

本周更新内容

目录

- 1.《化药注射剂配伍稳定性药学研究技术指导原则（试行）》（2024 年第 26 号）... P2
- 2.《化学药品仿制药混悬型鼻用喷雾剂药学研究技术指导原则》（2024 年第 28 号） P3
- 3.《化学仿制药参比制剂目录（第八十三批）》（征求意见稿） P4
- 4.关于发布《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）〉原料药变更的问答》的通告（2024 年第 27 号） P4
- 5.《关于发布医疗器械临床试验项目检查要点及判定原则的公告（征求意见稿）》 .. P5
- 6.《血液制品生产检验电子化记录技术指南（试行）》（2024 年第 1 号） P7
- 7.《药品生产质量管理规范（2010 年修订）血液制品附录》（2024 年第 70 号） P7
- 8.关于印发《血液制品生产智慧监管三年行动计划（2024—2026 年）》的通知（药监综药管函〔2024〕295 号） P8

1. 《化药注射剂配伍稳定性药学研究技术指导原则（试行）》（2024年第26号）

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年06月12日

发布目的：为进一步明确化学药品注射剂配伍稳定性研究技术要求，完善化学药品注射剂评价标准体系。

发布内容：

本指导原则主要适用于化学药品注射剂上市申请与一致性评价申请，不包括放射性药品。根据药品特性与临床使用情况开展配伍稳定性研究，内容如下：

（一）试验样品。试验样品需采用代表注册批质量的样品。根据研究需要，新药配伍稳定性研究通常至少包括两个批次的样品（涵盖新生产样品和近效期样品）；仿制药配伍稳定性研究至少选择一批样品进行；对于多规格药品，仅装量不同的普通注射剂，可选择最大和/或最小规格进行考察。

（二）试验设计：

1.样品制备，应模拟临床实际操作的方式，便于临床试验操作，必要时通过适宜的仪器装置规范配制方法；

2.配伍溶剂选择，新药的配伍溶剂可根据药品特性和临床需要进行选择；仿制药应参照参比制剂说明书选择配伍溶剂开展配伍稳定性研究。

3.试验条件。新药需结合药品特性与临床需要对配伍稳定性试验温度进行考察建议考察2~8℃、25℃、30℃条件；仿制药应参照参比制剂说明书对配伍稳定性试验温度、光照进行考察，建议进行30℃配伍稳定性试验。

4.考察指标和方法。根据研究需要通常应考察主要指标，特殊注射剂需根据制剂特性增加相关考察指标；分析方法可参照拟定质量标准方法，并对方法的适用性进行研究和确认，进行必要的验证。

（三）试验结果评估。对考察指标的变化情况进行研究和分析，详细评估和说明考察指标变化对药品质量、临床使用安全性、有效性的影响，说明配伍稳定性试验结果可接受的合理性。

（四）说明书相关内容撰写。根据配伍稳定性试验结果，参照《化学药品说明书及标签药学相关信息撰写指导原则（试行）》相关要求，在说明书相关章节明确药品临床使用的配制方法、配伍后放置条件和允许时限。

2. 《化学药品仿制药混悬型鼻用喷雾剂药学研究技术指导原则》（2024年第28号）

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年06月12日

发布目的：为规范和指导化学仿制药混悬型鼻用喷雾剂的药学研发。

发布内容如下：

本指导原则适用于有参比制剂的发挥局部治疗作用的化学药品仿制药混悬型鼻用喷雾剂。

申请人应按照国家药监局发布的《化学仿制药参比制剂遴选与确定程序》科学选择参比制剂，参照本技术要求和国内外相关技术指导原则开展仿制药与参比制剂的药学对比研究工作。临床对比研究可参考《局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则》以及国外先进监管机构对某具体品种的生物等效性指南等。

质量研究与控制技术要求：

（一）建议根据产品特性和相关技术指导原则科学设计试验，提供充分的试验资料与文献资料。

（二）通常混悬型鼻用喷雾剂的关键质量属性包括但不限于以下研究项目：性状、鉴别、pH 值、黏度（如适用）、渗透压摩尔浓度、有关物质（异构体）、元素杂质、致突变杂质、药物粒度分布、微生物限度、含量测定、递送剂量均一性、装量、每瓶总喷次、每喷主药含量（single actuation content）、雾滴分布（Droplet size Distribution by Laser Diffraction）、小颗粒/雾滴中的药物量（Drug in small Particles/Droplets）、喷雾模式（Spray Pattern）、喷雾形态（Plume Geometry）、启喷和再启喷（Priming and Repriming）、溶出度等。根据研究情况酌情订入质量标准。

若制剂处方中添加了抑菌剂、稳定剂等，需进行定量检查（包括整个货架期）。

（三）仿制制剂应与参比制剂进行全面的质量对比研究。原则上应选用至少 3 批参比制剂和 3 批仿制制剂（建议采用 3 批原料药，3 批关键辅料，3 批包材生产）进行研究，部分考察项目推荐使用群体生物等效性（PBE）等方法进行相似性比较。保证仿制制剂与参比制剂质量一致。

3.《化学仿制药参比制剂目录（第八十三批）》（征求意见稿）

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年06月11日

发布目的：根据国家局2019年3月28日发布的《关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告》（2019年第25号），组织遴选了第八十三批参比制剂，现予以公示征求意见。

公示期限：2024年06月11日～2024年06月24日（10个工作日）。

4.关于发布《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）〉原料药变更的问答》的通告（2024年第27号）

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年06月13日

发布内容如下：

本问答对变更指导原则中原料药变更时相关制剂持有人应进行哪些研究工作进行详细的解读。通常原料药的微小变更对制剂的影响较小，因此，建议制剂持有人重点评估原料药的中等变更、重大变更以及生产场地变更对制剂的影响并进行相应的研究。

原料药发生上市后变更或制剂所用原料药供应商发生变更时，相关制剂应结合原料药的变更情况，评估原料药变更前后的一致性。1.杂质谱的一致性；2.关键理化性质的一致性。

一、原料药发生上市后变更，制剂持有人应进行哪些研究工作。

（一）原料药的生产工艺发生变更：1.当变更前后原料药的质量（如杂质谱、关键理化性质等）一致时，建议制剂持有人在年报中报告；2.变更前后原料药的质量（如杂质谱、关键理化性质等）不一致，但变更前后制剂的质量（如溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等）保持一致时，建议制剂持有人按照中等变更管理并备案；3.当原料药的变更导致相关制剂的质量（如溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等）不一致时，建议制剂持有人按照重大变更管理并提出补充申请。

（二）原料药的生产场地、生产批量发生变更：原料药的杂质谱和关键理化性质等应保持一致，在此基础上，建议制剂持有人进行以下研究验证工作，并在年报中报告。

（三）原料药的注册标准发生变更：1.当原料药的注册标准变更已经获得批准，制剂持有人经评估，制剂的原料药内控标准的项目（如已批准的原料药注册标准的变更项

目)如需进行相应变更,且变更后原料药的质量控制水平不降低,也不影响制剂的生产和质量控制,建议制剂持有人按照中等变更管理并备案;2.如原料药注册标准的变更导致制剂的注册标准变更,建议参考变更指导原则中“八、变更注册标准”进行研究。

(四)原料药的贮藏条件和有效期发生变更:建议制剂持有人对变更前后的制剂进行全面的质量对比研究,必要时进行稳定性考察,结合研究结果评估是否进行年报、备案或提出补充申请。

(五)原料药的包装材料和容器发生变更:如该变更可能引发其他的变更,制剂持有人应进行相应的研究和评估,并根据评估结果进行年报、备案或补充申请。反之,制剂持有人一般不需要向监管部门提交信息。

二、变更制剂所用原料药的供应商,制剂持有人应进行哪些研究工作。

(一)变更后的原料药如尚未获得批准,按照重大变更管理。

(二)变更后的原料药为已获得批准的原料药:1.当变更前后原料药的质量(如杂质谱、关键理化性质等)保持一致时,建议制剂持有人按照中等变更管理并备案;2.当变更前后原料药的质量(如杂质谱、关键理化性质等)不一致,但变更前后制剂的质量(如溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等)保持一致时,建议制剂持有人按照中等变更管理并备案;3.当原料药供应商的变更导致相关制剂的质量(如溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等)不一致时,建议相关制剂进行以下研究验证工作,按照重大变更管理并提出补充申请。4.变更制剂所用原料药的供应商,不同供应商原料药的注册标准可能有所不同,相关制剂的原料药内控标准及制剂的注册标准如需进行相应的变更,还应根据影响的程度确定制剂变更的分类及研究验证工作,并申请关联变更,变更后制剂的质量控制水平不得降低。

5.《关于发布医疗器械临床试验项目检查要点及判定原则的公告(征求意见稿)》

发布机构:国家药监局

发布日期:2024年06月13日

发布目的:为落实《医疗器械注册与备案管理办法》《体外诊断试剂注册与备案管理办法》《医疗器械临床试验质量管理规范》,指导药品监督管理部门规范开展医疗器械临床试验监督检查工作。

发布内容如下:

本检查要点适用于由国家药品监督管理局启动、由国家药监局医疗器械检查机构组织实施的医疗器械临床试验现场检查。

《医疗器械临床试验项目检查要点》共分为临床试验条件与合规性、受试者权益保障、临床试验方案、临床试验实施过程、临床试验数据记录溯源与报告、试验医疗器械管理六个部分，其中将临床试验实施过程细分为受试者筛选入组、临床试验方案执行、安全性信息处理与报告等三个部分。医疗器械临床试验项目检查要点共计72条，详见附件。

《体外诊断试剂临床试验项目检查要点》共分为临床试验条件与合规性、受试者权益保障、临床试验方案、临床试验实施过程、试验用体外诊断试剂及相关试剂和仪器管理、临床试验记录、临床试验报告七个部分。体外诊断试剂临床试验项目检查要点共计55条，详见附件。

对临床试验过程中原始记录和数据进行核实确认，根据检查发现的问题，检查结果按以下原则判定：

（一）真实性问题

1.编造或者无合理解释地修改受试者信息、样本信息、主要试验过程记录、研究数据、检测数据等临床试验数据，以及试验医疗器械信息；

2.以对照医疗器械替代试验医疗器械、以试验医疗器械替代对照医疗器械，或者其他医疗器械替代试验医疗器械，以及以其他方式使用虚假试验医疗器械；

3.隐瞒试验数据，无合理解释

地弃用试验数据，以其他方式违反试验方案选择性使用试验数据；

4.瞒报与试验医疗器械相关的严重不良事件和可能导致严重不良事件的医疗器械缺陷；

5.瞒报试验方案禁用的合并药物或医疗器械；

6.故意损毁、隐匿临床试验数据或者数据存储介质；

7.入选排除标准、主要评价指标、重要的安全性指标等关键临床试验活动、临床试验数据或样本不能溯源且无合理解释的，应被视为其他故意破坏医疗器械临床试验真实性的情形。

（二）严重不符合要求问题

1.未发现真实性问题，但试验数据不完整、不准确、不一致，且发现的问题对数据质量和可靠性有严重影响；

2.拒绝、不配合检查，导致无法继续进行现场检查；

（三）合规性问题

未发现上述问题，临床试验过程不符合医疗器械临床试验相关法规要求的情形。

（四）符合要求

未发现上述问题的，判定为符合要求。

6.《血液制品生产检验电子化记录技术指南（试行）》（2024年第1号）

发布机构：国家药监局信息中心、食品药品审核查验中心

发布日期：2024年06月11日

发布目的：为加强对血液制品生产企业管理，指导血液制品生产企业采用信息化手段如实记录生产、检验数据，并对关键生产、检验环节进行可视化监控，确保生产、检验全过程符合要求。

发布内容如下：

为了使血液制品生产企业能够更好地满足药品GMP（Good Manufacturing Practice Medical Products，药品生产质量管理规范）和药品GMP血液制品附录要求，加强血液制品管理，推进血液制品生产企业数字化转型，实现血液制品生产、检验信息的电子化记录，并对关键生产、检验环节进行可视化监控，促进血液制品产业高质量发展，制定本文件。

本文件制定了在血液制品生产过程中，与血液制品生产用原料血浆的采集、供应和血液制品的生产、检验过程电子化记录相关的要求，为血液制品生产企业开展血液制品生产和检验过程电子化记录、数字化管理的设计、评审、建设提供技术指导。

对于本文件未列举的信息化相关业务数据，血液制品生产企业可参考本文件的相关内容，基于风险并按照同等原则执行电子化记录。本文件给出了一个通用的血液制品生产检验电子化记录技术指导。血液制品生产企业可以参照本文件采用信息化手段对血液制品生产和检验过程中的数据加以记录。规范性引用文件详见附件。

7.《药品生产质量管理规范（2010年修订）血液制品附录》（2024年第70号）

发布机构：国家药监局

发布日期：2024年06月11日

发布内容如下：

《中华人民共和国药品管理法》实施后，国家药品监督管理局根据《药品生产质量管理规范（2010年修订）》第三百一十条规定，对《血液制品》附录进行了修订，现作为《药品生产质量管理规范（2010年修订）》的配套文件予以发布，自发布之日起实施。对于附录第25条和35条，企业信息化建设工作需要一定周期，应在2027年1月1日前符合相关要求；新建车间或者新建生产线应符合上述要求。

第二十五条 企业应当加强对单采血浆站的质量审核，督促单采血浆站严格执行国家有关法律法规及规范性文件对原料血浆采集、供应的相关规定，采用信息化手段如实记录原料血浆采集、贮存、运输及检验数据。企业应当定期对单采血浆站进行现场质量审核，至少每半年一次，并有质量审核书面报告。

第三十五条 企业应当采用信息化手段如实记录生产、检验过程中形成所有数据，确保生产全过程持续符合法定要求，并基于质量风险评估情况对关键生产、检验环节采取适宜的可视化监控措施。对于人工操作（包括人工作业、观察及记录等）步骤，应当将该过程形成的数据及时录入相关信息化系统或转化为电子数据，确保相关数据真实、完整和可追溯。

8.关于印发《血液制品生产智慧监管三年行动计划（2024—2026年）》的通知（药监综药管函〔2024〕295号）

发布机构：国家药监局综合司

发布日期：2024年06月11日

发布目的：为全面加快推进血液制品生产智慧监管工作，督促血液制品生产转型升级，切实保障血液制品安全、有效和质量可控。

发布内容：

督促血液制品生产企业严格贯彻落实《药品管理法》《血液制品管理条例》《药品生产监督管理办法》《药品生产质量管理规范（2010年修订）》血液制品附录等法律法规要求，加快血液制品生产、检验环节信息化建设，推动建立覆盖血液制品原料血浆入厂到生产、检验全过程的信息化管理体系。按照率先实施、分批推进的原则，通过三年行动，2026年底前基本实现血液制品生产企业信息化管理，切实提高血液制品的监管效能，有力保障血液制品质量安全。

主要任务：

（一）加强血浆接收环节信息化管理；

(二) 加强血液制品生产环节信息化管理；

(三) 加强血液制品检验环节信息化管理； (四) 保障信息化管理系统的合规性与安全性。

实施步骤：

(一) 率先实施阶段（2024年6月-12月）；

(二) 持续推进阶段（2025年1月-12月）；

(三) 总体完成阶段（2026年1月-12月）。

工作要求：

(一) 强化组织领导。

(二) 做好服务指导。

(三) 加强监督检查。

化学药品注射剂配伍稳定性药学研究技术指导原则（试行）

2024年6月

目 录

一、概述	1
二、总体考虑	1
三、配伍稳定性研究	2
(一) 试验样品	2
(二) 试验设计	3
1、样品制备.....	3
2、配伍溶剂选择.....	3
3、试验条件.....	4
4、考察指标和方法.....	4
(三) 试验结果评估	5
(四) 说明书相关内容撰写.....	5
四、参考文献	6

化学药品注射剂配伍稳定性药学研究技术指导原则（试行）

一、概述

对于临床使用过程中需复溶和/或稀释后使用的化学药品注射剂，如注射用无菌粉末和注射用浓溶液等，需进行配伍稳定性研究，考察药物在临床配制、存放和使用过程中质量随时间的变化情况，为注射剂药品的配制、配制后药液的存放条件和允许时限等提供依据。本指导原则重点阐述化学药品注射剂复溶和/或稀释配伍稳定性研究的试验样品、试验设计、试验结果评估和说明书相关内容撰写等方面内容，为研发和技术审评提供参考。

本指导原则主要适用于化学药品注射剂上市申请与一致性评价申请，不包括放射性药品。

本指导原则仅代表药品监管机构当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、总体考虑

根据药品特性与临床使用情况开展配伍稳定性研究。上市注册申报配伍稳定性试验的样品应具有代表性。配伍稳定性药液的浓度应涵盖临床使用中的最高和最低浓度，考察时间应不短于说明书中允许时限，研究时应尽可能模拟药物临

床使用中的实际情况。由于稀释后药物浓度降低可能导致杂质无法准确检出，或配伍后可能产生新杂质，应注意评估分析方法的适用性。

新药可根据药品特性、临床需要、临床使用条件（时间、温度、光照等）等合理设计试验，参照本指导原则开展配伍稳定性研究，对配伍稳定性中出现的新杂质应按杂质研究相关指导原则进行归属研究，必要时进行安全性研究或提供其他安全性依据。根据研究结果在说明书中明确药品的配制方法、保存条件和允许时限等相关内容。

仿制药应参照参比制剂说明书进行临床配伍稳定性研究。参比制剂说明书中配伍相关信息不明确的，建议参照本指导原则新药要求开展配伍稳定性研究，并与参比制剂进行对比研究。

三、配伍稳定性研究

（一）试验样品

试验样品需采用代表注册批质量的样品。

新药配伍稳定性研究通常至少包括两个批次的样品（涵盖新生产样品和近效期样品），根据研究需要，也可在上市后稳定性研究方案中承诺进行效期末样品配伍稳定性研究；对于稳定性差的药品，近效期样品建议采用三批，必要时可提供加速试验末期样品配伍稳定性研究资料，作为配伍稳定性试验支持性研究数据。

仿制药配伍稳定性研究可选择一批样品进行；对于稳定性差的药品，应选择至少两批样品（其中一批为近效期样品或加速末期样品）。

对于多规格药品，仅装量不同的普通注射剂，可选择最大和/或最小规格进行考察。

（二）试验设计

1、样品制备

配伍稳定性试验按照临床使用情况制备样品，复溶/分散、稀释时应模拟临床实际操作的方式（倒转、旋转等），振摇的力度、方式应便于临床操作，必要时通过适宜的仪器装置规范配制方法。如复溶或稀释后在冷藏条件下暂存并需恢复至室温再进行后续操作的，该过程也应模拟。

配伍稳定性研究药液的浓度应包含临床拟定用法中的最高与最低浓度。

2、配伍溶剂选择

新药的配伍溶剂可根据药品特性和临床需要进行选择。建议首选0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液等。如需使用专用溶剂，应说明原因并提供合理性依据和支持性研究资料。选择配伍溶剂时，还需关注配伍溶剂的包材（玻璃瓶、软袋等）等对配伍稳定性的影响。对于处方中含有表面活性剂、脂溶性辅料或醇类溶剂等的药品（如脂质体、脂肪乳等），配伍稳定性试验还需注意与软袋、输液器具等的相容性考察，

必要时增加浸出物研究。另外，当配伍后药液的pH值对药液质量影响较大时，还需注意考察配伍溶剂pH值上下限对配伍后药液稳定性的影响。

仿制药应参照参比制剂说明书选择配伍溶剂开展配伍稳定性研究。如参比制剂说明书中配伍溶剂种类较多，建议首先考察临床常用的0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、注射用水、林格注射液等；对于参比制剂说明书中列出的其他配伍溶剂，建议根据药品特性和配伍溶剂的特性，基于配伍溶剂pH值、离子强度、极性、微生物增长风险等进行风险评估，选择有代表性的配伍溶剂，合理设计试验。

3、试验条件

新药需结合药品特性与临床需要对配伍稳定性试验温度进行考察，建议考察2-8℃、25℃、30℃条件。对光敏感的药物，除根据临床使用光照情况进行配伍稳定性试验外，建议同时采用遮光措施（例如：采用遮光材料等）进行平行对照研究。仿制药应参照参比制剂说明书对配伍稳定性试验的温度、光照进行考察，建议进行30℃配伍稳定性试验。

4、考察指标和方法

配伍稳定性试验根据研究需要通常应主要考察性状、溶液的澄清度与颜色、pH值、不溶性微粒、可见异物、有关物质和含量等，特殊注射剂需根据制剂特性增加相关考察指标，包括配伍后形成胶束的特殊注射剂。当配伍后药液需在2-8℃

下保存超过24小时或25℃/30℃保存超过4小时，建议参照相关要求^[12,13]进行微生物挑战试验，微生物增长应不超过0.5lg值。配伍稳定性考察时间应不短于拟定说明书中的允许时限。

配伍稳定性试验采用的分析方法可参照拟定质量标准方法，考虑到配伍后药液浓度较低、配伍溶剂可能产生干扰或可能产生新的降解杂质等，需对方法的适用性进行研究和确认，进行必要的验证。

（三）试验结果评估

申请人需对配伍稳定性试验研究结果进行汇总，包括相容性研究，分析各批次配伍稳定性试验初始和末期考察指标的变化趋势，可见异物、不溶性微粒等应符合《中国药典》相关规定。对于新药，需对考察指标的变化情况进行研究和分析，详细评估和说明考察指标变化对药品质量、临床使用安全性、有效性的影响，说明配伍稳定性试验结果可接受的合理性。对于配伍稳定性试验杂质水平超出拟定质量标准杂质限度的，需按照ICH指导原则要求说明杂质水平的合理性，如无法说明或配伍稳定性试验出现新增杂质，需考虑进行必要的安全性评估。对于仿制药，考察指标变化趋势应不差于参比制剂。

（四）说明书相关内容撰写

根据配伍稳定性试验结果，参照《化学药品说明书及标签药学相关信息撰写指导原则（试行）》相关要求，在说明

书相关章节明确药品临床使用的配制方法、配伍后放置条件和允许时限。仿制药通常与参比制剂说明书中相关信息一致，需要时可根据配伍稳定性研究结果增加相关信息。

四、参考文献

1. 国家食品药品监督管理局. 《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》（2015 年第 3 号）
2. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》（2020 年第 2 号）
3. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《化学药品说明书及标签药学相关信息撰写指导原则（试行）》（2023 年第 20 号）
4. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《化学药品创新药上市申请前会议药学共性问题及相关技术要求》（2021 年第 48 号）
5. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《化学药品注射剂基本技术要求（试行）》（2008 年）
6. 中国药典 2020 年版
7. ICHQ1A(R2). Stability Testing of New Drug Substances and Products.2003.
8. WHO, Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. 2018.
9. EMA, Note for Guidance on In-use Stability Testing of

Human Medicinal Products. 2001.

10. EMA, Note for Guidance on Maximum Shelf-life for Sterile Products for Human Use After First Opening of Following Reconstitution. 1998.

11. TGA, Stability testing for prescription medicines. 2017.

12. FDA, Current Good Manufacturing Practice-Guidance for Human Drug Compounding Outsourcing Facilities Under Section 503B of the FD&C Act. 2020.

