

## 本周更新内容

### 目录

1.国家药监局关于印发优化创新药临床试验审评审批试点工作方案的通知-国药监药注(2024) 21 号 .....	1
2.关于公开征求《已上市化药药品补充申请药学自评估报告(原料药/制剂)(征求意见稿)》意见的通知 .....	3
3.国家药监局关于印发医疗器械经营质量管理规范现场检查指导原则的通知-国药监械管(2024) 20 号 .....	7
4.2024 年 7 月 31 日中药品种保护受理公示 .....	8
5.关于公开征求《嵌合抗原受体 T 细胞治疗淋巴血液系统恶性肿瘤临床试验技术指导原则(征求意见稿)》意见的通知 .....	8

## 1.国家药监局关于印发优化创新药临床试验审评审批试点工作方案的通知-国药监药注(2024) 21号

发布机构：国家药品监督管理局

发布日期：2024年07月31日

发布目的：为落实党中央、国务院关于加快发展新质生产力的工作部署，持续深化药品审评审批制度改革，提升药品审评审批效能，支持创新药研发。

发布内容如下：

### 国家药监局关于印发优化创新药临床试验审评审批试点工作方案的通知-国药监药注(2024) 21号

优化创新药临床试验审评审批试点工作方案包括工作目标、纳入试点工作的有关要求、试点工作实施步骤、时间安排及预期成果、保障措施等五项内容。

一、工作目标：优化创新药临床试验审评审批机制，强化药物临床试验申请人（以下简称申请人）主体责任，提升药物临床试验相关方对创新药临床试验的风险识别和管理能力，探索建立全面提升药物临床试验质量和效率的工作制度和机制，实现30个工作日内完成创新药临床试验申请审评审批，缩短药物临床试验启动用时。

#### 二、纳入试点工作的有关要求

（一）试点区域：在具备条件的省（区、市）开展试点。

（二）试点项目：试点项目范围为1类创新药（细胞和基因治疗产品、疫苗产品等除外）临床试验申请。申请人不受区域限制，需在境内外至少获批过3个创新药临床试验申请，有丰富的临床试验实施及药物警戒管理经验，能够在临床试验申请提交前对临床试验项目进行全面的风险评估并制定有效的风险管理计划。

（三）试点药物临床试验机构（以下简称试点机构）：1.试点机构原则上为试点区域内的国家医学中心或者国家临床医学研究中心，且已建立在申请人提交新药临床试验申请前提供临床试验项目立项、伦理审查、合同审查服务的工作制度。试点机构承担试点项目相关专业已在药物临床试验机构备案管理信息平台备案，且在该专业领域已作为组长单位牵头完成过至少3项创新药临床试验。2.试点机构的伦理委员会有能力对申请人提交的临床试验项目风险管理计划进行初始审查，并在临床试验实施过程中对临床试验风险管理措施的实施情况进行跟踪审查。3.主要研究者作为组长单位的主要研究者主持完成过至少3项创新药临床试验，能够在临床试验申请准备阶段参与试点项目风险评估，并在临床试验申请提交前完成对试点项目方案的审核确认。

### 三、试点工作实施步骤

(一) 试点区域申请：自评估达到试点条件的省（区、市），由省级药品监督管理部门向国家药监局提出试点申请，国家药监局根据审核情况作出批复。

(二) 试点机构申请：试点区域临床试验机构建立完善相关工作制度，向所在地省级药品监督管理部门提出试点申请，省级药品监督管理部门审核确认。

(三) 试点项目申请：1.提出申请。2.确认申请。

(四) 审评审批：经确认的试点项目，药审中心在受理临床试验申请后30个工作日内完成审评审批，并通过药审中心网站通知申请人审批结果。

(五) 启动实施药物临床试验：申请人与试点机构开展高效合作，于临床试验申请获批后12周内启动临床试验（第一例受试者签署知情同意书），并在临床试验全过程实施风险管理。

### 四、时间安排及预期成果

试点工作为期1年。2024年8月底前完成试点区域、试点机构确认，并启动试点项目申请；2025年1月开展中期评估；2025年7月总结试点工作经验。

试点期间，试点区域内至少完成10个品种的临床试验申请审评审批并启动临床试验。药审中心形成优化创新药临床试验审评审批的工作措施，制定完善制度机制；试点区域围绕提高临床试验启动效率以及临床试验质量、风险管理能力有关工作进行总结分析，形成可复制推广的药物临床试验管理经验。

五、保障措施：（一）严格落实各方职责；（二）保障公平公正；（三）加强技术培训。

## 国家药监局关于同意在北京上海开展优化创新药临床试验审评审批试点的批复-国药监药注函（2024）55号

经审核，家药监局同意在北京、上海开展优化创新药临床试验审评审批试点，需严格按照《优化创新药临床试验审评审批试点工作方案》要求组织开展试点工作。

具体内容详见附件 1-1《国家药监局关于印发优化创新药临床试验审评审批试点工作方案的通知》-国药监药注（2024）21号；附件 1-2《国家药监局关于同意在北京上海开展优化创新药临床试验审评审批试点的批复》-国药监药注函（2024）55号。

## 2.关于公开征求《已上市化药药品补充申请药学自评估报告（原料药/制剂）（征求意见稿）》意见的通知

发布机构：国家药品监督管理局药品审评中心

发布日期：2024年07月26日

发布目的：为更好地服务申请人，指导已上市化学药品补充申请的研发和申报，提高申报资料质量，优化补充申请审评。

发布内容如下：

### 已上市化药药品补充申请药学自评估报告（原料药）

#### 一、品种概述

##### 1.1 同品种上市背景

信息简述同品种国内外上市情况、国家标准和国内外药典收载情况，以及已上市产品的剂型、规格、适应症及用法用量（最大日剂量）。若使用参比制剂，需说明参比制剂来源，并引用参比制剂目录中的表格。

##### 1.2 申报品种获准上市的信息

简述本品的登记号（原批准文号）、批准时间、现行执行标准、有效期、包装材料、贮藏条件，以及历次变更获得批准或备案和最近一次再注册的批准信息等内容。历次变更批准信息较多，可列表提供。

##### 1.3 变更事项

简述变更事项及变更理由。若非首次申报且未被批准，应简述未获批准的原因。申请过渡期:请明确是否申请过渡期（如申请过渡期，应当提交变更获得批准后实施时间的承诺书或在申请表“其他特别申明事项”中注明申请过渡期的时间）。

##### 1.4 证明性文件信息

简述证明性文件相关信息。关注点：证明性文件均应在有效期内。药品生产许可证分类码应符合《药品生产监督管理办法》第七十七条，生产范围应包含本品。

#### 二、变更内容及风险分析

关注点：各项变更的类别可能不同，申请人在按照不同类别变更相应技术要求开展研究工作时，研究工作总体上应按照技术要求较高的变更类别进行，同时关注项关联变更对药品安全性、有效性和质量可控性产生的叠加影响。

#### 三、核查检验情况

1、现场核查：若启动药学核查，收到核查报告后可在发补资料中简述药学核查情况：研制现场检查情况：公司名称、公司地址、检查时间、检查是否发现问题。生产现场检查情况：生产厂名称、生产地址、动态/静态检查、检查时间；检查是否发现问题。

2、复核检验：对于涉及复核检验的变更情形，若样品前置检验，申报时已获得复核检验报告，应简述复核检验情况：若申请人在发补期间收到复核检验报告，应在发补资料中简述复核检验情况。

四、药学研究自评估撰写说明：根据变更情况，参照 M2 “2.3质量综述”进行综述资料整理，涉及变更的项下，应体现变更后的内容，并重点列明变更前后的情况。

在不涉及变更的项下，可说明“不涉及变更。”，不列具体内容，但不删掉项目编号和标题（标题编号至少保留至第一级，即 3.2.S.X）。

除部分主要研究数据需列表展示外，其它研究资料均应明确索引，如详见M3申报资料正文 3..S.XX，页码 XX，或附件 XX。

自评估内容仅针对变更事项或者由于变更引起的关联变更相关内容，不涉及变更可不再重复评估。

## 已上市化药药品补充申请药学自评估报告（制剂）

### 一、品种概述

#### 1.1 同品种上市背景信息

简述同品种国内外上市情况、国家标准和国内外药典收载情况，以及已上市产品的剂型、规格、适应症及用法用量（最大日剂量）。若使用参比制剂，需说明参比制剂来源，并引用参比制剂目录中的表格。

#### 1.2 申报品种获准上市的信息

简述本品批准文号、批准时间、现行执行标准、有效期、规格/包装规格，是否通过或视同通过一致性评价（纳入上市药品目录集），以及历次变更获得批准或备案和最近一次再注册的批准信息等内容。历次变更批准信息较多，可列表提供。境外已上市药品发生变更，应提交其境外上市国家或者地区药品管理机构出具的允许药品变更证明文件、公证认证文书及中文译文。

#### 1.3 变更事项

简述变更事项及变更理由。若非首次申报且未被批准，应简述未获批准的原因。申请过渡期：请明确是否申请过渡期（如申请过渡期，应当提交变更获得批准后实施时间的承诺书或在申请表“其他特别申明事项”中注明申请过渡期的时间）。

#### 1.4 证明性文件信息

简述证明性文件相关信息。

关注点：证明性文件均应在有效期内。除涉及药品上市许可持有人、药品规格、生产企业及生产场地的变更外，境外药品管理机构不能出具有关证明文件的，申请人可以依据当地法律法规的规定做出说明。变更境外生产场地的，应提交境外药品管理机构出具的该药品生产场地符合药品生产质量管理规范的证明文件。

境内申请人涉及委托生产的，还应提供委托生产企业的营业执照、药品生产许可证及变更记录页、药品GMP证书或GMP符合性检查情况等。关注药品生产许可证分类码是否符合《药品生产监督管理办法》第七十七条，上市许可持有人自行生产所申报药品的：《药品生产许可证》分类码应包含标识A，且具备相应生产范围；委托其他生产企业生产所申报药品的：上市许可持有人《药品生产许可证》分类码应包含标识B，且具备相应生产范围，生产地址应包含受托生产企业的生产地址，受托生产企业《药品生产许可证》分类码应包含标识C且具备相应生产范围，或以文字内容标注相应受托生产范围。若有多个生产场地，应明确变更适用的生产场地。

## 二、变更内容及风险分析

各项变更的类别可能不同，申请人在按照不同类别变更相应技术要求开展研究工作时，研究工作总体上应按照技术要求较高的变更类别进行，同时关注多项关联变更对药品安全性、有效性和质量可控性产生的叠加影响。分析变更对药品质量的影响，确定变更的合理性。另外，对于口服固体制剂、非无菌半固体制剂及特殊制剂等的处方、工艺、原料药供应商、生产批量等的变更，评估是否需要生物等效性研究。

（1）制剂处方中的辅料发生重大变更：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。如变更前产品为基于生物药剂学分类系统豁免生物等效性上市的药物，变更后仍需符合相关的豁免原则（如ICH M9），否则应进行生物等效性研究，并按照重大变更进行补充申请。

（2）制剂生产工艺发生重大变更：对于治疗窗窄的药物或水难溶性药物的普通口服固体制剂和缓控释制剂，此类变更对药品安全性、有效性和质量可控性均可能产生较显著的影响，一般需考虑进行生物等效性研究。其他制剂，应结合工艺的复杂程度、药

物特点以及变更情况等方面综合考虑是否需要进行生物等效性 试验。如申请免除生物等效性研究，需进行充分的研究和分析。

(3) 变更制剂所用原料药的供应商：如口服固体制剂变更前后制剂的溶出曲线、关键理化性质等存在差异，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。此种情形应按照重大变更管理。

(4) 生产批量发生重大变更（特殊剂型制剂，如复杂工艺的缓控释制剂及肠溶制剂、透皮给药制剂、脂质体、长效制剂等）：根据变更情况，综合评估是否需要进行生物等效性研究，如申请免除生物等效性研究，需结合工艺的复杂程度、药物特点、批量变更情况、生产设备情况等方面综合考虑，提供充分的依据。

### 三、核查检验情况

1、现场核查：若启动药学核查，收到核查报告后可在发补资料中简述药学核查情况：研制现场检查情况：公司名称、公司地址、检查时间，检查是否发现问题。生产现场检查情况：上市许可持有人和生产厂名称、生产地址、动态/静态检查、检查时间，检查是否发现问题。

2、复核检验：对于涉及复核检验的变更情形，若样品前置检验，申报时已获得复核检验报告，应简述复核检验情况：若申请人在发补期间收到复核检验报告，应在发补资料中简述复核检验情况。

### 四、药学研究自评估

撰写说明：根据变更情况，参照M2“2.3 质量综述”进行综述资料整理，涉及变更项下，应体现变更后的内容，并重点列明变更前后的情况。

在不涉及变更的项下，可说明“不涉及变更”，不列具体内容，但不删掉项目编号和标题（标题编号至少保留至第一级，即3.2.P.X）。

除部分主要研究数据需列表展示外，其它研究资料均应明确索引，如详见M3申报资料正文3.2.P.X.X，页码××，或附件××。

自评估内容仅针对变更事项或者由于变更引起的关联变更相关内容，不涉及变更可不再重复评估。具体自评估内容也可以参考《化学药品仿制药药学自评估报告（4类制剂）》的自评估关注点要求。

具体内容详见附件2-1已上市化药药品补充申请药学自评估报告（原料药）（征求意见稿）；附件2-2已上市化药药品补充申请药学自评估报告（制剂）（征求意见稿）。

### 3.国家药监局关于印发医疗器械经营质量管理规范现场检查指导原则的通知-国药监械管〔2024〕20号

发布机构：国家药品监督管理局

发布日期：2024年07月30日

发布目的：为规范和指导医疗器械经营质量管理规范现场检查工作。

发布内容如下：

本《指导原则》适用于药品监督管理部门依据新修订的《医疗器械经营质量管理规范》自2024年7月1日起施行，对医疗器械经营企业经营许可（含变更和延续）现场核查，或者经营备案后的现场检查，以及其他各类监督检查。检查过程中，医疗器械经营企业可以根据其经营方式、经营范围、经营品种等特点，确定合理缺项项目，并书面说明理由，由药品监督管理部门的检查组予以确认。

#### 一、医疗器械经营许可（含变更和延续）现场核查

对医疗器械经营企业经营许可（含变更和延续）现场核查中，企业适用项目全部符合要求或者能够当场整改完成的，检查结果为“通过检查”；关键项目（标识为“※”项）中不符合要求的项目数 $\leq 10\%$ 且一般项目（无标识项）中不符合要求的项目数 $\leq 20\%$ 的，检查结果为“限期整改”；关键项目中不符合要求的项目数 $> 10\%$ 或者一般项目中不符合要求的项目数 $> 20\%$ 的，检查结果为“未通过检查”。

检查结果为“限期整改”的，企业应当在现场检查结束后30个工作日内完成整改并向原检查部门一次性提交整改报告。经复查后，整改项目全部符合要求的，药品监督管理部门作出准予许可的书面决定。企业在30个工作日内未能提交整改报告或者经复查仍存在不符合要求项目的，药品监督管理部门作出不予许可的书面决定。检查结果为“未通过检查”的，药品监督管理部门可以直接作出不予许可的书面决定。

本《指导原则》所指的关键项目中不符合要求的项目数比例=关键项目中不符合要求的项目数 $\div$ （关键项目数总数-关键项目中确认的合理缺项项目数） $\times 100\%$ ；一般项目中不符合要求的项目数比例=一般项目中不符合要求的项目数 $\div$ （一般项目数总数-一般项目中确认的合理缺项项目数） $\times 100\%$ 。

#### 二、其他监督检查

对医疗器械经营企业日常监督检查和经营备案后的现场检查中，企业适用项目全部符合要求或者能够当场整改完成的，检查结果为“通过检查”。有项目不符合要求的且不能当场整改完成的，检查结果为“限期整改”。

检查中发现企业违反《医疗器械监督管理条例》《医疗器械经营监督管理办法》有关规定的，应当依法依规处置。其中，经药品监督管理部门组织评估，检查发现的不符合项目影响或者不能保证产品安全、有效的，依据《医疗器械监督管理条例》第八十六条、《医疗器械经营监督管理办法》第二十二条、第二十四条等规定依法处置。

具体内容详见附件3《医疗器械经营质量管理规范现场检查指导原则》。

#### 4.2024年7月31日中药品种保护受理公示

发布机构：国家药监局

发布日期：2024年07月31日

发布内容如下：

序号	申请事项	品种名称	剂型	生产企业	受理日期
1	续保	四磨汤口服液	合剂	湖南汉森制药股份有限公司	2024.7.31

详细内容见附件4 2024年7月31日中药品种保护受理公示。

#### 5.关于公开征求《嵌合抗原受体T细胞治疗淋巴血液系统恶性肿瘤临床试验技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知

发布机构：国家药品监督管理局药品审评中心

发布日期：2024年08月01日

发布目的：为有助于进一步规范和指导嵌合抗原受体T细胞治疗产品药物临床试验设计，并提供可参考的技术规范。

发布内容如下：

嵌合抗原受体T细胞（Chimeric antigen receptor T cells, 6CAR-T）是指通过基因修饰技术，将病毒等载体导入自体或异体T细胞，从而表达由抗原识别结构域、铰链区、跨膜区、共刺激信号激活区等组成的嵌合抗原受体（Chimeric antigen receptor, CAR）而形成的一种可以识别某种特定抗原的T细胞。CAR-T输注到患者体内后，可与肿瘤细胞表面特异性抗原相结合而激活，通过释放穿孔素、颗粒酶等直接杀伤肿瘤细胞达到治疗肿瘤的目的，近年来已成为复发或难治性淋巴血液系统恶性肿瘤患者的治疗选择之一。

本指导原则主要适用于利用患者自体细胞制备的CAR-T细胞产品，部分建议也可能适用于利用异体供者细胞制备的异体或通用型CAR-T细胞，或者其他类型的基因修饰淋

北京总部地址：北京市朝阳区龙湖长楹天街星座2栋2603-2606  
联系电话：400-606-8752

巴细胞产品如CAR自然杀伤细胞（Chimeric antigen receptor-Natural Killer cells, CAR-NK）或T细胞受体工程T细胞（Engineered T cell receptor-T cell, TCR-T）；适用的淋巴血液系统恶性肿瘤主要包括B-ALL、B-NHL和MM等CAR-T细胞产品临床试验较集中的肿瘤类型。不同产品类型或不同肿瘤分类人群开展临床试验的考虑可能存在差异，关于其他类型基因修饰淋巴细胞或肿瘤分类的具体考虑因素，建议根据具体情况与药审中心进行沟通。

CAR-T细胞产品的早期探索性临床试验的研究目的是确定有效剂量范围、收集安全性、药代动力学 /药效学（Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, PK/PD）数据以及探索潜在临床疗效。而确证性临床试验的研究目的在于验证产品在特定人群中的有效性和安全性，为获得上市许可提供足够的证据。CAR-T细胞产品可能引起细胞因子释放综合征（Cytokine release syndrome, CRS）和神经毒性等不良反应，在某些情况下甚至可能危及患者生命。因此，建议申办方结合CAR-T治疗的潜在获益和安全风险、疾病分期和其他可用疗法等因素制定合理的临床研发计划。

（一）试验人群：1.受试者年龄。部分淋巴血液系统恶性肿瘤可能发生在儿童至成年人的各年龄段，儿童与成人患者在免疫表型、治疗方案、临床预后等方面存在一定差异，申办方可基于不同年龄患者的临床发病和治疗预后等方面的特点，设计科学合理的试验方案，在儿童或成人受试者中分别开展研究。2.受试者既往治疗。CAR-T细胞产品治疗淋巴血液系统恶性肿瘤的临床试验通常首先在经充分标准治疗失败且缺乏有效治疗手段的复发或难治性患者中开展。受试者既往接受的标准治疗和疾病复发或难治的定义应符合相应的临床诊疗规范要求，并能反映当前的临床实际治疗现状。建议在方案中明确对受试者既往治疗的相关要求及依据，临床试验中应对受试者既往接受的治疗过程进行充分评估。

（二）试验设计：1.末线晚期患者中的临床试验。CAR-T细胞可能导致受试者出现CRS、神经毒性等严重不良反应，确证性临床试验在满足疗效评估的前提下，还可能需确保充分的治疗暴露，以评估CAR-T细胞产品在受试者中的安全性风险。2.更早期患者中的临床试验。更早期患者通常有临床疗效明确的标准治疗（Standard of care, SOC）可供选择，CAR-T细胞产品在该人群中开展临床试验时，有必要采用随机对照设计，以证明CAR-T细胞产品相对于标准治疗的临床优势。

（三）桥接治疗。受试者在等待CAR-T细胞产品生产的过程中可能会接受桥接治疗，以控制CAR-T细胞产品制备期内出现的疾病进展，或者降低肿瘤负荷，减少受试者

接受CAR-T细胞产品治疗的风险。受试者接受桥接治疗可能增加CAR-T细胞产品疗效分析的复杂性，很难准确评估肿瘤治疗反应是由CAR-T细胞产品还是桥接治疗产生，或是由于两者的协同作用。因此，桥接治疗与白细胞单采和淋巴细胞清除预处理之间，有必要设置合理的洗脱期，并在受试者接受清淋预处理前再次评估肿瘤基线情况。不同桥接治疗方案可能在疗效和安全性、治疗周期和作用持续时间、对造血和免疫功能的影响等方面存在差异。因此，试验方案中可能需要采用合理的桥接治疗方案，以降低桥接治疗对CAR-T细胞疗效评估的影响，并在结果评估时基于受试者接受的桥接治疗进行分层分析。

（四）疗效终点。CAR-T细胞产品治疗淋巴血液系统恶性肿瘤的疗效评价中，总生存期（Overall Survival, OS）是最具有临床意义的终点指标，不仅可以反映疗效持续情况，还可以评估治疗相关毒性导致的非复发死亡（Non-relapse mortality, NRM）。

CAR-T细胞治疗可能导致 CRS、神经毒性、肿瘤溶解综合征（Tumor Lysis Syndrome, TLS）、巨噬细胞活化综合征（Macrophage Activation Syndrome, MAS）等不良反应。因此，安全性风险管理是衡量CAR-T细胞治疗产品临床试验设计和实施能力最关键的考虑因素之一。CAR-T细胞治疗产品的安全性监测应贯穿于产品制备使用的全过程，将CAR-T细胞治疗相关的白细胞单采、清淋预处理等相关不良事件纳入安全性监测和风险控制范围。申办方应结合CAR-T细胞的产品特点，针对临床试验中可能出现的安全风险，制定全面、可操作的风险控制方案，对具体风险的预防、识别、诊断、处理和预后随访等进行详细描述。建议申办方在制定风险控制方案时，参考国内外已经形成的临床共识，提高风险控制措施的科学性和合理性。为了确保安全性监测，申办方可考虑成立由多专业富有经验的成员组成的安全性评估小组，讨论临床研究中受试者安全性问题，为申办方提供决策的建议。

详细内容见附件5《嵌合抗原受体T细胞治疗淋巴血液系统恶性肿瘤临床试验技术指导原则（征求意见稿）》。

附件 1 - 1

## 国家药监局关于印发优化创新药临床试验审评审批试点工作方案的通知

国药监药注（2024）21 号

发布时间：2024-07-31

各省、自治区、直辖市和新疆生产建设兵团药品监督管理局：

为落实党中央、国务院关于加快发展新质生产力的工作部署，持续深化药品审评审批制度改革，提升药品审评审批效能，支持创新药研发，国家药监局制定了《优化创新药临床试验审评审批试点工作方案》，现印发给你们，请结合实际，认真落实。

国家药监局

2024 年 7 月 31 日

### 优化创新药临床试验审评审批试点工作方案

为落实党中央、国务院关于加快发展新质生产力的工作部署，持续深化药品审评审批制度改革，提升药品审评审批效能，支持创新药研发，国家药监局决定开展优化创新药临床试验审评审批改革试点，特制定本工作方案。

#### 一、工作目标

优化创新药临床试验审评审批机制，强化药物临床试验申请人（以下简称申请人）主体责任，提升药物临床试验相关方对创新药临床试验的风险识别和管理能力，探索建立全面提升药物临床试验质量和效率的工作制度和机制，实现 30 个工作日内完成创新药临床试验申请审评审批，缩短药物临床试验启动用时。

#### 二、纳入试点工作的有关要求

##### （一）试点区域

在具备条件的省（区、市）开展试点。试点区域省（区、市）政府高度重视医药研发创新工作，已经出台较为完善的药物临床试验配套管理和支持政策，在创新药临床研发领域的产业服务能力强；已建立完善多部门协作机制，能够对照试点工作目标、任务建立配套工作制度，高效组织推进试点工作。

## （二）试点项目

试点项目范围为 1 类创新药（细胞和基因治疗产品、疫苗产品等除外）临床试验申请。申请人不受区域限制，需在境内外至少获批过 3 个创新药临床试验申请，有丰富的临床试验实施及药物警戒管理经验，能够在临床试验申请提交前对临床试验项目进行全面的风险评估并制定有效的风险管理计划。

## （三）试点药物临床试验机构（以下简称试点机构）

1. 试点机构原则上为试点区域内的国家医学中心或者国家临床医学研究中心，且已建立在申请人提交新药临床试验申请前提供临床试验项目立项、伦理审查、合同审查服务的工作制度。试点机构承担试点项目相关专业已在药物临床试验机构备案管理信息平台备案，且在该专业领域已作为组长单位牵头完成过至少 3 项创新药临床试验。

2. 试点机构的伦理委员会有能力对申请人提交的临床试验项目风险管理计划进行初始审查，并在临床试验实施过程中对临床试验风险管理措施的实施情况进行跟踪审查。

3. 主要研究者作为组长单位的主要研究者主持完成过至少 3 项创新药临床试验，能够在临床试验申请准备阶段参与试点项目风险评估，并在临床试验申请提交前完成对试点项目方案的审核确认。

## 三、试点工作实施步骤

### （一）试点区域申请

自评估达到试点条件的省（区、市），由省级药品监督管理部门向国家药监局提出试点申请，国家药监局根据审核情况作出批复。

### （二）试点机构申请

试点区域临床试验机构建立完善相关工作制度，向所在地省级药品监督管理部门提出试点申请，省级药品监督管理部门审核确认。

### （三）试点项目申请

1. 提出申请。符合要求的申请人自愿申报试点项目，试点项目组长单位应当为已纳入试点的机构。申请人向试点区域省级药品监督管理部门提交试点项目申请书及以下材料：试点机构合同审核意见或者接收单、主要研究者审核签字的临床试验方案、伦理委员会的审核意见或者接收单，以及申请人、主要研究者和伦理委员会共同确认的临床试验项目风险管理计划。申请人在项目申请前可根据需要向国家药监局药品审评中心（以下简称药审中心）提出新药临床试验申请前沟通交流。

2. 确认申请。试点区域省级药品监督管理部门商药审中心，在收到试点申请后 5 个工作日内向同意推荐的试点项目申请人发送项目确认书并抄送试点机构。5 个工作日内未收到项目确认书的临床试验项目不纳入试点，申请人可按照现行有关规定提交药物临床试验申请。

