

美国细胞基因治疗药品批准前检查运行机制分析

李小芬, 秦晓燕, 尹慧芳, 范乙*

(国家药品监督管理局药品审评检查长三角分中心, 上海 201203)

[摘要] 细胞基因治疗(cell and gene therapy, CGT)作为现代生物医学领域的革命性技术,通过对细胞或基因的修饰、编辑与递送,为癌症、遗传疾病、罕见病等传统医学难以攻克的病症提供了治愈可能。随着嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法、腺相关病毒(AAV)基因疗法等产品陆续获批上市,该领域呈现出技术迭代加速、产业规模迅速扩张的态势。美国食品和药物管理局(FDA)细胞基因治疗药品的监管检查流程科学严谨,系统研究FDA在细胞基因治疗药品批准前检查中的法规要求、检查流程与实践经验,对于构建符合我国产业特征的检查体系,提升监管科学水平,加速创新疗法从实验室到临床应用的转化进程具有重要的现实意义。本研究通过系统梳理美国药品注册相关法律法规文件,深入研究细胞基因治疗药品在批准前的检查流程,涵盖检查的启动机制、检查的依据与目标、检查的范围与重点、检查结果的处理与反馈机制,并从全生命周期监管角度分析了美国细胞基因治疗药品批准前检查的监管机制,旨在学习国际先进监管理念,为我国同类药品监管体系的优化提供借鉴。

[关键词] 药品注册;监管科学;批准前检查;许可前检查;基因治疗;细胞治疗

[引用格式] 李小芬,秦晓燕,尹慧芳,等. 美国细胞基因治疗药品批准前检查运行机制分析[J]. 中国医药导刊,2026,28(2): 129-134.

[中图分类号] R954.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1009-0959(2026)02-0129-06

Analysis of the Pre-approval Inspection Operational Mechanism for Cell and Gene Therapy Products in the United States

LI Xiaofen, QIN Xiaoyan, YIN Huifang, FAN Yi*

(Yangtze River Delta Center for Drug Evaluation and Inspection of NMPA, Shanghai 201203, China)

[Abstract] Cell and gene therapy (CGT), as a revolutionary technology in the field of modern biomedicine, provides the possibility of curing diseases such as cancer, genetic diseases, and rare diseases that are difficult to overcome by traditional medicine, through the modification, editing, and delivery of cells or genes. With the successive approval and marketing of products like chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy and adeno-associated virus (AAV) gene therapy, this field has witnessed accelerated technological iteration and rapid industrial expansion. The U. S. Food and Drug Administration (FDA) has established a scientifically rigorous and systematic regulatory inspection framework for CGT products. Systematically studying the regulatory requirements, inspection procedures and practical experience of the FDA in pre-approval inspections (PAIs) for CGT products holds significant practical importance for building an inspection system aligned with China's industrial characteristics, enhancing the level of regulatory science, and accelerating the translation process of innovative therapies from the laboratory to clinical application. This research comprehensively reviews relevant U. S. drug registration laws, regulations, and documents, providing an in-depth analysis of the pre-approval inspection process for CGT products, covering the inspection initiation mechanism, the basis and objectives of inspections, the scope and focus of inspections, and the handling and feedback mechanisms for inspection results. Furthermore, it analyzes the regulatory mechanism of U. S. PAI regulatory approach for CGTs through the lens of lifecycle-based oversight. The study aims to learn from internationally advanced regulatory concepts, to offer insights for optimizing China's regulatory framework for such products.

