

## 《药品上市后变更管理办法（试行）》 政策解读

一、制定《药品上市后变更管理办法（试行）》的目的和现实意义是什么？

随着科技的进步，新的技术、设备、新的科技成果越来越多的应用在药品研究生产领域，对药品研发和已上市药品的质量提升起到了重要作用，由此带来的药品生产过程中的变更是生产常态，也是客观必然。充分发挥先进生产技术和科技成果对药品产业的促进作用，同时加强药品上市后变更管理，保障人民群众用药安全，是药品上市后变更科学监管的重要任务。基于药品产业现状和药品监管工作实际，制定适应新形势下的药品上市后变更管理规定既是产业发展需要，也是监管需要。国家药监局根据《药品管理法》《疫苗管理法》《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》，制定了《药品上市后变更管理办法（试行）》（以下简称《办法》）。

《办法》落实了《药品管理法》对药品生产过程中的变更按照风险实行分类管理的要求，进一步明确了药品上市后变更的原则和常见情形，规定了持有人义务和监管部门职责，为药品上市后变更管理提供了依据。一方面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、有效和质量可控性。另一方面，坚决贯彻习近平总书记对于药品监管工作“四个最严”的要求，规范药品变更行为和变更监管，严厉打击非法变更，落实持有人主体责任，保障人民群众用药安全。

二、《办法》起草过程中对公开征求意见的采纳情况如何？

《办法》在起草过程中分别赴上海、北京、江苏等地调研，召开座谈会，充分听取部分省级药品监管部门、代表性企业意见，并于8月1日至15日在国家药监局网站公开征求意见。共收到国家药监局直属单位、省级药品监管部门、行业协会、境内外持有人、研发机构等1116条意见。我局对反馈意见逐条梳理、研究、讨论，对大部分意见予以采纳，不予采纳的意见主要集中在以下方面：

（一）建议持有人变更由省级药品监管部门批准。**不予采纳理由：**根据《药品管理法》第四十条规定“经国务院药品监督管理部门批准，药品上市许可持有人可以转让药品上市许可。……”，持有人变更的审批应为国家药监局事权，由药审中心进行批准。

（二）持有人变更申请中，要求受让方具有相应生产范围的《药品生产许可证》，建议细化《药品生产许可证》类型或者删除获得《药品生产许可证》的要求。**不予采纳的理由：**为贯彻《药品管理法》对持有人的要求，落实持有人责任，《药品生产监督管理办法》第七条中明确细化了委托他人生产制剂的持有人应具

备的条件，同时要求持有人办理《药品生产许可证》。《药品生产许可证》的类型已有专门规定，持有人按照有关规定执行即可。

（三）建议明确年度报告程序、药品品种档案格式等。**不予采纳的理由：**年度报告程序、药品品种档案格式与《办法》无直接关系，并且国家药监局有关部门正在研究制定相关文件要求，相关内容将在专门文件中进行明确。

（四）建议参照境内生产药品与省级药品监管部门就变更管理类别的沟通程序，设定境外生产药品在药审中心的沟通程序。**不予采纳的理由：**目前药审中心已经建立和优化了沟通交流制度，并且运行顺畅，本《办法》中不再赘述。

（五）建议明确第 31 条中持有人改正和开展风险评估的具体步骤和程序。**不予采纳的理由：**持有人改正和开展风险评估的具体步骤和程序是药品上市后管理工作中的通行做法，不是变更管理特有环节，持有人应按照药品上市后监管工作要求开展相关工作。

（六）建议明确厂房设施及仓库等的变更。**不予采纳理由：**厂房及仓库的变更按照《药品生产监督管理办法》、药品生产质量管理规范等相关规定实施，本《办法》中不再赘述。

三、持有人在药品上市后变更管理中的责任和义务都包括哪些？

《办法》第一章总则部分条款对持有人在药品上市后变更中管理的责任和义务进行了明确。持有人是药品上市后变更管理的

责任主体。持有人上市后变更管理义务包括：主动开展药品上市后研究，实现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标准，确定变更管理类别，依法规规定和变更管理类别申报并经批准、备案后实施或报告。

