

# 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 (化学药品)

**一、总体要求。**已在境内上市的境外生产药品(化学药品)转移至境内生产的,应当由境内申请人按照化学药品仿制药,提出上市注册申请,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整理并提交申报资料。并在申请表特别申明事项中明确说明“申请已上市境外生产药品转移至境内生产”,同时注明药品批准文号。

**二、简化情形。**对于原研进口药品,可以按照简化的申报资料要求执行,具体如下:

整体考虑:采用此类上市注册申请方式,转移至境内生产药品的生产工艺、处方组成、原辅料控制、直接接触药品的包装材料等建议均保持一致。如发生变更,应参照相关技术指导原则开展相应研究,提供支持性研究资料。

如申请人简化或免于提供部分资料时,该部分资料的项目编号和名称仍需保留,同时在该项目下注明“无相关研究内容”或“不适用”,并说明不填写的理由。转移境内生产药品原则上应符合现行中国药典及相关技术要求的规定。

## (一) 简化资料的一般情形

**模块一：**按照现行版《M4 模块一行政文件和药品信息》的原则撰写申报资料，基于简化要求需要考虑：

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，以及质量标准、生产工艺信息表、说明书、标签及其他附件。如无相关文件，请提供理由。

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。

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，应按照已在境内上市的境外生产药品转移至境内生产的药品上市注册申请程序的要求提出相应申请。同一药品的不同规格应转移至同一境内申请人。

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。

**模块二：**按照 CTD 格式提交资料。同时质量综述部分还需要进行转移前后整体对比汇总，并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。如有持证商和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。

简化或免于提供的资料，注明“无相关研究内容”或“不适用”。

**模块三：**药学研究资料按照 CTD 格式撰写提交，根据境外转移至境内生产的实际情况可简化或豁免部分项目，考虑如下：

### 1、处方及工艺研究资料

转移前后药品处方应保持一致，并同时提供转移方处方资料。

列表说明生产工艺、主要生产设备和条件、工艺参数、生产过程、生产中质量控制方法与转移方的一致性，生产批量的匹配性，并同时提供转移方详细的生产工艺、工艺参数、生产批量等资料。

处方工艺、生产设备、直接接触药品的包装材料等均未变更的情况下，产品开发相关项目可免于提供，如 3.2.P.2.2.1 处方开发过程、3.2.P.2.3 生产工艺的开发等项目。

### 2、原辅料研究资料

应提供与转移方原使用的原辅料进行对比的资料，说明重要理化指标和质量标准的一致性。

原辅料未变更的情况下，原辅料的质量研究资料可简化，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。

### 3、质量研究试验资料

应对拟定质量标准中的检查方法进行必要的验证，以确证已经建立的质量控制方法能有效地控制转移后药品的质

量。应对转移前后的多批次药品进行全面的质量对比研究（如杂质谱、溶出曲线等关键质量属性，包括但不限于质量标准中收录的项目），重点证明转移并未引起药品中与药物体内吸收以及安全性、有效性有关的重要理化性质和指标的改变。具体可参照相关技术指导原则中的有关要求开展研究验证工作。可简化的资料有 3.2.P.5.6 质量标准制定依据等项目。

#### 4、直接接触药品的包装材料研究资料

直接接触药品的包装材料和容器原则上不得变更。应提供与转移方原使用的直接接触药品的包装材料和容器进行对比的资料，说明重要理化指标和质量标准的一致性。

直接接触药品的包装材料和容器未变更的情况下，包装系统相容性资料可简化，如 3.2.P.2.4 包装系统、3.2.P.2.6 相容性等项目。

#### 5、药物稳定性研究资料

需对转移后的 3 批注册批样品进行 6 个月加速试验及长期留样稳定性考察，并与转移前多批次样品稳定性情况进行比较。

基于稳定性考察结果，并结合已上市化学药品变更研究技术指导原则，综合确定生产转移后药品有效期。

处方、工艺以及原辅包均未变更的情况下，3.2.P.8 稳定性项目中光稳定性试验、使用中产品稳定性研究等可简化或免于提供。

## 6、关联变更的考虑

转移至境内生产药品的生产工艺、批量、原辅包及质量标准等如发生变更，应参照相关技术指导原则设计并开展相应药学研究，提供支持性研究资料。当体外研究结果无法准确判定变更对药品安全性、有效性、质量可控性的影响时，需考虑进行生物等效性研究或/和非临床试验、临床试验等可比性研究。该部分申报资料按照 CTD 格式整理并对应于相应模块项下。

