附件

湖南省药品监督管理局

药品上市后变更备案管理工作程序

第一章 总 则

第一条 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（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）》等有关规定，结合我省实际，制定本工作程序。

第二条 本工作程序适用于法律法规规章及相关技术指导原则等明确的，由湖南省药品监督管理局（以下简称省局）负责的持有人和药品生产企业药品上市后注册管理事项中的备案、报告类变更及生产监管事项变更管理。

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。持有人应结合产品特点，经充分研究、评估和必要的验证后确定变更管理类别，并按规定经批准、备案后实施或报告。同时发生多个事项变更的，原则上持有人应综合评估变更风险情形、确定变更管理类别，并综合所有变更情形的各项研究验证要求，一并开展研究、验证并报补充申请、备案或报告。报告类变更，由持有人按照国家药品监督管理局（以下简称国家局）有关要求在年度报告中载明。

第四条 省局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。

（一）省局药品注册管理和科技处（以下简称药品注册处）负责药品注册管理事项变更的备案、报告等管理工作，负责辖区内持有人药品上市后变更管理类别的沟通交流。

1. 省局药品生产监管处（以下简称药品生产处）负责药品上市后生产监管事项变更的许可和监督管理。

（三）省局政务窗口负责药品上市后变更备案资料签收，负责办理持有人名称、生产企业名称、生产地址名称等非实质性变更备案。

（四）省局检查分局（以下简称检查分局）负责对涉及《药品生产许可证》变更的药品生产场地变更开展现场检查，对需要抽样检验的现场检查时进行抽样。

（五）湖南省药品审评与不良反应监测中心（以下简称省药审中心）负责药品上市后变更备案资料审查，必要时组织开展或参与现场检查和抽样。

（六）湖南省药品检验检测研究院（以下简称省药检院）负责药品上市后变更的药品检验工作。

第二章 变更管理类别沟通交流

第五条 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，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，本省持有人可向省局提出沟通交流。

第六条 药品上市后变更存在以下情形之一的，持有人应当与省局进行沟通交流：

（一）降低法律、法规、规章或技术指导原则中明确的变更管理类别；

（二）降低持有人变更清单中的变更管理类别。

第七条 持有人向省局提出沟通交流时，应提交沟通交流申请表（见附表1）和相关研究资料，包括：

（一）药品上市后变更前后对比、自评估结论等在内的变更内容情况；

（二）变更管理类别评估结论的总结，包括产品特点概述、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、自评估情况、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以及必要的验证情况。

第八条 省局收到相关资料后告知持有人相关资料是否齐全，并在10日内组织沟通交流。

第九条 沟通交流可采用电话沟通、网络沟通、会议沟通等方式进行，必要时邀请相关领域专家参加沟通交流。

第十条 沟通交流结束后10日内，省局将沟通交流反馈意见书面反馈持有人（见附件2）。沟通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。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，向国家局药品审评中心提出补充申请；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，向省局备案。

第三章 药品生产场地变更管理

第十一条 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，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）发生的生产场地变更。

第十二条 药品生产场地变更的，持有人应按照《药品生产监督管理办法》《药品上市后变更管理办法（试行）》及相关技术指导原则要求进行研究、评估和必要的验证后，涉及《药品生产监督管理办法》第十五、十六条相关情形的，向省局提出《药品生产许可证》变更申请，并同步提交相关研究资料。不涉及《药品生产许可证》变更的，按本工作程序第四章的要求备案。

第十三条 涉及《药品生产许可证》许可事项变更的，省局组织开展《药品生产许可证》变更现场检查和变更研究资料技术审查。涉及药品GMP符合性检查的，持有人应同步提出，合并实施检查。《药品生产许可证》变更现场检查重点关注变更前后原/辅料、包装材料和容器、处方、生产工艺、质量标准、设施设备等的具体情况，并在检查报告中阐述。

第十四条 持有人在完成《药品生产许可证》相应变更后，在药品业务应用系统中提交药品生产企业及场地变更申请，省局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。

持有人名称、生产企业名称、生产地址名称等非实质性变更，持有人应当完成《药品生产许可证》相应事项变更后，在药品业务应用系统申请药品批准证明文件相应管理信息变更的备案。

第十五条 变更药品生产场地，同时发生药品的处方、生产工艺、质量标准等注册管理事项变更的，持有人同时应当进行充分研究、评估和必要的验证，并按规定经批准、备案实施或报告。

第十六条 生物制品发生药品生产场地变更的，持有人应按照相关法规和技术指导原则要求进行研究、评估和必要的验证后，向省局提出《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，按第四章的要求备案；根据变更指导原则，药品生产场地变更属于重大变更的，持有人在《药品生产许可证》变更获得批准后，向国家局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。

第四章 药品备案类变更管理

第十七条 药品上市后备案类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。

省局负责的药品注册管理事项变更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或报告管理的变更事项。

第十八条 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，并按国家局相应变更事项及申报资料要求提交申请资料。

