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** **（法律依据）**为规范我省药品生产质量管理规范符合性检查相关活动，依据《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）》《药品检查管理办法（试行）》《国家药监局关于实施新修订<药品生产监督管理办法>有关事项的公告(2020年第47号)》等有关规定，结合本省实际，制定本程序。

**第二条** **（相关定义）**本程序所称的药品生产质量管理规范符合性检查（以下简称GMP符合性检查）指监管部门根据药品监管法律法规及有关规定，对药品上市许可申请人（以下简称申请人）、药品上市许可持有人（以下简称持有人）、药品生产企业（包括依法自行生产原料药、制剂、中药饮片、中药配方颗粒等或受托生产制剂等，以下简称生产企业）开展的，以GMP为依据或标准开展的检查，可以是全体系的检查，也可以是结合企业历次被检查情况开展的有重点的系统检查，包括依申请的GMP符合性检查和依职权的GMP符合性检查。

依申请的GMP符合性检查还可分为上市前的GMP符合性检查和上市后的GMP符合性检查。

**第三条 （适用范围）**本程序适用于省内GMP符合性检查的申请/发起、检查和检查结果处理。

**第四条** **（职能分工）**江苏省药品监督管理局（以下简称省局）相关处室、检查分局、专业技术机构（含省局审评核查分中心）在各自职责范围内承担GMP符合性检查相关工作。

药品生产监管处（以下简称药生处）负责GMP符合性检查的监督实施，统筹协调跨省检查等；检查分局参与实施GMP符合性检查，负责属地申请人/持有人、生产企业检查后整改确认、检查后续处理实施等。

审核查验中心（疫苗检查中心，以下简称核查中心）负责依申请的GMP符合性检查的受理和检查实施；部分依职权的GMP符合性检查的实施；负责对其实施的检查结果进行评估，提出检查技术意见和处理建议，出具《药品检查综合评定报告书》；为检查分局等实施的GMP符合性检查提供必要的技术支持。

1. 依申请的GMP符合性检查

第一节 申请情形

**第五条** **（申请情形/上市前GMP符合性检查）**申请药品上市许可且符合下列情形之一的，申请人/持有人、生产企业应当按照《药品注册管理办法》第四十七条、《药品生产监督管理办法》第五十二条、《药品检查管理办法（试行）》第三十四条等规定，依法申请并配合开展上市前的GMP符合性检查：

（一）申请创新药、改良型新药以及生物制品等上市许可的；

（二）申请仿制药等上市许可或原料药关联审评，相应剂型（生产车间/生产线）等未通过GMP符合性检查，如新剂型首个品种、新增原料药品种等，基于风险管理原则需要检查的；

（三）申请仿制药等上市许可或原料药关联审评，相应剂型（生产车间/生产线）已通过GMP符合性检查但是通过本程序第二十二条规定年限需要再次检查的；

（四）其他依据风险管理原则，监管部门认定需要进行检查的。

**第六条** **（申请情形/上市后GMP符合性检查）**已取得药品上市许可且符合下列情形之一的，持有药品生产许可证的持有人、生产企业应当按照《药品生产监督管理办法》第十六条和第十九条、《药品上市后变更办法（试行）》第八条和第十四条、《药品检查管理办法（试行）》第三十四条、《国家药监局关于实施新修订<药品生产监督管理办法>有关事项的公告(2020年第47号)》等规定，依法申请并配合开展上市后的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，涉及《药品生产许可证》许可事项变更、药品注册证书及其附件载明内容发生重大或中等变更，需要分别或合并进行药品生产许可相关检查、变更相关检查、GMP符合性检查的；

