海南省药品上市许可持有人

委托生产管理指南

海南省药品监督管理局

2025年5月

**目录**

[1 总则 4](#_Toc31297)

[1.1 目的 4](#_Toc4541)

[1.2 原则 4](#_Toc15879)

[1.3 范围 4](#_Toc13406)

[2 质量管理 4](#_Toc9575)

[2.1 质量管理体系 4](#_Toc17679)

[2.2 委托生产管理 7](#_Toc253)

[2.3 风险管理 8](#_Toc25328)

[3 机构与人员 8](#_Toc2197)

[3.1 机构设置 8](#_Toc20253)

[3.2 部门职责 9](#_Toc18257)

[3.3 关键人员资质 10](#_Toc25794)

[3.4 关键人员职责 11](#_Toc32246)

[3.5 培训要求 13](#_Toc4784)

[3.6 人员健康 13](#_Toc21678)

[4 厂房、设施与设备 13](#_Toc27295)

[4.1 厂房管理 13](#_Toc16318)

[4.2 设备管理 14](#_Toc15235)

[4.3 公用系统管理 14](#_Toc22268)

[5 物料与产品 15](#_Toc6055)

[5.1 供应商管理 15](#_Toc7703)

[5.2 入厂检验（取样、储存） 16](#_Toc27743)

[5.3 上市放行 17](#_Toc27625)

[5.4 药品追溯 17](#_Toc16535)

[5.5 发运 18](#_Toc20830)

[5.6 销售（含委托销售） 18](#_Toc6277)

[5.7 召回 18](#_Toc9416)

[6 生产管理 19](#_Toc12362)

[6.1 技术转移 19](#_Toc15504)

[6.2 派驻检查、指导 20](#_Toc3148)

[6.3 生产操作（含包装操作） 22](#_Toc31903)

[6.4 污染与交叉污染 22](#_Toc5504)

[7 质量控制 23](#_Toc13311)

[7.1 检验职责 23](#_Toc26891)

[7.2 检验能力 23](#_Toc29819)

[7.3 留样 24](#_Toc32223)

[7.4 稳定性考察 25](#_Toc7242)

[7.5 委托检验 25](#_Toc6201)

[8 质量保证 25](#_Toc18951)

[8.1 定期审核 25](#_Toc567)

[8.2 变更 26](#_Toc30091)

[8.3 偏差 26](#_Toc31187)

[8.4 产品质量回顾分析 27](#_Toc31837)

[8.5 纠正预防措施 27](#_Toc2058)

[8.6 投诉 28](#_Toc9938)

[9 文件管理 28](#_Toc20990)

[10 质量协议 29](#_Toc4892)

[10.1 协议管理 29](#_Toc15436)

[10.2 职责约定 30](#_Toc7635)

[10.3 协议履行 31](#_Toc14830)

[11 生物制品、多组分生化药、中药注射剂等特殊要求 31](#_Toc23483)

12.核减、注销要求...............................................................34

[术语 3](#_Toc11111)4

[参考法规、指南和文献 3](#_Toc5851)6

# 总 则

# 目的

药品上市许可持有人（以下简称“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、有效性和质量可控性负责。为进一步加强海南省持有人委托生产管理水平，指导和规范持有人对委托生产药品及受托生产企业管理，依据《药品生产质量管理规范（2010年修订）》（GMP）等规范，结合现阶段我国持有人委托生产监管要求，制定本指南。

本指南旨在为持有人在药品全生命周期内的委托管理活动提供指导，明确持有人及受托方各自主体责任，以质量风险管理为基本原则，指导企业持续完善持有人委托生产管理机制。

# **原则**

我国《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》（2022年第126号）中明确规定了持有人的主体责任，即遵守《中华人民共和国药品管理法》等相关法律法规，依据《药品生产质量管理规范（2010年修订）》等规范，建立健全药品质量管理体系，依法对药品全生命周期的安全性、有效性、质量可控性负责。本指南所述持有人委托生产管理要求均与国家相关法规、规范保持一致。

