

附件 1

药品委托生产质量协议指南（2020 年版）

一、目的和范围

为规范药品委托生产，确保药品质量安全，指导、监督药品上市许可持有人（以下简称持有人）和受托药品生产企业（以下简称受托方）履行药品质量保证义务，通过签订药品委托生产质量协议（以下简称质量协议）落实药品管理法律法规及药品生产质量管理规范规定的各项质量责任，保证药品生产全过程持续符合法定要求，特制定本指南。

本指南适用于持有人和受托方签订质量协议。

二、法律法规依据

《中华人民共和国药品管理法》

《中华人民共和国疫苗管理法》

《中华人民共和国药品管理法实施条例》

《药品注册管理办法》

《药品生产监督管理办法》

《药品生产质量管理规范》

其他药品相关法律、法规、规章、技术规范 and 标准

三、工作要求

（一）基本要求

质量协议双方应当遵守药品管理的法律法规和技术规范要

求，履行《药品生产质量管理规范》（以下简称 **GMP**）规定的权利和义务，以及质量协议的各项规定，并各自依法承担相应的法律责任。

质量协议应当详细规定持有人和受托方的各项质量责任，并规定持有人依法对药品生产全过程中药品的安全性、有效性、质量可控性负责。

双方应当建立有效的沟通机制，在质量协议中确定技术质量直接联系人，及时就质量协议执行过程中遇到的问题进行沟通。当变更控制、偏差、检验结果超标/检验结果超趋势、质量投诉等方面工作出现争议时，双方应当及时开展沟通协调，确保在合法合规、风险可控的范围内妥善解决，沟通结果应当以书面的形式进行记录，并经双方签字确认后保存。

质量协议的起草应当由持有人和受托方的质量管理部门及相关部门共同参与，其技术性条款应当由具有制药技术、检验专业知识和熟悉 **GMP** 的主管人员拟订。

质量协议应当在双方协商一致的前提下，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。

（二）持有人要求

持有人依法对药品研制、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，不得通过质量协议将法定只能由持有人履行的义务和责任委托给受托方承担。

质量协议签订前，持有人应当对受托方的生产条件、技术水平和

质量管理情况进行考察，确认受托方是否具有受托生产的条件和能力，是否持续符合 GMP 以及委托生产产品的生产质量管理要求，考察通过后向受托方提供委托生产药品的技术和质量文件。

委托生产期间，持有人应当对受托生产的全过程进行指导和监督，督促受托方持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品，定期对受托方的质量管理体系进行审核，负责委托生产药品的上市放行。

（三）受托方要求

受托方应当严格执行质量协议，确保委托生产药品遵守 GMP，按照国家药品标准和经药品监督管理部门核准的注册标准和生产工艺进行生产，负责委托生产药品的出厂放行。其药品名称、剂型、规格、生产工艺、原辅料来源、直接接触药品的包装材料和容器、包装规格、标签、说明书、批准文号等应当与持有人持有的药品批准证明文件载明内容和注册核准内容相同。

受托方应当积极配合持有人接受审核，并按照所有审核发现的缺陷，采取纠正和预防措施落实整改。

四、具体要求

（一）厂房、设施与设备

质量协议应当规定持有人对受托方的生产条件、质量管理情况进行详细审核，审核内容不限于：

1. 厂房设施和设备等生产条件和能力是否满足国家药品标准和经药品监督管理部门核准的药品注册标准和生产工艺的要求。

2.受托方是否已根据委托生产药品的特性、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，并有相应的报告。产品共线生产风险评估报告需经持有人审核批准。

（二）物料与产品

质量协议应当规定由持有人进行物料供应商的选择、管理和审核，供应商应当符合国家药品监督管理局制定的生产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方，经受托方审核合格后，纳入受托方合格供应商目录，用于受托方入厂时的核对验收。

质量协议应当明确规定持有人或者受托方负责物料的采购，持有人可以根据需要，委托受托方进行物料采购，但应当在质量协议中进行约定。

质量协议应当明确规定持有人或者受托方负责物料的验收、取样、留样、检验和放行。任何一方在检验和放行完成后，均应当将检验报告书和物料放行审核单以复印件或者其他方式移交给另一方。基于对产品质量控制的评估，另一方是否需要再行检验，应当在质量协议中进行约定。

