

河南省药品上市后变更备案管理实施细则 (试行) (征求意见稿)

第一章 总 则

第一条 为贯彻落实国家药监局《关于发布〈药品上市后变更管理办法(试行)〉的公告》(2021年第8号)的要求,加强我省药品上市后变更备案管理,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》、《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)等有关规定,制定本实施细则。

第二条 本实施细则适用于法律、法规、规章及相关技术指导原则等明确的、由省级药品监督管理部门负责实施的药品上市后备案类变更,以及经药品上市许可持有人(以下简称持有人)与河南省药品监督管理局(以下简称省局)沟通交流后确认变更类别属于备案类的变更。

第三条 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。持有人是药品上市后变更管理的责任主体,应按照相关技术指导原则和国际人用药注册协调组织(ICH)有关技术指导原则等要求,建立药品上市后变更控制体系,并结

合药品特点，对药品上市后变更可能产生影响的风险程度充分研究、评估和必要的验证后，确定变更管理类别。对属于备案类变更的（包括生产场地和生产范围变更等），按照本实施细则要求备案后实施。

第二章 变更备案沟通交流机制

第四条 原则上一个变更事项（涵盖相关的关联变更）仅可提出一次沟通交流申请。以下情形可申请沟通交流：

（一）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，在充分研究、评估和必要的验证基础上仍无法确定变更类别的；

（二）持有人降低变更管理类别的，如拟将备案事项以年度报告形式提交，或拟将补充申请事项以备案事项形式提交的；

（三）其他需要与省局沟通交流的情形。

第五条 持有人拟将备案事项以补充申请形式提交国家药审中心审批的，可直接提交申请，无需与省局进行沟通。

第六条 持有人应指定专人负责，通过书面向省局办事大厅提交《沟通交流申请表》及沟通交流资料及电子材料（见附件），至少应包括沟通交流申请、相关佐证资料及持有人对相关变更类

别的自评估意见。省局办事大厅签收后，于1日内转交省局药品注册管理部门。

第七条 省局药品注册管理部门收到以上资料后，应在5日内完成初步审核并告知持有人相关资料是否齐全。若存在未提出自评估意见、相关佐证资料不足以支撑相应变更类别等情形的，应一次性要求持有人完善相关资料后重新提交沟通交流申请。

第八条 省局药品注册管理部门初审后认为资料符合要求的，应书面通知持有人，根据变更事项研究资料的复杂程度，共同商定沟通交流形式，沟通交流可采用电话、书面、网络或会议（视频会议或现场会议）等沟通方式进行。需要召开沟通交流会议的，与持有人共同商定会议相关事项。必要时，委托省局食品药品审评查验中心组织相关领域专家参加沟通，10日内做出专家书面意见。专家书面意见作为沟通交流意见的重要支撑和参考。

第九条 沟通交流依照确定的形式和议程进行，沟通交流结束后省局应书面答复。持有人应按照沟通后变更类别按照程序提出补充申请、备案或者报告。

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，向国家药品监督管理局（以下简称国家局）药审中心提出补充申请；对是否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，向省局备案。

第十条 省局出具的意见以现行的法律法规和国家局发布的技术指导原则为依据，上述法律法规和国家局发布的技术指导原则发生变化或修订的，从其规定。

第三章 变更备案程序和备案后的核查

第十一条 持有人按照《国家药监局关于药品注册网上申报的公告》（2020年第145号）的有关要求，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（以下简称网办系统）申请备案，并同时向持有人所在地监管分局提交纸质版备案资料。备案资料应符合相应变更备案技术指导原则的要求。

第十二条 省局药品注册管理部门通过网办系统对持有人备案资料进行签收，对备案信息进行核对。经核对符合要求的，应当自备案完成之日起5日内公示有关信息。

持有人可在国家局官方网站查询相关备案信息的公示内容，公示日期即为备案日期。

第十三条 对于签收的备案资料，省局药品注册管理部门组织省食品药品审评查验中心对备案资料进行审核。

省食品药品审评查验中心应当自收到备案资料之日起10日内，根据相应变更备案技术指导原则的要求进行资料审核（审核期间需要企业补充资料的，应一次性要求持有人3日内补充资

料。持有人不能按时补充资料的，视为资料不全），并提出审核意见报省局药品注册管理部门审查。省局药品注册管理部门5日内将备案审查结果通过省局的协同办公系统（OA系统）告知省局药品生产监管部门和持有人所在地的监管分局。

