

国际人用药品注册技术协调会

ICH 协调指导原则

产品生命周期管理的技术和法规考虑

Q12

草案

于 2017 年 11 月 16 日签署

目前正在征求公众意见

在 ICH 进程的第二阶段，根据国家或地区程序，ICH 专家工作组商定的共识性草案或指导原则，由 ICH 大会转交给 ICH 的地区监管机构，用于内部和外部征求意见。

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 10 月 31 日的文件）	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。

产品生命周期管理的技术和法规考虑

Q12

目录

1. 概述	5
1.1. 目的.....	5
1.2. 范围.....	6
1.3. ICH Q12 监管工具和推动力.....	6
2. 批准后 CMC 变更的分类	8
3. 既定条件 (ECs)	10
3.1. 介绍.....	10
3.2. ECs 的定义及其在监管提交中的作用.....	10
3.2.1. ECs 的定义.....	10
3.2.2. 监管提交中的 ECs	10
3.2.3. ECs 的识别.....	11
3.2.3.1. 生产过程中 ECs 的识别.....	12
3.2.3.2. 分析方法中 ECs 的识别.....	14
3.2.4. ECs 的修订.....	15
3.3. 角色和责任.....	16
4. 批准后变更管理方案 (PACMP)	16
4.1. PACMP 的定义.....	16
4.2. PACMP 的申报.....	17
4.3. PACMP 的要素.....	18
4.4. 已批准 PACMP 的修订.....	19
4.5. PACMPs 的类型.....	19

5. 产品生命周期管理 (PLCM)	20
5.1. PLCM 文件: 范围.....	20
5.2. PLCM 文件的提交.....	21
5.3. PLCM 文件的维护.....	22
5.4. PLCM 文件的格式和位置.....	22
6. 药品质量体系 (PQS) 和变更管理	22
6.1. 一般注意事项.....	22
6.2. 供应链中生产变更的管理.....	22
7. 监管评估与检查的关系	23
8. 已上市产品的批准后变更	23
8.1. 分析方法变更的结构化方法.....	24
8.1.1. 原则.....	24
8.1.2. 结构化方法.....	25
8.2. 支持 CMC 变更的数据要求.....	28
8.2.1. 支持 CMC 变更评价的稳定性数据方法.....	28
9. 术语	29
10. 参考文献	30
附录 1: 包含 ECs 的 CTD 章节	31
附录 2: 变更管理的原则	35

1. 概述

1.1. 目的

之前ICH质量指导原则（ICH Q8, Q9, Q10, Q11）中提出的概念为药物开发和基于风险的监管决策提供了基于科学和风险的方法。这些指导原则在整个产品生命周期中的化学、制造和控制（CMC）变更评价中具有价值。ICH Q8和Q11主要关注于产品生命周期中早期阶段的（如产品开发、注册和发布）。近年ICH指导原则实施的经验显示，技术和法规的差距限制了ICH Q8（R2）和Q10附录I中描述的对批准后CMC变更采用更加灵活监管方式的充分落实。本指导原则着眼于产品生命周期（如ICH Q10中描述的）的商业阶段。

通过促进生物制药部门的创新和持续改进，加强质量保证，改善药品供应，协调后的生命周期管理技术和法规考虑将使患者、企业以及监管者从中受益。

本指导原则提供了一个促进以更具预测性和更加有效的方式管理批准后CMC变更的框架，同时希望展示对产品和工艺理解的增长如何有助于减少监管提交的数量。本指导原则中描述的工具和推动力的有效实施，会加强行业在公司药物质量体系下有效管理CMC变更的能力，使得变更执行前需要更少的法规监管。操作和监管的灵活性程度取决于对产品和工艺的理解（ICH Q8和ICH Q11），对风险管理原则的应用（ICH Q9）和有效的药物质量体系（ICH Q10）。

在某些ICH地区，现行ICH Q12指导原则与当前的法律框架在本指导原则第3章中提到的使用明确的既定条件（EC）以及第5章中提到的产品生命周期管理（PLCM）方面并不完全兼容。但是，这些概念将在法律框架被审查时予以考虑，在此期间，将尽可能地基于这些ICH地区现有的法规的范围。

1.2. 范围

本指导原则适用于原料药（即活性药物成分）和制剂，包括已上市的化学和生物技术/生物产品。本原则还适用于符合药学或生物技术产品/生物制品定义的药械组合产品。为符合药典各论修订所作的变更不在本指导原则的范围内。

1.3. ICH Q12 监管工具和推动力

如本指导原则所述，使用下述协调后的监管工具和推动力及相关的指导原则，将加强批准后变更的管理，提高企业和监管部门之间的透明度，引导创新和持续改进。

- 批准后 CMC 变更的分类（第 2 章）

批准后 CMC 变更的分类是一个框架，它是基于风险的，包含了上市许可持有人（MAH）与监管部门之间关于 CMC 变更预期沟通方式的分类。

- 既定条件（ECs）（第 3 章）

ECs 的概念 MAH 和监管部门之间提供了关于必需元素的清晰理解，以确保产品质量，并识别发生变更时需要监管提交的元素。本指导原

则描述了如何识别 ECs，以及变更发生时哪些信息可以作为支持性数据而不需要监管提交。此外，还包括产品生命周期中 ECs 修订的指南。

- 批准后变更管理方案（PACMP）（第 4 章）

PACMP 是一种监管工具，它提供了支持 CMC 变更所需信息的可预测性，以及基于 MAH 和监管机构之间的事先协商确定的监管提交类型。这样的机制能够以有效和可预测的方式规划和实现 ECs 的未来变更。

- 产品生命周期管理（PLCM）（第 5 章）

PLCM 文件是 ECs 和对 ECs 变更所做的相关报告类别的中央存储库。该文件同时包括了如何在生命周期的商业阶段对产品进行管理，包括相关的批准后 CMC 承诺和 PACMPs。

- 药品质量体系（PQS）和变更管理（第 6 章）

ICH Q10 中描述的 PQS 和对地区 GMP 的遵守，是执行本指导原则的必要条件。特别的，供应链中生产变更的管理是有效的变更管理体系的基础组成部分。本原则为涉及药物生产过程中多个实体的稳健变更管理提供了建议。

- 监管评估和检查的关系（第 7 章）

本指导原则概述了监管审查和检查的互补作用，以及审评员和检查员之间的沟通如何促进本文提到的工具的使用。

- 已上市产品的批准后变更（第 8 章）

概述了促进已上市产品变更的方法。本指导原则提供了分析方法变更以立即或以执行后通知形式实现的详细指南。本文还介绍了支持 CMC 变更评估的基于科学和风险的稳定性研究方法。

