·新药述评与论坛·

ICH Q12 化学药品上市后变更的中欧监管政策比较分析

张慧兰[1],黄　哲[1,2*]

(沈阳药科大学 1 工商管理学院,2 药品监管科学研究院,沈阳 110016)

[摘要]　**目的**:依据 ICH《Q12:药品生命周期管理的技术和监管考虑》为我国药品上市后变更管理提供建议。**方法**:研究我国和欧盟监管机构对化学药品上市后 ICH Q12 变更管理的相关法规和分类要求,分析比较我国和欧盟监管机构的管理差异以及存在问题。**结果**:欧盟提供了一个可供全球认可的框架,即成熟的生命周期管理理念、完善的管理工具、清晰的变更程序、顺畅的审核沟通,帮助企业通过 ICH Q12 工具更好地理解产品和生产工艺的关键要素,支持企业更良好、更高效地实施上市后化学、生产和控制(chemical, manufacture and control,CMC)变更,降低企业变更成本,节约监管机构的审评资源。**结论**:我国可以借鉴欧盟监管机构的成熟经验,依据 ICH Q12 优化我国药品批准后变更管理体系,这将有助于提升我国药品批准后 CMC 变更管理的效率和科学性,同时减轻药品上市许可持有人和监管部门的负担。

[关键词]　ICH Q12;化学药品;药品上市后变更管理;监管政策;比较分析

[中图分类号]　R969.4　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2026)16－1689－05

A comparative analysis of regulatory policies of ICH Q12 for post-approval chemical, manufacture and control changes of chemical drugs in China and Europe

ZHANG Hui-lan[1], HUANG Zhe[1,2*]

(1 *College of Business Administration*, 2 *Research Institute of Drug Regulatory Science*, *Shenyang Pharmaceutical University*, *Shenyang* 110016, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To put forward some suggestions on post-approval change management of drugs based on ICH Q12 for our country. **Methods**: The EU and China regulatory frameworks and classification requirements of post-approval CMC changes of chemical drugs under ICH Q12 were studied, and our deficiencies on management of post-approval drug changes were analyzed. **Results**: The EU has issued the Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management-Scientific Guideline, which establishes a globally recognized framework. This guideline demonstrates mature lifecycle management concepts, comprehensive management tools, clear change procedures, and efficient review communications. It enables enterprises to better understand critical elements of products and manufacturing processes through ICH Q12 tools, facilitates more efficient implementation of post-approval CMC changes, reduces corporate change costs, and conserves regulatory review resources. **Conclusion**: China can dram on the mature experience of EU regulatory authorities to optimize its post-approval CMC change management system in accordance with ICH Q12. These measures would enhance the efficiency and scientific rigorousness of pharmaceutical post-approval CMC change management in China while alleviating burdens on marketing authorization holders (MAHs) and regulatory authorities.

[**Key words**]　ICH Q12; chemical drug; post-approval change management; regulatory; comparative analysis

[作者简介]　张慧兰,女,硕士研究生,主要从事药事管理研究。E-mail: sarah9804@126.com。

[通讯作者]　*黄哲,女,博士生导师,教授,主要从事药事监管科学、运作决策理论研究。联系电话:(024)23986542, E-mail: huang-zhe2000@sina.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.16.002

在国家对医药产业大力支持和推动的大背景下,药品生命周期管理突显其重要性。上市后药品在其整个生命周期中可能伴有不同变更,随着全球科学技术的不断创新,药品新型生产技术广泛应用于实际投产中,导致药品批准后化学、生产和控制(chemical,manufacture and control,CMC)变更频繁发生。商业生产需求的一项重大考验是如何更快、更合理地获得 CMC 变更,这是上市药品质量风险管理具有挑战性的部分,是复杂且动态的过程,涉及多方面的监管和质量控制,一旦待批准时间成本高,生产工厂变更会因为不能及时执行变更而引起药品供货短缺[1]。因此,制药企业在决定 CMC 变更实施之前,通常需要进行全方面项目风险评估。

ICH《Q12:药品生命周期管理的技术和监管考虑》(以下简称"ICH Q12")继承并补充了 ICH 的质量源于设计理念,更聚焦于商业化阶段的药品生命周期管理[2]。通过科学设计和系统化管理,对药品及其工艺参数有更深入的理解,企业可以基于风险控制策略实施更合理、更高效的灵活管理。本研究分析我国化学药品上市后 CMC 变更管理的相关法规和分类要求,比较了我国和欧盟的管理差异,借鉴 ICH Q12 管理理念和工具,举例欧盟化学药申报生产地变更案例,提出优化我国药品批准后 CMC 变更管理的目标、任务和理念,并建议采用分类管理和分步实施的策略,以期提升我国药品批准后 CMC 变更管理的效率和科学性。

