

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 (预防用生物制品)

一、总体要求

已在境内上市的境外生产预防用生物制品转移至境内生产的，应当由境内申请人按照预防用生物制品 3.3 类，提出上市注册申请。原则上，转移前、后持有人及生产厂应受控于统一质量管理体系。申请人应首先开展充分评估，认为可以免除临床试验的，可直接提交上市许可申请；需开展临床桥接试验的，应提交临床试验申请，鼓励申请人加强与药品审评机构的沟通交流。

申请人应按照《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整理及撰写申报资料。申请表特别申明事项中注明“申请已在境内上市的境外生产药品转移至境内”，并注明药品批准文号。

二、整体考虑

(一) 申报资料的简化原则

本申报资料要求所称的预防用生物制品，是指为预防、控制疾病的发生、流行，用于人体免疫接种的疫苗。

已在境内上市的境外生产疫苗转移至境内生产的，可提交境外生产疫苗的原注册申报资料，并提交转移至境内生产的相关研究资料，以支持其上市注册申请。申请人可按照该

品种获批上市后的历次申报资料及 CTD 格式整理原注册申报资料；并结合转移至境内生产的实际情况，撰写境内开展的药学研究资料及可比性研究资料。结合风险评估和变更研究情况，可简化或免于提供相关非临床和/或临床研究资料。对于简化或免于提供的资料，所涉及项目的编号和名称仍需保留，同时在项下注明“无相关研究内容”或“不适用”，并说明理由。

（二）变更风险评估

根据转移至境内生产的疫苗变更情况，申请人应参考 ICH Q9-Q12 等相关指导原则，结合先验知识、工艺开发数据、生产平台数据、既往同类品种的生产经验、相关生产线生产经验及 GMP 符合性等，按照具体情况具体分析的原则开展风险评估，并对关联变更可能导致的累积效应开展综合评估。应考虑的风险因素包括但不限于：

1.上市及生产成熟程度、技术受控程度：转移前疫苗开发期间的临床研究及上市后使用经验、境内申请人是否已有同类产品的生产经验、质量管理体系受控程度及差异情况、境外持有人是否具有其他全球生产场地转移的经验等；

2.生产工艺方面：是否涉及复杂的生产工艺步骤，是否涉及稳定性易受转运影响的产物等；

3.产品本身的特性及复杂程度：是否涉及新型佐剂、佐剂系统或特殊递送系统的复杂制剂体系等；

4.关联变更的风险：是否涉及其他影响产品质量属性的重大变更等。

变更风险评估结果不同，技术要求及申报资料要求也有所差别。申请人应在风险评估基础上做好完整的研究设计和研究计划。根据风险评估的结果合理判断划分拟进行的变更风险等级，以使变更策略、变更计划/方案、变更研究、变更实施等相关管理执行更加科学、合规、有效。

原则上，除生产场地变更外，应不进行或尽量减少对疫苗产品质量属性产生不良影响的其他变更。建议生产用菌（毒）种、生产用细胞基质、制剂处方、生产用原辅料、佐剂、稀释剂、直接接触药品的包装材料等均与转移前保持一致。生产工艺应尽可能保持与转移前一致。

对于原液及复杂制剂的转移，应考虑进一步开展非临床和/或临床的桥接研究，以评估并确保变更后产品的质量及安全有效性不降低。申请减免相关研究的，应提供免除的理由。

（三）关联变更

在转移至境内生产的过程中，通常伴随关联变更。对于转移过程中不可避免的关联变更，申请人应提供变更依据、必要性以及对疫苗潜在影响的评估。

当多个较低风险的变更事项关联时，可能导致整体变更的风险提升，建议关注多项关联变更对疫苗安全性、有效性和质量可控性产生的叠加影响。应参照《ICH Q5E：生物技

术/生物制品在生产工艺变更前后的可比性》、《疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则》、《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)》、《已上市疫苗药学变更研究技术指导原则(试行)》等相关变更指南的要求,提交转移前后产品全面的可比性研究资料;必要时需提供非临床和/或临床研究资料。

(四) 沟通交流

鼓励申请人按照《药品上市后变更管理办法(试行)》相关要求,就预期的变更情形、可比性研究方案和内容、需开展的检验核查等关键节点问题与相应药品监管部门及技术单位进行沟通,以合理设计转移的研究方案,加快和规范相关产品的转移工作。