上述的工具和动力是互补的，旨在连接产品生命周期的不同阶段。药物开发活动导致了适当的控制策略，其中的要素被认定为既定条件。已批准产品的所有变更通过公司的药品质量体系进行管理；ECs 的变更必须报告给监管部门。在监管系统提供了基于风险的批准后 CMC 变更报告类别的情况下，MAH 可以基于风险和进一步的药物开发中获得的知识提出 ECs 变更的报告类别。基于风险的报告分类系统也促进了批准后变更管理程序的使用，通过计划未来的 ECs 变更来提供可预测性。产品生命周期管理文件是一个总结性的文件，它向监管部门透明地传达了 MAH 对于批准后 CMC 变更的管理规划。本指导原则中的工具和动力并不改变监管审查和检查之间的关系；但审查员和检查员间的协作和沟通是本原则执行的必要条件。最后，本指导原则提出在某些 CMC 变更前无需监管审查和批准的情况下，促进上市药品批准后变更的方法。

2. 批准后 CMC 变更的分类

允许及时有效地引入 CMC 变更的监管机制对于药品的安全、有效和可及性非常重要。公司与监管部门之间对于潜在的 CMC 变更需要进行沟通。CMC 变更给产品质量带来的风险高低有别。一个具有明确特征、基于风险的监管沟通分类对于有效利用行业和监管资源非常重要。

在这样的监管体系中，基于对药物产品的质量产生不良影响的可能性，对需要与监管当局进行沟通的药物原料药、药品、生产过程、质量控制、设备以及设施变更进行了分类。监管沟通类别，支持信息/文档要求，以及用于评估的相关时间框架均与潜在风险相对应。

鼓励监管当局使用一种系统，这种系统与基于风险的监管程序相结合，包括（a）需要监管当局的批准，（b）告知监管当局，或（c）仅简要记录 CMC 的变更及相关的信息要求和决策的时间框架。这种系统将包含以下类别，用于在每一种情况下有一个或多个水平的沟通监管：

- 事先批准：某些变化被认为具有足够风险，在执行前需要监管部门审查和批准并由 MAH 在适当详细的监管提交中提出。这些变更可能需要检查。

- 通知：某些中度至低风险的变化被认为不需要事先批准，通常只需要更少的信息来支持变更。根据地区要求，在执行前或执行后规定的时间内发生的变更需要正式通知监管部门。当不需要事先批准时即时通知机制是有用的，但是监管者及时了解变更的发生是必要的。

此外，最低风险的变化仅在 PQS 中管理和记录，不需要向监管者报告，但是可能在常规检查中进行确认。

基于风险的批准后变更分类系统的协调统一是实现本指导原则目标的重要的一步。这种系统提供了监管方法中内在的、有价值的灵活性，以及一种框架以支持额外监管机会，如：

- 通过提供作为降低监管提交要求目标的一系列的请求和通知类别来促进本指导原则中所述的工具和动力的使用。

- 对于符合某些标准/条件并按照地区性监管指南中提供相关的证明文件，使用较低类别的请求/通知；与变更相关的监管检查需求可能会限制使用较低类别。

- 当与其他监管部门不同的原因尚未明确的时候，可能的监管趋同的选择与某一特定的变更类型有关。

一个基于风险的分类系统可以在法规获取更多的原则并通过指南中的细节来实现，这为随着科学和技术的发展产生的变化预期提供更多的灵活性。关于基于风险的分类系统的例子，请参考 ICH 成员已有的法规和指导原则，以及 WHO 关于已批准产品变更的指导原则和指南。

3. 既定条件 (ECs)

3.1. 介绍

尽管已确定 CTD 格式用于上市申请，目前对于哪些元素是保证产品质量所必需的、批准后变更时需要进行监管提交并没有统一的方法界定并。这些元素在本指导原则中被定义为“生产和控制的既定条件”（在本指导原则中称为 ECs）

3.2. ECs 的定义及其在监管提交中的作用

3.2.1. ECs 的定义

ECs 是对于确保产品质量是必须的、具有法律约束力的信息（或被批准的事项）。因此，对 ECs 的任何变更都需要提交给监管部门。

3.2.2. 监管提交中的 ECs

所有的监管提交包含 ECs 和支持性信息的组合（附录 1）。支持性信息不被认为是 ECs，但是在适当的细节水平提供了与监管者分享的开发与生产信息，并解释了 ECs 的初步选择及其报告类别。

ECs 不应当与 MAH 在上市许可申请（MAA）中作出的向监管机构

提供数据和信息的 CMC 监管承诺(如稳定性以及其他承诺等)相混淆。在本指导原则的范围内，这些信息被认为是支持性的信息。CMC 监管承诺的变更在本指导原则中没有涉及，但是根据现有的地区规则和指南进行管理。

提交的 ECs 是隐含的或是明确的：

- 隐含的 ECs 是那些未被 MAH 明确提出，但根据与批准后变更相关的当地法规或指南生成和修订得到的元素。
- 明确的 ECs 是由 MAH 专门确认和提出的，与拟申报的报告类别共同作为注册提交资料的一部分（见第 3.2.3 章）。本指导原则提供了鉴别明确的 ECs 和相关报告类别的机会。除非地区要求另有规定，否则识别给定产品明确的 ECs 不是强制性的。

MAH 可以使用上述的一种或两种方法定义 ECs 及其相关的申报类别。如果 MAH 想为一种隐含的 EC 提出一种不同于地区规则和指南的申报类别，则应当使用明确的 EC 方法。

MAH 应当在 CTD 模块 3 的适当章节提供 ECs 和相关报告类别的理由。

关于可能包含 ECs 和支持性信息的上市申请部分的更多信息，请参见附录 1。

3.2.3. ECs 的识别

本章概述了定义生产工艺和分析方法 ECs 的方法。类似的方法可以用于定义其他类型的 ECs（如容器密封系统的性能），并且应当由

申请者证明合理并由监管部门批准。

ECs 的范围可能根据公司产品开发方式和产品质量的潜在风险而变化。

3.2.3.1. 生产过程中 ECs 的识别

包括单元操作和步骤顺序在内，并且考虑整体控制策略，生产过程描述中识别和确认的 ECs 应当是那些对于保证产品质量是必需的输入值（如工艺参数、物料属性）和输出值（可能包含中间过程控制），包括关键工艺参数（CPPs，在 ICH Q8（R2）中定义），以及重要工艺参数（KPPs），后者尽管可能不与关键产品质量属性直接相关，但因其与产品质量相关，仍需密切控制以保证工艺的一致性。

ECs 和相关申报类别的细节将依赖于公司通过对产品和工艺的理解（即开发方式）管理产品质量风险的程序能够运行程度。应当提供适当的依据来支持 ECs 的识别和申报类别。不同的方式可以单独或联合应用以识别生产过程的 ECs；包括但不限于如下所述的方式：

