

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.10.018

欧盟与中国药品法律法规及检查体系对比分析*

王 晓¹, 杨 牧¹, 王 璐¹, 张纯刚^{2,Δ}

(1. 辽宁省检验检测认证中心, 辽宁 沈阳 110016; 2. 辽宁中医药大学, 辽宁 大连 116600)

摘要:目的 为完善我国的药品监管法律法规及检查体系提供借鉴。方法 介绍欧盟药品法律法规和检查体系,对比分析欧盟和我国在药品检查方面的异同。结果与结论 欧盟药品监管法律法规体系结构清晰、内容丰富、包容性强、适用性广,欧盟检查体系的建立和运行充分考虑到了各成员国药品行业发展的不平衡性;我国药品监管法律法规及检查体系发展较快,但仍存在不足。欧盟药品检查体系可供我国药品监管改进借鉴。

关键词:欧盟;中国;药品监管;药品检查;法律法规;检查体系

中图分类号:R951

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)10-0060-05

Comparative Analysis of Pharmaceutical Legislation and Inspection System Between EU and China

WANG Xiao¹, YANG Mu¹, WANG Lu¹, ZHANG Chungang²

(1. Liaoning Inspection, Examination & Certification Centre, Shenyang, Liaoning, China 110016; 2. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian, Liaoning, China 116600)

Abstract: Objective To provide reference for China's pharmaceutical legislation and inspection system. **Methods** By introducing the European Union(EU) drug pharmaceutical legislation and inspection system, the similarities and differences between EU and China in drug inspection were compared and analyzed. **Results and Conclusion** EU's pharmaceutical legislation and inspection system are clear in structure, rich in content, good in containment and wide in applicability; its establishment and operation has fully taken into account the imbalance of the development of the pharmaceutical industry in each member country. China's pharmaceutical legislation and inspection system has developed rapidly, but there are still deficiencies. EU regulatory experience can provide reference for China's drug regulation.

Key words: European Union; China; drug supervision; drug inspection; legislation; inspection system

欧盟作为“人类设计出的最复杂的政体”,兼有超国家联邦政体和国际组织的双重属性,其各项事务的治理议案绝大多数都是通过协商和博弈达成共识才得以通过^[1],药品监管领域也是如此。欧盟体系内施行的各项药品监管法令代表了各成员国共同的观点和一致的意见,所发布的相关药品检查要求也考虑了不同发展水平

成员国的实际状况。欧盟的药品检查体系与我国有许多异同,可供借鉴之处颇多,值得深入研究和分析。

1 欧盟的药品法律法规及检查体系

1.1 主要药品相关机构

欧洲药品管理局(EMA):EMA前身为1995年成立的欧洲药品评价局(EMEA),负责欧盟层面的药品审

*基金项目:国家自然科学基金[81503257];国家重点研发计划课题[2018YFC1706903];辽宁省科学技术计划项目[201501098]。

第一作者:王晓,男,硕士研究生,主要从事药品注册和GMP检查工作,(电子信箱)dawndark1986@163.com。

Δ通信作者:张纯刚,男,副教授,主要从事药物新技术、新剂型及新药开发,(电话)0411-85890145(电子信箱)gaogaoli23@163.com。

promazine - induced vanishing bile duct syndrome leading to biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 1994, 20(6): 1437 - 1441.

[19] PETROV PD, FERNÁNDEZ - MURGA ML, LÓPEZ - RIERA M, et al. Predicting drug - induced cholestasis: preclinical models[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2018, 14(7): 721 - 738.

[20] OGAWA K, KAMIMURA K, TERA S. Anti - Programmed Cell Death - 1 Immunotherapy - Related Secondary Sclerosing Cholangitis[J]. Hepatology, 2018, 69(2): 914 - 916.

[21] GUDNASON HO, BJORNSSON HK, GARDARSOTTIR M, et al. Secondary sclerosing cholangitis in patients with drug - induced liver injury[J]. Dig Liver Dis, 2015, 47(6): 502 - 507.

[22] TURKISH A, LUO JJ, LEFKOWITZ JH. Ketamine abuse, biliary tract disease, and secondary sclerosing cholangitis[J]. Hepatology, 2013, 58(2): 825 - 827.

[23] KOYA Y, SHIBATA M, SHINOHARA N, et al. Secondary sclerosing cholangitis with hemobilia induced by pembrolizumab: Case report and review of the literature[J]. Hepatol Res, 2019,

49(8): 950 - 956.

