

结合药品注册检验受理常见问题解读与之相关规章

薛晶, 黄清泉*, 黄宝斌*, 张炜敏 (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要 **目的:** 针对药品注册检验受理工作中出现的问题, 研究分析新修订的《药品注册管理办法》及其配套文件《药品注册检验工作程序和技术要求规范(试行)》(2020年版), 提出后续工作的参考建议。**方法:** 从多个方面结合受理常见问题对有关规定和要求进行解读, 对药品注册检验相关规章在实施细则和技术要求上有待完善之处进行探讨并提出修订思路。**结果:** 受理常见问题主要涉及注册检验适用范围、注册检验分类、注册检验要求、送检时限、样品受理、二次检验等方面, 反映出药品注册申请人对药品注册检验相关规章的理解和领悟需要加强。**结论:** 《药品注册管理办法》和《药品注册检验工作程序和技术要求规范(试行)》(2020年版)的实施, 进一步优化了药品审评审批工作流程, 促进了药品注册检验规范化开展, 加快了药品上市的进程, 但仍然存在一些不足需要通过修订来不断完善。

关键词: 受理; 常见问题; 药品; 注册检验; 规章

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)10-1110-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.10.003

Interpretation of Relevant Regulations on Drug Registration Inspection in Combination with Common Problems in Inspection Acceptance

Xue Jing, Huang Qingquan*, Huang Baobin*, Zhang Weimin (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: To study and analyze the newly revised “Provisions for Drug Registration” and its supporting document “Specifications for Working Procedures and Technical Requirements for Drug Registration Inspection (Trial, 2020)” in view of the common problems arising in the acceptance of drug registration and inspection, and put forward references and suggestions for follow-up work. **Methods:** In combination with common problems in inspection acceptance, the relevant regulations and requirements were interpreted from many aspects, the implementation rules and technical requirements of the relevant regulations on drug registration and inspection were discussed, and the revision ideas were put forward. **Results:** Common problems in inspection acceptance mainly involved the scope of application of registration and inspection, the classifications of registration and inspection, the requirements of registration and inspection, time limit for submission of registration inspection, sample acceptance, registration inspection for the second time, etc., which reflected that the drug registration applicants need to strengthen the understanding of relevant regulations on drug registration and inspection. **Conclusion:** The implementation of “Provisions for Drug Registration” and “Specifications for Working Procedures and Technical Requirements for Drug Registration Inspection (Trial,

作者简介: 薛晶 Tel: (010) 53852500; E-mail: xuejing@nifdc.org.cn

通信作者: 黄清泉 Tel: (010) 53852513; E-mail: huangqq@nifdc.org.cn

黄宝斌 Tel: (010) 53852420; E-mail: huanghb@nifdc.org.cn

2020)” further optimized the working procedure of drug review and approval, promoted the standardization of drug registration and inspection, and accelerated the drug licensing process. However, there are still some deficiencies that need to be corrected through revision.

Keywords: inspection acceptance; common problems; drug; registration and inspection; regulations

2020年7月1日,新修订的《药品注册管理办法》^[1](以下简称《办法》)正式实施。《办法》是我国药品研发和注册管理的重要操作性规章,此次修订全面贯彻了新修订的《药品管理法》的相关要求,进一步夯实药品上市许可持有人制度;优化了审评审批工作流程,鼓励医药创新;引入了全生命周期管理的理念,加强从药品研制上市、上市后管理到药品注册证书注销等各环节全过程的监督管理;明确了各级监管部门的职责,强化责任追究。为落实《办法》的相关规定,进一步优化药品注册检验工作程序,明确注册检验的基本技术要求,促进申请人提高注册申报资料的规范化水平,作为《办法》的配套文件之一,中国食品药品检定研究院(以下简称“中检院”)于同日发布了《药品注册检验工作程序和技术要求规范(试行)》(2020年版)^[2](以下简称《规范》),与《办法》同步实施。2021年12月,《办法》的又一配套文件《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》^[3](以下简称《启动工作程序》)由国家药品监督管理局药品审评中心(以下简称“药审中心”)发布,自2022年1月1日起实施,其中的部分要求可视为对《规范》提出的基本要求的补充说明。

《规范》实施以来,中检院在日常受理药品注册检验申请时发现不少问题,也接到过大量咨询电话,充分说明申请人对《办法》和《规范》的理解尚不到位或存在误解。本文对工作中遇到的与药品注册检验受理相关的常见问题进行汇总和梳理,从注册检验适用范围、注册检验分类、注册检验要求等多个方面,结合常见问题对《办法》和《规范》的相关规定和要求进行解读,同时提出笔者个人对后续工作如何开展的思考和建议。以期为药品注册申请人提供帮助,为下一步修订《办法》和《规范》提供参考。