# 范围

本指南适用于海南省持有人对委托生产的全过程管理。

# 质量管理

# 质量管理体系

持有人应按照药品管理相关法律、法规等要求，结合企业实际，建立健全药品研制、生产、经营、使用全过程质量管理体系，质量管理体系应涵盖委托生产行为和相应品种。

* + 1. 持有人应建立符合委托生产药品质量管理要求的质量目标，并结合相应指标对质量体系运行情况进行监测、评价，持续改进质量管理体系。如：来料合格率、成品合格率、稳定性考察及时率、成品和长期稳定性无效OOS率、产品质量投诉率、CAPA及时完成率、药品不良反应自主上报率等。
    2. 持有人应履行对受托生产企业确认和终止的职责。依据职责建立受托生产企业审核批准流程，委托前应对受托方生产条件、技术水平和质量管理情况进行现场评估，确认受托方是否具有受托生产条件和能力，是否持续符合GMP以及委托生产产品的生产质量管理要求。
    3. 持有人应确认受托生产企业是否存在《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》（2023年第132号）第（七）款中不良信用记录情形，如有不良信用情况，持有人应向所在地省级药品监管部门如实报告。持有人应每年向省级药品监管部门定期提交对受托生产企业GMP持续符合情况的现场评估报告和检验能力、前期违法违规行为整改情况的评估报告。
    4. 委托受托生产企业以外企业进行药品研制、经营、药物警戒等相关活动（包括储存、运输）的，持有人应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，相关委托活动需要经报告或批准后实施。
    5. 持有人获得药品生产许可证后，注册地址、生产地址、关键岗位人员如发生变更，应按照相关规定办理。
    6. 持有人应按照相关规定开展药物警戒工作，建立完善的药物警戒体系，对药品不良反应及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制，及时完成GVP检查缺陷整改。
    7. 持有人应根据《药品管理法》和《国家短缺药品清单管理办法（试行）》制定短缺药品停产报告制度及记录/报告，并按规定实施，具体信息可查阅国家卫生健康委员会官网等。
    8. 持有人应建立年度报告制度，并按规定实施（包括变更事项报告、风险管理报告等）。持有人的年度报告应经过法定代表人或者企业负责人（或者其书面授权人）批准。
    9. 持有人应建立责任赔偿相关管理制度和程序，并具备与产品的风险程度、市场规模和人身损害赔偿标准等因素相匹配的责任赔偿能力。
    10. 持有人应制定药品安全事件相关管理文件，明确安全事件类别和分级标准、应急响应流程、相关部门职责，根据风险管控要求制定药品安全事件处置方案，定期开展培训和应急演练要求。
    11. 如发生药品安全事件，持有人应根据事件性质、特点和危害程度，采取紧急措施防控风险，按照相应级别开展工作，并向所在地省级药品监管部门上报。对有关药品及其原辅料、直接接触药品的包装材料和容器、相关生产线等采取有效措施进行处置，防止危害扩大。持有人应深入分析事件原因，全面总结经验教训，进一步完善管控措施，修订完善应急预案。
    12. 持有人应根据法规要求和质量协议，对受托生产企业相关文件进行审核批准，如原辅料、包装材料、中间产品、成品的质量标准，产品生产工艺规程、批生产记录、批检验记录、共线生产风险评估报告、工艺验证和清洁验证的方案和报告、放行规程、检验方法学的验证、转移或者确认方案和报告、委托检验、变更控制、偏差处理、纠正和预防措施、持续稳定性考察方案和报告、产品和物料质量回顾分析、物料留样（如受托方执行留样）、重新包装等文件。
    13. 持有人委托检验时，应具备对质量控制体系的管理能力，包括相应质量控制方面资质的人员、取样、检验、放行、留样、持续稳定性等全流程的文件系统，以及对受托检验机构检验能力及数据完整性的监督、检查要求。持有人自行检验时，应建立质量控制系统，包括相应的组织机构、文件系统，以及适当的场地、设施、设备等，确保物料或产品在放行前完成必要的检验，确认其质量符合要求。

# 委托生产管理

* + 1. 持有人应对受托生产企业的受托生产条件、技术水平和质量管理能力进行评估，评估内容至少包括：受托生产企业现有的厂房设施、公共系统、仓储能力、生产设备、检验设备等是否能满足受托生产品种生产、储存及检验需要；风险评估是否能够确保风险及时识别并控制；受托生产产品的生产能力和检验能力是否满足要求；人员及质量体系管理是否满足GMP等规范要求。
    2. 持有人和受托方使用质量管理信息化系统开展审核审批工作的，持有人应建立信息化系统管理程序，明确双方相关职责，如计算机化系统验证、账号管理、权限分级、报警管理、数据备份管理等内容。

# 风险管理

* + 1. 持有人应建立药品质量风险管理程序，并按要求开展风险评估、控制、沟通等质量管理活动；对已识别风险，及时采取有效风险控制措施。
    2. 持有人应制定药品上市后风险管理计划，主动开展上市后研究，基于对药品安全性、有效性、质量可控性等上市后研究情况，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，并根据评价结果，依法采取相应质量提升或风险防控措施。
    3. 对附条件批准药品，持有人应采取相应风险管理措施，在规定期限内按要求完成相关研究。
    4. 持有人应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，并定期进行风险研判，制定纠正预防措施。
    5. 持有人应对受托生产企业接受多家持有人委托生产同一品种，或者受托生产企业自身持有相同品种的产品开展风险评估，并分别制定管控措施。

# 机构与人员

# 机构设置

* + 1. 持有人应建立与药品生产相适应的管理机构。

（1）持有人应明确组织机构图中各管理机构的职责权限，明确生产和销售、储存与运输、上市后研究、药物警戒等职责内容，确保符合相关质量管理规范要求。

（2）持有人应设立独立质量管理部门，应在质量体系图中明晰质量管理部门汇报关系独立设置，履行全过程质量管理职责，参与所有与质量有关活动。

* + 1. 持有人应配备与药品生产经营规模相适应并具备相应资质能力（含学历、培训和实践经验）的人员。
    2. 持有人设置的岗位职责内容原则上不交叉，如有交叉，应明确规定防止发生差错措施，人员应熟知本岗位职责要求。
    3. 持有人的企业负责人、质量管理负责人、质量受权人、生产管理负责人、药物警戒负责人等应为企业全职人员。生产管理负责人和质量管理负责人不能兼任，相关人员应有劳动合同/任命书/授权书。
    4. 持有人应明确其委托生产产品直接负责的主管人员和其他责任人员，并形成文件。
    5. 持有人派驻人员应是具有相关领域生产和质量管理实践经验，熟悉产品生产工艺和质量控制要求的正式员工。

# 部门职责

* + 1. 持有人应明确质量管理部门履行全过程质量管理职责，参与所有与质量有关活动，负责审核或审批所有与质量管理的职责并制定有关文件。
    2. 质量管理部门人员有委托行为时，应对受托人或受托部门资质进行有效评估，聘请第三方机构或顾问参与GMP体系活动，也应评估受托人资质。

