

本周更新内容

目录

1.关于公开征求《已上市血液制品生产场地变更质量可比性研究技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知	1
2.关于公开征求《治疗子宫内膜癌新药临床研发技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知	3
3.国家药监局综合司公开征求《出口药品生产监督管理规定（征求意见稿）》意见	4
4.2024年08月05日中药品种保护受理公示	5
5.国家药监局关于注销腹腔镜高频手术器械等2个医疗器械注册证书的公告（2024年第99号）	6

1.关于公开征求《已上市血液制品生产场地变更质量可比性研究技术指导原则（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02日

发布目的：为为指导血液制品上市许可持有人开展血液制品上市后场地变更药学研究，引导和促进血液制品持有人利用场地变更进行生产工艺升级优化和硬件系统改造，加强对已上市血液制品药学变更的监督管理。

发布内容如下：

本指导原则适用于人血浆来源的血液制品，对于动物血源产品（如马免疫血清制品、猪源纤维蛋白粘合剂等），可参考国内外其他相关指导原则并借鉴本指导原则的基本理念开展相应的变更研究。

本指导原则所称的血液制品场地变更是指血液制品生产企业在产品上市后，于异地或原址新建、扩建或改建生产厂房，通常涉及一个或多个品种的场地转移。本指导原则系在《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》基础上针对血液制品的特殊性，围绕血液制品场地变更存在的突出问题起草。本指导原则仅是对血液制品场地变更及其关联变更药学研究的技术要求，不涉及变更分类和申报途径。同时对于变更管理，持有人应基于具体变更事项及研究数据自行开展风险评估。

科学规划：鉴于血液制品之间生产的连续性和相似性，鼓励持有人一次性完成血液制品品种整体场地变更，若因品种较多和/或生产场地、设备、人员受限等特殊情况下无法一次性完成所有品种的场地变更时，生产企业应根据产品特点及生产情况，科学规划、合理安排品种场地转移次序及阶段，首个转移阶段通常最为关键，需进行全面、系统、完整的变更研究，考虑相关研究作为后续研究的基础，转移品种应有代表性；后续转移阶段品种的验证程度、研究内容可基于首个阶段的研究结果进行完善。

场地变更的基本要求分为1.血浆来源控制，进行血液制品生产场地变更时，若涉及新增或变更浆站或涉及浆站设置主体变更的，均应符合相关要求。鼓励企业建立原料血浆集中检验中心，采用先进检测技术（如核酸检测等）加强对不同浆站、不同生产地点原料血浆检验检测体系的统一管控，确保检测体系的规范和完善。2.病毒安全及病毒去除/灭活验证，【血浆控制】原料血浆的检测应符合《中国药典》及其他相关规定要求，混浆的例数应符合试剂盒/检测方法的灵敏度要求。【工艺设置和病毒风险评估】基于

血液制品的安全性风险，建议针对除人血白蛋白外的品种采用作用机制互补的两种以上方式进行病毒去除/灭活。原则上，首次进行生产的场地应遵循《血液制品去除/灭活病毒方法及验证指导原则》，采用变更后代表性工艺批次重新开展病毒灭活/去除验证；对于同类产品，在已有产品完成充分验证的前提下，其他产品的验证可酌情简化。3. 工艺验证，对于任何场地变更后，均应参照 GMP 相关条款及相关技术指南要求开展全面的设备验证，以确保用于生产的设备性能与变更前一致或更优。对于设备变更和/或规模放大的，则需开展设备变更对生产工艺参数（搅拌速度、时间、升温时间长短等）、产品均匀度（如，病毒灭活剂的分布等）及产品质量影响的研究，确认变更后工艺参数并开展全面的设备和工艺验证。

可比性研究是一个体系，包括研究设计、实施及对研究数据的评价等。血液制品企业作为主体责任人，应基于风险，根据产品特性和工艺特点合理、规范、科学地进行可比性研究设计。工艺可比性研究中，应明确场地变更前后工艺变更的依据及目的，并以表格的形式提交两个生产场地的设备、生产工艺、工艺参数和产能等的对比。质量可比性研究中，除基于质量标准对变更前后的多批次检定结果进行比较外，建议进行变更后产品拓展的质量属性研究，并进行比较。稳定性可比性研究中，在场地变更后有限的长期稳定性研究中可能无法发现明显差异，加速和/或强制降解稳定性研究可更直观且快速地反映产品的降解模式、降解途径和降解速率，因此，除对场地变更前后多批次样品进行长期稳定性可比性研究外，还应合理选择敏感指标，对强制降解、加速稳定性进行可比性研究，以明确变更前后降解趋势、降解速率等的可比性。

沟通交流方面，血液制品场地变更常伴随其他关联变更，鉴于血液制品风险高、血浆资源稀缺、不同申请人研发基础不同、拟进行场地转移的策略不同等原因，鼓励持有人按照相关要求，通过沟通交流途径，就预期的已上市血制品场地变更及相关变更策略、变更类别、支持变更的可比性方案和研究内容、上市后变更管理方案等关键技术问题与相应药品监管部门及技术单位进行沟通，特别是对于血液制品质量产生影响的重大变更。

血液制品场地变更往往不是独立发生的，可能伴随或引发其他变更，即关联变更。关联变更需要在场地变更研究的基础上，参考各项变更要求分别开展研究工作，并开展全面的变更可比性研究。根据血液制品及其场地变更的特点，在确保变更后产品质量不低于变更前，不会产生安全性风险的前提下，本指导原则明确部分可简化研究的内容，

包括如代表性品种、代表性验证规模、代表性规格及验证批次等，对于相关减免要求，目前仅适用于血液制品。

具体内容详见附件1《已上市血液制品生产场地变更质量可比性研究技术指导原则（征求意见稿）》。

2.关于公开征求《治疗子宫内膜癌新药临床研发技术指导原则（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08日

发布目的：为进一步明确治疗子宫内膜癌新药临床研发相关技术原则，提高新药研发效率。

发布内容如下：

子宫内膜癌（Endometrial Cancer，EC）是发生于子宫内膜的上皮性恶性肿瘤，又称子宫体癌，是女性生殖道三大常见恶性肿瘤之一。其发病率、患病率和死亡率正在逐年上升，且有年轻化发展的趋势。随着抗血管生成靶向治疗、免疫检查点抑制剂等进展改变了子宫内膜癌的治疗模式，从而大幅度提高了其生存率。随着子宫内膜癌患者生存期的不断延长，对新药临床试验设计和终点选择带来了挑战。现有的指导原则尚不能涵盖和专门针对子宫内膜癌的临床试验设计的考虑，本指导原则旨在阐述当前子宫内膜癌新药临床试验一般性设计和审评考虑，为抗肿瘤药物研发人员在子宫内膜癌临床试验设计和终点选择方面提供参考，提高研发效率，使患者早日获益。本指导原则适用于支持药物子宫内膜癌适应症注册的临床试验设计及其终点选择。

子宫内膜癌的分型及预后情况：传统的 Bokhman二分类方法根据发病机制和生物学行为特点将子宫内膜癌分为雌激素依赖型（I型）和非雌激素依赖型（II型），此方法虽然应用广泛，但过于简单，患者复发风险分层不够精准，不能完全体现子宫内膜癌真实的生物学特性，对临床决策后续治疗存在很大的局限性。

2013年肿瘤基因图谱计划（The Tumor Genome Atlas，TCGA）通过全基因组测序，提出将子宫内膜癌分为4种分子亚型：1.POLE 超突变型；2.MSI-H/dMMR型；3.高拷贝数型/p53突变型；4.低拷贝数型/无特异性分子型（NSMP），且该分子分类具有预后意义。

晚期子宫内膜癌诊疗现状：目前子宫内膜癌的治疗主要是结合 FIGO 分期及分子分型来制定，以手术治疗为主，辅以放疗、化疗、免疫检查点抑制剂为主的全身性治疗和激素等综合治疗。除不能耐受手术或晚期无法手术的患者外，所有子宫内膜癌患者都应进行全面的分期手术。

探索性临床试验在新药临床研发过程中起着十分重要的作用，通过对子宫内膜癌生物学特征和病理生理过程的深入研究，结合药物的作用机制以及临床前研究结果，选定适合的人群和最能体现新药作用特点的有效性研究终点进行探索性试验，一方面为后续的确证性临床试验设计和终点选择提供重要依据，另一方面也能通过探索性临床试验数据的有效性和安全性结果，决定加速临床试验或及时终止研发。

确证性临床试验是为了进一步确证探索性临床试验所得到有关研究药物有效和安全的初步证据，其目的在于为新药获得上市许可提供足够的证据。在开展关键性临床试验前，应全面评估前期临床试验数据的充分性，以患者临床获益为最终目的来设计确证性临床试验。同时由于药物研发时间较长，而今临床实践变化较快，建议在开展关键性临床试验前充分考虑开展时的临床实践情况，并预见试验开展过程中可能发生的临床实践变化，以利于充分验证入组患者当前的临床获益。建议在试验开展前与监管机构进行充分的沟通交流。关注人群和对照的选择、试验设计、试验终点、安全性评估等内容。

具体内容详见附件2《治疗子宫内膜癌新药临床研发技术指导原则（征求意见稿）》。

3.国家药监局综合司公开征求《出口药品生产监督管理规定（征求意见稿）》意见

发布机构：国家药监局综合司

发布日期：2024年08月06日

发布目的：为加强出口药品生产监督管理。

发布内容如下：

本《出口药品生产监督管理规定（征求意见稿）》分为六章，共四十二条，包括总则、基本要求、按出口证明类文件管理的情形、不按出口证明类文件管理的情形、监督管理、附则等章节内容。

第二条【适用范围】 本规定所称的出口药品，系指中国境内的药品生产企业生产并出口至其他国（地区）的药品（含药品制剂、原料药，下同）。

第三条【相关职责】 生产出口药品的药品生产企业承担出口药品的质量安全主体责任，确保药品生产全过程符合中国和进口国（地区）相关法律法规要求。

国家药品监督管理局主管全国出口药品生产监督管理工作，对各省、自治区、直辖市和新疆生产建设兵团药品监督管理部门（以下简称省级药品监督管理部门）的出口药品生产监督管理工作进行指导。

第四条【服务事项】 省级药品监督管理部门依企业申请开展的以下工作，属于为药品出口提供便利的服务事项：

（一）对出口药品的生产范围、车间、生产线或者品种开展药品生产质量管理规范（以下简称药品GMP）符合性检查、发放《药品GMP符合性检查告知书》、在《药品生产许可证》中标注“仅供出口”（或者“有出口”）的剂型、生产线等；

（二）基于出口药品生产监督管理和检查等情况，对出口药品出具出口证明类文件。

药品生产企业申请办理出口证明类文件的，按照本规定第三章执行；不申请办理出口证明类文件的，按照本规定第四章执行。

基本要求章节包括生产场所要求、生产合规要求、共线生产要求、包装标签、流通质量管理、出口药品档案等内容。

按出口证明类文件管理的情形章节包括第一节证明类文件总体要求、第二节药品出口销售证明、第三节出口欧盟原料药证明文件等内容。

不按出口证明类文件管理的情形章节包括第一节自行生产出口、第二节接受境外制药厂商委托生产等内容。

监督管理章节包括监管职责、监督检查和风险控制措施。

附则章节包括资料公证要求、企业对外报告义务、省局工作细则、电子证明效力、实施日期等内容。

省级药品监督管理部门负责对本行政区域内药品生产企业出口药品的生产情况开展检查，依企业申请对符合要求的药品出具出口证明类文件。

具体内容详见附件3《出口药品生产监督管理规定（征求意见稿）》。

4.2024年08月05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08月05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	初保	小儿定喘口服液	合剂	荣昌制药（淄博）有限公司	2024.08.05

详细内容见附件4-2024年08月05日中药品种保护受理公示。

5.国家药监局关于注销腹腔镜高频手术器械等2个医疗器械注册证书的公告（2024年第99号）

发布机构：国家药品监督管理局

发布日期：2024年08月07日

发布内容如下：

按照《医疗器械监督管理条例》的规定，根据企业申请，国家药品监督管理局现注销以下2家企业共2个产品的医疗器械注册证：

一、湖南瀚德微创医疗科技有限公司的1个产品：腹腔镜高频手术器械，注册证编号：国械注准20163010651。

二、株式会社常光的1个产品：干式免疫分析仪POCT ANALYZER MODEL，注册证编号：国械注进20192222424。

详细内容见附件5国家药监局关于注销腹腔镜高频手术器械等2个医疗器械注册证书的公告（2024年第99号）。

附件1

《已上市血液制品生产场地变更质量可比性研究技术指导原则（征求意见稿）》

二〇二四年八月

目 录

一、前言.....	2
二、基本考量.....	3
1、科学规划.....	3
2、场地变更的基本要求.....	4
(1) 血浆来源控制.....	4
(2) 病毒安全及病毒去除/灭活验证.....	5
(3) 工艺验证.....	7
3、可比性研究.....	8
4、沟通交流.....	10
三、变更类型及技术要求.....	10
四、其他考量.....	17
1、增加生产场地/生产线.....	17
2、非临床研究及临床试验.....	17
3、风险管控.....	17
五、参考文献.....	18

1 一、前言

2 为指导血液制品上市许可持有人（以下简称持有人）开展血
3 液制品上市后场地变更药学研究，引导和促进血液制品持有人利
4 用场地变更进行生产工艺升级优化和硬件系统改造，加强对已上
5 市血液制品药学变更的监督管理，确保变更后产品不会增加安全
6 性风险，按照《中华人民共和国药品管理法》、《药品注册管理办
7 法》、《药品生产监督管理办法》、《药品上市后变更管理办法（试
8 行）》、《中国药典》，以及《血液制品管理条例》等的相关规定和
9 要求，制定本指导原则。

10 本指导原则适用于人血浆来源的血液制品，对于动物血源产
11 品（如马免疫血清制品、猪源纤维蛋白粘合剂等），可参考国内
12 外其他相关指导原则并借鉴本指导原则的基本理念开展相应的
13 变更研究。