[Key Words] Drug Registration; Regulatory science; Pre-approval inspections; Pre-license inspections; Gene therapy; Cell therapy

[基金项目] 长三角区域药品领域创新与高质量发展监管科学研究(24692122700)

[作者简介] 李小芬,女,高级工程师,研究方向:药品审评检查和监管科学研究。

***[通信作者]** 范乙,男,高级工程师,研究方向:药品审评检查和监管科学研究。

细胞基因治疗药品以其独特的治疗机制和显著疗效,为众多疑难病症的治疗带来新的希望。这类药品的生产往往需要运用前沿且复杂的生物技术,对生产环境的洁净度、设备的精准度以及操作人员的专业技能要求均高于传统医药产业,在质量控制与安全性保障方面更具挑战,产品质量问题引发严重不良反应的风险也高于传统药品。美国食品和药物管理局(FDA)作为全球领先的药品监管机构,在细胞基因治疗药品批准前生产现场检查方面制定了严格的标准和规定,形成了一套成熟的现场检查流程,对生产设施布局、设备验证以及人员培训与操作规范等进行全面且深入的审查。本研究总结分析美国在细胞基因治疗药品批准前检查方面的法规和实践经验,旨在为持续提升我国细胞基因治疗药品审评检查监管效能提供参考,助力细胞基因治疗药品加速研发上市进程。

1 批准前检查概况

1.1 监管历史沿革和法规背景

在美国,经体外操作处理再回输至患者体内的细胞治疗产品,以及将外源基因导入靶细胞或组织,替代、补偿、阻断、修正特定基因的基因治疗产品由FDA下属的生物制品评估和研究中心(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)监管^[1]。细胞基因治疗药品最初由CBER下属细胞、组织与基因疗法办公室(Office of Cellular Tissues and Gene Therapies, OCTGT)负责审评。2016年,CBER组建了组织和先进疗法办公室(Office of Tissues and Advanced Therapies, OTAT),负责监管干细胞和干细胞衍生产品、体细胞疗法、治疗性疫苗、基因疗法等产品。2022年,FDA将OTAT重组为治疗性产品办公室(Office of Therapeutic Products, OTP)^[2]。

美国《公共卫生服务法》第351节和《联邦食品、药品和化妆品法》第704节中赋予了FDA检查生物制品生产场所的权力。根据《联邦法规》第21篇(Title 21 of Code of Federal Regulations, 21 CFR)第601部分第20条的规定,只有在确认生物制品及其生产场所符合相关的法规要求之后,方可发放相应的许可证。根据1997年《食品和药物管理局现代化法案》中对“处方药用户收费”的重新授权,必要的检查是申请材料完整审评的一个组成部分^[3]。

1.2 批准前检查相关部门

对于生物制品许可申请(biologics license application, BLA)或其补充申请资料中指定的相关生产场

所,FDA基于风险评估策略确定是否开展许可前检查(pre-license inspections, PLI)或批准前检查(pre-approval inspections, PAI),PLI和PAI在本研究中统一简称为批准前检查。此类检查由CBER合规与生物制品质量办公室(OCBQ)下设的生产与产品质量处(DMPQ)会同生物制品专家、检查和调查办公室(OII)来实施,由不同办公室协同完成。

为使生物制品的监管更加高效,OII和CBER 1997年建立了生物制品团队,对生物制品生产企业开展常规性的现行生产质量管理规范(current good manufacturing practice, cGMP)合规性跟踪检查、批准前检查^[3]。该团队充分运用OII的调查技巧和CBER在医学、科学以及产品方面的专长,协同合作促进生物制品生产企业的合规性^[3]。在批准前检查之前,生物制品团队检查组长与检查组成员、产品专家、CBER OCBQ下设的检查和监督处(DIS)以及相关的属地机构一同制定全面的检查策略。

OCBQ负责制定检查计划、监督检查执行、处理检查结果,通过上市前审查检查以及上市后的审查、监测、检查、宣传与合规等工作,保障CBER监管产品的全生命周期质量^[4],在CBER注册现场检查中处于核心统筹地位。OCBQ下设5个处室,组织架构见图1。其中DMPQ负责开展CMC及CGMP合规审查,牵头开展批准前现场检查,并对企业整改措施进行评估,通过对生物制品的生产工艺、质量控制等技术层面进行深入检查和评估,确保生产过程符合相关法规和质量标准^[5],DIS负责协调、支持并指导各地区检查处调查及监督检验工作,支持CBER的上市前检查计划并为其分配资源,负责检查结果处理和后续执法行动,根据检查中发现问题严重程度,决定采取何种执法措施,针对产品缺陷报告、不良事件、投诉、生物制品偏差报告以及违法活动指控,规划并指导调查与监督任务,对相关检查及调查报告进行评估^[6]。