# 关键人员资质

* + 1. 企业负责人资质应满足岗位要求，具有医药相关领域工作经验，应能提供包括但不限于学历证明、专业和专业工作经历及证明性材料，接受过相应培训，熟悉药品监督管理相关法律法规和规章制度。有受到禁止从事药品生产经营活动处罚的，不可作为企业负责人。
    2. 质量管理负责人资质应满足岗位要求，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），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经验，熟悉药品质量管理相关法律法规和规章制度。有受到禁止从事药品生产经营活动处罚的，不可作为质量管理负责人。

委托生产无菌药品持有人的质量管理负责人应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。

* + 1. 生产管理负责人资质应满足岗位要求，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），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经验，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。有受到禁止从事药品生产经营活动处罚的，不可作为生产管理负责人。

委托生产无菌药品持有人的生产管理负责人应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。

* + 1. 质量受权人资质应满足岗位要求，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），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，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。有受到禁止从事药品生产经营活动处罚的，不可作为质量受权人。

委托生产无菌药品持有人的质量受权人应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。

* + 1. 药物警戒负责人资质应满足岗位要求，有一定管理职务，具有医学、药学、流行病学或者相关专业背景，本科及以上学历或者中级及以上专业技术职称，三年以上从事药物警戒相关工作经历，熟悉我国药物警戒相关法律法规和技术指导原则，掌握药物警戒管理工作的知识和技能，能有效履职。

# 关键人员职责

* + 1. 企业负责人职责应符合规定：

（1）全面负责企业日常管理，落实全过程质量管理主体责任，定期听取质量管理负责人质量管理工作汇报，充分听取质量管理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，指定专门机构或者人员按规定负责年度报告撰写和上报工作。

（2）配备专门质量管理负责人，提供必要的条件和资源，保证质量管理部门独立履行职责。

（3）配备专门质量受权人，保证独立履行药品上市放行责任；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。

（4）负责建立生产管理、质量管理的培训考核制度。

（5）配备或者指定药物警戒负责人。

* + 1. 质量管理负责人职责应符合规定，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，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，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，对药品质量管理所有相关人员针对委托生产药品开展培训和考核。
    2. 生产管理负责人职责应符合规定，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。
    3. 质量受权人职责应符合规定，独立履行药品放行职责，不受企业负责人和其他人员的干扰，确保每批已放行药品的生产、检验均符合相关法规、药品注册管理要求和质量标准。设置多个质量受权人的，依据企业品种、生产规模等实际情况，覆盖所有产品的放行职责；各质量受权人应分工明确、岗位职责无交叉。临时转授权的，应经过企业法定代表人或者企业负责人批准，以书面形式规定转授权范围、事项及时限。转授权期间，原质量受权人仍须承担相应责任。
    4. 药物警戒负责人职责应符合规定，确保药品不良反应监测与报告的合规性，监督开展药品安全风险识别、评估与控制，确保风险控制措施的有效执行，负责药品安全性信息沟通的管理，确保沟通及时有效，确保持有人内部以及与药品监督管理部门和药品不良反应监测机构沟通渠道顺畅，负责重要药物警戒文件的审核或签发。

# 培训要求

* + 1. 持有人应建立人员培训计划，及时组织人员学习药品相关法律、法规、规章，以及产品工艺信息等内容，并对培训效果进行评估，以确保培训有效。
    2. 持有人应组织对受托生产企业进行委托生产相关培训，内容至少包括药品处方工艺、质量标准和生产质量管理等。

# 人员健康

* + 1. 持有人应对人员健康进行管理，并建立健康档案。
    2. 直接接触药品的工作人员上岗前应接受健康检查，每年至少进行一次健康检查。患有传染病或者其他可能污染药品疾病的，不得从事直接接触药品的生产。
    3. 生产无菌制剂，需要开展目视检查的，持有人应对目视检查人员进行定期视觉和视力检测，定期开展灯检能力测试。

# 厂房、设施与设备

# 厂房管理

* + 1. 持有人应对受托生产企业的厂房布局、人流、物流以及生产环境进行现场评估，审阅或查看受托生产企业生产环境监测报告及趋势分析结果，参与委托产品涉及环境异常的调查过程，并审核调查结果。
    2. 持有人应对受托生产企业的厂房清洁、消毒及维护管理情况进行确认或评估。

# 设备管理

* + 1. 持有人应确认受托生产企业的设备已完成确认和验证，并评估是否满足受托品种生产需求。
    2. 持有人应对受托产品使用设备的参数和材质进行评估，内容应包括对受托产品使用设备关键工艺参数设定值和范围的检查和确认、受托产品接触产品部件材质和光洁度的确认以及受托产品接触润滑油的评估和日常管理等。
    3. 持有人应对受托生产企业的设备使用、维修和维护程序进行评估，评估内容应包括产品使用部件、模具的维护、清洗和管理、预防维护计划、操作规程和清洗规程以及设备故障、预防维护等行为对产品质量产生的影响。

# 公用系统管理

* + 1. 持有人应确认受托生产企业的公用系统已完成确认和验证，以满足产品需求。
    2. 持有人应对受托生产企业空调系统的设计和间歇运行方式进行审核与确认。
    3. 持有人应对受托生产企业压缩空气、氮气等公用介质系统按照对产品质量影响的程度进行评估，应根据评估结果采取有效控制措施。
    4. 持有人应对受托企业的制药用水系统（包括饮用水、纯化水、注射用水、纯蒸汽）定期检查和趋势分析结果进行评估，必要时根据评估结果合理的制定警戒限和行动限并跟踪确认。

