

关于加强委托生产药品上市许可持有人 监管工作的通知

(征求意见稿)

为全面落实药品上市许可持有人(以下简称持有人)质量安全主体责任,针对性加强委托生产持有人监督管理,在要求全面落实《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》(以下简称《持有人监管规定》)的基础上,国家药监局组织制定了《委托生产药品上市许可持有人现场检查指南》(以下简称《检查指南》,附后)用于指导对委托生产持有人的监督检查,现予印发。有关工作要求通知如下:

一、严格委托生产的许可管理

(一)根据《药品管理法》规定,持有人是指取得药品注册证书的企业或者药品研制机构等。申请人拟从事委托生产、申请办理药品生产许可证(以下简称B类许可证)或者申请B类许可证许可事项变更的,各省级药品监督管理部门应当按照《药品生产监督管理办法》(国家市场监督管理总局令第28号)、《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),严格审核申请材料,严格审核受托方所在地省级药品监管部门出具的药品GMP符合性检查告知书以及同意受托生产的意见。受托方所在地省级药品监管部门可以在风

险研判的基础上,依据对同一剂型或者同一生产线的检查结果出具 GMP 符合性检查告知书。

(二) 各省级药品监督管理部门应当按照《药品生产监督管理办法》《持有人监管规定》《检查指南》规定,对申请人开展现场检查,重点检查申请人关键岗位人员配备情况、质量管理体系建设情况和对受托生产的管理情况等内容,确认申请人具备履行药品质量安全主体责任的能力,符合规定的方可批准药品生产许可证的核发或者相关变更。

(三) 拟申报注册的产品尚未取得上市许可的,省级药品监督管理部门应当通过事前沟通等方式,指导申请人在完成支持药品上市注册的药学、药理毒理学和药物临床试验等研究,确定质量标准,完成商业规模生产工艺验证,并做好接受药品注册核查检验的准备后,再提出药品生产许可证的核发申请或者增加生产范围的申请。申报注册的产品未能取得上市许可的,省级药品监督管理部门依法撤销药品生产许可证,或者核减相关生产范围。

二、强化委托生产的质量管理

(四) 持有人应当设立职责清晰的管理部门,配备与药品生产经营规模相适应的管理人员,按规定建立覆盖药品生产全过程的质量管理体系。委托生产无菌药品的,持有人的质量负责人、质量授权人应当具有至少五年从事药品生产和质量管理的实践经验,其中至少三年无菌药品生产和质量管理经验。

(五) 中药注射剂、多组分生化药的持有人应当具备自行生

产能力；鼓励生物制品（疫苗、血液制品除外）持有人具备自行生产能力。产能不足、需要增加委托生产地址的，应当严格按照药品上市后变更管理办法的规定办理。

（六）生物制品（疫苗、血液制品除外）、中药注射剂、多组分生化药委托生产的，持有人要建立覆盖生产用原料（包括生物材料、中药材、中药饮片、中药提取物、动物来源的原材料等）等环节的全过程质量管理体系；持有人要每年对生产用原料的供应商进行现场审核，涉及多场地生产的，应当确保各场地生产用原料的产地、来源、供应商和质量标准等一致；持有人应当对关键物料、中间产品（原液）、成品开展定期抽样检验，原则上每生产 10 批次，关键物料、中间产品（原液）、成品至少抽样检验 1 批次。每半年生产不足 10 批次的，关键物料、中间产品（原液）、成品要抽样检验 1 批次；相关要求应当在质量协议中明确。

生物制品（疫苗、血液制品除外）、中药注射剂、多组分生化药委托生产的，持有人要根据生产规模，选派具有相关领域生产质量管理工作经历、熟悉产品生产工艺和质量控制的人员入驻受托生产企业，对产品生产管理、质量管理进行现场指导和监督，确保生产工艺、质量标准等要求落实到位。派驻人员相关职责应当在质量协议中予以明确。

