

以下附錄節錄自中華人民共和國廣東省藥品監督管理局的網站，全文可參閱
<http://mpa.gd.gov.cn/hdjlpt/yjzj/answer/24476>

附錄

广东省药品监督管理局办公室公开征求
《广东省药品上市后变更管理实施细则（征求意见稿）》意见

为规范我省药品上市后变更管理，强化药品上市许可持有人（含原料药登记人，以下简称持有人）药品上市后变更管理主体责任，根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国疫苗管理法》以及《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》《药品上市后变更管理办法（试行）》，我处起草了《广东省药品上市后变更管理实施细则（征求意见稿）》（附件1），现向社会公开征求意见。请于2022年11月15日前将有关意见（格式详见附件3）通过电子邮件反馈至我局行政许可处电子邮箱：gdmpa_xkc@gd.gov.cn，邮件标题请注明“广东省药品上市后变更管理实施细则意见反馈”。

- 附件：1.广东省药品上市后变更管理实施细则（征求意见稿）
2.《广东省药品上市后变更管理实施细则(征求意见稿)》起草说明
3.意见和建议反馈表

广东省药品监督管理局办公室
2022年11月1日

附件 1

广东省药品上市后变更管理实施细则 (征求意见稿)

第一章 总则

第一条【目的依据】为规范我省药品上市后变更管理，强化药品上市许可持有人（含原料药登记人，以下简称持有人）药品上市后变更管理主体责任，加强药品注册和生产监管的工作衔接，根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国疫苗管理法》以及《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》《药品上市后变更管理办法（试行）》，制定本实施细则。

第二条【适用范围】本实施细则适用于广东省药品监督管理局（以下简称省局）负责的变更药品生产许可证载明的许可事项或登记事项，以及药品上市后备案或报告类变更事项。

第三条【持有人责任与义务】持有人是药品上市后变更管理的责任主体，应当主动开展药品上市后研究，加强药品全生命周期管理，建立药品上市后变更控制体系，制定实施药品上市许可持有人内部变更分类原则、变更事项清单、工作程序和风险管理等要求，依法依规规定经批准、备案后实施或报告。

第四条【变更原则】药品上市后变更不得对药品的安全性、有效性和质量可控性产生不良影响。

第五条【职责分工】省局依职责负责本行政区域内药品上市后生产监管事项变更的许可、登记和注册管理事项变更的备案、报告等管理工作，依法组织实施对药品上市后变更的监督管理。

广东省药品监督管理局审评认证中心（以下简称省局审评认证中心）负责组织实施变更管理类别的沟通交流，对申报资料进行技术审查，组织实施许可检查及注册核查等工作。

广东省药品检验所负责组织实施药品上市后变更的注册检验工作。

各地级以上市市场监督管理局负责落实属地监管责任，加强药品上市后变更情形的监管，配合做好药品上市后变更现场检查、抽样等工作。

第二章 变更管理类别沟通交流

第六条【沟通交流范围】变更情形在法律、法规或技术指导原则中未明确变更类别，且持有人在充分研究、评估和必要的验证基础上仍无法确定管理类别的，可申请沟通交流；降低技术指导原则中明确的变更管理类别，应当申请沟通交流。

第七条【沟通交流申请】持有人向省局提出沟通交流申请时，应提供变更类别的自我评估结果和分类依据，提出需沟通交流的问题，并准备相关研究、评估和验证的资料。

持有人同一品种的相同变更事项，原则上仅开展一次沟通交流。

第八条【沟通交流程序】沟通交流由省局审评认证中心组织实施，必要时邀请相关领域专家参加沟通交流。

省局审评认证中心在完成沟通交流工作后 10 日内向省局报送沟通交流意见，省局在 10 日内回复持有人。

第三章 药品生产监管事项变更管理

第九条【**生产监管事项定义**】药品生产监管事项变更包括药品生产许可证载明的许可事项变更和登记事项变更。

(一) 许可事项变更是指变更生产地址或生产范围等。生产地址变更包括生产地址的改变或新增，或同一生产地址内的生产场地新建、改建、扩建，以及持有人变更生产企业（包括改变或增加受托生产企业、自行生产变更为委托生产或委托生产变更为自行生产）。

