工艺变更控制策略
Control Strategy of Process Change

2021-03-30

MabPlex International Ltd.

——Your trust partner in CDMO

MabPlex

Confidential

上古哲学的启示

周易的启示

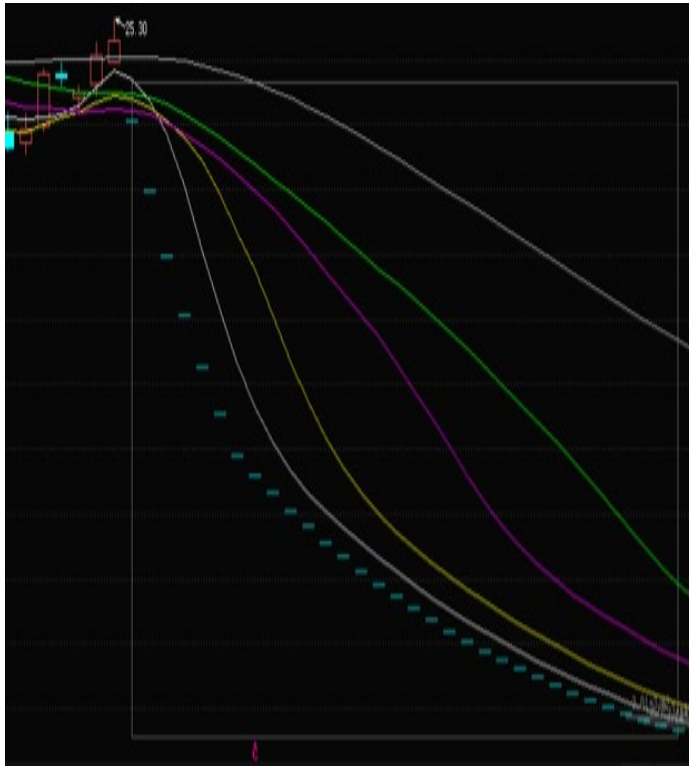
1、变更控制很重要，掌控变化趋势就是掌控命运；
2、趋吉避凶，要进行风险评估，实施举措使变更转向有利的方向。

