附件1

药品委托生产质量协议指南

（征求意见稿）

一、目的和范围

为了规范药品委托生产，确保药品质量安全，指导、监督药品上市许可持有人（以下简称“持有人”）和受托药品生产企业（以下简称“受托方”）履行药品质量保证义务，通过签订委托生产质量协议落实药品管理法律法规及药品生产质量管理规范规定的各项质量责任，保证药品生产全过程持续符合法定要求，特制定本指南。

本指南适用于持有人和受托方签订委托生产质量协议时参考。

二、法律法规依据

《中华人民共和国药品管理法》

《中华人民共和国疫苗管理法》

《中华人民共和国药品管理法实施条例》

《药品注册管理办法》

《药品生产监督管理办法》

《药品生产质量管理规范》

三、工作要求

（一）基本要求

质量协议双方应当遵守药品管理的法律法规和技术规范要求，履行《药品生产质量管理规范》规定的相关权利和义务，以及质量协议的各项规定，并各自依法承担相应的职责。

质量协议应详细规定持有人和受托方的GMP责任，并规定持有人对药品质量负责，依法对药品生产全过程中药品的安全性、有效性、质量可控性负责。

双方必须建立有效的沟通机制，在质量协议中确定技术质量直接联系人，及时就质量协议执行过程中遇到的问题进行沟通。当变更控制、偏差、超标、质量投诉、接受药品监管部门监督管理等方面工作出现争议时，双方应当及时开展沟通协调，确保在合法依规、风险可控的范围内妥善解决，沟通协调过程中达成的任何口头和书面意见，应当以会议纪要或备忘录的形式保存。

质量协议的起草应由持有人和受托方的质量管理部门及相关部门共同参与，其技术性条款应由具有制药技术、检验专业知识和熟悉GMP的主管人员拟订。

质量协议应在双方协商一致的前提下，由持有人和受托方的法定代表人、主要负责人或其委托的质量负责人、质量受权人签署后生效。

（二）持有人要求

持有人依法对药品研制生产、经营使用全过程中药品的安全性、有效性、质量可控性负责，不得通过质量协议将法定由持有人履行的义务和责任委托受托生产企业承担。

质量协议签订前，持有人应当对受托方的生产条件、技术水平和质量管理情况进行考查,向受托方提供委托生产药品的技术和质量文件,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以及委托生产产品生产质量管理的要求。

委托生产期间，持有人应当对委托生产的全过程进行指导和监督，负责委托生产药品的上市放行。定期对受托方进行回顾性审核，并在委托生产过程中派员对生产过程进行全程监督管理。

（三）受托方要求

受托方应当严格执行质量协议，有效控制生产过程，确保委托生产药品及其生产符合注册和《药品生产质量管理规范》的要求。委托生产的药品质量标准应当执行国家药品标准。其药品名称、剂型、规格、处方、生产工艺、原料药来源、直接接触药品的包装材料和容器、包装规格、标签、说明书、批准文号等应当与持有人持有的药品批准证明文件的内容相同。

受托方应当积极配合持有人接受审核，并按照所有审核发现的缺陷，采取纠正和预防措施积极落实整改。

四、具体要求

（一）厂房设施、设备

质量协议应规定持有人应当对受托方的生产条件、技术水平、质量管理情况进行详细考查，考查内容包括：

1.受托方是否已根据委托生产药品的特性、工艺和预定用途等因素，确定厂房、生产设施和设备多产品共用的可行性，并有相应的报告。产品共线生产风险评估报告需经持有人审核和批准。

2.厂房设施和设备等生产条件和能力是否满足经药品监督管理部门核准的药品注册标准和生产工艺的要求。

（二）物料与产品

质量协议应规定由持有人进行物料供应商的选择、管理和审核，供应商应当符合国家药品监督管理局制定的质量管理规范以及关联审评审批有关要求。持有人应将合格供应商目录提供给受托方，经受托方审核合格后，纳入受托方合格供应商目录中，用于受托方入厂时的核对验收。

