## 附件1

江苏省药品生产质量管理规范符合性检查

管理程序（试行）（征求意见稿）

第一章 总则

## 第一条 为加强《药品生产质量管理规范》（以下简称药品GMP）符合性检查的管理工作，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》《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）》《药品检查管理办法（试行）》《药品生产质量管理规范符合性检查管理程序（试行）》等有关规定，结合我省实际，制定本程序。

## 第二条  药品GMP符合性检查是指药品监管部门依据药品监管法律法规及有关规定，对药品上市许可持有人（以下简称持有人）、药品生产企业实施药品GMP情况开展的检查活动。药品GMP符合性检查包括依申请药品GMP符合性检查和依职责药品GMP符合性检查。

## 依申请药品GMP符合性检查是指持有人、药品生产企业依据药品监管法律法规及有关规定，向药品监管部门主动申请的药品GMP符合性检查，分为上市前药品GMP符合性检查、上市后药品GMP符合性检查。

## 依职责药品GMP符合性检查是指药品监管部门依据药品监管法律法规及有关规定，对持有人、药品生产企业药品上市后实施药品GMP情况的监督检查。

## 第三条 本程序适用于省内药品GMP符合性检查的申请/发起、检查和结果处理。

## 第四条 省药品监督管理局（以下简称省局）负责全省范围内持有人、药品生产企业药品GMP符合性检查的管理工作。

省局药品生产监管处（以下简称药生处）负责组织制定依职责药品GMP符合性检查年度计划并监督实施；负责药品GMP符合性检查告知书的出具、送达和信息公开；负责组织开展药品生产质量问题处置和风险防控。