质量协议应当明确规定受托方负责成品的检验，必须保证完成成品的全检。检验完成后应当将检验报告书以复印件或者其他方式移交给持有人。

质量协议和双方质量管理体系文件应当明确如何确保仓储管理符合相应的要求，包括标签信息准确无误，以及为防止混淆、差错、污染和交叉污染而采取的防护措施。

质量协议应当明确物料和产品运输过程及储存方的责任、储存条件的维护措施，明确双方职责，确保物料和产品运输过程中质量可控。

（三）确认与验证

质量协议应当规定只有在受托方完成必要的确认和验证（包括厂房设施、设备和公用系统等）并达到预期结果时，才能进行产品的生产工艺验证。受托方工艺验证和清洁验证的方案和报告必须经双方审核批准。

（四）文件管理

为确保受托方能够全面了解产品的生产工艺、质量特性等，持续稳定地生产出符合预定用途的产品，质量协议应当规定持有人必须向受托方提供必要的技术资料，包括但不限于如下文件（如为复印件，应当逐页或者骑缝加盖持有人公章）：

- 1.药品注册证书；
- 2.经药品监督管理部门核准的生产工艺、质量标准、说明书和标签；
- 3.药品注册申报时原辅料、包装材料、中间体、成品的质量标准及检验标准操作程序；
- 4.企业内控质量标准；
- 5.省级药品监督管理部门备案的药品说明书和包装标签样稿；
- 6.与清洁验证相关的产品毒性数据资料等。

受托方应当根据持有人提供的文件资料，根据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

必须经双方审核批准。技术文件包括但不限于：原辅料、包装材料、中间体、成品的质量标准；产品生产工艺规程；空白批生产记录、批包装记录、批检验记录等。

质量协议应当明确持有人与受托方均应当按 **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。双方应当对委托生产品种建立覆盖全过程的 **GMP** 文件体系，用于实际生产全过程控制，防止出现职责交叉或者职责不清、文件系统遗漏等问题导致不能对全过程有效实施 **GMP**。

质量协议应当明确如何在符合 **GMP** 要求下确保所有记录和文件可方便随时查询，如何在受控程序下进行文件复制。

（五）生产管理

质量协议或者受托方质量管理体系文件中应当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。

持有人应当对委托生产的全过程进行指导和监督，确保受托方能够按照注册工艺生产出符合注册标准的产品，尽可能避免出现任何偏离工艺规程和操作规程的偏差。

受托方对受托产品进行返工、重新加工和回收活动必须制定针对性的返工、重新加工和回收标准操作程序，文件须经双方审核批准，实际操作时应当提前告知持有人并得到书面批准后方可操作。

（六）质量控制与质量保证

1. 质量控制实验室管理

（1）取样

质量协议应当明确规定由持有人或者受托方负责原辅料、包

装材料、中间产品、成品的取样。

（2）检验

质量协议如规定原辅料、包装材料和中间产品的检验由受托方完成时，受托方应当进行检验方法学的验证、转移或者确认，验证、转移或者确认方案和报告应当经持有人审核批准。成品必须由受托方按照注册批准的方法进行全项检验。

（3）检验结果超标（OOS）和检验结果超趋势（OOT）

质量协议应当规定，任何一方检验发现的与委托生产产品相关的检验结果超标和检验结果超趋势，应当按照各自处理程序进行处理，并立即通知对方，处理过程中产生的文件记录应当以复印件或者其他方式移交给对方，以便对产品质量问题进行分析和处理。

（4）留样

质量协议应当明确持有人或者受托方进行留样，留样的储存条件和数量必须符合 **GMP** 要求。留样地点、管理责任应当予以明确。受托方进行成品、物料（原辅料、与药品直接接触的包装材料）留样（包括：留样方法和取样数量等）都必须经持有人审核批准。

