

## 药品委托生产质量协议指南（2020 年版）

### 一、目的和范围

为规范药品委托生产，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，通过签订药品委托生产质量协议（以下简称质量协议）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质量协议。

### 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》

其他药品相关法律、法规、规章、技术规范和标准

### 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》（以下简称 **GMP**）规定的权利和义务，以及质量协议的各项规定，并各自依法承担相应的法律责任。

质量协议应当详细规定持有人和受托方的各项质量责任，并规定持有人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。

双方应当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、检验结果超标/检验结果超趋势、质量投诉等方面工作出现争议时，双方应当及时开展沟通协调，确保在合法合规、风险可控的范围内妥善解决，沟通结果应当以书面的形式进行记录，并经双方签字确认后保存。

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

质量协议应当在双方协商一致的前提下，由双方的法定代表人或者企业负责人（企业负责人可以委托质量负责人）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只能由持有人履行的义务和责任委托给受托方承担。

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察，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 以及委托生产产品的生产质量管理要求，考察通过后向受托方提供委托生产药品的技术和质量文件。

委托生产期间，持有人应当对受托生产的全过程进行指导和监督，督促受托方持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品，定期对受托方的质量管理体系进行审核，负责委托生产药品的上市放行。

### （三）受托方要求

受托方应当严格执行质量协议，确保委托生产药品遵守 GMP，按照国家药品标准和经药品监督管理部门核准的注册标准和生产工艺进行生产，负责委托生产药品的出厂放行。其药品名称、剂型、规格、生产工艺、原辅料来源、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载明内容和注册核准内容相同。

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落实整改。

## 四、具体要求

### （一）厂房、设施与设备

质量协议应当规定持有人对受托方的生产条件、质量管理情况进行详细审核，审核内容不限于：

1. 厂房设施和设备等生产条件和能力是否满足国家药品标准和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。

2.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批准。

## （二）物料与产品

质量协议应当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生产质量管理规范以及关联审评审批有关要求。持有人应当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，用于受托方入厂时的核对验收。

质量协议应当明确规定持有人或者受托方负责物料的采购，持有人可以根据需要，委托受托方进行物料采购，但应当在质量协议中进行约定。

质量协议应当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，均应当将检验报告书和物料放行审核单以复印件或者其他方式移交给另一方。基于对产品质量控制的评估，另一方是否需要再行检验，应当在质量协议中进行约定。

质量协议应当明确规定受托方负责成品的检验，必须保证完成成品的全检。检验完成后应当将检验报告书以复印件或者其他方式移交给持有人。

质量协议和双方质量管理体系文件应当明确如何确保仓储管理符合相应的要求，包括标签信息准确无误，以及为防止混淆、差错、污染和交叉污染而采取的防护措施。

质量协议应当明确物料和产品运输过程及储存方的责任、储存条件的维护措施，明确双方职责，确保物料和产品运输过程中质量可控。

### （三）确认与验证

质量协议应当规定只有在受托方完成必要的确认和验证（包括厂房设施、设备和公用系统等）并达到预期结果时，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，质量协议应当规定持有人必须向受托方提供必要的技术资料，包括但不限于如下文件（如为复印件，应当逐页或者骑缝加盖持有人公章）：

- 1.药品注册证书；
- 2.经药品监督管理部门核准的生产工艺、质量标准、说明书和标签；
- 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.企业内控质量标准；
- 5.省级药品监督管理部门备案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。

受托方应当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

必须经双方审核批准。技术文件包括但不限于：原辅料、包装材料、中间体、成品的质量标准；产品生产工艺规程；空白批生产记录、批包装记录、批检验记录等。

质量协议应当明确持有人与受托方均应当按 GMP 要求保存所有与委托生产品种直接相关的生产质量文件和记录。双方应当对委托生产品种建立覆盖全过程的 GMP 文件体系，用于实际生产全过程控制，防止出现职责交叉或者职责不清、文件系统遗漏等问题导致不能对全过程有效实施 GMP。

质量协议应当明确如何在符合 GMP 要求下确保所有记录和文件可方便随时查询，如何在受控程序下进行文件复制。

#### （五）生产管理

质量协议或者受托方质量管理体系文件中应当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，文件须经双方审核批准，实际操作时应当提前告知持有人并得到书面批准后方可操作。

#### （六）质量控制与质量保证

##### 1. 质量控制实验室管理

##### （1）取样

质量协议应当明确规定由持有人或者受托方负责原辅料、包

装材料、中间产品、成品的取样。

## （2）检验

质量协议如规定原辅料、包装材料和中间产品的检验由受托方完成时，受托方应当进行检验方法学的验证、转移或者确认，验证、转移或者确认方案和报告应当经持有人审核批准。成品必须由受托方按照注册批准的方法进行全项检验。

