

药品上市后変更管理办法（试行）

医薬品上市后変更管理規則（試行版）

第一章 総 則

第一条 医薬品上市后変更をより規範化させ、医薬品上市許可保有者（以下、「保有者」と略称）の上市后変更管理責任を強化させ、医薬品監督管理機関における医薬品登録と生産監督管理業務の連携を促進するために、「薬品管理法」、「ワクチン管理法」と「薬品登録管理規則」（国家市場監督管理総局令第 27 号）、「薬品生産監督管理規則」（国家市場監督管理総局令第 28 号）に基づき、本規則を制定する。

第二条 本規則における医薬品上市后変更には、登録管理事項変更と生産監督管理事項変更が含まれる。

登録管理事項変更は、医薬品登録許可証明書類及びその別添に記載された技術と関連管理情報の変更で、その具体的な管理は「医薬品登録管理規則」及び関連技術ガイドラインの関連規定に従って行われる。

生産監督管理事項変更は、医薬品生産許可証に記載されている許可事項の変更と登録事項の変更で、その具体的な管理は「薬品登録管理規則」、「薬品生産監督管理規則」及び医薬品生産品質管理規則の関連規定に基づいて行われる。

第三条 保有者は自主的に医薬品上市后研究を展開し、医薬品ライフサイクル全体管理を実現しなければならない。保有者が新しい生産技術、新しい規則、新しい設備、新しい技術と研究成果を運用し、生産プロセスを絶えずに改善して最適化し、医薬品の品質を持続的に向上させ、医薬品の安全性、有効性、品質制御可能性を高めるよう奨励する。

医薬品上市后変更は医薬品の安全性、有効性と品質制御可能性にマイナス影響を与えてはならない。

第四条 保有者は医薬品上市后変更管理の責任主体で、医薬品監督管理に関する法律、法規と医薬品生産品質管理規則などにおける関連要求事項に基づき、医薬品上市后変更コントロール体制を確立しなければならない。国家医薬品監督管理局による関連技術ガイドラインと医薬品規制調和国際会議（ICH）による技術ガイドラインに基づき、保有者内部の変更分類原則、変更事項リスト、業務手順、リスク管理要項を制定して実施し、製品の特徴に合わせて十分な研究、評価と必要な検証を行った上で、変更管理パターンを確定する。

第五条 登録変更管理パターンは法律、法規の要求と変更が医薬品の安全性、有効性と品質制御可能性に与えられる影響によるリスクの程度に基づき、審査承認類変更、届出類変更と報告類変更に分けられ、それぞれ「医薬品登録管理規則」、「医薬品生産監督管理規則」の関連規定に基づいて承認取得、届出または報告の形で行われる。

第六条 国家薬品监督管理局は責任をもって医薬品上市後変更管理規定、関連技術ガイドラインと具体的な業務実施要項を制定する。また、医薬品上市後登録管理事項変更の審査、承認及び海外生産医薬品関連変更の届出、報告などの管理を行う。法律によって医薬品上市後変更に対する監督管理を実施する。

省級医薬品監督管理機関は職責に基づき、管轄地域内の保有者による医薬品上市後生産監督管理事項変更の許可と登録、登録管理事項変更の届出、報告などの管理を行う。また、法律によって医薬品上市後変更に対する監督管理を実施する。

第二章 変更状況

第一節 保有者変更管理

第七条 医薬品保有者変更を申請する場合、医薬品の生産場所、処方、生産プロセス、品質規格などは当該医薬品の元のものとは一致しなければならない。もし上記事項の変更があった場合、保有者変更が承認された後、変更後の保有者が十分な研究、評価、必要な検証を行い、規則に従って承認取得、届出または報告の形で関連変更申請を行う。

第八条 国産医薬品保有者の変更を申請する場合、保有者資格を譲り受けた側は関連生産範囲の医薬品の生産許可証を取得した上で、国家薬品监督管理局薬品審査センター（以下、「薬審センター」と略称）に補充申請を行わなければならない。そのうち、麻酔薬と向精神薬保有者変更を申請する場合、保有者資格を譲り受けた側は国家薬品监督管理局が確定した麻酔薬と向精神薬生産企業の数と配置要件に適合しなければならない。

薬審センターは規定された期限内に変更承認の可否を決定しなければならない。変更を承認する場合、医薬品補充申請通知書を発行し、医薬品承認番号と証明書の有効期限が不変で、保有者資格を譲渡した側、譲り受けた側と生産企業所在地の省級医薬品監督管理機関にも知らせなければならない。

