

索引号	FGWJ-2023-10001	主题分类	法规文件 / 规范性文件
标题	国家药监局综合司关于印发药品上市许可持有人委托生产现场检查指南的通知		
发布日期	2023-10-24		

国家药监局综合司关于印发药品上市许可持有人委托生产现场检查指南的通知

药监综药管〔2023〕81号



发布时间：2023-10-24

各省、自治区、直辖市和新疆生产建设兵团药品监督管理局：

为强化药品上市许可持有人委托生产的监督管理，国家药监局组织制定了《药品上市许可持有人委托生产现场检查指南》，现予印发，自发布之日起实施。

请各省级药品监督管理部门对药品上市许可持有人的药品生产全过程、全生命周期质量管理情况加强监督检查，特别是对委托生产药品的情况加强监督检查。检查发现药品上市许可持有人、药品生产企业违反《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》《药品上市许可持有人落实药品质量安全主体责任监督管理规定》《国家药监局关于加强药品上市许可持有人委托生产监督管理工作的公告》等有关规定的，依法依规调查处理。

国家药监局综合司
2023年10月17日

 药监综药管〔2023〕81号附件.doc

药品上市许可持有人委托生产现场检查指南

序号	具体内容	备注
一	机构与人员	
1.1	是否建立了与药品委托生产相适应的管理机构，是否有组织机构图，各管理机构职责权限是否明晰；是否明确了非临床研究（如涉及）、临床试验（如涉及）、生产和销售、上市后研究、药物警戒等相关部门职责，并符合相关质量管理规范的要求。	机构设置要求
1.2	是否配备与药品生产经营规模相适应的、足够数量并具备相应资质能力（含学历、培训和实践经验）的人员。	人员设置要求
1.3	是否明确规定了每个岗位的职责，交叉的职责是否有明确规定，每个人承担的职责是否适量；所有人员是否明确并理解与各自职责相关的要求；是否接受了必要的培训。	人员职责要求
1.4	是否设置了独立的质量管理部门，是否明确其履行全过程质量管理职责、参与所有与质量有关的活动、负责审核所有与质量管理有关的文件。	质量管理部门职责要求
1.5	企业负责人、生产负责人、质量负责人、质量授权人等关键岗位人员是否为企业全职人员；是否符合相关法规和质量管理规范有关要求；质量负责人和生产负责人是否未互相兼任。	关键岗位人员设置要求
1.6	针对具体药品品种的生产和质量管理，是否明确其直接负责的主管人员和其他责任人员并形成文件。	具体品种责任管理要求
1.7	企业负责人是否全面负责企业日常管理，落实全过程质量管理主体责任；是否配备专门质量负责人，并提供必要的条件和资源，保证质量管理部门独立履行职责；是否配备专门质量授权人，保证独立履行药品上市放行责任；是否负责处置与药品质量有关的重大安全事件，确保风险得到及时控制；是否建立生产管理、质量管理的培训考核制度；是否指定药物警戒负责人。	企业负责人职责要求

序号	具体内容	备注
1.8	企业负责人是否具备医药相关领域工作经验；是否熟悉药品监督管理相关法律法规和规章制度。	企业负责人资质要求
1.9	生产负责人是否能够履行与委托生产相关的生产管理职责，确保委托生产的药品按照批准的工艺组织生产和贮存，并保证药品生产质量。	生产负责人职责要求
1.10	生产负责人是否具有药学或者相关专业背景，本科及以上学历或者中级以上专业技术职称或者执业药师资格；是否具有三年以上从事药品生产和质量管理的实践经验，其中至少有一年的药品生产管理的实践经验；是否熟悉药品生产管理相关法律法规和规章制度，熟悉与委托生产产品相关的产品知识。委托生产无菌药品的，持有人的生产负责人是否具有至少五年从事药品生产和质量管理的实践经验，其中至少三年无菌药品生产和质量管理的实践经验。委托生产中药注射剂、多组分生化药的，持有人的生产负责人是否具备同类型制剂产品三年以上生产和质量管理的实践经验。	生产负责人资质要求
1.11	质量负责人是否采取有效措施监督质量控制和保证体系的良好运行和持续改进，监督委托生产过程质量管理规范执行；是否能够确保委托生产过程控制和药品质量控制符合相关法规要求、标准要求；是否能够确保委托生产药品生产、检验等数据和记录真实、准确、完整和可追溯；是否对药品质量管理所有人员针对委托生产药品开展培训和考核。	质量负责人职责要求
1.12	质量负责人是否具有药学或者相关专业背景，本科及以上学历或者中级以上专业技术职称或者执业药师资格；是否具有五年以上从事药品生产和质量管理的实践经验，其中至少一年的药品质量管理的实践经验；是否熟悉药品质量管理相关法律法规和规章制度。委托生产无菌药品的，持有人的质量负责人是否具有至少五年从事药品生产和质量管理的实践经验，其中至少三年无菌药品生产和质量管理的实践经验。委托生产中药注射剂、多组分生化药的，持有人的质量负责人是否具备同类型制剂产品三年以上生产和质量管理的实践经验。	质量负责人资质要求
1.13	质量授权人是否独立履行委托生产药品放行职责，不受企业负责人和其他人员的干扰；是否能确保每批已放行委托生产药品的生产、检验均符合相关法规、药品注册管理要求和质量标准。	质量授权人职责要求

