

# 四川省药品监督管理局文件

川药监发〔2021〕120号

## 四川省药品监督管理局 关于印发《四川省药品上市后变更管理 实施细则（试行）》的通知

省药监局相关处室、各检查分局、各直属单位，各药品上市许可持有人、药品生产企业：

为贯彻落实《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》以及《药品上市后变更管理办法（试行）》等有关药品上市后变更管理相关规定，加强药品上市后变更管理，规范药品上市后变更行为，四川省药品监督管

理局制定了《四川省药品上市后变更管理实施细则（试行）》，  
现印发实施。

- 附件：1.四川省药品上市后变更管理实施细则（试行）  
2.《四川省药品上市后变更管理实施细则（试行）》  
政策解读



# 四川省药品上市后变更管理实施细则

## (试行)

### 第一章 总则

第一条 为贯彻《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）有关规定，进一步加强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主体责任，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》，制定本实施细则。

第二条 本实施细则适用于法律法规及相关技术指导原则明确的，由省级药品监管部门负责实施的药品上市后报告类变更、备案类变更等药品上市后变更事项，以及经持有人与四川省药品监督管理局（以下简称省局）沟通交流，确认属于报告类变更、备案类变更等药品上市后变更事项。

第三条 持有人是药品上市后变更管理的责任主体，应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，根据有关技术要求，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。

第四条 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。其中对于报告类变更，应在年度报告中报告；对于备案类变更，按照本实施细则备案后实施。持有人应当按照规定向省局药品注册管理处（以下简称省局药品注册处）和药品生产监督管理处（以下简称省局药品生产处）分别报送年度报告。

第五条 省局依职责负责全省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。具体分工如下。

省局药品注册处负责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者生产企业的变更信息更新；负责药品注册管理事项变更备案资料签收、公示及变更备案资料的审查工作；组织与持有人变更管理类别的沟通交流。

省局药品生产处按照监管事权划分，负责对持有人已实施变更的监督管理。

省局行政审批处（以下简称省局审批处）负责对持有人涉及药品生产场地变更事项的受理工作和《药品生产许可证》变更的审批工作。

省局各检查分局按照监管事权划分，负责对持有人已实施变更的监督管理。

省食品药品审查评价及安全监测中心（以下简称省审评中心）受省局药品注册处委托负责对变更备案资料的审查工作；

负责对持有人涉及药品生产场地变更情况开展现场检查和技术审评，出具审查意见。

省药品检验研究院（以下简称省药检院）负责药品检验。

## 第二章 变更管理类别沟通交流程序

第六条 持有人在充分研究、评估和必要的验证基础上，经向省局药品注册处咨询仍无法确定变更类别，或持有人拟降低技术指导原则中明确的变更管理类别的，或降低药品上市许可持有人变更清单中的变更类别的，可以申请沟通交流。

第七条 沟通交流原则采用会议的形式开展，一般应邀请专家参会。

第八条 持有人向省局药品注册处提交《四川省药品上市后变更沟通交流申请表》（附1）及提交相关支持性材料等。

第九条 省审评中心收到省局药品注册处转来的申报资料后，5日内启动沟通交流。为保证沟通交流质量和效率，省审评中心在召开沟通交流会议前应 与持有人进行充分协商，确认会议时间、地点、议程等信息。会上持有人需阐述变更研究情况，参会人员充分交流意见。

第十条 沟通交流会结束后，省审评中心向省局药品注册处提出类别确认建议。省局药品注册处根据《药品注册管理办法》等相关规定，结合省审评中心类别确认建议，书面告知持有人，明确变更类别。书面答复应于沟通交流会结束之日起20个工作日内完成。

第十一条 存在下列情形之一的，沟通交流终止：

- (一) 持有人会前主动撤销沟通交流申请;
- (二) 持有人无正当理由未按时参会;
- (三) 持有人提交虚假申请材料;
- (四) 其他省局认为应终止沟通交流程序的情形。

### 第三章 注册变更备案管理程序

第十二条 持有人应按照相关指导原则要求, 全面开展备案涉及的研究验证工作, 并根据研究结果, 全面准确形成备案资料。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)等有关要求, 通过国家局网上办事大厅药品业务应用系统(<https://zwfw.nmpa.gov.cn/>, 以下简称网办系统)进行备案申报, 网上提交备案资料。

