

# 北京市药品监督管理局

## 关于贯彻执行新修订《药品生产监督管理办法》 有关事项的公告

公告〔2020〕20号

为贯彻落实《中华人民共和国药品管理法》(中华人民共和国主席令第31号,以下简称《药品管理法》)、《中华人民共和国疫苗管理法》(中华人民共和国主席令第30号,以下简称《疫苗管理法》),以及《药品生产监督管理办法》(国家市场监督管理总局令第28号,以下简称《生产办法》)、《国家药监局关于实施新修订〈药品生产监督管理办法〉有关事项的公告》(2020年第47号,以下简称2020年第47号公告),规范全市药品生产监督管理,现就贯彻执行《生产办法》的有关事项公告如下:

### 一、《药品生产许可证》的管理

国家实施药品生产许可制度,药品上市许可持有人(以下简称持有人)、药品生产企业生产上市药品,必须取得《药品生产许可证》(以下简称《许可证》),并符合《药品生产质量管理规范》(以下简称药品GMP)等相关要求。《许可证》分正本和副本,除按《生产办法》第十四条载明内容外,《许可证》生产许可范围正本载明剂型,副本载明车间和生产线,分类码符合《生产办法》第七十七条规

定。《许可证》有效期五年,有效期届满需要继续生产药品的,应当在有效期届满前六个月向市药监局提出重新发证申请。

## 二、《许可证》相关事项办理原则

### (一)工作部门和职责

市药监局政务服务中心(以下简称政务服务中心)、各直属分局、药品检查机构和药品生产处依职责负责《许可证》的核发、变更和重新发证的受理、现场检查和行政许可决定的建议及办理工作,严格执行《生产办法》规定的程序、标准和时限要求。

政务服务中心负责持有人、药品生产企业《许可证》申请材料的受理、登记事项变更的办理和许可结果的送达。

直属分局负责本辖区持有人、药品生产企业《许可证》核发、许可事项的变更等相关申请事项的现场检查,参加药品检查机构组织的生产许可合并药品 GMP 符合性检查类申请的现场检查。

药品检查机构负责合并药品 GMP 符合性检查类《许可证》核发和许可事项变更的现场检查,以及企业申请的药品 GMP 符合性检查类的现场检查,对相关材料进行技术审查,组织现场检查和技术评定。

药品注册处负责接收持有人申请药品注册生产现场核查时同步申请的药品 GMP 符合性检查申请材料,并将申请材料转药品检查机构。

药品生产处负责对申请人提交的申请材料进行法律法规、产业政策的审查,对许可审核、现场检查等进行综合审查,提出是否

许可的建议,报主管局领导批准。对新开办药品生产企业,以及《许可证》增加的生产地址和生产范围属高风险品种剂型、特殊剂型,或使用特殊生产工艺或特殊生产的设备生产剂型等情形,可视工作需要派员参加许可现场检查。

## (二)申报审批程序

持有人、药品生产企业申请《许可证》核发、许可事项变更,应当符合《生产办法》第六条规定的条件,申请重新发证的,应当符合药品 GMP 要求,填写《药品生产许可证申请表》,并对照 2020 年第 47 号公告附件列出的相应情形及申请材料清单,按要求整理申请材料后,向政务服务中心提交申请。市药监局对政务服务中心受理后申请材料进行法律法规及产业政策方面的审查,启动现场检查;对申请《许可证》核发及许可事项变更并同步药品 GMP 符合性检查的情形,启动对申请材料的技术审查,组织现场检查,经综合审查后决定是否批准。准予许可的,颁发《许可证》或《许可证》增加生产地址和生产范围,并将《许可证》批准有关信息向社会公开,供公众查阅;不符合规定的,不予以批准,并书面说明理由。

本公告规定的时限以工作日计算。

## (三)检查及处理原则

申请核发《许可证》,以及《许可证》增加生产地址和生产范围,现场检查标准执行《生产办法》第六条规定条件的,核发的《许可证》或增加的许可范围,在《许可证》副本中体现出未进行药品 GMP 符合性检查内容;现场检查按照药品 GMP 符合性要求进行

