兽用生物制品变更注册申请事项及注册资料要求

一、适用范围

新兽药注册和进口兽药注册申请经批准后，原注册申请人改变原批准事项的注册申请。

二、变更注册类型

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **注册分类** | **分类****说明** | **包含的情形** |
| 1 | 不需要评审的 | 1.1变更进口兽药批准证明文件（变更通用名称、生产企业名称、生产地址名称等）； |
| 1.2变更进口兽药注册代理机构； |
| 1.3变更进口兽药商品名称； |
| 1.4变更进口兽药外包装规格、包装标签式样； |
| 1.5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； |
| 1.6变更已批准的质量标准、标签和说明书内容的错误； |
| 1.7其他不需要评审的情形。 |
| 2 | 需要评审的 | 2.1变更生产工艺，但制品质量标准不变：2.1.1变更细胞基质（如细胞种类发生改变）；2.1.2变更培养工艺（如转瓶生产改为悬浮生产）；2.1.3能引起抗原免疫原性发生根本改变的培养基主要组分变更；2.1.4变更生产与检验用基础种子代次；2.1.5变更生产与检验用基础菌毒种保存条件；2.1.6技术标准文件载明工艺发生其他变更的。  |
| 2.2变更注册质量标准：2.2.1变更性状；2.2.2增加或改变检验方法或判定标准；2.2.3改变易感动物筛选方法；2.2.4改变检验动物标准；2.2.5改变检验用菌毒种或攻毒物制备方法；2.2.6改变攻毒剂量或攻毒途径。 |
| 2.3变更说明书与标签：2.3.1增加或减少疫苗抗原含量；2.3.2增加靶动物；2.3.3改变接种途径或接种剂量；2.3.4延长或缩短制品有效期；2.3.5增加制品贮藏条件；2.3.6变更免疫产生期或免疫持续期；2.3.7增加注意事项或不良反应内容；2.3.8增加活疫苗制品规格；2.3.9增加制品作用与用途。 |
| 2.4变更直接接触制品的包装材料或容器。 |

三、变更注册资料项目

**（一）一般资料**

1．兽药变更注册申请表。

2．保证书。

3．证明性文件。

**（二）标准性文件**

4．已批准的质量标准、工艺规程、说明书和标签。

5．变更后拟修订的质量标准、工艺规程、说明书和标签。

6．变更注册的具体情况修订说明。

**（三）生产与检验用****菌毒种研究资料**

7．生产用菌毒种变更研究资料。

8．检验用强毒株变更研究资料。

**（四）生产用细胞研究资料**

9．变更生产用细胞研究资料。

**（五）主要原辅材料研究资料**

10．变更包装材料的研究资料。

11．变更培养基研究资料。

**（六）生产工艺研究资料**

12．变更生产工艺研究资料。

**（七）制品质量研究资料**

13．成品检验方法变更研究资料。

14．与同类制品比较试验研究报告。

15．实验室制品的试制报告。

16．实验室制品安全性研究报告。

17．实验室制品效力研究报告。

18．实验室制品稳定性研究报告。

**（八）中间试制研究资料**

19．中间试制报告。

**（九）临床试验研究资料**

20．临床试验研究资料。

四、变更注册资料的说明

**（一）一般资料**

1．兽药变更注册申请表。

2．保证书。包括：申请的变更制品或使用的配方、工艺等专利情况及其权属状态的说明；对他人的专利不构成侵权，以及注册资料真实性、可追溯性的保证书等。应由所有原注册单位加盖公章。

3．证明性文件。

（1）兽药批准证明文件及其附件的复印件。

（2）变更注册申请人合法登记证明文件的复印件以及与变更注册申请事项有关的其他证明性文件。

（3）《兽药GMP证书》、《自由销售证明》原件、公证文书及中文译本（进口兽药适用）；代表机构登记证复印件；代理机构营业执照复印件、委托文书、公证文书及中文译本；生产企业所在国家（地区）兽药管理机构批准变更的文件原件、公证文书及中文译本，以及与变更注册申请事项有关的其他证明性文件。涉及兽药制品权属变化的，还应当提供有效证明文件。

