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）的起草说明

一、起草目的

2016年5月，国务院办公厅印发了《药品上市许可持有人制度试点方案》，正式启动药品上市许可持有人制度。2019年12月1日实施新修订《药品管理法》，专章对药品上市许可持有人（以下简称持有人）进行了阐释规定，确立了法律地位。2020年7月1日，国家市场监督管理总局颁布实施新修订的《药品生产监督管理办法》，明确要求委托他人生产制剂的药品上市许可持有人，应按照规定申请办理药品生产许可证。

为认真贯彻落实新修订的《药品管理法》及《药品生产监督管理办法》关于持有人委托生产药品的要求，进一步做好持有人制度试点期间获得持有人资格及今后研产分离企业或研发机构作为持有人申请《药品生产许可证》的发证工作，规范持有人委托生产药品的质量管理，北京市药品监督管理局（以下简称市药监局）面向有关持有人进行座谈和现场调研，结合药品生产监管工作实际，认真研究，制定了《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）》（以下简称《要点》）。

《要点》针对持有人和受托方在委托生产药品的整个过程中必须符合药品GMP的要求，双方在合作研究、建立对委托药品生产和质量控制的科学基础上，就合作活动中的关键环节和影响药品质量的关键因素进行标准项目的设计，以监督持有人将药品质量管理责任落到实处，切实履行法律义务和药品质量保证责任，同时也为药品检查人员开展有效监督检查把握方向，更好地科学客观、重点突出的进行现场检查。

二、起草依据

《中华人民共和国药品管理法》（中华人民共和国主席令第31号），《药品生产监督管理办法》（国家市场监督管理总局令2020年第28号），国家药监局发布关于实施新修订《药品生产监督管理办法》有关事项的公告（2020年第47号），《药品生产质量管理规范》（2010年修订）及附录，北京市药品监督管理局关于贯彻执行新修订《药品生产监督管理办法》有关事项的公告（公告﹝2020﹞20号），国家药监局发布的《药品委托生产质量协议指南（2020年版）》。

三、起草过程

在《药品生产监督管理办法》和国家药监局发布关于实施新修订《药品生产监督管理办法》有关事项的公告（2020年第47号）发布后，市药监局药品生产处组织学习讨论、研究持有人委托生产药品现场检查标准，结合我市开展持有人制度试点以来的工作经验，着手准备制订《要点》初稿。起草过程中主要做了以下几方面工作：

一是梳理分析国家法律法规、政策文件中关于持有人在药品委托生产、销售活动中的法定义务和责任，为《要点》的制订确立靶标。7月15日，生产处召开处务会，学习讨论国家药监局《药品委托生产质量协议指南（试行）》征求意见稿，参照兄弟省局出台的相关标准或细则，研究《要点》制订的框架和内容，并于7月18日形成初稿。

二是就《要点》初稿广泛开展调研、实践检验和讨论修改。7月21日，药品生产处组织北京凯因格领生物技术有限公司、北京爱力佳医药科技有限公司、北京华亘安邦科技有限公司等持有人代表就新修订《药品生产监督管理办法》实施后持有人的主体责任如何落实、现场检查和结果的评判标准如何把握进行座谈交流，广泛听取代表们的建议和意见。7月23日至25日，药品生产处会同药品认证管理中心对北京凯因格领生物技术有限公司进行委托生产药品GMP符合性检查，通过现场检查持有人的实际委托生产和管理情况，与企业就《要点》初稿的关注点进行深入讨论，在检查实践中检验《要点》初稿的可行性，为进一步修订提供实际思路。8月5日，市药监局梁洪副局长带队赴北京爱力佳医药科技有限公司进行现场调研，就持有人如何开展药品委托生产、销售活动以及如何确保受托方关于委托生产药品的生产和质量管理符合药品GMP要求的措施有效性，有针对性的展开了探讨。

三是组织修改、定稿。9月3日，药品生产处再次召开企业座谈会讨论修订后的《要点》，逐项逐条进行研究、修改，并于9月22日，形成《要点》征求意见稿。

四、主要内容

《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。《要点》内容共分九个部分，共44个条款，主要内容如下：