的,在《许可证》副本中车间或生产线将不再体现未进行药品 GMP 符合性检查内容;重新发证现场检查,按照药品 GMP 要求实施动态生产条件的现场检查。全厂停产半年以上仍暂时不能恢复生产的企业,重新发证时可申请按照《生产办法》第六条规定的要求检查,但《许可证》副本中将体现未进行药品 GMP 符合性检查内容。

#### (四)《许可证》许可事项与药品 GMP 符合性检查

《许可证》许可事项相关的药品 GMP 符合性检查,是持有人、药品生产企业向市药监局申请,提交申请材料,市药监局对其已批准或确认的药品处方、生产工艺和质量标准,按照药品 GMP 要求实施动态生产条件下的全面检查,目的是评估持有人、药品生产企业的质量管理体系运行情况 and 药品质量的保证能力能否保障所生产产品的处方、生产工艺和质量标准与批准(核准)的内容一致。持有人委托生产的,应联合受托生产企业一起申请药品 GMP 符合性检查。

1. 适用情形。持有人的药品品种批准上市前、持有人、药品生产企业原址或者异地新建、改建、扩建车间或者生产线的,以及实施《生产办法》前获得《许可证》或《许可证》增加的生产范围尚未通过原药品 GMP 认证的、全厂停产半年以上恢复生产的,应当申请药品 GMP 符合性检查。

2. 申请和实施。持有人或持有人联合受托生产企业按照 2020 年第 47 号公告附件,填写《药品 GMP 符合性检查申请表》,

对照申请材料清单整理申请材料,向市药监局药品生产处提交,其中申请药品批准上市前注册生产现场检查合并药品 GMP 符合性检查的,持有人向市药监局药品注册处提交申请材料。市药监局对接收后的申报材料进行技术审查和现场检查,经综合审查后,作出是否符合药品 GMP 符合性检查结论,通知申请企业,并在市药监局网站上公布信息。

3. 检查结果的应用。持有人、药品生产企业申请并通过药品 GMP 符合性检查,可将检查结果报药品审评部门用于品种审批;对持有人或持有人联合本市行政区域内的受托生产企业申请检查的,取得通过药品 GMP 符合性检查结果后,由市药监局对其持有《许可证》副本许可的车间或生产线曾体现未进行药品 GMP 符合性检查内容予以变更。药品生产企业为非本市行政区域内企业的,对市药监局药品 GMP 符合性检查结果的应用,遵其属地省级药品监督管理部门的规定。

4. 商业规模批次产品上市放行管理。通过上市前药品 GMP 符合性检查的商业规模批次产品,在取得药品注册证书后,持有人确保产品的处方、生产工艺和质量控制标准与批准内容一致,且产品质量符合放行标准的,可以上市销售。持有人应制定药品安全风险防控预案,重点要加强拟放行批次药品上市后不良反应监测、信息收集、统计分析和上报,以及产品质量投诉、抽检不合格事件的管理和产品的追溯。持有人对生产销售、质量评估、安全风险管理等相关材料及时整理存档,备查。

### 三、《许可证》的核发

持有人、药品生产企业申请《许可证》，应当符合《生产办法》第六条规定的条件，填写《药品生产许可证申请表》，并对照 2020 年第 47 号公告附件列出的相应情形及申请材料清单，按要求整理申请材料，向政务服务中心提交申请。

《许可证》的核发，市药监局自受理之日起三十日内作出决定，十日内送达。药品生产许可中技术审查和评定、现场检查、企业整改等所需时间不计入时限。

### 四、《许可证》的变更

《许可证》载明的事项分许可事项和登记事项。许可事项是生产地址和生产范围等；登记事项内容分为企业名称、统一社会信用代码、住所(经营场所)、法定代表人等与企业营业执照载明内容一致的事项，以及企业质量管理体系中企业负责人、生产负责人、质量负责人、质量授权人等关键人员事项。登记事项中关键人员的任职条件必须符合药品 GMP 要求，无违反《药品管理法》《疫苗管理法》规定的禁止从事药品生产经营活动的情形。

