山东省药品监督管理局

药品生产监督检查后处置工作程序

（征求意见稿）

一、适用范围

本程序适用于省药监局直接对药品上市许可持有人、药品（含原料药、制剂、中药饮片、医用氧、药用辅料、药包材、医疗机构制剂室、中药提取物等）生产单位（以下简称被检查单位）监督检查后实施整改、告诫、约谈、限期整改、暂停生产（销售、使用）、依法查处等风险控制措施（以下统称后处置措施）。

二、引用文件

1.《中华人民共和国药品管理法》

2.《中华人民共和国疫苗管理法》

3.《中华人民共和国药品管理法实施条例》

4.《药品生产监督管理办法》(国家市场监督管理总局令第28号)

5.《药品医疗器械飞行检查办法》（国家食品药品监督管理总局令第14号）

6.《药品生产质量管理规范》（2010年修订）（以下简称药品GMP）(卫生部令第79号)

7. 《药品生产现场检查风险评定指导原则》（食药监药化监〔2014〕53号）

8. 《药品检查管理办法（试行）》（国药监药管〔2023〕26号）

9.《药品生产质量管理规范符合性检查工作程序（试行）》

10.《关于印发山东省药品监督管理局内设机构职责》（鲁药监办〔2019〕26号）

11.《山东省药品监督管理局监管职责补充规定（试行）》（鲁药监法〔2021〕2号）

三、 术语与定义

（一）整改

被检查单位对药品监督管理部门现场检查发现的所有缺陷项目应当主动进行整改，及时采取风险控制措施消除安全隐患，并于30个工作日内向派出检查单位和承担日常监督管理职责的相关市市场监督管理局、区域检查分局（以下简称属地日常监管部门）提交整改报告。

（二）告诫

药品监督管理部门依法采取的向被检查单位发出告诫信进行风险提醒和警示的风险控制措施。

（三）约谈

药品监督管理部门依法采取的对被检查单位负责人、质量负责人、质量受权人、生产负责人、药物警戒负责人等关键岗位人员进行警示谈话的风险控制措施。

（四）限期整改

药品监督管理部门对有证据证明可能存在安全隐患或药品生产活动偏离质量管理规范、标准的，以及未在规定期限内提交整改报告或计划，或者在复查中发现未如实填报整改报告或整改不到位的被检查单位，依法采取责令改正的风险控制措施。

（五）暂停生产（销售、使用）

药品监督管理部门依法采取的要求被检查单位暂停生产（销售、使用）的风险控制措施。

（六）现场检查结论

检查组根据现场检查情况和《药品生产现场检查风险评定指导原则》，评估检查所发现的缺陷严重程度以及产品风险分类，综合判定其风险高低，作出现场检查结论。

（七）检查报告审核意见

省食药审评查验中心应当在收到现场检查报告15个工作日内，对现场检查报告进行初步风险研判后，会同省药监局药品生产处进行风险会商，确认现场检查结论，形成检查报告审核意见，包括检查结论和后处置建议。

（八）综合评定结论

省食药审评查验中心根据现场检查结果、企业整改报告、属地日常监管部门复查报告等出具《药品检查综合评定报告书》。

四、 职责和权限

省药监局药品生产处负责组织实施后处置措施的行政工作。属地日常监管部门负责对辖区内被检查单位监督实施后处置措施，对检查报告审核意见为待整改后评定和不符合要求的企业整改情况进行复查，受省药监局委托开展约谈等后处置工作。省食药审评查验中心负责实施监督检查、提供检查报告审核意见、出具综合评定结论等技术支撑工作。省食药检院负责监督检查抽取样品的检验工作。省药监局执法监察局负责组织涉嫌违法案件的查办工作。现场检查实行组长负责制，对检查发现缺陷问题进行如实记录，并根据发现缺陷问题做出客观、公正、准确的检查结论，对现场检查结果负责。

