北京市药品上市许可持有人

委托生产药品生产质量管理规范

符合性检查要点（试行）

（征求意见稿）

一、目的

为规范药品上市许可持有人（以下简称持有人）委托生产药品的质量管理，督促其履行药品全生命周期的质量安全责任，依据《药品管理法》《疫苗管理法》，以及《药品生产监督管理办法》、《药品生产质量管理规范》及附录，按照国家药品监督管理局发布的《药品委托生产质量协议指南（2020年版）》，制定北京市药品上市许可持有人委托生产药品生产质量管理规范（简称药品GMP）符合性检查要点（试行）。

本检查要点如有与国家药品监督管理局颁布的相关文件规定不一致的，以国家药品监督管理局规定为准。

二、适用范围

本要点适用于北京市行政区域委托生产药品的持有人，按照法律法规的规定申请《药品生产许可证》和增加生产范围、或变更有条件核发《药品生产许可证》的生产车间和生产线状态、申请药品生产上市药品GMP符合性检查、以及药品监督管理部门主动发起的药品GMP符合性检查。

三、要点内容

（一）总则

1. 持有人应严格落实药品质量安全的主体责任，遵守国家相关法律法规、药品GMP及其他技术规范，对药品研制、生产、销售、使用全过程的安全性、有效性、质量可控性负责。

2. 持有人委托生产药品，应经药品监督管理部门批准后实施。持有人不得违法违规进行药品委托生产，受托方不得将接受委托生产的药品再次委托生产。

3. 持有人与受托方签订委托合同（协议）和质量协议，落实《药品管理法》规定的法律义务和药品GMP规定的各项质量管理要求。不得通过质量协议转移由持有人履行的法定义务和责任。

质量协议应在双方合作研究、技术转移或生产场地变更进行质量控制的方法学转移或确认基础上，按照国家药监局发布的《药品委托生产质量协议指南（2020年版）》的要求，由双方的法定代表人或者企业负责人（企业负责人可以委托质量负责人）签署后生效。

4. 持有人和受托方关于委托生产药品的生产和质量管理活动均应包含药品GMP的所有要素，并符合药品GMP要求。

5. 持有人应建立药品质量保证体系，具备相应的质量保证能力，定期对受托方的质量管理情况进行审核，监督其生产条件、技术水平和质量管理能力持续符合药品GMP及委托生产药品的质量要求。

持有人应至少每年对受托方进行一次现场审核，对疫苗、无菌药品等高风险品种的受托方应至少每半年进行一次现场审核。持有人应充分结合委托生产药品的工艺特点和质量属性，在审核评估受托方生产和质量管理能力的基础上，制定委托生产品种的上市放行规程，建立持续保障药品质量安全的文件体系。

6. 持有人应建立药品追溯体系和药物警戒制度，确保对药品质量投诉、药品不良反应信息进行收集监测、评估分级，并按规定要求进行报告、处理。

7. 持有人和受托方应建立有效的沟通机制，确定直接联系人和沟通渠道、方式，及时就质量协议执行过程中遇到的问题进行沟通。鼓励企业使用现代化信息手段进行记录，沟通记录应留档保存、可追溯。

（二）机构和人员

8. 持有人应设立职责清晰的管理部门，配备足够数量和适当资质的人员，确保与药品质量管理相适应；应有组织机构图，设立的管理部门应明确药品生产、质量、销售、储运、追溯、召回、上市后研究、药物警戒等岗位职责，并符合药品GMP的相关要求。

9. 持有人的法定代表人、企业负责人应对委托生产药品的生产活动全面负责，按照《药品生产监督管理办法》第二十八条规定履行职责。

10. 持有人的企业负责人、质量管理负责人、质量受权人、生产管理负责人应为全职人员，资质条件和职责应符合药品GMP要求，且职责之间不存在矛盾。

11. 组织机构中的部门和人员应明确并理解自己的职责，熟悉与其职责相关的要求，并接受必要的培训，包括上岗前培训和继续培训。法律法规规定的职责不得有遗漏，并确保职责有效落实。

（三）生产管理

12. 持有人应确认受托方的厂房设施和设备等生产条件和能力满足经药品监督管理部门核准的生产工艺和质量标准的要求。

13. 委托生产药品生产所在的车间和生产线存在多品种共线生产的，持有人应在受托方清洁验证的基础上，充分评估共线生产品种对委托生产品种的质量影响。若受托方增加共线生产品种的，持有人应重新进行风险评估。