1 注册检验适用范围

《规范》已明确,药品注册检验适用于药品检验机构开展的,以支撑药品上市许可申请审评为目的的样品检验和标准复核。对于申请人为报送化

学仿制药一致性评价申请而向药品检验机构提出的复核检验,按照《关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告》(2017年第100号)^[4]的要求,检验性质属于委托检验,与注册检验的性质不同。

2 注册检验分类

2.1 四种类别注册检验

《规范》依据药品注册检验的启动主体和药品注册阶段的不同,将药品注册检验分为前置注册检验、上市申请受理时注册检验、上市申请审评中注册检验和上市批准后补充申请注册检验四种类别。《办法》允许注册检验于药品上市许可申请受理前进行,谓之“前置注册检验”;并将原药品注册程序中的审评、核查、检验三个串联环节调整为并联,即审评、核查、检验同步开展,谓之“上市申请受理时注册检验”。“前置注册检验”和“上市申请受理时注册检验”的提出,是《办法》在药品注册管理方式上的创新之举,进一步优化了药品审评审批工作程序^[5]。

2.2 前置注册检验相关要求

《办法》第五十四条规定,申请人在完成支持药品上市的药学相关研究,确定质量标准,并完成商业规模生产工艺验证后,可以在药品注册申请受理前向中检院或者省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出药品注册检验申请。前置注册检验是《办法》落实改革举措、巩固改革成果的体现,是对申请人释放的政策红利。申请人应充分认识到《办法》允许注册检验前置于药品上市许可申请受理前,但仍然是以支撑上市审评为目的,应提前做好药品注册申请的各项准备工作。只有这样,才能真正享受到政策红利,进而加快药品上市速度。

2.2.1 前置注册检验的适用范围

前置注册检验仅适用于药品首次上市许可申请。对于药品上市后变更中提出的补充申请,是否需要做注册检验,须由药审中心判定和启动,因此前置注册检验不适用于补充申请。对于药物临床试验申请,国家药品监督管理局在《关于调

整药物临床试验审评审批程序的公告》(2018年第50号)^[6]中已明确,药物临床试验由审批制变为默示许可制,在临床试验阶段没有要求开展注册检验的规定,因此前置注册检验也不适用于药物临床试验申请所需样品的检验。

2.2.2 申请前置注册检验的药品提交上市许可申请的时间

对于已申请前置注册检验的药品,申请人无需等待收到检验报告再提交上市许可申请,只需在申请上市许可时告知药审中心已申请前置注册检验,并将注册检验接收通知书连同申报资料一并提交,待收到前置注册检验报告后,及时将检验报告提交至药审中心。

2.2.3 化学原料药审评审批申请适用前置注册检验的情形

《办法》第四十三条第二款规定,仿制境内已上市药品所用的化学原料药的,可以申请单独审评审批。相应地,《规范》也已明确“仿制境内已上市药品所用的化学原料药,可以单独申请药品注册检验”。因此,仿制境内已上市药品所用的化学原料药申请单独审评审批的,可以申请前置注册检验。

2.2.4 申请前置注册检验的境内生产药品抽样和境外生产药品进口的办理

按照《办法》第五十五条的规定,境内生产的药品,申请人应向其所在地或生产企业所在地省级药品监管部门申请抽样。按照《药品进口管理办法》第十九条的规定^[7],境外生产的药品,药品注册所需样品或对照药品等,须经国家药品监管部门批准,并凭国家药品监管部门核发的《进口药品批件》,按照相关条款办理一次性进口。

2.2.5 收到前置注册检验报告后,申请人应如何处理

《规范》明确指出,对于前置注册检验,中检院等药品检验机构在完成检验后,药品注册检验报告将发送给申请人而非药审中心。建议申请人收到前置注册检验报告后,首先评估是否需要根据标准复核意见修改质量标准。如确需修改,应根据标准复核意见修改后的质量标准、修改说明,以及相关支持性研究数据连同前置注册检验报告一并报送药审中心;如认为无需修改,也应说明理由。

