

**重庆市药品监督管理局
关于印发《重庆市药品上市许可持有人（委托生产情形）检查要点（试行）》的通知**

渝药监〔2021〕22号

局属各检查局，市药审中心，政策法规处、行政审批处、药品生产监管处：

现将《重庆市药品上市许可持有人（委托生产情形）检查要点（试行）》印发给你们，请结合职能职责，遵照执行。

重庆市药品监督管理局

2021年4月26日

（此件主动公开）

重庆市药品上市许可持有人（委托生产情形） 检查要点（试行）

一、为进一步规范药品上市许可持有人（委托生产情形）核发《药品生产许可证》，根据《中华人民共和国药品管理法》《药品生产监督管理办法》《药品生产质量管理规范（2010年修订）》等法律法规规章制定本检查要点（以下简称《检查要点》）。

二、药品上市许可持有人（以下简称持有人）是指依法申请、取得药品注册证书的企业或者药品研制机构等。

三、本《检查要点》仅适用于重庆市内不具备生产条件，委托他人生产的药品上市许可持有人申请办理《药品生产许可证》现场检查评定。今后国家药品监督管理局颁布相关规定，依据国家药品监督管理局规定执行。

四、依据本《检查要点》对持有人进行现场检查时，对涉及相关法律法规、《药品生产质量管理规范（2010年修订）》及国家相关规定的内容，还应结合相关规定进行检查。

五、现场检查要点

（一）机构与人员

1.持有人应当建立与产品质量、安全管理相适应的组织机构,配备足够数量、与委托生产药品相适应的资质与能力的人员;各部门和人员岗位职责清晰明确,并符合相关法规规定。

2.持有人的企业负责人、生产管理负责人、质量管理负责人、质量授权人应当为全职人员,以上人员的资质条件应当符合药品生产质量管理规范要求;法定代表人、企业负责人应当履行《药品生产监督管理办法》第二十八条规定的相关职责。

从事药品质量及药物警戒管理人员应当具有相应学历和专业工作经历、并经专业知识培训与考核合格,具备履职能力,并签订劳动合同/任命书/授权书、岗位说明书等。

3.持有人应对关键岗位人员和与药品生产、质量有关的人员定期开展相关法律法规、相应岗位职责、技能培训,确保相关人员具备履职能力。

(二) 质量保证体系

4.持有人应当建立药品质量保证体系,依法对药品研制、生产、经营、使用全过程中药品的安全性、有效性、质量可控性负责,保证药品生产全过程持续符合法定要求。

持有人委托生产的,其质量保证体系应与受托企业的质量保证体系有效衔接,监督受托企业持续具备质量保证和控制能力。

5.持有人应建立保证药品质量的规章制度,并符合《药品生产质量管理规范》等要求。

持有人委托其他企业进行药品研制、生产、经营相关活动(包括药品存储、运输)的,应当建立并执行以下制度文件,按规定完成相关记录或报告,并与受托企业的质量保证体系文件能有效衔接;相关制度、记录或报告包括但不限于:

- (1) 药品质量回顾分析制度及药品质量回顾分析报告;
- (2) 对受托企业的审核程序、现场审核报告及记录;
- (3) 药品上市放行管理程序与记录;
- (4) 药品研制、生产、经营监督管理程序及记录;
- (5) 药品质量投诉管理程序、记录与报告;
- (6) 药品退货管理程序与记录;
- (7) 药品召回管理程序与记录;
- (8) 偏差管理程序与记录;
- (9) 变更控制程序与记录;
- (10) 药品质量标准及检测程序文件;
- (11) 生产工艺规程及空白批生产记录;
- (12) 与药品质量直接相关的物料合格供应商名单;
- (13) 质量信息沟通及处置规定与沟通记录;
- (14) 受托生产企业共线生产品种列表及风险评估报告(或关于避免污染及交叉污染的相关程序与记录/报告);
- (15) 自检管理程序及记录;
- (16) 不合格品处理程序与记录;