# 物料与产品

# 供应商管理

* + 1. 持有人应按程序批准物料合格供应商清单并提交给受托生产企业，并确认受托生产企业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。
    2. 持有人委托生产产品所使用的原辅料、直接接触药品的包装材料和容器等应通过关联审评并符合药用要求。
    3. 持有人分级管理原辅料和包装材料的，应对委托产品所使用原辅料和包装材料按对产品质量的影响程度进行风险评估。
    4. 持有人应建立物料供应商评估批准操作程序，并由质量部门对物料供应商进行评估、批准。
    5. 持有人应建立物料供应商定期审核、回顾制度，定期对主要物料供应商（尤其是生产商）的质量管理体系进行现场评估。
    6. 持有人应与供应商签订质量协议。对于重大变更，持有人要能够及时获得信息，并做出产品质量影响评估，必要时启动变更控制程序。
    7. 持有人应将受托生产产品的物料供应商变更情况纳入变更管理，变更物料供应商时，按照《药品上市后变更管理办法（试行）》《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》《已上市中药药学变更研究技术指导原则（试行）》等规定进行研究、验证及稳定性考察，并经过备案后实施或进行报告。
    8. 持有人应按照质量协议规定明确物料供应商审计评估批准职责并实施。

# 入厂检验（取样、储存）

* + 1. 持有人应按照质量协议明确物料采购、验收、取样、留样、检验和放行等责任，并按规定实施。
    2. 受托生产企业进行物料与产品检验放行的，持有人应定期对物料检验结果进行审核，确保相关物料按批准的方法进行检验，确保其符合法定标准和相关要求。
    3. 持有人应在质量协议中明确规定物料检验报告书、物料放行审核单等文件原件或复印件的移交、共享的方式和时限要求，并按规定实施。
    4. 持有人应建立与物料和产品的储存相适应的质量管理制度，并符合相关规范要求。

（1）持有人自行开展储存等活动的，应开展成品库房的温湿度验证、温湿度控制、防虫害控制等工作，确保成品储存条件符合法规要求，同时成品的运输与验收也需要制定有效控制措施。

1. 涉及委托储存等活动的，持有人应建立委托储存管理程序，明确产品储存和追溯等管理要求，如委托储存过程中应保留相关管理记录（如验证和温湿度控制及记录、报警管理、追溯管理及应急处理等），定期对委托储存实施审计和日常监督，确保储存方的质量保证能力和风险管理能力。
2. 委托储存时，应按规定向持有人、受托方所在地省级药品监督管理部门报告。

# 上市放行

* + 1. 持有人应建立产品放行规程，明确持有人与受托生产企业放行职责，应在首次放行前对工艺规程与注册申报资料等进行一致性核对。
    2. 持有人应对受托生产企业出厂放行进行审核，内容包括检验结果、关键生产记录、偏差、变更、OOS等，保证药品及其生产符合注册和GMP要求、符合有关规定的上市放行审核内容，并最终由质量受权人出具批准上市放行的明确决定。
    3. 持有人应能够履行拒绝产品放行的职责，当受托方作出不予出厂放行决定时，应及时告知持有人；当持有人作出不予上市放行决定时，应及时告知受托方。
    4. 持有人要指定专门人员及时申报《药品生产许可证》有关事项信息的变更，确保药品上市放行前《药品生产许可证》有关事项已获得批准。

# 药品追溯

5.4.1 持有人应按照药品监督管理部门相关规定和信息化标准要求对各级销售包装单元赋码，并做好各级销售包装单元药品追溯码之间的关联，保证药品追溯码的准确性、唯一性，在质量协议中明确双方在药品追溯中的职责，并按规定实施。

5.4.2 持有人应建立药品追溯制度，按要求自建或者委托第三方建设信息化追溯系统，按照规定向药品监督管理部门提供追溯数据，确保追溯到最小销售独立包装，于药品正式商业上市时实现赋码销售。

5.4.3 持有人使用第三方平台的，应审查平台资质，签订合同协议，确认第三方平台的设计、使用和管理情况满足产品追溯的要求。

5.4.4 持有人在销售药品时，可将各级销售包装单元药品追溯信息上传至全国统一的医保信息平台，以便医药机构验证反馈。

# 发运

* + 1. 持有人自行发运的，应建立产品发运规程，保留发运记录，能够追溯发运过程。
    2. 对于存储条件较为严格的产品，应有相应控制措施保证运输过程产品质量安全。
    3. 涉及委托发运的，持有人应建立委托运输管理规程文件，对受托方质量保证能力和风险管理能力进行评估，签订质量保证协议，确保满足产品运输和追溯要求，保留相关管理记录。

# 销售（含委托销售）

* + 1. 持有人自行销售产品的，应建立药品销售管理规程文件，对药品购货单位和购货人员资质进行审核，防止药品流通进入非法供应链。产品销售记录应确保产品可追溯，如涉及网络销售，应建立相应的网络销售管理规程文件，符合《药品网络销售监督管理办法》。
    2. 如涉及委托销售产品，持有人应对受托方的质量保证能力和风险管理能力进行审计评估，受托方应具有相应经营范围。持有人应与受托方签订委托协议，明确约定药品质量责任、不得再次委托销售等内容，定期对受托方的销售行为进行审计及监督。
    3. 持有人应向所在地省级药品监督管理部门报告委托销售情况；跨省委托销售的，应同时报告药品经营企业所在地省级药品监督管理部门。

# 召回

* + 1. 持有人应按照《药品召回管理办法》制定药品召回管理规程文件，并通过模拟召回或其他方式定期评估召回有效性；应按照质量协议规定明确双方在产品召回中的职责，如召回时，受托生产方和受托销售方（如适用）如何进行相应的配合；应按规定实施召回，必要时组织销毁；应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。