四、如何申请持有人变更？持有人变更获得批准后，还需要开展什么工作？

为了适应持有人制度管理需要，《药品生产监督管理办法》明确了持有人申请办理《药品生产许可证》的条件，委托他人生产制剂的持有人符合条件的，可取得《药品生产许可证》。

申请变更境内生产药品持有人的，受让方应先向所在地省级药品监管部门申请核发相应生产范围的《药品生产许可证》，获得批准后，根据《药品管理法》的规定，受让方应向药审中心提出变更持有人的补充申请。仅变更药品持有人的，属于不需技术审评的审批事项，因此，申请人应提供药品的生产场地、处方、生产工艺、质量标准等不发生变更的承诺。

药品持有人变更获得批准后，应按照《办法》第8条的有关规定做好后续工作。

五、药品转让过程中，仅持有人变更，生产场地、生产工艺等其他事项均未发生变更的，在持有人变更获得批准后是否需要药品生产质量管理规范的符合性检查？

持有人的质量管理体系变更是影响药品质量的重要因素之

一, 持有人变更后, 虽然药品生产场地、生产工艺等未发生变更, 但持有人的质量管理体系发生了变更, 变更后的持有人能否在原药品生产场地上按照 GMP 要求, 持续稳定的生产出与原药品质量和疗效一致的药品并承担药品全生命周期的主体责任事关公众用药安全。因此, 即使药品生产场地、生产工艺等均未发生变更, 变更后的持有人及药品生产企业均应满足药品生产质量管理规范的符合性检查要求, 转让的药品在通过药品生产质量管理规范的符合性检查, 符合产品放行要求后, 方可上市销售。

六、药品转让过程中, 在持有人变更的同时, 发生药品生产场地、生产工艺变更, 如何申报?

药品转让过程中仅发生持有人变更, 不发生其他注册管理事项变更的, 按照《办法》第 8 条规定的程序办理, 不需技术审评的审批事项办理时限为 20 个工作日。拟转让的药品需要变更药品生产场地、生产工艺、处方等的, 可以在持有人变更获得批准后, 由变更后的持有人(受让方)按照变更技术指导原则要求开展研究后按要求申报补充申请、备案或报告。因特殊需要, 拟将持有人变更与其他补充申请合并申报的, 技术审评时限按照《药品注册管理办法》第 96 条规定执行。

七、境外生产药品变更如何办理?

境外生产药品发生的审批类或备案类变更直接向药审中心提出补充申请或备案。

境外生产药品在境外药品上市许可持有人之间转让, 由受让

方向国家局药审中心提出补充申请。

境外生产药品生产场地变更，且变更后场地仍在境外的，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。

八、已在境内上市的境外生产药品转移至境内生产的，在变更办法发布后如何办理？

为避免政策变化影响行政相对人的权益，原国家食品药品监督管理局发布的《关于印发药品技术转让注册管理规定的通知》（国食药监注〔2009〕518号，以下简称518号文）中境外生产药品（原进口药品）通过药品生产技术转让为境内生产的，我局设置了2年的过渡期，在过渡期内，境内持有人可继续按照518号文的要求办理，也可按照《办法》第10条要求申报。

九、《办法》第10条适用于什么样的情形？

《办法》第10条规定了已在境内上市的境外生产药品转移至境内生产虽然以仿制药注册分类申报，但是可以简化申报资料要求，在参比制剂认定等方面也给予特殊规定，具体政策措施另行制定发布。

十、境外生产药品上市后发生变更的，是否允许同步向境内外监管部门提出申请？

境外生产药品上市后变更主要涉及行政信息类变更和技术类变更。涉及行政信息类的变更，境外相关部门批准证明文件是重要参考文件，原则上，境外持有人在提交申请时应提供境外已

经获得批准的证明文件。

随着药品审评审批制度改革不断深化,我国技术审评力量不断加强,越来越多的创新药选择在中国及其他国家同步申报上市,对于这类药品在上市后发生的涉及技术类变更是否可以在境内外监管部门同步申报,我局将根据不同药品的监管实际在后续配套文件中规定。

十一、为落实新修订《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》要求,《办法》对药品生产场地变更程序进行了哪些优化?