14 本指导原则所称的血液制品场地变更是指血液制品生产企
15 业在产品上市后，于异地或原址新建、扩建或改建生产厂房，通
16 常涉及一个或多个品种的场地转移。本指导原则系在《已上市生
17 物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》基础上针对血液制
18 品的特殊性，围绕血液制品场地变更存在的突出问题起草。涉及
19 本指导原则范围内，以本原则为准；本指导原则未涉及的以及本
20 指导原则范围之外的其他药学变更，可参考《已上市生物制品药
21 学变更研究技术指导原则（试行）》。对于另有规定和技术要求的，
22 也应遵照执行。

23 持有人是血液制品上市后变更管理的责任主体，承担血液制
24 品全生命周期管理义务，应当按照药品监管法律法规的相关要求，
25 建立血液制品场地变更控制体系，对血液制品场地变更及其关联
26 变更药学研究的科学性、完整性、真实性负责。鼓励持有人不断
27 改进和优化生产工艺，持续提高产品质量，开展充分的验证和可
28 比性研究以证明变更不会对产品的安全性、有效性和质量可控性
29 产生不良影响。严格实施药品生产质量管理规范（GMP）和建立
30 有效的药品质量管理体系（PQS）是执行血液制品上市后药学变
31 更的前提和必要条件。

32 本指导原则仅是对血液制品场地变更及其关联变更药学研
33 究的技术要求，不涉及变更分类和申报途径。同时对于变更管理，
34 持有人应基于具体变更事项及研究数据自行开展风险评估。

35 本指导原则仅反映当前对血液制品的科学认知，随着对产品
36 认识的不断深入及政策法规的变化，将不断对此指导原则进行相
37 应更新和完善。

38 二、基本考量

39 1、科学规划

40 由于不同血液制品自身特点不同，变更事项、变更程度及先
41 验知识等不同，变更带来的潜在风险也会有所差别。为保证变更
42 研究有序开展，减少变更造成的非预期影响，应在场地变更前对
43 药学研究和变更策略进行科学地规划和管理。持有人应具备足够
44 的知识积累，具备风险识别、风险评估和风险管控的能力。在实

45 施变更时持有人应基于变更和风险控制策略，充分开展研究和验
46 证。既往产品注册阶段、以及上市后生产过程中积累的研究和生
47 产数据为血液制品场地变更研究的基础。研究工作越系统、越深
48 入，生产过程中积累的数据越充分，对血液制品场地变更的研究
49 和风险评估越有帮助。

50 鼓励持有人一次性完成血液制品品种整体场地变更，若因品
51 种较多和/或生产场地、设备、人员受限等特殊情况下无法一次
52 性完成所有品种的场地变更时，生产企业应根据产品特点及生产
53 情况，科学规划、合理安排品种场地转移次序及阶段，首个转移
54 阶段是整体变更的基础，需进行全面、系统的变更研究，建议考
55 虑转移产品生产工艺、规格、规模等方面的代表性，并对首个转
56 移阶段对后续转移阶段的支持性予以论证；后续转移阶段品种的
57 验证程度、研究内容可基于首个阶段的研究结果经评估后确定。

58 鼓励企业尽快完成信息化系统的建立，增强血浆来源、生产
59 及检验过程中的全面可溯源性及真实性监测。

60 2、场地变更的基本要求

61 (1) 血浆来源控制

62 进行血液制品生产场地变更时，若涉及新增或变更浆站或
63 涉及浆站设置主体变更的，均应符合相关要求。

64 鼓励企业建立原料血浆集中检验中心，采用先进检测技术
65 （如核酸检测等）加强对不同浆站、不同生产地点原料血浆检验
66 检测体系的统一管控，确保检测体系的规范和完善。

67 (2) 病毒安全及病毒去除/灭活验证

68 【血浆控制】原料血浆的检测应符合《中国药典》及其他相
69 关规定要求，混浆的例数应符合试剂盒/检测方法的灵敏度要求。

70 【工艺设置和病毒风险评估】基于血液制品的安全性风险，
71 建议针对除人血白蛋白外的品种采用作用机制互补的两种以上
72 方式进行病毒去除/灭活。生产企业应按照相关要求确定产品的
73 有效病毒去除/灭活工艺步骤及工艺参数，并对产品制备的全工
74 艺步骤（包括醇沉和层析步骤）的病毒清除能力进行评估。鼓励
75 血液制品企业在场地变更过程中合理优化生产工艺（如增加层析
76 步骤）和增设病毒去除/灭活步骤。

77 原则上，首次进行生产的场地应遵循《血液制品去除/灭活
78 病毒方法及验证指导原则》，采用变更后代表性工艺批次重新开
79 展病毒灭活/去除验证；对于同类产品，在已有产品完成充分验
80 证的前提下，其他产品的验证可酌情简化。验证原则上应至少包
81 括自验证及中检院复核验证，自验证应尽可能全面，除包括相关
82 生产设备的性能验证、特定设备或工艺步骤去除/灭活病毒的效
83 果验证外，建议开展对全工艺病毒去除/灭活能力的评估及验证。
84 中检院的病毒去除/灭活复核验证可仅对特定步骤开展。

85 申请人需对影响病毒去除/灭活效果的以下因素进行重点评
86 估：

87 (1) 是否存在可能影响病毒清除效果的病毒去除/灭活工艺
88 变更，如，去除/灭活方法或工艺参数发生变化；

89 (2) 是否存在可能影响去除/灭活病毒效果的中间品质量指
90 标检测结果超出历史检测范围的情况(如 pH、蛋白质浓度、纯度、
91 杂质、保护剂含量或其他可能干扰灭活过程的物质含量等);

92 (3) 用于病毒去除/灭活设备是否发生变更,设备工作原理
93 与变更前是否相同;

94 (4) 是否存在多年停产后重新恢复生产且伴随场地变更和/
95 或设备、工艺变更的情况;

96 (5) 既往产品病毒去除/灭活方法验证研究是否充分。

97 生产企业应对病毒去除/灭活工艺、步骤、方法进行全
98 面评估,除了需进行全面的病毒去除/灭活效果验证外,还应特别关
99 注该病毒去除/灭活方法对产品质量和安全性、有效性的影响。
100 应考虑灭活剂-蛋白等可能的相互作用、工艺对目的蛋白的含量
101 和完整性、结构及临床效果的影响、是否会产生新的免疫原性,
102 以及可能引入的有毒残留物风险等,建议开展活性成分的分子结
103 构和关键质量属性等的比较研究,以确保产品质量和安全性不受
104 影响。

105 如使用新的病毒去除/灭活方法,需参照上述要求证明该方
106 法的科学、有效,未对产品质量产生不良影响,并充分验证。

107 对于场地变更后病毒去除/灭活工艺验证,应特别关注特定
108 灭活步骤工艺参数的确定和设备的再验证,包括对设备性能及溶
109 液均一性进行验证。应提供病毒去除/灭活工艺条件(如制品的
110 蛋白浓度、pH、离子强度、加温方式、温度、时间、载量、过滤

111 压力等) 与实际操作工艺参数对比表, 证明病毒去除/灭活工艺
112 的代表性。鼓励对拟定的工艺参数范围的病毒清除效果耐用性
113 (病毒灭活/去除最差条件) 开展研究和验证。

114 (3) 工艺验证

115 对于任何场地变更后, 均应参照 GMP 相关条款及相关技术指
116 南要求开展全面的设备验证, 以确保用于生产的设备性能与变更
117 前一致或更优。对于设备变更和/或规模放大的, 则需开展设备
118 变更对生产工艺参数(搅拌速度、时间、升温时间长短等)、产品
119 均匀度(如, 病毒灭活剂的分布等)及产品质量影响的研究, 确
120 认变更后工艺参数并开展全面的设备和工艺验证。

121 鼓励企业利用场地变更的机会进行生产工艺的升级优化, 如
122 采用创新和改进工艺(包括对乙醇分离工艺的改进), 提高血浆
123 利用率; 使用层析的方法提高产品纯度、去除有害残留或有关物
124 质(如 IgA、铝离子等)和杂质(如其他血液蛋白成分); 使用不
125 高于 20nm 膜过滤提高病毒去除能力等。

126 鼓励企业加强生产过程控制, 提升产品质量标准, 如, 增
127 加相关病毒(或特异性抗体)、IgA、铝离子等检测。

128 通常对于血液制品场地变更后应至少进行连续三批完整工
129 艺验证, 但鉴于血浆资源的稀缺性, 若工艺验证批次无法覆盖最
130 大商业化投浆规模, 应至少在动态核查批次中包含最大商业化投
131 浆规模批次, 并完成全项注册检验及可比性研究。

132 **【产品代表性】**对于工艺完全相同、仅投料血浆不同的产品,

133 如人免疫球蛋白和某些特异性人免疫球蛋白，若某种代表性产品
134 （通常为人免疫球蛋白）工艺验证充分，在其他人免疫球蛋白申
135 报时，则可以用代表性产品工艺验证数据替代其验证工作，但采
136 用替代研究的免疫球蛋白经批准后上市时，前三批产品需在批签
137 发时进行全项检验，并按照《已上市生物制品变更事项及申报资
138 料要求》开展相应的稳定性研究。

139 对于血液制品同品种仅为装量不同的多规格情况，可根据风
140 险评估结果，采用一个代表性规格连续三批、其他规格各一批的
141 方式进行工艺验证、质量研究、检验（包括注册检验）和稳定性
142 考察。其中，连续三批验证的代表规格通常选择常规生产批数最
143 多规格。

144 对于浓度不同的情况，无论装量相同或不相同情形（如 20%
145 的白蛋白和 5%的白蛋白，5%的静丙和 10%的静丙等），均应对每
146 个规格各三批进行工艺验证、质量和稳定性考察检验（包括注册
147 检验）。

148 3、可比性研究

149 可比性研究是一个体系，包括研究设计、实施及对研究数据
150 的评价等。血液制品企业作为主体责任人，应基于风险，根据产
151 品特性和工艺特点合理、规范、科学地进行可比性研究设计。药
152 学可比性研究一般包括生产场地变更前后生产用原材料、设备、
153 生产工艺及工艺参数、过程控制、产品质量及稳定性等的比较研
154 究，旨在证明场地变更后产品质量不低于变更前，变更未对产品

155 的安全性、有效性产生不利影响。采用的比较方式包括与历史数
156 据的比较（如：工艺可比性等）或平行试验比较（如：质量属性
157 可比性研究和稳定性可比性等）。

158 工艺可比性研究中，应明确场地变更前后工艺变更的依据及
159 目的，并以表格的形式提交两个生产场地的设备、生产工艺、工
160 艺参数和产能等的对比。工艺可比性研究不仅仅需要对关键工艺
161 参数及控制范围进行比较，还应对变更前后生产批次的实际工艺
162 操作参数进行比较，同时对于各步工艺的工艺性能（收率、杂质
163 去除率等）、中间体检测结果（蛋白质含量、纯度等）进行全面比
164 较。

165 质量可比性研究中，除基于质量标准对变更前后的多批次检
166 定结果进行比较外，建议进行变更前后产品拓展的质量属性研究，
167 并进行比较。此外，应明确质量分析项目、分析方法（包括检定
168 场所）、判定标准是否发生变更，原则上质量标准不应降低。鼓
169 励采用更为灵敏的分析方法，若由于分析方法升级导致质量标准
170 限度变更，则应进行充分的分析方法确证研究及方法桥接研究，
171 以表明变更后质量标准并未实质性降低。检定场所变更应按照相
172 关要求开展方法转移研究。

173 稳定性可比性研究中，在场地变更后有限的长期稳定性研究
174 中可能无法发现明显差异，加速和/或强制降解稳定性研究可更
175 直观且快速地反映产品的降解模式、降解途径和降解速率，因此，
176 除对场地变更前后多批次样品进行长期稳定性可比性研究外，还

177 应合理选择敏感指标,对强制降解、加速稳定性进行可比性研究,
178 以明确变更前后降解趋势、降解速率等的可比性。如果原液的变
179 更可能会影响制剂的稳定性,则应同时对原液和制剂进行强制降
180 解和/或加速稳定性可比研究和长期稳定性考察。

181 4、沟通交流

182 血液制品场地变更常伴随其他关联变更,本指导原则的内容
183 不能就全部变更情况逐一列举,且变更分类往往需要结合研究结
184 果、产品知识等进行风险评估和综合判断。鉴于血液制品的高风
185 险性和稀缺性,以及考虑到原料血浆的综合利用度,鼓励持有人
186 按照《药品上市后变更管理办法(试行)》及生物制品变更技术
187 指导原则的相关要求,通过沟通交流途径,就预期的已上市血液
188 制品场地变更及关联变更策略、变更类别、支持变更的可比性方
189 案和研究内容、上市后变更管理方案等关键技术问题与相应药品
190 监管部门及技术单位进行沟通,特别是可能对血液制品质量产生
191 影响的重大变更。

192 三、变更类型及技术要求

193 血液制品场地变更往往不是独立发生的,可能伴随或引发其
194 他变更,即关联变更。如,同时伴随生产设备及生产工艺的变更、
195 处方中辅料变更、质量标准变更等。本指导原则对仅场地变更及
196 其可能的关联变更事项进行例举,并提出相关研究的技术要求。

197 关联变更需要在场地变更研究的基础上,参考各项变更要求
198 分别开展研究工作,并开展全面的变更可比性研究。当多个较低

199 风险的变更事项关联时，可能导致整体变更风险的升级，建议关
 200 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
 201 影响。具体分类原则参照上市后变更指导原则要求执行，本指南
 202 仅以表格方式提出不同变更事项需要开展的技术研究考虑。

203 由于各企业实际情况不同，存在多种变更情形，本指导原则
 204 不能涵盖所有关联变更事项，对于本指导原则不涵盖的变更事项，
 205 请申请人按照《药品上市后变更管理办法（试行）》及《已上市生
 206 物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》，结合企业实际情况
 207 开展相应的可比性研究。