#### （四）审评审批

经确认的试点项目，药审中心在受理临床试验申请后 30 个工作日内完成审评审批，并通过药审中心网站通知申请人审批结果。

#### （五）启动实施药物临床试验

申请人与试点机构开展高效合作，于临床试验申请获批后 12 周内启动临床试验（第一例受试者签署知情同意书），并在临床试验全过程实施风险管理。

### 四、时间安排及预期成果

试点工作为期 1 年。2024 年 8 月底前完成试点区域、试点机构确认，并启动试点项目申请；2025 年 1 月开展中期评估；2025 年 7 月总结试点工作经验。

试点期间，试点区域内至少完成 10 个品种的临床试验申请审评审批并启动临床试验。药审中心形成优化创新药临床试验审评审批的工作措施，制定完善制度机制；试点区域围绕提高临床试验启动效率以及临床试验质量、风险管理能力有关工作进行总结分析，形成可复制推广的药物临床试验管理经验。

### 五、保障措施

#### （一）严格落实各方职责

国家药监局加强指导和统筹协调。药审中心严格按照现有技术要求开展审评审批。省级药品监督管理部门持续加强对药物临床试验机构的日常监管。临床试验各相关方应当严格遵守《药物临床试验质量管理规范》，切实履行各自职责，科学设计、规范实施临床试验，及时识别风险并落实风险管理措施。

#### （二）保障公平公正

各单位和人员应当严格遵守防范廉政风险和利益冲突等有关工作制度，严守工作纪律，依法依规开展各项工作，加强监督，保障试点工作公平公正。

#### （三）加强技术培训

药审中心为试点区域临床试验机构（含试点机构和非试点机构）提供人员培训，以提高临床试验机构项目立项、方案审核、风险评估等技术能力。省级药品监督管理部门可根据工作需要选派药学和药理毒理专业人员参加培训。人员培训管理制度由药审中心制定。

附件 1-2

国家药监局关于同意在北京上海开展优化创新药临床试验审评审批试点的批复  
国药监药注函〔2024〕55号

北京、上海市药品监督管理局：

《北京市药品监督管理局关于开展优化创新药临床试验审评审批试点的请示》（京药监〔2024〕48号）、《上海市药品监督管理局关于申请开展优化创新药临床试验审评审批试点工作的请示》（沪药监药注〔2024〕192号）收悉。现批复如下：

经审核，同意在北京、上海开展优化创新药临床试验审评审批试点，请你局严格按照《优化创新药临床试验审评审批试点工作方案》要求组织开展试点工作。

国家药监局

2024年8月2日

1                                   **已上市化药药品补充申请药学自评估报告（原料药）**2   **一、品种概述**3       **1.1 同品种上市背景信息**

4           简述同品种国内外上市情况、国家标准和国内外药典收载情况，以及已上  
5   市产品的剂型、规格、适应症及用法用量（最大日剂量）。

6           若使用参比制剂，需说明参比制剂来源，并引用参比制剂目录中的表格。

7       **1.2 申报品种获准上市的信息**

8           简述本品的登记号（原批准文号）、批准时间、现行执行标准、有效期、包  
9   装材料、贮藏条件，以及历次变更获得批准或备案和最近一次再注册的批准信  
10 息等内容。历次变更批准信息较多，可列表提供。

11           以境外生产化学原料药为例：境外登记人指定中国境内的企业法人办理相关  
12 化学原料药登记事项的，应当提供委托文书、公证文书及其中文译文，以及注册  
13 代理机构的营业执照。境外已上市药品发生变更，应提交其境外上市国家或者地  
14 区药品管理机构出具的允许药品变更证明文件、公证认证文书及中文译文。

获批时间	变更内容	变更类型（审批/ 备案/报告）	批件号/备案号 /××年报	批件遗留问题 （如有）

15       **1.3 变更事项**

16           简述变更事项及变更理由。若非首次申报且未被批准，应简述未获批准的原  
17 因。

18           申请过渡期:请明确是否申请过渡期（如申请过渡期，应当提交变更获得批  
19 准后实施时间的承诺书或在申请表“其他特别申明事项”中注明申请过渡期的时  
20 间）。根据《药品上市后变更管理办法（试行）》第二十五条规定，持有人应  
21 在提出变更的补充申请时承诺变更获得批准后的实施时间，实施时间原则上不  
22 得超过自变更获批之日起 6 个月，涉及药品安全性变更的事项除外。

23       **1.4 证明性文件信息**

24           简述证明性文件相关信息。

25           以境内生产化学原料药为例：提供营业执照、药品生产许可证（编号：××，  
26 分类码：××，注册地址：××，生产地址：××，生产范围应包含本品，有效期至××）  
27 及变更记录页、GMP 符合性检查情况……等。

28 以境外生产化学原料药为例：指定中国境内的企业法人办理相关药品注册事  
 29 项的，应当提供委托文书、公证文书及中文译本，以及注册代理机构的营业执照。

30 **自评评估：.....**

31 **【自评评估关注点】：**

32 证明性文件均应在有效期内。药品生产许可证分类码应符合《药品生产监督  
 33 管理办法》第七十七条，生产范围应包含本品。

34 **二、变更内容及风险分析**

变更类型	内容 (简述, 并尽量引用《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》列出的情形)	变更风险评估 (单个变更类型如存在多项变更, 按风险最高项评估)	应进行的研究工作 按照《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》列出应进行的各项研究, 并说明相应内容的位置 “如 2.3.P.1”
变更原料药生产工艺 <input type="checkbox"/> 不涉及	例: 生产工艺由“A 反应”变更为“B 反应”;	<input type="checkbox"/> 重大变更 <input type="checkbox"/> 中等变更 <input type="checkbox"/> 微小变更	
变更生产批量 <input type="checkbox"/> 不涉及	例: 生产批量由 XXX 变更为 XXX, 增加/减少 xx 倍	<input type="checkbox"/> 重大变更 <input type="checkbox"/> 中等变更 <input type="checkbox"/> 微小变更	
变更注册标准 <input type="checkbox"/> 不涉及	例: 变更 xxx 项检测方法 变更 xxx 项限度由 xx 变更为 xx	<input type="checkbox"/> 重大变更 <input type="checkbox"/> 中等变更 <input type="checkbox"/> 微小变更	
变更包装材料 和容器 <input type="checkbox"/> 不涉及	例: 新增 XXX 包材	<input type="checkbox"/> 重大变更 <input type="checkbox"/> 中等变更 <input type="checkbox"/> 微小变更	
变更有效期 和贮藏条件 <input type="checkbox"/> 不涉及	例: 有效期由 xx 个月变更为 xx 个月 贮藏条件由“xx”变更为“xx”	<input type="checkbox"/> 重大变更 <input type="checkbox"/> 中等变更 <input type="checkbox"/> 微小变更	
变更生产场地 <input type="checkbox"/> 不涉及	例: 生产场地由“”变更为“”	<input type="checkbox"/> 重大变更 <input type="checkbox"/> 中等变更 <input type="checkbox"/> 微小变更	
其他 <input type="checkbox"/> 不涉及		<input type="checkbox"/> 重大变更 <input type="checkbox"/> 中等变更 <input type="checkbox"/> 微小变更	

35 **【自评评估关注点】：**

36 各项变更的类别可能不同，申请人在按照不同类别变更相应技术要求开展  
 37 研究工作时，研究工作总体上应按照技术要求较高的变更类别进行，同时关注  
 38 多项关联变更对药品安全性、有效性和质量可控性产生的叠加影响。

39 三、核查检验情况

40 1、现场核查

41 若启动药学核查，收到核查报告后可在发补资料中简述药学核查情况：

42 研制现场检查情况：公司名称、公司地址、检查时间、检查是否发现问题。

43 生产现场检查情况：生产厂名称、生产地址、动态/静态检查、检查时间；检  
44 查是否发现问题。

45 自评估：.....

46 【自评估关注点】：核查中发现的问题如涉及药学方面，请简述整改情况，  
47 必要时具体资料见附件xx。

48 2、复核检验

49 对于涉及复核检验的变更情形，若样品前置检验，申报时已获得复核检验报  
50 告，应简述复核检验情况：若申请人在发补期间收到复核检验报告，应在发补资  
51 料中简述复核检验情况：

52 xx省所对变更后质量标准进行复核检验，对注册样品(批号：xx、xx、xx.....)  
53 进行检验，检验结论是否符合规定。对xx方法进行复核，认为方法是否可行，提  
54 出的意见或建议如下.....。

55 自评估：.....

56 【自评估关注点】：

57 对省所标准复核意见进行逐条回复，说明质量标准中相应修订情况。

58 对于现场核查结论为不通过，以及省院/中检院的复核检验结论为不符合要  
59 求的，如果结论明确，一般依据《药品注册管理办法》第九十二条（七）不予批  
60 准。

61 四、药学研究自评估

62 撰写说明：根据变更情况，参照 M2 “2.3 质量综述”进行综述资料整理，涉  
63 及变更的项下，应体现变更后的内容，并重点列明变更前后的情况。

64 在不涉及变更的项下，可说明“不涉及变更。”，不列具体内容，但不删掉项  
65 目编号和标题（标题编号至少保留至第一级，即 3.2.S.X）。

66 除部分主要研究数据需列表展示外，其它研究资料均应明确索引，如详见 M3  
67 申报资料正文 3..S.XX，页码 XX，或附件 XX。

68 自评估内容仅针对变更事项或者由于变更引起的关联变更相关内容，不涉及  
69 变更可不再重复评估。具体自评估内容也可以参考《化学药品仿制药药学自评估  
70 报告（已有制剂上市的原料药）》的自评估关注点要求。

### 71 2.3.S.1 基本信息

72 此部分通常不涉及变更，但仍应简单列明各项内容。

#### 73 2.3.S.1.1 药品名称

#### 74 2.3.S.1.2 结构

#### 75 2.3.S.1.3 理化性质

76 **自评估：** .....

#### 77 **【自评估关注点】：**

78 本品中英文通用名称、结构式、分子式、分子量等应与现行版药典收载信息  
79 和/或参比制剂公开信息（监管机构公开审评报告、IF 文件、说明书等）一致。

### 80 2.3.S.2 生产信息

#### 81 2.3.S.2.1 生产商

82 如生产地点变更，简要说明变更原因、变更前、后的生产场地、明确属于生  
83 产地址的改变或新增，或同一生产地址内的生产场地的新建、改建、扩建。

#### 84 2.3.S.2.2 生产工艺和过程控制

##### 85 ①变更情况

86 列表说明反应式、工艺描述、生产设备、大生产的拟定批量的变更情况。

	变更前	变更后	变更原因	等级评估	变更依据
生产工艺 (按照反应步骤逐步对比)					。
生产设备					
大生产的拟定 批量					

87 根据《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》中“三、变更原  
88 料药生产工艺”进行等级评估和研究验证工作。

89 如表格空间有限，也可采用描述的方式：

#### 90 **【示例】：**

91 工艺/起始物料/试剂等变更：本品变更后工艺以××、××、××为起始原料，起  
92 始原料 SM1 与起始原料××经××反应得到中间体 1；中间体 1 经××反应得中间体  
93 2；中间体 2 在××催化作用下与起始原料××经××反应得中间体 3；中间体 3 经××

94 拆分得到中间体 4；中间体 4 经××脱保护得到中间体 5；中间体 5 与××成盐得到  
95 粗品；粗品经××重结晶，经干燥（××℃干燥××h）、粉碎得到成品。

96 生产设备变更：阐明变更原因以及变更前后设备原理，列表提供本品实际生  
97 产线的主要生产设备的相关信息，如设备名称、设备型号/规格、材质、设备类型  
98 （操作原理）、生产能力、生产厂、用于的反应步骤等，并说明与现有最大的生  
99 产批量的匹配性。

100 批量变更：简述本品拟定变更后生产批量、工艺验证批量，并明确工艺和生  
101 产设备是否发生相应变更。

## 102 ② 工艺描述

103 以工艺验证规模为代表，变更后的工艺详细描述如下：

104 【示例】：

105 步骤 1：××的合成

物料名称	物料类型		投料量	投料比 (或摩尔比)	
××	起始原料				
	试剂				
	溶剂				
	.....				

106 向××L 搪玻璃反应罐内加入××（××kg 或××V），搅拌下加入原料××（××kg  
107 或××eq），××℃搅拌××分钟。加入××（××kg 或××eq），搅拌××分钟，将反应温  
108 度降至××℃。缓慢滴加××（××kg 或××eq），控制反应温度不超过××℃。滴加完  
109 毕，反应温度升温到××℃回流反应××小时，取样，HPLC 法检测原料××≤××%停  
110 止反应。

111 步骤×：××的合成

112 ...

113 自评估：.....

114 【自评估关注点】：提供完整详细的商业化生产拟定工艺的工艺描述，可参照新  
115 登记原料药和《化药原料药生产工艺信息表》的相关要求。

### 116 2.3.S.2.3 物料控制

117 1、根据《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》中“三、变  
118 更原料药生产工艺”进行等级评估和研究验证工作。简述变更后主要生产用物料  
119 （如起始物料、催化剂等）的来源、生产商出具的制备工艺、杂质分析、内控标

120 准（包括项目、检测方法和限度）、样品检验等，并简述必要的方法学验证。

	变更前			变更后		
	名称	生产商	执行标准	名称	生产商	执行标准
起始原料						
试剂、溶剂、催化剂等	名称	使用步骤 (如, 步骤代号)	执行标准	名称	使用步骤 (如, 步骤代号)	执行标准

121 **自评估:** .....

122 **【自评估关注点】:**

123 变更信息应与本品生产工艺一致。

124 2、参照 ICH Q11 及问答文件简述新增或存在变更的起始原料选择的合理性。

125 **自评估:** .....

126 **【自评估关注点】:**

127 参照 ICH Q11 及问答文件中起始原料选择的全部原则（不是孤立的严格遵循每一个原则），评估新增或存在变更的起始物料的合理性。

129 3、提供新增或存在变更的起始原料的质量控制相关信息，包括：来源、生产商出具的制备工艺、杂质分析、内控标准（包括项目、检测方法和限度）、样品检验等，并简述必要的方法学验证。针对变更情况，相应内容的对比。

132 **【示例】:**

133 (1) 起始原料 SM1（如新增或变更全新的起始物料）

134 ① 来源:

135 ② 合成路线/制备工艺: 提供起始原料的合成路线，简述工艺描述。

136 ③ 内控标准与样品检验: 列表提供起始原料内控标准与入厂检验结果。

项目	内控标准	入厂检验结果		
		批次 1	.....	.....
性状				
鉴别				
检查	有关物质			
	残留溶剂			
	.....			
水分				
含量测定				

137 ④ 杂质分析: 结合起始原料制备工艺列表简述杂质（如有机杂质、残留溶

138 剂、致突变杂质、无机杂质等)分析情况,说明杂质转化与清除(加标试验结果)

139 及控制策略,杂质结构建议突出显示与起始原料不同之处(如适用)。

杂质名称	杂质结构	杂质来源	杂质控制策略(如:杂质转化与清除)	是否定入质量标准及杂质控制限度
杂质 A			例如:(1)杂质转化与清除情况:杂质××经步骤×反应转化为杂质××;或杂质××不参与后续反应,在步骤×中通过精制去除。 (2)加标试验:采用加标×%杂质××的起始原料 SM1 继续反应,中间体××或成品中该杂质及其衍生杂质检出情况或转化情况。	例如:按特定杂质或其他单个杂质控制限度××
.....				

140 ⑤ 分析方法及方法验证:订入标准的项目按中国药典格式提供分析方法,  
141 未订入标准的项目仅简述即可。

142 简述各主要质量控制项目(如有关物质、异构体、残留溶剂、含量测定等)  
143 的方法验证总结,包括研究未订入标准的项目。资料整理格式可参照 2.3.S.4.3 分  
144 析方法的验证。

145 (2) 起始原料 SM2 (变更控制标准)

146 ① 来源:无变更

147 ② 合成路线/制备工艺:无变更。

148 ③ 内控标准变更情况与样品检验:

149 列表对比变更前后质量标准情况

检查项目	原标准	变更后标准	变更说明
性状			新增/删掉项目,优化方法、收紧/放宽限度等,并简述依据。
鉴别			
纯度			

150 列表提供起始原料内控标准与入厂检验结果。

项目	内控标准	入厂检验结果		
		批次 1	.....	.....
性状				
鉴别				
检查	有关物质			
	残留溶剂			
	.....			
	水分			
含量测定				

151           ④ 杂质分析：结合起始原料制备工艺列表简述杂质（如有机杂质、残留溶  
 152 剂、致突变杂质、无机杂质等）分析情况，说明杂质转化与清除（加标试验结果）  
 153 及控制策略，杂质结构建议突出显示与起始原料不同之处（如适用）。

杂质名称	杂质结构	杂质来源	是否存在变更	杂质控制策略 (如：杂质转化与清除)	是否定入质量标准及杂质控制限度
杂质 A				例如：（1）杂质转化与清除情况： 杂质××经步骤×反应转化为杂质××； 或杂质××不参与后续反应，在步骤×中通过精制去除。 （2）加标试验： 采用加标×%杂质××的起始原料 SM1 继续反应，中间体××或成品中该杂质及其衍生杂质检出情况或转化情况。	例如：按特定杂质或其他单个杂质控制限度××
.....					

154           ⑤ 分析方法及方法验证：订入标准的项目按中国药典格式提供分析方法，  
 155 未订入标准的项目仅简述即可。

156           简述各主要质量控制项目（如有关物质、异构体、残留溶剂、含量测定等）  
 157 的方法验证总结，包括研究未订入标准的项目。资料整理格式可参照 2.3.S.4.3 分  
 158 析方法的验证。

159           **自评估：** .....

160           **【自评估关注点】：**

161           应结合变更情况，进行分析，并对相应的项目进行对比分析和研究。

162           制备工艺全面分析起始原料中可能引入的杂质，建立合适的分析方法进行研  
 163 究和控制，对分析方法进行验证，特别关注方法的专属性和灵敏度；根据后续步  
 164 骤对相关杂质的转化、清除能力，并结合多批次样品分析数据合理制定杂质控制  
 165 限度（包括已知及未知单一杂质）。对于起始原料杂质的转化与清除研究，应关  
 166 注分析方法对杂质及其衍生物的分和检出能力。

167           应结合起始原料生产工艺对有毒溶剂/试剂、金属催化剂（如用到）进行检查  
 168 和控制，对分析方法进行验证。

169           2.3.S.2.4 关键工艺步骤和中间体的控制

170 根据生产工艺变更情况、工艺研究和工艺验证结果等重新评估，进一步确定  
171 是否变更关键步骤及关键工艺参数。若有变更，列表如下：

关键工艺步骤	关键工艺参数	对比说明	研究情况/确定依据
		新增、删掉、收紧或放宽参数范围等	

172 若涉及中间体和中间体内控标准变更，应提供各中间体的内控标准，若涉及  
173 引入新手性中心的反应，应明确异构体杂质的控制方法与限度标准，并说明确定  
174 的依据。

原中间体质量标准	变更后中间体质量标准	对比说明	研究情况/确定依据
		新增/删掉项目、方法变更、收紧/放宽限度等	

175 中间体变更的相应内控也可参考起始物料变更的示例。

176 **自评估：** .....

177 **【自评估关注点】：**

178 根据工艺研究和验证情况，重点说明关键工艺步骤及关键工艺参数、中间体  
179 质量标准的变更内容及支持性依据。

#### 180 2.3.S.2.5 工艺验证和评价

181 根据《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》评估需要进行  
182 工艺验证和评价的内容，简述工艺验证情况。

183 **自评估：** .....

184 **【自评估关注点】：**

185 重点说明变更内容（如起始物料、中间体标准、生产工艺、生产设备、批量  
186 等）的验证情况，以支持变更的合理性。

187 对于无菌原料药，无菌工艺模拟验证应参照《无菌工艺模拟试验指南（无菌  
188 原料药）》等相关指南，除菌过滤系统验证应参照《除菌过滤技术及应用指南》  
189 等相关指南。

#### 190 2.3.S.2.6 生产工艺的开发

191 对变更原料药生产工艺的相关研究和合理性分析进行概述。详细研究资料应  
192 明确索引。

193 简要说明变更后工艺路线的来源与选择的依据。简述对哪些工艺步骤以何质  
 194 量指标进行了工艺条件的优选与放大研究，并提供相关的综述资料与实验数据的  
 195 汇总表。无变更的内容和步骤无需重复说明开发过程

196 **【示例】：**

197 **1、工艺路线的选择：**在文献/专利/...../合成路线基础上经优化后拟定本品  
 198 合成路线。

199 文献/专利路线：

200 .....

201 **2、生产工艺优化：**提供了各工序的工艺开发资料，对工艺参数进行了研究  
 202 如下：

203 步骤xx：开发初期，以xx为指标，考察了xx参数，结果显示xx，确定了xx  
 204 参数的控制范围为xx。在批量放大过程/申报生产阶段中，由于xx，以xx为指标，  
 205 开展了xx研究，对xx进行了变更，确定了最终生产工艺参数。

206 .....

207 光学异构体控制： .....

208 成盐比研究： .....

209 晶型研究： .....

210 **3、生产工艺及设备的主要变化：**

项目		中试批	用于临床试 验批（如适 用）	工艺验证 批	商业化生 产	主要变化 及变化依 据
批号					/	
试制日期					/	
试制地点						
试制目的/样品 用途						
批量						
收率					/	
工艺路线是否变 化						
关键工艺参数						
主要生产设备						
.....						

211 **自评估：** .....

212 **【自评估关注点】：**

213 应基于文献调研，参考 ICH Q11 及问答文件，在全面了解化学原料药关键  
214 质量属性的基础上进行生产工艺开发，选择科学合理的工艺路线。

215 重点针对变更的内容简述研究内容。

### 216 2.3.S.3. 特性鉴定

#### 217 2.3.S.3.1 结构和理化性质

##### 218 (1) 结构确证

219 对于影响产品结构的变更，对变更后的原料药或变更后的中间体进行结构确  
220 证。或针对变更内容进行必要的结构确证。

##### 221 【示例】：

222 结构确证用样品：批号××，批量：××，纯度/含量××，精制方法（如有）××。

223 对照品（如有）：批号××，纯度/含量××，来源××。

224 **紫外：**自制样品在××（溶剂）中强吸收带在××nm，归属为××跃迁，……，  
225 与本品所含××官能团相符，与对照品（如有）图谱一致。

226 **红外：**自制样品的主要吸收波数为××cm<sup>-1</sup>、××cm<sup>-1</sup>、××cm<sup>-1</sup>、……，表明本  
227 品含有××、××等官能团，与本品化学结构相符，与对照品（如有）图谱一致。

228 **核磁共振：**通过<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、……等对自制样品平面结构进行确证，  
229 对C、H、……归属结果为……，与本品化学结构相符，与对照品（如有）一致。

230 **质谱：**离子化方法（如ESI正离子模式），自制样品中分子离子峰[M+×]<sup>+</sup>质  
231 核比（m/z）为××；与本品分子量（××）相符。

232 **立体结构（如适用）：**通过××方法制备单晶，单晶X-射线衍射显示为××。

233 **热分析（如适用）：**DSC显示自制样品在××°C有××峰，……；TGA显示自  
234 制样品在××°C~××°C失重××%，……；表明……，与对照品（如有）一致。

235 **成盐比：**通过××方法确证××与××的摩尔比为…。明确研究过程中采用的检  
236 测方法（简述测定方法及验证情况），检测结果应与理论值一致。

237 **2、晶型：**对于结晶步骤结晶溶剂和结晶条件发生变更的，应比较变更前后的  
238 晶型变化情况。

##### 239 【示例】：

240 文献/专利报道（如有）本品存在×种晶型，分别为晶型××（水合物/无水物/  
241 溶剂化物）、晶型××、……，热力学稳定晶型为××，原研制剂采用××晶型。X-射  
242 线粉末衍射（XRPD）显示自制样品为××晶型，与对照品/文献（如有）一致。

文献/样品	晶型	XRD 图谱	特征衍射角
文献/专利			
自制样品			

243 **3、粒度：**最终粉碎步骤发生变更的，应对比变更前后的粒度及粒度分布数据。

244 .....

245 (2) 主要理化性质

246 对变更前后的样品进行质量对比研究，重点比较变更前后的样品关键理化性质  
247 等。

248 **自评估：** .....

249 **【自评估关注点】：**

250 根据工艺变更的情况，酌情进行相应内容的变更对比研究。

251 2.3.S.3.2 杂质谱分析

252 结合变更情况、药典更新、监管机构要求的警示结构杂质等，分析明确需要  
253 分析的杂质谱的变更情况。列表说明杂质变更的研究情况，

杂质名称	参照标准杂质(若有)	结构式	来源	变更情况	杂质研究及控制策略	是/否订入质量标准
				新增/ 收紧/放松限度 删除 ...	在原料药中控制情况，制剂按限度*研究，简述结果如未检出（标示检测限度），故不控制，或拟定限度*。	

254 可按照有机杂质、致突变杂质、亚硝胺杂质、残留溶剂、无机杂质分别列表  
255 分析

256 **致突变杂质：**简述参考 ICH M7 开展潜在致突变杂质评估结果。

257 列表简述评估结果为 1~3 类杂质的名称、结构、来源、致突变性评估结  
258 果、ICH M7 分类、控制策略等，简述限度拟定依据。

杂质名称/代码	杂质结构	来源	致突变性评估结果	ICH M7 分类	变更情况	控制策略	可接受限度及依据（安全性数据来源/出处）

259 **自评估：** .....