13. USP43 General Chapters<51>: Antimicrobial Effectiveness Testing.

化学药品仿制药混悬型鼻用喷雾剂 药学研究技术指导原则

2024 年 6 月

一、概述

鼻用制剂系指直接用于鼻腔，发挥局部或全身治疗作用的制剂。鼻用制剂可分为鼻用液体制剂（滴鼻剂、洗鼻剂、喷雾剂等）、鼻用半固体制剂（鼻用软膏剂、鼻用乳膏剂、鼻用凝胶剂等）、鼻用固体制剂（鼻用散剂、鼻用粉雾剂和鼻用棒剂等）。鼻用喷雾剂为原料药物与适宜辅料制成的澄明溶液、混悬液等，灌装到非加压容器内以喷雾形式递送固定剂量药物的鼻用液体制剂。本指导原则适用于有参比制剂的发挥局部治疗作用的化学药品仿制药混悬型鼻用喷雾剂^[1,2]。

本指导原则结合混悬型鼻用喷雾剂仿制药的制剂特点，提出仿制药开发过程中药学研究的技术要求，旨在为该仿制药的研发提供技术指导。涉及的一般性问题可参照已发布的相关指导原则执行。

本指导原则的起草是基于对该类药物的当前认知，随着相关法规的不断完善以及药物研究技术要求的提高，本技术指南将不断修订并完善。

二、整体研究思路

申请人应按照国家药监局发布的《化学仿制药参比制剂遴选与确定程序》科学选择参比制剂，参照本技术要求和国内外相关技术指导原则开展仿制药与参比制剂的药学对比研究工作^[3]。

临床对比研究可参考《局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则》以及国外先进监管机构对某具体品种的生物等效性指南等。

三、处方工艺

（一）处方

仿制药的规格应与参比制剂保持一致。对于单方制剂，示例如下：Nml: XXmg, N 喷，每喷 YY μ g；对于复方制剂，示例如下：Nml：活性成分一 XXmg 与活性成分二 XXmg, N 喷，每喷含活性成分一 YY μ g 与活性成分二 YY μ g^[4]。

辅料种类和用量建议与参比制剂相同，辅料的用量相同是指仿制药辅料用量为参比制剂相应辅料用量的95%~105%^[5]。

除另有规定外，多剂量水性介质鼻用喷雾剂应当添加适宜浓度的抑菌剂，处方的抑菌效力应符合中国药典抑菌效力检查法的规定，制剂本身如有足够的抑菌性能，可不加抑菌剂。

辅料的浓度或用量需符合相关辅料数据库中鼻用用途的限度要求，或提供充分依据。

过量投料建议参考 ICHQ8 相关要求。

（二）生产工艺

1. 工艺研究

鼻用喷雾剂一般为非无菌制剂，按相关指导原则开展工艺研究，确定生产工艺关键步骤和关键工艺参数以及中间体的控制标准。

如对原料药或辅料进行微粉化处理，应明确微粉化工艺设备及工艺参数、工艺控制要求，并充分验证该工艺，同时关注微粉化后原料药粒度和粒度分布、晶型变化。

参考《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南（试行）》，结合自身产品和工艺特点，根据风险评估开展相应的研究^[6,7]。

应结合参比制剂装量、产品临床使用情况及生产工艺，对装量合理性进行确认研究。

另外，对于用于手术、创伤或临床必须无菌的鼻用制剂，应参考无菌制剂相关指导原则进行工艺研究^[8,9,10]。

2. 工艺验证

提供制剂工艺验证资料，包括工艺验证方案和验证报告。对于无菌混悬型鼻用喷雾剂，应参考灭菌/无菌工艺相关的指导原则进行研究和验证^[11]。

3. 批量

注册批样品批量建议与商业化生产规模一致。

同时应提供代表性批次的批生产记录及生产工艺信息表。

4. 拟定生产工艺

商业化生产拟定的生产工艺原则上应与代表性批次（例如关键临床试验批、生物等效性试验批等）的生产工艺保持一致。

四、原辅包质量研究与控制技术要求

（一）原料药

制剂生产商需结合原料药生产工艺，根据现有指导原则、相关文件和国内外药典标准对原料药的质量进行充分研究与评估，必要时完善有关物质检查方法，增加溶剂残留、微生物限度等检查，并提供相关的验证资料，以满足鼻用喷雾剂生产和质量的控制要求；同时需关注对元素杂质和致突变杂质的研究和评估。

对影响制剂质量的原料药理化性质进行充分研究，包括但不限于粒度和粒度分布、颗粒形态、溶剂化物和水合物、晶型、溶解性、残留溶剂、微生物限度等。同时，建议在质量标准中控制粒度和粒度分布；对于具有多晶型的，建议对晶型进行控制^[2,13]。

制剂生产商需根据鼻用喷雾剂持续稳定生产的需要，对原料药来源和质量进行全面的审计和评估，在后续的商业化生产中保证供应链的稳定。

（二）辅料

应根据鼻用制剂质量要求，合理制定辅料的内控标准，除特殊情况外，辅料的内控标准应符合现行中国药典要求。

对于影响制剂质量属性的关键辅料，如可影响混悬或颗粒性质的辅料（如微晶纤维素等），需对质量标准进行额外的控制（如黏度等），以保证药品的安全性和有效性，同时，需考虑批间差异可能对产品质量产生的影响^[2,13]。

（三）直接接触药品的包装材料和容器

鼻用喷雾剂包装材料一般由储药罐、喷雾泵、驱动器、防尘盖等组成。建议包装材料的设计原理和使用方式与参比制剂保持一致，如喷雾泵剂量、驱动器喷孔的直径应与参比制剂相同，驱动器插入鼻腔部分的结构应与参比制剂相当。同时，应考虑包装材料批间差异可能对产品质量产生的影响^[2,5,13]。

直接接触药品的包装材料和容器应符合国家药监局颁布的包材标准，或 USP、EP、JP 的要求。

可参考《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则（试行）》、《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则（试行）》、《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）》等相关技术指导原则开展包装材料和容器的相容性研究^[14,15,16]。

根据加速试验、长期试验和包材相容性研究结果确定所采用的包装材料和容器的合理性，建议在稳定性考察过程中增加样品平放（倒置）等考察，以全面研究内容物与垫片等密封组件的相容性。如采用半渗透性包材，应研究

内容物与标签和/或油墨的相容性。

应对装置的耐用性（如掉落、摇晃、震荡等）进行研究。

五、质量研究与控制技术要求

（一）建议根据产品特性和相关技术指导原则科学设计试验，提供充分的试验资料与文献资料。

（二）通常混悬型鼻用喷雾剂的关键质量属性包括但不限于以下研究项目：性状、鉴别、pH 值、黏度（如适用）、渗透压摩尔浓度、有关物质（异构体）、元素杂质^[17]、致突变杂质^[18]、药物粒度分布、微生物限度、含量测定、递送剂量均一性、装量、每瓶总喷次、每喷主药含量（single actuation content）、雾滴分布（Droplet size Distribution by Laser Diffraction）、小颗粒/雾滴中的药物量（Drug in small Particles/Droplets）、喷雾模式（Spray Pattern）、喷雾形态（Plume Geometry）、启喷和再启喷（Priming and Repriming）、溶出度等^[2,5,19-27]。根据研究情况酌情订入质量标准。

若制剂处方中添加了抑菌剂、稳定剂等，需进行定量检查（包括整个货架期）。

对于鼻腔给药的水性基质非无菌制剂，应参照相关技术要求对洋葱伯克霍尔德菌进行研究，根据风险评估和检查结果制定控制策略，必要时订入放行/货架期标准^[28]。

用于手术、创伤或临床必需无菌的鼻用制剂，需进行无菌检查。

1.药物粒度分布：应使用充分验证的分析方法（如，拉曼成像技术等），如果辅料也为混悬状态，方法应能有效区分原料药和辅料。

2.每喷主药含量：在产品使用期的前期和末期测试*，推荐采用群体生物等效性（PBE）方法进行分析。

3.雾滴分布：在产品使用期的前期和末期测试，采用激光衍射法或其他经过适当验证的方法，建议明确每个阶段连续测定的喷次、测试点（激光成像）与驱动器喷孔的距离、两个测试距离间隔，推荐对两个选定测试点距离处的 D_{50} 和跨度（ $(D_{90}-D_{10})/D_{50}$ ）进行 PBE 分析。

4.小颗粒/雾滴中的药物量：在产品使用期的前期测试，推荐参考吸入制剂微细粒子空气动力学特性测定法或其他经验证的方法，尽量使用最少的喷次（通常不超过 10 喷）。质量平衡应为标示量的 85%~115%。推荐采用 PBE 单侧法分析小于 $9.0\mu\text{m}$ 的小颗粒/雾滴中的药物质量。

5.喷雾模式：在产品使用期的前期测试，建议明确两个测试距离间隔、测试点（激光成像）与驱动器喷孔的距离，使用撞击的方法（薄层色谱板撞击法）、非撞击方法（激光成像和高速数码相机法）或其他适宜方法测定。对于自

* 产品使用期前期、中期和后期分别指代：启喷后的第一喷、50%标示喷次、标示喷次。

动数据分析，定量分析真实形状边缘范围内的椭圆率和面积。对于手动数据分析，根据椭圆率（ D_{max} 与 D_{min} 的比值）和 D_{max} 进行定量分析。应对两个选定的距离处，定性比较喷雾形状；推荐对自动数据分析的椭圆率和面积或手动数据分析的椭圆率和 D_{max} 进行 PBE 分析。

6. 喷雾形态：在产品使用期的前期测试，采用时间序列声控闪光摄影方法、激光成像技术、高速数码摄像机或其他适宜方法测定喷射后特定延迟时间下的喷雾几何形状。三批仿制制剂与三批参比制剂的喷射角和喷射宽度的几何平均数（对数变换后的数据）的比值应在 90-111% 范围内。

7. 启喷和再启喷：应参考参比制剂说明书对启喷和再启喷进行研究，推荐采用 PBE 方法对说明书中规定的启喷或再启喷次数之后的每喷主药含量进行分析。

另外，建议开发合理的方法对药物的溶出度进行研究，提供溶出方法的筛选依据和验证资料。

根据参比制剂说明书和标签标示的使用说明（如，摇晃说明、喷雾瓶的倾斜角度、清洁要求等）选择合适的指标对产品进行进一步的研究。

（三）仿制制剂应与参比制剂进行全面的质量对比研究。原则上应选用至少 3 批参比制剂和 3 批仿制制剂（建议采用 3 批原料药，3 批关键辅料，3 批包材生产）进行研究，部分考察项目推荐使用 PBE 等方法进行相似性比较。保证

仿制制剂与参比制剂质量一致。

六、稳定性研究技术要求^[29,30,31]

稳定性研究内容包括影响因素试验、加速试验和长期试验，必要时应进行中间条件试验考察，并应进行低温试验或冻融试验。如采用半渗透性容器，需设计低湿条件，并增加对失水率的考察。

依据参比制剂说明书进行使用中稳定性试验，建议采用近效期样品，如不能获得近效期样品的数据，应在所递交的稳定性研究的最后一个时间点进行研究。

稳定性研究过程中，应考察在贮藏过程中易发生变化的，可能影响制剂质量、安全性和/或有效性的项目，如不同放置方位（正置和水平（倒置））样品的性状、pH 值、黏度、有关物质（异构体）、递送剂量均一性、药物粒度分布、渗透压摩尔浓度、重量损失、微生物限度、含量、每瓶总喷次、雾滴分布等，建议采用近效期样品对每喷主药含量、小颗粒/雾滴中的药物量、喷雾模式、喷雾形态、启喷和再启喷进行考察，如不能获得近效期样品的数据，应在所递交的稳定性研究的最后一个时间点进行研究。若处方中含有抑菌剂、稳定剂等辅料，在稳定性研究中还需考察上述辅料含量的变化情况。

仿制药的稳定性应不低于参比制剂。根据稳定性研究结果，参照参比制剂确定贮藏条件。

七、参考文献

1. 《中国药典》2020 年版四部通则 0106 鼻用制剂.
2. FDA. Guidance for Industry Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products — Chemistry, Manufacturing , and Controls Documentation(CDER), July 2002.
3. 国家药品监督管理局. 化学仿制药参比制剂遴选与确定程序（2019 年第 25 号）.
4. 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品说明书及标签药学相关信息撰写指导原则（试行）（2023 年第 20 号）.
5. FDA. Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action（Draft Guidance, CDER）, April 2003.
6. USP<655>、<1664>、<1665>.
7. 国家药监局药审中心.《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南（试行）》（2020 年第 33 号）.
8. EMEA. Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container. 6 March 2019.
9. 《无菌制剂 GMP 实施指南》，2010.

10. 国家药品监督管理局.《除菌过滤技术及应用指南》
(2018 年第 85 号) .

11. 国家药监局药审中心.《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则(试行)》的通告(2020 年第 5 3 号) .

12. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求(试行)》(2018 年 6 月) .

13. EMA. GUIDELINE ON THE PHARMACEUTICAL QUALITY OF INHALATION AND NASAL PRODUCTS, June 2006.

14. 国家药监局药审中心.《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行)》(2015 年 7 月) .

15. 国家食品药品监督管理总局.《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则(试行)》(国食药监注〔2012〕267 号) .

16. 国家食品药品监督管理总局.《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)》(2018 年第 14 号) .

17. ICH. ICH Q3D (R1) Guideline for Elemental Impurities.2019.

18. ICH. ICH M7 (R1) Assessment and Control of DNA

Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk.2017.

19. FDA.Draft Guidance on Budesonide, August 2023: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020746.pdf.

20. FDA. Draft Guidance on Fluticasone Propionate, May 2023: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020121.pdf.

21. FDA. Draft Guidance on Fluticasone Furoate, May 2023: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022051.pdf.

22. FDA.Draft Guidance on Mometasone Furoate, May 2023: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020762.pdf.

23. FDA. Draft Guidance on Mometasone Furoate, Olopatadine Hydrochloride, August 2023: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_211746.pdf.

24. FDA. Draft Guidance on Azelastine Hydrochloride; Fluticasone Propionate, May 2023: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_202236.pdf.

25. FDA. Draft Guidance on Beclomethasone Dipropionate Monohydrate, August 2023 : <https://www.accessdata.fda.gov/>

drugsatfda_docs/psg/PSG_202236.pdf.

26. FDA. Draft Guidance on Triamcinolone Acetonide, August 2023: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020468.pdf.

27. FDA. Draft Guidance on Ciclesonide, August 2023: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022004.pdf.

28. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《非无菌化学药品及原辅料微生物限度研究技术指导原则（试行）》（2023 年第 11 号）.

29. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q1A: Stability Testing of New Drug Substances and Products. 2003.

30. 国家食品药品监督管理总局. 《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》.

31. EMA. Note for Guidance on In-use Stability Testing of Human Medicine Products. September 2001.

附件 1

化学仿制药尚未发布参比制剂目录（第八十三批）（征求意见稿）

序号	药品通用名	英文名	规格	持证商	备注 1	备注 2
83-1	瑞派替尼片	Ripretinib Tablets/擎乐/ QINLOCK	50mg	Deciphera Pharmaceuticals, LLC	国内上市的原研 药品	原研进口
83-2	培莫沙肽注射液	Pegmolesatide Injection/圣 罗莱	0.5ml: 2.0mg	江苏豪森药业集团有 限公司	国内上市的原研 药品	
83-3	培莫沙肽注射液	Pegmolesatide Injection/圣 罗莱	1ml: 4.0mg	江苏豪森药业集团有 限公司	国内上市的原研 药品	
83-4	培莫沙肽注射液	Pegmolesatide Injection/圣 罗莱	1.5ml: 6.2mg	江苏豪森药业集团有 限公司	国内上市的原研 药品	
83-5	舒拉诺龙胶囊	zuranolone capsule / ZURZUVAE	20mg	BIOGEN INC	未进口原研药品	美国橙皮书
83-6	舒拉诺龙胶囊	zuranolone capsule / ZURZUVAE	25mg	BIOGEN INC	未进口原研药品	美国橙皮书
83-7	舒拉诺龙胶囊	zuranolone capsule / ZURZUVAE	30mg	BIOGEN INC	未进口原研药品	美国橙皮书
83-8	甲磺酸亮丙瑞林 注射乳剂	Leuprolide Mesylate Injectable Emulsion/CAMCEVI	42m（以亮丙瑞林 计）	Accord Biopharma, Inc.	未进口原研药品	美国橙皮书
83-9	雌二醇贴片	Estradiol Transdermal System/Vivelle-Dot	0.025mg/天	SANDOZ INC	未进口原研药品	美国橙皮书
83-10	雌二醇贴片	Estradiol Transdermal System/Vivelle-Dot	0.0375mg/天	SANDOZ INC	未进口原研药品	美国橙皮书

序号	药品通用名	英文名	规格	持证商	备注 1	备注 2
83-11	雌二醇贴片	Estradiol Transdermal System/Vivelle-Dot	0.05mg/天	SANDOZ INC	未进口原研药品	美国橙皮书
83-12	雌二醇贴片	Estradiol Transdermal System/Vivelle-Dot	0.075mg/天	SANDOZ INC	未进口原研药品	美国橙皮书
83-13	雌二醇贴片	Estradiol Transdermal System/Vivelle-Dot	0.1mg/天	SANDOZ INC	未进口原研药品	美国橙皮书
83-14	盐酸阿思尼布片	Asciminib Hydrochloride Tablets / SCEMBLIX	20mg	ノバルティスファーマ株式会社	未进口原研药品	日本上市
83-15	盐酸阿思尼布片	Asciminib Hydrochloride Tablets / SCEMBLIX	40mg	ノバルティスファーマ株式会社	未进口原研药品	日本上市
83-16	萘丁美酮片	Nabumetone Tablets/Relifex	400mg	グラクソ グループ リミテッド(株式会社 三和化学研究所)	未进口原研药品	日本上市
83-17	盐酸特比萘芬外用溶液	Terbinafine Hydrochloride Topical Solution	1% (10g:100mg)	サンファーマ株式会社	未进口原研药品	日本上市
83-18	氢化可的松磷酸钠口服溶液	Hydrocortisone sodium phosphate oral solution	5mg/5ml	Colonis Pharma Limited	未进口原研药品	英国上市
备注	1.目录中所列尚未在国内上市品种的通用名、剂型等，以药典委核准的为准。 2.参比制剂目录公示后，未正式发布的品种将进行专题研究，根据研究结果另行发布。 3.欧盟上市的参比制剂包括其在英国上市的同一药品。 4.选择未进口参比制剂开展仿制药研究除满足其质量要求外，还需满足现行版《中国药典》和相关指导原则要求。 5.放射性药物不同于普通化学药物，具有一定的特殊性如放射性、时效性、按放射性活度给药等特点，参比制剂主要用于明确其研发目标和基本要求，可根据其药物特性同时结合参比制剂的可获得性进行研究。					

附件 2

已发布化学仿制药参比制剂增补目录（征求意见稿）

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注 1	备注 2
83-19	碘普罗胺注射液	Iopromide Injection/ Ultravist（优维显）	20ml:12.47g	Bayer Vital GmbH	国内上市的原研药品	原研进口
83-20	碘普罗胺注射液	Iopromide Injection/ Ultravist（优维显）	50ml:31.17g	Bayer Vital GmbH	国内上市的原研药品	原研进口
83-21	碘普罗胺注射液	Iopromide Injection/ Ultravist（优维显）	75ml:46.76g	Bayer Vital GmbH	国内上市的原研药品	原研进口
83-22	碘普罗胺注射液	Iopromide Injection/ Ultravist（优维显）	50ml:38.44g	Bayer Vital GmbH	国内上市的原研药品	原研进口
83-23	碘普罗胺注射液	Iopromide Injection/ Ultravist（优维显）	200ml:124.7g	Bayer Vital GmbH	国内上市的原研药品	原研进口
83-24	盐酸替洛利生片	Pitolisant Hydrochloride Tablet 铎可思/Wakix	4.5mg	Bioprojet Pharma	国内上市的原研药品	原研进口
83-25	盐酸替洛利生片	Pitolisant Hydrochloride Tablet 铎可思/Wakix	18mg	Bioprojet Pharma	国内上市的原研药品	原研进口
83-26	莫匹罗星软膏	Mupirocin Ointment/Bactroban	2%（15g/支）	中美天津史克制药有限公司	经审核确定的国外原研企业在中国境内生产的药品	原研地产化自证
83-27	生理氯化钠溶液	Sodium Chloride Irrigation	1000ml	B. Braun Medical Inc	未进口原研药品	美国橙皮书

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注 1	备注 2
83-28	生理氯化钠溶液	Sodium Chloride Irrigation	2000ml、	B. Braun Medical Inc	未进口原研药品	美国橙皮书
83-29	生理氯化钠溶液	Sodium Chloride Irrigation	4000ml	B. Braun Medical Inc	未进口原研药品	美国橙皮书
83-30	盐酸左西替利嗪口服溶液	Levocetirizine Dihydrochloride Oral Solution /XYZAL ALLERGY 24HR	2.5mg/5mL	CHATTEM INC DBA SANOFI CONSUMER HEALTHCARE	未进口原研药品	美国橙皮书
83-31	奈帕芬胺滴眼液	Nepafenac Ophthalmic Suspension/ILEVRO	0.30%	HARROW EYE LLC	未进口原研产品	美国橙皮书
83-32	磷/碳酸氢钠血滤置换液（4mmol/L 钾、1.25mmol/L 钙）	Hemofiltration Replacement Fluid of Sodium Bicarbonate and Phosphate/PHOXILLUM BK 4/2.5 IN PLASTIC CONTAINER	5000ml （250ml/4750ml）	BAXTER HEALTHCARE CORP	未进口原研药品	美国橙皮书
83-33	阿格列汀二甲双胍片	Alogliptin Metformin Tablets/Kazano	阿格列汀 12.5mg, 盐酸二甲双胍 1000mg	Takeda Pharmaceuticals USA Inc	未进口原研药品	美国橙皮书
83-34	阿格列汀二甲双胍片	Alogliptin Metformin Tablets/Vipdomet	每片含阿格列汀 12.5mg, 盐酸二甲双胍 1000mg	Takeda Pharma A/S	未进口原研药品	欧盟上市
83-35	马来酸依那普利片	Enalapril Maleate Tablets/INNOVACE	10mg	Organon Pharma (UK) Limited	未进口原研药品	欧盟上市

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注 1	备注 2
83-36	盐酸莫西沙星滴眼液	Moxifloxacin Hydrochloride Eye Drops/ VIGAMOX	0.5% (5ml:25mg, 按 C21H24FN3O4 计)	Novartis Pharma GmbH	未进口原研药品	欧盟上市
83-37	异麦芽糖酐铁注射液	Ferric Derisomaltose Injection/MonoFer	100mg/1mL	Pharmacosmos A/S	未进口原研药品	欧盟上市
83-38	异麦芽糖酐铁注射液	Ferric Derisomaltose Injection/MonoFer	500mg/5mL	Pharmacosmos A/S	未进口原研药品	欧盟上市
83-39	异麦芽糖酐铁注射液	Ferric Derisomaltose Injection/MonoFer	1g/10mL	Pharmacosmos A/S	未进口原研药品	欧盟上市
83-40	盐酸曲马多注射液	Tramadol Hydrochloride Injection /Tramal	2ml:100mg	Grunenthal GmbH	未进口原研药品	欧盟上市
83-41	阿扎胞苷片	Azacitidine Tablets /Onureg	200mg	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	未进口原研药品	欧盟上市
83-42	阿扎胞苷片	Azacitidine Tablets /Onureg	300mg	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	未进口原研药品	欧盟上市
83-43	拉西地平片	Lacidipine Tablets /Motens	2mg	GlaxoSmithKline UK Limited	未进口原研药	英国上市
83-44	苯磺酸米诺巴林片	Mirogabalin Besilate Tablets/Tarlige	2.5mg (以 C12H19NO2 计)	第一三共株式会社	未进口原研药品	日本上市
83-45	复方氨基酸注射液 (18AA-X)	Compound Amino Acids Injection(18AA-X)/AMIPARENInjection	10% (200ml)	大塚製薬株式会社	未进口原研	日本上市
83-46	复方氨基酸注射液	Compound Amino Acids Injection(18AA-X)/AMIPARENInjection	10% (300ml)	大塚製薬株式会社	未进口原研	日本上市