3 注册检验要求

3.1 样品和资料

3.1.1 样品批次和数量

《规范》要求,注册检验所需样品应当为商业规模生产的3个批次(罕见病药品除外)样品,每批样品的数量应当为质量标准全项或单项复核检验所需量的3倍。《启动工作程序》第三十四条补充要求,除特殊情形外,生物制品原则上应为连续生产的3批样品,中药和化学药品无此要求;开展动态生产现场核查的品种,应抽取动态生产样品。样品数量不足时,申请人将自行承担可能无法完成所有检验项目的风险。

3.1.2 空白辅料

申请人除提供注册检验用样品、标准物质、特殊试验材料外,当质量标准复核中需要进行方法学验证时,原则上还应提供空白辅料,以便于药品检验机构开展相关工作,节省检验时间。建议申请人在准备申请阶段主动与检验机构沟通确认,提前做好准备。

3.1.3 全球同步开发的药物尚无市售包装时如何准备样品

对于境外已上市的制剂申请在国内上市的,《规范》要求应提供完整的市售包装。但随着国内新药研发能力的提升,参与全球同步开发的化学药品种日益增多,例如某5.1类化学药,在国外刚刚获得批准,尚无市售包装样品;又如某已经获批的2.3类化学药,现做全球同步药学补充申请,变更项目在国外尚未批准,无市售包装样品。符合上述情形的药品,在国内申请注册检验时无法按要求提供完整的市售包装。样品受理时可以接受临时标签的样品,并提供相关说明,但临时标签应与拟上市的包装标签保持一致。

3.1.4 申请化学药制剂注册检验需一并提供相应原料药样品和资料的情况

一般有两种情况:一种是药审中心基于制剂审评需要启动的化学原料药检验;另一种是药品检验机构因制剂注册检验的需要,要求申请人提供化学原料药。针对后一种情况,建议单独申请制剂注册检验的申请人主动向检验机构提供一定数量的原料药,以便于检验机构更好地评价制剂质量和评估质量标准的科学性、合理性、可行性,节省检验时间。对于原料药和制剂同时申请注册检验的申请

人,建议向同一家药品检验机构提出申请,合理利用检验资源,提高检验效率。

3.2 标准物质

3.2.1 原料备案

当质量研究中使用了非国家药品标准物质时,《规范》要求,对于使用非国家药品标准物质建立质量标准的,申请人应在上市申请批准前向中检院报备该标准物质的原料及有关研究资料。对于使用其他国家官方标准物质的,可不报备同名标准物质原料,但应提交相关信息。对于杂质对照品(含仅用于系统适用性试验的杂质对照品),如果非国家药品标准物质,同样需要备案。

3.2.2 标准物质的有效期

样品的剩余有效期是支持注册检验完成的时间保障,剩余有效期不足,申请人将自行承担可能无法在有效期内出具检验报告的风险。《规范》要求,标准物质的剩余有效期与样品一致,应不少于2个药品注册检验周期。但对于个别性质较特殊的标准物质,例如某境外企业自制的工作对照品溶液,经研究评估,该工作对照品溶液的最长稳定期为3个月。针对此类特殊标准物质,有效期要求可以适当放宽,建议申请人主动与药品检验机构沟通,按照检验机构的实际工作需要确定有效期要求。

4 送检时限

4.1 送检时限要求

对送检时限的要求因上市申请受理时间、审评时限、注册检验类型的不同而有所差别,除前置注册检验外,均以申请人收到药审中心出具的药品注册检验通知为计时起点。《规范》要求,自2020年7月1日起受理的上市许可申请,申请人应在30日内完成抽样和送检;对于现场核查抽样检验的,应于抽样后10日内完成送检;对于优先审评审批的品种,应在接到注册检验通知后5日内送检,其中临床急需境外已上市的罕见病药品,应在2日内送检。有数据显示,目前申请人的按时送检率较低。以中检院为例,申请人能够在30日内完成抽样和送检的尚不足40%,说明申请人在提出上市申请前的准备工作并不充分,由于自身原因延长了审评周期。

对于上市申请审评中的注册检验申请,申请人送检超时的情况也很普遍。按照《办法》第

九十二条的规定,申请人未能在规定时限内补充资料的,药品注册申请不予批准。但在实际工作中,由于药品检验机构与药审中心的信息不对称,导致申请人补充资料的时限已过但仍然向检验机构送检,造成检验资源的浪费。建议尽快在审评与检验的工作衔接机制中,对补充资料涉及注册检验的应明确送检时限的要求。

