

药品上市后变更管理办法（试行）

第一章 总 则

第一条 为进一步规范药品上市后变更,强化药品上市许可持有人(以下简称持有人)药品上市后变更管理责任,加强药品监管部门药品注册和生产监督管理工作的衔接,根据《药品管理法》《疫苗管理法》和《药品注册管理办法》(国家市场监督管理总局令第 27 号)、《药品生产监督管理办法》(国家市场监督管理总局令第 28 号),制定本办法。

第二条 本办法所指药品上市后变更包括注册管理事项变更和生产监管事项变更。

注册管理事项变更包括药品注册批准证明文件及其附件载明的技术内容和相应管理信息的变更,具体变更管理要求按照《药品注册管理办法》及相关技术指导原则的有关规定执行。

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,具体变更管理要求按照《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》及药品生产质量管理规范的有关规定执行。

第三条 持有人应当主动开展药品上市后研究,实现药品全生命周期管理。鼓励持有人运用新生产技术、新方法、新设备、新科技成果,不断改进和优化生产工艺,持续提高药品质量,提

升药品安全性、有效性和质量可控性。

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。

第四条 持有人是药品上市后变更管理的责任主体，应当按照药品监管法律法规和药品生产质量管理规范等有关要求建立药品上市后变更控制体系；根据国家药品监督管理局有关技术指导原则和国际人用药注册协调组织（ICH）有关技术指导原则制定实施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要求，结合产品特点，经充分研究、评估和必要的验证后确定变更管理类别。

第五条 注册变更管理类别根据法律法规要求和变更对药品安全、有效和质量可控性可能产生影响的风险程度，分为审批类变更、备案类变更和报告类变更，分别按照《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》的有关规定经批准、备案后实施或报告。

第六条 国家药品监督管理局负责组织制定药品上市后变更管理规定、有关技术指导原则和具体工作要求；负责药品上市后注册管理事项变更的审批及境外生产药品变更的备案、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。

省级药品监管部门依职责负责辖区内持有人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。

第二章 变更情形

第一节 持有人变更管理

第七条 申请变更药品持有人的，药品的生产场地、处方、生产工艺、质量标准等应当与原药品一致；发生变更的，可在持有人变更获得批准后，由变更后的持有人进行充分研究、评估和必要的验证，并按规定经批准、备案后实施或报告。

第八条 申请变更境内生产药品的持有人，受让方应当在取得相应生产范围的药品生产许可证后，向国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称药审中心）提出补充申请。其中，申请变更麻醉药品和精神药品的持有人，受让方还应当符合国家药品监督管理局确定的麻醉药品和精神药品定点生产企业的数量和布局要求。

药审中心应当在规定时限内作出是否同意变更的决定，同意变更的，核发药品补充申请通知书，药品批准文号和证书有效期不变，并抄送转让方、受让方和生产企业所在地省级药品监管部门。

变更后的持有人应当具备符合药品生产质量管理规范要求的生产质量管理体系，承担药品全生命周期管理义务，完成该药品的持续研究工作，确保药品生产上市后符合现行技术要求，并在首次年度报告中重点说明转让的药品情况。

转让的药品在通过药品生产质量管理规范符合性检查后，符合产品放行要求的，可以上市销售。

受让方所在地省级药品监管部门应当重点加强对转让药品的监督检查，及时纳入日常监管计划。

第九条 境外持有人之间变更的,由变更后持有人向药审中心提出补充申请。

药审中心应当在规定时限内作出是否同意变更的决定,同意变更的,核发药品补充申请通知书,药品批准文号和证书有效期不变。

第十条 已在境内上市的境外生产药品转移至境内生产的,应当由境内申请人按照药品上市注册申请的要求和程序提出申请,相关药学、非临床研究和临床研究资料(适用时)可提交境外生产药品的原注册申报资料,符合要求的可申请成为参比制剂。具体申报资料要求由药审中心另行制定。

第十一条 持有人名称、生产企业名称、生产地址名称等变更,应当完成药品生产许可证相应事项变更后,向所在地省级药品监管部门就药品批准证明文件相应管理信息变更进行备案。