OTP作为细胞基因治疗药品审评部门,在CBER的注册现场检查中的主要职责包括提供产品审评信息(如IND/BLA中的工艺描述),协助检查员评估生产工艺与申报资料的一致性,这对于确保生物制品的研发和生产符合申报要求至关重要。OTP还参与新型治疗性生物制品的现场检查,为检查员提供专业的技术指导。例如,在细胞和基因疗法等治疗领域,OTP的专业人员凭借其对前沿技术的了解,帮助检查员更好理解和评估生产过程中的关键环节和风险点^[3]。



图1 OCBQ组织架构

OII作为以检查调查为核心业务的部门,具备检查与合规监管、调查与执法、应急响应与风险管理等多项职能。由于监管对象和产品类型各不相同,由5个检查办公室分别负责生物研究监测、药品、生物制品、进口项目、医疗器械和放射健康方面的检查,其组织架构见图2。其中生物制品检查办公室(Office of Biologics Inspectorate, OBI)负责生物制品生产检查^[7],其下设的4个地区检查处为执行检查的主体,即实际现场检查由FDA各地区的检查员执行。该检查机构检查员与CBER审评员组成生物制品团

队,根据需要参与细胞和基因治疗药品的批准前检查。检查员通常具备生物制品或细胞基因疗法的专业知识,能够从专业角度对企业进行全面检查。检查员在检查过程中,还负责收集证据、记录检查情况和发现的问题,形成详细的检查报告。这些报告是后续OCBQ处理检查结果和DIS开展执法行动的重要依据。此外,地区检查处还与当地的企业、科研机构等保持沟通和联系,了解行业动态和发展趋势,为CBER的政策制定和检查重点调整提供参考。

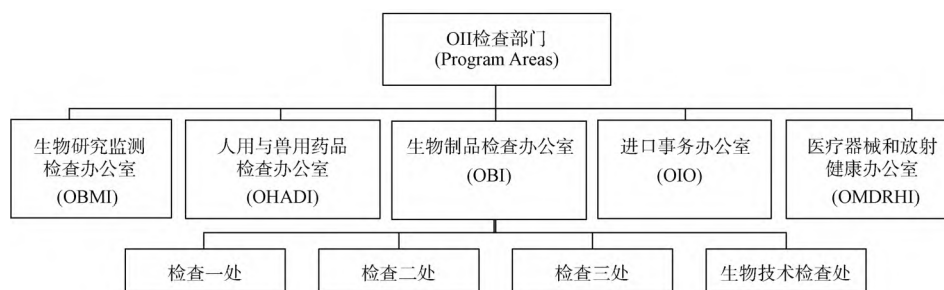


图2 OII检查部门

2 检查的启动机制

在一个BLA审评周期中,FDA对申报资料审评分为3个阶段,第1阶段是形式审评。一般在60个自然日内,FDA会完成形式审核确定是否立卷^[8]。若有少量微小缺陷,FDA会发布信息请求函(IR),并要求7日内回复(若逾期回复IR或回复稿不被认可,FDA会拒收产品);若有重大缺陷或大量微小缺陷,FDA会严格按照拒收标准拒收产品注册文件。审评员将在各专业立卷审评清单或审评备忘录中记录可能导致拒绝立卷或列入第74天缺陷识别函的任何潜在问题。在立卷审查阶段,审评团队首次会议共同研究确定是否安排批准前检查^[9],以确保相关活动符合法规要求,申报数据准确完整。现场检查完成时间一般不晚于审评中期会议。根据《处方药使用者付费法案VI》(PDUFA VI),CBER保留审评周期内任何时间开展现场检查的权利,也可以不预先通知相关方。CBER现场检查范围包括生物制品申报事项

