

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)24-0034-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.24.007



我国生化药品生产企业现场检查典型问题分析与探讨

胡小娟, 王立杰, 徐长波, 翟铁伟[△]

(国家药品监督管理局食品药品审核查验中心, 北京 100044)

摘要:目的 为我国生化药品生产企业提升质量管理能力提供参考。方法 概述国内外相关法规要求;并于《药品生产质量管理规范(2010年修订)生化药品附录》实施后,回顾2017年9月至2022年8月国家药品监督管理局食品药品审核查验中心(以下简称核查中心)对国内(不含港澳台)25家生化药品生产企业《药品生产质量管理规范》(GMP)实施情况进行的跟踪检查及受邀对生化药品开展的11次观察检查,分析其缺陷。结果 跟踪检查共发现缺陷302条,其中严重缺陷0条,主要缺陷26条,一般缺陷276条。观察检查中2次原料药检查无缺陷条款,3次检查现场未定义缺陷级别,其他6次观察中现场告知存在缺陷55条,包括严重缺陷1条、主要缺陷15条和一般缺陷39条。跟踪检查结果显示,生化药品在质量控制与质量保证、文件管理、附录:无菌药品、确认和验证及其附录方面存在较多缺陷。观察检查显示,质量控制与质量保证方面的问题最多,其次是确认与验证;且车间设备不适合预定用途、厂房设施维护不到位情况比跟踪检查中略多。结论 建议国内生化药品生产企业根据实际情况进一步完善生产质量管理,完善从原材料开始的产品全生命周期管理;药品监管机构完善被检查单位的检查档案管理并加强检查结果的运用,调整抽样和日常监管频次,合理制订生化药品的检查指南或检查备忘录。

关键词:生化药品;检查缺陷;生产现场检查;跟踪检查;观察检查

Analysis and Discussion of Typical Problems in On - Site Inspection of Biochemical Pharmaceutical Manufacturers in China

HU Xiaojuan, WANG Lijie, XU Changbo, ZHAI Tiewei

(Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing, China 100044)

Abstract: Objective To provide a reference for improving the quality management capability of biochemical pharmaceutical manufacturers in China. **Methods** The relevant regulatory requirements at home and abroad were summarized. After the implementation of the Biochemical Medicinal Products Appendix of the Good Manufacturing Practice (Revised in 2010), the tracking inspections and 11 invited observation inspections for the implementation of Good Manufacturing Practice (GMP) in 25 biochemical pharmaceutical manufacturers in China (excluding Hong Kong, Macao, Taiwan) conducted by the Center for Food and Drug Inspection of NMPA (hereinafter referred to as the Inspection Center) from September 2017 to August 2022 were reviewed, and the defects were analyzed. **Results** A total of 302 defects were found during the tracking inspection, including 0 serious defect, 26 major defects and 276 general defects. During the observation inspections, there was no defect item in the two raw material inspections; the defect grade was not defined in three on - site inspections; 55 defects were reported on - site in the other six

第一作者: 胡小娟, 女, 硕士研究生, 工程师, 研究方向为药品监管与检查, (电子信箱) huxj@cfdi.org.cn。

[△]通信作者: 翟铁伟, 男, 硕士研究生, 主任药师, 研究方向为药品政策与检查, (电子信箱) zhaitw@cfdi.org.cn。

结合研究, 2023, 10(15): 311-324.

- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020版)(上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695.
- [10] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会, 中国老年学和老年医学学会心脏专业委员会, 等. 中国心血管病一级预防指南[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(12): 1000-1038.
- [11] 史晓晓, 郑松柏. 质子泵抑制剂长期应用的安全性研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(6): 387-392.
- [12] 汤占斌, 李国忠. 精神行为异常与阿尔兹海默病的关系及干预方法[J]. 脑与神经疾病杂志, 2019, 27(5): 327-330.
- [13] 张莎, 王婧, 祝德秋. 社区老年慢病患者药物相关问题评估及影响因素分析[J]. 中南药学, 2020, 6(18): 1046-1051.
- [14] 国家重点研发项目(2018YFC2002400)课题组, 中国老年医

学学会医养结合促进委员会. 高龄老年共病患者多重用药安全管理专家共识[J]. 中华保健医学杂志, 2021, 23(5): 548-554.

