

北京市药品监督管理局
天津市药品监督管理局
河北省药品监督管理局

关于印发《委托生产药品上市许可持有人
检查细则(2024 年版)》的通知

京药监发〔2024〕207 号

各有关单位：

为强化委托生产药品上市许可持有人监管,推进落实《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,指导监管机构对委托生产药品上市许可持有人规范开展许可检查、日常监督检查、GMP 符合性检查等工作。京津冀三地药品监管部门联合制定了《委托生产药品上市许可持有人检查细则(2024 年版)》,现予以印发,请按照职责分工,认真抓好落实。

特此通知。

北京市药品监督管理局
天津市药品监督管理局
河北省药品监督管理局

2024 年 9 月 6 日

委托生产药品上市许可持有人检查细则

(2024 年版)

2024 年 8 月

目 录

第一章	质量管理
第二章	机构与人员
第三章	质量协议
第四章	物料与产品
第五章	委托生产管理
第六章	质量控制
第七章	质量保证
第八章	生物制品、多组分生化药、中药注射剂等特殊要求
第九章	其他

第一章 质量管理

第一条 检查持有人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。

(一)检查持有人是否针对委托生产药品的全生命周期管理制定了质量管理文件并实施。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、责任赔偿、短缺药品停产、药品追溯管理、药品召回管理、上市后研究等。

(二)检查持有人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。

(三)检查持有人是否建立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。

第二条 检查持有人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。

第三条 检查持有人是否建立符合委托生产药品质量管理要求的质量目标,持续改进质量管理体系。如:依照药品注册批件要求开展相关研究、来料合格率、成品合格率、产品质量投诉率、无效

OOS 率、产品工艺能力等。

第四条 检查持有人是否履行对受托生产企业确认和终止的职责。是否建立受托生产企业审核批准流程；是否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。

第五条 检查持有人是否确认受托生产企业存在《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。如有不良信用情况,持有人是否向所在地省级药品监管部门如实报告;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;持有人是否每年向所在地省级药品监管部门定期提交对受托生产企业药品 GMP 符合情况的现场审核报告、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。

第六条 检查企业负责人职责是否符合规定。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;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;是否负责建立生产管理、质量管理的培训考核制度;是否配备或者指定药物警戒负责人;是否定期听取质量管理负责人质量管理工作汇报;是否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;是否指定专门机构或者人员负责年度报告工作,并按照年度报告有关规定撰写、提交。

第七条 检查质量管理负责人职责是否符合规定。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相关人员针对委托生产药品开展培训和考核。

第八条 检查生产管理负责人职责是否符合规定。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。

第九条 检查质量授权人的职责是否符合规定。是否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;是否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;设置多个质量授权人的,是否依据企业品种、生产规模等实际情况,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。转授权期间,原质量授权人仍须承担相应责任。

第十条 检查药物警戒负责人职责是否符合规定。是否建立

药物警戒体系；是否按照 GVP 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；是否能够保证药物警戒体系有效运行和持续改进。

第十一条 检查持有人是否建立药物警戒体系。

(一)是否设立专门机构并配备专职人员负责管理；

(二)查看持有人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；

(三)检查持有人是否完成 GVP 检查缺陷整改。

第十二条 检查持有人是否建立上市后药品风险管理程序及计划，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；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。

第十三条 检查持有人是否根据《中华人民共和国药品管理法》和《国家短缺药品清单管理办法(试行)》制订短缺药品停产报告制度及记录/报告，并按规定实施。检查持有人品种是否属于国家短缺药品清单和国家临床必需易短缺药品重点监测清单品种，具体信息可查阅中华人民共和国国家卫生健康委员会官网等。

第十四条 检查持有人是否根据法规要求和质量协议对于受托生产企业的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；空白批生产记录、批包装记录、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；成品、物料留样（如受托方执行留样）；返工，重新加工和回收等文件。

第二章 机构与人员

第十五条 检查持有人是否建立与药品生产相适应的管理机构。

（一）检查持有人的组织机构图，查看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、储存与运输、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。

