药学管理与信息

基于 PIC/S 变更管理文件的药品上市后变更控制要点分析

Analysis of Key Points for Post-marketing Change Control for Drugs Based on PIC/S Change Management Documents

李　慧，赵嵩月*，许　秦，韩宏昇
（云南省食品药品审核查验中心，云南昆明 650200）

LI Hui, ZHAO Songyue*, XU Qin, HAN Hongsheng
(*Center for Food and Drug Inspection of Yunnan Province, Kunming 650200*)

摘要：2023 年 11 月，NMPA 获药品检查合作计划（PIC/S）确认，成为正式申请者。文章通过分析 PIC/S 文件《如何评估 / 证明药品质量体系中基于风险的变更管理的有效性》（PI 054-1），结合国内法规指南和检查工作实践，从变更申请、变更风险评估与分级、变更计划与实施、变更有效性评估、变更管理类别与申报、变更跟踪 6 个方面梳理变更控制要点。在此基础上，结合实例，分析了变更识别、变更评估、变更管理类别 3 个方面的典型问题，以期为监督检查工作、企业对标国际标准完善变更控制体系提供建议和参考。

关键词：药品生产；上市后变更；变更控制；药品检查合作计划

中图分类号：R95　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2026)09-1116-05

引用：李慧, 赵嵩月, 许秦, 等. 基于PIC/S变更管理文件的药品上市后变更控制要点分析[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(9): 1116-1120. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.09.013

变更控制是药品质量保证体系的核心要素之一。国内外药品法规和 GMP 均对变更控制提出了严格要求，并且在监督检查中将变更控制作为药品质量体系（pharmaceutical quality system，PQS）有效性评估的核心内容之一。依托变更控制对所有可能影响药品质量的变更进行评估和管理，有利于确保药品生产持续处于稳定、一致和可控的状态，并实现全过程有据可查[1]。

《药品生产质量管理规范（2010 版）》对变更控制系统及操作规程建立、变更影响评估、变更分类管理、审核批准、研究验证、记录等作出了规定。《中华人民共和国药品管理法》《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（试行）》等法规，确立了基于风险的变更分类管理原则，规定了审批、备案和报告的事项范围及相应的提交程序，并建立了企业与监管部门沟通交流的机制。2021 年，NMPA 药品审评中心发布了《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》《已上市化学药品和生物制品临床变更技术指导原则》等配套指南文件，进一步对各种变更事项进行了分类列举，并明确了相应的技术要求。这一系列法规及配套文件的发布，标志着我国药品上市后变更管理制度体系日趋完善，形成了监管部门和企业有章可循、规范统一的局面。

2023 年 11 月，NMPA 获得药品检查合作计划（Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme，PIC/S）确认，成为正式申请者[2]，标志着我国药品监管标准与国际全面接轨进入新阶段。PIC/S 于 2021 年发布的《如何评估/证明药品质量体系中基于风险的变更管理的有效性》(PI 054-1，以下简称“PIC/S 变更管理文件”)[3]，是 PIC/S 成员评估企业变更管理系统有效性的核心检查工具；并且该文件秉持基于风险、数据驱动的理念，与我国《药品上市后

收稿日期：2025-10-11
作者简介：李　慧，硕士，副主任药师，从事药品检查的研究。
通信作者：赵嵩月，硕士，副主任药师，从事药品检查的研究。

变更管理办法（试行）》《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》高度契合。

本文结合国内法规指南和检查工作实践，梳理和探讨药品上市后变更控制的要点及典型问题，帮助行业从业者了解国际药品检查对上市后变更控制的关注点，以期为监督检查工作、企业对标国际标准完善变更控制体系提供建议和参考。

1 PIC/S 变更管理文件

PIC/S 通过制订国际通行的药品 GMP 指南，协调统一不同国家/地区的药品 GMP 检查标准，推动各药品监管机构之间的合作互信，在自愿的基础上相互承认 GMP 认证结果，降低药品跨境流通的非关税贸易壁垒，从而促进国际贸易和药品全球化。除 GMP 指南外，PIC/S 还制定并发布了无菌工艺验证建议、参数放行指南、检查备忘录等相关的技术标准与指南。2021 年 7 月发布的 PIC/S 变更管理文件适用于药品和原料药生产企业的 GMP 检查。该文件可指导企业在变更控制活动中科学应用质量风险管理原则，并以此证明 PQS 的有效性；同时，该文件为 GMP 检查员评估企业基于风险的变更管理的有效性提供了实践指导，也为行业提供了系统化的变更管理框架。该文件强调以质量风险管理为核心，确保变更不会对产品质量、患者安全或法规符合性造成负面影响。其内容涵盖变更管理流程中的所有相关步骤，即“变更申请、变更评估、变更计划和实施、变更审核和有效性检查”。此外，该文件既可为 GMP 检查员提供检查清单，又可为企业定义其内部变更管理程序和规范提供指导。

