医疗机构制剂许可证核发、变更、换证

事项事中事后监管细则

**第一章 总则**

第一条 为加强医疗机构制剂的日常监督管理，切实保障医疗机构制剂配制质量，根据《药品管理法》、《医疗机构制剂配制监督管理办法》等法律法规，制定本监管细则。

第二条 市药品监督管理局负责对全市医疗机构制剂室许可证核发、变更、换证的事中事后监管工作，具体检查工作由市药监局药品监管办公室承担。

第三条 对医疗机构制剂室许可证核发、变更、换证的事中事后监管应当遵循依法行政、公正公开、风险分析的原则。

第四条 本细则的监管对象是依法获得医疗机构制剂许可的医疗机构制剂室。

第五条 各药品监管单位（部门）要建立医疗机构制剂室定期巡查检查制度，组织辖区内医疗机构制剂日常监督检查及有因检查，每年不少于1次。

**第二章 信用承诺现场核查流程**

第六条 本事项审批后，由作出决定的处室将决定信息及全部信用承诺材料内容交各监管处；监管处按照监管工作划分，将上述材料交各监管办公室；各监管办公室对企业进行检查。

第七条 明确现场核查流程的准备工作和现场核查流程与日常监管流程一致。

第八条 现场检查应重点对信用承诺材料所涉内容是否符合许可条件规定和是否与承诺内容一致进行核查。

第九条 违反承诺制审批与承诺内容不符的，监管部门应通知审批部门，按照相关规定流程，予以撤销；涉及处罚的，应按照相应行政处罚规定予以处罚。

**第三章 日常监管流程**

第十条 日常监管准备：明确实施现场监管流程的准备工作，对医疗机构制剂室开展监管前应制定检查计划和方案，准备现场执法文书，必要时应携带全程音像记录设备。

第十一条 日常监管流程：对药品生产企业进行日常监管，在现场检查时应遵循以下程序：

1、确定2名具有执法资格的工作人员担任

2、现场检查时，执法检查人员应向被检查人出示执法证件，说明检查内容。

3、现场检查（听取情况介绍、检查文件资料、实施现场检查）

4、填写现场检查记录、并请被检查单位负责人或现场工作人员签字确认，被检查人拒绝签字的应邀请见证人在场并签字。）

5、向企业反馈检查情况。

第十二条 日常监管点位及标准

对医疗机构制剂室进行核查，应依据《医疗机构制剂配制监督管理办法》、《医疗机构制剂配制质量管理规范》及相关法律法规要求进行。

第十三条 处理措施：

现场检查发现医疗机构制剂室违反《药品管理法》等法律法规或《医疗机构制剂配制监督管理办法》、《医疗机构制剂配制质量管理规范》内容的，应当责令立即改正或者限期进行改正，涉及违法行为的，应依法予以处罚。

**第四章 失信惩戒**

第十四条 药品监管部门在对未提交信用承诺材料的企业进行核查时发现有严重失信行为的，应对其采取惩戒措施，对该企业不再适用信用承诺审批程序，对于积极履行承诺义务信用良好的企业，可对其在行政许可过程中开辟绿色通道，优先办理。

**第五章 处罚**

第十五条明确监管部门在监管过程发现违法违规行为后，所进行的处罚措施：

1、医疗机构将其配制的制剂在市场销售的，依照《药品管理法》第八十四条的规定给予处罚。”

