

## 附件 1

# 已上市境外生产药品转移至境内生产的药品上市注册申请申报资料要求（治疗用生物制品）（征求意见稿）

已在境内上市由境外生产转移至境内全过程生产的治疗用生物制品，由境内申请人按照治疗用生物制品 3.4 类（标记为“已上市境外生产药品转移至境内生产”，其中原研药品标记为“已上市境外生产原研药品转移至境内生产”）上市注册路径申报。并按照本申报资料要求提供研究资料，对于符合要求的部分，可以简化申报资料。

原研药品指境内外首个获准上市，且具有完整和充分的安全性、有效性数据作为上市依据的药品。

### 一、一般要求

申请人应当按照现行版《M4：人用药物注册申请通用技术文档（CTD）》（以下简称 CTD）格式编号及项目顺序提交资料，并结合境外转移至境内生产的实际，进行申报资料撰写和整理。

境外生产转移至境内生产的治疗用生物制品除持有人及生产场地以外要素，建议与转移前保持一致，避免转移伴随变更。若存在关联其他变更的情形，应基于变更事项及风险级别，参照 ICHQ5E、《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》等开展评估及相关研究，并提供全面的研究资料。

转移前后药品质量属性不应存在差异，如果开展了充分的药学对比研究后仍无法证明其可比性、存在较大不确定性或较高风险时，需进一步开展非临床或临床桥接研究，并提供相关研究资料。对于原境外生产的进口生物类似药转境内生产申报，除以上要求以外，如有必要还需考虑与我国市场来源的原研参照药开展相似性评价。

治疗用生物制品若转移前后关键生产用原材料、生产工艺、处方组成等一致的前提下，可酌情简化或免于提供部分相关研究资料，申请人可引用原批准上市的境外生产药品部分相同内容申报资料。对于简化或免于提供的部分项目资料，该项目的编号和名称仍需保留，并在该项目下注明“无相关研究内容”或“不适用”，并说明理由或提供支持依据。

除上述要求以外，申报资料还应符合不断更新的相关法律法规及指导原则的要求。

## 二、申报资料要求

### （一）模块一

模块一应按照现行版《M4 模块一 行政文件和药品信息》的格式/框架撰写申报资料。所需提供资料及特殊考量如下：

#### 1. 申请表

特别申明事项中应注明“已上市境外生产药品转移至境内生产”，其中原研药品标记为“已上市境外生产原研药品转移至境内生产”，并同时注明境外生产药品批准文号。

#### 2. 转移药品批准证明文件

提供已在境内上市的境外生产药品的批准证明性文件及其附件，如药品进口注册证书、补充申请批件、再注册批件等。

如适用，提供境外生产药品注册或再注册时提交的药品生产国家或地区出具的药品批准证明文件（CPP，Certificate of Pharmaceutical Product）。

### 3. 申请药品上市许可持有人变更及转移生产的相关证明

应按照《药品上市许可持有人变更申报资料要求》中境外生产药品有关的规定执行。

境外生产药品，应提交转移前药品持有人所在国家或地区主管部门出具的允许持有人变更的证明文件，及经持有人所在国/地区公证的文书，并附中文译本。

提供经公证的该品种转移方同意进行境内生产转移的文件，并附中文译本。

提供境外持有人与境内申请人/生产企业关系的声明。

### 4. 质量标准、制造与检定规程、说明书、标签等

提供转移后药品的质量标准、制造与检定规程、说明书、标签等，及与原批准版本相比更新或修订的说明。

### 5. 药品通用名称核准

提供转移前药品通用名称核准证明材料。

### 6. 检查检验相关信息

提供拟申报工艺生产的连续3批次样品的注册检验报告，若质量标准未发生变更，可免于进行标准复核。

对于核查检验方面的资料，建议参照《M4 模块一 行政文件和药品信息》中“1.3.6 检查相关信息”要求提供，对于简化或免于提供的信息或研究资料，该项目的编号和名称应保留，在该项目下注明“无相关研究内容”或“不适用”，并说明不填写的理由。