（二）检查持有人的质量体系图，查看质量管理部门的汇报关系，是否独立设置，履行全过程质量管理职责，参与所有与质量有关的活动。

第十六条 检查持有人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；人员承担的职责是否适量。

第十七条 检查持有人设置的岗位职责内容是否有交叉，如

有交叉,是否有明确规定。人员是否明确,并理解与各自职责相关的要求。

第十八条 检查持有人质量管理部门是否负责审核或审批所有与质量管理有关的文件,如:培训、人员卫生、物料和产品、确认与验证、文件管理、质量标准、工艺规程、批生产记录/批包装记录、操作规程和记录、生产管理、质量控制、质量保证、委托生产和委托检验、产品发运与召回、药品销售、不良反应等。

第十九条 检查质量管理部门人员是否将职责委托给其他部门人员。

第二十条 检查持有人是否组织人员学习药品相关的法律、法规、规章及各种规范性文件;是否对培训效果进行评估,以确保培训有效。

第二十一条 检查持有人的企业负责人、质量管理负责人、质量受权人、生产管理负责人等是否为全职人员;生产管理负责人和质量管理负责人是否兼任;可检查劳动合同/任命书/授权书;必要时,可要求提供社保缴费记录。

第二十二条 检查企业负责人的资质是否满足岗位要求,具备医药相关领域工作经验,包括但不限于学历证明及专业、专业工作经历(相关工作的证据);是否接受相应培训与考核,熟悉药品监督管理相关法律法规和规章制度;是否受到药品监督管理部门处罚;是否有禁止从事药品生产经营活动的情形;是否可以有效履职。

第二十三条 检查质量管理负责人的资质是否满足岗位要求,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,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;是否受到药品监督管理部门处罚;是否有禁止从事药品生产经营活动的情形;是否可以有效履职。

委托生产无菌药品持有人的质量管理负责人是否要求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。

第二十四条 检查生产管理负责人资质是否满足岗位要求,是否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,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;是否受到药品监督管理部门处罚;是否有禁止从事药品生产经营活动的情形;是否可以有效履职。

委托生产无菌药品的,持有人的生产管理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。

第二十五条 检查质量授权人的资质是否满足岗位要求,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,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;是否受到药品监督管理部门处罚;是否有禁止从事药品生产经营活动的情形;是否可以有效履职。是否存在转授权,转授权人是否为具备药品质量受权人资格人员。

委托生产无菌药品的,持有人的质量受权人岗位是否要求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。

第二十六条 检查药物警戒负责人的资质是否满足岗位要求,是否为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;是否可以有效履职。

第二十七条 检查持有人是否明确其委托生产产品的直接负责的主管人员和其他责任人员,并形成文件。

第二十八条 检查持有人的派驻人员资质、员工合同,确认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的正式员工。(如适用)

第二十九条 检查持有人是否对人员健康进行管理,并建立健康档案。直接接触药品的工作人员上岗前是否接受健康检查,

是否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的疾病的，不得从事直接接触药品的生产。

第三章 质量协议

第三十条 检查持有人是否按照《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。内容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。

第三十一条 检查质量协议中是否明确双方的义务和责任，是否明确了物料供应商确认、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、药物警戒、风险管理、上市后研究、质量协议变更等方面的责任和义务。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。

第三十二条 检查质量协议内容是否详细规定了定期对受托生产企业的原料、辅料、直接接触药品的包装材料和容器的入厂检验结果进行抽查审核；是否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；是否通过质量协议中明确抽样检验（如适用）的责任；是否明确派驻人员（如适用）

工作职责;是否明确持有人监督受托方履行协议约定的义务;是否明确双方在监管机构检查中的责任和义务。

第三十三条 检查持有人是否存在委托储存、运输、销售、检验等情形,并按照规定签订了质量协议,明确了相关职责。

第三十四条 检查质量协议是否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,沟通结果应当以书面的形式进行记录,沟通事项是否有双方确认。