# 生产管理

# 技术转移

* + 1. 持有人应建立技术转移管理规程文件，并制定技术转移方案，明确转移双方职责。技术转移过程应通过风险识别、沟通、分析、评估、处置和培训，确保产品技术转移研究充分、转移前后药品质量一致。
    2. 持有人应向受托生产企业提供必要的技术资料，包括但不限于药品注册证书、经药品监督管理部门核准的生产工艺、质量标准、说明书、标签、检验标准操作程序、企业内控质量标准和清洁验证相关的产品毒性数据资料等。
    3. 持有人应对受托生产企业制定的委托生产技术文件进行审核批准，相应技术文件应符合持有人提供的文件资料及受托生产企业生产技术条件和质量管理情况。

6.1.4 持有人应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，根据评估情况制定/修订与受托生产企业在生产与质量管理等方面衔接的措施，如：质量回顾分析、持有人对受托生产企业的审核、上市放行管理、质量投诉管理、退货管理、召回管理、偏差管理、变更控制、质量标准及检测、生产工艺规程及空白批生产记录、合格供应商名单、质量信息沟通、共线生产、自检管理、不合格品处理、纠正与预防措施、双方出现不良信用情形、产品停产及复产、主要的验证等。

6.1.5 持有人应对原辅包供应商、产品工艺参数、受托生产条件等变更按规定经批准、备案后实施或报告。

6.1.6 持有人应确认受托生产企业的设施设备、公用系统、检验方法等已完成必要的确认和验证，工艺验证的方案和报告应经双方批准，参与工艺验证全过程；确认受托生产企业在产品商业化生产阶段能持续开展工艺确认，对产品质量进行监控与趋势分析，确保产品质量始终处于受控状态。

# 派驻检查、指导

* + 1. 持有人应基于对受托方的评估结果，对受托生产企业定期现场评估，并根据产品质量风险和受托生产企业质量管理水平制定合理审核周期。
    2. 持有人对受托方的现场评估，应结合受托品种的特点审核厂房（含维护）、设施（含维护）、设备（含维护）、物料与产品、生产、检验、放行、稳定性考察、偏差管理、变更控制、年度回顾、确认与验证、趋势分析、自检、投诉、不良反应等；如审计受托检验机构，应涵盖受托品种检验的仪器设备、方法、试剂试液、标准品、人员、留样等。审计数据可靠性相关内容，如：检查原始记录、票据（如物料采购发票、成品发运票据、委托检验票据等）、凭证、电子数据等。持有人应跟踪审计缺陷的整改情况，确保纠正预防措施的有效性。
    3. 持有人应对委托生产品种的全过程进行指导和监督，确保受托生产企业能够按照核准的工艺生产出符合注册标准的产品。
    4. 持有人应按照规定结合风险评估情况设置派驻人员，明确派驻人员对产品生产管理、质量管理全过程进行现场指导和监督的相关内容，并填写监督记录，以确保生产工艺、质量标准与核准的一致。委托生产无菌制剂等高风险的，派驻人员每年至少一次现场观察或者通过视窗、视频等有效手段监督洁净区无菌工艺模拟灌装试验。
    5. 持有人委托生产监督人员数量应与委托生产在产品种的场地、数量及产品风险相适应。持有人具有多个受托生产场地时，每个场地委托生产在产期间应派遣专门从事现场生产质量管理的人员进行监督。
    6. 持有人未设置派驻人员的，持有人应建立对委托方全过程指导和监督措施，采取定期审计、依风险审计、信息化监督等手段对关键质量属性及关键工艺参数进行监测、对变化趋势进行分析，确保生产及质量均符合法定要求，发现异常情况应及时采取措施。
    7. 持有人应定期组织对重复性风险和新出现风险进行研判，对委托生产的产品、工艺、物料等质量相关要素进行分析评价，并制定纠正预防措施，持续健全质量管理体系。采取的质量管理措施应及时向企业负责人汇报。

# 生产操作（含包装操作）

* + 1. 持有人应对委托产品的产品批号、生产日期、有效期的编制及管理规则进行确认。
    2. 持有人应监督、检查受托生产企业按照持有人批准的处方和工艺进行生产，并有记录。
    3. 持有人应对受托生产企业生产过程的防止污染、交叉污染、混淆和差错有明确的控制流程并有效执行。
    4. 持有人应对受托生产企业制定的委托产品重新包装程序进行审核批准；应对重新包装的产品评估，对包装规程进行验证，确保重新包装过程可追溯，并按规定进行需要的项目检验或稳定性考察。

# 污染与交叉污染

* + 1. 持有人应对共线生产风险评估报告进行动态管理，同一生产线每次引入产品时，持有人应及时对受托方反馈的共线生产信息进行认真研判，参与共线生产风险评估，采取相应措施与受托方达成一致，对风险防控措施无法达成一致的，应主动暂停委托生产行为。
    2. 受托生产的车间和生产线存在多品种共线生产的，受托生产企业应按照GMP及相关附录的要求对共线生产品种进行充分的质量影响评估，并出具报告。持有人应审核、确认质量影响评估报告。受托生产企业应根据《药品共线生产质量风险管理指南》《清洁验证技术指南》及评估结果开展清洁验证、制定有效的污染控制措施（如专用、阶段性生产、清洁验证、确认等）；验证、共线生产风险评估的方案和报告应经双方批准。
    3. 持有人应定期对受托生产企业污染控制措施的执行情况进行审计，根据审计情况评估开展必要的检验（如：化学残留、微生物限度、细菌内毒素等），并定期开展回顾性分析，确保药品质量安全。
    4. 持有人应关注受托生产企业是否接受其他企业委托生产或自身持有相同通用名的药品，应通过审计、驻厂检查、协议规定等措施加强生产、物料管理，避免混淆，确保委托生产品种按照核准的处方工艺、标准进行生产和检验。

