新疆维吾尔自治区药品上市后变更备案

管理工作程序（试行）

（征求意见稿）

第一章 总则

第一条 为规范全区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责任，加强药品注册、生产监管、审评检查、检验检测的工作衔接，根据《药品管理法》和《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）》等法律法规和规章，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，由省级药品监管部门负责实施的药品上市后备案类变更，以及经持有人与新疆维吾尔自治区药品监督管理局（以下简称区局）沟通交流，确认属于备案类变更的事项。沟通交流工作程序另行制定。

第三条 持有人对药品上市后变更管理承担主体责任，应当建立药品上市后变更控制体系，根据有关技术要求及指导原则,制定实施持有人内部变更分类原则、变更事项清单、工作程序及风险管理要求。同时,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。

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 持有人应当对备案信息已公示、尚处于备案资料审查阶段的变更进行风险评估。对于已实施但经审查取消的备案，持有人应当采取相应的风险控制措施控制产品风险，并承担因变更管理不当引起的相关法律责任。

第二章 变更备案程序

第五条 资料提交。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）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（以下简称国家局业务系统）提交备案资料。根据国家药监局药审中心发布的《中药变更受理审查指南（试行）》（2021年第24号）、《化学药变更受理审查指南（试行）》（2021年第17号）、《生物制品变更受理审查指南（试行）》（2021年第30号）有关要求，持有人需同时向自治区政务服务中心行政许可受理中心（以下简称受理中心）寄送纸质备案资料1套。受理中心在收到纸质备案资料5日内，对照《药品上市后变更备案事项目录》（附件1），不需进行技术审查的，转区局注册管理处（以下简称注册处），需进行技术审查的，转新疆维吾尔自治区药品审评查验中心（以下简称审评查验中心）。

第六条 签收及公示。注册处自持有人提交资料起5日内，对备案资料进行核对，符合相关要求的，在国家局业务系统中予以签收并公示；不符合要求的，不予签收，并通过国家局业务系统向持有人说明理由。

持有人可在国家药监局官方网站“数据查询”栏目“境内生产药品备案信息公示”项中查询已公示的备案信息。

第七条 备案审查。

（一）资料审查

1.对无需技术审查的备案类变更（见附件1），注册处自公示之日起25日内完成资料审查。审查不通过的，按程序予以取消备案。

2.对需要进行技术审查的备案类变更（见附件1），注册处自公示当日转审评查验中心，审评查验中心应当在20日内完成技术审查。

（二）现场核查与检验。审评查验中心依据变更备案事项的风险特点，决定是否进行现场核查及抽样检验。下列情形包括但不限于进行现场核查、检验的情形：

1.认为备案申请资料真实性存疑，需要经过现场核查和/或检验方可确认的；

2.对资料审查后认为不足以认定变更类别，需要依据现场核查和/或检验情况进行综合判定的；

3.审评过程中认为需要现场核查和/或检验的其他情形。

需检验的，由审评查验中心现场抽样并送具备资质的检验机构检验。样品检验时限为60日，药品检验和标准复核同时进行的时限为90日。

现场检查、抽样检验所需时间不计入审查时限。

（三）审查结论。审评查验中心结合资料审查情况、现场核查意见、检验报告结果进行综合评定，如发现持有人申请的变更备案，其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，作出不予通过的审评意见。

评定结论为通过或不予通过的，均出具《已上市药品变更备案审评意见》（附件2）。

审评查验中心完成技术审评后将审评意见通过国家局业务系统提交注册处审核。注册处自收到审评意见起5日内，作出审核结论。

（四）备案取消。对于不符合备案要求，审核不通过的，注册处按程序在国家局业务系统中取消相应的备案公示，并通过国家局业务系统告知持有人，同时书面抄送区局药品生产监管处（以下简称生产处）。对涉及备案资料真实性问题的，审评查验中心依法移交生产处调查处理。