（二）申请重新发放《药品生产许可证》时，依据风险管理原则需要再次申请检查的；

（三）持有人主体变更后获得某剂型首个品种，相应剂型（生产车间/生产线）未通过检查或通过已超本程序第二十二条规定年限，需要再次申请检查的。

（四）因主动停产、被监管部门采取停止生产风险控制措施、被责令停产停业后拟恢复生产，须申请检查且符合要求后方可恢复生产的；

（五）申请出口欧盟原料药证明文件需要检查的；

（六）其他依据风险管理原则，监管部门认为需要申请检查的。

第二节 申请程序

**第七条（申请材料）**申请人/持有人、生产企业（以下简称检查申请人）应当依据《国家药监局关于实施新修订《药品生产监督管理办法》有关事项的公告(2020年第47号)》向核查中心提交《药品生产质量管理规范符合性检查申请表》和申请材料。

**第八条（申请要求）**自行生产药品的，申请人/持有人独立提交GMP符合性检查申请。

需同步进行药品注册现场核查和上市前GMP符合性检查的，持有人、药品生产企业应当按本程序规定提出上市前的GMP符合性检查申请。未收到药品注册现场核查通知的，宜按本程序第三十二条规定与核查中心沟通，适时申请上市前的GMP符合性检查。

委托生产制剂等且双方均在省内的，申请人/持有人、受托生产企业同步提交申请，相互配合接受统一检查。

委托生产制剂等且仅一方在省内的，由省内的一方申请GMP符合性检查。省内申请人/持有人需同时提交受托方相应剂型（车间/生产线）已通过GMP符合性检查证明性文件。省内受托生产企业应同时提交持有人委托生产的相关证明文件。

**第九条（受理形式审查）** 核查中心应当自收到GMP符合性检查申请资料之日起5个工作日内完成申请资料的形式审查。申报资料不齐全或者不符合法定形式的，应当在5个工作日内一次性告知检查申请人需要补正的全部内容。逾期未告知检查申请人补正的，自收到申请材料之日起即为受理。资料齐全、形式符合要求的，**应予受理**并告知检查申请人。

检查申请人应当在5个工作日内完成材料补正。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。

**第十条** **（不予受理的情形）**存在以下情形之一的，给予不予受理的决定并书面说明理由：

（一）申请材料虚假的；

（二）申请材料补正后仍然存在实质性缺陷无法组织检查的；

（三）按本程序规定无需申请检查的；

（四）不属于省局职权范围的；

（五）其他不予受理的情形；

**第十一条** **（申请撤回）** 已受理的申请，检查申请人可在核查中心发出检查通知前，向核查中心书面提出撤回GMP符合性检查申请并说明理由。

第三节 检查实施

**第十二条（检查前准备）**检查申请人收到申请受理信息后，应当及时通知相关方共同做好GMP符合性检查的准备，包括但不限于准备动态排产计划等，必要时与核查中心作必要的沟通，并在规定时限内接受核查/检查。

生产企业应当安排与检查相关的动态生产，检查申请人及其相关方应当及时提供检查所需的全部材料并确认检查相关文书。必要时，还应配合检查组进行抽样、送样等工作。

检查申请人收到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，由核查中心直接给予“不符合要求”的现场检查结论。

**第十三条（实施检查）**核查中心应当按照法律法规、规范、标准和省局有关规定程序组织检查组，依据“风险管理、全程管控、合并检查、合理覆盖”的原则，根据药品品种特点，结合药品安全风险警示信息、重大药品安全事件等，以及检查申请人既往检查、检验、不良反应监测、投诉举报情况、年度报告等确定检查方式、编制检查方案，并实施检查。

必要时，可开展延伸检查或跨省检查或协查。

**第十四条（检查方式）**依据风险管理原则研判，核查中心可以视情采取现场检查、远程检查、书面材料审查等单一或混合检查方法。

符合以下情形之一的，可以仅进行书面材料审查，必要时对部分工序或环节开展现场检查、远程检查等补充检查：

（一）年度生产质量管理信用评定达最优等级的省内检查申请人因跨省检查、延伸检查、原料药出口欧盟等申请GMP符合性检查的；

（二）因不可抗力原因急需现场检查但检查组无法到达现场、检查申请人具备远程等非现场检查条件的；

（三）其他可以通过远程检查、书面审核等非现场检查方式达到检查预期目的且检查质量可控的；

**第十五条（检查时限）** 核查中心原则上应当自检查申请受理之日起40个工作日内完成现场检查。需要整改后复查的，检查分局收到检查申请人整改报告后应当及时复查。

检查申请人有正当理由申请检查延期、疫苗等生物制品需要分阶段准备时间、检查后整改时间、专家审评时间不计入上述时限内。

**第十六条（检查结论认定依据）** 检查组应当依据《药品生产现场检查风险评定指导原则》《药品检查管理办法（试行）》第二十七条等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。现场检查结论和综合评定结论依次分为符合要求、基本符合要求和不符合要求。