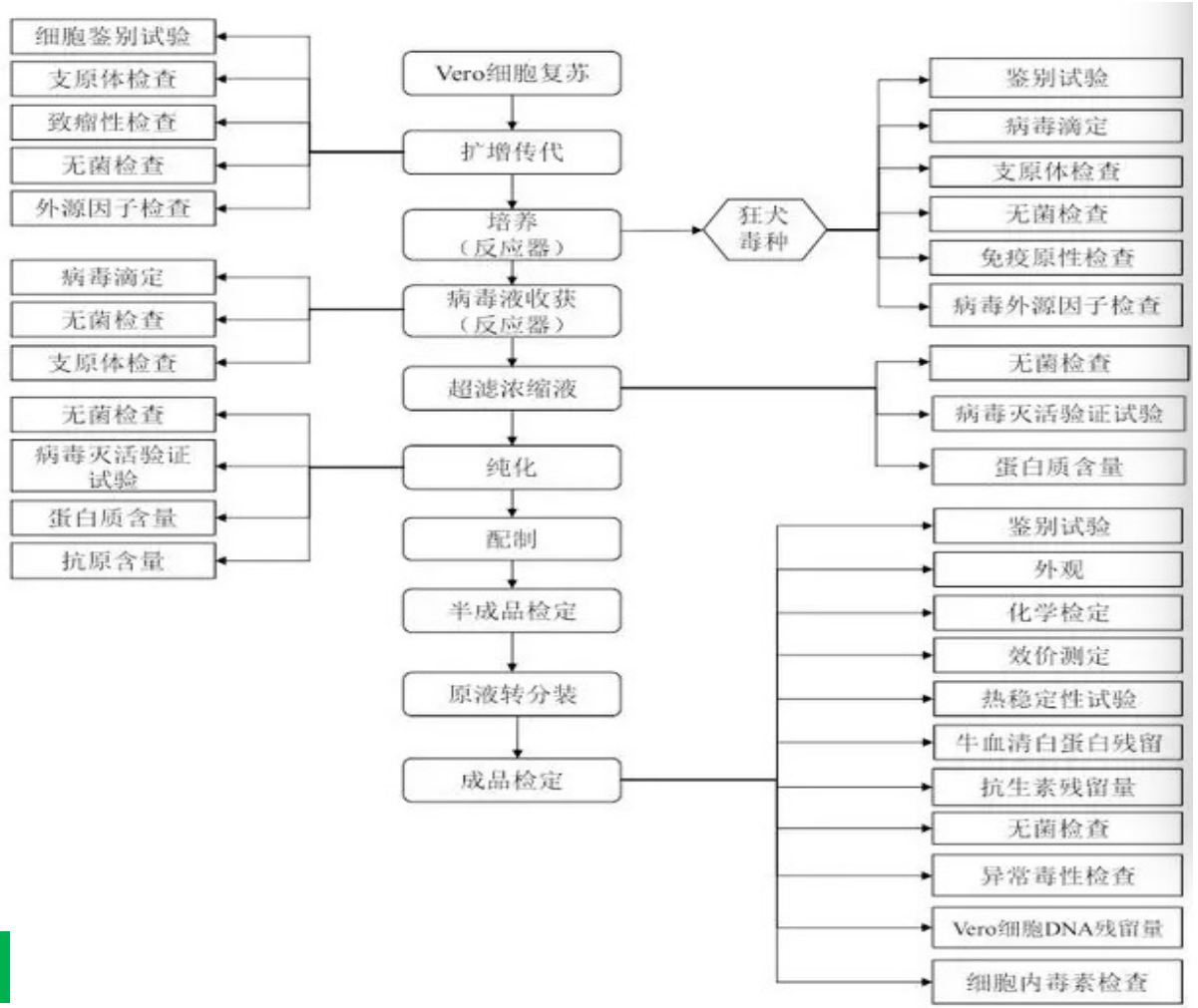
Confidential

MabPlex

长生事件的深刻教训

工艺变更控制的重要性





工艺变更控制策略决定了企业的命运。

MabPlex

Confidential

GMP要求的几个要素

GMP2010

第二百四十二条　变更都应当评估其对产品质量的潜在影响。企业可以根据变更的性质、范围、对产品质量潜在影响的程度将变更分类（如主要、次要变更）。判断变更所需的验证、额外的检验以及稳定性考察应当有科学依据。

第二百四十三条　与产品质量有关的变更由申请部门提出后，应当经评估、制定实施计划并明确实施职责，最终由质量管理部门审核批准。变更实施应当有相应的完整记录。

第二百四十四条　改变原辅料、与药品直接接触的包装材料、生产工艺、主要生产设备以及其他影响药品质量的主要因素时，还应当对变更实施后最初至少三个批次的药品质量进行评估。如果变更可能影响药品的有效期，则质量评估还应当包括对变更实施后生产的药品进行稳定性考察。

