附件1

药品上市许可持有人制度试点方案

（征求意见稿）

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），鼓励新药创制，促进产业升级，优化资源配置，落实主体责任，根据全国人大常务委员会《关于授权国务院在部分地方开展药品上市许可持有人制度试点和有关问题的决定》，特制定本方案。

一、工作原则

试点工作按照权责明晰、风险可控、程序优化、监管科学、有序开展、逐步完善的原则开展。

二、持有人条件要求及申报资料要求

（一）持有人条件要求

药品上市许可持有人（简称持有人）是指拥有药品技术，提出药品上市许可申请并获得药品上市许可批件，承担药品法律责任的单一主体，可以是药品研发机构、科研人员或者药品生产企业。持有人应当符合下列要求：

1.在中国境内依法设立，且能够独立承担责任的药品生产企业、药品研发机构或者具有完全民事行为能力的、具有中国国籍的科研人员。

2.设立药品质量管理专门机构及专职人员，制定质量管理规章制度，具备完善的药品质量保证体系，具备产品放行、召回、风险管控、应急处置等质量管理能力。

3.设立药品监测与评价专门机构及专职人员，建立药品监测与评价体系，具备对药品全生命周期实施风险管理的能力，依法承担药品不良反应监测、上市后研究、风险获益评估、风险控制义务；配备药品安全授权人，维护药品不良反应监测系统，对药品监测与评价进行管理。

4.具备药品质量安全责任承担能力，提供担保或者购买保险。

（二）持有人申报资料要求

1.持有人资质或身份证明性文件

（1）持有人为药品生产企业、药品研发机构的，应当提交合法登记证明文件（营业执照等）复印件。

（2）持有人为科研人员的，应当提交居民身份证复印件、《个人信用报告》、工作简历（应当包含教育背景、药品研发工作经历等信息）以及《诚信承诺书》。

2.药品质量保证体系相关文件

（1）持有人为药品生产企业的，应当提交有效的《药品生产许可证》（可不含所申请品种范围）和《药品生产质量管理规范》（简称药品GMP）认证证书（简称药品GMP证书）的复印件。

（2）持有人为药品研发机构或者科研人员的，应当提交其药品质量管理专门机构的机构名称、工作职责、人员组成及职责分工等相关材料，以及专职人员情况。（对于质量安全负责人及上市放行负责人，应当提交其居民身份证复印件、工作简历及履行职责能力的证明，如中级以上相关专业的技术职称或者相关就职单位对其从事药品生产质量管理工作5年以上的相关证明材料。）

3.药品监测与评价工作文件

（1）提交药品不良反应监测系统组织机构描述文件，包括组织机构图、部门名称、工作职责、人员组成及职责分工等相关文件。提交药品安全授权人居民身份证复印件、联系方式、工作简历及履行职责能力的证明，如相关学历证明或者技术职称及有关就职单位对其近年从事此类工作的证明材料。

（2）提交上市后不良反应监测和风险管理工作方案、上市后产品的后续研究计划及实施方案。

4.药品质量安全责任承担能力相关文件

提供承诺书，承诺产品上市销售前，向药品监督管理部门提交与担保人签订的担保协议复印件（担保额度与产品预期销售金额相对应，具体细则由所在地省级药品监督管理部门另行制定），或者与保险机构签订的保险合同复印件（保险金额与产品预期销售金额相适应，具体细则由所在地省级药品监督管理部门另行制定）。

5.实际生产企业证明性文件

持有人委托其他药品生产企业生产药品的，应当提交实际生产企业（简称生产企业）具有相应生产范围的《药品生产许可证》和药品GMP证书复印件。

三、试点范围

同时符合下列区域及品种范围的，可以参加试点工作：

（一）区域：药品研发机构、药品生产企业注册地址或者科研人员工作地址位于北京市、天津市、河北省、上海市、江苏省、浙江省、福建省、山东省、广东省、四川省行政区域内。

（二）品种：批准上市的新药、按新标准批准的仿制药、通过质量和疗效一致性评价的药品。麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、预防用生物制品、血液制品除外。