变更事项	具体变更内容描述	技术要求
仅生产场地变更	①新生产厂/厂房/生产线为已批准的同类产品的生产场地。 ②生产线复制(不包括生产工艺和/或过程控制的实质性变更)。 ③新生产厂/厂房/生产线与当前生产厂房受控于同一质量保证/质量控制(QA/QC)体系。	1-6, 19, 20
生产场地变更的关联变更		
原料血浆和生 产用原材料	新增浆站	1-9, 19, 20
	主要生产用原材料变更	1, 3- 6, 10, 19, 20
主要生产设备变更		1, 3-6, 11, 12, 19, 20
扩大规模和/或生产工艺变更		1, 3-6, 13, 14, 19, 20
质量标准变更	增加标准检项和/或提高标准 限度和/或变更分析方法	1- 6, 15, 19, 20
辅料变更	辅料种类、比例变更	1-6, 16, 17, 19, 20

	辅料供应商变更	1-6, 19, 20
包材变更	变更包材种类或新增包材供应商	1, 3-6, 18, 19, 20
规格变更	仅装量变更	1-6, 19, 20
	有效成分浓度变更	1-6, 16, 17, 19, 20

208 **技术要求：**

209 1、说明变更理由。对生产场地变更情况具体描述，包括生产
210 厂的名称（全称）、地址（具体到厂房/车间、生产线、地理位置
211 等）和功能等。新增浆站，应符合国家卫生行政管理部门的相关
212 要求并经过备案。

213 2、如涉及，明确设备和生产原材料（级别、检定方法、质量
214 标准）、生产规模和工艺、质量标准（分析项目、方法和限度）、
215 与药品直接接触的包装材料和容器等是否有改变，关注变更前后
216 生产设施设备的性能、工作原理、生产能力等与生产工艺的匹配
217 性。如涉及，提供支持性资料。

218 3、进行连续三批原液、半成品和制剂生产工艺验证，至少一
219 批涵盖商业生产规模（若涉及多个规格，且仅灌装量不同，应至
220 少对生产批数最多规格进行连续3批、其他规格进行一批工艺验
221 证）。应明确验证批次规模（是否与设计生产能力相符）、生产工
222 艺代表性的分析（如，是否可覆盖常规生产规模范围）。工艺验
223 证应包括对连续生产批次符合其预定过程控制标准及质量标准
224 进行的分析；对无菌生产、灭菌工艺的验证；工艺对产品相关杂
225 质种类和含量影响的分析验证；对工艺相关杂质的去除能力验证；

226 委托中检院开展病毒灭活/去除效果验证；必要时，验证内容还
227 可能涉及中间产物贮藏时间的验证，超滤膜和层析介质使用寿命
228 的研究等。

229 4、提供变更可比性研究方案及研究结果。除特殊要求外，应
230 对至少三批变更后原液制剂进行质量分析，研究（鉴别、生物活
231 性、纯度、杂质、污染等），并与变更前数据（放行对比至少包括
232 最近三年内数据）进行可比性研究。若涉及，检测场地发生变更
233 的，需提供检测方法学转移确认资料。

234 5、除特殊要求外，提供变更前后原液和制剂至少 3 个月加
235 速和/或降解条件下的结果（或做到不合格为止）。提供变更前后
236 原液和制剂至少 3-6 个月的实时/实际条件下的稳定性研究数据。
237 对变更前后的原液和制剂的加速和/或强制降解以及实时/实际
238 条件下的稳定性进行可比性研究。变更前的数据可为历史稳定性
239 检定结果。若涉及，应进行运输稳定性研究。

240 6、制定稳定性研究方案。继续进行批准后长期稳定性研究，
241 以确证原液和制剂的放置时间/有效期。承诺报告长期稳定性研
242 究中出现的不合格情况。

243 7、原料血浆不应从血液传染病高危人群中收集。提供原料
244 血浆采集中心新近至少 6 个月的献浆者中确认的阳性血清转化
245 的发生率（根据献浆者例数和捐献血液次数）和新献浆者中确认
246 阳性的患病率的流行病学统计资料。提供原料血浆复核检验质量
247 回顾及风险评估资料。

248 8、具备采浆机构完整资料和资质证明。具有生产企业与供
249 浆机构的合同文件。境外生产产品应具备原料血浆来源于非疯牛
250 病疫情地区/国家的证明。原料血浆的采集、检验、贮藏和运输
251 应当符合相关规定。

252 9、应当与单采血浆站建立信息交换系统，出现情况及时交
253 换信息。应当建立原料血浆的追溯系统，确保每份原料血浆可追
254 溯至供原料血浆者，并可向前追溯到供血浆者最后一次采集的血
255 浆之前至少检疫期内所采集的原料血浆，或该献浆员的血液标本。
256 该献浆员在某一次献血浆后不再献血浆，可用其血液标本检定，
257 合格时才能放行检疫期前的原料血浆。

258 10、说明原材料变更理由。生产用原材料应满足生产需求，
259 且符合《中国药典》及相关指导原则规定。提供变更后生产用原
260 材料的来源、质量标准、检定报告等资料。对于变更来源的，变
261 更后级别和质量应不低于变更前。生产过程中有机溶剂的使用及
262 残留限值的规定应严格按照《中国药典》、ICH“残留溶剂测定法”
263 的规定，避免使用第一类溶剂，限制使用第二类溶剂。如采用有
264 机溶剂或其他物质进行提取、纯化或灭活处理等，后续纯化工艺
265 应保证可有效去除制品中的有机溶剂或其他物质，去除工艺应经
266 验证；如涉及，修订原液/制剂质量标准，设定残留物的检定项，
267 并对新方法进行方法学验证。对变更后生产用原材料进行安全风
268 险评估，除原料血浆外，原则上不使用人源或动物源性材料；如
269 涉及，应提供充分的依据，并提供生产原料不存在 BSE/TSE 潜

270 在风险的信息和证据，如供应商名称、原料来源的种属和组织、
271 动物的原产地、使用情况。对于自制的生产用原材料（如层析填
272 料等），应提供其全套生产、质量、稳定性等研究资料。

273 11、说明变更理由。明确拟变更设备的信息，进行变更前后
274 设备操作原理和关键技术参数的相似点和差异性的对比。对新增
275 设备开展运行确认（OQ）和性能确认（PQ）。如涉及冻干机变更，
276 则须重新开展对变更后产品冻干和干热步骤（如有）的病毒灭活
277 验证，应通过商业化批次生产验证冻干工艺参数、冻干曲线等数
278 据，确证变更前后冻干工艺对产品质量尤其是对生物活性等方面
279 影响的可比性。

280 12、如涉及，一次性使用系统应具有供应商质量保证/质量
281 体系和核心验证文件。持有人应结合血液制品生产对一次性使用
282 系统进行验证，包括化学兼容性、吸附能力、细菌挑战、颗粒物、
283 可提取物和/或浸出物等方面。若可提取物和/或浸出物的种类及
284 含量较变更前发生变化时，应进一步评估这种变化对生产工艺
285 （包括下游工艺）及产品的影响，研究新出现的可提取物和/或
286 浸出物是否会与药物发生相互作用。

287 13、说明变更理由。详细说明变更的原因及具体变更情况（工
288 艺路线、生产过程控制、可接受范围等），进行变更前后工艺及
289 过程控制的对比。对生产工艺的变更应进行全面的研究，根据风
290 险评估分析对原液和制剂质量产生的影响。

291 14、提供生产工艺流程图，标明工艺步骤和过程控制参数，

292 显示材料加入环节。对拟定生产工艺简要叙述。明确变更后生产
293 工艺规模、流程、工艺和过程参数（如层析介质、缓冲液、洗脱
294 液、流速、填料载量、收峰条件等）、过程控制要求（如回收率、
295 纯度和杂质、微生物污染监测等）。

296 15、说明变更理由。提供变更前后质量标准对比表。提供变
297 更前后多批次质量可比性研究数据，以证明变更后质量不低于变
298 更前。对于分析方法变更的，须提供变更后方法学验证资料及变
299 更前后方法的可比性研究资料。增加标准检项和/或提高标准限
300 度和/或变更分析方法变更的，需进行中检院单项标准复核及检
301 验。

302 16、说明变更理由。提供变更前后制剂处方对比表。明确批
303 量是否发生变更。

304 17、必要时应根据产品的特点，选择进行动物安全性、有效
305 性评估，或临床研究。

306 18、说明变更理由。提供变更前后包材对比表。提供变更后
307 包材的来源、质量标准、检定报告、登记信息、包材相容性和容
308 器密封完整性等资料。预充式注射器需开展滑动力等研究，应提
309 供其检测方法及方法学验证资料，并纳入质量标准进行控制。

310 19、当药学可比性研究数据不足以支持变更可比性时，应进
311 行非临床和/或临床的桥接研究来确认可比性。否则需提供免除
312 的依据。

313 20、必要时，进行特殊安全性试验（涉及过敏、溶血和血管

314 刺激等)。

315 **四、其他考量**

316 **1、增加生产场地/生产线**

317 增加生产场地或现有生产车间增加生产线原则上应符合本
318 指南的要求。生产企业应在持续生产过程中确保不同产地产品的
319 质量可比性。

320 **2、非临床研究及临床试验**

321 血液制品场地变更后产品，非临床研究和/或临床试验的方
322 式和程度应结合药学可比性研究的结果、对产品性质了解的知识
323 水平、已完成的相关非临床和/或临床试验数据以及该产品的临
324 床应用等情形，基于具体问题具体分析的原则来确定。非临床研
325 究方面，原则上应完成制剂安全性研究（局部刺激试验及溶血试
326 验等）。临床试验方面，应充分评估变更后产品的质量属性对临
327 床安全性和有效性的影响，当特定质量属性与安全性和有效性之
328 间的关系尚未确定，或变更前后产品的质量属性存在差异的情况
329 下，应开展相应的临床试验。

330 **3、风险管控**

331 参考 ICHQ12 等先进监管模式，持有人可以自主选择使用变
332 更管理工具，如既定条件、上市后变更管理方案、生命周期管理
333 等，实现对血制品上市后变更策略性的规划和高效的管理。

334

335

五、参考文献

336

1、WHO. WHO EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL
STANDARDIZATION (52nd report: WHO TRS N°924 (A4): 2001).

337

338

Annex 4: Guidelines on viral inactivation and removal procedures

339

intended to assure the viral safety of human blood plasma products.

340

2、国家药典委员会. 中华人民共和国国家药典[S].2020 版. 北

341

京: 中国医药科技出版社版.

342

3、NMPA.血液制品去除/灭活病毒技术方法及验证指导原则

343

(2002) .

344

4、NMPA. 已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试

345

行)(2021) .

346

5、NMPA. 已上市疫苗药学变更研究技术指导原则(试行)

347

(2024) .

348

6、NMPA.疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则

349

(2014) .

350

附件2

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

**治疗子宫内膜癌新药
临床研究技术指导原则
(征求意见稿)**

22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

目录

一、前言.....	3
二、背景.....	4
(一) 子宫内膜癌治疗预测相关生物标志物.....	4
(二) 子宫内膜癌诊疗现状.....	7
三、探索性临床试验.....	8
(一) 人群选择.....	8
(二) 生物标志物.....	9
(三) 试验设计.....	10
(四) 试验终点.....	11
四、确证性临床试验.....	12
(一) 人群和对照的选择.....	12
(二) 试验设计.....	13
(三) 试验终点.....	13
(四) 安全性评估.....	16
五、小结.....	16
参考文献.....	17

47

48

49 一、前言

50 子宫内膜癌（Endometrial Cancer, EC）是发生于子宫内膜的上
51 皮性恶性肿瘤，又称子宫体癌，是女性生殖道三大常见恶性肿瘤之一。
52 其发病率、患病率和死亡率正在逐年上升，且有年轻化发展的趋势，
53 这可能与内源性和外源性雌激素的暴露增加以及肥胖症、糖尿病和预
54 期寿命延长等风险因素有关。在西方国家，子宫内膜癌已位居女性生
55 殖系统恶性肿瘤发病率首位。在我国，子宫内膜癌居女性生殖系统恶
56 性肿瘤的第二位，约占妇科恶性肿瘤的 20%-30%^[1]。

57 子宫内膜癌多发生于围绝经期及绝经后妇女，发病高峰为 50-54
58 岁。这一疾病常表现出子宫异常出血的症状，因此大约四分之三的子
59 宫内膜癌病例在早期阶段（FIGO I 或 II 期）确诊，这些患者的预后
60 良好，5 年 OS 率为 74%至 91%。其余病例在 FIGO III 或 IV 期确诊，
61 这些晚期子宫内膜癌患者的预后要差得多，5 年生存率仅为 17%。因
62 此，改善生存状态是晚期子宫内膜癌最主要的治疗目标。在治疗子宫
63 内膜癌新药研发中，总生存期（Overall Survival, OS）通常推荐作
64 为临床研究的主要终点，是临床获益的金标准。

65 随着基础研究深入到新药研发中，子宫内膜癌的治疗也出现了
66 与错配修复（mismatch repair, MMR）状态、HER2表达等生物标志
67 物相关的治疗手段。抗血管生成靶向治疗、免疫检查点抑制剂等进
68 展改变了子宫内膜癌的治疗模式，从而大幅度提高了其生存率。随
69 着子宫内膜癌患者 OS 的不断延长，对新药临床试验设计和终点选择
70 带来了挑战。研究者和申办方都希望通过合理的替代指标和创新的
71 试验设计来支持新药注册，包括替代终点、中间临床终点和其他创

72 新终点的试验设计。

73 现有的指导原则尚不能涵盖和专门针对子宫内膜癌的临床试验
74 设计的考虑，本文旨在阐述当前子宫内膜癌新药临床试验一般性设
75 计和审评考虑，期望为抗肿瘤药物研发人员在子宫内膜癌临床试验
76 设计和终点选择方面提供参考，提高研发效率，使患者早日获益。

77 本指导原则适用于支持药物子宫内膜癌适应症注册的临床试验
78 设计及其终点选择。本指导原则涉及的抗肿瘤药物试验设计同样应
79 遵循临床试验设计的一般原则，包括但不限于人用药品注册技术要
80 求国际协调会议（International Conference for
81 Harmonization, ICH）所发布的E8、E9、E10和E17等指导原则，以
82 及国家药品监督管理局（National Medical Products
83 Administration, NMPA）已发布的《抗肿瘤药物临床试验技术指导
84 原则》^[2]、《抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则》^[3]和《抗肿瘤
85 药物临床试验统计设计指导原则》^[4]等相关内容。