- 基于参数的方式：在监管提交之前，产品开发对于输入值和产生质量属性之间关系的理解是有限的，因此包括大量的输入值（如工艺参数和物料属性）和输出值（包括过程控制）。

- 增强的方式：随着对输入值和产品质量属性之间关系理解提高，配合相应的控制策略，恰当的 ECs 的识别会关注于最重要的输入参数和输出。

- 在某些情况下，应用数据丰富环境中的知识使基于性能的方法成为可能，其中 ECs 主要集中于单元操作输出值而不是过程输入（如

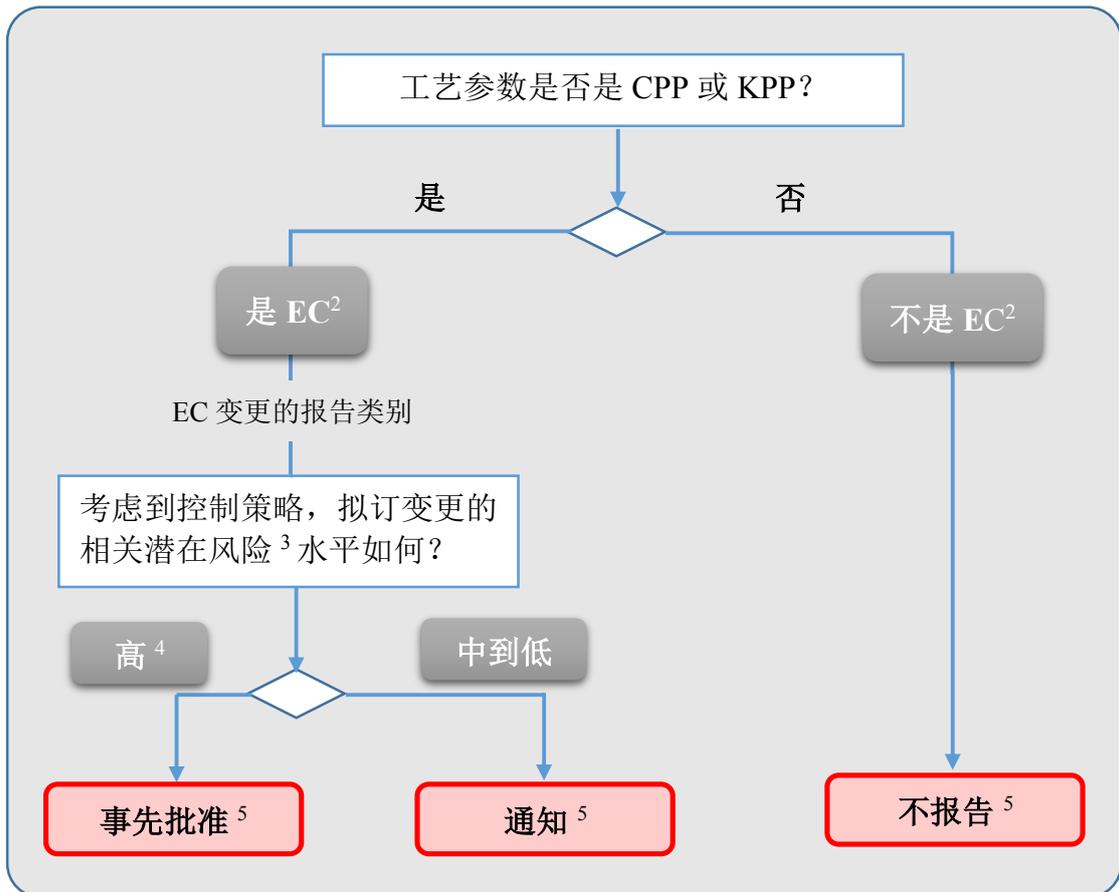
工艺参数和物料属性)的控制上。例如,可以考虑将基于性能的方法用于生产工艺阶段的在线连续监测(如,使用适宜的工艺分析技术如 NIR 控制混合工艺)。

在考虑这种方法时,重要的是保证所有对产品质量具有潜在影响的相关参数和物料属性均被监控,并且确保所使用的设备保持合格以确保稳定的工艺过程。在某些情况下,如路径依赖的过程中,无法定义一个特定结果(如流化床制粒和干燥),选择参数或属性可能需要被指定为 ECs(如颗粒性质的差异可能影响最终的产品质量)。

制备工艺的适当详细描述对于清晰理解哪些是确保产品质量的必需因素十分重要。本指导原则的使用不应导致 CTD 模块 3 中对生产工艺详细描述的减少。

Fig1 是识别生产工艺中 ECs 和相关报告类别的决策树。该决策树用于指导 ECs 的识别,它基于对关键性(即 CPPs)的评估,或者与产品质量有关的工艺一致性(即 KPPs)的影响。相应的报告类别取决于潜在的质量风险。风险评估活动应当遵循 ICH Q9 中描述的方法。在评估风险和随后的报告类别中,MAH 应当考虑总体控制策略以及任何可能并发的变更。应当提供适当的理由支持 ECs 以及非 ECs 的识别。

图 1. 制备工艺参数 ECs 和相关报告类别识别的决策树



1. 本图不适用于使用基于性能的方法
2. 对于 ECs 和非 ECs 需要适当的依据
3. 使用 ICH Q9 中的工具和概念评估质量风险
4. 在某些情况下，中等风险可能需要事先批准
5. 关于报告类别的进一步指南见第 2 章，管理变更和维护已批准申请的角色和责任见第 3.3 章

关于产品特定的批准后变更活动信息，如变更后的监测，应该作为支持性信息来帮助既定条件（ECs）的确定和相关的报告分类。

关键性和风险应该在产品的生命周期内通过决策树定期评估，ECs 应当基于获得的知识进行更新。

此外，MAH 在评估报告分类时应该考虑并发变更的影响。

3.2.3.2 分析方法中 ECs 的识别

和分析方法相关的 ECs 应该包括能够确保分析方法性能的元素，应该提供定义这些分析方法中 ECs 的理由。ECs 的范围可以根据方法

的复杂性、发展和控制策略而变化。

在资料提交的时候，如果方法参数和方法效果之间的关系还没有完全充分研究，ECs 的内容将会包含方法适用性等方法操作参数的细节。

经过稳健的研究，当对方法参数和方法效果之间的关系有了越来越深入的理解后，ECs 的内容应该关注于方法的性能（如专属性、准确度和精密度），而不是分析方法的详细描述。

模块 3 中的分析方法的适度详细描述应当提供清晰的理解，且与确定分析方法 ECs 使用的方法无关。本指导原则的使用不应导致 MAA 中提供相对简单的分析方法描述。