2007 版《药品注册管理办法》规定,变更药品生产场地需由持有人向省级药品监管部门分别提出变更《药品生产许可证》和药品注册批准证明文件申请,获得批准后方可生产药品,在一定程度上增加了持有人负担。为落实“放管服”要求,充分发挥省级药品监管部门作用,优化药品上市后变更申报程序,新修订《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》对药品上市后的药品生产场地变更程序重新进行了规定,根据《药品生产监督管理办法》第 16 条,药品上市后发生药品生产场地变更的,只需向省级药品监管部门提出变更《药品生产许可证》申请。《办法》第 14 条对具体程序进行了细化明确,《药品生产许可证》变更获得批准后,由省级药品监管部门直接在变更系统中更新药品注册批准证明文件及其附件上的药品生产场地变更信息,简化持有人申报程序,提高效率。

生物制品等有特殊规定的除外。

十二、在药品生产场地变更工作中，省级药品监管部门承担的工作有何变化？

药品上市后发生药品生产场地变更的，持有人应按《药品生产监督管理办法》《药品注册管理办法》和药品生产场地变更指导原则有关规定进行充分的研究，按程序提出《药品生产许可证》变更申请。省级药品监管部门在审查《药品生产许可证》变更申请时，应按照《药品生产监督管理办法》《药品注册管理办法》和药品生产场地变更指导原则有关规定进行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。为服务持有人，简化申报程序，仅发生药品生产场地变更的，省级药品监管部门在药品注册备案变更系统中同时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更新。

十三、持有人如何落实好《办法》第 14 条关于变更药品生产企业的有关要求？

国家对药品管理实行药品上市许可持有人制度。药品上市许可持有人可以自行生产药品，也可以委托符合条件的药品生产企业生产。

《办法》紧扣《药品管理法》《疫苗管理法》《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》的立法宗旨和有关规定，进行制度衔接，保障有关规定顺利实施。一是《办法》详细划分了



当前变更药品生产企业的情形，方便持有人针对不同情形进行相应的生产场地和生产范围的变更管理。二是明确变更的申请流程，持有人（药品生产企业）应当落实主体责任，按照要求进行研究、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》的申请。省级药品监管部门批准《药品生产许可证》变更后，对持有人药品注册批准证明文件及其附件的有关信息进行更新。三是所在地省级药品监管部门应当在《药品生产许可证》的变更审批过程中，依职责做好现场检查和技术审评，督促持有人持续稳定生产出与变更前药品质量和疗效一致的产品。四是对于生物制品的变更进一步明确管理要求，必要时向药审中心提出补充申请。

十四、变更药品生产场地的同时，药品生产工艺、处方、质量标准等其他注册管理事项一并发生变更的，如何处理？

仅发生药品生产场地变更，不发生其他注册管理事项变更的，按照《办法》第14条规定办理。变更药品生产场地的同时，药品生产工艺、处方、质量标准等其他注册管理事项一并发生变更的，持有人应先行向省级药品监督管理部门提出《药品生产许可证》变更申请，获得批准的，由省级药品监管部门变更《药品生产许可证》信息，同时在备案系统更新药品批准证明文件上的药品生产场地变更信息，同时注明：该药品同时发生（药品生产工艺、处方、质量标准等）变更，获得批准或备案完成后方可生产上市。持有人向药审中心提出变更药品生产工艺、处方、质量

标准等其他注册管理事项的补充申请，获得批准后，及时报告省级药品监管部门。需要开展检查、检验的，由相关部门应及时进行检查并抽取样品。

注册核查与药品生产质量管理规范符合性检查拟同步实施的，参照《药品注册管理办法》第 48 条和《药品生产监督管理办法》第 52 条有关规定执行。

#### 十五、生物制品的药品生产场地变更如何处理？

生物制品的变更指导原则中对药品生产场地的变更进行了分类，属于重大变更的报药审中心批准，属于中等变更的报省级药品监管部门备案。生物制品发生药品生产场地变更的，应先行向省级药品监督管理部门提出《药品生产许可证》变更申请。根据变更指导原则，药品生产场地变更属于中等变更的，按照《办法》第 14 条规定办理；根据变更指导原则，药品生产场地变更属于重大变更的，《药品生产许可证》变更获得批准后，持有人向药审中心提出变更药品生产场地的补充申请，药品生产场地变更信息在补充申请批件中载明，与原批准证明文件配合使用。