三、申报资料要求

(一) 模块一

按照《M4 模块一行政文件和药品信息》的原则撰写申报资料。基于简化要求,还需考虑以下几个方面的内容:

1.已上市药品的证明性文件

提供已在境内上市的境外生产药品的历次申请情况说明、批准/未批准证明文件。

2.转移至境内生产的证明性文件

提供经公证的境外生产疫苗持有人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、受控于统一质量管理体系的声明及相关支持性文件。

3.说明书、标签、质量标准、制造及检定规程

提供转移前后疫苗说明书、标签、质量标准、制造及检定规程的差异情况以及修订说明。

4.其他必要的证明性文件

上述文件资料建议均放入模块一 1.3 产品信息相关材料中 1.3.9 其他产品信息相关材料。

(二) 模块二

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。所需提供的资料及特殊考虑如下：

质量综述需提供转移前后整体对比汇总表/图，同时在各相关项目下提供转移前后对比研究的主要结果及结论。如发生了生产场地变更之外的关联变更，在对应项目下进行研究信息的汇总，包括但不限于变更依据、变更评估及相关可比性研究。

非临床综述、临床综述及总结可根据模块四、模块五的研究内容撰写。

(三) 模块三

按照 CTD 格式提交资料，根据境外转移至境内生产疫苗的变更实际，进行申报资料撰写和整理。所需提供的资料

及特殊考虑如下:

1.生产用菌（毒）种和生产用细胞基质

转移前后的生产用菌（毒）种、生产用细胞基质应保持一致。

若生产用种子直接由转移方提供，应提供相应质量管理体系控制措施、运输稳定性研究等研究资料。

若涉及转移后在境内重新建立种子库的，转移后的菌（毒）种库、细胞库应与转移前境外产品采用相同的原始库和/或主库，并提供转移后种子库的全面检测及可比性研究资料。

菌（毒）种库制备及质控应符合《中国药典》或整体不低于转移前疫苗的要求。如存在差异，请进行相关说明并提供支持性资料。

若在境内重新建立主细胞库/主种子库的，应提供中检院或相关药品监管机构认可的第三方检定机构对主细胞库/主种子库的复核检定报告。

2.生产用原辅料

转移前后的生产用原材料及辅料应保持一致。

若原辅料未变更，原辅料的质量研究资料可采用原注册申报资料，如 3.2.P.4.3 分析方法的验证、3.2.P.4.4 质量标准制定依据等项目。

若原辅料生产商变更，参照《已上市生物制品药学变更

研究技术指导原则(试行)》等指南开展验证及可比性研究。提供与转移方原使用的原辅料进行对比的资料,并说明重要理化指标和质量标准的一致性。应在 3.2.S.2.6、3.2.P.2.3 生产工艺的开发以及 3.2.R 可比性研究部分相应部分予以明确提供原材料变更风险分析报告。

对于特殊制剂的关键辅料生产商变更等情况,除药学可比性研究外,应提供必要的非临床和/或临床桥接研究资料。

3.佐剂

转移前后的佐剂及佐剂系统应保持一致。

若佐剂及佐剂系统未发生任何变更,仅涉及转运,可采用境外生产疫苗的原注册申报资料,并提供运输稳定性等研究资料。

若涉及佐剂及佐剂系统转移至境内生产或其他变更情形,参照相关上市后变更指导原则及佐剂相关指南开展转移前后的可比性研究,包括佐剂及疫苗制剂等不同阶段的比较研究,并应提供必要的非临床和/或临床桥接研究资料。

相应研究资料放入 3.2.P.3、3.2.A.3 辅料部分。

4.生产工艺及制剂处方研究

转移前后的制剂处方应保持一致。

提供主要生产设备、生产工艺、工艺参数、生产过程控制以及检测方法、生产规模等与转移前的详细对比资料,并结合图/表说明。

提供转移后的生产及检定机构信息、生产设备、处方开发及处方组成，生产规模、生产工艺步骤及工艺参数、中间控制项目及限度、包装材料、原辅料供应商等详细资料。原则上，应提供至少连续三批商业化规模的验证研究资料，并提供转移前后的工艺控制能力的对比分析资料，以及与转移前历史数据的对比分析资料。