## 省局检查分局（以下简称检查分局）配合实施药品GMP符合性检查；负责属地企业药品GMP符合性检查整改落实情况的确认、后续处置等。

## 省局审核查验中心（以下简称核查中心）承担依申请药品GMP符合性检查的材料接收和审查；承担依申请和依职责药品GMP符合性检查的具体实施，包括制定检查方案、现场检查、结果评定、提出处理建议等。

省局相关处室、检查分局、直属单位应当在各自职责范围内协同做好GMP符合性检查相关工作。

## 第五条 药品GMP符合性检查应当遵循依法、科学、公正的原则，围绕药品生产质量管理开展，督促药品生产全过程持续符合药品GMP 等法定要求，确保药品符合预定用途和注册要求。

## 第六条 药品GMP符合性检查相关人员应当严格遵守国家法律法规和工作纪律，公正履行职责，与被检查单位不存在利益冲突。对被检查单位提供的资料、信息负有保密责任。

第二章 依申请药品GMP符合性检查

**第一节 申请情形**

**第七条** 符合以下情形之一的，持有人、药品生产企业应当申请上市前药品GMP符合性检查：

（一）申请创新药、改良型新药以及生物制品等注册上市的；

（二）申请仿制药、古代经典名方中药复方制剂、同名同方药等注册上市，相应生产车间/生产线未通过药品GMP符合性检查的；

（三）申请单独或关联审评的化学原料药注册上市的；

（四）其他依据风险管理原则，药品监管部门认为需要申请检查的。

**第八条** 已取得药品上市许可，符合以下情形之一的，持有人、药品生产企业应当申请上市后药品GMP符合性检查：

（一）原址或者异地新建、改建、扩建车间或者生产线的；

（二）持有人发生变更，转让的品种上市销售前需开展药品GMP符合性检查的；

（三）已上市化学药制剂、中药制剂发生场地变更，变更后的生产场地相应剂型未通过药品GMP符合性检查的；

（四）已上市化学原料药、生物制品发生场地变更的；

（五）受托生产企业涉及的车间/生产线未通过药品GMP符合性检查的；

（六）已批准再注册药品恢复生产，该品种所在生产线未通过药品GMP符合性检查或处于停产状态的；

（七）药品注册证书及其附件载明内容发生重大变更，需要进行药品GMP符合性检查的；

（八）被采取暂停生产等风险控制措施或因行政处罚被责令停产后，企业拟恢复生产的，在完成整改后申请药品GMP符合性检查的；

（九）其他依据风险管理原则，药品监管部门认为需要申请检查的。

**第二节 申请程序**

**第九条**  持有人、药品生产企业（以下简称申请人）应当按照要求提交药品GMP符合性检查申请材料（见附件）。

**第十条** 自行生产药品的，由持有人提交药品GMP符合性检查申请；委托省内药品企业生产的，由受托生产企业提交药品GMP符合性检查申请；原料药由原料药生产企业提交药品GMP符合性检查申请。

药品生产许可证生产范围按照品种载明的，如生物制品等，申请人按品种申请药品GMP符合性检查。

**第十一条** 因实施风险控制措施或行政处罚原因需要恢复生产的，持有人需要向属地检查分局提出申请，经其报药生处同意、出具书面意见函后，按照本程序第十条向核查中心提交药品GMP符合性检查申请。

**第十二条** 需同步开展药品注册现场核查和上市前药品GMP符合性检查的，持有人在收到药品注册现场核查通知后，按照本程序第十条提交上市前药品GMP符合性检查申请。

**第十三条** 核查中心收到药品GMP符合性检查申请表和申请材料后，应当在5个工作日内完成形式审查，并根据下列情况分别作出是否受理的决定：

（一）按规定无需申请检查的或申请事项依法不属于省局职权范围的，应当即时作出不予受理的决定，并说明理由。

申请材料不齐全、不符合法定形式或存在错误的，应当在5个工作日内一次性告知申请人需要补正的全部内容。申请人应当在5个工作日内完成材料补正。申请人无正当理由逾期不予补正的，视为放弃申请，无需作出不予受理的决定。逾期未告知申请人补正的，自收到申请材料之日起即为受理。

（三）申请事项属于省局职权范围，申请材料齐全、符合法定形式，或者申请人按照要求提交全部补正材料的，应当受理。

**第三节 检查实施**

**第十四条** 核查中心应当按照法律法规、规范、标准和省局有关规定，自受理之日起30个工作日内组织实施检查，因申请材料补正、申请人原因延误、不可抗力原因延迟等时间不计入上述时限。

**第十五条** 申请人在提交检查申请材料时，应当做好接受药品GMP符合性检查的准备，包括但不限于准备动态排产计划等，必要时与核查中心沟通，并在规定时限内接受检查。

申请人在收到药品GMP符合性检查安排通知后，无正当理由不按时接受检查或不配合检查导致检查无法完成的，核查中心直接出具“不符合要求”的结论。

**第十六条**  核查中心应当基于风险，根据检查范围和药品品种特点等确定检查方式、制定检查方案，原则上应当采取全面的、动态的现场检查。

**第十七条** 现场检查开始时，检查组与被检查单位应当召开首次会议，确认检查范围，告知检查纪律、廉政纪律、注意事项以及被检查单位享有陈述申辩的权利、应当履行的义务。

**第十八条** 检查组应当按照检查方案实施检查，检查范围、检查内容、检查时间等需要作重大变更的，应当报经核查中心同意。

**第十九条** 检查中如发现存在违法违规、严重违反药品GMP以及可能存在药品质量安全风险的问题，检查组应当立即报告核查中心，由核查中心报告药生处。药生处通知检查分局进行相关证据的固定。

**第二十条**检查组应当依据《药品检查管理办法（试行）》《药品生产现场检查风险评定指导原则》等有关规定确定检查缺陷的风险等级和现场检查结论。检查缺陷依风险等级降低依次分为严重缺陷、主要缺陷和一般缺陷。现场检查结论分为符合要求、待整改后评定和不符合要求。

现场检查仅有一般缺陷的，现场检查结论的判定结果为“符合要求”；如多项一般缺陷存在关联，表明质量管理体系中某一系统不完善，可将系统性一般缺陷归纳整合为主要缺陷，现场检查结论判定结果为“待整改后评定”。

**第二十一条** 检查组应当综合申请人质量管理体系运行情况，评估缺陷造成危害的严重性及危害发生的可能性，提出采取相应风险控制措施的处理建议。

检查结束后，检查组应当主持召开末次会议，向被检查单位反馈检查情况，通报检查发现的问题，并告知被检查单位如对检查组反馈的情况有异议的，可以陈述申辩，检查组应当如实记录，并结合陈述申辩内容确定缺陷项目。