3.2.4 ECs 的修订

由于知识的不断积累（例如生产经验，控制方法的改变和新技术的引用），在产品的生命周期中可能需要对已经批准的 ECs 进行修订。

MAH 修改已经批准的 ECs 或者修改 ECs 中相关的报告分类的情况包括：

- 提交适当的批准后监管申报，描述和证明对拟修订的已批准 ECs，提供的依据应该包括如验证数据和批分析的信息。
- 以原始的上市申请或批准后提交的一部分的形式提交 PACMP，描述 ECs 或报告分类的修订，以及如何证明和报告变更。
- 在适当的时候，也可以利用批准的批准后监管承诺对 ECs 进行修订。

3.3. 角色和责任

对已批准上市申请所有变更和维护的管理是 MAH 的责任。MAH 和任何生产组织有分享和利用信息的共同责任，以保证上市申请得以维护，并能够反映当前的工艺以及在相关场地间被正确执行的变更。上市申请的维护（包括没有被鉴定为 ECs 的方面）应该符合地区的要求。关于 MAH 和生产组织之间关系的信息参见第六章。

4. 批准后变更管理方案（PACMP）

4.1. PACMP 的定义

PACMP 作为一种监管工具，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，经批准的方案即为 MAH 和监管机构之间达成的一致意见。方案描述了 MAH 拟在产品商业化阶段实施的 CMC 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，以及根据地区性法规所建议的报告类别，即与未经批准 PACMP 的相似变更程序比较，较低的报告类别和\或缩短的审评周期。PACMP 还确定了应符合的具体条件和接受标准。一个 PACMP 可以解决一个产品的一个或者多个变更，也可以是解决多个产品的一个或者多个变更（见章节 4.5）。批准后变更管理方案可以与最初的 MAA 一起提交，也可以随后单独申报。PACMP 需要监管机构的批准，必须符合方案中列出的条件和可接受标准才能实施变更。

PACMP 对变更描述的详细程度应与变更的复杂程度相匹配。一旦获得批准，如果尚未（见下文“步骤 2”）实施，则假定所提议的方法由 MAH 定期重新评估，并且其有效性在实施变更之前重新确认。

特别是在实施变更之前，初始 PACMP 申报中提供的风险评估应由 MAH 进行重新评估，以确保与拟定变更相关的风险评估结果仍然有效。如果对初始风险评估的重新评估显示与实施变更相关的风险水平增加，则认为之前批准的申报类别不再适用。在这种情况下，应遵循现有的指导原则或寻求与相关监管机构进行协商。此外，MAH 应确认控制策略能继续保证产品在实施变更后被持续稳定生产。

最后，通过结合质量风险管理原则（ICH Q9）和有效变更管理系统（ICH Q10，附录 2）的有效 PQS，可以实现 PACMP 的使用。MAH 负责确保每当 CMC 变更被引入 PACMP，生产设施符合 PACMP 批准的监管辖区对 GMP 合规性和检查或许可状态的监管要求。

4.2. PACMP 的申报

一个变更管理方案通常涉及两个步骤：

步骤 1：提交一份书面方案，方案应描述拟定变更、变更理由、风险管理措施、评估变更影响的拟定研究和可接受标准、其他需要满足的条件（例如，确认已批准的标准没有变更）、拟定的变更申报类别以及任何其他支持性信息（见下文）。该方案在实施之前应由监管机构审查和批准。

步骤 2：实施方案中列出的测试和研究。如果得到的结果/数据符合方案中的可接受标准并且满足其他条件，MAH 根据已批准方案中的申报类别(分类)将此信息提交给监管机构，供监管机构酌情审查。根据申报类别，在变更实施之前，可能需要或可能不需要得到监管机构的批准。如果不符合方案中的可接受标准和/或其他条件（请参阅

步骤 1)，则无法采用此方式实施变更，而应遵循现有法规或指导原则。

在 PACMP 步骤 1 中未预期的重大生产工艺或控制变更（例如，单元操作顺序的变更）不能作为步骤 2 的一部分实施，应属于地区性法规或指南管理的注册申报范畴。然而，如果经论证合理，与拟定变更相关的未预期的工艺或控制方面的轻微修改且不影响方案的技术原则时，通常可以认为在范围内。

PACMP 中列出的所有变更不应给患者安全、产品质量或疗效带来任何额外的风险。需要有效性、安全性（临床或非临床）或人体 PK / PD 支持数据来评估变更影响的 CMC 变更（例如，某些处方变更、临床或非临床研究评估新杂质、免疫原性/抗原性的评估）通常不适合包含在 PACMP 中。

4.3. PACMP 的要素

PACMP 的制定基于从产品开发和/或生产经验中获得的对工艺和产品理解。一份 PACMP 包括（但不限于）以下一些要素：

- 对拟定变更的详细描述，包括变更的理由。应清晰地突出（例如，以表格形式）变更前后的差异。

- 根据初始风险评估，列出将要实施的特定测试和研究，以评估拟定变更的潜在影响，如：表征、放行、稳定性（酌情见第 8.2.1 章）、过程控制。PACMP 应包括对每个测试或研究的分析方法和拟可接受标准的适当描述。

- 讨论已批准控制策略的适用性或是否需要拟定变更相关的控

制策略进行任何变更。

- 任何其他需要符合的条件，例如确认某些工艺确认步骤将在变更实施前完成。

- 适用时，先前从相同或类似产品获得的涉及开发、生产、表征、批放行和稳定性的支持性数据，以降低风险。

- 实施 PACMP 步骤 2 的拟定报告类别。

- 确认将在 PQS 下进行持续验证，以继续评估和确保变更对产品质量没有不利影响。如果实施变更后需要监测对产品质量的影响，应提供质量风险管理措施概要以支持拟定的 PACMP。如果要实施多项变更，这些措施应针对来自多项变更累积影响产生的潜在风险以及多项变更之间的关系。

MAH 应在 PACMP 中论证对拟定变更的影响方面具有适当科学认识和理解，以便对拟定变更进行适当的风险评估。一般来说，越复杂的变更越需要对产品\工艺有更深入的理解。

4.4. 已批准 PACMP 的修订

对已批准的 PACMP 进行修订，如更换或修改检测、研究或可接受标准，应提供相同或更高的能力来评估拟定变更对产品质量的影响。这种变更通常需要与监管机构以通知类型进行沟通。按与监管机构达成的一致意见，更显著的改变方案内容的修订可能需要事先得到监管部门的批准或提交一份新的方案。

4.5. PACMPs 的类型

有不同类型的 PACMPs:

•单一产品的一项或多项变更—见上文和附件 IIA 中的内容和实施。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规定类型的 CMC 变更。