変更後の保有者は医薬品生產品質管理規則の要件に適合する生產品質管理システムを備え、医薬品ライフサイクル全体管理義務を果たし、当該医薬品の持続的な研究を行い、医薬品生産と上市後状況が現行の技術要件に適合するよう確保し、初回年次報告書で保有者資格が譲渡された医薬品の状況を重点的に説明しなければならない。

保有者資格が譲渡された医薬品は、医薬品生產品質管理規則における適合性検査に合格した後、製品出荷要件を満たした場合、市販が認められる。

保有者資格を譲り受けた側の所在地における省級医薬品監督管理機関は保有者資格が譲渡された医薬品に対する監督と検査を重点として強化し、日常的監督管理計画に速やかに組み入れなければならない。

第九条 海外保有者間における変更の場合は、変更後の保有者が薬審センターに補充申請を行うことになる。

薬審センターは規定された期限内に変更承認の可否を決定しなければならない。変更を承認する場合、医薬品補充申請通知書を発行し、医薬品承認番号と証明書の有効期限が不変である。

第十条 国内上市済み海外生産医薬品が国内生産に移行する場合、国内申請者が医薬品上市登録申請要項と手順に従って申請しなければならない。関連薬学、非臨床研究と臨床研究資料（適用時）に関しては、当該海外生産医薬品の元登録申請資料を提出することができる。要件を満たした場合は、リファレンスドラグになることも申請できる。申請資料作成要領は薬審センターが別途制定する。

第十一条 保有者名称、生産企業名、生産場所などを変更する場合、医薬品生産許可証における関連事項の変更を完了した後、所在地の省級医薬品監督管理機関に医薬品承認証明書類における関連管理情報の変更について届けを出さなければならない。

海外生産医薬品の上記情報を変更する場合、薬審センターに届けを提出する。

第二節 医薬品生産場所変更管理

第十二条 医薬品生産場所は保有者自らが所有する生産場所またはその生産委託の受託企業の関連生産場所である。医薬品生産場所変更とは、生産住所の変更或いは増加、または同じ生産場所内の生産エリアの新築、改築、増築を指す。生産場所情報は保有者が持つ「医薬品生産許可証」、医薬品承認証明書類に明記されなければならない。

第十三条 医薬品生産場所を変更する場合、医薬品の処方、生産プロセス、品質規格などは元のものと一致しなければならず、保有者は品質と治療効果が元の医薬品と一致する製品を持続的かつ安定的に生産できるよう確保しなければならない。

医薬品の処方、生産プロセス、品質規格などを変更する場合、保有者は十分な研究、評価と必要な検証を行い、規定に基づいて承認取得、届出または報告の形で実行する。

第十四条 国内保有者または医薬品生産企業の内部で生産場所を変更し、国内保有者が生産企業を変更する場合（受託企業の変更、受託企業の増加、保有者自身による生産から委託生産への変更、委託生産から自らによる生産への変更を含む）、保有者（医薬品生産企業）は「医薬品生産監督管理規則」及び関連変更技術ガイドラインに基づいて研究、評価、必要な検証を行い、所在地における省級医薬品監督管理機関に「医薬品生産許可証」の変更を申請し、関連資料を提出しなければならない。

省級医薬品監督管理機関は「医薬品生産監督管理規則」、「医薬品登録管理規則」及び関連変更技術ガイドラインに基づき、オンサイト検査と技術審査を実施する。要求事項に適合する場合、その「医薬品生産許可証」に関する情報の変更を認める。「医薬品生産許可証」の変更を完了した後、省級医薬品監督管理機関は変更後の「医薬品生産許可証」に基づいて医薬品登録届出変更システムで、保有者の医薬品登録許可証明書類及びその別添に記載された生産場所または生産企業情報を更新する。生物製品の変更で、薬審センターに補充申請を行う必要がある場合、保有者は本規則に従って補充申請を行わなければならない。

第十五条 海外保有者が医薬品生産場所を変更し、変更後の生産場所も海外にある場合、関

連技術ガイドラインに基づいて研究、評価、必要な検証を行い、薬審センターに補充申請を行い、或いは届けを提出しなければならない。

第十六条 生物製品の生産場所を変更する場合、保有者は「医薬品生産許可証」の変更が承認された後、関連規則類文書と変更技術ガイドラインに基づいて研究と検証を行わなければならない。重大変更に属する場合、薬審査センターに報告し、承認された後に実施する。