必要时，组织开展变更现场检查及抽样。现场检查及抽样由持有人所在地的监管分局承担，检验由河南省食品药品检验所承担。

实施现场检查及抽样，应根据变更对产品质量的风险评估，选取对产品质量可能影响的变更进行真实性、一致性、数据可靠性及变更后的生产条件检查及抽样。当发现申报资料真实性存疑或者有明确线索举报等，需要现场检查核实的，应当启动有因检查，或进行抽样检验。

持有人所在地的监管分局通过省局的协同办公系统（OA系统），收到审查结果告知书后，按本细则（第八章）执行变更监督检查。对持有人存在备案不实或其它需要撤销备案的行为，应在10日内书面通知省局药品注册管理部门和省局药品生产监督管理部门。

第四章 药品生产许可证载明事项变更管理

第十四条 许可事项变更是指生产地址变更和生产范围变更。生产地址变更包括持有人自有的生产地址或其委托生产企业相应的生产地址的改变或新增；同一生产地址内的生产场地的新建、改建、扩建；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）。

第十五条 《药品生产许可证》许可事项变更时，申请人登录河南政务服务网在线向省局提出生产地址或生产范围变更申请并提交相应变更材料。

省局自收到变更申请之日起 15 日内完成资料审查。准予变更的，对《药品生产许可证》进行变更，并在许可证副本中注明该生产地址或生产范围通过药品生产质量管理规范符合性检查后所生产的药品方可上市销售等相关内容。不予变更的，书面说明理由，并告知申请人享有依法申请行政复议或者提起行政诉讼的权利。

第十六条 登记事项变更是指变更企业名称、住所（经营场所）、法定代表人、统一社会信用代码、企业负责人、生产负责人、质量负责人、质量授权人等。

其中，统一社会信用代码变更即持有人变更，按审批类变更管理，由持有人向国家药品审评中心申报。

第十七条 登记事项变更时，持有人应登录河南政务服务

网，向省局提交登记事项变更申请，并提交相关变更资料。省局根据《药品生产监督管理办法》等相关规定办理变更手续。

第五章 注册事项变更管理

第十八条 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。未在药品注册批准证明性文件和附件载明的事项，不列入药品注册变更管理的范畴。

第十九条 根据国家药监局《关于实施〈药品注册管理办法〉有关事宜的公告》（2020年46号），备案事项的资料要求参照国家药监局《关于发布〈药品上市后变更管理办法（试行）〉的公告》及配套文件、现行有效技术指导原则执行。

第二十条 注册管理事项变更分别按照以下程序要求开展：

（一）涉及注册批件持有人变更的：按照注册管理办法要求向国家药品审评中心递交补充申请；

（二）涉及注册批件中企业名称变更的：省级药品注册管理部门可凭变更后的《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的变更信息进行更新；

（三）涉及注册批件及其附件载明的生产场地变更的：持有

人应按照国家药监局《关于发布〈药品上市后变更管理办法（试行）〉的公告》及配套文件、现行有效技术指导原则的要求进行充分研究、评估和必要的验证，充分分析变更对产品质量的影响，根据风险大小合理划分变更类别，属于备案类的变更按本细则（第三章）的要求进行。

（四）注册批件及其附件载明的其它事项变更按照有关规定和技术指导原则的要求进行；

（五）不涉及《药品生产许可证》事项的注册批件及其附件载明事项的变更，则按照本条第（六）项要求进行；

（六）不涉及注册批件且为中等变更的，持有人应按照《国家药监局关于药品注册网上申报的公告》（2020年第145号）的有关要求，通过网办系统进行备案申报，并同时向持有人所在地监管分局提交纸质版备案资料。备案程序按照本细则（第三章）进行。

省局药品生产监管部门和属地监管分局对持有人变更备案无异议，备案完成30日后，省级药品注册管理部门在网办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范围变更信息更新。

第六章 关联事项变更管理

第二十一条 药品某一项变更引发其他关联变更的，持有人在按照不同类别变更相应技术要求开展研究工作时，研究工作总体上应按照技术要求较高的变更类别进行，并关注多项关联变更对药品安全性、有效性和质量可控性产生的叠加影响。

第二十二条 药品同时发生审批类和备案类关联的变更，或备案类变更是以审批类变更获得批准为前提时，持有人可以将审批类变更和备案类变更合并申报国家药审中心进行技术审评。持有人也可单独就审批类变更向药审中心提出补充申请，获得批准后，再就备案类变更向省级药品监管部门提出备案。