(二) 登记事项变更是指变更企业名称、统一社会信用代码、住所（经营场所）、法定代表人、企业负责人、生产负责人、质量负责人和质量授权人等。

第十条【**许可工作程序**】生产监管事项变更工作程序：

(一) 申报。企业在广东省智慧药监企业专属平台网上提交申报资料。

(二) 受理。省局对提交资料进行形式审查，符合要求予以受理，不符合要求的，不予受理并说明理由。

(三) 审查。省局对申请事项进行资料审查，无需许可检查的直接出具审批结论；需要启动许可检查的转检查单位按照药品生产质量管理规范等有关规定组织开展申报资料技术审查和评定、现场检查，由检查单位出具检查报告或评定意见。

药品生产许可中技术审查和评定、现场检查、企业整改等所需时间不计入时限。

(四) 审批。省局根据检查报告或评定意见等相关资料，出具审批结论。符合要求的，予以变更《药品生产许可证》；不符合要求的，出具《不予行政许可决定通知书》。

第十一条【**许可检查情形**】以下情形启动许可检查或药品生产质量管理规范符合性检查（以下简称GMP符合性检查）：

- (一) 原址或者异地新建、改建、扩建车间或者生产线；
- (二) 持有人转让药品上市许可；
- (三) 持有人变更生产企业；
- (四) 其他需启动许可检查或 GMP 符合性检查的情形。

第四章 药品注册管理事项变更管理

第十二条【**备案办理范围**】备案事项应为法律法规及相关技术指导原则等明确由省级药品监督管理部门负责或经沟通交流确认为可按备案管理的变更事项。

第十三条【**备案申报要求**】持有人应按照《国家药品监督管理局关于药品注册网上申报的公告》（2020年第145号）有关要求，通过国家药品监督管理局网上办事大厅药品业务应用系统（以下简称药品业务应用系统）按批准文号（原料药为登记号）进行申报，并按国家药品监督管理局（以下简称国家局）相应变更事项及申报资料要求提交申请资料。

第十四条【**备案工作程序**】注册管理事项备案工作程序：

(一) 签收 省局按照药品监管相关法律法规和技术指导原则要求对持有人提交的备案资料进行形式审查，形式审查不符合要求或备案事项与我局职能无关的，退回并说明理由。

(二) 公示 备案签收后符合要求的，5日内予以公示，持有人可在国家局公众网站查询相关备案的公示信息。

(三) 备案后审查 备案事项需要启动技术审查的，自公示之日起30日内完成审查。

第十五条【**备案后审查要求**】省局审评认证中心按照药品监管相关法律法规和技术指导原则要求对持有人提交的备案资料开展技术审查，必要时可组织专家审评、启动现场核查和/或注册检验。

专家评审、现场核查、注册检验的时间不计入备案后审查时限。

审查结束后，省局审评认证中心出具备案审查意见并报送省局。

经审查需完善相关研究资料的，省局告知持有人需要改正的全部内容，并要求持有人对已上市药品开展风险评估，采取风险控制措施，必要时暂停销售或产品召回。持有人应当在80日内按要求向省局审评认证中心提交改正资料，不符合要求的，省局审评认证中心上报省局取消备案。

第十六条【取消备案】持有人提出的备案事项有下列情形之一的，予以取消备案，同时出具书面告知：

- (一) 变更事项管理类别分类不当的；
- (二) 现场核查不通过的；
- (三) 注册检验结果不符合规定的；
- (四) 持有人提交的研究资料不足以证明该变更科学、合理、风险可控的；
- (五) 持有人在规定时限内无正当理由不提交改正资料的；
- (六) 持有人主动撤回的；
- (七) 其他不符合备案要求的情形。

第十七条【现场核查要求】药品注册证明文件有要求开展现场核查或备案后审查过程中基于风险需要启动现场核查的，应进行现场核查。上述核查可采取与许可检查合并开展，或直接采用许可检查结果。