14. 持有人应在注册批准的生产工艺的基础上，对委托生产药品进行持续工艺确认，确保药品的生产工艺和质量处于受控状态，可采用趋势分析等统计学方法对委托生产药品的工艺和质量进行监控，以及时发现趋势渐进性变化，并采取相应措施。

15. 持有人与受托方应建立委托生产药品相关的质量文件。持有人应重点确认受托方关于委托生产药品的生产工艺规程、产品的关键质量属性和关键工艺控制参数、中间产品和成品质量控制标准等质量文件，确保符合要求。

16. 持有人应与受托方明确委托生产药品的产品批号、生产日期、有效期的编制及管理规则，持有人应确认受托方的相关管理程序。

17. 持有人应审核受托方关于委托生产药品的返工、重新加工和回收的管理程序。受托方在实际操作时应提前告知持有人并取得书面批准后方可进行生产操作，相关活动应如实详细记录，并将其作为批记录的一部分。

18. 持有人应对受托生产的全过程进行指导和监督，可视情况或按协议约定派专人驻厂，确保受托方能够按照注册工艺持续稳定地生产出符合注册标准的产品。

（四）物料管理

19. 持有人应制定物料供应商管理制度，对所有生产用物料的供应商进行选择、审核和管理，建立合格供应商档案，将合格供应商目录提供给受托方，经受托方审核合格后，纳入受托方合格供应商目录中。

持有人应定期对所有供应商进行质量审核，对主要物料供应商进行现场审计。

20. 持有人应与受托方根据国家药品监督管理部门注册核准的物料质量标准，明确委托生产药品相关物料采购、验收、取样、留样、检验和放行的责任方。任何一方在物料的检验和放行完成后，均应将受控的检验报告书和物料审核放行单原件或复印件（扫描件）交给对方，并在质量协议中明确另一方再检验的情形。

21. 持有人应规定委托生产药品涉及的印字包材、说明书的印刷、验收、使用和处理流程。若由受托方进行印字包材、说明书采购或自行打印的，持有人应确认受托方建立的相关操作规程，定期审核受托方对文件规定要求的执行情况，确保印字包材、说明书的来源、印刷、使用准确无误，正规合法。

22. 持有人应当确认仓储管理符合要求，标签信息准确无误，采取的防止混淆、差错、污染和交叉污染的措施安全有效。

23. 持有人应对委托生产药品使用剩余的物料严格管理。对生产剩余、过期或准备废弃的原辅料、包装材料以及印字包材、说明书，持有人应书面审核批准后，受托方方可进行处理，并将处理记录的原件或复印件（扫描件）交持有人留存。

24. 持有人应与受托方规定物料运输及储存的责任方和职责，确保储运过程中物料的质量可控。

（五）质量控制和质量保证

25. 持有人自行检验的，应具备与检验原辅料、包装材料、中间产品、成品相适应且符合药品GMP要求的质量控制实验室和检验人员。

持有人委托受托方检验的，应在质量协议中予以明确，并纳入到生产质量管理体系中。持有人应确认受托方相关的检验管理、操作规程，审核检验报告书和检验记录。成品必须由受托方按照注册批准的方法进行全项检验。

受托方委托第三方进行个别项目检验的，持有人应进行审核批准。第三方应能接受药品监督管理部门的延伸检查。

26. 原辅料、包装材料和中间产品的检验需要进行检验方法学的转移或确认的，持有人应审核确认相应的方案和报告。

27. 持有人和受托双方应明确委托生产药品相关留样和持续稳定性考察的内容和责任。持有人委托受托方开展的，应审核确认稳定性考察方案和报告。委托双方任何一方所进行的稳定性考察数据和评价结果均应及时告知对方，评价应该包括与历史批次（包括注册申报批次、其他受托方生产的批次等）的数据对比和分析，以便及时发现稳定性不良趋势。

28. 持有人应建立委托生产药品的上市放行管理规程，审核受托方制定的出厂放行规程，明确上市放行标准。对受托方出厂放行的产品，持有人审核相应的批生产记录、批包装记录、检验记录和偏差处理等相关记录，符合标准的，经质量受权人批准后予以上市放行。持有人的上市放行职责不得委托给受托方。