2.物料和产品放行

协议中应当明确规定持有人应当配备质量授权人，负责产品的最终上市放行。持有人不得将产品的上市放行工作授权给受托方完成。受托方负责产品的出厂放行。

物料的放行可以由持有人授权给受托方的质量管理部门完

成，也可在质量协议中进行约定。

3.持续稳定性考察

质量协议应当明确规定持有人或者受托方负责持续稳定性考察工作。当由受托方负责时，持续稳定性考察方案和报告必须经双方审核批准。

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，评价应当包括与历史批次（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。

4.变更控制

持有人作为责任主体，要按照国家药品监督管理局的规定，全面评估、验证变更事项对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。持有人和受托方应当按照药品管理法律法规规章和技术规范开展变更。任何一方进行可能影响药品质量的变更应当及时书面告知对方。

质量协议应当规定双方均须建立变更控制程序，明确发生变更时的工作措施；应当规定委托生产产品相关变更的风险程度由持有人评估确定，受托方在变更实施前应当经持有人审核批准。

5.偏差处理

质量协议应当规定受托方在生产质量管理活动中发生的偏差应当按照偏差处理程序进行处理。

受托方应当评估与受托生产产品相关的所有偏差对产品安全性、有效性和质量可控性的影响，可根据偏差的性质、范围及

对产品质量的影响程度实施分类管理,并将拟采取的纠正预防措施报告持有人。偏差处理报告应当经持有人审核批准。

6.纠正和预防措施。

质量协议应当规定与委托生产产品相关的因偏差、检验结果超标、投诉、变更和产品质量回顾分析发现的问题等需要进行调查并采取必要的纠正和预防措施,调查的深度与形式应当与风险级别相适应,纠正和预防措施应当经持有人审核批准。

7.供应商的评估和批准

质量协议应当规定由持有人对所有生产用物料的供应商进行质量审核,建立合格供应商档案;受托方建立合格供应商目录,必要时受托方可以参与质量审核过程。

8.产品质量回顾分析

质量协议应当明确规定持有人或者受托方按照 **GMP** 要求进行产品质量回顾分析,分析报告应当经持有人审核批准。

(七) 投诉和不良反应报告

质量协议应当明确规定,持有人应当建立药物警戒体系,按照要求开展药物警戒工作。持有人和受托方应当经常考察本单位的药品质量、疗效和不良反应,发现疑似不良反应的,应当及时按照要求报告。质量投诉由持有人负责,受托方应当协助配合,受托方在收到投诉后,应当及时告知持有人。

(八) 委托生产与委托检验

质量协议应当规定受托方不得将产品转包给其他企业进行生产。

质量协议应当规定任何一方涉及原辅料、包装材料、中间产品和成品的委托检验都必须符合药品法律法规和 GMP 等要求，受托方将检验项目委托第三方检验时，应当经持有人审核批准。

（九）产品发运与召回

质量协议应当规定发运的具体承运方，如涉及委托第三方运输，应当符合 GMP 及相关法律法规和规范性文件的要求，并经持有人批准，产品发运过程中的产品质量由持有人负责。

持有人应当建立药品召回体系，制定药品召回管理程序，需要进行药品召回时，由持有人负责召回工作，受托方应当配合。

（十）自检

质量协议应当规定，受托方在自检活动中发现的与受托产品相关的缺陷和采取的纠正和预防措施，应当及时向持有人报告。

（十一）其他

1.质量协议应当列明双方详细的企业信息，包括：企业名称、药品生产许可证编号、统一社会信用代码、住所（经营场所）、生产地址及生产车间或者生产线、邮政编码等；

2.质量协议应当列明双方详细的企业关键人员信息，包括：法定代表人、企业负责人、生产负责人、质量负责人、质量授权人的姓名、职务、联系电话、邮箱等，便于双方的交流沟通。

3.质量协议中应当明确规定持有人负责将药品生产销售、上市后研究、风险管理等情况按照规定进行年度报告，负责建立并实施药品追溯制度、实施短缺药品停产报告，受托方应当协助配合。

