附件10

中药变更受理审查指南

（征求意见稿）

# 一、适用范围

国家药品监督管理部门审批的补充申请事项；国家药品监督管理部门备案事项（境外生产药品适用）以及《药品注册管理办法》中规定的药物临床试验期间变更事项。

# 二、受理部门

由国家药品监督管理局药品审评中心受理。

# 三、资料基本要求

按照《药品注册管理办法》及《已上市中药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，均为原件。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。

## （二）申报资料的整理

2套完整申请资料（至少1套为原件），每套装入相应的申请表，申报资料首页为申报资料项目目录，具体要求详见《申报资料基本要求》。

# 四、形式审查要点

## （一）申报事项审查要点

1．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《已上市中药变更事项及申报资料要求》中的“国家药品监管部门规定需要审批/备案/年报的其他变更事项”申报。

2．对于已上市中药发生变更的，申请人应参照相关技术指导原则进行全面评估，按照《已上市中药变更事项及申报资料要求》选择变更事项。

如经备案审查发现变更事项与实际情况不符的，申请人应主动撤回，修改完善后再行提交。

如经审评发现审批类变更事项与实际情况不符的，申请人可选择主动撤回，修改完善后再行提交；也可选择继续办理其申请。

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药物临床试验的补充申请。

临床试验期间，对于变更临床试验方案、重大药学变更、非临床研究重要安全性发现等可能增加受试者安全性风险的，申办者应按照相关规定及时递交补充申请；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，并提交相关证明文件。

4．新修订《药品管理法》实施前批准的药品，上市许可持有人应当按照新修订《药品管理法》第四十九条和《国家药监局关于贯彻实施〈中华人民共和国药品管理法〉有关事项的公告》（2019年第103号）关于上市许可持有人制度的有关规定更新说明书和标签中上市许可持有人的相关信息，境外生产药品在药品审评中心备案。国家药品监督管理局对说明书和标签修订另有要求的除外。

5．多个变更事项可合并提出补充申请。

## （二）申请表审查要点

按照药品注册申请表填表说明的要求规范填写申请表，填报信息应与证明文件中相应内容保持一致。

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．药品注册分类：按本品种原批准的注册分类属性选择相应的选项。

3．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。

4．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。

5．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。

6．申请人及委托研究机构

所填报的信息应与证明文件中相应内容保持一致，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

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、药品标准修订批件、临床试验通知书等。附件包括上述批件的附件，如药品的质量标准、生产工艺、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申请人及生产企业机构合法登记证明文件（营业执照等）。申请人及生产企业药品生产许可证及其变更记录页（上市后变更适用）。

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、公证文书及中文译文，以及注册代理机构的营业执照复印件。

2.1.3上市许可持有人转让药品上市许可的，境内受让方应提交《药品生产许可证》及其变更记录页，同时提交转让方和受让方的转让协议。

2.2允许药品变更的证明文件

对于境外生产药品上市后变更的，应当提交境外药品管理机构出具的允许药品变更的证明文件、公证认证文书及中文译文。除涉及增加药品规格、制剂的生产场地变更、上市许可持有人转让药品上市许可和上市许可持有人、生产企业名称或注册地址名称变更外，境外药品管理机构不能出具有关证明文件的，可以依据当地法律法规的规定做出说明。

2.3替代或减去国家药品标准处方中的毒性药材或处于濒危状态的药材，应提交有关毒性药材、处于濒危状态药材的证明文件，或者有关部门要求进行替代、减去的文件、证明。

2.4改变境外生产场地或生产药品包装厂的，应提交境外药品管理机构出具的该药品生产厂/包装厂符合药品生产质量管理规范的证明文件。

2.5 根据国家药品标准或者国家药品监督管理局的要求修改境外生产药品说明书的，应提供新的国家药品标准或者国家药品监督管理局要求修改说明书的文件。

2.6按规定变更境外生产药品包装标签的，应提供有关规定的文件内容。

2.7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。

2.8境外生产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、公证文书及中文译文。

2.9药用辅料及药包材证明文件（涉及变更时适用）

2.9.1药材/饮片来源证明文件，如供货协议、发票等。

2.9.2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。

2.9.3制剂选用已登记药用辅料、药包材关联审评时，还应提交药用辅料和药包材使用授权书复印件（如适用）。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。