#### (一)《许可证》许可事项的变更

《许可证》生产地址和生产范围等发生变更的，按照《许可证》核发程序和申报材料有关要求，向政务服务中心提交申请。市药监局依据《许可证》核发现场检查处理原则启动技术审查和生产现场检查。《许可证》许可事项的变更，市药监局自受理之日起十五日内决定是否批准(技术审查和现场检查等不计入时限)。

《许可证》新增生产地址和生产范围,以及原址或者异地新建、改建、扩建生产车间或者生产线导致《许可证》许可事项变更的,按照《许可证》核发程序申报。《许可证》许可事项的变更涉及药品GMP符合性检查的,持有人、药品生产企业可同步申请。

## (二)《许可证》登记事项的变更

1. 企业名称、统一社会信用代码(一般情况不变)、住所(经营场所)、法定代表人等与企业营业执照载明内容相同的项目,应在市场监管部门变更后三十日内,向政务服务中心提交变更申请,填写申请表。其中,法定代表人事项应当提供无违反《药品管理法》《疫苗管理法》禁止从事药品生产经营活动有关规定的承诺书。政务服务中心在受理后十日内完成变更手续。

2. 《许可证》载明的企业负责人、生产负责人、质量负责人、质量授权人等关键人员项目的变更,应当符合药品GMP相关要求,在变更后三十日内向政务服务中心提交变更申请,填写变更申请表,提交企业内部人员任命书、变更后人员的履历等相关材料,以及无违反《药品管理法》《疫苗管理法》禁止从事药品生产经营活动有关规定的承诺书。政务服务中心受理后十日内完成变更手续。

3. 疫苗持有人《许可证》载明的关键人员发生变更的,应在变更后十五日内提交变更申请。

## 五、重新发放《许可证》

《许可证》有效期届满,需要继续生产药品的,应当在有效期届

满前六个月,按《许可证》核发程序和材料整理要求,向政务服务中心提交重新发证申请。市药监局对材料进行审查,组织现场检查,符合规定的,在原《许可证》有效期届满前重新发证,收回原证;不符合规定的,不予重新发证,书面说明理由。

重新发放《许可证》,对以下情形的企业进行现场检查。

(一)疫苗、放射性药品、医疗用毒性药品、无菌药品等高风险药品生产企业,《许可证》有效期届满当年尚未接受药品 GMP 符合性检查的企业;

(二)三年内(含《许可证》有效期届满当年)尚未接受药品 GMP 符合性检查的企业;

(三)近两年监督性抽验出现不合格产品的企业;

(四)全厂停产半年以上的企业;

(五)上一年飞行检查问题被确认的企业;

(六)法律法规规定和其他需要进行现场检查的情形。

## 六、《许可证》各情形特别说明

依据《药品管理法》《疫苗管理法》及《生产办法》的规定,持有人、药品生产企业可自行生产、委托生产和受托生产药品(特殊规定的药品除外),《许可证》管理类型可分为自行生产、委托生产、受托生产以及自行生产并委托生产、自行生产并受托生产、自行生产并委托生产和受托生产六种情形。除符合上述申报审批程序和原则外,对每种情形进行以下特殊说明。

(一)自行生产

持有人依据 2020 年第 47 号公告附件自行生产等相关情形申请材料清单提交申请材料。对多基地、多剂型、多品种以及多类别、原料药企业,填写《药品生产许可证申请表》,按照要求整理材料上报。

## (二)委托生产

1. 持有人依据 2020 年第 47 号公告附件委托生产情形申请材料清单提交申请材料。受托生产企业无《许可证》或《许可证》无相应生产范围的,应首先取得《许可证》或《许可证》增加相应的生产范围。受托生产企业为本市行政区域内企业的,持有人和受托生产企业可同期向市药监局申请《许可证》或申请《许可证》增加生产范围,市药监局可关联审批。