- [15] 瓮长水, 王娜, 刘立明, 等. 三种功能性移动能力测试工具对预测老年人跌倒危险有效性的比较[J]. 中国康复医学杂志, 2013, 28(2): 109-113.
- [16] 蔡乐, 刘传斌, 高媛, 等. 老年慢性病患者用药依从性现状及其影响因素[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2023, 22(2): 86-90.
- [17] 曾海涛. 老年慢性病患者用药依从性现状及对策分析[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(23): 213-215.
- [18] 彭一航, 谢莉玲, 梁燕. 智能药物管理系统在养老机构老年人中的应用[J]. 中华护理杂志, 2021, 56(5): 680-686.

(收稿日期: 2024-04-07; 修回日期: 2024-11-08)

inspections, including 1 serious defect, 15 major defects and 39 general defects. Tracking inspection showed that the biochemical medicinal products were defective in the quality control and quality assurance, document management, sterile drugs (appendix), confirmation and verification and its appendix. Observation inspection showed that there were the most problems in quality control and quality assurance, followed by confirmation and verification; the problems such as workshop equipment not suitable for the intended use and inadequate maintenance of factory facilities were more than those in tracking inspections. **Conclusion** It is recommended that biochemical pharmaceutical manufacturers in China should further improve production quality management and product full - lifecycle management starting from raw materials based on actual status; drug regulatory departments should improve the inspection file management of inspected units and strengthen the application of inspection results, adjust the frequency of sampling and daily regulation, and rationally formulate inspection guidelines or inspection memorandum lists for biochemical medicinal products.

Key words: biochemical medicinal product; inspection defect; on - site inspection of production; tracking inspection; observation inspection

生化药品从动物的器官、组织、体液、分泌物中提取,经前处理、提取、分离、纯化等制得,主要包括蛋白质、多肽、氨基酸及其衍生物、多糖、核苷酸及其衍生物、脂、酶及辅酶等(不包括生物制品附录所列产品)^[1]。作为我国医药产品的一个大类,生化药品具有针对性强、毒性低、不良反应轻、易为人体吸收等特点,临床应用广泛^[2-3]。《国家基本药物目录(2012年版)》收录的28种生化药品,涉及18个临床药理学分类,占总分类(25个)的72%,是我国临床用药不可或缺的一部分^[4]。同时,肝素、玻璃酸、硫酸软骨素、尿激酶、辅酶A等品种在国际上占有重要地位,实现了规模经济效益,为保障全球药品的可及性贡献了中国力量^[4-5]。但由于生化药品主要来源为动物脏器,也有一部分来源于人或动物的体液或分泌物,其原料本身具有不均一性,易携带病原微生物,且易被微生物污染;质量控制通常采用生物分析技术,可变性比理化测定更大,导致部分生化药品企业发生过原辅料供应链及起始原料的质量控制等问题^[3]。近年来,国家药品监督管理局食品药品审核查验中心(以下简称核查中心)组织了国内外生化药品跟踪检查和观察检查,发现的多项缺陷均带有生化药品的明显特点。现报道如下。

1 国内外法规要求概述

国内药品检查机构:鉴于生化药品的独特性、复杂性和监管需求,原国家食品药品监督管理总局于2017年3月17日发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》(以下简称《生化药品附录》)配套文件,自2017年9月1日起施行。该附录共九章四十四条,从范围、原则、人员、厂房与设备、病毒去除/灭活及验证、供应链管理、生产管理、质量管理等方面细化了生化药品的生产质量管理规范。同时声明,来源于人的组织、尿液的产品按此附录执行。适用于原材料的前处理、提取、分离、纯化等原料(原液)及其制剂的制备和质量控制的全过程,原

材料的采集过程应符合国家相关规定,药品生产企业应监督控制其来源及质量。

国际药品检查合作组织(PIC/S)和欧洲药品管理局(EMA):两者均将从动物的器官、组织、体液、分泌物中处理、提取、分离、纯化等制得药品和来源于人的组织、尿液的产品作为生物制品种类进行检查。PIC/S的PE 009 - 17附录2B^[6]与EMA的GMP附录2^[7]内容也基本一致,对人员的资质、厂房与设备的防止污染和交叉污染的基本策略规定比较原则,对通风过滤器、排放系统的要求比较具体。2个附录对病毒去除/灭活也提出了要求,但未作详细叙述,供应链也有类似《生化药品附录》的要求,但对于各环节的质量管理要求更为详细和具体。例如在屠宰场获取动物组织时,应当证明屠宰场符合欧洲联盟(EU)同等标准;相关机构针对起始物料或原料的控制措施,应包括质量管理体系的适当要素,以确保适当的操作培训、物料溯源、控制与一致性达到令人满意的水平。