的所有相关生产场所,包括药物活性成分及制剂成品的生产场所和质控实验室,申请事项包括初始申报及其“化学、生产与控制”(chemistry manufacturing and controls, CMC)方面的补充资料,以及BLA获批之后的CMC变更补充申请资料。第2阶段是技术审评。在审评周期的中期左右,FDA不同领域的专家(临床、非临床、CMC等),会相继完成申报资料的初步审核,并发布IR或学科审评函(DRL),要求申报方在限定日期内,完成缺陷回复。第3阶段是IR、DRL回复稿审评。FDA会尽量当轮完成IR、DRL回复稿的审核,结合批准前现场检查的结果,做出是否批准产品的决定。若申报方逾期回复IR、DRL缺陷信,或回复稿不被FDA认可,在审评周期结束时,FDA会拒绝批准该产品,并发布完全回应函(CRL)。CRL中汇总了各学科待整改的所有缺陷,并根据缺陷严重程度,要求申报方在限定日期内完成缺陷回复,产品申报资料将进入下一轮审评周期。

在立卷审查阶段,CBER对申请资料进行初步审查,评估产品的类型、复杂性、创新性以及潜在风险等因素,确定该产品是否属于CBER的监管范畴以及适用的审评路径。根据产品的特性,组建专门的跨学科综合审评团队,成员通常包括生物学专家、医学专家、毒理学专家、生产工艺专家以及法规专家等,他们各自从不同专业角度对产品进行全面评估^[10,11]。该审评团队DMPQ审评员作为生产设施评估专家,负责细胞基因治疗产品批准前检查任务启动、分派以及检查结果审核^[12]。

CBER统筹批准前检查和受监管生产企业的日常监管。CBER负责对受其监管的生物制品开展所有的批准前检查,确定检查范围和内容,并邀请OII参加检查。OCBQ下设的DMPQ部门会将近期要开展的批准前检查通知给地区办公室以及生物制品团队的主管人员^[13]。OCBQ下设的DIS部门会与OII、生物制品辖区管理委员会和生物制品团队常务工作组协作,共同监督本检查与合规工作的成效以及被检查企业的运营状态。CBER与OII共同制定OII年度工作计划,确定总体资源分配和预计的检查数量。检查中面对企业实际现状、既往合规性历史或特殊情况而需要额外检查资源时,CBER与OII密切合作,协调各项活动以促进行业遵守适用的法律法规。

3 批准前检查依据与目标

为更好地指导检查员进行药品生产设施批准前检查,FDA制定了合规项目手册(Compliance Program Guidance Manual,CPGM),为FDA检查员评价企业合规性活动提供指导^[14],细胞基因治疗药品批准前检查参考文件包括《人体细胞、组织或基于细胞、组织的产品的检查(HCT/Ps)》[CPGM 7341.002 Inspection of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)]、《生物制品检查》(CPGM 7345.848 Inspection of Biological Drug Products)、《无菌工艺检查》(CPGM 7356.002A Sterile Drug Process Inspections)以及《药品生产检查》(CPGM7356.002 Drug Manufacturing Inspections)等。

根据现行FDA检查相关文件,批准前检查有4个主要检查目标:商业化生产准备、与申请的符合性、数据可靠性、药品研发质量承诺。由综合审评团队在评估申请时识别的风险和问题确定批准前检查的涵盖范围,每个目标的涵盖深度会根据所识别的潜在风险而有所不同,如设施在申请中的作用、设施以前的检查历史、生产工艺的复杂性,以及通过使用替代工具获得的信息^[14]。