（七）持有人应当不断完善质量管理体系，提升全过程质量管理水平；鼓励多组分生化药的持有人自建生产用原料基地，加强对人或者动物来源原材料的生产过程控制；鼓励中药注射剂生

产企业使用符合中药材生产质量管理规范(GAP)要求的中药材,保证生产用原料的质量安全和稳定供应。

(八)持有人应当对原料、辅料、直接接触药品的包装材料和容器的进厂检验严格管理,并对制剂产品的出厂放行前检验加强管理,对药品生产企业出厂放行的药品检验结果和放行文件进行审核,必要时,持有人可对受托方的药品生产记录、检验记录、偏差调查进行审核。持有人可以委托制剂品种的受托生产企业进行检验,但应当对受托方的检验能力进行现场考核,必要时对批检验记录进行审核,并开展实验室能力比对或检验数据比对等验证工作。对于同一生产线生产其他产品的,持有人应当排查交叉污染风险,必要时根据风险评估情况设置相关检验项目。原则上,持有人不得再委托第三方检验;但特殊检验项目、检验项目涉及专业检验设备且设备使用频次较少的,可以委托具有资质的第三方检验机构进行检验;持有人应当对第三方检验机构资质和能力进行审核,与之签订委托检验协议,并向持有人所在地省级药品监督管理部门报告。

三、强化对委托生产持有人的监督检查

(九)各省级药品监督管理部门应当加强政策宣贯,督促本行政区域内的委托生产持有人对照《持有人监管规定》和本通知要求开展全面自查。自查重点包括:覆盖药品研制、生产、经营、使用全过程的质量管理体系的建立情况,组织机构建立健全情况,按规定配备关键岗位人员情况;对受托生产企业的质量管理体系

定期审核情况；培训管理制度、年度报告制度、药物警戒制度、药品追溯制度等建立实施情况；结合产品风险，定期组织回顾分析情况，定期组织自检或内审情况。

（十）各省级药品监督管理部门应当对照《持有人监管规定》和本通知要求组织开展监督检查，其中对生物制品（疫苗、血液制品除外）、中药注射剂、多组分生化药委托生产的持有人，每年实施全覆盖检查。检查重点包括：组织机构建设及关键岗位人员设置情况；生产企业按照批准的处方和工艺组织生产情况；委托生产持有人对受托生产企业质量管理体系的定期审核等工作执行情况；上市后变更控制体系建立情况、变更管理情况；共线生产风险评估和清洁验证情况；对委托生产品种重大偏差和检验结果超标调查处置情况；药品追溯、年度报告、药物警戒等工作开展情况。各省级药品监督管理部门应当对受托生产企业接受持有人现场审计的情况进行检查，督促受托生产企业开放相关场所或者区域，配合持有人对相关设施设备的审计核查，提供真实、有效、完整的文件、记录、票据、凭证、电子数据等相关材料。

（十一）各省级药品监督管理部门应当监督委托双方按照国家药监局发布的药品委托生产质量协议指南有关要求，签订质量协议并严格履行协议约定的责任，确保法定义务和相应质量管理规范要求得到有效落实。严禁持有人（申请人）通过质量协议向受托生产企业转移依法应当由持有人履行的义务和责任。

各省级药品监督管理部门要积极引导、鼓励委托生产药品持有人购买商业保险，保证持有人具备与产品的风险程度、市场规模和人身损害赔偿标准等因素相匹配的责任赔偿能力。

此外，各省级药品监督管理部门要加强持有人关键岗位人员的培训和考核，督促持有人提升持续合规能力和质量管理水平。

（十二）委托双方不在同一个省（自治区、直辖市）的，相关省级药品监督管理部门要加强协同配合，加强检查、抽检、监测、处罚等监管信息互联互通，实现监管有效协同。持有人所在地省级药品监督管理部门负责对持有人的日常监管；对跨省委托生产品种的监督检查及抽查检验，可商请受托生产企业所在地省级药品监督管理部门协助开展抽样、检验。持有人所在地省级药品监督管理部门可以单独对受托生产企业开展延伸检查，也可以与受托生产企业所在地省级药品监督管理部门开展联合检查，或者商请受托生产企业所在地省级药品监督管理部门开展现场检查。受托生产企业所在地省级药品监督管理部门负责受托生产企业的日常监管，并配合开展延伸检查或者联合检查。

