

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）

发布时间：2023-10-23

为进一步落实药品上市许可持有人（以下简称持有人）委托生产药品质量安全主体责任，保障药品全生命周期质量安全，现就加强持有人委托生产监督管理工作有关事宜公告如下：

一、严格委托生产的许可管理

（一）申请人拟委托生产药品、申请办理药品生产许可证（以下称B类许可证）或者申请B类许可证许可事项变更的，各省、自治区、直辖市药品监督管理部门（以下简称省级药品监管部门）应当按照《药品生产监督管理办法》（市场监管总局令第28号）、《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），严格审核申请材料，严格审核受托生产企业所在地省级药品监管部门出具的药品GMP符合性检查告知书、同意受托生产的意见。

（二）各省级药品监管部门应当按照《药品生产监督管理办法》《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》（以下简称《持有人监管规定》）和本公告有关规定对申请人开展现场检查，重点检查申请人关键岗位人员配备和在职在岗情况、质量管理体系建设和运行情况、对委托生产的管理情况等内容，确认申请人具备履行药品质量安全主体责任的能力。符合规定的，方可核发B类许可证或者批准相关变更。

委托生产无菌药品的，持有人的生产负责人、质量负责人、质量授权人均应当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。

（三）受托生产企业所在地省级药品监管部门应当严格审查企业接受委托生产的申请材料，并按照药品GMP符合性检查有关要求组织开展现场检查，出具药品GMP符合性检查告知书；或者结合既往检查和风险研判情况，依据对同一剂型或者同一生产线的检查结果提供相关药品GMP符合性检查告知书。

受托生产企业所在地省级药品监管部门应当在签收申请材料后15个工作日内，依据药品GMP符合性检查结果出具是否同意受托生产的意见。现场检查、企业整改、技术审查和评定等所需时间不计入期限。

对于在新建车间或者新建生产线受托生产的、尚未获得上市许可的品种，可以根据许可检查的结果出具是否同意受托生产的意见。根据受托生产企业所在地省级药品监管部门出具的同意受托生产的意见，委托方所在地省级药品监管部门可以受理B类许可证核发申请或者相关变更申请。

（四）各省级药品监管部门应当通过事前沟通等方式，指导申请人在完成支持药品上市注册的药学、药理毒理学和药物临床试验等研究，确定质量标准，完成商业规模生产工艺验证，并做好接受药品注册核查检验等准备工作后，再提出药品生产许可证的核发申请或者增加生产范围的申请。

（五）根据药品上市注册需要，新核发的药品生产许可证或者药品生产许可证新增生产范围、相应生产范围暂无产品取得上市许可的，应当在药品生产许可证相应生产范围后标注“（仅限注册申报使用）”。

申报上市许可的申请未能获得批准的，省级药品监管部门应当督促申请人在6个月内申请注销药品生产许可证或者申请核减相关生产范围。

（六）委托生产中药注射剂、多组分生化药的，持有人的生产负责人、质量负责人、质量授权人应当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；产品应当具有近五年连续生产销售记录，且未发生过严重不良反应和抽检不合格的情况；受托生产企业应当具备同类型制剂产品近三年连续生产的记录。

持有人应当按照现行技术要求，对拟委托生产的中药注射剂或者多组分生化药开展化学成分研究、定性定量分析方法研究、生物学质控方法研究、持续稳定性考察研究、全面毒理学研究和药品上市后研究。持有人还应当对受托生产企业以及中药提取物、动物来源原材料制备过程的药品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。

持有人应当向所在地省级药品监管部门提交上述研究资料、药品GMP现场审核报告和检验能力评估报告、近五年产品生产销售记录、不良反应监测总结报告、关键岗位人员的资质证明材料及受托生产企业同类型制剂产品近三年连续生产的记录。持有人所在地省级药品监管部门应当对持有人提交的资料组织开展技术审评，确认有关情况符合要求的，方可批准委托生产。

在委托生产期间，持有人应当每年对受托生产企业以及中药提取物、动物来源原材料制备过程的药品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。持有人所在地省级药品监管部门应当每年组织对持有人开展全面监督检查，并对相关药品委托生产过程实施药品GMP情况进行延伸检查。检查发现不符合要求的，应当依法采取风险控制措施；委托生产品种发生严重不良反应或者抽检发现不合格情况的，应当停止委托生产活动。

（七）受托生产企业存在以下不良信用记录情形的，持有人应当向所在地省级药品监管部门如实报告，并提交持有人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。

不良信用记录情形包括：

- 1.近一年内在两批次产品抽检不合格的；
- 2.近三年内监督检查结论存在不符合药品GMP要求情况的；
- 3.近五年内存在严重违反药品监管法规行为或者关键岗位人员存在失信记录的。

