

附件

药品上市许可持有人检查要点 (征求意见稿)

为强化药品上市许可持有人(以下简称持有人)的监督管理,监督持有人依法履行药品全生命周期的质量管理责任,进一步规范持有人监督检查工作,依据《药品管理法》《疫苗管理法》《药品生产监督管理办法》《药品生产质量管理规范》等,制定本检查要点。

一、适用范围

本检查要点适用于对委托生产药品的境内持有人的监督检查。对于境内自行生产药品的持有人,依照法律、法规、规章及规范的要求,同时参照本检查要点有关要求开展监督检查。

二、检查内容

(一) 总体要求

1. **(持有人总体要求)** 持有人应当建立覆盖药品研制、生产、销售、使用全过程的质量保证体系,持续强化的质量控制和质量保证能力,依法对药品研制、生产、销售、使用全过程的安全性、有效性、质量可控性负责。

2. **(上市放行要求)** 持有人负责药品的上市放行,应当建立药品上市放行管理规程,审核受托生产企业制定的产品出厂放行规程,明确产品的上市放行标准,对受托生产企业出厂放行的药品以及药品生产记录、检验记录、偏差调查等进行审核,符合有关规定的,经质量授权人签字后方可放行上市。

3. **(委托生产管理要求)** 持有人应当与受托生产企业签订委

托合同和质量协议，落实《药品管理法》规定的法律义务和药品生产质量管理规范等规定的各项质量管理要求。

4.（追溯管理要求）持有人应当建立药品追溯体系，落实药品追溯制度，按照规定提供追溯信息；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，实现药品全过程可追溯。

5.（药物警戒要求）持有人应当建立并完善药物警戒体系，规范开展药物警戒活动。持有人委托第三方机构开展药物警戒活动的，应当对受托方的药物警戒能力进行审核，确保落实药物警戒质量管理规范及相关法规要求。

（二）机构和人员

6.（机构设置）持有人应当设立职责清晰的管理部门，配备与其委托生产药品规模相匹配的管理人员。应当有组织机构图，设立的管理部门应当明确药品研发管理、生产管理、质量管理、销售管理、储运管理、药物警戒、上市后研究等职责，并符合相关技术规范的要求。其中，质量管理部门应当独立设置，履行质量管理的职责。质量管理部门应当参与所有与质量有关的活动，负责审核所有与药品生产、经营质量管理规范有关的文件。质量管理部门不得将职责委托给其他部门。

7.（关键人员）持有人的企业负责人、质量负责人、质量授权人、生产负责人、药物警戒负责人应当为企业全职人员，资质条件和职责应当符合药品生产质量管理规范、药物警戒质量管理规范等要求。

质量负责人全面负责药品全过程质量管理工作，建立质量管理部门和质量保证体系，独立履行职责，确保质量管理部门有效运行。质量授权人主要负责药品放行，应当独立履行职责，确保每批已放行药品的生产、检验均符合相关法规和药品注册管理要求。

8. **（岗位职责）** 组织机构中的各岗位职责应当覆盖药品法律法规规定的持有人应当履行的所有义务和责任，不得遗漏，并确保职责有效落实；部门和人员应当准确理解岗位职责，接受必要的培训，包括岗前培训和继续培训。

（三）生产管理

9. **（确认设施设备）** 持有人应当确认受托生产企业的厂房设施、设备等生产条件和能力满足委托生产品种生产工艺和质量标准的要求。

10. **（生产过程监督）** 持有人应当对委托生产药品的生产过程进行指导和必要的监督，确保受托生产企业能够按照注册工艺稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品。

11. **（工艺验证）** 持有人应当对受托生产企业的药品工艺验证、持续工艺确认等活动进行审核，确保产品的生产工艺和质量处于受控状态。

12. **（现场审核）** 持有人应当基于风险制定受托生产企业现场审核周期，定期对受托生产企业进行审核，对无菌药品等高风险品种的受托生产企业应当增加现场审核频次，以及持续保障药品质量安全的文件体系。

