

1 **已在境内上市的境外生产药品**
2 **转移至境内生产的药品上市注册申请**
3 **申报资料要求（预防用生物制品）**
4 **（征求意见稿）**

5 **一、总体要求**

6 已在境内上市的境外生产药品（预防用生物制品）转
7 移至境内生产的，应当由境内申请人按照预防用生物制品
8 3.3 类提出药品上市注册申请。原则上，境内申请人/持有人
9 应与境外持有人受控于同一质量管理体系。申请人应先开
10 展充分评估，认为可以免除临床试验的，可直接提交上市
11 许可申请；需开展临床桥接试验的，应提交临床试验申
12 请。

13 境内申请人（以下简称申请人）应按照《生物制品注
14 册分类及申报资料要求》、《M4：人用药物注册申请通用技
15 术文档（CTD）》（以下简称 CTD）格式编号及项目顺序整理
16 及撰写申报资料。在申请表的特别申明事项中，明确说明
17 “申请境外生产药品转移至境内”，并注明已上市境外生产药
18 品的批准文号。

19 **二、整体考虑**

20 **（一）申报资料的简化原则**

21 本申报资料要求所称的疫苗，是指为预防、控制疾病

22 的发生、流行，用于人体免疫接种的预防用生物制品。

23 已在境内上市的境外生产疫苗转移至境内生产的，可
24 提交境外生产疫苗的原注册申报资料，并提交转移至境内
25 生产的相关研究资料，以支持其药品上市注册申请。申请
26 人应结合转移至境内生产的实际情况，撰写境内开展的药
27 学研究资料及可比性研究资料。结合风险评估和变更研究
28 情况，可简化或免于提交相关非临床和/或临床研究资料。

29 如简化或免于提供某些项目的相关信息或研究资料，
30 该项目的编号和名称仍需保留，同时在该项目下注明“无相
31 关研究内容”或“不适用”，并说明简化/免于提供的理由。

32 (二) 变更风险评估

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

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

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

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

48 4.关联变更的风险：是否涉及其他影响产品质量属性的
49 重大变更等。

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

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

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

64 （三）关联变更

65 在转移至境内生产的过程中，通常伴随关联变更。对

66 于转移过程中不可避免的关联变更，申请人应提供变更依
67 据、必要性以及对疫苗潜在影响的评估。

68 当多个较低风险的变更事项关联时，可能导致整体变
69 更的风险提升，建议关注多项关联变更对药品安全性、有
70 效性和质量可控性产生的叠加影响。应参照《ICH Q5E: 生
71 物技术/生物制品在生产工艺变更前后的可比性》、《疫苗生
72 产场地变更质量可比性研究技术指导原则》、《已上市生物
73 制品药学变更研究技术指导原则（试行）》等相关变更指南
74 的要求，提交转移前后产品全面的可比性研究资料；必要
75 时需提供非临床和/或临床研究资料。

76 （四）沟通交流

77 在转移至境内生产的过程中，涉及的情形复杂多样，
78 且涉及审评、核查、检验等环节的统筹协调。鼓励申请人
79 按照《药品上市后变更管理办法（试行）》相关要求，就预
80 期的变更情形、可比性研究方案和内容、需开展的检验核
81 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
82 通，以合理设计转移的研究方案，加快和规范相关产品的
83 转移工作。