境外生产药品上述信息的变更向药审中心提出备案。

第二节 药品生产场地变更管理

第十二条 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改变或新增,或同一生产地址内的生产场地的新建、改建、扩建。生产场地信息应当在持有人《药品生产许可证》、药品批准证明文件中载明。

第十三条 变更药品生产场地的,药品的处方、生产工艺、质量标准等应当与原药品一致,持有人应当确保能够持续稳定生产出与原药品质量和疗效一致的产品。

药品的处方、生产工艺、质量标准等发生变更的，持有人应当进行充分研究、评估和必要的验证，并按规定经批准、备案后实施或报告。

第十四条 境内持有人或药品生产企业内部变更生产场地、境内持有人变更生产企业（包括变更受托生产企业、增加受托生产企业、持有人自行生产变更为委托生产、委托生产变更为自行生产）的，持有人（药品生产企业）应当按照《药品生产监督管理办法》及相关变更技术指导原则要求进行研究、评估和必要的验证，向所在地省级药品监管部门提出变更《药品生产许可证》申请并提交相关资料。

省级药品监管部门按照《药品生产监督管理办法》《药品注册管理办法》及相关变更技术指导原则要求开展现场检查和技术审评，符合要求的，对其《药品生产许可证》相关信息予以变更。完成《药品生产许可证》变更后，省级药品监管部门凭变更后的《药品生产许可证》在药品注册备案变更系统中对持有人药品注册批准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进行更新，生物制品变更中涉及需要向药审中心提出补充申请事项的，持有人按照本办法提出补充申请。

第十五条 境外持有人变更药品生产场地且变更后生产场地仍在境外的，应按照相关技术指导原则进行研究、评估和必要的验证，向药审中心提出补充申请或备案。

第十六条 生物制品变更药品生产场地的，持有人应当在《药品生产许可证》变更获得批准后，按照相关规范性文件和变

更技术指导原则要求进行研究验证，属于重大变更的，报药审中心批准后实施。

第三节 其他药品注册管理事项变更

第十七条 生产设备、原辅料及包材来源和种类、生产环节技术参数、质量标准等生产过程变更的，持有人应当充分评估该变更可能对药品安全性、有效性和质量可控性影响的风险程度，确定变更管理类别，按照有关技术指导原则和药品生产质量管理规范进行充分研究、评估和必要的验证，经批准、备案后实施或报告。

第十八条 药品说明书和标签的变更管理按照相关规定和技术要求进行。

第十九条 已经通过审评审批的原料药发生变更的，原料药登记人应当按照现行药品注册管理有关规定、药品生产质量管理规范、技术指导原则及本办法确定变更管理类别，经批准、备案后实施或报告。原料药登记人应当及时在登记平台更新变更信息。

变更实施前，原料药登记人应当将有关情况及时通知相关制剂持有人。制剂持有人接到上述通知后应当及时就相应变更对影响药品制剂质量的风险情况进行评估或研究，根据有关规定提出补充申请、备案或报告。

未通过审评审批，且尚未进入审评程序的原料药发生变更的，原料药登记人可以通过药审中心网站登记平台随时更新相关资料。

第三章 变更管理类别确认及调整

第二十条 变更情形在法律、法规或技术指导原则中已明确变更管理类别的，持有人一般应当根据有关规定确定变更管理类别。

变更情形在法律、法规或技术指导原则中未明确变更管理类别的，持有人应当根据内部变更分类原则、工作程序和风险管理标准，结合产品特点，参考有关技术指导原则，在充分研究、评估和必要验证的基础上确定变更管理类别。

第二十一条 境内持有人在充分研究、评估和必要的验证基础上无法确定变更管理类别的，可以与省级药品监管部门进行沟通，省级药品监管部门应当在 20 日内书面答复，意见一致的按规定实施；对是否属于审批类变更意见不一致的，持有人应当按照审批类变更，向药审中心提出补充申请；对属于备案类变更和报告类变更意见不一致的，持有人应当按照备案类变更，向省级药品监管部门备案。具体沟通程序由各省级药品监管部门自行制定。