五 、现场检查结论及综合评定结论

（一） 现场检查结论。检查组根据现场检查情况作出现场检查结论。现场检查结论分为符合要求、待整改后评定、不符合要求。现场检查结论的评定标准如下：

1.未发现缺陷或缺陷质量风险轻微、质量管理体系比较健全的，检查结论为符合要求；

2.发现缺陷有一定质量风险，但质量管理体系基本健全，检查结论为待整改后评定；包含但不限于以下情形：

（1）与药品GMP要求有偏离，可能给产品质量带来一定风险；

（2）存在主要缺陷或多项关联一般缺陷，经综合分析表明质量管理体系中某一系统不完善。

3.发现缺陷为严重质量风险，质量体系不能有效运行，检查结论为不符合要求。包含但不限于以下情形：

（1）对使用者造成危害或存在健康风险；

（2）与药品GMP要求有严重偏离，给产品质量带来严重风险；

（3）编造生产、检验记录，药品生产过程控制、质量控制的记录和数据不真实；

（4）存在严重缺陷或多项关联主要缺陷，经综合分析表明质量管理体系中某一系统不能有效运行；

（5）涉嫌违反《药品管理法》《药品生产监督管理办法》等法律法规规章，需要立案查处的；

当被检查单位重复出现前次检查发现的缺陷，表明企业没有整改，或没有采取适当的预防措施防止此类缺陷再次发生，风险等级可根据具体情况上升一级。

（二）综合评定结论。分为符合要求、不符合要求。综合评定结论的评判标准如下：

（1）未发现缺陷或者缺陷质量安全风险轻微、质量管理体系比较健全的，或者发现缺陷有一定质量安全风险经整改可以有效控制风险且质量管理体系能够有效运行的，评定结论为符合要求。

（2）发现缺陷有一定质量安全风险经整改仍未有效控制风险，或者质量管理体系仍不能有效运行的，评定结论为不符合要求。

发现缺陷有严重质量安全风险，质量管理体系不能有效运行的，评定结论为不符合要求。

六、后处置流程

（一）检查报告审核

为确保对检查发现的缺陷问题第一时间采取风险控制措施，现场检查结束后，检查组长应当场将检查缺陷项目表、整改告知书及风险控制措施建议告知被检查单位，并及时将现场检查报告、检查员记录及相关资料报送省食药审评查验中心。

省食药审评查验中心应当在收到现场检查报告15个工作日内，对现场检查报告进行初步风险研判后，会同省药监局药品生产处进行风险会商，确认现场检查结论，形成检查报告审核意见。其中，经风险会商认为检查组缺陷类型或检查结论需要调整的，省食药审评查验中心有权进行重新调整和认定。

（二）风险通报

经确认的检查结论应当及时通报相关属地日常监管部门，调整缺陷类型或现场检查结论的，还需同步通知被检查单位。对审核后检查结论为符合要求和不符合要求的，直接提出后处置措施要求；对审核后检查结论为待整改后评定的，在通报中对属地日常监管部门提出整改复查相关要求，视整改情况决定进一步采取的风险控制措施。

（三）企业整改

被检查单位应当针对缺陷项目进行整改，并将整改情况报送属地日常监管部门，并于30个工作日内向派出检查单位提交整改报告、复查报告（如需）；缺陷项目经派出检查单位审核后作出调整重新发放的，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，整改完成后，应当补充提交相应的整改报告。被检查单位在整改期间应当主动结合发现的缺陷和风险，采取必要的风险控制措施。

整改报告应当至少包含缺陷描述、缺陷调查分析、风险评估、风险控制、整改审核、整改效果评价等内容，针对缺陷成因及风险评估情况，逐项描述风险控制措施及实施结果。

（四）整改复查

1.检查结论为符合要求的，属地日常监管部门在下一次监督检查时对企业整改情况一并进行复查，复查情况在检查报告中体现。

2.检查结论为待整改后评定的，属地日常监管部门应当在收到整改报告后10个工作日内开展现场复查并出具复查报告（样式见附件5）。被检查单位将整改报告和属地日常监管部门复查报告一并报省食药审评查验中心。省食药审评查验中心对整改报告和复查报告进行审核，必要时可再次派组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。

3.经风险研判确认检查结论为不符合要求的，被检查单位整改复查按解除暂停生产（销售、使用）风险控制措施程序办理。

（五）综合评定

省食药审评查验中心基于风险研判和风险管控原则，对开展的监督检查出具《药品检查综合评定报告书》（见附件6），报送药品生产处。

1.对现场检查结论为符合要求或者不符合要求的，省食药审评查验中心应当自形成检查报告审核意见后10个工作日内完成。

2.对现场检查结论为待整改后评定的，省食药审评查验中心对现场检查报告、整改报告、复查报告等进行技术审核，自收到整改报告、复查报告20个工作日内完成，视整改情况提出后处置措施建议报药品生产处。