**第十七条** **（检查缺陷通报与异议）**检查结束后，检查组应当向检查申请人通报、确认现场检查情况（包括但不限于检查缺陷项目、风险等级、建议的现场检查结论和检查结果处理建议）。

检查申请人有异议的，可以当场提出、提交证据和书面材料进行陈述申辩。检查组应当如实记录，并结合陈述申辩内容，客观、公平、公正地确定检查缺陷并合理分级。

**第十八条（检查缺陷确认）**检查缺陷及其风险等级、处理建议等应形成书面的江苏省药品监督检查缺陷情况表，并经检查组全体成员和检查申请企业法定代表人、主要负责人或其授权的负责人签字确认。

拒绝签字确认的，检查组应在现场检查报告和检查缺陷情况表中注明“被检查单位拒绝签字”字样，并经检查组全体成员签字确认。

**第十九条 （整改要求）**检查申请人应在现场检查结束后20个工作日内完成缺陷项目的整改。无法按期完成整改的，应当制定切实可行的整改计划，并作为对应缺陷的整改完成情况列入整改报告。

检查申请人应在现场检查结束后20个工作日内将整改报告（含整改计划）提交属地检查分局。列入整改计划的，应在计划时限内完成、形成补充整改报告提交属地检查分局。

属地检查分局应对检查申请人整改情况进行审核确认，必要时开展现场检查。整改符合要求的，出具整改确认表，连同整改报告一并报核查中心。

第四节 结果认定与公告

**第二十条（检查结果审核）**收到检查申请人的整改报告和属地检查分局出具的整改确认表后，核查中心应当在30个工作日内（纳入优先检查的在20个工作日内）完成相关技术审核。

现场检查发现问题影响技术审核综合评定，涉及单一问题简要说明的，书面要求检查申请人5日内提交问题书面说明；涉及复杂问题反馈的，书面要求申请人20日内提交问题反馈。申请人逾期未予回复反馈的，核查中心应当基于已有的检查材料等进行技术审核。

核查中心应当综合现场检查报告等检查材料、问题说明反馈材料等进行技术审核，必要时还需要结合整改报告及检查分局的确认意见。

技术审核综合评定结论与现场检查结论一致，且为“符合或基本符合”或整改后复核结论为“符合或基本符合”的， 直接出具《药品检查综合评定报告书》。技术审核综合评定结论与现场检查结论不一致或整改后复核结论为“不符合要求”，可能影响药品质量安全的，组织召开风险会商会或专家评审会，确定综合评定结论后，出具《药品检查综合评定报告书》报药生处。

申请药品上市许可（含原料药关联审评）或变更生产场地的，核查中心还应当连同药品上市许可审评审批结果或场地变更技术审评结果一并报药生处。药品上市许可批准的生产工艺、质量标准与上市前的GMP符合性检查不一致的，核查中心应当组织必要的跟踪检查。

**第二十一条（检查结果审定与公告）**接到《药品检查综合评定报告书》及相关检查材料后，药生处应当在10个工作日内完成审核，针对检查结果提出最终的处理意见，并经批准后实施。

综合评定结论为“符合要求或基本符合要求”的GMP符合性检查，由药生处在省局网站上发布药品GMP符合性检查结果公告。经整改后综合评定结论仍为“不符合要求”的，由药生处制作检查结果通知书，将GMP符合性检查结果书面通知检查申请人。

