附件3

《药品生产场地变更简化注册审批管理规定（征求意见稿）》及《药品生产场地变更

研究技术指导原则（征求意见稿）》

起草说明

为贯彻《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44号）精神，落实“放管服”改革，推进药品上市许可持有人制度的试点，促进新药研发成果转化和生产技术合理流动，鼓励药品生产企业兼并重组，提高竞争力，激发市场活力，国家食品药品监督管理总局组织起草了《药品生产场地变更简化注册审批管理规定》（以下简称《规定》）和《药品生产场地变更研究技术指导原则》（以下简称《指导原则》）。现将有关情况说明如下：

一、起草背景

药品生产场地变更是药品上市后变更的常见情形之一。已上市药品的生产技术转让、委托生产、企业兼并重组、异地搬迁、改建扩建等情形均涉及药品生产场地变更，也是药品生产场地变更发生的原因。长期以来，我国一直未对药品生产场地变更的注册管理提出统一的要求，相关要求散见于药品技术转让等有关的文件以及《药品注册管理办法》之中，以致在具体操作层面上，申请条件和要求、审批程序和要求等不尽相同，即便是同一风险级别的生产场地变更，其技术要求也不尽统一。一些规定甚至限制了药品生产技术的合理转移。

为进一步规范药品生产场地变更注册申请的申报、审评、审批，合理简化注册审批程序，指导并规范申请人开展已上市药品的生产场地变更研究，在现有相关规定和指导原则的基础上，结合近几年药品生产场地变更的实际情况以及存在的突出问题，制订本《规定》及《指导原则》。

二、起草过程

《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44号）发布后，为落实简化药品生产企业之间的药品技术转让程序的要求，国家食品药品监督管理总局药品化妆品注册管理司（以下简称药化注册司）进行了认真的研究，在借鉴国际先进管理经验的基础上，提出了以药品生产场地变更为核心的一揽子解决问题的思路。之后，药化注册司成立起草工作小组，组织国家食品药品监督管理总局药品审评中心和食品药品审核查验中心及省局等部门的专家及相关人员召开讨论会，对药品生产场地变更的实际情况及遇到的问题进行讨论，就起草工作进行研讨，于2017年8月形成了《规定》及《指导原则》的征求意见稿。2017年9月，药化注册司征求了国家食品药品监督管理总局法制司、药品化妆品监管司及药品审评中心的意见，并根据反馈意见进行了修改、完善。

三、关键问题说明

（一）基于风险的管理思路

药品生产场地变更对药品质量、安全性、有效性可能带来不同程度的影响，从而可能带来一定的风险。药品生产场地的GMP检查历史（接受或未接受GMP检查）、生产场地内所进行的操作、药品的类别（例如原料药中间体、原料药、特殊制剂、中药、生物制品等）等是决定风险程度高低的主要因素。根据药品生产场地变更对药品可能产生的影响程度，即风险程度的高低，生产场地变更分为重大变更、中度变更和微小变更，药品监管部门应当据此制定相应的管理策略，申请人则据此开展相应的研究。

（二）根据风险等级分类的简化程序

简化程序，不等于降低技术要求，根据药品生产场地变更的风险等级制定相应的简化程序才是合理的。《规定》设计的简化程序主要体现在以下几个方面：**一是不再要求药品技术转让的转出省食品药品监管部门出具审核意见**。**二是取消了药品生产技术转让双方的控股关系。三是不再区分新药技术转让与生产技术转让，而是统一表述为“药品的生产技术转让”。四是根据药品生产场地变更的不同风险级别采取分级管理的模式，建立分级审评机制。**微小变更可以自行实施，由上市许可持有人或药品生产企业在向国家食品药品监督管理总局药品审评中心提交的年度报告中予以报告；中度变更在药品上市许可持有人或药品生产企业提交补充申请后，国家食品药品监督管理总局药品审评中心在规定期限内未予否定或质疑的，可以实施；重大变更需要经国家食品药品监督管理总局药品审评中心审评批准后方可实施。**五是合理简化集团内转移品种的审批程序。**

（三）集团内转移品种

对同一集团内药品（除外生物制品）生产场地变更属中度变更的，如生产设备、标准操作规程（SOP）、人员具有的生产操作经验等均保持不变，变更后的药品生产场地符合GMP要求，药品上市许可持有人或者药品生产企业在向国家食品药品监督管理总局药品审评中心申报补充申请后，即可实施该类变更。这条规定大大缩短了药品上市的周期，同时也倒逼药品上市许可持有人或者药品生产企业重视对生产场地变更开展规范研究。如果事先的研究不到位，那么药品上市许可持有人或者药品生产企业在补充申请获得批准前是不敢提前生产的，那也就享受不到政策的红利。

（四）政策衔接

本《规定》和《指导原则》适用于申请人自身拥有或药品上市许可持有人制度实施过程中委托生产的生产场地变更、药品技术转让引起的生产场地变更，同时也适用于进口药品的生产场地变更。

《规定》和《指导原则》与现有的《药品技术转让注册管理规定》相衔接，同时也是药品上市许可持有人制度试点的配套政策。在《规定》和《指导原则》印发施行后，《药品技术转让注册管理规定》等有关规定即行废止。对不属于药品上市许可持有人制度实施过程中的药品委托生产的管理仍按国家有关规定执行。

（五）强调申请人的主体责任

由于药品申请人对药品的研发、生产以及产品的性质等有着较全面和准确的了解，对于药品生产场地变更对药品质量、安全性和有效性的影响有着最清楚的了解。因此，申请人是变更研究和研究结果自我评估的主体。申请人应当自觉对生产场地变更前后的药品质量、稳定性、生物学等方面进行全面的研究验证。

（六）关于关联变更

药品生产场地变更前后药品处方、生产工艺、生产规模等应当保持一致，不应发生原料药来源、辅料种类、用量和比例，以及生产工艺、工艺参数等影响药品质量的变化。

如有提高药品质量，并有利于控制安全性风险的关联变更，应当按照相关的规定和技术指导原则进行研究，并按《药品注册管理办法》有关规定报补充申请。