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注 1	备注 2
	(18AA-X)	n				
83-47	复方氨基酸注射液 (18AA-X)	Compound Amino Acids Injection(18AA-X)/AMIPARENInjection	10% (400ml)	大塚製薬株式会社	未进口原研	日本上市
83-48	依卡倍特钠颗粒	Ecabet Sodium Granules /Gastrom	1.0g (以 C20H27NaO5S•5 H2O 计)	田辺三菱製薬株式会社	未进口原研药品	日本上市
83-49	瑞舒伐他汀钙口崩片	Rosuvastatin Calcium Orally Disintegrating Tablets/Crestor	5mg	アストラゼネカ株式会社	未进口原研药品	日本上市
5-1	艾司唑仑片	Estazolam Tablets	1mg	Teva Takeda Yakuhin Ltd./武田テバ薬品株式会社	未进口原研药品	日本上市, 增加日文名称
5-2	艾司唑仑片	Estazolam Tablets	2mg	Teva Takeda Yakuhin Ltd./武田テバ薬品株式会社	未进口原研药品	日本上市, 增加日文名称
7-87	盐酸维拉帕米片	Verapamil Hydrochloride Tablets/Isoptin mite	40mg	Mylan Healthcare GmbH/Abbott Arzneimittel GmbH/Viatrix Healthcare GmbH	欧盟上市	增加变更后上市许可持有人 Viatrix Healthcare GmbH
23-113	头孢拉定干混悬剂	Cefradine For Suspension/Veloseftm /Velosef	250mg/5ml	GlaxoSmithKline/Smith Kline Beecham	未进口原研药品	增加上市许可持有人 SmithKline Beecham
23-30	硫辛酸注射	Thioctic Acid Injection/Thioctacid 600t	24ml:600mg	MEDA Pharma	欧盟上市	增加上市许可持

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注 1	备注 2
4	液			GmbH/MEDA Pharma GmbH & Co. KG/Viatris Healthcare GmbH		有人 MEDA Pharma GmbH & Co. KG/Viatris Healthcare GmbH 不限定上市国
24-178	注射用卡非佐米	Carfilzomib For Injection	60mg/vial	Onyx Therapeutics Inc A Wholly Owned Sub Of Amgen Inc/ONYX PHARMACEUTICALS INC A WHOLLY OWNED SUB OF AMGEN IN	未进口原研药品	增加上市许可持有人 ONYX PHARMACEUTICALS INC A WHOLLY OWNED SUB OF AMGEN IN
25-63	醋酸去氨加压素口服溶液	Desmopressin Acetate Oral Solution/不限定商品名	360µg/ml	Gp-Pharm, S.A./INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH	未进口原研药品	增加变更后上市许可持有人 INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
26-4	色甘酸钠滴眼液	Sodium Cromoglicate Eye Drops/Opticrom; Lomudal; Alleoptical	2%或 20mg/ml (以色甘酸钠计) 包装规格 5、10、13.5、0.3、0.35ml	Sanofi/ Sanofi-Aventis/ Melisana sa/ Opella Healthcare France SAST/ A Sanofi/ Opella Healthcare Portugal Unipessoal Lda.	未进口原研药品	增加上市许可持有人 Opella Healthcare Portugal Unipessoal Lda.
26-20	注射用头孢	Cefuroxime Sodium for	以头孢呋辛	GlaxoSmithKline	未进口原研药	增加上市许可持

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注 1	备注 2
4	呋辛钠	Injection/Zinacef	(C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₈ S) 计 1.5g	UK/Glaxo Operations UK Limited/Sandoz Pharmaceuticals d.d.	品	有人 Sandoz Pharmaceuticals d.d.
27-10 2	双氯芬酸钠 缓释片	Diclofenac Sodium Sustained Release Tablets /Voltarene LP	75mg	Novartis Pharma S.A.S./Novartis Farma S.p.A	未进口原研药 品	增加上市许可持 有人 Novartis Farma S.p.A
30-35	卡格列净二 甲双胍缓释 片	Canagliflozin and Metformin Hydrochloride Extended Release Tablets/Invokamet XR	卡格列净 50mg 和 盐酸二甲双胍 500mg	Janssen Pharmaceuticals Inc	未进口原研药 品	更新英文名为 Canagliflozin and Metformin Hydrochloride Extended Release Tablets
30-36	卡格列净二 甲双胍缓释 片	Canagliflozin and Metformin Hydrochloride Extended Release Tablets/Invokamet XR	卡格列净 150mg 和盐酸二甲双胍 500mg	Janssen Pharmaceuticals Inc	未进口原研药 品	更新英文名为 Canagliflozin and Metformin Hydrochloride Extended Release Tablets
30-37	卡格列净二 甲双胍缓释 片	Canagliflozin and Metformin Hydrochloride Extended Release Tablets/Invokamet XR	卡格列净 50mg 和 盐酸二甲双胍 1000mg	Janssen Pharmaceuticals Inc	未进口原研药 品	更新英文名为 Canagliflozin and Metformin Hydrochloride Extended Release Tablets
30-38	卡格列净二 甲双胍缓释	Canagliflozin and Metformin Hydrochloride Extended Release	卡格列净 150mg 和盐酸二甲双胍	Janssen Pharmaceuticals Inc	未进口原研药 品	更新英文名为 Canagliflozin and

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注 1	备注 2
	片	Tablets/Invokamet XR	1000mg			Metformin Hydrochloride Extended Release Tablets
33-54	贝美前列素滴眼液	Bimatoprost Ophthalmic Solution	0.3mg/ml(0.4ml)	Allergan Pharmaceuticals Ireland /AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	未进口原研药品	增加上市许可持有人 AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
51-12	注射用醋酸亮丙瑞林混悬液	leuprolide acetate for injectable suspension/Eligard KIT	7.5mg	Tolmar Therapeutics INC/Tolmar Inc	未进口原研药品	增加变更后上市许可持有人 Tolmar Inc
61-8	尿素[13C]片呼气试验药盒	The Kit For [13C]-Urea Breath Test/IDKIT:HP	尿素[13C]75mg; 柠檬酸 4g	Exalenz Bioscience Ltd/ Meridian Bioscience Israel Ltd.	未进口原研药品	增加变更后上市许可持有人 Meridian Bioscience Israel Ltd.
66-32	盐酸贝尼地平片	Benidipine Hydrochloride Tablets/ CONIEL	4mg	協和发酵麒麟株式会社 /Kyowa Kirin Co., Ltd/ 協和キリン株式会社	日本上市	增加上市许可持有人協和キリン株式会社
66-33	盐酸贝尼地平片	Benidipine Hydrochloride Tablets/ CONIEL	8mg	協和发酵麒麟株式会社 /Kyowa Kirin Co., Ltd/ 協和キリン株式会社	日本上市	增加上市许可持有人協和キリン株式会社

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注 1	备注 2
备注	1.目录中所列尚未在国内上市品种的通用名、剂型等，以药典委核准的为准。 2.参比制剂目录公示后，未正式发布的品种将进行专题研究，根据研究结果另行发布。 3.欧盟上市的参比制剂包括其在英国上市的同一药品。 4.选择未进口参比制剂开展仿制药研究除满足其质量要求外，还需满足现行版《中国药典》和相关指导原则要求。 5.放射性药物不同于普通化学药物，具有一定的特殊性如放射性、时效性、按放射性活度给药等特点，参比制剂主要用于明确其研发目标和基本要求，可根据其药物特性同时结合参比制剂的可获得性进行研究。					

附件 3

未通过审议品种目录

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注 1	备注 2	遴选情况说明
83-50	甲芬那酸糖浆	Mefenamic Acid Syrup /PONTAL	3.25%	ファイザー株式会社	未进口原研药品	日本上市	经一致性评价专家委员会审议，拟申请参比制剂与国内同活性成分口服固体制剂用法用量及适应症存在差异，国内已批准较多其他活性成分解热镇痛药，审议未通过。
83-51	盐酸他喷他多口服溶液	Tapentadol Hydrochloride Oral Solution	20mg/ml (100ml) (以他喷他多计)	Grünenthal GmbH		欧盟上市	经一致性评价专家委员会审议，拟申请参比制剂不具有参比制剂地位，审议未通过。
83-52	血液保存液 A 与红细胞保存液	ACD-A 和 MAP 液	ACD-A: 30mL、60mL, MAP: 50mL、95mL	泰尔茂株式会社		日本上市	经一致性评价专家委员会审议，拟申请参比制剂不具有参比制剂地位，审议未通过。
83-53	奥洛他定莫米松鼻喷雾剂	Olopatadine Hydrochloride and Mometasone Furoate Monohydrate	每喷含盐酸奥洛他定 665μg 和糠酸莫	Seqirus Pty Ltd		澳大利亚上市	经一致性评价专家委员会审议，拟申请参比制剂为国外上市的复方药物，未提供支持本品相对单方的临床优势证据，审议未通过。

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注 1	备注 2	遴选情况说明
		Nasal Spray	米松 25µg				
83-54	卡波姆产道凝胶	DianatalObstetric Gel	0.5%(11ml:55mg)	Tentan AG		欧盟上市	经一致性评价专家委员会审议, 拟申请参比制剂不具有参比制剂地位, 审议未通过。
83-55	硝苯地平缓释片	Nifedipine Sustained-release Tablets/ニフェジピン L錠 20mg 「日医工」	20mg	日医工株式会社		日本上市	经一致性评价专家委员会审议, 拟申请参比制剂不具有参比制剂地位, 审议未通过。
83-56	硝苯地平缓释片	Nifedipine Sustained-release Tablets/Valni 20 Retard Modified Release Tablets	20mg	Tillomed Laboratories Ltd		英国上市	经一致性评价专家委员会审议, 拟申请参比制剂不具有参比制剂地位, 审议未通过。
83-57	硫糖铝混悬凝胶	Sucralfate Suspensoid Gel/Sucrate	10ml:2g	Laboratorio Italiano Biochimico Farmaceutico Lisapharma S.p.A.	未进口原研药品	欧盟上市	经一致性评价专家委员会审议, 拟申请参比制剂规格大于国内单次剂量, 未提交支持单次 2g 剂量的临床有效性和安全性数据, 审议未通过。
83-58	右旋布洛芬口服混悬液	Dexibuprofen Oral Suspension/Seractil	300 mg	Gebro Pharma GmbH		欧盟上市	经一致性评价专家委员会审议, 基于申请人提交的申请资料, 未提交支持本品的安全有效性充分的临床数据, 适应症人群较国内已上市品种无明显优

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注 1	备注 2	遴选情况说明
							势，且在成人适应症用法用量方面，与国内已上市同品种存在差异，审议未通过。
83-59	右旋布洛芬口服混悬液	Dexibuprofen Oral Suspension/Seractil	400 mg	Gebro Pharma GmbH		欧盟上市	同上。
83-60	马来酸右氯苯那敏注射液	Dexchlorpheniramine Maleate Injection/POLAR AMINE	1ml:5mg	Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.		欧盟上市	经一致性评价专家委员会审议，拟申请参比制剂相较消旋体，临床价值有限，未提供充分的安全有效性数据，审议未通过。
83-61	双丙戊酸钠缓释片	Divalproex Sodium Extended-Release Tablet	500mg (以丙戊酸计)	Amneal Pharmaceuticals LLC		美国橙皮书	经一致性评价专家委员会审议，拟申请参比制剂为美国上市的仿制药，审议未通过。
83-62	去氧孕烯炔雌醇片	Desogestrel and Ethinyl estradiol Tablets	去氧孕烯 0.15mg/ 炔雌醇 0.03mg	DURAMED PHARMACEUTICALS INC SUB BARR LABORATORIES INC		美国橙皮书	经一致性评价专家委员会审议，拟申请参比制剂为美国上市的仿制药，审议未通过。
83-63	盐酸昂丹司琼口服溶液	Ondansetron Hydrochloride Oral Solution	50ml: 40mg	HIKMA PHARMACEUTICALS USA INC		美国橙皮书	本品已于第 81 批审议未通过并于药审中心网站进行公示。收到企业提出异议申请后，再次经一致性评价专家委员会审议，专家维持原结论，二次审议未通过。

《已上市化学药品药学变更研究技术指导 原则（试行）》原料药变更的问答

2024 年 6 月

一、概述

《药品上市后变更管理办法(试行)》要求原料药变更实施前,原料药登记人应当将有关情况及时通知相关制剂持有人,制剂持有人接到上述通知后应当及时就相应变更对影响药品制剂质量的风险情况进行评估或研究,根据有关规定提出补充申请、备案或报告。

《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》(以下简称变更指导原则)鼓励药品上市许可持有人与各物料供应商和/或生产商签订质量协议,及时掌握相关信息,当原辅包发生各项变更时,药品上市许可持有人根据原辅包变更情况对制剂进行必要的研究。

本问答对变更指导原则中原料药变更时相关制剂持有人应进行哪些研究工作进行详细的解读。通常原料药的微小变更对制剂的影响较小,因此,建议制剂持有人重点评估原料药的中等变更、重大变更以及生产场地变更对制剂的影响并进行相应的研究。

另外,变更指导原则“六、变更制剂所用原料药的供应商”规定变更前后原料药与制剂质量相关的关键理化性质应保持一致,未明确当变更前后原料药的关键理化性质发生变更时,制剂持有人应进行哪些研究工作,也未对变更前后原料药杂质谱的变化情况进行区分,本问答一并解读。

因特殊原因未在平台登记,随制剂一并提供研究资料的

原料药，在关联制剂批准后，原料药的变更应由制剂持有人提出，参考变更指导原则进行原料药的变更研究，参考本问答进行制剂的变更研究，当原料药和制剂的变更类别不同时，应按照较高的变更类别进行管理。

本问答的药学研究，建议参考变更指导原则中药学变更研究工作的基本原则进行，制剂变更前后的溶出曲线对比研究建议参考《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）〉溶出曲线研究的问答》进行。

本问答列出的研究验证工作不能涵盖某些变更情形所需要的全部研究工作，或部分研究工作可能不适用于某些变更情形，制剂持有人需根据原料药变更的具体情形、原料药及制剂的性质、变更对制剂的影响程度等综合考虑，设计并开展相关研究工作。

二、原料药发生上市后变更或制剂所用原料药供应商发生变更时，相关制剂应结合原料药的变更情况，评估原料药变更前后的一致性。

原料药批准上市后可能发生多种变更，如变更生产工艺、生产场地、生产批量、质量标准、包装材料和容器、贮藏条件、有效期等。当原料药发生变更时，制剂持有人应根据原料药的变更情况，评估变更前后原料药质量（如杂质谱、关键理化性质等）的一致性。

1、杂质谱的一致性

杂质谱的一致性是指：①新增杂质不高于 ICH Q3A 等规定的鉴定限度；②已有杂质（包含立体异构体）及杂质总量均在质量标准规定的限度内，如标准中无规定，应在原工艺生产的多批产品测定范围内；③新使用的溶剂残留量符合 ICH Q3C 等的有关规定；④新的无机杂质符合 ICH Q3D 等的有关规定；⑤应参考 ICH M7 对致突变杂质进行考察，必要时进行控制。

用于评估杂质谱一致性的分析方法应当对已有杂质和新增杂质有足够的检测能力。一般来说，建议使用相同的分析方法检测变更前后批次样品的杂质水平，当原分析方法不适用而开发了新的分析方法用于对比杂质谱时，应该提供新方法的方法学验证资料，并与原分析方法进行对比。

2、关键理化性质的一致性

原料药的理化性质包括溶解度、水分、晶型、粒度等，制剂持有人应结合制剂的特性，评估变更前后原料药理化性质的一致性，重点关注晶型和粒度的一致性，考察原料药的晶型和粒度对制剂性能（如含量均匀度、溶出曲线、稳定性、生物利用度等）和生产可行性（如混合均匀性、流动性、可压性等）的影响。

原料药的晶型和粒度对不同制剂的影响可能不同，原料药的晶型和粒度与制剂的相关性见表 1。

表 1 原料药的晶型和粒度与制剂的相关性

第一类制剂：原料药的晶型和粒度不太可能是关键理化性质	第二类制剂：原料药的晶型和粒度可能是关键理化性质
1. 生产过程或给药时原料药完全溶解/熔融的制剂。 2. 高溶解性*原料药的口服制剂。	1. 低溶解性*原料药的口服固体制剂、口服混悬剂等。 2. 给药时原料药为固体状态或混悬状态的注射剂、软膏剂、乳膏剂、透皮贴剂、栓剂、吸入粉雾剂、散剂等。 3. 生产过程受原料药晶型、粒度影响较大的制剂。 4. 制剂性能或生产过程受原料药的晶型和粒度影响较大的一些缓控释制剂。

*同 ICH M9 中高溶解性、低溶解性的定义。

表 1 中第一类制剂因晶型、粒度对制剂的影响较小，晶型、粒度通常不作为原料药的关键理化性质，建议重点关注第二类制剂所用原料药晶型和粒度的变更。

当原料药变更前后的粒度不一致，但是已批准的制剂生产工艺中的原料药粉碎工艺能够使原料药达到变更前原料药的粒度时，该制剂中变更前后原料药的粒度可视为一致。

三、原料药发生上市后变更，制剂持有人应进行哪些研究工作

（一）原料药的生产工艺发生变更时，制剂持有人应进行哪些研究工作？

1、当变更前后原料药的质量（如杂质谱、关键理化性质等）一致时，建议制剂持有人进行以下研究验证工作，在年报中报告。

(1) 简要说明原料药的变更情况, 提供相关证明性文件(如批准证明性文件、备案通过的证明性文件等)。

(2) 对变更前后 1-3 批原料药进行质量对比研究, 原料药的杂质谱、关键理化性质(如晶型、粒度等)等应保持一致。

如变更原料药的过程控制、起始原料内控标准、中间体内控标准等, 且经评估对制剂质量的潜在影响较小, 上述研究工作也可采用原料药供应商提供的研究信息。

2、变更前后原料药的质量(如杂质谱、关键理化性质等)不一致, 但变更前后制剂的质量(如溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等)保持一致时, 建议制剂持有人进行以下研究验证工作, 按照中等变更管理并备案。

(1) 简要说明原料药的变更情况, 提供相关证明性文件。

(2) 对变更前后 1-3 批原料药进行质量对比研究。

(3) 对采用变更前和变更后原料药制备的制剂进行全面的质量对比研究, 变更前后制剂的溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等应保持一致, 并符合相关指导原则的要求。

(4) 对采用变更后原料药连续生产的 1-3 批制剂进行检验。

(5) 对采用变更后原料药生产的 1 批制剂进行加速及长期稳定性考察, 提供不少于 3 个月的稳定性研究资料,

并与变更前产品的稳定性情况进行比较，变更后产品的稳定性不低于变更前。

3、当原料药的变更导致相关制剂的质量（如溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等）不一致时，建议制剂持有人进行以下研究验证工作，按照重大变更管理并提出补充申请。

（1）简要说明原料药的变更情况，提供相关证明性文件。

（2）对变更前后的原料药进行质量对比研究。

（3）对采用变更前和变更后原料药制备的制剂进行全面的质量对比研究，应符合相关指导原则的要求。

（4）对采用变更后多批原料药连续生产的 3 批制剂进行检验。

（5）对采用变更后原料药生产的 3 批制剂进行加速及长期稳定性考察，提供 3-6 个月的稳定性研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较，变更后产品的稳定性不低于变更前。

（6）如变更前后制剂的溶出曲线及可能影响生物利用度的关键质量属性等不一致，一般需考虑进行生物等效性研究，如申请免除生物等效性研究，需进行充分的研究和分析。

（二）原料药的生产场地、生产批量发生变更时，制剂持有人应进行哪些研究工作？

变更指导原则规定原料药的生产场地变更或生产批量

变更，原料药的杂质谱和关键理化性质等应保持一致，在此基础上，建议制剂持有人进行以下研究验证工作，并在年报中报告。

- 1、简要说明原料药的变更情况，提供相关证明性文件。

- 2、对变更前后的原料药进行质量对比研究，变更前后原料药的杂质谱、关键理化性质等应保持一致。

如变更原料药的生产场地、变更生产批量的同时还关联其他变更（如工艺参数、生产设备变更等），制剂持有人应评估变更对原料药和制剂质量的影响，参考本文三（一）进一步确定制剂的变更类别及相关研究工作。

（三）原料药的注册标准发生变更时，制剂持有人应进行哪些研究工作？

当原料药的注册标准发生变更时，制剂持有人应评估变更对制剂中原料药内控标准及制剂注册标准的影响，根据影响的程度确定制剂变更的分类及研究验证工作。如经评估制剂中原料药的内控标准及制剂的注册标准无需修订，或制剂仅为制定更严格的原料药内控标准（如收紧限度、增加检验项目、变更文字描述等），一般可按照微小变更管理并在年报中报告。

- 1、当原料药的注册标准变更已经获得批准，制剂持有人经评估，制剂的原料药内控标准的项目（如已批准的原料药注册标准的变更项目）如需进行相应变更，且变更后原料药

的质量控制水平不降低，也不影响制剂的生产和质量控制，建议制剂持有人进行以下研究验证工作，按照中等变更管理并备案。

（1）说明原料药注册标准的变更情况，提供相关证明性文件及原料药供应商的检验报告。

（2）说明制剂的原料药内控标准的变更情况，论述变更的合理性，提供变更前后的原料药内控标准和检验报告，如分析方法进行了变更，还需提供相关的方法学验证资料，变更后原料药的质量控制水平不得降低。

（3）评估原料药内控标准的变更对制剂的影响，变更后不影响制剂的生产和质量控制。

2、如原料药注册标准的变更导致制剂的注册标准变更，建议参考变更指导原则中“八、变更注册标准”进行研究。

（四）原料药的贮藏条件和有效期发生变更时，制剂持有人应进行哪些研究工作？

当原料药的贮藏条件和有效期发生变更时，制剂持有人应及时了解原料药变更的原因。

如因产品质量问题（如原批准的贮藏条件下和/或有效期内产品不符合质量标准的要求等），原料药变更了贮藏条件和有效期，建议制剂持有人对变更前后的制剂进行全面的质量对比研究，必要时进行稳定性考察，结合研究结果评估是否进行年报、备案或提出补充申请。

如原料药不存在产品质量问题，且经制剂持有人评估认为原料药的变更不太可能影响制剂的质量，制剂持有人可在年报中报告。

（五）原料药的包装材料和容器发生变更时，制剂持有人应进行哪些研究工作？

当原料药的包装材料和容器发生变更时，如该变更可能引发其他的变更，制剂持有人应进行相应的研究和评估，并根据评估结果进行年报、备案或补充申请。反之，制剂持有人一般不需要向监管部门提交信息。

四、变更制剂所用原料药的供应商，制剂持有人应进行哪些研究工作？

变更后的原料药为已获得批准的原料药，建议进行以下研究工作。变更后的原料药如尚未获得批准，按照重大变更管理，技术要求可参考以下内容。

1、当变更前后原料药的质量（如杂质谱、关键理化性质等）保持一致时，建议制剂持有人进行以下研究验证工作，按照中等变更管理并备案。

（1）说明变更的具体情况和原因。

（2）提供变更前后原料药的质量标准。

（3）对变更前后 1-3 批原料药进行全面的质量对比研究，原料药的杂质谱、关键理化性质（如晶型、粒度等）等应保持一致。

(4) 对采用变更前和变更后原料药制备的1-3批制剂进行质量对比研究，变更前后制剂的溶出曲线、杂质谱、关键理化性质应保持一致，并符合相关指导原则的要求。

(5) 对采用变更后原料药生产的 1 批制剂进行检验，应符合质量标准的规定。

(6) 对采用变更后原料药生产的 1 批制剂进行加速及长期稳定性考察，申请时提供不少于 3 个月的稳定性研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较，变更后产品的稳定性不低于变更前。

2、当变更前后原料药的质量（如杂质谱、关键理化性质等）不一致，但变更前后制剂的质量（如溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等）保持一致时，建议制剂持有人进行以下研究验证工作，按照中等变更管理并备案。

(1) 说明变更的具体情况和原因。

(2) 提供变更前后原料药的质量标准。

(3) 对变更前后 1-3 批原料药进行全面的质量对比研究。

(4) 对采用变更前和变更后原料药制备的制剂进行质量对比研究，变更前后制剂的溶出曲线、杂质谱、关键理化性质应保持一致，并符合相关指导原则的要求。

(5) 对采用变更后原料药连续生产的 3 批制剂进行检验，应符合质量标准的规定。对于多规格且处方工艺相同的制剂，

可选择对原料药的变更最敏感的规格进行研究，其余规格可适当减少研究批次，一般来说对低剂量药物使用最低规格，其它药物使用最高规格，应提供充分的选择依据。复杂剂型因风险相对较大，不建议减少批次。

（6）对采用变更后原料药生产的 3 批制剂进行加速及长期稳定性考察，申请时提供 3-6 个月的稳定性研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较，变更后产品的稳定性不低于变更前。

3、当原料药供应商的变更导致相关制剂的质量（如溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等）不一致时，建议相关制剂进行以下研究验证工作，按照重大变更管理并提出补充申请。

（1）说明变更的具体情况和原因。

（2）提供变更前后原料药的质量标准。

（3）对变更前后的原料药进行全面的质量对比研究。

（4）对采用变更前和变更后原料药制备的制剂进行全面的质量对比研究，应符合相关指导原则的要求。

（5）对采用变更后多批原料药连续生产的3批制剂进行检验，应符合相关指导原则的要求。

（6）对采用变更后原料药生产的3批制剂进行加速及长期稳定性考察，申请时提供3-6个月的稳定性研究资料，并与变更前产品的稳定性情况进行比较，变更后产品的稳定性不低于变更前。

(7)如变更前后制剂的溶出曲线、可能影响生物利用度的关键质量属性等不一致，一般需考虑进行生物等效性研究，如申请免除生物等效性研究，需进行充分的研究和分析。

4、变更制剂所用原料药的供应商，不同供应商原料药的注册标准可能有所不同，相关制剂的原料药内控标准及制剂的注册标准如需进行相应的变更，还应参考本文三（三）进行研究，并申请关联变更，变更后制剂的质量控制水平不得降低。

五、参考文献

1. 国家药品监督管理局《药品上市后变更管理办法（试行）》（2021 年 1 月）

2. 国家药品监督管理局药品审评中心《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》（2021 年 2 月）

3. 国家药品监督管理局药品审评中心《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）〉溶出曲线研究的问答》（2022 年 11 月）

4. 国家药品监督管理局药品审评中心《化学药物杂质研究技术指导原则》（2005 年 3 月）

5. 国家药品监督管理局药品审评中心《化学药物残留溶剂研究技术指导原则》（2005 年 3 月）

6. FDA 有关指导原则

(1) Postapproval Changes to Drug Substances .

