

# 已上市化学药品和生物制品临床变更 技术指导原则

二〇二一年二月

# 目录

一、概述.....	1
二、临床变更分类.....	1
(一) 重大变更.....	1
(二) 中等变更.....	4
(三) 微小变更.....	5
三、临床变更程序.....	6
(一) 补充申请.....	6
(二) 备案管理.....	7
(三) 年度报告.....	7
(四) 其它.....	7
四、临床变更技术要求.....	8
(一) 变更研究技术考虑.....	8
(二) 变更申报资料要求.....	9
参考文献.....	11
著者.....	12

## 一、概述

已上市药品临床变更是指，药品获准上市后，药品上市许可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、适用人群范围、用法用量、药品说明书安全性信息、药物警戒计划等事项进行的变更。药品上市后临床变更管理属于药品全生命周期管理的重要组成部分。

本指导原则明确了药品在中国获准上市后的临床变更事项，并基于变更大小及其对药品临床安全有效使用可能产生的影响及风险程度进行了分类，细化了不同分类对应的申报程序及技术要求等，旨在为药品上市许可持有人开展药品上市后临床变更研究，药品监督管理部门进行变更分类管理等提供有益的技术指导和参考。

本指导原则适用于化学药品、预防用生物制品和治疗用生物制品。对于已上市药品增加境内未批准的新适应症、改变给药途径等，需按照药物临床试验和上市许可申请通道进行申报和审评审批。

## 二、临床变更分类

根据变更对药品安全性、有效性及对临床安全有效使用产生的影响程度和风险高低，将临床相关变更分为重大变更、中等变更和微小变更三种类型，具体如下：

### （一）重大变更

药品安全性和有效性信息的变更，以及药品说明书安全

性相关信息的变更均属于临床重大变更。根据重大变更的复杂程度及其需要开展的研究情况，将重大变更分为 A 类和 B 类。

### 1. 重大变更 A 类

药品安全性和有效性信息的变更，属于重大变更 A 类，是指与用药人群、有效性、安全性、给药剂量和给药方法相关的变更，例如：用药人群变更，给药剂量超过或低于已批准的用法用量范围，药物相互作用信息的变更等。

此类变更主要涉及药品使用人群或剂量范围的扩大或缩小等有效性信息的变更，将直接影响药品的临床使用，应有临床试验数据和/或相关非临床研究数据的支持，需要提交补充申请并经过审评、审批后执行。此类变更应同时对药品说明书和/或包装标签进行相应修订。

重大变更 A 类主要包括以下情形：

#### (1) 已批准适应症的变更

①适用人群的变更，例如：在成人的基础上扩展至儿童等适用人群年龄范围扩大的情形。

②基于临床研究证实有效性证据不足或风险大于获益的，需要对适应症加以限定或删除等。

(2) 用法用量的变更，包括推荐用药剂量和/或给药方案的变更等，变更后的给药剂量超过或低于已批准的用法用量范围。

(3) 特殊人群用药信息的变更, 例如: 孕妇及哺乳期妇女用药、儿童用药、老年用药信息的变更; 增加肝功能损害、肾功能损害患者用药信息; 增加免疫功能不全患者用药信息等。

(4) 药物相互作用信息的变更。对于联合用药治疗某种疾病的情形应按新适应症管理。

(5) 增加新规格, 新规格的药物含量未在已批准说明书的用法用量范围内。增加新规格通常在用法用量变更的同时提出。

(6) 现有风险管理措施的变更, 例如: ①因安全性原因删除已获得批准的某种给药途径或规格; ②删减禁忌项内容(例如: 孕妇的使用等); ③将禁忌改为注意事项。

(7) 增加国内同品种已批准的适应症或删减已批准的适应症。

(8) 其他: 与药品临床安全有效使用相关的其他重大变更 A 类。

## 2. 重大变更 B 类

药品说明书安全性相关信息的变更, 属于重大变更 B 类, 是指药品说明书中患者用药风险管理相关内容的变更。该类变更不改变已批准的适应症和用法用量。此类变更对临床安全有效使用产生一定影响, 通常需要大规模药物警戒(上市后安全性警戒)数据支持, 需要递交药品说明书信息变更补

