

山西省药品监督管理局文件

晋药监规〔2024〕3号

山西省药品监督管理局 关于印发《委托生产药品上市许可持有人 落实主体责任实施细则》（试行）的通知

全省药品上市许可持有人：

为进一步落实委托生产的药品上市许可持有人(以下简称B证持有人)药品质量安全主体责任，保障药品全生命周期质量安全，根据《国家药监局关于发布〈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〉的公告》（2022年第126号）和《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的公告》（2023年第132号）要求，省局研究制定了《委托生产药品上市许可持有人落实主体责任实施细则》（试行），已经省局第7次局务会审议通过，现印发给你们，请遵照执行。



山西省药品监督管理局

2024年8月5日

(此件主动公开)

山西省药品监督管理局 委托生产药品上市许可持有人 落实主体责任实施细则

(试行)

第一章 总则

第一条 【目的依据】 为进一步落实委托生产的药品上市许可持有人(以下简称 B 证持有人)药品质量安全主体责任,保障药品全生命周期质量安全,根据《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》、《药品生产监督管理办法》、《药品上市后变更管理办法(试行)》、《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《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》(以下简称《公告》)、《药品上市许可持有人委托生产现场检查指南》(以下简称《检查指南》)等有关规定,制定本实施细则。

第二条 【适用范围】 本实施细则适用于山西省内 B 证持有人依法落实药品质量安全主体责任行为,指导其对受托方开展监督管理。

第三条 【总体要求】 B 证持有人依法对药品全生命周期的质量安全承担主体责任,应当加强对其委托开展药品生产、销售、储运、药物警戒等活动的单位的管理,保证受托单位依照协议履行质量保证义务并依法承担相应责任。

第二章 质量管理体系

第四条 【质量管理要求】 B证持有人严格落实药品管理相关法律法规要求,建立健全覆盖药品生产全过程的质量管理体系,涵盖药品的非临床研究、临床试验、生产经营、上市后研究、不良反应监测及报告等并持续改进,按照国家药品标准、经药品监督管理部门核准的质量标准和生产工艺进行生产,确保药品生产全过程持续符合药品生产质量管理规范要求。

第五条 【资质要求】 B证持有人应当依法取得《药品生产许可证》、药品批准证明文件,按照规定通过药品GMP符合性检查后方可上市销售药品。当住所(经营场所)、法定代表人、企业负责人、质量负责人、质量授权人、生产负责人等发生变化时,应当严格按照药品生产许可登记要求进行变更。

当放行上市产品的数量增加时,应当根据实际需求及时增加专业人员,保障产品处于风险可控状态。

药品上市许可申请未能获得批准的,申请人应当在6个月内申请注销药品生产许可证或者申请核减相应生产范围。

第三章 机构与人员

第六条 【机构设置要求】 B证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、足够数量的管理和操作人员,确保满足所持有药品品种类型、品种数量、生产批次生产质量管理的实际需求。

B证持有人应当设置独立的质量管理部门,明确其履行全过程质量管理职责、参与所有与质量有关的活动、负责审核所有与质量管理有关的文件。

第七条 【关键人员要求】 法定代表人、企业负责人（主要负责人）对药品质量全面负责，企业负责人（主要负责人）应当按照《规定》《公告》《检查指南》要求落实全过程质量管理主体责任。企业负责人应当具备医药相关领域工作经验，熟悉药品管理相关法律法规和规章制度。

企业负责人、生产负责人、质量负责人、质量授权人等关键岗位人员应当为企业全职人员，并符合相关质量管理规范要求。质量负责人和生产负责人不得互相兼任。企业关键人员的资质、职责要求按照《规定》执行。关键人员不得有药品相关法律法规规定的禁止从事药品生产经营活动的情形。

委托生产无菌药品的，B证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。委托生产中药注射剂、多组分生化药的，B证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。

B证持有人可以依据委托生产品种特点、生产规模、受托生产企业数量等实际情况设置多个质量授权人，各质量授权人应当分工明确，不得交叉，覆盖所有上市产品的放行职责。质量授权人因故不在岗时，经企业法定代表人或者企业负责人批准后，可以将其职责临时转授其他质量授权人或者具有相关资质的人员，并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。