Guidance for Industry . U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) .Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) .Center for Veterinary Medicine (CVM) (2018.9)

(2) Guidance for Industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products (2014.5)

(3) Comparability Protocols for Postapproval Changes to the Chemistry, Manufacturing, and Controls Information in an NDA, ANDA, or BLA Guidance for Industry (2022.10)

7.EMA : Guideline on stability testing for applications for variations to a marketing authorisation (2014.10)

8. ICH 相关指导原则

(1) ICH M9 及问答

(2) ICH Q3A

(3) ICH Q3C

(4) ICH Q3D

(5) ICH M7

国家药监局关于发布医疗器械临床试验 项目检查要点及判定原则的公告 (征求意见稿)

为规范医疗器械临床试验检查工作，提高医疗器械临床试验项目检查质量，统一检查范围和判定标准，根据《医疗器械监督管理条例》《医疗器械注册与备案管理办法》《体外诊断试剂注册与备案管理办法》和《医疗器械临床试验质量管理规范》等法规文件及相关指导原则，国家药监局组织修订《医疗器械临床试验项目检查要点及判定原则》。现将有关事项公告如下：

一、药品监管部门依据《医疗器械注册与备案管理办法》《体外诊断试剂注册与备案管理办法》和《医疗器械临床试验质量管理规范》对医疗器械临床试验项目开展检查。

二、对于在审注册申请，按以下原则处理：

（一）检查结果判定为存在真实性问题的，按照《医疗器械注册与备案管理办法》第 59 条第（三）项或《体外诊断试剂注册与备案管理办法》第 58 条第（三）项，对申报产品不予注册，并按照《行政许可法》第 78 条处理。

（二）检查结果判定为严重不符合要求问题的，按照《医疗器械注册与备案管理办法》第 59 条第（五）项或《体外诊断试剂注册与备案管理办法》第 58 条第（五）项，对申报产品不予注册。

（三）检查结果判定为存在合规性问题和符合要求的，药品监管部门继续开展注册审查工作。

三、对于已经取得行政许可的，按以下原则处理：

（一）检查结果判定为存在真实性问题的，按照《医疗器械监督管理条例》第 83 条第一款处理。

（二）检查结果判定为严重不符合要求问题的，药品监管部门组织对已注册医疗器械的安全、有效性进行研判；必要时，采取相应风险控制措施。

四、对于检查发现涉及违法违规行为的，按照《医疗器械监督管理条例》《医疗器械注册与备案管理办法》《体外诊断试剂注册与备案管理办法》等相关规定处理。

五、本公告自 2024 年 X 月 X 日施行，《国家药监局综合司关于印发医疗器械临床试验检查要点及判定原则的通知》（药监综械注〔2018〕45 号）同时废止。

特此公告。

附：医疗器械临床试验项目检查要点及判定原则

医疗器械临床试验项目检查要点 及判定原则

为保证医疗器械（含体外诊断试剂，下同）临床试验检查质量，统一检查范围和判定标准，根据《医疗器械监督管理条例》《医疗器械注册与备案管理办法》《体外诊断试剂注册与备案管理办法》和《医疗器械临床试验质量管理规范》（以下简称 GCP）等法规文件及相关指导原则，制定《医疗器械临床试验项目检查要点及判定原则》。

一、检查目的

医疗器械临床试验检查目的主要是通过对注册申报资料与临床试验原始记录和基本文件的核对和/或实地确证，评价试验实施、数据记录和结果报告是否符合试验方案和医疗器械临床试验相关法规，确认医疗器械临床试验实施过程的规范性，核实相关申报资料的真实性、完整性、准确性和可溯源性，同时关注受试者权益和安全。

二、适用范围

本检查要点适用于由国家药品监督管理局启动、由国家药监局医疗器械检查机构组织实施的医疗器械临床试验现场检查。各省、自治区、直辖市药品监督管理部门对本行政区域内的临床试验现场检查参照本检查要点执行。

三、检查要点内容

《医疗器械临床试验项目检查要点》共分为临床试验条件与合规性、受试者权益保障、临床试验方案、临床试验实施过程、临床试验数据记录溯源与报告、试验医疗器械管理六个部分，其中将临床试验实施过程细分为受试者筛选入组、临床试验方案执行、安全性信息处

理与报告等三个部分。医疗器械临床试验项目检查要点共计 72 条，详见附表 1。

《体外诊断试剂临床试验项目检查要点》共分为临床试验条件与合规性、受试者权益保障、临床试验方案、临床试验实施过程、试验用体外诊断试剂及相关试剂和仪器管理、临床试验记录、临床试验报告七个部分。体外诊断试剂临床试验项目检查要点共计 55 条，详见附表 2。

四、检查结果判定原则

对临床试验过程中原始记录和数据进行核实确认，根据检查发现的问题，检查结果按以下原则判定：

（一）真实性问题

1. 编造或者无合理解释地修改受试者信息、样本信息、主要试验过程记录、研究数据、检测数据等临床试验数据，以及试验医疗器械信息；

2. 以对照医疗器械替代试验医疗器械、以试验医疗器械替代对照医疗器械，或者以其他医疗器械替代试验医疗器械，以及以其他方式使用虚假试验医疗器械；

3. 隐瞒试验数据，无合理解释

地弃用试验数据，以其他方式违反试验方案选择性使用试验数据；

4. 瞒报与试验医疗器械相关的严重不良事件和可能导致严重不良事件的医疗器械缺陷；

5. 瞒报试验方案禁用的合并药物或医疗器械；

6. 故意损毁、隐匿临床试验数据或者数据存储介质；

7. 入选排除标准、主要评价指标、重要的安全性指标等关键临床试验活动、临床试验数据或样本不能溯源且无合理解释的，应被视为其他故意破坏医疗器械临床试验真实性的情形。

（二）严重不符合要求问题

- 1.未发现真实性问题，但试验数据不完整、不准确、不一致，且发现的问题对数据质量和可靠性有严重影响；
- 2.拒绝、不配合检查，导致无法继续进行现场检查；

（三）合规性问题

未发现上述问题，临床试验过程不符合医疗器械临床试验相关法规要求的情形。

（四）符合要求

未发现上述问题的，判定为符合要求

- 附：1.医疗器械临床试验项目检查要点
- 2.体外诊断试剂临床试验项目检查要点

医疗器械临床试验项目检查要点

序号	现场检查要点	检查内容
1	临床试验条件与合规性	
1.1	医疗器械临床试验应当在具备相应条件并且按照规定备案的医疗器械临床试验机构实施。	查看医疗器械临床试验机构备案管理信息系统，相关专业和主要研究者应当已完成备案，且早于伦理审查日期。
1.2	列入需进行临床试验审批的第三类医疗器械目录的医疗器械，应当获得国家药监局的批准，并且在符合要求的三级甲等医疗机构实施临床试验。	查看临床试验审批意见单，且公示日期不晚于临床试验首例受试者知情同意日期承担机构应为三级甲等医疗机构。
1.3	开展创新医疗器械产品或需进行临床试验审批的第三类医疗器械产品临床试验的主要研究者应具有高级职称且参加过 3 个以上医疗器械或药物临床试验。	查看创新医疗器械证明文件或临床试验审批意见单；查看主要研究者的执业资格、职称证书、履历等；主要研究者参加过 3 个以上医疗器械或药物临床试验的相关资料，如已完成临床试验的启动会培训签到表、受试者筛选记录、分中心小结、分工授权表、门诊病历等。
1.4	临床试验应当向申办者所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门进行临床试验项目备案。	查看省级药品监督管理部门出具的医疗器械临床试验备案文件，备案日期应当不早于伦理批件与合同签订日期，并在第一例受试者知情同意以及筛选之前。
1.5	临床试验应获得临床试验机构伦理委员会同意。	查看伦理审查批件，批准日期应在第一例受试者知情同意或筛选之前。
1.6	试验医疗器械应当按照医疗器械生产质量管理规范的相关要求生产且质量合格。	查看试验医疗器械的研制符合适用的医疗器械质量管理体系相关要求的声明以及合格证明。
1.7	试验医疗器械具有基于产品技术要求的产品检验报告。	查看企业自检报告、或具有资质的检验机构出具的产品检验报告，检验项目应基于产品技术要求全部条款且结论为合格。
1.8	临床试验机构设施和条件与临床试验项目相适应，试验相关仪器和设备应定期维护和校准。	查看临床试验中涉及的主要仪器设备设施条件应当符合试验方案或相关要求；查看试验相关仪器和设备使用期间的维护、校准、检定记录或证书，且在有效期内。

序号	现场检查要点	检查内容
1.9	医疗机构临床实验室有室内质量控制，临床试验相关检测项目具有卫生健康部门认定的室间质量评价机构组织颁发的室间质评合格证书（如适用）。	临床检验室开展临床检验室内质量控制的相关制度及质量控制记录，检查有效的临床检验室间质评合格证书。
1.10	研究者应具有承担医疗器械临床试验相应的专业技术资格、培训经历和相关经验，并得到主要研究者的授权。	查看研究者的执业资格、职称证书、履历、培训记录或证书等；查看分工授权表，应当职责清晰，分工合理。
1.11	研究者经过临床试验方案和试验医疗器械使用和维护等相关培训。	查看研究者培训记录，应包括医疗器械临床试验相关的培训，如试验医疗器械的原理、适用范围、产品性能、操作方法、安装要求、技术指标以及临床试验方案、标准操作规程以及其他相关文件等，培训应在履行授权分工表规定的职责前完成。
1.12	申办者与医疗器械临床试验机构和主要研究者签订合同，明确各方在医疗器械临床试验中的权利和义务。	查看临床试验协议/合同，应当明确各方权利和义务并已签章；合同中试验医疗器械信息应当与临床试验方案相一致。
1.13	申办者应当向医疗器械临床试验机构和主要研究者提供试验相关文件和试验医疗器械等相关物资。	查看研究者手册、临床试验方案、知情同意书、病例报告表、标准操作规程等相关文件交接记录，以及试验医疗器械等物资交接记录，物资及试验医疗器械的供应及交接应满足试验需求，数量准确。
2	受试者权益保障	
2.1	伦理审查	
2.1.1	伦理审查内容及审查意见应当符合相关规范、GCP、指导原则和SOP要求。	查看伦理审查文件、审查内容和审查意见应当符合相关规范、GCP、指导原则和SOP的要求。
2.1.2	伦理委员会应当保存伦理审查的全部记录。	查看伦理委员会保存资料，包括伦理审查的书面记录、委员信息、递交的文件、会议记录和相关往来记录等法规或伦理委员会SOP中规定的文件，内容完整准确且与伦理审查意见一致。
2.1.3	修订临床试验方案以及知情同意书等文件、恢复已暂停临床试验，应重新获得伦理委员会的书面同意后实施。	查看相关情况的伦理委员会批准文件及实施情况，实施时间不得早于伦理同意时间。

序号	现场检查要点	检查内容
2.1.4	伦理委员会应当对临床试验进行跟踪审查，应当对安全性信息、方案偏离等内容进行审查。	查看伦理委员会的跟踪审查文件、审查记录等，过程符合该伦理委员会相关制度和 SOP，审查本机构发生的严重不良事件（SAE）、申办者报告的试验医疗器械相关 SAE 等安全性信息；审查临床试验方案的偏离对受试者权益和安全的可能影响，或者对医疗器械临床试验的科学性、完整性的可能影响。
2.2	知情同意	
2.2.1	知情同意书内容符合 GCP、相关法规和 SOP 要求。	查看知情同意书具体内容，应当符合 GCP、相关法规和 SOP 的要求。
2.2.2	临床试验前，受试者和/或监护人（如需要），和研究者、公正见证人（如需要）均在伦理委员会批准的最新版知情同意书上签署姓名和日期。	查看受试者筛选表和签名的知情同意书，人数应当一致，签署人姓名和签署日期。
2.2.3	研究者应当使用经伦理委员会同意的最新版本知情同意书和其他提供给受试者的信息。	查看签署的知情同意书版本和内容，应当与伦理审查通过的最新版本和内容一致。
2.2.4	知情同意书签署时间不得早于伦理批准时间，筛选时间原则上不得早于知情同意书签署时间。	查看知情同意签署时间、伦理批准时间、筛选时间。
2.2.5	知情同意书更新并获得伦理委员会审查同意后，所有受影响的未结束试验流程的受试者应再次获得知情同意。	查看知情同意书更新版本，试验中受影响的受试者和/或其监护人/公正见证人（如需要）应当重新签署新修订的知情同意书。
3	临床试验方案	
3.1	临床试验方案应当由主要研究者签名和日期，经医疗器械临床试验机构审核签章。	查看临床试验方案，应当由主要研究者和申办者负责人签字，加盖临床试验机构和申办者公章。
3.2	医疗器械临床试验应当遵守伦理委员会同意的最新版本临床试验方案。	查看历次版本临床试验方案与伦理委员会保存的历次版本临床试验方案，版本和内容应当一致。
3.3	多中心临床试验各中心执行的试验方案为同一版本。	查看各临床试验中心保存并执行的临床试验方案版本，原则上应为同一版本，且内容一致。
3.4	注册申请提交的临床试验方案内容应与临床试验机构保存的临床试验方案内容一致。	查看注册申请提交的临床试验方案和临床试验机构保存的临床试验方案，版本和内容应当一致。
4	临床试验实施过程	

序号	现场检查要点	检查内容
4.1	受试者筛选入组	
4.1.1	具有受试者筛选入选记录。	查看病例筛选入选记录，病例筛选入选标准是否与试验方案一致；受试者筛选失败应当明确记录其原因。
4.1.2	受试者鉴认文件或筛选入选文件等原始记录涵盖受试者身份鉴别信息。	查看受试者鉴认文件或筛选入选文件等原始记录，包含受试者身份证号、姓名、性别、年龄等身份鉴别信息。
4.1.3	研究者应遵守临床试验方案规定的随机化程序（如适用）。	查看受试者入选号、随机号的分配，应当符合试验方案要求，随机化的时间应当在受试者筛选程序完成且符合所有标准后。
4.1.4	受试者入组应当符合试验方案规定的入选标准且不符合排除标准。	查看医院 HIS 系统，原始病历中的病史、用药史、实验室检查、诊断等，受试者应当符合临床试验方案中的全部入选标准，不符合排除标准，入组受试者应保留足够的支持性证据。
4.2	临床试验方案执行	
4.2.1	受试者体检、实验室检查、随访记录等试验流程应与试验方案一致，且在方案规定的时间范围内。	查看原始病历中的试验过程应当与临床试验方案要求一致，在临床试验方案规定的时间范围内随访，如实记录未能做到的随访、未进行的试验、未做的检查等。
4.2.2	临床试验方案的偏离，应报告伦理委员会。	查看提交给伦理委员会的偏离方案报告，内容应当全面完整。
4.2.3	受试者因任何原因退出与失访应记录并详细说明。	查看筛选入选表、原始病历、病例报告表（CRF）或分中心临床试验小结中受试者完成试验情况，退出与失访应详细记录。
4.2.4	安全性、有效性评价方法应当符合试验方案要求。	查看原始文件中的安全性、有效性评价方法应按照临床试验方案要求执行。
4.2.5	合并使用药品、医疗器械，合并治疗情况应按照试验方案记录。	查看原始病历、医院 HIS 系统、受试者日记卡，合并使用药品、医疗器械情况，合并治疗情况应当进行记录，如有违反方案的情况应及时记录、处理并报告。

序号	现场检查要点	检查内容
4.2.6	盲法试验（如涉及）按照试验方案的要求设盲、保持盲态和实施揭盲；意外破盲或因 SAE 等需紧急揭盲时，研究者应按照紧急揭盲规程操作并书面说明原因。	查看盲态实施记录、揭盲记录，盲态保持、揭盲应当符合方案规定；查看紧急揭盲操作规程及相关记录。
4.2.7	监查员对临床试验实施监查。	查看监查员实施监查的相关记录，如监查报告、邮件往来或沟通记录；研究者对监查发现的问题应当及时采取改正措施。
4.3	安全性信息处理与报告	
4.3.1	临床试验相关的医疗决定应由本机构具有执业医师资格的研究者负责。	查看人员履历和分工授权表，原始文件中的医疗决定由本机构具有执业医师资格的研究者签字。
4.3.2	研究者应对在临床可接受范围以外的检验检查数据进行核实。	查看检验检查报告单，研究者对其中的异常值应当进行判定。
4.3.3	当发生不良事件、严重不良事件时，研究者应当为受试者提供足够、及时的治疗和处理。	查看原始病历，研究者对不良事件和严重不良事件的治疗和处理情况。
4.3.4	研究者应当记录医疗器械临床试验过程中发生的不良事件、严重不良事件和发现的器械缺陷。	查看原始病历、医院 HIS 系统，不良事件记录、SAE 报告表和器械缺陷记录表，不应存在瞒报、漏记、误判和误记情况；与医疗器械相关性判断标准应当符合试验方案规定和医疗常规，判断依据应记录在原始文件中。
4.3.5	研究者应当在获知严重不良事件后 24 小时内，向申办者、医疗器械临床试验机构管理部门、伦理委员会报告；并按照规定随访严重不良事件，提交随访及总结报告。	查看原始病历、严重不良事件报告表，应在时限内报告，报告内容应完整准确，并进行跟踪随访并提交随访和总结报告。
4.3.6	试验医疗器械相关严重不良事件应当由申办者在规定时间内报告给规定部门；出现大范围临床试验医疗器械相关严重不良事件，或者其他重大安全性问题时，申办者应当暂停或者终止医疗器械临床试验，并按规定报告。	查看申办者报告的严重不良事件报告表，内容应当按照范本格式填写，并采取风险控制措施，报告时限、报告范围应符合 GCP 第 44 条规定；与医疗器械相关性判断若与研究不一致，应当有合理解释。

序号	现场检查要点	检查内容
4.3.7	发现医疗器械临床试验的风险超过可能的受益，需要暂停或者终止临床试验时，主要研究者应当按规定报告，及时通知受试者，并保证受试者得到适当治疗和随访。	查看原始病历，严重不良事件报告表，受试者应当得到适当治疗和随访；如发现风险超过受益，则按要求暂停或者终止临床试验，并向申办者、申办者、机构管理部门和伦理委员会报告。
4.3.8	主要研究者应当对收到的安全性信息及时处理。	查看试验医疗器械相关严重不良事件和其他安全性信息，主要研究者应及时签收阅读，若受试者的治疗需要进行调整，应与受试者沟通，并记录在原始文件中。
4.3.9	主要研究者应当按要求向伦理委员会报告医疗器械临床试验的进展，及时报告影响受试者权益和安全的事件。	查看医疗器械临床试验的进展报告。
5	临床试验数据记录、溯源与报告	
5.1	临床试验记录	
5.1.1	在医疗器械临床试验中，任何观察与发现均正确完整地予以记录。	查看原始病历等临床试验文件记录应当准确、完整、清晰、及时；如采用纸质记录（记录本、记录纸）应受控管理，表格进行版本控制。
5.1.2	医疗器械临床试验数据应当真实、准确、完整、具有可追溯性。	查看原始病历中的数据，应当满足临床试验数据质量通用标准（ALCOA+），可归因性、易读性、同时性、原始性、准确性、完整性、一致性、持久性和可获得性。
5.1.3	以患者为受试者的临床试验，相关的医疗记录应当载入门诊或者住院病历中；日常诊疗已使用电子病历系统的机构，临床试验也应使用电子病历。	查看门诊或住院病历，涵盖相关医疗记录如受试者基本信息（性别、年龄、入组时间等）、知情过程、临床诊疗信息等。临床试验源文件的管理符合医疗管理要求。
5.1.4	医疗器械临床试验的源数据应当清晰可辨识，不得随意更改；确需更改时应当说明理由，签名并注明日期。	查看源记录，如有修改，修改留痕，不掩盖初始数据，保留修改轨迹/痕迹，注明修改理由，修改者签名并注明日期。
5.1.5	病例报告表的填写和修改符合申办者提供的指南。	查看 CRF 中的数据应当准确、完整、清晰和及时；数据的修改，初始记录应当清晰可辨，保留修改轨迹/痕迹，注明修改理由，修改者签名并注明日期。