（六）采取后处置措施

组织实施检查的药品监管部门基于风险原则，依据后处置措施适用情形，对被检查单位采取相应的后处置措施：

1.整改。

现场检查发现风险问题或缺陷项目的，由检查组现场发出《药品生产检查整改告知书》，被检查单位应按照落实主体责任的要求，对检查发现的缺陷在规定时限内完成整改工作。

2.符合以下情形的，采取告诫措施（样式见附件3）：

（1）现场检查结论为待整改后评定，发现缺陷有一定质量风险，或现场检查发现企业质量管理体系存在问题的；

（2）企业经整改后综合评定结论为符合要求的，药品监督管理部门必要时依据风险采取告诫措施；

（3）药品监督管理部门认为可能导致潜在风险，需要采取告诫措施的其他情形。

3.符合以下情形的，采取约谈措施：

现场检查结论为待整改后评定、综合评定结论为符合要求的，但发现缺陷质量风险较大的，在整改、告诫基础上，可依据风险对企业进行约谈。

由属地日常监管部门按照《山东省药品安全责任约谈办法》实施约谈（约谈记录样式见附件4）。必要时，药品生产处牵头组织约谈。

4.符合以下情形的，采取限期整改措施：

现场检查结论为待整改后评定、综合评定结论为符合要求，但被检查单位未在规定期限内提交整改报告或整改计划的；复查中发现企业未如实填报整改报告或评估认为整改措施不力、整改不到位的，对其下达责令改正通知书，并进行告诫、约谈。

由属地日常监管部门对其下达责令改正通知书，并进行告诫、约谈。逾期不改正的，由属地日常监管部门依法调查处理。责令改正通知书使用省药监局执法文书格式。

5.符合以下情形的，采取暂停生产（销售、使用）措施：

综合评定结论为不符合要求的，但未发现其他违法行为的，视为违反《药品管理法》第一百二十六条规定，应当依法采取暂停生产（销售、使用）的风险控制措施，并依据《药品管理法》第一百二十六条处理。

6.符合以下情形的，依法查处:

综合评定结论为不符合要求，除违反《药品管理法》第一百二十六条规定外，同时发现存在其他涉嫌违法行为的，由省药监局执法监察局组织查处。药品监督管理部门根据监督检查情况，应当采取告诫、约谈、限期整改以及暂停生产、销售、使用、进口等措施，并及时公布检查处理结果。”

（七）检查结果通告

药品生产处负责检查结果信息公开。药品生产处收到省食药审评查验中心的《药品检查综合评定报告书》后，依法公开检查结果。公开形式包括：一是从省药监局公文传输系统发送至有关属地日常监管部门和有关处室单位；二是同步在省药监局网站发布检查结果信息；三是为综合评定结论为符合要求的被检查单位出具《药品GMP符合性检查告知书》。

（八）解除暂停生产（销售、使用）风险控制措施

被检查单位整改完成后，向属地日常监管部门提出解除风险控制措施的申请，并提交整改报告；属地日常监管部门经复查确认完成整改的，将被检查单位申请材料、整改报告、复查意见报省局药品生产处。药品生产处组织省食药审评查验中心进行技术审查，必要时再次开展现场检查。整改符合要求的，省食药审评查验中心出具技术审查意见，报送省局药品生产处。省局药品生产处审查同意后，报省药监局分管局领导批准，向被检查单位下达同意解除暂停生产（销售、使用）风险控制措施的通知（样式见附件8），并及时发布解除通告。整改不符合要求的，由属地日常监管部门监督企业继续整改或依法给予行政处罚。

七、其他

（一）发现重大风险、需立即采取紧急控制措施的，检查组应第一时间报告省食药审评查验中心；省食药审评查验中心进行风险评估后，将检查概况和检查报告审核意见报告药品生产处。检查组在现场检查过程中发现涉嫌违法违规行为的，属地日常监管部门应立即派出执法人员到达检查现场，开展风险控制和调查处理工作，有关情况及时报省局。