第三節 その他の医薬品登録管理事項変更

第十七条 生産設備、原料と添加剤及び包装資材の由来と種類、各生産段階の技術パラメータ、品質規格など生産過程に関する変更がある場合、保有者は当該変更が医薬品の安全性、有効性と品質制御可能性に与える影響によるリスクの程度を十分に評価し、変更管理パターンを確定し、関連技術ガイドラインと医薬品生産品質管理規則に基づいて十分な研究、評価と必要な検証を行った上で、承認取得、届出または報告の形で実行しなければならない。

第十八条 医薬品添付文書とラベルの変更管理は関連規定と技術要求事項に従って行う。

第十九条 審査をへて承認された原薬に変更が発生する場合、原薬登録者は現行の医薬品登録管理規定、医薬品生産品質管理規則、技術ガイドライン及び本規則に基づいて変更管理パターンを確定し、承認取得、届出または報告の形で変更を実行しなければならない。原薬登録者は速やかに登録プラットフォームで情報を更新しなければならない。

変更実行前に、原薬登録者は関連状況を速やかに関連製剤の上市許可保有者に通知しなければならない。製剤の上市許可保有者は上述通知を受けた後、速やかに関連変更が製剤の品質に与える影響によるリスクについて評価または研究を行い、関連規定に基づいて補充申請、届出または報告を行わなければならない。

未承認で、かつ審査手順に入っていない原薬に変更が発生する場合、原薬登録者は薬審センターのオンライン登録プラットフォームを通じて、随時に関連資料を更新することができる。

第三章 変更管理パターンの確認及び調整

第二十条 変更状況が法律、法規または技術ガイドラインで規定された管理パターンに当てはまる場合、通常、保有者は関連規定に基づいて変更管理パターンを確定しなければならない。

変更状況が法律、法規または技術ガイドラインで規定された管理パターンに当てはまらない場合、保有者は自身の変更分類原則、作業手順とリスク管理基準に基づき、製品の特徴に合わせて関連技術ガイドラインを参考とし、十分な研究、評価と必要な検証を行った上で変更管理パターンを確定しなければならない。

第二十一条 国内保有者が十分な研究、評価と必要な検証を行った上でも、変更管理パターンを確定できない場合は、省級医薬品監督管理機関と交流相談を行うことができる。省級医薬品監督管理機関は 20 日以内に書面で回答する。意見が一致した場合には、規定に基づいて実施

する。審査承認類変更に関するかどうかについて意見が一致しない場合には、保有者は審査承認類変更として、薬審センターに補充申請を行わなければならない。届出変更と報告変更に関するかどうかについて意見が一致しない場合には、保有者は届出変更として、省級医薬品監督管理機関に届け出なければならない。交流相談の具体的な手順は各省級医薬品監督管理機関が自ら定める。

海外保有者が十分な研究、評価と必要な検証を行った上でも、変更管理パターンを確定できない場合、薬審センターと交流相談を行うことができる。相談の具体的な手順は医薬品登録交流相談関連手順に準ずる。

第二十二條 保有者は、管理と生産技術の変化に基づいて変更管理パターンを調整し、調整後の変更管理パターンに基づいて承認取得、届出または報告の形で実行する。

そのうち、技術ガイドラインで明確に規定された変更管理パターンよりランクダウンし、もしくは保有者変更リストにおける変更管理パターンよりランクダウンする場合、国内保有者は十分な研究、評価と必要な検証を行った上で、省級医薬品監督管理機関と交流相談を行わなければならない。省級医薬品監督管理機関は20日以内に書面で回答する。意見が一致した場合には、規定に基づいて実行する。意見が一致しない場合には、変更管理パターンのランクダウンを行ってはならない。交流相談の具体的な手順は各省級医薬品監督管理機関が自ら制定する。

海外生産医薬品の変更管理パターンのランクダウンを行う場合、保有者は十分な研究、評価と必要な検証を行った上で、薬審センターと交流相談し、合意した後に実行しなければならない。合意に達しなかった場合、変更管理パターンのランクダウンを行ってはならない。交流相談の具体的な手順は医薬品登録意思疎通関連手順に準ずる。