序号	具体内容	备注
1.14	质量授权人是否具有药学或者相关专业背景，本科及以上学历或者中级以上专业技术职称或者执业药师资格；是否具有五年以上从事药品生产和质量管理的实践经验，从事过药品生产过程控制和质量检验工作；是否熟悉药品监督管理相关法律法规和规章制度，掌握与产品放行相关的知识。委托生产无菌药品的，持有人的质量授权人是否具有至少五年从事药品生产和质量管理的实践经验，其中至少三年无菌药品生产和质量管理的实践经验。委托生产中药注射剂、多组分生化药的，持有人的质量授权人是否具备同类型制剂产品三年以上生产和质量管理的实践经验。	质量授权人资质要求
1.15	依据企业品种、生产规模等实际情况设置多个质量授权人的，是否覆盖所有产品的放行职责；各质量授权人是否分工明确、岗位职责无交叉；临时转授权的，是否经过企业法定代表人或者企业负责人批准；是否以书面形式规定转授权范围、事项及时限。	质量授权人管理要求
1.16	是否建立药物警戒体系，药物警戒负责人是否能够保证药物警戒体系有效运行和持续改进。	药物警戒负责人职责要求
1.17	药物警戒负责人是否是具备一定职务的管理人员；是否具有医学、药学、流行病学或者相关专业背景；是否具有本科及以上学历或者中级及以上专业技术职称；是否具有三年以上从事药物警戒相关工作经历；是否熟悉我国药物警戒相关法律法规和技术指导原则，具备药物警戒管理工作的知识和技能。	药物警戒负责人资质要求
二	质量管理体系	
2.1	是否按照药品管理相关法律、法规等要求，结合企业实际，建立健全覆盖药品研制、生产、经营、使用全过程质量管理体系；是否针对委托生产的药品开展生产、经营、药物警戒、上市后研究等活动分别制定质量管理文件。	体系建立总要求
2.2	是否建立符合药品质量管理要求的质量目标，持续改进质量管理体系，确保委托生产的药品符合预定用途和注册要求。	质量目标要求
2.3	是否建立有效的文件与记录管理程序，对委托生产药品质量管理体系相关文件、记录等进行控制，确保相关文件、记录得到有效识别和管理。	文件记录管理总要求