需要当场开展固定相关证据等行为时，检查组中执法人员不足2名的，及时通知属地日常监管部门派出满足工作要求的执法人员负责相关工作。

（二）逾期不整改情形的，属地日常监管部门及时督促了解情况，经督促无合理理由仍整改不到位的，可考虑采取暂停生产（销售、使用）的风险控制措施，确保形成风险闭环。

（三）被检查单位如对现场检查缺陷、省药监局后处置措施有异议的，可以向省药监局药品生产处提出陈述申辩。

（四）国家药监局组织的监督检查后处置、各属地日常监管部门开展的日常监督检查后处置可参照本程序执行。

本程序自2024年\*月\*日起施行。原《山东省药品监督管理局药品生产监督检查后处置措施工作程序（试行）》（鲁药监药生〔2021〕5号）同时废止。

附件: 1.工作流程图

2.山东省药品监督管理局整改告知书

3.药品生产检查告诫信

4.被检查单位监管约谈记录

5.属地日常监管部门复查报告

6.药品检查综合评定报告书

7.暂停生产（销售、使用）药品风险控制措施通知书

8.同意解除暂停生产（销售、使用）风险控制措施的

通知

附件1

工作流程图

检查组根据检查结果，现场出具整改告知书。发现重大风险应立即上报

检查结束后，查验中心15个工作日内会同省局药品生产处根据检查结果，进行风险研判并确认现场检查结论。经确认的结论及时通报属地日常监管部门和相关生产单位。

企业整改后，提交整改报告。

结论为符合要求的，被检查单位自行整改。

结论为待整改后评定的，属地日常监管部门10日内复查，出具复查报告。

结论为不符合要求的，按解除暂停生产（销售、使用）风险控制措施程序办理

查验中心基于风险研判和风险管控原则，对现场检查报告、被检查单位整改情况、属地药品日常监管部门复查报告等进行技术审评，形成《药品检查综合评定报告书》，连同后处置建议报省局药品生产处

附件2

组织实施检查的药监部门依据后处置措施适用情形，对被检查单位采取相应的后处置措施：限期整改；告诫；约谈；暂停生产（销售、使用）；依法查处

检查结果通告。省局药品生产处收到查验中心《药品检查综合评定报告书》后，依法公开检查结果。

暂停生产（销售、使用）的，在确认风险消除后，省药监局作出同意被检查单位恢复生产的决定并发布解除通告。整改不符合要求的，由属地日常监管部门监督企业继续整改或依法给予行政处罚。

药品生产检查整改告知书

 ：

山东省药品监督管理局于 年 月 日至 年 月 日对你单位开展 检查，此次检查中发现严重缺陷 条、主要缺陷 条、一般缺陷 条（详见检查缺陷项目表）。依据《中华人民共和国药品管理法》《药品生产监督管理办法》、~~《药品生产质量管理规范》（2010年修订）~~《药品检查管理办法（试行）》等有关规定，请你单位立即对上述缺陷进行整改，~~于 年 月 日前将整改报告报省药监局区域检查第 分局~~（于30个工作日内将整改报告报送省食药审评查验中心，如需复查的，请同步提交复查报告。）

检查组组长签名： 年 月 日

企业接收人员签名： 年 月 日

抄送：区域检查分局/ 市场监督管理局。

附件3

药品生产检查告诫信

 ：

山东省药品监督管理局于 年 月 日至 年 月 日对你公司开展 检查，此次检查中发现严重缺陷 条、主要缺陷 条、一般缺陷 条（详见检查缺陷项目表）。依据《中华人民共和国药品管理法》《药品生产监督管理办法》等有关规定，为进一步落实企业主体责任，提升药品生产质量管理水平，及时发现并消除药品质量风险隐患，现对你公司发出告诫信。

此告诫信中所提到的问题并未涵盖你公司存在的所有问题，你公司应针对现场检查中发现的问题及实际存在的风险进行原因调查并规定期限内整改，制定合理、有效、充分的纠正和预防措施，全面落实企业主体责任，严格按照相关产品质量管理规范要求组织生产，以保证产品持续稳定生产并符合要求。

请省药监局区域检查第 分局/ 市场监督管理局监督落实本告诫信的要求。

附件：检查发现的缺陷问题

山东省药品监督管理局

 年 月 日

 (公开属性：不予公开)

抄：省药监局区域检查第 分局、 市场监督管理局、省食药审评查验中心。附件4

被检查单位监管约谈记录

承办部门 ： 记录人：

|  |  |
| --- | --- |
| 约谈日期： 年 月 日  | 地 点： |
| 主 持 人： | 参加人员： |
| 被约谈单位及人员： |

约谈事由：

|  |
| --- |
| 约谈内容：被约谈人签字（签章或按手印）： |

注：本记录一式三份，承办部门、区域检查分局、被约谈企业各一份。

附件5

复查报告

|  |  |
| --- | --- |
| 单位名称 |  |
| 检查时间 |  |
| 检查依据 | 《药品管理法》《药品生产监督管理办法》及相关产品质量管理规范 |
| **检查简述：（简述检查组、检查内容）****企业整改情况：（简述企业对缺陷的整改情况）****复查结论：**□已整改到位 □未整改到位 |
| 检查人员签名： 年 月 日 |
| 被检查单位负责人（或质量负责人）签名：  年 月 日（公章） |