持有人所在地省级药品监管部门应当对上述审核报告和评估报告进行审查，确认受托生产企业质量管理体系健全、具备相应检验能力、符合各项法规要求的，方可批准委托生产。

对存在上述不良信用记录情形的，在委托生产药品期间，持有人还应当每年向所在地省级药品监管部门定期提交上述审核报告和评估报告；持有人还要派员驻厂对委托生产过程进行管理，确保生产过程持续符合药品GMP及法规要求。持有人所在地省级药品监管部门应当每年组织对持有人开展全面监督检查，并对相关药品委托生产过程实施药品GMP情况进行延伸检查。检查发现不符合要求的，应当依法采取风险控制措施。

二、强化委托生产的质量管理

（八）持有人应当设立职责清晰的管理部门，配备与药品生产经营规模相适应的管理人员，按规定建立覆盖药品生产全过程的质量管理体系。持有人应当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，按规定与受托生产企业签订质量协议和委托生产协议；应当监督受托生产企业履行协议约定的义务，确保双方质量管理体系有效衔接；对受托生产企业的质量管理体系进行定期现场审核，确保生产过程持续符合法定要求。

（九）持有人应当对物料供应商进行评估批准，定期对主要物料供应商的质量管理体系进行现场审核。持有人应当对原料、辅料、直接接触药品的包装材料和容器的进厂检验严格管理，定期对受托生产企业的入厂检验结果抽查审核，确保相关物料符合药用要求和法定标准。

（十）持有人应当制定药品上市放行规程，对受托生产企业的检验结果、关键生产记录和偏差控制情况严格审核，符合有关规定的，经质量受权人签字后方可放行上市。持有人应当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，原则上每季度不少于一次风险研判，制定纠正预防措施，持续健全质量管理体系。

（十一）持有人应当按照药品监管有关规定和药品生产质量管理规范等要求建立药品上市后变更控制体系，制定内部变更分类原则、变更事项清单、工作程序和风险管理要求，并认真实施；应当结合产品特点，联合受托生产企业开展相关研究、评估和必要的验证后，确定变更管理类别，经批准、备案后实施或者在年度报告中载明。

（十二）持有人可以自建质量控制实验室开展检验，也可以委托受托生产企业进行检验，但应当对受托方的条件、技术水平、质量管理情况进行现场考核；持有人应当对受托检验的全过程进行监督。

原则上，持有人或者受托生产企业不得再委托第三方检验；但个别检验项目涉及使用成本高昂、使用频次较少的专业检验设备，持有人可以委托具有资质的第三方检验机构进行检验；持有人应当对第三方检验机构资质和能力进行审核，与之签订委托检验协议，并向持有人所在地省级药品监管部门报告。

（十三）对于同一生产线生产其他产品的，持有人和受托生产企业应当根据《药品共线生产质量风险管理指南》，制定可行的污染控制措施，排查污染和交叉污染风险。持有人应当定期对受托生产企业执行污染控制措施的情况进行检查，并根据风险评估情况设置必要的检验项目、开展检验，确保药品质量安全。受托生产企业应当积极配合，并在委托生产协议中明确双方责任义务。

（十四）生物制品、中药注射剂、多组分生化药委托生产的，持有人应当持续提升全过程质量管理水平，重点做好以下工作：

1.持有人应当建立覆盖生产用主要原料（包括生物材料、中药材、中药饮片、中药提取物、动物来源原材料等）生产过程的质量管理体系。

2.持有人应当每年对生产用主要原料的供应商进行现场审核；委托生产品种涉及多场地生产的，应当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。

3.在委托生产药品期间，持有人应当选派具有相关领域生产和质量管理的实践经验、熟悉产品生产工艺和质量控制要求的人员入驻受托生产企业，对产品生产管理、质量管理全过程进行现场指导和监督，确保生产工艺、质量标准等符合法规要求；派驻人员工作职责应当在质量协议中予以明确。

4.药品生产过程中，由受托生产企业对物料、中间产品（原液）、成品进行检验的，持有人应当自行或者委托第三方，定期对主要原料、中间产品（原液）、成品开展抽样检验。原则上，每生产10批次成品，对主要原料、中间产品（原液）、成品至少抽样检验1批次；生产成品不足10批次的年度，当年对主要原料、中间产品（原液）、成品至少抽样检验1批次；发生重大偏差或者存在重大不良趋势的，持有人应当对主要原料、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；发生重大变更的，持有人应当在变更获批后至少对连续3批成品逐批抽样检验。相关要求应当在质量协议中予以明确。

（十五）受托生产企业应当严格执行质量协议和委托生产协议，积极配合持有人的现场审核和抽查检验，开放相关场所或者区域，提供真实、有效、完整的文件、记录、票据、凭证、电子数据等相关材料。

三、强化委托生产的监督管理

（十六）各省级药品监管部门应当加强政策宣贯，督促持有人对照《持有人监管规定》和本公告要求开展全面自查。自查重点包括：覆盖药品研制、生产、经营、使用全过程质量管理体系的建立情况；组织机构建立健全情况；关键岗位人员配备情况；对受托生产企业的质量管理体系定期审核情况；培训考核、年度报告、药物警戒、药品追溯等制度建立实施情况；结合产品风险，定期组织回顾分析情况；定期组织自检或者内审情况。生物制品、中药注射剂、多组分生化药委托生产的，持有人还应当对照本公告要求，重点对原料管理、派驻管理、抽样检验管理等情况进行自查。