260 **【自评估关注点】：**

261 一般有机杂质：应结合原料药的变更情况，分析潜杂质的差异、多批次样品  
262 分析数据，杂质的转化、清除情况，药典标准和/或参比制剂公开信息（监管机构  
263 公开审评报告、原研专利、原研发表文献/权威文献）等进行全面的杂质谱分析和  
264 研究，以及明确杂质相应的控制策略。

265 致突变杂质：应根据起始原料和原料药的生产工艺变更情况，对工艺中新增  
266 的潜在的致突变杂质进行分析与研究，参考 ICH M7 制定合理的控制策略。对于  
267 晚期肿瘤用药，基于目标制剂的适应症与用药人群，可参考 ICH M7 与 S9 制定  
268 致突变杂质的控制策略。

269 亚硝胺杂质：应根据起始原料和原料药的生产工艺和降解途径，参照《化学  
270 药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则（试行）》、FDA、欧盟等国内外最新发  
271 布的相关指导原则，对原料药中是否存在亚硝胺类杂质进行评估和研究，制定合  
272 理的控制策略。

273 残留溶剂：需根据起始原料和原料药的生产工艺变更情况，参照 ICH Q3C 对  
274 新增或不再使用的溶剂/试剂及其可能附带引入的溶剂（例如：甲苯中可能引入  
275 苯）等进行评估和研究，制定合理的控制策略。

276 无机杂质：需根据起始原料和原料药的工艺变更情况，对可能引入的无机试  
277 剂、金属催化剂等（如用到）进行评估和研究，制定合理的控制策略。

## 278 2.3.S.4 原料药的质量控制

### 279 2.3.S.4.1 质量标准

280 列表提供变更前后的质量标准对比信息。

检查项目	原标准	变更后标准	参照标准，如现行版 CP、EP、USP，应明确版本号，或原研进口标准（若有）。	变更说明
性状				新增/删掉项目，优化方法、收紧/放宽限度等，并简述依据。
鉴别				
降解产物				
残留溶剂				
水分				
炽灼残渣				
无菌				
细菌内毒素				

含量				
----	--	--	--	--

281 简述质量标准的变更内容及原因。如在原标准的基础上，根据...，收紧/放宽  
 282 限度、增加检验项目、优化检测方法等。变更后标准应不低于现行参考标准和相  
 283 关指导原则。放行标准和货架期标准一致，有差异应明确。

284 **自评估：.....**

285 **【自评估关注点】：**

286 若仅对注册标准某些项目进行变更，在原执行标准不低于国家标准的情况  
 287 下，可仅对涉及变更项目的方法、限度等的合理性进行评估，必要时按现行技  
 288 术要求对其他项目进行评估。如质量标准变更需结合生产工艺一并评估，应一  
 289 并提供生产工艺信息，如，修订残留溶剂检测种类或有关物质修订杂质控制。

290 若生产工艺、生产地点等发生变更，可能对产品的质量产生影响，应对原执  
 291 行标准/拟定标准是否符合现行技术要求进行评估。对比原执行标准/拟定标准与  
 292 各国药典等文献资料标准中的项目进行对比，结合本品制备工艺的过程控制情况，  
 293 评估原执行标准/拟定标准控制项目是否全面、限度是否合理。原则上拟定限度不  
 294 低于相关文献、ICH 相关指导原则和中国药典相关通则等要求

295 2.3.S.4.2 分析方法

296 列表进行变更前分析后分析方法对比，并简要说明不一致的依据。

检测项	原分析方法	变更后 分析方法	参照标准方法，现行版 CP、EP、 USP，应明确版本号，或原研进口 标准（若有）。	对比
色谱柱				一致/不一 致，依据 是...?
流动相				
洗脱方 式				
柱温				
检测波 长				
进样量				
流速				
系统适 用性溶 液				
系统适 用性要 求				
限度要 求	采用*法 已知杂质			

	<p>*≤0.4% 未知单杂≤*% 总杂≤*% 忽略限*% 备注：已知杂质与参照标准中已知杂质的对应关系。</p>			
--	---	--	--	--

297 依据变更程度，提供全面及针对性的方法筛选研究资料，与参照标准方法  
 298 （若有）对比分析，采用变更前后方法对多批样品进行检测和对比分析，必要  
 299 时对比方法学验证试验结果，如专属性、灵敏度和系统适用性等，以评估变更  
 300 前后方法的优劣。

301 如，申报有关物质方法参照现行版 ChP、EP、USP，原研进口标准（若  
 302 有）等方法建立，在此基础上，因.....优化了.....。

303 **自评估：.....**

304 **【自评估关注点】：**

305 根据相关指导原则和技术要求，对变更后分析方法的可行性和合理性进行  
 306 评估。

307 若本次申报不涉及分析方法变更，但涉及生产工艺等其它项目变更。可能  
 308 引起杂质谱、起始物料种类和组成等变更进而影响分析方法的适用性。应根据  
 309 变更的情况对有关物质、含量等项目检测方法的适用性进行分析评估，必要时  
 310 应提供杂质分析表（关注新增杂质）、分析方法适用性验证资料等，进一步说  
 311 明不进行分析方法变更的合理性。

### 312 2.3.S.4.3 分析方法的验证

313 根据分析方法变更情况，分析明确需重新方法学验证的项目，并提供方法  
 314 学验证结果汇总表，并评估分析方法验证各项目是否符合要求。对于变更研究  
 315 用新建分析方法，即使未订入质量标准，也应提供方法学验证结果汇总表。

316 **自评估：.....**

317 **【自评估关注点】：**

318 根据变更对产品质量的影响（如改变杂质谱、晶型、起始物料和工艺改  
 319 变、影响产品稳定性等），及分析方法变更情况等，综合评估方法的验证工作  
 320 是否全面，验证结果是否能够证明方法的可行性。

### 321 2.3.S.4.4 批检验报告

322 提供变更后三个连续验证批或生产批（批号：）的检验报告情况小结。

批号	试制日期	试制地点	试制目的/样品用途 <sup>注</sup>	批量

323 注：说明生产该批次的目的和样品用途，例如工艺验证/稳定性研究

检查项目	检验结果		
	批号 1	批号 2	批号 3

324 自评估：.....

325 【自评估关注点】：

326 变更后样品是否符合注册标准/变更后质量标准的规定。关注变更前后批分  
327 析数据中的异常或批间差异较大情况，尤其是自检与省院（或中检院）检验结果  
328 （如有）的差异进行分析评估。

329 变更后样品建议采用商业化生产规模样品，如采用中试规模样品，应提供充  
330 分的依据。如变更前的药品批准较早，变更前质量没有代表性，可酌情增加变更  
331 后样品与参比制剂进行药学质量对比研究。

332 2.3.S.4.5 质量标准制定依据

333 简述质量标准变更项的拟定依据，若在“2.3.S.4.1 质量标准”、“2.3.S.4.2 分析  
334 方法”已提供了拟定依据，此处不再赘述。

335 2.3.S.5 对照品

336 列表提供变更研究过程中使用的所有对照品（包括主成分对照品和杂质对  
337 照品）的相关资料。

对照品名称	批号	含量/纯度	来源	结构确证项目
				MS、 <sup>1</sup> H-NMR、 <sup>13</sup> C-NMR.....

338 自评估：.....

339 【自评估关注点】：

340 对照品的来源应符合要求，且应关注对照品相关说明中的所规定的用途并按  
341 照其规定使用。

342 自制对照品应在申报资料模块三（M3）中提供来源、制备工艺以及结构确  
343 证、纯度标定等资料。异构体杂质对照品应进行立体结构相关确证。

344 **2.3.S.6 包装材料和容器**

345 简要说明变更原因、变更前后内包材的相关信息，等级评估及新包材合理性  
346 依据等。可用列表或文字方式，提供变更后包材、配件的相关证明性文件，包括  
347 来源、登记号、质量标准等信息。

项目	包装容器	配件
包材类型		
包材生产商		
登记号		
包材质量标准编号		

348 阐述本品包装形式选择依据，包括产品特性（引湿性、是否无菌、液体原料  
349 药等）、产品放置稳定性等。对于液体原料药，应需开展包材相容性研究。包材  
350 相容性研究资料整理格式可参考制剂项下。

351 **自评估：** .....

352 **【自评估关注点】：**

353 应评估变更后包装材料选择的合理性。液体原料药，应需开展包材相容性研  
354 究，按要求提供了必要的包材相容性研究。

355 **2.3.S.7 稳定性**

356 2.3.S.7.1 稳定性总结

357 (1) 试验样品

358 (2) 研究内容

359 (3) 研究结论

360 2.3.S.7.2 上市后稳定性承诺和稳定性方案

361 2.3.S.7.3 稳定性数据

362 简述变更前后稳定性研究情况，列表提供主要研究结果。

考察项目	方法及限度（要求）	变更前试验结果	变更后试验结果
性状	目视观察，应符合质量标准的规定	在 0—6 月考察期间，各时间点均符合规定	同左列简述试验结果。
有关物质	HPLC 法，杂质 A 不得过 0.3%，杂质 B 不得过 0.2%，其他单一杂质不得过 0.2%，总杂质不得过 1.5%	在 0—6 个月考察期间，杂质 A 最大为 0.15%，杂质 B 均未检出（检测限 *%），单一杂质最大为 0.08%，总杂质最大为 0.4%，未显示出明显的变化趋势。	
...	...	...	...
含量	HPLC 法，	在 0—6 个月考察期间，含量变化范围为 99.8%（最	

		低值)至 101.2% (最大值), 未显示出明显的变化趋势。	
--	--	---------------------------------	--

363 自评估: .....

364 【自评估关注点】:

365 应首先说明稳定性考察用质量标准是否一致, 若质量标准变更, 分析是否对  
366 稳定性考察结果判断有影响。在此基础上, 对比分析变更前、后样品的稳定性研  
367 究数据, 根据产品特性酌情关注杂质 (包括异构体杂质、降解杂质、警示结构杂  
368 质等)、晶型等, 说明变更后样品的稳定性不低于变更前样品。

369 根据稳定性考察情况, 对变更后样品的贮藏条件以及有效期进行评估。

370

## 已上市化药药品补充申请药学自评估报告（制剂）

### 一、品种概述

#### 1.1 同品种上市背景信息

简述同品种国内外上市情况、国家标准和国内外药典收载情况，以及已上市产品的剂型、规格、适应症及用法用量（最大日剂量）。

若使用参比制剂，需说明参比制剂来源，并引用参比制剂目录中的表格。

#### 1.2 申报品种获准上市的信息

简述本品批准文号、批准时间、现行执行标准、有效期、规格/包装规格，是否通过或视同通过一致性评价（纳入上市药品目录集），以及历次变更获得批准或备案和最近一次再注册的批准信息等内容。历次变更批准信息较多，可列表提供。境外已上市药品发生变更，应提交其境外上市国家或者地区药品管理机构出具的允许药品变更证明文件、公证认证文书及中文译文。

获批时间	变更内容	变更类型（审批/备案/报告）	批件号/备案号/××年报	批件遗留问题（如有）

#### 1.3 变更事项

简述变更事项及变更理由。若非首次申报且未被批准，应简述未获批准的原因。

申请过渡期：请明确是否申请过渡期（如申请过渡期，应当提交变更获得批准后实施时间的承诺书或在申请表“其他特别申明事项”中注明申请过渡期的时间）。根据《药品上市后变更管理办法（试行）》第二十五条规定，持有人应在提出变更的补充申请时承诺变更获得批准后的实施时间，实施时间原则上不得超过自变更获批之日起6个月，涉及药品安全性变更的事项除外。

#### 1.4 证明性文件信息

简述证明性文件相关信息。

以境内申请人及境内生产企业为例：提供了上市许可持有人和生产企业的营业执照、药品生产许可证及变更记录页（编号：××，分类码：××，注册地址：××，生产地址：××，生产范围应包含相应剂型：××，有效期至××）、药品 GMP 证书（编号：××，地址：××，认证范围应包含相应剂型：××，有效期至××）或 GMP

27 符合性检查情况（检查地点：××，检查日期：××，检查结果：××）、……等。

28 以境外持有人为例：指定中国境内的企业法人办理相关药品注册事项的，应  
29 当提供委托文书、公证文书及中文译本，以及注册代理机构的营业执照。

30 **自评估：……**

31 **【自评估关注点】：**

32 证明性文件均应在有效期内。

33 除涉及药品上市许可持有人、药品规格、生产企业及生产场地的变更外，境  
34 外药品管理机构不能出具有关证明文件的，申请人可以依据当地法律法规的规定  
35 做出说明。变更境外生产场地的，应提交境外药品管理机构出具的该药品生产场  
36 地符合药品生产质量管理规范的证明文件。

37 境内申请人涉及委托生产的，还应提供委托生产企业的营业执照、药品生产  
38 许可证及变更记录页、药品 GMP 证书或 GMP 符合性检查情况、……等。关注  
39 药品生产许可证分类码是否符合《药品生产监督管理办法》第七十七条，上市许  
40 可持有人自行生产所申报药品的：《药品生产许可证》分类码应包含标识 A，且  
41 具备相应生产范围；委托其他生产企业生产所申报药品的：上市许可持有人《药  
42 品生产许可证》分类码应包含标识 B，且具备相应生产范围，生产地址应包含受  
43 托生产企业的生产地址，受托生产企业《药品生产许可证》分类码应包含标识 C  
44 且具备相应生产范围，或以文字内容标注相应受托生产范围。

45 若有多个生产场地，应明确变更适用的生产场地。

## 46 二、变更内容及风险分析

### 47 风险分析

变更类型	内容 (简述，并尽量引用《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》列出的情形)	变更风险评估 (单个变更类型如存在多项变更，按风险最高项评估)	应进行的研究工作 按照《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》列出应进行的各项研究，并说明相应内容的位置 “如 2.3.P.1”
变更处方中的辅料 <input type="checkbox"/> 不涉及	(按单剂量处方计) 例：普通口服固体制剂填充剂变化总量 20%； 提高辅料的质量标准(收紧粒度限度)	<input type="checkbox"/> 重大变更 <input type="checkbox"/> 中等变更 <input type="checkbox"/> 微小变更	例：普通口服固体制剂辅料重大变更 (1) 说明变更的具体情况和变更的原因，对变更后的处方进行研究。(2.3.P.1, 2.3.P.2.2)

变更生产工艺 □不涉及	例：制粒工艺由“湿法制粒”变更为“干法制粒”；	□重大变更 □中等变更 □微小变更	<p>(2) 变更后一批样品的批生产记录。(2.3.P.3.6)</p> <p>(3) 对变更前后的样品进行质量对比研究，重点比较变更前后的样品的溶出曲线、杂质谱、关键理化性质等，应符合相关指导原则的要求。(2.3.P.2.2)</p> <p>(4) 对变更后连续生产的三批样品进行检验，应符合质量标准的规定。(2.3.P.2.2, 2.3.P.5.4)</p> <p>(5) 对变更后三批样品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。(2.3.P.7)</p> <p>(6) 申请免除生物等效性研究，需进行充分的研究和分析。(2.3.P.1, 2.3.P.2.2)</p>
变更所用原料药的供应商 □不涉及	例：增加 XXX 为原料供应商，登记号 YXXXXXXX，登记状态“A/I”	□重大变更 □中等变更 □微小变更	
变更生产批量 □不涉及	例：生产批量由 XXX 变更为 XXX，增加/减少 xx 倍	□重大变更 □中等变更 □微小变更	
变更注册标准 □不涉及	例：变更 xxx 项检测方法 变更 xxx 项限度由 xx 变更为 xx	□重大变更 □中等变更 □微小变更	
变更包装材料 和容器 □不涉及	例：新增 XXX 包材	□重大变更 □中等变更 □微小变更	
变更有效期 和贮藏条件 □不涉及	例：有效期由 xx 个月变更为 xx 个月 贮藏条件由“xx”变更为“xx”	□重大变更 □中等变更 □微小变更	
变更生产场地 □不涉及	例：生产场地由“”变更为“”	□重大变更 □中等变更 □微小变更	
增加规格 □不涉及	增加 XX 规格，新增规格有/无参比制剂。	□重大变更 □中等变更 □微小变更	
其他 □不涉及		□重大变更 □中等变更 □微小变更	

48 **【自评关注点】：**

49 各项变更的类别可能不同，申请人在按照不同类别变更相应技术要求开展研究  
50 工作时，研究工作总体上应按照技术要求较高的变更类别进行，同时关注多项  
51 关联变更对药品安全性、有效性和质量可控性产生的叠加影响。

52 分析变更对药品质量的影响，确定变更的合理性。

53 另外，对于口服固体制剂、非无菌半固体制剂及特殊制剂等的处方、工艺、  
54 原料药供应商、生产批量等的变更，评估是否需要进行生物等效性研究。

55 1) 制剂处方中的辅料发生重大变更：一般需考虑进行生物等效性研究。如  
56 申请免除生物等效性研究，需进行充分的研究和分析。

57 如变更前产品为基于生物药剂学分类系统豁免生物等效性上市的药物，变更  
58 后仍需符合相关的豁免原则（如 ICH M9），否则应进行生物等效性研究，并按  
59 照重大变更进行补充申请。

60 **2) 制剂生产工艺发生重大变更：**对于治疗窗窄的药物或水难溶性药物的普  
61 通口服固体制剂和缓控释制剂，此类变更对药品安全性、有效性和质量可控性均  
62 可能产生较显著的影响，一般需考虑进行生物等效性研究。其他制剂，应结合工  
63 艺的复杂程度、药物特点以及变更情况等方面综合考虑是否需要进行生物等效性  
64 试验。如申请免除生物等效性研究，需进行充分的研究和分析。

65 **3) 变更制剂所用原料药的供应商：**如口服固体制剂变更前后制剂的溶出曲  
66 线、关键理化性质等存在差异，一般需考虑进行生物等效性研究，如申请免除生  
67 物等效性研究，需进行充分的研究和分析。此种情形应按照重大变更管理。

68 **4) 生产批量发生重大变更（特殊剂型制剂，如复杂工艺的缓控释制剂及肠  
69 溶制剂、透皮给药制剂、脂质体、长效制剂等）：**根据变更情况，综合评估是否  
70 需要进行生物等效性研究，如申请免除生物等效性研究，需结合工艺的复杂程度、  
71 药物特点、批量变更情况、生产设备情况等方面综合考虑，提供充分的依据。

### 72 三、核查检验情况

#### 73 1、现场核查

74 若启动药学核查，收到核查报告后可在发补资料中简述药学核查情况：

75 研制现场检查情况：公司名称、公司地址、检查时间，检查是否发现问题。

76 生产现场检查情况：上市许可持有人和生产厂名称、生产地址、动态/静态检  
77 查、检查时间，检查是否发现问题。

78 **自评估：**.....

79 **【自评估关注点】：**核查中发现的问题如涉及药学方面，请简述整改情况，  
80 必要时具体资料见附件××。

#### 81 2、复核检验

82 对于涉及复核检验的变更情形，若样品前置检验，申报时已获得复核检验报  
83 告，应简述复核检验情况：若申请人在发补期间收到复核检验报告，应在发补资  
84 料中简述复核检验情况：

85 ××省所对变更后质量标准进行复核检验，对注册样品(批号：××、××、××.....)

86 进行检验，检验结论是否符合规定。对××方法进行复核，认为方法是否可行，提出  
87 出的意见或建议如下……。

88 **自评估：……**

89 **【自评估关注点】：**

90 对省所标准复核意见进行逐条回复，说明质量标准中相应修订情况。

91 对于现场核查结论为不通过，以及省院/中检院的复核检验结论为不符合要  
92 求的，如果结论明确，一般依据《药品注册管理办法》第九十二条（七）不予批  
93 准。

#### 94 四、药学研究自评估

95 撰写说明：根据变更情况，参照 M2 “2.3 质量综述”进行综述资料整理，涉  
96 及变更项下，应体现变更后的内容，并重点列明变更前后的情况。

97 在不涉及变更的项下，可说明“不涉及变更”，不列具体内容，但不删掉项目  
98 编号和标题（标题编号至少保留至第一级，即 3.2.P.X）。

99 除部分主要研究数据需列表展示外，其它研究资料均应明确索引，如详见 M3  
100 申报资料正文 3.2.P.X.X，页码××，或附件××。

101 自评估内容仅针对变更事项或者由于变更引起的关联变更相关内容，不涉及  
102 变更可不再重复评估。具体自评估内容也可以参考《化学药品仿制药药学自评估  
103 报告（4 类制剂）》的自评估关注点要求。

#### 104 2.3.P.1 剂型及产品组成

105 以文字或列表说明变更前后处方组成，主要变更内容及原因等。

变更前处方	变更后处方	变更情况	变更原因	等级评估
...	...	情况 1 属于“辅料 用量变化超过了 中等更的范围”	概述变更原因	综合变更情况 分析评估，判 定变更等级， 如重大变更 等。
		情况 2...		
		情况 3...		

106 应列明变更辅料种类、用量、供应商、技术等级等。

107 如为多规格产品，说明各规格的处方比例是否相同，列明各成分在处方中的  
108 作用，执行的标准。

109 **自评估：……**

110 **【自评估关注点】：**

111 处方组成列表中应列出各成份的用量及比例，包括辅料的内加/外加用量、  
112 pH 值调节剂用量（如适用）等，并明确变更前各个辅料用量及比例，辅料总  
113 量变化情况。如投料涉及折干折纯，应在处方下的备注项明确计算方法。惰性保  
114 护气体无需列入处方，但应备注说明。对于包衣品种，应在处方中列出素片和包  
115 衣片的片重，并在处方列表下备注列明包衣材料的成分信息。

### 116 2.3.P.2 产品开发

#### 117 2.3.P.2.1 处方组成

##### 118 2.3.P.2.1.1 原料药

119 简述变更原因、列明变更前原料药供应商，变更后原料药的批准情况（登  
120 记号，状态），或列明原料药质量标准变化，评估变更等级。

121 对变更前原料药质量研究和评估：

#### 122 （1）杂质分析

123 结合变更前原料药的合成路线和工艺，分析杂质谱（包括有机杂质、残留  
124 溶剂、元素杂质等）是否一致，明确是否引入新杂质，尤其是警示结构杂质，结  
125 合研究结果拟定合理控制策略。结合杂质来源、原料药中杂质检出和控制情况，  
126 评估是否需要在制剂中进一步研究和控制。

#### 127 （2）原料药质量标准

128 根据多批原料药的全面质量对比研究情况，说明原料药质量标准是否保持一  
129 致。如发生原料药供应商/内控标准的变更，应明确变更项目和依据。若变更项目  
130 较多，建议列表说明。

#### 131 （3）列表说明变更前多批原料药质量对比数据。

	变更前原料药			变更后原料药		
	批号 1	批号 2	批号 3	批号 1	批号 2	批号 3
性状						
鉴别						
有关物质						
溶出度						
.....						
含量						

#### 132 （4）原料药关键质量属性对制剂影响的评估

133 结合原料药的性质，如 BCS 分类，以及相应的剂型特点，分析影响制剂质  
134 量的关键理化性质，比如晶型、粒度等。

135 **【示例】：**

136 晶型：变更后原料药晶型未变更，均为××，提供了多批变更前后原料药晶型  
137 研究的 X 射线衍射图谱（或其它方法资料）。

138 粒度：变更前后原料药粒度范围基本一致。若有差异，结合产品特点分析对  
139 制剂质量无影响。

140 其它关键质量属性：如微生物属性等。

141 综上，变更前后多批原料药的质量一致，无明显差异，对制剂质量无明显影  
142 响。

143 **自评估：.....**

144 **【自评估关注点】：**

145 按照《国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜  
146 的公告》（2019 年第 56 号）的相关要求，对原料来源的法规符合性问题进行  
147 评估。登记状态为 I，应属于重大变更。

148 应评估变更前后原料药的关键质量属性是否一致。关注变更的质量属性对制  
149 剂性能和生产工艺的潜在影响，并结合原料药制备工艺和注册标准、制剂质控要  
150 求等综合评估是否修订原料药内控标准的项目和限度。同时，关注原料药杂质谱  
151 的变更是否需要在制剂中进一步研究和控制等。相关研究可参照《〈已上市化学  
152 药品药学变更研究技术指导原则（试行）〉原料药变更的问答》。

### 153 **2.3.P.2.1.2 辅料**

154 列表说明辅料来源、级别、登记号、质量标准，重点列出变更后新增辅料  
155 信息。并通过检索 FDA 数据库等判断辅料用量是否超过其安全性试验支持的最  
156 大用量。

157 **自评估：.....**

158 **【自评估关注点】：**

159 重点关注来源、种类或型号发生变更的辅料的法规符合性问题以及质量是  
160 否符合要求。

161 按照《国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜  
162 的公告》（2019 年第 56 号）的相关要求，对辅料来源的法规符合性问题进行  
163 评估。

#### 164 2.3.P.2.2 制剂研究

##### 165 2.3.P.2.2.1 处方开发过程

166 处方中各辅料用量的变化应以原批准的处方（如关键临床试验批、BE 批）  
167 作为比较目标。

168 简述处方变更研究的主要内容，包括新处方开发的基本思路、试验设计、考  
169 察指标和方法、试验结果、与原批准的处方的比较研究情况（按照新 4 类或一致  
170 性审评的品种，必要时还应与参比制剂处方进行对比研究）、处方的放大和调整  
171 等。

172 **自评估：** .....

#### 173 **【自评估关注点】：**

174 若以参比制剂处方为变更依据，应提供参比制剂处方信息、来源，并与参比  
175 制剂处方进行对比，结合质量与参比制剂一致，说明处方变更合理性。对于注射  
176 剂、溶液型滴眼剂、吸入液体制剂、局部给药局部起效等，建议评估变更后的处  
177 方与参比制剂是否满足 Q1 和 Q2 的要求。

178 若涉及新辅料应进行相容性研究内容。

179 应关注不同开发阶段（小试、中试、大生产）处方组成是否一致，变更所做  
180 的研究验证工作应合理充分，且有数据支持。

181 如存在过量投料，应评估过量投料的合理性。

##### 182 2.3.P.2.2.2 制剂相关特性

183 质量特性对比研究：提供多批变更前后样品的质量对比研究数据，应包括《已  
184 上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》中明确重点比较内容。

185 如口服固体制剂通常应按照“《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原  
186 则（试行）〉溶出曲线研究的问答》”进行多种介质中溶出曲线对比研究。简述  
187 样品信息、溶出条件（溶出介质、装置及转速等）、样品数量、取样时间、检测  
188 方法等，提供详细的溶出曲线相似性评估表（应包括  $t_2$  计算时取样点、批内和批  
189 间相同时间点溶出量的 RSD 值等。）。）。。

190 生物等效性豁免：口服固体制剂、特殊注射剂、其他特殊剂型处方工艺的重  
191 大变更，以及增加规格等补充申请，如涉及生物等效性豁免，应在此阐明生物等  
192 效性豁免的理由。

193 **自评估：.....**

194 **【自评估关注点】：**

195 应根据制剂产品特性和相关技术指导原则，考察与制剂产品相关的质量特  
196 性。与变更前样品和或参比制剂进行对比研究。对于吸入液体制剂、皮肤外用  
197 制剂、透皮贴剂，复杂注射剂等质量对比研究项目应符合相关指导原则要求。

198 原规格按照新注册分类批准上市或已通过一致性评价，后续增加规格补充申  
199 请，应同时提供与多批参比制剂质量对比研究数据。

200 增加规格：对于口服固体制剂（如，常释制剂：片剂和胶囊，调释制剂：肠  
201 溶片、缓释片剂、缓释胶囊等）增加规格并基于原规格的 **BE** 试验结果申请豁免  
202 **BE**，需评估新增规格与原规格的处方相似性、不同 **pH** 介质中体外溶出曲线相似  
203 性，分别参照《对我国〈以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生  
204 物等效性研究技术指导原则〉中关于多规格豁免 **BE** 药学评价标准“处方比例相  
205 似性”相关问题的问答（试行）》、《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原  
206 则（试行）〉溶出曲线研究的问答》，对处方相似性和溶出曲线相似性进行评估。

207 涉及生物等效试验的制剂，若处方中的辅料发生重大变更，一般需考虑进行  
208 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评估。如变  
209 更前产品为基于生物药剂学分类系统豁免生物等效性上市的药物，变更后仍需符  
210 合相关的豁免原则（如 **ICH M9**），否则应进行生物等效性研究，并按照重大变  
211 更进行补充申请。

### 212 2.3.P.2.3 生产工艺的开发

213 以列表的方式简述工艺变更的情况，并简述变更后生产工艺的开发过程。

	原工艺	变更后工艺	变更原因
灭菌工艺	115℃， 30min	121℃， 15min	...