沟通交流事项与时限是否与双方质量协议签订一致,需要持有人审核批准的事项,是否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。

发起沟通不限于:在执行质量协议中遇到问题;生产质量管理过程中的变更控制、偏差、检验结果超标、返工、共线生产品种发生变化、销毁、质量投诉、退货、召回等;其中一方出现不良信用记录及违反药品管理法等相关法律法规受到行政警告及行政处罚等;接受外部审计中出现争议等情形。

第三十五条 检查质量协议是否作为持有人的生产质量管理体系文件进行管理;是否有版本和变更历史记录,对历次变更内容进行概述。质量协议是否长期保存。

第三十六条 检查质量协议的起草、审核人员,持有人和受托方质量管理部门及相关部门是否共同参与起草、审核质量协议,其中技术性条款是否由具有制药技术、检验专业知识和熟悉 GMP 的人员拟定。

第三十七条 检查质量协议的批准是否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质量协议后生效；质量协议中是否明确双方书面沟通的联系人员和渠道(如邮箱)，并由双方签字、盖章。

第三十八条 检查持有人质量协议的变更(如涉及)，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时，持有人是否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。

第三十九条 检查持有人是否规定质量协议的终止情形。质量协议中是否明确了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，驻厂人员、专用设备、药监部门许可和注册的变更，如需要做场地转移的、需要受托方配合提供的信息和执行的行动，受托方对其生产期间药品质量问题的责任等。

第四章 物料与产品

第四十条 检查持有人的物料合格供应商清单，是否按程序进行批准并提交给受托生产企业；持有人是否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。

第四十一条 检查持有人委托生产产品所使用的原料、辅料、直接接触药品的包装材料和容器等是否符合药用要求,是否符合规范及药典等的要求。

第四十二条 检查持有人是否按照质量协议明确了物料采购、验收、取样、留样、检验和放行等责任,并按规定实施。

第四十三条 检查持有人是否按照质量协议规定明确了物料检验报告书、物料放行审核单等文件原件或复印件的移交或共享的时机与方式,并按规定实施。

第四十四条 受托生产企业进行物料检验放行的,检查持有人是否定期对受托生产企业的物料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。

第四十五条 检查持有人是否制定产品上市放行规程,明确药品的上市放行标准,产品放行程序是否符合质量协议约定、相关法规及注册标准要求。持有人是否审核受托生产企业制定的出厂放行规程,对受托生产企业出厂放行的药品检验结果和放行文件进行审核;持有人是否审核检验结果、关键生产记录、偏差、变更、OOS等情况,能够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,并最终由质量授权人出具是否批准上市放行的明确决定。

第四十六条 检查持有人是否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,是否及时告知持有人。当持有人作出不予上市放行决定时,是否及时告知受托方。

第四十七条 持有人是否按照质量协议规定明确了双方在药品追溯中的职责,并按规定实施。

(一)检查持有人是否建立药品追溯制度,是否按要求自建或者委托第三方建设信息化追溯系统,是否按照规定向药品监督管理部门提供追溯数据。是否与受托生产企业明确产品追溯的职责分工,确保药品追溯系统有效。

(二)检查持有人使用第三方平台的,是否审查平台资质,是否签订合同协议,是否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。

第四十八条 检查产品的储存是否建立相应质量管理体系,并符合相关规范要求。

(一)持有人自行开展储存等活动的,检查持有人的成品库房的温湿度验证、温湿度控制、防虫害控制等情况,确保成品储存条件,检查成品的运输与验收情况。

(二)涉及委托储存等活动的,持有人是否对储存方的质量保证能力和风险管理能力进行评估,确保产品储存和追溯等的要求;是否保留相关管理记录(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);是否建立委托储存管理程序;是否对委托储存实施定期审计和日常监督。委托储存是否按规定向药品上市许可持有人、受托方所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门报告。