四、其他事项

（十三）本通知中关于生产许可证核发及委托检验的相关要求除适用于委托生产药品上市许可持有人外，也适用于其他类型持有人及生产企业。

（十四）各省级药品监督管理部门要落实属地监管责任，坚

持风险管理理念，针对本行政区域内持有人和受托生产企业及相关品种特点，科学制定检查计划，提升检查针对性。要将药品生产许可、监督检查、违法行为查处等监管信息纳入到药品安全信用档案。

委托生产情况与上述要求不一致的，省级药品监督管理部门应当督促持有人限期整改，限期整改不到位的依法撤销药品生产许可证，或者核减相关生产范围；发现产品存在质量安全隐患的，应当依法及时管控风险；发现违法违规行为的，应当依据《药品管理法》《药品生产监督管理办法》等法律法规严肃查处。

（十五）针对持有人开展检查的，检查报告应当覆盖《持有人监管规定》和本通知所附《检查指南》的相关要求。对现场检查报告各省级药品监督管理部门要定期组织抽查审核，对报告内容的完整性、缺陷等级评定的准确性等开展评价，不断提升检查报告质量，促进本行政区域内各检查机构工作的规范性和一致性。

（十六）各相关单位应当按照有关要求，及时更新药品品种档案信息。涉及跨省变更持有人的，原持有人所在地省级药品监督管理部门应当在转移工作完成后 30 个工作日内，将涉及该品种的历次变更的备案、报告等结果数据汇集至国家药品监管数据共享平台，并关联至药品品种档案，以便转入地省级药品监督管理部门查阅使用，确保依据最新的批准信息实施监管。

（十七）本通知自 2023 年 月 日 起执行。原委托生产有关规定与本通知不一致的，按照本通知执行。

附：《委托生产药品上市许可持有人现场检查指南（征求意见稿）》

附

委托生产药品上市许可持有人现场检查指南（征求意见稿）

序号	具体内容	备注
一	机构与人员	
1.1	是否建立了与药品生产相适应的管理机构，是否有组织机构图，各管理机构职责权限是否明晰。	机构设置要求
1.2	是否配备与药品生产经营规模相适应的、足够数量并具备相应资质能力（含学历、培训和实践经验）的人员；是否明确了非临床研究、临床试验、生产销售、上市后研究、不良反应监测及报告等人员岗位职责，并符合相关质量管理规范的要求。	人员设置
1.3	是否明确规定了每个岗位的职责，交叉的职责是否有明确规定，每个人承担的职责是否过多；所有人员是否明确并理解自己的职责相关的要求，并接受必要的培训。	人员职责
1.4	是否独立设置了质量管理部门，是否明确其履行全过程质量管理职责，参与所有与质量有关的活动，负责审核所有与质量管理有关的文件。	质量管理部门职责
1.5	企业负责人、生产管理负责人、质量管理负责人、质量受权人等关键岗位人员是否为企业全职人员，并符合相关法规和质量管理规范有关要求。其中质量管理负责人和生产管理负责人不得兼任。	关键岗位人员设置
1.6	针对具体药品品种的生产和质量管理，是否明确其直接负责的主管人员和其他责任人员并形成文件。	具体品种责任管理要求
1.7	企业负责人是否全面负责企业日常管理，落实了全过程质量管理主体责任；是否配备专门质量管理负责人，提供必要的条件和资源，保证质量管理部门独立履行职责；是否配备专门质量受权人，保证独立履行药品上市放行责任；是否负责处置与药品质量有关的重大安全事件，确保风险得到及时控制；是否建立生产管理、质量管理的培训考核制度；是否指定药物警戒负责人。	企业负责人职责要求
1.8	企业负责人是否具备医药相关领域工作经验，熟悉药品监督管理相关法律法规和规章制度。	企业负责人资质要求