若处方工艺、生产设备、直接接触药品的包装材料（如微针和雾化等）等均未变更，产品开发相关项目可采用境外生产疫苗的原注册申报资料，如 3.2.P.2.2.1 处方开发过程、3.2.P.2.3 生产工艺的开发等。

5. 特性鉴定

转移前后疫苗质量特性应保持一致，并提供支持性资料。

提供转移前的历史批次结果以及转移前后的可比性分析资料，以证明转移并未引起疫苗质量属性的改变。

提供转移后多批次样品扩展的表征研究资料。包括结构确证、理化性质、疫苗效力及杂质水平等，并对批间一致性进行分析。

6. 质量控制

原则上，转移前后疫苗的过程控制及质量标准（包括检定项目、标准限度和分析方法）应符合《中国药典》要求，且整体不低于转移前疫苗的要求。如有差异，应提供相关说明以及支持性研究资料。

提供对照品/参考品的研究资料，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。

若涉及检测场地的转移或其他质量标准变更，应提供支持方法学转移的技术资料。

7.包装系统

原则上，直接接触药品的包装材料和容器、给药装置应保持一致。提供转移前后直接接触药品的包装材料和容器、给药装置的对比资料。

若直接接触药品的包装材料和容器、给药装置未发生变更，可结合生产工艺变更情况，提供包装系统相容性的原注册资料及其他变更研究资料。若供应商发生变更，应提供充分的变更依据以及相关研究数据。

8.稳定性研究

提供转移后至少三批疫苗中间品（如涉及）、原液及成品稳定性研究数据，并与转移前历史批次疫苗进行稳定性可比性研究。提供拟定的疫苗效期及支持性分析数据。

（四）模块四

应参照《疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则》等疫苗上市后变更指南，提交转移前后产品对比的非临床桥接研究资料。

安全性方面通常考虑进行局部刺激性试验和过敏试验（口服疫苗除外），有效性方面可考虑进行动物免疫原性试

验。如果质量分析对比结果不被接受或变更前后产品出现较大差异或可比性研究项目存在欠缺，应进行更多的安全性和/或有效性研究，如重复给药毒性研究等。

（五）模块五

在充分证明转移前后样品质量可比，且必要的非临床桥接研究符合相关要求的基础上，一般不再要求开展临床试验，可免于提交临床研究资料。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，可进一步考虑申请开展临床试验，并按要求提交相关申报资料。

四、相关要求

（一）关于转移次数和多规格要求

境外生产药品不得按此路径多次转移至境内不同持有人生产。例如境外持有人 A 转移至境内申请人 B 后，在申请人 B 持有有效文号期间，不得再次由持有人 A 转移至境内其他申请人。

对于同一药品存在多个规格的，可进行部分规格转移，后续境内申请人如增加其他未转移规格，应按照本申报资料要求提出相应申请。同一药品的不同规格应转移至同一境内申请人。

（二）核查与检验

根据《药品注册管理办法》、《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》的规定，基于风险启动注册核查和注册检验。

根据质量标准变更的风险程度，对于质量标准（包括检定项目、标准限度和分析方法）未产生影响的，可免于标准复核，并对转移后的疫苗进行全项检验。对于检定项目、分析方法和/或标准限度发生变更的，经充分风险评估后，可进行特定项目的标准复核，并对转移后的疫苗进行全项检验。

对于转移后符合《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》中制剂场地中等变更的情形，可免于注册检验；但应按照《生物制品批签发管理办法》对上市的前三批成品进行全项检验。

（三）GMP 符合性检查

转移至境内药品持有人及境内生产厂需接受药品 GMP 符合性检查。在 GMP 符合性检查时，应当关注申请人提供的境外持有人与境内申请人及生产厂受控于统一质量管理体系相关的资料情况。

附件

转移过程中常见的关联变更事项举例

生产阶段	关联变更
生产用菌毒种	重新制备工作库
生产用细胞库	重新制备工作库
原材料、辅料、包材	供应商变更
佐剂	供应商变更
生产工艺	生产规模
	生产设备（包括一次性设备）差异带来的参数调整
	根据《中国药典》等要求进行的相关适应性工艺改进
质量控制	检定方法的技术转移
	检验方法本地化的适用性验证
稳定性研究	贮藏、运输条件变更