

# 美国药品注册申请人合规管理机构设置情况及对我国的启示<sup>Δ</sup>

姚 怡\*,赵艳蛟,凡 馨,陈永法<sup>#</sup>(中国药科大学国际医药商学院,南京 211198)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)12-1414-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.12.02

**摘 要** 目的:为进一步完善我国药品注册申请人合规管理机构设置提供借鉴。方法:系统介绍和分析美国药品注册申请人合规管理机构的设置情况、职能配置以及运行机制,并为完善我国药品注册申请人合规管理机构设置提出建议。结果与结论:美国药品注册申请人合规管理机构包括2个层级:在FDA局长办公室层级,合规政策委员会负责确保所有合规政策在FDA监管领域内的实施具有一致性;在药品审评和研究中心以及监管事务办公室层级,合规管理职能主要由药品审评和研究中心下设的新药办公室、仿制药办公室、合规办公室、沟通办公室,以及监管事务办公室下设的政策与风险管理办公室、合规办公室、生物学研究监测办公室和药品质量办公室共同承担,其工作职责包括制定合规文件与合规程序,开展合规教育、合规指导、合规检查,并对违规行为进行处罚等。在药品注册申请提交前阶段,沟通办公室的合规教育职能以及新药办公室/仿制药办公室的合规指导职能发挥着重要作用;在提交申请阶段,新药办公室/仿制药办公室负责申报资料合规审查;在审评申报资料阶段,审评和研究中心的新药办公室/仿制药办公室、合规办公室通过与监管事务办公室的合规办公室、生物学研究监测办公室和药品质量办公室的协作来确保申报资料合规。我国药品注册申请人合规管理机构设置还处于初步探索阶段,建议可借鉴美国相关经验,建立多层级的合规管理组织架构、设置独立的合规教育部门、加强审评部门与合规检查部门的协作,以进一步提升我国药品注册申请人的合规管理水平。

**关键词** 合规管理机构;药品注册;申请人;美国;中国

## Establishment of Drug Registration Applicant Compliance Management Organizations in the United States and Its Enlightenment to China

YAO Yi, ZHAO Yanjiao, FAN Xin, CHEN Yongfa (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for further improving the establishment of drug registration applicant compliance management organizations in China. METHODS: Through introducing and analyzing the establishment, responsibility configuration and operation mechanism of drug registration applicant compliance management organizations in the United States, the suggestions were put forward for improving the establishment of drug registration applicant compliance management institutions in China. RESULTS & CONCLUSIONS: There were two levels of compliance management organizations for drug registration applicant in the United States; at Office of the Commissioner of FDA level, the Compliance Policy Council was responsible for ensuring consistency in the implementation of all compliance policies in the FDA regulated area; at the level of Center for Drug Evaluation and Research(CDER) and Office of Regulatory Affairs(ORA), the compliance management function was mainly undertaken by Office of New Drugs (OND), Office of Generic Drugs (OGD), Office of Compliance (OC) and Office of Communication (OCOMM) under CDER, as well as Office of Policy and Risk Management(OPRM), OC, Office of Bioresearch Monitoring Operations(OBIMO) and Office of Pharmaceutical Quality Operations(OPQO)under ORA, which were responsible for developing compliance documents and procedures, carrying out compliance education, compliance guidance, compliance inspection and punishment for violations. Before submission stage of drug registration application, the compliance education function of OC and the compliance guidance function of OND/OGD played an important role; in the application submission stage, OND/OGD was responsible for the compliance review of application materials; in the stage of reviewing the application materials, OND/OGD and OC of CDER ensured drug compliance through collaboration with OC, OBIMO and OPQO of ORA. The establishment of drug registration compliance management institutions in China was still in the preliminary exploration stage. It is suggested that China can learn from the relevant experience of the United States, establish a multi-level organization structure, set up an independent

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家社会科学基金资助项目(No.15BZZ052);中国药科大学“双一流”学科创新团队建设项目(No.CPU2018GY40)

\* 硕士研究生。研究方向:医药政策与法规。电话:025-86185038。E-mail:yaoyicpu@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:教授,博士生导师。研究方向:国内外药事法规与药品评价。电话:025-86185038。E-mail:cyf990@163.com

compliance education department, and strengthen the cooperation between evaluation department and compliance inspection department, and to improve the level of compliance management of drug registration applicants in China.