[24] SUNDARAM V, BJORNSSON ES. Drug - induced cholestasis[J]. Hepatol Commun, 2017, 1(8): 726 - 735.

[25] PARK SK, ANDREOTTI G, SAKODA LC, et al. Variants in hormone - related genes and the risk of biliary tract cancers and stones: a population - based study in China[J]. Carcinogenesis, 2009, 30(4): 606 - 614.

[26] PENG YC, LIN CL, HSU WY, et al. Association Between Cholangiocarcinoma and Proton Pump Inhibitors Use: A Nested Case - Control Study[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 718.

[27] FLOREANI A, FRANCESCHET I, PERINI L, et al. New therapies for primary biliary cirrhosis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2015, 48(2 - 3): 263 - 272.

[28] FABRIS L, FIOROTTO R, SPIRILI C, et al. Pathobiology of inherited biliary diseases: a roadmap to understand acquired liver diseases[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(8): 497 - 511.

(收稿日期:2019-11-12)

评、监管和药品安全监测^[2]。EMA 主要由人用药品部、兽用药品部、信息管理部、利益相关方和沟通部等部门组成^[3]。此外,EMA 还设有人用药品委员会(CHMP)等7个科学委员会^[4]。

欧洲药品和卫生保健质量理事会(EDQM):EDQM 隶属于欧洲理事会,前身为 1964 年成立的欧洲药典委员会。1996 年,欧洲药典委员会在增加职权范围后正式改名为 EDQM,主要负责制备和分发化学对照品、生物标准品和标准图谱,负责欧洲药典个论适用性认证申请的审评,以及相关现场审查的协调。同时,EDQM 也负责欧洲官方药品检验实验室网络的协调、欧洲药典等出版物出版和发行等工作。EDQM 主要由欧洲药典部、IT 和出版物部、实验室部、生物标准化及官方药品控制实验室网络和医疗保健部等部门和分支机构组成^[5]。此外,欧盟还设有欧洲药品监管机构首脑会(HMA)^[6]等机构,协调欧洲经济区内国家在药品准入、审评、许可等方面的工作。

1.2 药品法律法规体系

欧盟的药品监管框架主要由 2 个层面组成:第一层面为法律法规,包括法令、法规、非立法行为和其他。这些法令法规大部分由欧洲议会和欧盟理事会颁布实施,少部分由欧盟委员会颁布实施。其中,最重要的是包含市场准入要求、程序及上市后监管要求的第 2001/83EC 号法令和第 726/2004 号法规^[7]。阐述人用药品生产质量管理规范(GMP)基本原则和指导方针的 GMP (EU)2017/1572 则被归入非立法行为类别^[8]。欧盟将这些法令法规进行了汇编,与人用药品有关的均放入《第 1 卷:欧盟人用药品法律》。第二层面为系列指南。第 2001/83EC 号法令对于指南的地位进行了明确说明,规定申请人在申请药品许可时,需参照 CHMP 及 EMA 其他委员会发布的与药品质量、安全、疗效相关的指南^[9]。与人用药品有关的指南均汇编于《第 2 卷:给申请人的药品法律通知和人用药品监管指南》《第 3 卷:人用药品科学指南》《第 4 卷:人用药品和兽药良好生产实践指南》《第 8 卷:最大限度残留》《第 9 卷:人用药品和兽药药物警戒指南》《第 10 卷:临床试验指南》^[10]。除法规和指南

外,EMA 也颁布并实施了很多技术性指导文件和注释作为监管的补充,同时也为行业提供了更多参考。

1.3 药品检查体系

检查体系:欧盟的药品检查体系是一种 EMA 等欧盟机构制订标准和负责沟通协调,各成员国监管机构按标准负责组织实施对本国药品生产企业或进口企业的检查,成员国间共享检查信息的模式。欧盟的药品检查分为常规 GMP 检查和产品或工艺相关检查(也称批准前或上市前检查)。各成员国的检查信息通过远程信息管理系统共享,获得证书及检查不通过情况均可通过 EudraGMDP 网站进行查询^[11]。2013 年至 2017 年,欧盟和欧洲经济区国家进行的 GMP 认证检查每年约 2 000 次,未通过的比例约为 1%^[12],详见表 1。