世界卫生组织(WHO):WHO发布的TRS 996附录3^[8]中对非转基因动物来源提取、分离、纯化的产品要求与PE 009 - 17附录2B类似。此外,对于人员还补充了清洁和消毒程序等培训,强调了质量风险管理进程是实施控制污染和交叉污染风险所需的技术和组织措施的基础,并列举了其从始物料到厂房设施设备设计、相关清洁和验证中的应用;对于起始物料的管理,其取样和附条件使用应基于质量风险管理原则,留样时间建议储存条件下保存至少1年,超过相应成品有效期等。

总体而言,对于动物的器官、组织、体液、分泌物中经前处理、提取、分离、纯化等制得药品和来源于人的组织、尿液的产品,国内外药品检查机构均在药品生产质量管理规定的基础上,针对产品特性进一步细化了管理要求。PIC/S、WHO和EMA原则上将生化药品作为生物制品的一个种类进行监管,我国针对生化药品

发布的专门的附录更具系统性和针对性。

2 国内生化药品跟踪检查

2.1 药品检查风险等级

《药品检查管理办法(试行)》规定药品检查缺陷分为严重缺陷、主要缺陷和一般缺陷,其风险等级依次减弱,缺陷等级依据《药品生产现场检查风险评定指导原则》确定^[9]。严重缺陷包括对使用者造成危害或存在健康风险;与药品GMP要求有严重偏离,给产品质量带来严重风险;有文件、数据、记录等方面的欺骗行为;存在多项关联主要缺陷,综合分析显示,质量管理体系中某一系统不能有效运行。主要缺陷包括与药品GMP要求有较大偏离,给产品质量带来较大风险;不能按要求放行产品,或质量授权人不能有效履行其放行职责;存在多项关联一般缺陷,经综合分析表明质量管理体系中某一系统不完善。一般缺陷即尚未达到严重缺陷和主要缺陷程度的缺陷^[10]。

2.2 检查情况

2017年9月至2022年8月,核查中心对国内(不含港澳台)25家生化药品生产企业GMP实施情况进行跟踪检查,检查范围包括骨肽、胸腺肽、鹿瓜多肽、促肝细胞生长素、垂体后叶、脑蛋白水解物、肝素等多组分生化药品^[11]。检查共发现缺陷302条,其中严重缺陷0条,主要缺陷26条,一般缺陷276条(见图1)。从缺陷条款归属上看,生化药品在质量控制与质量保证、文件管理、无菌药品、确认和验证也存在较多缺陷,主要缺陷包括与产品质量相关的偏差/超出标准的结果(OOS)/变更管理不足、质量保证体系不完善、无菌保障措施不足、验证不到位、数据可靠性保障措施不到位、物料管理不到位等。

进一步分析发现,这些缺陷的发生很大程度上与企业对生化药品的特点和要求认识不到位有关。1)生化药品主要来源为动物脏器、人或动物的体液或分泌

物,易携带微生物,生产企业未建立“生化药品病毒去除/灭活及验证”相应的管理文件,未按照批准的质量标准对降压物质、异常毒性和过敏试验等进行检测或验收;未结合原材料来源或工艺特性,对新增供应商或变更工艺进行充分研究;供应商审计不符合要求等。2)生化药品生产企业生产和质量控制过程中电子化程度较低,纸质记录贯穿产品的整个生命周期,记录不完整、不受控的情况较突出。如部分企业批生产记录、辅助记录、纸质台账等未按要求受控发放,部分记录缺失或同时存在多份记录。3)生化药品受原材料的理化性质、稳定性和生物学特性影响,属于无菌制剂的产品较多,易出现无菌保障操作、管理或验证不规范等。4)在确认与验证方面,部分企业预处理工序、原液生产线清洁方式未验证;投料量和工艺参数范围过大,滤芯/填料/回收溶剂使用次数等缺少数据支持等。