## 7. 其他

多规格药品：同一品种的不同规格应当同时转移至同一境内申请人。

境内大包装及分包装：提供转移药品境内大包装/分包装批准或备案情况说明。如转移方还持有同品种境内大包装注册证及分包装批件或备案证明文件，需提交（或在规定的过渡期内）境内分包装药品生产企业注销其进口大包装注册证及分包装批件的申请。

## （二）模块二

应按照 CTD 格式提交资料，并结合境外转移至境内生产的实际，进行申报资料撰写和整理。

### 1. 药学质量综述

提供转移前后药品整体对比汇总信息，包括生产用原材料、生产工艺、处方、质量研究与质量标准、包装系统、稳定性等，并在各个项目下提供转移前后的对比研究主要结果及可比性评估结论。如关联持有人和生产场地变更之外的变更，也需在对应项目下进行相关信息的汇总，包括但不限于变更依据、变更对比评估及相关桥接研究。

### 2. 非临床研究资料

提供转移前产品非临床研究以及针对转移变更开展的必要的非临床研究综述资料。

### 3. 临床研究资料

提供必要的临床研究资料。如转移后药品不涉及临床研究，则不需要提供临床资料。

### （三）模块三

应按照 CTD 格式撰写整理，参考《生物制品注册分类及申报资料要求》，根据不同治疗用生物制品类别特点提交生产用原材料、处方工艺、质量研究、稳定性考察及直接接触药品的包装材料的研究资料，可结合境外转移至境内生产的实际，进行部分简化或免于提供。

#### 1. 生产用原材料研究资料

应提供与转移前药品生产用原材料的全面对比资料，说明转移前后原材料供应商/生产商、重要理化指标、质量标准等的一致性。关键原材料质量标准应不低于转移前药品。菌种库、毒种库及细胞库，原则上不允许变更，由已经批准的主种子库/主细胞库衍生建立的新工作种子批/新工作细胞库等除外。

转移前后的生产用原材料应相同，此时，生产原材料的工艺、质量研究资料可酌情简化或免于提供。如适用，应按照相关要求进行原辅料关联登记及关联审评。菌种库、毒种库、细胞库如与转移前保持完全一致，可酌情简化或免于提供上游构建、种子批/细胞库的建立等研究资料，如未超过原批准限传代次，则可免于提交传代稳定性研究资料。

如转移前后的生产用原材料不完全相同，则应在基于风险和科学的原则下，充分评估该原材料不同对产品质量可能产生的影响。不应选用改变药品质量的生产用原材料。

## 2. 生产工艺资料

提供境内生产药品生产和检定机构信息及生产工艺资料，提供与转移方生产工艺、处方组成、工艺参数等详细对比资料，并详细说明生产工艺流程、生产主要设备、工艺参数、生产过程控制及方法与转移方的一致性。应参照相关法规和指导原则的要求，完成至少连续三批商业化规模的生产工艺稳健性验证，提供相关验证研究资料，并对转移前后的工艺控制能力进行对比分析。

转移前后药品处方组成应保持一致。此前提下，处方开发、辅料相关研究资料可酌情简化或免于提供。

若关键生产用原材料、生产工艺、直接接触原液和制剂的包装材料等未发生变更，可酌情简化或免于提供相应的工艺开发、工艺验证相关项目（如层析填料使用寿命、滤器相关验证等）研究资料。

## 3. 特性鉴定与质量控制资料

提供转移后代表性批次样品全面的特性鉴定研究资料。提供转移前、后至少各三个代表性批次样品全面质量对比研究资料，及结合转移前药品历史批次结果进行可比性分析的资料。充分证明转移并未引起药品中与临床安全性、有效性有关的关键质量属性的改变。