**KEYWORDS** Compliance management organization; Drug registration; Applicant; The United States; China

药品注册是药品监督管理的源头,其审评审批结果将作为后续药品管控的基础和依据,在维护公众用药安全方面发挥着关键性作用<sup>[1]</sup>。药品注册申请人作为药品注册的行为主体之一,其行为的合规性决定了上市药品的安全性和有效性。近年来,药品注册申请人重复申报等不合规现象已得到了有效改善,但仍然存在研发数据和申报资料不真实、不完整,申报资料与实际操作不一致等不合规问题,对上市药品安全性和有效性的控制管理工作造成了一定影响<sup>[2]</sup>。2017年12月,我国药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)成立了合规处,以强化对药品注册申请人的合规管理,这意味着我国开始构建专业化的药品注册申请人合规管理体系。美国FDA作为全球药品监管机构的领先者,自1938年起就对药品注册申请人实施合规管理,目前已经形成了多层次、专业化的合规管理机构体系。本研究拟通过介绍、分析美国FDA药品注册申请人合规管理机构的设置情况、职能配置及其运行机制,为我国进一步完善药品注册申请人合规管理机构设置提供借鉴。

1 美国药品注册申请人合规管理机构设置的基本情况

美国药品注册相关工作主要由FDA药品审评和研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)、生物制品审评和研究中心(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)和监管事务办公室(Office of Regulatory Affairs, ORA)共同负责。其中,CDER负责处方药和非处方药的监管,包括仿制药和治疗用生物制品;CBER负责生物制品的监管,包括疫苗、血液与血液制品、细胞、组织和基因治疗药物;ORA负责上述受监管产品的现场检查工作。由于大部分人用药品监管工作由CDER负责,且CBER合规管理机构设置与CDER类似,下文主要对CDER和ORA合规管理机构设置的基本情况进行介绍。

美国FDA药品注册申请人合规管理组织架构在机构设置和职能分工方面具有较强的针对性。根据各合规管理部门的职权大小和管理范畴不同,可以将FDA药品注册申请人合规管理组织架构分为两个层级:(1)在FDA局长办公室(Office of the Commissioner, DCA)层级,合规政策委员会(Compliance Policy Council, CPC)负责确保所有合规政策在FDA监管领域内的实施具有一致性;(2)在CDER和ORA层级,合规管理职能主要由CDER下设的新药办公室(Office of New Drugs, OND)、仿制药办公室(Office of Generic Drugs, OGD)、合规办公室(Office of Compliance, OC)和沟通办公室(Office of Communications, OCOMM),以及ORA下设的政策与风险管理办公室(Office of Policy and Risk Management, OPRM)、OC、生物学研究监测办公室(Office of Biore-

search Monitoring Operations, OBIMO)和药品质量办公室(Office of Pharmaceutical Quality Operations, OPQO)共同承担,详见图1。

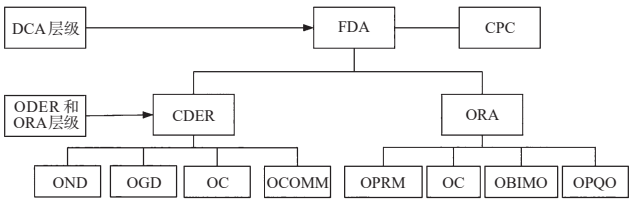


图1 美国FDA药品注册申请人合规管理组织架构  
Fig 1 FDA drug registration applicant compliance management organizational structure

1.1 DCA层级

在DCA层级,CPC负责审议FDA的合规政策,以确保FDA所有监管领域内实施的合规政策具有一致性,并负责督促合规政策的日常实施。CPC的具体职责包括:查找、确定和解决存在冲突的合规政策;识别、修订或清除过时的合规政策;确定是否需要制定新的合规政策等<sup>[3]</sup>。CPC主要由FDA高级合规官员组成,包括来自CDER、CBER、ORA的高级合规官员,经委员会同意,也可以邀请其他专家参加。

1.2 CDER和ORA层级

1.2.1 CDER

(1)OND/OGD。OND/OGD的合规管理职能主要为合规指导和合规审查。OND/OGD负责在提交注册申报资料前为申请人提供药品注册申报资料方面的合规指导;另有监管项目经理负责审查申请人申报材料是否合规。