4 批准前检查范围与重点

4.1 批准前检查范围

CBER在检查方面引入了基于体系的风险管理方法,识别出需检查的关键体系以及每个体系内的3个关键要素。7个关键体系包括质量体系、设施设备体系、物料体系、生产体系、包装与赋标体系、实验室控制体系以及供者资质认定体系[仅针对某些按药品监管的HCT/Ps(如最少化处理的异体异基因胎盘或脐带血,也称为脐带造血祖细胞,英文缩写为HPC-C)]。3个关键要素分别为标准操作规程(SOPs)、人员培训以及记录管理。根据检查覆盖面不同,检查方法分为2个层级,一级检查(即全面检查)是对至少4个体系予以综合评估,二级检查(即简略检查)是基于轮换的方式对1个必选体系和1个附加体系予以评估。

一级检查是为了综合评估企业在cGMP相关要求方面的总体符合性而开展的监督性或合规性检查,对至少4个关键体系、每个体系中3个关键要素进行深入检查来综合评估企业是否符合cGMP的要求,其中生产体系和质量体系必查。对HPC-C制品生产企业的一级检查则还应同时查生产体系和供者资质认定体系。二级检查聚焦于两个关键体系的cGMP监督性检查,核实企业是否持续符合cGMP要求,对质量体系和1个附加体系、每个体系中3个关键要素的深入检查,附加体系在制定检查工作计划时选定。后续的二级检查中应轮换选择所查的附加体系,除非当次检查或前次检查中发现的问题表明需要再次检查某个附加体系。批准前检查均等同于一级检查,需采用系统性检查方法,全面覆盖各个相关体系及其内部的3个关键要素。

4.2 批准前检查重点

批准前检查主要包括以下13项重点内容:①核实所有相关数据是否均已在BLA或变更补充申请资料中提交,这些数据是否准确完整;②对比申报资料,核实生产历史是否准确完整;③观察工艺过程、生产操作与检测操作,与申报资料的CMC部分和其他部分中的相关描述及所附的批记录进行比对;④审核药物活性成分和制剂的生产过程、工艺控制、分析测试及工艺验证情况;⑤对申报资料中未涉及的可能影响制品或其生产过程的设施与工艺变更予以审核。⑥对申报资料中涉及的制品研发数据进行现场审核;⑦审核质量不合格批次以及合格批次,核实超标结果调查是否已经完成。⑧审核稳定性数据,核实其是否满足质量标准要求;⑨根据申报资料

审评的需求,审核新的生产区域、生产设备和公用设施的相关确认情况;⑩核实生产原材料及制剂原辅料是否进行了检验;⑪核实质量体系的各个方面中是否已经涵盖了这个新的制品。⑫审核药物活性成分及制剂的运输验证情况;⑬核实“生物制品偏差报告”及“不良事件报告”的上报规程是否已经建立。

5 批准前检查结果处理与反馈

FDA 检查员在检查结束后2个工作日内向 CBER 相关部门提供检查报告及类似 483 表格的观察项清单^[14],详细列出检查中发现的违背 cGMP 或相关法规的缺陷和问题。各专业团队之间通过电子系统信息共享,确保对企业的评估和决策是全面和统一的,例如负责检查的团队会与负责审评、法规事务等团队共享检查信息和企业整改情况等。

企业提交的整改报告对批准前检查结果审核至关重要,DMPQ 主要审核企业是否提供了足够的证据以证明整改措施的有效性,如修订的标准操作程序(SOP)、员工培训记录、产品验证报告等。根据审核结果,决定关闭检查流程,或进一步采取行动,如进行重新检查等。

企业需要与 CBER 保持密切沟通,及时回复 CBER 的询问和要求。DMPQ 优先解决数据可靠性和患者安全风险。对于检查中指出的数据问题,要深入调查原因,建立完善的数据管理体系,可能涉及数据记录不规范、数据篡改、数据丢失等情况,要采取相应的纠正预防措施,确保数据的真实性、准确性、完整性和可追溯性;对可能影响患者安全的问题,要立即进行风险评估,制定并实施有效的风险控制措施。针对检查中指出的问题,企业采取的整改措施如不被认可,DMPQ 可向 CBER 内部负责评估和决策的团队提供初步的设施暂不批准建议^[10],检查相关问题可能列入 CRL。