**第二十二条** 药品GMP符合性检查缺陷项目表应当经检查组全体成员和被检查单位负责人签字确认。

被检查单位拒绝签字确认的，检查组应当在药品GMP符合性检查报告和检查缺陷项目表中注明“被检查单位拒绝签字”字样，并经检查组全体成员签字确认。被检查单位应当就拒绝签字情况另行书面说明，经被检查单位负责人签字，并加盖公章后交检查组。

**第二十三条** 现场检查结束后，检查组应当要求被检查单位针对缺陷项目进行整改，于30个工作日内向核查中心提交整改报告和检查分局整改落实情况确认；缺陷项目经核查中心审核后作出调整、向被检查单位重新发放的，整改时限可延长10个工作日；无法按期完成整改的，应当制定切实可行的整改计划。检查组还应当要求被检查单位在整改期间主动结合发现的缺陷和风险，采取必要的风险控制措施。

整改报告应该至少包含缺陷项、根本原因分析、风险评估与风险控制、采取的纠正与预防措施、对应措施整改完成日期或合理的计划完成日期、整改证明材料等。

被检查单位按照整改计划完成整改后，及时将整改情况形成补充整改报告报送属地检查分局，经检查分局确认（书面审核或现场检查），出具整改确认表，连同整改报告一并上传至核查中心指定系统。

**第二十四条** 检查完成后，检查组应当于5个工作日内将检查报告、检查记录及相关资料报送核查中心。

**第二十五条** 被检查单位存在《药品检查管理办法（试行）》

第六十二条拒绝、逃避监督检查，伪造、销毁、隐匿有关证据材料情形的，视为其产品可能存在安全隐患，按照《药品管理法》第九十九条的规定进行处理。

**第四节 检查报告审核和综合评定**

**第二十六条** 核查中心应当自收到检查报告后15个工作日内审核检查报告，形成审核意见。必要时，核查中心可以对缺陷项目、检查结论进行调整和重新认定，并及时将调整后的缺陷项目以《药品GMP符合性检查缺陷调整通知单》形式书面提供给被检查单位。

《药品GMP符合性检查缺陷调整通知单》应当注明：被检查单位对调整的检查缺陷有异议的，可以在收到通知单后5个工作日内向核查中心提出异议。

核查中心应当对被检查单位在现场检查和检查报告审核过程中提出的异议认真研究，并进行风险研判。必要时，可以召开沟通会或者专家讨论会，确定最终审核意见。组织召开沟通会或者专家讨论会的相关时间不计入工作时限。

**第二十七条** 核查中心对现场检查报告审核后，审核结论为“符合要求”“不符合要求”的，应当自检查结论认定之日起10个工作日内直接作出综合评定结论、出具《药品检查综合评定报告书》；审核结论为“待整改后评定”的疫苗和细胞治疗产品，应当自收到企业整改报告和检查分局整改落实情况确认后20个工作日内，对整改报告进行审核，根据审核情况形成综合评定结论，出具《药品检查综合评定报告书》；审核结论为“待整改后评定”的其他检查范围，应当自收到企业整改报告和检查分局整改落实情况确认后20个工作日内，根据检查分局确认情况出具《药品检查综合评定报告书》。

**第二十八条** 根据整改报告审核情况，核查中心必要时可派出检查组或请属地检查分局进行现场复核或者要求被检查单位补充提交整改材料，相关时间不计入工作时限。

**第二十九条** 现场检查后，出具《药品检查综合评定报告书》前，被检查单位质量管理体系（如关键岗位人员、生产工艺信息等）发生变化，可能影响药品质量的，核查中心应当依据风险管理原则进行必要的确认或现场复核。

第三章 依职责药品GMP符合性检查

**第三十条** 药生处应当根据药品品种特点，结合药品安全总体情况、药品安全风险警示信息、重大药品安全事件及其调查处理信息等，以及既往检查、检验、不良反应监测、投诉举报等情况确定检查频次，制定全省依职责的药品GMP符合性年度检查计划（以下简称检查计划）并监督实施。