1 我国药品批准后 CMC 变更管理实施现状

1.1 我国药品批准后 CMC 管理的法律背景 我国药品上市后相关的 CMC 变更管理文件包括《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》《药品上市后变更管理办法(试行)》等法律法规、部门规章、规范性文件和技术指导原则[1-3],这些文件指导化学药品的变更实施规范。自《药品上市后变更管理办法(试行)》实施以来,我国药品变更管理体系实现了从"按变更内容分类"向"按风险程度分级(重大、中等、微小)"监管模式的转变。依据指南,药品上市许可持有人(marketing authorization holder, MAH)需要对变更事项进行申报分类评估与工艺验证,重点关注影响药品质量、安全性和有效性的改变,突显了风险管理和全生命周期管控的核心位置。我国药品上市后 CMC 变更类别和管理要求见表 1。

表 1 我国药品上市后 CMC 变更类别和管理要求

风险等级	变更级别	管理类别	管理要求
高级	重大	审批类	以补充申请方式向国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)提出申请[4]。① 审批类变更的补充申请审评时限为 60 d;② 补充申请合并申报事项的,审评时限为 80 d;③ 其中涉及临床试验研究数据审查、药品注册核查检验的审评时限为 200 d
中级	中等	备案类	提交备案申请,在国家药品监管部门或 MAH 所在地省级药品监管部门完成备案后实施变更
低级	微小	报告类	在一个周期的年度报告中列明

1.2 ICH Q12 在我国的实施进展 现阶段,国内药品上市后的变更管理有 2 种选择途径:药品注册申请人(以下简称"申请人")可以选择按照我国现行补充申请变更指南实施或者申请人可以参考 ICH Q12 的新实施方法和监管工具实施[5]。在确定实施 ICH Q12 之前,申请人需要进行药品全面评估,确定变更是否具备实施指南所需的研发数据和实施基础。自 2023 年 8 月 25 日起,实施 ICH Q12 有 24 个月的过渡期,如果申请人决定在过渡期内采用 ICH Q12 进行变更管理,按照规定,申请人首先需要向 CDE 提交沟通交流申请,沟通交流申请必须符合《药品研发与技术审评沟通交流管理办法》(国家药品监督管理局通告 2020 年第 48 号)的相关要求[6]。同时法规还声明,是否会延长过渡期需要视具体情况而定。

2 欧盟药品批准后 CMC 变更管理实施现状

2.1 欧盟药品批准后 CMC 管理的法律背景 欧盟药品注册管理制度随着欧盟的发展而变化。依托人用药品欧洲共同体规范第 2001/83 号(EC)的药品上市后变更指南以及药品上市后变更问与答[7],根据对公众健康的风险程度以及对药品质量、安全性和有效性的影响,将药品变更分为两大类:Ⅰ类和Ⅱ类。Ⅰ类属于轻微变更,可细分为ⅠA 类和ⅠB 类。ⅠA 类变更只需要在实施后通知欧洲 EMA;而ⅠB 类变更应在实施前通知欧洲 EMA,若无反对意见,可在 30 d 后实施变更。Ⅱ类变更被视为重大变更,必须在实施前获得欧洲 EMA 批准,同时在审查程序中欧洲 EMA 也可能会要求申请人提交补充信

息[8-9]。欧盟药品上市后 CMC 变更类别和管理要求见表 2。

表 2 欧盟药品上市后 CMC 变更类别和管理要求[9]

风险等级	变更级别	变更类别	管理要求
高级	重大	Ⅱ类	事先批准,60 d 内实施
中级	中等	ⅠB 类	告知欧洲 EMA,等 30 d 后实施
低级	微小	ⅠA 类	实施后 12 个月内告知欧洲 EMA
		IA_{IN} 类	实施后立刻告知欧洲 EMA

2.2 ICH Q12 在欧盟的实施进展 2020 年 3 月,欧洲 EMA 正式发布了 ICH Q12。该指南提供了一份欧盟认可的框架文件,欧盟成员国参考相同法规文件和监管尺度评估上市后 CMC 变更的管理。欧盟协调一致的法规促进其制药行业创新以及保持监管机构审评的一致性,加强了质量管理并保证药品供应,最终使患者受惠。