第四十九条 检查持有人产品的发运。涉及委托发运的,是

否对受托方质量保证能力和风险管理能力进行评估；是否满足产品运输和追溯的要求；是否保留相关管理记录；是否建立了委托运输商的管理程序并实施。

第五十条 持有人自行销售产品的，检查持有人是否建立符合要求的药品销售管理程序；是否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；检查持有人的产品销售记录，是否可确保产品可追溯；持有人是否涉及网络销售，如涉及，是否建立相应的网络销售管理程序，是否符合《药品网络销售监督管理办法》。

第五十一条 如涉及委托销售产品，检查持有人是否对受托方的质量保证能力和风险管理能力进行审计评估；是否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；是否对受托方的销售行为进行定期审计及监督。

第五十二条 检查持有人是否向其所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门报告委托销售；跨省、自治区、直辖市委托销售的，是否同时报告药品经营企业所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门。

第五章 委托生产管理

第五十三条 检查持有人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。

(一)检查持有人对受托生产企业具有受托生产条件、技术水平和质量管理能力的评估报告,评估内容至少包括:受托生产企业的现有的厂房设施、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、储存及检验的需要;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能满足要求;人员及质量管理体系是否满足 GMP 等规范的要求;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》第(七)款中不良信用记录情形。

(二)检查持有人评估报告结论,是否有改进建议并进行跟踪确认。

(三)检查持有人是否根据评估情况制定或修订了与受托生产企业在生产与质量管理等方面的衔接的措施如:质量回顾分析、持有人对受托企业的审核、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。

第五十四条 检查持有人是否建立产品技术转移管理文件,至少包含风险评估、技术文件、技术转移方案和报告等;是否按规定执行。

第五十五条 检查持有人是否基于对受托方的评估结果对受托生产企业定期现场审核,并制定合理的审核周期,现场审核时受

托企业是否积极配合持有人的现场审核和抽查检验。

抽查持有人对受托方的现场审核,是否结合受托品种的特点审核了厂房(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:是否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。是否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。持有人是否跟踪完成审计缺陷的整改。

第五十六条 检查持有人是否确认受托方的工艺规程与注册申报资料、中国药典等要求一致。可抽查批生产记录和工艺规程、工艺验证。

第五十七条 检查持有人是否对产品工艺参数、受托生产条件等变更按规定经批准、备案后实施或报告。持有人是否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后,完成产品的生产工艺验证;工艺验证的方案和报告是否经双方批准。

第五十八条 检查持有人是否审核批准委托产品的清洁验证方案和报告,清洁验证方案和报告是否符合相关要求。

第五十九条 委托生产药品生产所在的车间和生产线存在多品种共线生产的,受托生产企业按照 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;持有人是否

审核、确认质量影响评估报告；受托生产企业是否根据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是否经双方批准。

第六十条 检查持有人是否定期检查受托生产企业污染控制措施的执行情况，根据风险评估情况设置必要的检验项目（如：化学残留、微生物限度、细菌内毒素等）开展检验；持有人是否持续监督检测情况，确保药品质量安全。

第六十一条 检查持有人是否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或减少产品时，持有人均参与共线风险评估报告的审核批准，实施。

第六十二条 检查持有人是否对委托生产的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。

第六十三条 检查持有人是否按照规定或风险评估情况设置派驻人员，是否明确了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，以确保生产工艺、质量标准等符合法规要求。

第六十四条 持有人未设置派驻人员情形，检查持有人建立的全过程指导和监督的措施。如定期审计、依风险审计、采取信息化手段对关键质量属性及关键工艺参数等可量化指标进行实时监测、采用统计学方法进行趋势分析等手段，确保生产及质量均符合

法定要求,发现异常情况可以及时采取措施。

第六十五条 检查持有人是否至少每季度组织一次对重复性风险和新出现风险进行研判,查看持有人对委托生产的产品、工艺、物料等质量相关要素分析评价,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是否及时向企业负责人汇报。

第六十六条 检查持有人是否明确委托产品的产品批号、生产日期、有效期的编制及管理规则。

第六十七条 检查持有人是否制定委托产品返工、重新加工标准操作程序,并经双方审核批准。持有人是否存在返工的情形,是否经评估、验证、可追溯并与申报注册的工艺一致;是否进行额外相关项目的检验和稳定性考察;是否纳入产品质量年度回顾等内容中。