EMA 与检查相关的工作:EMA 药品检查办公室隶属于人用药品部的药品质量安全分部。该分部负责欧盟范围内检查和良好实践标准的协调工作,负责与欧洲药品监管网络中的其他成员国监管当局或机构进行联络,处理药品安全和质量相关事件^[13]。在欧盟统一的法规指导下,EMA 协调各成员国检查员代表,成立工作组,制订了系列与检查相关的规程并进行汇编,旨在促进成员国药品 GMP 检查员之间的合作,为各成员国制订各自的国家规程提供基础,并最终在相关国家进行药品检查时,各成员国建立并保持一个互认体系,并与欧洲经济区其他成员国进行合作。EMA 另一项重要的与检查相关的工作是国际原料药(API)检查合作计划。该计划旨在增强 API 检查的国际合作,通过检查计划、政策和报告的共享及开展跨区域的联合检查,更好地协调检查资源,加强药品监管。该计划的参与方目前有 EMA、EDQM、美国食品和药物管理局(FDA)、英国药品和健康产品管理局(MHRA)、世界卫生组织(WHO)等^[14]。

EDQM 与检查相关的工作:EDQM 与药品检查有关的工作主要为 CEP 认证(又称 COS 认证,欧洲药典适应性认证)及其参与的国际 API 检查合作计划,主要负责机构为化学物质认证部 DCEP 中的检查部门。CEP 认证是证明一个给定的物质(主要指 API)的质量符合欧洲药典有关专论要求的独立的质量评价程序。CEP 认证

表 1 2013 年至 2017 年各国/地区 GMP 认证检查情况(次数)

国家/地区	2013 年		2014 年		2015 年		2016 年		2017 年	
	通过	未通过	通过	未通过	通过	未通过	通过	未通过	通过	未通过
欧盟/欧洲经济区	1 526	3	2 121	4	2 310	5	1 951	5	2 115	7
中国	63	8	71	4	72	6	55	4	39	1
印度	103	7	124	6	135	6	96	12	119	7
美国	81	0	125	0	110	1	86	3	106	0
其他国家和地区	111	3	88	2	119	0	81	0	97	2
合计	1 884	21	2 529	16	2 746	18	2 269	24	2 476	17

依企业申请进行,主要方式为评估企业提供的书面材料,必要时启动对企业的现场检查。申请 CEP 认证时,企业需保证申请的 API 生产过程符合 GMP 要求,CEP 认证的现场检查报告能部分反映申请企业的 GMP 合规情况,但 CEP 证书不能代替由欧盟各成员国颁发的 GMP 证书^[15]。

检查相关法规及文件:在欧盟 2001/83/EC 法令第 XI 条监管和处罚的第 111 章中,对成员国国家监管机构进行检查的相关范围进行了描述^[9]。相关检查依据还包括人用药品 GMP (EU)2017/1572 等法令和《检查与信息交换规程汇编》等指南^[16]。《检查与信息交换规程汇编》由 EMA 协调,组织各成员国的 GMP 检查员代表进行撰写和更新,在达成一致意见后,由欧盟委员会批准,以 EMA 的名义发布。该汇编包括 GMP 检查员质量体系框架、快速预警有关规程、GMP 检查相关规程、药品流通质量管理规范(GDP)相关规程、解释性文件、药政机构使用格式、人用药 API 生产、进口或流通企业注册、集中审批程序相关规程等检查相关规程文件,对检查相关的各方面进行了详细的规定和阐述,其中较重要的文件包括《GMP 检查员质量体系框架》《对药品生产企业或进口企业实施检查》《GMP 检查员培训与资质指南》《以风险为基础对药品生产企业制订检查计划的模式》等。

2 我国的药品法律法规及检查体系

2.1 药品监管机构沿革

1949 年卫生部成立后,负责统一领导管理药政、药检工作。1957 年卫生部设立了药政管理局,负责药品质量的监督管理。1964 年化工部成立了中国医药工业公司,对全国医药工业企业实行集中统一管理。建国初期,受计划经济体制及政企合一模式的影响,药品生产经营企业受其所属部门直接领导,药政管理机构对其无直接约束力。1978 年,国家医药管理局成立,实现了对中西药品和医疗器材的统一管理。1982 年,机构改革后,国家医药管理局改名为国家医药管理局,由国家经贸委领导。1988 年回归国务院管理,同时分出国家中医药管理局,归卫生部管理。1994 年又重归国家经贸委,与卫生部分立。1998 年,国家药品监督管理局(SDA)成立,隶属国务院,开始统一负责药品研制、生产、流通、使用的行政监管和技术监管。2003 年,在 SDA 的基础上组建了国家食品药品监督管理局(SFDA)。2008 年,SFDA 重归卫生部管理。2013 年,国家整合了有关食品安全的监管职责,组建了国家食品药品监督管理局(CFDA)。