214 如进行了较大量的工艺摸索，可以列表说明从小试、中试至放大生产过程的变化（包括批量、设备、工艺参数等的变化）及相关的支持性验证研究。并列表  
215 汇总研发过程中代表性批次的样品情况。

217 **自评估：** .....

218 **【自评估关注点】：**

219 若仅涉及生产工艺的局部变更，如混合方式、干燥方式等变更，可重点对变更内容开展的研究和评估；若涉及生产工艺的整体变更，如湿法制粒工艺变更为  
220 直接压片工艺，应对变更后工艺的合理性进行评估。

222 对于注射剂的灭菌工艺发生变更，需对变更后灭菌工艺是否符合《化学药品  
223 注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则（试行）》中注射剂灭菌工艺选择决策树的要求进行评估。

#### 225 2.3.P.2.4 包装材料/容器

226 简要说明变更原因、变更前后相关信息，等级评估及新包材合理性依据等。  
227 可用列表或文字方式，提供变更后包材、配件的相关证明性文件，包括来源、登  
228 记号、质量标准等信息。

项目	包装容器	配件
名称		
规格		
包材类型		
生产商		
登记号及登记状态		
执行标准		

229 简述开展的包装材料/容器变更研究小结，根据变更的情形和风险程度，提供  
230 变更前后包装材料/容器相关特性的对比研究、包材相容性研究、包装系统密封性  
231 研究等。

232 **【示例】：**

233 常规稳定性研究及结果：在加速试验条件下放置 6 个月，长期试验条件下放  
234 置××个月，各项指标与 0 月比较有/无明显变化，具体情况.....。并对比分析包  
235 材变更前后产品稳定性，明确是否有差异。

236 使用中稳定性研究及结果：在开启稳定性试验（\*°C ±\*°C/\*% ±\*%RH）条件  
237 下放置××天，取样方案、检测方案和项目、各项指标与 0 天比较均有/无明显变  
238 化，具体情况.....。

239 包材相容性研究及结果：简述相容性试验的内容、考察指标、检测方法、试  
240 验结果及对结果的分析等。示例如下：进行了提取试验、迁移试验与吸附试验。  
241 提取试验：分别使用××、××、……溶液对包材进行了提取，提取条件为××℃加热  
242 ××分钟。采用××方法对提取液中的××种元素杂质、不挥发性有机化合物、挥发  
243 性有机化合物、亚硝酸类化合物进行了全扫描检测，结果显示：……。迁移试验：  
244 采用经验证的方法对工艺验证三批 0 月、加速 6 个月、长期××个月样品进行了抗  
245 氧剂 1010、……、元素杂质等检测以及玻璃内表面分析(加速样品电镜扫描 SEM，  
246 有阳性对照)。结果显示，有机物均未检出；元素杂质检出量远小于安全限度；  
247 加速样品未观察到脱片现象。吸附试验：××批工艺验证样品加速、长期稳定性含  
248 量结果表明包材对本品有/无吸附作用。

249 包材密封性研究及结果：简述试验的内容、考察指标、检测方法、试验结果  
250 及对结果的分析等。

251 其它研究及结果：……

252 **自评估：**……

253 **【自评估关注点】：**

254 应结合参比制剂（若有）所使用的内包材、药品特性（如光、热等的稳定  
255 性），以及所提供包材的文献资料（如组份、材质耐热情况等）或试验资料，  
256 评估变更后包装材料选择的合理性。变更后的内包材与参比制剂不一致的，应  
257 提供充分的依据。

258 对于注射剂，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  
259 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  
260 （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  
261 行）》等进行包材相容性研究，并评估所选新包材的安全性和适用性。

262 对于注射剂，根据《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试  
263 行）》进行包装系统密封性研究，并关注设计是否合理，是否验证方法的灵敏  
264 度，拟定用于商业化生产密封性检查的方法、取样计划是否合理等。

265 其他包材相容性风险较高产品（如吸入制剂等）的包装材料和容器的材质  
266 和/或类型发生变更，应按要求提供必要的包材相容性等研究资料。

267 对于需要开展模拟运输验证的产品（塑料包装的大容量注射剂、药械组合产  
268 品等），应进行跌落验证试验等研究。

#### 269 2.3.P.2.5 相容性

270 综合评估变更内容对产品处方、质量等影响，若需要开展相容性研究，应简  
271 述制剂和附带溶剂或者给药装置的相容性试验的方法和结果。

### 272 2.3.P.3 生产

#### 273 2.3.P.3.1 生产商

274 如生产场地变更，简要说明变更原因、变更前后生产场地、明确属于生产地  
275 址的改变或新增，或同一生产地址内的生产场地的新建、改建、扩建。

#### 276 2.3.P.3.2 批处方

277 列表说明典型生产规模批次产品的处方组成，简述变更内容。

#### 278 2.3.P.3.3 生产工艺和工艺控制

279 列表说明大生产的生产工艺、生产设备和批量等的变更情况。

	变更前	变更后	变更原因	等级评估	变更依据
生产工艺					提供相应的研究验证工作总结，详见附件××。
生产设备					
批量					

280 并根据《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》中“五、  
281 变更制剂生产工艺”、“七、变更生产批量”等进行变更等级评估，并按相应  
282 要求开展研究验证工作。

283 **自评估：.....**

284 **【自评估关注点】：**

285 若变更过量灌装体积，变更后过量灌装体积宜与参比制剂保持一致，如不  
286 一致需提供合理性论证。对于注射剂，参照《化学仿制药注射剂过量灌装研究  
287 技术指导原则》开展过量灌装研究。

288 对于注射剂，应根据溶液的特点和工艺变更的情况，必要时参照《化学药  
289 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）》进行硅胶管  
290 等直接接触药液生产组件的相容性研究。

#### 291 2.3.P.3.4 关键工艺步骤和中间体的控制

292 根据生产工艺变更情况、工艺研究和工艺验证结果等重新评估，进一步确定  
293 是否变更关键步骤及关键工艺参数，若有变更列表说明。

关键工艺步骤	关键工艺参数	对比说明	研究情况/确定依据
		新增/删掉关键工艺参数、收紧/放宽参数范围等。	

294 说明工艺验证批生产中关键工艺参数是否在范围内。

295 列表说明各中间体质量标准，并简述变更情况及变更依据。

变更前中间体质量标准	变更后中间体质量标准	对比说明	研究情况/确定依据
		新增/删掉项目、方法变更、收紧/放宽限度等。	

296 说明工艺验证批中间体是否符合变更后质量标准，且满足生产需求。

297 **自评估：** .....

298 **【自评估关注点】：**

299 根据工艺研究和验证情况，重点说明关键工艺步骤及关键工艺参数、中间  
300 体质量标准的变更内容及支持性依据。

### 301 2.3.P.3.5 工艺验证和评价

302 根据《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》评估需要进行  
303 工艺验证和评价的内容，简述工艺验证情况。

304 **自评估：** .....

305 **【自评估关注点】：**

306 重点说明变更内容（如处方、生产工艺、生产设备、批量等）的验证情况，  
307 以支持变更的合理性。

308 1、生产工艺验证：应评估验证内容是否包括关键工艺参数等信息，生产过  
309 程的控制是否符合中间体控制要求，验证产品质量是否符合拟定质量标准要求，  
310 比对验证的参数与拟定的关键工艺参数是否一致，说明是否能够证明变更后的生  
311 产工艺的可行性。

312 2、对于灭菌/无菌工艺验证：应评估验证内容和结果是否符合《化学药品注

313 射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则（试行）》的要求。

314 湿热灭菌工艺验证：评估内容需包含以下内容：1、验证内容是否全面，如  
315 是否包括热分布、热穿透试验、生物指示剂试验等；2、各项验证试验设计、验  
316 证指标设计是否合理，如探头放置位置；样品的装载方式、装载量；冷热点的温  
317 差、F<sub>0</sub>等是否符合要求；3、各项验证过程和验证结果是否符合要求。

318 除菌过滤工艺验证：应提供了过滤除菌工艺步骤的具体信息，包括：①除菌  
319 过滤系统的基本信息，包括供应商、过滤器种类和型号等；②除菌过滤步骤的具  
320 体工艺参数；③过滤系统使用期限（如批次或过滤液的体积等）；④过滤前药液  
321 微生物负荷情况；⑤过滤开始至灌封结束药液放置时间。

322 除菌过滤工艺验证一般包括细菌截留试验、化学兼容性试验、可提取物或浸  
323 出物试验、安全性评估和吸附评估等内容。

324 对于除菌过滤工艺验证，评估时应关注：①是否进行了过滤前后的滤膜完整  
325 性测试，应提供具体测定方法和结果；②微生物截留试验：挑战微生物情况（种  
326 类、用量）、过滤的具体操作（过滤时间、温度、压力、流速等）、截留过滤器、  
327 试验结果；③关注是否进行了药液与滤器的相容性研究；④过滤器不推荐重复使  
328 用，如存在重复使用的情况，关注是否进行充分的风险评估，并提供充分的验证  
329 和数据支持。

330 无菌工艺模拟试验：应评估是否结合产品特点及实际工艺中的最差条件，对  
331 相关验证试验进行合理设计，包括模拟介质的选择与评价（培养基、其他介质）、  
332 灌装数量及容器的装量、最差条件的选择、培养方式、结果评价等。

#### 333 2.3.P.3.6 临床试验/BE 试验样品的生产情况

334 若变更需重新进行临床试验/BE 试验，需简要说明临床试验/BE 试验样品的  
335 生产情况：批号、生产时间、生产地点与生产线、批量。

336 **自评估：** .....

#### 337 **【自评估关注点】：**

338 临床试验/BE 试验样品的处方、工艺、生产线应与商业化生产、申报资料一  
339 致。若不一致应提供充分依据支持临床试验/BE 试验样品选择的合理性。

#### 340 2.3.P.4 原辅料的控制

341 列表提供变更后的原辅料控制的相关信息。

名称/型号	生产商	执行标准	登记号及登记状态	变更说明
-------	-----	------	----------	------

(如适用)				
				新增辅料，变更原辅料供应商、变更原料药标准等。

342 自评估：.....

343 【自评估关注点】：

344 重点对来源、种类或型号发生变更的原辅料的法规符合性以及质量控制合理性进行评估。

346 按照《国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告》（2019年第56号）的相关要求，对变更后原辅料来源的法规符合性进行评估，关注合法来源证明材料等是否完全。如对于动物来源的胶囊壳和其他辅料，需注意通过相关证明性文件或研究资料确认并评价人源和动物源性辅料的BSE/TSE状态。

351 根据剂型的特点、给药途径以及国内外药典（关注更新情况），评估变更后原料药和辅料的质量控制是否符合要求。必要时应结合制剂的质量要求研究制订内控标准。如注射剂所用原辅料需要结合工艺的特点关注原料药的无菌/微生物、热原/细菌内毒素等控制情况。

### 355 2.3.P.5 制剂的质量控制

#### 356 2.3.P.5.1 质量标准

357 列表提供变更前后质量标准对比信息。

检查项目 (如适用)	原标准	变更后标准	参照标准，如现行版 CP、EP、USP，应明确版本号，或原研进口标准（若有）。	变更说明
性状				新增/删掉项目，优化方法、收紧/放宽限度等，并简述依据。
鉴别				
有关物质				
溶出度				
含量均匀度/ 装量差异				
残留溶剂				
水分				

粒度分布				
无菌				
细菌内毒素				
.....				
含量				

358 简述质量标准的变更内容及原因。如在原标准的基础上，根据...，收紧/放宽  
 359 限度、增加检验项目、优化检测方法等。变更后标准应不低于现行参照标准和相  
 360 关指导原则。放行标准和货架期标准一致，若有差异应明确。

361 **自评估：** .....

362 **【自评估关注点】：**

363 若仅对注册标准某些项目进行变更，在原执行标准不低于国家标准的情况下，  
 364 可对涉及变更项目的方法、限度等的合理性进行评估，必要时按现行技术要求  
 365 对其他项目进行评估。

366 若质量标准中检测项目（如有关物质、残留溶剂等）的变更需结合处方、生  
 367 产工艺等综合评估，应在相应标题下提供相关信息。

368 若本品的规格、处方工艺、包装材料及贮藏条件等发生变更，可能对产品的  
 369 质量产生影响，应对原执行标准/拟定标准是否符合现行技术要求进行评估。对比  
 370 原执行标准/拟定标准与各国药典、参比制剂进口注册标准（若有）以及近期已批  
 371 同品种质量标准（若有）的项目进行对比，结合本品制备工艺的过程控制情况，  
 372 评估原执行标准/拟定标准控制项目是否全面、限度是否合理。原则上拟定限度不  
 373 低于参照标准、ICH 相关指导原则和中国药典相关通则等要求。

374 **2.3.P.5.2 分析方法**

375 列表进行变更前后分析方法对比，并简要说明不一致内容及依据。

376 **【示例】：**

377 本品变更前后有关物质分析方法与现行版国内外药典标准中有关物质分析  
 378 方法对比如下（如适用）：

检测项	原分析方法	变更后 分析方法	参照标准方法，现行版 CP、EP、 USP，应明确版本号，或原研进口 标准（若有）。	对比
色谱柱				一致/不一 致，依据 是...?
流动相				

洗脱程序				
流速				
柱温				
检测波长				
进样量				
系统适用性溶液				
系统适用性要求				
限度要求	采用*法 已知杂质 $* \leq 0.4\%$ 未知单杂 $\leq *%$ 总杂 $\leq *%$ 忽略限*% 备注：已知 杂质与参照 标准中已知 杂质的对应 关系。			

379 如申报有关物质方法参照现行版 CP、EP、USP，原研进口标准（若有）等  
 380 方法建立，色谱条件与××标准方法完全一致，或因××标准方法的分离度、××、……  
 381 不符合要求，故在该方法基础上，采用××样品（浓度），以××、××、……为评价  
 382 指标，对流动相组成及比例、××、……等进行筛选研究，最终确定本品有关物质  
 383 分析方法。

384 依据变更程度，提供全面及针对性的方法筛选研究资料，与参照标准方法（若  
 385 有）对比分析，采用变更前后方法对多批样品进行检测和对比分析，必要时对比  
 386 方法学验证试验结果，如专属性、灵敏度和系统适用性等，以评价变更前后方法  
 387 的优劣。

388 **自评估：**……

389 **【自评估关注点】：**

390 根据相关指导原则和技术要求，对变更后分析方法的可行性和合理性进行评

391 估。

392 若本次申报不涉及分析方法变更，但涉及原料药供应商、处方工艺等其它项  
393 目变更，可能引起杂质谱、辅料种类和组成等变更进而影响分析方法的适用性。  
394 应根据变更的情况对有关物质、含量等项目分析方法的适用性进行分析评估，必  
395 要时应提供杂质分析表（关注新增杂质）、分析方法适用性验证资料等，进一步  
396 说明不进行分析方法变更的合理性。

### 397 2.3.P.5.3 分析方法的验证

398 根据分析方法变更情况，分析明确需重新方法学验证的项目，并提供方法学  
399 验证结果汇总表，并评估分析方法验证各项目是否符合要求。对于变更研究用新  
400 建分析方法，即使未订入质量标准，也应提供方法学验证结果汇总表。

401 **自评估：.....**

402 **【自评估关注点】：**

403 根据处方工艺、包材等变更对产品质量的影响（如改变杂质谱、晶型、辅  
404 料新增/用量改变、影响产品稳定性等），及分析方法变更情况等，综合评估方  
405 法的验证工作是否全面，验证结果是否能够证明方法的可行性。

### 406 2.3.P.5.4 批检验报告

407 提供变更后三个连续验证批或生产批（批号：）的检验报告情况小结。

408 样品信息

批号	试制日期	试制地点	试制目的/样品用途 <sup>注</sup>	批量

409 注：说明生产该批次的目的和样品用途，例如工艺验证/稳定性研究

410 检验报告情况小结

检查项目	检验结果		
	批号 1	批号 2	批号 3

411 **自评估：.....**

412 **【自评估关注点】：**

413 变更后样品是否符合注册标准/变更后质量标准的规定。关注变更前后批分  
 414 析数据中的异常或批间差异较大情况，尤其是自检与省院（或中检院）检验结果  
 415 （如有）的差异，均应进行分析评估。

416 变更后样品建议采用商业化生产规模样品，如采用中试规模样品，应提供充  
 417 分的依据。如变更前的药品未通过质量和疗效一致性评价，且上市较早，变更前  
 418 质量没有代表性，可酌情增加变更后样品与参比制剂进行药学质量对比研究。

419 2.3.P.5.5 杂质分析

420 结合变更情况、药典更新、监管机构要求的警示结构杂质等，明确需要分析  
 421 的新增杂质。列表说明新增杂质的研究情况。

杂质名称	参照标准 杂质(若有)	结构式	来源	变更情况	杂质研究及控制 策略	是/否订入 质量标准
				新增/ 收紧/放宽限度 删除 ...	在原料药中控制 情况，制剂按限 度*研究，简述结 果如未检出（检 测限*%），故不 控制，或拟定限 度*。	

422 上述列表中涉及的杂质研究详细资料，如加标实验、追踪研究，分析方  
 423 法、方法学验证资料等均明确索引。

424 建议列表提供杂质谱比较研究结果。

	变更后样品	变更前样品/参比制剂
放样条件和时间		
已知杂质 1（%/RRT）		
已知杂质 2（%/RRT）		
未知杂质 1（%/RRT）		
未知杂质 2（%/RRT）		
杂质个数		
总杂质（%）		

425 **自评估：** .....

426 **【自评估关注点】：**

427 除根据变更情况外，还应关注指导原则和药典的更新、国内外药品监管机构  
 428 要求研究的警示结构杂质等新的要求，结合多批变更后样品的杂质检出情况，综  
 429 合分析评估杂质研究是否全面，限度是否合理。

430 2.3.P.5.6 质量标准制定依据

431 简述质量标准变更项的拟定依据，若在“2.3.P.5.1 质量标准”、“2.3.P.5.2 分析  
432 方法”已提供了拟定依据，此处可不再赘述。

433 **2.3.P.6 对照品**

434 列表提供变更研究过程中使用的所有对照品（包括主成分对照品和杂质对照  
435 品）的相关资料。

对照品名称	批号	含量	来源	结构确证
				IR、MS 等，列举 方法名称

436 **自评估：** .....

437 **【自评估关注点】：**

438 对照品的来源应符合要求，且应关注对照品相关说明中所规定的用途并按照  
439 其规定使用。

440 自制对照品应在申报资料模块三（M3）中提供来源、制备工艺以及结构确  
441 证、纯度标定等资料。异构体杂质对照品应进行立体结构确证。

442 **2.3.P.7 稳定性**

443 2.3.P.7.1 稳定性总结

444 （1）试验样品

445 （2）研究内容

446 （3）研究结论

447 2.3.P.7.2 上市后的稳定性承诺和稳定性方案

448 2.3.P.7.3 稳定性数据

449 简述变更前后稳定性研究情况，列表提供主要研究结果。

考察项目	方法及限度（要求）	变更前试验结果	变更后试验结果
性状	目视观察，应符合质量标准的规定	在 0—6 月考察期间，各时间点均符合规定	同左列简述试验结果。
有关物质	HPLC 法，杂质 A 不得过 0.3%，杂质 B 不得过 0.2%，其他单一杂质不得过 0.2%，总杂质不得过 1.5%	在 0—6 个月考察期间，杂质 A 最大为 0.15%，杂质 B 均未检出（检测限*%），单一杂质最大为 0.08%，总杂质最大为 0.4%，未显示出明显的变化趋势。	

溶出度	45min 不低于 80%	由 0 月的 93%缓慢降至 6 个月的 85%.	
.....	.....	.....	.....
含量	HPLC 法, 95.0%—105.0%	在 0—6 个月考察期间, 含量变化范围为 99.8% (最低值) 至 101.2% (最大值), 未显示出明显的变化趋势。	

450       **自评估:** .....

451       **【自评估关注点】:**

452       应首先说明稳定性考察用质量标准是否一致, 若质量标准变更, 分析是否对  
453 稳定性考察结果判断影响。在此基础上, 对比分析变更前后样品的稳定性数据,  
454 根据产品特性酌情关注杂质 (包括异构体杂质、降解杂质、警示结构杂质等)、  
455 晶型、溶出曲线等, 说明变更后样品的稳定性不低于变更前样品。  
456 根据稳定性考察情况, 对变更后样品的贮藏条件以及有效期进行评估。关注参比  
457 制剂的效期及贮藏条件。

## 医疗器械经营质量管理规范现场检查指导原则

章节	条款	内 容
质量管理体系建立与改进	※2.9	<p>企业应当建立健全符合本规范要求的质量管理体系。质量管理体系应当与企业的经营范围和经营规模相适应，包括质量管理体系文件、组织机构、人员、设施设备等。</p> <p>许可检查时，查看企业医疗器械经营许可证申请表中载明的经营范围、经营方式。监督检查时，查看企业医疗器械经营许可证或者备案信息。查阅企业质量管理体系文件、组织机构图、人员名册、质量安全关键岗位说明或者岗位职责、库房平面布局图、主要经营设施设备清单等材料，查看是否与实际经营范围和经营规模相适应。</p>
	※2.11	<p>企业应当依法履行医疗器械质量安全责任，提供必要的资源和制度保障，保证质量管理体系有效运行，确保质量安全关键岗位人员有效履行职责、全员参与质量管理，各有关部门、岗位人员正确理解并履行职责，承担相应质量责任。</p> <p>查看企业的质量管理体系文件，是否明确与质量相关的各部门、各岗位的质量安全责任和权限。查看企业质量管理相关人员、经营场所、库房、设施设备等设置或者配备是否满足许可、备案要求，是否能够满足医疗器械产品质量安全管理需求。通过现场谈话等方式了解质量安全关键岗位人员及有关部门、岗位人员对职责的熟悉程度，抽查质量管理人员等不同岗位人员履行质量管理职责（如对质量管理制度制定、供货者、产品、购货者资质的审核、质量安全风险会商等）的相关文件或者记录，确认是否有效履行职责。</p>
	※2.12	<p>从事第二类、第三类医疗器械经营的企业，应当按照本规范以及质量管理自查制度要求进行自查，每年3月31日前向所在地市县级药品监督管理部门提交上一年度的自查报告。自查报告内容应当真实、准确、完整和可追溯。</p> <p>查看企业质量管理自查制度，是否按照要求制定质量管理自查制度。查看企业年度自查报告，是否按时开展体系自查，并按时提交上一年度的自查报告。查看自查报告内容是否真实、准确、完整和可追溯，判断企业是否落实相关规定与制度。</p>
	2.13	<p>企业应当根据经营产品的风险程度、质量安全风险情况和质量管理自查情况等，运用质量管理技术与方法，持续改进质量管理体系，保持质量管理体系的适宜性、充分性和有效性。</p> <p>查看企业质量管理体系文件建立及更新情况，是否符合国家有关规定，是否符合企业实际情况。企业是否根据经营产品的风险程度、质量安全风险情况和质量管理自查情况等持续改进质量管理体系，是否定期对质量管理体系的适宜性、充分性和有效性进行分析、评估，并采取改进措施。</p>

章节	条款	内 容
职责与 制度	※3.14	<p>企业质量安全关键岗位人员包括企业负责人、质量负责人和质量管理人员，其中企业负责人为最高管理者，质量负责人为高层管理人员或者质量管理机构负责人。</p> <p>查看企业质量安全关键岗位人员岗位说明或者岗位职责，确认质量安全关键岗位是否包含企业负责人、质量负责人和质量管理人员。查看公司的组织机构图和相关人员的任命文件，核实企业负责人是否为最高管理者，质量负责人是否为企业高层管理人员或者是质量管理机构负责人。</p>
	3.15	<p>企业应当按照“权责一致、责任到人、因岗选人、人岗相适”的原则，设置质量安全关键岗位，配备与经营范围和经营规模相适应的质量安全关键岗位人员，并为其履职提供必要的资源和制度保障，确保质量安全关键岗位人员充分履行职责。</p> <p>查看企业质量管理机构或者质量管理人员管理职责，质量安全关键岗位说明或者岗位职责、组织机构图及相关部门职能等体系文件。审核企业是否配备与经营范围和经营规模相适应的质量安全关键岗位人员，对照人员名册，确认企业部门、质量安全关键岗位、人员配置是否与实际一致。</p> <p>查看企业是否建立健全保障质量安全关键岗位人员履职的相关制度，是否制定质量安全关键岗位说明书，是否进行人员岗前培训和继续培训，建立培训记录。查看企业是否按照体系要求，对质量安全关键岗位负责人员的任命、调整、责任履行等情况予以记录、存档备查。</p>
	※3.16.1	<p>企业负责人应当对本企业医疗器械质量安全工作全面负责，提供必要的条件，保证质量负责人、质量管理人员有效履行职责，确保企业按照相关法律、法规、规章和本规范要求经营医疗器械；</p> <p>查看人员岗位说明或者岗位职责，是否明确企业负责人对本企业医疗器械质量安全工作全面负责。审核企业负责人是否为本企业医疗器械质量安全工作提供必要条件，保证质量管理部门和质量管理人员有效履行职责，确保企业按照法律、法规、规章、规范性文件的要求经营医疗器械。</p>
	3.16.2	<p>企业负责人作出涉及医疗器械质量安全的重大决策前，应当充分听取质量负责人、质量管理人员的意见和建议，对其发现的本企业质量安全隐患，应当组织研究并提出处置措施，及时消除风险隐患。</p> <p>查看质量文件审核批准管理制度、质量记录管理制度等；查看有关医疗器械质量安全的重大决策记录，企业负责人作出的重大决策是否有质量负责人、质量管理人员意见内容，是否有对质量安全隐患组织研究并有处置措施。询问质量管理人员，其意见和建议是否得到有效研究并有相应的处置措施。</p>
	3.17	<p>企业负责人应当每季度至少听取一次质量负责人工作情况汇报，对企业经营质量安全风险情况进行工作会商和总结，对重点工作作出调度安排，形成医疗器械质量安全风险会商会议纪要。会商会议应当有企业质量安全关键岗位人员以及质量安全风险情况涉及的相关部门参加。</p> <p>查看企业医疗器械质量安全风险会商相关纪要，是否满足企业负责人每季度至少听取一次质量负责人工作情况汇报的要求，是否对重点质量安全风险控制措施工作进行安排，是否有企业质量安全关键岗位人员以及质量安全风险情况涉及的相关部门参加。</p>