第二百六十六条　产品质量回顾分析：生产工艺或检验方法等的所有变更；

第二百七十九条　委托生产或委托检验的所有活动，包括在技术或其他方面拟采取的任何变更，均应当符合药品生产许可和注册的有关要求。

申请、影响评估、分类（主要、次要）、实施计划（验证、检验、稳定性）、审核、批准、有效性评估、回顾

MabPlex

Confidential

以技术转移为例谈变更

WHO guidelines on the transfer of technology in pharmaceutical manufacturing

项目技术转移阶段

a) 阶段I：项目启动（变更、新产品引入、共线等要素计划）

b) 阶段II：项目技术转移计划（团队、RA、计划、策略）

c) 阶段III：项目技术转移实施（人机料法环技术包、培训、实施，可比性研究、验证）

d) 阶段IV：项目技术转移回顾（任务是否完成，标准是否达到，期望）

可比性是重中之重：厂房设施设备、工艺、质量、稳定性、表征、桥接等等

Confidential

MabPlex

以场地变更为例谈变更

疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则

可比性研究

- 原材料可比性研究
- 工艺参数可比性研究
- 工艺性能可比性研究
- 放行质量可比性
- 稳定性可比性
- 特性可比性

可比性研究方案：定量可比性；定性可比性；

对于检测方法变异大的比较项目，如某些产品效价测定、动物免疫原性研究，建议采用历史数据的比较并增加平行试验比较。

Confidential

MabPlex

注册对变更的要求

药品注册管理办法

第十一条 变更原药品注册批准证明文件及其附件所载明的事项或者内容的，申请人应当按照规定，参照相关技术指导原则，对药品变更进行充分研究和验证，充分评估变更可能对药品安全性、有效性和质量可控性的影响，按照变更程序提出补充申请、备案或者报告。

第七十七条 药品上市后的变更，按照其对药品安全性、有效性和质量可控性的风险和产生影响的程度，实行分类管理，分为审批类变更、备案类变更和报告类变更。

第七十八条 以下变更，持有人应当以补充申请方式申报，经批准后实施：

（一）药品生产过程中的重大变更；

（二）药品说明书中涉及有效性内容以及增加安全性风险的其他内容的变更；

（三）持有人转让药品上市许可；

（四）国家药品监督管理局规定需要审批的其他变更。

第七十九条 以下变更，持有人应当在变更实施前，报所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门备案：

（一）药品生产过程中的中等变更；

（二）药品包装标签内容的变更；

（三）药品分包装；

（四）国家药品监督管理局规定需要备案的其他变更。

第八十条 以下变更，持有人应当在年度报告中报告：

（一）药品生产过程中的微小变更；

（二）国家药品监督管理局规定需要报告的其他变更。

MabPlex

Confidential

GMP要求与注册要求结合

药品上市后变更管理办法（试行）2021

注册管理事项
生产监管事项——许可事项、登记事项
第三条 有人应当主动开展药品上市后研究，实现药品全生命周期管理。鼓励持有人运用新生产技术、新方法、新设备、新科技成果，不断改进和优化生产工艺，持续提高药品质量，提升药品安全性、有效性和质量可控性。
药品上市后变更不得对药品的安全性、有效性和质量可控性产生不良影响。
第五条 。。。根据法律法规要求和变更对药品安全、有效和质量可控性可能产生影响的风险程度，分为审批类变更、备案类变更和报告类变更。。。
第二十九条 国家药品监督管理局建立变更申报系统，对备案类变更、年度报告类变更实行全程网上办理。
药品监管部门应当将药品上市后变更的批准和备案情况及时纳入药品品种档案；持有人应当在年度报告中对本年度所有药品变更情况进行总结分析。

Confidential

MabPlex

GMP要求与注册要求结合

生物制品上市后药学变更研究技术指导原则》（上网征求意见稿）

严格实施药品生产质量管理规范（GMP）和具有完备的生产质量管理体系（PQS）是执行生物制品上市后变更和本指导原则的前提和必要条件。

风险评估——变更策略（至少不产生负面影响）——变更管理工具

既定条件（Established Conditions, ECs）:是指对有关产品、生产工艺、设施设备以及相关控制策略具有法定效力的限制性规定，用于确保工艺性能和批准的产品质量，申请人可以在上市申请时或通过上市后补充申请的方式提出ECs申请和支持依据，约定ECs内容及其变更的类别。一旦ECs约定，则对非ECs的任何变更不需要申报。持有人应提供拟订的ECs的足够详细的信息，以确保已批准产品的生产工艺性能和质量。

设计空间（Design Space）：是指输入的变量（如物料属性）和已被证明可提供质量保证的工艺参数的多维组合和相互作用。在批准的、经验证研究证实的设计空间范围内的正常操作和变化不属于变更。超出设计空间外的活动则被视为变更，通常需要启动监管部门的批准后变更程序。