（五）备案存档。注册处完成审核后，将备案情况及时纳入药品品种档案，同时将纸质备案资料转受理中心按规定存档。

第三章 药品生产场地变更备案管理

第八条 以下情形属于药品生产场地变更：

（一）药品变更或新增生产地址；

（二）同一生产地址内，药品新增生产车间或生产线；

（三）同一生产地址内，药品现有生产车间或生产线的改扩建；

（四）药品变更生产企业，包括变更受托生产企业、增加受托生产企业，以及由自行生产变更为委托生产或由委托生产变更为自行生产的情形。

第九条 持有人变更药品生产场地，药品的处方、生产工艺、质量标准等应与原药品一致。发生变更的，应当按照《药品生产监督管理办法》《药品上市后变更管理办法（试行）》及相关变更技术指导原则要求进行关联变更研究、评估和必要的验证，确定变更管理类别，并按规定经批准、备案后实施或报告。

第十条 持有人变更药品生产场地，同时涉及《药品生产许可证》生产地址等信息变更以及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）的，相关变更可同步实施。持有人在完成研究、评估和验证后，分别按照《药品生产许可证》变更和药品生产场地变更申报资料要求整理资料，按区局《药品生产许可证》许可事项变更申请程序通过区局行政审批系统提交申报资料。GMP符合性检查申请资料同时通过区局药品GMP符合性检查网上申请入口提交，由生产处转审评查验中心。不涉及《药品生产许可证》生产地址等信息变更的，按照本程序第七条规定办理。

对属于重大变更情形的，持有人应在《药品生产许可证》变更获得批准后，向国家药监局药审中心提出药品生产场地变更的补充申请。

第十一条 持有人变更药品生产企业，受托方为辖区内药品生产企业的，委托双方应通过区局行政审批系统一并提交《药品生产许可证》许可事项变更（已上市药品生产场地变更）申请。审评查验中心组织药品生产场地变更技术审评、现场检查。

第十二条 审评查验中心收到药品生产许可变更、GMP符合性检查及药品生产场地变更研究等相关资料后，结合药品品种特点、药品GMP要求和处方工艺一致性等合并实施许可检查、GMP符合性检查和注册核查，并联开展现场检查及技术审评，现场检查兼顾GMP符合性检查和场地变更许可检查、注册核查的相关要求，分别出具相应的现场检查报告、技术审评报告。

后续该车间或生产线仅涉及药品生产场地变更的，持有人通过国家局业务系统提交备案资料，按本程序第七条规定进行备案和审查。注册处将通过备案的药品品种信息抄送区局行政许可审批处（以下简称许可处），许可处在《药品生产许可证》副本变更记录页录入相应的药品品种名称。

第十三条 持有人变更药品生产企业，受托方为跨省药品生产企业，持有人通过区局行政审批系统提交《药品生产许可证》许可事项变更（已上市药品生产场地变更）申请，一般由审评查验中心结合受托生产企业的GMP符合性检查情况及受托生产企业所在地省级药品监管部门出具的现场检查结论，组织药品生产场地变更技术审评。特殊情况下，也可由审评查验中心赴受托生产企业开展GMP符合性检查。

第十四条 对于生物制品、多组分生化药、中药注射剂、特殊注射剂等高风险品种，以及通过（或视同通过）仿制药质量和疗效一致性评价品种的生产场地变更，现场检查还应当抽取3批样品并送具备资质的检验机构进行检验，无菌类产品可选择代表性品种进行抽样检验。其他产品抽检的品种、批次数量等由审评查验中心依据产品特点、风险和实际情况在检查方案中予以确定。

第十五条 审评查验中心结合现场检查结论、技术审评意见以及样品检验结果（如需要）进行评定并形成结论明确的综合审评意见，许可处按照规定变更持有人《药品生产许可证》相关信息，在《药品生产许可证》副本变更记录页录入相应的药品品种名称，并及时将《药品生产许可证》审批结果书面抄送注册处。