4. 持有人与受托方至少需要签订委托协议和质量协议。委托协议是持有人委托受托方进行药品生产的商业性协议,明确双方各自的权利和义务。质量协议是药品委托与受托生产关系所涉及各方主体之间有关如何在 GMP 合规情况下生产药品的全面约定,重点在于满足法律法规规章等合规要求和监管机构的监管要求,必须能保证双方有效履行药品质量保证义务。质量协议不是商业性协议,通常不包括一般的商业条件,如保密性、定价和成本、交货条款、有限责任或者损坏赔偿等。

5. 质量协议应当有版本和变更历史记录,对历次变更内容进行概述。

附件 2

药品委托生产质量协议模板 (2020 年版)

本模板旨在为药品上市许可持有人与受托生产企业签订药品委托生产质量协议提供蓝本,药品上市许可持有人与受托生产企业应当结合实际情况进行相应调整,以确保药品生产全过程持续符合法定要求。

药品上市许可持有人（以下简称持有人）：XXX

药品生产许可证编号：XXX

统一社会信用代码：XXX

住所（经营场所）：XXX

邮政编码：XXX

受托药品生产企业（以下简称受托方）：XXX

药品生产许可证编号：XXX

统一社会信用代码：XXX

住所（经营场所）：XXX

生产地址及生产车间或者生产线：XXX

邮政编码：XXX

持有人和受托方（以下简称双方）愿意遵守本质量协议，履行所约定的各项活动、责任和义务。

1 定义

审核:指由持有人对受托方的生产质量管理体系进行检查和评估。

批:经一个或若干加工过程生产的、具有预期均一质量和特性的一定数量的成品。为完成某些生产操作步骤,可能有必要将一批产品分成若干亚批,最终合并成为一个均一的批。在连续生产情况下,批必须与生产中具有预期均一特性的确定数量的产品相对应,批量可以是固定数量或固定时间段内生产的产品量。

批记录:用于记述每批药品生产、质量检验和放行审核的所有文件和记录,可追溯所有与成品质量有关的历史信息。

2 目的

明确持有人和受托方落实药品管理法律法规规章及药品生产质量管理规范等规定的各项质量责任,确保委托生产行为持续符合药品法律法规规章、技术规范的要求。

3 基本信息

3.1 产品信息

委托生产产品信息见附 1。

3.2 联系方式

持有人和受托方的联系方式见附 2。

3.3 职责

持有人和受托方应当履行药品管理法律法规规章和药品生产质量管理规范规定的相关义务,并各自承担相应职责,责任清单见附 3。

质量协议双方应当遵守所有药品相关的法律法规和技术规范要求,建立良好的沟通机制,确保委托生产药品的安全、有效、质量可控。具体要求见本质量协议各项规定。

3.4 注册资料和技术文件

持有人应当在生产工艺验证前将产品生产相关的注册资料和技术文件转交给受托方,如有需要应当派驻人员对受托方进行培训。相关注册信息发生变更时,持有人应当在相关注册信息获准变更之日起 X 日内告知受托方。

受托方应当对所有本质量协议涉及产品的注册资料和技术文件进行保密,并根据药品管理法律法规和技术规范的要求建立相应的质量体系和质量文件,对于本质量协议涉及产品工艺规程、质量标准、批记录等关键质量文件,应当经双方审核同意。

4 法律法规依据

双方应当遵循《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国疫苗管理法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》《药品生产质量管理规范》,以及其他药品相关的法律、法规、规章、技术规范 and 标准要求。

持有人与受托方应当及时就任何已知的可能影响生产药品质量和双方职责的现行法律法规的变化,进行相互之间的书面通知。涉及本质量协议相关内容的,应当按照法律法规要求进行修订。

5 人员

按照 GMP 要求,受托方应确保相关人员经过培训和资质确认。

6 厂房、设施与设备

受托方应当确保与该产品生产和检验相关的厂房设施、设备、计算机系统等状态良好并均已被确认，生产工艺、清洗方法、分析方法等均已通过相关验证。对发生可能影响产品安全、有效和质量可控的变更，经双方评估需进行再验证的，受托方应当进行再验证活动。受托方应当根据委托生产药品的特性、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，并有相应的报告。产品共线生产风险评估报告应当经持有人审核批准。

7 物料与产品

7.1 物料

持有人负责物料供应商的选择、管理和审核，供应商应当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方，经受托方审核合格后，纳入受托方合格供应商目录中，用于受托方入厂时的核对验收。

