

生物制品变更受理审查指南 (试行)

国家药品监督管理局

2021年6月

目 录

一、适用范围	1
二、受理部门	1
三、资料基本要求	1
(一) 申请表的整理	1
(二) 申报资料的整理	2
四、形式审查要点	2
(一) 申报事项审查要点	2
(二) 申请表审查要点	3
(三) 申报资料审查要点	4
(四) 其他提示	6
五、受理审查决定	7
(一) 受理	7
(二) 补正	7
(三) 不予受理	7
(四) 受理流程图	7
六、其他	8
七、附件	8
1. 生物制品变更申报资料自查表	9
2. 参考目录	12

生物制品变更受理审查指南 (试行)

本指南基于现行法律法规要求制定，对于指南中未涵盖或未明确的受理事宜，申请人可与受理部门进行沟通。后续将根据相关法律法规等文件适时更新。

一、适用范围

国家药品监督管理部门审批的生物制品补充申请事项（含药物临床试验期间的补充申请事项）

二、受理部门

国家药品监督管理局药品审评中心。

三、资料基本要求

按照《药品注册管理办法》、《药品上市后变更管理办法（试行）》及《已上市生物制品变更事项及申报资料要求》等规定，提供符合要求的申报资料。目录及项目编号不能改变，对应项目无相关信息或研究资料，项目编号和名称也应保留，可在项下注明“不适用”并说明理由。

（一）申请表的整理

药品注册申请表、申报资料自查表、小型微型企业收费优惠申请表（如适用）与申报资料份数一致，其中至少一份为原件。填写应当准确、完整、规范，不得手写或涂改，并应符合填表说明的要求。申请表及自查表各页边缘应加盖申请人或注册代理机构骑缝章。

（二）申报资料的整理

2套完整申请资料（至少1套为原件），每套含相应的申

请表及目录。

除《药品注册申请表》及检验机构出具的检验报告外，申报资料（含图谱）应逐个封面加盖申请人或注册代理机构公章，封面公章应加盖在文字处，整理规范详见《药品注册申报资料格式体例与整理规范》。

四、形式审查要点

（一）申请事项审查要点

1.对于已上市生物制品发生变更的，申请人应参照《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)》及《已上市化学药品和生物制品临床变更技术指导原则》等相关技术指导原则进行全面评估，按照《已上市生物制品变更事项及申报资料要求》选择变更事项。

2.药物临床试验期间，发生药物临床试验方案变更、非临床或者药学的变化或者有新发现的，申办者应当按照规定，参照相关技术指导原则，充分评估对受试者安全的影响，可能增加受试者安全性风险的，应当提出补充申请。若申办者同时发生变更的,由变更后的申办者提交补充申请,并提交相关证明性文件;若注册代理机构同时发生变更的，应提供境外申请人解除原委托代理注册关系的文书、公证文书及中文译文。

3.药物临床试验被责令暂停后，申办者拟继续开展药物临床试验的，应当在完成整改后提出恢复临床试验的补充申请，并按照《已上市生物制品变更事项及申报资料要求》中的“国家药品监管部门规定的其他变更事项”申报。

4.对附条件批准的药品，持有人应当在规定期限内按照要求完成药物临床试验等相关研究，以补充申请方式申报。

药品注册证书及附件要求持有人在药品上市后开展相关研究工作的，持有人应当在规定时限内完成，并按照《已上市生物制品变更事项及申报资料要求》中的“国家药品监管部门规定的其他变更事项”申报。

5.已上市生物类似药增加其参照药国内已批准适应症的，应按不同适应症分别提交补充申请。

6.境外生产药品转移至境内生产的，应由境内持有人按照药品上市注册申请的要求和程序提出申请。

（二）申请表审查要点

申请表应按照药品注册申请表填表说明的要求规范填写，填报信息应与证明性文件及申报资料保持一致。

1.除提出变更的内容外，其余均应与药品批准证明文件保持一致，发生变更的应填写变更后内容。

2.同品种已被受理或同期申报的其他制剂及规格：填写该品种已被受理或同期申报的制剂或不同规格品种的受理号及名称，包括联合用药的制剂受理号及名称。

3.补充申请的内容：应简要填写本次补充申请所变更的各项具体内容，应与申请表第5项申请事项分类保持一致，并涵盖申报资料中所申请的变更内容。

4.本次申请为：填写申报品种本次属于第几次申报。简要说明既往申报及审批情况，如申请人自行撤回或因资料不符合审批要求曾被国家药品监督管理局不予批准等情况。原

申请审批结束后，方可再行申报。

5. 申请人及委托研究机构

所填报的信息应与证明性文件和申报资料保持一致，并指定其中一个申请机构负责向国家缴纳注册费用（需缴费事项适用）。已经填入的申请人各机构均应当由其法定代表人或接受其授权者（另需提供签字授权书原件）在此签名、加盖机构公章（须与其机构名称完全一致）。