第六十八条 检查持有人是否制定文件归档保存制度,是否符合相关规范的要求,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;发运记录至少保存至药品有效期后一年;购销活动中的有关资质材料和购销凭证、记录保存不得少于五年,且不少于药品有效期后一年。

第六十九条 检查持有人是否制定电子数据管理文件。数据

转换格式或迁移时,数据的数值及含义是否一致;计算机化系统是否记录输入或确认关键数据人员的身份;修改已输入的数据时是否经授权人员批准;电子数据备份记录是否与计算机化系统中的记录的一致;备份周期是否与管理要求一致等。

第六章 质量控制

第七十条 检查持有人是否对受托生产企业的质量检验能力进行评估;评估内容是否至少包括:厂房设施、仪器设备、组织机构、文件系统、取样、检验等;评估报告是否有结论,是否有改进建议并进行跟踪确认。

第七十一条 检查持有人和受托方是否通过质量协议明确了原辅料、包装材料、中间产品和成品的检验责任,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、中间产品和成品检验的,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。

第七十二条 检查持有人是否确认了受托方制定的质量标准、检验方法等与注册申报资料、中国药典等要求一致。是否经过双方签字确认。可抽查检验记录和质量标准、检验方法确认与验证等。

第七十三条 检查持有人是否对检验条件、检验方法、标准等变更按规定经批准、备案后实施或报告。

第七十四条 持有人自建质量控制实验室检验的,其人员、设施、设备是否与检验需求相适应,是否符合 GMP 质量控制、计算机化系统附录、《药品记录与数据管理要求》(试行)等相关要求。

第七十五条 检查持有人和受托方是否按照质量协议规定明确了留样责任并实施;持有人是否确认留样的储存条件和数量是否符合 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。

第七十六条 持有人自行留样的(如物料、中间产品、半成品、成品),检查是否建立留样管理程序,并明确取样与留样交接职责和流程。

第七十七条 受托方进行物料、中间产品、半成品、成品留样的,检查持有人对受托方留样管理的审计,并明确规定留样的使用和销毁应经过持有人审核批准。

第七十八条 检查持有人是否按照质量协议规定明确了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。

第七十九条 检查持有人是否对稳定性考察数据进行评价,评价应该包括与历史批次(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。

第八十条 检查持有人是否对受托生产企业的检验全过程进行指导和监督,确保受托生产企业能够按照要求开展检验,检验结

果真实、可靠。

第八十一条 检查委托双方是否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是否符合要求。

第八十二条 检查持有人是否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进行影响评估,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。

第八十三条 检查持有人是否建立对受托生产企业实验室信息化管理的监督管理机制(如涉及),涉及受托生产产品的审核、放行、批准等权限的,持有人是否建立有效的管理措施,对其进行监督。

第八十四条 检查是否存在委托第三方检验的情形。是否建立委托检验管理程序;成品检验是否由持有人/受托生产企业完成全检,是否存在除动物试验外的其他受托检验项目;物料、中间产品检验是否仅涉及使用成本高昂、使用频次较少的专业检验设备的检验项目进行委托检验;持有人是否与第三方签订委托检验协议。

第八十五条 检查持有人是否对第三方检验机构资质和能力进行审核;由受托方负责放行的物料、中间产品或成品,如涉及委托检验的,持有人应联合受托方对第三方检验机构资质和能力进

行审核；必要时是否进行现场审计；是否确认受托方的检验方法与注册批准及药典等要求一致。

第八十六条 检查持有人是否向所在地省级药监部门报告委托检验。

第八十七条 检查持有人是否定期对委托检验报告进行审核确认。是否存在委托检验只出具检验数据而未进行结论判定的，是否由有资质的人员进行结论判定。

第七章 质量保证

第八十八条 检查持有人是否按照质量协议规定明确了物料供应商审计评估批准职责并实施。

第八十九条 检查持有人是否建立对原(材)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(生物制品、中药注射剂、多组分生化药委托生产的主要原料，应每年进行现场审核)。