2 变更控制要点

2.1 变更申请

药品生命周期触发变更的常见因素包括：引入新产品，车间或生产线的改造或扩建，设备或设施升级（如计算机化系统、生产线下游的集成监测/检测系统等），物料或其供应商变更，分析方法变更，改善生产性能和一致性的变更（降低变异性等），产能增加，纠正质量问题，响应来自 PQS 的信号（如偏差、超限、投诉/不良事件、合规性差距、纠正和预防措施、产品质量回顾、绩效指标、管理审评等），新/修订的法规和指南文件，以及实施创新或持续改进提议等。

PIC/S 变更管理文件强调，应清晰记录引起变更的因素和相关证据。国内法规也有同样要求，如《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》等各类变更研究技术指导原则中均要求说明变更原因，作为评价变更必要性、科学性和合理性的依据之一。除清晰记录变更原因外，变更申请还应描述变更的目标、范围、预期结果和预期收益，以及对产品注册文件和监管承诺的影响。

变更管理系统应确保变更的及时提出、规范评估，以及对变更接受或拒绝的明确记录。变更应遵循合理性、必要性原则，有效的变更管理系统应拒绝不合理变更。PIC/S 变更管理文件提出，应重点关注被拒绝的变更申请，尤其是与改善质量、安全性、有效性、合规性相关的变更；应确保对变更进行充分论证，记录拒绝的理由。同时，因拒绝变更而继续存在的风险，必须得到充分管控。

2.2 变更风险评估与分级

2.2.1 风险评估

药品的安全性、有效性和质量可控性（以下简称“药品三性”），依赖物料及生产过程的稳定性、一致性和持续可控性。物料及生产过程中的要素发生变化，意味着原有的稳定性和一致性发生变化，可能对药品三性产生影响。PIC/S 发布的 GMP 指南中要求，应基于质量风险管理，对有计划的变更进行评估，并针对任何必要的工艺验证、确认或再确认工作制订计划。ICH Q9(R1) 指导原则《质量风险管理》[4] 中建议，可使用质量风险管理评价变更对产品可及性的影响。

变更应尽可能降低产品的质量风险和/或对患者安全的危害，至少应做到维持原状，不应增加生产变异性。变更管理程序要求对提议的变更进行基于风险的分类（如关键、主要、微小），并评估其影响。该评估主要是确定变更对产品质量、文件系统、清洁、维护、法规符合性等的潜在影响。对于简单/微小/低风险的变更，进行影响评估即可，无需更正式的风险评估；对于复杂/重大的变更，则应进行正式

的基于科学和知识的风险评估。风险评估方法与工具可参见 ICH Q9（R1）指导原则的附录Ⅰ。

应充分评估变更对药品三性的潜在风险和获益，以及对其他产品、工艺、系统或场地相关活动的全生命周期带来的潜在风险和获益；应充分说明所提议变更可能带来的问题，如可能引发的质量属性偏移与工艺稳健性风险，识别并记录当前的风险控制措施；评估该变更对正在同时进行的其他变更申请的潜在影响，明确变更之间的相互关联，关注多项关联变更叠加影响带来的风险，并采用趋势分析等工具考察该叠加影响；评估已批准注册文件中控制策略的适用性。此外，前期研发资料、变更前开展的工艺验证、既往生产经验，以及对产品和工艺知识的梳理与理解，均有助于研究者更好地判断所提议变更的风险。

企业内部应具备良好的沟通协作机制，尤其对于新产品，有必要邀请研发部门参与变更风险的评估。此外，变更风险评估参与人员应确保评估结果的客观性，最大程度地降低变更风险评估的主观性[4]。

2.2.2 变更分级

企业应制定并实施内部变更分级原则，明确分级标准。具体要求如下：基于风险水平、复杂性对变更进行合理分级；制定差异化处理流程，明确变更的监管要求和处理策略；合理分配资源，确保变更过程合规、高效[5]。建议企业基于变更风险评估结果，初步判断变更的分级，然后采取不同广度、深度的研究和差异化的审批流程，完成相关的研究验证，再根据结果确定变更分级。最后，根据法规及技术指导原则决定是否需要报药品监管部门审批或备案。