13. **（审核工艺规程等）** 持有人应当审核受托生产企业建立的生产工艺规程、产品关键质量属性、关键工艺控制参数、中间产品和成品质量标准等质量文件，确保符合要求。

14. **（产品信息规则）** 持有人应当制定或者确认受托生产企业关于生产药品的产品批号、生产日期、有效期的编制及管理规则，与质量协议或者受托生产企业质量管理体系文件要求一致。

15. **（共线评估）** 持有人应当对受托生产企业共线生产风险控制措施的有效性进行定期审核，若共线生产品种发生变更，需

重新进行风险评估。

16.（返工和回收） 持有人应当确认受托生产企业的生产药品的返工和回收的管理程序，对受托产品的返工和回收进行书面批准，受托生产企业应当如实详细记录相关活动，并将其作为批记录的一部分。

17.（说明书和标签） 持有人应当规定药品说明书和标签的印刷、验收、使用和处理流程。由受托生产企业进行药品说明书和标签采购或自行打印的，持有人应当确认受托生产企业建立的相关操作规程，定期审核受托生产企业对文件规定要求的执行情况，确保药品说明书和标签的来源、印刷、使用准确无误，正规合法。

18.（储存条件） 持有人应当审核委托生产药品的储存是否符合产品储存条件的要求，并应定期审核受托生产企业的储存管理情况，确保在储存过程中防止混淆、差错、污染和交叉污染的措施安全有效。

（四）物料管理

19.（物料供应商） 持有人应当建立物料供应商管理制度和管理档案，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后，纳入受托生产企业合格供应商目录。

持有人应当对物料供应商进行审核和管理，定期对供应商进行质量体系进行评估，对关键物料供应商进行现场审核。持有人可以自行或者委托受托生产企业定期对供应商进行质量评估、以及联合开展对主要物料供应商的现场审核，并将质量评估报告纳入供应商管理档案。

20.（物料验收） 持有人应当明确物料的质量标准，与受托生产企业通过协议明确物料采购、验收、取样、留样、检验、放

行、储存等的责任方。

21. (储存运输责任) 持有人应当与受托生产企业规定生产物料储存、运输的责任方，并明确有关职责，确保生产物料在储存、运输过程中物料的质量可控性和可追溯性。

22. (物料处理) 持有人应当严格管理委托生产药品的剩余物料。对于委托生产药品的剩余、过期或者准备废弃的等不再用于生产的原辅料、包装材料以及药品说明书和标签的处理，持有人应当审核批准，受托生产企业应将处理记录的原件或者复印件（扫描件）交持有人留存。

(五) 质量控制和质量保证

23. (体系审核) 持有人应当对受托生产企业的质量管理体系运行情况进行定期审核，确保其生产条件、技术水平和质量管理持续符合委托生产药品的质量要求和相关法规要求。

24. (检验) 持有人自行检验的，应当具备与检验原辅料、包装材料、中间产品、成品相适应且符合药品生产质量管理规范要求的质量控制实验室和检验人员。

持有人委托受托生产企业进行原辅料、包装材料和中间产品检验的，应当在质量协议中予以明确，并纳入到受托生产企业的生产质量管理体系中。持有人应当确认受托生产企业相关的检验管理、操作规程，审核检验报告书。成品必须由受托生产企业按照注册批准的方法进行全项检验。

持有人委托第三方检验个别项目的，应当对拟受托检验单位进行资质审查和检验能力评估，符合要求的签订委托检验协议，明确委托项目、委托周期、双方责任与义务及相关技术事项。委托检验期间，持有人应当加强对受托检验单位的审计监督。受托检验单位不得再次委托外部检验。第三方应当接受药品监督管理

部门的延伸检查。

25. **（检验方法）** 原辅料、包装材料和中间产品的检验需要进行检验方法转移或确认的，持有人应当审核确认并批准相应的方案和报告。

26. **（稳定性考察）** 持有人应当明确药品留样和持续稳定性考察的内容；委托受托生产企业进行持续稳定性考察的，受托生产企业应当将稳定性考察计划、数据和评价结果及时告知持有人，稳定性发生不良趋势时应配合持有人开展调查。评价应当包括与历史批次（含注册申报批次、其他受托方生产批次等）的数据对比和分析，以便及时发现不良趋势。