变更分类：

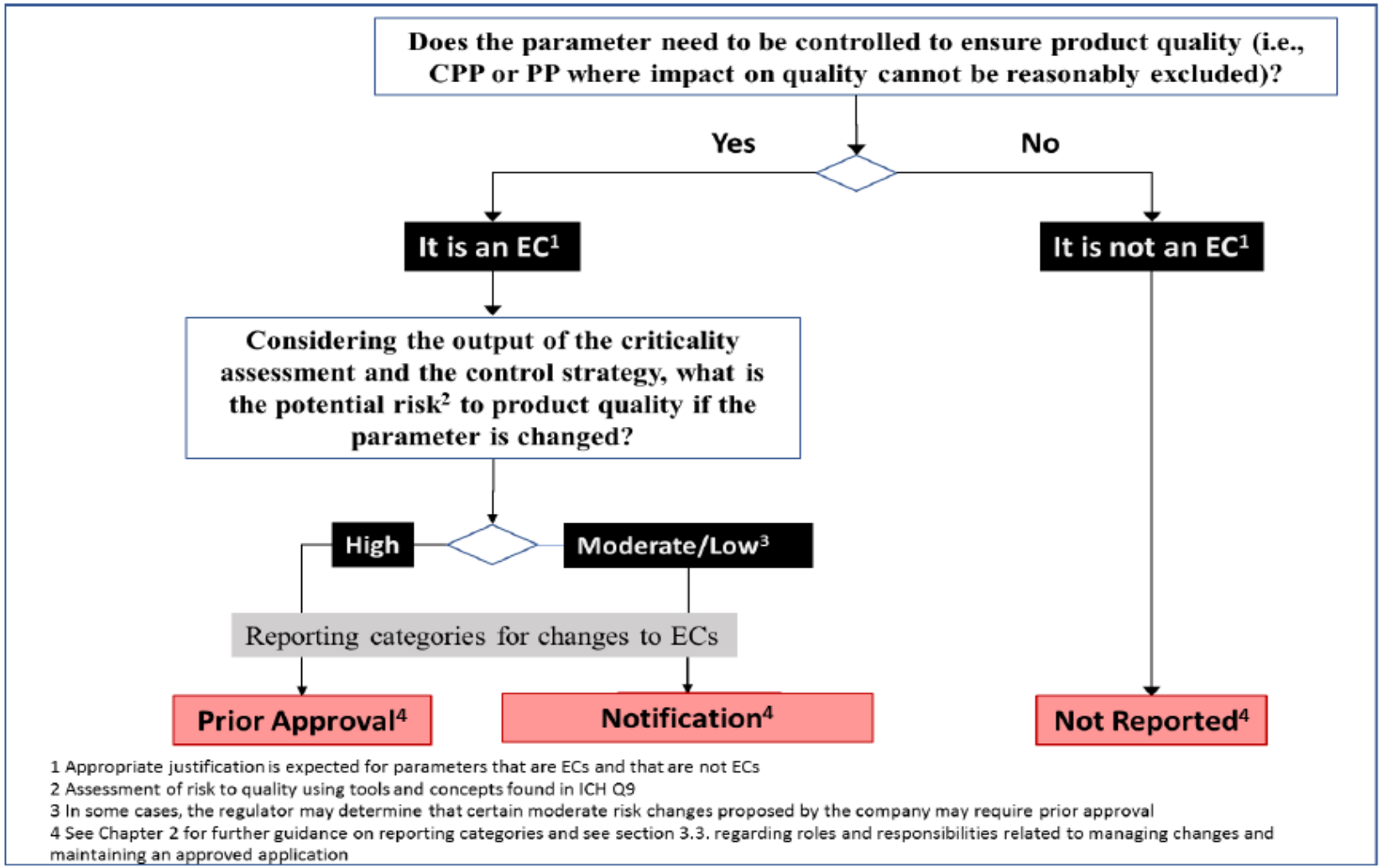
- **重大变更（III类）：指对生物制品安全性和有效性相关的质量属性可能有重大影响的变更。**
- **中度变更（II类）：指对生物制品安全性和有效性相关的质量属性可能有中度影响的变更。**
- **微小变更（I类）：指对生物制品安全性和有效性相关的质量属性基本不产生影响的变更。**

