

(以下附錄節錄自中華人民共和國國家藥品監督管理局的網站，全文可參閱
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210224165613198.html>)

附錄

国家药监局
关于发布《已上市中药变更事项及申报资料要求》的通告
(2021年第19号)

为配合《药品注册管理办法》实施，国家药品监督管理局组织制定了《已上市中药变更事项及申报资料要求》，现予发布。本通告自发布之日起实施。

特此通告。

附件：已上市中药变更事项及申报资料要求

国家药监局
2021年2月23日

附件

已上市中药变更事项及申报资料要求

根据《药品注册管理办法》和《药品上市后变更管理办法（试行）》规定，药品上市后的变更，按照其对药品安全性、有效性和质量可控性的风险和产生影响的程度，实行分类管理，分为审批类变更、备案类变更和报告类变更。其中，国家药品监管部门审批类变更事项需要按以下分类提出补充申请，备案类变更和报告类变更按以下分类进行备案或报告。

一、已上市中药变更事项

（一）国家药品监督管理部门审批的补充申请事项

- 1.药品上市许可持有人的变更。
- 2.变更适用人群范围。
- 3.变更用法用量。
- 4.替代或减去国家药品标准或药品注册标准处方中毒性药味或处于濒危状态的药味。
- 5.变更药品说明书中安全性等内容。
- 6.变更药品规格。
- 7.下列变更事项中属于重大变更的情形：
 - 7.1 变更生产工艺；
 - 7.2 变更制剂处方中的辅料；
 - 7.3 变更药品注册标准；
 - 7.4 变更药品包装材料和容器；
 - 7.5 变更药品有效期或贮藏条件。
- 8.其他。

（二）国家或省级药品监督管理部门备案事项

- 9.下列变更事项中属于中等变更的情形：
 - 9.1 变更药品包装规格；
 - 9.2 变更生产工艺；
 - 9.3 变更制剂处方中的辅料；
 - 9.4 变更药品注册标准；
 - 9.5 变更药品包装材料和容器；
 - 9.6 变更药品有效期或贮藏条件。
- 10.国家药品监督管理部门规定统一按要求补充完善说明书的变更。
- 11.根据药品说明书内容变更标签相应内容。
- 12.药品分包装及其变更。
- 13.变更药品上市许可持有人名称、生产企业名称、生产地址名称（药品上市许可持有人未发生变更）。
- 14.其他。

其中境内生产药品报持有人所在地省级药品监督管理部门备案，境外生产药品报国家药

品监督管理局药品审评中心备案。

（三）报告事项

15.下列变更事项中属于微小变更的情形：

15.1 变更药品包装规格；

15.2 变更生产工艺；

15.3 变更制剂处方中的辅料；

15.4 变更药品包装材料和容器。

16.其他。

二、申报资料项目及要求

药品上市许可持有人应根据所申请事项，按以下编号及顺序提交申报资料，不适用的项目应注明不适用并说明理由。报告事项按照国家药品监督管理部门公布的有关报告类的相关规定执行。

（一）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、补充申请批准通知书（批件）、药品标准制修订件等。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。

（二）证明性文件

1.境内持有人及境内生产企业的《药品生产许可证》及其变更记录页、营业执照。

2.境外持有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。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、公证文书及其中文译文。

3.境外已上市药品应当提交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的证明文件及其公证认证文书、中文译文。具体格式要求参见中药相关受理审查指南。除涉及药品上市许可持有人、药品规格、生产企业及生产场地的变更外，境外上市国家或者地区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。

（三）检查相关信息

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、质量标准、生产工艺、标准复核意见及样品检验报告。

（四）立题目的和依据

需要详细说明药品变更的目的和依据。

（五）修订的药品说明书样稿，并附详细修订说明

包含国家药品监督管理部门批准上市以来历次变更说明书的情况说明，现行最新版说明书样稿。

（六）修订的药品标签样稿，并附详细修订说明

（七）药学研究资料

按照国家药品监督管理部门公布的已上市中药药学变更相关技术指导原则开展研究，根据相关技术指导原则对各类变更事项的具体要求，分别提供部分或全部药学研究试验资料和必要的原注册申请相关资料。

（八）药理毒理研究资料

根据变更事项的类别，提供相应的药理毒理试验资料和/或文献资料。

（九）临床研究资料

根据临床相关变更事项的类别，提供以下临床研究资料和/或文献资料。

变更事项需临床试验数据提供支持依据的，应先申请临床试验，提供拟进行临床试验的计划和方案。

拟同时申请减免临床试验的，需要提供既往开展的循证等级较高、质量较好的临床研究资料（如有，需提供完整的临床研究总结报告），支持申请事项的相关国内外文献资料，其他支持性证据及相关证明性文件。

（十）产品安全性相关资料综述

产品安全性相关资料包括上市后安全性研究及相关文献资料，国家不良反应监测中心反馈的不良反应数据，企业自发收集到的不良反应数据，相关临床研究、临床应用、文献报道等，以及境内外各种渠道收集到的关于本品不良反应的详细情况等。

