）-CBE30，Type IB，MCN 等

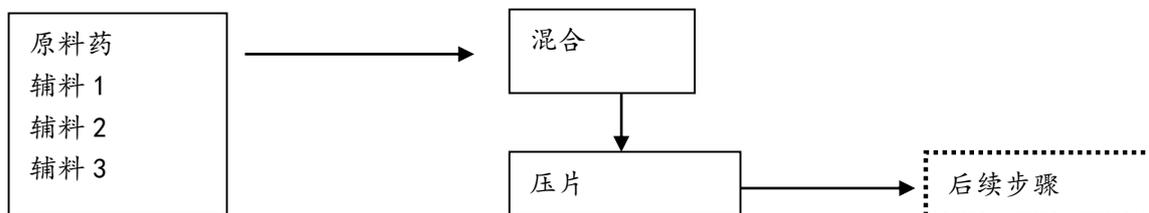
低等级通告（NL）-AR，Type IA，MCN 等

不报告（NR）

## 附件 IA: 化工产品

工艺流程:

### 成分工艺步骤



粉末混合单元操作

	参数	可接受范围和报告类别（白色单元格为既定条件，灰色单元格不是既定条件）			内容/依据 详细的依据和实验数据见 3.2.P.2 部分内容
		基于参数的方法	强化的方法	基于性能的方法	
物料输入	原料药 粒径分布	20-50 μM <b>(PA)</b>	5-200 μM <b>(NM)</b>	5-200 μM <b>(NM)</b>	<p>在所有情况下，原料药的水分和辅料 1-3 的药典标准特征均为既定条件。辅料的标准符合药典要求。在所有情况下设备型号均为既定条件。</p> <p><b>强化的方法</b></p> <p>在拟定的限度范围内，原料药的水分对质量的影响有限。原料药的粒径分布对于溶出度或者吸收没有影响。实验设计研究表明原料药在 5-200 μM 的粒径范围内，对混合均匀度没有明显的影响。上述研究结果支持降低原料药水分和粒径的报告类别。通过理解混合步骤的变更对于产品性能的影响能支持降低相应的报告类别。对于混合步骤批量影响的理解能支持降低相应的报告类别（见 3.2.P.2）。为了确保后续工艺步骤的质量可控性，应监测混合均匀度（RSD&lt;5%）。实验结果表明拟定的混合转速和混合时间对于混合均匀度没有显著影响。混合参数被指认为既定条件，意味着均匀度并不作为混合步骤的常规检测项目，而是在终产品放行检测时加以确认。</p> <p><b>基于性能的方法</b></p> <p>控制策略中使用基于性能的方法（在线 NIR 检测器）允许能够实时对混合均匀性进行监测。使用配有混合操作参数反馈控制的 NIR 检测器，可以减少依靠混合速度和时间来确保工艺控制的需要。因此，这些参数不是既定条件。但是，NIR 分析方法和混合均匀性标准应为既定条件。通过对于混合步骤以及输出参数的理解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经典操作条件作为支持性信息，并且应该被监控以确保性能。</p>
	原料药 水分	<1.0% <b>(NL)</b>	<1.0% <b>(NL)</b>	<1.0% <b>(NL)</b>	
	辅料 1-3 标准	药典标准	药典标准	药典标准	
设备和参数	设备型号	扩散混合机（V 型混合机） <b>(PA)</b>	扩散混合（V 型混合机） <b>(NM)</b>	扩散混合（V 型混合机） <b>(NM)</b>	
	批量 >10X	200kg <b>(NM)</b>	200kg <b>(NL)</b>	200-600kg <b>(NL)</b>	
	混合速度	20 rpm CPP <b>(NM)</b>	10-20 rpm KPP <b>(NL)</b>	<b>15 rpm</b> <b>(NR)</b>	
	混合时间	20 分钟 CPP <b>(NM)</b>	15-25 分钟 KPP <b>(NL)</b>	<b>20 分钟</b> <b>(NR)</b>	
输出性能 测量	均匀性方法	未测	未测	NIR 在线检测器 <b>(PA)</b>	
	均匀性	未测	未测	<5% RSD IPC <b>(NM)</b>	