第十八条【注册检验要求】持有人提出的备案事项有下列情形之一的，应进行注册检验：

- (一) 高风险及特殊复杂剂型品种（如：乳状液型或混悬型注射液、中药注射剂、生物来源化学药品、植入剂、脂质体、微球、微乳、吸入制剂、长效、缓控释制剂、治疗窗窄的药物制剂等）以及原料药变更处方工艺或生产场地；
- (二) 新建生产线首个品种或生物制品变更生产场地；
- (三) 生物制品处方工艺中等变更；
- (四) 药品注册证明文件要求开展注册检验；
- (五) 通过及视同通过一致性评价品种变更制剂所用原料药供应商、注射剂变更原辅料供应商；
- (六) 成品注册标准变更(文字性变更、收紧控制限度除外)、变更(或新增)制剂所用原料药、辅料的质量标准分析方法（仅适用于在药品注册批准证明性文件附件载明的方法）；
- (七) 备案后审查或现场核查过程中，基于风险启动注册检验的其他情形。

注册检验由广东省药品检验所或具备条件的相应地级以上市药品检验机构承担；情形（二）应抽取工艺验证连续3批样品，情形（五）需开展质量标准单项或部分项目复核，应抽取3批样品，其他情形品种一般抽取1批样品。

样品检验时限为60日，样品检验和药品标准复核同时进行的时限为90日；药品检验机构在完成药品注册检验相关工作后，将检验报告、药品标准复核意见（如涉及标准复核）反馈至省局审评认证中心。

第十九条【预审服务】本实施细则中规定需要开展现场核查、注册检验以及药品生产场地变更涉及许可事项变更的，持有人完成相应药品的工艺研究、验证以及质量对比研究等工

作后，可在提交备案前向省局申请预审服务（关联其他备案类变更的，可同时提出申请）。

仅开展药品注册检验的，相应样品生产完成后即可提出预审服务申请。

第二十条【年度报告要求】药品生产过程中的微小变更，或国家药品监督管理局规定需要报告的其他变更，持有人应当在年度报告中报告。

因微小变更触发的说明书修订，持有人应在年度报告中予以说明。

第五章 药品生产场地变更管理

第二十一条【药品生产场地定义】药品生产场地包括持有人自有的生产场地或其委托生产企业相应的生产场地。药品生产场地变更是指生产地址的新增或改变，或同一生产地址内的生产场地的新建、改建或扩建。

第二十二条【场地变更原则】持有人应按《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》《药品上市后变更管理办法（试行）》以及相关技术指导原则，对药品生产场地变更中涉及药品开展研究、评估和必要的验证，同一药品在不同生产场地生产的处方、工艺应保持一致并执行同一质量标准。

第二十三条【生产场地变更办理程序】药品生产场地变更不涉及许可事项变更的，按本实施细则第四章的要求申报备案。

第二十四条【简化注册管理事项申报流程】药品生产场地变更涉及许可事项变更（含委托生产）的品种，其生产场地变更注册备案按照以下程序办理：

（一）仅进行药品生产场地变更，且相应许可事项变更及其申请的预审服务已完成并符合要求的，省局在药品业务应用系统中对持有人相应品种的药品注册证明文件及其附件载明的生产场地或生产企业的变更信息更新。

（二）生产场地变更关联其他注册管理事项中等变更情形，且相应许可事项变更及其申请的预审服务已完成并符合要求的，持有人按照本细则第四章提出申请，省局签收后2个工作日内办结。

（三）生产场地变更关联其他注册管理事项重大变更情形，且相应许可事项变更已完成并符合要求的，持有人按照本细则第四章提出申请，省局签收后2个工作日内办结，并在公示内容中注明：该药品同时发生药品生产工艺、处方、质量标准等重大变更，获得相应批准后方可生产上市。

第二十五条【容缺备案要求】药品生产场地变更及关联变更研究原则上应在申请药品生产场地变更前完成，因市政规划调整、企业整体搬迁等原因导致未能完成变更研究的，持有人可按照本实施细则第四章的要求申请容缺备案，暂缓提交变更研究、验证资料，但应提交情况说明及变更实施方案、研究计划、风险控制计划，省局在公示内容中注明该事项属于生产场地变更容缺备案，相关药品不得生产上市。