境外持有人在充分研究、评估和必要的验证的基础上，无法确认变更管理类别的，可以与药审中心沟通，具体沟通程序按照药品注册沟通交流的有关程序进行。

第二十二条 持有人可以根据管理和生产技术变化对变更管理类别进行调整，并按照调整后的变更管理类别经批准、备案后实施或报告。

其中，降低技术指导原则中明确的变更管理类别，或降低持

有人变更清单中的变更管理类别，境内持有人应当在充分研究、评估和必要验证的基础上与省级药品监管部门沟通，省级药品监管部门应当在 20 日内书面答复，意见一致的按规定执行，意见不一致的不得降低变更管理类别。具体沟通程序由各省药品监管部门自行制定。

降低境外生产药品变更管理类别的，持有人应当在充分研究、评估和必要的验证的基础上与药审中心沟通并达成一致后执行，意见不一致的不得降低变更管理类别。具体沟通程序按照药品注册沟通交流的有关程序进行。

第二十三条 新修订《药品管理法》和《药品注册管理办法》实施前，持有人或生产企业按照原生产工艺变更管理的有关规定和技术要求经研究、验证证明不影响药品质量的已实施的变更，或经过批准、再注册中已确认的工艺，不需按照新的变更管理规定及技术要求重新申报，再次发生变更的，应当按现行变更管理规定和技术要求执行，并纳入药品品种档案。

第四章 变更程序、要求和监督管理

第二十四条 审批类变更应当由持有人向药审中心提出补充申请，按照有关规定和变更技术指导原则提交研究资料，经批准后实施。具体工作时限按照《药品注册管理办法》有关规定执行。

第二十五条 持有人应当在提出变更的补充申请时承诺变更获得批准后的实施时间，实施时间原则上最长不得超过自变更获批之日起 6 个月，涉及药品安全性变更的事项除外，具体以药

品补充申请通知书载明的实施日期为准。

第二十六条 备案类变更应当由持有人向药审中心或省级药品监管部门备案。备案部门应当自备案完成之日起 5 日内公示有关信息。

省级药品监管部门应当加强监管,根据备案变更事项的风险特点和安全信用情况,自备案完成之日起 30 日内完成对备案资料的审查,必要时可实施检查与检验。

省级药品监管部门可根据本办法和其他相关规定细化有关备案审查要求,制定本省注册管理事项变更备案管理的具体工作程序和要求。

第二十七条 报告类变更应当由持有人按照变更管理的有关要求进行管理,在年度报告中载明。

第二十八条 药审中心和省级药品监管部门接收变更补充申请和备案时,认为申请人申请的变更不属于本单位职能的,应当出具加盖公章的文件书面告知理由,并告知申请人向有关部门申请。

第二十九条 国家药品监督管理局建立变更申报系统,对备案类变更、年度报告类变更实行全程网上办理。

药品监管部门应当将药品上市后变更的批准和备案情况及时纳入药品品种档案;持有人应当在年度报告中对本年度所有药品变更情况进行总结分析。

第三十条 持有人和受托生产企业所在地省级药品监管部门应当按照药品生产监管的有关规定加强对药品上市后变更的监督管理,对持有人变更控制体系进行监督检查,督促其履行变

更管理的责任。

法律、法规、指导原则中明确为重大变更或持有人确定为重大变更的，应当按照有关规定批准后实施。与药品监管部门沟通并达成一致后降低变更管理类别的变更，应当按照达成一致的变更管理类别申报备案或报告。法律、法规、技术指导原则中明确为备案、报告管理的变更或持有人确定为备案、报告管理的变更，应当按照有关规定提出备案或报告。

第三十一条 药品监管部门发现持有人已实施的备案或报告类变更的研究和验证结果不足以证明该变更科学、合理、风险可控，或者变更管理类别分类不当的，应当要求持有人改正并按照规定改正后的管理类别重新提出申请，同时对已生产上市的药品开展风险评估，采取相应风险控制措施。

未经批准在药品生产过程中进行重大变更、未按照规定对药品生产过程中的变更进行备案或报告的，按照《药品管理法》相关规定依法处理。

第五章 附 则

第三十二条 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。

第三十三条 本办法规定的日以工作日计算。

第三十四条 不同补充申请合并申报的有关要求按照《药品注册管理办法》相关规定执行。

第三十五条 本办法自发布之日起施行。