3 我国和欧盟监管 ICH Q12 政策的比较分析

3.1 ICH Q12 实施药品批准后 CMC 变更的主要管理工具 既定条件(established conditions,ECs)被视为是保证产品质量所必需的具有法律约束力的信息,如生产工艺的关键工艺参数和重要工艺参数等,同时也可以包括由于对产品工艺认识不充分而无法确定对产品质量影响程度的要素[3]。ECs 通过风险管控机制强化药品变更管理:高风险变更须充分研究并申报批准,低风险变更则无须重复研究,避免资源浪费。企业通过研发积累和商业生产数据排除非关键参数后,精准区分变更风险级别,低风险可降低申报级别,保障药品质量的同时优化全生命周期管理效率,其中 ECs 和相关的支持性文件都可作为监管资料[10]。

批准后变更管理方案(post-approval change management protocol, PACMP)指 MAH 计划 ECs 实施的 CMC 变更,同时也作为与监管机构就相关内容以及变更风险分类等达成共识的文件。监管机构也可以通过 PACMP 及时评估变更风险,为申请人提供更全面的科学决策,帮助企业实施变更管理时保持高效性和计划性。

产品生命周期管理(product lifecycle management, PLCM)文件可以视作一个信息集中存储库,用于记录药品生产中的关键质量要素以及与这些要素变更相关的管理类别,是使申请人了解药品从研发到生产再到最终上市整个生命周期管理的一份重要文件。PLCM 文件也是一份动态的“药品档案”,帮助药品监管部门在审评和检查时更快速地了解药品。其可以根据药品的实际生产情况不断更新,主要内容包括:ECs、已批准 ECs 变更的报告类别、批准后变更管理方案以及批准后 CMC 的承诺[2]。

3.2 我国与欧盟对 ICH Q12 药品批准后 CMC 变更的相关规定比较 本文就我国与欧盟在 ICH Q12 药品批准后 CMC 变更管理的目标和理念、CMC 批准后变更的分类、ECs、批准后变更管理方案、产品生命周期管理文件、监管沟通等方面进行了比较,见表 3。

表 3 我国与欧盟对 ICH Q12 药品批准后 CMC 变更相关规定比较

项目	欧盟管理要求	我国管理要求
目标和理念	① 按照科学和风险控制原则,降低药品安全风险;② 以 MAH 及质量负责人制度为基础;③ 深度落实主体责任的管理,促进药品质量持续改进;④ 实现更高效及可预见性的变更管理及信息沟通,减轻监管负担,提升变更管理效率和创新发展	① 按照科学和风险控制的原则,减少药品安全风险;② 强调 MAH 的主体责任
药品批准后 CMC 变更的分类	基于风险分为 3 类(见表 2)	基于风险分为 3 类(见表 1),无法确定时与监管机构沟通,意见不一致的按高级别实施
ECs	① ECs 是确保药品质量的必要信息,具有法律约束力,任何变更须提交给监管机构;② 监管机构依据科学原则评估 ECs;③ 监管资料应包含 ECs 和支持性信息,如 CMC 承诺;④ ECs 的判定依据和变更报告类别应在 CTD 模块中明确,审批类变更内容可视为 ECs	未界定 ECs 的概念和管理要求,对支持性信息和 CMC 承诺未作规定,也未要求 ECs 的判定依据和变更报告类别的依据在 CTD 模块中提供
PACMP	规定了 PACMP 的定义、类型、申请步骤、要素	法规中没有类似概念,也未规定变更申请后续步骤实施的内容

续表 3

项目	欧盟管理要求	我国管理要求
PLCM 文件	① PLCM 文件包括 ECs、ECs 变更的报告类别、PACMPs 和任何批准后的 CMC 承诺；② 可在原始上市时申请提交或在上市产品补充/变更时提交	法规中未定义 PLCM 文件；我国特有的“生产工艺信息表”与 PLCM 应用不一致
与监管机构沟通	① 明确沟通交流的方式、所需资料的要求、程序和时限；② 明确步骤①，提交 PACMP；③ 明确步骤②，根据已经获批的 PACMP 提交ⅠA 类或者ⅠB 类申请	① 明确沟通交流的方式；② 无后续申报法规