四、持有人的权利、义务与责任

（一）权利

1.拥有获得上市许可药品的财产权。

2.拥有上市许可药品生产（可自行生产，也可委托中国境内的其他药品生产企业生产）、放行、销售的权利。

3.对药品缺陷造成他人的损害，履行赔偿责任后，拥有向相应主体追偿的权利。

（二）义务

1.研发申报

应当按照《药品注册管理办法》等相关制度与相关技术指导原则的要求，开展药物研发申报工作，并且对申报资料的真实性、准确性和完整性负责。

（1）药物临床前研究应当执行有关管理规定，其中安全性评价研究必须执行《药物非临床研究质量管理规范》（简称GLP）；药物的临床试验（包括生物等效性试验），必须执行《药物临床试验质量管理规范》（简称GCP）。

（2）应当对临床试验阶段的药品不良反应事件负责。

（3）委托生产企业生产临床试验用药物/拟上市药品的，应当与其签订书面合同,内容应当包括质量协议，明确双方的权利与义务，并具体规定双方在药品委托生产管理、质量控制等方面的质量责任及相关的技术事项。

（4）经批准的药品上市许可信息发生变更时，及时向药品监管管理部门申报。

2.生产

（1）应当对生产企业的生产条件、技术水平和质量管理情况进行详细考查，确认生产企业具有受托生产的条件和能力。

（2）应当向生产企业提供委托生产药物/药品的生产与质量控制全部所需文件，对药品生产的全过程进行指导；检查并督促生产企业，开展有效的生产控制和质量控制（如定期验证等），确保有关药品委托生产的所有活动符合药品GMP要求。

（3）应当负责生产药品的上市放行。

（4）应当向生产企业反馈药品上市后质量信息，并在相关注册信息发生变更时，及时告知生产企业。

（5）应当按照《药品召回管理办法》负责药品召回工作。

（6）应当负责向食品药品监管总局及所在地省级药品监督管理部门提交产品年度质量回顾报告。

3.流通

（1）应当按照国家有关药品流通法律法规等要求销售药品；或者选定符合资质要求的药品经营企业代为销售，约定销售相关要求，督促其遵守国家有关法律法规，并落实产品溯源管理责任。

（2）应当负责药品流通环节的质量保证、执行药品电子监管码核注核销等工作。

（3）应当及时掌握销售情况，建立客户服务体系，为产品药学服务提供技术支撑。

（4）应当向药品监督管理部门报告市场异常情况、假冒产品信息等相关情况。

4.监测与评价

（1）设立网站公开办公地址和联系方式，向公众提供药品说明书、上市许可信息、药品安全性信息、合理用药信息等。

（2）参照《药品不良反应报告和监测管理办法》《全国疑似预防接种反应监测方案》相关要求，开展不良反应监测工作。

（3）对药品全生命周期实施风险管理，持续考察药品上市后的安全性和有效性，履行不良反应监测、上市后研究、风险获益评估责任。

（4）对已识别风险的药品，依据严重程度可采取沟通风险信息、修改说明书、限制使用、暂停生产销售使用、召回产品等控制措施；对于疗效不确切或者风险大于获益的，申请注销药品上市许可。

5.其他

（1）应当配合药品监督管理部门监管工作，对药品监督管理部门组织实施的检查、核查等予以配合，不得拒绝、逃避或者阻碍。

（2）应当履行因上市药品缺陷对消费者造成损害的侵权赔偿义务。

（3）与药品质量安全等相关的其他义务。

（三）法律责任

持有人承担国家法律法规关于药品研发申报、生产、流通、使用等规定的相应法律责任。

1.药品研发及申报过程中，报送虚假药品注册申报资料和样品的，按照《中华人民共和国药品管理法》（以下简称《药品管理法》第八十二条的规定，承担相应法律责任。

2.已上市药品为假药、劣药的，分别按照《药品管理法》第七十三条、七十四条、七十五条的规定，承担相应法律责任。

3.经批准的药品上市许可信息发生变更，未得到药品监督管理部门申报的，按照《药品管理法》第七十三条的规定，承担相应法律责任。

4.改变影响药品质量的工艺，未得到药品监督管理部门审核批准的，按照《药品管理法》第七十三条的规定，承担相应法律责任。

5.未履行药品流通环节质量保证、执行药品电子监管要求、销售信息反馈、掌握销售流向情况、建立客户服务体系、为药学服务提供技术支撑等义务的，按照《药品管理法》第七十八条、《药品流通监督管理办法》第三十条至第四十三条等的规定，承担相应法律责任。