(2)OC。OC的工作目标为尽量避免消费者暴露在不安全、无效和质量不可靠的药品风险中,以促进和保护公众健康。其具体职责包括:计划、制定以患者为中心和以风险为基础的合规和执法政策与措施,以确保药品的安全性、有效性和质量可控性,并负责对标准进行统一解释;领导和监督人用药品执法和合规政策与标准的制定;向中心主任和其他机构官员报告人用药品监管可能存在的风险;执行高层决策,监督绩效,并指导组成部门的战略和运营;设计和制定内部程序和流程以保障工作质量,并监督程序的实施和持续改进情况<sup>[4]</sup>。该办公室下设机构中与药品注册相关的主要有生产质量办公室(Office of Manufacturing Quality, OMQ)和科学调查办公室(Office of Scientific Investigations, OSI)。OMQ根据ORA现场检查报告和FDA内部研究者收集的信息来评估药品生产企业的合规情况;OSI则负责确保CDER管制的药品、治疗用生物制品和生物类似药具有可靠的安全性和有效性,其具体职责详见表1。

(3)OCOMM。OCOMM下设药品信息部(Division of Drug Information, DDI),负责通过传统渠道和社交媒

体等方式不定期为申请人提供关于药品研发、临床试验、生产和提交申报材料方面的法律法规、政策、指南和程序等信息,并向申请人提供相关合规教育或培训<sup>[5]</sup>。

表1 OMQ和OSI与药品注册申请人合规管理相关的职责

Tab 1 Responsibilities of OMQ and OSI related to compliance management of drug registration applicants

部门	职责
OMQ	制定并实施合规与执法政策、措施,以保护患者免受不合规药品的侵害;通过警告信和其他方式促使受检查的严重违反美国联邦法律法规的组织合规;与FDA内部研究者合作,确保基于风险、以患者为中心的合规与执法政策、措施的实施具有一致性
OSI	核查提交给FDA的用于支持药品上市申请的临床试验数据,以证实该药品的安全性、有效性或生物等效性;保护受试者的权利和福利;确保研究者、申办人和合同研究组织在进行新药的非临床和临床研究时,遵守美国联邦法律法规,包括临床试验质量管理规范(GCP)和非临床试验质量管理规范(GLP)等;检查伦理委员会和放射性药物研究委员会是否遵守旨在保护受试者权利和福利的法规与标准;通过警告信和其他方法促使受检查的严重违反美国联邦法律法规的组织合规

1.2.2 ORA

ORA通过最大限度保障FDA监管产品的合规性,将与这些产品相关的风险降至最低,来保护患者权益、促进公共健康。ORA负责监督、检查、执法,确保受监管企业遵守FDA的法律和规章。其合规管理职能如下:制定合规文件体系,包括制定合规政策和监管程序,以及与CDER合作制定合规政策指南;检查受监管企业的合规性,并对不合规企业采取监管行动;就监管项目的实施、正在出现的问题、规章和合规政策事务,向FDA提供建议和协助;通过与CDER合作来实施政策、项目和程序,从而促进制药企业合规;为企业提供信息,以促进企业自愿合规<sup>[6]</sup>。ORA下设合规管理部门的职责见表2。

表2 ORA 下设合规管理部门的职责

Tab 2 Responsibilities of compliance management departments under ORA

部门	职责
OPRM	负责制定、修订药品注册合规政策和监管程序,指导和协调合规政策指导手册与监管程序手册的编制与维护;与CDER合作制定药品注册合规计划、政策以及相关合规指南
OC	负责分析FDA药品注册合规数据,以识别和应对不合规现象/趋势;协助FDA就执法、监管和基于风险的资源分配等问题作出决定
OBIMO	负责确保临床研究受试者受到保护,非临床研究符合GLP,以及确保临床和非临床研究数据的真实性与完整性
OPQO	负责协调、指导和协助药品生产现场合规检查活动,并提供相应技术援助

通过上述分析可知,美国FDA药品注册申请人合规管理机构主要承担以下合规管理职能:①制定合规文件,包括合规政策和标准、合规计划、合规指南等;②制定合规程序和流程,监督程序实施情况并持续改进;③为申请人提供合规教育或指导,以促进申请人自愿合规;④开展合规检查,并对违规行为采取相应处罚措施。

2 美国药品注册申请人合规管理机构的运行机制

美国FDA药品注册申请人合规管理依赖于多个部门的业务合作。CDER的OC与ORA的OPRM、OC合作制定药品注册合规政策,例如申请完整性政策(Applica-

tion integrity policy, AIP)<sup>[7]</sup>、生物研究监测计划(Bioresearch monitoring program, BIMO)<sup>[8]</sup>、临床研究员资格取消程序(Clinical investigators disqualification proceedings)<sup>[9]</sup>等,并将上述政策提交至CPC审议,审议通过后方可发布。为了确保各项合规政策有效落实,申请人需深入理解其在药品注册程序中应遵守的规定,合规管理机构在药品注册各个阶段采取了不同的合规管理举措,以确保申请人各项申报行为符合要求,具体运行机制见图2。