检查计划至少应当包括检查范围、内容、方式、重点、要求、时限、承担检查的机构等内容。

**第三十一条** 检查计划的制定应当符合《药品生产监督管理办法》第五十五条和《药品生产质量管理规范符合性检查管理程序（试行）》第八条有关检查频次的规定。

可以结合我省药品生产监管工作实际情况和风险因素，增加部分生产企业的检查频次。风险因素包括但不限于：

（一）生产场地的固有风险，包括生产场地的复杂性、药品固有风险等；

（二）在既往检查中发现企业同类型缺陷反复出现等情况，提示企业质量管理能力较为薄弱或者合规意识较差的；

（三）药品抽查检验、药品不良反应监测（疫苗疑似预防接种异常反应）、批签发、上市后变更、探索性研究、产品召回、投诉举报或者其他线索提示可能存在质量安全风险的情况；

（四）既往有违法违规行为或有不良信用记录的。

**第三十二条** 药生处应当及时将检查计划下达至核查中心。必要时，药生处、核查中心可以共同协商调整或者更新检查计划。核查中心应当在规定的时限内完成检查任务。

**第三十三条** 依职责药品GMP符合性检查原则上采用不预先告知企业方式进行。有特殊检查要求的，可预先告知企业并要求企业动态生产。

如检查组现场发现拟检查品种/剂型/生产线处于不在产状态且可以调整的，检查组报经核查中心同意后，可以调整检查范围，对相关品种、剂型或者生产线进行动态检查；结合检查目的可以对拟检查品种的文件记录等进行核查。

**第三十四条** 依职责药品GMP符合性检查方案制定、整改要求、检查报告审核、综合评定等参照依申请药品GMP符合性检查执行。

第四章 检查结果的处理

**第三十五条** 药生处依据核查中心出具的药品GMP符合性检查综合评定结论出具电子或纸质药品GMP符合性检查告知书，并通过药生处指定的药品GMP符合性检查管理系统提供给被检查单位，供其自行查询、下载、打印。电子文书与纸质文书具有同等法律效力。

依申请的药品GMP符合性检查，药生处应当自收到持有人提交的已取得相关品种注册批准文件、已完成生产场地变更备案等相关证据起10个工作日内完成药品GMP符合性检查告知书的制作和送达；依申请的上市后药品GMP符合性检查和依职责的药品GMP符合性检查，药生处应当自收到核查中心出具的药品GMP符合性检查综合评定结论起10个工作日内完成药品GMP符合性检查告知书的制作和送达。

基于风险需要复核的，相关工作时间不计入工作时限。复核相关材料通过药生处指定的药品GMP符合性检查管理系统上传。

**第三十六条** 现场检查时发现缺陷有一定质量安全风险、经整改后综合评定结论为符合要求的，应当基于风险依法采取告诫、约谈等风险控制措施。

综合评定结论为不符合要求的，应当依法采取暂停生产、销售、使用、进口等风险控制措施，消除安全隐患。除首次申请相关许可证的情形外，被检查单位属地检查分局应当按照《中华人民共和国药品管理法》第一百二十六条等相关规定进行处理。发现被检查单位涉嫌犯罪的，应当依法移送。