（一）明确持有人委托生产药品的总体要求

强调持有人不得违法违规进行药品生产、销售委托活动；突出持有人的主体责任，对药品全生命周期的安全性、有效性和质量可控性负责，且不能将法定义务和责任转移他人；明确持有人和受托方应签订委托协议和质量协议，落实药品GMP规定的各项质量要求和责任，建立药品质量保证体系（（一）总则）。

（二）明确持有人具备相应的机构和人员，保证法定和质量安全责任的有效履行。

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，并均应符合药品GMP的要求，明确关键责任人的职责，并强调职责应落实有效（（二）机构和人员）。

（三）明确持有人应遵照药品GMP，确保委托生产品种的生产过程合法合规。

持有人应确认受托方的生产能力、技术水平和质量管理体系符合药品注册标准和生产工艺要求。《要点》从厂房设施和设备、基于清洁验证基础上的品种共线生产风险评估及确定品种生产顺序、对产品质量进行趋势渐进性分析等方面进行规定。同时，明确了持有人应对生产过程进行指导和监督，对委托生产品种生产中涉及到的工艺规程等质量文件的制订和管理进行了规定（（三）生产管理）。

（四）以加强物料管理为切入点，明确在供应商审核、采购、验收、储存、使用、养护等环节的责任方和执行方。

《要点》明确持有人应建立物料供应商管理制度，并专门指出若与受托方共有供应商的，可与受托方书面规定供应商审核和管理的责任方。规定对委托生产品种涉及的印字包材、说明书的印刷、验收、使用和处理流程，持有人应与受托方制定相关管理和操作规程，并强调生产剩余、过期或准备废弃的原辅料、包装材料及印字包材、说明书，受托方应经持有人书面批准后方可处理（（四）物料管理）。

（五）明确持有人应建立质量保证体系，确保委托生产品种的安全、有效和质量可控。

《要点》对委托生产品种生产过程中的检验、留样、稳定性考察等环节的管理进行了规定。同时，明确了持有人应建立产品上市放行管理规程，并审核受托方制定的产品出厂放行规程；持有人应建立变更、偏差管理制度，实行分类分级管理；持有人应确保委托生产品种的所有质量文件和记录真实、可靠、可追溯（（五）质量控制和质量保证）。

（六）强调持有人应加强药品追溯和销售管理，保证药品可追溯、可召回。

《要点》强调持有人应建立药品追溯体系，落实药品追溯制度；持有人应依法依规进行药品销售，并采取适当手段或方法，确保药品在储存、运输环节的质量安全；明确了发生药品召回时，受托方应配合持有人进行召回（（六）追溯和销售管理）。

（七）明确持有人应建立药物警戒体系，落实药物警戒制度。

明确了持有人应制定紧急联络人，负责处理发生死亡等严重不良反应事件，按规定及时上报和采取有效控制措施；同时强调，持有人委托开展药物警戒相关活动的，应确保活动的有效性和合法合规（（七）追溯和销售管理）。

（八）持有人应主动开展产品上市后研究，建立停产报告制度，具备药品侵权责任的赔偿能力。

明确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，根据不同情况，持有人应采取相应措施，按规定提出补充申请、备案或者报告；强调持有人应具备赔偿能力，落实主体责任（（八）药品上市后研究、（九）其他）。

五、其他要说明的事项

（一）本《要点》对新修订的《药品管理法》以及《药品生产监督管理办法》、药品GMP及附录中已有具体规定的条款和内容，在《要点》中不再重复阐述，检查时直接使用。

（二）本《要点》是根据已经出台的法规、政策和规范等，在前期调研和实践探索的基础上制定的技术文件，暂时采用试行方式使用。市药监局将持续跟进国家药监局的相关配套政策规定，结合具体检查工作实际，在积累一定的监管经验后及时修订。

（三）本《要点》作为贯彻落实《生产办法》操作层面的执行文件，自正式发布之日起执行。