MabPlex

Confidential

GMP要求与注册要求结合

ICH Q12

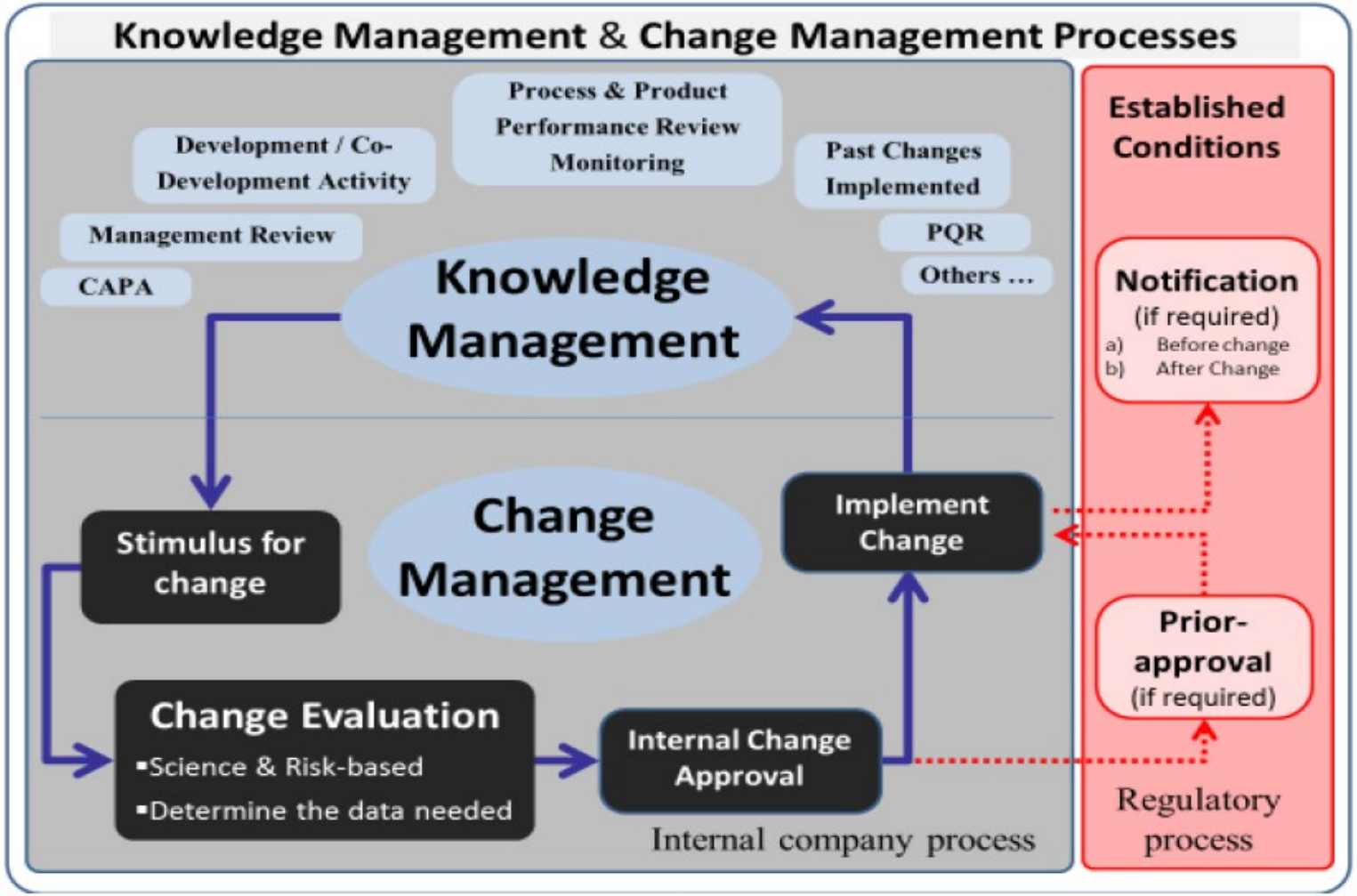


MabPlex

Confidential

GMP要求与注册要求结合

ICH Q12



MabPlex

正确认识工艺变更

持续改进元素

ICH Q10：“变更管理应保证质量持续改进的措施能及时有效地得到实施，并避免变化带来负面的影响”