综合评定结论为不符合要求的上市前药品GMP符合性检查，药生处还应当提请行政审批处通报国家药品监督管理局药品审评中心。

**第三十七条** 省局应当在官方网站依法公开药品GMP符合性检查结果。

第五章 优化检查及其他

**第三十八条** 为提高行政效能，简化程序，有以下情形之一的，纳入企业质量管理体系并由持有人进行年度报告，由属地检查分局进行日常监管，原则上无需申请药品GMP符合性检查：

（一）已批准再注册药品恢复生产，该品种所在生产线已通过药品GMP符合性检查且处于正常生产状态的；

（二）持有人发生变更的，转让的品种涉及生产线已有品种通过药品GMP符合性检查的；

（三）已通过药品GMP符合性检查的车间或生产线，生产设施设备变更、局部功能间调整或改建扩建部分车间，不属于本程序第八条第一款情形的；

（四）相应剂型（车间/生产线）已通过药品GMP符合性检查，持有人或生产企业增加同剂型药品的；

（五）境外生产的片剂、胶囊剂，需要在境内进行药品内包装的，涉及的生产车间/生产线已通过药品GMP符合性检查的；

（六）境外生产药品仅在境内进行贴签、装盒等外包装生产的，有生产车间/生产线（不限剂型）已通过药品GMP符合性检查的；

**第三十九条** 为鼓励创新，促进药品尽早惠及病患或因紧急用药需要，且符合下列情形之一的，可优先安排药品GMP符合性检查：

（一）创新药、应急审批药品、罕见病用药、儿童用药等申请药品GMP符合性检查的；

（二）集采中选药品申请药品GMP符合性检查的；

（三）列入短缺药品供应名单品种申请药品GMP符合性检查的；

（四）公共卫生防疫用药品申请药品GMP符合性检查的；

（五）其他可优先安排检查的情形。

**第四十条** 已在省局官网公告或公示药品GMP符合性检查结果的药品生产车间/生产线，不涉及持有人变更或企业分立，仅药品生产车间/生产线名称变更的，企业应当及时书面告知药生处。

**第四十一条** 药品GMP符合性检查档案依职责分环节整理保存。核查中心负责药品GMP 符合性检查方案、检查报告、综合评定报告书、整改报告、相关证据材料（如有）等的整理归档保存；省局相关处室、检查分局依职责分别负责依职责的药品GMP符合性年度检查计划、药品GMP符合性检查告知书、行政处理和风险控制措施及其证据材料（如有）、行政处罚案卷（如有）的归档保存。

第六章 附则

**第四十二条** 药品GMP符合性检查相关格式文书采用《药品生产质量管理规范符合性检查管理程序（试行）》附件规定的格式文书。国家药品监督管理局对药品GMP符合性检查有新规定的，从其规定。

**第四十三条** 本程序自发布之日起施行。

附件：药品GMP符合性检查申请材料清单

附件

药品GMP符合性检查申请材料清单

1.药品生产质量管理规范符合性检查申请表；

2.《药品生产许可证》和《营业执照》；

3.药品生产管理和质量管理自查情况（包括企业概况及历史沿革情况、生产和质量管理情况，上次符合性检查后关键人员、品种、软件、硬件条件的变化情况，上次符合性检查后不合格项目的整改情况）；

4.药品生产企业组织机构图（注明各部门名称、相互关系、部门负责人等）；

5.药品生产企业法定代表人、企业负责人、生产负责人、质量负责人、质量受权人及部门负责人简历；依法经过资格认定的药学及相关专业技术人员、工程技术人员、技术工人登记表，并标明所在部门及岗位；高、中、初级技术人员占全体员工的比例情况表；

6.药品生产企业生产范围全部剂型和品种表；申请检查范围剂型和品种表（注明近三年批次数、产量），包括依据标准、药品注册证书等有关文件资料的复印件；中药饮片生产企业需提供加工炮制的全部中药饮片品种表，包括依据标准及质量标准，注明炮制方法、毒性中药饮片；生物制品生产企业应当提交批准的制造检定规程；

7.药品生产场地周围环境图、总平面布置图、仓储平面布置图、质量检验场所平面布置图；

8.车间概况（包括所在建筑物每层用途和车间的平面布局、建筑面积、洁净区、空气净化系统等情况。其中对高活性、高致敏、高毒性药品等的生产区域、空气净化系统及设备情况进行重点描述），设备安装平面布置图（包括更衣室、盥洗间、人流和物流通道、气闸等，并标明人、物流向和空气洁净度等级）；空气净化系统的送风、回风、排风平面布置图（无净化要求的除外）；生产检验设备确认及验证情况，人员培训情况；

9.申请检查范围的剂型或品种的工艺流程图，并注明主要过程控制点及控制项目；提供关键工序、主要设备清单，包括设备型号，规格；

10.主要生产及检验设备、制水系统及空气净化系统的确认及验证情况；与药品生产质量相关的关键计算机化管理系统的验证情况；申请检查范围的剂型或品种的三批工艺验证情况，清洁验证情况；

11.关键检验仪器、仪表、量具、衡器校验情况；

12.药品生产管理、质量管理文件目录；

13.申请材料全部内容真实性承诺书；

14.凡申请企业申报材料时，申请人不是法定代表人或负责人本人，企业应当提交《授权委托书》。

注：材料3~12，需按照CFDI 发布的[《〈场地管理文件〉编写指导原则（试行）](https://www.ciopharma.com/supervise/document/5745" \t "https://www.ciopharma.com/supervise/_blank)》（https://www.cfdi.org.cn/resource/news/15871.html）的相关要求进行撰写，并采用可复制编辑的PDF文件格式提交系统。