持有人和受托方应当事先约定物料采购方。产品生产使用的物料采购由持有人/受托方负责，应当承担供应商管理和物料的质量保证工作。质量协议约定方应当按照法律法规要求建立物料收货、检验、留样、放行、储存的相关程序，并按照程序对物料进行接收、检验、留样、放行、储存等。

未在该目录中的物料不得用于委托生产。持有人如需增补合格供应商目录和变更物料供应商的，应当与受托方签订补充协议。

7.2 返工、重新加工和回收

受托方应当制定书面的返工、重新加工和回收的管理程序，并经双方审核同意。

受托方如需要对本质量协议涉及的产品进行返工、重新加工或者回收的活动，应当提前告知持有人并得到其书面批准后方可进行生产操作。

受托方应当记录所有的返工、重新加工和回收活动，并将其作为批记录的一部分进行保存。

8 确认与验证

8.1 验证计划的制度

受托方应当在产品生产前制定相关的验证计划。

8.2 厂房设施、设备的确认

受托方负责对产品生产和检验使用的相关厂房、设施、设备、计算机系统进行确认和预防性维护、维修，确保其始终处于已验证的状态；负责对仪器仪表进行定期校验，确保其在有效期内使用。

8.3 工艺和分析方法验证

受托方应当进行产品的工艺验证，首次工艺验证通过后应当进行持续工艺确认，如发现异常情况，应当按照本质量协议“偏差和 OOS 管理”进行处理。工艺验证方案和报告应当经质量协议双方审核批准。

8.4 清洁验证

受托方应当对直接接触药品的生产设备和用具进行清洁验

证，以防止污染和交叉污染。清洁验证的方法应当经过验证或者确认，方案和报告应当经质量协议双方审核批准。

9 文件管理

9.1 生产工艺

受托方应当按照本质量协议，根据药品监督管理部门核准的生产工艺和质量标准，按照持有人提供的技术资料，起草委托生产产品的生产工艺规程、空白批记录等相关质量文件，并经双方审核同意。

受托方应当按照生产工艺规程进行生产操作并及时、如实记录。

当任何与批准的工艺规程发生偏离时，受托方应当按照本质量协议“偏差和 OOS 管理”进行偏差调查和处理。

当产品的生产工艺需要变更时，双方应当按照本质量协议“变更控制”进行管理。

受托方应当在符合相应条件下根据批准的生产工艺规程组织生产，并按规定进行记录。

9.2 生产、检验和设备记录

受托方应当建立本质量协议涉及产品的生产、检验设备的使用、清洁和消毒等记录，记录内容包括但不限于设备状态，使用过的所有产品/物料的批次信息和设备运行状况、运行参数等。

每个批次产品应当有批生产记录、批包装记录和批检验记录（包括中间产品检测和产品放行前 QC 检验记录）。

受托方应当按照本质量协议“文件管理”要求保存所有与产

品生产相关的记录。

9.3 批生产记录

受托方应当建立批生产记录的管理程序,并根据批准的工艺规程制定产品批生产记录;批生产记录应当包括产品的所有生产步骤。任何批记录的变更,应当按照本质量协议“变更控制”进行管理。

受托方应当按照批记录和 **GMP** 要求完整地记录所有的生产过程。

9.4 文件管理

受托方应当妥善保存本质量协议涉及产品的生产、检验和发运等相关文件和记录,记录至少保存至产品有效期后 X 年,文件长期保存;对本质量协议涉及产品的监管部门检查文书,至少保存 X 年。持有人有权获得并保存该委托产品的检查报告。

所有文件材料保存期限前 X 个月,受托方应当书面咨询持有人相关文件的处理方式,并依据持有人指令进行相关文件的销毁或者转移。

应当由持有人书面批准的文件包括但不限于:工艺规程,批生产记录,物料、中间产品、产品质量标准,生产工艺验证方案和报告,分析方法验证方案和报告,产品投诉调查报告,可能影响产品质量、安全性或者法律法规符合性的偏差调查报告,可能影响产品质量、安全性或者法律法规符合性的变更资料,产品质量回顾分析年度报告,物料质量回顾分析年度报告,供应商档案等。