2、对医疗机构制剂室的关键配制设施等条件发生变化未报药品监督管理部门备案的，依照《医疗机构制剂配制监督管理办法》第五十二条处罚。

3、对医疗机构配制质量不稳定、疗效不确切、不良反应大或者其他原因危害人体健康制剂的，依照《医疗机构制剂注册管理办法》第三十六条处罚

4、对医疗机构制剂室的关键配制设施等条件发生变化未报药品监督管理部门备案的，依照《医疗机构制剂配制监督管理办法》第五十二条处罚

**第六章 附则**

第十六条 实施监管的依据：对医疗机构制剂室的事中事后监管依据《中华人民共和国药品管理法》等相关法律法规规章的规定进行。

1、《药品管理法》

2、《药品管理法实施条例》

3、《医疗机构制剂配制监督管理办法》

4、《医疗机构制剂配制质量管理规范》

第十七条 本实施细则由天津市药品监督管理局编制。

第十八条 本实施细则自2021年5月1日起施行。

**附件一 信用承诺现场核查流程图**

到达企业

出示证件

说明来意

按照检查要求进行现场核查

填写现场检查表或现场核查记录

现场核查合格

现场核查不合格的限期整改

逾期不改或经整改仍不符合规定要求

申请人隐瞒真实情况或者提供虚假材料

撤销许可并列入失信名单

申请以欺骗、贿赂等不正当手段取得医疗机构制剂配制许可

**附件二：日常监管流程图**

填写现场检查表或现场核查记录

按照检查要求进行日常监督检查

现场可立即整改规范的，现场整改

到达企业

出示证件

说明来意

督促企业整改

需要限期整改的，下达《责令改正通知书》

涉嫌存在违法行为或未进行整改的，依照行政处罚程序立案查处

涉嫌构成犯罪的，应当及时移送公安机关

**附件三**

日常监督现场检查报告

编号：

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 被检查单位 |  | 地址 |  |
| 法定代表人 |  | 负责人 |  | 电 话 |  |
| 监督检查机构 |  | 监督检查类别 | □日常检查□飞行检查□有因检查 |
| 检 查 内 容 |  |
| 检 查 标 准 |  |
| 组织检查单位 |  |
| 检查时间： 年 月 日 时至 年 月 日 时 |
| 检查情况： |
| 被检查单位负责人签名：年 月 日 |
| 检查人签名：年 月 日 |

注：1、本表填写不够可附页。

2、相关取证材料附于表后。

3、签字复印件无效。

**附件四**

医疗机构制剂室检查标准

本检查标准适用医疗机构制剂室的监督检查。

本标准共有检查项目47项，其中关键项目17项，一般项目30项。现场检查时，应对所列项目及其涵盖内容进行全面检查，逐项作出肯定或者否定的评定。凡属不完整、不齐全的项目，称为缺陷项目；关键项目如不合格则称为严重缺陷；一般项目如不合格则称为一般缺陷。