如果方案描述了一个特殊产品的多个变更，则应添加一个论证来说明这些变更是如何相互关联，以及将这些变更包含在同一个方案中是合适的。

•扩展方案—上述一般原则适用。拟定变更对于不同产品应该有类似风险；根据这种方法应重视其他考虑，例如：

a. 一个或多个变更将在多个产品上实施（例如，使用相同容器封闭系统的多个产品的胶塞变更）：相同的风险降低策略应适用于所有受影响的产品；

b. 一个或多个变更将在多个产品和多个地点实施（例如，跨多个产地的分析方法变更、跨多个产品的产地变更）：相同的风险降低策略应适用于所有受影响的产品和/或产地（见附件 IIB）。

5. 产品生命周期管理（PLCM）

PLCM 文件概述了 MAH 提出的产品生命周期管理的具体计划，包括控制策略的关键要素、EC、EC 变更的拟定报告类别、PACMP（如使用）以及任何批准后的 CMC 承诺。这将鼓励 MAH 进行预期性的生命周期管理计划，并有助于监管评估和检查。PLCM 文件应根据需要在整个产品生命周期中更新。

5.1. PLCM 文件：范围

PLCM 文件在 MAA 中作为 ECs 和 ECs 变更报告类别的中心储库。

它包括下面第 5.2 章中描述的关键要素和关于 MAA 中其它地方的相关信息的引用（见附件 III）。鼓励提交 PLCM 文件，但只有 MAH 提出明确的 ECs 时才期望该文件。

PLCM 文件的要素总结如下：

- 产品控制策略总结：**PLCM 文件中应包含产品控制策略的高度总结，以阐明并强调控制策略的哪些要素应被视为 EC。

- ECs（见第 3 章）：**产品的 ECs 应该列在 PLCM 文件中。EC 的识别和依据位于 CTD 文件的相关部分。

- 变更已批准 ECs 的报告类别(见第 3 章)：**在对 EC 进行变更时，拟定的报告类别应列在 PLCM 文件中。报告类别的详细论证位于 CTD 文件的相关部分。可以基于地区性法规或指导原则，或 MAH 的论证选择报告类别。

- PACMPs(见第 4 章)：**提交以预期管理和实施一项或多项批准后变更的 PACMP 应与相应的待变更 EC 一起列出。PACMP 的批准日期应在后续提交的文件中注明。如果 PACMP 是在原始 MAA 批准后提交并批准的，伴随 PACMP 应有更新的 PLCM 文件。

- 批准后 CMC 承诺：**在商业阶段将实施的 CMC 承诺（例如，特定的工艺监控、对 ECs 的修订）应列在 PLCM 文件中。

5.2. PLCM 文件的提交

最初的 PLCM 文件可以和原始 MAA 或已上市产品的补充/变更申请一起提交，其中定义 EC（章节 3.2.3）可能有助于监管变更管理。在审查和批准 MAA 之后，PLCM 文件将包含 ECs 和相关的报告类别。

5.3. PLCM 文件的维护

更新的 PLCM 文件应包含在批准后的 CMC 变更申请中。更新的 PLCM 文件应囊括 ECs 和其他相关要素的变更(报告类别、承诺、PACMP)。MAH 应该遵循地区性要求来维护 PLCM 文件的修订历史。

5.4. PLCM 文件的格式和位置

建议使用表格格式来囊括第 5.2 章中叙述的 PLCM 的要素，也可以使用其他适当的格式。参见附件 III 的 PLCM 表格示例。

PLCM 文件可以根据地区性要求位于 CTD 模块 1, 2 或 3 中。

6. 药品质量体系(PQS)和变更管理

6.1. 一般注意事项

依据 ICH Q10 建立符合地区性 GMPs 的有效 PQS 是公司（相关的生产场所和 MAH）的责任，本指导原则的目的不是要求公司在使用本指导原则前进行特定检查以评估 PQS 状态。与提交上市申请和监督有关的例行检查仍然按地区性监管要求进行。

如果发现 PQS 不合规,可能会限制本指导原则灵活运用能力。

与 ICH Q10 的基本要求一致，有效的变更管理系统对于实施本指导原则是必要的，并在附录 2 中进行了总结。

6.2. 供应链中生产变更的管理

在许多情况下，公司必须管理跨多个实体（内部和外部）的信息交流和 PQS 交互。因此，实施跨多个场地（外包与否）的稳健的变更管理是必需的。结合附录 2 中的变更控制原则，应考虑以下变更管理活动以支持本指导原则中定义的方法：

- 对 ECs 的变更应及时在 MAH 与监管机构之间以及 MAH 与供应商之间进行沟通(反之亦然)。

- 沟通的及时性受 EC 相关变更的影响所驱动,应该针对那些需要了解或实施产品生命周期中变更的实体。

- 工艺理解和持续改进是变更的驱动因素。例如,合同生产组织(CMO)可能在某一阶段提出工艺改进,从而显著改善控制 and 产品质量的一致性。这些数据可以用来修订 ECs 和相应的 PLCM 文件。负责批放行的组织应了解所有相关的变更,并在适用的情况下参与决策。

- 关于 MAA 变更和 GMP 问题的沟通机制应在相关文件中定义,包括与 CMO 签订的合同。

7. 监管评估与检查的关系

监管评估和检查是相辅相成的活动,其基本作用在本指导原则中保持不变。检查时获得的设施相关信息应提供给审评人员,最新的 PLCM 文件(如适用)应提供给检查人员。

审评员和检查员之间的沟通可以促进对申报的特定产品的监管审评。当需要时,与 GMP 和上市许可合规性有关的信息可以通过建立的机制从检查员传达给审评员,反之亦然。根据适当的双边/多边协议,各地区监管机构之间也可以进行沟通。

8 已上市产品的批准后变更

已上市产品可以从本指导原则所述的 ECs 和 PACMP 申请中受益。具体讲,已上市产品的 ECs 和报告类别可以通过上市后的补充申请提交,PACMP 也可用于已上市产品计划内的变更。此外,这些产品还将受益于促进变更的附加方式中。本章描述了适用于常见 CMC 变更的结

构化方法（以分析方法为例）和 CMC 变更数据需求（以稳定性为例）的策略。

8.1 分析方法变更的结构化方法

已上市产品现有的分析方法可受益于分析科学的进步。本章节旨在鼓励符合目标要求的等效性分析方法结构化地实施。下文描述了一种包含具体标准的方法，适用于已上市产品分析方法的变更。如果遵循这一方法并满足所有标准，分析方法的变更可按规定立即实施或在变更实施后告知相关的监管机构。

以下情形超出本章的范围：

- 标准中的分析方法未能充分反映产品的复杂信息。特别是，仅鉴别和检定诸峰中的一个子集的方法(如, 肽图鉴定、复杂原料药分析)，或是除特定峰外，还通过与对照品进行总体比较而非将特定峰作为可接受限度的标准(例如，“与对照品一致”像天然衍生产品、重组表达生物技术产品)。