压片单元操作

	参数	可接受范围和报告类别（白色单元格为既定条件，灰色单元格不是既定条件）			内容/依据 详细的依据和实验数据见 3.2.P.2 部分内容
		基于参数的方法	强化的方法	基于性能的方法	
物料输入	粉末混合	来自混合操作	来自混合操作	来自混合操作	<p><b>强化的方法</b></p> <p>了解压力/辊间距与速度的内在关系可以使工艺操作一致，以获得目标带密度。这为下一步的研磨操作提供了较好的输入参数。研磨后，颗粒具备预期的粒度分布、流动性和可压性等参数。这些研磨操作之后质量属性的确证会减少对压片操作中性能输出测定的需要。试验研究知识的扩展允许确定工艺操作的范围，并且可以降低报告类别。</p> <p><b>基于性能的方法</b></p> <p>在控制策略中使用基于性能的方法（在线 NIR 检测器）允许带密度可以实时被监测。这就允许对压片设备型号和操作条件的选择更加灵活。这些输出测定确保了工艺性能和可接受的带密度属性。配有压片操作参数反馈控制的带密度在线测定设备减少了变异性，确保了压片颗粒的批间一致性。模块 3.2 中描述的经典操作作为支持性信息，并且应该被监控以确保性能。</p>
设备和参数	设备类型	10 cm 冲压机 <b>(PA)</b>	10 cm 冲压机 <b>(NM)</b>	10 cm 冲压机 <b>(NL)</b>	
	辊间距	3 mm CPP <b>(NM)</b>	2-4 mm KPP <b>(NL)</b>	3 mm <b>(NR)</b>	
	压片压力	8kNcm <sup>-1</sup> CPP <b>(NM)</b>	5-10kNcm <sup>-1</sup> KPP <b>(NL)</b>	7.5kNcm <sup>-1</sup> <b>(NR)</b>	
	转速	8rpm CPP <b>(NM)</b>	4-10rpm KPP <b>(NL)</b>	7rpm <b>(NR)</b>	
输出性能测量	带密度方法	未测	未测	NIR 在线检测器 <b>(PA)</b>	
	带密度	未测	未测	0.7-0.9 gcm <sup>-1</sup> IPC <b>(PA)</b>	

## 附件 IB：生物制品

### 生物制品示例

#### 工艺流程图



下面以单克隆抗体为例，说明今后如何定义 ECs 及其与可接受标准（可接受标准的参数变化范围也属于 ECs）的不同，并且依据风险及开发的方法报告 ECs。该示例主要集中在 4 个工艺步骤：种子细胞培养、产物扩增、低 pH 值孵育以及阴离子交换层析。

单元操作	输入/输出		可接受的范围和报告类别 (白底单元格是 ECs, 灰底单元格为非 ECs)			注释
			基于参数的方法	强化方法	基于性能的方法	
种子培养	输入	解冻时的活细胞密度	≥1.0x10 <sup>6</sup> cells/mL KPP (NL)	≥1.0x10 <sup>6</sup> cells/mL KPP (NL)	≥1.0x10 <sup>6</sup> cells/mL PP	<p><b>基于参数的方法:</b> 未研究输入对于输出的影响,需以最小值保证后续细胞反应器适量的接种,活细胞密度、pH、维持时间和输入 X,均被认为是 KPP,因为他们是与产品质量相关的、生产过程一致性的重要保证。将活细胞密度作为输出进行检测;建议作为低等级通告(微小变更)(NL)。</p> <p><b>强化方法:</b> 通过多变量分析研究了输入对输出的相互作用。在此步骤中没有产生产品,因此无法研究工艺参数对 CQA 的直接影响。(即:无法确认 CPP)</p> <p>相互作用研究表明,解冻时的活细胞密度、pH 值和输入 X 需要控制在较窄范围内,以确保适当的输出(认定为 KPP)。维持时间不需要严格控制。</p> <p>基于对工艺的理解,此步骤的输出不被认定为是 ECs,而是作为内控指标监测。</p> <p><b>基于性能的方法:</b> 除基于强化方法参数外:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 此步骤的输出与后续工艺步骤相关联</li> <li>- 以实时的方式通过在线监测来控制输出;在线监测设备被认定为是 ECs (PA)</li> </ul>
		pH	6.5-7.5 KPP (NM)	6.5-7.5 KPP (NM)	6.5-7.5 PP	
		维持时间	20-28 hours KPP (NM)	12-48hours PP (监控)	12-48 hours PP	
		输入 X	### KPP (NM)	### KPP (NM)	### PP	
	输出	细胞活力	≥70% IPC (NM)	≥70% (监控)	≥70% IPC 在线自动计数 (NM)	
		细胞密度	≥5x10 <sup>6</sup> cells/mL IPC (NM)	≥5x10 <sup>6</sup> cells/mL (监控)	≥5x10 <sup>6</sup> cells/mL IPC 旁线 NIR (NM)	
		输出 Y	### IPC (NM)	### (监控)	### IPC (NM)	