第二十三条 发生一项或多项关联变更，所涉及的关联变更均为微小变更的，根据现行技术指导原则开展研究后，所涉及微小变更事项集中在年度报告中提交。

第二十四条 发生一项或多项关联变更，所涉及的关联变更均为中等变更的，申请人根据现行技术指导原则开展研究后，综合评价风险程度，确定变更类别。其中药学研究资料应当结合产品的剂型、处方、生产工艺等，覆盖所涉及各项变更的研究工作。

第二十五条 发生一项或多项关联变更，所涉及的关联变更含重大变更的，申请人根据现行技术指导原则开展研究后，申请人应将所涉及重大变更事项以补充申请的形式提交国家药审中心。

第二十六条 对于含有药品生产场地或生产范围变更的一

项或多项关联变更，持有人按本细则第四章进行《药品生产许可证》变更；其所涉及的药品注册管理事项变更，应按照本细则相关规定进行补充申请、备案或报告。申请时，持有人可以同时申请，也可以分别申请。

持有人申请同步进行许可事项符合性检查或药品上市前符合性检查的，按照本细则（第八章）的要求进行，应提交符合性检查申请资料，同时在网办系统提交生产品种的变更备案申报资料。

第七章 特殊事项变更管理

第二十七条 持有人应将持有的所有产品的生产、质量情况纳入变更管理体系进行管理。产品的特殊事项变更包括以下情形：

- （一）在一个或几个再注册周期内未生产，申请恢复生产的；
- （二）有条件注册（再注册）申请恢复生产的；
- （三）新增加生产品种的；
- （四）接受委托生产的；
- （五）因变更持有人受让产品生产的；
- （六）未在本细则规定范围内其它需要生产的。

第二十八条 对以上产品的特殊事项变更，持有人应根据生

产厂房、设施、设备等条件的变化情况或品种工艺、质量标准等的变化情况，按照相关技术指导原则进行充分研究、评估和必要的验证。通过风险分析，合理判断变更类别。根据不同的变更类别进行批准、备案或报告。有符合性检查要求的，按照本细则的相关规定执行。

第二十九条 变更生产场地或生产范围时，持有人的部分产品的研究、评估和验证等相关资料不能及时提交的，省局药品注册管理部门应在药品注册批件中注明附条件生产的要求。

第八章 监督检查

第三十条 省局药品生产监督管理部门负责对持有人变更情况开展监督检查。监督检查包括药品生产质量管理规范（GMP）符合性检查（简称符合性检查）和日常监督检查等。

第三十一条 符合性检查的定义和分类：

药品生产质量管理规范（GMP）符合性检查简称符合性检查。

许可事项符合性检查：指《药品生产许可证》载明的生产场地或生产范围变更时，需要通过符合性检查后，在此场地或范围生产的产品方可上市的行政现场检查行为。

监督事项符合性检查：指按《药品生产监督管理办法》的要求，监督检查时需要进行符合性检查的行政现场检查行为。

药品上市前符合性检查:指药品上市前或《药品注册证》(再注册证)载明的注册事项变更时需要进行符合性检查的行政现场检查行为。

第三十二条 上述三类符合性检查原则上应合并进行。不能合并检查时,符合性检查范围相同的检查结果可以在检查有效期内互认;部分检查范围相同时,后续的检查可免去已检查的相同范围。

第三十三条 持有人在药品上市变更完成后,需要进行符合性检查的,应当通过省局办事大厅提交符合性检查申请。省局办事大厅签收后,1日内转省局药品生产监督管理部门。省局药品生产监督管理部门应在20日内组织省食品审评查验中心完成现场检查。企业缺陷整改、整改结果审核的时间,不计入工作时限。

省食品审评查验中心应将符合性检查结果及时书面报告省局药品生产监督管理部门。省局药品生产监督管理部门审核后,应将符合性检查结果进行公示,并及时书面通知持有人。

持有人凭书面的符合性检查结果办理药品许可、注册事项。需在《药品生产许可证》副本中载明的,应及时申请记录。

持有人申请的生产地址或生产范围通过符合性检查后,符合产品放行要求方可上市销售。

第三十四条 省药品生产监督管理部门应按照《药品生产监督管理办法》第三条、第五十二条、第五十三条的要求,将持有

人的药品上市变更管理情况纳入年度检查计划，进行重点检查。

各监管分局应将辖区内持有人变更管理情况纳入日常监督检查范围。

监督检查的内容应包括：持有人主体责任落实情况、上市后变更控制体系建立情况，变更分类原则、变更事项清单、工作程序和风险管理要求等制订情况以及持有人变更分类的准确性情况和按照相应技术指导原则开展的研究情况等，并有检查记录和台账。