序号	具体内容	备注
1.9	生产管理负责人是否熟悉产品生产工艺，并负责组织安排生产工作。	生产负责人职责要求
1.10	生产管理负责人是否具有药学或者相关专业背景，本科及以上学历或者中级以上专业技术职称或者执业药师资格，三年以上从事药品生产和质量管理的实践经验，其中至少有一年的药品生产管理经验，熟悉药品生产管理相关法律法规和规章制度。	生产负责人资质要求
1.11	质量管理负责人是否采取有效措施监督质量控制和保证体系的良好运行和持续改进，监督相关质量管理规范执行；是否能确保生产过程控制和药品质量控制符合相关法规要求、标准要求；是否能确保药品生产、检验等数据和记录真实、准确、完整和可追溯；是否对药品质量管理所有人员开展培训和考核。	质量负责人职责要求
1.12	质量负责人是否具有药学或者相关专业背景，本科及以上学历或者中级以上专业技术职称或者执业药师资格，五年以上从事药品生产和质量管理的实践经验，其中至少一年的药品质量管理经验，熟悉药品质量管理相关法律法规和规章制度。委托生产无菌药品的，持有人的质量负责人是否具有至少五年从事药品生产和质量管理的实践经验，其中至少三年无菌药品生产和质量管理经验。	质量负责人资质要求
1.13	质量受权人是否独立履行药品放行职责，不受企业负责人和其他人员的干扰；是否能确保每批已放行药品的生产、检验均符合相关法规、药品注册管理要求和质量标准。	质量受权人职责要求
1.14	质量受权人是否具有药学或者相关专业背景，本科及以上学历或者中级以上专业技术职称或者执业药师资格，五年以上从事药品生产和质量管理的实践经验，从事过药品生产过程控制和质量检验工作，熟悉药品监督管理相关法律法规和规章制度。委托生产无菌药品的，持有人的质量受权人是否具有至少五年从事药品生产和质量管理的实践经验，其中至少三年无菌药品生产和质量管理经验。	质量受权人资质要求
1.15	依据企业品种、生产规模等实际设置多个质量受权人的，是否覆盖所有产品的放行职责；各质量受权人是否分工明确、岗位职责无交叉；临时转授权的，是否经过企业法定代表人或者企业负责人批准，并以书面形式规定转授权范围、事项及时限。	质量受权人管理要求
1.16	药品上市许可持有人和申办者是否建立药物警戒体系，药物警戒负责人是否能保证药物警戒体系有效运行和持续改进。	药物警戒负责人职责要求