章节	条款	内 容
	※3.18	<p>企业质量负责人负责医疗器械质量管理工作，应当独立履行职责，在企业内部对医疗器械质量管理具有裁决权，承担相应的质量管理责任。</p> <p>查看质量负责人是否有任命文件。查看质量负责人岗位说明或者岗位职责与权限是否有上述要求内容。按企业质量管理体系文件的内容，查看质量负责人的履职记录，核实其是否能独立履行职责，在企业内部对医疗器械质量管理是否具有裁决权，承担相应的质量管理责任。</p>
	※3.19	<p>企业应当具有与经营范围和经营规模相适应的质量管理机构或者质量管理人员。企业质量管理机构或者质量管理人员应当履行下列职责：</p> <p>（一）负责收集和管理与医疗器械经营相关的法律、法规、规章、规范和有关规定等与质量管理相关的信息，建立医疗器械质量档案，实施动态管理，并督促相关部门和岗位人员执行；</p> <p>（二）负责组织制定质量管理制度，指导、监督制度的执行，并对质量管理制度的执行情况进行检查、纠正和持续改进；</p> <p>（三）负责对医疗器械经营相关的计算机信息系统的质量控制功能和操作权限进行管理；</p> <p>（四）负责实施医疗器械追溯管理，推进医疗器械唯一标识制度实施；</p> <p>（五）负责对医疗器械供货者、产品、购货者资质的审核，并实施动态管理；</p> <p>（六）负责不合格医疗器械的确认，对不合格医疗器械的处理过程实施监督；</p> <p>（七）负责医疗器械质量投诉和质量事故的调查、处理及报告；</p> <p>（八）负责医疗器械召回的管理；</p> <p>（九）负责医疗器械质量安全风险会商的组织实施；</p> <p>（十）组织医疗器械不良事件的收集与报告；</p> <p>（十一）组织验证、校准相关设施设备；</p> <p>（十二）组织对受托运输承运方进行质量保障能力审核及质量监督；</p> <p>（十三）组织对专门提供医疗器械运输、贮存服务的企业质量保障能力审核及产品质量监督；</p> <p>（十四）组织对医疗器械网络销售相关过程进行质量保障能力审核以及质量监督；</p> <p>（十五）组织质量管理自查和各项专项自查，按时提交自查报告；</p> <p>（十六）组织或者协助开展质量管理培训；</p> <p>（十七）其他应当由质量管理机构或者质量管理人员履行的职责。</p> <p>结合企业经营规模、品种、范围，查看质量管理机构设置和配备的人员规模是否与经营实际情况相适应。查看企业质量管理制度、岗位说明或者岗位职责及操作规程等文件，确认其内容是否包括但不限于上述要求。通过现场谈话等方式了解企业质量负责人、质量管理人员对职责的熟悉程度，并有重点地抽查质量管理人员履行职责的相关记录（如资质审核、不良事件收集与报告、不合格产品确认、质量事故调查、质量管理培训记录等），查看是否有效履行上述条款要求的职责。</p>

章节	条款	内 容
	※3.20.1	<p>企业应当依照本规范建立覆盖医疗器械经营全过程的质量管理体系文件。质量管理体系文件应当符合企业实际，并实施动态管理，确保文件持续有效。质量管理体系文件应当由企业负责人批准后实施，并至少包括下列内容：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>（一）质量管理机构或者质量管理人员管理职责；</li> <li>（二）质量安全关键岗位人员岗位说明；</li> <li>（三）质量文件审核批准管理制度；</li> <li>（四）质量记录管理制度；</li> <li>（五）质量管理自查制度；</li> <li>（六）医疗器械供货者和产品资质审核制度；</li> <li>（七）医疗器械采购管理制度；</li> <li>（八）医疗器械收货和验收管理制度；</li> <li>（九）医疗器械贮存（陈列）和在库检查管理制度；</li> <li>（十）医疗器械出入库管理制度；</li> <li>（十一）医疗器械效期管理制度；</li> <li>（十二）医疗器械运输管理制度；</li> <li>（十三）医疗器械销售和售后服务管理制度；</li> <li>（十四）医疗器械不合格品管理制度；</li> <li>（十五）医疗器械退货管理制度；</li> <li>（十六）医疗器械不良事件监测和报告制度；</li> <li>（十七）医疗器械产品召回管理制度；</li> <li>（十八）医疗器械追溯管理制度；</li> <li>（十九）医疗器械质量投诉、事故调查和处理报告制度；</li> <li>（二十）设施设备维护和验证校准管理制度；</li> <li>（二十一）环境卫生和人员健康管理制；</li> <li>（二十二）质量管理培训和考核制度；</li> <li>（二十三）医疗器械质量安全风险会商管理制度；</li> <li>（二十四）医疗器械采购、收货、验收、贮存、销售、出库、运输等环节的工作程序。</li> </ul> <p>查看企业是否建立至少包含上述内容的质量管理体系文件，质量管理体系文件是否完整并符合法律、法规、规章、规范性文件的要求，质量管理体系文件的编制、审核、批准与更改是否按照质量文件审核批准管理制度执行。质量管理体系文件是否经企业负责人批准，重点抽查涉及企业经营全过程的质量管理制度执行及修订情况。</p>
	※3.20.2	<p>从事第二类、第三类医疗器械批发业务和第三类医疗器械零售业务的，企业应当制定购货者资格审核制度、销售记录制度。鼓励其他医疗器械经营企业建立销售记录制度。</p> <p>对从事第二类、第三类医疗器械批发业务的企业，查看其是否制定购货者资格审核制度、销售记录制度。对从事第三类医疗器械零售业务的企业，查看其是否制定销售记录制度。</p>

章节	条款	内 容
	3.20.3	<p>从事需要冷藏、冷冻管理的医疗器械经营的，企业应当制定冷链医疗器械管理制度和应急管理制度。</p> <p>对从事需冷藏、冷冻管理医疗器械经营的企业，查看企业是否制定相应的医疗器械管理制度和应急管理制度并有效实施。</p>
	3.20.4	<p>按本规范第五十九条规定进行医疗器械直调购销的，企业应当制定医疗器械直调管理制度。</p> <p>查看企业是否存在医疗器械直调购销的情形，是否制定医疗器械直调管理制度并有效实施。</p>
	3.21.1	<p>企业应当依照本规范建立覆盖医疗器械经营全过程的质量记录。质量记录应当包括下列内容：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>（一）供货者和产品资质审核记录；</li> <li>（二）医疗器械采购合同或者协议、采购记录；</li> <li>（三）医疗器械进货查验记录（包括留存随货同行单据）；</li> <li>（四）医疗器械入库记录；</li> <li>（五）医疗器械在库检查记录、各库区温湿度记录；</li> <li>（六）医疗器械库存记录；</li> <li>（七）医疗器械销售记录；</li> <li>（八）医疗器械出库复核记录、出库记录；</li> <li>（九）医疗器械运输记录、冷链产品运输过程温度记录；</li> <li>（十）医疗器械售后服务记录或者管理记录；</li> <li>（十一）医疗器械退货记录；</li> <li>（十二）医疗器械召回和不良事件处理记录；</li> <li>（十三）医疗器械质量投诉、事故调查的相关记录和档案；</li> <li>（十四）医疗器械不合格品处理记录、销毁记录；</li> <li>（十五）企业年度自查报告档案；</li> <li>（十六）员工档案及人员资质证明、培训记录、直接接触医疗器械产品人员的健康档案；</li> <li>（十七）设施设备档案、维护维修记录；</li> <li>（十八）计量器具校准或者检定记录、冷链设施验证记录；</li> <li>（十九）医疗器械质量安全风险会商相关记录；</li> <li>（二十）其他质量管理过程生成的相关质量记录。</li> </ul> <p>查看企业是否建立包括但不限于上述质量记录。查看企业质量记录管理制度，抽查相关记录，检查记录内容是否真实、准确、完整、可追溯。查看记录规定的事项是否符合法律、法规、规章、规范性文件的要求。</p>
	※3.21.2	<p>从事第二类、第三类医疗器械批发业务的，企业还应当建立购货者档案。</p> <p>对从事第二类、第三类医疗器械批发业务的企业，查看其是否建立购货者档案，档案中是否包含《医疗器械经营质量管理规范》第八十一条、八十二条的内容。</p>

章节	条款	内 容
	※3.22	<p>记录内容应当真实、准确、完整和可追溯。鼓励企业采用先进技术手段进行记录。</p> <p>抽查企业医疗器械采购、收货、进货查验、入库、贮存与检查、销售、出库复核、出库与运输、退货等流程质量记录，确认其是否完整和可追溯。</p> <p>抽查相关记录中的产品信息、时间信息、操作信息、人员信息、与其他流程单据的衔接等内容是否真实、准确，记录内容是否清晰、完整。记录发生修改的，查看企业是否注明修改人签名和日期。</p>
	※3.23	<p>企业应当采取有效措施，妥善保存质量记录。进货查验记录、销售记录应当保存至医疗器械有效期满后2年；没有有效期的，不得少于5年。植入类医疗器械进货查验记录和销售记录应当永久保存。</p> <p>使用计算机信息系统存储的质量记录，应当采用安全可靠的方式存储各类数据，定期备份并确保备份数据存储安全，防止损坏和丢失。</p> <p>查看企业质量管理制度中是否明确安全保存质量记录的要求及所采取措施，保存期限是否明确并符合上述条款要求。</p> <p>抽查进货查验记录和销售记录是否按制度要求保存。对使用计算机信息系统存储质量记录的企业，查看其相关信息系统和设备是否符合上述条款内容要求。抽查备份记录是否按要求进行备份。</p>
人员与 培训	※4.24	<p>企业负责人、企业质量负责人和质量管理人员应当熟悉医疗器械监督管理的法律、法规、规章、规范和所经营医疗器械的相关知识，并符合有关法律、法规、规章、规范规定的资格要求，不得有相关法律、法规禁止从业的情形。</p> <p>采取现场询问、问卷调查等方式了解企业负责人、企业质量负责人和质量管理人员是否熟悉医疗器械监督管理的法律、法规、规章、规范性文件，以及所经营医疗器械的相关知识。查看企业质量负责人和质量管理人员学历或者职称证明，是否符合相关法律、法规、规章、规范性文件的要求。</p> <p>可由监管部门核实或者由企业承诺其企业负责人、质量负责人、质量管理人员无《医疗器械监督管理条例》第八十一条、第八十三条、第八十四条、第八十五条、第八十六条、第八十八条、第九十八条或者其他相关法律法规禁止从业的情形。</p>
	※4.25.1	<p>企业质量负责人、质量管理人员应当在职在岗，并履行岗位职责。</p> <p>查看企业质量负责人、质量管理机构或者质量管理人员管理职责以及质量安全关键岗位人员岗位说明或者岗位职责。查看企业质量组织机构图、人员名册、劳动用工合同以及企业质量负责人、质量管理人员任命文件等，必要时可通过检查社保、工资发放记录、上下班打卡记录等，核实企业质量负责人、质量管理人员是否在职在岗。通过现场谈话、查看履职记录等方式，确认企业质量负责人、质量管理人员履行岗位职责情况。</p>
	4.25.2	<p>企业应当按照质量管理体系要求，对质量安全关键岗位负责人员的任命、调整、责任履行等情况予以记录，存档备查。</p> <p>查看质量安全关键岗位负责人员的任命、调整、责任履行等情况记录，查看记录是否存入管理档案备查。</p>

章节	条款	内 容
	※4.26	<p>第三类医疗器械经营企业质量负责人应当具备医疗器械相关专业（包括医疗器械、生物医学工程、机械、电子、医学、生物工程、化学、药学、护理学、康复、检验学、计算机、法律、管理学等专业，下同）大专及以上学历或者中级及以上专业技术职称，并具有3年及以上医疗器械经营质量管理工作经历。</p> <p>查看企业质量负责人的工作简历、学历或者职称等证明文件，核实企业质量负责人是否满足专业、学历或者职称和工作经历要求。</p>
	※4.27	<p>质量管理人员应当具有相关专业学历或者职称，并履行本规范规定的职责：</p> <p>（一）从事第三类医疗器械批发经营的，企业质量管理人员中应当至少有1人具有医疗器械相关专业大专及以上学历或者中级及以上专业技术职称；</p> <p>（二）从事体外诊断试剂经营的，企业质量管理人员中应当至少有1人具有主管检验师职称，或者具有检验学相关专业（包括检验学、生物医学工程、生物化学、免疫学、基因学、药学、生物技术、临床医学、医疗器械等专业，下同）大专及以上学历或者中级及以上专业技术职称，并具有3年及以上检验相关工作经历；从事体外诊断试剂验收工作的人员，应当具有检验学相关专业中专及以上学历或者具有检验师初级及以上专业技术职称；</p> <p>仅经营国家规定的免于经营备案体外诊断试剂的除外；</p> <p>（三）专门提供医疗器械运输、贮存服务的，企业质量管理人员中应当至少有2人具有医疗器械相关专业大专及以上学历或者中级及以上专业技术职称，并具有3年及以上医疗器械质量管理工作经历。</p> <p>查看担任企业质量管理人员（含从事体外诊断试剂经营企业的质量管理人员）、从事体外诊断试剂经营企业验收人员、专门提供医疗器械运输和贮存服务的企业质量管理人员的劳动用工合同、工作简历、学历或者职称、职业资质证明文件等，核实企业质量管理人员的数量、相关专业、学历、职称等是否符合要求。</p> <p>通过现场谈话、查看质量管理人员履职记录等方式确认其履行岗位职责情况。</p>
	4.28	<p>企业应当配备与经营范围和经营规模相适应的经营相关岗位人员：</p> <p>（一）从事体外诊断试剂经营的售后服务技术人员，应当具有检验学相关专业中专及以上学历或者具有检验师初级及以上专业技术职称；</p> <p>（二）从事植入和介入类医疗器械采购或者销售的人员中应当至少有1人具有医学相关专业（包括基础医学、预防医学、临床医学、医学技术、口腔医学、中医学、护理学、药学等专业）大专及以上学历，并经过医疗器械注册人或者其他专业机构培训；</p> <p>（三）从事角膜接触镜、助听器等其他有特殊要求的医疗器械零售的，应当配备具有相关专业或者职业资格的人员。</p> <p>查看从事体外诊断试剂经营的企业售后技术人员、从事植入和介入类医疗器械采购或者销售人员的劳动用工合同、工作简历、学历或者职称等文件和技术培训记录，确认企业至少有1人符合相应岗位人员专业、学历、培训经历等要求。核实企业相关人员是否符合上述要求。仅经营国家规定的免于经营备案体外诊断试剂的除外。</p> <p>对从事角膜接触镜、助听器等其他有特殊要求的医疗器械零售的企业，查看验配人员名册、学历或者职称文件、简历等，核实企业是否配备具有相关专业或者职业资格的人员。</p> <p>通过现场谈话、查看售后服务技术人员、采购或者销售人员履职记录等方式确认其履行岗位职责情况。</p>

章节	条款	内 容
	4.29.1	<p>企业应当配备与经营范围和经营规模相适应的售后服务技术人员和售后服务管理人员：</p> <p>（一）企业自行为客户提供安装、维修、技术培训等售后技术服务的，应当配备具有相应技术能力的售后服务技术人员，售后服务技术人员应当具备专业资格或者经过医疗器械注册人、备案人、其他专业机构技术培训；</p> <p>自行为客户提供安装、维修、技术培训等售后技术服务的，查看企业人员名册、售后服务技术人员的学历、职称、职业资格等证明文件或者医疗器械注册人、备案人、专业培训机构等技术培训记录，确认企业售后服务技术人员是否能胜任售后服务工作。</p>
	4.29.2	<p>（二）企业配备的专职或者兼职售后服务管理人员，应当熟悉质量投诉、不良事件监测、召回的相关法律、法规、规章、规范、质量管理体系和所经营医疗器械的相关知识。</p> <p>查看医疗器械销售和售后服务管理制度、记录，以及人员岗位说明或者岗位职责。</p> <p>可采取现场询问、问卷调查等方式，了解企业售后服务管理人员是否熟悉质量投诉、不良事件监测、召回的相关法律、法规、规章、规范性文件以及质量管理体系和所经营医疗器械的相关知识。</p>
	4.30	<p>企业应当对质量安全关键岗位人员及其他相关岗位人员进行与其职责和工作内容相关的岗前和继续培训，并建立培训记录，使相关人员能够正确理解并履行职责。</p> <p>查看企业质量管理培训和考核制度，是否明确各岗位人员与其职责和工作内容相关的岗前培训和继续培训及建立培训记录的要求。抽查质量安全关键岗位人员及其他相关岗位人员培训记录，核实其接受培训是否符合职责和工作内容要求。</p>
	4.31.1	<p>培训内容应当包括相关法律、法规、规章、规范、质量管理体系、医疗器械专业知识和技能、职责、岗位操作规程等。</p> <p>查看培训记录是否包括医疗器械相关法律、法规、规章、规范性文件、质量管理体系、医疗器械专业知识和技能、职责、岗位操作规程等内容。</p>
	4.31.2	<p>从事需要冷藏、冷冻管理的医疗器械收货、验收、贮存、检查、出库、运输等工作的人员，还应当接受冷链相关法律、法规、规章、规范、质量管理体系、冷链专业知识和操作规程的培训。</p> <p>查看相应岗位工作人员的培训记录是否包含上述培训内容。</p>
	4.32	<p>企业应当对质量负责人、质量管理人员、售后服务技术人员、售后服务管理人员、冷链工作人员等相关人员进行上岗和定期考核，经考核合格后方可上岗或者继续从事此岗位工作。</p> <p>查看质量负责人、质量管理人员、售后服务技术人员、售后服务管理人员、冷链工作人员等相关人员考核记录或者培训记录，是否进行上岗前考核和定期考核。从事相应岗位工作人员是否经考核合格。</p>

章节	条款	内 容
	4.33	<p>企业应当按照人员健康管理制度的要求，对质量管理、验收、库房管理、售后服务、零售等直接接触医疗器械岗位的人员进行健康管理，实施岗前和年度健康检查，并建立员工健康档案。身体条件不符合相应岗位特定要求、影响质量判定或者医疗器械质量安全的，不得从事相关工作。</p> <p>查看人员健康管理制度是否符合上述要求。查看企业质量管理、验收、库房管理、售后服务、零售等直接接触医疗器械岗位人员的健康档案是否符合岗前和年度健康检查要求，检查项目是否与其岗位工作内容要求相适宜，是否存在身体条件不符合相应岗位特定要求、影响质量判定或者医疗器械质量安全的，仍从事相关工作的情况。</p>
设施与设备	※5.34	<p>企业应当具有与经营范围和经营规模相适应的经营场所和库房，经营场所和库房的面积应当满足经营与质量管理的要求。</p> <p>查看企业经营场所和库房地址是否与企业申报资料或者经许可、备案的地址一致。经营场所和库房的面积、设施设备是否与经营范围和经营规模相适应，经营场所和库房现场是否整洁、卫生，满足日常管理要求。</p> <p>经营需要冷藏、冷冻管理的医疗器械，重点查看其贮存区域与其经营范围、规模是否相适应。</p>
	※5.35	<p>经营场所和库房不得设在居民住宅内等不适合开展经营活动的场所。</p> <p>查看经营场所、库房的产权证明/使用权证明或者租赁合同/协议等（包括租赁场所的产权证明），核实经营场所和库房是否设在居民住宅内或者其他不适合经营的场所内。</p>
	※5.36	<p>库房的选址、设计、布局、建造、改造和维护应当符合医疗器械贮存的要求，防止医疗器械的混淆、差错或者被污损，并具有符合医疗器械产品特性要求的贮存设施设备。</p> <p>检查库房选址、设计、布局及其库房贮存设施设备配置等情况，确认库房是否符合医疗器械贮存要求并能防止医疗器械的混淆、差错或者被污损。查看库房贮存设施设备是否符合医疗器械产品特性要求。</p>
	5.37	<p>有下列情形之一的，企业可以不单独设立医疗器械库房：</p> <p>（一）单一门店零售企业的经营场所陈列条件能符合其所经营医疗器械产品性能要求、经营场所能满足其经营规模及品种陈列需要的；</p> <p>（二）连锁零售经营医疗器械的；</p> <p>（三）全部委托专门提供医疗器械运输、贮存服务的企业进行贮存的；</p> <p>（四）仅经营医疗器械软件，且经营场所满足其产品存储介质贮存要求的；</p> <p>（五）仅经营磁共振成像设备、X射线计算机体层摄影设备、放射治疗设备等大型医用设备的；</p> <p>（六）省级药品监督管理部门规定其他可以不单独设立医疗器械库房的。</p> <p>企业未单独设立医疗器械库房的，查看企业经营范围、经营品种、经营方式等是否符合上述情形。</p>

章节	条款	内 容
	5.38	<p>库房的条件应当符合下列要求：</p> <p>（一）库房内外环境整洁、无污染源；</p> <p>（二）库房内墙光洁、地面平整、房屋结构严密；</p> <p>（三）有防止室外装卸、搬运、接收、发运等作业受异常天气影响的措施；</p> <p>（四）库房有可靠的安全防护措施，能够对无关人员进入实行可控管理。</p> <p><b>现场重点检查企业库房条件是否符合上述要求，安全防护措施是否完善。</b></p>
	5.39	<p>库房贮存作业区、辅助作业区，应当与办公区和生活区分开一定距离或者有隔离措施，有效防止对贮存的医疗器械造成产品质量安全风险。</p> <p><b>现场查看库房是否满足上述要求。</b></p>
	5.40	<p>库房应当按质量状态实行分区管理，设置待验区、合格品区、不合格品区、发货区、退货区等，并有明显区分。可以采用色标管理，待验区、退货区为黄色，合格品区和发货区为绿色，不合格品区为红色。</p> <p><b>查看库房现场的分区情况，是否按照质量状态实行分区管理，是否设置待验区、合格品区、不合格品区、发货区、退货区等，设置分区是否明显，是否采取色标管理，现场色标与分区是否一致。核查各区域大小设置是否合理，能否满足企业的日常作业。</b></p> <p><b>查看库房现场分区与分区管理相关质量文件规定是否一致。</b></p>
	5.41	<p>库房应当配备与经营范围和经营规模相适应的设施设备，包括：</p> <p>（一）医疗器械与地面之间有效隔离的设施设备，如货架、托盘等；</p> <p>（二）避光、通风、防潮、防虫、防鼠等设施；</p> <p>（三）符合安全用电要求和满足照明需求的照明设备；</p> <p>（四）包装物料的存放场所；</p> <p>（五）有特殊贮存要求的，应当配备相应的设施设备。</p> <p><b>查看库房的设施设备配备是否符合上述要求，设施设备配置是否与其经营范围和经营规模相适应，各类设备配置数量是否满足日常操作和质量管理要求。如有对温度、湿度等具有特殊贮存要求的产品，查看是否配备相应的设备设施。</b></p>
	※5.42	<p>企业应当根据所经营医疗器械产品的质量特性和管理要求，合理设置满足不同质量状态、贮存环境要求的库区与库位。库房温度、湿度以及其他贮存条件应当符合所经营医疗器械说明书或者标签标示的要求。对有特殊温湿度贮存要求的，应当配备有效调控及监测温湿度的设施设备或者仪器。</p> <p><b>查看库房是否设置满足不同质量状态、贮存环境要求的库区与库位。对经营有特殊温湿度贮存要求医疗器械的企业，查看其库房是否配备和使用能够有效监测与调控温度、湿度的仪器或者设备，相关仪器或者设备是否经过校准或者检定，库房温度、湿度设置范围是否符合所经营医疗器械产品说明书或者标签标示的要求。</b></p>

章节	条款	内 容
	5.43	<p>库房贮存产品包含非医疗器械产品时，应当做好库房分区管理。应当充分评估非医疗器械产品对贮存环境与人员的污染风险，制定措施确保医疗器械贮存环境安全。</p> <p>现场确认是否有非医疗器械产品。确认非医疗器械与医疗器械产品是否采用分隔方式或者分离方式有效分开，医疗器械和非医疗器械组合销售出库的产品可分开存放。查看贮存的非医疗器械产品是否存在污染医疗器械贮存环境和人员的风险，如存在风险，查看企业是否采取有效处置措施。</p>
	※5.44	<p>从事医疗器械批发和专门提供医疗器械运输、贮存服务的企业，其经营或者运输、贮存的医疗器械涉及需要冷藏、冷冻管理的，应当配备下列设施设备：</p> <p>（一）与其经营规模和经营品种相适应的冷藏、冷冻设施设备；</p> <p>（二）用于冷藏、冷冻设施设备的温湿度自动监测、显示、记录、调控、报警的设备；</p> <p>（三）能够确保制冷设备正常运转的不间断的供电设备（如双回路供电系统或者备用发电机组等）；</p> <p>（四）根据相应的运输规模和运输环境要求配备冷藏车、保温车，或者冷藏（冷冻）箱、保温箱等设备；冷藏车应当具有自动显示温度、调控温度、报警、存储和读取温度监测数据的功能；</p> <p>（五）对有特殊温湿度要求的，应当配备符合其贮存、运输要求的设施设备。</p> <p>查看从事需冷藏、冷冻管理的医疗器械批发以及专门提供医疗器械运输、贮存服务的企业，是否配备符合上述要求的相关设施设备，查看相关设施设备是否满足上述功能要求。</p> <p>1.查看企业配备的设施设备是否与所提供运输、贮存服务的规模相适应，各类设备配备数量是否满足日常操作和质量管理要求。</p> <p>2.查看设施设备的温度、湿度设置情况，查看温湿度自动监测及控制设备是否符合质量管理相关要求。</p> <p>3.查看企业是否配备备用供电设备或者采用双回路供电系统等设施，备用供电设备是否建立使用、清洁、维护和维修的操作规程，并保存相应的记录。</p> <p>4.查看冷藏车、保温车等运输车辆的产权、行驶证等证明文件，若采用车辆租赁等方式，应查看车辆租赁协议是否有效满足日常运输需求。查看冷藏车、保温车、冷藏箱、保温箱的温湿度自动监测及控制设备是否符合质量管理相关要求。</p> <p>5.查看冷藏车、保温车、冷藏箱、保温箱等设施设备是否满足特殊温度的贮存、运输要求。</p>