27. **（记录审核）** 持有人应当审核受托生产企业出厂放行的产品的批生产记录、批包装记录、检验报告书和偏差处理等相关记录，符合上市放行标准的，经质量授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生产企业。

28. **（偏差与纠正预防）** 持有人应当建立偏差管理制度、纠正预防措施管理制度，全面评估变更与偏差的影响，实行分类分级管理。持有人应当按照变更技术要求，建立药品上市后变更控制体系，履行变更管理责任。

持有人应当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，并审核受托生产企业采取的措施，最终批准重大偏差的关闭；中等偏差可以由持有人通过审核的形式对受托生产企业的处置措施进行确认，存有异议的，应当与受托生产企业沟通，形成一致意见后进行关闭，如不能形成一致意见，应当以持有人处置意见为准，并将受托人处置意见记录在偏差管理文件中；微小偏差可以由受托生产企业进行处理、关闭，但当持有人提出异议时，委托双方应当充分沟通，必要时重新启动偏

差调查。

29. **(自检)** 持有人应当每年进行自检，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。自检应当有计划、完整的记录和评价报告，持有人对受托生产企业开展质量审计的有关情况，应当纳入评价报告。评价报告中应当有结论和提出纠正与预防措施的**建议**，并由质量负责人签字确认。

30. **(质量回顾)** 持有人应当每年按照品种开展产品质量回顾分析、记录，应当要求受托生产企业提供全面、真实的数据，分析应当科学、客观。由受托生产企业开展质量回顾分析的，应在质量协议中明确规定受托生产企业按照 **GMP** 要求进行产品质量回顾分析，分析报告应经持有人审核批准。

(六) 文件与记录管理

31. **(技术资料)** 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，对受托生产企业制定或者修订的委托生产技术文件进行审核并批准。委托双方技术资料或者生产技术文件的管理要求应当在质量协议中予以明确。

32. **(文件体系)** 持有人应当建立保证药品全生命周期主体责任的规章制度。委托其他企业进行药品生产、销售相关活动(包括药品储存、运输)的，相关制度应当与受托企业的质量管理体系文件有效衔接，并按照规定形成相关记录或报告。包括但不限于：

- (1) 药品生产场地管理文件；
- (2) 委托协议和质量协议；
- (3) 持有人对受托企业的审核程序、现场审核报告及记录；
- (4) 研制、生产、销售监督管理程序与记录。
- (5) 药品质量回顾分析制度及药品质量回顾分析报告；

(6) 药品生产工艺规程、空白批生产记录、质量标准及检测程序；

(7) 受托生产企业共线生产药品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）；

(8) 药品偏差、变更控制、自检、不合格品处理、纠正与预防措施、质量投诉、退货、召回、物料与产品、确认与验证、稳定性试验、数据可靠性、培训、员工健康、上市放行、追溯等管理程序及记录；

(9) 生产关键物料合格供应商名单；

(10) 质量信息沟通及处置的规定与沟通记录；

(11) 药品安全事件处置方案与培训、演练记录；

(12) 药物警戒管理程序与记录；

(13) 药品年度报告管理程序与记录；

(14) 药品上市后风险管理计划与记录；

(15) 短缺药品停产报告管理程序与记录（针对短缺药品的持有人）。

33.（文件管理程序）持有人应当建立有效的文件与记录管理程序，确保：

(1) 有指定人员负责文件的起草、修订、审核、批准、替换或撤销、复制、保管和销毁；

(2) 文件编号及版本控制能够保证文件的有效性及可溯性；

(3) 对文件进行定期审核，保证其适用性；

(4) 所有涉及委托生产、销售行为的关键文件变更，均能够与相关受托企业及时相互通报。

34.（记录要求）持有人应当确保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，持有人与受托生产企业应当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。