（三）申报资料审查要点

国家药品监管部门发布的关于取消证明事项的公告中规定的“改为内部核查”的证明事项，按公告要求执行。

1. 药品注册证书及其附件的复印件。

包括申报药品历次获得的批准文件，应能够清晰了解该品种完整的历史演变过程和目前状况。如药品注册证书、补充申请批件、药品标准制修订件、药物临床试验批准通知书等。附件包括上述批件的附件，如药品的质量标准、生产工艺（即制造及检定规程）、说明书、标签及其他附件。

2. 证明性文件

2.1 申请人/生产企业证明性文件

2.1.1 境内申请人及境内生产企业机构合法登记证明文件（营业执照等）。境内申请人（持有人）及境内生产企业《药品生产许可证》及其变更记录页，变更生产场地属于重大变更的，持有人应提交变更后的《药品生产许可证》（上市后变更申请适用）。

2.1.2 境外申请人指定中国境内的企业法人办理相关药

品注册事项的，应当提供委托文书、公证文书及其中文译文，以及注册代理机构的营业执照复印件。

2.2 允许药品变更的证明文件

境外已上市药品发生变更，应提交其境外上市国家或者地区药品管理机构出具的允许药品变更证明文件、公证认证文书及中文译文。除涉及上市许可持有人、上市许可持有人注册地址、生产企业、生产地址及药品规格变更外，境外上市国家或地区药品管理机构不能出具有关证明文件的，申请人可以依据当地法律法规的规定做出说明。境外生产的药品注册代理机构发生变更的，应提供境外持有人解除原委托代理注册关系的文书、公证文书及其中文译本。按照创新型和改良型生物制品批准的境外生产药品，如申请不涉及技术类变更，应按本项要求提交相关证明性文件。

2.3 申请使用商品名的，应提供商标注册证复印件。

2.4 变更境外生产场地的，应提交境外药品管理机构出具的该药品生产场地符合药品生产质量管理规范的证明文件。临床试验期间改变境外生产场地的，应提供其临床试验用药物在符合药品生产质量管理规范条件下制备的情况说明。

2.5 药用辅料及药包材证明文件（涉及药用辅料及药包材变更时适用）

2.5.1 药用辅料及药包材合法来源证明文件，包括供货协议、发票等（适用于制剂未选用已登记原辅包情形）。

2.5.2 药用辅料及药包材授权使用书复印件（适用于制剂

选用已登记原辅包情形)。如为供应商出具,需有药用辅料和药包材企业授权,并附授权信复印件。

2.6 对于国家药品监管部门规定的其他事项变更的,应提交相关规定的材料。

2.7 非临床研究安全性评价机构应提供药品监督管理部门出具的符合《药物非临床研究质量管理规范》(简称 GLP)的批准证明或检查报告等证明性文件,临床试验机构应提供备案证明(如适用)。

3. 临床试验报告及封面应符合相关指导原则要求。临床试验数据库电子文件:应为 SAS XPORT 传输格式(即 xpt 格式),已锁定的数据库光盘(档案级)一式两份,并分别装入光盘盒中,盒上须注明文件类型:数据库,同时注明品名、申报单位(须加盖申报单位或注册代理机构公章)、统计软件名称、数据管理单位、数据统计单位等。光盘盒应封装于档案袋中,档案袋封面应注明:品名、申报单位(须加盖申报单位或注册代理机构公章),随申报资料原件一并提交。

(四) 其他提示

1. 药品批准证明文件已失效的,相关品种的补充申请不予受理。

2. 申请人应当在《药品补充申请表》中列明在审的再注册申请情况,同时提交相关再注册申请的受理通知单复印件(如有)。

3. 境外生产的药品所提交的境外药品管理机构出具的证明文件(包括允许上市销售证明文件、符合药品生产质量管理

理规范证明文件以及允许药品变更证明文件等), 为符合世界卫生组织推荐的统一格式原件的, 可不经所在国公证机构公证及驻所在国中国使领馆认证。

4.符合国务院规定的小微企业, 已按规定免收临床试验注册费的创新药, 在临床试验期间提出的补充申请时, 按要求提交《小型微型企业收费优惠申请表》及小微企业申报资料的, 免收注册费。