第十九条 备案工作程序

（一）签收。省局政务窗口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，形式审查符合要求的予以签收。认为申请人申请的变更不属于本单位职能的，退回并出具加盖公章的书面文件告知理由，并告知申请人向有关部门申请。

（二）公示。省局药品注册处自备案完成之日起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信息。

（三）备案后审查。省局药审中心自备案完成之日起30日内完成对备案资料的审查，必要时可以要求企业完善备案资料、开展专家审评、检查与检验，出具审查意见报药品注册处。专家审评、企业完善备案资料、企业整改、现场检查、药品检验的时间不计入30日时限。药品注册处结合审查意见，根据备案变更事项的风险特点和安全信用情况，可取消备案，并要求持有人采取相应风险控制措施。

第二十条 经审查，持有人提出的备案事项有下列情形之一的，持有人应按要求进行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。

（一）变更事项管理类别分类不当的；

（二）持有人提交的研究资料和验证结果不足以证明该变更科学、合理、风险可控的；

（三）现场检查不通过的；

（四）检验结果不符合规定的。

第二十一条 药品注册批准证明文件有要求开展现场检查或备案后审查过程中基于风险需要启动现场检查的，应进行现场检查。上述检查可采取与许可检查合并开展，或视情况采用许可检查结果。

第二十二条 持有人提出的备案或药品生产场地变更事项有下列情形之一的，应进行现场检查并抽取1—3批样品送省药检院或受托生产企业所在地省级药品检验部门进行检验。

（一）生物制品、乳状液型或混悬型注射液、中药注射剂、多组分生化药、植入制剂、吸入制剂、治疗窗窄的药物制剂以及脂质体、微球、微乳、长效、缓控释等高风险及特殊复杂剂型品种变更工艺或生产场地；

（二）附条件批准的药品、取得药品注册证书不满一年的品种、通过仿制药一致性评价品种（含视同通过）或纳入《中国上市药品目录集》不满一年的品种变更工艺或生产场地；

（三）药品注册标准变更（新增检验项目）；

（四）备案后审查过程中，基于风险启动的现场检查、药品检验的其他情形。

情形（三）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，送省药检院检验。省药检院将药品标准复核意见（如涉及标准复核）反馈至省药审中心。

第二十三条 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 监督管理

第二十四条 持有人承担因变更管理不当引起的相关法律责任，对变更后药品质量安全风险应进行定期评估并采取相应的风险控制措施。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，如出现变更备案事项不予公示和备案被取消的情形，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，有关情况书面报告省局。

 第二十五条 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发生变更的情形予以重点关注，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主体责任。省局发现持有人已实施的备案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，并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。

第二十六条 持有人未按照规定对药品上市后变更进行备案或报告的，按照《中华人民共和国药品管理法》等法律法规处理。

第六章 附 则

第二十七条 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。

第二十八条 年度报告申报及管理要求按国家局相关文件执行。

第二十九条 原料药变更管理按照相关规定及参照本工作程序执行。

第三十条 本工作程序规定的时限以工作日计算。

第三十一条 本工作程序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。

第三十二条 本工作程序自发布之日起实施。有效期5年。

附表1

沟通交流申请表

|  |  |
| --- | --- |
| 承诺 | 我们保证：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合法权益，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持有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 |  |
| 适应症或功能主治 |  | 给药途径和给药方法 |  |
| 药品分类 |  | 注册类别 |  |
| 申请事由 | □无法确定变更管理类别□降低技术指导原则中明确的变更管理类别□降低持有人变更清单中确定的变更管理类别 |
| 沟通交流类型 | □网络沟通 □电话沟通 □书面沟通 □会议沟通 |
| 书面沟通意见回复类型 | □邮件送达   □当面送达 |
| 变更事项 | （变更事项清单）简要描述变更情形，并按照相关指导原则进行归类。 |
| 自评估意见（变更类别及理由） | 应说明该类变更情形，相关指导原则是否明确管理变更类别，如果有，重点说明降低变更类别的理由。 |
| 简述变更内容及其研究验证计划等 |  |
| 申请参加沟通人员及简要背景（如职务、专业） |  |
| 联系人/职务（注册专员） |  | 联系电话 |  |
| 邮箱 |  | 联系地址 |  |
| 持有人（登记人） |  |
| 生产企业 |  |
| 法定代表人或其授权人签字并加盖公章 | 年 月 日 |

附表2

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□无法确定变更管理类别□降低技术指导原则中明确的变更管理类别□降低持有人变更清单中确定的变更管理类别 |
| 变更事项及自评估结论 |
| 沟通交流类型 □网络沟通 □电话沟通 □书面沟通 □会议沟通 |
| 沟通交流结果: |
| 反馈单位 :湖南省药品监督管理局 年 月 日  |

备注：本表一式两份，一份反馈持有人，一份留档。