充申请，并经审评审批后执行。

对于需要临床试验数据或非临床研究数据支持变更的情形，应归为重大变更 A 类，而非药品说明书安全性相关信息变更。

重大变更 B 类主要包括以下情形：

(1) 规范已批准适应症的文字表述，以避免理解错误。变更不应涉及适应症人群范围的扩大或缩小。

(2) 修订不良反应。例如：增加或删除不良反应信息；修订已知不良反应的发生频率等。

(3) 增加禁忌或警告。例如：定义一个处于高风险的特定亚组人群（例如：伴随某种疾病的患者、合并用药人群或特定年龄组患者）。这些变更也包括明确风险管理措施（例如：确保患者意识到某种风险）。

(4) 修订注意事项、药物过量、药理毒理等内容，以指导临床安全用药。

(5) 修订药品使用说明，包括用药准备、配药方法等，以优化药品的安全使用。

(6) 其他：与药品临床安全使用相关的其他重大变更 B 类。

## (二) 中等变更

按照国家药品监督管理局公告或批准信息变更说明书安全性信息，属于中等变更。多数情况下，此类变更为药品

上市许可持有人参照国家药品监督管理局公告或批准信息对化学药品仿制药或生物类似药说明书安全性信息或包装标签信息进行的变更。此类变更通常需同时对包装标签进行相应修订。此类变更可报送相关管理部门备案。

中等变更主要包括以下情形：

1. 按国家药品监督管理局公告要求统一修订说明书。

2. 参照国家药品监督管理局已批准上市的创新药、改良型新药或列入《化学仿制药参比制剂目录》并已在我国上市的参比制剂的最新版说明书，对化学药品仿制药或生物类似药说明书中安全性信息进行的变更。安全性信息的变更包括：

(1) 修订不良反应。

(2) 修订禁忌或警告。

(3) 修订注意事项、药物相互作用、药物过量、药理毒理等内容。

(4) 修订药品使用说明，包括用药准备、配药方法等，以优化药品的安全使用。

3. 根据已批准的药品说明书修改包装标签。

(三) 微小变更

药品说明书中行政管理信息的变更，属于微小变更，是指不会改变药品使用安全性和有效性信息的变更。此类变更通常需同时对包装标签进行相应修订。此类变更不需要经过

审评审批或备案，药品上市许可持有人应当在年度报告中进行报告。

微小变更主要包括以下情形：

1. 根据国家药品监督管理局批准文件所做的变更，如更改药品名称或商品名称等。

2. 更改药品上市许可持有人和/或生产企业的名称或地址名称，而实际主体或地址未变更（例如，因合并而更改名称，主体未变更）。

3. 更新药品上市许可持有人的联系信息（例如：电话号码、网址）。

### 三、临床变更程序

对于已上市药品的临床变更，药品上市许可持有人应根据变更的事项确定变更分类，并按相应程序进行申报、备案或年度报告，申请时应在申请表中明确变更分类和主要变更事项。

#### （一）补充申请

对于已上市药品临床重大变更，药品上市许可持有人须在实施变更前，向国家药品监督管理局提出补充申请，说明变更事项及依据，在获得批准后方可进行相应变更。

药品上市许可持有人应根据变更的不同情形开展相应研究。通常，用于支持重大变更 A 类和 B 类的研究内容不同，需采用不同的申报程序。具体包括：



1.重大变更 A 类，对药品安全有效使用产生的影响及风险程度较高，通常需要严格设计并实施的临床试验数据和/或非临床研究数据支持。药品上市许可持有人在开展临床试验前，应首先提出补充申请，在获得批准后方可开展临床试验。药品上市许可持有人完成临床试验并经评估认为试验数据可支持相应变更时，可向国家药品监督管理局递交补充申请。

2. 重大变更 B 类，对药品安全有效使用产生一定影响，通常需要药品上市后药物警戒（安全性警戒）数据支持。药品上市许可持有人应在对药物警戒数据充分评估论证后递交补充申请。