4.2 送检超时的处理

规定送检时限的目的是确保按照审评要求出具注册检验报告。为避免送检超时,申请人在提出上市许可申请前务必做好接受药品注册检验的各项准备。特别是对申请优先审评审批的品种(含罕见病药品),建议申请前置注册检验,并做好随时接受药品注册检验的准备。若申请人未按时限要求送检,在送检时应书面说明原因。中检院等药品检验机构可以正常受理,检验时限从样品受理开始计时,但同时会将申请人送检超时,有可能影响报告发送的相关情况如实反馈给药审中心。

5 样品受理

5.1 受理依据

《启动工作程序》第三十一条、第三十二条、第三十三条要求,对于前置注册检验,由申请人向中检院等药品检验机构提出申请;上市申请受理时注册检验、上市申请审评中注册检验和上市批准后补充申请注册检验,申请人应凭药审中心开具的药品注册检验通知书向相应的药品检验机构提出药品注册检验申请。

5.2 受理号、登记号、检品编号

受理号指药审中心受理药品注册申请时赋予样品的编号,对于申请前置注册检验的,不需要受理号;登记号是样品在药审中心“原辅包登记平台”中的序号;检品编号是中检院等药品检验机构对受理的检验样品的唯一编号。

5.3 送样时间

《规范》要求,申请人应一次性提交注册检验所需资料,药品检验机构应在5日内完成资料审核。申请人应在检验机构资料审核通过后,再提交注册检验用样品、标准物质和特殊试验材料等,而不是在提交注册检验申请的同时送样。

5.4 口岸药品检验机构的确定

《办法》第五十三条规定,境外生产药品的注册检验由中检院组织口岸药品检验机构实施。依

据中检院和口岸药品检验机构的职责分工,对于口岸检验机构承担的品种,由中检院根据口岸检验机构的能力、既往承担注册检验的品种、口岸检验机构的工作量来确定。中检院组织完成对注册检验资料的审核,确定承担检验任务的口岸检验机构,发送《境外生产药品注册检验任务书》,并告知申请人。

6 二次检验

6.1 二次检验的启动

注册检验完成后,药审中心在审评过程中会基于产品风险、技术审核、标准复核意见、修订的质量标准及支持性数据资料、现场检查结果等对产品进行综合评估,必要时再次启动部分项目复核的注册检验。特别是对申请前置注册检验的产品,由于检验和审评同步进行,在质量标准复核方面更有可能遭遇检验与审评的观点不一致,从而触发检验完成后甚至尚未完成时审评要求二次检验。

6.2 如何减少二次检验

二次检验是申请人、药审中心和药品检验机构三方都不希望看到的情形,是加快药品上市速度的一大阻力。为减少二次检验的发生,建议申请人对前期开展充分的药学相关研究给予足够的重视,应关注国际人用药品注册技术协调会(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)和药审中心发布的各项最新版技术指导原则,按照有关要求开展全面的质量研究,申请注册检验时向药品检验机构提供尽可能完善的与药品质量标准相关的药学研究资料,包括但不限于药品质量标准及其起草说明、方法学验证资料、产品检验报告、生产工艺、质量控制、稳定性研究、标准物质等;建议药品检验机构与药审中心加强协作,深入探讨二次检验的启动条件,确保在满足审评需要的前提下有效利用检验资源。

6.3 二次检验用样品来源

原则上二次检验应与首次注册检验一样,境内生产样品由省级药品监管部门抽样,境外生产样品由申请人送样。如果首次注册检验用样品足够,且样品有效期能够满足二次检验的时限要求,建议申请人与药品检验机构提前沟通,得到检验机构许可后可以有条件地使用首次注册检验用样品。

7 讨论和建议

7.1 关于药品注册检验资料与药品上市许可申报资料的一致性问题

《办法》第五十四条规定,申请人提交的药品注册检验资料应当与药品注册申报资料的相应内容一致。《规范》附件1“注册检验资料、样品、标准物质和特殊试验材料的要求”中,对生物制品明确要求“前置注册检验和上市申请受理时注册检验,申请人应声明所提供的资料与拟递交的上市申请资料保持一致”。笔者认为,前置注册检验是否需要资料完全一致值得商榷。特别是对于全球同步开发的产品,其药品通用技术文件(Common Technical Document, CTD)资料中的部分项目,例如模块1(行政文件和药品信息)中的1.0(说明函)、1.2(申请表)、1.3.1(说明书)、1.3.2(包装标签)等通常在临近提交上市申请时才能最终确定,难以在申请前置注册检验时做出资料一致性声明。因此,与注册检验不直接相关,不会对产品质量产生影响的资料(例如稳定性试验总结)的完善或更新,可以不必强求一致。建议将声明修改为“前置注册检验申请人应声明所提供的资料可以支持药品上市申请,若在提交上市申请时有资料的完善或更新,其变更不会影响产品质量”。