# 质量控制

# 检验职责

* + 1. 持有人和受托方应通过质量协议明确原辅包、中间产品和成品的检验责任，并按质量协议约定及GMP要求实施。
    2. 受托方负责原辅包、中间产品和成品检验的，应进行检验方法的验证、转移或者确认，相应方案和报告应经持有人审核批准。
    3. 委托双方应制定对不符合质量标准的结果和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。抽查OOS/OOT调查的审核评估是否科学，OOS根本原因调查和纠正预防措施的制定应符合要求。
    4. 持有人应对可能影响产品安全性、有效性和质量可控性的实验室调查结果进行评估，如果确认产品质量有风险，则需要根据评估结果采取产品处理、销毁或召回等行动。
    5. 持有人应建立对受托生产企业实验室信息化管理的监督管理机制，涉及受托生产产品的审核、放行、批准等权限的，持有人应建立有效的管理措施，对其进行监督。

# 检验能力

* + 1. 受托方进行原辅包、中间产品和成品检验。

（1）持有人应对受托方的检验能力进行评估，评估内容至少包括：人员、厂房设施、仪器设备、组织机构、文件体系、取样、检验等。

（2）持有人应对质量标准、检验方法等进行确认并签字。

（3）持有人应对质量标准、检验方法等变更按规定进行批准、备案后实施或者报告。

（4）持有人应定期对受托方的检验全过程进行监督指导，确保受托生产企业能够按照批准的质量标准开展检验工作，并确保检验数据的真实、准确、完整和可追溯。

* + 1. 持有人进行原辅包、中间产品和成品检验。

（1）按GMP要求，持有人的人员、厂房设施、仪器设备、试剂、培养基及标准物质等方面的管理应符合要求。

（2）持有人应有效完成检验方法的验证、确认、转移工作，以及涵盖取样、检验、放行、销毁等检验全过程的文件体系。

（3）产品放行实验室，应建立计算机化系统管理程序，定期对放行产品开展电子数据审核，检查检验过程是否存在重复检验至合格等数据完整性问题。

# 留样

* + 1. 持有人应按国家药监局有关规定开展留样工作，应按GMP相关要求实施。
    2. 委托留样的，持有人应建立对受托方留样的管理要求，如留样使用、销毁等应经持有人审批，应定期开展审计和评估。
    3. 持有人自行进行物料和成品留样的，持有人应按照GMP相关要求建立留样管理程序，并按程序进行管理。
    4. 持有人应确保物料和成品有足够留样，以备必要的检查或检验。

# 稳定性考察

* + 1. 稳定性考察应符合国家药监局有关规定要求，持有人和受托方应在质量协议中明确规定稳定性考察责任，并按质量协议和GMP相关要求实施。
    2. 持有人委托开展稳定性考察的，应审核批准稳定性方案和报告，并定期开展审计和评估；持有人自行进行稳定性考察的，应按照GMP相关要求建立稳定性考察管理程序，并按程序进行管理。
    3. 持有人应定期对稳定性试验数据进行审核，并对异常趋势进行识别、评估。

# 委托检验

* + 1. 持有人委托第三方检验的，应建立委托检验管理程序，并与第三方签订委托检验协议。
    2. 持有人应对第三方检验机构的资质和能力进行审核，必要时应进行现场审计。
    3. 持有人应向所在地省级药品监管部门报告委托检验情况。

# 质量保证

# 定期审核

* + 1. 持有人应建立自检程序，开展自检时，应有方案、记录、报告，自检范围要包括研制、生产、储配、经营、药物警戒等环节。报告中至少包括自检基本情况、评价结论以及纠正和预防措施，后续能够根据自检结果开展持续改进。
    2. 持有人应制定对受托生产企业的年度审核计划并实施，年度审核计划要覆盖现行质量协议约定的全部内容，应能提供对受托生产企业审核的全部资料和相应记录。

# 变更

* + 1. 持有人应按照药品监管有关规定和GMP等要求建立变更控制管理程序，根据变更的性质、范围、对产品质量潜在影响程度将变更分类管理，应确保与产品质量有关的变更均经评估、批准。
    2. 持有人应在质量协议中明确变更控制双方职责，应建立与受托生产企业关于变更控制的沟通机制。持有人与受托方应将可能影响药品质量的变更及时书面告知对方，对于影响注册的变更，应按照国家相关法律法规执行审批、备案或报告。
    3. 持有人发起的变更，应联合受托生产企业开展相关研究、评估，判断变更所需的验证、额外的检验以及稳定性考察有科学依据，变更控制如何评估及风险控制措施应符合相关规定。变更实施应制定实施计划，并明确实施职责，最终由持有人质量管理部门审核批准，变更实施要有完整记录。
    4. 受托方发起变更涉及到受托生产品种的应及时通知持有人，双方对采取措施意见达成一致后实施，所有变更的文件和记录均应按要求保存。持有人应评估变更对委托生产品种的影响，采取现场检查、增加留样等措施对风险进行研判，对存在风险的，要求并审核批准受托生产企业采取纠正预防措施防控风险。

# 偏差

* + 1. 持有人应建立偏差处理管理规程文件，规定涉及影响委托品种的偏差处理以及所采取的纠正预防措施。
    2. 持有人应按照质量协议规定明确偏差处理流程中各方职责并实施。
    3. 受托方应将涉及委托生产产品的偏差及时书面告知持有人，持有人应确保在每批次药品放行前对与产品质量有关的偏差进行审核，确保所有偏差经过调查并得到及时处理。