单元操作	输入/输出		可接受的范围和报告类别 (白底单元格是 ECs, 灰底单元格为非 ECs)			注释
			基于参数的方法	强化方法	基于性能的方法	
产品生物反应器 (XXXL)	输入	培养液细胞密度	4.0-6.0 x10 <sup>5</sup> cells/mL KPP (NM)	2.0-8.0 x10 <sup>5</sup> cells/mL PP	受控于 MSPC	<p><b>强化方法:</b> 与在种子培养步骤所描述的实验设计相似。这些研究表明:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 温度和输入 Z 对 CQA 有影响 (定义为 CPP)</li> <li>- 接种细胞密度(比传统的基于参数的方法测试范围更宽)不会影响 CQAs 和工艺一致性</li> <li>- 建议降低拟定的温度报告级别 (NM)。统计模型预测显示在操作超出可接受范围时, CQAs 将保持在其接受标准之内。</li> </ul> <p><b>基于性能的方法:</b> 除基于参数的方法外</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 此步骤的输出与后续步骤相关联</li> <li>- 在线测试以实时方式控制输出</li> <li>- 通过多变量统计工艺控制(MSPC)来监控相关输入, 去定义一个不被认为是 ECs 的过程监控指标</li> <li>- 基于对输出在线检测所确立的模型, 对输入进行实时调整。</li> </ul>
		温度	37.0-38.0°C CPP (PA)	36.0-39.0°C CPP (NM)	受控于 MSPC	
		输入 Z	### CPP (PA)	### CPP (PA)	受控于 MSPC	
	输出	收获细胞活性	≥70% IPC (NM)	≥50% (监控)	≥50% IPC 在线自动计数 (NM)	
		效价	≥4.0 g/L IPC (NM)	≥ 4.0 g/L <i>通过工艺模型预测</i>	≥4.0 g/L IPC 在线 HPLC (NM)	
		G0-F 寡糖 (关键质量属性)	<i>纳入放行标准</i>	<i>纳入放行标准</i>	2.0-5.0% IPC 在线 UPLC UV/MS (CQA 标准中未包含的 CQA) (PA)	
		微生物检测	### IPC (PA)	### IPC (PA)	### IPC (PA)	

单元操作	输入/输出		可接受的范围和报告类别 (白底单元格是 ECs, 灰底单元格为非 ECs)			注释
			基于参数的方法	强化方法	基于性能的方法	
低 pH	输入	操作温度	18°C-23°C CPP (PA)	15°C-25°C CPP (PA)	15°C-25°C CPP (PA)	由于内源性病毒安全风险, 基于性能的方法是不适用的 (如, 无法测试有意义的输出); 该情况下应遵循基于参数的方法或强化方法
		pH	2.0-4.0 CPP (PA)	2.0-4.0 CPP (PA)	2.0-4.0 CPP (PA)	
		孵育时间	120 -240 min CPP (PA)	120-360 min CPP (PA)	120-360 min CPP (PA)	
阴离子交换色谱法	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 PP	<b>强化方法:</b> - 缩小规模的研究表明, 进料电导率、pH 值、树脂寿命和输入 XX 能影响 CQA, 被认为是 CPP - 实施中的树脂寿命验证方案包括超过 100 个循环, 最长达 3 年。建议按 <b>低等级通告 (微小变更)</b> (NL) 根据验证方案来延长树脂的循环次数/寿命  <b>基于性能的方法:</b> 除基于参数的方法外
		进料 pH	4.8-5.2 CPP (PA)	4.5-5.5 CPP (PA)	4.0-6.0 PP	
		树脂寿命	≤20 cycles, ≤ 3 yrs CPP (PA)	≤100 cycles, ≤ 3 yrs CPP (NL)	≤100 cycles, ≤ 3 yrs PP	
		输入 XX	### CPP (PA)	### CPP (PA)	XX PP	
	输出	生物负荷	≤10 CFU/10 mL IPC (PA)	≤10 CFU/10 mL IPC (PA)	≤10 CFU/10 mL IPC (PA)	- 此步骤的输出与后续步骤相关联 - 在线测试以实时方式控制输出 - 基于对输出在线检测所确立的模型, 对输入进行实时调整。
		细菌内毒素	≤ 5 EU/mL IPC (NM)	≤5 EU/mL 监控	≤ 5 EU/mL 监控	
		HCP(关键质量属性)	DS 质量标准检测	1 通过过程模型预测	≤ 100 ppm IPC 在线 UPLC UV/MS 检测 (PA)	
		关键质量属性 (XX)	DS 质量标准检测	1 通过过程模型预测	在线 IPC (PA)	