（七）销售管理

35.（**委托销售**）持有人委托销售的，应当对受托方的资质、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协议，确保委托销售过程符合药品经营质量管理规范要求，并对受托方销售药品过程进行监督。应当与受托方约定并监督其履行药品追溯码的扫码等责任，按照规定提供完整、准确的数据。

36.（**委托储存运输**）持有人委托储存、运输药品的，应当对受托方的质量保证能力和风险管理能力进行评估，与其签订委托协议，约定药品质量责任、操作规程等内容，并对受托方进行指导和监督，确保储存、运输过程符合药品经营质量管理规范和药品的贮藏条件要求。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。

37.（**召回**）持有人应当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，有关受托方应当配合。

（八）药品上市后研究及风险管理

38.（**风险管理**）持有人应当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。

39.（**上市后研究**）药品注册证书及附件要求持有人在药品上市后开展相关研究工作的，持有人应当在规定时限内完成并按照要求提出补充申请、备案或者报告。对于附条件批准的药品，持有人应当采取相应措施，并在规定期限内按照要求完成相关研

究，以补充申请方式申报。

40.（变更与再注册） 委托生产药品涉及的供应商、关键设施设备、工艺参数或生产工艺等发生变更的，持有人应当按照已上市药品变更研究技术指导原则，联合受托生产企业开展相关研究、评估和必要的验证。并根据变更的类别和要求，按照审批、备案和年度报告的要求进行管理。持有人应当按期履行药品再注册手续。

41.（安全事件处置方案） 持有人应当建立药品安全事件处置方案，覆盖监测预警、应急启动、沟通报告、物料封存、停售召回、停产调查、伤害赔付、舆情应对、纠正预防、应急终止等方面内容，并会同受托生产企业组织开展培训和必要的应急演练，形成培训和演练记录。委托生产药品是无菌药品等高风险药品或集采中选药品等重点品种的，应当每年开展一次应急演练。

42.（沟通机制） 持有人应当建立与受托方的全面沟通机制，明确相互沟通的信息种类、沟通方式和时限，确保委托生产期间所有涉及委托生产药品质量的信息得到及时、充分地共享和研判，有效防控因未有效沟通而产生的质量风险与合规风险。

（九）疫苗上市许可持有人

43.（疫苗委托生产） 疫苗上市许可持有人应当具备疫苗生产能力。经国务院药品监督管理部门批准委托生产的，持有人也应当同时开展疫苗生产活动，不得停产。

44.（疫苗销售管理） 疫苗上市许可持有人在销售疫苗时，应当提供加盖其印章的批签发证明复印件或者电子文件；销售进口疫苗的，还应当提供加盖其印章的进口药品通关单复印件或者电子文件。

45.（疫苗风险控制） 疫苗上市许可持有人应当设立专门机

构，配备专职人员，主动收集、跟踪分析疑似预防接种异常反应，及时采取风险控制措施。

46.（疫苗责任强制保险和停产报告） 疫苗上市许可持有人应当按照规定投保疫苗责任强制保险。停止疫苗生产的，应当及时向国务院药品监督管理部门或者省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门报告。

47.（疫苗信息公开） 疫苗上市许可持有人应当按规定建立信息公开制度，制定疫苗安全事件处置方案。

（十）其他

48.（短缺药品停产报告） 对列入国家短缺药品清单的药品，持有人应当建立短缺药品停产报告制度，并在计划停产实施六个月前或非预期停产后三日内，按照规定向省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门报告，必要时向国家药品监督管理局报告。

49.（年度报告） 药品上市许可持有人应当建立年度报告制度，每年将药品生产销售、上市后研究、风险管理等情况按照规定向省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门报告。疫苗上市许可持有人应当按照规定向国家药品监督管理局进行年度报告。

50.（责任赔偿） 持有人应当具备法律要求的责任赔偿能力，建立责任赔偿的相关管理程序和制度，实行赔偿首负责制。责任赔偿能力应当与产品的风险程度、市场规模和侵权损害人身伤残赔偿标准等因素相匹配。持有人应当具有责任赔偿能力相关证明或者相应的保险购买意向书、商业保险购买合同等。