**广东省药品监督管理局办公室发布《关于进一步加强广东省药品委托生产监督管理有关事项的通知》**

为进一步加强广东省药品委托生产质量，强化委托生产监督管理，保障药品全生命周期质量安全，依据《药品管理法》《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》《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》《药品上市许可持有人委托生产现场检查指南》等有关规定，省药品监管局近期印发了《广东省药品监督管理局办公室关于进一步加强广东省药品委托生产监督管理有关事项的通知》，其中对B类（含B+D类）药品生产许可证的持有人（以下简称B证持有人）、受托生产企业的上市后监督管理工作提出了如下要求。

**一、B证持有人**

　　除按上述法律法规和规章制度严格履行主体责任外，B证持有人还应重点关注以下几个方面内容：

　　（一）人员要求。B证持有人需具备符合资质且数量匹配的关键人员和重点岗位人员，并定期安排上述人员进行法规和能力考核。

　　（二）质量管控。B证持有人应当按品种特性、稳定性研究结果及生产工艺进程设置适当的原料、辅料、包装材料、中间产品、成品上市放行的内控标准；根据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和预期分析并设置必要的警戒限和行动限，包括关键工艺参数、关键质量属性及其趋势关联性分析；存在多点委托或多线生产的，还需对不同生产场地、不同生产线生产的产品进行质量趋势一致性分析评估并采取相应的管控措施。

　　（三）检验管理。B证持有人应当加强对QC实验室（自建的实验室或委托检验的实验室）的管理和全过程监督。放行检验可按项目评估需求分别取样，其取样点位及策略应按验证和风险研判的结果确定；QC实验室应对收取的每一份样品进行登记并赋予可追溯的唯一性编号；留样的样品应按药品说明书的最差贮藏条件贮藏并采取防止私自更换的控制措施；委托第三方检验的，应对委托检验受托方的资质和能力进行审核并定期审计，按要求在地级以上市药品监管部门报告后，将委托检验相关情况在广东省智慧药监系统“三库”中填报。B证持有人应评估监督抽样的需求，在原成品留样基础上适当增加留样数量。

　　（四）对受托生产的现场监督。B证持有人应当至少每年对受托方进行一次现场审核，对生物制品、无菌药品等高风险品种的受托方应至少每半年进行一次现场审核。

　　在药品生产期间，B证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对受托生产的全过程进行指导和监督，基于产品风险、生产规模（批次和批量）和生产场地等因素明确现场指导和监督管理等工作职责。

　　（五）建立沟通机制。B证持有人和受托方应当建立有效的沟通协同机制，鼓励企业使用现代化信息手段进行记录，沟通记录应留档保存、具可追溯性。以下情形应发起沟通：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、超标、返工、共线生产品种发生变化、销毁、质量投诉、抽检不合格、退货、召回等；其中一方出现不良信用记录及违法行为；接受外部审计出现主要以上级别缺陷、被监管部门责令暂停生产、行政处罚等情形中出现争议等情形。

**二、受托生产企业**

　　除按上述法律法规和规章制度严格履行主体责任，以及本通知中建立沟通机制的要求外，受托生产企业还应重点关注以下几个方面内容：

　　（一）共线生产。受托生产企业应当建立增加共线产品及时告知持有人管理机制。委托生产线增加共线品种，若共线品种的生产实际情况可能涉及相关品种，需按规定进行评估验证，及时告知相关共线品种B证持有人，并由B证持有人审核确认。

　　（二）变更管理。受托生产企业应当建立发起变更时需经涉及相关品种的持有人批准方可实施的机制。接受多个持有人委托生产同一品种发生变更时，由受托生产企业协调统一变更管理类别；若未能统一类别的，应与受托生产企业所在省级药品监管部门进行沟通，按照省级药品监管部门沟通意见执行，同时主动暂停未能按意见执行的品种生产。

　　（三）数据管理。 受托生产企业应当采取适当的管理措施与技术手段，确保生成的数据信息真实、准确、完整和可追溯。提倡采用信息化手段如实记录检验过程中形成的所有记录，依品种风险逐步实施，生产无菌制剂的受托生产企业尽快实现。

　　（四）停产复产。 停产超过12个月的品种，受托生产企业应在10日内向所在地省级药品监管部门提交书面报告。恢复生产时，停产超过12个月的，应开展至少1批次的生产工艺确认及质量评价；停产超过24个月的，应开展至少3批次的生产工艺确认及质量评价；该品种涉及的生产线停产超过36个月，应开展至少3批次的生产工艺验证及质量评价并向所在地省级药品监管部门申请开展符合性检查。复产时应确保所有变更已按照规定处理完毕，生产工艺、质量标准等符合法规要求，并对产品开展加速及长期稳定性考察。

　　后续将由省局药品检查中心根据本通知精神起草《药品上市许可持有人委托生产现场检查要点》，并经省药品监管局审核后发布实施。