2018 年 3 月,根据第十三届全国人民代表大会第一次会议批准的国务院机构改革方案,组建国家药品监督

管理局(NMPA),由国家市场监督管理总局管理。改革后,初步形成国家负责药品、器械注册审批,省级负责药品、器械生产监管,市县以药品、器械经营为主的监管框架。

2.2 药品法律法规体系

从 20 世纪 80 年代至今,由于我国改革开放及法制建设的要求,在保证药械可及性前提下,以药品质量安全性、有效性为重点,不断补充、修订和完善药品监管法规体系。历经 30 余年,我国已建立起由法律、行政法规、部门规章及其他规范性文件构成的药品管理法律体系,基本涵盖药品生命周期不同阶段发展及监管需求。

法律层面,主要有《中华人民共和国药品管理法》和《中华人民共和国疫苗管理法》。《中华人民共和国药品管理法》第一版于 1985 年 7 月 1 日由全国人大常委会颁布实施,历经 2001 年、2015 年和 2019 年 3 次修订,2019 年版于 2019 年 12 月 1 日正式实施,新版《药品管理法》在上市许可人、药品追溯、职业化检查员、药物警戒、处罚力度等方面均有了重大创新和突破,对未来我国医药行业的规范和发展必将产生深远影响。《中华人民共和国疫苗管理法》2019 年 6 月 29 日由十三届全国人大常委会第十一次会议表决通过,于 2019 年 12 月 1 日开始施行。该法的施行,对于我国加强疫苗管理,保证疫苗质量和供应,规范预防接种,促进疫苗行业发展,保障公众健康,维护公共卫生安全起到了重要作用。

行政法规层面,最主要的法规为《中华人民共和国药品管理法实施条例》。该条例于 2002 年 9 月 15 日由国务院颁布实施,对《中华人民共和国药品管理法》的规定进行了详细、具体的解释和补充。2017 年,全国人大常委会再次对《中华人民共和国药品管理法实施条例》进行了修订,修订后的版本于 2017 年 4 月 1 日起正式实施。与药品检查相关的法规包括《行政复议法实施条例》《医疗器械监督管理条例》《放射性药品管理办法》《麻醉药品和精神药品管理条例》《医疗用毒性药品管理办法》等。

部门规章,是我国药品监督管理法律体系中最重要的重要组成部分,数量较多。目前药械监管的部门规章多以局令形式发布,《药品注册管理办法》《药品生产质量管理规范》等重要规章均属此列。同时,原国家卫计委、劳动和社会保障部、农业部、卫生部、国家工商总局、商务部和海关总署等部门,在国务院规定的职责范围内分别制订与药品管理相关的部门规章。

此外,我国药品管理法律体系中还包含大量规范性文件,如《药物非临床研究质量管理规范认证管理办法》《药品注册现场检查管理规定》《药物临床试验机构资格认定办法》《药品生产质量管理规范认证管理办法》等,在药品检查工作职责、程序及标准统一方面也发挥着重

要作用。

2.3 药品检查体系

检查相关机构:在国家层面,负责药品检查的机构主要为国家药品监督管理局食品药品审核查验中心(CFDI),其与药品相关的职能主要为,负责组织制订修订药品检查制度规范和技术文件;承担药物临床试验、非临床研究机构资格认定(认证)和研制现场检查;承担药品注册现场检查;承担药品生产环节的有因检查;承担药品境外检查;承担国家级检查员考核、使用等管理工作;开展检查理论、技术和发展趋势研究、学术交流及技术咨询;承担药品检查的国际(地区)交流与合作。除国家级检查机构外,各省、自治区、直辖市目前均设有承担药品审评和检查工作的省级药品审核查验事业单位,根据改革情况不同分属省政府、省级市场监督管理局和省级药监部门。