序号	具体内容	备注
2.4	是否对受托生产企业的质量保证能力和风险管理能力进行评估；是否按照药品委托生产质量协议指南等有关要求签订质量协议以及委托生产协议。	协议要求
2.5	所签订的质量协议是否符合委托生产药品的特点和企业实际情况；是否细化质量管理措施；是否能够确保双方质量管理体系有效衔接、确保药品生产全过程持续符合法定要求；是否存在通过质量协议等转移法定义务和责任的情况。	委托生产质量管理体系衔接要求
2.6	自建质量控制实验室进行检验的，其人员、设施、设备是否与产品性质和生产规模相适应，确保产品按规定完成全部检验项目。	质量控制实验室及放行检验要求
2.7	由受托生产企业进行检验的，持有人是否对受托方的条件、技术水平、质量管理情况进行现场考核，确认其具有完成受托检验的能力；是否对受托检验的全过程进行监督。	委托第三方检验要求
2.8	涉及委托第三方检验的，第三方检验机构是否具备相应资质；持有人是否对第三方检验机构资质和能力进行审核，并为之签订委托检验协议；持有人是否按规定向所在地省级药品监督管理部门报告。	委托检验要求
2.9	委托储存、运输、销售等活动的，是否对受托方质量保证能力和风险管理能力进行评估；是否按照有关规定与受托方签订委托协议、质量协议；是否保留相关管理记录。自行开展储存、运输、销售等活动的，是否建立相应质量管理体系制度，并符合相关质量管理规范要求。	其他重要活动委托要求
2.10	是否建立药品质量风险管理程序，并按照要求开展风险评估、控制、沟通等质量管理活动；对已识别的风险，是否及时采取有效的风险控制措施。	风险管理总要求
2.11	是否建立药物警戒体系；是否设立专门的药物警戒部门；是否按照药物警戒质量管理规范等要求开展药物警戒工作，进行药品不良反应及其他与用药有关的有害反应监测、识别、评估和控制等活动。	药物警戒总要求
2.12	是否制定药品上市后风险管理计划，主动开展上市后研究，并基于对药品安全性、有效性、质量可控性的上市后研究情况等，定期开展上市后评价，对药品的获益和风险进行综合分析评估；是否根据评价结果，依法采取相应的质量提升或者风险防控措施。	上市品种风险管理要求

序号	具体内容	备注
2.13	对附条件批准的药品，是否采取相应风险管理措施，并在规定期限内按照要求完成相关研究。	附条件批准药品风险管理要求
2.14	是否建立覆盖生产用主要原料（包括生物材料、中药材、中药饮片、中药提取物、动物来源原材料等）生产过程的质量管理体系；是否每年对生产用主要原料的供应商进行现场审核；各生产场地生产用主要原料的产地、来源、供应商、质量标准等是否一致；是否选派具有相关领域生产和质量管理的实践经验、熟悉产品生产工艺和质量控制要求的人员入驻受托生产企业，对产品生产管理、质量管理全过程进行现场指导和监督，确保生产工艺、质量标准等符合法规要求；由受托生产企业对物料、中间产品（原液）、成品进行检验的，持有人是否自行或者委托第三方，对主要原料、中间产品（原液）、成品开展定期抽样检验（抽样检验频次是否满足：每生产 10 批次成品至少抽样检验 1 批次；生产成品不足 10 批次的年度，当年至少抽样检验 1 批次）；发生重大偏差或者存在重大不良趋势的，是否对主要原料、中间产品（原液）、成品的相关批次逐批抽样检验，并开展持续稳定性考察；在重大变更获批后，是否至少对连续 3 批成品逐批抽样检验；派驻人员工作职责及持有人抽样检验等相关要求是否在质量协议中明确。	生物制品、中药注射剂、多组分生化药委托生产的质量管理重点要求
2.15	是否在质量协议和体系文件中规定持有人监督受托方履行协议约定的义务；是否对受托方的质量管理体系进行定期现场审核。	监督受托方履行协议总要求
2.16	是否结合产品风险定期组织对委托生产质量管理、生产管理等情况进行回顾分析；是否每季度进行不少于一次风险研判，并制定纠正预防措施，持续健全质量管理体系。	季度分析机制要求
2.17	企业负责人是否定期听取质量负责人质量管理工作汇报；是否充分听取质量负责人关于委托生产药品质量风险防控的意见和建议，对实施质量风险防控提供必要的条件和资源。	企业负责人质量风险防控工作要求
2.18	是否制定药品安全事件处置方案，并定期组织开展培训和应急演练。	药品安全事件处置要求
2.19	是否依法建立并实施药品追溯制度，按要求自建或者委托第三方建设信息化追溯系统，并按照规定向药品监督管理部门提供追溯数据。	药品追溯要求
2.20	是否建立年度报告制度；企业负责人是否指定专门机构或者人员负责年度报告工作，并按照规定撰写、提交。	年度报告要求