6.发现生产、销售的药品存在安全风险，未履行召回义务的，依照《国务院关于食品等产品安全监督管理的特别规定》第九条和《药品召回管理办法》的规定，承担相应法律责任。

7.未履行上市后药品不良反应监测和评价义务，按照《药品不良反应报告和监测管理办法》第五十八条、五十九条等规定，承担相应法律责任。

8.发现生产、销售的药品存在安全风险，未履行召回义务的，依照《国务院关于食品等产品安全监督管理的特别规定》第九条的规定，承担法律责任。

9.未履行法律法规规定的其他义务的，依照《药品管理法》及其实施条例等法律法规的规定，承担相应法律责任。

10.与生产企业、经营企业签订协议约定的其他责任。

（四）与生产、经营企业的责任分担

持有人委托其他药品生产企业生产或销售许可上市药品的，持有人与生产或经营企业的责任分担原则如下：

1.持有人与生产或经营企业签订的书面合同，应约定双方的权利、义务与责任，尤其是药品质量赔偿责任的划分与承担。

2.对于因上市药品缺陷对消费者造成的损害，消费者可以选择要求持有人或者生产企业赔偿；持有人履行赔偿责任后，对于因生产企业的原因导致的药品质量缺陷造成的损害，可以向生产企业追偿。

3.对于因流通环节违规影响药品质量对消费者造成的损害，消费者可以选择要求持有人或者经营企业赔偿；持有人履行赔偿责任后，对于因流通环节导致的药品质量问题造成的损害，可以向经营企业追偿。

五、生产企业的权利、义务与责任

持有人委托生产企业生产药品的，接受委托的生产企业的权利、义务与法律责任如下：

（一）权利

1.拥有对持有人提供的产品技术资料进行审核验证的权利。

2.拥有要求持有人提供产品的上市许可批准证明文件的权利。

3.拥有与持有人签订书面合同的权利,合同内容应当包括质量协议，明确双方的权利与义务，并具体规定双方在药品委托生产管理、质量控制等方面的质量责任及相关的技术事项。

（二）义务

1.应当持有《药品生产许可证》，具备相应生产范围，并符合药品GMP要求。

2.应当严格执行质量协议，有效控制生产过程，确保委托生产药品及其生产符合注册和药品GMP的要求。委托生产药品的质量标准应当执行国家药品标准，其药品名称、剂型、规格、处方、生产工艺、原料药来源、直接接触药品的包装材料和容器、包装规格、标签、说明书、批准文号等应当与委托方持有的药品批准证明文件的内容相同。

3.配合药品监督管理部门的监管工作，对药品监督管理部门组织实施的检查、核查等应当予以配合，不得拒绝、逃避或者阻碍。

4.对生产环节产生的药品缺陷对他人造成的损害，应履行侵权损害赔偿义务。

（三）法律责任

1.未取得《药品生产许可证》生产药品的，按照《药品管理法》第七十二条，承担相应法律责任。

2.生产过程不符合药品GMP要求的，按照《药品管理法》第七十八条，承担相应法律责任。

3.法律法规规定的其他药品生产环节相关责任。

4.与持有人签订协议约定的其他责任。

（四）与持有人的责任分担

1.生产企业与持有人签订的书面合同，应当约定双方的权利、义务与责任，尤其是药品质量赔偿责任的划分与承担。

2.对于因上市药品缺陷对消费者造成的损害，消费者可以选择要求持有人或者生产企业赔偿责任；生产企业履行赔偿责任后，对于非因生产环节导致的药品质量缺陷造成的损害，可以向持有人追偿。

六、申报与审批

（一）申报与审批

1.在中国境内依法设立，且能够独立承担责任的药品生产企业、药品研发机构或者具有完全民事行为能力的、具有中国国籍的科研人员可以按照现行《药品注册管理办法》的程序申报药物临床试验或者药品上市申请；

2.提交药品上市申请时，应当填报药品生产企业信息（仅可填报一家），按照《药品注册管理办法》的程序申报药品上市，并同时提交《药品上市责任承诺书》，承诺承担药品全生命周期安全性和有效性保证义务。

3.经审评，符合规定的，食品药品监管总局药品审评中心通知申请人申请生产现场检查，并告知食品药品监管总局审核查验中心；申请人应当自收到生产现场通知之日起6个月内向食品药品监管总局审核查验中心提出生产现场检查申请。