注册处凭变更后的《药品生产许可证》，在国家局业务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。

第十六条 涉及药品注册批准证明文件及其附件载明的持有人名称、注册地址名称、生产企业名称、生产地址名称等登记事项变更的，持有人应通过区局行政审批系统提交相关登记事项变更申请及申报资料。《药品生产许可证》相应事项变更后，持有人按本程序第五条规定，对药品注册批准证明文件相应的管理信息提出变更备案。

第十七条 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发生重大或中等变更，持有人的部分产品研究、评估和验证等相关资料不能及时提交的，在国家局业务系统信息更新时应注明“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”，持有人还应就其他注册管理变更事项提出补充申请或备案。

第四章 关联事项变更管理

第十八条 上市后药品某一项变更引发其他关联变更的，持有人按照不同变更类别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。

第十九条 药品同时发生审批类和备案类变更，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国家药审中心提出补充申请，获得批准后，再就备案类变更向区局提出备案。

第二十条 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，持有人将所涉及微小变更事项集中在年度报告中提交。

第二十一条 发生一或多项关联变更，所涉及的关联变更均为中等变更的，持有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。

第二十二条 发生一或多项关联变更，所涉及的关联变更含重大变更的，持有人根据现行技术指导原则开展研究后，还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。

第二十三条 对含有药品生产场地或生产范围变更的一或多项关联变更，持有人按本程序第三章进行《药品生产许可证》变更；其所涉及的药品注册管理事项变更，应按照本程序相关规定进行补充申请、备案或报告。持有人可以同时申请，也可以分别申请。

第二十四条 以下变更情形，持有人应按国家局业务系统中“需要备案的其他事项”进行备案；需要技术审评和现场核查和/或检验的，按照本程序第七条规定办理。

（一）在一个或几个再注册周期内未生产，申请恢复生产的；

（二）对以往持有人变更生产地址未进行验证研究的品种申请恢复生产的；

（三）持有人《药品生产许可证》生产地址已经变更或增加生产地址，但品种生产场地未进行变更的；

（四）未在本程序规定范围内其他需要生产的。

第五章 变更备案的监督管理

第二十五条 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责任。

第二十六条 持有人提供虚假资料的、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 已经通过审评审批的原料药（在原辅包登记备案平台上登记状态为“A”）进行生产场地变更以及其他备案类变更，适用本工作程序。

第二十九条 本程序中药品上市后变更管理涉及药品GMP符合性检查的，按《自治区药品监督管理局关于实施药品GMP符合性检查有关事宜的通告（试行）》（2021年 第2号）相关规定执行。