2.3 典型问题

病毒去除/灭活不规范:1)未在《生化药品附录》颁布后对既往委托开展的病毒灭活验证进行系统性审核,存在委托验证工艺与实际采用的病毒去除/灭活工艺步骤不同的情况。如病毒灭活验证样品处理方法为0.12 MPa热压“骨肽溶液”1 h,报告显示实际对“猪骨”进行热压;用脑蛋白水解物注射液超滤法病毒灭活验证代替注射用脑蛋白水解物病毒灭活验证,未确定方法的适用性;病毒去除/灭活验证的工艺步骤与生产中的病毒去除/灭活工艺不符。2)某品种病毒灭活以日本脑炎病毒和伪狂犬病毒为标准样本,与同期某院验证证明选取的猪细小病毒、水泡性口炎病毒样本完全不同,企业未分析评价最优病毒。3)变更工艺灭菌后或全国发生新的非洲猪瘟疫情,未对首次病毒灭活验证报告进行再验证或分析评价。4)病毒去除灭活验证仅考察了超滤膜包对1批浓缩液的病毒去除灭活效果,而工艺规程规定生产时可以4批浓缩液合批后进行超滤操作。

原材料管理不足:1)接收原材料时未确认运输温度、运输时限和来源并填写验收记录。2)入库的猪脑、乳猪肝等原材料无“动物产品检疫合格证明”,未抽样检测人畜共患病毒和非洲猪瘟病毒。3)原材料为供应商在一段时间内采集而得,无法有效追溯到其在供应商处的存放时限。4)原材料或中间产品仓库缺少温度监控记录,温度报警未处置记录;未及时发现原材料和中间产品存放温度超标情况并纠正;未评估贮存时间和条件偏离其对产品的质量的影响。5)原材料、中间产品存放时限未验证,原液存放时间验证检验项目未考察微生物限度。6)病毒灭活后精提液转运污染防控措施不足。7)中间产品反复冻融的使用缺少数据支持。

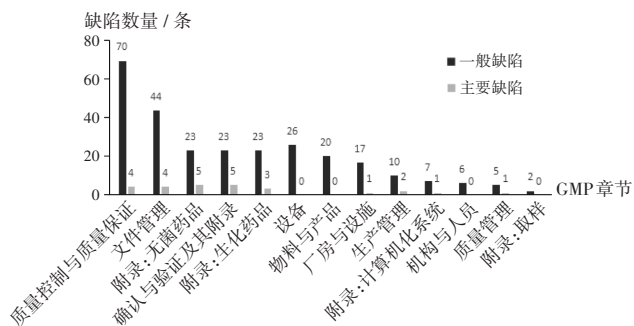


图1 2017年9月至2022年8月核查中心对我国生化药品企业GMP检查的缺陷分布

Fig.1 Distribution of GMP inspection defects in Chinese biochemical pharmaceutical manufacturers by the Inspection Center from September 2017 to August 2022

供应商管理不到位:1)供应商评估和批准管理程序、合同、质量保证协议等缺少针对生化药品原材料的专门规定,如未规定原材料的饲养、种属、年龄、采集、运输要求,未要求原材料供应商参照《生化药品附录》要求管理。2)供应商档案未收集养殖场地、种属、年龄、采集要求等信息,购销合同未明确生产商的信息;合格供应商文件变更不及时;新增供应商未按要求进行变更研究。3)供应商审计档案未包括规模及原材料的动物来源、采集部位及方法等。

3 国外生化药品观察检查

3.1 药品检查风险等级

根据国家药品监督管理局(NMPA)与境外药品监管机构签署的相关合作协议,当境外药品监管机构对我国人用药品进行检查时,我国药品监督管理部门会派出具有经验的药品检查员对境外药品监管机构的检查过程进行见证和记录^[12]。国外检查的GMP缺陷分级一般包括严重缺陷、主要缺陷和一般缺陷或其他缺陷,不同级别缺陷的定义与我国《药品生产现场检查风险评定指导原则》基本一致。在缺陷之外,PIC/S/WHO检查中还提出了“建议项”的概念,一般只有药品GMP没有明确规定但有助于企业提升质量管理的事项,或与其他发现的任何问题均无关联性的特别微小的差异才会被作为建议项^[13]。

3.2 检查情况

2017年9月至2022年8月,核查中心共受邀对生化药品观察检查11次,邀请机构包括美国食品和药物管理局、欧洲药品质量管理局(EDQM)、PIC/S成员、WHO等。包括8次原料药生产现场检查,3次注射剂及其原料药的生产现场检查。有2次原料药检查中无缺陷条款,3次检查现场未定义缺陷级别,其他6次观察中现场告知存在缺陷55条,包括严重缺陷1条、主要缺陷15条和