2.10委托研究相关证明文件

申请人委托其他机构进行药物研究或者进行单项试验、检测、样品的试制等的，应提供申请人与被委托方签订的完整合同书复印件。二次委托研究应提供申请人与中间机构，及中间机构与委托研究机构之间的完整的委托研究合同。

非临床研究安全性评价机构应提供《药物非临床研究质量管理规范》（简称GLP）资质证明。采用境外已经完成的药理毒理研究资料支持境内申请人提交申请的，应符合《有关提交境外完成的非临床试验相关证明性文件的要求》。临床试验机构应提供备案证明。

3．检查相关信息（如适用）

根据申请变更事项提供相应资料，包括药品研制情况信息表，药品生产情况信息表，现场主文件清单，药品注册临床试验研究信息表，临床试验信息表，标准复核意见及样品检验报告。

4．临床试验报告封面应符合临床试验报告相关指导原则要求，并应加盖临床研究机构有效公章，印章应加盖在文字处。临床试验数据库资料参照相关要求执行。（如适用）

## （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．再注册申请尚未完成审批程序前申报补充申请的，申请人应当在药品补充申请表中列明相关再注册申请情况，同时提交相关再注册申请的受理通知单复印件。

3．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。

4．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（包括允许药品上市销售证明文件、符合药品生产质量管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。

5．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。

6．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。

7．修订国家药品标准的参照相关法律法规执行。

# 五、受理审查决定

## （一）受理

1．受理通知单：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，备案事项不需要缴费。

依照《关于发布药品、医疗器械产品注册收费标准的公告》（2015年第53号）要求缴费。

## （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

资料申报

国家局药审中心签收资料并进行形式审查

符合要求

国家局药审中心出具《受理通知书》、《缴费通知书》等

不符合要求

出具《补正通知书》或《不予受理通知书》并说明理由

国家局药审中心 技术审评审批及备案

# 六、其他

， 其他未尽事宜，请参照《药品注册管理办法》等现行的法律法规、技术指导原则有关文件执行。

# 七、附件

1．中药变更申报资料自查表

2．参考目录

附件1

中药变更申报资料自查表

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 药品名称 |  | 规 格 |  |
| 申请人 |   |
| 申请事项分类 |  |
| 一、基本情况 |
| 1.1是否属于补充申请申报的范围 | □符合 | □不符合 |  |
| 1.2申报品种状态 | □已上市 □已批准临床□在审评审批中 |  |
| 1.3申请事项分类是否准确 | □是 | □否 |  |
| 1.4是否按相关技术指导原则完成研究 | □是 | □否 |  |
| 1.5国家局其他相关规定不予受理的情形 | □否 | □是 |  |
| 二、申报资料自查 |
| 2.1资料项目及目录是否按《已上市中药变更事项及申报资料要求》提交 | □是 | □否 |  |
| 2.2是否逐个封面加盖申请人或注册代理机构印章 | □是 | □否 |  |
| 2.3是否按照填表说明要求填写申请表 | □是 | □否 |  |
| 2.4申请表填报信息是否与申报资料中内容一致 | □是 | □否 |  |
| 2.5所提交证明是否均在有效期内 | □是 | □否 |  |
| 三、申报材料真实性承诺1、本申请遵守国家相关法律、法规和规章的规定。2、本自查表及所提交的申报资料均真实、来源合法、译文准确。3、所提交的申报资料与项目清单内容完全一致。4、所提交的复印件与原件内容完全一致。5、所提交的电子文件与纸质文件内容完全一致。6、保证按要求在国家局药品审评中心网站及时上传相关电子资料。7、如有虚假，申请人本单位愿意承担相应法律责任。负责人（签字） 申请人（公章）年 月 日 |

附件2

参考目录

1．《药品注册管理办法》（总局令27号）

2．《已上市中药变更事项及申报资料要求》

3．《关于取消36项证明事项的公告》（2019年第34号）

4．《关于取消16项证明事项的公告（第二批）》（2019年第55号）

5．《关于取消68项证明事项的公告（第三批）》(2019年第102号)