10 生产管理

10.1 产品批号编制

受托方应当制定产品批号编制程序和原则。

10.2 生产日期和有效期

受托方应当制定产品的生产日期、有效期管理程序和原则。

10.3 生产现场监督

针对本质量协议涉及产品的生产过程,持有人应当对受托方的生产活动进行指导和监督。

11 质量控制和质量保证

11.1 质量控制实验室管理

11.1.1 取样

质量协议约定的责任方应当制定对物料、中间产品、产品等取样的标准操作程序,并按照程序取样。取样应当具有代表性。

11.1.2 检验

受托方应当建立实验室控制的管理程序,确保所有的检验活动在符合 **GMP** 要求的条件下进行。

受托方应当根据药品监督管理部门核准的物料和产品的质量标准和进行检验,成品必须按照注册批准的方法进行全项检验,其中本质量协议涉及所有质量标准应当经持有人审核批准。

受托方应当根据有关规定,制定原辅料、包装材料、中间体和成品的分析方法验证(转移或者确认)方案,完成工作后形成验证报告。验证方案和验证报告应当由持有人批准后才能用于正式生产产品的检验。

11.1.2.1 物料

质量协议约定的责任方应当确保所有生产用物料符合批准的质量标准，只有检验合格经放行的物料才能用于产品生产。如质量标准发生变更的，双方应当按照本质量协议“变更控制”进行管理。

11.1.2.2 中间产品

受托方应当根据批准的质量标准执行并记录所有的中间产品检验。

11.1.2.3 产品

产品经检验不符合批准的质量标准，应当按照本质量协议“偏差和 OOS 管理”进行处理。

11.1.3 留样

质量协议约定的责任方应当根据 **GMP** 要求对物料、产品进行留样。留样应当按照注册批准的储存条件至少保存至药品有效期后 1 年，物料应当在规定的条件下储存至少保存至产品放行后 2 年。留样应当作好相应的记录。

11.2 物料和产品放行

物料放行：质量协议约定的责任方负责物料放行，保证所有生产用物料符合批准的质量标准，并检验合格。

产品出厂放行：受托方应当建立相应的组织机构、管理系统以及取样检验等质量控制措施，在产品放行前应当完成必要的检验，确认其质量符合要求。受托方的质量授权人负责审核产品的批生产记录和批检验记录等，并做出是否出厂放行的决定。当作

出不予出厂放行决定时，受托方应当立即告知持有人。当产品出厂放行后，受托方发现产品存在不符合国家药品标准或者经药品监管部门核准的生产工艺要求的风险时，应当立即告知持有人。

产品上市放行：持有人应当建立药品上市放行的规程，并配备质量受权人依据该规程对受托方出厂放行的产品进行全面审核，不仅应当审核检验结果是否符合国家药品标准，还应当审核药品生产过程是否符合 **GMP**、核准生产工艺以及原料辅料包材是否符合法定要求。受托方完成生产放行后，将批生产记录和批检验记录等提交给持有人进行最终审核，由持有人作出是否上市放行的决定。当作出不予上市放行决定时，持有人应当立即告知受托方。

11.3 持续稳定性考察

质量协议约定的责任方负责对物料、中间产品、产品进行稳定性考察。当稳定性考察样品出现 OOS/OOT 时，双方应当立即进行沟通并开展调查，并对 OOS 按照本质量协议“偏差和 OOS 管理”进行处理。

11.4 变更控制

持有人是变更的责任主体，应当按照国家药品监督管理局的规定，全面评估、验证变更事项对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。持有人和受托方应当按照药品管理法律法规规章和相关技术指导原则，对变更进行管理。

双方应当建立变更控制程序，明确发生的变更可能影响产品安全性、有效性、质量可控性或者法规符合性时的工作措施，并做好工作衔接与配合。受托方发起变更，应当提前 X 日通知持