第八条 【培训管理】 B证持有人应当按照 GMP 要求建立培

训管理制度，制定培训方案或者计划，对药品全生命周期涉及人员开展上岗前培训和继续培训，内容应当包括：法律法规、部门及岗位职责、卫生（一般卫生要求）、质量管理要素（包括变更管理、偏差管理、文件、培训、自检、投诉等）、设备/仪器操作规程、工艺规程及批记录、质量标准及检验方法、微生物知识、岗位操作规程、特种作业等。开展委托生产时，应确保受托生产企业人员能够持续满足生产产品的需求。

B证持有人的关键人员应当熟练掌握药品法律法规和相关文件要求，熟悉所持有药品的质量属性、工艺特点、风险特征。B证持有人应当持续强化培训，提升业务水平和履职能力，按照要求通过培训、考试等方式进行个人履职能力评估，接受监管部门组织的监督检查、风险交流等活动中开展的现场评估抽查，并定期评估培训效果。

第四章 质量协议

第九条 【委托活动要求】 委托开展生产经营、药物警戒等工作的，应与受托方签订委托协议及质量协议，B证持有人与受托方质量体系应当紧密衔接，共同构成覆盖药品全生命周期的质量管理体系。B证持有人应当对委托活动的全过程进行指导和监督，不得通过质量协议转移依法应当由B证持有人履行的义务和责任。

第十条 【委托储运要求】 持有人应当确保药品储存、运输活动符合药品经营质量管理规范等要求。委托储存、运输、销售药品的，B证持有人应当对受托方质量保证能力和风险管理能力

进行评估，按照有关规定与受托方签订委托协议和质量协议，并定期审核受托企业的储存、运输管理情况，确保储存、运输过程符合药品经营质量管理规范和药品的贮藏条件要求。双方应当明确物料和产品运输过程责任，防止混淆、差错、污染和交叉污染，确保物料和产品运输过程符合《药品经营和使用质量监督管理办法》。对于储存和运输有特殊要求的品种，确保全过程处于规定的储存条件，并按照规定做好监测记录。

第十一条【驻厂监督】 生物制品、中药注射剂、多组分生化药等重点品种委托生产的，必须按照要求入驻受托生产企业进行现场指导和监督，鼓励其他品种基于风险开展现场监督。派驻人员应当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，工作职责要求应当在质量协议中明确。相关要求遵照《公告》内容执行。

第十二条【文件管理】 B证持有人与受托生产企业应当建立覆盖全过程的质量文件体系，建立完善双方沟通机制，确保双方质量体系有效衔接，防止出现职责交叉或者职责不清、文件系统遗漏等问题无法确保全过程信息完整、可追溯。

B证持有人应当按照《委托生产质量协议指南》向受托生产企业提供必要的技术资料，相关注册信息发生变更时，B证持有人应当及时告知受托生产企业，如有需要，应当对受托生产企业进行培训。对受托生产企业制定的相关文件、记录进行审核批准，按要求保存与委托生产品种直接相关的生产质量文件和记录。

第五章 物料与供应商管理及产品放行

第十三条 【物料管理】 B证持有人应当履行物料（原辅料、药包材）管理的主体责任，对物料供应商进行选择、管理和审核，建立合格供应商档案，必要时受托生产企业可以参与质量审核过程。

B证持有人应当基于风险明确物料分级管理原则及现场审核要求。通过评估确定审核主体、方式、内容、周期。B证持有人应当加强对受托生产企业物料管理活动的监督，确保受托生产企业履行协议规定的义务，受托生产企业在物料管理过程中发现异常情况的，及时报告B证持有人。

第十四条 【物料和产品放行】 B证持有人不得将产品的上市放行工作授权给受托生产企业完成。受托生产企业负责产品的出厂放行。物料的放行职责应当在质量协议中予以明确，确保物料的放行符合要求。

B证持有人应当履行药品上市放行责任，制定药品上市放行规程，审核受托生产企业制定的出厂放行规程，明确药品的上市放行标准，对药品生产企业出厂放行的药品检验结果和放行文件、关键生产记录和偏差控制情况严格审核。应当审核药品生产过程符合GMP、核准生产工艺以及原辅包符合法定要求，检验结果符合国家药品标准。符合规定的，经质量授权人签字后方可放行上市。当作出不予上市放行决定时，B证持有人应当立即告知受托生产企业。当药品放行后，发现存在不符合国家药品标准或者经药品监管部门核准的生产工艺要求等风险时，委托双方应当及时采取相应的风险控制措施。

第六章 厂房与设施

第十五条 【厂房、设施与设备】 B证持有人应当根据受托生产药品的特性、工艺和预定用途等因素，确认受托生产企业的厂房设施、设备等生产条件和能力能满足委托生产需要；监督受托生产企业按计划对厂房设施和设备进行维护，并结合受托生产药品开展必要的确认与验证。