序号	具体内容	备注
1.17	药物警戒负责人是否是具备一定职务的管理人员，是否具有医学、药学、流行病学或者相关专业背景，本科及以上学历或者中级及以上专业技术职称，三年以上从事药物警戒相关工作经历，熟悉我国药物警戒相关法律法规和技术指导原则，具备药物警戒管理工作的知识和技能。	药物警戒负责人资质要求
二	质量管理体系	
2.1	是否按照药品管理相关法律、法规等要求，结合本企业实际，建立健全覆盖药品研制、生产、经营、使用全生命周期质量管理体系；是否针对委托生产的药品开展研制、生产、经营、药物警戒、上市后研究等活动，分别制定质量管理文件。	体系建立总要求
2.2	是否建立符合药品质量管理要求的质量目标，持续改进质量管理体系，确保所生产的药品符合预定用途和注册要求。	质量目标要求
2.3	是否建立有效的文件与记录管理程序，对药品质量管理体系相关文件、记录等进行控制，确保相关文件、记录得到有效识别和管理。	文件记录管理总要求
2.4	是否对受托生产企业的质量保证能力和风险管理能力进行评估；是否参照药品委托生产质量协议指南有关要求制定质量协议，并签订质量协议和委托生产协议。	委托生产协议要求
2.5	是否通过委托协议、质量协议等方式将持有人药品质量管理体系与受托生产企业质量管理体系有效衔接；是否有通过质量协议等转移法定义务和责任的情况。	委托生产质量管理体系衔接要求
2.6	质量控制实验室的人员、设施、设备是否与产品性质和生产规模相适应。生产企业对放行出厂的制剂产品是否按药品标准项下的规定完成全部检验项目。	质量控制实验室及放行检验要求
2.7	委托检验的，持有人是否对受托方的检验能力进行现场考核，确认其具有完成受托工作的能力。	委托检验要求
2.8	委托制剂品种的受托生产企业进行检验的，必要时持有人是否对批检验记录进行审核，并开展实验室能力比对或检验数据比对等验证工作；对于同一生产线生产其他产品的，持有人是否根据风险研判情况设置相关检验项目，排查交叉污染风险。	委托检验要求
2.9	涉及委托第三方检验的，持有人是否向所在地省级药品监督管理部门报告。	委托检验要求
2.10	委托储存、运输、销售等活动的，是否对受托方质量保证能力和风险管理能力进行评估，是否按照有关规定与受托方签订委托协议、质量协议；是否保留相关管理记录；自行开展储存、运输、销售等活动的，是否建立相应质量管理制度，并符合相关质量管理规范要求。	其他重要活动委托要求

序号	具体内容	备注
2.11	是否建立药品质量风险管理程序，并按照要求开展风险评估、控制、验证、沟通、审核等质量管理活动；对已识别的风险，是否及时采取有效的风险控制措施。	风险管理总要求
2.12	是否建立药物安全委员会；是否设立专门的药物警戒部门，按照药物警戒质量管理规范等要求开展药物警戒工作，进行药品不良反应及其他与用药有关的有害反应监测、识别、评估和控制等活动。	药物警戒总要求
2.13	是否制定药品上市后风险管理计划，主动开展上市后研究，并基于对药品安全性、有效性、质量可控性的上市后研究情况等,定期开展上市后评价，对药品的获益和风险进行综合分析评估；是否根据评价结果，依法采取相应的质量提升或者风险防控措施。	上市品种风险管理要求
2.14	对附条件批准的药品，是否制定药品上市后风险管理计划，采取相应风险管理措施，并在规定期限内按照要求完成相关研究。	上市品种风险管理要求
2.15	是否建立覆盖包括生产用原料（包括生物材料、中药材、中药饮片、中药提取物、动物来源的原材料等）在内的药品生产全过程的质量管理体系；是否能确保各生产场地所用原料的产地、供应商、质量标准等保持一致；是否采取相应风险防控措施，确保生产用原料、生产工艺、制剂质量标准等符合药品注册管理规定和药品生产质量管理规范等要求。持有人是否对关键物料、中间产品（原液）、成品开展定期抽样检验，是否满足原则上每生产 10 批次至少抽样检验 1 批次；每半年生产不足 10 批次的，关键物料、中间产品（原液）、成品是否抽样检验 1 批次，相关要求是否在质量协议中明确。	生物制品（疫苗、血液制品除外）、中药注射剂、多组分生化药委托生产的质量管理重点要求
2.16	是否在质量协议和体系文件中明确规定：应当监督受托方履行协议约定的义务，对受托方的质量管理体系进行定期现场审核。	监督受托方履行协议总要求
2.17	质量管理负责人是否结合产品风险定期组织对生产管理、质量管理等情况进行回顾分析，原则上每季度不少于一次对重复性风险和新出现风险进行研判，制定纠正预防措施，持续健全质量管理体系。	季度分析机制要求
2.18	企业负责人是否定期听取质量管理负责人质量管理工作汇报，充分听取质量管理负责人关于药品质量风险防控的意见和建议，对实施质量风险防控提供必要的条件和资源。	
2.19	是否制定药品安全事件处置方案，并定期组织开展培训和应急演练。	药品安全事件处置要求
2.20	是否依法建立并实施药品追溯制度，按要求自建或者委托第三方建设信息化追溯系统，并按照规定向药品监督管理部门提供追溯数据。	药品追溯要求