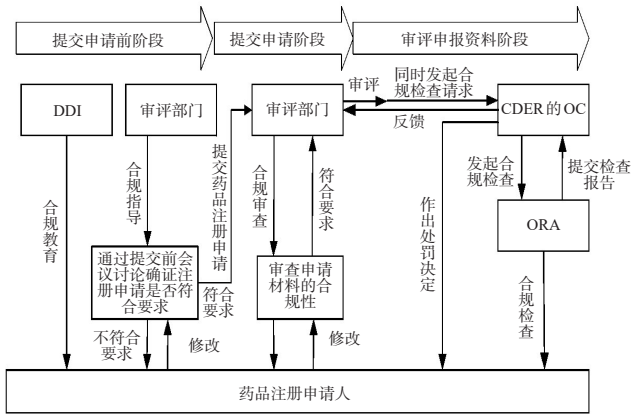


图2 FDA药品注册申请人合规管理机构运行机制  
Fig 2 FDA drug registration applicant compliance management organizations operation mechanism

2.1 提交申请前阶段

在提交申请前阶段,DDI的合规教育职能以及审评部门(OND/OGD)的合规指导职能发挥着重要作用。为了规避申请人不了解药品注册申报程序、提交的申报材料不完整、不了解最新法规政策等合规风险,DDI通过制定CDER中小企业和行业援助(Small business and industry assistance, SBIA)计划为中小企业和相关行业人员提供有关药品研发和监管的信息,确保中小企业和相关行业人员可以找到需要的合规资源。该部门通过直接通信服务、网络研讨会、现场会议和研讨会、CDER-Learn、Small biz buzz和CDER small business chronicles等6种方式<sup>[10]</sup>(如表3所示)不定期为申请人提供有关药品注册法律法规、程序、指南、最新监管信息等方面的教育或培训,以提高申请人的合规意识。

表3 SBIA的6种合规教育方式

方式	主要内容
直接通信服务	通过电话或电子邮件回复行业咨询
网络研讨会	针对行业感兴趣的专题提供频繁且及时的网络研讨会
现场会议和研讨会	每年举办多次会议,包括春季和秋季行业监管教育(REDI)会议和特定主题的REDI会议
CDERLearn	主要是网络学习教程,涵盖了CDER提供的所有教育教程
Small biz buzz	定期发送电子邮件更新,以便为中小企业和相关行业人员提供新规和指南教育
CDER small business chronicles	每隔1个月发布1次电子通讯,强调包括药品注册在内的各种监管问题



除此之外,申请人可以根据需求按照法律规定向审评部门提出召开注册申报资料提交前会议的申请,以请OND/OGD提供关于药品注册申报资料的合规指导。在注册申报资料提交前的会议中,申请人可以就准备提交的申报资料的格式和内容,包括数据的表达、数据集的结构、提交数据的可接受性、可适用的风险评估和风险控制策略、计划提交申请的日期、应该提交哪些标签信息和数据等与相关审评部门进行讨论,并就申报资料中涵盖的完整内容达成一致意见<sup>[11]</sup>。审评人员在会议中还将为申请人提供药品注册法律法规、程序方面的详细解释,以促进申请人主动遵守法律法规和药品注册的相关要求。

## 2.2 提交申请阶段

在提交申请阶段,监管项目经理负责申报资料的合规审查。FDA文件控制室工作人员在收到注册申请后,将注册申请分发至各审评部门。审评部门监管项目经理负责对申报资料进行合规审查。监管项目经理首先确定申请人费用缴纳情况,如果申请人已经缴纳要求的费用,监管项目经理将进行申报资料的核查,以确保申报资料的完整性并保证资料符合规章中关于格式、内容的要求及其他药品注册监管的要求。对于符合相关要求的注册申请,监管项目经理将其分配给相应的审评人员进行科学审评。