生产现场检查除执行法律法规规定的内容和要求外，应当检查申请人及生产企业的药品质量安全保证体系，对体系是否健全、配合运行是否顺畅等予以重点检查。

4.经审批，符合规定的，发给《药品上市许可批件》，载明持有人、生产企业、药品批准文号等相关信息，并在药品说明书、包装标签中标识药品的持有人信息、生产企业信息等；《药品上市许可批件》注明，持有人按照相关要求向所在地省级药品监督管理部门提交与担保人签订的担保协议复印件或者与保险机构签订的保险合同复印件后，经相关部门审核确认并报食品药品监管总局备案后，方可上市销售药品。

（二）上市后变更申报与审批

1.已上市药品变更（仅能申请替换）生产企业（包括生产地址）的，申请人应当按照变更场地的相关技术要求参照现行《药品注册管理办法》附件4国家局审批的补充申请事项提出补充申请；经审批，符合规定的，药品监督管理部门批准其相应变更。

2.已上市药品变更持有人名称（主体不变）、联系方式（仅限于申请人联系电话、传真、电子邮箱地址等联系信息的变更）、注册地址（不涉及生产地址）的，向持有人所在地省级药品监督管理部门提出备案申请；变更其他已批准信息的，参照现行《药品注册管理办法》相应事项提出补充申请。

（三）试点工作开展前已受理品种的补充申报与审批

试点方案实施前已受理临床试验申请、尚未批准上市的符合试点范围的药品注册申请，其申请人可按照本方案要求向原受理部门补充提交相关资料，申请参与试点工作；经原受理部门形式审查符合要求的，药品监督管理部门按试点工作程序和要求开展相应的审评审批工作。

（四）试点工作开展前已批准上市品种的补充申报与审批

试点工作期间，符合试点范围的已批准上市品种可参照现行《药品注册管理办法》附件4国家局审批的补充申请事项向提出补充申请，增加持有人信息和（或）改变生产企业信息；经审批，符合规定的，药品监督管理部门批准其相应申请。

（五）试点工作期间药品批准文号的格式、效力及转让

1.试点工作期间核发的药品批准文号的格式为：

国药准字X＋H（Z、S）＋4位年号＋4位顺序号，其中X代表相关品种为上市许可持有人制度试点品种，H代表化学药品，Z代表中药，S代表生物制品。

2.试点工作期间核发的药品批准文号有效期至试点工作期限届满之日；试点工作期限届满，需要继续生产的，申请人应当在期限届满前3个月申请药品批准文号转换，转换的具体程序要求等由食品药品监管总局另行制定；试点工作期间核发的药品批准文号效力与普通注册申请（非试点品种）核发的文号效力等同。

七、监督管理

（一）审评审批

食品药品监管总局应当严格按照本方案规定的工作程序及相关技术要求开展审评审批。

（二）上市后监管

1.持有人所在地省级药品监督管理部门应当结合本省实际情况，制定持有人药品质量安全责任承担能力相关文件细化要求，并及时公布实施。

2.持有人所在地省级药品监督管理部门应当加强对持有人保证产品质量、上市销售与服务、药品监测与评价、产品召回等义务履行情况的监督管理，发现持有人履责不到位的，公开通报相关问题，并监督其履责到位。

3.生产企业所在地省级药品监督管理部门应加强对药品生产者在药品GMP条件下实施生产的监督检查，发现生产、经营环节风险的，及时公开和通报。

4.在产品全生命周期内，药品监督管理部门通过检查、检验、监测等手段发现产品存在质量风险的，或者上市许可持有人未履行药品监测与评价责任的，可以采取限期整改、发告诫信、约谈、监督召回产品、收回或者撤销相关临床试验批件或上市许可批件，以及暂停研制、生产、销售、使用等风险控制措施。

（三）违法行为查处

1.对于违反《药品管理法》等法律法规以及本方案有关规定的，各级药品监督管理部门依法严格查处。

2.对于药品质量安全违法违规行为，追究持有人以及相关责任人的责任。

3.对于药品生产、经营、使用等环节的违法违规行为，可分别追究生产企业、经营企业、使用单位等相关主体责任。

（四）信息公开

1.食品药品监管总局应当主动公开试点品种的受理、审评、审批、上市后变更等药品上市许可相关信息。

2.省级药品监管管理部门应当主动公开持有人履责情况、生产经营环节风险及整改情况等监督管理相关信息。

八、实施

（一）试点工作起止时间

试点工作自2015年12月1日开始，至2018年12月1日结束。

（二）试点工作完成后的工作措施

试点工作完成后，食品药品监管总局及时总结试点经验，逐步修改完善《药品管理法》《药品管理法实施条例》等法律法规及部门规章。