产品安全性相关资料综述，指根据变更内容对以上安全性相关资料进行总结，为变更提供支持性证据。

三、相关申请事项说明

对于同时申报多种变更情形的，一般应按最高技术要求的情形进行研究、申报，且需要同时满足所有申请事项所需条件。如，增加功能主治的同时变更适用人群范围或用法用量者，需要按改良型新药申请注册；增加适用人群范围的同时增加使用剂量或疗程者，一般应按新药的要求进行非临床安全性试验和临床试验。不同申报事项的申报资料需完整。

（一）变更适用人群范围

变更适用人群范围是指在原功能主治范围基本不变、给药途径和剂型保持一致的情况下，增加、限定或删除适用人群范围。

该项申请一般应该提供申报资料 1-10 中除药学研究资料外的全部申报资料，若同时涉及药学问题或变更的，应按照相关技术指导原则开展研究，提供相应的药学研究资料。

立题目的和依据：应重点说明拟变更前后不同适用人群范围同一功能主治的疾病特点、治疗现状和临床需求，以及中医药理论、现有药品安全性和有效性证据对变更后适用人群可能的安全性和有效性支持情况。对适用人群范围进行限定或删除的，应说明限定或删除该适用人群范围的合理性。

变更适用人群范围者，应开展临床试验。临床试验一般按新药要求；根据增加适用人群范围的情况和已有的药品有效性、安全性证据支持程度，至少应开展针对新适用人群范围且满足安全性评价要求的足够暴露量的确证性临床试验。申请临床试验时，应根据适用人群范围变化情况，提供支持该项变更的药理毒理研究资料，如支持新适用人群范围的毒理学试验资料和/或文献资料；提供拟进行的新适用人群范围的临床试验计划和方案及相关资料。

（二）变更用法用量

变更用法用量是指在功能主治和适用人群范围及给药途径不变的前提下，变更使用剂量、用药方案（变更用法、疗程）等。

该项申请一般应该提供申报资料 1-10 中除药学研究资料外的全部申报资料，若同时涉及

药学问题或变更的，应按照相关技术指导原则开展研究，提供相应的药学研究资料。

立题目的和依据：应重点说明变更用法用量的理由和合理性。

如变更用法用量涉及到使用剂量增加或疗程延长者，申请临床试验时，应提供支持变更的毒理学试验资料和/或文献资料，临床试验按新药要求；用药周期缩短或使用剂量降低者，至少应进行变更前后对照的确证性临床试验，以说明剂量变更的合理性。如变更用法用量缺乏临床使用经验数据支持，应进行剂量探索研究。

其他用法用量的变更（如变更溶媒、滴速、服药时间、服药间隔，明确给药方案等），应进行相关的临床试验和/或提供文献资料以说明变更的合理性。

（三）替代或减去国家药品标准或药品注册标准处方中毒性药味或处于濒危状态的药味

替代或减去国家药品标准或药品注册标准处方中毒性药味或处于濒危状态药味，仅指申请人自行要求进行替代或减去药味的情形。

该项申请一般应该提供申报资料 1-10 的全部资料。

立题目的和依据：原制剂功能主治的安全性、有效性证据资料；替代或减去处方中涉及毒性药味或处于濒危状态的药味的必要性、可行性；替代或减去处方中处于濒危状态的药味者，应提供中药资源评估报告以及相关的证明性文件等；替代或减去处方中毒性药味者，应提供原制剂不良反应等所有安全性信息和研究资料，并分析与毒性药味可能的关系；替代药味的功能主治、选择依据等。

应根据毒性药味或处于濒危状态的药味以及替代药味的情况，提供相应的药理毒理研究资料和临床试验资料。如替代毒性药味或处于濒危状态的药味，需要提供药效学和毒理学对比试验资料及文献资料；如减去毒性药味或处于濒危状态的药味，需要提供药效学对比试验资料；临床方面应进行对比研究。如果替代药味未被国家药品标准、药品注册标准以及省、自治区、直辖市药材标准收载，还应根据新药材要求进行相关研究。

（四）变更药品说明书中安全性等内容

变更药品说明书中安全性等内容，包括修订警示语、【不良反应】、【禁忌】、【注意事项】、【药理毒理】，及特殊人群用药信息、【药物相互作用】等项目。

如修订警示语、【不良反应】、【禁忌】、【注意事项】、【药理毒理】以及特殊人群用药信息、【药物相互作用】等涉及安全性的项目，应提供申报资料 4-10 中与变更事项相关的资料，至少应包括立题目的与依据（申报资料 4），申请变更的说明书和标签样稿，原批准说明书和标签实样、修订说明、修订前后对比表（申报资料 5-6），以及产品安全性相关资料综述（申报资料 10）。上市许可持有人需重点评估变更对药品安全性、有效性、临床使用等各方面的潜在影响，并对所有药品不良反应进行评价、分析，将针对性的措施反映在说明书相关项目中。

如修订【药理毒理】项，应根据说明书撰写的相关要求进行修订，并提供相应的支持性资料。