## 2.3 审评申报资料阶段

在审评阶段,CDER的OND(或OGD)、OC通过与ORA的OBIMO和OPQO的协作来确保资料合规。进入正式审评程序后,OND/OGD将对注册申报资料进行科学审评。在这一过程中,如果有需求,OC将参与审评,负责为非临床研究、临床研究、生产和产品质量相关合规问题提供整体指导和监督。在审评申报资料的同时,FDA将对申报资料中所涉及的所有机构进行合规检查,以确证申报资料属实和动态药品生产质量管理规范(cGMP)执行状况良好。合规检查包括BIMO检查和注册批准前检查。其中,FDA将其开展的GLP现场检查和GCP现场检查统称为BIMO检查,其主要通过现场检查和数据审计的方式对非临床实验室、临床研究机构、申办人、合同研究组织、生物等效性实验室以及伦理委员会进行监查<sup>[12]</sup>;注册批准前检查主要是为了检查药品企业是否具有商业化大规模生产的能力,实际情况与注册申报资料是否一致,以及申报资料中数据的真实性<sup>[13]</sup>。

BIMO检查由CDER的OC下设的OSI和ORA下设的OBIMO负责。审评部门根据申报资料审评情况提出合规检查请求,OSI负责通知OBIMO对所参与的非临床实验室、临床研究机构、申办人、合同研究组织、生物等效性实验室以及伦理委员会进行现场检查。在检查结束后,检查人员会将检查结果提交至OSI,该办公室将对检查结果进行分类并采取相关行政措施。如果没有

发现违规行为,将给出予以批准的建议;对于违规行为不是很严重、未对数据完整性或受试者安全造成严重影响的,将要求申请人采取纠正措施;如果发现诸多问题(例如数据作假),该办公室将该现场检查列入“官方行动标记(Official action indicated,OAI)”类别,并发送警告信或者“启动取消资格进程和解释机会的通知(Notice of initiation of disqualification proceedings and opportunity to explain,NIDPOE)”等。

注册批准前检查由CDER的OC下设的OMQ和ORA下设的OPQO负责。审评部门根据药品审评情况提出批准前合规检查请求,OMQ负责通知ORA的OPQO执行现场检查。审评部门和OMQ可以派有经验的审评人员加入检查组,必要时也会邀请外部专家加入,这类人员的参与与否,主要由OMQ决定<sup>[14]</sup>。在检查结束后,检查人员会将检查报告提交至OMQ,OMQ将根据检查报告对申请人合规情况作出决定性建议,包括批准、建议药品注册申报暂不批准、发布警告信和不批准等。

## 3 对我国药品注册申请人合规管理机构设置的启示

### 3.1 建立多层级的合规管理组织架构

我国负责药品注册管理的机构为国家药品监督管理局(National Medical Products Administration,NMPA),其直属单位CDE、食品药品审核查验中心及中国食品药品检定研究院(以下简称“中检院”)分别负责药品技术审评、研发和生产现场检查以及检验工作。目前,我国还尚未构建系统的合规管理组织架构,仅有CDE下设的合规处负责药品注册申请人的合规管理,这难免导致CDE与食品药品审核查验中心、中检院的合规管理工作脱节,出现合规管理漏洞。因此,建议我国可参考美国药品注册申请人合规管理组织架构设置,首先在NMPA层面的药品注册管理司设置合规管理委员会,全面负责药品注册申请人合规管理工作的开展,对CDE、食品药品审核查验中心及中检院的合规管理工作进行统筹管理,负责研究制定合规政策,为下属机构的合规管理开展提供宏观指导;引导下属机构合规管理活动开展;协调技术审评、查验合规管理工作的衔接配合等。其次,分别在CDE、食品药品审核查验中心及中检院内部设置合规处,负责参与制定合规政策、药品注册申报指南等;协助有关部门开展药品研发、注册现场的合规检查等,并对申请人的不合规行为实施处罚。

### 3.2 设置独立的合规教育部门

合规教育是加强申请人对相关法律法规、指南文件的理解,提高合规意识以及督促其主动合规的重要途径。2005—2017年,CDE共为企业举办了93次药品研发与评价有关的研讨班。其中,2013年达到最高峰,为18次,2011年举办了17次;而自2014年举办了13次研

讨班之后,2015年举办研讨班的次数下降到了3次;2016—2017年均未再开展相关培训<sup>[15]</sup>。显然,我国CDE对企业的培训次数较少,这难免导致申请人不够理解相关政策或技术指导原则等。因此,建议我国可借鉴美国的成功经验,设置独立的合规教育部门,通过现场培训、网络会议、现场研讨会、网络学习课程等多元化的教育方式,为药品注册申请人提供药品研发、临床试验、生产和申报材料提交等相关法律法规、政策、指南和程序等方面的教育,以增强药品注册申请人对合规要求的理解。