MabPlex

Confidential

正确认识工艺变更

ICH Q10

- 公司应具有有效的变更管理体系
- 一般来说，注册文件递交前后的变更管理程序是有区别的。
- 运用风险评估，评估的努力程度和正式程度要与风险水平相当。并评估是否变更注册文件。
- 根据上市许可、设计空间、产品和工艺的理解来进行评估。
- 专家组来评估，研发、生产、质量、法规、医学。。。保证技术上的合理。
- 实施后变更的有效性，证明对产品质量无不良影响。
- 对上市产品的变更还应考虑区域法规注册要求。
- 研究开发：变更是开发过程中固有的部分，应对变更形成文件，变更管理流程的正式程度应从产品开发开始逐级加强。
- 技术转移：变更管理体系应该提供技术转移活动过程中调整的管理和文件化。
- 商业化生产：对于商业化生产，应有正式的变更管理体系，质量部门的监控应为适宜的基于科学和风险的评估提供保证。
- 产品终止：产品终止后的任一变更都应经过正式的变更管理体系。

Confidential

MabPlex

注册对变更的要求

创新药（化学药）III期临床试验药学研究信息指南

与Ⅰ/Ⅱ期临床样品相比，如剂型、处方、规格发生了可能影响到产品质量特性（如引起杂质谱的改变、影响到体内行为等） 的重大变更，需说明具体变更内容、变更原因，并注意评估风险， 视风险程度对变更前后样品开展适当的体外和/或体内桥接研究。

与Ⅰ/Ⅱ期临床样品相比，如生产工艺发生了可能影响到产品质量特性的重大变更，需说明具体变更内容、变更原因，并注意评估风险，视风险程度对变更前后样品开展适当的体外和/或体内桥接研究。

对生物药有参考价值

Confidential

MabPlex

注册对变更的要求

《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则》（上网征求意见稿）

临床试验期间生物制品药学研究具有阶段性、渐进性特征，研究的深度和广度在很大程度上取决于临床试验的阶段，并与后续拟开展临床试验安全、有效和质量可控性的相关要求相衔接。遵循生物制品研发规律，适时推进生物制品药学研究和变更，保证临床试验期间各个阶段获得充分的药学研究数据支持，是临床试验期间生物制品药学研发所必须面对的课题。

变更在确证性临床试验结束之前完成。

在具备商业化生产的规模和基础上，重在局部调整优化和衔接性研究。

早期临床试验阶段，临床样品的生产工艺必须与非临床研究的生产工艺相联系。临床试验期间药学发生变更时，在开展充分的变更可比性研究和风险评估的基础上，应确定变更后的临床试验用样品不会增加临床试验的受试者安全风险，适用于即将开展的临床试验。

所有影响产品质量的变更都要进行可比性研究

临床期间的可比性研究应利用已获得可用信息，采用合适的方法进行质量可比性评估。

从早期临床到确证性临床：安全性指标——中控——放行——表征——稳定性

确证性临床完成后的生物制品药学变更，应考虑按上市后变更指导原则开展支持性研究。

Confidential

MabPlex

注册对变更的要求

Guidance for Industry CGMP for Phase 1 Investigational Drugs

E. Manufacturing and Records

A record of changes in procedures and processes used for subsequent batches along with the rationale for any changes

Confidential

MabPlex

常见的几个问题

执行策略的问题

- 无工艺变更控制
  需要建立体系
- 害怕工艺变更控制
  正确理解工艺变更
- 过度工艺变更控制
  制订不同阶段的控制策略

Confidential

MabPlex

工艺变更控制策略

- 策略
  - 定路线
    - 内部路线
    - 外部路线
      - 重大 → 审批
      - 中度 → 备案
      - 微小 → 年报
  - 分阶段
    - IND
    - 临床I/II/III→PV →BLA
    - 上市后

可比性研究的程度与风险程度相匹配，随风险的增多而逐渐增强：厂房设施设备、工艺、质量、稳定性、表征、桥接等等

MabPlex

Confidential

Thank you !

MabPlex

Confidential