原则上，境内生产药品的质量标准应不低于转移前药品，且应符合现行《中国药典》的规定。如涉及质量标准变更，应提供变更依据及支持性研究资料，包括标准复核或单项复核意见等。提供分析方法、转移后方法学验证及方法转移研究资料。如涉及方法变更（包括检测试剂变更等），应提供全面的方法验证资料，必要时包括桥接研究资料。应提供对照品/参考品研究资料，包括与转移前对照品/参考品的对比研究资料，新旧对照品/参考品的差异，不应大于原产地对照品/参考品的批次间差异。

如质量标准未发生变更，可免于进行标准复核。如拟转移检定场所的分析方法已纳入联合验证，可提供转移前药品方法验证研究资料。对照品/参考品如未发生变更，则其相关研究资料可酌情简化或免于提供。

#### 4. 直接接触药品的包装材料研究资料

应提供与转移前的直接接触药品的包装材料和容器的对比资料。直接接触药品的包装材料和容器原则上应保持一致。

包装材料和容器的材质、处方组成未变更的情况下，包装材料相容性资料可酌情简化。

#### 5. 稳定性研究资料

提供转移后 3 批代表性批次样品的加速试验及长期稳定性等研究资料，以及与转移前至少 3 批代表性批次样品的稳定性（头对头强制降解及加速稳定性）对比研究资料。

基于稳定性考察数据，并结合稳定性可比性研究结果，综合确定生产转移后药品的有效期。

处方、工艺、原辅包等均未变更的情况下，在转移前后样品加速稳定性可比的研究结果支持的前提下，可酌情简化或免于提供部分稳定性研究资料，如影响因素试验、使用中稳定性研究等；转移后最差运输条件在转移前药品运输稳定性验证范围内的，可酌情简化或免于提供运输稳定性研究资料。

#### （四）模块四

提供转移前后样品对比的制剂安全性试验资料。

如转移前后生产样品特定质量属性显示差异，药学对比研究无法充分说明转移前后样品的质量可比，或无法准确判定上述差异对药品临床安全性、有效性的影响时，还需开展针对性非临床桥接研究。

需按照 CTD 格式提交相应药理毒理研究资料。

#### （五）模块五

如开展了充分的药学对比研究和/或非临床桥接研究仍无法证明转移前后样品可比，可进一步参照《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则》(试行)考虑必要时开展相应临床研究，并按照 CTD 格式提交资料。在充分证明转移前后样品质量可比的基础上，一般不再要求临床研究，可免于提供相关研究资料。

### 三、其他需要说明的问题

#### （一）关于附条件批准的境外生产药品转移问题



原则上，全部适应症均为附条件批准的境外生产药品不允许转移至境内生产。对于已常规上市境外生产药品包含附条件批准的适应症的，转移至境内生产时，仅可申报境外生产药品常规批准的适应症。

## （二）关于境外生产药品是否可多次转移至境内生产的问题

境外生产药品不得按此路径同时转移至境内不同持有人生产(即境外 A 企业同时转移至境内 B、C 等企业)。如确需更换境内持有人，再次转境内生产/申报(即境外 A 企业转移至境内 B 企业后，由 A 企业再次转移至境内 C 企业)，应当先申请注销境内原持有人药品批准文号，不得同时存在两家及以上转移药品的境内持有人。

## （三）关于境外生产药品转移至境内生产时，其大包装和境内分包装有关证明文件注销的过渡期问题

境外生产药品转移方还持有该品种境内大包装和境内分包装批准证明文件或备案证明的，境内申请人可在提交的注销申请中承诺其注销时间，注销时间原则上不晚于获批后 2 年。

## （四）关于转移至境内生产的药品是否可作为参照药的问题

对于转移后药品和转移前原研药属于同一集团且受控于同一质量管理体系情形，符合相关技术要求的，可作为原研参照药。除上述情形外，原则上不可用作参照药。

#### （五）关于转移至境内生产药品申报上市检查检验相关要求

需根据《药品注册核查检验启动工作程序（试行）》的规定，进行转移至境内生产药品的前置注册检验。如涉及质量标准变更的情形，应开展质量标准复核或单项复核。

转境内药品持有人及境内生产企业需接受上市前药品GMP符合性检查；接受基于风险启动的注册生产现场核查。