一般缺陷项目或检查中发现的其他问题涉及严重影响药品质量则视同为严重缺陷。

日常监督检查，可根据需要、检查方案及要求，确定检查项目。

检查结束后，检查者应在《日常监督现场检查报告》中写明被查企业存在的缺陷项目。严重缺陷项应立即整改，并根据《药品管理法》、《药品管理法实施条例》、《医疗机构制剂配制监督管理办法》等规定，进行相应的处罚。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 项目 | 序号 | 检查内容 |
| 一质量体系与文件管理 | 1. \*
 | 制剂室应建立制剂质量安全管理体系，并制定对制剂配制全过程实施有效管理的质量管理体系文件。质量管理体系文件应包括制剂室管理文件、程序文件及操作规程和记录文件。 |
|  | 质量管理体系文件的制定应符合制剂配制全过程的实际管理需要、具备可操作性，能够确保质量管理体系有效运行。制剂室实际运行管理的各个方面应与质量管理体系文件规定相一致。 |
| 1. \*
 | 制剂室配制制剂应持有和保存下列文件：（1）《医疗机构制剂许可证》及相关申请、验收、整改和变更记录；（2）制剂品种的注册批件及相关变更批件；（3）制剂品种的注册质量标准及相关变更批件；（4）制剂室监督检查文件及记录。 |
|  | 制剂室应制定操作规程，以确保制剂配制和质量管理各项操作的标准化和规范化，并符合管理文件和程序文件的规定要求。操作规程应包括设施设备、物料管理、制剂配制、质量检测、验证等操作规程。 |
|  | 制剂室应制定标准化的记录文件，包括人员管理与培训记录；环境维护和清洁记录、设施设备管理、维修、清洁、验证和使用记录；物料管理、使用记录；制剂配制记录；物料和成品制剂质量检验记录及检验报告；制剂储存、发放使用审查、不良反应记录等。生产管理相关程序与规程；产品工艺管理；生产环境、设施、设备的管理与控制等内容。 |
|  | 各类文件的制定和修订应按照文件管理的相关规定和程序要求实施，应标明版本号及起草部门（起草人）、批准人、批准日期和执行日期、文件编号等相关信息。 |
| 一质量体系与文件管理 | 1. \*
 | 制剂室应建立质量管理组织，制剂室负责人应具有大专以上药学或相关专业学历，具有相应管理的实践经验，能够履行保障质量管理体系有效运行的职责，每批制剂应由其质量管理组织负责人审查配制全过程并签字放行方可临床使用。制剂室应设立药检室，配置对所配制制剂进行全项检验的仪器设备和检验技术人员。 |
|  | 每批制剂均应当有留样，制剂留样储存环境应符合要求。制剂留样记录应能真实、完整记录留样过程的数据和信息。 |
| 1. \*
 | 每批制剂的检验记录应当包括中间产品、待包装产品和成品的质量检验记录，可追溯该批制剂所有相关的质量检验情况。 |
|  | 检验室负责制剂配制全过程的质量检验，其主要职责是：（1）制定和修订物料、中间品和成品的内控标准和检验操作规程，制定取样和留样制度；（2）制定检验用设备、仪器、试剂、试液、标准品（或参考品）、滴定液与培养基及实验动物等管理办法；（3）对物料、中间品和成品进行取样、检验、留样，并出具检验报告；（4）监测洁净室（区）的微生物数和尘粒数；（5）评价原料、中间品及成品的质量稳定性，为确定物料储存期和制剂有效期提供数据；（6）制定药检室人员的职责。 |
|  | 检验记录的书写应规范，字迹要清晰。检验原始记录至少包括以下内容：产品名称、剂型、规格、批号、有效期、供应单位、质量标准、对照品或标准品的来源及批号配制、检验仪器型号及图谱、检验日期、检验及复核人员签名日期等。 |
| 二配制管理 |  | 每批产品应按产量和数量的物料平衡进行检查。如有显著差异，应查明原因，在得出合理解释、确认无潜在质量风险后，方可按正常产品处理。 |
| 1. \*
 | 应根据制剂配制规程选用工艺用水，工艺用水应符合中国药典规定的质量标准，定期检验并留存检验记录。 |
| 1. \*
 | 配制记录能够反映出生产过程的每一个环节，可以追溯该批产品的配制历史以及与质量有关的情况。 |
|  | 制剂应有批包装记录，批包装记录的内容应全面真实，并记录待包装产品及包装材料的名称以及发放、使用、销毁或退库的数量，实际产量及物料平衡检查。 |
|  | 批配制记录、批包装记录、批检验记录、制剂放行审核记录和必要的运输交接记录等，操作人员应及时填写，不得撕毁和任意涂改，需要修改时，更改人应在更改处签字并使被更改部分可以辨认。 |
| 三物料管理 | 1. \*
 | 配制制剂的原料应符合法定药品质量标准，从合法单位购入，有批准文号和批号，并在效期内使用。辅料经检验符合标准后方可使用，内服制剂的辅料应符合药用或食用标准。直接接触药品的包装材料必须符合质量标准的要求。 |
| 1. \*
 | 主要原辅料及包装材料应从质量管理组织批准的供应商处采购，质量管理组织应制定物料供应商的审计操作规程，按要求履行审计程序，主要供应商不应随意变更，如需变更应对产品进行相关验证及稳定性考察。 |