第三章 依职权的GMP符合性检查

**第二十二条（检查计划制定）**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，制定全省依职权的GMP符合性年度检查计划并监督实施，核查中心、检查分局配合实施。

符合以下情形之一的，原则上应当列入年度检查计划：

（一）疫苗、血液制品、放射性药品、医疗用毒性药品、无菌药品等高风险药品生产企业未满足至少每剂型（车间/生产线）每年一次且检查结论为“符合或基本符合要求”的；

（二）其他药品制剂生产企业未满足至少每剂型（车间/生产线）每三年一次且检查结论为“符合或基本符合要求”的；

（三）原料药等生产企业未满足至少每品种每五年一次且检查结论为“符合或基本符合要求”的；

（四）其他基于信用管理、风险管理等原因需要检查的。

**第二十三条（合并检查）**依职权的GMP符合性检查、依申请的GMP符合性检查、日常监管检查等可以视情合并实施。

**第二十四条 （参照依申请程序实施）**依职权的GMP符合性检查参照依申请GMP符合性检查适用的程序执行。

**第二十五条（结果公开与公告）**依职权的GMP符合性检查检查实施单位按省局有关规定完成检查结果的审核/认定后，将《药品检查综合评定报告书》及相关检查材料抄报药生处。符合要求的，经批准后，药生处可以参照依申请的GMP符合性检查公告形式公告检查结果。

依职权GMP符合性检查的检查结果及行政处理结果公开前，应当进行舆情等风险评估。已完成行政处理处理、整改完成、适合公开的，经批准后应当选择适当的时机以适当的方式分期分批公开。

**第二十六条** **（归档与信息共享）**检查派出单位应当将GMP符合性检查计划、检查方案、现场检查报告、《药品检查综合评定报告书》、检查结果处理相关文书材料、申请人/持有人和生产企业整改报告等按规定及时整理归档，并将检查相关信息按要求上传国家、省政务网、省局有关监管信息系统。

依申请的GMP符合性检查资料归档及信息归集参照本条规定执行。

**第二十七条** **（风险管控）**实施依职权的GMP符合性检查，发现持有人、生产企业存在严重缺陷或多项关联主要缺陷，表明其质量管理体系不能有效运行的，综合评定结论为不符合要求的，应依法依风险采取约谈、告诫、限期整改、暂停生产、销售等风险控制措施。检查分局组织的检查，经分局批准后实施，除此以外的检查，经批准后由药生处实施。

采取暂停生产、销售风险控制措施前，应允许被检查单位陈述、申辩。GMP符合性检查中发现被检查单位涉嫌违法的，应依法通报、移送并依法调查、处罚。

第五章 检查优化及其他

**第二十八条（简化检查）**为提高检查效率，有以下情形之一的，经研判检查质量可控的，可以优化GMP符合性检查程序。

（一）《药品生产许可证》变更或重新发放期间申请GMP符合性检查的，针对同一持有人、同一生产企业的药品生产许可相关检查、GMP符合性检查等原则上应当合并实施。

（二）已通过GMP符合性检查的车间或生产线，非关键生产设备变更、局部功能间调整或改建扩建部分车间，不属于本程序第六条第一款情形的，纳入所在地检查分局日常监管，并由持有人进行年度报告，原则上无需再次申请检查。

（三）境外生产药品分包装生产且需要在境内进行药品内包装的，涉及的片剂、胶囊剂车间/生产线已通过GMP符合性检查且符合本程序规定年限的，原则上无需申请GMP符合性检查。涉及的片剂、胶囊剂车间/生产线未通过或通过时间已超本程序第二十二条规定年限的，需要再次申请检查。

境外生产药品分包装生产且已在境外完成内包装，仅在境内进行贴签、装盒等外包装生产的，相关车间/生产线已通过GMP符合性检查的，原则上无需再次申请检查。

（四）相应剂型（车间/生产线）已通过GMP符合性检查且符合本程序规定年限的，持有人或生产企业增加同剂型药品的，无需申请GMP符合性检查，由持有人进行年度报告。

**第二十九条（优先检查）**为鼓励创新，促进药品尽早惠及病患，符合下列情形之一的，企业提供证明性文件并经研判后可优先安排GMP符合性检查。

（一）创新药、应急审批药品、罕见病用药申请上市前的GMP符合性检查的；

（二）集采中选药品变更生产场地申请上市后的GMP符合性检查的；

（三）列入短缺药品供应名单品种申请GMP符合性检查的；

（四）列入公共卫生防疫用药品申请GMP符合性检查，可依据企业申请，在品种工艺验证期间视情进行分阶段检查；

（五）其他可优先安排检查的情形。

**第三十条（原料药出口检查优化）**未取得药品批准文号、关联审评登记未取得“A”状态、未通过GMP符合性检查原料药品种申请出口欧盟原料药证明文件（以下简称第二种品种出口欧盟），符合以下情形之一的，企业提供证明性文件并经研判后依申请的GMP符合性现场检查可豁免或优化。