7.2 关于前置注册检验的样品应为商业化规模生产的问题

《办法》第五十四条规定,申请人提出前置注册检验申请的条件之一是要完成商业规模生产的工艺验证。相应地,《规范》附件1“注册检验资料、样品、标准物质和特殊试验材料的要求”中,对样品要求“应该为商业化生产规模”。在这一点上,我国的法规与国外相关要求存在较大差别。欧美药监机构的原则是,除了工艺规模对产品质量有重大影响的产品,例如生物制品,应当在注册时完成工艺验证外,其余产品可以在商业化批次产品上市销售前完成商业规模的工艺验证^[8-10]。而我国的法规把商业规模生产工艺验证的要求不分产品地前移到了注册申请前完成。在我国加入ICH,逐步与国际接轨的大背景下,此差别对于全球同步研发的产品,尤其是化学药1类创新药,有可能严重影响全球同步上市的进程,同时也严重降低了前置注册检验的意义和价值。为此,建议对于境外生产的全球同步研发的化学药1类创新药,接受申请人用非

验证批次的具有商业规模代表性的样品（例如稳定性批次样品）申请前置注册检验，同时对《办法》和《规范》的相关规定进行修订。

7.3 关于进口药品的申报质量标准应当符合《中国药典》通用技术要求的问题

《规范》要求，申报注册检验的药品质量标准应当符合《中国药典》通用技术要求。对于进口药品而言，一些检验项目例如微生物限度，因《中国药典》与美国药典（United States Pharmacopeia, USP）、欧洲药典（European Pharmacopoeia, EP）等国外药典在方法（例如试验菌）和限度方面存在差异^[11-12]，当申请人采用国外药典方法建立质量标准时，往往会出现不符合《中国药典》通用技术要求的情形。中检院目前的处理方法：首先，建议申请人尽可能将申报标准中的检验项目全部转化为《中国药典》方法；其次，如果部分检验项目例如微生物限度采用了国外药典方法，只要申请人在申报标准中提交的检验依据和药学资料的参考方法一致（例如均为USP或EP），中检院可以按照申报标准进行样品检验和标准复核，同时将申报标准非《中国药典》方法的相关情况写入复核意见。但如果申请人在申报标准中提交的资料不一致，最常见的情况是检验依据为《中国药典》而药学资料的参考方法为USP或EP，则按照申报资料不一致予以退回。为进一步提高药品审评和注册检验效率，建议药审中心和药品检验机构在申报质量标准中哪些项目必须采用《中国药典》方法，哪些项目可以采用USP、EP等国外药典方法方面开展交流和探讨，并将达成的共识作为下一步修订《规范》的参考依据。

7.4 关于优先审评品种药品注册检验时限的问题

对纳入优先审评审批程序的药品，《办法》第七十条规定，上市许可申请的审评时限为130日，其中罕见病药品为70日，但《规范》并未对优先审评品种的检验时限与普通品种差别对待，样品检验和标准复核仍为90日。中检院体系文件“药品注册检验收检登记标准操作规程”中，对罕见病药品的样品检验和标准复核为51日，对其他类别的优先审评品种无特殊规定。实际工作中，中检院目前的做法：每月对药审中心提供的最新一期优先审评品种清单进行梳理，对我院承检的相关品种予以标记，用以和普通品种相区分。为落实《规范》提出

的“建立并实施优先检验工作程序，或按照国家药品监督管理局的要求，优先调配检验资源，优先开展并加快完成注册检验”的要求，不因检验影响审评进度，建议下一步修订《规范》时对纳入优先审评审批程序药品的检验时限予以适当收紧。

7.5 关于部分工作程序的细化和再优化问题

第一，对于在申请人提交上市申请之后完成的前置注册检验，如果申请人参考药品检验机构出具的标准复核意见对上市申请时提交的申报质量标准进行了修订，修订后的质量标准及相关资料按照现行的工作程序没有可以向药审中心补充提交的途径，只能等待药审中心首轮审评结束出具补充资料通知，在补充资料时提交，不但延长了审评周期，也增加了启动二次检验的可能性。建议《规范》修订时细化相关工作程序，对于申请人在提交上市申请之后修订申报质量标准的分情况处理，进一步提高药品审评效率。