| 1. \*
 | 所有物料应严格管理，在物料的接收、待验、取样、贮存、发放及使用、均应执行标准操作规程及工艺规程并有记录。不合格物料应独立存放，避免与其他物料混淆，并应及时处理。 |
|  | 配制时使用的原辅料、直接接触药品的包装材料应应符合质量标准要求；配制的每一批次产品应检验合格后予以放行，投入临床使用。 |
|  | 物料应按规定的储存条件储存，在有效期内使用，对无效期规定的物料应制定定期检验的制度，确保使用的物料质量符合要求。储存期内如有特殊情况应对物料及时检验。 |
| 1. \*
 | 药品类易制毒化学品、医疗用毒性药品、毒性中药材、易燃易爆和其他危险品的贮存、保管，应严格执行国家的有关规定。 |
|  | 制剂的标签、使用说明必须与市场监管部门审核批准的内容、式样、文字相一致，不得随意更改，标签、使用说明书应专柜存放，专人保管，按实际需要量领用；标签出入库、销毁应有记录，不得流失。 |
| 四人员管理 |  | 医疗机构制剂室应明确规定各部门和岗位的职责，应配备足够数量、资质（含学历、培训和实践经验）的人员从事管理和操作。 |
|  | 各岗位人员应明确并理解自己的职责，熟悉与其职责相关的要求，并接受必要的培训，包括岗前培训和继续培训，每年至少考核1次。 |
| 1. \*
 | 药检室负责人应具有药学或相关专业大专以上学历（或中级以上专业技术职称），熟悉药品管理法规，具有质量管理能力。 |
| 1. \*
 | 药检室至少应配备2名检验人员从事制剂质量检验和复核工作，具有基础理论知识和实际操作技能并经培训合格持证上岗。 |
| 1. \*
 | 制剂配制负责人应具备大专以上药学学历（或具有主管药师以上技术职称），熟悉药品管理法规，具有制剂管理能力。 |
|  | 制剂室从事配制技术工作的人员应具有药士或中专以上学历以上药学学历或职称，中药制剂应有相应专业的药学技术人员。 |
| 1. \*
 | 药检室负责人及质量管理组织负责人发生变更的，应当在变更之日起30日内将变更人员简历及学历证明等有关情况按要求报药监部门备案。  |
|  | 制剂室和药检室的负责人不得互相兼任，确保独立履行职责，不得相互干扰。 |
| 五设施设备管理 |  | 建立仪器、设备档案，建立仪器、设备管理的各项规章制度，制定标准操作规程，设备要有专人管理，定期维修、保养，维修、保养、使用要有记录。 |
|  | 与制剂直接接触的配制设备表面应光洁、平整、易清洗或消毒、光滑耐腐蚀，与制剂直接接触的润滑剂应尽可能使用食用级或级别相当的润滑剂。 |
|  | 主要设施设备更换以及进行有可能影响技术参数的维修等，应当进行确认，符合要求后方可用于制剂配制。 |
| 1. \*
 | 制剂室的关键配制设施等条件发生变化的，应当自发生变化之日起30日内按要求报药监部门备案。 |
|  | 制水系统的设计、运行管理应确保制药用水达到设定的质量标准，制剂用水的制备、储存和分配应能防止微生物的滋生和污染。 |
|  | 建立仪器、设备档案，建立仪器、设备管理的各项规章制度，制定标准操作规程，设备要有专人管理，定期维修、保养，维修、保养、使用要有记录。 |
|  | 与制剂直接接触的配制设备表面应光洁、平整、易清洗或消毒、光滑耐腐蚀，与制剂直接接触的润滑剂应尽可能使用食用级或级别相当的润滑剂。 |
| 六环境卫生及要求 | 1. \*
 | 不同洁净度的房间应按空气洁净度的高低由内向外布置，洁净区与室外静压差不低于10帕斯卡。 |
|  | 制剂室洁净区的内表面应平整光滑，无裂缝、接口严密，无颗粒物脱落并能耐受清洗和消毒。 |
| 1. \*
 | 洁净室温度应控制在18-26度，相对湿度控制在45-65%。（工艺有特殊要求的除外）空气的微生物数和尘粒数应符合规定，应定期检测并记录。 |
|  | 应具有与所配制制剂相应的原辅料库、包装材料库、成品库房，面积与制剂配制规模相适应，并有温度调控、防鼠、防虫、防混淆及交叉污染等措施；包装成品、半成品、原辅料、包装材料应有待验、合格、不合格的空间且标志明显。 |
|  | 需前处理的中药制剂应设中药材前处理房间和中药挑选工作台，工作台表面平整，易洁净、不产生脱落物；筛选、切片、粉碎等操作应有有效的除尘、排风设施，防止粉尘污染和交叉污染。 |
|  | 配制间和制剂设备、容器等应有清洁规程，内容包括：清洁方法、程序、间隔时间、使用的清洁剂或消毒剂、清洁工具的清洁方法和存放地点。 |
|  | 洁净室（区）使用的消毒剂不得对设备、物料和成品产生污染，消毒剂品种应定期更换，防止产生耐药菌株。 |
| 七配制能力和检验水平 |  | 制剂室设施设备先进，能够满足多品种、批量配制的需要，具有接受委托配制的能力，并满足相关品种的工艺及质量要求。 |
|  | 制剂室具有较高的检验能力，原辅料、药包材、中间体、成品的检验项目，无需委托其他机构，均能独立完成。 |