同一品种同期发生的多个备案类变更事项可合并办理。

第十三条 备案资料符合要求的, 省局药品注册处通过网办系统予以签收; 不符合要求的, 不予签收并说明理由。

第十四条 省局药品注册处应当自备案完成之日起5日内公示有关信息。持有人可在国家药品监督管理局官方网站(<https://www.nmpa.gov.cn/>)查询相关备案信息的公示信息。

第十五条 省局药品注册处或省审评中心应当自备案完成之日起30日内完成对备案资料的审查, 必要时可实施现场检查及抽样检验。

经审查不符合要求的, 取消备案或告知补正要求; 需补正的持有人应当自15日内完成补正; 逾期未补正或补正后备案资料仍不符合要求的, 取消备案并告知理由。

现场检查、抽样检验以及持有人补正的时间，不计入审查时限。

第十六条 持有人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。

#### **第四章 药品生产场地变更管理**

第十七条 持有人药品生产场地变更的情形：

（一）持有人或者药品生产企业内部变更生产场地，包括药品变更或新增生产地址；同一生产地址内，药品新增生产车间或生产线。

（二）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。

第十八条 持有人通过四川省政务服务中心省药监局窗口提交《药品生产许可证》变更申请、药品生产质量管理规范符合性检查以及生产场地变更产品研究（可参考附2有关内容执行）等相关资料。

持有人应按照《药品注册管理办法》及相关变更技术指导原则，对药品生产场地变更中涉及品种开展研究，按品种申报研究资料。

《药品生产许可证》已涵盖药品新增生产线相应生产地址和生产范围，且场地变更不涉及国家药监局审批事项，不需申请《药品生产许可证》变更，仅需提交产品研究资料。若同时有药品的生产工艺、处方、质量标准等其他注册管理事项一并

发生变更的，持有人应按规定获得批准、备案后实施或报告。

第十九条 省局审批处受理资料后按要求进行形式审查，符合要求的转交省审评中心。

第二十条 省审评中心收到相关资料后，可并联开展技术审评和现场检查。许可检查、药品生产质量管理规范符合性检查和注册核查可合并实施，现场检查应兼顾药品生产条件、药品生产质量管理规范标准和注册核查要求。其中药品新增生产线（按品种管理除外）已通过相应剂型药品生产质量管理规范符合性检查，可视持有人变更研究评估情况及风险评估情况免于现场检查。

对于多组分生化药注射剂、中药注射剂等品种应对每个品种抽样3批进行检验，原料药原则上不进行抽样检验。在省审评中心开展技术审评过程中经评估认为需要现场核实的品种，开展现场核查，必要时抽取代表品种1-3批样品送省药检院进行检验。

省审评中心对现场检查、技术审评以及样品检验（如需要）情况进行审查，并出具综合审查意见，也可分别出具现场检查、药品技术审评等意见。

第二十一条 省局审批处根据省审评中心审查意见，对符合要求的，按照程序批准变更持有人《药品生产许可证》相关信息。对不符合要求的，省局审批处不予批准《药品生产许可证》变更申请。

第二十二条 药品上市许可持有人完成场地变更审批后，省



局药品注册处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者生产企业的变更信息更新。对不符合要求的省局药品注册处不予更新涉及药品生产场地变更的信息。

第二十三条 在变更药品生产场地，同时发生药品处方、生产工艺、质量标准等其他注册管理事项重大或中等变更的，在药品注册备案变更系统信息更新时标注“该药品同时发生（药品处方、生产工艺、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。向国家药监局提交的补充申请获得批准后，应及时报告省局。

第二十四条 生物制品药品生产场地变更的，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，持有人报国家药监局药审中心批准后实施。

## 第五章 变更事项的监督管理

第二十五条 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、尚处于备案资料审查阶段的变更进行风险评估。对于已实施但被审查取消的备案，持有人应当采取相应的风险控制措施，省局将对有关问题进行研判，并视情形依法依规予以处理。

第二十六条 省局及时将年度报告类变更及备案类变更情况纳入日常监管范围，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实施监督检查，督促其履行变更管理责任。

