**已上市药品临床变更技术指导原则**

**（征求意见稿）**

**二O一九年十一月**

**目录**

[**一、概念和适用范围** 3](#_Toc24124014)

[**二、变更的分类** 3](#_Toc24124015)

[**（一）重大变更** 3](#_Toc24124016)

[**（二）中等变更** 4](#_Toc24124017)

[**（三）微小变更** 5](#_Toc24124018)

[**三、变更程序** 6](#_Toc24124019)

[**四、变更技术资料的要求** 8](#_Toc24124020)

[**（一）重大变更** 8](#_Toc24124021)

[**（二）中等变更** 9](#_Toc24124022)

[**（三）微小变更** 9](#_Toc24124023)

[**参考文献** 9](#_Toc24124024)

[**著者** 10](#_Toc24124025)

**一、概念和适用范围**

已上市药品临床变更是指，药品获准上市后，药品批准文号持有人（药品生产企业/药品上市许可持有人，以下简称持有人）出于临床安全有效使用药品的需要，对药品的适应症、用法用量、药物警戒计划、说明书及标签信息、说明书中行政管理信息等事项进行的变更。

本指导原则明确了已上市药品发生的可能影响其临床安全有效使用的各类变更及相关技术要求，旨在为持有人开展上市后临床变更相关研究并提出变更申请提供技术指导和参考。

**二、变更的分类**

根据变更可能对药品安全有效使用产生的影响程度及风险高低，将变更分为重大变更、中等变更和微小变更，具体如下：

**（一）重大变更**

药品安全性和有效性的变更属于重大变更，是指与安全性、有效性、给药剂量和给药方法相关的影响药品临床使用的变更。此类变更将直接影响药品临床使用，需要临床研究数据支持，有时尚需要非临床研究数据的支持。此类变更需要申报并经过审评审批后执行。

通常，药品安全性和有效性的变更会影响药品说明书信息，且可能通过暴露人群扩大或改变药品给药剂量和给药方法，使药品的暴露水平增加或降低。

这些变更与临床使用相关，属于重大变更，具体包括以下情形：

（1）适应症变更：①增加新适应症（如：先前未定义的疾病的治疗）；② 批准适应症的修订（如：用药人群年龄的扩大或基于临床研究证实缺乏有效性而对某个适应症进行的限定）；

（2）推荐剂量和/或给药方案的变更；

（3）高危人群使用的变更（例如：增加关于孕妇或免疫功能不全患者使用的信息）；

（4）增加与其他药物联合使用信息的变更；

（5）原剂型给药途径的变更；

（6）增加新规格的变更；

（7）现有风险管理措施的变更，如：a.因安全性原因删除现有的给药途径，剂型和或规格；b. 删减禁忌项内容（如：孕妇的使用）；c. 将禁忌改为注意事项。

（8）其他

**（二）中等变更**

药品说明书信息变更属于中等变更，是指可能改善已批准适应症人群用药风险管理的说明书内容的变更。此类变更通常需要大规模药物警戒（安全性警戒）数据来支持，应递交产品说明书信息变更补充申请，并经审评审批后方可执行。对于需要大规模临床或非临床研究的情形，应归为安全性和有效性变更（重大变更），而非说明书信息变更。

中等变更的具体情形包括：

（1）增加不良反应信息；

（2）改变已知不良反应的发生频率；

（3）增加禁忌或警告信息（例如：定义一个处于高风险的特定亚组人群，如：伴随状态的人群或合并用药人群，或特定的年龄组）。这些变更也包括明确风险管理措施（如：确保患者意识到某种风险）；

（4）阐明或修改产品说明书中与禁忌、警告、注意事项、不良反应和药理毒理相关内容；

（5）修订使用说明，包括用药准备、配药方法等，以优化药品的安全使用。

**（三）微小变更**

说明书行政管理信息变更属于微小变更，是指预期不会改变药品使用安全性和有效性信息的一类变更，所涉及的行政管理信息变更已经相关管理部门批准。多数情况下，此类变更可能不需要申报和审评审批。在某些情况下，需要向监管机构申报和经过审评审批后执行。