第九十条 检查持有人是否建立物料合格供应商档案；是否将合格供应商目录提供给受托生产企业。

第九十一条 检查持有人受托生产产品的物料供应商变更情况，如涉及，是否按照规定进行研究，是否按照纳入变更管理，并经批准、备案后实施或报告。

第九十二条 检查持有人是否按照质量协议规定明确了偏差处理流程中各方职责并实施。

第九十三条 检查持有人是否建立偏差处理的操作规程,规定持有人产生的、受托方报告的偏差处理措施以及所采取的纠正措施。

第九十四条 检查持有人是否审核、批准偏差处理报告;检查持有人是否评估受托方采取预防措施有效性。

第九十五条 检查持有人偏差清单,偏差是否按照规范、质量协议等的要求进行处理。

第九十六条 检查持有人与受托方是否将影响药品质量的偏差及时书面告知对方。

第九十七条 检查持有人是否按照质量协议规定明确了变更控制中双方职责并实施。

第九十八条 检查持有人是否建立变更控制的操作规程,规定持有人发起的、受托方发起的变更控制及风险控制措施。

第九十九条 检查持有人是否根据变更的性质、范围、对产品质量潜在影响的程度将变更分类,判断变更所需的验证、额外的检验以及稳定性考察是否有科学依据。

第一百条 检查变更程序中是否规定原辅料、包装材料、质量标准、检验方法、操作规程、厂房(包括改扩建)、设施、设备、主要检验仪器、生产工艺、计算机软件和受托生产企业新增品种等变更的申请、评估、审核、批准和实施。

第一百零一条 检查与产品质量有关的变更是否经评估,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。变更实施应当有相应的完整记录。对受托方发起的变更,持有人是否按照程序规定进行评估,采取批准、审核、进行现场检查、增加检测(监测)、增加留样等措施进行管理。

第一百零二条 检查持有人变更清单,确认变更情况。抽查变更事项,检查持有人变更流程是否按照 GMP 的要求执行变更;对于影响注册的变更,是否按照国家的相关法律法规,执行了审批、备案或年报。

第一百零三条 检查持有人与受托方是否将可能影响药品质量的变更及时书面告知对方。

第一百零四条 检查持有人自获得药品生产许可证以来,对于许可证载明的事项变更,如注册地址、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。

第一百零五条 检查持有人是否按照质量协议规定明确了委托生产药品的出厂放行和上市放行的职责并实施。是否审核了受托生产企业出厂放行规程。

第一百零六条 检查持有人是否建立了产品上市放行的规程,明确了上市放行标准并实施上市放行。是否存在上市放行职责委托给受托生产企业的情形。

第一百零七条 检查持有人是否按照质量协议规定明确了委托生产药品年度质量回顾的职责并实施。

第一百零八条 检查持有人是否建立了年度质量回顾规程，每年按照品种开展产品质量回顾分析。是否要求受托生产企业提供全面、真实的数据，分析是否科学、客观。受托生产企业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。

第一百零九条 检查持有人产品质量回顾报告是否符合 GMP 相关要求，是否包括回顾合同履行情况，如委托生产、委托检验、委托储存配送等。

第一百一十条 检查持有人是否对回顾分析的结果进行评估，可结合产品 CQA、CPP 的统计分析开展，能够发现异常趋势并采取针对性的处理措施，并提出是否需要采取纠正和预防措施或进行再确认或再验证的评估意见及理由，及时、有效地完成整改。