86 本指导原则所涉及的观点代表当前NMPA对子宫内膜癌临床试验
87 设计和终点选择的审评认识，不能涵盖在抗肿瘤新药研发中遇到的
88 所有情况，鼓励研发人员探索科学创新的终点和试验设计，并及时
89 与NMPA的审评部门沟通和交流。

90 二、背景

91 （一）子宫内膜癌的分型及预后情况

92 传统意义上，根据发病机制和生物学行为特点将子宫内膜癌分为
93 雌激素依赖型（I型）和非雌激素依赖型（II型）^[5]。I型子宫内膜
94 癌大部分病理类型为子宫内膜样腺癌，少部分为粘液腺癌，占有子
95 宫内膜癌的70%-80%，通常病理分级为高分化或中分化。I型子宫内
96 膜癌对雌激素敏感，激素受体表达常呈阳性，与肥胖、代谢综合征、

97 高脂血症、糖尿病和多囊卵巢综合征等疾病导致高雌激素状态引起的
98 子宫内膜增生有关，临床上多见于绝经期和绝经前妇女，预后较好。
99 II 型子宫内膜癌发生在无明显肥胖、无高雌激素状态的女性，多见于
100 绝经后妇女，激素受体表达呈阴性。II 型子宫内膜癌病理类型包括浆
101 液性癌、透明细胞癌、癌肉瘤、未分化/去分化癌等，通常病理分级
102 为低分化，预后较差，其中浆液性癌死亡率占到了所有子宫内膜癌的
103 40%。

104 上述传统的 Bokhman 二分类方法虽然应用广泛，但过于简单，对
105 患者复发风险分层不够精准，不能完全体现子宫内膜癌真实的生物学
106 特性，对临床决策后续治疗存在很大的局限性。2013 年肿瘤基因图谱
107 计划 (The Tumor Genome Atlas, TCGA) 通过全基因组测序，提出将
108 子宫内膜癌分为 4 种分子亚型^[6]，且该分子分类具有预后意义。后续
109 研究利用免疫组化方法部分替代基因测序，将这一分型简化为
110 ProMisE 分型^[7]和 Trans-PORTEC 分型^[8]，大致与 TCGA 分型相对应。
111 在最新的 WHO 女性生殖器官肿瘤分类 (2020, 第 5 版)，推荐对子宫
112 内膜癌进行分子分型，并且规范化分子分型的命名规则。

113 1、POLE 超突变型

114 POLE 超突变型均伴有 DNA 聚合酶 ϵ (polymerase epsilon, POLE)
115 核酸外切酶结构域的突变，以体细胞极高的突变率为特征，其 TMB 常
116 常大于 100/Mb。其在 4 种分子分型中约占 7%。常见且已确认致病能
117 力的热点突变包括 P286R、V411L、S297F、A456P 和 S459F，以及一些
118 位于核酸外切酶区域的非热点突变。大多数 POLE 超突变型子宫内膜
119 癌是子宫内膜样腺癌，病理分级多为高级别。POLE 超突变型肿瘤预后
120 良好，推测是因为产生新的抗原引发强大的抗肿瘤免疫应答。

121 2、MSI-H/dMMR 型

122 微卫星(microsatellite, MS)是基因组中以少数几个核苷酸(多
123 为 1-6 个)为单位串联重复的 DNA 序列, 又称短串联重复。MSI 的发
124 生是由于 DNA 错配修复(MMR)功能缺陷所致, 基因组呈现高突变表
125 型, 进而导致肿瘤发生风险增加。MSI 根据程度可分为 3 类, 即: 微
126 卫星高度不稳定性(Micro-Satellite High, MSI-H)、微卫星低度不
127 稳定性(Micro-Satellite Low, MSI-L)和微卫星稳定(Micro-
128 Satellite Stable, MSS)。可通过 PCR 或 NGS 方法对基因组 MSI 状态
129 进行检测, 也可通过 IHC 方法检测 MMR 蛋白缺失来反映 MSI 状态。需
130 同时检测 4 个常见 MMR 蛋白(MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2)的表达, 其
131 中 ≥ 1 种表达缺失, 判定为错配修复基因缺陷(dMMR); 全部阳性, 则
132 判定为错配修复基因完整(pMMR)。一般而言, dMMR 相当于 MSI-H 表
133 型, pMMR 相当于 MSI-L/MSS 表型^[9]。MSI-H/dMMR 型子宫内膜癌约占
134 28%, 多为子宫内膜样腺癌, 但也可以是高风险的病理类型。此类型
135 肿瘤与 Lynch 综合征密切相关, 后者是一种伴有错配修复(如 MSH1/2、
136 MSH6、PMS2 和 EPCAM)突变的常染色体显性遗传疾病, 患者发生直肠
137 癌、子宫内膜癌、卵巢癌和胃癌等的风险增加。错配修复基因缺陷引
138 起的大量体细胞突变可以编码出非己免疫性抗原, 因此免疫治疗对此
139 类型肿瘤的效果较好。

140 3、高拷贝数型/p53 突变型

141 高拷贝数型子宫内膜癌主要表现为低突变负荷和 TP53 基因突变,
142 约占 26%, 主要由大部分浆液性子宫内膜癌、子宫癌肉瘤以及一部分
143 子宫内膜样腺癌组成, 其中子宫内膜样腺癌主要为低分化。此型预后
144 是 4 种分子亚型中最差的。

145 4、低拷贝数型/无特异性分子型(NSMP)

146 低拷贝数型子宫内膜癌约占 39%, 主要对应的是 I 型子宫内膜癌,

147 几乎都是子宫内膜样腺癌，雌激素受体（ER）和孕激素受体（PR）的
148 表达是其标志性特征，预后较 MSI-H/dMMR 型子宫内膜癌稍好。该型
149 主要由微卫星稳定（MSS）子宫内膜癌构成，突变率相对低，少有拷
150 贝数变异。Trans-PORTEC 分型将这一亚组称为无特异性分子型（no
151 specific molecular profile, NSMP），因为它们是 p53 野生型、POLE
152 野生型和 MMR 完整型（pMMR）。

153 除了上述分子分型，还有其他生物标志物在子宫内膜癌中发挥不
154 同的作用，如 PI3K/AKT/mTOR 通路、CTNNB1 突变、程序性死亡配体-
155 1（PD-L1）、肿瘤突变负荷（TMB）、同源重组修复缺陷（HRD），以及人
156 表面生长因子受体 2（HER2）、叶酸受体 α （FR α ）、滋养层细胞表面
157 抗原 2（Trop2）等。进一步探索参与子宫内膜癌肿瘤发生发展的分子
158 特征，对于确定潜在的药物靶点，开发针对子宫内膜癌患者的分
159 子靶向治疗药物具有重要意义^[10]。

160 （二）晚期子宫内膜癌诊疗现状

161 目前子宫内膜癌的治疗主要是结合 FIGO 分期及分子分型来制定，
162 以手术治疗为主，辅以放疗、化疗、免疫检查点抑制剂为主的全身性
163 治疗和激素等综合治疗。除不能耐受手术或晚期无法手术的患者外，
164 所有子宫内膜癌患者都应进行全面的分期手术^[11]。

165 经过初始治疗后，大多数复发发生在治疗后 3 年内。局限于阴道
166 或盆腔的复发经过治疗后仍有较好的效果。孤立的阴道复发经放疗后
167 5 年生存率达 50%~70%。超出阴道或盆腔淋巴结复发则预后较差。对
168 于局部孤立的复发，可以行手术切除或局部放疗后，考虑加用全身治
169 疗；如果为远处播散性转移，则行全身性治疗和/或姑息性放疗。

170 目前全身性化疗常用一线方案是卡铂联合紫杉醇（首选），ORR 为
171 50%-60%，中位 PFS 为 1 年，中位 OS 略高于 3 年；如患者对紫杉醇禁

172 忌,则可选择卡铂联合多西他赛,异环磷酰胺/紫杉醇(用于癌肉瘤),
173 卡铂/紫杉醇/曲妥珠单抗(HER-2 阳性浆液性腺癌)。二线及以上治疗
174 可以考虑单药化疗或生物标志物导向的全身治疗。单药化疗可考虑顺
175 铂、多柔比星、多柔比星脂质体、紫杉醇、白蛋白紫杉醇、拓泊替康、
176 贝伐珠单抗、多西他赛、异环磷酰胺(用于癌肉瘤)等, ORR 往往不
177 超过 20%。如患者为 MSI-H/dMMR 肿瘤,则行免疫检查点抑制剂单药
178 治疗, ORR 可达 50%以上。如患者为 pMMR 肿瘤,则可使用免疫检查点
179 抑制剂联合小分子血管生成抑制剂, ORR 可达 38%。

180 近年来免疫治疗联合卡铂紫杉醇在国内外指南中推荐成为子宫
181 内膜癌患者一线标准治疗;两个大型前瞻性 3 期临床研究结果显示,
182 在复发或转移晚期子宫内膜癌患者人群中,与单独化疗相比,免疫检
183 查点抑制剂联合化疗提高了客观缓解率,延长无进展生存期,其治疗
184 效应在 dMMR 人群中更加显著。另外,许多免疫治疗药物也进一步在
185 辅助治疗阶段探索疗效,包括单药或联合靶向药物或联合放疗等。

186 三、探索性临床试验设计

187 探索性临床试验在新药临床研发过程中起着十分重要的作用,通
188 过对子宫内膜癌生物学特征和病理生理过程的深入研究,结合药物的
189 作用机制以及临床前研究结果,选定适合的人群和最能体现新药作用
190 特点的有效性研究终点进行探索性试验,一方面为后续的确证性临床
191 试验设计和终点选择提供重要依据,另一方面也能通过探索性临床试
192 验数据的有效性和安全性结果,决定加速临床试验或及时终止研发。

193 (一) 人群选择

194 在肿瘤患者早期临床试验中,通常先探索药物的安全耐受性,随
195 后进行相关适应症的初步有效性探索试验。

196 早期探索试验应在经过标准治疗后失败或尚无有效治疗手段的

197 患者中开展。受试者的参与临床研究的预期获益至少应不低于目前的
198 标准治疗。随着靶向药物的发展，已经有越来越多的药物已获批或即
199 将获批用于子宫内膜癌的二线治疗，比如免疫检查点抑制剂，在中国
200 已附条件获批用于 MSI-H 的二线治疗，在美国，已获批联合小分子酪
201 氨酸激酶抑制剂用于非 MSI-H 的二线治疗。尽管中国和国外的临床实
202 践不同，但关于免疫检查点抑制剂的临床研发情况存在相似的情况，
203 免疫检查点抑制剂在中国的临床实践可能会在不久的将来发生类似
204 的变化。因此，现阶段而言，对于早期探索，可以尽量入组既往经过
205 标准化疗以及免疫检查点抑制剂治疗失败的患者，以期获得的数据在
206 开展关键研究时作为明确目标适应症人群提供依据。

207 随后进行的初步有效性探索性试验中，可继续选择上述人群进行
208 扩展试验。待获得较充分的数据后进行再次评估，如果在该类人群中的
209 获益风险比可能为正向时，可考虑在同一线受试者人群中开展确证
210 性临床试验，或者进一步在前一线人群继续进行探索性研究。如果研
211 发药物的作用机制与致病机制相匹配时，并且在该类人群具有突破性
212 疗效时，可考虑加快推进前一线患者的临床试验，鼓励申请人就已获
213 得的研究结果与监管部门沟通，讨论加快上市注册程序申请的可能。

214 基于分子分型和基于病理分型的临床试验设计同样重要，鼓励对
215 少见病理类型或者预后较差的 p53 突变亚型的子宫内膜癌患者积极
216 开展探索性临床试验。

217 探索性临床试验需要合适的样本量为后期关键临床试验提供依
218 据，通常在开展关键临床研究前，建议在药物目标剂量水平，至少获
219 得 50-60 例患者的有效性数据。当针对发生率较低的基因变异来筛选
220 人群时，也建议应具备至少 20-30 例患者的有效性数据。鼓励申请人在
221 在开展关键研究前，就已获得的研究结果与监管部门沟通。

222 （二）生物标志物

223 由于子宫内膜癌的分子分型具有较明确的预后意义，建议在探索
224 性临床试验中，同时探索分子亚型的有效性，以期为关键研究提供较
225 充分的依据。

226 随着靶向药物的精准治疗的发展，建议在早期探索阶段，对于研
227 究药物机制相关生物标志物在研究人群中的基本情况、与疗效的相关
228 性以及可能的伴随诊断进行探索。在此基础上，为确证性临床试验中
229 将生物标志物作为分层因素、用生物标志物筛选人群等设计提供更充
230 分的依据。鼓励新药与体外伴随诊断试剂同步开发。具体可参考《生
231 物标志物在抗肿瘤药物临床研发中应用的技术指导原则》^[12]和《与抗
232 肿瘤药物同步研发的原研伴随诊断试剂临床试验注册审查指导原则》
233 ^[13]。

234 （三）试验设计

235 早期探索性研究的目的是初步探索药物的有效剂量范围、安全性和
236 初步的有效性，进行合理的起始剂量及递增剂量的选择，通常采用
237 单臂研究设计。建议在完成剂量递增研究后，根据需要选择 2-3 个剂
238 量组进行扩展研究，尤其是全新靶点、新技术、安全性风险较高或者
239 未知的药物，以进一步综合药代动力学、药效动力学、有效性以及安
240 全性数据得到初步的 II 期试验推荐剂量（Recommended Phase II
241 Dose, RP2D）。鼓励申请人早期进行充分的剂量探索，为进入确证性
242 试验提供依据。

243 完成早期探索性研究之后将对药物的有效性进一步探索，在此过
244 程中对于单药，可采用单臂研究，并与同线同类人群的历史数据进行
245 比较。

246 如果所研究的人群的历史背景数据不详，如某个分子类型人群或

247 者生物标志物人群等，尤其是后期拟通过单臂关键研究提出注册申请
248 的品种，建议后期探索设计为 II 期对照研究以充分了解药物的有效
249 性和潜在获益风险比。