序号	具体内容	备注
2.21	是否建立年度报告制度。企业负责人是否指定专门机构或者人员负责年度报告工作，并按照年度报告有关规定撰写、提交。	年度报告要求
2.22	是否建立短缺药品停产报告制度，并按规定实施。	短缺药品停产报告要求
2.23	是否依照药品召回有关规定建立并完善药品召回制度。召回的药品需要销毁的，是否按照有关规定进行销毁。召回完成后是否按照有关规定及时将药品召回和处理情况向所在地省级药品监督管理部门和卫生健康主管部门报告。	药品召回要求
2.24	是否定期进行自检或者内审，监控相关质量管理规范实施情况。自检或者内审是否有方案、有记录、有报告。	体系内审要求
2.25	是否具有责任赔偿能力相关证明或者相应的商业保险购买合同，并建立责任赔偿的相关管理程序和制度。	责任赔偿能力要求
三	持有人对受托生产的管理	
3.1	是否制定了对受托生产企业的年度审核计划并实施；年度审核计划是否覆盖现行有效的质量协议约定的全部内容；是否能提供对受托生产企业审核的全部资料和相应记录。	审核计划要求
3.2	是否确认受托生产企业厂房设施和设备等生产条件 and 能力能满足委托生产需要，确保产品符合国家药品标准、经药品监督管理部门核准的注册标准和生产工艺要求；是否确认受托生产企业按计划对厂房设施和设备进行维护，结合受托生产产品开展必要的确认与验证。	设施设备管理要求
3.3	是否确认受托生产企业在完成必要的确认和验证后，才进行产品的生产工艺验证；工艺验证和清洁验证的方案和报告是否经双方批准。	工艺验证要求
3.4	是否确认受托生产企业根据受托生产产品的特性、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；是否对受托生产企业产品共线生产风险评估报告进行审核和批准。	共线管理要求
3.5	是否对委托生产的全过程进行指导和监督，确保受托生产企业能够按照注册工艺生产出符合注册标准的产品。生物制品（疫苗、血液制品除外）、中药注射剂、多组分生化药的持有人委托生产的，持有人是否根据委托生产规模，选派数量足够的人员入驻受托生产企业对生产管理、质量管理进行现场指导和监督；派驻人员是否具有相关领域生产或者质量管理工作经历、是否熟悉产品生产工艺和质量控制，派驻人员相关职责是否在质量协议中予以明确。	委托生产监督要求