十六、《办法》第 14 条关于变更药品生产场地的相关规定同时涉及药品生产许可证和药品批准证明文件变更，是否会导致新申报药品无法办理许可证？

《办法》第 14 条规定了已上市药品发生药品生产场地变更的程序和要求。按照《药品注册管理办法》要求，申请人申报药品注册时需提交《药品生产许可证》，省级药品监管部门按照《药

品生产监督管理办法》要求向申请人核发《药品生产许可证》即可，二者并不矛盾。

十七、持有人与受托生产企业不在同一省时，应向哪个省级药品监管部门提出药品生产场地变更申请？

持有人对药品上市后变更负主体责任，应由持有人向持有人所在地省级药品监管部门提出变更《药品生产许可证》的申请，并由持有人所在地省级药品监管部门在变更系统中对持有人的药品批准证明文件中药品生产场地变更的相关信息更新。受托生产企业所在地省级药品监管部门按照相关规定配合做好相关工作。

十八、持有人委托他人生产的条件下，已上市药品变更药品生产场地的，受委托的药品生产企业如何办理药品生产场地变更？

受委托的药品生产企业按照《药品生产监督管理办法》等相关文件要求办理《药品生产许可证》变更，与《办法》第 14 条规定不矛盾。

十九、原料药的变更如何处理？

《办法》明确规定了原料药的变更原则。已经通过审评审批的原料药发生变更的，原料药登记人应按照现行药品注册管理有关规定、药品生产质量管理规范、技术指导原则确定变更管理类别后经批准、备案后实施或报告，相关信息由登记人及时在登记平台更新。变更实施前，原料药登记人应将有关情况及时通知相

关制剂持有人，便于制剂持有人开展后续工作。

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。

二十、持有人应如何确定、调整药品上市后变更的管理类别？

持有人是药品上市后变更管理类别确定的主体。首先，持有人应判断变更管理类别是否在法律、法规中有明确规定或技术指导原则中已有明确要求，如已有明确规定或明确要求，持有人一般应根据有关规定确定变更类别。

其次，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，但持有人根据内部变更分类原则，结合产品特点、研究和评估结果，能够确定变更管理类别的，按照持有人确定的变更管理类别执行。

再次，持有人无法确定变更管理类别的，可在充分研究、评估和必要的验证基础上与省级药品监管部门进行沟通，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督管理部门自行制定。

最后，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。其中，降低技术指导原则中明确的变更管理类别，或降低已确认的变更管理类别，应与省级药品监管部门沟通并达成

一致意见后实施，意见不一致的，不得降低变更管理类别。

二十一、持有人是否可以将备案类变更报送药审中心进行技术审评？

持有人是药品上市后变更管理类别确认的主体，持有人将技术指导原则中规定为备案类变更升级为审批类变更，报药审中心进行技术审评的，药审中心不得拒收，应按照审批类变更的审评审批、检查检验程序执行，按照技术指导原则进行技术审评，持有人按照药品补充申请收费标准进行缴费。药审中心不予批准的，应抄送持有人所在地省级药品监管部门，持有人不得再就同一变更事项向省级药品监管部门提出备案。

二十二、审批类变更获得批准后的过渡期如何执行？

对于审批类变更实施的过渡期问题一直是业界关注焦点，即审批类变更获得批准后，在药品生产中何时实施。《办法》公开征求到的意见普遍呼吁设置审批类变更执行的过渡期。为回应业界关切，《办法》明确除涉及药品安全性变更之外的审批类变更，允许企业在申报补充申请时承诺变更获批后实施时间，实施时间原则上不晚于获得批准后6个月。审批类变更获得批准后，持有人应严格遵守承诺，尽快按照变更后的条件组织生产。