第十六条 【确认与验证】 B证持有人应当确认受托生产企业在完成必要的确认和验证（包括厂房设施、设备和公用系统等）后并达到预期结果后，方可进行产品的生产工艺验证；工艺验证、清洁验证的方案和报告经双方批准。

第七章 共线管理

第十七条 【共线生产】 对于共线生产的，双方应当根据《药品共线生产质量风险管理指南》进行评估，确定厂房、生产设施和设备多产品共用的可行性，制定可行的污染控制措施，排查污染和交叉污染风险。B证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。

B证持有人对持有品种的共线生产可行性和可控性负主体责任，审核批准受托生产企业共线生产风险评估报告，定期审核共线生产风险控制措施，确保有效控制共线生产的污染和交叉污染风险。

第八章 质量保证

第十八条 【变更管理要求】 B证持有人应当按照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。

B证持有人应当严格按照监管部门注册审核批准信息制定品种工艺规程，并加强变更管理。药品的生产场地、处方组成、生产工艺、生产设备、质量标准等凡是与该产品生产工艺信息表及注册申报资料不一致的情形均应列为变更事项。委托生产产品相关变更的风险程度由B证持有人评估确定，受托生产企业在变更实施前应当经B证持有人审核批准。任何一方发生可能影响受托生产药品质量的变更时，应当及时书面告知对方，B证持有人应当全面评估，按程序审核批准变更申请、报告。

第十九条 【偏差与纠正预防措施】 B证持有人应当建立符合法律法规要求的偏差管理程序。对生产质量管理活动中发生的与委托生产产品相关的偏差，确保受托生产企业按照偏差处理程序进行处理。B证持有人应当在质量协议中明确，受托生产企业在自检活动中发现的与受托产品相关的缺陷和采取的纠正和预防措施，应当及时向B证持有人报告，重大偏差处理报告应经持有人审核批准。

B证持有人应当对委托产品相关的偏差、检验结果超标、投诉、变更和产品质量回顾分析等发现的问题进行调查，采取必要的纠正和预防措施，并确保有效执行。

第九章 质量控制

第二十条 【物料检验】 B证持有人应当通过质量协议明确物料和中间产品的检验责任。相关检验由受托生产企业完成时，应当确保受托生产企业进行检验方法学的验证、转移或者确认，方案和报告应当经B证持有人审核批准。任何一方发现检验结果超标或检验结果超趋势的，应当立即通知对方，双方共同对产品质量问题进行分析 and 处理。

第二十一条 【质量检验要求】 B证持有人可以自建质量控制实验室开展检验，人员、设备、设施应当与产品性质和生产规模相适应，确保产品按规定完成全部检验项目。委托受托生产企业开展检验的，应当对受托生产企业的人员、设备、设施、质量管理情况等进行现场考核，确认其具有完成受托检验的能力。B证持有人应当对受托检验的全过程进行监督。原则上，B证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，B证持有人可以委托具有资质的第三方检验机构进行检验；B证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，并向省局药品生产监管处报告。

委托生产重点品种（如生物制品、中药注射剂、多组分生化药等）的，且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。

第二十二条 【委托检验】 以下情形可以实施委托检验：

（一）制剂产品的动物试验可委托检验（疫苗制品、血液制品除外）。

（二）药品生产企业在对进厂原辅料、包装材料及成品的检验中，如遇使用频次较少的高价值或大型检验仪器设备，相应的检验项目可进行委托检验。

（三）中药饮片生产企业、中成药制剂企业购入的原药材（含中药饮片）涉及重金属及有害元素、农药残留、黄曲霉毒素等特殊检验项目，可以委托检验。

（四）因缺少剧毒品、易爆品等管控试剂确实无法自行开展的、检验仪器故障需要临时委托检验的以及其他特殊情形，企业可提前向省局沟通。

委托检验的委托方应当对受托方进行评估，确认其具有完成受托检验的能力，委托方应审核第三方检验机构资质，并保留检验机构资质证书和检测能力范围证书等相关证明、记录等文件。受托方应是具有相应的检测能力，并依法取得资质认定的检验检测机构。

委托方和受托方必须签订书面合同，明确规定各方责任、委托检验内容、委托时限、检验执行质量标准、取样的实施情况等

相关事项，明确受托方有义务接受药品监督管理部门检查。合同的各项内容应当符合国家药品管理的相关规定，受托方应保持相对稳定，受托方不得进行再委托。委托方在委托项目首次签订合同后，应向辖区分局报告，同时抄送省局。报送资料包括：