- 基于生物/免疫学/免疫化学原理的检测方法或是使用生物试剂的检测方法(例如，生物测定法、结合测定法、ELISA、外源因子检测)的变更。

- 利用多变量方法的预测模型的变更。

需指出的是, 除上述排除标准外, 所有其他方法包括用于生物技术/生物产品的分析方法都在适用范围内。

8.1 章的使用依赖于 ICH 准则(如 ICH Q2、Q9 和 Q10)在该地区的实施以及业界对这些准则的例行应用的状况。8.1 章所提供的灵活性可能并非在所有地区和所有情况下都适用，一些特定的变更可能需要遵照地区性指导原则获得事先批准。

8.1.1. 原则

使用该方法，应满足以下要求：

- 变更前后方法的高层描述要一致(例如，带光谱分析的色谱分析)。

- 验证结果应证明，变更后的方法与原方法等效或更好。

- 使用变更前后方法测得的结果应相互等效。应以两种方法来评估：首先，变更后的方法应给出等效的结果，即无论数据来自变更前或变更后，都应得出同样的判定结果。第二，验证方案应包含明确的标准，用以比较使用变更前后方法所获得的结果。详细信息参阅下面的步骤 2。

- 修订后的方法应确立系统适用性要求。系统适用性可确保该方法在日常使用期间的性能。

- 除非现有的地区性法规允许，否则质量标准变更(例如，总杂质、效力)不能引入该机制。

- 如果方法变更需要毒理学或临床数据支持，则该方法可能不适用。

- 如果这些标准得到满足，则方法是等效的，变更可按规定立即实施，或在变更实施后适时告知监管机构。

8.1.2. 结构化方法

步骤 1:评估高层方法描述。例子包括：

- 重量分析

- 容量分析

- 原子吸收

- 显微分析

- 热力学分析

- 电化学分析

- 色谱分析(如:HPLC, UPLC)

- 薄层色谱(如 TLC);在本章标准都满足的前提下,如果用作鉴别检测或限度检测的方法变更成另一种类型的方法描述也可行。

- 电泳

- 光谱法的改变应限于相同的特定技术,如UV到UV,NMR到NMR。

当两种技术一起使用时(如带有紫外检测器的HPLC),两者都会作为方法描述的一部分(如带有光谱检测器的柱层析)。

步骤 2: 应该准备一个前瞻性的分析验证方案,并经公司内部批准。该方案的制定应该基于当前拟定方法和原方法验证方案中获得的知识的比较。验证方案应确保修改后的方法符合其预期目的,至少应该包含以下内容:

- 应遵循 ICH Q2 原则验证该变更。

- 所有与被验证方法类型相关的验证特征均应按照 ICH Q2 所述进行。

- 验证方案至少应该包括用于验证现有方法的测试和 ICH Q2 中所有其他相关的测试。例如,如果在原方法的验证中,评估了方法的专属性、线性、精密度和准确度,那么在变更后的方法中也应该验证方法的专属性、线性、精密度和准确度。验证方案的可接受标准应该能够反映方法性能合乎预期,并且经科学论证。经验证的可接受标准应在满足原方法可接受标准下开发,确保变更后的方法能合乎预期。

基于分析目的,应该采用足够数量且具适当集中度的样品以平行测试的方法去证明原方法和变更后方法的等效性。等效性的评估中应包含新方法不会丢失旧方法中的任何有意义信息的要求。当用原方法和变更后的方法测试同一样品时,应该得到同样的质量判定。

- 如果由手动方法改为自动方法,验证还应评估所有关键试剂、

标准品或软件相关变更的影响。

•方案还应包括原方法和变更后方法的详细操作条件，以确保清楚地展现变更的内容。方法的描述可以附件的形式给出。

步骤 3: 考虑现有方法的系统适用性标准，应基于方法开发数据和商业生产所获得的任何其它知识来决定新方法的系统适用性标准，并将系统适用性标准作为方法本身的一部分。系统适用性应该包括用来评估日常检测中展现的所有标准。

步骤4: 执行验证方案并将结果和预设可接受标准进行比较。如果有任标准未被满足，则应进行评估以确定不符合标准对方法有效性的影响。如果所有条件都满足，则认为方法可接受以用于预期用途。

步骤 5: 考虑是否有新的产品信息，若有，将其作为变更导致的结果并将其归入监管性文档中。基于方法验证的结果，如需新增或变更标准（如总杂，效价），除非地区性法规允许，否则不得使用结构化方法。此外，如果方法变更需要毒理学或临床数据支持，则该方法不适用。因此，方法变更不应对产品的安全性、有效性、纯度、剂量、鉴别或效价产生影响。

步骤6: 制定书面报告摘要，记录验证结果，并与方案标准进行比较。

步骤 7: 依从公司 PQS 所定义的内部变更程序实施变更。

步骤 8: 除非此过程结果发现了新信息（见步骤 5），否则应在变更实施之后按当地报告要求提交一份方法变更的实施后通告给监管机构。报告内容应该包括更新后方法描述和方案，以及验证报告摘要。

步骤 9: 完成变更后的监测。企业的变更控制系统（见附件 2）应有明确可识别且和成文的机制，以确保变更有效，且无非预期结果

出现。评估结果应文档化，并附带明确的该变更可接受性的结论。

步骤 10: 所有与方法变更有关的信息都应该能够被常规的监管检查核实。

8.2. 支持 CMC 变更的数据要求

提交给监管机构以支持上市后变更的数据应遵从地区性条例和相关指导原则。本指导原则提供了基于科学和风险的方法，用于制定开发策略，用以支持上市后变更的证实稳定性研究，以便更及时地提交、批准和实施变更。这种方法可以在 PACMP 中提出(见附件 IIB)

8.2.1. 支持 CMC 变更评价的稳定性数据方法

ICH Q1A(R2) 中推荐的正式稳定性研究的目的是为一种新的、从未上市的原料药/制剂建立适当的效期和储存条件，与之不同，用以支持上市后 CMC 变更而进行的稳定性研究目的是确认之前批准的效期和储存条件。这种稳定性研究的范围和设计是源于从原料药和制剂中获取的知识和经验。设计此类研究的方法应经过适当地论证，可包括：

- 鉴别与稳定相关的质量属性和效期限限制性属性。
- 稳定性风险评估，以确定哪些拟定 CMC 变更因素会影响稳定性。
- 使用适当的工具来评估拟变更的影响，可以包括：
 - 对代表性物料(可以是中试规模或实验室规模，而不是商业规模)进行的原料药和/或制剂的加速和/或强力降解研究
 - 对代表性物料进行变更前和变更后的可比性研究
 - 对非正式和正式稳定研究或其他相关数据进行统计学评估
 - 根据经验或一级动力学模型预测降解情况
 - 应用相关研究知识和科学文献知识
 - 使用确定性的变更后研究而非仅提交数据作为变更申报资