章节	条款	内 容
	5.45	<p>医疗器械零售的经营场所应当与其经营范围和经营规模相适应，并符合下列要求：</p> <p>（一）配备陈列货架和柜台；</p> <p>（二）相关证照应当在醒目位置展示；</p> <p>（三）经营需要冷藏、冷冻管理的医疗器械的，应当配备经过验证并具有温度显示和监测功能的冷柜；</p> <p>（四）经营可拆零医疗器械的，应当配备拆零销售所需的工具、包装用品，拆零的医疗器械标签和说明书应当符合有关规定；</p> <p>（五）提供验配服务的，应当设立符合验配服务相关规定的独立区域。</p> <p>1.查看医疗器械零售经营场所是否在醒目位置展示相关证照。</p> <p>2.查看经营场所是否配备陈列货架和柜台。</p> <p>3.查看医疗器械经营许可、备案的经营范围，包含冷藏、冷冻的医疗器械经营范围的，查看现场是否配备能够满足贮存需求的冷藏（冻）设备，冷藏（冻）设备是否经过验证，是否有温度监测功能，是否能够显示温度。</p> <p>4.查看拆零区域是否符合产品说明书、标签标示的条件要求。</p> <p>5.查看是否配备拆零销售所需的工具、包装用品，拆零销售的医疗器械应当附有说明书，说明书应当符合有关规定（不经营拆零医疗器械的可不准备）。</p> <p>6.查看是否提供验配服务，提供验配服务的查看是否设立符合验配服务规定的独立分区。</p>
	5.46	<p>零售医疗器械的陈列应当符合下列要求：</p> <p>（一）陈列环境应当满足所经营医疗器械说明书或者标签标示的贮存要求；</p> <p>（二）分区陈列，并设置醒目标志，类别标签字迹清晰、放置准确；</p> <p>（三）医疗器械的摆放应当整齐有序，避免阳光直射；</p> <p>（四）需要冷藏、冷冻管理的医疗器械，应当放置在冷藏、冷冻设备中，并对温度进行监测和记录；</p> <p>（五）医疗器械与非医疗器械应当分开陈列，并醒目标示。</p> <p>1.查看医疗器械摆放区域是否能避免阳光直射。</p> <p>2.查看医疗器械是否按区准确放置，类别标签字迹是否清晰。</p> <p>3.现场抽取陈列产品，查看是否按照医疗器械说明书或者标签标示的贮存要求陈列产品。</p> <p>4.查看需冷藏、冷冻管理的医疗器械是否放置在冷藏、冷冻设备中，查看冷藏、冷冻设备的实时温度是否符合说明书或者标签标示的贮存要求，查看冷藏、冷冻设备是否有温度监测及记录。</p> <p>5.查看冷藏、冷冻设备中医疗器械与非医疗器械是否分区陈列。</p> <p>6.查看医疗器械与非医疗器械是否分开陈列，并醒目标示。医疗器械和非医疗器械组合销售的产品或者医疗器械的附件，可不分开存放。</p>

章节	条款	内 容
	※5.47	<p>自动售械机作为医疗器械零售经营场所的延伸，其设置位置、数量等应当与企业的管理能力相适应。自动售械机应当符合下列要求：</p> <p>（一）自动售械机内的陈列环境应当满足所经营医疗器械说明书或者标签标示的贮存要求；需要冷藏、冷冻管理的医疗器械应当对贮存环境的温度进行监测和记录；</p> <p>（二）自动售械机内的医疗器械摆放应当整齐有序，类别标签字迹清晰、放置准确，避免阳光直射；</p> <p>（三）自动售械机的贮存与出货、取货方式，应当有效防止所陈列医疗器械的污染及产品破损风险；</p> <p>（四）应当具备开具纸质或者电子销售凭据的功能；</p> <p>（五）应当在醒目位置展示经营主体的相关信息、证照；</p> <p>（六）应当在醒目位置公布企业售后服务电话，建立畅通的顾客意见反馈机制及退货等售后服务渠道。</p> <p>1.查看企业是否有经营、维护、管理自动售械机的管理能力，自动售械机的设置、数量是否与管理能力相适应，企业的经营方式、经营范围是否与自动售械机销售器械的品种相适应。</p> <p>2.查看自动售械机是否避免阳光直射。</p> <p>3.查看自动售械机的运行状态是否正常，是否具有销售医疗器械时能开具纸质或者电子销售凭据的功能。</p> <p>4.现场抽取陈列产品，查看自动售械机陈列、贮存是否符合医疗器械说明书、标签标示的贮存要求。</p> <p>5.查看自动售械出货、取货方式是否有效防止所陈列医疗器械的污染及产品破损。</p> <p>6.查看自动售械机中是否有需要冷藏、冷冻管理的医疗器械。如有需要冷藏、冷冻管理的医疗器械，现场是否有满足贮存需求的冷藏、冷冻设施设备，是否有对贮存环境的温度进行监测和记录。</p> <p>7.查看自动售械机是否在醒目位置展示企业的相关信息、证照以及售后服务电话。</p> <p>8.查看企业售后服务管理制度和相关记录是否符合上述要求。</p>
	5.48	<p>企业应当对库房的基础设施以及相关设备进行保养、维护与维修，并对设施设备状态进行定期检查，相关记录应当妥善存放至设施设备档案中。</p> <p>查看库房的基础设施及相关设备保养、维护与维修的相关规定。抽查保养、维护与维修的记录和档案，确认企业是否按规定对库房的基础设施及相关设备进行定期检查，并建立记录和档案。</p>

章节	条款	内 容
	5.49	<p>企业应当按照国家有关规定，对温湿度监测设备等计量器具进行有效管理，保证计量器具性能持续满足要求，定期进行校准或者检定，保存相关校准或者检定记录。</p> <p>查看需检定或者校准的计量器具和计量设备校准、检定证明或者检定记录，确认企业是否按照国家有关规定进行定期校准或者检定。</p>
	5.50	<p>企业应当对冷库、冷柜等贮存设施设备，冷藏冷冻、保温等运输设施设备，以及温湿度监测系统进行使用前验证、定期验证和停用时间超过规定时限情况下的验证。</p> <p>企业应当在验证实施过程中，建立并形成验证控制文件，包括验证方案、报告、评价和预防措施等，验证使用的计量器具应当经法定计量机构校准，校准证书复印件应当作为验证报告的必要附件。</p> <p>查看冷库、冷柜贮存设施设备和冷藏冷冻、保温等运输设施设备，以及温湿度监测系统是否建立验证控制文件，验证控制文件是否包括验证方案、验证报告、评价和预防措施等内容，是否按要求开展使用前验证、定期验证、停用时间超过规定时限情况下的验证。</p> <p>查看验证使用的计量器具是否经法定计量机构校准，验证报告是否有校准证书复印件或者电子扫描件。</p>

章节	条款	内 容
	※5.51	<p>经营第三类医疗器械的企业，应当具有符合医疗器械经营质量管理要求的计算机信息系统，保证经营的产品可追溯。计算机信息系统应当具有下列功能：</p> <p>（一）具有对采购、收货、验收、贮存、销售、出库、复核、退货等各经营环节进行实时质量控制的功能；</p> <p>（二）具有权限管理功能，确保各类数据的录入、修改、保存等操作应当符合授权范围、管理制度和操作规程的要求，保证数据真实、准确、安全和可追溯；</p> <p>（三）具有部门之间、岗位之间在权限授权范围内进行信息传输和数据共享的功能；</p> <p>（四）具有供货者、购货者以及所经营医疗器械的合法性、有效性审核控制的功能；</p> <p>（五）具有对供货者以及所经营医疗器械产品信息记录与资质效期预警的功能；</p> <p>（六）具有对库存医疗器械的有效期进行自动跟踪和控制功能，有近效期预警及超过有效期自动锁定等功能，防止过期医疗器械销售；</p> <p>（七）具有实现医疗器械产品经营过程质量追溯的功能，以及采集、记录医疗器械唯一标识的功能；</p> <p>（八）具有医疗器械经营业务票据生成、打印和管理的功能；</p> <p>（九）具有质量记录数据自动备份功能，确保数据存储安全；</p> <p>（十）具有与企业外部业务及监管系统进行数据交互接口的功能。</p> <p>鼓励其他企业建立符合医疗器械经营质量管理要求的计算机信息系统。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.查看企业的计算机信息管理系统是否具备上述适用功能，各项功能是否真实、有效。系统应对不符合法律法规的行为进行识别及控制，确保各项质量控制功能的实时和有效。</li> <li>2.查看企业是否严格按照管理制度和操作规程进行系统数据的录入、修改和保存，以保证各类记录的真实、准确、安全和可追溯。</li> <li>3.查看系统岗位人员的用户名、密码、权限分配情况，各操作岗位是否在权限范围内录入或者查询数据，未经批准不得修改数据信息；查看质量管理人员对系统操作权限的审核。查看进货查验记录、出库复核记录等涉及人员签名信息的记录及其内容的合规性，系统对各岗位操作人员姓名的记录，不得采用手工编辑或者菜单选择等方式录入。系统操作、数据记录的日期和时间由系统自动生成，不得采用手工编辑、菜单选择等方式录入。质量管理基础数据是企业合法经营的基本保障，须由专门的质量管理人员对相关资料审核合格后，据实确认和更新，更新时间由系统自动生成。其他岗位人员只能按规定的权限，查询、使用质量管理基础数据，不能修改数据的任何内容。抽查质量管理人员修改质量管理相关数据信息的相关记录，查看是否实施部门之间、岗位之间信息传输和数据共享。查看系统质量管理基础数据控制功能（应至少包括供货企业、购货企业、产品基本信息等内容）。查看系统质量管理基础数据自动跟踪、识别与控制功能。</li> <li>4.抽查供货者、购货者以及产品信息的资质合法性、有效性、经营范围相关关联情况。</li> <li>5.查看系统对近效期的质量管理基础数据、近效期库存医疗器械的提示、预警功能。</li> <li>6.查看系统对失效质量管理基础数据、失效医疗器械的锁定、控制功能。</li> <li>7.查看系统是否具有相关追溯功能，以及可以采集、记录医疗器械唯一标识情况。</li> <li>8.抽查系统打印销售票据的情况。</li> <li>9.查看备份记录和数据的介质是否存放于安全场所，防止与服务器同时遭遇灾害造成损坏或者丢失。</li> <li>10.查看系统是否预留与企业外部业务及监管系统进行实时数据传输功能的接口。</li> </ol>

章节	条款	内 容
	5.52	<p>企业可以通过跨行政区域设置仓库或者委托专门提供医疗器械运输贮存服务企业贮存等方式，构建全国或者区域多仓协同物流管理模式。企业应当对跨行政区域设置的仓库加强质量管理：</p> <p>（一）应当建立与其规模相适应的质量管理制度；</p> <p>（二）应当配备与其规模相适应的质量管理人员、设施设备；</p> <p>（三）应当配备与经营企业本部互联互通、能够实时交互医疗器械贮存、出入库数据的计算机信息系统；</p> <p>（四）应当满足医疗器械贮存与追溯质量管理要求。</p> <p>涉及此种情形时，对照要求进行检查：</p> <p>（一）企业所在地监管部门重点检查：</p> <p>1.企业跨行政区域设置仓库或者委托专门提供医疗器械运输贮存服务企业贮存的相关质量管理制度是否与其经营规模相适应。查看相关委托协议/合同（若涉及）。</p> <p>2.企业机构设置、人员名册等，确认是否满足质量管理要求。</p> <p>3.经营企业计算机系统是否与各分仓或者委托贮存服务企业互联互通，能够实时交互医疗器械贮存、出入库数据。</p> <p>4.抽查产品进货查验、在库、销售、出库、退货等质量记录，查看是否满足医疗器械贮存与追溯质量管理要求。</p> <p>（二）库房所在地监管部门重点检查：</p> <p>1.查看企业经营许可证、备案仓库地址是否与实际仓库地址一致。查看相关委托协议/合同（若涉及）。</p> <p>2.检查相关设施设备是否与其经营规模相适应，是否正常。</p> <p>3.查看库房计算机系统是否与经营企业或者委托方互联互通，能够实时交互医疗器械贮存、出入库数据。</p> <p>4.抽查产品进货查验、在库检查、出库、退货等质量记录，查看是否满足医疗器械贮存与追溯质量管理要求。</p> <p>企业和库房所在地监管部门检查项目包括但不限于上述项目。经营许可或者备案、监督检查等监管信息及时通报共享，必要时，可以开展延伸检查或者联合检查。</p>
采购、收货与验收	※6.53.1	<p>企业在与医疗器械注册人、备案人或者经营企业首次发生采购前，应当获取加盖供货者公章的相关资料复印件或者扫描件，进行资质的合法性审核并建立供货者档案，内容至少包括：</p> <p>（一）营业执照；</p> <p>（二）医疗器械注册人、备案人证明文件及受托医疗器械生产厂家的生产许可证或者备案凭证，或者医疗器械经营企业的经营许可证或者备案凭证；</p> <p>（三）载明授权销售的品种、地域、期限、销售人员身份证件号码的授权书，以及销售人员身份证件复印件；</p> <p>（四）随货同行单样式（含企业样章或者出库样章）。</p> <p>查看企业医疗器械供货者资质审核制度。抽查企业供货者档案是否包括上述要求内容，重点查看企业是否对首营供货者资质进行合法性审核并记录，审核日期是否在首次发生采购前，是否包括随货同行单样式（含企业样章或者出库样章），获取的相关资料复印件或者扫描件是否加盖供货者具有法律效力的公章或者签名等，供货者资质是否及时更新。对委托销售的，查看委托销售合同、受托销售企业医疗器械经营许可证或者备案凭证等。</p>

章节	条款	内 容
	6.53.2	<p>必要时，企业可以派员对供货者进行现场核查，对供货者质量管理情况进行评价。企业发现供货者存在违法违规经营行为时，应当及时向企业所在地地市级药品监督管理部门报告。</p> <p>查看企业对供货者审核的规定，是否包括上述要求内容。对于“供货者审核规定”中列出的需派员现场核查情形，查看企业现场核查记录，是否有对供货者质量管理情况进行评价。企业发现供货者存在违法违规经营行为时，是否有向企业所在地地市级药品监督管理部门报告，查看相关记录。</p>
	6.54	<p>企业在首次采购医疗器械前，应当获取加盖供货者公章的医疗器械产品的相关资料复印件或者扫描件，进行资质的合法性审核并建立产品档案，内容至少包括：</p> <p>（一）医疗器械注册证或者备案凭证；</p> <p>（二）医疗器械标签样稿或者图片；</p> <p>（三）医疗器械唯一标识产品标识（若有）。</p> <p>查看企业是否建立并执行医疗器械供货者和产品资质审核制度。查看首次采购的产品是否建立产品档案，产品档案是否包括上述要求内容。查看首营产品资质审核记录，查看是否对首次从供货者购进的产品的资质进行合法性审核并记录，审核日期是否在首次采购医疗器械前，产品的相关资料复印件或者扫描件是否加盖供货者公章。</p>
	6.55	<p>企业应当与供货者签订采购合同或者协议，采购合同、协议或者采购订单中，应当明确采购医疗器械的名称、型号、规格、医疗器械注册人或者备案人名称、医疗器械注册证编号或者备案编号，数量、单价、金额、供货者等内容。</p> <p>查看企业是否与供货者签订采购合同或者协议。查看企业采购合同、协议或者采购订单是否包括上述规定的内容。</p>
	6.56	<p>企业应当在采购合同或者协议中与供货者约定质量责任和售后服务责任，以保证医疗器械售后的安全使用。</p> <p>查看采购合同或者协议中是否与供货者约定质量责任和售后服务责任。</p>
	※6.57.1	<p>企业不得采购未依法注册或者备案、无合格证明文件以及过期、失效、淘汰的医疗器械。</p> <p>查看采购记录，是否采购未依法注册或者备案、无合格证明文件以及过期、失效、淘汰的医疗器械，采购记录的具体内容，是否与实际产品一致。抽查企业经营的医疗器械，检查是否存在禁止采购的情况。</p>
	※6.57.2	<p>不得进口过期、失效、淘汰等已使用过的医疗器械。</p> <p>查看企业经营的进口医疗器械采购记录和相关进货查验、销售记录，抽查是否有进口过期、失效、淘汰等已使用过的医疗器械的情况。</p>
	※6.58	<p>企业在采购医疗器械时，应当建立采购记录。记录应当包括：医疗器械的名称、型号、规格、医疗器械注册人或者备案人名称、医疗器械注册证编号或者备案编号，单位、数量、单价、金额、供货者、购货日期等。</p> <p>抽查企业是否按照采购管理制度建立并做好采购记录，记录是否包含上述规定的内容。</p>

章节	条款	内 容
	6.59.1	<p>发生灾情、疫情、突发事件、临床紧急救治等特殊情况，或者仅经营第三十七条中的大型医用设备以及其他符合国家有关规定的情形，企业在保证医疗器械购销渠道安全和产品质量可追溯的前提下，可采用直调方式购销医疗器械，将已采购的医疗器械不入本企业仓库，直接从供货者发送到购货者。</p> <p>查看企业直调管理制度，抽查直调产品的记录，查看是否符合发生灾情、疫情、突发事件、临床紧急救治等特殊情况，或者直调产品为《医疗器械经营质量管理规范》第三十七条规定的磁共振成像设备、X射线计算机体层摄影设备、放射治疗设备等大型医用设备，以及其他符合国家有关规定的情形。</p>
	6.59.2	<p>企业应当加强直调方式购销医疗器械的质量管理，应当在购销前对供货者、购货者以及医疗器械产品的资质合法性进行审核，并建立专门的直调医疗器械采购记录，保证有效的质量跟踪和追溯。</p> <p>企业存在直调方式购销医疗器械的，查看企业是否建立专门的直调医疗器械采购记录，记录是否满足质量跟踪和追溯的要求。查看企业是否有在购销前对供货者、购货者以及医疗器械产品的资质合法性进行审核并做好记录，保证有效追踪医疗器械质量。</p>
	6.60	<p>企业收货人员在接收医疗器械时，应当核实运输方式以及到货产品是否符合要求，并对照相关采购记录和随货同行单据与到货的医疗器械进行核对。对符合要求的产品，交货和收货双方应当对交运情况当场签字确认。对不符合要求的产品，应当采取拒收或者其他方式有效隔离，并立即报告质量管理机构或者质量管理人员。</p> <p>查看企业是否按规定进行收货，交货和收货双方是否签字确认并保留相关记录。对不符合要求的产品，查看是否采取拒收或者其他方式有效隔离，并立即报告质量管理机构或者质量管理人员。</p>
	6.61	<p>企业应当妥善保存随货同行原始单据与资料，确保供货者以及供货信息可追溯。鼓励企业采用电子文件方式留存收货过程的运单、随货同行单据等资料。</p> <p>查看进货查验记录、随货同行单据，抽查接收的随货同行单据是否与登记的采购记录一致。</p>
	6.62	<p>收货人员对符合收货要求的医疗器械，应当按质量特性要求放于相应待验区域，或者设置状态标示，并通知验收人员进行验收。</p> <p>查看企业收货管理制度或者规程，抽查相关记录。符合收货要求的医疗器械，是否放于相应待验区域，或者设置待验状态标示。</p>
	6.63	<p>需要冷藏、冷冻管理的医疗器械收货时，应当核实运输方式、到货以及在途温度、启运时间和到货时间并做好记录，符合要求的，应当及时移入符合温控要求的待验区。</p> <p>抽查收货相关记录，确认企业是否按规定进行收货并保留相关记录。</p> <p>检查待验区，冷藏、冷冻管理的产品是否及时移入符合温控要求的待验区。</p>

章节	条款	内 容
	※6.64	<p>验收人员应当对医疗器械的外观、包装、标签以及合格证明文件等进行检查、核对，并做好进货查验记录。</p> <p><b>抽查进货查验记录，确认企业是否按规定进行货物验收并保留相关记录。</b></p>
	6.65.1	<p>进货查验记录应当包括：</p> <p>（一）医疗器械的名称、型号、规格、数量；</p> <p>（二）医疗器械注册证编号或者备案编号；</p> <p>（三）医疗器械注册人、备案人和受托生产企业名称、生产许可证号或者备案编号；</p> <p>（四）医疗器械的生产批号或者序列号、使用期限或者失效日期、购货日期等；</p> <p>（五）供货者的名称、地址以及联系方式；</p> <p>（六）验收结论、验收合格数量、验收人员、验收日期；</p> <p>（七）医疗器械唯一标识（若有）。</p> <p><b>抽查进货查验记录，确认企业进货查验记录是否包含以上规定内容。</b></p>
	6.65.2	<p>验收不合格的，还应当注明不合格事项及处置措施。</p> <p><b>抽查相关验收记录，确认企业是否按规定对验收不合格进行处置并保留相关记录，记录信息是否准确、完整。</b></p>
	6.66.1	<p>企业按本规范第五十九条规定进行医疗器械直调购销的，应当由验收人员或者委托的验收人员进行医疗器械验收。直调验收应当严格按照本规范的要求验收医疗器械，验收完成当日，验收人员应当将进货查验记录相关信息传递给直调企业。</p> <p><b>抽查直调产品的进货查验记录，是否由本单位验收人员或者委托验收人员进行医疗器械验收，记录是否符合要求。查看验收人员在进货查验当日将记录相关信息传递给直调企业的相关证明材料。</b></p>
	6.66.2	<p>企业应当建立专门的直调医疗器械进货查验记录，除满足进货查验记录内容以外，还应当记录验收地点、验收人员信息，直调医疗器械进货查验记录应当真实、准确、完整和可追溯。</p> <p><b>查看有直调行为的企业是否建立直调医疗器械进货查验记录，记录是否真实、准确、完整和可追溯，必要时与票据、收款凭证等财务信息核对其真实性。</b></p>
	※6.67.1	<p>对需要冷藏、冷冻管理的医疗器械进行验收时，应当对其运输方式及运输过程的温度记录、运输时间、到货温度以及外观、包装、标签等质量状况进行重点检查并记录；</p> <p><b>查看企业冷藏、冷冻管理的医疗器械验收相关记录，确认企业是否按规定进行管理并保留相关记录。</b></p>

章节	条款	内 容
	※6.67.2	<p>对销售后退回的需要冷藏、冷冻管理的医疗器械，还应当核实售出期间的温度记录，不符合温度要求的应当拒收。</p> <p>企业如有销售后退回的需冷藏、冷冻管理的医疗器械，查看企业能否提供购货者出具的售出期间的温度记录，核实售出期间的温度记录是否符合温度要求。有不符温度要求的，查看是否有拒收或者按不合格品管理。</p>
	6.67.3	<p>验收不合格的，应当注明不合格事项及处置措施。</p> <p>查看验收不合格记录，确认企业是否按规定对验收不合格事项进行处置并保留相关记录，记录信息是否准确、完整。</p>
	6.68	<p>企业委托专门提供医疗器械运输、贮存服务的企业进行收货和验收时，应当对受托方进行必要的质量监督。</p> <p>委托方应当与受托方签订书面协议，明确双方质量责任和义务，并按照协议承担和履行相应的质量责任和义务。</p> <p>企业委托专门提供医疗器械运输、贮存服务的企业进行收货和验收的，查看企业签订的委托贮存、配送服务协议是否明确双方质量责任和义务，抽查相关业务记录，确认企业是否按照协议规定对受托方进行必要的质量监督的记录。</p>
入库、 贮存与 检查	7.69	<p>企业应当建立入库记录，验收合格的医疗器械应当及时入库登记；验收不合格的，应当注明不合格事项，并放置在不合格品区，按照有关规定采取退货、销毁等处置措施。</p> <p>查看企业出入库管理及不合格医疗器械管理的相关制度，确认企业是否按照规定执行。抽查入库、验收记录及不合格产品处置记录，确认企业是否按规定实施入库、验收和不合格品处置。现场检查库房是否建立不合格品区，不合格品是否按规定放置。</p>
	7.70	<p>入库记录应当包括：</p> <p>（一）医疗器械的名称、型号、规格、数量；</p> <p>（二）医疗器械注册证编号或者备案编号；</p> <p>（三）医疗器械注册人、备案人和受托生产企业名称、生产许可证号或者备案编号；</p> <p>（四）医疗器械的生产批号或者序列号、使用期限或者失效日期、入库日期；</p> <p>（五）医疗器械唯一标识（若有）。</p> <p>抽查入库记录，确认入库记录是否包含以上内容，记录是否真实、准确、完整、可追溯。</p>

章节	条款	内 容
	7.71	<p>企业应当根据医疗器械的质量特性进行合理贮存，并符合下列要求：</p> <p>（一）按照医疗器械说明书或者标签标示的贮存要求贮存；</p> <p>（二）冷库贮存时，应当根据冷库验证报告确定合理的贮存区域，制冷机组出风口应当避免遮挡；</p> <p>（三）应当按照要求采取避光、通风、防潮、防虫、防鼠等措施；</p> <p>（四）搬运、堆垛、放置医疗器械时，应当按照包装标示要求规范操作，堆垛高度、放置方向等应当符合包装图示要求；应当按照货架、托盘承重范围等要求妥善存放，避免损坏医疗器械；</p> <p>（五）按照医疗器械的贮存要求分库（区）存放，医疗器械与非医疗器械应当分开存放；组合销售的医疗器械和非医疗器械可以分开贮存；在实施自动化操作的自动化仓库中，医疗器械与非医疗器械可以按货位分开存放；</p> <p>（六）医疗器械应当按照品种、规格、型号分开存放；医疗器械与库房地面、内墙、顶、灯、温度调控设备及管道等设施间保留有足够空隙；</p> <p>（七）贮存医疗器械的货架、托盘等设施设备应当保持清洁，无破损；</p> <p>（八）非作业区工作人员未经批准不得进入贮存作业区，贮存作业区内的工作人员不得有影响医疗器械质量安全的行为；</p> <p>（九）医疗器械贮存作业区内不得存放与贮存管理无关的物品。</p> <p><b>查看企业库房贮存的医疗器械，确认企业是否按照规定对医疗器械进行合理贮存。</b></p>
	7.72	<p>从事专门提供医疗器械运输、贮存服务的企业，应当通过计算机信息系统有效区分其自营、受托，以及不同委托方的医疗器械。</p> <p><b>查看从事专门提供医疗器械运输、贮存服务的企业的计算机信息系统是否能有效区分其自营、受托，以及不同委托方的医疗器械。抽查自营、受托，以及不同委托方的医疗器械在计算机信息系统中的货位是否与实际货位相符。</b></p>
	7.73	<p>企业应当根据库房条件、外部环境、产品有效期要求等，对医疗器械进行定期检查，建立在库检查记录。</p> <p><b>查看企业是否建立在库检查记录，是否进行定期检查。</b></p>
	7.74.1	<p>在库检查记录应当包括：</p> <p>（一）检查医疗器械合理贮存与作业流程；</p> <p>（二）检查并改善贮存条件、防护措施、卫生环境；</p> <p>（三）对温湿度监控系统、冷库温湿度自动报警装置进行检查、保养；</p> <p>（四）未采用温湿度监测系统进行自动监测的，应当每天上、下午各不少于1次对库房温湿度进行监测记录；</p> <p>（五）对库存医疗器械的外观、包装、有效期等质量状况进行检查。</p> <p><b>查看企业在库检查记录，确认记录是否包括上述要求内容，记录是否真实、准确、完整、可追溯。</b></p>