3.3 跨国制药企业生产场地变更举例说明 某跨国制药公司 Z 的注射剂产品 A 于 2010 年在欧盟上市销售，同产品于 2018 年在中国获批上市销售，同时 Z 公司预计 A 产品于 2025 年底在全球 40 多个国家注册上市销售。但其现有欧洲生产工厂 B 面临潜在产能不足的问题，经过企业各部门评估，决定将现有欧洲工厂 B 转移至具有更高产能的欧洲工厂 C 进行生产。因为企业本身对原研产品具有充分的研发数据和生产工艺风险知识，所以决定在欧盟和中国同时申请 ICH Q12 变更路径，以期监管机构尽快批准此次变更。跨国制药企业生产场地变更步骤见表 4。

表 4 跨国制药企业生产场地变更步骤

阶段	时间范围	主要活动	关键输出文件	监管机构或企业
规划阶段	2020 年 1 月—2020 年 4 月	项目启动、风险评估、ECs 要素清单	项目计划书、风险评估报告	企业
准备阶段	2020 年 5 月—2020 年 6 月	技术转移方案制定	PACMP	企业
申报阶段	2020 年 7 月	向监管机构提交 ICH Q12 申请	PACMP 以及其他支持性文件	欧洲 EMA（Ⅱ类）及我国 CDE（Ⅲ类会议咨询）
审批阶段	2020 年 8 月—2020 年 9 月	批准 ICH Q12 的Ⅱ类申请	欧洲 EMA 批件	欧洲 EMA
	2020 年 8 月—2020 年 12 月	ICH Q12 的Ⅲ类会议回复	CDE 咨询回复	CDE
生产阶段	2020 年 7 月—2020 年 8 月	安排 3 个批次的商业批	—	企业
准备阶段	2020 年 9 月—2020 年 11 月	撰写申报资料	① PACMP 完整报告；② 商业批验证报告；③ 其他支持性文件；④ CMC CTD 文件	企业
申报阶段	2020 年 12 月	向监管提交 ICH Q12 的 IB 类申请	变更申请资料包，包括 PACMP CMC CTD 文件	欧洲 EMA
审批阶段	2021 年 1 月	批准 ICH Q12 的 IB 类申请	欧洲 EMA 批件	欧洲 EMA

欧盟通过实施 ICH Q12 降低 CMC 变更的复杂性，以更具预见性的方式推动药品生命周期内的 CMC 变更管理。由表 4 可知，跨国制药公司 Z 内部完成药品风险评估后，先与监管机构沟通并提交详细的 PACMP，内容涵盖但不仅限于变更理由、生产工艺、研究计划、质量风险评估、变更控制方案以及历史数据对比分析等。在执行变更的第二阶段，企业根据批准的方案完成各项验证报告与注册资料。基于欧盟 ICH Q12 变更管理规定，采用分步注册策略，此 PACMP 报告的变更申请级别可低于未使用该方案的变更申请级别[5]。根据企业评估，使用 ICH Q12 可使药品提前完成工厂转移变更的批准，企业实现了提高变更管理效率和扩大生产能力的目标。

在我国，企业首先需要向 CDE 提交沟通交流的申请，但比较困难的是后续的申报路径、时间、资料要求目前尚无明确法规依据。可以看出，我国对如何独立监管实施 ICH Q12 CMC 上市后变更管理主要存在如下问题：管理理念不够成熟、管理工具不完善、变更程序不够全面、审核与检查沟通不够顺畅，这导致 ICH Q12 实施变更管理困难，申请人无法清楚得知后续的申报流程，增加了申请人工作量和监管机构审批负担。因此，有必要采取有效措施解决问题，优化管理[11]。

4 ICH Q12 对我国药品批准后 CMC 变更管理的思考和启示

自 2020 年 1 月 ICH Q12 正式批准生效后，欧盟

企业在落地实施方面取得了显著进展,我国 MAH 和制药企业大致可以分成两大类。① 有能力也有想法、敢于尝试创新研发的机构和企业;② 拥有稳定和相对简单的生产线,主要生产仿制化学药品的企业。由于企业成熟度情况较为复杂,短期内不适合“一刀切”管理办法,需要结合 ICH Q12 管理理念和工具,根据我国实际状况分类实施[12]。对于创新型机构和企业,可以学习国际先进经验,树立质量源于设计理念[13-14]。在上市药品批准后拟定 CMC 变更时,依据 ICH Q12 先进理念及工具,及时与药品管理部门沟通,把握变更时机。同时从管理上把控风险控制原则和企业时间成本,高效完成上市后变更。对于生产仿制药企业,由于生产品种较为单一,缺乏创新药研发基础积累,对质量源于设计理念认知不充分,上市后 CMC 变更可以参照法规指南,建议应做好风险评估与工艺验证。