微小变更的具体情形包括：

（1）更改上市许可持有人和/或制造商的名称(例如，因合并而更改名称)。

（2）更新上市许可持有人的联系信息(如客户服务电话号码、网站地址)或经销商的姓名。

（3）对产品标签信息项的布局或印刷错误的修订进行微小更改，而不改变说明书的内容。

（4）参照新药/参比制剂说明书，对药品说明书中的安全性信息进行变更。

（5）为遵守官方文件所作的更改(例如更改通用名称)。

（6）对内容表述稍作改动，以便增加清晰度(例如，从“不建议儿童使用”改为“不用于儿童”)。

部分复杂情形，如：治疗用生物制品名称或商品名称的更改，可能需要向国家药品监督管理局报告并获得批准后方可执行。

**三、变更程序**

对于已上市药品的变更，应向药品监督管理部门申报。药监部门根据变更分类，对不同申请规定相应的审评审批程序。持有人在进行申报时，在申请表中应明确变更的分类和主要内容。

（一）重大变更

持有人须在实施变更前向国家药品监督管理局申报变更事项，获得批准后方可对已上市药品进行变更。

对于重大变更情形中第（1）项—第（5）项，应按照新药临床试验和新药上市申请通道进行申报和审评审批；对于重大变更情形（6）、（7），可按补充申请进行申报和审评审批后执行。

（二）中等变更

持有人须根据变更的具体内容和开展的研究进行充分评估后，向国家药品监督管理局递交申请。这类变更通常需要大规模药物警戒（安全性警戒）数据支持，应递交产品说明书信息变更补充申请,经审评审批后执行。

（三）微小变更

微小变更中多数可按备案管理。部分复杂情形（如：治疗用生物制品名称或商品名称的更改），可按补充申请申报和审评审批。

（四）多种变更同时申报

对于同时申报多种变更情形的，应按其中最高类型变更进行申报和审评审批。

（五）对变更项目进行审评时，如发现持有人申报的类别与申报事项不符时，应与持有人沟通后采用适宜的类别进行申报并提供相应支持性材料。

（六）如持有人所申报的变更分类与实际不符，应重新递交符合实际变更情形的申请。

**四、变更技术资料的要求**

申报药品上市后变更，持有人应按照《药品注册管理办法》等有关要求提交申报资料，包括支持性证据和证明性文件。持有人应根据变更种类及程度，按照国家药品监管部门公布的药理毒理和临床相关技术指导原则针对性开展研究，进而提供支持性技术资料。技术资料包括：

**（一）重大变更**

1. 变更内容及变更理由；

2. 与变更相关的药理毒理研究资料和必要的国内外文献资料；

3. 与变更相关的药品临床试验资料，包括综述资料，临床试验计划和方案、统计分析计划、临床研究报告等；

4. 临床测定方法（SOP）和验证。

5. 原批准说明书、包装标签实样，申请变更的说明书、包装标签样稿；

6. 针对变更情况，确定是否需要制定并提供相关药物警戒计划。

**（二）中等变更**

1.变更内容及变更理由；

2. 药物警戒报告和统计分析结果；

3. 申请变更的说明书和标签。

**（三）微小变更**

1.变更内容及变更理由；

2. 支持变更的证明性文件;

3.申请变更的说明书和标签。

**参考文献**

**1.** Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products Proposed guidelines. WHO/PAC for BTPs\_DRAFT/3, Oct 2016.

2. Guidance for Industry: Changes to an Approved NDA or ANDA. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), April 2004, CMC.

3. Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures. Official Journal of the European Union, 2013/C 223/01.

**著者**

《已上市药品临床变更技术指导原则》课题研究组