# 产品质量回顾分析

* + 1. 持有人应建立产品质量回顾规程，每年结合产品关键工艺参数、关键质量指标、关键过程控制等内容，对所有生产药品按品种进行产品质量回顾分析，并对回顾分析结果进行评估。
    2. 持有人委托协议中，应规定产品质量回顾分析中各方责任，确保产品质量回顾分析按时进行并符合要求，持有人应确保回顾报告的真实性、完整性、可追溯性。
    3. 持有人产品质量回顾中应对所有原辅料的所有变更、所有不符合质量标准的批次及其调查、所有偏差及相关的调查及所采取纠正预防措施的有效性、稳定性考察结果及任何不良趋势、生产工艺或检验方法的所有变更、所有因质量原因造成的退货、投诉、召回及调查、委托生产或检验的技术合同履行情况等情形进行回顾分析，以及提出需要采取纠正预防措施或进行再确认或再验证的评估意见及理由。
    4. 受托方进行产品质量回顾分析的，持有人应对产品质量回顾分析报告进行审核批准。

# 纠正预防措施

* + 1. 持有人应建立纠正措施和预防措施管理程序，对投诉、召回、偏差、自检或外部检查结果、工艺性能和质量监测趋势等进行调查并采取纠正预防措施，并对措施有效性进行评估。
    2. 持有人应有效实施和维护纠正预防措施管理程序，过程应包括对问题的根本原因调查、风险评估、及时制定CAPA、明确责任部门和责任人、规定完成时限、CAPA落实追踪、有效性评估以及定期报告等；纠正预防措施均应有书面记录，并具有系统追踪性。

# 投诉

* + 1. 持有人应按照质量协议规定明确双方处理投诉的职责，并建立质量投诉管理程序。如受托方收到投诉，应及时记录，并告知持有人。
    2. 持有人应对投诉进行调查，并对投诉的严重性和影响性进行评估，对识别出的潜在风险，持有人应及时采取必要的纠正预防措施。

# 文件管理

* 1. 持有人应制定并实施委托生产药品全生命周期管理的质量管理文件与记录管理程序，至少包括：技术转移、委托协议、机构与人员、文件管理、物料管理、生产过程管理、质量管理、质量控制管理、产品放行、产品运输管理、药物警戒管理、短缺药品停产、药品追溯管理、药品召回管理、上市后研究等，确保相关文件、记录得到有效识别和管理。
  2. 持有人应在质量协议中规定委托生产GMP文件的保存地点、保存方式及保存时间，并符合相关规范要求，如每批药品的批记录（包括批生产记录、批包装记录、批检验记录和药品放行审核记录等与本批产品有关的记录）至少保存至药品有效期后一年；质量标准、工艺规程、操作规程、稳定性考察、确认、验证、变更等其他重要文件长期保存；购销活动中的有关资质材料、发运、购销凭证和记录至少保存至药品有效期后一年。
  3. 持有人应依据《药品记录与数据管理要求（试行）》制定委托产品涉及记录和数据的管理文件，并按要求实施。
  4. 持有人使用电子数据时，应制定电子数据管理文件。数据转换格式或迁移时，数据的数值及含义应一致，计算机化系统应记录输入或确认关键数据人员身份，修改已输入数据时应经授权人员批准，电子数据备份记录应与计算机化系统中记录一致，备份周期应与管理要求一致等。

# 质量协议

# 协议管理

* + 1. 持有人应按照《药品委托生产质量协议指南》等有关要求与受托生产企业签订质量协议以及委托生产协议。内容应符合委托生产药品的特点和企业实际情况，能够细化质量管理措施，能够确保双方质量管理体系有效衔接。应当明确持有人有权查阅与受托生产活动相关的管理制度和操作规程等文件，确保药品生产全过程持续符合法定要求。
    2. 持有人存在委托储存、运输、销售、检验等情形，应按照规定签订质量协议，明确相关职责。
    3. 质量协议应由持有人和受托方质量管理部门及相关部门共同参与起草、审核，其中技术性条款应由具有制药技术、检验专业知识和熟悉GMP的人员拟定。
    4. 质量协议的批准应由持有人和受托方的法人代表、企业负责人或其委托的质量管理负责人签署后生效，质量协议中应明确双方书面沟通的联系人员和渠道。
    5. 当委托生产活动或委托生产协议发生变更、法规变化等情形，经评估后需要重新签订的，持有人应及时进行质量协议的变更，重新签署质量协议或签署补充协议。
    6. 持有人应规定质量协议的终止情形。质量协议中应明确终止委托生产后物料、文件、记录（生产、检验记录，电子记录/数据）、留样、稳定性研究责任，产品有效期内投诉反馈和调查责任、药物警戒反馈和调查责任，受托方对其生产期间药品质量问题的责任等。
    7. 持有人应将质量协议作为生产质量管理体系文件进行管理，记录版本和变更历史，对历次变更内容进行概述。质量协议应长期保存。

# 职责约定

* + 1. 质量协议中应明确双方义务和责任，明确物料供应商确认、厂房设施设备、物料与产品、确认与验证、文件管理、生产管理、质量控制与质量保证、投诉与不良反应报告、委托生产与委托检验、产品发运与召回、自检等，还应包括药品追溯、风险管理、上市后研究、质量协议变更等方面责任和义务。持有人不得通过质量协议将法定由持有人履行的义务和责任转移受托生产企业承担。
    2. 质量协议内容应详细规定定期对受托生产企业原辅料、直接接触药品包装材料和容器入厂检验结果进行抽查审核，明确约定物料和产品储存条件、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。通过质量协议中明确抽样检验责任、派驻人员工作职责、持有人监督受托方履行协议约定的义务以及双方在监管机构检查中的责任和义务。
    3. 质量协议应明确持有人和受托方的有效沟通机制，确定质量技术联系人，重点沟通事项应有双方确认，沟通结果以书面形式进行记录。
    4. 沟通交流事项与时限应与双方质量协议签订一致，需要持有人审核批准的事项，经持有人批准后执行。如涉及生产质量管理体系文件变更，应按照文件变更程序进行变更。
    5. 沟通信息清单应包括但不限于以下内容：偏差、变更、检验结果超标/超趋势、批记录、确认与验证、留样和稳定性、上市后药物警戒信息、接受药品监督管理部门检查情况、不良信用记录、接受外部审计中出现争议等。