第二十七条 持有人提供药品上市后变更资料涉及商业秘密的，各有关单位对知悉的商业秘密应当保密。未经持有人同意，不得对外公开，但涉及违法违规或妨碍公共利益的除外。

第二十八条 药品监督管理部门对有证据证明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。

第二十九条 药品监督管理部门发现持有人未经批准在药品生产过程中进行重大变更、未按照规定提交年度报告、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、第一百二十七条处理。

## 第六章 附则

第三十条 本实施细则规定的日以工作日计算。

第三十一条 本实施细则自公布之日起施行，法律法规及国家政策另有规定的，从其规定。

- 附：1.四川省药品上市后变更沟通交流申请表  
2.药品生产场地变更产品研究资料申报要求

附 1

## 四川省药品上市后变更沟通交流申请表

编 号：

### 声 明

我们保证：

1.本申请遵守《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》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。

法定代表人或其授权人（签名）：

（加盖公章处）

药品上市许可 持有人名称（原 料药登记人）	
变更涉及品种 基本信息	简述变更涉及品种基本信息（至少包括药品名称、批准文号、生产企业、生产地址/生产线等）
沟通事项	
沟通内容	<p>请在此项中描述拟变更事项，至少包括以下内容：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.变更内容：变更的具体情况、变更原因等；</li> <li>2.简要描述研究、验证、评估过程及结果，变更前后对比情况等；</li> <li>3.简要描述依据持有人内部变更分类原则、变更管理工作程序、变更风险管理标准所确定的变更事项的自评估意见；</li> <li>4.简要描述无法确定变更类别的原因（如有）。</li> </ol>
联系人/职务： 联系方式（电话 /E-mail）	

备注：1. 请申请人随本申请表同时提交下述文件（可采取电子数据形式报送）：包括但不限于：批准证明性文件（药品生产许可证正副本、药品批准证明性文件、质量标准、历次变更证明文件等）、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、变更基本信息概述（变更项目变更情况、变更前后对比）、变更研究与验证资料、汇总数据和结果、自评估等级和评估理由等。

2. 如为授权人签字，需提交法定代表人的授权委托书。

## 附 2

# 药品生产场地变更产品 研究资料申报要求

### 一、持有人变更生产场地（自行生产情形）

#### （一）药品批准证明性文件及其附件复印件

1.批准性文件：所申报品种历次获得的批准文件（原料药提供登记平台截屏），包括注册批件、再注册批件、补充申请批件、药品标准颁布件、修订件等。应能清晰说明该品种完整的历史演变过程和目前状况。

2.附件：指上述批件的附件，如药品质量标准、生产工艺、说明书、标签及其他附件。

3.证明性文件：所申报品种持有人及生产企业的《药品生产许可证》及其变更记录页、营业执照。

4.申报制剂品种的，还应提供原料药的合法来源证明文件（包括原料药登记平台信息）、药品质量标准、检验报告书、原料药生产企业的营业执照、《药品生产许可证》、《药品生产质量管理规范》符合性情况等复印件。药用辅料、直接接触药品的包装材料和容器的合法来源证明文件（包括辅料、包材登记平台信息）、质量标准等复印件。

#### （二）药品生产场地变更事项综述资料

1.应说明药品现生产的状况，包括药品质量引起的召回、

退货等。

2.应说明变更的原由,包括生产场地变更后恢复生产的情形。

3.应说明新生产场地的状况(如:新旧场地是否同地址、车间的新生产线是否涉及生产许可证变更及 GMP 符合性检查等)。

4.应明确说明此次变更有无相关其它药品注册管理事项的变更及变更事项、类别。

5.如有同期申报品种,应说明情况。

6.同品种如涉及不同规格,应说明各规格场地变更的申报情况。

7.附条件批准上市的药品,应说明开展后续研究的情况。

(三) 委托研究资料(如有委托其它机构进行研究、检测等)

委托合同、相关研究资料、报告、受托研究方相应的合法登记证明文件等。

(四) 药学主要研究信息汇总

根据相关变更指导原则要求开展研究验证工作的总结,包括新旧场地申报品种的处方组成、生产工艺及关键工艺参数(包括原料药的合成路线及过程控制)、生产规模、原/辅/包情况(包括原料药主要物料的控制)、质量研究、稳定性、生产设备情况等对比研究汇总。

