

# 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)

## 一、总体要求

已在境内上市的境外生产治疗用生物制品转移至境内生产的，应当由境内申请人按照治疗用生物制品 3.4 类，提出上市注册申请。申请人应首先开展自我评估，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。

申报资料应根据《M4: 人用药物注册申请通用技术文档 (CTD)》(以下简称 CTD) 整理，目录及项目编号不能改变。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，在项下注明“不适用”，并说明理由。申请人需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，并按照本要求提供研究资料，对于符合要求的部分，可以简化申报资料。

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”，其中原研药品标记为“申请已在境内上市的境外生产原研治疗用生物制品转移至境内”，同时注明药品批准文号。本申报资料要求所指的原研药品指境内

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治疗用生物制品。原研药品转移至境内生产药品可作为生物类似药的参照药。

## 二、简化情形及申报资料要求

**简化情形：**已在境内上市的境外生产治疗用生物制品转移至境内生产的上市注册申请，均可适用于该简化资料要求。

对于转移至境内生产的药品，除持有人、生产场所及检测场所外，建议其余要素均与转移前保持一致，尽量避免转移伴随其他变更。在此情形下，如果经充分药学研究确认转移前、后产品质量可比，非临床研究可仅提交制剂安全性试验研究资料，临床研究资料可免于提交。若存在关联其他变更的情形，应基于变更事项及风险级别，参照变更相关技术指导原则或技术要求开展评估及研究，并提供相应的研究资料。

转移前、后产品质量应保持一致，如果开展了充分的药学对比研究后无法证明其质量可比性、存在较大不确定性或仍存在较高风险时，需进一步开展非临床和/或临床桥接研究，并按照 CTD 格式提交资料。转移至境内生产的治疗用生物制品原则上应符合《中国药典》及相关技术要求的规定。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。

### （一）简化资料的一般要求

## 模块一

应按照《M4 模块一行政文件和药品信息》撰写申报资料。基于简化要求还需考虑：

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。

提供经公证的该品种转移方同意转移至境内生产的文件，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。

提供转移后产品的质量标准、制造与检定规程、说明书、包装标签等，与原批准版本进行对比并提供修订说明。

提供其他必要的证明性文件。

## 模块二

模块二按照 CTD 的格式/框架撰写申报资料。模块三-模块五豁免的内容在模块二对应项目均可豁免。

### 1. 药学质量综述

按照转移后的生产工艺和产品研究情况规范提供研究资料。工艺开发研究资料中需列表提供转移前、后整体工艺对比信息，以及转移前、后产品全面的质量研究和可比性分析资料。

### 2. 非临床研究资料

提供针对转移变更开展的非临床研究综述资料。

### 3. 临床研究资料

提供针对转移变更开展的临床研究综述资料（如适用）。

### 模块三

模块三按照 CTD 的格式/框架撰写申报资料，并参考《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情况，进行部分简化或免于提供。

#### 1. 生产用原材料

提供转移前、后生产用原材料的全面对比资料，说明其生产商、型号、规格、质量标准等方面的一致性。

转移前、后的生产用原材料如相同，则可简化或免于提供相关研究资料。例如，菌（毒）种库和细胞库如与转移前保持完全一致，可简化或免于提供上游构建、菌（毒）种库和细胞库的建立和检定等研究资料，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，则转移后使用的生产用原材料质量应不劣于转移前，并基于风险和科学，充分评估该原材料不同对产品质量的潜在影响，提供完善的可比性分析资料。

#### 2. 生产工艺

明确转移后产品生产场所（具体到生产线）和检测场所信息，提供转移后生产工艺流程、工艺参数范围及中间控制

项目及限度、处方组成、生产设备等资料，并与转移前对应项目进行详细的列表对比，对于存在差异的项目应说明理由。

提供转移后的工艺验证研究资料，原则上完成至少连续三批商业化规模的生产工艺验证，并对转移前、后的工艺控制能力进行对比分析和评估，如中间产品的质量对比、杂质清除能力对比等。对于病毒清除工艺验证等项目，可在充分分析已开展研究对转移后生产的代表性和适用性的基础上，简化或免于提供。