（一）委托检验合同复印件（加盖委托方公章）；

（二）受托方相关资质证明文件和检测能力范围证书复印件（需加盖委托方公章）。

《实施细则》中关于委托检验的条款可适用于其他类型持有人及生产企业的监督管理。

第十章 稳定性考察与留样管理

第二十三条 【留样管理】 B证持有人应当确保留样样品储存条件和数量符合GMP要求，并按照规定进行记录。其中，受托生产企业进行成品、物料留样（包括：留样方法和取样数量等）时，必须经持有人审核批准。对于留样过程发现的异常情况，B证持有人应当组织调查并采取风险控制措施。

第二十四条 【持续稳定性考察】 双方应当明确持续稳定性考察责任，确保按照约定及药品生产质量管理规范实施，鼓励基于产品特点增加稳定性考察批次数。受托生产企业负责持续稳定性考察的，持续稳定性考察方案和报告经双方审核批准，鼓励B证持有人对稳定性考察样品的检验过程进行现场监督。

第十一章 投诉、召回、药物警戒、委托终止

第二十五条 【追溯管理要求】 B证持有人应当建立并实施

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,保证受托生产企业建立与受托生产的药品品种和规模相适应的信息化追溯管理体系,并按照规定向药品监督管理部门提供追溯数据。

第二十六条 【上市后风险要求】 B证持有人应当制定药品上市后风险管理计划,主动开展药品上市后研究,进一步确证药品的安全性、有效性和质量可控性,加强对已上市药品的持续管理。

对附条件批准的药品,应当采取相应的风险管理措施,并在规定期限内按照要求完成相关研究。

第二十七条 【返工、重新加工和回收】 B证持有人应当制定产品返工、重新加工、回收活动的管理制度,对受托品种建立的相关文件如经返工、重新加工和回收标准操作程序等双方审核批准,并对以上活动进行监督。

第二十八条 【药品召回管理要求】 B证持有人是控制风险和消除隐患的责任主体,应当建立药品召回体系,制定药品召回管理程序,明确与受托生产企业的责任分工。药品存在质量问题或其他安全隐患的,B证持有人应当立即通知相关药品经营企业和医疗机构停止销售和使用,召回已销售的药品,必要时应当立即告知受托生产企业停止生产,并按要求及时将药品召回和处理情况向省局药品生产监管处报告。

B证持有人根据调查结果,制定纠正预防措施,涉及受托生产企业时,督促其及时完成,确保药品质量缺陷或安全风险及时消除。药品生产企业、药品经营企业、医疗机构应当配合,确保

产品的及时召回及风险有效控制。

第二十九条【药品安全事件要求】 B证持有人应当制定药品安全事件处置方案，并组织开展培训和应急演练。发生与药品质量有关的重大安全事件，B证持有人应当要求受托生产企业立即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，并立即报告省药监局和有关部门。

第三十条【责任赔偿要求】 B证持有人应当建立责任赔偿的相关管理程序和制度，并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。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。

第三十一条【药物警戒要求】 B证持有人应当建立药物警戒体系，按照要求开展药物警戒工作。应当定期考察本单位的药品质量、疗效和不良反应，发现疑似不良反应的，应当及时按照要求报告。委托开展药物警戒相关工作的，应当考察、遴选具备相应药物警戒条件和能力的受托生产企业，签订委托协议，定期对受托生产企业进行审核，确保药物警戒活动持续符合要求。

药物警戒负责人资质、职责要求按照《规定》执行，保证药物警戒体系有效运行和持续改进，规范开展药物警戒活动。

第三十二条【投诉】 当收到产品相关质量的投诉时，B证持有人应当会同受托生产企业对产品投诉进行调查；B证持有人根据自查情况，对涉及质量投诉的产品采取相应的处置措施。

第三十三条【终止委托】 受托生产企业存在以下情形的，B证持有人应当考虑终止委托生产或者更换受托生产企业：

- (1) 严重违法、违规行为被查处的；
- (2) 出现重大药品质量安全事件的；
- (3) 质量体系不能正常运行，药品生产过程控制、质量控制的记录和数据不真实的；
- (4) 共线品种风险高，对于已识别的风险未及时采取有效的风险控制措施，无法保证产品质量的；
- (5) 拒不配合开展变更、偏差、召回、投诉等工作的；
- (6) 有严重失信记录的；
- (7) 出现多批次产品抽检不合格的；
- (8) 其他应当终止委托生产的情形。