84 三、申报资料要求

85 （一）模块一

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

88 1.已上市药品的批准证明性文件

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

92 2.转移至境内生产的证明性文件

93 提供经公证的、境外生产药品转移方同意进行境内生
94 产转移的文件，并附中文译本。

95 提供境外持有人与境内申请人/生产企业关系的声明、
96 受控于同一质量管理体系的声明及相关支持性文件。

97 3.说明书、标签、质量标准、制造及检定规程

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

100 4.其他必要的证明性文件

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

103 (二) 模块二

104 按照 CTD 格式提交资料，并结合境外转移至境内生产
105 的实际，进行申报资料撰写和整理。所提供的资料及特
106 殊考虑如下：

107 质量综述需提供转移前后整体对比汇总表/图，同时在
108 各相关项目下提供转移前后对比研究的主要结果及结论。

109 如发生了生产场地变更之外的关联变更，在对应项目下进

110 行研究信息的汇总，包括但不限于变更依据、变更评估及
111 相关可比性研究。

112 非临床综述和临床综述可根据模块四、模块五的研究
113 内容撰写。

114 (三) 模块三

115 按照 CTD 格式提交资料，根据境外转移至境内生产疫
116 苗的变更实际，进行申报资料撰写和整理。所提供的资
117 料及特殊考虑如下：

118 1.生产用菌（毒）种和生产用细胞基质

119 转移前后的生产用菌（毒）种、生产用细胞基质应保
120 持一致。

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

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

128 若在境内重新建立主细胞库/主种子库的，应提供中检
129 院对主细胞库/主种子库的复核检定报告。

130 2.生产用原材料、辅料

131 转移前后的生产用原材料及辅料应保持一致。

132 若原辅料未变更，原辅料的质量研究资料可采用原注
133 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
134 准制定依据等项目。

135 若原辅料生产商变更，参照《已上市生物制品药学变
136 更研究技术指导原则（试行）》等指南开展验证及可比性研
137 究。提供与转移方原使用的原辅料进行对比的资料，并说
138 明重要理化指标和质量标准的一致性。应在 3.2.S.2.6、
139 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
140 分予以明确提供原材料变更风险分析报告。

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

144 3.佐剂

145 转移前后的佐剂应保持一致。

146 若佐剂未发生任何变更，可采用原注册申报资料；如
147 涉及，应提供运输稳定性研究资料。

148 若存在佐剂转移，应参照相关上市后变更指导原则及
149 佐剂相关指南开展转移前后的可比性研究，包括佐剂及疫
150 苗制剂等不同阶段的比较研究，并应提供必要的非临床和/
151 或临床桥接研究资料。

152 相应研究资料放入 3.2.P.3、3.2.A.3 辅料部分。

153 4.生产工艺及制剂处方研究

154 转移前后的制剂处方应保持一致。

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

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

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

168 5.特性鉴定

169 转移前后疫苗质量特性应保持一致，并提供支持性资
170 料。

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

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

176 6.质量控制

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

181 提供对照品/参考品的研究资料，包括与转移前对照品/
182 参考品的对比研究资料，新旧对照品/参考品的差异。

183 若涉及检测场地的转移或其他质量标准变更，应提供
184 支持方法学转移的技术资料。

185 7.包装系统

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

189 若直接接触药品的包装材料和容器、给药装置的供应
190 商发生变更，应提供充分的变更依据以及相关研究数据。

191 若直接接触药品的包装材料和容器、给药装置未发生
192 变更，可结合生产工艺变更情况，提供包装系统相容性的
193 原注册资料及其他变更研究资料。

194 8.稳定性研究

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

198 **（四）模块四**

199 应参照《疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导
200 原则》等疫苗上市后变更指南提交境内外产品对比的非临
201 床桥接研究资料。

202 安全性方面通常考虑进行局部刺激性试验和过敏试验
203 （口服疫苗除外），有效性方面可考虑进行动物免疫原性试
204 验。如果质量分析对比结果不被接受或变更前后产品出现
205 较大差异或可比性研究项目存在欠缺，可进行更多的安全
206 性和/或有效性研究，如重复给药毒性研究等。

207 **（五）模块五**

208 在充分证明转移前后样品质量可比且必要的非临床桥
209 接研究符合相关要求的基础上，一般不再要求开展临床试
210 验，可免于提交临床资料。如开展了充分的药学对比研究
211 和/或非临床桥接研究仍无法证明转移前后样品可比，可进
212 一步考虑先申请开展临床桥接试验，并按要求提交符合上
213 市注册申报相关资料。

214 **四、相关要求**

215 **一、核查与检验**

216 根据《药品注册管理办法》、《药品注册核查检验启动
217 工作程序（试行）》的规定，基于风险启动转移至境内生产
218 药品的注册现场核查与注册检验。

219 根据质量标准变更的风险程度，对于质量标准（包括

220 检定项目、标准限度和分析方法)未产生影响的,可免于
221 标准复核,并对转移后的疫苗进行全项检验。对于检定项
222 目、分析方法和/或标准限度发生变更的,经充分风险评估
223 后,可进行特定项目的标准复核,并对转移后的疫苗进行
224 全项检验。

225 在转移后符合《已上市生物制品药学变更研究技术指
226 导原则(试行)》中等变更的前提下,可免于注册检验;并
227 在疫苗批签发时对前三批样品进行原液和成品的全项检
228 定。

229

231 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 |