## （3）检验结果超标（OOS）和检验结果超趋势（OOT）

质量协议应当规定，任何一方检验发现的与委托生产产品相关的检验结果超标和检验结果超趋势，应当按照各自处理程序进行处理，并立即通知对方，处理过程中产生的文件记录应当以复印件或者其他方式移交给对方，以便对产品质量问题进行分析和处理。

## （4）留样

质量协议应当明确持有人或者受托方进行留样，留样的储存条件和数量必须符合 **GMP** 要求。留样地点、管理责任应当予以明确。受托方进行成品、物料（原辅料、与药品直接接触的包装材料）留样（包括：留样方法和取样数量等）都必须经持有人审核批准。

## 2.物料和产品放行

协议中应当明确规定持有人应当配备质量授权人，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。受托方负责产品的出厂放行。

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

质量协议应当明确规定持有人或者受托方负责持续稳定性考察工作。当由受托方负责时，持续稳定性考察方案和报告必须经双方审核批准。

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，评价应当包括与历史批次（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，以便及时发现稳定性不良趋势。

### 4.变更控制

持有人作为责任主体，要按照国家药品监督管理局的规定，全面评估、验证变更事项对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。持有人和受托方应当按照药品管理法律法规规章和技术规范开展变更。任何一方进行可能影响药品质量的变更应当及时书面告知对方。

质量协议应当规定双方均须建立变更控制程序，明确发生变更时的工作措施；应当规定委托生产产品相关变更的风险程度由持有人评估确定，受托方在变更实施前应当经持有人审核批准。

### 5.偏差处理

质量协议应当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。

受托方应当评估与受托生产产品相关的所有偏差对产品安全性、有效性和质量可控性的影响，可根据偏差的性质、范围及

对产品的影响程度实施分类管理,并将拟采取的纠正预防措施报告持有人。偏差处理报告应当经持有人审核批准。

#### 6.纠正和预防措施。

质量协议应当规定与委托生产产品相关的因偏差、检验结果超标、投诉、变更和产品质量回顾分析发现的问题等需要进行调查并采取必要的纠正和预防措施,调查的深度与形式应当与风险级别相适应,纠正和预防措施应当经持有人审核批准。

#### 7.供应商的评估和批准

质量协议应当规定由持有人对所有生产用物料的供应商进行质量审核,建立合格供应商档案;受托方建立合格供应商目录,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

质量协议应当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,分析报告应当经持有人审核批准。

#### (七) 投诉和不良反应报告

质量协议应当明确规定,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。持有人和受托方应当经常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。质量投诉由持有人负责,受托方应当协助配合,受托方在收到投诉后,应当及时告知持有人。

#### (八) 委托生产与委托检验

质量协议应当规定受托方不得将产品转包给其他企业进行生产。

质量协议应当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药品法律法规和 GMP 等要求，受托方将检验项目委托第三方检验时，应当经持有人审核批准。

#### （九）产品发运与召回

质量协议应当规定发运的具体承运方，如涉及委托第三方运输，应当符合 GMP 及相关法律法规和规范性文件的要求，并经持有人批准，产品发运过程中的产品质量由持有人负责。

持有人应当建立药品召回体系，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，受托方应当配合。

#### （十）自检

质量协议应当规定，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，应当及时向持有人报告。

#### （十一）其他

1.质量协议应当列明双方详细的企业信息，包括：企业名称、药品生产许可证编号、统一社会信用代码、住所（经营场所）、生产地址及生产车间或者生产线、邮政编码等；

2.质量协议应当列明双方详细的企业关键人员信息，包括：法定代表人、企业负责人、生产负责人、质量负责人、质量授权人的姓名、职务、联系电话、邮箱等，便于双方的交流沟通。

3.质量协议中应当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，负责建立并实施药品追溯制度、实施短缺药品停产报告，受托方应当协助配合。

4. 持有人与受托方至少需要签订委托协议和质量协议。委托协议是持有人委托受托方进行药品生产的商业性协议,明确双方各自的权利和义务。质量协议是药品委托与受托生产关系所涉及各方主体之间有关如何在 GMP 合规情况下生产药品的全面约定,重点在于满足法律法规规章等合规要求和监管机构的监管要求,必须能保证双方有效履行药品质量保证义务。质量协议不是商业性协议,通常不包括一般的商业条件,如保密性、定价和成本、交货条款、有限责任或者损坏赔偿等。

5. 质量协议应当有版本和变更历史记录,对历次变更内容进行概述。