二十三、省级药品监管部门在药品上市后变更管理工作中主要发挥什么样的作用？

做好药品上市后变更监管，保障人民群众用药安全是各级药品监管部门的共同责任，国家药监局与各省级药品监管部门应加强配合，形成监管合力。国家局将加强省级药品监管部门培训，

细化统一标准,指导各省级药品监管部门做好药品上市后变更管理工作。省级药品监管部门应落实辖区内药品上市后变更监管责任,根据相关法律法规、规范性文件及技术指导原则细化药品上市后变更管理工作要求,药品生产和注册管理部门应加强配合,互为支撑,将药品上市后变更管理与日常监管、GMP 符合性检查等工作相结合,确保药品上市后监督管理工作平稳有序开展。

#### 二十四、备案类变更的工作程序是什么?

对于药品注册备案事项管理,应由持有人向药审中心或省级药品监管部门备案。备案部门应自备案完成之日起 5 日内在备案系统中将有关备案信息提交国家药监局信息中心,信息中心将相关备案信息在国家药监局官方网站公示。

《办法》同时对省级药品监管部门提出了工作要求,省级药品监管部门应加强监管,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。药审中心相关工作具体要求另行制定发布。

#### 二十五、备案的法律意义是什么?

根据我国法律规定和国务院规定,备案不属于行政许可,不存在许可类备案,《办法》规定的备案均为告知性备案,由持有人对备案事项负主体责任。

#### 二十六、备案时限是多少?

备案不是行政许可,持有人按照备案资料要求提交资料进行

备案，提交备案资料后即完成备案。

二十七、药品同时发生审批类和备案类关联的变更时，应如何申报？

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药审中心进行技术审评，备案类变更需按照药品补充申请收费标准缴费。药审中心应按照审批类变更的审评审批、检查检验程序执行，按照技术指导原则要求进行技术审评，技术审评时限按照《药品注册管理办法》第 96 条执行。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或药审中心提出备案。

二十八、备案类变更公示后，是否给持有人核发相关凭证？

备案完成后，备案变更的有关信息将在 5 日内在国家药监局官方网站公示。持有人可以自行查询公示内容，涉及药品批准证明文件及其附件载明的信息变更的，公示内容与药品批准证明文件配合使用。

二十九、综合《办法》全文，与药品注册事项变更内容相比药品生产监管变更事项似乎内容较少，是如何考虑的？

药品上市后变更包括药品注册事项变更和药品生产监管事项变更，《办法》规定的变更管理原则适用于药品全生命周期管理中的变更，具体内容主要明确了药品注册变更事项，涉及的药品生产监管事项变更仅规定了与注册变更事项密切相关的药品

生产场地变更，对于其他如空调系统、水系统等变更按照《药品生产监督管理办法》《药品生产质量管理规范》等相关规定实施，《办法》中不再赘述。

三十、《办法》第 23 条规定具体是如何考虑的？

国家药监局一直以来对药品上市后变更严格监管，严厉打击药品上市后非法变更，在再注册工作中也明确了涉及工艺变更的工作要求。2010 年 8 月 13 日《关于药品再注册审查有关问题处理意见的函》（食药监注函〔2010〕168 号）规定“对再注册申报工艺与原批准工艺相比发生变更的，若工艺变更不影响药品质量，请生产企业报省级药品监管部门备案后，再予再注册；若工艺变更可能影响药品质量，请药品生产企业按照《药品注册管理办法》的相关规定报补充申请，待批准后再予再注册。”

截至 2021 年 1 月 5 日，国家药监局官方网站数据库中有效的国产药品共 156816 个，进口药品共 3826 个，大部分为获批 5 年以上并通过再注册的药品。按照前述药品再注册的要求，通过再注册的药品，其申报工艺合法性已经经省级监管部门审查。对新修订《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法定程序申报的工艺变更，不需按照新的变更管理规定及技术要求重新申报，不因新的变更管理规定及技术要求的变化视为非法。