兽用化学药品/兽用中药补充注册申请事项及资料要求（征求意见稿）

一、适用范围

（一）新兽药注册和进口兽药注册申请经批准后，原注册申请人拟改变、增加或者取消原批准事项或者内容的注册申请。

（二）《中国兽药典》《兽药质量标准》等收载的兽用化学药品和兽用中药，变更含量规格（包括注射剂装量规格）但不引起质量标准变化的注册申请。

二、证明性文件

1. 对于新兽药注册产品的补充申请，申请人需提供合法登记证明文件（营业执照或组织代码证及法人证书等）复印件，以及与补充申请事项有关的其他证明性文件。

2. 对于进口兽药注册产品的补充申请，申请人需提供：

2.1 生产国家或者地区兽药管理机构出具的允许兽药上市销售及兽药生产企业符合GMP的证明文件、公证文书及其中文译本，证明文件应当符合世界卫生组织推荐的统一格式，经所在国公证机构公证及驻所在国中国使领馆认证。

2.2 由境外兽药厂商常驻中国代表机构办理注册事务的，应当提供《外国企业常驻中国代表机构登记证》复印件。境外兽药厂商委托中国代理机构代理申报的，应当提供委托文书、公证文书和其中文译本，以及中国代理机构的《营业执照》复印件。

2.3 申请的兽药或者使用的处方、工艺等专利情况及其权属状态说明，以及对他人的专利不构成侵权的声明。

2.4 原料药可提供生产国家或者地区兽药管理机构出具的该兽药生产企业符合GMP的证明文件。也可提供欧洲药典适用性证明文件（CEP，Certificate of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopeia）与附件，或者该原料药主控系统文件（DMF，Drug Master File）的文件号以及采用该原料药的制剂已在国外获准上市的证明文件及该兽药生产企业符合GMP的证明文件。原辅料有动物来源的，提供来源非疫区证明和无TSE风险声明。