章节	条款	内 容
	※7.74.2	<p>发现存在质量疑问的医疗器械，应当立即进行质量隐患产品隔离并标示，防止其销售出库，并及时通知质量管理机构进行质量判定与处理。</p> <p>查看企业存在质量疑问医疗器械处置的相关记录是否按上述要求内容处置。</p>
	7.75.1	<p>零售企业应当定期对零售陈列、自动售械机陈列、存放的医疗器械进行检查，重点检查拆零医疗器械和近效期医疗器械。</p> <p>查看零售企业（包括自动售械机）定期检查制度，抽查定期检查记录。查看零售场所陈列、自动售械机陈列、存放的医疗器械情况、拆零、近效期产品情况。</p>
	7.75.2	<p>发现有质量疑问的，应当及时撤柜、停止销售，由质量管理人员确认和处理，并保留相关记录。</p> <p>查看零售企业、自动售械机医疗器械陈列情况、拆零、近有效期产品情况及相关记录，查看有质量疑问产品处置记录，是否及时撤柜、停止销售，并由质量管理人员确认和处理。</p>
	7.76.1	<p>企业应当对库存医疗器械有效期进行跟踪和控制，采取近效期预警措施。</p> <p>查看企业是否执行医疗器械效期管理制度，相关管控措施是否健全，记录是否完整。</p>
	※7.76.2	<p>超过有效期的医疗器械应当及时放置到不合格品区进行隔离，按照相关制度采取销毁、退货等处置措施，并保存相关记录。</p> <p>查看企业效期管理制度文件及超过有效期医疗器械处置相关记录，确认企业是否按规定对库存医疗器械的有效期进行管理并对超过有效期的医疗器械按规定及时处置。抽查经营的产品，检查是否存在超过有效期，未及时识别情况，或已识别但未放置到不合格品区进行隔离的情况。</p>
	7.77	<p>企业应当定期对库存医疗器械进行盘点，核对库存医疗器械的名称、规格、型号，生产批号或者序列号、有效期、数量等，发现质量及数量问题应当及时查明原因并做好记录，保证账、货相符。</p> <p>查看企业是否建立医疗器械盘点记录，记录是否包括上述要求内容，是否账、货相符；抽查有质量、数量问题的盘点记录是否按上述要求处理。</p>
第八章 销售、 出库与 运输	8.78	<p>企业应当加强对销售人员的培训和管理，对销售人员以本企业名义从事的医疗器械购销行为承担法律责任。</p> <p>企业销售人员销售医疗器械，应当提供加盖本企业公章的授权书。授权书应当载明授权销售的品种、地域、期限，并注明销售人员的身份证件号码。</p> <p>查看企业人员名册，确认企业办事机构或者销售人员名单。抽查销售人员培训档案，核实培训内容是否涵盖办事机构或者销售人员以本企业名义从事的医疗器械购销行为承担法律责任。抽查医疗器械销售人员授权书，确认销售授权书是否载明授权销售的品种、地域、期限并注明销售人员的身份证件号码，销售人员授权书是否加盖本企业公章，并按要求存档保存。</p>

章节	条款	内 容
	8.79	<p>医疗器械注册人、备案人委托销售的，应当委托符合条件的医疗器械经营企业，签订委托协议明确双方的权利和义务，并加强对经营企业的培训和管理。</p> <p>查看被委托的经营企业许可（备案）资质及证明文件，确认经营范围、经营方式等是否符合规定。医疗器械注册人、备案人与被委托的经营企业签订委托协议是否明确双方的权利和义务。抽查医疗器械注册人、备案人的培训和管理记录，确认医疗器械注册人、备案人是否按规定对被委托的经营企业进行相关培训和管理，并保留相关记录。</p>
	※8.80	<p>企业不得销售未依法注册或者备案、无合格证明文件以及过期、失效、淘汰的医疗器械。</p> <p>抽查企业在售（含贮存）的医疗器械产品，以及进货查验记录、随货同行单、销售记录、销售凭据等，查看是否存在销售未依法注册或者备案，无合格证明文件以及过期、失效、淘汰的医疗器械。</p>
	8.81	<p>从事第二类、第三类医疗器械批发业务的企业，应当将医疗器械销售给医疗器械生产企业、医疗器械经营企业、医疗器械使用单位或者其他有合理使用需求的单位。向其他有合理使用需求的单位销售医疗器械，销售前应当索取购货者对所采购医疗器械的使用需求说明。</p> <p>抽查从事第二类、第三类医疗器械批发业务的企业销售记录和购货者档案，确认购货者是否为医疗器械生产企业、医疗器械经营企业、医疗器械使用单位或者其他有合理使用需求的单位。如购货者为其他有合理使用需求的单位时，检查其使用需求说明，确认使用需求说明是否合理。</p>
	※8.82	<p>从事第二类、第三类医疗器械批发业务的企业，在首次发生销售前，应当获取购货者相关资料复印件或者扫描件，对购货者的证明文件、经营范围进行核实，并建立购货者档案，保证医疗器械销售流向真实、准确、完整和可追溯。</p> <p>查看企业购货者资格审核制度，抽查企业购货者档案及销售记录，确认企业在首次发生销售前，是否获取购货者的相关资料复印件、扫描件或者电子证照，对购货者的证明文件是否齐全、是否加盖购货者公章、证明文件有效期限和经营范围是否符合要求等进行核实，确认记录是否真实、合法、准确、完整和可追溯。</p>
	※8.83	<p>从事第二类、第三类医疗器械批发业务以及第三类医疗器械零售业务的企业，应当实施销售记录制度。</p> <p>查看第二类、第三类医疗器械批发以及第三类医疗器械零售企业是否建立销售记录制度，制度内容是否符合法律、法规、规章、规范性文件要求。</p>

章节	条款	内 容
	※8.84	<p>销售记录应当包括：</p> <p>（一）医疗器械的名称、型号、规格、注册证编号或者备案编号、数量、单价、金额；</p> <p>（二）医疗器械的生产批号或者序列号、使用期限或者失效日期、销售日期；</p> <p>（三）医疗器械注册人、备案人和受托生产企业名称、生产许可证编号或者备案编号。</p> <p>从事第二类、第三类医疗器械批发业务的企业，销售记录还应当包括购货者的名称、收货地址、联系方式、相关许可证明文件编号或者备案编号等。</p> <p><b>查看企业销售记录，确认销售记录项目是否包括上述要求。</b></p>
	8.85	<p>企业按本规范第五十九条规定进行医疗器械直调购销的，应当建立专门的直调医疗器械销售记录。</p> <p><b>查看企业的销售记录，有直调购销的，确认企业是否建立专门的直调医疗器械销售记录，直调原因是否符合发生灾情、疫情、突发事件、临床紧急救治等特殊情形，或者仅经营第三十七条中的大型医用设备以及其他符合国家有关规定的情形。</b></p>
	8.86	<p>从事医疗器械零售业务的企业，应当给消费者开具销售凭据，记录医疗器械的名称、型号、规格、医疗器械注册人、备案人和受托生产企业名称、注册证编号或者备案编号，生产批号或者序列号、数量、单价、金额，零售企业名称、经营地址、电话、销售日期等，以方便进行质量追溯。</p> <p><b>对从事医疗器械零售业务的企业，查看企业进货查验记录、销售凭据存根和产品库存数量是否相符，确认企业是否按规定开具销售凭据。查看医疗器械零售企业留存的销售凭据，销售凭据是否包括上述要求内容。</b></p>
	※8.87.1	<p>医疗器械出库前，企业应当进行出库复核，并建立出库复核记录。</p> <p><b>抽查企业出库复核记录，确认企业是否按上述要求开展医疗器械出库复核工作。</b></p>
	※8.87.2	<p>发现有下列情况之一的不得出库，并报告质量管理机构或者质量管理人员处理：</p> <p>（一）医疗器械包装出现破损、污染、封口不牢、封条损坏等问题；</p> <p>（二）标签脱落、字迹模糊不清或者标示内容与实物不符；</p> <p>（三）医疗器械超过有效期；</p> <p>（四）存在其他异常情况的。</p> <p><b>查看企业是否发现存在不得出库的情况。对存在不得出库情形的，是否有质量管理机构或者质量管理人员的处理意见及处理结果，是否按照出库相关制度妥善处置。</b></p>

章节	条款	内 容
	8.88	<p>出库复核记录应当包括：医疗器械的名称、型号、规格、医疗器械注册人、备案人和受托生产企业名称、注册证编号或者备案编号，生产批号或者序列号、使用期限或者失效日期、单位、数量，购货者、出库日期、医疗器械唯一标识（若有）等内容。</p> <p><b>查看企业出库复核记录，确认记录是否包括上述要求内容。</b></p>
	8.89	<p>需要医疗机构选配后方可确认销售的医疗器械，企业应当加强出库前的质量复核，符合产品质量安全要求方可出库，并留存出库质量复核记录。医疗机构临床选择确认后，应当及时建立销售记录。</p> <p><b>需要医疗机构选配后方可确认销售的医疗器械，查看企业是否加强出库前的质量复核，查看出库质量复核记录及销售记录是否完整、准确、真实、可追溯，查看经医疗机构临床选择确认后是否及时建立销售记录，确认销售记录是否与产品出库复核记录信息一致。</b></p>
	8.90	<p>医疗机构选配后未使用的退回产品，按照本规范第一百零六条、第一百零七条进行相关管理。企业应当加强过程质量记录管理，确保医疗机构选配销售产品的出库质量复核记录、销售记录、退货记录信息真实、准确、完整和可追溯。</p> <p><b>查看企业退货管理相关制度，确认企业是否能保证退回医疗器械的质量和安</b>全，防止混入不符合法定要求的医疗器械。抽查出库质量复核记录、销售记录、退货记录，确认企业是否加强过程质量记录管理，记录信息是否真实、准确、完整和可追溯。</p>
	8.91	<p>从事医疗器械批发业务的企业，在医疗器械出库时应当附随货同行单，并加盖本企业或者委托的专门提供医疗器械运输、贮存服务企业的出库印章。</p> <p><b>查看医疗器械批发企业或者委托专门提供医疗器械运输、贮存服务企业的出库随货同行单存根，确认企业在出库时是否随货附带随货同行单并符合上述加盖印章的要求。</b></p>
	8.92	<p>随货同行单内容应当包括：</p> <p>（一）供货企业名称；</p> <p>（二）医疗器械注册人、备案人和受托生产企业名称；</p> <p>（三）医疗器械的名称、型号、规格、注册证编号或者备案编号；</p> <p>（四）医疗器械的生产批号或者序列号、使用期限或者失效日期、数量；</p> <p>（五）医疗器械运输及贮存条件；</p> <p>（六）专门提供医疗器械运输、贮存服务的企业名称（若有）；</p> <p>（七）收货单位名称、收货地址、联系方式、发货日期等。</p> <p><b>查看企业的随货同行单是否包括上述内容，相关内容是否完整、准确。</b></p>

章节	条款	内 容
	8.93	<p>企业按照本规范第五十九条规定进行医疗器械直调购销的，直调医疗器械出库时供货者应当开具两份随货同行单，分别发往直调企业和购货者。直调随货同行单应当有明显的直调标识，并标明直调企业名称、直调原因。</p> <p>查看直调医疗器械随货同行单存根，确认是否分别发往直调企业和购货者，并有明显的直调标识，标明直调企业名称、直调原因等。</p>
	8.94	<p>医疗器械拼箱发货的代用包装箱应当有醒目的拼箱标识。</p> <p>查看企业相关规定及拼箱发货包装箱标识，确定企业规定是否明确上述要求，拼箱发货标识内容是否清晰、醒目易分辨。</p>
	8.95	<p>需要冷藏、冷冻管理的医疗器械装箱、装车作业时，应当由专人负责，并符合下列要求：</p> <p>（一）车载冷藏冷冻箱或者保温箱在使用前应当达到相应的温度要求；</p> <p>（二）包装、装箱、封箱工作应当在符合医疗器械说明书或者标签标示的温度范围内的环境下完成；</p> <p>（三）装车前应当检查冷藏车辆的启动、运行状态，达到规定温度后方可装车。</p> <p>查看企业装箱、装车相关工作程序及人员名册、岗位说明或者岗位职责等文件资料，确认是否由专人负责需要冷藏、冷冻管理的医疗器械装箱、装车作业。</p> <p>查看企业是否在出库或者运输等环节工作程序文件中，明确上述作业要求并做好相关工作记录。</p>
	8.96	<p>企业应当按照相关制度以及运输操作规程要求进行医疗器械运输，选择合理的运输工具及运输路线，做好运输过程的产品防护，确保运输过程医疗器械产品的质量安全，并做好运输记录。</p> <p>运输记录应当包括：收货单位名称、地址、联系方式、运输方式，医疗器械名称、型号、规格、医疗器械注册证编号或者备案编号，生产批号或者序列号、单位、数量、发货日期等内容。委托运输时还应当记录承运单位名称和运单号，自行运输时应当记录运输车辆车牌号和运输人员。</p> <p>查看企业运输相关制度以及运输操作规程，通过相关岗位人员实际操作确认其符合运输相关制度以及运输操作规程。抽查运输记录，确保运输记录应包含上述内容。其中涉及委托运输的企业，查看委托运输记录是否包含承运单位名称和运单号。企业自行运输的，查看运输记录是否包括运输车辆车牌号和运输人员。</p>

章节	条款	内 容
	8.97	<p>运输需要冷藏、冷冻管理的医疗器械，应当根据运输的产品数量、距离、时间以及温度要求、外部环境温度等情况，选择合理的运输工具和温控方式，确保运输过程中温度控制符合要求。</p> <p>冷藏车、车载冷藏冷冻箱、保温箱应当符合医疗器械运输过程中对温度控制的要求。</p> <p>查看企业冷链运输工具验证控制文件，确认其冷藏车、车载冷藏冷冻箱、保温箱等能够满足医疗器械运输过程中对温度控制的要求。查看冷链运输记录，确认所选择的运输工具和温控方式能满足医疗器械运输过程中温度控制要求。</p> <p>查看冷藏车辆及相关设备校准报告、验证报告、操作规程等文件，并现场检查冷藏车辆及相关设备，必要时进行测试，确认冷藏车辆及相关设备是否符合医疗器械运输过程中对温度控制的要求，是否具有显示温度、控制温度、报警、存储和读取温度监测数据的功能。</p>
	8.98	<p>企业可以委托其他具备质量保障能力的承运单位运输医疗器械，应当签订委托运输质量保证协议，并定期对承运单位运输医疗器械的质量保障能力进行考核评估，确保运输过程的质量安全。</p> <p>委托运输质量保证协议应当包括：运输过程中的质量责任、运输操作规程、在途时限、温度控制、签收和回执要求等。</p> <p>查看企业委托运输考核评估记录，确认企业是否对承运单位运输医疗器械的质量保障能力进行定期充分的考核评估并保留相关记录。委托其他单位运输医疗器械的，重点查看企业委托运输质量保证协议，确认委托运输质量保证协议是否包括：运输过程中的质量责任、运输操作规程、在途时限、温度控制、签收和回执要求等内容，确保运输过程中的质量安全。已开展经营活动的，抽查相关运输签收等记录，确认企业是否按协议实施质量管理。</p>
	8.99	<p>企业应当制定需要冷藏、冷冻管理的医疗器械在贮存、运输过程中温度控制的应急预案，并对应急预案进行定期演练。对贮存、运输过程中出现的断电、异常气候、设备故障、交通事故等意外或者紧急情况能够及时采取有效的应对措施，防止因异常突发情况造成的温度失控。</p> <p>查看企业的应急预案及应急预案定期演练记录，确认企业是否已制定冷藏、冷冻管理的医疗器械在贮存、运输过程中温度控制的应急预案，确认企业对贮存、运输过程中出现的断电、异常气候、设备故障、交通事故等意外或者紧急情况能够及时采取有效的应对措施，防止因异常突发情况造成的温度失控。</p>

章节	条款	内 容
售后服务	9.100	<p>企业应当按照与供货者在采购合同或者协议中约定的质量责任和售后服务责任，以及与购货者约定的质量责任和售后服务责任，提供相应的售后服务。</p> <p>查看企业售后服务相关制度及其人员岗位说明或者岗位职责。查看售后服务相关记录，确认企业是否履行采购合同或者协议中与供货者约定的质量责任和售后服务责任，以及与购货者约定的质量责任和售后服务责任，以保证医疗器械售后的安全使用。</p>
	9.101	<p>企业自行为客户提供安装、维修、技术培训等售后技术服务的，应当设置售后服务部门或者配备售后服务技术人员，具备与所经营的医疗器械产品以及规模相适应的售后服务能力。</p> <p>查看企业售后服务的办公条件、人员名册及岗位说明或者岗位职责权限相关文件，确认企业是否按要求设置从事售后技术服务的部门或者人员。</p>
	9.102	<p>企业与供货者约定由供货者负责产品安装、维修、技术培训服务等售后技术服务的，或者由约定的第三方机构提供技术支持的，企业可以不设置售后服务部门和售后服务技术人员，但应当配备相应的售后服务管理人员。</p> <p>查看企业与供货者签订的协议或者合同，确认企业是否与供货者约定由供货者负责产品安装、维修、技术培训服务或者由约定的第三方机构提供技术支持。重点查看企业售后服务管理规定、人员名册及岗位说明或者岗位职责权限相关文件，确认企业是否配备相应的售后服务管理人员。</p>
	9.103	<p>企业使用第三方机构提供售后服务支持的，应当选择具备质量保障能力的服务机构，签订质量保证书面协议，约定双方质量责任和义务，明确售后服务的服务范围与质量管理要求。企业应当定期对服务机构的质量保障能力进行考核评估，确保售后服务过程的质量安全与可追溯。</p> <p>企业使用第三方机构提供售后服务支持的，查看企业能否提供第三方机构具备质量保证能力的证明材料，是否与第三方机构签订质量保证书面协议，协议是否约定双方质量责任和义务，是否明确售后服务的服务范围与质量管理要求。已开展相关售后服务活动的，抽查相关记录，确认企业是否按协议实施售后服务活动。查看企业对服务机构的质量保障能力的评估记录，确认企业是否定期对第三方机构的质量保障能力进行充分的考核评估。</p>
	9.104	<p>企业应当按照质量管理制度的要求，制定售后服务管理操作规程，内容包括投诉渠道及方式、档案记录、调查与评估、处理措施、反馈和事后跟踪等。企业应当及时将售后服务处理结果等信息记入档案，以便查询和跟踪。</p> <p>查看企业售后服务制度和相关记录，确认企业是否按规定开展售后服务，记录信息是否准确、完整。</p>
	9.105	<p>企业应当配备专职或者兼职的售后服务管理人员，对客户投诉的质量安全问题查明原因，采取有效措施及时处理和反馈，并做好记录，及时通知医疗器械注册人、备案人和供货者。</p> <p>查看企业客户投诉管理规定、人员名册及岗位说明或者岗位职责权限相关文件，确认企业是否配备专职或者兼职的售后服务管理人员负责客户投诉相关工作。抽查相关客户投诉记录，确认企业是否已对客户投诉的质量安全问题查明原因、采取有效措施并及时通知医疗器械注册人、备案人和供货者。</p>

章节	条款	内 容
	※9.106	<p>企业应当加强对退货产品的管理，防止混入不符合法定要求的医疗器械。退货医疗器械应当经过验收人员质量查验，并生成退货记录。对质量查验不合格的，应当注明不合格事项及处置措施，并放置在不合格品区，按照有关规定采取退货、销毁等处置措施。</p> <p><b>查看企业退货管理相关制度，确认企业是否能保证退货环节医疗器械的质量安全，防止混入不符合法定要求的医疗器械。抽查退货相关记录，确认企业退货是否经过验收人员质量查验，重点抽查退货验收不合格记录，确认企业是否按规定对验收不合格产品进行合理处置并保留相关记录，记录信息是否准确、完整。</b></p>
	9.107	<p>退货记录应当包括：退货日期、原出库单号、退货单位名称，医疗器械名称、型号、规格、医疗器械注册人、备案人和受托生产企业名称、注册证编号或者备案编号、运输及贮存条件，生产批号或者序列号、使用期限或者失效日期，医疗器械唯一标识（若有）、退货原因、产品质量状态、退货数量、验收人员等内容。</p> <p><b>抽查退货记录，确认企业退货记录信息是否准确、完整。</b></p>
	9.108	<p>从事医疗器械零售业务的，企业应当在营业场所公布售后服务电话，设置顾客意见簿，及时处理顾客医疗器械质量安全投诉。</p> <p><b>查看从事零售业务的企业是否在营业场所公布售后服务电话，设置顾客意见簿。查看顾客意见簿记录的顾客投诉及其处置记录，确认企业是否及时处理顾客对医疗器械质量安全的投诉。</b></p>
	9.109	<p>企业应当配备专职或者兼职人员，协助医疗器械注册人、备案人对所经营的医疗器械开展不良事件监测，按照国家药品监督管理部门的规定，向医疗器械注册人、备案人以及医疗器械不良事件监测技术机构报告。对相关部门开展的不良事件调查应当予以配合。</p> <p><b>查看企业人员名册及岗位说明或者岗位职责文件，确认是否配备专职或者兼职人员按照国家有关规定开展医疗器械不良事件监测，并向医疗器械注册人、备案人以及医疗器械不良事件监测技术机构报告，是否对相关部门开展的不良事件调查予以配合。</b></p>
	※9.110	<p>企业发现其经营的医疗器械有严重质量安全问题，或者不符合强制性标准、不符合经注册或者备案的医疗器械产品技术要求的，应当立即停止经营，通知相关医疗器械注册人、备案人、生产经营企业、使用单位、购货者，记录停止经营和通知情况，并立即向企业所在地市县级药品监督管理部门报告。</p> <p><b>抽查相关记录，确认企业是否按上述要求实施。</b></p>
	9.111	<p>企业应当协助医疗器械注册人、备案人履行召回义务，按照召回计划的要求及时传达、反馈医疗器械召回信息，控制和收回存在质量安全隐患的医疗器械，并建立医疗器械召回记录。</p> <p><b>查看企业召回管理制度和相关记录，确认企业是否按上述要求实施。</b></p>

**备注：**

(1) 本指导原则条款编号规则为：X1.X2.X3，其中 X1 为《医疗器

械经营质量管理规范》中章的顺序号；X2 为条的顺序号；X3 为同一条内细化款的顺序号。

(2) 标识“※”的项目为关键项目，未标识“※”的项目为一般项目。如“※2.7.2”表示第二章、第七条、第二款检查内容及检查要点，此项目为关键项目。

- 附：1.医疗器械经营质量管理规范现场检查表  
2.医疗器械经营质量管理规范现场检查报告

附 1

## 医疗器械经营质量管理规范现场检查表

企业名称	
统一社会信用代码	
法定代表人	
经营场所	
库房地址	
经营方式	<input type="checkbox"/> 批发 <input type="checkbox"/> 零售 <input type="checkbox"/> 批零兼营 <input type="checkbox"/> 为医疗器械注册人、备案人和经营企业专门提供运输、贮存服务
检查日期	_____年____月____日
检查内容	<input type="checkbox"/> 全项目检查 <input type="checkbox"/> 非全项目检查
检查类型	<input type="checkbox"/> 首次许可 <input type="checkbox"/> 变更许可 <input type="checkbox"/> 延续许可 <input type="checkbox"/> 其他
	<input type="checkbox"/> 首次备案 <input type="checkbox"/> 变更备案 <input type="checkbox"/> 其他
	<input type="checkbox"/> 监督检查
	<input type="checkbox"/> 限期整改后复查
检查依据	<input type="checkbox"/> 医疗器械经营质量管理规范 <input type="checkbox"/> 其他



附 2

## 医疗器械经营质量管理规范现场检查报告

一、检查组对企业实施《医疗器械经营质量管理规范》的评价意见

二、检查组建议

通过检查

未通过检查

限期整改：应在\_\_\_\_\_年\_\_\_月\_\_\_日前完成整改

其他：

三、检查组成员签字

组长：

组员：

检查日期：

## 2024年7月31日中药品种保护受理公示

发布时间：2024-07-31

序号	申请事项	品种名称	剂型	生产企业	受理日期
1	续保	四磨汤口服液	合剂	湖南汉森制药股份有限公司	2024.7.31

附件5

**嵌合抗原受体 T 细胞治疗淋巴血液系统恶性肿瘤  
临床试验技术指导原则  
(征求意见稿)**

2024 年 7 月

# 目 录

一、概述.....	1
(一) 前言.....	1
(二) 目的和适用范围.....	2
二、临床试验设计中的考虑.....	3
(一) 试验人群.....	4
1. 受试者年龄.....	4
2. 受试者既往治疗.....	4
(二) 试验设计.....	7
1. 末线晚期患者中的临床试验.....	7
2. 更早期患者中的临床试验.....	8
(三) 桥接治疗.....	9
(四) 疗效终点.....	10
1. 总体缓解或持续缓解.....	11
2. 微小残留病.....	13
3. 无进展生存和无事件生存.....	14
三、安全性监测和风险管理.....	15
参考文献.....	17

# 嵌合抗原受体 T 细胞治疗淋巴血液系统恶性肿瘤 临床试验技术指导原则

## 一、概述

### (一) 前言

嵌合抗原受体 T 细胞 (Chimeric antigen receptor T cells, CAR-T) 是指通过基因修饰技术, 将病毒等载体导入自体或异体 T 细胞, 从而表达由抗原识别结构域、铰链区、跨膜区、共刺激信号激活区等组成的嵌合抗原受体 (Chimeric antigen receptor, CAR) 而形成的一种可以识别某种特定抗原的 T 细胞。CAR-T 输注到患者体内后, 可与肿瘤细胞表面特异性抗原相结合而激活, 通过释放穿孔素、颗粒酶等直接杀伤肿瘤细胞达到治疗肿瘤的目的。近年来, CAR-T 细胞产品在 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)、B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (B-cell Non-Hodgkin lymphoma, B-NHL) 和多发性骨髓瘤 (Multiple myeloma, MM) 等淋巴血液系统恶性肿瘤中显示了较好的临床效果, 已成为复发或难治性淋巴血液系统恶性肿瘤患者的治疗选择之一。

近年来, 淋巴血液系统恶性肿瘤的临床诊疗进展迅速, 新的诊断和治疗方法不断应用于临床, CAR-T 细胞产品在淋巴血液系统恶性肿瘤患者中开展临床试验时, 有必要根据临

22 床诊疗共识的最新进展，制定科学可行的风险控制措施，确  
23 保受试者权益得到充分保障，并从早期研究的剂量探索、研  
24 究人群到关键研究的试验设计、有效性终点、统计假设等方  
25 面，对试验方案和临床研发计划进行严格设计和合理规划，  
26 以准确评估研究产品的临床获益风险。

27 为促进我国 CAR-T 细胞产品治疗淋巴血液系统恶性肿  
28 瘤的新药临床试验的规范开展，我中心对上述临床试验的共  
29 性问题进行了梳理和总结，以期与临床专家和研发企业在设  
30 计和开展临床试验方面达成共识。本指导原则中的研究建议  
31 可能随着 CAR-T 细胞产品研究和治疗经验的积累进一步完  
32 善。同时，也鼓励申办方或研究者在此基础上，结合具体产  
33 品的种类特征和研究进展，根据实际情况制定有利于探索产  
34 品有效性和安全性的临床试验方案。