# 协议履行

* + 1. 持有人应根据质量协议明确双方职责落实管理责任，并按照协议约定执行。

# **生物制品、多组分生化药、中药注射剂等特殊要求**

* + 1. 持有人质量管理体系应覆盖生产用主要原料（生物材料、中药材、中药饮片、中药提取物、动物来源原材料等）生产和质量管理过程，对主要原料供应商，应每年进行现场评估。
    2. 委托生产中药注射剂、多组分生化药的，持有人质量管理负责人应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，质量受权人应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，生产管理负责人应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。
    3. 持有人应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。派驻人员应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。派驻人员的工作职责、检查内容及记录、应在质量协议中予以明确。
    4. 质量协议中应明确持有人定期对主要原料、中间产品（原液）、成品开展抽样检验的规定。
    5. 持有人委托生产中药注射剂、多组分生化药的，应规定发生严重不良反应和抽检不合格及时向药监部门报告，并按规定实施，可通过“药品上市许可持有人药品不良反应直接报告系统”的报告查询和反馈数据模块进行自查。
    6. 持有人应每年对受托生产企业以及主要原料（包括中药提取物、动物来源原材料等）制备过程的GMP符合情况进行现场评估，并对受托生产企业检验能力进行评估。持有人应制定对中药材检查的相关文件，必要时进行延伸检查，检查药材是否符合GAP要求。
    7. 委托生产品种涉及多场地生产的，持有人应能确保各场地生产用主要原料（包括生物材料、中药材、中药饮片、中药提取物、动物来源原料药等）的产地、来源、供应商和质量标准等一致。
    8. 持有人应制定抽样检验相关文件。

（1）文件中应明确对受托生产企业的物料、中间产品（原液）、成品进行定期抽样检验。内容至少包括：抽样批次、检验项目、检验方法、结果处理等。抽样检验频次至少为：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。

（2）抽样检验文件内容应规定发生重大偏差或者存在重大不良趋势的，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，并按规定实施。

（3）抽样检验内容应规定在重大变更获批后，至少对连续3批成品逐批抽样检验，并按规定实施。

（4）抽样检验内容应规定抽样检验机构的确认原则，并按规定实施。

（5）抽样检验内容应规定抽样检验数据评价、结果处理、检验留样等内容，并按规定实施。

（6）委托生产生物制品、中药注射剂、多组分生化药的，持有人每年应对抽检的上市产品批次进行检验结果对比，以确认受托生产企业检验能力是否满足管理要求。

**12**  **核减、注销**

12.1.1 持有人应定期评估自身生产经营条件是否符合《药品管理法》《药品生产监督管理办法》等法律法规要求，关注在研品种注册申报情况，如生产经营条件已不符合法律法规要求的、注册申报上市许可的申请未能获得批准的、商务合作等因素终止委托活动的，持有人应主动向省级药品监督管理部门申请注销《药品生产许可证》或核减相应委托生产范围。

# 

# 术语

1. OOS

超标检验结果（OOS-Out of Specification），检验结果超出批准的质量标准。

1. OOT

超常检验结果（OOT-Out of Trend），检验结果虽在质量标准之内，但超过了规定的统计学OOT范围或偏离了正常的数据范围，或与长时期观察到的趋势或者预期结果不一致。

1. CAPA

纠正措施（CA），为消除已发现或其他不期望情况的原因所采取的措施，以防止问题的再次发生。

预防措施（PA），为消除可能出现不期望情况的原因所采取的措施。

1. GMP

《药品生产质量管理规范》缩写

1. GVP

《药物警戒质量管理规范》缩写

1. GAP

《中药材质量管理规范》缩写

1. 来料合格率

指完成检验的原辅包中检验合格的物料。一般按（原辅包检验合格报告数/原辅包检验报告总数）\*100%。

1. 成品合格率

指生产过程及成品无返工或重处理的商业批（包括验证批）。一般按产品的放行单为依据，API以批准的入库COA为依据，（合格批数/总生产批数）\*100%。

1. 稳定性考察及时率

指按期完成的稳定性考察计划。一般以（按期完成稳定性计划数量/应完成稳定性计划数量数）\*100%。

1. 成品和长期稳定性无效OOS率

指确定为无效的成品和长期稳定性OOS结果。一般按（成品和长期稳定性无效OOS数/总OOS数）\*100%。

1. 产品质量投诉率

指经过调查，确定为产品质量问题的投诉。一般若同一批次有多个客户投诉同一质量项目，则应按一批计算，（产品质量投诉批数/总放行批数）\*100%。

1. CAPA及时完成率

指按行动项期限及时闭环的CAPA。一般按及时完成的CAPA数量/应完成CAPA总数\*100%。

1. 药品不良反应自主上报率

指对不良反应报告时限要求及时提交个例不良反应报告。一般按（及时上报的个例数量/总个例数量）×100%。

1. 指标周期

指质量指标统计计算的周期，收集的频率可以不同，但最长的收集周期一般建议不超过一年。

# 参考法规、指南和文献

[1] 国家药品监督管理局.药品生产质量管理规范（2010年修订）