2.5 生产企业所在国家或地区允许兽药变更的证明文件原件、公证文书及中文译本，以及与补充申请事项有关的其他证明性文件。

三、说明

（一）一项变更伴随或引发关联变更时，应提供符合所有涉及的变更事项要求的证明性文件及研究资料。

（二）各项研究资料内容应符合新兽药注册、进口兽药注册资料要求及相关指导原则要求。

（三）本资料要求为一般性规定，申请人还应根据变更的具体情况提交相应的研究资料。

四、不需要进行技术评审的补充注册申请事项

**（一）根据兽药国家标准或者农业农村部的要求修改兽药说明书**

一般应提供：

1.提供新的国家兽药标准或者农业农村部要求修改兽药说明书的文件。

2.修订的兽药说明书样稿，并附详细修订说明。

3.修订的兽药包装标签样稿，并附详细修订说明。

**（二）更正已批准的质量标准、工艺规程、说明书和标签内容**

一般应提供：

1.提供拟更正内容的相关支持性资料。

2.更正的质量标准、工艺规程或说明书和标签样稿，并附详细修订说明。

**（三）变更进口兽药批准证明文件的登记项目**

变更登记项目，一般包括变更通用名称、生产企业名称、生产地址名称、生产厂名称等。

一般应提供：

1.证明性文件2.1、2.2、2.5。

2.修订的兽药说明书样稿，并附详细修订说明。

3.修订的兽药包装标签样稿，并附详细修订说明。

**（四）变更进口兽药商品名称**

一般应提供：

1.证明性文件2.1、2.2、2.5。

2.提供商标查询、受理或注册证明。

3.修订的兽药说明书样稿，并附详细修订说明。

4.修订的兽药包装标签样稿，并附详细修订说明。

**（五）变更进口兽药外包装规格、包装标签式样**

一般应提供：

1.证明性文件2.1、2.2、2.5。

2.修订的兽药说明书样稿，并附详细修订说明。

3.修订的兽药包装标签样稿，并附详细修订说明。

五、需要进行技术评审的补充注册申请事项

**（一）变更原料药生产工艺**

原料药生产工艺的变更，一般包括变更合成路线、生产条件和主要物料控制/过程控制的变更等。

一般应提供：

1.证明性文件1或2.1、2.2、2.3、2.4、2.5。

2.详细说明变更的具体情况和原因。

3.提供变更后的原料药工艺研究和验证资料（含工艺流程图和详细描述）。

4.提供变更后的原料药或变更中间体、主要工艺杂质及降解产物的结构确证研究资料。（如有必要）

5.提供变更后的原料药质量研究资料，并对变更前后各三批原料药中试样品的质量进行全面对比研究，变更后的原料药质量不得低于变更前的质量。

6.提供变更后连续生产的三批原料药中试样品的批生产检验记录复印件及检验报告。

7.提供变更后三批原料药中试样品的稳定性（6个月加速试验和至少12个月长期稳定性）研究资料，并与变更前原料药的稳定性情况进行比较。

8.必要时需考虑进行制剂的安全性和有效性考察。

9.其他需要提交的资料。

**（二）变更制剂处方中的辅料**

制剂处方中辅料的变更，一般包括变更辅料种类、用量、来源、型号或级别等。

一般应提供：

1.证明性文件1或2.1、2.2、2.3、2.4（如适用）、2.5。

2.详细说明变更的具体情况和原因。

3.提供变更后处方研究资料。

4.提供变更后的制剂质量研究资料，并对变更前后各三批中试样品的质量进行全面对比研究。

5.提供变更后连续生产的三批中试样品的批生产检验记录复印件和检验报告。

6.提供采用变更后三批中试样品的稳定性（6个月加速试验和至少12个月长期稳定性）研究资料，并与变更前制剂的稳定性情况进行比较。

7.必要时需考虑进行制剂的安全性和有效性考察。

8.其他需要提交的资料。

**（三）变更制剂生产工艺**

制剂生产工艺的变更，一般包括变更制剂生产过程及关键工艺参数（包括灭菌工艺）、变更制剂生产过程质量控制方法及限度、变更制剂生产设备等。

一般应提供：

1.证明性文件1或2.1、2.2、2.3、2.5。

2.详细说明变更的具体情况和原因。

3.提供变更后的制剂工艺研究和验证资料，并提交变更前后工艺对比研究资料（含工艺流程图和详细描述）。

4. 提供变更后的制剂质量研究资料，并对变更前后各三批中试样品的质量进行全面对比研究。

5.提供变更后连续生产的三批中试样品的批生产检验记录复印件和检验报告。

6.提供变更后三批中试样品的稳定性（6个月加速试验和至少12个月长期稳定性）研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较。

7.必要时需考虑进行制剂的安全性和有效性考察。

8.其他需要提交的资料。

**（四）变更注册标准**

注册标准的变更，一般包括变更原料药或制剂标准中的检验项目、检验方法、规定限度等。

一般应提供：

1.证明性文件1或2.1、2.2、2.4（如适用）、2.5。

2.详细说明变更的具体情况和原因。

3.提供变更后的质量标准及起草说明。

4.提供变更项目的方法学研究和验证资料，并与变更前的方法进行比较研究。

5.提供新方法和/或限度对多批次中试样品适用性研究资料并对变更前后多批次中试样品的检验结果进行汇总分析。

6.提供变更后连续生产的三批中试样品的批生产检验记录复印件和检验报告。

7.其他需要提交的资料。

**（五）变更直接接触兽药的包装材料或者容器**

一般应提供：

1.证明性文件1或2.1、2.2、2.5。

2.详细说明变更的具体情况和原因。

3.提供变更后的包装材料质量标准及检验报告。

4.提供变更前后包装材料相关特性的对比研究资料。

5.提供包材相容性研究资料。

6.提供变更后连续生产的三批中试样品批生产检验记录复印件和检验报告。

7.提供变更后制剂生产工艺验证资料。（如有必要）

8.提供给药系统装置变更后给药剂量的剂量准确性研究资料。（如有必要）

9.提供变更后三批中试样品的稳定性（6个月加速试验和至少12个月长期稳定性）研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较。