注：本报告一式三份，检查分局、查验中心、被检查单位各一份。

附件6

药品检查综合评定报告书

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 任务编号 |  | 检查类型 |  |
| 被检查单位名称 |  |
| 检查地址 |  |
| 检查范围及相关车间、生产线 |  |
| 检查依据 |  |
| 检查人员 |  |
| 检查时间 |  |
| 现场检查结论 |  |
| **检查情况概述** 概述本次检查组织开展的基本情况。 |
| **检查发现问题** 描述报告审核后的缺陷项目。 |
| **检查报告审核意见** 经对检查组上交的现场检查报告和现场检查原始记录进行审核，总结如下： |
| **整改落实情况** 对于现场检查结论为待整改后评定的，应描述对被检查单位整改材料审核，必要的现场复核及会审情况，明确被检查单位整改后质量管理体系是否有效运行。 |
| **相关说明** 如有。 |
| **综合评定意见**基于……，综合评定结论为：符合要求/不符合要求。 基于现场检查和风险研判情况，提出如下后处置措施建议（如有）：1.2. |
| 经办人：  年 月 日 | 科室负责人： 年 月 日 |
| 单位签发： 年 月 日 | 派出检查单位（盖章） |

药品生产监督检查综合评定报告书

 -上市后GMP/上市后- 号

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 任务编号 |  | 任务来源 |  |
| 上市许可持有人/生产企业名称 |  | 检查类型 |  |
| 生产地址/注册地址 |  |
| 检查范围及相关车间、生产线 |  |
| 检查时间 |  | 报告接收日期 |  |
| 检查人员 |  | 现场检查结论 |  |
| 检查依据 | 《药品生产监督管理办法》《药品生产质量管理规范》（2010年修订）及附录 |
| **检查情况概述**概述本次检查组织开展的基本情况。 |
| **检查发现问题**描述报告审核后的缺陷项目。 |
| **检查报告审核意见**XXXX年XX月XX日，经对检查组上交的现场检查报告和现场检查原始记录进行审核，总结如下： |
| **整改落实情况**对于现场检查结论为待整改后评定的，应描述对被检查单位整改材料审核，必要的现场复核及会审情况，明确被检查单位整改后质量管理体系是否有效运行。 |
| **相关说明**如有。 |
| **综合评定意见**基于……，综合评定结论为：符合要求/不符合要求。 基于现场检查和风险研判情况，提出如下后处置措施建议（如有）：1.2. |
| 经办人： 年 月 日 | 复核人： 年 月 日 | 部室负责人： 年 月 日 |
| 单位签发：年 月 日 | 派出检查单位（盖章） |

附件7

暂停生产（销售、使用）药品

风险控制措施通知书

\*\*〔20\*\*〕\*\*号

\*\*\*\*（企业名称）：

20\*\*年\*\*月\*\*日-\*\*日,山东省药品监督管理局组织对你单位开展\*\*\*\*检查，发现严重缺陷\*\*项、主要缺陷\*\*项、一般缺陷\*\*项（检查情况概述）。依据《中华人民共和国药品管理法》第九十九条规定，我局将依法对你单位采取暂停生产（销售、使用）\*\*药品风险防控措施。你单位可以进行陈述申辩。请于本通知送达之日起暂停\*\*生产（销售、使用）行为，整改完毕经复查合格后，方可恢复生产（销售、使用）。

如对本决定不服，可以自收到本通知书之日起六十日内向\*\*\*\*申请行政复议，也可以在六个月内依法向\*\*\*\*人民法院提起行政诉讼。

特此告知。

 （公 章）

 年 月 日

本措施作出前，执法人员已告知相应事实、理由、依据及陈述申辩权，你单位是否陈述申辩：

当事人确认及签收（签名或盖章）： 年 月 日

执法人员（签名）： 年 月 日

注：本通知书一式二联，第一联存档，第二联交当事人。

附件8

解除暂停生产（销售、使用）药品

风险控制措施通知书

\*\*〔20\*\*〕\*\*号

\*\*\*\*（企业名称）：

你单位因不符合《药品生产质量管理规范》等规定，我局于 \*\*年\*\*月\*\*日依法对你单位采取暂停生产（销售、使用）\*\*药品风险防控措施，并责令你单位进行整改。

经本次现场复查和综合评估，你单位已基本整改到位，符合要求。依据《药品检查管理办法（试行）》第六十三条的规定，我局依法解除对你单位采取的暂停生产（销售、使用）的药品风险控制措施。

 （公 章）

 年 月 日

注：本通知书一式二联，第一联存档，第二联交当事人。