若生产工艺和设备均未发生变更，可免于提供工艺开发中的工艺对比研究资料。

需明确变更前、后处方组成和辅料的异同。若转移前、后处方组成一致，可免于提供处方开发的资料。若辅料来源一致，可免于提供辅料相关研究资料。

### 3. 特性鉴定与质量控制

提供转移后代表性批次产品的特性鉴定研究资料和放行检测结果，转移前、后代表性批次产品质量对比研究资料，并结合转移前产品历史批次结果进行可比性分析。提供转移前、后代表性批次产品的杂质谱研究结果，充分评估转移对产品质量的影响。

原则上，转移后产品的质量标准（检测项目、标准限度和检测方法）需与转移前产品保持一致或标准限度不低于转移前产品，且符合现行《中国药典》的规定。此情形下，可

免于提供质量标准制定依据、检测方法及方法学验证研究资料。如涉及检测项目和标准限度变更，需提供变更依据及支持性研究资料。如涉及检测方法变更，则在提供变更依据的基础上，还需提供完善的方法学验证研究和必要的桥接研究资料。如涉及检测场所变更，需提供检测方法转移验证研究资料。

对照品/参考品如未发生变更，则需评估运输和储存对对照品/参考品质量的潜在影响。如新建对照品/参考品，需提供对照品/参考品的标定、质量和稳定性研究资料。

#### 4. 直接接触药品的包装材料及相容性

转移前、后直接接触药品的包装材料和容器原则上需保持一致，在此基础上，若制剂处方未发生变更，则其相容性研究资料可免于提供。否则，需规范开展相关研究。

#### 5. 稳定性

基于产品特性，申请人需选择敏感条件进行稳定性对比研究，研究结果应证明转移前、后产品降解途径和降解趋势的一致。

一般情况下，需提供转移后 3 批代表性批次产品 6 个月加速稳定性（或其他可以支持稳定性对比的研究资料）和 6 个月长期稳定性研究资料，与变更前代表性批次产品或历史商业化批次产品稳定性研究数据进行对比研究和可比性分析，并提供长期稳定性研究承诺。基于稳定性考察结果和可

比性分析情况，综合确定生产转移后产品的有效期。

对于多次使用或使用过程较为复杂的制剂，需提供变更前、后代表性批次产品开展的模拟使用条件下稳定性研究和对比分析。

#### 6. 辅料和直接接触药品的包装材料关联审评审批

转移后产品所用的辅料与直接接触药品的包装材料参照相关要求进行了关联登记或共同申报。

### 模块四

提供转移前、后产品的制剂安全性试验资料，并进行对比分析。如开展了充分的药学对比研究但无法证明转移前、后产品的可比性，需开展针对性的非临床桥接研究，并按照 CTD 格式提交资料。

### 模块五

在充分证明转移前、后产品质量可比，且必要的非临床研究符合相关要求的基础上，一般不再要求开展临床试验，可免于提供临床研究资料。如开展了充分的药学对比研究和非临床桥接研究仍无法证明转移前、后产品的可比性，可进一步考虑申请开展临床桥接试验，并按照 CTD 格式提交资料。

#### （二）简化资料的特殊情形

对于转移至同一总公司境内持有人，且转移前、后持有人及生产厂受控于统一的质量管理体系的情形，在转移前、

后除持有人、生产厂和检测场所要素外的其他要素（如生产用原材料、生产工艺、生产设备、分析方法等生产及质量控制体系）均未变更的情况下，如果申请人完成充分的药学研究且研究结果证明转移前、后产品质量一致，可在提交原液的生产、特征鉴定、质量控制、稳定性研究资料，制剂的生产、质量控制和稳定性研究资料的基础上，进一步免于提交原液和制剂的生产工艺和过程控制、物料控制、关键步骤和中间产品的控制、质量标准制定依据等药学研究资料。

此外，稳定性研究方面，需提供变更后 1-3 批代表性批次产品 3 个月加速稳定性研究（或其他可以支持稳定性对比的研究资料）和 3 个月长期稳定性研究结果，并与变更前代表性批次产品进行对比分析。

在此情形下，模块一需提供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且转移前、后持有人属于同一总公司的声明/证明性资料。

非临床及临床研究资料，参照一般要求执行。

### **三、需要说明的问题**

#### **（一）关于附条件批准的境外生产药品转移**

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。

## （三）关于核查检验

需根据《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。

如果转移至境内药品的质量标准中新增检验项目或检测方法发生变更，需要针对相应方法进行标准复核，并对转移后产品进行全项检验。如果未涉及上述变更，则可免除标准复核，仅需对转移后产品进行全项检验。

## （四）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。