2. 持有人多品种委托一个或多个企业生产的,可整合为一次申请,按要求整理材料后申报。

3. 依据国家试点药品上市许可持有人制度获准药品上市的持有人,按照上述要求申请《许可证》。

## (三)受托生产

药品生产企业应按照 2020 年第 47 号公告附件接受委托生产的情形,对照申请材料清单整理申报材料,向市药监局提交申请。接受不同持有人委托生产或同一持有人多剂型、多品种委托生产的,可整合为一个申请事项,按照要求整理材料后申报。

## (四)自行生产并委托生产

此种情形多适用于已持有《许可证》有效期届满后仍继续生产

药品的持有人,申请重新核发《许可证》的情形。企业可整合自行生产和委托生产的各项申请材料,严格按照要求整理材料,在规定时间内进行申报。

申请多品种或多剂型《许可证》,用于提交药品上市注册申请的,可按两种情形对申请材料整合后申报。同时委托外省(市)药品生产企业生产的,应于受托企业取得《许可证》相应范围后申报;受托企业是本市行政区域内企业的,可同期申报,市药监局予以关联审批。

#### (五)其他

自行生产并受托生产,按照前述(一)、(三)种情形,可整合材料申报;自行生产并委托生产和受托生产,按照前述(一)、(二)、(三)种情形,可整合材料申报。

### 七、《许可证》的补发、撤销、吊销和注销

#### (一)《许可证》的补发

《许可证》遗失的,持有人、药品生产企业向市药监局提交补发申请,登录市药监局官网在线填写《申请表》,并凭打印盖章后的《申请表》,到政务服务中心领取补发的《许可证》。政务服务中心收到企业的电子申请表后,在十日内办结。

持有人、药品生产企业应加强对《许可证》的管理,申请补发《许可证》原证造成的不良后果自行承担。

#### (二)《许可证》的撤销

持有人、药品生产企业提供虚假证明、数据、材料或其他手段

骗取《许可证》的，市药监局按规定撤销《许可证》，十年内不受理其提交的申请，并移交相关部门进行处理。

### **(三)《许可证》的吊销**

持有人、药品生产企业具有《药品管理法》《疫苗管理法》《行政许可法》规定吊销《许可证》情形的，市药监局及有关执法部门将依职责进行处理，吊销其持有的《许可证》，并在网站上公开吊销信息。

### **(四)《许可证》的注销**

持有人、药品生产企业具有《生产办法》第二十条情形之一的，市药监局将注销其持有的《许可证》，并在网站上公开注销信息。

## **八、《许可证》其他要说明的事项**

(一)按药品管理的诊断试剂、医用气体等产品，按照药品《许可证》核发、变更和重新发证工作程序办理。

(二)放射性药品许可证的核发、变更等管理，执行放射性药品管理的法规规定。

(三)持有人原已取得药品批准文号的原料药或实施关联审评审批后获得登记号的原料药，其《许可证》的管理同药品《许可证》的管理要求。

(四)进口药品分包装事项，按照“持有人自行生产”情形的《许可证》管理。

## **九、药品生产监督检查**

药品生产监督检查是药品监督管理部门对持有人、药品生产

企业遵守《药品管理法》《疫苗管理法》等法律法规,按照批准的处方、生产工艺和质量标准生产药品,以及生产过程持续符合药品 GMP 要求等情况进行的监督检查。根据检查属性和组织形式,将药品生产监督检查分为许可检查、常规检查、有因检查和其他检查。许可检查在《许可证》的核发、变更和重新发证工作程序中实施,对常规检查、有因检查和其他检查说明如下。

### (一)常规检查

常规检查是依据检查计划实施的检查,内容包括主动发起的药品 GMP 符合性检查和日常监督检查。日常监督检查的内容包括对企业定期的巡查检查和对许可检查、药品 GMP 符合性检查等各类检查发现问题整改情况进行的确认检查。