250 对于联合用药早期探索研究，首先应开展安全耐受性试验。探索
251 过程中，需关注联合用药疗效析因设计，同期开展单药和联合用药的
252 队列，为联合用药的合理性提供可靠的依据，具体建议参考《抗肿瘤
253 药联合治疗相关技术指导原则》^[14]。

254 鼓励在探索性试验中采用创新的试验设计，如采用适应性设计优
255 化爬坡设计和剂量选择，可以采用贝叶斯的方法进行无缝试验设计，
256 也可考虑采用伞式设计或平台设计在同一试验中纳入不同的研究队
257 列，结合生物标志物研究，更高效率地探索药物疗效，并可早期发现
258 有效药物并尽早终止无效或治疗效果不理想的药物。

259 （四）试验终点

260 探索性研究的目的通常为探索剂量、探索目标人群、探索潜在生
261 物标志物等，为确证性试验积累有效性证据。探索性研究阶段有效性
262 终点通常采用 ORR、DOR、PFS 等替代终点，以了解药物的直接抗肿瘤
263 活性，为确证性临床试验的终点选择和统计假设提供依据。建议探索
264 性临床试验阶段关注 PFS 等生存相关终点，尤其是对于安全性风险较
265 高或安全性风险尚不明确的品种或联合用药，如 A+B 组合中两个药物
266 均未上市，均处于临床研发的早期阶段，在药物总体暴露量有限的情
267 况下，观察该组合与单药、标准治疗或研究者选择的治疗的 PFS 差异
268 非常必要，与此同时关注其安全性终点指标，并设置足够的随访时间，
269 以获得更多的安全性数据，为后期的研发提供更充分的依据。如果 PFS
270 时间较长，亦可观察 6 个月 PFS 率、12 个月 PFS 率等。

271 若选择进行新辅助、辅助阶段临床研究，亦可选择 pCR 率、MPR

272 率、DFS、EFS 等作为研究终点，但对于探索性研究，DFS、EFS 这种
273 生存相关的指标往往需要很长的随访时间，因此对于探索性研究建议
274 使用替代终点。建议在 II 期临床试验中基于主要终点的历史数据和
275 预期疗效计算样本量。

276 四、确证性临床试验

277 确证性临床试验是为了进一步确证探索性临床试验所得到有关
278 研究药物有效和安全的初步证据，其目的在于为新药获得上市许可提
279 供足够的证据。确证性临床试验还需要为完善药物说明书提供重要的
280 临床信息。在确证性临床试验同时可进行群体药代动力学研究、药物
281 基因组学研究等。

282 在开展关键性临床试验前，应全面评估前期临床试验数据的充分
283 性，以患者临床获益为最终目的来设计确证性临床试验。同时由于药
284 物研发时间较长，而今临床实践变化较快，建议在开展关键性临床试
285 验前充分考虑开展时的临床实践情况，并预见试验开展过程中可能发
286 生的临床实践变化，以利于充分验证入组患者当前的临床获益。建议
287 在试验开展前与监管机构进行充分的沟通交流。

288 （一）人群和对照的选择

289 通常基于探索性临床试验的基础上选择合适的人群进行确证性
290 临床试验。同时应根据影响预后的主要因素对入组人群进行分层：如
291 肿瘤 FIGO 分期、分子分型、组织病理类型、手术情况、术后辅助治
292 疗情况、既往治疗线数、既往治疗疗效、既往用药情况、远处转移情
293 况等。如果存在具有预测作用的生物标志物，通常建议在筛选期内由
294 中心实验室完成该生物标志物的检测，检测方法应在前期经过充分的
295 验证。

296 在开展确证性随机对照研究时，对照组需选择各线人群的标准治

297 疗，无标准治疗时以研究者选择的治疗为准，若选择安慰剂对照，也
298 应同时联合最佳支持治疗（Best support care, BSC）以保障患者的
299 利益。由于临床实践一直在变化，对于开展确证性临床试验后子宫内
300 膜癌前线可能获批的药物，申请人应考虑目标人群的变化，或者在临
301 床试验过程中应及时调整研究方案，建议在方案设计时同时收集相关
302 数据，或者作为分层因素，以便于上市申请时可基于变化后的临床实
303 践进行疗效评价。

304 （二）试验设计

305 随机对照试验（Randomized Controlled Trial, RCT）是确证药
306 物疗效最为可靠的方法。研究设计可以根据药物的疗效及研究目的确
307 定是优效或者非劣效设计。通常情况下，新药研发中仅接受优效设计，
308 只有当新药作用机制明确且疗效确切，与标准治疗相比具有非常明确
309 的安全性优势（如降低心脏毒性）或者在治疗依从性方面有更好的优
310 势（如静脉滴注改皮下注射）时，才可以接受非劣效设计。选择非劣效
311 假设时，申请人需要与监管部门沟通并确定非劣效界值。当为安慰剂
312 联合 BSC 作为对照或试验设计为加载设计（Add on）时，则仅接受优
313 效设计。

314 单臂试验（single arm trial, SAT）由于自身固有的缺陷，使
315 得对研究结果的评估存在较大的产生偏倚的风险，仅有在特定情况下
316 才可以用作附条件批准的关键研究，具体适用情形建议参考《单臂试
317 验设计用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》^[15]。

318 需注意，现有较多的治疗相关的基因或生物标志物分型，由于子
319 宫内膜癌中分子分型较明确，且与预后相关，如计划开展生物标志物
320 相关的子宫内膜癌的患者关键性试验时，需要充分的分析并说明与
321 已知的常见的分子分型的相关性。由于分子分型的不同可能存在不同

322 的标准治疗，因此需关注对照组应选择该分型的最佳治疗。

323 （三）试验终点

324 1、主要终点

325 OS 是反映抗肿瘤药物临床获益的金标准，通常作为 RCT 的主要
326 终点之一。

327 对于后线晚期子宫内膜癌患者，目前的研究显示中位 OS 有限，
328 PFS 较短，同时 ORR 低，总体预后较差，因此在 RCT 中 OS 是目前接
329 受的注册研究的主要终点，通常 HR 应低于 0.8 且具有临床意义。但
330 是对于一线晚期子宫内膜癌患者，随着治疗手段的丰富，OS 不断延
331 长，并且受后续治疗的影响增加，从而增加了研发的时间以及评价的
332 难度，因此采用 OS 作为主要终点存在一定挑战。如果已证实 PFS 与
333 OS 有很好的相关性，在此基础上，通常可以接受 PFS 作为替代终点。

334 目前 PFS 可作为替代终点，被接受作为一线晚期子宫内膜癌确证性研
335 究的主要终点，但 PFS 的改善应具有临床意义，同时仍需要观察到 OS
336 的获益趋势，此时 OS 可作为关键次要终点。对于一线后维持治疗的
337 确证性研究，主要终点可选择 PFS 作为主要终点。同时鼓励申请人探
338 索新的替代终点，建立与生存时间的相关性，并与监管部门进行沟通。

339 PFS 通常采用常规的 RECIST 标准评估进展或死亡，由于影像学
340 评估具有一定的主观性，总体原则建议参考《抗肿瘤药临床试验影像
341 评估程序标准技术指导原则》^[16]。

342 如果试验药物治疗显示出了突破性的 ORR 和持久的 DOR，可以考
343 虑以 SAT 作为关键注册临床试验，此时应选择独立评审委员会
344 （Independent review committee, IRC）评价的经确认的 ORR 作为
345 主要研究终点并结合 DOR、PFS 和 1 年 OS 率等综合评价其临床获益，
346 具体可参考《单臂临床试验设计用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性

347 技术指导原则》^[15]。此时需注意应纳入经过充分治疗后发生疾病进展
348 并且无有效治疗手段的人群，因为此类患者能真正反映药物的有效性，
349 而未经充分治疗的患者会在有效性上产生一定的偏倚。采用单臂临床
350 试验附条件批准的注册策略，需随时关注中国的临床实践的变化以及
351 附条件批准的政策的变化。

352 2、次要终点

353 肿瘤的治疗虽然是以生存期延长为主要的临床获益，但是肿瘤患
354 者生活质量的改善也被认为是直接的临床获益。因此评价药物治疗有
355 效性，除了上面提到的基于肿瘤测量的评价指标和生存期，还包括基
356 于患者临床症状、体征评估的临床受益，如患者社会活动参与能力、
357 生存能力、心理状态、疼痛症状或止痛药使用等变化。可以通过癌症
358 生活质量量表进行评估，包括欧洲癌症研究和治疗组织生活质量
359 问卷 30（EORTC QLQ-C30）、子宫内膜癌特异性生活质量评价量表
360 （EORTC QLQ-EN24）、子宫内膜癌癌症治疗功能评估（FACT-En）指
361 数等，主要用于盲态对照研究，也是开放的随机对照研究重要的疗效
362 评估依据。

363 EORTC QLQ-C30 是由欧洲欧洲癌症研究与治疗组织开发的面向所
364 有癌症患者的核心生命质量测定量表。该量表对子宫内膜癌患者的针
365 对性不强，因此建议在研究中引入针对子宫内膜癌患者的评估量表，
366 如 EORTC QLQ-EN24，这是根据 EORTC QLQ-C30 量表核心内容设计的
367 针对子宫内膜癌患者的特异性生活质量评估量表，包括淋巴水肿、泌
368 尿系统症状、胃肠道症状、身体形象、性功能和阴道功能，可以全面
369 地评估研究治疗对子宫内膜癌患者生活质量改善的程度，推荐使用。
370 FACT-En 是一项专门为子宫内膜癌患者开发的、经过验证的 43 个问
371 题的调查问卷，用于评估子宫内膜癌患者的生活质量。该调查包括 5

372 个幸福感分量表: 身体、社交、情感、功能和子宫内膜癌特定分量表。
373 也可根据研究目的, 选择其他针对子宫内膜癌的生活质量量表进行评
374 估。

375 (五) 安全性评估

376 对于临床试验中出现的任何临床不良事件和实验室检查结果的
377 异常均需详细记录, 包括发生和结束日期、严重程度和转归。可参照
378 美国卫生及公共服务部、国立卫生研究院、国家癌症研究所颁布的常
379 见不良事件评价标准 (Common Terminology Criteria for Adverse
380 Events , CTCAE) 中相关内容进行严重程度分级评价, 并采用 MedDRA
381 术语进行编码和分类。通过用药与不良事件发生的时间关联性等因素
382 来评估单个不良事件与药物的相关性。

383 除应进行常规安全性项目的观察, 应结合试验药物作用机制、给
384 药途径、体内代谢情况、非临床安全性信息和同类药物已知安全性信
385 息和潜在风险等, 设置特殊针对性安全性观察项目。对于生物制剂,
386 应采用经过验证的方法评估药物的免疫原性反应, 并分析免疫原性反
387 应对药物药代动力学、药效动力学、疗效和安全性的影响, 具体可参
388 考《药物免疫原性研究技术指导原则》^[17]。

389 建议根据临床试验风险情况, 制定详细的风险管理措施并严格执
390 行, 可考虑建立独立的数据监查委员会 (Independent Data
391 Monitoring Committee, IDMC) 以审查临床试验期间报告的安全性事
392 件。

393 五、小结

394 子宫内膜癌是抗肿瘤药物的研发热点, 伴随着新药研发, 有关治
395 疗的证据链日益丰富, 药物临床试验的设计和终点选择趋于复杂。在
396 现阶段, 延长生存时间和提高生活质量仍是晚期肿瘤治疗的核心目标,

397 临床试验的终点选择均以能够客观、高效反映肿瘤治疗的临床获益为
398 原则。科学的进步必将推动抗肿瘤药物的研发，鼓励申请人、临床专
399 家与监管机构积极沟通，并且探索创新的试验设计和研究终点。本指
400 导原则将基于子宫内膜癌的临床实践适时进行更新。

401

402

403

参考文献

404 [1] 国家卫生健康委发布《子宫内膜癌诊疗指南》（2022年
405 版）

406 [http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s2911/202204/a0e67177df](http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s2911/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74.shtml)
407 [1f439898683e1333957c74.shtml](http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s2911/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74.shtml)

408 [2] 国家药监局药审中心发布《抗肿瘤药物临床试验技术
409 指导原则》

410 [https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzId](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=5b0845c0f79c3a986a4582b85316cda1)
411 [CODE=5b0845c0f79c3a986a4582b85316cda1](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=5b0845c0f79c3a986a4582b85316cda1)

412 [3] 国家药监局药审中心发布《抗肿瘤药物临床试验终点
413 技术指导原则》

414 [https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzId](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=24d174aa6995cf17e7aa12d6aa0317aa)
415 [CODE=24d174aa6995cf17e7aa12d6aa0317aa](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=24d174aa6995cf17e7aa12d6aa0317aa)

416 [4] 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药物临床试验
417 统计学设计指导原则（试行）》的通告（2020年第61号）

418 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b8a](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b8a33e6df753b13e091b83b8d5a412f8)
419 [33e6df753b13e091b83b8d5a412f8](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b8a33e6df753b13e091b83b8d5a412f8)

420 [5] Bokhman J V. Two pathogenetic types of
421 endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):
422 10-17.

423 [6] Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth
424 C, Schultz N, et al. Integrated genomic
425 characterization of endometrial carcinoma. *Nature.*
426 2013; 497(7447): 67-73.

427 [7] Kommos S, Mcconechy M K, Kommos F, et al.
428 Final validation of the ProMisE molecular
429 classifier for endometrial carcinoma in a large
430 population-based case series. *Ann Oncol.* 2018; 29(5):
431 1180-1188.

432 [8] Stelloo E, Nout R A, Osse E M, et al. Improved
433 risk assessment by integrating molecular and
434 clinicopathological factors in early-stage
435 endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC
436 cohorts. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(16): 4215-4224.