（4）境外兽药生产企业委托新的中国代理机构代理申报的委托文书原件、公证文书及中文译本；中国代理机构的营业执照复印件；原代理机构同意放弃代理的文件或者有效证明文件。

（5）提供商标查询、受理或注册证明。

（6）提供新的国家兽药标准或者国务院畜牧兽医行政管理部门要求修改兽药说明书的文件。

**（二）标准性文件**

4．已批准的质量标准、工艺规程、说明书和标签。

5．变更后拟修订的质量标准、工艺规程、说明书和标签。

6．变更注册的具体情况修订说明。

**（三）生产与检验用菌毒种研究资料**

7．生产用菌毒种研究资料。

（1）变更生产用基础种子代次的试验研究资料。

（2）变更生产用基础菌毒种保存条件的试验研究资料。

8．检验用强毒株研究资料。

（1）变更检验用菌毒种的分离鉴定、毒力测定和致病性试验研究资料。

（2）变更攻毒剂量或攻毒途径的试验研究资料。

（3）变更检验用基础种子代次的试验研究资料。

（4）变更检验用基础菌毒种保存条件的试验研究资料。

**（四）生产用细胞系研究资料**

9．变更生产用细胞研究资料。

**（五）主要原辅材料选择研究资料**

10．变更包装材料的研究资料。

（1）变更包装材料质量标准及检验报告。

（2）制品与包装材料相容性研究资料。

（3）采用变更后包装材料进行包装3批制品的生产检验报告。

11．变更培养基研究资料。

**（六）生产工艺研究资料**

12.变更生产工艺的研究资料。

（1）变更细胞培养条件、悬浮培养条件工艺研究；

（2）变更灭活工艺、疫苗配制等工艺研究。

（3）变更抗原含量制品的生产工艺研究。

（4）增加制品规格的活疫苗的生产工艺研究。

（5）变更培养基后的生产工艺研究。

**（七）制品质量研究资料**

13．成品检验方法变更的研究。

（1）变更的检验方法建立的研究资料。

（2）变更的判定标准制定的研究资料。

（3）变更的易感动物筛选方法建立的研究资料。

（4）变更的检验动物条件和标准建立的研究资料。

（5）采用变更后的检验方法对制品检验的研究报告。

14．与同类制品的比较试验研究。与原制品的安全性、效力比较研究报告。

15．实验室制品的生产及检验报告。

16．实验室制品的安全性研究，包括：

（1）用于实验室安全试验的实验室制品批数、批号、批量，试验负责人和执行人姓名，试验时间和地点，主要试验内容和结果。

（2）对最小使用日龄靶动物、各种推荐使用途径的一次单剂量接种的安全性。

（3）对推荐使用日龄靶动物各种推荐使用途径单剂量重复接种的安全性。

（4）至少3批制品对推荐使用日龄靶动物每种推荐使用途径的一次超剂量接种的安全性。

17．实验室制品的效力研究，包括：

（1）用于实验室效力试验的实验室制品的批数、批号、批量，试验负责人和执行人姓名，试验时间和地点，主要试验内容和结果。

（2）至少3批制品通过每种接种途径对每种靶动物接种的免疫效力攻毒试验。但当替代效力检验方法已经广泛认可和应用（《中国兽药典》同类制品标准中已收载），且申请人已建立明确的替代效力检验方法和标准时，可采用替代效力检验方法进行免疫效力试验。

（3）疫苗最小免疫剂量试验研究。

（4）免疫产生期和免疫持续期试验研究。通常用攻毒法评价远期免疫效力。免疫持续期末一般应有免疫攻毒试验数据或有明确平行关系的替代方法试验数据。当替代效力检验方法已经广泛认可和应用，并已建立明确的替代效力检验方法和标准时，可采用替代效力检验方法进行免疫持续期研究。