第一百一十一条 检查持有人是否审核批准因偏差、OOS、投诉、产品质量回顾分析中等采取的纠正预防措施。

第一百一十二条 检查持有人是否按照质量协议规定明确了投诉的双方职责并实施。

第一百一十三条 检查持有人是否建立质量投诉管理制度。是否对投诉进行调查，并采取必要的纠正和预防措施，调查的深度与形式是否与风险级别相适应。

第一百一十四条 检查质量投诉是否由持有人负责，受托方协助配合；受托方在收到投诉后，是否及时告知持有人。

第一百一十五条 检查持有人是否按照质量协议规定明确了

双方在产品召回中的职责,并实施。

第一百一十六条 检查持有人是否按照《药品召回管理办法》制定药品召回管理程序,并定期评估召回的有效性;是否负责召回工作,受托生产方和受托销售方(如有)进行相应的配合;检查持有人是否按规定实施召回,必要时组织销毁。

第一百一十七条 检查持有人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(如有)。

第一百一十八条 检查持有人是否组织模拟召回,通过模拟召回确认召回的有效性并适当培训人员。

第一百一十九条 检查持有人是否按照质量协议规定明确了自检中的双方职责并实施。

第一百二十条 检查持有人是否建立了自检或内审流程,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。

第一百二十一条 查看持有人是否有自检计划,并定期开展自检,包括研制、生产、储配、经营、药物警戒等环节,确认是否符合相关质量管理规范要求。

第一百二十二条 查看持有人自检是否有记录。自检完成后应当有自检报告,内容至少包括自检过程中观察到的所有情况、评价的结论以及提出纠正和预防措施的建议。自检情况是否报告企业高层管理人员。

第八章 生物制品、多组分生化药、中药注射剂等特殊要求

第一百二十三条 检查持有人质量管理体系是否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、动物来源原材料等的生产和质量管理过程。

第一百二十四条 检查委托生产中药注射剂、多组分生化药的,持有人的质量管理负责人是否要求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;生产管理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。

第一百二十五条 检查持有人是否在质量协议等文件中制定了派驻人员的内容,明确了派驻人员监督检查内容及记录、派驻人员与受托生产企业质量体系的衔接(偏差、变更等质量事件的汇报、停产复产、主要验证等);是否对受托生产产品生产管理、质量管理(包括质量检验)全过程的现场指导和监督。

第一百二十六条 检查质量协议中是否明确了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。

第一百二十七条 检查持有人委托生产中药注射剂、多组分生化药的,是否规定了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。可检查“药品上市许可持有人药品不良反应直接报告系统”报告查询和反馈数据模块。

第一百二十八条 检查持有人是否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。检查持有人是否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。

第一百二十九条 委托生产品种涉及多场地生产的,通过检查供应商清单、质量标准、检验方法及相关记录等,查看持有人是否能确保各场地生产用主要原料的产地、来源、供应商和质量标准等一致。

第一百三十条 抽查持有人是否制定抽样检验的相关文件。

(一)文件中是否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并按规定实施。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;不满足上述抽检频次的是否有评估和充分理由。

(二)抽样检验文件内容是否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。

(三)抽样检验内容是否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。

(四)抽样检验内容是否规定抽样检验机构的确认原则,并按规定实施。

(五)抽样检验内容是否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。

第九章 其他

第一百三十一条 检查持有人是否按照质量协议规定明确了年度报告中双方的职责,并按规定实施(包括变更事项报告、风险管理报告等)。持有人的年度报告是否经过法定代表人或者企业负责人(或者其书面授权人)批准。

第一百三十二条 检查持有人是否建立责任赔偿相关管理程序,并实施;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,相关人员是否对商业保险合同的条款进行审核,避免不合理条款;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。

第一百三十三条 检查持有人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。是否制定药品安全事件的相关管理文件,是否明确了安全事件的类别和分级标准,应急响应流程,相关部门职责,定期开展培训和应急演练的要求。

如发生过药品安全事件,持有人是否根据事件性质、特点和危害程度,是否立即采取紧急措施防控风险,按照相应级别开展工作,并向所在地药品监管部门上报。对有关药品及其原料、辅料以及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。持有人是否深入分析事件原因,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。

第一百三十四条 检查持有人委托生产的品种是否发生过质量问题;如有,是否采取召回等质量风险控制措施。可检查持有人的不合格品记录、重大偏差、OOS 等文件。