附件：

《药品生产许可证》（B.委托生产的药品上市许可持有人）现场检查验收标准（试行）

一、本标准共设评定项目24项，其中关键项目（标示\*）16个，一般项目8个。

二、结果评定：检查组按照此标准开展现场检查，对检查发现的问题依据风险评估的原则进行综合评定，并作出是否符合要求的结果评定意见。原则上有关键项目不符合的，不予通过。

三、现场检查验收标准：

（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并开展培训；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、生产负责人、质量负责人、质量受权人应当为全职人员，如果双方为同一集团的企业负责人和生产负责人可以兼职，以上人员的资质条件应当符合GMP要求；法定代表人、企业负责人应当符合《药品生产监督管理办法》第二十八条规定。

3.持有人应当每年对本部门直接接触药品的工作人员进行健康检查并建立健康档案，避免患有传染病或者其他可能污染药品疾病的人员从事直接接触药品的生产活动。

(二)质量管理和质量检验

\*4.持有人应当依法对药品研制、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，不得通过质量协议转移法定由持有人履行的义务和责任。

\*5.持有人应当建立药品质量保证体系，对受托药品生产企业、药品经营企业的质量管理体系进行定期审核，监督其持续具备质量保证和控制能力，负责委托生产药品的上市放行。

\*6. 持有人委托其他企业进行药品研制、生产、经营、药物警戒等相关活动（包括储存、运输）的，应当按照规定对受托方资质及能力开展审核及评估，签署符合要求的委托协议和质量协议，并按协议规定执行。委托活动需要经药品监督管理部门批准的应当在得到批准后实施。

7. 持有人应当与受托方建立相衔接的药品生产风险管理程序，并按照要求开展风险评估、控制、验证、沟通、审核等质量管理活动，对已识别的风险及时采取有效的风险控制措施。

\*8. 持有人应当按照质量协议的要求向受托方提供必要的技术资料，对受托方制定的委托生产技术文件进行审核并批准。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。

\*9. 持有人应当派员对委托生产进行指导和监督，确保受托方按照核准的生产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。

10. 持有人应当确认受托方在完成必要的确认和验证（包括厂房设施、设备和公用系统）后，才能进行产品的生产工艺验证；应当审核并批准受托方的工艺验证和清洁验证的方案和报告。

\*11. 持有人或者受托方应当根据核准的生产工艺制定工艺规程，并经双方共同审核批准。持有人应当按照GMP的要求对生产工艺变更进行管理和控制，生产工艺变更应当开展研究，并依法取得批准、备案或者进行报告，接受药品监督管理部门的监督检查。

\*12. 持有人应当有能力完成质量保证与质量检验活动，包括但不限于：

a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。

b 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。如部分项目受托人委托第三方检验时，委托第三方检验的协议应当获得持有人批准。

c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。

d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GMP的要求。

e 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。

f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。

g持有人应当自行建立或批准委托方稳定性考察方案，并保证执行。

h持有人应当建立供应商档案，确保供应商符合GMP规范以及关联审评审批有关要求，并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，用于物料入厂时的核对验收。

i持有人应当明确物料和成品的运输过程及存储方的责任、存储条件的维护措施，确保物料和产品转移过程中的质量可控。

j持有人或者受托方应当按照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和批准。

k持有人应当对受托方产品共线生产风险评估报告进行审核和批准。

\*13. 持有人上市放行前应当确认完成成品的全检，自行检验的，应当具备与检验的原辅料、包装材料、中间产品和成品相适应且符合GMP要求的质量控制实验室；委托检验的，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)保证药品质量的规章制度

14. 持有人应当负责委托生产药品的上市放行，按照规定提交并持续更新场地管理文件，递交年度报告。

15. 持有人应当建立有效的文件与记录管理程序，确保：

a有指定人员负责文件的起草、修订、审核、批准、撤销、复制及保管；

b文件编号及版本控制能够保证文件的有效性及可溯性；

c对文件进行定期审核，保证其适用性。

\*16. 持有人与受托方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、可靠、可追溯，包括纸质记录、电子数据、双方质量信息沟通记录等。

17. 持有人应当建立保证药品质量的文件体系，相关制度与受托企业的质量保证体系文件有效衔接，并按照规定完成相关记录或者报告，文件包括但不限于：

a药品质量回顾分析制度及药品质量回顾分析报告；

b持有人对受托企业的审核程序、现场审核报告及记录；

c药品上市放行管理程序与记录；

d研制、生产、经营监督管理程序及记录；

e药品质量投诉管理程序、记录与报告；

f药品退货管理程序与记录；

g药品召回管理程序与记录；

h建立符合法律法规要求的偏差与变更管理制度，包括偏差管理程序、变更控制程序与相关记录；

i药品质量标准及检测程序文件；

j受托产品生产日期、批号、有效期的编制方法；

k生产工艺规程及空白批生产记录；

l建立物料供应商评估与批准的操作规程，提供合格供应商名单；

m质量信息沟通及处置的规定与沟通记录；

n受托生产企业共线生产品种列表及风险评估报告（或者关于避免污染及交叉污染的相关程序与记录/报告）；

o自检管理程序及记录；

p药品管理评审的程序与记录。

18.持有人应当建立符合法律法规规定的药品追溯体系与制度，按照规定提供追溯信息，保证药品可追溯。

\*19. 持有人应当建立风险管理制度，按照规定完成对应记录或者报告。包括但不限于：

a上市后药品风险管理程序及计划；

b短缺药品停产报告制度及记录/报告；

c药品安全事件处置方案，培训和应急演练记录。

d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。

\*20. 持有人应当按规定建立了药物警戒体系，公开有效的联系方式（包括网站、办公地址、联系电话等），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，并履行了相关职责。建立了以下规章制度并严格执行，相关活动是否按规定完成了对应记录或报告。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是否能有效衔接，包括但不限于：

a药品不良反应监测程序与报告；

b建立和保存药品不良反应监测档案的制度与档案；

c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；

d提交定期安全性更新报告的制度和报告；

e开展重点监测的制度和记录;

f委托其他企业开展药物警戒相关活动的，是否签署了符合要求的药物警戒委托协议。

\*21.持有人应当对已上市药品的安全性、有效性和质量可控性定期开展上市后评价并建立相应制度，主动开展上市后研究，持续开展药品风险获益评估和控制。

\*22.持有人应当建立关于药品再注册的制度，并按照规定执行。

23.持有人应当建立确保持续开展药品安全性和有效性研究的制度，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。

\*24.持有人应当建立并执行所持有药品导致侵权伤害的责任赔偿制度，赔偿能力可以通过购买承担药品侵权责任的商业保险体现，也可以通过签订承担药品侵权责任的商业担保体现。