料的一部分。

在适用的情况下，承诺在变更后的批次中启动或完成正在进行的长期稳定性研究，以确保在实施 CMC 变更后，已批准的效期和储存条件继续适用。

9.术语表

术语	注释
CAPA (Corrective Action and Preventive Action)	纠正和预防措施 ——一个专注于调查、理解和纠正偏差，同时力图阻止其再次发生的系统。
CMO(s) (Contract Manufacturing Organisation)	受托生产企业
CPP (Critical Process Parameter)	关键工艺参数 ——一种工艺参数，其变动对关键质量属性产生影响，因此应该监测或者控制关键工艺参数以确保工艺生产出所期望的产品质量。(Q8R2)
CQA (Critical Quality Attribute)	关键质量属性 ——一种物理、化学、生物或微生物特性或某种特性，其应在适当的限度、范围或分布内，以确保所期望的产品质量。(Q8R2)
CTD (Common Technical Document)	通用技术文件
ECs (Established Conditions)	既定条件
Firm	企业 ，生产场地和相关的上市许可持有人
KPP (Key Process Parameter)	重要工艺参数 ——一种生产工艺参数，该参数可能不直接与关键质量属性相关联，但因其与产品质量相关，需要严格控制，以确保工艺的一致性。

术语	注释
MAA (Marketing Authorisation Application) ——	上市许可申请
MAH (Marketing Authorisation Holder)	上市许可持有人
Notification	不要求在实施前获得批准的EC变更申报
PACMP (Post-Approval Change Management Protocol)	批准后变更管理方案
PLCM (Product Lifecycle Management)	产品生命周期管理
Post-approval CMC commitments	上市许可持有人关于在药品上市阶段对拟进行的特定的 CMC 活动作出的承诺
Prior-approval	对已批准既定条件的变更, 实施前需要法规审核和批准
PQR (Periodic Quality Review)	定期质量回顾-定期检查原料药或制剂, 目的是验证工艺一致性, 发现趋势、鉴别产品质量及工艺的改进。
PQS (Pharmaceutical Quality System)	药品质量体系
QRM (Pharmaceutical Quality System)	质量风险控制

10.参考文献

ICH M4: CTD——质量。

ICH Q1A(R2) 新原料药及其制剂的稳定性试验

ICH Q2(R1) 分析方法验证:正文和方法学

ICH Q5E 生物技术/生物制品在生产工艺变更前后的可比性

ICH Q8(R2)药品研发

ICH Q9 质量风险管理

ICH Q10 药品质量体系

ICH Q11 原料药的研发和生产

ICH Q8, Q9, Q10 问题和回答

ICH Q8, Q9, & Q10 问题和回答-附录:该问题和回答来自于培训课程
(Q8, Q9 和 Q10 要点及考虑)

附录1: 包含ECs的CTD章节

注:

此表不包含一个产品完整的EC列表。该表的目的是提供关于构成EC的生产和控制要素及其在CTD结构内的位置的一般性指导。

表格中白色行是EC通常所在的CTD章节，灰色行是支持性信息通常所在的CTD章节。

含EC的CTD章节可以含有支持性信息。

B=适用于生物技术/生物制品。

对于递送系统信息，其所在CTD内的位置或相关内容可以根据特定的产品设计和地区要求而变化。

CTD章节	标题	既定条件 - 一般列表 (含注释)
3.2.S	原料药	
3.2.S.1	基本信息	
3.2.S.1.1	命名	原料药名称、结构
3.2.S.1.2	结构	
3.2.S.1.3	一般性质	支持性信息
3.2.S.2	生产信息	

3.2.S.2.1	生产商	原料药生产地址（包括检测地址）
3.2.S.2.2	生产工艺和过程控制的描述。	单个单元操作及其在生产工艺中的顺序 对于单个单元操作的输入（工艺参数和物料属性）和输出的 EC 的水平/详情，请参考第 3.2.3.1 章-生产工艺 EC 的确认
3.2.S.2.3	物料控制	起始物料标准（检测，分析方法参数和可接受标准） 原材料、试剂、溶剂的关键控制 物料来源（如细胞和种子来源、原材料）和生物来源的关键物料的控制。 主细胞库/工作细胞库，主种子批/工作种子等的传代和控制（B）
3.2.S.2.4	关键步骤和中间体的控制	关键步骤和中间体的质量标准（例如，检测，分析方法参数和可接受标准），包括关键中间体的储存条件。
3.2.S.2.5	工艺验证和评价	支持性信息
3.2.S.2.6	生产工艺的开发	支持性信息
3.2.S.3	特性鉴定	支持性信息
3.2.S.3.1	结构和其他特征的确证	支持性信息
3.2.S.3.2	杂质	
3.2.S.4	原料药的质量控制	
3.2.S.4.1	质量标准	原料药质量标准 质量标准中的每个质量属性。 •检验方法 •可接受标准
3.2.S.4.2	分析方法	参考章节 3.2.3.2-分析方法中 ECs 的确认。
3.2.S.4.3	分析方法的验证	支持性信息
3.2.S.4.4	批分析	支持性信息
3.2.S.4.5	质量标准制定依据	支持性信息

3.2.S.5	对照品	对照品标定（例如，测试，分析方法的参数，可接受标准（如有））
3.2.S.6	容器密闭系统	包装材料的组成及质量标准
3.2.S.7	稳定性	
3.2.S.7.1	稳定性总结和结论	原料药贮存条件和有效期（化学原料药的复验期）
3.2.S.7.2	上市后稳定性承诺和稳定性方案	支持性信息（见章节 3.2.3.2）。
3.2.S.7.3	稳定性数据	支持性信息
3.2.P	制剂	
3.2.P.1	剂型及产品组成	制剂定量和定性的组成
3.2.P.2	产品开发	
3.2.P.2.1	处方组成	支持性信息
3.2.P.2.2	制剂	
3.2.P.2.3	生产工艺开发	
3.2.P.2.4	容器密闭系统	
3.2.P.2.5	微生物学属性	
3.2.P.2.6	相容性	
3.2.P.3	生产	
3.2.P.3.1	生产商	制剂生产地址（包括：检验、初级包装、药械组合产品的器械组装）。
3.2.P.3.2	批处方	制剂批处方（定性和定量）
3.2.P.3.3	工艺描述和工艺控制	单个单元操作及其在生产工艺中的顺序 对于单个单元操作的输入（工艺参数和物料属性）和输出的 EC 的水平/详情，请参考第 3.2.3.1 章-生产工艺 EC 的确认
3.2.P.3.4	关键步骤和中间体控制	关键步骤和中间体的质量标准（例如，检测，分析方法参数和可接受标准），包括关键中间体的储存条件。