（一）首次申请第二种品种出口欧盟，申请人能提供2年内通过欧盟（含其成员国）、美国FDA、日本PDMA或WHO等认证或检查证明文件的，原则上可豁免现场检查；

（二）第二种品种出口证明性文件到期申请延续的，根据日常监管检查情况进行审核，原则上可豁免现场检查；

（三）同一生产线、工艺路线相近的多个第二种品种申请出口欧盟的，原则上应当合并检查且检查时仅需要部分典型品种进行动态生产；

（四）五年内已通过GMP符合性检查的原料药生产车间或生产线，新增第二种原料药品种需检查的。

**第三十一条（鼓励采用新技术）**持有人、生产企业实施药品生产质量管理规范时，鼓励采用新技术、新工艺、ICH等国际组织药品生产质量管理规范、管理原则提高药品质量保证水平。

**第三十二条 （有条件的进货等检验数据共享 注：本条公开征求意见时同时向国家药监局请示）**具备《药品生产监督管理办法》第六条、第七条规定检验条件和检验管理能力的持有人、生产企业，若以一方名义合法统一采购制剂生产用中药材、中药饮片、原辅料、包装材料（以下简称物料），应当共同对物料生产企业检验能力等开展质量管理体系审核，实施必要的验证和确认（包括但不限于境内、跨境长途运输路线验证等）。评估结果若能够满足制剂质量管理要求并签订检验数据共享质量管理协议后，可共享一方同一批次物料可共享检验项目的检验数据用于相关制剂生产的物料放行。

具备《药品生产监督管理办法》第六条、第七条规定检验条件和检验管理能力的持有人、受托分包装生产企业，共同对已完成内包装的制剂生产企业检验能力等开展质量管理体系审核，实施必要的验证和确认（包括但不限于境内、跨境长途运输路线验证、检验差异性评估等），评估结果若能够满足制剂质量管理要求并签订检验数据共享质量管理协议后，可共享制剂生产企业同一批次产品可共享检验项目的检验数据用于分包装生产的出厂检验。

实施数据共享前，应按《药品上市后变更管理办法（试行）》及相关指导原则要求，依法履行备案手续。实施数据共享期间，应按照批准的检验计划，定期对共享数据的物料、分包装产品按核准的标准进行自检，开展必要的前瞻性、回顾性质量分析，确保共享数据具有室间可比性。

疫苗、血液制品、放射性药品、医疗用毒性药品、无菌药品等高风险药品和执行批签发批检验的生物制品、进口药材、未完成内包装的分包装制剂等品种按原规定执行。

**第三十二条 （沟通机制）**药生处、核查中心、检查分局应当按照早期介入、及时辅导的原则建立GMP符合性检查沟通机制，为申请人/持有人、生产企业执行药品生产质量管理规范提供政策咨询和技术辅导。

必要时，沟通交流内容应当形成记录，作为后续GMP符合性检查的参考，具有普遍意义的典型问题及其解答，还应当在省局官方网站相关栏目公开。

依据《药品注册管理办法》第四十七条和《药品生产监督管理办法》第五十二条规定，需要根据风险管理原则决定是否开展上市前的GMP符合性检查的上市许可药品，其申请人/持有人、药品生产企业接到国家药监局药品注册现场核查通知后，可在15个工作日内向核查中心提交《上市前药品GMP符合性检查沟通交流申请表》（附件1）及必要的沟通交流资料，核查中心组织沟通交流会，基于风险管理原则决定是否开展上市前的GMP符合性检查，形成《上市前药品GMP符合性检查沟通交流反馈表》并送达沟通交流申请人。

第六章 附则

**第三十三条** **（配套文件另行制发）**江苏省药品上市许可持有人生产质量管理信用评定细则另行制定。江苏省GMP符合性检查相关信息管理系统启用公告另行发布。

**第三十四条（国家局新规定的依从）** 国家药品监督管理局对GMP符合性检查有新规定的，从其规定。

**第三十五条 （规范性文件施行日期）**本办法自XX年X月X日起施行（规范性文件一般自发布之日起顺延30天施行）。