437 [9] 中国临床肿瘤学会结直肠癌专家委员会, 中国抗癌协
438 会大肠癌专业委员会遗传学组, 中国医师协会结直肠肿瘤
439 专业委员会遗传专委会。结直肠癌及其他相关实体瘤微卫
440 星不稳定性检测中国专家共识。实用肿瘤杂志。2019; 34
441 (5): 381-389。

442 [10] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会，中华医学会病理
443 学分会，国家病理质控中心。子宫内膜癌分子检测中国专
444 家共识（2021年版）。中国癌症杂志。2021；31（11）：
445 1126-1144。

446 [11] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会。子宫内膜癌诊断
447 与治疗指南（2021年版）。中国癌症杂志。2021；31
448 （6）：501-512。

449 [12] 国家药监局药审中心关于发布《生物标志物在抗肿瘤
450 药物临床研发中应用的技术指导原则》的通告（2021年第
451 53号）

452 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/321](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/321ca4648e2e2dfc8ac05e9ba28d6de4)
453 [ca4648e2e2dfc8ac05e9ba28d6de4](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/321ca4648e2e2dfc8ac05e9ba28d6de4).

454 [13] 国家药监局器审中心发布《与抗肿瘤药物同步研发的原
455 研伴随诊断试剂临床试验注册审查指导原则》（2022年第
456 28号）

457 [https://www.cmde.org.cn//f1fg/zdyz/zdyzwbk/20220711](https://www.cmde.org.cn//f1fg/zdyz/zdyzwbk/20220711100756101.html)
458 [100756101.html](https://www.cmde.org.cn//f1fg/zdyz/zdyzwbk/20220711100756101.html)

459 [14] 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药联合治疗临
460 床试验技术指导原则》的通告（2020年第55号）

461 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e48](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e486210418ae46e01cebe7f05067f86c)
462 [6210418ae46e01cebe7f05067f86c](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e486210418ae46e01cebe7f05067f86c).

463 [15] 国家药监局药审中心关于公开征求《单臂临床试验用

464 于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》意见的
465 通知

466 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/81b](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/81bf3b56b627d7037ac849d0061e583c)
467 [f3b56b627d7037ac849d0061e583c](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/81bf3b56b627d7037ac849d0061e583c)

468 [16] 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药临床试验影
469 像评估程序标准技术指导原则》的通告（2021年第1号）

470 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e2](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e20187d0e62e5c0c610e571a81d4d60)
471 [0187d0e62e5c0c610e571a81d4d60](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e20187d0e62e5c0c610e571a81d4d60).

472 [17] 国家药监局药审中心关于发布《药物免疫原性研究技
473 术指导原则》的通告（2021年第25号）

474 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a09](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a0908879d6c54c7318f0881611b51122)
475 [08879d6c54c7318f0881611b51122](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a0908879d6c54c7318f0881611b51122).

出口药品生产监督管理规定

(征求意见稿)

第一章 总 则

第一条【制定目标】 为加强出口药品生产监督管理，制定本规定。

第二条【适用范围】 本规定所称的出口药品，系指中国境内的药品生产企业生产并出口至其他国（地区）的药品（含药品制剂、原料药，下同）。

第三条【相关职责】 生产出口药品的药品生产企业承担出口药品的质量安全主体责任，确保药品生产全过程符合中国和进口国（地区）相关法律法规要求。

国家药品监督管理局主管全国出口药品生产监督管理工作，对各省、自治区、直辖市和新疆生产建设兵团药品监督管理部门（以下简称省级药品监督管理部门）的出口药品生产监督管理工作进行指导。

省级药品监督管理部门负责对本行政区域内药品生产企业出口药品的生产情况开展检查，依企业申请对符合要求的药品出具出口证明类文件。

第四条【服务事项】 省级药品监督管理部门依企业申请开

展的以下工作，属于为药品出口提供便利的服务事项：

（一）对出口药品的生产范围、车间、生产线或者品种开展药品生产质量管理规范（以下简称药品 GMP）符合性检查、发放《药品 GMP 符合性检查告知书》、在《药品生产许可证》中标注“仅供出口”（或者“有出口”）的剂型、生产线等；

（二）基于出口药品生产监督管理和检查等情况，对出口药品出具出口证明类文件。

药品生产企业申请办理出口证明类文件的，按照本规定第三章执行；不申请办理出口证明类文件的，按照本规定第四章执行。

第二章 基本要求

第五条【生产场所要求】 生产出口药品的药品生产企业，应当具有相应的生产范围和生产条件，按照《药品生产许可证》副本中所载明的地址、车间和生产线或者品种信息进行生产，严格遵守药品 GMP，并按规定保存相关文件及记录。

生产范围或者生产线用于生产出口药品的，药品生产企业应当向省级药品监督管理部门申请药品 GMP 符合性检查。通过药品 GMP 符合性检查后，省级药品监督管理部门依企业申请发放《药品 GMP 符合性检查告知书》，并在《药品生产许可证》副本的相关剂型、生产线标注为“仅供出口”（或者“有出口”）。

在《药品生产许可证》副本以外的地址、车间或者生产线生产的产品，不得以药品生产企业产品的名义出口，在相关产品的

贸易活动中不得使用药品生产企业的名称、《药品生产许可证》《药品 GMP 符合性检查告知书》或者药品出口证明类文件。

第六条【生产合规要求】 出口药品应当严格按照药品 GMP、进口国（地区）注册批准的处方、生产工艺、质量标准组织生产；尚未在进口国（地区）获批上市的拟出口药品，应当按照明确的处方、生产工艺、质量标准组织生产。

第七条【共线生产要求】 同一生产车间或者生产线生产不同品种、不同标准出口药品的，应当加强生产管理，开展共线风险评估，采取物理隔离、分时段生产等手段，避免产生混淆、差错、污染或者交叉污染，对产品质量产生不利影响。

第八条【包装标签】 出口药品制剂原则上应当完成进口国（地区）上市销售的最小包装单位，出厂放行时应当带有进口国（地区）上市许可证明所批准的标签。

出口药品为大包装制剂（需进行分包装形成上市销售的最小包装单位）或者无标签的最小包装单位制剂的，该药品应当获得进口国（地区）药品监督管理机构出具的允许其进口上市销售的批准证明文件，批准证明文件应当载明生产企业名称和生产场地等内容；批准证明文件如包含包装标签信息的，出口药品的包装标签应当与批准证明文件一致。

第九条【流通质量管理】 未在中国境内批准上市的出口药品不得在中国境内销售使用。药品生产企业应当承担出口药品在境内的储存、运输过程的质量管理责任，符合《药品经营和使用

质量监督管理办法》以及药品经营质量管理规范等对药品储存、运输的有关要求，确保药品出境前全过程可追溯。

出口药品生产企业应当强化无标签的最小包装单位制剂的储存和运输管理，防范混淆和差错。

第十条【出口药品档案】 药品生产企业应当单独建立出口药品档案，内容包括出口药品的出口证明类文件、在进口国（地区）的上市证明文件、本规定第十九、二十、二十四、二十五、二十八、三十一条所列材料、批记录、储运记录、报关单等。药品生产企业应当按照本规定要求，利用药品年度报告采集模块向所在地省级药品监督管理部门报告出口药品档案信息。

出口药品生产企业应当妥善管理出口药品档案信息，批记录、储运记录、报关单应当至少保存至药品的有效期后一年，其他文档应当长期保存。

第三章 按出口证明类文件管理的情形

第一节 证明类文件总体要求

第十一条【证明适用范围】 本规定所称的出口证明类文件，系指《药品出口销售证明》和《出口欧盟原料药证明文件》，出证对象为中国境内持有《药品生产许可证》的药品生产企业按照药品 GMP 生产的药品，但国务院有关部门禁止出口的药品除外。

第十二条【出证部门】 药品生产企业生产出口药品的，由其所在地省级药品监督管理部门负责出具证明；涉及委托生产

（含接受境外制药厂商委托生产）的，由受托生产企业所在地省级药品监督管理部门负责出具证明。

第十三条【证明模板】 出具出口证明类文件应当按照本规定附件模板办理。在中国境内批准上市的药品、通过关联审评审批的原料药、已完成上市备案的中药配方颗粒办理《药品出口销售证明》式样见附 1，未在中国境内批准上市的药品、未通过关联审评审批的原料药、未完成上市备案的中药配方颗粒办理《药品出口销售证明》式样见附 2；《出口欧盟原料药证明文件》式样见附 3。

第十四条【证明效期】 出口证明类文件有效期不超过 3 年，且不超过申请资料中所有证明文件的有效期限，有效期届满前 3 个月可以重新申请。用于办理出口证明类文件的申请资料失效的，企业应当在 30 个工作日内主动向原发证机关提出注销证明文件的申请，并写明注销原因。

第十五条【GMP 符合性要求】 省级药品监督管理部门在出口证明类文件办理过程中，应当结合近 3 年内对其药品 GMP 检查情况以及日常监管情况进行资料审核。经审核认为符合 GMP 要求的可以免于检查；审核现有资料认为不能充分证明 GMP 合规性的，应当依据相关规定开展 GMP 符合性检查。检查符合药品 GMP 要求的，予以出具证明；不符合药品 GMP 要求的，不予出具证明，并依法依规予以处理。

申请办理《药品出口销售证明》的出口药品，在近 3 年内获

得世界卫生组织药品 GMP 检查符合性证明的，可以豁免当次检查；申请办理《出口欧盟原料药证明文件》的出口药品，在近 3 年内获得世界卫生组织或者欧盟药品监督管理机构药品 GMP 检查符合性证明的，可以豁免当次检查。

出口证明类文件存续期间，企业接受进口国药品监督管理机构检查不通过的，应当及时向省级药品监督管理部门报告，主动申请注销出口证明类证明文件。

第十六条【出口证明类文件申请材料真实性要求】 凡是提供虚假证明或者采用其他手段骗取出口证明类文件的，省级药品监督管理部门应当注销其相应证明文件，5 年内不得再为企业出具出口证明类文件。

按照本规定第十四条、第十五条应当主动申请注销出口证明类文件而未主动申请注销的，省级药品监督管理部门一经发现，应当注销其相应证明文件，并在 2 年内不得再为企业出具出口证明类文件。

第十七条【信息公开】 省级药品监督管理部门应当及时将出口证明类文件的数据信息通过信息系统上报国家药品监督管理局。国家药品监督管理局在政府网站公示相关信息（包括注销状态、注销原因），以便公众查询，接受社会监督。

第二节 药品出口销售证明

第十八条【药品出口销售证明申请书式样】 药品生产企业办理《药品出口销售证明》的，应当向其所在地省级药品监督管

理部门提交《申请者承诺书》（式样见附4）和《药品出口销售证明申请表》（式样见附5）。

未在中国境内批准上市的药品，如有多个药品规格的，应当按药品规格分别申请办理《药品出口销售证明》。

第十九条【药品出口销售证明申请资料（已上市药品）】 对于在中国境内批准上市的药品制剂、通过关联审评审批的原料药、已完成上市备案的中药配方颗粒，省级药品监督管理部门按照《药品出口销售证明申请表》信息，结合监管信息，查验以下

（一）至（五）项资料：

（一）药品生产企业的《营业执照》；

（二）药品生产企业的《药品生产许可证》正、副本；

（三）已批准上市药品的药品注册证书，或者通过关联审评审批原料药的批准证明文件，或者中药配方颗粒上市备案证明信息；

（四）按照批签发管理的生物制品须提交批签发机构出具的检定报告或者《生物制品批签发合格证》；

（五）境内药品监督管理部门近3年内最近一次相关品种（或者所属剂型/生产线）通过药品GMP符合性检查的相关证明。

企业应当按情形提交以下（六）至（七）项资料：

（六）涉及委托生产的，需提交药品上市许可持有人或者境外制药厂商授权药品生产企业办理《药品出口销售证明》的声明；

(七) 依照本规定第十五条申请豁免检查的, 需提交近 3 年内世界卫生组织药品 GMP 检查符合性证明及中文翻译件。

第二十条【药品出口销售证明申请资料(未上市药品)】 对于未在中国境内批准上市的药品制剂、未通过关联审评审批的原料药、未备案的中药配方颗粒, 省级药品监督管理部门按照《药品出口销售证明申请表》信息, 结合监管信息, 查验以下(一)至(三)项资料:

(一) 药品生产企业的《营业执照》;

(二) 药品生产企业的《药品生产许可证》正、副本;

(三) 境内药品监督管理部门近 3 年内最近一次相关品种(或者所属剂型或者生产线)接受药品 GMP 符合性检查的相关证明。

企业应当按情形提交以下(四)至(五)项资料:

(四) 获得进口国(地区)上市许可的, 需提交进口国(地区)注册批准的证明文件以及相应的处方、生产工艺、质量标准的原文及加盖公章翻译件; 尚未在进口国(地区)申请注册或者尚未获批的出口药品, 应当提供明确的处方、生产工艺及质量标准。

(五) 依照本规定第十五条申请豁免检查的, 需提交近 3 年内世界卫生组织药品 GMP 检查符合性证明及中文翻译件。

第二十一条【药品出口销售证明编号】 《药品出口销售证明》编号的编排方式为: 省份简称 XXXXXXXXX 号, 示例: “编

号：京 20240001 号”。英文编号编排方式为：No.省份英文XXXXXXXXX。省份英文应当参考证明出具单位所在地的英文译法，略去空格，示例：“No. Beijing20240001”。其中：第一位到第四位代表 4 位数的证明出具年份；第五位到第八位代表 4 位数的证明出具流水号。

第三节 出口欧盟原料药证明文件

第二十二条【出口欧盟原料药证明文件出证情形】 《出口欧盟原料药证明文件》适用于中国境内持有《药品生产许可证》的药品生产企业按照药品 GMP 生产并出口至欧盟国家的原料药。

第二十三条【出口欧盟原料药证明文件申请书式样】 药品生产企业办理《出口欧盟原料药证明文件》的，应当向其所在地省级药品监督管理部门提交《申请者承诺书》（式样见附 4）和《出口欧盟原料药证明文件申请表》（式样见附 6）。

第二十四条【出口欧盟原料药证明文件申请资料（通过关联审评审批的情形）】 对于通过关联审评审批的原料药，省级药品监督管理部门按照《出口欧盟原料药证明文件申请表》信息，结合监管信息，查验以下（一）至（四）项资料：

- （一）药品生产企业的《营业执照》；
- （二）药品生产企业的《药品生产许可证》正、副本；
- （三）已通过关联审评审批的有关证明；
- （四）境内监管机构近 3 年内最近一次该品种通过药品 GMP