## （二）备案管理

中等变更，因其变更依据均已经国家药品监督管理局的审评审批，故此类变更可按备案管理。药品上市许可持有人应在备案同时提供用于支持备案的相关资料。

## （三）年度报告

微小变更，通常不会影响药品安全有效使用，可按年度报告管理。药品上市许可持有人应提供用于支持年度报告事项的证明性文件等资料。

## （四）其它

多种情形临床变更同时申报，应按其中最高类型变更的程序要求进行补充申请或备案。

## 四、临床变更技术要求

药品上市许可持有人在申请药品上市后临床变更前，应首先评估变更对药品安全性、有效性、临床安全有效使用等各方面的潜在影响。对于存在潜在影响的，应针对性开展相关研究，在获得研究数据并经评估认为可支持相关变更的前提下，提出申请并递交支持性技术资料。对于存在潜在影响但系参照国家药品监督管理局公告或批准信息进行变更的，可直接备案，并递交相关支持性资料。对于不存在影响的，可进行年度报告，并递交相关支持性资料。

### （一）变更研究技术考虑

临床变更是否需要开展研究以及研究的复杂程度取决于变更对药品安全性、有效性及临床安全有效使用的潜在影响，应具体问题具体分析。就支持重大变更所需的临床和/或非临床数据的充分性，鼓励药品上市许可持有人与国家药品监督管理局进行沟通交流。

通常，对于重大变更 A 类，所需支持性非临床和/或临床安全性和有效性研究的类型和范围应基于变更相关的获益/风险评估、药品特征、已批准适应症特点（发病率、死亡率、急性或慢性疾病、当前疾病治疗的可及性等）、安全性因素等方面综合评估后确定。例如：对于已批准适应症由成人扩大至儿童人群，应遵循儿科用药研究相关指南要求开展必要的非临床和/或临床研究，同时考虑适应症特点等因素；对于用

法用量的变更，应在评估已有剂量相关安全有效性数据并确保受试者安全的基础上，开展相应研究，如变更前后不同用法用量下的安全有效性对比研究；对于现有风险管理措施的变更，可能需要已有临床试验、上市后观察性研究或大规模上市后安全性数据以获得支持性证据等。

对于重大变更 B 类，通常需要提供药物警戒报告（如定期安全性更新报告）以支持说明书相关安全性信息的变更。

对于中等变更，通常需要提供国家药品监督管理局发布的相关公告或已批准的同品种说明书等支持性资料。

对于微小变更，通常需要在年度报告中提供相关证明性文件，如无法提供，应予以说明。

药品上市许可持有人应根据临床变更种类和程度，参照国家药品监督管理部门发布的相关药理毒理和临床技术指导原则针对性开展研究。例如：上市许可持有人拟变更药物的药物相互作用信息，应参照《药物相互作用研究指导原则》开展针对性研究等。

## （二）变更申报资料要求

### 1. 重大变更

#### （1）重大变更 A 类

① 变更内容及变更理由。

② 变更相关研究总结。应提供用于评估变更对药品有效性和/或安全性影响的主要研究方法及完成的研究情况。

③与变更相关的非临床研究资料和必要的国内外文献资料。

④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；临床研究报告中应对临床测定方法和验证情况进行详细说明。

⑤申请变更的说明书和包装标签样稿，药品批件的说明书和包装标签附件、修订说明、修订前后对比表。

⑥药物警戒计划，针对变更内容及研究数据确定是否需要制定并提供相关药物警戒计划。

上述②、③、④相关资料可按照《M4：人用药物注册申请通用技术文档（CTD）》中相关模块要求撰写。

## （2）重大变更 B 类

①变更内容及变更理由。

②临床相关支持性数据（药物警戒报告等）和统计分析结果。

③申请变更的说明书和包装标签样稿，药品批件的说明书和包装标签附件、修订说明、修订前后对比表。

## 2. 中等变更

（1）变更内容及变更理由。

（2）支持变更的相关文件，包括国家药品监督管理局发布的公告、国家药品监督管理局已批准上市的创新药、改良型新药或列入《化学仿制药参比制剂目录》并已在我国上市

的参比制剂的最新版说明书等。

(3) 申请变更的说明书和包装标签样稿、国内批准的原研品或参比制剂最新版说明书附件、修订说明、修订前后对比表。

### 3. 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或相关文件。

(3) 申请变更的说明书和包装标签样稿，药品批件的说明书和包装标签附件、修订说明、修订前后对比表。

### 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

《已上市化学药品和生物制品临床变更技术指导原则》  
课题研究组