(五) 药学研究资料

按照国家药品监管部门公布的相关已上市药品药学变更技

术指导原则及具体要求进行研究，并提供资料。

## 二、持有人变更生产场地（委托生产情形）

持有人变更生产场地（委托生产情形）的，除按申报品种提交上述资料外，还需提供委托方对受托方的生产条件、技术水平和质量管理情况的考核报告。

### （六）委托生产考核报告，应至少包括以下内容

1.受托方的技术人员，厂房、设施、设备等生产条件和能力，以及质检机构、检测设备质量保证体系能否满足拟委托生产药品的需要。

2.委托双方关键生产步骤的设备名称、型号、技术参数和产能以及委托生产前后批量变化情况的对比分析。

3.拟委托生产药品的处方、生产工艺与委托方的一致性，并同时提供委托方的处方、生产工艺、工艺参数和生产规模等资料。对拟委托生产药品的原料药来源、直接接触药品的包装材料和容器、药用辅料等与委托方一致性的对比研究资料。

4.如受托方负责对原辅料、包装材料、中间产品、待包装产品和成品进行检验，应提交受托方对委托方已批准的质量标准中的检验方法进行验证或确认的资料。

5.质量对比研究资料。对受托方生产的3批药品的质量进行研究，并与委托方生产的药品进行比较。

6.共线产品风险评估。如拟委托生产药品在受托方的生产与其他产品需共线生产，应提交共线生产的产品情况和风险评估报告。

## 《四川省药品上市后变更管理实施细则（试行）》政策解读

### 一、制定《四川省药品上市后变更管理实施细则（试行）》（以下简称《实施细则》）的目的和意义是什么？

为落实《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）有关规定，细化省级药品上市后变更具体程序和审查要求工作内容，强化持有人药品上市后变更管理主体责任，省局根据《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《实施细则》。

### 二、《实施细则》适用于哪些药品上市后变更？

《实施细则》第二条对药品上市后变更的适用范围进行了明确。对于法律法规及相关技术指导原则明确的，一是由省级药品监管部门负责实施的药品上市后报告类变更、备案类变更等药品上市后变更事项。二是经持有人与省局沟通交流，确认属于报告类变更、备案类变更等药品上市后变更事项。

### 三、《实施细则》关于药品生产场地变更的情形有哪些？

《实施细则》第十七条对药品生产场地变更情形的适用范



围进行了明确。持有人药品生产场地变更的情形涵盖一是持有人或者药品生产企业内部变更生产场地，包括药品变更或新增生产地址；同一生产地址内，药品新增生产车间或生产线。二是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。

**四、如药品生产场地变更已完成《药品生产许可证》生产场地信息变更，且不涉及药品生产质量管理规范现场检查的事项应如何提出申请？**

对于《药品生产许可证》已涵盖药品新增生产线相应生产地址和生产范围，但药品注册批准证明文件及其附件载明的生产场地需要变更的情形，持有人不需再申请《药品生产许可证》变更，仅需向省局审批处提交产品研究资料即可。

**五、变更药品生产场地技术审评的时限是什么？**

参考《药品注册管理办法》第八十七条及第九十六条对审批类变更的补充申请审评时限、补充资料时限的有关规定，制定我省药品上市后生产场地变更技术审评的时限为六十日，涉及药品注册核查检验的审评时限为二百日，补充技术研究资料的时限为八十日，补充资料时间不计入药品审评时限。

**六、药品生产场地变更品种研究申报资料的要求是什么？**

按照国家药品监管部门公布的相关已上市药品药学变更技术指导原则及具体要求进行研究，并提供资料。申报资料按照国家药监局药审中心《药品注册申报资料格式体例与整理规范》（2020年第12号通告）要求整理，并根据国家药监局最新要求进行更新。申报资料应列目录，申请人应按编号及顺序提交申报资料，同品种多规格的，按一套资料申报。

信息公开选项：主动公开

---

四川省药品监督管理局办公室

2021年12月22日印发

---