## 7、原辅包关联审评审批

转移至境内生产药品所用的原料药、辅料与直接接触药品的包装材料和容器参照常规仿制药要求执行。鼓励进行原料药登记，对于登记确有困难的，在所使用原料药供应商等与转移前完全一致的情况下，可在制剂中一并提交原料药相关资料。

**模块四：**除口服制剂外，转移至境内生产药品需提供转移前后样品对比的制剂安全性试验资料，如：注射制剂需提供注射局部刺激性、过敏性和溶血性试验资料；皮肤外用制剂需提供皮肤刺激性和过敏性试验资料。若药学研究无法充分说明转移前后样品的质量一致性，可能需要更多的非临床

桥接研究，如制剂安全性试验、重复给药毒性试验和/或非临床药代动力学试验等。对于需要开展非临床试验的，按照CTD格式提交相应资料；对于无需开展的，可免于提交该项资料。

**模块五：**转移至境内生产药品在药学可比的基础上，一般不再要求体内研究。对于部分药品无法仅通过药学对比研究证明其一致的，可以参考相应指导原则考虑采用BE对比研究评价药物体内行为的一致性，BE研究可能涉及PK-BE，或PD-BE，或以临床终点指标的BE，必要时与监管部门沟通交流。对于需要开展以临床疗效为终点评价指标的等效性研究的，按照CTD格式提交临床试验资料。对于无需开展体内研究的化学药品，可免于提交该项资料。

## **（二）简化资料的其他情形**

**已上市境外生产药品转移至同一总公司境内持有人/转移至同一总公司境内持有人及生产厂**

关于转移方与转移后持有人和/或生产厂属于同一总公司的证明性资料，需要在模块一中提供。

针对此情形，转移后生产工艺、处方组成、原辅料、质量标准、直接接触药品的包装材料等均未变更的情况下，申报资料可进一步简化。申请人应落实主体责任，经风险评估后进行资料简化。

**模块三：**注册标准可免于复核。

3.2.P.5.4 批分析：可对转移后 1-3 批样品进行检验（自检），应符合质量标准规定。

3.2.P.8.3 稳定性数据：对转移后 1-3 批样品进行加速和长期稳定性考察，申报时提供不少于 3 个月稳定性研究数据。

同时在 3.2.P.8.2 批准后稳定性承诺中，承诺对上市后 3 批样品进行加速及长期稳定性研究，如有异常，及时申报。

### 三、相关要求

（一）关于附条件批准的进口原研药品的境内转移。原则上，全部适应症均为附条件批准的进口原研药不允许转移至境内生产。对于已常规上市原研药包含附条件批准的适应症的，转移至境内生产时，仅可申报原研药常规批准的适应症。

（二）关于参比制剂发布要求。已上市境外生产药品转移至境内生产的，应当由境内申请人按照药品上市注册申请的要求和程序提出申请，其受理时的参比制剂发布要求与仿制药注册申报要求一致。

（三）关于转移次数。已上市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（即境外 A 企业转移至境内 B 企业后，在 B 企业持有有效文号期间，不得再次由 A 企业转移至境内其他 C 企业）。

（四）对于麻醉药品和精神药品，按照现行仿制药申报上市要求执行，即须取得研究立项批件。

（五）技术转移至境内生产的药品，符合相关要求的，可按程序纳入化学药品目录集。

（六）对于已进口仿制药，拟转移至境内生产的，按现行仿制药上市注册路径申报，其技术要求和申报资料要求按照现行仿制药上市要求执行，不执行简化申报资料要求。