序号	具体内容	备注
2.21	是否建立短缺药品停产报告制度并按规定实施。	短缺药品停产报告要求
2.22	是否依照药品召回有关规定建立并完善药品召回制度；召回的药品需要销毁的，是否按照有关规定进行销毁；召回完成后是否按照有关规定及时将药品召回和处理情况向所在地省级药品监督管理部门和卫生健康主管部门报告。	药品召回要求
2.23	是否定期进行自检或者内审，监控相关质量管理规范实施情况；自检或者内审是否有方案、有记录、有报告。	体系内审要求
2.24	是否具有责任赔偿能力相关证明或者相应的商业保险购买合同；是否建立责任赔偿的相关管理程序和制度；责任赔偿能力是否与产品的风险程度、市场规模和人身损害赔偿标准等因素相匹配。	责任赔偿能力要求
三	持有人对受托生产的管理	
3.1	委托生产中药注射剂、多组分生化药的，产品是否具有近五年连续生产销售记录，且未发生过严重不良反应和抽检不合格的情况；持有人是否对中药注射剂、多组分生化药的受托生产企业具备同类型制剂产品近三年连续生产的记录进行确认；是否按照现行技术要求，对拟委托生产的中药注射剂、多组分生化药开展化学成分研究、定性定量分析方法研究、生物学质控方法研究、持续稳定性考察研究、全面毒理学研究及药品上市后研究；是否每年对受托生产企业以及中药提取物、动物来源原材料制备过程的药品 GMP 符合情况进行现场审核，并对受托生产企业检验能力进行评估。	中药注射剂、多组分生化药受托生产管理要求
3.2	受托生产企业存在《国家药监局关于加强药品上市许可持有人委托生产监督管理工作的公告》第（七）款中不良信用记录情形的，持有人是否向所在地省级药品监管部门如实报告，并提交持有人对受托生产企业药品 GMP 符合情况的审核报告、对受托生产企业检验能力的评估报告以及对受托生产企业前期违法违规行为整改情况的评估报告。在委托生产药品期间，持有人是否派员驻厂对委托生产过程进行管理；是否每年向所在地省级药品监管部门定期提交上述审核报告和评估报告。	特殊情形受托生产管理要求
3.3	是否制定对受托生产企业的年度审核计划并实施；年度审核计划是否覆盖现行有效的质量协议约定的全部内容；是否能提供对受托生产企业审核的全部资料和相应记录。	审核计划要求

序号	具体内容	备注
3.4	是否确认受托生产企业厂房设施和设备等生产条件和能力能满足委托生产需要，确保产品符合国家药品标准、经药品监督管理部门核准的注册标准和生产工艺要求；是否确认受托生产企业按计划对厂房设施和设备进行维护，并结合受托生产产品开展必要的确认与验证。	设施设备管理要求
3.5	是否在受托生产企业完成必要的确认和验证（包括厂房设施、设备和公用系统等）并达到预期结果后，再进行产品的生产工艺验证；工艺验证和清洁验证的方案和报告是否经双方批准。	工艺验证要求
3.6	是否确认受托生产企业根据受托生产产品的特性、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，并有相应的报告；是否对受托生产企业产品共线生产风险评估报告进行审核和批准。对于同一生产线生产其他产品的，持有人和受托生产企业是否根据《药品共线生产质量风险管理指南》制定可行的污染控制措施，排查污染和交叉污染风险；是否定期对控制措施的执行情况进行检查，并根据风险评估情况设置必要的检验项目、开展检验，确保药品质量安全；委托生产协议中是否明确双方共线生产相关责任义务。	共线管理要求
3.7	是否对委托生产全过程进行指导和监督，确保受托生产企业能够按照注册工艺生产出符合注册标准的产品；生物制品、中药注射剂、多组分生化药委托生产的，持有人是否选派人员入驻受托生产企业对生产管理、质量管理全过程进行现场指导和监督；派驻人员是否具有相关领域生产和质量管理的实践经验、熟悉产品的生产工艺和质量控制要求；派驻人员工作职责是否在质量协议中予以明确。	委托生产监督要求
3.8	受托生产企业是否严格执行质量协议和委托生产协议；是否积极配合持有人的现场审核和抽查检验、开放相关场所或者区域；是否提供真实、有效、完整的文件、记录、票据、凭证、电子数据等相关材料。	受托方配合持有人审核和检验要求
3.9	是否对物料供应商进行评估批准；是否建立对原料、辅料、直接接触药品的包装材料和容器等供应商进行定期审核制度；是否定期对主要物料供应商的质量管理体系进行现场审核；是否将合格供应商目录提供给受托生产企业；受托生产企业是否将持有人提供的合格供应商纳入自身合格供应商目录，用于相关物料入厂时的核对验收。	供应商管理要求