序号	具体内容	备注
3.6	受托生产企业是否开放相关场所或者区域，配合持有人对相关设施设备的审计核查，提供真实、有效、完整的文件、记录、票据、凭证、电子数据等相关材料。	受托方配合持有人审计要求
3.7	是否建立对原料、辅料、直接接触药品的包装材料和容器等供应商进行定期审核制度，保证购进和使用的原料、辅料、直接接触药品的包装材料和容器等符合法律法规等要求；是否将合格供应商目录提供给受托生产企业；受托生产企业是否将持有人提供的合格供应商纳入自身合格供应商目录，用于物料入厂时的核对验收。生物制品（疫苗、血液制品除外）、中药注射剂、多组分生化药的持有人委托生产的，持有人是否每年对生产用原料的供应商进行现场审核。	供应商管理要求
3.8	是否通过质量协议明确物料采购、验收、取样、留样、检验和放行等责任，并按质量协议约定及 GMP 要求实施；是否明确了检验报告书、物料放行审核单等文件原件或复印件的移交或共享的时机与方式。	物料管理要求
3.9	是否制定药品上市放行规程，审核受托生产企业制定的出厂放行规程，明确药品的上市放行标准；是否对受托生产企业出厂放行的药品检验结果和放行文件进行审核（必要时，可对受托方药品生产记录、检验记录、偏差调查等进行审核），符合有关规定的，经质量授权人签字后方可放行上市。出厂放行产品及其生产过程是否符合法律法规和质量协议等要求。	成品放行要求
3.10	是否通过质量协议明确约定物料和产品运输、储存责任；是否确保运输、仓储管理符合相应质量管理规范要求。	储运管理要求
3.11	是否向受托生产企业提供必要的技术资料；受托生产企业是否根据持有人提供的文件资料，结合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；文件是否经双方审核批准。	技术文件管理要求
3.12	委托双方是否对委托生产品种建立覆盖全过程的 GMP 文件体系；是否按 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，并确保所有的文件和记录可以方便地随时查询。	体系文件管理要求
3.13	在质量协议或者受托生产企业质量管理体系文件中，是否对受托产品的生产日期、产品批号、有效期的编制方法的规定。	批号管理要求
3.14	是否确认受托生产企业对受托产品的返工、回收活动制定针对性标准操作程序，并经双方审核批准；是否在实际操作前进行书面批准。	返工重新加工回收要求
3.15	是否通过质量协议明确原辅料、包装材料和中间产品的检验责任，并按质量协议约定及 GMP 要求实施。其中，受托方负责原辅料、包装材料和中间产品的检验的，是否进行检验方法学的验证、转移或者确认，相应方案和报告是否经持有人审核批准。	检验管理要求

序号	具体内容	备注
3.16	是否通过质量协议明确留样责任，储存条件和数量是否符合 GMP 要求。其中，受托方进行的成品、物料留样的，是否经持有人审核批准。	留样管理要求
3.17	是否通过质量协议明确持续稳定性考察责任，并按质量协议约定及 GMP 要求实施。其中，受托方负责持续稳定性考察的，持续稳定性考察方案和报告是否经双方审核批准。	稳定性考察要求
3.18	是否按照有关规定建立药品上市后变更控制程序，制定实施内部变更分类原则、事项清单、工作程序和风险管理要求；是否联合受托生产企业共同开展变更相关研究、评估和必要的验证，并由持有人评估确定委托生产产品相关变更的风险程度；是否按规定经批准、备案后实施或者在年度报告中载明。	变更管理要求
3.19	是否建立符合法律法规要求的偏差管理制度；对生产质量管理活动中发生的与受托生产产品相关的偏差，受托生产企业是否按照偏差处理程序进行处理，并将拟采取的纠正预防措施告知持有人；重大偏差处理报告是否经持有人审核批准。	偏差管理要求
3.20	委托双方是否制定检验结果超标和检验结果超趋势的处理程序，并将处理过程中产生的文件记录以复印件或者其他方式移交给对方。	OOS 和 OOT 管理要求
3.21	是否建立纠正措施和预防措施操作规程，并按质量协议约定及 GMP 要求实施。受托方制定的纠正和预防措施应当经持有人审核批准。	纠正预防措施要求
3.22	是否通过质量协议明确产品质量回顾分析责任，并按照 GMP 要求进行；受托方进行产品质量回顾分析的，分析报告是否经持有人审核批准。	质量回顾分析要求
四	其他	
4.1	持有人自获得药品生产许可证以来，注册地址、生产地址、关键人员是否发生变更；如有，是否按照相关规定办理。	办公场所变更情况
4.2	持有人持有的委托生产品种是否发生过质量问题；如有，是否采取质量风险控制措施。	委托生产品种质量管理情况