（5）制品对增加靶动物的免疫接种程序的研究。

18．制品的稳定性（保存期）试验报告。保存期内检验项目依制品特性进行确定，一般在保存期开始和结束时应进行全项检验。

**（八）中间试制报告**

19．连续生产3批中间试制制品的详细生产和检验报告。

**（九）临床试验研究资料**

20．使用3批经检验合格的中间试制制品对增加的靶动物开展制品的临床安全性和有效性试验。

五、变更注册资料项目表

表一 不需要评审的兽用生物制品变更注册资料项目表

| **资料分类** | **资料****项目** | **1.1** | **1.2** | **1.3** | **1.4** | **1.5** | **1.6** | **1.7** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 一般资料 | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + |
| 标准性文件 | 4 | - | - | - | - | - | - | - |
| 5 | + | - | + | + | + | + | + |
| 6 | + | - | + | + | + | + | + |
| 生产与检验用菌毒种的研究资料 | 7 | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - | - |
| 生产用细胞研究资料 | 9 | - | - | - | - | - | - | - |
| 主要原辅材料选择的研究资料 | 10 | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - | - |
| 生产工艺研究资料 | 12 | - | - | - | - | - | - | - |
| 制品质量研究资料 | 13 | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - | - |
| 15 | - | - | - | - | - | - | - |
| 16 | - | - | - | - | - | - | - |
| 17 | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - | - |
| 中间试制报告 | 19 | - | - | - | - | - | - | - |
| 临床试验研究资料 | 20 | - | - | - | - | - | - | - |

+：表示要提交的资料；-：表示不用提交。＋/-：表示可能不适用。

表二 需要评审的兽用生物制品变更注册资料项目表

| **资料分类** | **资料****项目** | **2.1（生产工艺变更）** | **2.2（注册质量标准变更）**  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.1.1** | **2.1.2** | **2.1.3** | **2.1.4** | **2.1.5** | **2.1.6** | **2.2.1** | **2.2.2** | **2.2.3** | **2.2.4** | **2.2.5** | **2.2.6** |
| 一般资料 | 1 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 标准性文件 | 4 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 生产与检验用菌毒种研究资料 | 7 | - | - | + | + | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | + | + | - | - | - | - | - | + | + |
| 生产用细胞研究资料 | 9 | + | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 主要原辅材料选择的研究资料 | 10 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | + | - | - | - | + | - | - | - | - | - |
| 生产工艺研究资料 | 12 | + | + | + | - | - | - | + | - | - | - | - | - |
| 制品质量研究资料 | 13 | - | - | - | - | - | - | - | + | + | + | - | - |
| 14 | + | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 15 | + | + | + | + | + | - | + | + | + | + | - | - |
| 16 | + | + | + | + | + | - | + | - | - | - | - | - |
| 17 | + | + | + | + | + | - | - | - | - | - | + | + |
| 18 | + | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 中间试制报告 | 19 | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 临床试验研究资料 | 20 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

+：表示要提交的资料；-：表示不用提交。＋/-：表示可能不适用。

表二 需要评审的兽用生物制品变更注册资料项目表（续）

| **资料分类** | **资料****项目** | **2.3（说明书和标签变更）**  | **2.4** |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.3.1** | **2.3.2** | **2.3.3** | **2.3.4** | **2.3.5** | **2.3.6** | **2.3.7** | **2.3.8** | **2.3.9** |
| 一般资料 | 1 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 标准性文件 | 4 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 5 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 6 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 生产与检验用菌毒种研究资料 | 7 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - |
| 生产用细胞研究资料 | 9 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 主要原辅材料选择的研究资料 | 10 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| 11 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 生产工艺研究资料 | 12 | + | - | - | - | - | - | - | + | - | - |
| 制品质量研究资料 | 13 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 15 | + | - | - | + | + | - | - | + | - | + |
| 16 | + | ＋ | + | - | + | - | - | + | + | - |
| 17 | + | ＋ | + | - | - | + | - | + | + | - |
| 18 | - | - | - | + | + | - | - | + | - | + |
| 中间试制报告 | 19 | + | - | - | - | - | - | - | + | - | - |
| 临床试验研究资料 | 20 | - | ＋ | - | - | - | - | - | - | - | - |

+：表示要提交的资料；-：表示不用提交。＋/-：表示可能不适用。