第二十三條 新版「医薬品管理法」と「医薬品登録管理規則」が実施される前に、保有者または生産企業が元の生産プロセス変更管理に関する規定と技術要求事項に基づき、研究と検証をへて、医薬品の品質に影響を与えないと証明した実施済み変更、または承認、再登録の途中で確認された生産プロセスに関しては、新しい変更管理規定と技術要求事項に基づいて再申請する必要はない。再度変更が発生した場合には、現行の変更管理規定と技術要求事項に基づいて実行し、医薬品目ファイルに記入しなければならない。

第四章 変更手順、要件と監督管理

第二十四條 審査承認類変更は、保有者が薬審センターに補充申請を行い、関連規定と変更技術ガイドラインに基づいて研究資料を提出し、承認された上で実行しなければならない。具体的な変更業務実施期限は「医薬品登録管理規則」の関連規定に準ずる。

第二十五條 保有者は変更関連補充申請を行う際に、申請承認後に変更を実行する時間を約束しなければならない。実行時間は原則として申請承認日から6か月までとされる。医薬品の安全性にかかわる変更事項は除外されるが、具体的に医薬品補充申請通知書に明記されている実行期日に準ずる。

第二十六条 届出類変更は、保有者が薬審センター或いは省級医薬品監督管理機関に届け出なければならない。届出機関は届出完了日から5日以内に関連情報を公開しなければならない。

省級医薬品監督管理機関は監督管理を強化し、届出の形で行われる変更事項のリスクの特徴と安全信用状況に基づき、届出完了日から30日以内に届出資料の審査を完了し、必要に応じて検査と査察を実施することができる。

省級医薬品監督管理機関は本規則とその他の関連規定に基づいて届出審査の要件を細分化し、本省の登録事項変更に関する届出の具体的な手順と要件を定めることができる。

第二十七条 報告類変更は、保有者が変更管理関連要求事項に従って管理を行い、年次報告書に明記しなければならない。

第二十八条 薬審センターと省級医薬品監督管理機関が変更関連補充申請と届出を受理した際に、当該変更への対処が自身の職責ではないと判断した場合、公印を押した文書で理由を説明し、申請者に関係機関に再申請するよう告知する。

第二十九条 国家薬品监督管理局は変更申請システムを構築し、届出類変更、年間報告類変更の全過程がオンラインで行われるよう保障する。

医薬品監督管理機関は医薬品上市後変更の承認と届出状況を速やかに医薬品品目ファイルに記入しなければならない。保有者は年次報告書で今年度における医薬品変更状況をすべてまとめて分析しなければならない。

第三十条 保有者と受託生産企業所在地における省級医薬品監督管理機関は医薬品生産監督管理の関連規定に基づき、医薬品上市後変更に対する監督管理を強化し、保有者の変更コントロール体制に対する監督と検査を行い、保有者による変更管理責任遂行を督促しなければならない。

法律、法規、ガイドラインで明確に規定された重大変更または保有者が確定した重大変更の場合、関連規定に従って承認された後に実行しなければならない。医薬品監督管理機関と交流相談し、合意に達した後、変更管理パターンのランクダウンが行われた場合、合意された変更管理パターンで届出または報告をしなければならない。法律、法規、技術ガイドラインで届出、報告の形で行われると明確に規定された変更の場合、または保有者が届出、報告で行われる変更と確定した場合、関連規定に従って届出または報告を行わなければならない。

第三十一条 保有者が届出または報告で実行した変更について研究と検証を行った結果、当該変更が科学的、合理的、リスク制御可能であることを十分に証明できない場合、または変更管理パターンの分類が適切ではないと発覚した場合、医薬品監督管理機関は保有者に改正を求め、改正後の管理パターンに基づいて再申請を行うと同時に、上市した医薬品に対してリスク評価を行い、関連リスク制御措置をとる。

承認されずに、医薬品生産過程で重大変更を行い、規定に基づいて医薬品生産過程における変更について届出または報告を行わなかった場合、「薬品管理法」の関連規定に基づいて対処する。

第五章 付則

第三十二条 医療用毒性医薬品、麻酔薬、向精神薬、放射性医薬品、生物製品などの変更管理は、専門的な規定があり、その規定に従うものとする。

第三十三条 本規則で規定された1日は営業日で計算する。

第三十四条 いくつかの補充申請が合併で行われる場合の関連要求事項は「医薬品登録管理規則」の関連規定に準ずる。

第三十五条 本規則は発布日から施行する。