B证持有人应当通过合同约定等方式确保终止委托生产活动后，委托双方技术资料交接、留样产品的管理及稳定性考察等内容，继续按照法律法规和合同要求完成相关活动。

第十二章 相关报告要求

第三十四条 【年度报告管理要求】 B证持有人应当在汇总上一年度药品的生产销售、上市后研究、风险管理等情况基础上，同时增加委托品种共线、双方质量争议及受托生产企业出现的负面信息等情况，形成年度报告。药品年度报告需经企业法定代表人或者企业负责人（或者其书面授权人）批准后在规定时限内报告，确保药品年度报告的信息真实、准确、完整和可追溯，符合法律、法规及有关要求。

不得将重大变更或中等变更拆分成微小变更通过年度报告而代替审批或备案。

第三十五条 【季度分析机制】 B证持有人应当结合产品风险定期组织对质量管理、生产管理、经营使用、上市后研究、药物警戒监测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。

第三十六条 【自检管理】 B证持有人应当定期对质量管理体系运行情况进行自检或者内审，包括对受托生产企业的监督审核。对法律法规及标准、规范要求实施情况进行全面风险自查，并按规定进行报告。

第三十七条 【产品质量回顾分析】 B证持有人应当确保按照协议要求完成产品质量回顾分析，确认工艺稳定可靠，以及原辅料、成品现行质量标准的适用性，及时发现不良趋势，确定产品及工艺改进的方向。

第三十八条 【停产报告管理】 B证持有人应当按照规定保障药品的生产和供应，及时收集汇总分析药品供求信息。对列入国家实施停产报告的短缺药品清单的药品，计划停止生产的，应当在计划停产实施六个月前向省局报告；非预期停产的，B证持有人应在三日内报告省局。必要时，向国家药品监督管理部门报告。

第十三章 委托生产企业遴选与审核

第三十九条 【遴选原则】 委托生产时应当对受托生产企业的生产条件、技术水平、质量管理、企业信用、竞争能力、责任赔偿能力等方面进行考察，按照质量优先、合规首选的原则，确认受托生产企业具备受托生产的条件和能力，具备持续符合药品

GMP 以及满足委托生产药品的生产质量管理要求。受托生产企业应依法取得药品生产许可证，严格遵守药品管理法律法规，具备与受托生产药品相适应的生产线和质量控制能力，根据要求通过 GMP 符合性检查或者当地省局出具同意受托生产意见书。如未进行过中国的 GMP 符合性检查，通过 FDA、MHRA、EMA 等认证的企业具有同等效力。

第四十条 【审核管理】 B 证持有人应当至少每年对受托方进行一次审核，同时根据品种、剂型、生产情况，结合药品安全风险警示信息以及既往检查、检验、不良反应监测、投诉举报等情况确定对受托生产企业的审核类型及审核频次。

重点品种（如生物制品、中药注射剂、多组分生化药等高风险品种）应基于风险管理的原则适当增加审核频次，每年应当不少于两次。发现严重质量安全风险等情况时，B 证持有人应当立即对受托生产企业开展有因审核。在委托生产期间，受托生产企业出现不良信用记录情形的，B 证持有人应当及时进行审核并将审核情况报告省局。

第十四章 其他

第四十一条 【配合检查及抽样要求】 B 证持有人和受托生产企业应当配合药品监督管理部门对本单位的监督检查和抽样检验，并配合对相关方的延伸检查。不得拒绝、逃避监督检查和抽样检验，伪造、销毁、隐匿有关证据材料，或者擅自动用查封、扣押物品。

第四十二条 【整改要求】 B 证持有人应当组织对监督检查

发现的缺陷进行整改,督促受托生产企业完成对自身缺陷的整改,B证持有人应对与委托生产药品生产质量管理相关的缺陷整改内容进行审核、确认,涉及影响批产品质量的,提出批产品处理意见。

第四十三条【法律责任】 B证持有人及其关键人员应当依法对药品的非临床研究、临床试验、生产经营、上市后研究、不良反应监测及报告与处理等承担相应的法律责任。

第十五章 附 则

第四十四条【特殊类别药品的要求】 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;疫苗等有专门规定的,从其规定。

第四十五条【实施日期】 本实施细则自2024年9月1日起施行,有效期至2026年8月31日。