第六章 监督管理

第二十六条【持有人风险管控】持有人承担因变更管理不当引起的相关法律责任。持有人应当及时关注尚处于备案资料审查阶段的变更事项备案信息，如变更事项被取消备案的，持有人应立即停止实施变更，对已放行上市的药品开展风险评估，并采取相应风险控制措施，20个工作日内将有关情况书面报告省局。

第二十七条【事中事后监管】省局加强药品上市后变更的事中事后监管，在许可检查、常规检查等监督检查中对有变更的情形予以重点关注，督促持有人建立及完善药品上市后变

更控制体系，督促其履行变更管理的主体责任。省局对持有人实施变更过程中相关问题以及变更事项被取消备案提交的书面报告等进行研判，并视情形依法依规予以处置。

第七章 附则

第二十八条【特殊药品管理】医疗用毒性药品、麻醉药品、精神药品、放射性药品、生物制品等变更管理有专门规定的，从其规定。

第二十九条【名词解释】预审服务，是指省局根据持有人申请，提前开展药品上市后变更管理涉及的技术审查、现场核查以及注册检验，相应技术审查意见、现场核查报告、注册检验报告均可作为同品种同一变更事项备案后审查的依据。

容缺备案，是指申请药品生产场地变更备案时，因特殊原因暂缓提交变更研究验证资料的变更管理情形。

第三十条【年度报告管理要求】年度报告申报及管理要求按国家局相关文件执行。

第三十一条【工作时限解释】本细则规定的时限为工作日。

第三十二条【文件从属关系】本细则若与国家局后续出台的管理规定冲突或不一致的，从其规定。

第三十三条【实施时间及效期】本细则自 2022 年**月**日起实施，有效期 5 年。

附件 2

《广东省药品上市后变更管理实施细则 (征求意见稿)》起草说明

为规范我省药品上市后变更管理，强化药品上市许可持有人药品上市后变更管理主体责任，省药监局组织起草了《广东省药品上市后变更管理实施细则(征求意见稿)》（以下简称《实施细则》），现将有关情况说明如下：

一、起草背景

2021 年 1 月 13 日，国家药监局印发《药品上市后变更管理办法（试行）》（以下简称《办法》），明确药品上市后变更的管理要求，要求各省级药品监管部门制定本省药品上市后变更的沟通交程序，以及注册管理事项变更备案管理的具体工作程序和要求。为落实《办法》有关要求，省药监局根据《药品管理法》《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》等有关规定，制定《实施细则》。

二、起草过程

《办法》实施以来，省药监局结合现行法律法规以及我省药品上市后变更实际，多次组织相关部门和专家代表就《实施细则》架构及内容进行讨论，于 2022 年 10 月形成《实施细则》的征求意见稿。

三、主要内容

《实施细则》共七章三十三条，分为总则、变更管理类别沟通交流、药品生产监管事项变更管理、药品注册管理事项变更管理、药品生产场地变更管理、监督管理以及附则。

四、需要说明的问题

（一）为贯彻落实“放管服”要求，持续推进药品监管创新，《实施细则》对药品上市后变更提出预审服务、融合检查、容缺备案等管理规定，优化备案工作程序，提升备案质量和效率。

（二）为保障上市后药品质量安全，《实施细则》进一步明确和细化药品上市后变更的技术审查、现场检查、注册检验等备案后审查要求，推动药品上市许可持有人积极开展变更研究评估，认真落实变更管理的主体责任。

（三）为规范药品上市后变更监管，我局将继续细化内部分工和工作流程，对现场检查方案制定、组织实施、检查内容及记录、违法违规行为的处置、整改落实等方面提出具体要求。

附件 3

意见和建议反馈表

反馈主体：_____ 联系方式：_____

序号	建议修订的条款	原文	建议修订为	理由或依据
1	第 X 条	(此处引用原文)	(此处应为明确的修订后内容)
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				