### 3.3 加强审评部门与合规检查部门的协作

合规检查是我国药品监管部门为促使药品注册申请人行为符合法律法规要求而采取的主要方法。但在开展合规检查工作的过程中,仍存在合规检查部门与审评部门工作衔接不到位的现象,致使审评与合规检查的合力大打折扣,部分检查结果未能准确反映实际情况。建议我国可以参考美国的相关做法,通过审评人员参与现场合规检查的方式来加强审评部门与合规检查部门的协作配合,加强双方的沟通交流和信息共享,提高合规检查对审评的支持力度。

## 4 结语

由上文分析可以看出,美国药品注册申请人合规管理机构涉及DCA层级和CDER、ORA层级,并设有OND、OGD、OPRM等多个部门协同负责药品注册申请人的合规管理事务。我国药品注册申请人的合规管理机构设置还处于初步探索阶段,建议可借鉴美国的相关经验,建立多层级的合规管理组织架构,并设置独立的合规教育部门,以增强申请人对合规要求的理解;此外,还应加强审评部门与合规检查部门的合作,提高合规检查对审评的支持力度,从而提升我国药品注册申请人的合规管理水平。

## 参考文献

[1] 张晓东,李连达.我国药品注册管理法规体系的形成及现状思考[J].中国新药与临床杂志,2010,29(2):155-158.

[2] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 2017年度药品审评报告[EB/OL].(2018-03-23)[2019-11-06]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314402>.

[3] FDA Compliance Policy Council. *Staff manual guides general administration; volume III*:2000-3999[EB/OL].(2016-01-19)[2019-11-06]. <https://www.fda.gov/media/95807/download>.

[4] Center for Drug Evaluation and Research, Office of Compliance. *Staff manual guides organizations and functions, volume I*:1000-1300; Center for Drug Evaluation and

Research, Office of Compliance[EB/OL].(2014-09-26)[2019-11-06]. <https://www.fda.gov/media/80340/download>.

[5] Center for Drug Evaluation and Research, Division of Drug Information. *Staff manual guides organizations and functions; volume I*:1000-1300[EB/OL].(2011-08-07)[2019-11-06]. <https://www.fda.gov/media/82950/download>.

[6] Office of Regulatory Affairs. *Staff manual guides organizations and functions; volume I*:1000-1300; Office of Regulatory Affairs[EB/OL].(2012-08-07)[2019-11-06]. <https://www.fda.gov/about-fda/staff-manual-guides/organizations-and-functions-volume-i-1000-1300>.

[7] FDA. *Application integrity policy*[EB/OL].(2018-06-21)[2019-11-06]. <https://www.fda.gov/media/71236/download>.

[8] FDA. *Bioresearch monitoring program (BIMO)*[EB/OL].(2019-05-09)[2019-11-06]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/compliance-program-guidance-manual-cpgm/bioresearch-monitoring-program-bimo-compliance-programs>.

[9] FDA. *Clinical investigators disqualification proceedings*[EB/OL].(2016-03-31)[2019-11-06]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/compliance-actions-and-activities/clinical-investigators-disqualification-proceedings>.

[10] FDA. *About CDER small business and industry assistance (SBIA)*[EB/OL].(2018-07-27)[2019-11-06]. <https://www.fda.gov/drugs/cder-small-business-industry-assistance-sbia/about-cder-small-business-and-industry-assistance-sbia>.

[11] 中国食品药品网.美国药品审评制度研究:二[EB/OL].(2019-03-21)[2019-08-16]. <https://www.cnpharm.com/content/201903/21/c273871.html>.

[12] 陈永法,黄丽.美国FDA对药物临床试验的监管[J].中国新药杂志,2012,21(14):1578-1582.

[13] 翁新愚,陈玉文,毕开顺.美国食品和药物管理局药品注册现场检查[J].中国新药与临床杂志,2013,32(11):865-868.

[14] 韩亮,NICHOLAS B,郑强.美国FDA药品生产质量管理体系[J].中国新药杂志,2012,21(18):2128-2136.

[15] 国家药品监督管理局药品审评中心.药审中心关于举办“生物类似药研发与评价”专题研讨班的通知[EB/OL].(2019-09-04). <http://www.cde.org.cn/news.do?method=changePage&pageName=subject&frameStr=10#>.

(收稿日期:2020-02-02 修回日期:2020-05-11)

(编辑:孙冰)