部分企业参照《药品生产质量管理规范（2010版）》的示例，将变更分级分为主要变更和次要变更。但笔者认为，该分类方法难以与《药品注册管理办法》及变更技术指导原则中的注册变更管理类别有效衔接。2023 年版《药品 GMP 指南》中建议，可根据变更的性质、范围和对产品质量潜在的影响程度，以及变更是否影响注册、变更时限等进行不同分类。企业应按照法规要求，结合自身实际情况进行选择。常见的变更分类方式为重大变更、中等变更、微小变更。

在基于 GMP 体系管理和基于品种注册管理的变更管理体系之间，企业应建立变更等级的映射关系。例如，企业内部可将“重大变更”（如关键工艺参数调整）对应于注册管理中的“审批类变更”，应提交补充申请；“中等变更”（如非关键物料供应商变更）对应“备案类变更”，应向省级药监部门备案；“微小变更”（如非无菌产品包装规格调整）对应“报告类变更”，应在年度报告中载明。需要注意的是，部分生产质量管理方面的重要变更（如关键无菌操作区域空气净化系统改造），虽不属于注册管理中的“审批/备案类变更”，但可能影响产品质量（如引入微生物污染风险），企业应将其纳入内部“重大变更”管理，通过强化验证（如气流流型测试、环境监测）确保风险可控，避免因分级遗漏导致质量隐患。

2.3 变更计划与实施

应根据风险评估的结果和变更分级，确定相应的变更行动项目、优先级、实施及时间轴。相关领域的专家和有经验的专业人员、委托方及 QA 等内外部利益相关方，均应参与变更计划的制订和批准。变更管理系统应确保：变更计划的批准得以记录；必要时，应触发与上市许可持有人或其他相关方的沟通。变更计划执行过程中若出现修订、撤销和延期等情况，须经评估和批准才可实施。变更实施后，应审核并更新相关风险评估结果。

上述变更管理要求中，变更计划的制订尤为关键，应预先规定所需的研究、验证等行动项目及其可接受标准，包括但不限于：额外取样；持续工艺确认和统计评估；物料、工艺过程控制、产品质量、产品稳定性在变更前后的可比性研究；基于风险评估结果确定的检验和研究；必要的工艺验证、无菌工艺模拟、洁净区气流流型测试等；设备、设施或工艺发生变更后，应视情况进行适当的再确认，包括洁净区的再确认；若可能影响药品有效期，应对实施变更后的药品进行稳定性考察；对受影响的文件、记录进行修订，并对相关人员进行培训。PIC/S 变更管理文件强调，需充分评估当前状态（直至变

更实施）的潜在风险，以及在变更过程中可能临时引入的任何风险；必要时，应及时采取临时控制（短期措施）来监测/降低与当前状态有关的风险。

2.4 变更有效性评估

变更有效性评估可确认变更是否符合预期目标和预先定义的可接受标准。评估过程应尽可能采用量化数据。PIC/S 变更管理文件强调，应充分评估、管理和论证与标准的偏离情况，并确定后续措施。实施变更有效性评估时，应重点关注异常值，及时识别并进行偏差调查。例如，某片剂在为期 6 个月和 9 个月的长期试验中，某杂质含量检测值与其他考察点相差 10 倍，但企业未提供偏差分析报告[6]。此外，作为质量风险管理活动的一部分，还应评估剩余风险，并管理至可接受水平。应全面评估并记录变更带来的所有非预期后果或风险，在此基础上决定是采取措施降低风险，还是接受当前风险。

2.5 变更管理类别与申报

《药品上市后变更管理办法（试行）》规定，上市许可持有人应当根据法律法规或技术指导原则，明确变更管理类别，并结合产品特点（如物质基础、作用机制、适应证、工艺复杂性等），在充分研究、评估和必要验证的基础上确定变更管理类别。

变更管理类别包括注册管理事项变更和生产监管事项变更。其中，注册管理事项变更应根据法律法规要求，以及变更对药品三性可能产生的影响的风险程度，分为审批类变更、备案类变更和报告类变更。生产监管事项变更则包括药品生产许可证上载明的许可事项变更和登记事项变更。