序号	现场检查要点	检查内容
5.1.6	电子数据采集系统，应当经过可靠的验证，具有完善的权限管理和稽查轨迹，可以追溯至记录的创建者、创建时间或者修改者、修改时间、修改情况，所采集的电子数据可以溯源（如适用）。	查看电子数据采集系统，应当设置用户管理、角色管理和权限管理，不同人员或角色具有唯一登录权限，有独立账号、稽查轨迹、数据审核、验证文件。
5.1.7	试验结果源数据的形式为电子照片、影像或者电子文档等，应当完整保存源文件和关键过程文件。	查看源数据保存形式，应当完整保存源文件和关键过程文件，包括存在的各种格式的文件，不应仅留存最终数据，特殊情况可以保存备份文件，对备份文件进行检查。
5.2	临床试验数据溯源	
5.2.1	病例报告表中知情同意、病史或伴随疾病、入组、访视、使用器械记录、病情记录等信息与试验源数据一致。	抽查病例报告表中数据应当与源数据一致。
5.2.2	注册申报数据库中数据，如主要疗效指标、安全性指标、入排标准等应当与源数据一致。	抽查数据库中数据应当与源数据一致。
5.2.3	分中心小结或总结报告中记录的相关数据和报告情况与源数据一致。	抽查分中心小结或总结报告中记录的相关数据或试验情况与源数据一致，无瞒报、漏记、误记情况。
5.2.4	病例报告表、数据库、分中心小结或总结报告中记录的合并用药、合并用械、合并治疗等可在HIS系统、医疗记录中或受试者日记卡中溯源。	抽查合并用药、合并用械、合并治疗等情况应当可以在原始记录中溯源，且无漏记情况。
5.2.5	检验科、影像科、心电图室、内镜室等检查检验结果可溯源。	查看医院LIS、PACS等系统或相关仪器设备，辅助检查数据应当可在系统或仪器设备中溯源。
5.2.6	以受试者自评结果作为疗效和安全性数据结果的溯源至有受试者署名确认的原始评估记录。	查看受试者日记卡、受试者自评报告等，应当详细记录疗效和安全性指标并由受试者签名确认。
5.3	临床试验报告	

序号	现场检查要点	检查内容
5.3.1	多中心临床试验，临床试验报告应当由协调研究者签名、注明日期，经组长单位机构审核签章；各分中心有临床试验小结，应当由该中心的主要研究者签名、注明日期，经该中心的医疗器械临床试验机构审核签章。	查看各分中心临床试验小结或临床试验报告，应当符合 GCP 第 52 条、56 条要求。
5.3.2	源数据、病例报告表、注册申报的数据库、分中心小结、临床试验报告及其他申报资料之间数据一致。	抽查源数据、病例报告表、注册申报的数据库、分中心小结、临床试验报告及其他申报资料中数据之间应保持一致。
5.3.3	注册申请提交的临床试验报告内容、分中心小结内容与临床试验机构保存的临床试验报告内容一致。	查看注册申请提交的临床试验报告、分中心小结和临床试验机构保存的临床试验报告、分中心小结，版本、内容应当一致。
5.3.4	数据库锁定的条件和流程遵守数据库锁定的 SOP（如有）。	查看数据库锁定的 SOP 和相关记录，数据库锁定过程和时间有明确的文档记录，对于盲法临床试验，数据库锁定后才进行揭盲。
6	试验医疗器械管理	
6.1	试验医疗器械应当仅用于参加该医疗器械临床试验的受试者。	查看试验医疗器械使用记录，不应用于临床试验以外的受试者。
6.2	试验医疗器械和对照医疗器械（如有）使用应当有原始记录。	查看原始病历、器械使用记录、受试者日记卡（如有），应当记录试验医疗器械和对照医疗器械（如有）使用情况，包括名称、批号、规格、数量等。
6.3	试验医疗器械和对照医疗器械（如有）产品名称、规格型号、操作方案与临床试验方案和研究者手册、说明书一致。	查看原始病历、器械使用记录、受试者日记卡（如有）中记录的试验医疗器械和对照器械产品名称、规格型号、操作方案，应当与临床试验方案和研究者手册、说明书一致。
6.4	试验医疗器械和对照医疗器械（如有）保存信息包括名称、型号、规格、接收日期、生产日期、产品批号或者序列号等。	查看试验医疗器械和对照医疗器械（如有）交接单或其他相关记录，应当包括名称、型号、规格、接收日期、生产日期、产品批号或者序列号、数量、生产厂家（如有）等信息。

序号	现场检查要点	检查内容
6.5	器械管理的各项记录中的器械的名称、规格型号、批号或序列号与检测报告、分中心小结、临床试验报告等申报资料中的一致。	查看临床实际使用、检测报告、分中心小结、临床试验报告中医疗器械的名称、规格型号、批号或序列号等信息应当一致。
6.6	试验医疗器械和对照医疗器械（如有）运输、接收、储存、分发、使用、回收与处理等环节留有记录。	查看运输、接收、储存、分发、使用、回收与处理等记录，内容应当完整，各环节的异常情况及时评估、处理、记录。
6.7	运输条件、储存条件、储存时间、有效期等应当符合要求。	查看运输、储存记录，运输条件、储存条件、储存时间、有效期等应当符合研究者手册、试验方案、说明书等要求。
6.8	试验和对照医疗器械使用数量、剩余数量和其他情况（如丢失、授权销毁等）与申办者提供的数量一致。	查看接收、使用、销毁、回收记录，数量应当与申办者提供的数据一致，各环节数量不一致的记录原因。
6.9	特殊医疗器械保存和使用情况与试验方案和总结报告内容一致。	查看有特殊场地保存要求的医疗器械（如需放射防护、需低温冷藏等），保存条件和使用情况应当与试验方案、说明书、总结报告内容一致。

体外诊断试剂临床试验项目检查要点

序号	现场检查要点	检查内容
1	临床试验条件与合规性	
1.1	体外诊断试剂临床试验应当在具备相应条件并且按照规定备案的医疗器械临床试验机构实施。	查看临床试验机构备案管理信息系统,相关专业和主要研究者应当已完成备案,且早于伦理审查日期。
1.2	开展创新体外诊断试剂产品的主要研究者应具有高级职称且参加过3个以上医疗器械或药物临床试验。	查看创新医疗器械证明文件;查看主要研究者的执业资格、职称证书、履历等;主要研究者参加过3个以上医疗器械或药物临床试验的相关资料,如已完成临床试验的启动会培训签到表、受试者筛选记录、分中心小结、分工授权表、门诊病历等。
1.3	临床试验应当向申办者所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门进行临床试验项目备案。	查看省级药品监督管理部门出具的医疗器械临床试验备案文件,备案日期应当不早于伦理批件与合同签订日期,并在第一例受试者知情同意以及筛选之前。
1.4	临床试验应获得临床试验机构伦理委员会同意。	查看伦理审查批件,批准日期应在第一例受试者知情同意或筛选之前。
1.5	试验体外诊断试剂应当按照医疗器械生产质量管理规范的相关要求生产且质量合格。	查看试验体外诊断试剂研制符合适用的医疗器械质量管理体系相关要求的声明以及合格证明。
1.6	体外诊断试剂具有基于产品技术要求的产品检验报告。	查看企业自检报告、或具有资质的检验机构出具的产品检验报告,检验项目应基于产品技术要求全部条款且结论为合格。。
1.7	临床试验机构设施和条件与临床试验项目相适应。	查看临床试验中涉及的主要仪器设备及其设施应当符合试验方案或相关要求。
1.8	试验相关仪器和设备应定期维护和校准。	查看试验相关仪器和设备使用期间的维护、校准、检定记录或证书,且在有效期。
1.9	研究者应具有承担体外诊断试剂临床试验相应的专业技术资格、培训经历和相关经验,并得到主要研究者的授权。	查看研究者执业资格、职称证书、培训记录或证书、简历等;查看分工授权表,应当职责清晰,分工合理。

序号	现场检查要点	检查内容
1.10	研究者经过临床试验方案、体外诊断试剂使用和相关设备维护等相关培训。	查看研究者的相关培训记录,培训应在履行授权分工表规定的职责前完成。
1.11	申办者应当与医疗器械临床试验机构和主要研究者签订合同,明确各方在临床试验中的权利和义务。	查看临床试验协议/合同,应当明确各方权利和义务并已签章;合同中体外诊断试剂信息应当与临床试验方案相一致。
1.12	申办者应当向医疗器械临床试验机构和主要研究者提供试验相关文件和体外诊断试剂等相关物资。	查看研究者手册、临床试验方案、知情同意书、病例报告表、标准操作规程等相关文件交接记录,以及体外诊断试剂等物资交接记录,物资的供应及交接应满足试验需求,数量准确。
2	受试者权益保障	
2.1	伦理审查	
2.1.1	伦理审查内容及审查意见应符合相关规范、GCP、指导原则和SOP要求。	查看伦理审查文件、审查内容、审查意见符合相关规范、GCP、指导原则和SOP的要求。
2.1.2	伦理委员会应当保存伦理审查的全部记录。	查看伦理委员会保存资料,包括伦理审查的书面记录、委员信息、递交的文件、会议记录和相关往来记录等法规或伦理委员会SOP中规定的文件,内容完整准确且与伦理审查意见一致。
2.1.3	修订临床试验方案以及知情同意书等文件、恢复已暂停临床试验,应重新获得伦理委员会的书面同意后实施。	查看相关情况的伦理委员会批准文件及实施情况,实施时间不得早于伦理同意时间。
2.1.4	伦理委员会应当对临床试验进行跟踪审查。	查看伦理委员会的跟踪审查文件、SOP、审查记录。
2.2	知情同意(如适用)	
2.2.1	知情同意书内容符合GCP、相关法规和SOP要求。	查看知情同意书具体内容,应当符合GCP、相关法规和SOP的要求。
2.2.2	临床试验前,受试者和/或其监护人和研究者、公正见证人(如需要)均在伦理委员会批准的最新版知情同意书上签署姓名和日期。	查看受试者筛选表、签名的知情同意书,人数应当一致,签署人姓名和签署日期。
2.2.3	研究者应当使用经伦理委员会同意的最新版本知情同意书和其他提供给受试者的信息。	查看签署的知情同意书版本和内容应当与伦理审查通过的最新版本和内容一致。

序号	现场检查要点	检查内容
2.2.4	知情同意书签署时间不得早于伦理批准时间，筛选时间原则上不得早于知情同意书签署时间。	查看知情同意签署时间、伦理批准时间、筛选时间。
2.2.5	知情同意书更新并获得伦理委员会审查同意后，所有受影响且未结束试验流程的受试者应再次获得知情同意。	查看知情同意书更新版本，临床试验中的受影响的受试者和/或其监护人/公正见证人（如需要）应当重新签署新修订的知情同意书。
3	临床试验方案	
3.1	各中心执行的临床试验方案版本和内容，与伦理委员会批准的临床试验方案版本和内容一致。	查看各中心保存的临床试验方案、伦理委员会保存的临床试验方案。
3.2	临床试验方案应当由主要研究者签名和日期，经医疗器械临床试验机构审核签章。	查看临床试验方案、主要研究者签名和日期，临床试验机构签章。
3.3	注册申请提交的临床试验方案内容，与临床试验机构保存的临床试验方案内容一致。	查看注册申请提交的临床试验方案、临床试验机构保存的临床试验方案，版本和内容应当一致。
4	临床试验实施过程	
4.1	临床试验机构具有医学或实验室操作的质控证明，或者对比方法通过方法学验证。	查看临床检验室间质量评价合格证书或方法学验证。
4.2	临床试验相关的医疗决定应由本机构具有执业医师资格的研究者负责。	查看人员履历、人员分工表、原始文件中的医疗决定由本机构具有执业医师资格的研究者签字。
4.3	具有受试者筛选入选记录和受试者身份鉴别信息。	查看筛选入选表、受试者鉴别信息（如姓名、身份证号、性别、年龄等），受试者筛选失败原因、原始记录。
4.4	受试者入组符合试验方案的入选标准，不符合排除标准。	查看受试者基本信息、临床诊疗信息、用药史、实验室检查、样本检验等。
4.5	纳入临床试验的样本不应随意剔除，如有任何剔除，应在临床试验小结和报告中详细列出，并说明理由。	查看入选样本、剔除样本及剔除理由、临床试验小结和报告。
4.6	样本收集、储存符合临床试验方案和相关法律法规要求。	查看样本采集、处理、保存条件和时间、被测样本稳定性要求。
4.7	既往样本应从足够大的样本集随机抽取，不能非随机剔除样本。	查看样本随机抽取原则、抽取记录、剔除样本。
4.8	临床试验样本应来源于本临床试验机构。	查看医院 LIS 系统和 HIS 系统、样本采集记录等。

序号	现场检查要点	检查内容
4.9	临床试验样本应具有唯一的可溯源编号，每一份样本应可溯源至唯一受试者，特殊情况应在临床试验方案和报告中说明。	查看医院 LIS 系统、HIS 系统、样本编号、重复使用样本、临床试验方案和报告、样本使用出入库记录。
4.10	独立于试验操作和结果判读的研究者对样本进行编盲，保存盲底，使试验操作者和结果判读者在试验过程中不知晓受试者的疾病诊断或其他相关检测结果等信息。	查看编盲记录和盲底，不存在同一受试者样本重复编盲，试验操作者和结果判读者不能区分来自既往样本集的样本、盲态维持记录、分工授权记录。
4.11	样本检测符合相关规定。	查看样本检测过程记录、产品说明书、临床试验方案等。
4.12	检测结果判读符合相关规定。	查看检测结果，产品说明书、临床试验方案等。
4.13	样本复测符合临床试验方案和产品说明书要求。	查看复测样本、复测原因。
4.14	临床试验用样本来源、编号、采集、接收、保存、处理、使用、留存、销毁等各环节记录完整，数量一致。	查看临床试验用样本接收、保存、使用、留存、销毁记录表，以及相关人員签名和日期。
4.15	盲法试验按照试验方案的要求进行揭盲（若有）。	查看揭盲记录。
4.16	需委托给专门实验室的非临床常规检测，应由临床试验机构委托给具备相关检测条件的机构，不接受申办者实验室或申办者直接委托的检测结果。	查看委托证明文件、样本检测报告、样本检测原始数据及被委托机构的资质相关文件。
4.17	及时治疗、处理和跟踪随访严重不良事件(SAE)/不良事件(AE)。	查看原始记录（住院/门诊），严重不良事件/不良事件、治疗处理记录、跟踪随访记录。
5	临床试验记录	
5.1	临床试验的源数据应当清晰可辨识，不得随意更改；确需更改时应当说明理由，签名并注明日期。	查看源数据，如有修改，应注明修改理由，并确保初始记录清晰可辨，保留修改轨迹/痕迹，修改者签名并注明日期。
5.2	病例报告表（CRF）、临床试验数据表等文件中的数据与原始数据应一致，并可溯源。	查看病例报告表、临床试验数据表、注册申报的数据库、医院 HIS/LIS 系统、相关检查仪器、图片及影像资料等。
5.3	以患者为受试者的临床试验，相关的医疗记录载入门诊或者住院病历中；日常诊疗已使用电子病历系统的机构，临床试验也应使用电子病历。	查看门诊或住院病历，相关医疗记录如受试者基本信息（如性别、年龄、入组时间等）、临床诊疗信息等。

序号	现场检查要点	检查内容
5.4	电子数据采集系统应经过可靠的验证，所采集的电子数据可以溯源（如适用）。	查看电子临床数据系统验证文件，有完善的权限管理和稽查轨迹，可以追溯记录的创建者、创建时间或者修改者、修改时间、修改情况等。
5.5	检测结果数据来自仪器计算机化系统，计算机化系统符合电子数据管理要求。	查看计算机系统的验证报告、权限管理、稽查轨迹、仪器日志等。
5.6	原始检测记录、临床试验数据表应由操作者复核者签字。	查看原始检测记录和临床试验数据表。
6	临床试验报告	
6.1	临床试验报告、分中心小结数据与临床试验数据库等文件中的数据一致。	查看注册申报的数据库、分中心小结、临床试验报告。
6.2	临床试验分中心小结由本中心的主要研究者和临床试验机构审核确认。	查看临床试验分中心小结，主要研究者签名及签署日期，临床试验机构签章。
6.3	多中心临床试验报告由协调研究者和组长单位医疗器械临床试验机构审核确认。	查看临床试验报告，协调研究者签名、注明日期，组长临床试验机构签章。
6.4	注册申请提交的临床试验报告、分中心小结内容，与临床试验机构保存的临床试验报告内容一致。	查看注册申请提交的临床试验报告和分中心小结、临床试验机构保存的临床试验报告和分中心小结。
7	试验用体外诊断试剂、相关试剂和仪器管理	
7.1	所使用的试剂和仪器的信息，包括名称、规格/型号、批号/序列号、接收日期。	查看试剂和仪器交接单，有名称、型号、规格、批号/序列号、接收日期、医疗器械注册证号（如有）及生产厂家名称等信息。
7.2	试验中使用的体外诊断试剂与检验报告、临床试验报告中的产品名称、规格型号一致。	查看使用记录、检验报告、临床试验报告中的产品名称、规格型号。
7.3	临床试验中试验体外诊断试剂、对比试剂及其配套使用的其他试剂（例如：核酸提取试剂等）和仪器、设备等的运输、使用、储存等，均应符合相关要求。	查看试验体外诊断试剂、对比试剂及其配套使用的其他试剂和仪器、设备等的运输使用、储存等记录，是否与临床试验方案、产品说明书等相一致。
7.4	所使用的、废弃的或者返还的试剂或仪器数量与申办者提供的数量一致，如数量不一致，应说明原因。	查看接收、使用、回收、废弃或返还记录、数量不一致原因等。

血液制品生产检验电子化记录技术指南（试行）

1 总则

1.1 目标

为了使血液制品生产企业能够更好地满足药品GMP（Good Manufacturing Practice Medical Products，药品生产质量管理规范）和药品GMP血液制品附录要求，加强血液制品管理，推进血液制品生产企业数字化转型，实现血液制品生产、检验信息的电子化记录，并对关键生产、检验环节进行可视化监控，促进血液制品产业高质量发展，制定本文件。

1.2 范围

本文件制定了在血液制品生产过程中，与血液制品生产用原料血浆的采集、供应和血液制品的生产、检验过程电子化记录相关的要求，为血液制品生产企业开展血液制品生产和检验过程电子化记录、数字化管理的设计、评审、建设提供技术指导。

对于本文件未列举的信息化相关业务数据，血液制品生产企业可参考本文件的相关内容，基于风险并按照同等原则执行电子化记录。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

中华人民共和国药品管理法（中华人民共和国主席令〔2019〕第31号）
中华人民共和国电子签名法（中华人民共和国主席令〔2019〕第29号）
中华人民共和国数据安全法（中华人民共和国主席令〔2021〕第84号）
药品生产监督管理办法（国家市场监督管理总局令〔2020〕第28号）
药品生产质量管理规范（2010年修订）（卫生部令〔2011〕第79号）
药品生产质量管理规范 血液制品附录
药品生产质量管理规范 计算机化系统附录（2015年第54号）
国家药监局关于发布药品记录与数据管理要求（试行）的公告（2020年第74号）
生物制品批签发管理办法（国家市场监督管理总局令〔2020〕第33号）
疫苗生产检验电子化记录技术指南（试行）（2022年第1号）
血液制品管理条例（2016年修订）
单采血浆站管理办法（中华人民共和国卫生部令第58号）
单采血浆站质量管理规范（2022年版）
GB/T 22239-2019 信息安全技术 网络安全等级保护基本要求
WS/T 786-2021 单采血浆信息系统基本功能标准
NMPAB/T 1001-2019 药品信息化追溯体系建设导则
NMPAB/T 1002-2019 药品追溯码编码要求
NMPAB/T 1003-2019 药品追溯系统基本技术要求

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 电子记录

一种数字格式的记录，由文本、图表、数据、声音、图示或其他数字信息构成。其创建、修改、维护、归档、读取、发放和使用均由计算机化系统实现。

3.2 电子签名

电子记录中以电子形式所含、所附用于识别签名人身份并表明签名人认可其中内容的数据。可靠的电子签名指符合《中华人民共和国电子签名法》第十三条规定的电子签名。可靠的电子签名与手写签名或盖章具有同等的法律效力。

3.3 原始记录

在事件、活动或过程发生时，首次被记录下的信息或数据，它们是未经修改，未经编辑的原始材料，可以记录在纸上，也可以是电子的。

3.4 原始数据

初次或源头采集的、未经处理的数据。

3.5 工艺规程

生产特定数量的成品而制定的一个或一套文件，包括生产处方、生产操作和包装操作要求，规定原辅料和包装材料数量、工艺参数和条件、加工说明（包括中间控制）、注意事项等内容。

3.6 物料平衡

产品或物料实际产量或实际用量及收集到的损耗之和与理论产量或理论用量之间的比较，并考虑可允许的偏差范围。

3.7 检验信息

在检验计算机化系统中用来管理电子批检验记录、样品流转、检验试剂、仪器与设备、方法及标准、检验人员等。

3.8 数据处理

数据处理包括数据的收集、存储、使用、加工、传输、提供、公开等。

3.9 电子批记录

通过计算机化系统记述每批血液制品生产、质量检验和放行审核的所有文件和记录，可追溯所有与成品质量有关的历史信息。

3.10 审计追踪

审计追踪是一个记录，它详细说明了对电子数据或系统进行的创建、修改、删除等操作，以及这些操作的执行者、执行时间和执行原因等信息。审计追踪的目的是确保数据的完整性、可追溯性和不可抵赖性，通常用于质量控制、合规性检查、安全监控和事后分析。

3.11 数据安全

通过采取必要措施，确保数据处于有效保护和合法利用的状态，以及具备保障持续安全状态的能力。

3.12 数据完整性

是指数据的准确性和可靠性，用于描述存储的所有数据值均处于客观真实的状态。

3.13 系统管理员

根据相应权限管理计算机化系统或特定电子通信服务操作的人，包括操作系统管理员、应用系统管理员、数据库管理员和系统审计管理员等。

4 基本原则

4.1 适用性

本文件给出了一个通用的血液制品生产检验电子化记录技术指导。血液制品生产企业可以参照本文件采用信息化手段对血液制品生产和检验过程中的数据加以记录。

本文件是基于目前的认知与科学技术水平起草，并不限制采用新技术与新方法。可以采用经过验证的替代方法，达到本文件要求。

4.2 合理性

血液制品生产过程中的电子记录所包含的信息应当参考本文件，保证血液制品生产质量管理业务的正常开展，为血液制品生产与检验过程的追溯提供数据基础。

4.3 可行性

血液制品生产过程中的电子记录建议优先存储于计算机化系统，也可以采用其他电子保存方法。血液制品生产企业的信息化建设在满足法规要求的情况下，应当基于质量风险管理，便于维护和使用。

4.4 可靠性

数据的采集、处理、存储、生成、检索、报告等活动，应当满足相应数据类型的记录填写或数据录入的要求，保证数据可溯、清晰、同步、原始、准确、完整、一致、持久和可获得。

5 血液制品生产用原料血浆信息化管理要求

5.1 单采血浆站信息化管理要求

单采血浆站信息化应当满足《单采血浆站管理办法》《单采血浆站质量管理规范（2022年版）》《单采血浆信息系统基本功能标准》（WS/T 786-2021）等卫生健康部门发布的相关文件要求。采用计算机化系统实现血液制品生产用血浆信息追溯，确保每份血浆可追溯至血浆采集单位、献血浆者，并可向前追溯到献血浆者最后一次采集的血浆之前至少60天内所采集的血浆，实现献血浆者管理和血浆采集供应全程可追溯、可控制。当献血浆者与血液制品生产用原料血浆出现质量相关异常时，单采血浆站与血液制品生产企业应当及时进行信息交换。