第三十条 持有人按照《药品上市后变更管理办法（试行）》及相关变更研究技术指导原则、相应变更事项及申报资料要求提交申报资料。

第三十一条 本工作程序规定的期限以工作日计算。

第三十二条 本工作程序自印发之日起施行，有效期2年。后续国家药品监督管理局发布实施新的政策文件，从其规定。

附件：1.药品上市后变更备案事项目录

2.已上市药品变更备案审评意见

附件1

药品上市后变更备案事项目录

其中“+”表示需要、“-”表示不需要、“\*”表示如有需要可开展。

| 分类 | 事项名称 | 是否开展技术审查 |
| --- | --- | --- |
| 化学制剂 | 1.国家药品监管部门发布的已上市化学药品药学变更相关技术指导原则中属于**中等变更**的事项 | 1.1变更原料药生产工艺 | + |
| 1.2变更制剂处方中的辅料 | + |
| 1.3变更制剂生产工艺 | + |
| 1.4变更制剂所用原料药的供应商 | + |
| 1.5变更生产批量 | + |
| 1.6变更注册标准 | （1）新增检验项目 | + |
| （2）在原标准规定范围内收紧限度  | + |
| （3）注册标准中文字描述的变更，此类变更不应涉及检验方法、限度等的变更。 | - |
| 1.7变更包装材料和容器 | （1）变更多剂量包装制剂的包装装量 | - |
| （2）变更液体/半固体制剂（吸入制剂、注射剂、眼用制剂除外）、无菌和/或液体原料药的包装材料和容器的材质和/或类型。如，口服液体药用聚丙烯瓶变更为口服液体药用聚酯瓶，等。 | + |
| （3）变更非无菌固体制剂的包装材料和容器的材质和/或类型的下列情形：如，泡罩包装、瓶装、袋装等之间的变更，双铝泡罩变更为铝塑泡罩，等。 | + |
| （4）变更注射剂的包装材料和容器的供应商、尺寸和/或形状。 | + |
| 1.8变更有效期 | + |
| 化学制剂 | 2.国家药品监管部门发布的已上市化学药品临床变更相关技术指导原则中属于**中等变更**的事项 | 2.1按国家局公告要求统一修订的说明书 | - |
| 2.2参照国家药品监督管理局已批准上市的创新药、改良型新药或列入《化学仿制药参比制剂目录》并已在我国上市的参比制剂的最新版说明书，对化学药品仿制药或者生物类似药说明书中安全性信息进行的变更 | - |
| 2.3根据已批准的药品说明书修改包装标签 | - |
| 3.改变不涉及技术审评的药品注册证书（含原料药批准通知书）载明信息 | - |
| 4.国家药品监管部门规定需要备案的其他事项 | \* |
| 5.持有人经沟通交流后确认属于省级药品监管部门备案的变更情形 | \* |
| 中药 | 1.下列变更事项中属于**中等变更**的情形 | 1.1变更药品包装规格 | - |
| 1.2变更生产工艺 | + |
| 1.3变更制剂处方中的辅料 | + |
| 1.4变更药品注册标准 | （1）在原标准规定范围内收紧限度 | + |
| （2）注册标准中文字描述变更，此类变更不应涉及检验方法、限度等的变更。 | - |
| （3）根据已批准事项对注册标准进行相应修改 | - |
| （4）新增检验项目 | + |
| 1.5变更药品包装材料和容器 | + |
| 1.6变更药品有效期 | + |
| 2.国家药品监督管理部门规定统一按要求补充完善说明书的变更 | - |
| 4.根据药品说明书内容变更标签相应内容 | - |
| 5.药品分包装及其变更 | - |
| 6.变更药品上市许可持有人名称、注册地址名称、生产企业名称、生产地址名称（药品上市许可持有人未发生变更） | - |
| 7.其他（包括持有人经沟通交流后确认属于省级药品监管部门备案的变更情形） | \* |
| 生物制品 | **1.相关指导原则尚未发布前，按原《注册管理办法》相关规定执行。** | \* |
| 2.国家药品监管部门发布的已上市生物制品临床变更相关技术指导原则中属于**中等变更**的事项 | 2.1按国家局公告要求统一修订的说明书 | - |
| 2.2参照国家药品监督管理局已批准上市的创新药、改良型新药或列入《化学仿制药参比制剂目录》并已在我国上市的参比制剂的最新版说明书，对化学药品仿制药或者生物类似药说明书中安全性信息进行的变更 | - |
| 2.3根据已批准的药品说明书修改包装标签 | - |
| 3.国家药品监管部门规定需要备案的其他事项 | \* |
| 4.持有人经沟通交流后确认属于省级药品监管部门备案的变更情形 | \* |

附件2

已上市药品变更备案审评意见

|  |  |
| --- | --- |
| 备案号  |    |
| 药品名称  |    |
| 批准文号  |    |
| 剂型  |    | 规格  |    |
| 变更事项  |    |
| 上市许可持有人  | 名称  |    |
| 地址  |    |
| 生产企业  | 名称  |    |
| 地址  |    |
| 技术审评结论  | 经审评，变更备案资料符合《药品上市后变更管理办法（试行）》、《已上市XX药学变更研究技术指导原则（试行）》等有关规定。 如为审核不通过（详细描述不通过原因）  |
|   （签  章）   年    月    日 |