对于审批类变更、备案类变更和许可事项变更，企业应适时向药品监督管理部门申报，经批准或备案后方可进行变更，放行实施变更后生产的药品。报告类变更、登记事项变更则应在年度报告中载明，或申请药品生产许可证变更登记。值得注意的是，部分变更同时涉及注册事项变更和许可事项变更。例如，变更药品生产场地时，企业应向省级药品监督管理部门提出许可事项变更申请；获批并完成《药品生产许可证》等相关信息变更后，由省级药品监督管理部门通过药品注册备案变更系统，对上市许可持有人药品注册批准证明文件及其附件载明的生产场地信息进行更新。

2.6 变更跟踪

完成变更有效性评估后，还需开展跟踪工作。企业应确定并完成所有所需的实施后措施［包括关于偏离既定可接受标准的后续措施和/或纠正和预防措施（corrective and preventive action，CAPA）］。企业应基于有效性评估结果，更新相关的风险评估，并将风险评估和相关变更管理活动中产生的新产品/工艺知识应用到相应的质量和操作文件中。如适用，则进行持续验证，以进一步评估和确保变更对产品质量无不良影响。此外，企业应通过持续监测系统［例如管理评审、年度产品质量回顾、偏差/检验结果超标（out of specification，OOS）管理、投诉监测］对变更进行监测，维持药品的受控状态，及时发现潜在问题。报告类变更应被纳入年度报告，提交至省级药品监督管理部门。

3 典型问题分析

3.1 变更识别问题

变更识别方面，现场检查中发现的主要问题是部分变更未按变更控制程序执行。例如新增供应商，标签变更，稳定性试验由委托检验改为自行检验，实验室设备搬迁，降低物料（如氮气）检测频次，修改建筑物编号，组织机构及关键岗位人员变化，批量变化，洁净级别调整，质量限度变化，操作软件升级等[7]。

现场检查通常需核对已批准注册文件、工艺规程和操作规程、批生产记录中工艺的一致性。常见问题如下：核准范围内的工艺参数或设备设定参数发生调整，但未执行变更管理，直接进行文件修订。这类问题的发生主要源于变更控制理念及经验存在不足；变更控制未覆盖所有可能影响产品质量的活动；文件中未全面、清晰地定义各种变更情形，或有定义但培训不到位。若在某次检查中发现多项此类问题，则会对检查员评估变更管理系统的有效性产生负面影响。

3.2 变更评估问题

变更风险评估不全面也是变更管理中的典型问

题之一。变更风险评估不全面将直接导致研究验证项目缺失，给产品带来质量保证证据不足的风险。举例如下。①引入新产品时未进行共线生产风险评估，或评估不充分（未考虑与设施设计、公用设备/仪器、可清洁性、清洁验证、材料毒性、污染物排放和人员职业健康相关的评估）。②变更原料药生产的起始物料或生产工艺，未识别出该变更引入的新杂质。③变更关键工艺参数时仅依据小试研究数据，未评估批量放大效应带来的风险。④变更无菌工艺产品生产用灌装机的关键部件，未对无菌保障相关因素进行全面识别、评估。⑤关键无菌操作区域增加环境监测设备，未评估其对气流流型的影响。⑥新增或变更直接接触无菌药品包装材料的供应商，未评估该材料的相容性、密封性风险。⑦新增除菌过滤步骤，却未评估吸附风险。⑧中间产品的存储容器变更为一次性储液袋，但未评估袋子、管道带来的相容性风险。⑨变更口服固体制剂的包装规格，未根据临床使用情况评估开启使用后的稳定性风险。

3.3 变更管理类别问题

变更管理类别问题是合规性管理的关键问题。国内外各类药品上市后变更技术指导原则中均对常见的事项分类提出了建议，但由于变更的多样性和复杂性，依然存在大量变更管理类别归属不清的情况。常见原因在于企业对变更技术指导原则的掌握不全面、理解不充分，对某些具体变更的风险和分类存在与监管机构不同的理解。例如，某企业已实施的微小变更，经检查发现不符合指导原则中微小变更的前提条件。此外，出于资金和时间成本的考量，部分企业主观上存在将变更级别由高级别向低级别调整的倾向。由于微小变更仅在次年提交年度报告时才报监管部门，其间相关产品可能已放行上市，存在一定的风险隐患。

企业应认识到，不合理的变更评级会在监督检查和日常监管中受到挑战。若变更分类不当，企业应按照《药品上市后变更管理办法（试行）》的要求进行改正，并按照重新确定的变更类别，提出相应申请；同时，应对已生产上市的药品开展风险评估，并采取与风险级别相适应的控制措施（停止实施变更，暂停生产、销售、使用，实施主动召回等）。因此，错误的变更评级会导致企业损失资金和时间，还会影响企业形象、监管分级，甚至承担《中华人民共和国药品管理法》第一百二十四条或第一百二十七条所规定的相应法律责任。因此，企业应全面、深入分析变更评级是否符合相应类别的前提条件，在难以自行判定时，可在变更早期按照《药品上市后变更管理办法（试行）》的有关规定，积极申请与监管机构就变更风险、分类、研究验证项目及方案进行沟通。