质量协议应明确规定持有人或者受托方负责物料的采购，基于管理的需要，持有人可以委托受托方进行物料的采购，但应在质量协议中进行约定。

质量协议应明确规定持有人或者受托方负责物料的验收、取样、留样、检验和放行。任何一方在检验和放行完成后，均应将检验报告书和物料放行审核单复印件或扫描件交给另一方。基于对产品质量的理解，另一方是否需要再行检验，持有人委托受托方进行验收、取样、留样、检验和放行等均应在协议中约定。

质量协议应明确规定持有人或者受托方负责成品的检验，但必须保证完成成品的全检，检验完成后应交给对方一份检验报告书复印件用于保存。

质量协议应明确如何确保仓储管理符合相应的要求，包括标签信息的准确无误,防止混淆、差错、污染和交叉污染而采取的防护措施。此外，质量协议应该明确物料运输过程及存储方的责任、存储条件的维护措施，明确双方职责确保物料和产品转移过程中的质量可控。

（三）确认与验证

质量协议应规定只有在受托方完成必要的确认和验证（包括厂房设施、设备和公用系统）并合格时，才能进行产品的生产工艺验证。受托方工艺验证和清洁验证的方案和报告必须经双方审核并批准。

（四）文件管理

为确保受托方能够全面了解产品的生产工艺、质量特性等，持续稳定地生产出符合预定用途的产品，协议应规定持有人必须向受托方提供必要的技术资料，技术资料包括但不限于如下文件（如是复印件，须逐页加盖持有人公章）：

1.药品注册证书；

2.药品审评审批过程向国家药品监督管理局或国家药品监督管理局药品审评中心提供的生产工艺确认书、生产工艺信息表（包括：工艺流程图、生产工艺）；

3.药品注册申报时原辅料、包装材料、中间体、成品的质量标准及检验标准操作程序；

4.国家药品监督管理局核发的药品企业注册标准及企业内控质量标准；

5.国家药品监督管理局批准的药品说明书和包装标签样稿；

6.与清洁验证相关的产品毒性数据资料等。

受托方应根据持有人提供的文件资料，根据企业现有的生产技术条件和质量管理情况制定相应的委托生产技术文件，文件必须经过双方审核并批准。技术文件包括但不限于如下文件：

1.原辅料、包装材料、中间体、成品的质量标准、质量控制点；

2.产品生产工艺规程和必要的岗位标准操作程序；

3.批生产记录、批包装记录、批检验记录；

4.与委托产品相关的操作规程和记录；

5.受托方在进行产品生产过程中产生的其它文件和记录。

质量协议应明确持有人与受托方均应该按GMP要求保存所有生产质量文件和记录。双方应对委托生产品种建立覆盖全过程的GMP文件目录，用于实际生产全过程控制，防止文件规定存在职责交叉或者职责不清，文件系统遗漏，导致未能对全过程进行GMP覆盖。

质量协议还应明确如何在符合GMP规范下确保所有的记录和文件可方便地随时查询，以及如何在受控程序下进行文件复制。

（五）生产管理

质量协议或受托方质量管理体系文件中应对受托产品的生产日期、产品批号、有效期的编制方法进行规定。

持有人应当对委托生产的全过程进行指导和监督，确保受托方能够按照注册工艺生产出符合注册标准的产品，尽可能避免出现任何偏离工艺规程和操作规程的偏差。

受托方对受托产品进行返工、重新加工和回收活动必须制定针对性的返工、重新加工和回收标准操作程序，文件须经双方审核和批准，实际操作时应提前告知持有人并得到书面批准后方可进行生产操作。

（六）质量控制与质量保证

1.质量控制实验室管理

（1）取样

无论检验由哪一方完成，质量协议应规定，在受托方所进行的原辅料、包装材料、中间产品和成品的取样（包括：取样人员的资质、取样方法、取样数量等）都必须获得持有人的同意。

（2）检验

质量协议如规定原辅料、包装材料、中间产品和成品的检验由受托方完成时，受托方应该进行检验方法学的验证或确认（涉及部分项目受托方不具备检验条件的，可由持有人完成或持有人联系/指定第三方检验机构完成），验证或确认方案和报告应经持有人的审核和批准。如部分项目委托第三方检验时，委托第三方的检验协议应获得持有人批准。