## 附件 II：PACMP-说明性的例子

下面提供的示例旨在说明对于给定类型的变更可能的 PACMP 的范围。它们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更改（多个产地变更）的方案。这些例子并不意味着适合纳入 PACMP 的唯一变更类型仅是产地变更。正如 ICH Q12 指南第 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 II A：PACMP 实例 1

#### 小分子原料药产地变更

#### 第 1 步提交的框架

##### 1. 介绍和范围

该 PACMP 旨在允许为一个小分子固体口服药物增加一个可替代的原料药产地负责生产、检验和放行。

基于下文所述的风险管理活动，建议在步骤 2 中实施这一变更的申报类别低于现有法规或指南的规定，或符合加速审查时限的提交类型，依据区域性要求。（各地区现有法规或指南的规定，或符合加速审查时限的提交类型。）

##### 2. 质量风险管理（QRM）活动

针对拟定变更产地进行的 QRM 包括：

- 鉴别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活动；
- 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；
- 结合从开发和商业制造经验中获得的先前知识。

##### 3. 接受标准

基于风险评估，应满足以下接受标准：

- 在比较批次分析中，在变更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等同

在实施之前要满足的其他条件：

- 在变更产地生产的适当批次数量的商业规模原料药和使用该原料药生产的制剂的稳定性研究将立即启动。根据地区要求实施新址后，稳定性数据应向监管机构报告。

- 替代生产场地应对小分子原料药生产具有可接受的符合性状态；根据不同地区的情况，可以通过具有有效的 GMP 证书或其他适当的文件（例如合格人员声

明) 的最近一次的 GMP 检查说明。

- 替代生产场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将完成
- 不改变合成路线，控制策略，杂质谱或物理化学性质
- 不改变起始物料或中间体的任何质量标准或分析方法
- 不改变在替代场地生产的原料药的放行和稳定性试验的质量标准和分析方法。
- 任何其他区域性要求。

步骤 1 和步骤 2 提交的摘要

PACMP组件	PACMP步骤1内容 (方案的注册/批准)	PACMP步骤2内容 (变更实施)
总体战略(拟定变更的范围和限制)	定义的变更范围和限制	证明变更范围的要求得到满足
QRM	QRM活动的描述和风险评估的总结	确认以前进行的风险评估没有改变；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
接受标准	要进行的测试和研究；描述要满足的任何其他标准，包括报告持续稳定性测试结果的计划	数据证明符合接受标准。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部分。

## 附录 II B: PACMP实例2

生物技术产品原液的生产场地转移

推荐阶段I提交的大纲

### 1. 介绍与范围

该扩展的PACMP旨在支持生物技术产品原液生产场地转移过程中的灵活性，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CMOs（有检查登记的已获得许可的生产场地），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。在同一管理模式下(如生产用原材料的变更)原厂地和新场地间典型的工艺变更与规模和设备差异相关联，随机的重大工艺变更（如为提高产率/产量的变更）不在此范围内。

### 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：

- 识别、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，并对其预防和监测控制
- 归纳已知的工艺元素，如稳健性，各种现有的控制方法，对产品质量的潜在影响。