检查相关法律法规:我国的药品检查,按类型基本可分为上市前检查和上市后检查,上市前检查主要为新药、仿制药注册检查,上市后检查主要包括认证检查、补充申请检查(包括一致性评价)、跟踪检查和飞行检查。药品检查所依据的基本法律为《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国疫苗管理法》。此外,《药品注册管理办法》《药品生产质量管理规范》《药品经营质量管理规范》等部门规章和《药品生产质量管理规范认证管理办法》《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见(国办发〔2016〕8号)》《国家药品监督管理局关于加强化学仿制药注射剂注册申请现场检查工作的公告(2018年第20号)》等规范性文件,也是药品检查工作的重要依据。

3 欧盟与我国药品检查体系的异同

3.1 法律法规体系均较完备,但欧盟药品指南更系统

新中国成立后,我国药品法律法规历经多年发展,已形成了法律、行政法规、部门规章及其他规范性文件构成的四级药品管理法律体系。欧盟经过多年协商与沟通,法律法规体系较完备,且体系严谨、内容详实、层级体例合理、可操作性强。我国药品监管法律法规体系因历史原因,在实际工作中规范性文件发布随意性较强,各规范性文件相互间的支持性不足,同时对指南、指导原则的定位不清晰,制订和发布的计划性不强。欧盟除第一级的法规指令外,指南等支撑性技术文件较系统,且相互间的关联性和支持性较强。如在 EudraLex 欧盟关于药品管理事务的法规汇编的《第2卷:给申请人的药品法律通知和人用药品监管指南》中,包含了2A上市许可程序、2B卷宗内容和表述要求、2C监管指南,将所有和上市有关的指南进行了整理和归类。我国对于注册申报的程序要求、申报资料的体例与整理规范及监管

的技术指南则分别发布于国家药品审评中心的信息公开办事指南、指导原则综合学科、技术标准/技术要求和指导原则化学药物、指导原则中药等类别中,不仅关联性不强,不能有效相互支撑和补充,而且很多征求意见的指南在结束征求意见后均无进一步明确意见出台。如2013年10月20日结束征求意见的《灭菌/无菌工艺验证指导原则(征求意见稿)》,2015年8月24日的《抗菌药临床试验微生物实验室技术指导原则(征求意见稿)》目前仍无进展。EMA在《药品监管框架相关专论和章节适用的科学指南和欧洲药典的地位》(EMA/42371/2008)第2章“指南的定义和法律地位”、第3章“指南的类型”、第4章“指南的起草”、第5章“沟通和发布”章节中,对指南从定义、法律地位到起草发布的整个环节都进行了清晰完整的阐述,但我国目前在指南方面,缺乏类似指导性文件,欧盟的做法值得借鉴。

3.2 检查管理欧盟较完善,我国仍存在不足

在《检查与信息交换规程汇编》中,EMA对检查进行了分类,并对每类检查进行了详细说明,同时对药品检查机构和质量体系进行了定义,并在质量手册、管理结构、组织与管理、文件与变更控制、记录、检查规程、内部审计、投诉、GMP证书和许可证的签发与撤销等方面对药品检查机构进行了相关要求。在汇编中,EMA还对检查计划的制订、检查的具体实施、检查报告的撰写要求、缺陷的分级、检查员培训、如何进行检查风险评估进行了详细规定,为各成员国实施各类检查提供了详细、完善的参考^[16]。

我国目前缺乏对药品检查的统一的指导性文件,虽然在《药品生产质量管理规范认证管理办法》《药品生产现场检查风险评定指导原则》等文件中对特定的检查具体事项有规定,但总体来看,关于检查工作的指导性仍然不足,无法满足药品审评改革的要求。

3.3 检查体系各有特点,欧盟协作经验值得借鉴

我国现有药品检查体系主要是在NMPA的统一领导下,以CFDI为依托、各省级核查机构为支撑的两级检查体系。经过多年发展,现有国家级药品检查员800余人,各省级药品检查员3000余人。但国家层面和省级层面的检查缺乏联动性,省级核查机构发现的很多问题也不能及时反馈至CFDI,同时检查员的管理也不完善。2019年7月18日,《国务院办公厅关于建立职业化专业化药品检查员队伍的意见(国办发〔2019〕36号)》发布,从总体要求、完善药品检查体制机制、落实检查员配置、加强检查员队伍管理、提升检查员能力素质、建立激励约束机制、完善组织领导和保障措施等方面对职业化检查员制度进行了明确规定。意见的出台,极大地促进了我国职业化检查员事业的发展和规范。

欧盟将检查标准、检查员管理标准及合作协调工作放在欧盟层面,将具体的检查交由各成员国自行完成,同时建立了统一的药品检查数据库 EudraGMDP,方便各成员国间的沟通和协作,无论是在检查员的培养、检查标准的把握上,还是在检查后的沟通协作上均值得学习和借鉴。