5.2 血液制品生产用原料血浆信息化管理要求

血液制品生产企业应当使用计算机化系统对血浆的接收、储存、复检、检疫期管理、质量评价与质量管理部门放行、不合格血液制品生产用原料血浆处理进行管理，具体要求如下：

- a) 血液制品生产用原料血浆接收：应当采用信息化手段记录核对血浆的各项信息，建立接收、验收记录。血液制品生产企业和单采血浆站应当使用计算机化系统进行信息交换，通过扫描物料编码的方式对血液制品生产用原料血浆进行接收，实现最小包装的复核，避免混淆和差错。
- b) 血液制品生产用原料血浆储存：应当采用信息化手段记录储存位置、温度、保存期等，并能追溯到每份血浆。应当采用信息化手段判断储存温度、保存期等是否符合血液制品成品所需血浆的要求，出现超出可接受标准的情况，应有警示并记录异常。
- c) 血液制品生产用原料血浆复检：应当采用信息化手段记录每一人份血浆复检相关过程信息及结果，并通过信息化手段实现与单采血浆站信息及时交互。对不符合质量标准的血液制品生产用原料血浆处理情况，应当使用计算机化系统进行记录。
- d) 检疫期管理：应当采用信息化手段记录检疫期相关过程信息及结果，并通过信息化手段实现与单采血浆站信息及时交互。
- e) 质量评价与质量管理部门放行：应当采用信息化手段记录每批次血液制品生产用原料血浆质量评价结果，完成质量管理部门放行。
- f) 不合格血液制品生产用原料血浆处理：应当与单采血浆站建立信息交换系统，通过信息化手段将不合格信息反馈至单采血浆站系统。

对于原料血浆复检的检测设备（如病毒筛查用酶标仪、核酸检测仪等）的运行参数和运行状态（如启动、关机状态），应当采用信息化手段进行自动化数据采集，并进行数据监测。

6 生产过程信息化要求

6.1 设施设备

对于关键生产设备和生产过程的检测设备（如病毒灭活系统、完整性测试仪等）的运行参数和运行状态（如启动、关机状态），应当采用信息化手段进行自动化数据采集，并进行数据监测。

血液制品生产企业根据生产实际改造或更新设备时，应当要求设备供应商提供通用的通讯接口（如网口、串口等）并提供技术支持，实现运行参数的自动化采集、监测和控制。如因技术条件限制或其他因素导致关键生产设备和生产过程的检测设备无法自动采集、记录数据，应当采用人工录入或其他辅助方式（如照片或视频等）及时将生产及检测过程信息转化为电子数据。血液制品生产企业应当根据风险管理原则，规定人工录入方式的要求和标准。

应当采用信息化手段对生产现场设备进行合规性管理，对设备进行标识（如一维码、二维码等），使设备在正确的状态下，按照操作SOP（Standard Operating Procedure，标准操作程序）要求，真实地记录数据。保证设备的使用、清洁、灭菌和校准的合规性与时效性，确保设备不对血液制品质量产生任何不利影响。

建议在洁净区内通过信息化手段查看主要生产设备的操作规程。

6.2 硬件要求

用于生产区的信息化硬件，如工作站、打印机、扫码枪等应当适合在洁净区使用。如需硬件安装，应当平整光滑、无裂缝、接口严密、无颗粒物脱落，避免积尘，便于有效清洁，必要时应当进行消毒。

洁净区内使用的工作站、扫码枪与打印机之间建议使用无线连接，若采用有线连接需确保不影响洁净区环境。

6.3 生产过程的物料管理

6.3.1 物料编码管理

应当建立物料编码规程，依据物料编码规程使用计算机化系统对辅料、原材料、包装材料赋予唯一物料编码，编码展现形式包括但不限于：一维码，二维码。通过编码将血液制品生产企业内部的物料编码、批号、生产日期、有效期、供应商、质量状态、数量等关联形成可追溯的物料档案。编码格式可根据血液制品生产企业要求自定义，例如：AAYYMMBBBBB，2位物料类型+2位年+2位月+5位流水号。

打印的辅料、原材料、包装材料标签应当至少包含：物料名称、批次信息（如批次号、批量、度量单位、供应商名称、有效期至等）、编码。

6.3.2 原辅料、包装材料管理

建议通过扫描物料编码的方式对物料的称量、配料、转移、接收、储存和使用进行电子化记录，辅助进行物料识别，避免混淆和差错。

应当采用信息化手段管理原辅料的称量全过程，包含下列电子记录形式：

- a) 通过通讯接口从称量设备直接获取称量数据，并与预设的物料和称重标准进行自动比对，确保称量的准确性。当称量设备不具备通讯接口供数据采集时，可人工录入称量数据，但需要通过辅助方式将称量设备数据存储于计算机化系统中；
- b) 每次称量作业中生成称量报告。记录称量使用的称具名称或编号、校准状态、精度、称量结果、使用者和使用时间等信息；
- c) 可根据称量结果自动生成称量标签。称量标签内容至少包含产品名称、产品规格、产品批号、物料名称、物料批号、称量重量、称量人、称量日期、编码，如特殊情况下称量标签无法完整显示上述内容，可通过扫描编码后在系统上显示。称量标签可打印后用于物料转移与识别。

应当采用信息化手段记录生产过程的物料平衡、综合理论用量，计算物料平衡率，通过信息系统给予异常提醒。

6.3.3 中间产品管理

对于需要储存的中间产品，应当采用信息化手段管理车间内部的库存区域，库存区域包括称量

中心和生产车间的暂存区、缓存区和中间产品库等。

应当采用信息化手段管理需要储存的中间产品（含保存条件和保存期等）。

非连续生产的中间产品的质量状态、出库、入库、库存、取样、留样、领用、投料、退库等信息应当实时更新、可查询。应当使用计算机化系统对中间产品的领用、暂存、取样、留样、投料等环节进行控制，减少在生产过程中因人为因素造成的投料错误。

6.3.4 成品管理

成品放行前应当使用计算机化系统或者其他辅助方式形成批签发生产及检定摘要。用于批签发的待检品的取样时间和所在工序或仓储位置应当如实记录，并可通过计算机化系统查询。批签发相关数据记录应当符合《生物制品批签发管理办法》的要求。

所有用于批签发的电子文件，应当使用可靠的电子签名。

应当根据《药品追溯码编码要求》对其生产血液制品的各级销售包装单元进行赋码，做好各级销售包装单元血液制品追溯码之间的关联。

6.4 生产操作

6.4.1 投产血浆准备

应当采用信息化手段判定投产血浆QA（Quality Assurance，质量保证）已放行（复检、检疫期等均符合要求）。

应当采用信息化手段确认血浆运输、储存过程中的温度监控记录完整，温度符合要求。

应当对所有投料生产用血浆留样，应当采用信息化手段记录留样样品信息，保存至血浆投料生产所有产品有效期满后1年。

应当采用信息化手段进行挑浆，获取血浆信息。鼓励采用自动化设备挑拣出检疫期合格血浆。

应当对检疫期合格的血液制品生产用原料血浆实行批次管理，确保投产用血浆可追溯。应当根据成品类别，采用信息化手段记录批次需要的血浆份数，识别投产血浆是否符合生产需要。

6.4.2 生产操作前

应当采用信息化手段记录生产开始前的检查确认，包括设备状态确认和工作场所没有上批遗留的产品、物料和文件，设备处于已清洁及待用状态。

应当基于预设的工艺处方，核对物料或中间产品的名称、编码、批号和标识，确保生产所用物料或中间产品正确且符合要求。核对结果应当形成电子记录。

6.4.3 生产过程中

应当基于工艺规程与操作SOP设计电子批记录，以工艺规程为基础，精细化生产现场管理，设定操作顺序和操作步骤间逻辑关联，控制各工序和岗位的生产操作，提供生产操作指导并规范操作人员严格按照工艺规程执行生产任务。

生产过程中关键数据，如血浆分离过程中的制品（各中间产品）重量、温度、pH值或电导率、分离时间、搅拌转速；灭活操作时的温度、灭活时间等运行参数，应当通过设备集成或其他辅助方式录入计算机化系统。

电子批记录的生产部分至少包含以下内容：

- a) 产品名称、产品编码（如有）、规格或批量和批号的电子数据；
- b) 生产以及中间工序开启、结束的日期和时间的电子数据，对生产时限有要求的工序应当采用信息化手段进行控制，如超出工艺规定时长，系统应当记录异常；
- c) 每一生产工序的负责人的电子签名，必要时可增加QA确认；
- d) 生产步骤操作人员的电子签名，必要时还应当有操作（如称量）复核人员的电子签名；
- e) 每一原辅料的批号以及实际投料的电子数据，包括物料损耗；
- f) 从生产设备、控制系统上采集的关键工艺参数和人工操作记录（如人工观察、清场、检查），记录主要生产设备的编号、名称、设备状态、效期；
- g) 中间控制结果的电子记录以及操作人员的电子签名；
- h) 不同生产工序所得产量的电子数据及必要时的物料平衡自动计算数据；
- i) 对特殊问题或异常事件的电子记录，包括对偏离工艺规程的偏差情况的详细说明，并经授权人员的电子签名批准。

生产过程中涉及电子批记录信息的系统，应当根据生产过程控制要求，监控特定的关键工艺参数是否符合要求，不符合要求时生成报警或异常事件。

电子批记录应当能够按批次、产品品种、生产日期等检索条件进行查询。只有授权人员才可以浏览和导出电子批记录，确保批记录管理的规范、安全。

建议使用计算机化系统管理车间库位，具体库位存放的物料、批次，物料出入库信息可以追溯、查询。

6.4.4 生产偏差处理

应当根据预设的标准自动捕获或人工记录异常情况，经确认为质量偏差的，根据工艺规程和操作SOP中的规定，记录生产过程中产生的偏差相关的电子数据，包括但不限于偏差事件描述、发生时间、紧急处理措施、受影响批次、偏差记录人和复核人。

对偏差记录完整的调查、分析和根本原因确认等过程属于质量管理信息化，建议采用系统集成或其他方式实现生产偏差处理。

6.4.5 生产结束后清场

应当采用信息化手段记录清场操作，清场电子记录内容包括：操作间编号、产品名称、批号、生产工序、清场日期、检查项目及结果、清场负责人及复核人电子签名。清场电子记录应当纳入电子批生产记录。

6.4.6 包装操作

应当采用信息化手段记录包装开始前的检查，确保工作场所、包装生产线及其他设备已处于清洁或待用状态，无上批遗留的产品、文件或与本批产品包装无关的物料。检查结果应当形成电子记录。

应当基于批准的包装材料版本，核对包装材料正确无误，核对待包装产品和所用包装材料的名称、规格、数量、质量状态。核对结果应当形成电子记录。

电子批包装记录应当包含灯检工序记录，并显示所包装产品的名称、规格、包装形式和批号。

电子批包装记录至少包含以下内容：

- a) 产品名称、规格、包装形式、批号、生产日期和有效期的电子数据；
- b) 包装操作的日期和时间的电子数据；
- c) 包装操作负责人的电子签名；
- d) 包装工序的操作人员的电子签名；
- e) 每一包装材料的名称、批号和实际使用数量的电子数据；
- f) 从包装设备、控制系统上采集的关键工艺参数和人工操作记录（如人工观察、清场、检查），记录主要包装设备的编号、名称；
- g) 检查记录、中间控制结果的电子记录以及检查人员的电子签名；
- h) 所有印刷包装材料的实样与电子记录副本，并印有批号、有效期及其他打印内容，不易随批包装记录归档的印刷包装材料可采用印有上述内容的图像或扫描件；
- i) 对特殊问题或异常事件的电子记录，包括对偏离工艺规程的偏差情况的详细说明，并经授权人员的电子签名批准；
- j) 所有印刷包装材料和待包装产品的名称、编码，以及发放、使用、销毁或退库的数量、实际产量以及物料平衡检查的电子记录。

6.4.7 成品放行

电子批生产记录和批包装记录应当具有筛选排序功能，可便捷查看涉及异常报警或偏差的工序和批次，提升质量管理部门对批生产记录和批包装记录的审核效率。

所有与该批产品有关的异常报警和偏差应当已有明确的解释或说明，或者已经过彻底调查和适当处理，在电子批记录中形成明确的结论，并经相关授权人员的电子签名后批准成品放行。

应当对电子批生产记录进行审核，审核内容主要包括：批次生产过程数据、偏差、异常数据处理及数据修改日志、QA审核意见。

6.5 洁净区环境监测

建议采用信息化手段对空调净化系统的运行情况进行自动化数据采集，并形成设备与电子数据

的可视化展示，实时监控空调净化系统的运行状态，确保血液制品的生产环境符合要求。

应当对洁净区环境进行监测，尤其是涉及无菌操作的区域，应当采用信息化手段对洁净区的温度、湿度、压差和悬浮粒子浓度等进行自动化数据采集，形成生产区布局 and 电子数据的可视化展示，实时监控生产区的温度、湿度、压差和悬浮粒子浓度等信息。

建议采用信息化手段记录空调净化系统和生产区监控数据的报警信息，包括报警发生的时间、位置、报警内容、处理人和恢复时间等电子数据，并允许查询和打印报警信息。

建议根据温度、湿度和压差对于血液制品生产过程的影响程度进行风险评估，制定数据采集和监控的频率。

建议预留与其他系统的接口，以备未来信息化建设需求。

6.6 暂存冷库的监控

建议采用信息化手段对车间暂存冷库的运行情况进行自动化数据采集，并形成冷库电子数据的可视化展示，实时监控冷库的温度，确保中间体的存储符合要求。

建议记录报警发生的时间、房间信息、报警内容、处理人、处理方法和恢复时间等电子数据，并允许查询和打印报警信息，系统可以向指定人员发出报警信息。

6.7 水系统的监控

建议采用信息化手段对企业的纯化水系统和注射用水系统的运行情况进行自动化数据采集，并形成设备与电子数据的可视化展示，实时监测纯化水系统和注射用水系统的运行状态和主要监测理化指标的状态，确保水质符合要求。

建议记录报警发生的时间、设备信息、报警内容、处理人、处理方法和恢复时间等电子数据，并允许查询和打印报警信息。

6.8 其他公共和辅助系统的监控

建议采用信息化手段或其他方式对压缩空气系统、纯蒸汽系统等其他与生产相关的公共和辅助系统进行运行状态和主要指标的监测，确保质量符合要求。

7 检验过程信息化要求

检验过程的电子记录应当至少包含质量标准、检验记录、检测管理、OOS（Out Of Specification，超标）结果或OOT（Out Of Trend，超趋势）结果。作为检验过程的基础，建议将检验样品管理和试剂、标准品的管理作为检验过程信息化的补充。

7.1 质量标准

应当建立多种规格与型号的物料和产品检验所依据的包括内控标准在内的电子质量标准，并可根据检验结果进行合格与否的自动判定。

电子质量标准应当包含GMP中要求的质量标准的所有内容。

7.2 检验记录

应当采用电子检验记录，记录中应当包含GMP中要求的检验记录的所有内容。

电子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，并可追溯该批血液制品所有相关的质量检验情况。

应当通过自动采集并记录检验过程中产生的相关数据，同时允许具有操作权限的人员把人工操作、观察的信息录入系统。

检验数据的类型和范围，应当按预先设置的公式进行计算和修约，如采用计算机化系统的自动复核，该功能应当经过验证。

已生成的电子检验记录应当可进行查阅和导出，且只有经授权人员允许查阅和导出，并确保相关数据的真实、完整和可追溯。

7.3 检测管理

应当采用信息化手段进行血液制品生产用原料血浆检测管理，收到生产检定用单份血浆、小样混合血浆、合并血浆后及时按《中华人民共和国药典》各论或经批准的注册标准要求进行检测，所

有检定结果保存在系统相应的检测记录中。

7.4 样品管理

7.4.1 血浆样品管理

应当采用信息化手段对血浆样品信息进行记录，并能够进行查询与追溯。

取样和留样的血浆的标签内容应当完整，至少包含样品编号、条形码等信息，确保每份血浆能够追溯到对应的单采血浆站、献血浆者本人和对应的血浆。

检验用血浆来源应当清晰，血浆袋的质量应当符合现行国家标准相关要求，血浆袋应当完好无损，标本管内血浆与血浆袋内血浆应当完全一致。

血浆的储存和运输应当符合《中华人民共和国药典》相关要求。

7.4.2 其他检验样品管理

建议采用信息化手段对其他检验样品的全生命周期进行管理，信息至少包括以下方面：

- a) 样品取样：取样件数、取样量、取样时间、取样人等；
- b) 样品接收：样品名称、批号等；
- c) 样品存放：存放地点、设备名称、设备编号、环境条件等；
- d) 样品检验：检验依据、检验方法、检验项目、检验用量、质量标准、检验结果、检验人员、复核人员、检验时间；
- e) 剩余样品处理：样品名称、批号、剩余量、销毁量、状态、处置人员、处置地点、处置方法、处置时间；
- f) 留样：样品名称、批号、数量、有效期、留样期限、留样地点、保存条件等。

7.5 试剂、标准品

应当采用信息化手段对原料血浆检测试剂盒的接收、发放、使用进行管理。

建议采用信息化手段建立标准品/对照品、试剂、试液的电子记录管理，实现使用全过程可追溯，至少包括：名称、批号、入库、储存、配制、标定、领用、归还、失效、销毁等过程。

建议采用信息化手段对标准品/对照品、试剂、试液的复检期、有效期等进行提醒。

7.6 超标结果

建议根据预设的质量标准自动地判断检验结果超标情况，并如实记录必要的电子数据，至少包括样品名称、批号、超标的检验项目。

建议集成质量管理信息化系统，并根据OOS调查的操作规程开展OOS调查，可采用电子记录查询OOS所关联的批次、样品、检验人员、仪器设备、检定SOP、试剂试液、环境等信息后进行分析，必要时制定和记录CAPA（Corrective Action and Preventive Action，纠正与预防措施）。

8 可视化视频监控要求

应当对血液制品生产、检验过程的关键岗位（如投浆、混浆、病毒检测、抗体检测等）、关键操作（如血浆入厂检验、合并投料、手工或半手工操作等）进行可视化视频监控，减少现场非必要监控人员的进入，从而降低由此引入污染、交叉污染以及混淆和差错的风险。可视化视频监控应当根据风险评估后确定其保存时限，可视化视频监控数据应当至少保存3个月，关键数据应当至少保存12个月，涉及关键变更、关键验证、重大偏差调查等的视频监控数据，应当保存至产品有效期满后1年或永久保存。可视化视频监控设备的数量、布点、视角和分辨率应当经过风险评估和验证，以满足监管要求及企业预期目标。

对于检查和监管人员不便进入和观察的区域（如高生物安全级别的实验室、高无菌要求的区域、有进入人数限制的区域、不便观察的实验柜、安全柜等），采用云台、变焦、广角等监控设备，应当能够清晰看到关键操作、关键参数（如无法自动采集）。

建议企业借助生产过程中关键岗位和关键操作的视频资料进行偏差事件调查和验证测试等（如培养基模拟灌装）。

可视化视频监控系统具备对视频数据进行回放追溯的功能。可追溯的指标应当至少包含以下内容：

- a) 时间信息，时间应当统一取值，对时间的修改应当有修改记录；
- b) 工位，如关键工位（如血浆病毒筛查检测岗、原料血浆投浆岗、无菌灌装岗等），关键操作（如投浆、病毒灭活、半成品配制等），人工干预操作（如采用较多人工操作的放行检验、无菌灌装部件组装等），人工取样操作（如原料血浆取样、混合血浆取样等）等；
- c) 储运，如库区库位监控，转运监控，出入库监控，特殊运输监控等。

鼓励企业采用新技术手段（如人工智能）对关键操作视频数据进行实时分析，按照法规要求和SOP，实时预警（如未按要求佩戴口罩、未按要求穿戴防护服、防控区域进入人员超限、人员离岗等），降低生产过程质量风险。

9 质量管理信息化要求

9.1 放行管理

应当根据物料和产品批准放行的操作规程，在电子检验报告单或产品审核报告单等文件中给予明确的结论，如批准放行、拒绝放行或其他决定，并根据放行的职责进行电子签名。经可靠的电子签名后的电子检验报告单与纸质检验报告单具有同等法律效力。

成品放行后，应当衔接血液制品的追溯系统，保证全过程信息真实、准确、完整和可追溯。

9.2 质量文件管理

建议采用信息化手段设计、制定、审核、批准和发放文件，并确保与GMP相关的文件经质量管理部门的审核。

建议采用信息化手段管理文件的起草、修订、审核、批准、替换或撤销、打印或导出、保管和销毁等文件全生命周期流程，并形成文件（打印件、电子文件）的分发、撤销和销毁（仅打印件）的电子记录。

建议对于文件的起草、修订、审核和批准的相关操作，采用电子签名，并注明日期。

建议采用信息化手段增强文件的分类存放，便于查询。

建议采用信息化手段提醒文件的定期审核与修订工作，防止旧版文件的误用。

9.3 培训管理

建议采用信息化手段建立有效的培训管理体系，确保与血液制品生产、质量相关的所有人员都经过培训，培训的内容应当与岗位的要求相适应，并定期评估培训的实际效果。

9.4 质量流程管理

建议采用信息化手段建立完整的质量管理体系，如变更控制、CAPA、OOS等质量管理流程，形成相应的电子记录并长期保存。

建议采用信息化手段对产品开展质量回顾分析、年度报告等工作，以确认工艺稳定可靠，以及原辅料、成品现行质量标准的适用性，及时发现不良趋势，确定产品及工艺改进的方向。

10 信息化基本要求

10.1 数据完整性要求

10.1.1 审计追踪

应当记录对电子记录操作的相关信息，至少包括操作者、操作时间、操作过程、操作原因，数据的产生、修改、删除、再处理、重新命名、转移。电子审计追踪包括对数据创建、修改或删除的跟踪（包括对数据再处理、重新命名、转移）以及试图访问系统或重命名/删除文件的追踪，审计追踪内容至少包括操作者、操作时间、操作类型、操作原因。

审计追踪的功能应当符合以下要求：

- a) 审计追踪功能需强制开启，任何人不得删除、修改以及关闭审计追踪；
- b) 电子方式采集、处理、报告和储存GMP原始数据，则系统设计应当能保存全部审计追踪GMP数据，应当包括用户管理和系统设置，审计追踪中包含的内容应当能够重现用户管理和系统设置的生成、修改和删除；

- c) 审计追踪可追踪到个人，有时间戳，可显示新旧值；
- d) 系统日期和时间只有管理员才具备权限更改，且应当和审计追踪功能锁定；
- e) 系统审计管理员应当了解系统内审计追踪的属性和功能，并在确认期间对不同审计追踪进行评估，确定每个审计追踪的 GMP 相关性，确保对关键的 GMP 相关数据的审计追踪进行正确管理和参数设置；
- f) 应当制定程序列出审计追踪的管理政策和流程，根据风险管理原则确定审计追踪中所包含的关键数据及审核频次。与每项操作有关的关键审计追踪可在操作完成审核之前（例如在批放行之前）与其他相关记录一起审核，从而确保关键数据及其修改是可接受的；
- g) 非关键审计追踪的审核可按预定的频次在系统审核期间执行。此类审核应当由使用部门执行，必要时由质量部门进行核查（如在批放行、自检或调查性活动期间）；
- h) 在审计追踪审阅中发现任何风险或数据完整性问题，应当根据血液制品生产企业流程启动调查。