（3）检验结果超标（OOS）

质量协议应规定，任何一方与委托加工产品相关的检验结果超标均应按各自的OOS处理程序进行处理，处理过程中产生的文件记录必须复印后交给对方，便于对产品质量问题的分析和评估。

（4）留样

质量协议应明确持有人或者委托方进行留样，留样样品的储存和留样数量必须符合GMP的要求，在受托方所进行的原辅料、包装材料和成品的留样（包括：留样方法和取样数量等）都必须获得持有人的同意。

2.物料和产品放行

协议中应明确规定持有人应配备质量受权人，负责产品的最终上市放行。持有人不得将产品的上市放行工作授权给受托方完成。受托方只能进行产品的出厂放行。

物料的放行可以由持有人授权给受托方的质量管理部门完成，也可在质量协议中进行约定。

3.持续稳定性考察

如果持有人决定由受托方进行持续稳定性考察，质量协议应规定稳定性考察方案必须经过双方审核并经持有人批准。持有人负责受托产品持续稳定性考察方案起草，并完成稳定性考察，或提供考察方案给受托方并委托受托方进行。

任何一方所进行的稳定性考察数据和评价结果均应及时告知对方，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，以及时发现稳定性不良趋势。

4.变更控制

双方均可提出变更，在质量协议中需明确规定双方的变更控制程序，且均应包含对方发生变更时如何处理的相关内容。

任何一方所进行的可能影响药品质量的变更（包括：变更实施情况、变更所进行的验证结果等）均应及时书面告知对方。

需要进行药品注册申报的变更根据事项情况由持有人完成申报工作。

协议中应当明确，任何变更的风险程度应该由持有人进行评估，受托方在变更实施前必须经过持有人书面审核并获得双方的批准。

5.偏差处理

质量协议应规定受托方在生产质量管理活动中发生的偏差应当按照偏差处理程序进行处理。

受托方应将所有偏差和拟采取的纠正预防措施报告持有人。持有人应评价偏差对药品质量的潜在影响，并对受托方报告的拟采取纠正预防措施进行确认，并决定是否执行。

6.纠正和预防措施

质量协议应规定与委托生产产品相关的因偏差、实验室结果超标、投诉、变更和产品质量回顾分析发现的问题等需要采取的纠正和预防措施应经持有人的审核和批准。

7.供应商的评估和批准

质量协议应明确规定物料应由持有人建立供应商档案，受托方留存或审核供应商档案，定期进行供应商的评估和现场质量审核（必要时受托方可以参与质量审核过程）。

8.产品质量回顾分析

质量协议应明确规定持有人或者受托方按照GMP要求进行产品质量回顾分析，分析报告应经持有人的审核和批准。

（七）投诉和不良反应报告

质量协议应明确规定持有人、受托方在发现疑似不良反应后，应当及时按要求报告并须在一定的时间内告知对方，但质量投诉和不良反应的处理应由持有人负责，受托方应协助配合。

（八）委托生产与委托检验

质量协议应规定受托方不得将产品转包给其他企业进行生产。

质量协议应规定任何一方涉及原辅料、包装材料、中间产品和成品的委托检验都必须符合GMP及相关法律法规和规范性文件的要求，涉及委托检验的，可由持有人完成或持有人联系/指定第三方检验机构完成。

（九）产品发运与召回

质量协议应规定发运的具体承运方，如涉及委托第三方委托运输的应符合GMP及相关法律法规和规范性文件的要求，产品发运过程中的产品质量由持有人负责。

持有人应建立药品召回体系，制定药品召回管理程序，需要进行药品召回时由持有人负责召回工作，必要时受托方进行相应的配合。

（十）自检

质量协议应规定，受托方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，应及时向持有人报告。

（十一）其他

质量协议应列明双方详细的企业信息[包括：企业名称、住所（经营场所）、生产地址、邮政编码等]和关键人员（包括：法定代表人、企业负责人、生产负责人、质量负责人、质量受权人、采购负责人、销售负责人等）信息（包括：姓名、身份证号码、职务、联系电话、邮箱等），便于双方的交流沟通。

质量协议中应明确规定持有人负责将药品生产销售、上市后研究、风险管理等情况按照规定进行年度报告，受托方应协助配合。

质量协议应有版本和变更历史记录，对历次变更内容进行概述。