有人，相关变更风险程度由持有人评估确定，变更实施前应当经持有人审核批准。持有人发起变更，应当提前 X 日书面通知受托方进行评估和实施。

持有人应当进行充分研究和验证，并按照规定经批准、备案后实施或者报告，确保能够持续稳定生产出与变更实施前药品质量一致的药品。

11.5 偏差和 OOS 管理

双方应当根据 GMP 的要求建立偏差和 OOS 管理程序。与本质量协议涉及产品相关的生产、检验、储存、发运、稳定性考察等工作中发生的偏差或者 OOS，受托方应当按照标准操作规程进行记录、调查并保存。调查必须评价该偏差或者 OOS 对产品安全性、有效性和质量可控性的影响，应当查找原因并采取有效的纠正预防措施。受托方应当将所有偏差报告报持有人审核评定。

对于不影响产品安全性、有效性和质量可控性的微小偏差，由受托方进行记录、调查、评估和跟踪。在产品放行时，持有人应当对所有偏差进行审核。

对于可能影响产品安全性、有效性和质量可控性的偏差和 OOS，受托方应当在 X 日内书面通知持有人，并自偏差或者 OOS 发生之日起 X 日内完成调查，报持有人审核批准。

11.6 产品质量回顾分析

质量协议约定的责任方负责每年对委托生产药品进行产品质量回顾分析，并在所定回顾周期结束后的 X 日内完成报告，报持有人书面批准。

11.7 投诉与不良反应

当收到有关产品质量的投诉时，持有人应当会同受托方对产品投诉进行调查；受托方应当予以配合，在 X 日内完成自查报告，并报持有人批准；持有人根据自查情况，对涉及质量投诉的产品采取相应的处置措施。对因生产环节造成的质量缺陷，受托方应当制定有效的纠正和预防措施，并由持有人审核批准。

当受托方收集到其他产品的质量投诉风险可能涉及受托产品时，受托方应当及时通报持有人相关信息，并组织调查，建立相关的纠正预防措施，按照变更管理相关流程报持有人审核批准。

持有人应当建立药物警戒体系，按照要求开展药物警戒工作。持有人和受托方应当经常考察本单位的药品质量、疗效和不良反应，发现疑似不良反应的，应当及时按照要求报告。质量投诉由持有人负责，受托方应当协助配合，受托方在收到投诉后，应当及时告知持有人。

12 产品储存、发运与召回

12.1 产品储存

受托方应当对物料及产品的储存条件进行有效监控和维护，对生产用物料、中间产品和产品按照标识的储存条件进行储存，并应当符合 GMP 要求。

12.2 发运

产品由持有人上市放行后，按照合同约定将产品运输至持有人指定地点。在产品的储存和发运期间，受托方应当采取必要的措施，确保产品没有混淆、差错、污染和交叉污染的风险，确保

产品在储存和运输过程中符合 GMP 要求。受托方应当采取必要的措施，以确保产品包装的完整性。

12.3 召回

持有人负责产品的召回工作，作出是否对相关批次产品进行召回的决定。受托方应当提供相应信息并予以配合召回工作。

受托方有合理依据认为应当召回本质量协议涉及的相关批次产品，应当以书面形式向持有人陈述意见并说明原因。

13 现场审核

持有人应当对受托方的生产条件、技术水平和质量管理情况进行现场审核，确保其具备本质量协议涉及产品的生产条件和质量管理能力。在对受托方资质确认审核通过后，持有人应当至少每年对受托方进行一次现场审核，对疫苗受托方应当每季度进行一次现场审核，对其他高风险品种受托方每半年进行一次现场审核。发现严重质量安全风险等必要情况时，持有人应当立即对受托方进行有因审核。受托方应当积极配合持有人进行现场审核。

在审核过程中，持有人应当遵守受托方的制度、程序和安全保密工作要求。

持有人在现场审核过程中发现的缺陷项，受托方应当积极整改，制定整改计划，明确纠正预防措施，在审核结束后 X 日内报持有人审核批准，整改完成后 X 日内持有人进行审核确认。