10.必要时提供兽药实样。

11.其他需要提交的资料。

**（六）变更有效期、贮藏条件**

有效期和贮藏条件的变更，一般包括延长和缩短有效期、严格和放宽贮藏条件。

一般应提供：

1.证明性文件1或2.1、2.2、2.5。

2.详细说明变更的具体情况和原因。

3.提供至少三批中试样品至有效期末的长期稳定性试验资料。

4.提供三批中试样品有效期末样品的检验报告。

5.提供变更后的质量标准、说明书和标签。

6.其他需要提交的资料。

**（七）变更含量规格**

含量规格的变更，一般包括变更或增加制剂的含量规格（含注射剂等装量规格）

一般应提供：

1.证明性文件1或2.1、2.2、2.5。

2.详细说明变更的具体情况和原因。

3.提供新增规格的处方研究、生产工艺（包括灭菌工艺/无菌工艺）研究和验证资料，并与变更前规格进行对比研究。

4. 提供变更后的制剂质量研究资料，并对变更前后三批制剂的质量进行对比研究。

5.提供变更后三批中试样品的稳定性（6个月加速试验和至少12个月长期稳定性）研究资料，并与原规格产品的稳定性情况进行比较。

6.提供变更后连续生产的三批中试样品的批生产检验记录复印件和检验报告。

7.必要时需考虑进行制剂的安全性和有效性考察。

8.必要时提供兽药实样。

9.其他需要提交的资料。

**（八）变更进口兽药产品原料药生产场地；变更或增加进口兽药制剂所用原料药的供应商**

原料药的生产场地的变更，一般包括原料药实际生产场地的改变（如制造、包装、检验和放行地址的迁移）或同一生产场地内生产线发生整体改变。

一般应提供：

1.证明性文件2.1、2.2、2.3、2.4、2.5。

2.详细说明变更的具体情况和原因。

3.提供变更前后生产设备性能、工作原理、生产能力、生产厂家及型号等对比资料。

4.提供变更后的原料药工艺验证资料。如生产工艺同时发生改变的，还应参照变更原料药生产工艺提交资料。

5.提供变更后的原料药质量研究资料，并对变更前后各三批原料药中试样品的质量进行全面对比研究。变更原料药供应商的还应考虑对采用变更前后原料药制备的各三批制剂中试样品的质量进行全面对比研究。

6.提供变更后连续生产的三批原料药中试样品、采用变更后原料药连续生产三批制剂中试样品（如有必要）的批生产检验记录复印件及检验报告。

7.提供变更后三批原料药中试样品、采用变更后原料药制备的三批制剂中试样品（如有必要）的稳定性（6个月加速试验和至少12个月长期稳定性）研究资料，并与变更前原料、制剂（如有必要）的稳定性情况进行比较。

8.其他需要提交的资料。

**（九）变更进口兽药产品制剂的生产场地**

制剂生产场地的变更，一般包括药品的实际生产场地的改变（如制造、包装、检验和放行地址的迁移）或同一生产场地内生产线发生整体改变。

一般应提供：

1.证明性文件2.1、2.2、2.3、2.4（如适用）、2.5。

2.详细说明变更的具体情况和原因。

3.提供变更前后生产设备性能、工作原理、生产能力、生产厂家及型号等对比资料。

3.提供变更后的工艺（包括灭菌工艺）验证资料。如生产工艺发生改变，还应参照变更制剂生产工艺提交资料。

4. 提供变更后的制剂质量研究资料，并对变更前后各三批中试样品的质量进行全面对比研究。

5.提供变更后连续生产的三批中试样品的批生产检验记录复印件和检验报告。

6.提供变更后三批中试样品的稳定性（6个月加速试验和至少12个月长期稳定性）研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较。

7.其他需要提交的资料。

\*本变更事项仅限于在同一国家或地区变更生产场地，如变更前后生产场地属于不同国家或地区，应按照注册分类3.3提交进口兽药注册申请。

**（十）增加靶动物**

一般应提供：

1.证明性文件1或2.1、2.2、2.5。

2.详细说明增加的目的和依据。

3.药理毒理、临床、残留研究（如有必要）资料参见改良型兽药增加新靶动物（兽用化学药品注册分类2.6或兽用中药注册分类2.4）注册资料要求。

4.提供修改后的标签和说明书。

5.其他需要提交的资料。

\*对变更用于特定动物群体（如奶牛、蛋鸡等）的，应提供相关的安全性和/或有效性研究资料。

**（十一）增加兽药新的适应证或者功能主治；修改已批准适应证或功能主治。**

一般应提供：

1.证明性文件1或2.1、2.2、2.5。

2.详细说明变更的具体情况和原因。

3.药理毒理、临床、残留（如有必要）研究资料参见改良型兽药增加新适应证（兽用化学药品注册分类2.5）或新功能主治（兽用中药注册分类2.3）注册资料要求。

4.提供修改后的标签和说明书。

5.其他需要提交的资料。

**（十二）修改已批准说明书和标签内容**

修改说明书和标签内容，一般包括安全性和有效性、给药剂量和给药方法、休药期等相关的影响兽药临床使用的变更、风险管理信息变更（含不良反应、注意事项内容的变更）等。

一般应提供：

1.证明性文件1或2.1、2.2、2.5。

2.详细说明变更的具体情况和原因。

3.药物警戒报告和统计分析结果。

4.提供非临床研究、临床研究、残留研究等支持性资料（如有必要）。

5.变更前后的说明书和标签。

6.其他需要提交的资料。

**（十三）其他**

对于上述未涉及的变更情形的变更，申请人应根据变更的具体情况自行评估，开展相应的研究，提交研究资料和文献资料。