(17) 纠正与预防措施的管理程序与记录；

(18) 特殊药品管理程序及空白记录（针对特殊药品使用单位）。

6. 持有人委托其他企业进行药品研制、生产、经营相关活动（包括药品的储存与运输）的，受托方资质应当符合法律法规规定；持有人应当与受托方签署委托协议和质量协议，明确双方药品质量责任，质量协议内容应当符合国家规定，不得通过质量协议转移依法应由持有人履行的义务和责任；持有人应当定期开展审核及评估。

委托活动依法需要批准的应当在获得批准后实施。

7. 持有人应当有能力完成质量保证相关活动，包括但不限于：

(1) 持有人应当审核并确认受托方按照年度计划实施确认与验证，定期对设施、设备、生产工艺及清洁方法进行评估，以保证其持续保持验证状态；

(2) 持有人或者受托方应当对原辅料、包装材料、中间产品和成品的检验进行方法学验证或者确认，验证或者确认方案和报告应当经持有人的审核和批准；

(3) 持有人应当确保任何与委托产品相关的检验结果超标均按规定程序进行处理，审核同意其对产品质量的分析和评估结果；

(4) 持有人应当确保原辅料、包装材料和成品的留样（包括留样方法和留样数量等）符合药品生产质量管理规范的要求；

(5) 持有人应当能全面评估偏差与变更事项对药品安全性、有效性和质量可控性的影响，并按照规定实行分类管理。需要进行药品注册申报的变更，根据事项情况由持有人完成申报工作；

(6) 持有人应当审核和批准与委托生产产品相关的因偏差、实验室结果超标、投诉、变更和产品质量回顾分析发现的问题等需要采取的纠正和预防措施；

(7) 持有人应当批准稳定性考察方案。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。

8. 持有人负责产品上市放行，不得将产品上市放行委托受托生产企业进行，持有人上市放行前应当确认完成成品的全检，委托检验的，应对受托方的检验记录及结果进行审核，留存检验报告书、物料放行审核单复印件或扫描件。

(三) 厂房与设施、设备

9. 持有人应当按照《药品生产质量管理规范》对受托方的厂房与设施、设备定期评估，确保能满足委托药品的生产条件、技术水平，并出具评估报告。

10.持有人应当参与受托方多产品共用生产线的风险评估过程，综合考虑药品的特性、工艺和预定用途等因素，确定厂房、生产设施和设备多产品共用的可行性，并出具受托生产的药品共线生产相应风险评估报告，持有人应当对产品共线生产风险评估报告审核，确认受托生产的药品共线生产可行性。

11.持有人应当确认受托生产企业按照预防性维护计划及时对厂房、设施和生产设备进行维护或者维修，并评估该活动对产品质量的影响。

12.持有人或者受托生产企业负责相关检验的，应当具备与需检验的原辅料、包装材料、中间产品和成品相适应且符合药品生产质量管理规范要求的质量控制实验室；如部分项目受托方委托第三方检验的，应当确认承检方具备符合要求的质量控制实验室，并经持有人同意批准后方可委托。

（四）物料与产品

13.持有人应当建立物料供应商的选择、管理和审核管理制度，履行物料供应商的选择、管理和审核管理责任，确保供应商符合国家药品监督管理局制定的质量管理规范以及关联审评审批有关要求。持有人应当将合格供应商目录提供给受托生产企业，经受托生产企业审核合格后，纳入受托生产企业合格供应商目录，用于受托生产企业入厂时的核对验收。

14.持有人应当对供应商进行评估和批准，建立物料供应商档案，定期对供应商进行质量评估，对主要物料供应商的质量管理体系进行现场质量审计。受托生产企业应当审核并留存供应商档案，必要时可以参与持有人的质量审计。

15.持有人应当在质量协议中明确物料的采购、验收、取样、留样、检验和放行责任。

16.持有人委托生产企业储存物料和产品的，应当明确物料和成品的运输过程及受托生产企业的责任、存储条件的维护措施、以及标签信息的准确无误，防止混淆、差错、污染和交叉污染而采取的防护措施，确保物料和产品转移过程中的质量可控。持有人自行储存物料和产品的，应当符合药品生产质量管理规范相关要求。