14 合规性支持

当持有人需要获得产品生产相关资料用于药品监管部门检查、产品注册申报等情形时，受托方应当配合提供相关资料，包

括但不限于产品研究资料、分析方法验证报告、工艺验证报告等。

持有人负责将药品生产销售、上市后研究、风险管理等情况按照规定进行年度报告，负责建立并实施药品追溯制度、实施短缺药品停产报告，受托方应当协助配合。

15 监管部门监督检查

如果受托方或者持有人接到监管部门对相关产品或者场地进行监督检查的通知时，应当在 X 日内及时告知持有人，并在监督检查结束后 X 日内将检查情况书面报告持有人。

持有人在接受药品监管部门监督检查时，如需提供委托生产相关资料的，受托方应当配合提供；需要开展现场检查时，受托方应当予以配合。

在监督检查过程中，如有需要，一方应当积极协助另一方接受监督检查。

16 质量争议解决

当委托生产相关产品出现质量争议，双方应当遵循药品法律法规规章规定、GMP 要求和质量协议约定进行解决。

16.1 双方应当直接沟通，确认事件的实际情况。

16.2 受托方应当进行调查并出具完整的调查报告。调查报告应当详细描述事件经过、发生原因、调查结果和相关证据等。调查报告应当报持有人审核批准。双方根据调查报告协商解决。

16.3 质量争议无法协商解决的，双方应当选择第三方进行评估和判定，并根据第三方评估判定结果商定解决。

16.4 持有人负责委托生产产品的最终处理。

16.5 其他情形。

17 期限

本质量协议自签订之日起生效，在委托生产期间持续有效。

如双方停止委托生产，本质量协议应当至少保存至最后一批上市放行的药品有效期后一年。

需要变更本质量协议内容的，双方应当协商一致并重新签署，旧版质量协议随新版质量协议的执行自动失效。

18 变更历史

日期	版本	变更概述

19 签名

持有人

起草人	审核人	批准人
签名	签名	签名
职务	职务	职务
日期	日期	日期

受托方

起草人	审核人	批准人
签名	签名	签名
职务	职务	职务
日期	日期	日期

- 附： 1.产品信息
- 2.联系信息
- 3.药品委托生产质量责任清单

附 1

产品信息

- 1 产品名称；
- 2 药品注册证号；
- 3 适应症；
- 4 规格；
- 5 用法用量；
- 6 受托方内部代码；
- 7 委托活动。持有人委托受托方进行产品的生产、检验、出厂放行并运输至持有人指定地点；
- 8 运输方式。产品放行后，由双方约定运输方式；
- 9 产品储存条件。持有人根据药品质量标准确定储存条件；
- 10 生产日期、产品批号、有效期编制原则。

附 2

联系信息

持有人
企业名称
药品生产许可证编号
统一社会信用代码
住所（经营场所）
联系人
联系电话
传 真
电子邮箱

受托方
企业名称
药品生产许可证编号
统一社会信用代码
住所（经营场所）
联系人
联系电话
传 真
电子邮箱

附 3

药品委托生产质量责任清单

持有人和受托方质量责任清单	持有人	受托方	备注
1 人员			
2 厂房、设施与设备			
3 物料与产品			
3.1 物料			
3.2 返工、重新加工和回收			
4 确认与验证			
4.1 验证计划的制度			
4.2 厂房设施、设备的确认			
4.3 工艺和分析方法验证			
4.4 清洁验证			
5 文件管理			
5.1 生产工艺			
5.2 生产、检验和设备记录			
5.3 批生产记录			
5.4 文件管理			
6 生产管理			
6.1 产品批号编制			

持有人和受托方质量责任清单	持有人	受托方	备注
6.2 生产日期和有效期			
6.3 生产现场监督			
7 质量控制和质量保证			
7.1 质量控制实验室管理			
7.2 取样			
7.3 检验（物料、中间产品、产品）			
7.4 留样			
7.5 物料和产品放行			
7.6 持续稳定性考察			
7.7 变更控制			
7.8 偏差和 OOS 管理			
7.9 产品质量回顾分析			
7.10 投诉与不良反应			
8 产品储存、发运与召回			
8.1 产品储存			
8.2 发运			
8.3 召回			
9 现场审核			
10 合规性支持			
11 监管部门监督检查			

注：持有人和受托方所有责任包括但不限于上述责任清单内容。