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（化学药品）（征求意见稿）

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注册分类 4，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“申请境外生产药品转移至境内”。

一、整体考虑

如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。

在化学药品转移前后药学生产工艺、处方组成等一致性的基础上，申请人可酌情简化或免于提供部分相关资料，如制剂产品开发、处方工艺研究、原辅料的选择及相容性等药学资料以及非临床和临床资料。如不需要提供或简化某些项目的相关信息或研究资料，该项目的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。

转移境内生产药品应符合现行中国药典及相关技术要求的规定。

二、申报资料要求

（一）模块一

模块一应按照《M4模块一行政文件和药品信息》（药审中心 2020 年第 6 号通告）的原则撰写申报资料，还需要考虑：

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的复印件，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。

境外生产药品注册或者再注册时提交的药品生产国或者地区出具的药品批准证明文件复印件（如适用）。

提供经公证的该品种持有人同意进行境内生产转移的文件，并附中文译本。

提供药品生产转移合同原件。同品种的不同规格应同时转移至同一境内申请人。

如转移方还持有同品种境内大包装注册证，需要提交注销其进口大包装注册证的申请。已获得分包装批件的还需提交境内分包装药品生产企业注销其分包装批件的申请。

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

应按照 CTD 格式撰写提交资料。

其中质量综述还需提供转移前后整体对比汇总表，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。如有持证商和生产场地变更之外的关联变更，也需在对应项目下进行研究信息的汇总。

（三）模块三

模块三药学研究资料应按照 CTD 格式撰写提交，针对境外转移至境内生产的实际，还需要考虑以下方面:

1、处方及工艺研究资料

转移前后药品处方应保持一致，并同时提供转移方详细的处方资料。

详细说明生产工艺、生产主要设备和条件、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，生产规模的匹配性，并同时提供转移方详细的生产工艺、工艺参数、生产规模等资料。

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酌情简化或免于提供。

2、原辅料研究资料

转移后药品所使用的原料药，辅料种类、用量，一般不允许变更。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。

转移至境内生产药品所用的原料药需按照《国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告》（2019年第56号）文件要求在药审中心原辅包登记平台上登记，申请时提供登记号和登记人的使用授权书。

转移至境内生产药品所用的辅料如与转移前一致的，可进行上述关联登记，也可与制剂申报资料一并申报。

原辅料未变更的情况下，原辅料的质量研究资料可酌情简化。

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载的项目），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。具体可参照中国药典及相关技术指导原则中的有关要求开展研究验证工作。

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。

转移至境内生产药品所用的直接接触药品的包装材料和容器如与转移前一致的，可进行上述关联登记，也可与制剂申报资料一并申报。

直接接触药品的包装材料和容器材质未变更的情况下，包装系统相容性资料可酌情简化。

5、药物稳定性研究资料

需对转移后的3批注册批药品进行6个月加速试验及长期留样稳定性考察，并与转移方多批次药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，影响因素试验、使用中产品稳定性研究等可酌情简化或免于提供。

6、关联变更的考虑

转移至境内生产药品的生产工艺、规模、原辅包控制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。

（四）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。

（五）模块五

转移至境内生产药品可参考仿制药一致性评价的原则，即在药学可比的基础上，可不再要求体内研究。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。体内生物等效性研究要求与化学药品注册分类 4 仿制药要求一致。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。