符合性检查的相关证明。

企业同时应当提交以下（五）至（六）项资料：

（五）该品种与国外采购企业的销售合同或者质量协议的原文及加盖公章的中文翻译件；

（六）依照本规定第十五条申请豁免检查的，需提交该品种近3年世界卫生组织或者欧盟药品监督管理机构药品GMP符合性证明及中文翻译件。

第二十五条【出口欧盟原料药证明文件申请资料（未通过关联审评审批的情形）】 对于未通过关联审评审批的原料药，省级药品监督管理部门按照《出口欧盟原料药证明文件申请表》信息，结合监管信息，查验以下（一）至（三）项资料：

（一）药品生产企业的《营业执照》；

（二）药品生产企业的《药品生产许可证》正、副本；

（三）境内监管机构近3年内最近一次该品种接受药品GMP符合性检查的相关资料。

企业同时应当提交以下（四）至（八）项资料：

（四）该品种与国外采购企业的销售合同或者质量协议的原文及加盖公章翻译件；

（五）药品生产工艺；

（六）药品质量标准；

（七）三批样品自检报告复印件；

（八）依照本规定第十五条申请豁免检查的，需提交该品种

近3年世界卫生组织或者欧盟药品监督管理机构的药品GMP符合性证明及中文翻译件。

第二十六条【出口欧盟原料药证明文件编号】 《出口欧盟原料药证明文件》编号的编排方式为：省份二位字母码+二位年号+四位顺序号，其中：第一位到第二位代表省份二位字母码，第三位到第四位代表证明出具年份，第五位到第八位代表证明出具流水号，示例：“编号：BJ240001”。

第四章 不按出口证明类文件管理的情形

第一节 自行生产出口

第二十七条【自行生产出口要求】 药品生产企业自行生产出口药品，在进口国（地区）获准上市销售的，应当落实中国和进口国（地区）药品管理法律法规及药品GMP的各项质量责任，履行药品质量保证义务，保证药品生产全过程持续符合中国和进口国（地区）的法定要求。

接受境内企业委托生产出口药品的，委托双方应当签订委托协议和质量协议，药品生产企业参照本节要求执行。

第二十八条【自行生产出口的报告内容】 药品生产企业应当将出口药品的以下信息和材料纳入出口药品档案，在出口药品生产开始后一个月内主动向所在地省级药品监督管理部门报告（均为复印件，且应当为中文或者提供中文译本）：

（一）产品的通用名称、进口国（地区）；

(二) 药品制剂在进口国(地区)的商品名、剂型、规格(单位剂量)、包装规格等情况;

(三) 拟生产的产品在进口国(地区)取得的上市许可证明;

(四) 拟生产的产品在进口国(地区)获批的处方、生产工艺、质量标准、包装和标签式样;

(五) 拟生产的产品的生产地址、车间、生产线;

(六) 接受境内企业委托生产出口药品的,提交境内委托方和受托生产企业的共同声明,声明出口药品符合进口国(地区)相关法律法规、质量标准和安全要求,确保按照合同运输出境至进口国(地区);

(七) 真实性承诺书(式样见附7)。

首次报告后,相关生产信息按照年度进行填报。如出口药品发生处方、生产工艺、质量标准等重大变更事项的,应当在变更实施后一个月内报告。

第二节 接受境外制药厂商委托生产

第二十九条【接受境外委托有关概念】 本规定所称的境外制药厂商,系指获准在进口国(地区)上市销售拟委托生产药品的境外企业。

本节所称的受托生产企业,《药品生产许可证》应当具有拟接受上述境外制药厂商委托生产药品相关生产范围,具有自行生产的能力,且相关生产范围、生产线近3年内通过所在地省级药品监督管理部门、或者拟进口国(地区)药品监督管理机构、或

者世界卫生组织的药品 GMP 符合性检查。

接受境外制药厂商委托生产的出口药品不得在中国境内销售使用。

第三十条【接受境外委托基本要求】 境外制药厂商应当直接与境内受托生产企业签订委托协议和质量协议。双方应当落实中国和进口国（地区）药品管理法律法规及药品 GMP 的各项质量责任，履行药品质量保证义务，保证药品生产全过程持续符合中国和进口国（地区）的法定要求。

第三十一条【接受境外委托的报告内容】 拟接受境外制药厂商委托生产药品制剂的，受托生产企业应当将以下信息和材料纳入出口药品档案，在出口药品生产开始后一个月内主动向所在地省级药品监督管理部门报告（均为复印件，且应当为中文或者提供中文译本）：

- （一）产品的通用名称、进口国（地区）；
- （二）药品制剂在进口国（地区）的商品名、剂型、规格（单位剂量）、包装规格等情况；
- （三）拟生产的产品在进口国（地区）取得的上市许可证明；
- （四）拟生产的产品在进口国（地区）获批的处方、生产工艺、质量标准、包装和标签式样；
- （五）拟生产的产品的生产地址、车间、生产线；
- （六）境外制药厂商在其所在国（地区）的商业登记证明；
- （七）拟委托生产期限、拟委托生产数量等有关情况；

（八）境外制药厂商和受托药品生产企业的共同声明，声明出口产品符合进口国（地区）相关法律法规、质量标准和安全要求，确保按照合同运输至申报的进口国（地区）；

（九）真实性承诺书（式样见附7）。

首次报告后，相关生产信息按照年度进行填报。如出口药品发生处方、生产工艺、质量标准等重大变更事项的，应当在变更实施后一个月内报告。

第三十二条【审查委托方资质的要求】 受托生产企业应当严格对委托方的资质和文件真实性等进行审核，不得接受不符合法律法规以及本规定要求的委托。

受托生产企业应当妥善管理境外制药厂商提供的文件资料和双方签订的文件并长期保存；受托生产药品的批记录、储运记录、报关单等应当至少保存至药品的有效期后一年。

第三十三条【产品及物料的管理要求】 对仅供出口药品生产所需的来自境外的原料药、辅料和包装材料等物料，以及拟进行分包装或者贴标签的大包装制剂、无标签的最小包装单位制剂，无须向药品监督管理部门办理进口注册和进口备案手续，但应当独立储存并清晰标识，不得以任何形式转让或者用于生产国内销售使用的药品，储存运输过程应当符合质量管理有关要求。

委托协议中应当明确生产物料、拟进行分包装或者贴标签的大包装制剂、无标签的最小包装单位制剂的管理要求，原则上应当全部用于出口药品的受托生产，进口后未使用或者有剩余的，应当按照协议要求退回或者销毁。

第三十四条【不得再次委托】 受托生产企业不得将接受境外制药厂商委托生产的出口药品再次委托第三方生产。

第五章 监督管理

第三十五条【监管职责】 省级药品监督管理部门应当将生产出口药品的药品生产企业纳入监督检查范围，重点关注企业的药品生产质量管理体系合规性，并根据风险管理的原则开展监督检查，必要时可以开展监督抽检。

第三十六条【监督检查】 监督检查时应当重点核查企业是否严格按照药品 GMP 组织生产，是否按照出口药品委托协议、质量协议、处方、生产工艺、质量标准等组织生产。

必要时，可以对药品出口前的储存、运输情况开展延伸检查，可以对生产原料药的关键步骤中间体的生产情况进行延伸检查。

第三十七条【风险控制措施】 检查发现违反法律法规和本规定要求，未严格履行委托协议和质量协议，未遵守药品生产、经营等质量管理规范行为的，抽检或者批签发不合格的，应当依法依规采取暂停生产、经营、销售、使用等风险控制措施，并注销相应的出口证明类文件。

第六章 附 则

第三十八条【资料公证要求】 本规定中涉及的国外证明

性文件、合同等具有法律效应的资料，均需要中文翻译并进行公证、认证。

第三十九条【企业对外报告义务】 依据本规定第十四、十六、三十七条，出口证明类文件予以注销的，企业应当及时向已提交该出口证明类文件的相关进口国（地区）报告出口证明类文件的注销事宜及原因；依据本规定第三十七条，省级药品监督管理部门依法依规对相关品种采取暂停生产、经营、销售、使用等风险控制措施的，企业应当及时向已提交该出口证明类文件的相关进口国（地区）报告。

第四十条【省局工作细则】 各省级药品监督管理部门可以依照本规定制定具体实施细则，明确工作程序、办理时限和相关要求。药品监督管理部门开展现场检查时间可以不计入出具相关证明的期限。

第四十一条【电子证明效力】 《药品出口销售证明》和《出口欧盟原料药证明文件》的电子证明与纸质证明具有同等效力。

第四十二条【实施日期】 本规定自×年×月×日起实施。实施之日起，《接受境外制药厂商委托加工药品备案管理规定》（国食药监安〔2005〕541号）、《关于加强接受境外制药厂商委托加工药品监督管理的通知》（国食药监安〔2011〕325号）、《关于出口欧盟原料药证明文件有关事项的通知》（食药监〔2013〕10号）、《药品出口销售证明管理规定》（国药监药

管〔2018〕43号）同时废止。药品监督管理部门既往发布的其他文件与本规定不一致的，以本规定为准。

- 附：
- 1.药品出口销售证明（已在中国境内批准上市药品）
 - 2.药品出口销售证明（未在中国境内批准上市药品）
 - 3.出口欧盟原料药证明文件
 - 4.申请者承诺书
 - 5.药品出口销售证明申请表
 - 6.出口欧盟原料药证明文件申请表
 - 7.真实性承诺书

附 1

中华人民共和国
PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
药品出口销售证明

CERTIFICATE OF A PHARMACEUTICAL PRODUCT

(已在中国境内批准上市药品)

(Pharmaceutical Product Approved in China)

This certificate conforms to the format recommended by the World Health Organization (WHO). It establishes the status of the pharmaceutical product and of the applicant for the certificate by the national certifying authority in the country. It is for a single product only since the manufacturing arrangements and approved information for different dosage forms and different strengths can vary.

该证明符合世界卫生组织（WHO）推荐的格式。该证明用于证实药品和申请人处于国家药监机构管辖范围内。由于不同剂型和不同规格的产品排产和获批信息可能有所不同，因此本证明仅适用于单一产品。

证明编号 Certificate No.	中文:
	英文:
进口国/地区(提出要求的国家/地区)[不对外公开] Importing Country /Region (Requesting Country /Region)[Not disclosed to the public]	中文:
	英文:
产品名称与剂型 Name and Dosages Form of the Product	中文:
	英文:
中国境内获批商品名 (Brand name in China)	
进口国/地区商品名 (Brand name for the Importing Country /Region)	
活性成分与规格[不对外公开] Active Ingredient(s) and Strength[Not disclosed to the public]	中文:
	英文:

包括辅料在内的完整处方组成（可附表）[不对外公开] For complete composition including excipients, see attached[Not disclosed to the public]	中文：	
	英文：	
该药品是否获得许可在中国境内市场上使用 Is this product licensed to be placed on the market for use in China	是（Yes）	
该药品是否已经在中国境内市场上使用 Is this product actually on the market in China	是（Yes）（ <input type="checkbox"/> ） 否（No）（ <input type="checkbox"/> ）	
产品批准文号（原料药登记号、中药配方颗粒上市备案号）及批准时间 Number of product license (DMF number/filing number) and date of issue	中文：	
	英文：	
药品上市许可持有人（名称和地址） Marketing authorization holder (name and address)	名称 Name	中文：
		英文：
	地址 Address	中文：
		英文：
生产企业名称、地址、生产活动（可附表） Name and address of the manufacturing site(s) and activities, see attached	名称 Name	中文：
		英文：
	地址及生产活动 Address and activities	中文：
		英文：
证明当局是否对该药品的实际生产企业进行定期检查 Does the certifying authority arrange for periodic inspections of the manufacturing plant in which the dosage form is produced	是（Yes）	
定期检查的周期（年） Periodicity of routine inspections (years)		
此类剂型的生产是否检查过 Has the manufacture of this type of dosage form been	是（Yes）	

inspected		
生产设备和操作是否符合 WHO 推荐的药品生产质量管理规范 Do the facilities and operations conform to GMP as recommended by the World Health Organization	是 (Yes)	
申请人所提供的信息是否满足证明当局的要求 Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on all aspects of the manufacture of the product	是 (Yes)	
<p>兹证明上述产品符合中华人民共和国有关标准，已在中国境内注册，准许在中国境内市场销售。该产品出口不受限制。</p> <p>This is to certify that the above product(s) comply with the relevant standards of the P. R. China, have been registered and authorized to be sold in China. The exportation of the product(s) is not restricted.</p>		
证明的有效期至 This certificate remain valid until		
证明当局 Certifying authority	名 称 Name	中文： 英文：
	地 址 Address	中文： 英文：
	电 话 Telephone number	
	传 真 Fax	
	签 字 Signature	
	签章与日期 Stamp and date	

附 2

中华人民共和国

PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

药品出口销售证明

CERTIFICATE OF A PHARMACEUTICAL PRODUCT

(未在中国境内批准上市药品)

(Product Unregistered in China)

This certificate conforms to the format recommended by the World Health Organization (WHO). It establishes the status of the pharmaceutical product and of the applicant for the certificate by the national certifying authority in the country. It is for a single product only since the manufacturing arrangements and information for different dosage forms and different strengths can vary.