### 3. 可比性/验收标准

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控制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】）
- 对于变更前和变更后特定特性鉴定的分析图表应该并行对比。
- 工艺性能属性如细胞培养状况，纯化工艺产量和杂质水平在原场地和新场地之间应该可比。
- 在新场地进行计划的工艺验证
- 原液的加速降解研究与变更前物料一致

### 4. 场地变更的特殊考量

#### a) 场地变更的风险

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的遵从状况，还应包括生产经验、工艺知识以及诸如QP公告等额外的地区性评估等因素。风险评估的结果将提示MAH是否需要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（如该场地的稳定性数据）。

#### 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）。为支持场地转移进行验证研究的总结，如原场地研究和新场地的研究都是阶段II执行提交的一部分。

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、开发过程中获得的产品知识、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的特征方法分析(见ICH Q12指南第8.2章)成功地确定了可比性后，可以利用分级注册申报报告类别和承诺。

## 扩展性PACMP阶段1提交的总结和阶段2提交推荐大纲的总结

组成	步骤1内容（注册草案）	步骤2内容（变更实施）
整体策略  （变更的范围和限制）	定义范围和限制	展示满足适用范围的要求，包括与转移相关的工艺变更
质量风险控制	为实施场地转移风险评估进行质量风险控制的程序和方法的描述	制定风险控制策略文件并进行风险管理的总结报告
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）	满足可接受标准的支持性数据
工艺验证	验证计划概述	设施/设备的差异和适用性验证总结；验证总结数据支持工艺、设施/设备和方法的转移
场地（检查）风险	现场检查风险评估的描述	现场检查风险评估规定的实际变更要求提交的结果

### 附录III 产品生命周期管理文件-说明性实例

#### 固体剂型片剂X（小分子）实例

下面的制剂实例描述了MAH如何展示ICH Q12第5章PLCM文件中的元素。适当时也可使用其他的方法和格式。

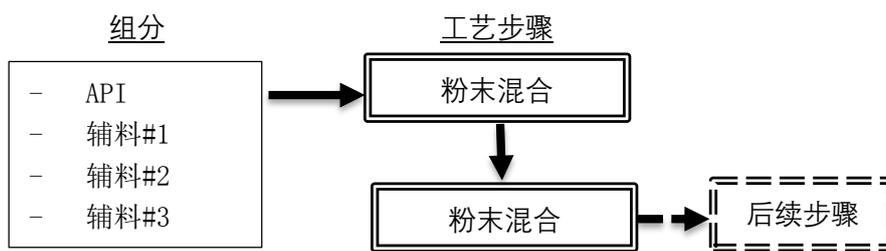
图1是片剂X现有的制剂生产工艺流程图。在本例中，流程图仅限于使用增强方法的生产工艺中的干法混合和辊压操作。表格说明了这些操作的具体既定条件、变更报告类别以及相关的PACMPs和承诺。

注意：该实例不是用来描述EC界定过程的。

#### 产品控制策略总结

片剂X是一种含有100mg API Y的速释型包衣片，通过标准的批生产工艺生产。生产工艺和过程控制的描述一般在模块3的P. 3. 3节中描述。

图1片剂X的部分生产工艺流程图



CTD 章节	章节标题	既定条件 在 CTD 相关章节中说明 EC 的识别和理由	报告类别 当既定条件发生变 更时	适用时, PACMP 或批准后 CMC 承诺
3.3.P				
3.2.P.3.3	生产工艺和过程控制-单 元操作的描述			
	粉末混合操作	输入物料-API PSD 5-200 $\mu$ m	中等级报告	
		输入物料-API 湿度<1.0%	低等级报告	
		辅料规范 药典	地区性要求	
		设备类型 扩散混合机 (V型混合机)	中等级报告	
		批量 200Kg	低等级报告	包含在 MAA 中的 PACMP 的 扩大批量范围应作为低度通 告进行提交
		混合速度 10-20rpm	低等级报告	
		混合时间 15-25min	低等级报告	由于潜在的过度润滑作用, CMC 承诺监测在混合时间 范围上下限生产 10 批拟定 商业规模 (200Kg) 产品的 溶出性能
	辊压操作	设备类型 滚筒为 10cm 的辊压机	中等级报告	
		辊缝 2-4mm	低等级报告	
		滚压力 5-10kNcm <sup>-1</sup>	低等级报告	
		辊压速度 4-10rpm	低等级报告	