除实际生产因素外,我国还需优化管理药品批准后 CMC 变更的工具[15]。在法规未明确规定变更申请类型的情况下,一旦 CMC 变更复杂,现有法规或技术指导原则范围内规定不够明确,申请人无法自行判定变更风险程度,可以采取以下措施[2]。① 规范变更申请路径。进一步明确这些特殊情形的变更申请路径,确保变更管理的规范性和可操作性;② 设定 MAH 与监管部门专项沟通。鼓励 MAH 与监管部门关于 ICH Q12 提前沟通,尤其是对于不确定的变更分类或复杂变更事项,建议通过单项沟通交流机制获得指导;③ 明确法规和技术文件要求。在法规中,应当明确影响产品质量关键要素的 ECs,列明批准后变更管理方案和产品生命周期管理文件的定义、内容和管理要求。同时明确申请人在向药品监管部门提交沟通与后续实施中需要提交的各项文件,以增强变更管理的系统性和透明度;④ 建立 PACMP 分步骤申请和批准流程。借鉴 ICH Q12 理念,建立 PACMP 分步骤申请和批准流程制度。在与监管机构对变更管理方案意见达成一致后,有效降低变更实施风险,加速药政审批进程[7]。

综上所述,目前我国众多制药企业及 MAH 尚未充分树立质量源于设计理念,且在认识管理方面尚存在不足。我国的药品监管体制、路径和方法与 ICH 的理念及规定尚不完全契合,存在若干亟待解决的问题。因此,借鉴欧盟等地区的成熟经验,依据 ICH Q12 优化我国药品批准后 CMC 变更管理体系,将有助于提升我国药品批准后 CMC 变更管理的效率和科学性,同时减轻 MAH 和监管部门的负担。

[参 考 文 献]

[1] 武海军, 周冲, 刘福龙, 等. 上市后化学药品制剂生产场地变更政策解读与常见问题分析[J]. 中国药学杂志, 2023, 58(1): 83-86.

[2] 孙冠男, 张鼎衡, 于飞, 等. 美国、欧盟和我国实施 ICH Q12 管理工具的比较研究[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(2): 205-209.

[3] 王立杰, 翟铁伟. ICH Q12 对药品上市后变更管理的启示[J]. 中国药事, 2021, 35(11): 1207-1212.

[4] 国家药品监督管理局. 药品上市后变更管理办法(试行)[EB/OL]. (2021-01-12). https://www.gov.cn/gongbao/content/2021/content_5602034.htm.

[5] 国家药品监督管理局. 2023 年第 108 号国家药监局关于适用《Q12:药品生命周期管理的技术和监管考虑》国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告[EB/OL]. (2023-08-25). https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20230825171502197.html.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 2020 年第 48 号国家药监局药审中心关于发布《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》的通告[EB/OL]. (2020-12-11)[2022-11-20]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b823ed10d547b1427a6906c6739fdf89.

[7] European Medicines Agency. Commission Regulation (EC) No 1234/2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products[EB/OL]. (2008-11-24)[2016-06-14]. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234_cons_2012-11-02/reg_2008_1234_cons_2012-11-02_en.pdf.

[8] 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.

[9] 张保梅, 陆骁骏. 结合中美欧的上市后变更管理制度浅谈我国新版上市后化药变更指导原则[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(7): 1056-1061.

[10] 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): 258263.

[11] 房静, 孙冠男, 邱子涵, 等. ICH Q12 对我国药品批准后 CMC 变更管理的启示[J]. 中国医药导刊, 2023, 25(7): 723-727.

[12] 孙冠男, 张鼎衡, 于飞, 等. 美国、欧盟和我国实施 ICH Q12 管理工具的比较研究[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(2): 205-209.

[13] 邵方娴, 黄朝瑜, 严菲, 等. AQbD 理念下的《中华人民共和国药典》与 ICH Q2 分析方法验证指导原则解析与实例探讨[J]. 中国新药杂志, 2026, 35(1): 6-10.

[14] 石哲, 李军, 茅宁莹. 项目全生命周期视角下美国创新药临床试验管理实践及启示[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(13): 1358-1367.

[15] 吕香霖, 王雅英, 张小华, 等. 加速创新型治疗用生物制品 CMC 开发与注册的国内外法规现状与分析[J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(6): 957-964.

编辑:姚佳敏/接受日期:2025-08-05