

附件 2

浙江省严重药品不良事件药品上市许可 持有人现场检查工作指南 (征求意见稿)

1. 总则

1.1 为指导我省药品监督管理部门（负责药品监督管理的部门）（下称“药监部门”）对我省药品上市许可持有人（下称“持有人”）生产的药品所发生的严重不良事件进行现场检查，防控药品安全风险，制定本工作指南。

1.2 本指南根据《药品不良反应报告和监测管理办法》《浙江省药品安全事件应急预案》《浙江省严重药品不良事件调查处理管理规定》等有关法规和文件制定。

1.3 我省持有人生产的药品发生疑似与质量有关的严重药品不良事件（含药品群体不良事件），应对持有人生产质量管理情况进行现场检查。

2. 组织实施及分工

2.1 药监部门按照职责分工（见附表）组织对辖区内发生严重药品不良事件的持有人开展现场检查和抽验等工作。

2.2 药品不良反应监测机构负责对药品严重不良事件信息

的收集、分析评价、汇总上报和质量相关性初步分析，并提出预警建议。

2.3 药品检验研究院负责完善应急检验程序，组织对群体事件和经不良反应监测机构评估可能与质量有关的严重不良事件所涉及的药品进行检验并出具报告，协助相关部门做好涉事产品的封存、抽样等工作。

2.4 药品检查中心负责对涉事持有人（含生产企业）进行现场检查，对涉事产品进行调查、原因分析，并提出应对举措。

2.5 检查组实行组长负责制。受派出机构所在地药监部门直接领导。

2.6 检查组主要负责对持有人进行 GMP 检查，不影响当地药监部门对严重药品不良事件的调查处理工作。

2.7 上级药监部门组织现场检查，应当事先与当地药监部门沟通联系。

2.8 各责任单位应及时将监测评估、检验、检查情况报药监部门。对群体不良事件，药监部门应根据事态发展情况、药品不良反应监测机构的初步判断、产品检验、对持有人现场检查等情况，在 48 小时内决定是否采取相应的控制措施。事态严重的，应当立即采取紧急控制措施。

3. 检查要点

3.1 了解相关情况。检查组到达后，应立即向持有人及当地药监部门了解事件概况。

3.1.1 不良事件涉及地区、人数、发生症状、处理等情况及相关药品名称、规格、批次、数量。

3.1.2 企业已采取的措施如停产、停销、召回、抽验情况、相关药品既往不良反应情况、风险评估及控制情况等。

3.1.3 收集相关记录：生产数量、入库数量、销售流向、销售数量、控制数量、召回记录等。召回药品或暂控药品应有相关证明，并明确数量，必要时还应收集发货凭证、运输凭证。

3.2 现场检查。现场检查应根据药品严重不良事件的发生情况，以涉及批次产品的质量与安全为重点，对药品相关的物料、生产、检验、贮存、销售等环节的药品 GMP 符合性和运输等进行重点检查。

3.3 现场取证。现场检查如发现企业存在严重缺陷、产品对人体健康存在较大风险等问题的，应取证并做详细记录。如涉嫌违法等行为，应固定证据，向派出单位报告，并通知持有人所在地药监部门。

4. 检查内容

4.1 核实涉及批次药品生产基本信息，包括批号、规格、数量以及涉及批次车间当日生产情况。

4.2 检查涉及批次生产记录是否符合规定。生产处方和工艺（包括参数）是否符合注册工艺、是否发生变更、变更是否符合规定。灭菌验证是否符合规定，灭菌记录是否自动记录并符合规定要求。

4.3 检查上一批次生产记录，了解上一批次与涉及批次生产间隔，清场是否符合有关规定，有无产生混药、污染的可能。

4.4 生产期间，生产、检验等关键岗位和管理人员是否有变动情况，尤其是配制、灌装、灯检、无菌检验等重要岗位。新上岗人员培训和实际能力是否符合要求。如有变动，应当深入调查。

4.5 检查涉及批次所需物料购入、储存、发放管理是否符合要求。重点检查涉及批次物料（中药材、原料药、辅料、浸膏、药包材）供应商审计、购入、检验、储存、发放是否符合规定；物料发放是否与生产记录相对应；特别是尾料管理、发放是否符合规定。是否存在临时变更供应商、退换货、储存等异常情况。

4.6 检查涉及批次药品生产时的注射用水、净化空调运行记录和压差记录有无异常情况出现、是否按规定监控。水系统、空气净化系统、工艺和设备验证是否符合规定。

4.7 检查生产车间是否符合相关要求，关键设备是否发生变更，尤其灭菌设备、洗灌封设备、百级层流等关键设备有无变更或异常状况发生。关键设备变更，生产前是否进行验证并按规定办理变更。

4.8 检查仓库成品管理，销售和运输是否符合规定（温湿度及光照等），有无异常状况出现，记录是否可追溯。

4.9 质量管理部门履行药品生产质量管理和质量检验职责是否到位；对成品审核放行是否符合规定；检验记录是否真实、完整、可追溯。

设备、仪器等管理是否符合要求。重点检查涉及批次仪器使用记录与检验记录是否吻合。质量检验如涉及委托检验，是否符合要求。

4.10 药物警戒体系及其运行情况。

4.11 其他，如上次生产检查的缺陷情况是否整改到位。

5. 现场检查报告

5.1 检查组在完成现场检查后，应形成现场报告。现场报告重点应描述所涉药品的控制情况、现场检查发现的问题。

5.2 现场报告内容应包括：企业概况、涉及批次产品生产、销售及控制情况、该品种既往药品不良反应及风险评估情况、该品种及车间生产和质量控制情况以及发现问题或缺陷等方面内容。必要时应附相关证明性材料。

5.3 检查组就现场检查报告内容，可与持有人进行交流沟通。

5.4 现场检查报告应报告派出机构，抄送当地药监部门。

5.5 药监部门根据法律法规等有关要求作出处理决定。需进一步核实的，可派检查组再次进行现场检查。

6. 其他

6.1 外省持有人委托我省生产的药品发生严重药品不良事件，配合相关省局开展调查。

6.2 医疗机构制剂严重不良事件的现场检查可参照执行。

6.3 名词解释，见《药品上市许可持有人预防和处置严重药品不良事件指南》。

附表 省、市、县药监部门责任分工

严重药品不良事件调查处理情况（以相对集中的一定时间内同一企业生产的同一种产品计）	省局	市局	县（市、区）局
<p>（1）5例（含5例）以上，10例以下群体性不良事件（无死亡病例）。</p> <p>（2）2例（含2例）以上、5例以下严重不良事件（无死亡病例）。</p> <p>（3）1例死亡。</p>	协调单位	责任单位	参与单位
<p>（1）10例（含10例）以上群体性不良反应。</p> <p>（2）含5例以上群体性不良事件（有死亡病例）。</p> <p>（3）5例（含5例）以上严重不良事件。</p> <p>（4）2例以上（含2例）死亡。</p>	责任单位	协调单位	参与单位

注：本附表适用于我省各级药品监管部门对药品严重不良事件的临床调查和现场检查。