4 思考

从以上分析可见,依托联盟内各成员国长期的监管实践和成员国间充分的沟通、协调和博弈,欧盟药品监管法律法规层级结构清晰、内容丰富,包容性和适用性较广。欧盟检查体系的建立和运行充分考虑到了各成员国药品行业发展的不平衡性,这种良好包容的法律法规和检查体系为欧盟内部协作及开展国际互认等合作打下了坚实的基础。近年来,欧盟与 ICH, WHO, PIC/S 等国际组织在药品审评和检查领域开展了多种形式的交流与合作,制订和发布了系列合作计划。2017年,欧盟与美国、加拿大签署的贸易协定中的 GMP 检查互认协议进入临时强制实施阶段,这一重要进展减少了欧盟与美加两国间很多重复性的 GMP 检查,欧盟层面因集中审评程序而开展的检查从 2016 年的 672 次下降到 2017 年的 397 次^[13],成效显著。

我国作为医药大国,在 API 的生产上优势明显,创新药、仿制药的研发投入也都在不断加大,很多有竞争力的企业也逐步走上了国际化道路,但我国在药品检查方面仍有许多欠缺,相关要求不统一、不完善,职业检查员队伍也尚未建立。如何使我国的药品检查更规范、更接近国际通行要求,同时协调国家和省级两级药品检查资源,加强沟通协作,减少检查资源浪费,共享检查成果,进而开展国际合作,推进检查标准和检查体系的国际互认,仍是我们需不断提升、持续改进的方向。由欧盟的经验可知,体系化的监管法规指南和体制完备、高效规范的检查体系是进行良好沟通和监管协调的基础,在这方面我们仍需不断努力。

参考文献:

- [1] 赵晨. 欧盟是一个治理体系,而非“欧洲联邦”[J]. 世界知识, 2017(24):55-57.
- [2] EMA. About us[EB/OL]. (2019-11-08) [2020-04-15]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/about-us-european-medicines-agency-ema_en.pdf.
- [3] EMA. Organisation chart[EB/OL]. (2020-03-05) [2020-04-15]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017948.pdf.
- [4] EMA. Committees[EB/OL]. [2020-04-15]. <https://www.ema.europa.eu/en/committees-working-parties-other-groups>.
- [5] EDQM. About EDQM: Structure[EB/OL]. [2020-04-15].

<https://www.edqm.eu/en/structure>.

- [6] HMA. About HMA[EB/OL]. [2020-04-15]. <http://www.hma.eu>.
- [7] European Commission. EudraLex – Volume1 – Pharmaceutical legislation for medicinal products for human use [EB/OL]. [2020-04-15]. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1_en.
- [8] EMA. COMMISSION DIRECTIVE (EU) 2017/1572 of 15 September 2017 supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council as regards the principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use[EB/OL]. (2017-09-16) [2020-04-15]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017L1572&from=EN>.
- [9] EMA. DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [EB/OL]. (2001-11-06) [2020-04-15]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf.
- [10] European Commission. EudraLex – EU Legislation[EB/OL]. [2020-04-15]. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en.
- [11] Eudra GMDP. Compliance with Good Manufacturing Practice [EB/OL]. [2020-04-15]. <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/index.do>.
- [12] EMA. Annual Report 2017: The European Medicines Agency's contribution to science, medicines and health in 2017[EB/OL]. (2018-05-02) [2020-04-15]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2017-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf.
- [13] EMA. Human Medicines Division [EB/OL]. (2020-04-01) [2020-04-15]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/organisation-chart-human-medicines_en.pdf.
- [14] EMA. Programme to rationalise international GMP inspections of APIs/active substances manufacturers: Terms of reference and procedures for participating authorities [EB/OL]. (2018-11-26) [2020-04-15]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/programme-rationalise-international-good-manufacturing-practice-inspections-active-pharmaceutical-active-substance-manufacturers-terms-reference-procedures-participating-authorities_en.pdf.
- [15] EDQM. The Inspection Programme [EB/OL]. [2020-04-15]. <https://www.edqm.eu/en/inspection-programme-certification-159.html>.
- [16] EMA. Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information [EB/OL]. (2014-10-03) [2020-04-15]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004706.pdf.

(收稿日期:2019-09-17;修回日期:2020-04-16)