4 结语

科学、有效且基于风险的变更管理系统，应通过充分、及时地管理产品质量和患者安全风险，降低产品质量风险，进而实现药品质量表现、生产性能的持续改进和创新。2025 年 6 月，NMPA 药品审评中心发布《化学药品批准后药学变更管理方案技术指导原则（征求意见稿）》[8]，拟推动 ICH Q12 指导原则《药品生命周期管理的技术和监管考虑》中提供的监管工具——批准后变更管理方案（post approval change management protocols，PACMP）在中国的实施。该指导原则明确，企业在具备完善的变更控制系统和良好的质量风险管理能力前提下，对很有可能实施、可行性已经过研究并有相关数据支持的重大变更，可在申请上市许可时一并提交 PACMP，说明拟实施的变更及其评估、验证、可接受标准等情况，经监管部门批准后，企业可在方案范围内降低注册事项变更管理级别，从而获得额外的灵活性，节约监管资源和企业变更成本。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 2023年版药品GMP指南: 质量管理体系[M]. 第2版. 北京: 中国医药科技出版社, 2023.

[2] 国家药品监督管理局。国家药品监督管理局成为药品检查合作计划正式申请者[EB/OL]. (2023-11-09)[2025-08-25]. https://www. nmpa. gov. cn/yaowen/ypjgyw/ypyw/20231109101918137. html.

（下转第 1126 页）

参考文献：

[1] 国家药监局综合司．国家药监局综合司公开征求《药品生产质量管理规范(2010年修订)》无菌药品附录(征求意见稿)意见[EB/OL]．(2025-03-17)[2025-04-10]．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20250317155644123．html．

[2] 国家食品药品监督管理局．关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》无菌药品等5个附录的公告[EB/OL]．(2011-02-24)[2025-04-10]．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20110224164501312．html．

[3] EMA．EU guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use annex 1 manufacture of sterile medicinal products [EB/OL]．(2022-08-25)[2025-04-10]．https://health．ec．europa．eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en．

[4] PIC/S．Guide to good manufacturing practice for medicinal products annexes [EB/OL]．(2023-08-25)[2025-04-10]．https://picscheme．org/docview/8881．

[5] 王丹, 杨敬鹏．结合PIC/S GMP无菌药品附录修订探讨国内无菌药品生产现场检查策略[J]．中国生物制品学杂志, 2023, **36**(11)：1403-1408．

[6] 胡敬峰, 明奕, 王金子, 等．欧盟与我国GMP无菌药品附录差异分析与探讨[J]．药学研究, 2023, **42**(8)：636-640．

[7] ISO．ISO 14644-1: Cleanrooms and associated controlled environments [EB/OL]．(2015-12)[2025-04-10]．https://www．iso．org/standard/53394．html．

[8] 赵嵩月．欧盟新版无菌药品附录主要变化点及对我国无菌药品生产管理的启示[J]．广东化工, 2023, **50**(12)：98-100．

(上接第 1120 页)

[3] PIC/S．How to evaluate/demonstrate the effectiveness of a pharmaceutical quality system in relation to risk based change managementt [EB/OL]．(2021-07-15)[2025-08-25]．https://picscheme．org/en/publications#selSection_．

[4] ICH．Q9(R1)：质量风险管理[EB/OL]．(2023-01-18)[2025-08-25]．https://www．cde．org．cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0．

[5] 杨敬鹏, 张蕾, 李武超, 等．药品生产质量管理中变更控制的研究与分析[J]．中国医药导刊，2025, **27**(1)：14-20．

[6] 袁建龙, 张灵娜, 陈晴宇, 等．已上市化学药品中等变更的典型问题分析[J]．中国医药工业杂志, 2023, **54**(10)：1517-1520．

[7] 颜若曦．药品生产企业质量保证系统要点分析[J]．医药导报，2022, **41**(1)：132-135．

[8] 国家药品监督管理局药品审评中心．关于公开征求《化学药品批准后药学变更管理方案技术指导原则(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]．(2025-06-09)[2025-08-25]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/1561a57261f2c01ba35e7246162d844f．