一般缺陷39条。详见图2。与跟踪检查类似,国外观察检查结果显示,质量控制与质量保证方面问题最多,其次是确认与验证。由于检查范围以原料药为主,检查过程中原材料至粗品的生产也是检查的重点之一,检查发现车间设备不适合预定用途、厂房设施维护不到位情况比跟踪检查中略多;且在物料与产品发现了严重缺陷。

3.3 主要缺陷

质量控制与质量保证方面:1)依诺肝素钠质量标准未控制多硫酸软骨素杂质。2)注射级软骨素最终步骤采用纯化水作为工艺用水未控制内毒素。3)未向负责放行的人员提供有效信息。现场检查发现系统中存在手动积分,但其批检测记录中未包含该信息,该批次手动积分信息未传递至负责批放行的人员;批检测记录中未记录或未链接发生的偏差/OOS/异常事件,负责放行批次的质量授权人无法评估上述事件以做出客观、独立的放行决策。4)手动积分管理不足。被检查单位无法从色谱系统Empower 2和Empower 3中筛选手动积分的审计追踪,导致检查人员必须依靠企业手写的手动积分审批单了解手动积分的执行情况,检查发现存在未批准的手动积分;即使成功进行了系统适应性测试,也可手动终止色谱运行;文件中未明确仅在计算了初始色谱运行的最终结果后才允许进行手动积分,如果此计算导致OOS,则不允许手动积分,且需要启动OOS程序。

确认与验证:1)工艺验证设计不合理。未考虑生物起始物料的高可变性,工艺验证其中2个批次起始物料为同一家供应商生产,第3个批次是使用上述供应商和另1家供应商混合生产的;工艺验证批次使用的肝素钠粗品供应商,未获得EU-GMP证书;冻干工艺验证是在较宽范围内对单个冻干循环状态进行,由于其高可变性,该工艺未处于控制状态下,或者设备无法满足其要求。2)未参考欧洲药典进行有关物质的验证。3)工艺验证方案和报告不完整。如新厂区的方法转移和确认活动未完成,但入厂物料检测、稳定性样品存储/检测、样品留样的外协活动未在工艺验证方案和报告说明;验证方案的偏差未记录为偏差,不能使负责人对于工艺验证结果有客观和独立的评估。4)在新的厂区进行审计检查时,现场只有约25%的厂区设备完成了确认验证;在不能进行商业生产的新生产场地(因为相关的变更未获得批准),同步进行性能验证和工艺验证的做法不恰当。

其他:1)降低污染和交叉污染的措施不足、如设备的位置、房间的设计、固定设备的管道系统、线的连接,均存在无法清洁的位置;墙面地面粗糙、有霉点,U型钢

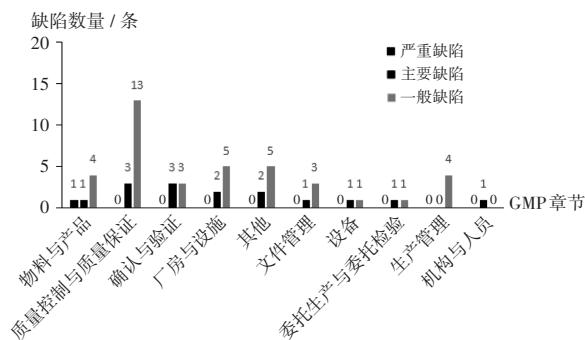


图2 2017年9月至2022年8月部分境外检查机构对我国生化药品企业观察检查的缺陷分布

Fig.2 Distribution of defects in observation inspection of Chinese biochemical pharmaceutical manufacturers by some overseas inspection agencies from September 2017 to August 2022

架难以清洁;房间的维护保养不佳,罐的封头生锈;清洁规程规定不完善或人员执行不到位,现场发现较多备用设备集尘;粗品干燥用热风循环烘箱的进口处不卫生;部分工序产品暴露于空气中;洁净区内离心步骤,离心机布袋未完全晾干,且为非不脱落纤维的材质。2)企业的核磁检测为委托检验,但未提供受托实验室提供的核磁共振仪器合格证。3)多数文件[标准作业程序(SOP)、生产记录、检测记录等]仅有中文版本,缺少英文版本等。