（五）确认与验证

17.持有人应当参与受托方制定与委托生产产品有关验证总计划，确保受托方按照药品生产质量管理规范进行受托药品的相关确认与验证工作，保证其持续验证状态。

18.持有人应当对受托生产企业进行的受托药品生产工艺、清洁、检验方法等相关确认与验证工作进行审核。

（六）文件管理

19.持有人应当建立有效的文件与记录管理程序，指定人员负责文件的起草、修订、审核、批准、使用、撤销、复制及保管，

确保文件编号及版本控制能保证文件的有效性及可溯性，定期对文件进行审核，保证其适用性。

20.持有人应当按照质量协议的要求向受托生产企业提供必要的技术资料，按规定对受托生产企业制定的委托生产技术文件进行审核。委托双方的技术资料或者生产技术文件应当在质量协议中明确。

21.持有人与受托生产企业应当针对委托生产品种建立覆盖全过程的、符合药品生产质量管理规范要求的文件，并按照药品生产质量管理规范要求保存所有生产质量文件和记录。委托双方应当在质量协议中明确各自保存的文件和记录，防止出现遗漏，确保所有的文件和记录可以随时查询以及在受控程序下复制。

22.持有人、受托生产企业应当保证与委托药品相关的所有生产质量文件和记录真实、准确、完整和可追溯。生产质量文件和记录包括纸质记录、电子数据、双方质量信息沟通记录等。

（七）生产管理

23.持有人应当派员或以其他方式对委托生产的全过程进行指导和监督，确保受托生产企业按照药品生产质量管理规范要求、国家药品标准、经药品监督管理部门核准的药品注册标准和生产工艺生产。

24.持有人或受托生产企业应当根据药品监督管理部门核准的生产工艺制定工艺规程，并经双方共同审核批准。

(八) 风险管理

25.持有人应当建立风险管理体系，制定符合法律法规要求的制度，按规定记录或报告。相关制度、记录、报告包括但不限于：

(1) 上市后药品风险管理程序及计划；

(2) 短缺药品停产报告制度及记录/报告；

(3) 药品安全事件处置方案，培训和应急演练记录；

(4) 对于附条件批准的药品，应当在规定期限内按照要求完成相关研究，提出补充申请、备案或者报告。

26.持有人应当与受托生产企业建立相衔接的药品生产风险管理程序，确定风险评估的周期和情形，并按要求开展风险评估、控制、验证、沟通、审核和回顾等质量管理活动，对已识别的风险及时采取有效的风险控制措施，保证产品质量。

27.持有人应针对不同的风险项目或数据，结合实际选择相应的风险评估工具和方法。

(九) 药物警戒管理

28.持有人应当按规定建立药物警戒体系，对药品不良反应及其他与用药有关的有害反应信号进行有效的监测、搜集、调查、分析和研判，对质量安全风险及时进行处置。按照国家药品监督管理局制定的药物警戒质量管理规范开展药物警戒工作。建立药物警戒制度，设立药物警戒机构，并配备专职人员负责管理，对

药品不良反应及其他用药有关的有害反应进行监测、识别、评估、控制。如委托其他企业开展药物警戒的，相关制度与受托企业的对应体系文件应能有效衔接，包括但不限于：

- (1) 药品不良反应监测程序与报告；
- (2) 建立和保存药品不良反应监测档案的制度与档案；
- (3) 开展药品不良反应或者群体不良事件报告、调查、评价、处理的制度和记录；
- (4) 提交定期安全性更新报告的制度和报告；
- (5) 开展重点监测的制度和记录；
- (6) 委托其他企业开展药物警戒相关活动的，应签署符合要求的药物警戒委托协议。

(十) 责任赔偿

29. 持有人委托其他企业进行药品生产、经营相关活动的，委托协议中应当规定药品侵权赔偿责任的内容。