3.2.P.3.5	工艺验证和评价	支持性信息
3.2.P.4	辅料控制	
3.2.P.4.1	质量标准	<p>辅料质量标准</p> <p>质量标准中的每个质量属性</p> <ul style="list-style-type: none"> •测试方法 •可接受标准 <p>或者, 适用时, 参考药典专论</p>
3.2.P.4.2	分析方法	参考药典专论, 如没有, 请参阅第 3.2.3.2 章-分析方法中 ECs 的确认
3.2.P.4.3	分析方法的验证	支持性信息
3.2.P.4.4	质量标准依据	支持性信息
3.2.P.4.5	人源或动物源的辅料	应详细说明辅料的来源和控制 (仅适用于人或动物源性辅料)
3.2.P.4.6	新的药用辅料	<p>(如果在 3.2.P. 4.1 中没有描述新的辅料质量标准) 新的辅料质量标准</p> <p>质量标准中的每个质量属性</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 检测方法 ● 可接受标准
3.2.P.5	制剂的质量控制	
3.2.P.5.1	质量标准	<p>制剂的质量标准</p> <p>质量标准中的每个质量属性</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 检测方法 ● 可接受标准
3.2.P.5.2	分析方法	参考第 3.2.3.2 章-分析方法既定条件 ECs 的确认
3.2.P.5.3	分析方法的验证	支持性信息
3.2.P.5.4	批分析	
3.2.P.5.5	杂质谱分析	
3.2.P.5.6	质量标准制定依据	

3.2.P.6	对照品	对照品标定（例如，检验、分析方法的参数和可接受标准（如有））
3.2.P.7	容器密闭系统	包装容器的供应商/生产商， 包装材料组成和质量标准
3.2.P.8	稳定性	
3.2.P.8.1	稳定性总结及结论	制剂贮存条件和有效期（化学品的复验期）， 如适用，提供使用中的储存条件和有效期。
3.2.P.8.2	上市后稳定性方案和承诺	支持性信息（见第3.2.2章）
3.2.P.8.3	稳定性数据	支持性信息
3.2.A	附录	
3.2.A.1	设施和设备	国家/地区监管要求和指导原则
3.2.A.2	外来物安全性评估	支持性信息
3.2.A.3	辅料	
3.2.R	区域信息	
	不适用	国家/地区监管要求和指导原则 例如，欧盟，医疗器械信息或 CE 标志确认

附录 2:变更管理的原则

和 ICH Q10 的基本要求相一致，有效的变更管理系统可支持本指导原则，并描述如下：

1. 获取变更的原因，包括可以提高产品性能或工艺稳健性的因素；
2. 确保充分了解变更的范围及其对工艺和控制策略所有方面的影响，包括对上市许可中既定条件和非既定条件的影响；
3. 充分利用现有的工艺性能和产品质量知识；
4. 需要基于科学和数据的风险评估和拟定变更的风险分类，包括拟定变更未执行的情况下的风险管理；

5. 确定支持变更所需的数据（现有和/或新生成的），并相应地制定研究方案，包括方法，预期可接受标准以及额外的执行变更后，对于工艺性能和/或产品质量监测的描述；
6. 必要时，确保编制注册申报文件（例如补充/变更申请，PACMP）并予以递交；
7. 使用规定的变更控制流程来批准或拒绝变更，并涉及适当的利益相关方，包括但不限于生产、质量和监管人员；
8. 确保变更的执行是基于：
 - a. 审查所执行的变更应与相关规程、任何 PLCM 文件和/或 PACMP 保持一致；
 - b. 评估所产生的数据，以证明符合变更目的和可接受标准；
9. 确保在偏离可接受标准或识别出意外风险的情况下制定风险减轻措施；
10. 在变更实施过程中获取新的产品/工艺知识；
11. 确认变更执行后已经有效地达到了预期效果，且没有出现任何意外的后果；
 - a. 如果发现与批准后变更相关的偏差，则应确保通过企业的偏差管理过程处理该问题，并通过企业的纠正和/或预防措施（CAPA）系统确定和实施适当的纠正和/或预防措施；
 - b. 在适用的情况下，确保更新注册申报文件，并评估是否需要 PLCM 文件进行更新；
 - c. 要求进行执行后实施经验教训的工作，以建立产品和工艺知识，

从而持续改进，包括 PQS 的改进；

d. 确保将变更纳入产品质量回顾中，并作为产品质量回顾的一部分进行评估。

12. 变更管理系统应被制定，并可供审计/检查期间审阅。

审查管理

审查管理的详细内容在 ICH Q10 中有大量论述，包括使用适当的绩效指标作为评估 PQS 有效性的手段。这些应该是有意义的、简单的和数据驱动的。除应按 ICH Q10 的要求确保有效的变更管理系统之外，在审查管理中还应考虑以下方面：

- 监测变更管理系统的及时性，以确保变更以及及时的方式被执行，与该变更的紧迫级别相匹配。当延迟执行时，应评估和减轻与迟延相关的任何风险；

- 监测变更管理系统的执行情况，例如评估在首次申报未被批准执行的拟定变更的发生频次；

- 确保实施后确认工作的开展和确认结果的审查，作为衡量变更管理有效性的标准（例如，确认变更管理系统的改进）。

变更管理中知识的使用

有效的变更管理系统包括主动知识管理，整合多个来源的信息，以确认改善产品和/或工艺稳健性的变更动因。知识管理和变更管理之间的关系如图 A1 所示。

如 ICH Q10 和图 A1 所示，这些来源可以包括但不限于开发研究、工艺认知、产品或工艺趋势分析以及特定产品 CAPA 结果。这些来源

应该在产品生命周期中是全面的，包括所有相关的利益相关方（研究开发人员、生产商、合同生产组织、供应商等）。关于企业和供应商之间以及企业和 CMO 之间的知识共享，包括产品和工艺稳健性相关的知识共享或以其他方式通知变更，应在质量协议和/或合同中加以规定。

除单个信息来源之外，还应建立一种机制，为特定产品或产品家族提供一定时期内质量性能的历史回顾，这种机制基于 PQR 的规定，如图 A1 所示。应该包括为确认和管理来自原材料和生产工艺的相关变更的步骤，这些变更可能会影响生命周期期内产品的质量。这种机制确保能够确认某些变更需要，通常在孤立审查数据时难以发现。

知识的使用是企业的责任，并应该在 PQS 中描述（有关更详细的信息，请参考 ICH Q8、Q9、Q10、Q11、Q/IWG Q&A）。如 ICH Q10 所述，对正式知识管理系统无额外的监管要求。

图A1 知识管理和变更管理进程之间的联系