第三十五条 持有人应当在药品年度报告中对上市后变更研究情况进行汇总分析。对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》及其相关规定依法处理。

第九章 法律责任

第三十六条 持有人未建立药品上市后变更控制体系、对所有影响产品质量的变更进行评估和管理的，药品监管部门应按照《药品管理法》第一百二十六条进行查处。

第三十七条 药品监管部门发现有证据证明持有人的药品可能存在安全隐患的，按照《药品管理法》第九十九条第三款处理；发现持有人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》第一百二十四条、第一百二十七条进行查处。

第三十八条 药品监管部门经对备案后资料审查或现场检查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。

药品监管部门监督检查时发现持有人采用虚假数据、资料等进行变更的，按照《药品管理法》第一百二十三条进行查处。

第三十九条 持有人承担因变更管理不当引起的相关法律责任。持有人应当对备案信息已公示、尚处于备案资料审核阶段的变更进行风险评估。对于已实施但被审核撤销的备案，持有人应当采取相应的风险控制措施，省局药品生产监管部门将对有关问题进行研判，并视情形依法依规予以处理。

第十章 附则

第四十条 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。

第四十一条 本实施意见规定的期限为工作日。

第四十二条 本细则自发布之日起施行。国家药品监督管理局另有规定的，从其规定。

附件：

1. 沟通交流申请资料
2. 沟通交流申请表
3. 沟通交流意见反馈表

附件 1

沟通交流申请资料

一、药品上市后变更管理类别沟通交流申请表

二、变更内容情况（包括变更前后对比、自评估结论等）

三、支持变更管理类别评估结论的总结（包括但不限于以下内容）

1. 产品特点概述；

2. 持有人内部变更分类原则、变更管理工作程序、变更风险管理标准；

3. 自评估情况；

4. 按照药品上市后变更有关指导原则要求开展的变更研究汇总数据和结果；

5. 必要的验证情况。

附件 2:

河南省药品监督管理局

药品上市后变更管理类别沟通交流申请表

承诺	我们承诺： ①本申请遵守《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》和《药品上市后变更管理办法（试行）》等法律法规和规章、标准、指导原则和规范的有关规定； ②本申请所提交资料、样品均真实且来源合法，药品研制全过程符合相关管理规范，信息真实、准确、完整和可追溯。申报事项未侵犯他人的权益，申报资料中除有参考文献的数据和研究资料外，其余数据和研究资料均为申请人自行取得或者合法取得； ③本申请一并提交的电子文件与打印文件内容完全一致； ④以上声明如查有不实之处，我们承担由此导致的一切法律后果。		
药品名称		批准文号（登记号）	
剂型		规格	
持有人			
生产企业及地址			
原料药登记人			
申请事由	<input type="checkbox"/> 无法确定变更管理类别 <input type="checkbox"/> 降低法律法规、技术指导原则或变更分类清单中明确的变更管理类别 <input type="checkbox"/> 降低持有人变更清单中的变更管理类别		
变更事项			
简述变更内容及其研究验证过程和结果等			

自评估结论 (变更类别、理由)			
拟申请沟通交流类型	<input type="checkbox"/> 网络沟通 <input type="checkbox"/> 电话沟通 <input type="checkbox"/> 会议沟通		
书面沟通意见回复类型	<input type="checkbox"/> 邮件送达 <input type="checkbox"/> 当面送达		
申请参加沟通会议的人员及简要背景(如职务)			
注册专员		联系电话	
E-mail		职务	
联系地址		邮政编号	
持有人法定代表人或其授权人签字并加盖公章			
	年 月 日		

附件 3:

河南省药品监督管理局

药品上市后变更管理类别沟通交流意见反馈表

持有人			
药品名称		批准文号 (登记号)	
剂型		规格	
生产企业及生产地址			
申请日期		申请方式	
申请事由	<input type="checkbox"/> 无法确定变更管理类别 <input type="checkbox"/> 降低法律法规、技术指导原则或变更分类清单中明确的变更管理类别 <input type="checkbox"/> 降低持有人变更清单中的变更管理类别		
变更事项及 自评估结论			
沟通交流类型	<input type="checkbox"/> 网络沟通 <input type="checkbox"/> 电话沟通 <input type="checkbox"/> 会议沟通		
沟通交流结果			
反馈单位	河南省药品监督管理局 年 月 日		

本表一式两份，一份反馈持有人，一份留档