5.已经与省级药品监督管理部门沟通, 或与药审中心沟通交流并达成一致意见的, 应提交书面答复意见, 并对书面答复意见逐项回复。

6.申请变更药品上市许可持有人的, 应按照《药品上市许可持有人变更申报资料要求》提交申请。

7.申请人应当在三十日内完成补正资料, 申请人无正当理由逾期不予补正的, 视为放弃申请, 并将申报资料退回给申请人。

五、受理审查决定

(一) 受理

1. 受理通知书: 符合形式审查要求的, 出具《受理通知书》一式两份, 一份给申请人, 一份存入资料。

2. 缴费通知书: 需要缴费。

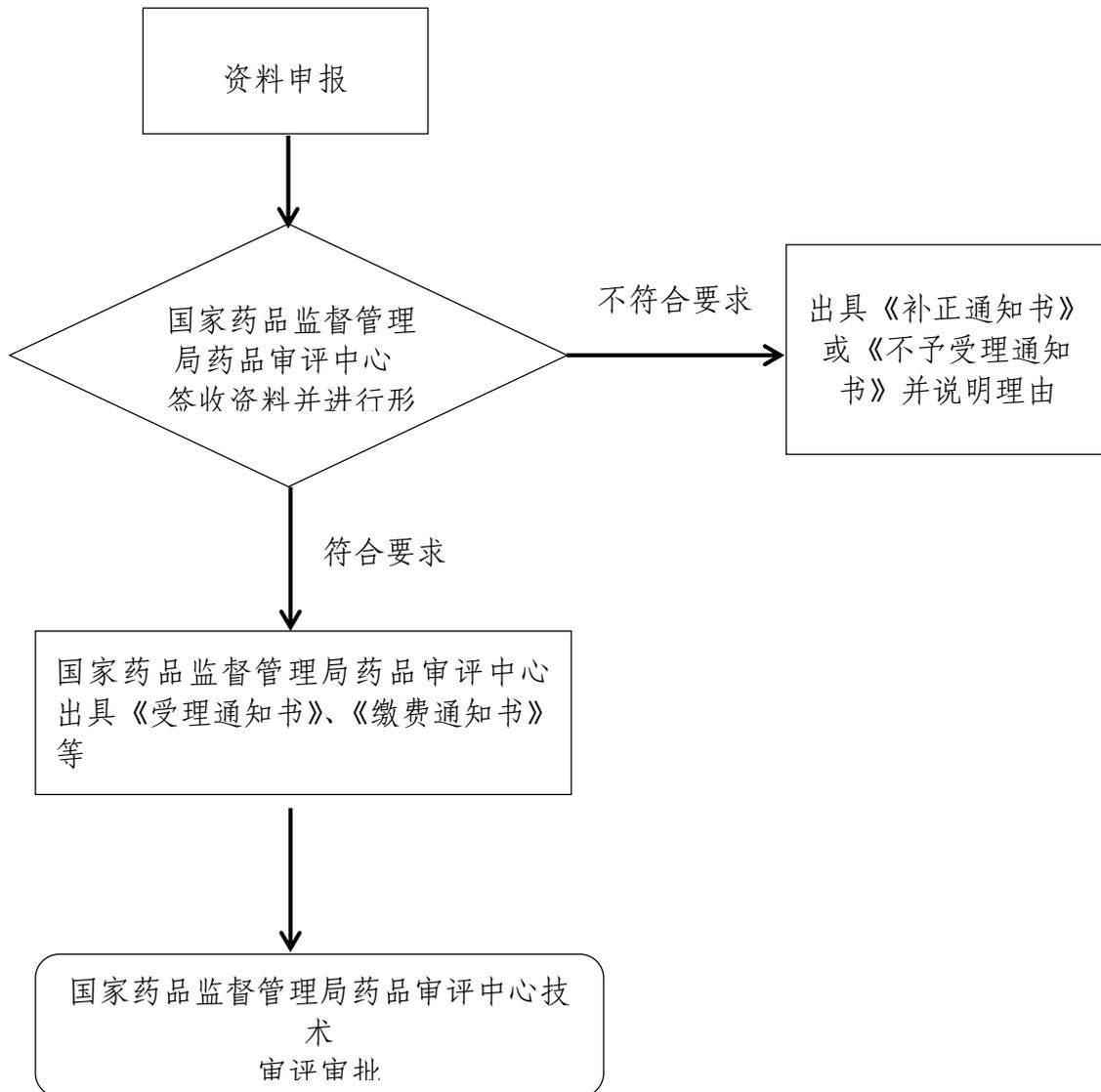
(二) 补正

申报资料不齐全或者不符合法定形式的, 应一次告知申请人需要补正的全部内容, 出具《补正通知书》。

(三) 不予受理

不符合要求的，出具《不予受理通知书》，并说明理由。

(四) 受理流程图



六、其他

其他未尽事宜请参照《药品注册管理办法》等现行的规定、技术指导原则有关文件执行。原食品药品监管总局 2017 年 11 月 30 日公布的《关于发布药品注册受理审查指南（试行）的通告》（2017 年第 194 号）同时废止。