10.1.2 权限管理

应当依据实际的人员资质、岗位及职责，分配并控制每个人员使用电子记录与数据的功能范围及操作权限，实现人员身份和权限管理的制度化与标准化，确保系统使用规范和安全。

采用电子记录的计算机化系统应当实现操作权限与用户登录管理，至少包括：

- a) 具备用户权限设置与分配功能，能够对权限修改进行查询；
- b) 建立操作与系统管理的不同权限，业务负责人的用户权限应当与承担的职责相匹配，不得赋予其系统（包括操作系统、应用系统、数据库等）管理员的权限；
- c) 系统用户身份和职责应当在规程中进行定义，用户访问权限、操作权限应当与人员承担的职责相匹配，系统管理员应当由非数据利益相关方担任，系统管理员不能产生业务数据；
- d) 应当有规程定义访问权限的批准、注销和定期审核流程，权限的批准建议由业务负责人和系统管理员共同完成，所有培训均应当在受训人的访问权限被批准之前完成；如果用户不再需要系统访问权限，则应当有相应流程及时注销其访问权限；应当基于风险评估对系统权限进行定期审核；
- e) 登录ID和密码应当仅由账号所有者使用，应当有流程和培训确保个人账号访问权限不与其他用户共用。

10.1.3 电子数据的采集/输入

无论是人工录入还是自动数据采集，包括二次处理后的电子记录，均应当保证正确、及时地采集或记录数据。

针对人工录入的获取方式，应当遵循以下要求：

- a) 关键数据应当仅由经过授权的人员录入，必要时进行电子签名，系统应当记录录入的详细信息、录入人身份和录入时间；
- b) 数据应当由软件控制的指定格式录入，验证中应当证明系统不会接受无效数据格式；
- c) 所有人工录入的关键数据均应当经过核查，可以是第二人，亦可以是经过验证的计算机化方式；
- d) 人工录入的数据可包括：关键工艺监控曲线的图片上传，对不具备接入条件的仪器及设备参数的人工观察、巡检、结果判断及补充说明信息；
- e) 人工将纸质记录信息录入电子化系统时，应当可追溯到保留原记录数据的纸质记录。

针对自动数据采集的获取方式，应当遵循以下要求：

- a) 原始系统、数据采集和记录系统之间的接口应当经过验证，确保数据的准确性；
- b) 系统采集的数据应当以不易被篡改、丢失或修改的格式保存至存储器中；
- c) 需确保准确、实时记录数据并能显示正确的时间戳，可采用时钟同步功能，接收国家标准时间。

针对二次处理的数据，应当遵守以下要求：

- a) 数据二次处理应当使用经验证/确认或核实的方案、过程、方法、系统、设备，并依据已批准的程序；
- b) 数据处理时应当确保原始数据被正确地引用或转化，例如使用统一的运算单位，防止转

移错误等；

- c) 任何用户所进行的任何数据的数据处理活动应当有足够的可追溯性，包括数据处理人、处理时间和处理的内容，例如样品色谱分析使用不同方法/参数对数据进行处理时，应当记录每个版本的处理方法。

电子记录至少应当实现原有纸质记录的同等功能，满足活动管理要求。血浆采集、检测和供浆的电子记录应当永久保存。血液制品的电子批记录应当保存至血液制品有效期满后不少于1年。

10.1.4 电子记录的修改

对电子记录的任何必要的修改均应当根据已批准的程序进行授权和控制。

针对数据的修改，应当遵守以下要求：

- a) 对录入数据的修改应当产生审计追踪，提供修改痕迹查询，包括数据的旧值与新值、修改时间、修改人及修改人的电子签名；必要时，应当录入修改的理由；
- b) 对原始记录所做的所有变更和修改均应当有完整记录，并应当由至少一位经过合适培训和确认的人员审核和批准；
- c) 其审计追踪的审核应当是批准过程中常规数据审核的一部分；
- d) 应当基于风险，确定电子数据的关键程度，并对识别的关键数据进行审核并确认所有操作的正确执行，查看电子记录中的原始记录是否有变化（修改、删除或重新写入），或者是否生成了未报告的相关数据。

10.1.5 数据的转移/迁移

数据转移/迁移是将已存储的数据从一个存储位置转移至另一个存储位置的过程。无论是使用计算机化系统转移数据或人工手动转移数据，均应当根据已批准的程序进行电子数据的转移，确保在转移过程中不改变数据内容和含义。

针对数据转移，应当遵守以下要求：

- a) 业务负责人和系统所有者应当深入了解系统转移/迁移数据的格式，以及数据在生成、转移和后续存储每个阶段被改变的可能性。应当通过信息化安全管控技术手段确保数据在转移/迁移时不被篡改，若无信息化安全管控技术手段时，可通过风险评估制定控制措施，规定转移/迁移流程，防止数据转移过程中被意外丢失、修改或错误转录。若数据转移/迁移操作不正确，应当遵守相关质量规程进行处理；
- b) 数据转移/迁移程序应当经过验证，对接口进行评估和说明，接口应当有指定格式、正确输入和安全的内置检查。验证中应当证明系统不会接受无效数据格式，且数据转移过程中及转移后不被改变；
- c) 数据的转移/迁移过程应当产生审计追踪，记录操作人、操作时间、转移数据内容、原因以及转移位置。

10.1.6 数据归档与销毁

生产过程中产生的数据和相关元数据需要保存在指定的安全区域或设备，防止在保存期限内数据被篡改、删除或损坏。

针对数据归档，应当遵守以下要求：

- a) 所有GMP活动相关数据均应进行归档，必要时可归档混合记录（纸质和电子数据）；
- b) 允许在保存期限内能够进行数据和元数据的恢复和读取，构成数据的原始数据、元数据、审计追踪等信息应当同时被保存；
- c) 保证数据的可读性，尽量实现对数据的重现；
- d) 数据保存的区域或设备，都应当通过授权进行管理；
- e) 数据的归档程序应当进行验证，证明数据在要求的保存期限内不会损坏或删除。

针对数据销毁，应当遵循以下要求：

- a) 数据销毁操作规程应当包括销毁的申请与批准、执行人、销毁方式等；
- b) 数据只有在满足血液制品生产企业内部要求和法规要求存储期限后，才能以受控方式进行销毁；
- c) 数据的销毁应当通过授权进行管理，计算机化系统只有经授权的人员才能删除数据，删除操作应当产生审计追踪。

10.1.7 备份与恢复

应当制定合适的备份与恢复操作规程，对系统和数据进行有效备份，至少包括：

- a) 操作规程包括备份/恢复方式（手动或自动）、备份频率、测试程序、测试频率、执行人员等内容，备份和测试频率应当基于风险评估决定；
- b) 备份、灾难备份和备份恢复的流程必须经过验证，需确保数据恢复后的可读性和完整性以及备份数据复查与原始数据的一致性；
- c) 数据的备份应当有相应的记录；
- d) 备份数据应当通过授权进行管理；
- e) 备份介质尽可能异地保存，定期进行维护。

建议建立灾难备份与恢复计划，详细规定使灾难影响最小化的预防措施和恢复措施。

10.2 电子签名

采用电子记录的计算机化系统应当确保登录用户的唯一性与可追溯性，采用电子签名时，应当符合《中华人民共和国电子签名法》的相关规定。

计算机化系统电子签名功能应当经过验证或确认。通过电子签名可明确签名人、签名时间和签名相关的内容等信息。

系统应当防止电子签名被编辑、删除、复制或转移。

代替手写签名使用的电子签名应当有适当的控制，以确保其真实性并可追溯至电子签名记录的具体个人。

电子签名应当与其各自的记录一一对应、安全且永久链接，即如果后续对已签名记录进行了更改，更改者应当对其进行电子签名，并确保初始签名记录不被覆盖。

法定代表人、主要负责人、生产管理负责人、质量管理负责人、质量授权人等关键岗位人员的电子签名应当使用第三方CA机构颁发的数字证书实现可靠的电子签名，可靠的电子签名与手写签名或盖章具有同等的法律效力。

计算机化系统中所使用的密码技术应当遵循《中华人民共和国密码法》以及相关国家标准和行业要求。

10.3 变更管理

应当制定变更控制的操作规程，对信息化建设、计算机化系统整个生命周期内所有变更的类型、风险与复杂性、测试/验证要求、审批流程、执行方式、跟踪和检查、文档记录等进行明确的规定，并应当严格按规程进行变更，确保与生产质量相关的计算机化系统的变更都处于控制下，且以文件形式进行存档。

信息化建设、计算机化系统整个生命周期内产生的所有变更都应当经过恰当的评估、记录、测试与批准程序。变更过程和实施情况均应当处于控制下，以文件形式进行存档，确保系统符合相关要求。

对于必须进行验证的系统，如果发生变更（如应用系统、操作系统、硬件及通讯的变更），应当对此变更进行评估，并确定其对系统的影响。基于评估结果，确定再验证的范围。

10.4 数据安全

应当遵循《中华人民共和国网络安全法》《中华人民共和国数据安全法》等有关法律法规规范数据处理活动，保障数据安全。

应当建立科学合理的数据安全制度，应当有数据安全管理制度，确保血液制品生产过程中的数据真实、准确、完整、不可篡改和可追溯。应当明确专职部门及人员负责追溯数据管理，确保数据安全、防止数据泄露。

应当制定合适的管理规程，对影响计算机化系统运行的设施与配置进行管理，如服务器、机房、网络环境、应用系统和数据库等。

应当对计算机化系统安全策略进行定义。

应当建立应急方案，以便系统出现损坏时启用，应急方案启用的及时性应当与需要使用该方案的紧急程度相关。

10.5 计算机化系统验证

计算机化系统验证应当包括应用程序的验证和基础架构的确认。验证活动应当基于GMP及其附录《计算机化系统》和《确认与验证》开展实施，其范围与程度应当基于科学的风险评估。风险评估应当充分考虑计算机化系统的使用范围和用途。

如果某些验证活动需要系统供应商或第三方支持或执行，或引用已经存在的供应商资料则应当在验证活动中注明，并经血液制品生产企业的验证人员评估与复核验证结果。

11 质量审计管理

应当基于GMP及其附录《计算机化系统》和《确认与验证》，结合本文件的相关条款，开展对生产、检验电子化记录的质量审计。

审计点包括但不限于以下内容：

- a) 计算机化系统的清单，必须包含功能用途和使用范围；
- b) 计算机化系统管理的规章制度和规程；
- c) 计算机化系统的验证管理规程与执行过程；
- d) 与计算机化系统管理相关的偏差、变更或其他生产质量相关的记录；
- e) 计算机化系统安全使用过程。

建议定期组织对可能影响产品质量的计算机化系统进行质量审计，监控本文件的实施情况，并执行必要的CAPA。

附录A 关键数据项参考示例

应当根据血液制品生产工艺的特性以及实际生产、检验情况，基于质量风险管理的原则，充分识别生产与检验过程中的过程关键控制点和产品质量控制点，形成关键数据项并采用信息化手段进行监控。

以下血液制品关键数据项示例，仅供参考。

表 A. 1 血液制品原液生产工序

工艺步骤	药品质量的关键属性	药品生产的关键工艺参数
血液制品生产用原料血浆融化合并	血浆信息、血浆总蛋白含量、HBV、HIV和HCV筛查、乙型肝炎病毒表面抗体检测以及特异性抗体检测（如需要）	血浆温度
组分分离	过滤液pH值、反应液乙醇浓度、上清液澄清度、目标蛋白含量、目标蛋白纯度、内毒素含量	乙醇加入速度、反应液温度、搅拌时间、静置时间、上清液温度、沉淀存放温度、过滤速度、过滤压力、pH值、电导率、压力、柱床体积、上样体积、离心力（离心转速）、冷媒温度
超滤浓缩	细菌内毒素含量、残余乙醇含量、目标蛋白含量、目标蛋白纯度、Na离子浓度、pH值	压力、膜孔径、膜面积、透析液配方、浓缩（透析）倍数

表 A. 2 血液制品半成品配制、分装、灯检、包装

工艺步骤	药品质量的关键属性	药品生产的关键工艺参数
半成品配制	滤芯完整性检测、细菌内毒素含量	搅拌时长、搅拌转速、制品pH范围、配制时限、配制温度、允许工艺时间
病毒去除/灭活	蛋白浓度、溶质含量	灭活温度、灭活时间
分装	无菌检查、热原、装量	装量设定
孵育、灯检	外观质量、可见异物、合格品数量	培育时间、照度
包装	包装质量、包装合格率	

附录B 参考数据集

B.1 数据集设计说明

B.1.1 数据项名称

用医药行业的通用语言定义数据项的名称。

B.1.2 数据项英文名称

用医药行业的通用语言的英文翻译定义数据项的英文名称。

B.1.3 数据项短名

数据项中文名称（忽略符号）的汉语拼音首字母缩写，用于数据交换时作为字段名使用。在一个数据集中如果出现短名相同的数据项，处理原则为：从第一个重复的短名开始，在短名名称后加两位顺序号，序号从01开始递增。

B.1.4 数据项说明

描述数据项的定义或用途说明，可举例说明。

B.1.5 数据项的数据类型与表达

表 B.1 数据项的数据类型及说明表

数据类型	说明
字符型	通过字符形式表达的值的类型
整型	通过“0”到“9”数字表达的整数类型的值
浮点型	通过“0”到“9”数字表达的实数
日期型	通过 YYYYMMDD 的形式表达的值的类型，符合 GB/T 7408
日期时间型	通过 YYYYMMDDThhmmss 的形式表达的值的类型，符合 GB/T 7408
布尔型	两个且只有两个表明条件的值，True/False
二进制	上述类型无法表示的其他数据类型，比如图像、音频等

B.2 通用数据集

B.2.1 设备管理数据集

针对6.1设备设施识别的通用数据集见下表。

表 B.2 设备设施识别的通用数据集

序号	数据项名称	数据项短名	数据项英文名称	数据项说明	数据类型	备注
1	设备名称	SBMC	Equipment name		字符型	
2	设备编号	SBBH	Equipment code		字符型	
3	运行状态	YXZT	Operating status	设备的启动、关机状态	字符型	
4	清洁状态	QJZT	Cleaning status	待清洁、已清洁	字符型	
5	清洁时间	QJSJ	Cleaning time		日期时间型	
6	清洁有效期	QJYXQ	Cleaning validity		日期型	
7	灭菌状态	MJZT	Sterilization status	针对使用前需灭菌的设备	字符型	
8	灭菌时间	MJSJ	Sterilization time		日期时间型	
9	灭菌有效期	MJYXQ	Sterilization validity		日期型	
10	校验状态	JYZT	Calibration status	针对需要校验的设备	字符型	
11	校验时间	JYSJ	Calibration time		日期型	
12	校验有效期	JYYXQ	Calibration validity		日期型	

B.2.2 物料管理数据集

针对6.3生产过程的物料管理的通用数据集见下表。

B.2.2.1 物料管理

表 B.3 物料管理数据集

序号	数据项名称	数据项短名	数据项英文名称	数据项说明	数据类型	备注
1	物料名称	WLMC	Material name		字符型	
2	物料编码	WLBM	Material code	例如：AAYYMMBBBBB，物料类型（2位）+2位年+2位月+5位流水号。	字符型	
3	物料批号	WLPH	Material batch No.	生产企业赋予的内部物料批号	字符型	
4	献血浆者姓名	XXJZX	Blood plasma donor's name		字符型	
5	卡号	KH	Card No.		字符型	
6	血型	XX	Blood type		字符型	
7	血浆编号	XJBH	Plasma No.		字符型	
8	采血浆日期	CXJRQ	Blood plasma collection date		日期型	
9	血浆重量	XJZL	Plasma weight		字符型	
10	单采血浆站名称	DCXJZMC	Single plasma collection station's name		字符型	

B. 2. 2. 2 称量管理

表 B. 4 称量管理数据集

序号	数据项名称	数据项短名	数据项英文名称	数据项说明	数据类型	备注
1	称具名称	CJMC	Weighing-appliance name		字符型	
2	称具编号	CJBH	Weighing-appliance No.		字符型	
3	称具状态	CJZT	Weighing-appliance status	称具的校验状态	字符型	
4	称具精度	CJJD	Weighing-appliance precision	称具的最小称量精度	字符型	
5	产品名称	CPMC	Product name		字符型	
6	产品规格	CPGG	Product specification		字符型	
7	产品批号	CPPH	Product batch No.		字符型	
8	物料名称	WLMC	Material name		字符型	
9	物料批号	WLPH	Material batch No.		字符型	
10	称量重量	CLZL	Weight		字符型	
11	称量人	CLR	Weigher		字符型	
12	称量日期	CLRQ	Weighing date		日期型	

B. 2. 2. 3 中间产品管理

表 B. 5 中间产品管理数据集

序号	数据项名称	数据项短名	数据项英文名称	数据项说明	数据类型	备注
产品信息						
1	中间产品名称	ZJCPMC	Intermediate product name		字符型	
2	中间产品批号	ZJCPPH	Intermediate product batch No.		字符型	
3	储存位置	CCWZ	Storage location		字符型	
4	有效期至	YXQZ	Expiration date		日期型	
5	质量状态	ZLZT	Quality status		字符型	
入库						
6	入库时间	RKSJ	Storage time		日期时间型	
7	入库人	RKR	Storage person		字符型	
8	入库位置	RKWZ	Storage location		字符型	
出库						
9	出库时间	CKSJ	Outbound time		日期时间型	
10	出库人	CKR	Outbound person		字符型	
取样						
11	取样量	QYL	Sampling amount		字符型	
12	取样人	QYR	Sampling person		字符型	
13	取样时间	QYSJ	Sampling time		日期时间型	

投料						
14	投料量	TLL	Input quantity		字符型	
15	投料时间	TLSJ	Input time		日期时间型	
16	投料人	TLR	Input person		字符型	
退库						
17	退库时间	TKSJ	Return time		日期时间型	
18	退库人	TKR	Return person		字符型	
19	复核人	FHR	Reviewer		字符型	

B. 2. 3 生产操作数据集

针对6.4生产操作的通用数据集见下表。

B. 2. 3. 1 生产电子批记录

表 B. 6 生产电子批记录数据集

序号	数据项名称	数据项短名	数据项英文名称	数据项说明	数据类型	备注
1	产品编码	CPBM	Product code		字符型	
2	产品名称	CPMC	Product name		字符型	
3	产品规格	CPGG	Product specification		字符型	
4	产品批号	CPPH	Product batch No.		字符型	
5	批量	PL	Quantity		字符型	
6	生产开始时间	SCKSSJ	Production start time		日期时间型	
7	生产结束时间	SCJSSJ	Production end time		日期时间型	
8	生产工序	SCGX	Production process		字符型	
9	工序开始时间	GXKSSJ	Process start time		日期时间型	
10	工序结束时间	GXJSSJ	Process end time		日期时间型	
11	设备编号	SBBH	Equipment No.		字符型	
12	设备名称	SBMC	Equipment name		字符型	
13	操作人	CZR	Operator		字符型	
14	复核人	FHR	Reviewer		字符型	
15	关键工艺参数	GJGYCS	Critical process parameter	针对关键生产设备的参数	字符型	
16	人工操作记录	RGCZJL	Manual operation record	人工观察、清场、检查等	字符型	
17	中间控制结果	ZJKZJG	Intermediate control result	对生产过程的中间控制记录	字符型	
18	工序物料平衡	GXWLPH	Process material balance	每一生产工序的物料平衡	字符型	

B. 2. 3. 2 生产偏差记录

表 B. 7 生产偏差记录数据集

序号	数据项名称	数据项短名	数据项英文名称	数据项说明	数据类型	备注
1	偏差描述	PCMS	Deviation description		字符型	
2	偏差发生时间	PCFSSJ	Deviation occurrence time		日期时间型	
3	紧急处理措施	JJCLCS	Emergency handling measures		字符型	
4	受影响产品编码	SYXCPBM	Affected product code		字符型	
5	受影响产品名称	SYXCPMC	Affected product name		字符型	
6	受影响产品批号	SYXCPPH	Affected product batch No.		字符型	
7	偏差记录人	PCJLR	Deviation recorder		字符型	
8	偏差复核人	PCFHR	Deviation reviewer		字符型	

B. 2. 3. 3 清场电子记录

表 B. 8 清场电子记录数据集

序号	数据项名称	数据项短名	数据项英文名称	数据项说明	数据类型	备注
1	操作间编号	CZJBH	Room No.		字符型	
2	产品名称	CPMC	Product name		字符型	
3	产品批号	CPPH	Product batch No.		字符型	
4	生产工序	SCGX	Production process		字符型	
5	清场日期	QCRQ	Clearance date		日期型	
6	检查项目	JCXM	Check items		字符型	
7	检查结果	JCJG	Check result		字符型	
8	清场人员	QCRY	Clearance operator		字符型	
9	清场复核人	QCFHR	Clearance reviewer		字符型	

B. 2. 3. 4 电子批包装记录

表 B. 9 电子批包装记录数据集

序号	数据项名称	数据项短名	数据项英文名称	数据项说明	数据类型	备注
1	产品名称	CPMC	Product name		字符型	
2	产品规格	CPGG	Product specification		字符型	
3	产品批号	CPPH	Product batch No.		字符型	
4	包装规格	BZGG	Packaged specification		字符型	
5	生产日期	SCRQ	Production date		日期型	
6	有效日期	YXRQ	Expiration date		日期型	
7	包装操作时间	BZCZDSJ	Packaging operation time		日期时间型	
8	包装材料名称	BZCLMC	Packaging material name		字符型	
9	包装材料批号	BZCLPH	Packaging material batch No.		字符型	
10	使用数量	SYSL	Quantity used		浮点型	
11	设备编号	SBBH	Equipment No.		字符型	
12	设备名称	SBMC	Equipment name		字符型	
13	关键工艺参数	GJGYCS	Critical process parameter		字符型	
14	人工操作记录	RGCZJL	Manual operation record		字符型	
15	操作人	CZR	Operator		字符型	
16	复核人	FHR	Reviewer		字符型	
17	检查记录	JCJL	Check record		字符型	
18	检查人	JCR	Checker		字符型	
19	放行审核人	FXSHR	Releasing reviewer	对成品入库放行的审核	字符型	
20	审核人	SHR	Examiner	通常由 QA 经理进行审核	字符型	

B. 2. 4 检验过程数据集

针对7检验过程信息化要求的通用数据集见下表。

B. 2. 4. 1 样品管理

B. 2. 4. 1. 1 取样

表 B. 10 取样数据集

序号	数据项名称	数据项短名	数据项英文名称	数据项说明	数据类型	备注
1	样品名称	YPMC	Sample name		字符型	
2	批号	PH	Batch No.		字符型	
3	取样件数	QYJS	Sample quantity		字符型	
4	取样量	QYL	Sampling amount		字符型	
5	取样时间	QYSJ	Sampling time		日期时间型	

6	取样人	QYR	Sampling person		字符型	
7	献血浆者姓名	XXJZX	Blood plasma donor's name		字符型	
8	卡号	KH	Card No.		字符型	
9	血型	XX	Blood type		字符型	
10	采血浆日期	CXJRQ	Blood plasma collection date		日期型	
11	血浆重量	XJZL	Plasma weight		字符型	
12	单采血浆站名称	DCXJZMC	Single plasma collection station's name		字符型	
13	样品储存条件	YPCCTJ	Sample storage condition		字符型	

B. 2. 4. 1. 2 样品接收

表 B. 11 样品接收数据集

序号	数据项名称	数据项短名	数据项英文名称	数据项说明	数据类型	备注
1	样品名称	YPMC	Sample name		字符型	
2	批号	PH	Batch No.		字符型	
3	样品量	YPL	Receiving amount		字符型	
4	接收时间	JSSJ	Receiving time		日期时间型	
5	接收人	JSR	Receiving person		字符型	

B. 2. 4. 1. 3 样品存放

表 B. 12 样品存放数据集

序号	数据项名称	数据项短名	数据项英文名称	数据项说明	数据类型	备注
1	样品名称	YPMC	Sample name		字符型	
2	批号	PH	Batch No.		字符型	
3	存放地点	CFDD	Storage location		字符型	
4	设备名称	SBMC	Equipment name		字符型	
5	设备编号	SBBH	Equipment No.		字符型	
6	环境条件	HJTJ	Environmental conditions		字符型	