该证明符合世界卫生组织（WHO）推荐的格式。该证明用于证实药品和申请人处于国家药监机构管辖范围内。由于不同剂型和不同规格的产品的排产和信息可能有所不同，因此本证明仅适用于单一产品。

证明编号 Certificate No.	中文：
	英文：
进口国/地区(提出要求的国家/地区)[不对外公开] Importing Country /Region (Requesting Country /Region)[Not disclosed to the public]	中文：
	英文：
产品名称与剂型 Name and Dosages Form of the Product	中文：
	英文：
进口国/地区商品名 (Brand name for the Importing Country /Region)	
活性成分与规格[不对外公开] Active Ingredient(s) and Strength[Not disclosed to the public]	中文：
	英文：

包括辅料在内的完整处方组成 (可附表) [不对外公开] For complete composition including excipients, see attached[Not disclosed to the public]	中文:	
	英文:	
该药品是否获得许可在中国境内 市场上使用 Is this product licensed to be placed on the market for use in China	否 (No)	
药品生产企业名称、地址和生 产活动 (可附表) Name and address of the manufacturing site(s) and activities, see attached	名称 Name	中文: 英文:
	地址及生产活动 Address and activities	中文:
		英文:
	未在中国境内注册的理由 Why is the product not registered in China	
证明当局是否对该药品的实际 生产企业进行定期检查 Does the certifying authority arrange for periodic inspections of the manufacturing plant in which the dosage form is produced	是 (Yes)	

定期检查的周期（年） Periodicity of routine inspections (years)		
此类剂型的生产是否检查过 Has the manufacture of this type of dosage form been inspected	是（Yes）	
生产设备和操作是否符合 WHO 推荐的药品生产质量管理规范 Do the facilities and operations conform to GMP as recommended by the World Health Organization	是（Yes）	
申请人所提供的信息是否满足证明当局的要求 Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on all aspects of the manufacture of the product	是（Yes）	
兹证明上述产品未在中国境内注册，尚未进入中国市场。该产品出口不受限制。 This is to certify that the above product(s) is not registered in China and not authorized to be placed in China. The exportation of the product(s) is not restricted.		
证明的有效期至 This certificate remain valid until		
证明当局 certifying authority	名 称 Name	中文：
		英文：
	地 址 Address	中文：
		英文：
	电 话 Telephone number	
	传 真 Fax	
	签 字 Signature	
签章与日期 Stamp and date		

附 3

中华人民共和国
() 省 (自治区、直辖市) 药品监督管理局
出口欧盟原料药证明文件
PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
() MEDICAL PRODUCTS ADMINISTRATION
Written confirmation for active substances exported to EU

Confirmation no.(given by the issuing regulatory authority):
证明文件编号:

1. Name and address of site (including building number, where applicable):
工厂名称与地址(包括建筑物门牌号):

2. Manufacturer's licence number(s):
《药品生产许可证》编号:

REGARDING THE MANUFACTURING PLANT UNDER (1) OF THE FOLLOWING
ACTIVE SUBSTANCE(S) EXPORTED TO THE EU FOR MEDICINAL PRODUCTS
FOR HUMAN USE

项目 1 所列生产企业生产的下列用于出口欧盟的人用原料药

Active substance(s) 原料药名称 (药品通用名)	Activity(ies) 加工方法	Chinese drug approval number ¹ 中国药品批准文号/ 登记号

THE ISSUING REGULATORY AUTHORITY HEREBY CONFIRMS THAT:

兹证明:

This manufacturing plant complies with the requirements of the Chinese Good Manufacturing Practice (= GMP of EU, WHO/ICH Q7);

该企业所实施的 GMP 符合中国药品 GMP 要求, 等同于欧盟、世界卫生组织以及 ICH Q7 药品 GMP 要求;

The manufacturing plant is subject to regular, strict and transparent controls and to the

¹仅供出口的原料药在此栏填写“无”。

Record “none” in case where there is for export-only active substance.

effective enforcement of good manufacturing practice, including repeated and unannounced inspections, so as to ensure the protection of public health ,which is at least equivalent to that in the EU; and

该生产工厂接受定期、严格和透明的监管以及有效地执行药品 GMP 监管措施，包括反复的飞行检查，确保保护公众健康，其水平与欧盟相当；并且

In the event of findings relating to non-compliance, information on such findings is supplied by the exporting third country without delay to the EU.
如发现不合规情况，将会及时通报欧盟有关部门。

Date of inspection of the plant under (1):
对该生产工厂检查的日期：

This written confirmation remains valid until:
本证明文件的有效期：

The authenticity of this written confirmation may be verified with the issuing regulatory authority.
关于本证明文件的可靠性可以向本局查询确认。

This written confirmation is without prejudice to the responsibilities of the manufacturer to ensure the quality of the medicinal product in accordance with Chinese law and Directive 2001/83/EC.
按照中国相关法律以及欧盟 2001/83/EC 指令，生产者应当对药品质量负责，本证明不影响生产者履行该职责。

Address of the issuing regulatory authority:
签发部门地址：

Name and function of responsible person:
负责人姓名及职务：

E-mail, Telephone no., and Fax no.:
电子邮箱、电话、传真：

Signature
签字

Stamp of the authority and date
签发部门盖章与日期

填写说明

一、省份二位字母码

省份二位字母码表如下：

序号	名称	字母码	序号	名称	字母码
1	北京市	BJ	17	湖北省	HB
2	天津市	TJ	18	湖南省	HN
3	河北省	HE	19	广东省	GD
4	山西省	SX	20	广西壮族自治区	GX
5	内蒙古自治区	NM	21	海南省	HI
6	辽宁省	LN	22	重庆市	CQ
7	吉林省	JL	23	四川省	SC
8	黑龙江省	HL	24	贵州省	GZ
9	上海市	SH	25	云南省	YN
10	江苏省	JS	26	西藏自治区	XZ
11	浙江省	ZJ	27	陕西省	SN
12	安徽省	AH	28	甘肃省	GS
13	福建省	FJ	29	青海省	QH
14	江西省	JX	30	宁夏回族自治区	NX
15	山东省	SD	31	新疆维吾尔自治区	XJ
16	河南省	HA	32	新疆生产建设兵团	BT

二、工厂名称与地址(包括建筑物门牌号)

按生产地址实际情况填写。地址中文名称基本格式为：省（自治区、直辖市）+ 县（市）+ 具体地址+ 邮政编码。地址英文名称基本格式为：具体地址+县（市）+省（自治区、直辖市）+ 邮政编码。

三、《药品生产许可证》编号

按实际证书格式填写。

四、原料药名称（药品通用名）以及加工方法

中英文原料药名称均按药品通用名填写。“加工方法”系指原料药生产工艺。例如，可以根据具体情况表述为“化学合成”（Chemical synthesis），“从自然物质中提取”（Extraction from natural sources），“生物制备工艺”（Biological processes），或者“最终精制步骤”（Finishing steps）等。

五、对该生产工厂检查的日期

根据最近一次对该企业进行药品生产质量管理规范符合性检查的时间确定。中文日期格式为“年月日”，如表述为：2024年2月20日。英文日期格式为：“英文月份 日期，公元年号”，如上述日期表述为：February 20th,2024。

六、签发部门地址

按省级药品监督管理部门所在实际地址填写。

七、负责人姓名及职务

负责人可以填写省级药品监督管理部门指定的处室负责人或者相关局领导。姓名和职务按实际情况填写。

八、电子邮箱、电话、传真

按上述负责人实际情况填写。

九、签字、签发部门盖章与日期

签字由负责人用中文手写签名，统一加盖省级药品监督管理部门公章。签发日期按实际填写，中英文日期格式同上。

申请者承诺书

申请者保证：

1.本申请表中所填写内容和所附资料均真实、合法。如有不实之处，我企业愿承担由此产生的法律责任。

2.所申请出口的药品符合进口国（地区）相关法律法规要求。

3.药品出口所发生的一切法律责任由我企业承担。

4.申报资料中的中文、外文内容一致。

5.出口药品与□国内/□进口国（地区）批准上市的药品处方工艺一致（如不适用需写明理由）。

特此承诺。

申请者（盖章）

法定代表人（签字）

年 月 日

年 月 日

附 5

申请编号：_____

药品出口销售证明

申请表

申请者：_____

统一社会信用代码：_____

国家药品监督管理局制

填表说明

1.申请表应当打印，填写内容应当完整、清楚、整洁，不得涂改。

2.按照《出口药品生产监督管理规定》报送资料。报送的资料应当按规定中的顺序排列，并标明顺序号，装订成册。

3.表中产品名称、生产企业和批准文号、原料药登记号，系指已获国家药品监督管理部门药品批准证明文件及其附表中的相关内容；中药配方颗粒的名称、生产企业和备案号系指国家药品监督管理局官网公示的中药配方颗粒上市备案内容。产品英文名称与国内批准上市不一致的，按照未在中国境内批准上市的药品提交申请表。表中填写不下时，可以添加附件，但需在表中相应栏目注明。如附件内容较多，请将附件内容电子版一并提交。

4.请在“所附资料”栏对应项目右侧括号内划“√”，如“所附资料”栏中的项目不适用，请标明“不适用”。

5.已在中国境内批准上市的药品、未在中国境内批准上市的药品（含已在中国境内批准上市药品的未注册规格），应当分别提交相应的《药品出口销售证明申请表》。

申请者基本信息			
药品上市许可持有人（已在中国境内批准上市的药品适用）或者药品生产企业（未在中国境内注册药品适用）	名称	中文：	
		英文：	
	地址	中文：	
		英文：	
电话		邮编	
生产企业名称、地址、生产活动 1	名称 1	中文：	
		英文：	
	地址 1	中文：	
		英文：	
	生产活动 1	中文：药品生产全过程（ <input type="checkbox"/> ） 待包装产品生产（ <input type="checkbox"/> ） 溶剂和稀释剂的生产（ <input type="checkbox"/> ） 其他（请填写实际生产活动）（ <input type="checkbox"/> ）	
英文：manufacturing of all steps of the finished pharmaceutical product (FPP)（ <input type="checkbox"/> ） manufacturing the bulk finished product（ <input type="checkbox"/> ） manufacturing of solvent and diluents（ <input type="checkbox"/> ） other(s) (specify and list)（ <input type="checkbox"/> ）			
电话		邮编	
生产企业名称、地址、生产活动 2	名称 2	中文：	
		英文：	
	地址 2	中文：	
		英文：	
	生产活动 2	中文：药品生产全过程（ <input type="checkbox"/> ） 待包装产品生产（ <input type="checkbox"/> ） 溶剂和稀释剂的生产（ <input type="checkbox"/> ） 其他（请填写实际生产活动）（ <input type="checkbox"/> ）	
英文：manufacturing of all steps of the finished pharmaceutical			

		product (FPP) () manufacturing the bulk finished product () manufacturing of solvent and diluents () other(s) (specify and list) ()		
	电话		邮编	
生产企业名称、地址、生产活动 3	名称 3	中文:		
		英文:		
	地址 3	中文:		
		英文:		
	生产活动 3	中文: 药品生产全过程 () 待包装产品生产 () 溶剂和稀释剂的生产 () 其他 (请填写实际生产活动) ()		
		英文: manufacturing of all steps of the finished pharmaceutical product (FPP) () manufacturing the bulk finished product () manufacturing of solvent and diluents () other(s) (specify and list) ()		
电话		电话		
生产企业名称、地址、生产活动 4	名称 4	中文:		
		英文:		
	地址 4	中文:		
		英文:		
	生产活动 4	中文: 药品生产全过程 () 待包装产品生产 () 溶剂和稀释剂的生产 () 其他 (请填写实际生产活动) ()		
		英文: manufacturing of all steps of the finished pharmaceutical product (FPP) () manufacturing the bulk finished product () manufacturing of solvent and diluents () other(s) (specify and list) ()		
电话		电话		
生产企业名称	名称 5	中文:		

称、地址、生产活动 5		英文:	
	地址 5	中文:	
		英文:	
	生产活动 5	中文: 药品生产全过程 () 待包装产品生产 () 溶剂和稀释剂的生产 () 其他 (请填写实际生产活动) ()	
		英文: manufacturing of all steps of the finished pharmaceutical product (FPP) () manufacturing the bulk finished product () manufacturing of solvent and diluents () other(s) (specify and list) ()	
电话		电话	
所附资料			

附 6

出口欧盟原料药证明文件申请书

数据版本号：

申请表编号：

生产企业名称	中文：	统一社会信用代码			
	英文：				
生产地址	中文：				
	英文：				
《药品生产许可证》号：		有效期至：			
《药品生产许可证》原料药生产范围：					
原料药通用名		中国药品批准文号/登记号	是否通过中国药品GMP符合性检查	加工方法	
中文	英文			中文	英文

最近一次接受境内药品监管部门药品 GMP 符合性检查时间、机构名称、范围和结果：		
最近一次接受世界卫生组织或者欧盟药品监督管理机构药品 GMP 检查时间、机构名称、范围和结果：		
出口企业名称：		出口欧盟目的国家：
出口企业地址：		
进口企业名称：		国家：
填报联系人：	部门：	职务：
固定电话：	手机：	电子信箱：
本企业保证，生产上述原料药的过程始终遵守中国和欧盟药品 GMP 相关要求，产品经检验符合出口合同约定的质量标准。		
企业负责人签名并加盖公章：		年 月 日

注：1.使用国家药品监督管理局出口欧盟原料药证明文件管理系统在线填写本表时，每次成功保存申请表页面后由系统自动生成新的“数据版本号”，用于确保系统识别与申请人提交的打印表版本相一致的电子表数据。

2.申请表编号由省级药品监督管理局办理人员填写。

3.本表应当打印在一张 A4 纸的正反两面。

4.表内各项内容可以参考《出口欧盟原料药证明文件》填写说明进行填写。

5.本表格式由国家药品监督管理局制定。

真实性承诺书

本企业保证：

1.本次提交资料均真实、合法。如有不实之处，我企业愿承担由此产生的法律责任。

2.所生产出口的药品符合进口国（地区）相关法律法规要求。

3.药品出口所发生的一切法律责任由我企业承担。

4.提交资料中的中外文内容一致。

特此承诺。

企业（盖章）

法定代表人（签字）

年 月 日

年 月 日

附件4

2024年08月05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08月05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	初保	小儿定喘口服液	合剂	荣昌制药（淄博）有限公司	2024.08.05

详细内容见附件4 2024年08月05日中药品种保护受理公示。

附件 5

国家药监局关于注销腹腔镜高频手术器械等 2 个医疗器械注册证书的公告（2024 年第 99 号）

按照《医疗器械监督管理条例》的规定，根据企业申请，国家药品监督管理局现注销以下 2 家企业共 2 个产品的医疗器械注册证：

一、湖南瀚德微创医疗科技有限公司的 1 个产品：腹腔镜高频手术器械，注册证编号：国械注准 20163010651。

二、株式会社常光的 1 个产品：干式免疫分析仪 POCT ANALYZER MODEL，注册证编号：国械注进 20192222424。

特此公告。

国家药监局

2024 年 8 月 5 日