七、附件

- 1.生物制品变更申报资料自查表
- 2.参考目录

附 1

生物制品变更申报资料自查表

基本信息			
药品名称		规格	
申请人			
申请事项分类			
一、基本情况			
1. 是否属于补充申请申报的范围	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
2. 是否按照《已上市生物制品变更事项及申报资料要求》选择变更分类并提交资料	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
3. 补充申请是否按相关技术指导原则完成研究	<input type="checkbox"/> 是/ <input type="checkbox"/> 不适用	<input type="checkbox"/> 否	
4. 是否属于需要递交新的临床试验和上市许可申请的重大变更	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
5. 是否属于药物临床试验被责令暂停后，申办者重新提出恢复药物临床试验的补充申请	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
6. 是否属于临床试验期间提出的补充申请	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
7. 是否属于附条件批准的要求，按规定完成研究后申报补充申请	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
8. 是否按照填表说明规范填写申请表	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
9. 申报资料是否符合《药品注册申报资料格式体例与整理规范》	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
10. 是否已承诺变更获得批准后的实施时间不超过自变更之日起 6 个月，涉及药品安全性变更的事项除外。	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	

二、申报资料自查			
1. 检查检验相关信息	<input type="checkbox"/> 提供 <input type="checkbox"/> 不需要提供	<input type="checkbox"/> 未提供	
2. 修订的药品质量标准、生产工艺、说明书、标签样稿，并附详细修订说明。	<input type="checkbox"/> 提供 <input type="checkbox"/> 不需要提供	<input type="checkbox"/> 未提供	
3. 药学研究资料	<input type="checkbox"/> 提供 <input type="checkbox"/> 不需要提供	<input type="checkbox"/> 未提供	
是否按照《已上市生物制品变更事项及申报资料要求》中相应的申报资料要求项目提供。	<input type="checkbox"/> 提供 <input type="checkbox"/> 不需要提供	<input type="checkbox"/> 未提供	
4. 药理毒理研究资料	<input type="checkbox"/> 提供 <input type="checkbox"/> 不需要提供	<input type="checkbox"/> 未提供	
是否按照药理毒理相关指导原则要求提交申报资料。	<input type="checkbox"/> 提供 <input type="checkbox"/> 不需要提供	<input type="checkbox"/> 未提供	
5. 临床试验资料	<input type="checkbox"/> 提供 <input type="checkbox"/> 不需要提供	<input type="checkbox"/> 未提供	
是否按照《已上市生物制品变更事项及申报资料要求》中相应的申报资料要求项目提供。临床试验报告及封面应符合相关指导原则要求。临床试验数据库资料参照相关要求执行。	<input type="checkbox"/> 提供 <input type="checkbox"/> 不需要提供	<input type="checkbox"/> 未提供	

6. 国家药品监管部门规定的其他资料	<input type="checkbox"/> 提供 <input type="checkbox"/> 不需要提供	<input type="checkbox"/> 未提供	
<p>声明：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1、所提交的申报资料与目录内容完全一致，译文准确。 2、所提交的复印件与原件内容完全一致。 3、所提交的电子文件与打印文件内容完全一致。 4、所提交的证明性文件遵守当地法律、法规的规定。 5、保证按要求在国家药品监督管理局药品审评中心网站及时上传相关电子资料。 6、如有虚假，申请人本单位愿意承担相应法律责任。 <p>申请人/注册代理机构负责人（签字） 申请人/注册代理机构（公章）</p> <p style="text-align: right;">年 月 日</p>			

参考目录

1. 《药品注册管理办法》(总局令 27 号)
2. 《药品上市后变更管理办法(试行)》
3. 《已上市生物制品变更事项及申报资料要求》
4. 《已上市化学药品和生物制品临床变更技术指导原则》
5. 《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)》
6. 《关于取消 36 项证明事项的公告》(2019 年第 34 号)
7. 《关于取消 16 项证明事项的公告(第二批)》(2019 年第 55 号)
8. 《关于取消 68 项证明事项的公告(第三批)》(2019 年第 102 号)