29. 持有人应建立变更、偏差管理制度，全面评估变更与偏差的影响，实行分类分级管理。

持有人应评估确定委托生产药品相关变更的风险程度。涉及供应商、关键设施设备、工艺参数或生产工艺发生变更的，持有人应按照上市后药品变更指导原则，联合受托方开展相关研究，并根据变更的类别，按照审批、备案和报告的要求进行管理。

持有人应对委托生产药品的生产、检验过程中出现的重大偏差进行评估、调查处理，并审核受托方采取的措施，最终批准重大偏差的关闭；中等偏差由持有人审核受托方的处置措施进行确认，存有异议的，应与受托方沟通，形成一致意见后进行关闭；微小偏差可以由受托方进行处理、关闭。

30. 持有人应每年进行自检，评估对委托生产药品质量保证措施的有效性，提出必要的纠正和预防措施。自检应有计划、完整的记录和评价报告。评价报告中应有结论和提出纠正和预防措施的建议，并由质量负责人和企业负责人确认。

31. 持有人应按要求开展产品质量回顾分析和年度报告，数据应全面、真实，分析应科学、客观。年度报告应按规定进行上报。

32. 持有人应建立保证药品质量的文件管理体系，制定文件的起草、修订、审核、批准、替换或撤销、复制、保管、销毁操作规程和记录，确保文件的有效性及可追溯，并定期审核。

持有人应确保委托生产药品的所有质量文件和记录真实、可靠、可追溯，包括纸质记录、电子数据等。若使用电子数据记录的，持有人与受托方应制定电子数据处理系统的管理和操作规程，明确电子文档的保存方式、采集职责、操作权限和异常情况处理办法。

(六)追溯和销售管理

33. 持有人应建立药品追溯体系，落实药品追溯制度，按照规定向药品追溯协同服务平台提供追溯信息；在销售药品时，向下游企业或者医疗机构提供相关追溯信息。

34. 持有人自行销售药品的，应符合《药品管理法》第五十二条规定的条件。持有人委托销售的，应对受托方的资质、储存、运输、管理等药品经营质量管理规范符合性进行评估，签订委托合同和质量管理协议，对委托销售企业受托销售药品的管理纳入质量保证体系。

35. 持有人应对销售配送过程进行指导和监督，确保销售的药品符合要求。持有人可利用信息化手段，确保有冷链要求的药品储运符合相关规定。

36. 持有人应制定药品召回管理程序。需要进行药品召回时，持有人负责召回工作，受托方进行相应的配合。

（七）药物警戒管理

37. 持有人应建立药物警戒体系，落实药物警戒制度，按照国家药物警戒的相关管理要求开展相关工作。持有人对药品质量投诉、不良反应等信息进行监测、报告和处理，并履行相关职责。持有人应明确受托生产方和（或）受托销售方主动做好相关配合工作。

38.持有人委托第三方机构开展药物警戒相关活动的，由法定代表人或其授权的药物警戒负责人签订委托协议。

委托协议中应当涵盖委托开展药物警戒工作事项的全部责任分工，包含但不限于以下内容：委托开展药物警戒的范围、义务和责任、各环节分工、委托事项，设备和数据管理，变更控制，质量控制和监督考核，争议的解决，有效期和终止条款，保密条款和违约责任等。

持有人应当确保委托的药物警戒活动符合法定要求，受托方应接受药品监管部门的延伸检查。

39. 持有人应指定质量管理负责人和药物警戒负责人作为紧急联络人，两者互相兼任的，持有人应指定另一名关键人员作为紧急联络人的备份人员。

（八）药品上市后研究

40. 持有人应制定药品上市后风险管理计划，开展药品安全性和有效性研究，并根据有关数据及时备案或者提出修订说明书的补充申请，不断更新完善说明书和标签。

41. 对于附条件批准的药品，持有人应采取相应措施，并在规定期限内按照要求完成相关研究、补充申请、备案或者报告等工作。

42. 持有人应建立已上市药品变更研究管理体系，明确药品再注册的工作程序，并按照规定执行。

（九）其他

43. 对列入国家短缺药品清单的品种，持有人应建立短缺药品停产报告制度，并按规定报告。

44. 持有人的赔偿能力可以通过购买承担药品侵权责任的商业保险体现，也可以通过签订承担药品侵权责任的商业担保体现。