（十七）各省级药品监管部门要落实属地监管责任，坚持风险管理理念，结合本行政区域内持有人及相关品种特点，科学制定监督检查计划，提升监督检查针对性。监督检查内容应当覆盖《持有人监管规定》和本公告相关要求，重点包括：组织机构建设及关键岗位人员设置情况；持有人对受托生产企业质量管理体系的定期审核等工作情况；上市后变更控制体系建立情况、变更管理情况；共线生产风险评估和清洁验证情况；对委托生产品种发生重大偏差和检验结果超标调查处置情况；风险管理计划制定实施情况；药品追溯、年度报告、药物警戒、培训考核等工作开展情况。对生物制品、中药注射剂、多组分生化药委托生产的持有人，各省级药品监管部门要对照本公告要求，重点对持有人委托生产全过程质量管理情况开展监督检查。

各省级药品监管部门要定期组织对监督检查报告进行抽查审核，不断提升检查报告的质量和监督检查的规范性。

（十八）各省级药品监管部门应当结合年度抽检计划，加强对委托生产品种的抽检力度；对委托生产的无菌药品等高风险品种、儿童用药等重点品种，每年实施全覆盖抽检。

（十九）各省级药品监管部门应当监督委托双方根据国家药监局发布的药品委托生产质量协议指南要求，结合产品特点和企业的实际情况，细化质量管理措施，签订质量协议并严格履行协议约定的责任，确保法定义务和相应质量管理规范要求得到有效落实。严禁持有人通过质量协议向受托生产企业转移依法应当由持有人履行的义务和责任。

各省级药品监管部门要加强持有人关键岗位人员的培训和考核，督促持有人持续提升质量管理水平和持续合规能力；要督促持有人建立责任赔偿的相关管理程序和制度，积极引导持有人通过购买商业保险等形式，保证持有人具备符合法律要求的责任赔偿能力。责任赔偿能力应当与产品的风险程度、市场规模和人身损害赔偿标准等因素相匹配。

（二十）委托双方不在同一个省（自治区、直辖市）的，相关省级药品监管部门要加强协同配合，加强检查、抽检、监测、处罚等监管信息共享，实现监管有效协同。持有人所在地省级药品监管部门负责对持有人的日常监管和委托生产品种的监督检查、抽检。对委托生产品种的监督检查和抽检，持有人所在地省级药品监管部门可以单独开展，也可以与受托生产企业所在地省级药品监管部门联合开展，或者商请受托生产企业所在地省级药品监管部门开展。受托生产企业所在地省级药品监管部门负责受托生产企业的日常监管，并配合持有人所在地省级药品监管部门对受托生产企业和受托生产品种开展检查和抽检。

四、其他事项

（二十一）本公告中关于生产许可证核发及委托检验的相关要求，也适用于其他类型持有人及生产企业的监督管理。

（二十二）血液制品、麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、药品类易制毒化学品依法不得委托生产；含麻醉药品复方制剂、含精神药品复方制剂以及含药品类易制毒化学品复方制剂依照有关规定不得委托生产；疫苗等有专门规定的，从其规定。

（二十三）鼓励生物制品持有人具备自行生产能力；生物制品持有人委托生产的，鼓励优先选择应用信息化手段记录生产、检验过程所有数据的药品生产企业。

鼓励多组分生化药的持有人自建生产用原料基地，加强对动物来源原材料的生产过程控制。

鼓励中药注射剂生产企业使用符合中药材生产质量管理规范（GAP）要求的中药材，进一步保证生产用原料的质量安全和稳定供应。

鼓励持有人通过信息化手段加强委托生产过程的质量管理，切实落实持有人全过程质量管理主体责任。

（二十四）各省级药品监管部门要及时将药品生产许可、监督检查、违法行为查处等监管信息纳入药品安全信用档案。涉及变更持有人的，原持有人所在地省级药品监管部门应当在变更工作完成后30个工作日内，将该品种历次变更的备案、报告等结果数据汇集至国家药品监管数据共享平台，并关联至药品品种档案。

（二十五）委托生产情况与上述要求不一致的，省级药品监管部门应当督促持有人和受托生产企业限期整改；限期整改不到位的，依法暂停其委托生产活动；拒不整改的，依法吊销药品生产许可证或者核减相关生产范围；发现产品存在质量问题或者其他安全隐患的，应当发出告诫信，并依法采取暂停生产、销售、使用等风险控制措施；发现违法违规行为的，应当依照《药品管理法》《药品生产监督管理办法》等法律法规查处。

（二十六）本公告自发布之日起执行。原药品委托生产有关规定与本公告不一致的，按照本公告执行。

特此公告。

国家药监局
2023年10月17日