B. 2. 4. 1. 4 样品检验

表 B. 13 样品检验数据集

序号	数据项名称	数据项短名	数据项英文名称	数据项说明	数据类型	备注
1	样品名称	YPMC	Sample name		字符型	
2	批号	PH	Batch No.		字符型	
3	检验依据	JYYJ	Inspection basis		字符型	
4	检验方法	JYFF	Inspection method		字符型	
5	检验用量	JYYL	Inspection dosage		字符型	
6	检验项目	JYXM	Inspection items		字符型	
7	质量标准	ZLBZ	Specification limits		字符型	
8	检验结果	JYJG	Inspection results		字符型	
9	检验人员	JYRY	Inspection operator		字符型	
10	复核人员	FHRY	Inspection reviewer		字符型	
11	检验时间	JYSJ	Inspection time		日期时间型	

B. 2. 4. 1. 5 剩余样品处理

表 B. 14 剩余样品处理数据集

序号	数据项名称	数据项短名	数据项英文名称	数据项说明	数据类型	备注
1	样品名称	YPMC	Sample name		字符型	
2	批号	PH	Batch No.		字符型	
3	剩余量	SYL	Remaining amount		字符型	
4	销毁量	XHL	Destruction amount		字符型	
5	状态	ZT	Status		字符型	

6	处置人员	CZRY	Disposing person		字符型	
7	处置地点	CZDD	Disposing site		字符型	
8	处置方法	CZFF	Disposing way		字符型	
9	处置时间	CZSJ	Disposing time		日期时间型	

B. 2. 4. 1. 6 留样

表 B. 15 留样数据集

序号	数据项名称	数据项短名	数据项英文名称	数据项说明	数据类型	备注
1	样品名称	YPMC	Sample name		字符型	
2	批号	PH	Batch No.		字符型	
3	数量	SL	Quantity		浮点型	
4	有效期	YXQ	Expiry date		日期型	
5	留样期限	LYQX	Sample retention period		字符型	
6	留样地点	LYDD	Sample location		字符型	
7	保存条件	BCTJ	Storage condition		字符型	
8	献血浆者姓名	XXJZXM	Blood plasma donor's name		字符型	
9	卡号	KH	Card No.		字符型	
10	血型	XX	Blood type		字符型	
11	采血浆日期	CXJRQ	Blood plasma collection date		日期型	
12	血浆重量	XJZL	Plasma weight		字符型	
13	单采血浆站名称	DCXJZMC	Single plasma collection station's name		字符型	

B. 2. 4. 2 试剂、标准品管理

表 B. 16 试剂、标准品管理数据集

序号	数据项名称	数据项短名	数据项英文名称	数据项说明	数据类型	备注
试剂/标准品基本信息						
1	试剂/标准品名称	SJBZPMC	Reagent/standard name		字符型	
2	规格	GG	Specifications		字符型	
3	批号	PH	Batch No.		字符型	
4	瓶号	PH01	Bottle No.		字符型	
5	有效日期	YXRQ	Expiration date		日期型	
6	厂家	CJ	Vendor		字符型	
7	储存条件	ZCTJ	Storage conditions		字符型	
入库						
8	入库时间	RKSJ	Storage time		日期时间型	
9	入库人	RKR	Storage person		字符型	
10	入库位置	RKWZ	Storage location		字符型	
领用						
11	领用人	LYR	Reception person		字符型	
12	领用时间	LYSJ	Reception time		日期时间型	
13	领用数量	LYSL	Quantity consumed		浮点型	
归还						
14	归还时间	GHSJ	Return time		日期时间型	
15	归还人	GHR	Return person		字符型	
16	归还数量	GHSL	Return quantity		浮点型	
失效						
17	操作时间	CZSJ	Operation time		日期时间型	
18	操作人	CZR	Operator		字符型	
19	原因	YY	Reason		字符型	
销毁						
20	销毁时间	XHSJ	Disposing time		日期时间型	
21	销毁人	XHR	Disposing person		字符型	
22	销毁数量	XHSL	Disposing amount		浮点型	

配制						
23	试液名称	SYMC	Solution name		字符型	
24	试液批号	SYPH	Solution batch No.		字符型	
25	配制人	PZR	Preparation person		字符型	
26	配制时间	PZSJ	Preparation date		日期型	
27	配制浓度	PZND	Preparation concentration		字符型	
28	有效日期	YXRQ	Expiration date		日期型	
标定						
29	标准溶液名称	BZRYMC	Standard solution name		字符型	
30	标准溶液批号	BZRYPH	Standard solution batch No.		字符型	
31	标定时间	BDSJ	Calibration date		日期型	
32	标定人	BDR	Calibration person		字符型	
33	标定浓度	BDND	Calibration concentration		字符型	
34	有效日期	YXRQ	Expiration date		日期型	

B. 2. 4. 3 超标结果关联的电子记录

表 B. 17 超标结果关联的电子记录数据集

序号	数据项名称	数据项短名	数据项英文名称	数据项说明	数据类型	备注
1	样品名称	YPMC	Sample name		字符型	
2	样品批号	YPPH	Sample batch No.		字符型	
3	超标的检验项目	CBDJYXM	OOS inspection items		字符型	
4	检验方法	JYFF	Inspection method		字符型	
5	检定 SOP	JDSOP	Inspection SOP		字符型	
6	质量标准	ZLBZ	Specification limits		字符型	
7	检验结果	JYJG	Inspection results		字符型	
8	检验人员	JYRY	Inspection operator		字符型	
9	复核人员	FHRY	Inspection reviewer		字符型	
10	检验时间	JYSJ	Inspection time		日期时间型	
11	试剂/试液名称	SJSYMC	Reagent/Solution name		字符型	
12	试剂/试液批号	SJSYPH	Reagent/Solution batch No.		字符型	
13	试剂/试液有效期	SJSYYXQ	Reagent /solution expiration date		日期型	
14	设备名称	SBMC	Equipment name		字符型	
15	设备编号	SBBH	Equipment code		字符型	
16	设备状态	SBZT	Equipment status	例如：备用、停用、运行中	字符型	

B. 2. 5 审计追踪数据集

针对10.1.1审计追踪的通用数据集见下表。

表 B. 18 审计追踪数据集

序号	数据项名称	数据项短名	数据项英文名称	数据项说明	数据类型	备注
1	操作对象	CZDX	Operation object		字符型	
2	操作类型	CZLX	Operation type	例如：创建，删除，修改	字符型	
3	操作者	CZZ	Operator		字符型	
4	操作时间	CZSJ	Operation time		日期时间型	
5	操作原因	CZYY	Operation reason		字符型	
6	旧值	JZ	Old value		字符型	
7	新值	XZ	New value		字符型	

B.2.6 电子签名数据集

表 B.19 电子签名数据集

序号	数据项名称	数据项短名	数据项英文名称	数据项说明	数据类型	备注
1	签名人	QMR	Signer		字符型	
2	签名时间	QMSJ	Signature time		日期时间型	
3	签名含义	QMHY	Signature meaning		字符型	

B.3 血液制品生产的关键质量属性参考示例

可根据血液制品生产工艺的特性以及实际生产、检验情况，基于质量风险管理的原则，充分识别生产与检验过程中的关键工艺参数和关键质量属性，形成关键数据项并采用信息化手段进行监控。

表 B.20 血液制品产品质量控制点

制品阶段		产品质量控制点
冷沉淀	人凝血因子Ⅷ	乙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒、丙型肝炎病毒、细菌内毒素、含量
原液	人血白蛋白	蛋白质含量、纯度、pH值、残余乙醇含量
	静注人免疫球蛋白、肌肉注射用人免疫球蛋白	蛋白质含量、纯度、pH值、残余乙醇含量、热原检查
	人凝血因子Ⅷ、人凝血酶原复合物	蛋白质含量、pH值、人凝血因子效价与活性
	纤原	纯度、pH值、凝固活力
半成品	人血白蛋白	无菌检查、热原检查（蛋白质含量、纯度、pH值可在原液阶段检测）
	静注人免疫球蛋白、肌肉注射用人免疫球蛋白	无菌检查（蛋白质含量、纯度、pH值、热原检查可在原液阶段检测）
	人凝血因子Ⅷ、人凝血酶原复合物	无菌检查、热原检查（蛋白质含量、pH值、人凝血因子效价与活性可在原液阶段检测）
	纤原	无菌检查、热原检查（pH值、纯度、凝固活力可在原液阶段检测）
成品		成品质量全检

例如：对人血白蛋白原液的关键质量属性建立特定的数据集，可参考下表。

表 B.21 关键质量属性数据集

序号	数据项名称	数据项短名	数据项英文名称	数据项说明	数据类型	备注
1	蛋白质含量	DBZHL	Protein content		字符型	
2	纯度	CD	Purity		字符型	
3	pH值	PHZ	PH value		浮点型	
4	残余乙醇含量	CYYCHL	Residual ethanol		浮点型	

附件

《药品生产质量管理规范(2010年修订)》 血液制品附录

(2024年6月4日, 2024年第70号公告修订)

第一章 范 围

第一条 本附录所称血液制品, 特指人血浆蛋白类制品。本附录适用于人血液制品的生产管理、质量控制、贮存、发放、运输和处理。

第二条 本附录中的血液制品生产包括从原料血浆接收、入库贮存、复检、血浆组分分离、血液制品制备、检定到成品入库的全过程。

第三条 生产血液制品用原料血浆的采集、检验、贮存和运输, 应当符合《中华人民共和国药典》中“血液制品生产用人血浆”的规定和《单采血浆站质量管理规范》的规定。

第四条 血液制品的管理还应当符合本规范及其他适用附录和国家相关规定。

第二章 原 则

第五条 原料血浆可能含有经血液传播疾病的病原体, 为确保产品的安全性, 必须确保原料血浆的质量和来源的合法性, 必须对生产过程进行严格控制, 特别是病毒的去除和/或灭活工序,

必须对原辅料及产品进行严格的质量控制。

第三章 人 员

第六条 企业负责人应当具有血液制品专业知识,并经过相关法律法规知识的培训。

第七条 生产管理负责人应当至少具有药学或相关专业(如微生物学、生物学、免疫学、生物化学等)本科学历(或中级专业技术职称或执业药师资格),至少具有5年从事血液制品生产和质量管理的实践经验。其中,至少具有3年从事血液制品生产的实践经验。

第八条 质量管理负责人和质量授权人应当至少具有药学或相关专业(如微生物学、生物学、免疫学、生物化学等)本科学历(或中级专业技术职称或执业药师资格),至少具有5年从事血液制品生产和质量管理的实践经验。其中,至少具有3年从事血液制品质量保证、质量控制的实践经验。

第九条 从事血液制品生产、质量保证、质量控制及其他相关人员(包括清洁、维修人员)应当经过生物安全防护的培训,尤其是经过预防经血液传播疾病方面的知识培训。

第十条 境内从事血液制品生产、质量保证、质量控制及其他相关人员应当接种预防经血液传播疾病的疫苗。

第四章 厂房与设备

第十一条 血液制品的生产厂房应当为独立建筑物,不得与

其他药品共用，并使用专用的生产设施和设备。

第十二条 原料血浆、血液制品检验实验室应当符合国务院《病原微生物实验室生物安全管理条例》、国家标准《实验室生物安全通用要求》的有关规定，并具备与企业生产和质量要求相适应的检验能力。企业应定期开展实验室能力评估，确保实验结果准确、可靠和检验过程信息记录的真实、准确、完整和可追溯。

第十三条 原料血浆和生产用合并血浆检验实验室应当独立设置，使用专用检验设备，并应当有原位灭活或消毒的设备。如有空调系统，应当独立设置。

第十四条 原料血浆破袋、合并、分离、提取、分装前的巴氏灭活等工序至少在 D 级洁净区内进行。

第十五条 血浆融浆区域、组分分离区域以及病毒灭活后生产区域应当彼此分开，生产设备应当专用，各区域应当有独立的空气净化系统。

第十六条 血液制品生产中，应当采取措施防止病毒去除和/或灭活前、后制品的交叉污染。病毒去除和/或灭活后的制品应当使用隔离的专用生产区域与设备，并使用独立的空气净化系统。

第五章 原料血浆

第十七条 企业对每批接收的原料血浆，应当检查以下内容：

- (一)原料血浆采集单位与法定部门批准的单采血浆站一致；
- (二)运输过程中的温度监控记录完整，温度符合要求，运

输过程中出现的温度偏差，按照偏差处理规程进行处理，并有相关记录；

（三）血浆袋的包装完整无破损；

（四）血浆袋上的标签内容完整，至少含有献血浆者姓名（或识别号）、卡号、血型、血浆编号、采血浆日期、血浆重量及单采血浆站名称等信息；

（五）血浆的检测符合要求，并附检测报告。

第十八条 原料血浆接收后，企业应当对每一人份血浆进行复检，并有复检记录。原料血浆的质量应当符合《中华人民共和国药典》相关要求。企业对复检不符合质量标准的原料血浆应当按照规定销毁，不得用于投料生产，销毁情况应写入年度质量回顾分析报告中。用于检测的血浆样本及血浆样本留样不得用于生产。

企业应当对所有投料生产用原料血浆留样，至血浆投料生产所有产品有效期届满后 1 年。原料血浆留样量应当满足规定病毒的核酸、病毒标志物检测及复测等的用量要求，原料血浆留样使用的容器应当满足留样期间样品保存、信息标识等的需要。

第十九条 原料血浆检疫期应当符合相关规定。

第二十条 投产使用前，企业应当对每批放行的原料血浆进行质量评价，内容应当包括：

（一）原料血浆采集单位与法定部门批准的单采血浆站一致；

（二）贮存过程中的温度监控记录完整，温度符合要求，贮

存过程中出现的温度偏差，按照偏差处理规程进行处理，并有相关记录；

（三）采用经批准的体外诊断试剂对每袋血浆进行复检并符合要求；

（四）已达到检疫期管理的要求；

（五）血浆袋破损或复检不合格的血浆已剔除并按规定处理。

第二十一条 企业应当建立原料血浆的追溯系统，确保每份血浆可追溯至献血浆者，并可向前追溯到献血浆者最后一次采集的血浆之前至少 60 天内所采集的血浆。

第二十二条 企业应当与单采血浆站建立信息交换系统，出现下列情况应当及时交换信息：

（一）发现献血浆者不符合相关的健康标准；

（二）以前病原体标记为阴性的献血浆者，在随后采集到的原料血浆中发现任何一种病原体标记为阳性；

（三）原料血浆复检结果不符合要求；

（四）发现未按规程要求对原料血浆进行病原体检测；

（五）献血浆者患有可经由血浆传播病原体（如 HAV、HBV、HCV 和其他血源性传播肝炎病毒、HIV 及目前所知的其他病原体）的疾病以及克-雅病或变异型新克-雅病（CJD 或 vCJD）。

第二十三条 企业应当制定规程，明确规定出现第二十二条中的任何一种情况的应对措施。应当根据涉及的病原体、投料量、检疫期、制品特性和生产工艺，对使用相关原料血浆生产的血液

制品的质量风险进行再评估，并重新审核批记录。必要时应当召回已发放的成品。

第二十四条 发现已投料血浆中混有感染 HIV、HBV、HCV 血浆的，应当立即停止全部产品的生产，封存用相应投料血浆所生产的组分、中间产品、待包装产品及成品，并向所在地省级药品监督管理部门报告。企业应及时启动原因调查，进行风险评估，并采取相应的风险控制措施。风险控制措施关闭且调查结束后，用相应投料血浆所生产的组分、中间产品、待包装产品及成品应均予销毁。

第二十五条 企业应当加强对单采血浆站的质量审核，督促单采血浆站严格执行国家有关法律法规及规范性文件对原料血浆采集、供应的相关规定，采用信息化手段如实记录原料血浆采集、贮存、运输及检验数据。企业应当定期对单采血浆站进行现场质量审核，至少每半年一次，并有质量审核书面报告。

第六章 生产和质量控制

第二十六条 企业应当对原料血浆、血浆蛋白组分、中间产品、成品的贮存、运输温度及条件进行验证。应当对贮存、运输温度及条件进行监控，并有记录。

第二十七条 用于血浆中特定病原体（HIV、HBV、HCV 及梅毒螺旋体）标记检查的体外诊断试剂，应当获得药品监督管理部门批准。体外诊断试剂验收入库、贮存、发放和使用等应当与原辅料管理相同。

第二十八条 单份血浆按照生产规模混合后进行血液制品各组分的提取前,企业应当根据产品特点逐一对所有合并容器中的合并血浆(或者分离冷沉淀后的合并血浆)留取有代表性样品,并将样品保存至血浆投料生产所有产品有效期届满后1年。合并血浆留样量应当满足规定病毒的核酸、病毒标志物检测及复测等的用量要求。合并血浆留样使用的容器应当满足留样期间样品保存、信息标识等的需要。企业应当按《中华人民共和国药典》规定对合并血浆进行取样、检验,并均符合要求。合并血浆检验结果不符合要求的,不得继续用于生产,企业应当按照规定销毁,销毁情况应写入年度质量回顾分析报告中。用于检测的合并血浆样本及合并血浆样本留样不得用于生产。

第二十九条 原料血浆解冻、破袋、化浆的操作人员应当穿戴适当的防护服、面罩和手套。

第三十条 企业应当制定操作规程,定期对破袋、融浆的生产过程进行环境监测,并逐一对所有合并容器中的合并血浆进行微生物限度检查,尽可能降低操作过程中的微生物污染。

第三十一条 已经过病毒去除和/或灭活处理的产品与尚未处理的产品应当有明显区分和标识,并应当采用适当的方法避免不同产品的混淆、交叉污染,避免生产或质量控制操作发生遗漏或差错。

第三十二条 不得用生产设施和设备进行病毒去除或灭活方法的验证。

第三十三条 企业应当对成品开展有关病毒污染和安全风

险评估。经评估无法有效排除风险的，企业应当对成品开展有关病毒标志物检测，以确保质量安全。

第三十四条 企业对血液制品的放行应当符合《生物制品批签发管理办法》的要求。

第三十五条 企业应当采用信息化手段如实记录生产、检验过程中形成的所有数据，确保生产全过程持续符合法定要求，并基于质量风险评估情况对关键生产、检验环节采取适宜的可视化监控措施。对于人工操作（包括人工作业、观察及记录等）步骤，应当将该过程形成的数据及时录入相关信息化系统或转化为电子数据，确保相关数据的真实、完整和可追溯。

第七章 不合格原料血浆、中间产品、成品的处理

第三十六条 企业应当建立安全和有效地处理不合格原料血浆、中间产品、成品的操作规程，处理应当有记录。

血液制品生产智慧监管三年行动计划

（2024—2026 年）

按照《国务院办公厅关于全面加强药品监管能力建设的实施意见》（国办发〔2021〕16号）、《药品监管网络安全与信息化建设“十四五”规划》等有关要求，加快发展新质生产力，推进血液制品产业高质量发展，全面加快推进血液制品生产、检验环节信息化建设等工作，促进血液制品生产转型升级，切实保障血液制品安全、有效和质量可控，制定本计划。

一、工作目标

督促血液制品生产企业严格贯彻落实《药品管理法》《血液制品管理条例》《药品生产监督管理办法》《药品生产质量管理规范（2010年修订）》《血液制品附录等法律法规要求，加快血液制品生产、检验环节信息化建设，推动建立覆盖血液制品原料血浆入厂到生产、检验全过程的信息化管理体系。按照率先实施、分批推进的原则，通过三年行动，2026年底前基本实现血液制品生产企业信息化管理，切实提高血液制品监管效能，有力保障血液制品质量安全。

二、主要任务

（一）加强血浆接收环节信息化管理。血液制品生产企业应当建立信息化系统，对血浆接收、验收过程进行电子化记录。应当采用扫描物料编码的方式对原料血浆进行接收，避免混淆和差

错。应当与单采血浆站的信息化系统实现信息交换，确保每份血浆信息可追溯。

（二）加强血液制品生产环节信息化管理。血液制品生产企业应当对关键生产过程的关键设备采用自动化、信息化手段进行数据采集，并进行实时数据监测。人机交互环节要进行视频数据采集，实现可视化管理。

血液制品生产企业应根据生产实际，逐步改造、升级或更新设备，使其硬件和软件符合自动化、信息化的要求。从原料血浆入厂开始，生产过程中产生的数据应当通过信息化系统进行采集，并产生电子批生产记录，电子批生产记录的信息应完整准确。如因技术条件限制或其他因素导致生产设备和生产过程的检测设备无法自动采集、记录数据的，应采用人工录入或其他辅助方式及时将生产及检测过程信息转化为电子数据。应提高生产过程控制要求，监控特定的关键工艺参数是否符合预期要求，不符合时生成报警或异常事件。

（三）加强血液制品检验环节信息化管理。血液制品生产企业应通过信息化系统自动采集并记录检验数据。应当采取信息化系统对电子批检验记录、稳定性考察及其他检验流程进行管理。对于只能进行人工操作，无法直接自动采集的检测项目，应采用人工录入或其他方式将检验数据及时转化为电子数据。应当采用信息化手段建立标准品/对照品、试剂、试液的电子记录管理，实现使用全过程可追溯。信息化系统能够根据预设的质量标准自动判断检验结果是否存在超标的情况。血浆复检应具备全过程信

息化管理的功能，应从自动化检测设备中自动获取数据信息，检测最终结论能与单采血浆站进行数据传输。单采血浆站检测结果与血液制品生产企业检测结果应当能够通过信息系统进行平行分析。

（四）保障信息化管理系统的合规性与安全性。血液制品生产企业信息化管理系统应当符合《药品生产质量管理规范（2010年修订）》及其计算机化系统附录、《药品记录与数据管理要求》（试行）等相关要求，确保生成的信息真实、准确、完整和可追溯。信息化系统与数据的安全应符合网络安全等级保护建设要求，保证个人信息等数据安全，应对数据提供痕迹保留、数据审计追踪功能，应实现数据备份功能，保证数据可恢复。

三、实施步骤

（一）率先实施阶段（2024年6月—12月）。在前期对各省（自治区、直辖市）血液制品生产企业充分调研论证基础上，开展智慧监管三年行动工作部署；对2024年底前需率先完成智慧监管工作的省份开展检查评估和验收，完成率30%左右。

（二）持续推进阶段（2025年1月—12月）。根据2024年试点省份血液制品生产企业智慧监管工作完成情况，持续推进智慧监管工作，对2025年底前需完成智慧监管工作的省份实施情况开展检查评估和验收，完成率达到60%左右。

（三）总体完成阶段（2026年1月—12月）。对2026年底前需完成智慧监管工作的省份实施情况开展检查评估和验收，要求总体基本完成。各省级药品监督管理部门对行政区域内血液制品

生产企业智慧监管工作开展情况进行全面总结，形成报告报送国家局。

四、工作要求

（一）强化组织领导。各省级药品监督管理部门要高度重视血液制品生产智慧监管工作，从严从细从实抓好三年行动落实。要细化职责划分，压紧责任落实，加快推进血液制品生产智慧监管工作。做好宣贯指导工作，将责任要求传达行政区域内血液制品生产企业，引导其依法依规自觉履行责任义务。

（二）做好服务指导。各省级药品监督管理部门应结合相关法律法规和文件要求，积极为血液制品生产企业提供指导和服务，必要时结合行业协会发挥积极推动作用，引导生产企业科学合理制定信息化管理解决方案，加快推动血液制品生产企业全面实施信息化管理。

（三）加强监督检查。各省级药品监督管理部门要依法依规职责加强对血液制品生产企业的监督检查，将信息化建设情况纳入日常监督检查，督促生产企业切实落实信息化系统建设主体责任。要建立沟通协调机制，保障血液制品生产智慧监管工作顺利开展、按时完成。