第二，申请人有可能在药品检验机构正在开展首次注册检验的同时收到药审中心的补充资料通知，需要按要求增加部分检验项目，进行二次检验和标准复核。按照现行的工作程序，申请人必须等待检验机构将首次检验的注册检验报告和标准复核意见提交药审中心后，才能进入二次检验的申请受理流程，造成时间、人力等检验资源的浪费。建议药品检验机构与药审中心沟通，对二次检验的受理流程进行再优化，视具体情况决定是否接受申请人在首次检验尚未完成时凭药审中心出具的发补通知申请二次检验。检验机构可根据检验进展情况，在按时限要求完成检验的前提下，将首次检验和二次检验合并出具检验报告和复核意见，实现检验资源的合理配置。

7.6 关于药品注册检验工作的交流沟通问题

新修订的《药品管理法》提出了“完善与注册申请人的沟通交流机制”的要求，依据《办法》第十六条、第六十一条、第六十四条和第六十九条的规定，药审中心于2020年12月发布并实施了《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》^[13]，旨在加强对药物研发与技术审评沟通交流工作的管理，规范申请人与药审中心之间的沟通交流。为适应《办法》将审评与检验由“串联”改为“并联”的工作流程，提高审评和检验的工作效率，《启动工作程序》第四十八条明确提出，药审中心与中检院建立

审评与检验的工作衔接机制和定期沟通交流机制,共同研究解决工作中遇到的问题。在申请人、药审中心和药品检验机构三方之间,申请人与检验机构目前仍然缺乏明确的沟通交流渠道。建议药品检验机构与申请人之间尽快建立起沟通交流机制及相关管理办法,规范申请人与检验机构之间的沟通交流。例如在注册检验申请前,申请人通过沟通交流明确检验机构对拟送检的具体品种的资料、样品、标准物质等要求;在注册检验过程中,申请人可与检验机构对标准和方法等技术问题进行沟通交流,条件允许时还可尝试申请人、药审中心和检验机构的三方沟通,力求达成共识,缩短检验周期,减少二次检验的启动。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法[EB/OL]. (2020-3-30) [2022-01-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330180501220.html>.
- [2] 中国食品药品检定研究院. 关于发布《药品注册检验工作程序和技术要求规范(试行)》(2020年版)及有关事项的通告[EB/OL]. (2020-07-01) [2022-01-20]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/xxgk/zefg/20200701134238784.html>.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》的通告(2021年第54号)[EB/OL]. (2021-12-20) [2022-01-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c1dd9f7df30d686a2adab91f7f34587e>.
- [4] 国家药品监督管理局. 总局关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告(2017年第100号)[EB/OL]. (2017-08-25) [2022-01-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20170825205601306.html>.
- [5] 国家药品监督管理局. 《药品注册管理办法》政策解读[EB/OL]. (2020-03-31) [2022-01-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhcjd/zhcjdyp/20200331144901137.html>.
- [6] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于调整药物临床试验审评审批程序的公告(2018年第50号)[EB/OL]. (2018-07-27) [2022-01-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/ywlchshyjrdgg/20180727172901286.html>.
- [7] 国家药品监督管理局. 《药品进口管理办法》(局令第4号)[EB/OL]. (2003-08-18) [2022-01-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20030818120001882.html>.
- [8] 张明平. 《药品注册管理办法》学与实践 | 新法规下国产创新药开发策略思考[EB/OL]. (2020-07-24) [2022-01-20]. <http://www.cnpharm.com/c/2020-07-24/744447.shtml>.
- [9] 王延亮. 中美及欧盟药品批准前生产现场检查工作的对比分析[J]. 首都食品与医药, 2018, 25(8): 104.
- [10] US FDA. Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practice[EB/OL]. (2011-01) [2022-01-20]. <https://www.fda.gov/media/71021/download>.
- [11] 范一灵, 李琼琼, 秦峰, 等. 《美国药典》《欧洲药典》《日本药典》与《中国药典》中中药饮片微生物限度检查及标准的比较研究[J]. 中国药房, 2020, 31(22): 2695-2700.
- [12] 杨晓莉, 李辉, 绳金房. 中、美、英、欧药典制用水微生物检查法对比研究[J]. 西北药学杂志, 2013, 28(5): 515-517.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》的通告(2020年第48号)[EB/OL]. (2020-12-11) [2022-01-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b823ed10d547b1427a6906c6739fd89>.

(收稿日期 2022年2月11日 编辑 邹宇玲)