## 35 (二) 目的和适用范围

36 本指导原则旨在为按照《中华人民共和国药品管理法》、  
37 《药品注册管理办法》等药品管理相关法律法规开展 CAR-T  
38 细胞产品研发和注册申报的申办方，提供关于 CAR-T 细胞  
39 产品治疗淋巴血液系统恶性肿瘤的研究建议，内容不具有强  
40 制性。对于肿瘤治疗药物和免疫细胞治疗产品临床试验需要  
41 遵从的一般原则以及与其他指导原则的重复内容在本指导  
42 原则中不再赘述。

43 本指导原则主要适用于利用患者自体细胞制备的 CAR-T

44 细胞产品，部分建议也可能适用于利用异体供者细胞制备的  
45 异体或通用型 CAR-T 细胞，或者其他类型的基因修饰淋巴  
46 细胞产品如 CAR 自然杀伤细胞（Chimeric antigen receptor -  
47 Natural Killer cells, CAR-NK）或 T 细胞受体工程 T 细胞  
48 （Engineered T cell receptor-T cell, TCR-T）；适用的淋巴血液  
49 系统恶性肿瘤主要包括 B-ALL、B-NHL 和 MM 等 CAR-T 细  
50 胞产品临床试验较集中的肿瘤类型。不同产品类型或不同肿  
51 瘤分类人群开展临床试验的考虑可能存在差异，关于其他类  
52 型基因修饰淋巴细胞或肿瘤分类的具体考虑因素，建议根据  
53 具体情况与药审中心进行沟通。

## 54 二、临床试验设计中的考虑

55 CAR-T 细胞产品的早期探索性临床试验的研究目的是确  
56 定有效剂量范围、收集安全性、药代动力学/药效学  
57 （Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, PK/PD）数据以及探  
58 索潜在临床疗效。而确证性临床试验的研究目的在于验证产  
59 品在特定人群中的有效性和安全性，为获得上市许可提供足  
60 够的证据。CAR-T 细胞产品可能引起细胞因子释放综合征  
61 （Cytokine release syndrome, CRS）和神经毒性等不良反应，  
62 在某些情况下甚至可能危及患者生命。因此，建议申办方结  
63 合 CAR-T 治疗的潜在获益和安全风险、疾病分期和其他可  
64 用疗法等因素制定合理的临床研发计划。

## 65 (一) 试验人群

### 66 1. 受试者年龄

67 部分淋巴血液系统恶性肿瘤可能发生在儿童至成年人的  
68 各年龄段，儿童与成人患者在免疫表型、治疗方案、临床预  
69 后等方面存在一定差异，申办方可基于不同年龄患者的临床  
70 发病和治疗预后等方面的特点，设计科学合理的试验方案，  
71 在儿童或成人受试者中分别开展研究。

72 针对儿童或青少年人群的 CAR-T 细胞产品，通常在临床  
73 研究开始前，获得成人受试者的初步安全性和耐受性数据。  
74 如果申办方计划首先在儿童受试者中开展临床试验，建议从  
75 前期研究基础、临床需求、临床方案和风险控制等方面提供  
76 充分依据，确保临床研究的潜在获益大于风险。

### 77 2. 受试者既往治疗

78 CAR-T 细胞产品治疗淋巴血液系统恶性肿瘤的临床试验  
79 通常首先在经充分标准治疗失败且缺乏有效治疗手段的复  
80 发或难治性患者中开展。受试者既往接受的标准治疗和疾病  
81 复发或难治的定义应符合相应的临床诊疗规范要求，并能反  
82 映当前的临床实际治疗现状。建议在方案中明确对受试者既  
83 往治疗的相关要求及依据，临床试验中应对受试者既往接受  
84 的治疗过程进行充分评估。

- 85 ● 复发或难治性急性 B-ALL 通常至少包括首次缓解后

86 12 个月内复发；标准化疗方案 2 个周期未达到完全  
87 缓解的初次难治，或一线或多线挽救化疗后未达到  
88 完全缓解或复发；或自体或异基因造血干细胞移植  
89 后复发等。对于费城染色体阳性（Ph+）的受试者，  
90 参加临床试验前应至少接受过两种酪氨酸激酶抑制  
91 剂（Tyrosine kinase inhibitors, TKI）药物治疗后复发  
92 或难治，或者不耐受 TKI 类药物治疗。申办方可能  
93 根据 Ph+受试者 ABL 激酶区突变类型，调整对既往  
94 TKI 类药物的治疗要求，例如伴 t315i 突变的 Ph+  
95 ALL 患者对一、二代 TKI 类药物耐药，在缺乏有效  
96 的 TKI 类药物治疗的情况下，不要求患者必须接受  
97 至少两种 TKI 类药物治疗。

- 98 ● CAR-T 细胞产品治疗 B-NHL 的临床试验建议首先在  
99 二线或以上系统性治疗后复发或难治性患者中进行，  
100 系统性治疗通常必须包括足量蒽环类化疗和 CD20 单  
101 抗（或其他 CD20 靶向药物）治疗。由于不同类型 B  
102 细胞非霍奇金淋巴瘤的临床表现、分子遗传性特征、  
103 疾病进展特点和预后等差异较大，患者标准治疗方案  
104 和既往治疗要求可能也存在差异，例如套细胞淋巴瘤  
105 患者初始诱导治疗可能选择蒽环类药物或苯达莫司  
106 汀，并在挽救治疗时优先使用布鲁顿酪氨酸激酶  
107 （Brutons's Tyrosine kinase inhibitors, BTK）抑制剂等。

108 ● CAR-T 细胞产品治疗复发或难治性 MM 的临床试验  
109 建议首先在不符合移植条件的患者中开展，随着蛋  
110 白酶体抑制剂（Proteasome inhibitors, PI）及免疫调  
111 节剂（immunomodulatory drugs, IMiD）等药物在临床  
112 的广泛使用，我国多发性骨髓瘤患者的疗效和预后  
113 得到显著改善。由于 CAR-T 细胞产品的安全性风险  
114 较高，建议首先在接受过包含 PI 和 IMiD 的三线或  
115 以上系统性治疗后复发或难治性患者中开展临床试  
116 验。抗 CD38 单抗药物进入临床应用后，MM 的临床  
117 治疗选择更加丰富，随着该类药物临床可及性的增  
118 加，为确保受试者在参加临床试验前得到充分治疗，  
119 建议申办方将抗 CD38 单抗纳入既往治疗要求。

120 CAR-T 细胞产品在复发或难治性患者人群中证明其临床  
121 获益风险优于现有治疗手段后，可能在更早期患者中开展临  
122 床试验，已获得更广泛的适用人群。例如，当临床试验数据  
123 显示 CAR-T 细胞产品在接受过二线或以上系统性治疗后复  
124 发或难治性大 B 细胞淋巴瘤患者中的临床获益风险优于现有  
125 挽救治疗后，申办方可能继续在一线化疗难治或早期复发的  
126 患者中开展临床试验。在较早期肿瘤患者中开展临床试验时，  
127 受试者有多种标准治疗选择，治疗应答和预后还可能受年龄、  
128 肿瘤类型和负荷、基因突变、原发难治或复发等因素影响。  
129 申办方有必要在试验开始前，在目标适应症人中充分了解上

130 述多种因素可能的影响，为制定合理的受试者筛选标准和临  
131 床试验设计提供依据。

## 132 (二) 试验设计

### 133 1. 末线晚期患者中的临床试验

134 CAR-T 细胞产品在经充分标准治疗失败且缺乏有效治  
135 疗手段的复发或难治性淋巴血液系统恶性肿瘤患者中开展  
136 临床试验时，确证性临床试验可能采用单臂研究，以适应症  
137 人群可获得的现有治疗手段的临床疗效作为 CAR-T 细胞产  
138 品的外部对照或至少应取得的目标效应。

139 当确证性临床试验为非随机对照研究，且统计学设计采  
140 用目标值法时，靶值（target）的设定可能根据探索性临床试  
141 验的研究结果、现有治疗手段的临床疗效等综合考虑。主要  
142 疗效指标的可信区间下限（例如 95%可信区间下限）建议参  
143 考现有治疗方法在目标适应症人群中的临床疗效，并提供目  
144 标值设定的临床依据和相关研究资料。

145 ● 适应症人群可获得的现有治疗手段包括化疗、靶向治  
146 疗或免疫治疗等，也可能包括已上市同靶点或其他靶  
147 点细胞免疫治疗产品，例如，目前国内外已有靶向  
148 CD19 的 CAR-T 细胞批准上市用于治疗 B-ALL 和  
149 DLBCL，靶向 BCMA 的 CAR-T 细胞批准上市用于治  
150 疗 MM，申办方在与已上市产品相同的适应症人群中

151 开发同靶点或其他靶点（例如 CD22、CD20、GPCR5D  
152 等）的 CAR-T 细胞时，可能需要将已上市 CAR-T 产  
153 品观察到的临床疗效纳入目标效应的考虑范围。

154 ● 申办方也可能在已上市 CAR-T 细胞产品治疗失败或  
155 不适合已上市 CAR-T 细胞产品治疗的人群中开展临  
156 床试验，并基于该患者人群可获得的现有治疗手段的  
157 临床疗效来确定目标效应。

158 CAR-T 细胞可能导致受试者出现 CRS、神经毒性等严重  
159 不良反应，确证性临床试验在满足疗效评估的前提下，还可  
160 能需要确保充分的治疗暴露，以评估 CAR-T 细胞产品在受  
161 试者中的安全性风险。

## 162 2. 更早期患者中的临床试验

163 CAR-T 细胞产品在缺乏有效治疗手段的复发或难治性患  
164 者人群中证明其临床获益风险优于现有治疗手段后，可能在  
165 更早期患者中开展临床试验。更早期患者通常有临床疗效明  
166 确的标准治疗（Standard of care, SOC）可供选择，CAR-T 细  
167 胞产品在该人群中开展临床试验时，有必要采用随机对照设  
168 计，以证明 CAR-T 细胞产品相对于标准治疗的临床优势。

169 对照组 SOC 选择应符合临床诊疗指南中的相应推荐。例  
170 如，在未经充分 SOC 治疗的复发或难治性多发性骨髓瘤患  
171 者中，选择受试者尚未使用的标准联合治疗方案或尚未耐药  
172 的方案；或在一线化疗难治或复发的 B-NHL 受试者中，选择

173 免疫化疗后根据受试者情况序贯或不序贯自体造血干细胞  
174 移植等。

175 申办方可能需要根据 CAR-T 细胞产品的作用特点，综合  
176 考虑实际临床需求和目标人群的治疗选择，设计合理的试验  
177 方法以利于临床应用。例如，在一线化疗难治或复发的 B-  
178 NHL 受试者中，受试者可能在接受挽救免疫化疗后随机分组，  
179 接受 CAR-T 细胞治疗或自体造血干细胞移植；或者在随机  
180 分组后接受 CAR-T 细胞治疗，或挽救免疫化疗后根据是否  
181 应答序贯或不序贯自体造血干细胞移植。

182 此外，为使受试者参加临床试验的获益最大化，对照组  
183 受试者出现疾病进展后也可考虑给予 CAR-T 细胞治疗。

### 184 (三) 桥接治疗

185 受试者在等待 CAR-T 细胞产品生产过程中可能会接  
186 受桥接治疗，以控制 CAR-T 细胞产品制备期内出现的疾病  
187 进展，或者降低肿瘤负荷，减少受试者接受 CAR-T 细胞产品  
188 治疗的风险。受试者接受桥接治疗可能增加 CAR-T 细胞产  
189 品疗效分析的复杂性，很难准确评估肿瘤治疗反应是由  
190 CAR-T 细胞产品还是桥接治疗产生，或是由于两者的协同作  
191 用。因此，桥接治疗与白细胞单采和淋巴细胞清除预处理之  
192 间，有必要设置合理的洗脱期，并在受试者接受清淋预处理  
193 前再次评估肿瘤基线情况。

194 不同桥接治疗方案可能在疗效和安全性、治疗周期和作

195 用持续时间、对造血和免疫功能的影响等方面存在差异。例  
196 如，部分化疗药物如烷化剂等会导致血细胞下降、淋巴细胞  
197 减少等不良反应，可能增加感染风险，降低白细胞单采的成  
198 功率并影响后续 CAR-T 细胞在体内的激活和扩增；而另一  
199 方面，来那度胺等 IMiDs 可能通过对 T 细胞的刺激和激活作  
200 用，与 CAR-T 细胞治疗发挥协同作用。因此，试验方案中可  
201 能需要采用合理的桥接治疗方案，以降低桥接治疗对 CAR-T  
202 细胞疗效评估的影响，并在结果评估时基于受试者接受的桥  
203 接治疗进行分层分析。

204 此外，与 CAR-T 细胞产品同靶点的治疗药物，例如 B-  
205 ALL 或 NHL 患者在接受靶向 CD19 CAR-T 细胞产品治疗前，  
206 接受其他靶向 CD19 的药物可能影响后续 CAR-T 细胞  
207 发挥治疗作用，在有其他治疗药物可供选择的情况下，桥接  
208 治疗中可能需要避免使用相同靶点的治疗药物。

#### 209 (四) 疗效终点

210 CAR-T 细胞产品治疗淋巴血液系统恶性肿瘤的疗效评价  
211 中，总生存期 (Overall Survival, OS) 是最具有临床意义的终  
212 点指标，不仅可以反映疗效持续情况，还可以评估治疗相关  
213 毒性导致的非复发死亡 (Non-relapse mortality, NRM)。由于  
214 CAR-T 细胞产品可能引起 CRS、神经毒性、感染等严重不良  
215 事件，治疗相关的安全性风险较高，观察 NRM 对于综合评  
216 估其临床获益尤为重要。

217 在受试人群生存时间较长或后续治疗干预复杂的情况下，  
218 CAR-T 细胞治疗产生的生存获益可能需要较长时间、较多资  
219 源来评估。申办方可能会根据受试人群的疾病特征和诊疗现  
220 状，选择合适的替代终点来预测受试者的临床获益。替代终  
221 点包括基于肿瘤评估的总体缓解率（Overall response rate,  
222 ORR）及相关的完全缓解（Complete response, CR）、部分缓  
223 解（Partical response, PR）、疾病控制率（Disease control rate,  
224 DCR）等；结合肿瘤评估和持续应答的无进展生存时间  
225 （Progression-free survival, PFS）及相关的无病生存时间  
226 （Disease-free survival time, DFS）、无事件生存时间（Event-  
227 free survival time, EFS）、应答持续时间（Duration of response,  
228 DOR）等；以及基于细胞评估的微小残留病（Minimal residual  
229 disease, MRD）等。上述疗效终点的具体定义可参考在国内  
230 临床诊疗指南和其他相关指导原则等。本指导原则主要讨论  
231 在淋巴血液系统恶性肿瘤中评估 CAR-T 细胞治疗的临床疗  
232 效时，建议关注的内容。

233 如果申办方在确证性临床试验中采用替代终点作为主要  
234 疗效终点，可能需要基于 CAR-T 细胞产品的给药和体内作  
235 用特点、替代终点与临床获益的生物学关系或流行病学相关  
236 性等确定合适的终点指标。

### 237 1. 总体缓解或持续缓解

238 目前，在标准治疗失败、缺乏有效治疗手段的淋巴血液

239 系统恶性肿瘤患者中开展的临床试验，国内外通常采用基于  
240 OR 作为疗效评价的替代指标，国际学术组织也明确了相应的  
241 的缓解评价标准，如基于国际骨髓瘤工作组（International  
242 Myeloma Working Group, IMWG）标准评价多发性骨髓瘤的  
243 治疗效果、基于 lugano 2014 标准评价淋巴瘤的治疗效果、以  
244 及基于骨髓和外周血原始细胞计数和造血功能评价急性淋  
245 巴细胞白血病的治疗效果等，申办方可能基于上述标准评估  
246 CAR-T 细胞治疗淋巴血液系统恶性肿瘤的缓解情况。

247 不同类型淋巴血液系统恶性肿瘤的进展和临床预后差异  
248 较大，不同深度的肿瘤缓解与受试者生存获益的相关性可能  
249 也存在差异。申办方可能需要通过临床研究、荟萃分析、流  
250 行病学调查等方法，评估具体肿瘤类型中不同缓解深度与生  
251 存获益的相关性，优先选择与生存获益相关性最高的缓解类  
252 型作为主要终点。

253 CAR-T 细胞产品在体内存活和发挥作用的时间较长，且  
254 大多数 CAR-T 细胞产品的给药次数有限，较难以通过持续  
255 给药维持治疗作用，因此，CAR-T 治疗后的缓解持续情况是  
256 评估其临床获益的重要指标。为了在 CAR-T 细胞产品临床  
257 试验中评估肿瘤缓解持续情况，申办方可以将预定随访时间  
258 点的疗效评估结果作为主要疗效终点，随访期间的肿瘤复发  
259 不视为对 CAR-T 细胞治疗的有效应答，例如，将受试者接受  
260 CAR-T 细胞治疗后不短于三个月时的肿瘤缓解作为复发难

261 治性急性 B 淋巴细胞白血病、侵袭性 B 细胞淋巴瘤和多发性  
262 骨髓瘤等临床试验的主要终点。申办方也可以考虑采用最佳  
263 缓解率和缓解持续时间的组合作为主要疗效终点，以证明  
264 CAR-T 细胞产品相对于现有治疗药物的临床优势。

## 265 2. 微小残留病

266 长期持续缓解是 CAR-T 细胞治疗的目标，近年来，MRD  
267 在 B-ALL、MM 等淋巴血液系统恶性肿瘤中的疗效评估和预  
268 后价值得到越来越多的研究支持，在 CAR-T 细胞产品的疗  
269 效评估和监测中可能具有重要价值。基于 MRD 的疗效终点  
270 包括 MRD 阴性率、持续 MRD 阴性以及 MRD 阴性持续时间  
271 等。

272 如申办方拟将 MRD 作为评估 CAR-T 细胞临床疗效的替  
273 代终点，一方面可能需要提供充分的流行病学证据支持其在  
274 目标适应症人群中对临床生存获益的预测价值和相对于现  
275 有替代终点的优势；另一方面可能需要通过临床试验证明  
276 CAR-T 细胞治疗产生的 MRD 应答能够转化为目标适应症人  
277 群的生存获益。此外，不同试验或研究中心 MRD 的检测方  
278 法、阈值等可能存在差异，肿瘤在骨髓内的局灶性分布、骨  
279 髓采样时血液稀释等因素也可能对检测结果的稳定性产生  
280 影响，因此，申办方提供相关支持性研究结果时，建议同时  
281 提供 MRD 检测计划的完整信息和方法学验证数据。

282 3. 无进展生存和无事件生存

283 CAR-T 细胞在较早期受试者中开展临床试验时，治疗失  
284 败后可能交叉接受 CAR-T 细胞或者其他后续治疗，这些因  
285 素可能使受试者的生存获益难以观察，或需要很长时间的观  
286 察，延缓患者获得有效的治疗，因此，申办方可能将 PFS 或  
287 EFS 等作为观察临床获益的主要疗效终点。

288 PFS 通常定义为从随机化到受试者出现疾病进展或死亡  
289 的时间。申办方在不符合移植条件的淋巴血液系统恶性肿瘤  
290 患者中比较 CAR-T 细胞与标准免疫化疗方案的临床疗效时，  
291 如果观察生存获益需要的时间较长或者后续治疗对生存获  
292 益有较大影响，推荐将 PFS 作为临床试验的主要疗效终点。

293 申办方在具备移植条件的淋巴血液系统恶性肿瘤患者中  
294 开展临床试验时，例如在复发难治性 B-NHL 患者中比较  
295 CAR-T 细胞治疗与标准免疫化疗序贯或不序贯造血干细胞  
296 移植，申办方可能将 EFS 作为临床试验的主要疗效终点，将  
297 疾病进展、死亡、以及治疗无应答或开始新的抗肿瘤治疗等  
298 事件纳入疗效评估范围，更全面地反映 CAR-T 相对与受试  
299 者可能接受的不同治疗的临床优势。EFS 的事件范围和评价  
300 时间可能基于临床试验的设计、CAR-T 细胞体内作用特点等  
301 因素具体考虑。例如，受试者接受 CAR-T 或 SOC 治疗后产  
302 生疗效可能需要一段时间，申办方可能根据 CAR-T 或 SOC  
303 产生疗效的规律，从分组后特定时间开始记录终点事件，以

304 更准确地评估疗效。

305 以 PFS 或 EFS 作为临床试验的主要终点时，申办方可能  
306 需要评估其与受试者生存获益的相关性，并深入分析 CAR-T  
307 细胞治疗相关毒性是否对 OS 产生不利影响，如果治疗相关  
308 毒性等原因导致的非复发或疾病进展死亡风险较高时，基于  
309 PFS 或 EFS 的临床获益评估可能产生偏倚。申办方应在临床  
310 试验期间以及后续随访中持续关注受试者的长期疗效和生  
311 存情况，以充分评估 CAR-T 细胞治疗的临床获益。

312 肿瘤缓解和微小残留病的评估依赖影像学、细胞学或循  
313 环肿瘤 DNA（Circulating tumor DNA, ctDNA）等检查，疗效  
314 判断受评估者经验和检测方法可靠性等因素影响，PFS 和  
315 EFS 事件的评估也可能受评估者主观因素影响。此外，CAR-  
316 T 细胞治疗临床试验通常很难对研究者和受试者设盲，为了  
317 降低研究者评估疗效时的偏倚，申办方应设置独立评审委员  
318 会（Independent Review Committee, IRC）或中心实验室对相  
319 关疗效终点进行评估或验证，以保证疗效评估结果的客观性  
320 和准确性。

### 321 三、安全性监测和风险管理

322 CAR-T 细胞治疗可能导致 CRS、神经毒性、肿瘤溶解综  
323 合征（Tumor Lysis Syndrome, TLS）、巨噬细胞活化综合征  
324 （Macrophage Activation Syndrome, MAS）等不良反应。在淋

325 巴血液系统恶性肿瘤患者中，CAR-T 细胞产品及相关预处理  
326 导致的淋巴细胞减少、血细胞下降等不良反应可能进一步加  
327 重患者的感染和出血等风险，甚至产生危及生命的严重不良  
328 事件。同时，CAR-T 细胞产品可能产生的继发肿瘤风险也受  
329 到各界高度关注。因此，安全性风险管理是衡量 CAR-T 细胞  
330 治疗产品临床试验设计和实施能力最关键的考虑因素之一。

331 CAR-T 细胞治疗产品的安全性监测应贯穿于产品制备使用  
332 的全过程，将 CAR-T 细胞治疗相关的白细胞单采、清淋预  
333 处理等相关不良事件纳入安全性监测和风险控制范围。申办  
334 方应结合 CAR-T 细胞的产品特点，针对临床试验中可能出  
335 现的安全风险，如 CRS、神经毒性、严重感染、MAS、延迟  
336 的血细胞减少、低丙种球蛋白血症等安全性风险，制定全面、  
337 可操作的风险控制方案，对具体风险的预防、识别、诊断、  
338 处理和预后随访等进行详细描述。建议申办方在制定风险控  
339 制方案时，参考国内外已经形成的临床共识，提高风险控制  
340 措施的科学性和合理性。

341 考虑到 CAR-T 细胞治疗具有较高的安全性风险，对研究  
342 者的临床经验和技术水平要求较高，并需要保证急救药物的  
343 储备有 ICU（Intensive Care Unit）等相关科室的配合支持，  
344 并对研究者进行有效和规范的培训。建议申办方选择有  
345 CAR-T 细胞治疗经验以及不良反应诊断和处置能力的医疗  
346 机构和研究者开展临床试验。为了确保安全性监测，申办方

347 可考虑成立由多专业富有经验的成员组成的安全性评估小  
348 组，讨论临床研究中受试者安全性问题，为申办方提供决策  
349 的建议。

350 申办方应高度重视 CAR-T 细胞产品治疗可能导致的继  
351 发肿瘤风险，在临床试验的随访过程中持续监测克隆形成和  
352 继发肿瘤风险。如果在接受 CAR-T 细胞治疗的受试者中观  
353 察到继发性 T 细胞肿瘤，建议申办方通过对受试者出现继发  
354 肿瘤前后 T 细胞的分子遗传学分析、突变负荷检测等方法，  
355 在个体水平评估 CAR-T 细胞产品治疗与继发肿瘤的相关性；  
356 在群体水平评估受试者接受 CAR-T 细胞产品治疗后出现继  
357 发性 T 细胞肿瘤的风险是否高于自发风险。如果个体水平检  
358 测无法排除继发性 T 细胞肿瘤与 CAR-T 细胞产品治疗的相  
359 关性，或者在群体水平观察到继发性 T 细胞肿瘤发生风险显  
360 著升高，可能提示 CAR-T 细胞产品存在继发性 T 细胞肿瘤  
361 风险，申办方应开展更加严格的随访监测，并在 CAR-T 细胞  
362 产品标签和说明书中强化相关风险提示。

## 363 参考文献

- 364 [1] 国家药品监督管理局药品审评中心，免疫细胞治疗产品临床试  
365 验技术指导原则（试行），2021
- 366 [2] 国家药品监督管理局药品审评中心，抗肿瘤药物临床试验技术  
367 指导原则，2012

- 368 [3] 国家药品监督管理局药品审评中心, 抗肿瘤药物临床试验终点  
369 技术指导原则. 2012.
- 370 [4] 中国临床肿瘤学会, CAR-T 细胞治疗恶性血液病指南. 2024.
- 371 [5] 中国临床肿瘤学会, 淋巴瘤诊疗指南. 2023.
- 372 [6] 中国临床肿瘤学会, 恶性血液病诊疗指南. 2023.
- 373 [7] 中国临床肿瘤学会, 儿童及青少年白血病诊疗指南. 2023.
- 374 [8] 中国临床肿瘤学会, 儿童及青少年淋巴瘤诊疗指南. 2023.
- 375 [9] 中国临床肿瘤学会, CAR-T 细胞治疗恶性血液病及免疫靶向治  
376 疗相关感染管理指南. 2023.
- 377 [10] 国家药品监督管理局药品审评中心, 急性淋巴细胞白血病药物  
378 临床试验中检测微小残留病的技术指导原则. 2020.
- 379 [11] 国家药品监督管理局药品审评中心, 多发性骨髓瘤药物临床试  
380 验中应用微小残留病的技术指导原则. 2020.
- 381 [12] FDA. Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for  
382 Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological  
383 Products for Treatment[EB/OL] (2020/1/24) [2020/4/24].  
384 <https://www.fda.gov/drugs/media/134605>  
385 /download.
- 386 [13] 中华医学会血液学分会实验诊断学组. 急性淋巴细胞白血病微  
387 小残留病检测与临床解读中国专家共识(2023年版)[J]. 中华血  
388 液学杂志, 2023, 44(4): 267-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-  
389 2727.2023.04.002.

390 [14] 中华医学会血液学分会实验诊断学组,中华医学会血液学分会  
391 浆细胞疾病学组. 多发性骨髓瘤应用二代测序监测微小残留病的实  
392 验室标准化技术规范专家共识(2021年版)[J]. 中华血液学杂  
393 志,2021,42(12):974-977. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-  
394 2727.2021.12.002.