序号	具体内容	备注
3.10	是否通过质量协议明确物料采购、验收、取样、留样、检验和放行等责任，并按质量协议约定及药品 GMP 要求实施；是否明确了检验报告书、物料放行审核单等文件原件或复印件的移交或共享的时机与方式；是否定期对受托生产企业的入厂检验结果进行抽查审核，确保相关物料符合药用要求和法定标准。	物料管理要求
3.11	是否制定药品上市放行规程，对受托生产企业的检验结果、关键生产记录和偏差控制情况进行严格审核，并经质量授权人签字。	成品放行要求
3.12	是否通过质量协议明确约定物料和产品运输、储存责任，确保运输、仓储管理符合相应质量管理规范要求。	储运管理要求
3.13	是否向受托生产企业提供必要的技术资料；受托生产企业是否根据持有人提供的文件资料，结合企业现有的生产技术条件和质量管理情况制定相应的委托生产技术文件；文件是否经双方审核批准。	技术文件管理要求
3.14	委托双方是否对委托生产品种建立覆盖全过程的药品 GMP 文件体系；是否按药品 GMP 要求保存所有与委托生产品种直接相关的生产质量文件和记录，并确保所有的文件和记录可以随时查询。	体系文件管理要求
3.15	在质量协议或者受托生产企业质量管理体系文件中，是否对受托产品的生产日期、产品批号、有效期的编制方法的规定。	批号管理要求
3.16	是否确认受托生产企业对受托产品的返工、重新加工制定针对性标准操作程序，并经双方审核批准；是否在实际操作前进行书面批准。	返工重新加工要求
3.17	是否通过质量协议明确原辅料、包装材料和中间产品的检验责任，并按质量协议约定及药品 GMP 要求实施；受托方负责原辅料、包装材料和中间产品的检验的，是否进行检验方法学的验证、转移或者确认，相应方案和报告是否经持有人审核批准。	检验管理要求
3.18	是否通过质量协议明确留样责任；留样的储存条件和数量是否符合药品 GMP 要求；受托方进行成品、物料留样的，是否经持有人审核批准。	留样管理要求
3.19	是否通过质量协议明确持续稳定性考察责任，并按质量协议约定及药品 GMP 要求实施；受托方负责持续稳定性考察的，持续稳定性考察方案和报告是否经双方审核批准。	稳定性考察要求

序号	具体内容	备注
3.20	是否按照药品监管有关规定和药品 GMP 等要求建立药品上市后变更控制体系，制定实施内部变更分类原则、变更事项清单、工作程序和风险管理要求并认真实施；是否结合产品特点，联合受托生产企业开展相关研究、评估和必要的验证后，确定变更管理类别；是否按规定对相关变更进行批准、备案后实施或者在年度报告中载明。	变更管理要求
3.21	是否建立符合法律法规要求的偏差管理制度；对生产质量管理活动中发生的与受托生产产品相关的偏差，受托生产企业是否按照偏差处理程序进行处理，并将拟采取的纠正预防措施告知持有人；重大偏差处理报告是否经持有人审核批准。	偏差管理要求
3.22	委托双方是否制定对不符合质量标准的结果和重要的异常趋势的处理程序，并将处理过程中产生的文件记录以复印件或者其他方式移交给对方。	不符合质量标准的结果和重要的异常趋势管理要求
3.23	是否建立纠正措施和预防措施操作规程，并按质量协议约定及药品 GMP 要求实施；受托方制定的纠正和预防措施是否经持有人审核批准。	纠正预防措施要求
3.24	是否通过质量协议明确产品质量回顾分析责任，并按照药品 GMP 要求进行质量回顾分析；受托方进行产品质量回顾分析的，分析报告是否经持有人审核批准。	质量回顾分析要求
四	其他	
4.1	持有人自获得药品生产许可证以来，注册地址、生产地址、关键岗位人员是否发生变更；如有，是否按照相关规定办理。	地址、人员变更情况
4.2	持有人委托生产的品种是否发生过质量问题；如有，是否采取质量风险控制措施。	委托生产品种质量管理情况