1. 检查计划的制定。市药监局监管职能部门每年组织药品检查机构、各直属分局以及不良反应监测、药品检验、审评审批等部门,根据企业生产产品的风险、上一年检查发现的问题,以及检验、不良反应监测和国家药监局专项检查任务等制定年度检查计划,或以文件形式明确的日常监督检查任务,均作为检查计划纳入常规检查范围。

2. 主动发起的药品 GMP 符合性检查。药品检查机构对照年度检查计划制定检查方案,选派检查组,按照药品 GMP 以及有关技术规范等内容要求,对企业药品生产过程进行系统性检查,评估企业质量管理体系运行情况及其合规性。

3. 日常监督检查。由市药监局各直属分局组织实施,必要

时,药品检查机构、不良反应监测、药品检验、审评审批等部门进行配合。各直属分局主要对以文件形式确定的日常检查任务和年度检查计划中所明确的检查任务开展检查工作,制定检查方案,实施检查,形成检查报告或阶段性检查工作总结。

## (二)有因检查

有因检查是对持有人、药品生产企业可能存在的具体问题开展的针对性检查,对存在下列情形的,市药监局将启动有因检查。

1. 投诉举报或者其他来源的线索表明可能存在质量安全风险的;
2. 检验发现存在质量安全风险的;
3. 药品不良反应监测提示可能存在质量安全风险的,或发生不良反应聚集信号的;
4. 涉嫌严重违反药品 GMP 要求的;
5. 持有人、药品生产企业有严重不守信记录的;
6. 其他需要开展有因检查的情形。

对线索明确、提示质量安全风险较高,以及涉嫌严重违法等需要立即锁定证据的情形,市药监局采用飞行检查的方式进行有因检查。检查中被检查单位拒绝、逃避、阻碍检查,经责令改正后仍不改正、造成无法完成检查工作的,可直接作为严重缺陷或极高风险,判定被检查单位不符合相关质量管理规范或者其他要求。检查中发现违法违规行为的应及时锁定证据,做好案件移交的准备。

## (三)其他检查

除前述检查形式外,按照《生产办法》等相关规定,市药监局可组织发起延伸检查,包括疫苗储存、配送的规范性检查,对持有人、药品生产企业使用已经批准或者通过关联审评审批的原料药、辅料、直接接触药品的包装材料和容器的生产企业延伸检查或联合检查;对持有人、药品生产企业停产复产情况的检查;对中药饮片、中药制剂、异地提取、京外生产场地等进行专项检查;配合国家药监局完成疫苗巡查检查。

药品生产监督检查过程中,若发现违法违规行为的,检查组应及时锁定证据,做好案件移交的准备。

## 十、管理要求

持有人、药品生产企业应严格贯彻执行《药品管理法》《疫苗管理法》和《生产办法》中各项规定,履行药品全生命周期质量安全的主体责任,认真落实停产报告制度、建立健全药物警戒制度、产品追溯制度、产品质量年度报告制度等。企业法定代表人、企业负责人、生产负责人、质量负责人和质量授权人应认真履行《药品管理法》《疫苗管理法》和《生产办法》规定的各项职责,确保药品生产过程持续符合药品 GMP 要求,药品按照批准的处方和生产工艺生产,药品质量符合国家药品标准或国家药监部门核准的标准规定。发现违法违规行为的,市药监局将严格按照《药品管理法》《疫苗管理法》及《生产办法》的有关规定进行处理。

实施《药品管理法》《疫苗管理法》的配套规章和文件指南,市药监局将根据国家药监局印发的配套规章和文件指南制定本市贯

彻实施意见,并及时印发全市持有人、药品生产企业及药品监督管理局有关单位部门贯彻执行。

本公告于2020年7月1日实施。

特此公告。

北京市药品监督管理局

2020年6月23日