3.4 严重缺陷

EDQM检查发现严重缺陷1项,内容如下。1)在检查前提交的2份肝素钠粗品供应商清单中的供应商数量1份有11家,另1份有13家,与批准的12家不符。2)登记号为APC-19-0007的偏差来自2个未经批准和不合格的树脂肝素厂家生产的肝素钠粗品,企业入库时已发现对应树脂肝素供应商批准状态但仍被用于生产。3)多数肝素钠粗品供应商(包括树脂肝素工厂)均无EU-GMP证书,即使EU-GMP指南第二部分(包括附录2)适用于前端“植物、器官、组织或体液的收集”以及肠黏膜在DMF中被定义为原料药起始物料。EDQM综合原材料肝素钠粗品供应商管理与资质问题将以上缺陷评定为严重缺陷。该评级与2008年美国百特公司肝素钠药品不良事件有关,该事件使各国加强了肝素产品中多硫酸软骨素的检验,同时加强对肝素钠及其原材料生产的监管。

4 改进建议

近年来,我国生化药品生产企业接受的国内外药品监管机构GMP检查中的高频缺陷类似,主要集中在质量控制与质量保证、文件管理、确认和验证、物料与产品等方面,典型问题多与生化药品的特性相关,且通常涉及多个方面或同时涉及多个系统。建议生化药品生产企业将药品的质量管理视为一个有机整体,从多角度看待问题剖析风险,制订整改预防措施;结合生化药品特点,重视起始原料的管理和前处理及相关粗品工序的生产,对生产工艺充分评估和验证以使产品持续稳定符合要求;加强全生命周期的管理,定期自检回顾,督促供应商参照《生化药品附录》管理;针对生化药品供应链的广泛性和复杂性,基于当前技术发展不断优化管理和控制方法,建立有效的追溯系统和控制措施。建议药品监管机构完善被检查单位的检查档案管理并加强检查结果的运用;根据生产企业接受检查历史,调整抽样和日常监管频次,必要时对原料来源单位开展延伸检查;可根据当前法规要求、生化药品特点和风险制订生化药品的检查指南或检查备忘清单,进一步提高生化类药品检查的针对性和效率。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》生化药品附录的公告(2017年第29号)[A/OL]. (2017-03-16)[2024-07-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20170316165701295.html>.
- [2] 孙莉.《中国药典》2010年版二部生化药品增修订概况[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(4): 248-250.
- [3] 颀孙燕, 朱佳娴, 施绿燕. 生化药品GMP附录实施情况的分析与探讨[J]. 中国药事, 2018, 32(7): 893-896.
- [4] 任丽萍, 范慧红. 我国生化药品的质量现状与展望[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(10): 1-4.
- [5] 中航证券. 共给修复, 静态花开——肝素行业深度报告[EB/OL]. (2020-11-06)[2024-07-04]. https://pdf.dfcfw.com/pdf/H3_AP20201111428204038_1.pdf?1605105206000.pdf.
- [6] Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Annex 2. Manufacture of biological medicinal substances and products for human use [EB/OL]. (2023-08-25)[2024-07-04]. <https://picscheme.org/docview/8881>.
- [7] European Medicines Agency. Annex 2. Manufacture of biological active substances and medicinal products for human use [EB/OL]. (2018-05-13)[2024-07-04]. https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/2018_annex2_en.pdf.
- [8] World Health Organization. WHO TRS 996 Annex 3 WHO good manufacturing practices for biological products [EB/OL]. (2016-05-13)[2024-07-04]. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/distribution/trs996-annex03-gmp-for-biological-products.pdf?sfvrsn=b04b05b4_1&download=true.
- [9] 国家食品药品监督管理总局. 食品药品监管总局关于印发药品生产现场检查风险评定指导原则的通知[A/OL]. (2014-05-13)[2024-07-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/gfwj/gzwj/gzwjyp/20140513120001350.html>.
- [10] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于修订《药品检查管理办法(试行)》部分条款有关事宜的通知[A/OL]. (2023-07-21)[2024-07-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/gfwj/gzwj/gzwjyp/20230721091201181.html>.
- [11] 国家食品药品监督管理局. 印发关于药品注册管理的补充规定的通知[A/OL]. (2008-12-23)[2024-07-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/gfwj/gzwj/gzwjyp/20031223010101201.html>.
- [12] 徐长波, 翟铁伟. 我国化学药生产企业境外检查观察情况分析[J]. 中国药业, 2024, 33(3): 38-42.
- [13] 颜若曦. 基于《PIC/S GMP缺陷分级指南》的药品生产质量管理规范检查缺陷分级研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(6): 1509-1516.

(收稿日期: 2024-07-22; 修回日期: 2024-11-26)