由于细胞基因治疗产品可能涉及新的技术和复杂的生产工艺,CBER 在检查后可能会针对这些特殊产品的特点,要求企业提供额外的信息或数据,如长期的安全性随访数据、稳定性研究数据等。对于这些创新性的生物制品,可能会有更灵活的监管方式,但同时也会更加注重对产品质量、安全性和有效性的评估,在批准前检查后可能会与企业进行更多轮次的沟通和讨论,以确保产品符合上市标准。

6 检查团队的组成

FDA 要求批准前检查均尽可能以小组形式开

展,由 DMPQ 部门的检查员担任组长,并有产品专家的参与(适于各类检查,但生物制品的生产设施检查除外)。检查人员一般来自 DMPQ、OII 等相关部门,具有专业的药学、质量管理等多方面知识和经验的专业人员,可能还包括相关领域的专家、其他相关部门的人员。例如 CBER 会根据具体检查需求,临时抽调其他专业领域的专家加入检查团队,如微生物学专家、毒理学专家等,以确保对生物制品的全面评估。

对于执行检查任务的人员,FDA 通过实施全面充分的培训与实践操作,确保其具备履行职责的能力。

7 全生命周期监管的考量

在细胞基因治疗药品的监管中,CBER 积极引入全生命周期管理理念,旨在顺应行业发展,实现科学监管,降低上市后变更引发的检查数量,确保产品质量与安全。

根据 FDA 2022 年 9 月最新修订的合规项目手册,批准前检查目标从原有的 3 个调整为 4 个,新增目标 4“药品研发质量承诺”,引入 ICH Q12 药品生命周期管理的理念和考虑,凸显了对企业全生命周期中风险识别、评估和控制能力的高度关注^[15]。在目标 1“商业化生产条件”中引入既定条件(established conditions, EC),通过明确商业化生产的标准条件,规范生产操作,保障产品质量的稳定性和一致性,减少上市后变更;在目标 2“与申报的符合性”中,增加了风险管理系统实施的确认,要求企业在整个产品生命周期中持续有效地识别、评估、处理各类风险,如交叉污染、掺杂以及有害杂质等风险,并确保这些风险信息能够及时传递给企业管理层和 FDA,有助于企业提前预防和解决潜在的质量问题;在目标 4“药品研究质量承诺”中,FDA 借此收集相关信息用于数据分析或内部趋势分析,助力批准前检查风险因素的识别,通过对药品研究质量数据的分析,提前发现潜在的风险点,为监管决策提供有力支持,实现更加精准的监管。

FDA 强调成熟先进的药品质量体系(pharmaceutical quality system, PQS)是持续合规及生产质量可控的保证。合规项目手册允许 FDA 评估企业 PQS 的某些方面,深入了解企业用于持续系统改进的既定流程,注重企业风险识别和控制的能力,关注研发阶段的设计和考量。促使企业在产品全生命周期中建立完善的质量控制体系,从源头保障产品质量。

CBER 对细胞基因治疗药品的批准前检查以 21

CFR Part 211(药品cGMP)和21 CFR Part 1271(人类细胞组织产品法规)为核心,结合《21世纪治愈法案》(加速审评)等专项政策及转化实施的ICH指南(如ICH Q5A、Q7),构建了多维度的法规框架^[2],既确保监管的科学严谨性,又通过国际标准互认提升了跨国产业链协同效率,加速细胞基因治疗研发与生产全球化发展。

检查流程从启动到实施再到结果反馈,体现了科学监管与技术创新并重的特点。在启动阶段,通过风险评估等方式确定检查的必要性和重点;实施阶段,检查员依据个性化的检查方案进行全面细致的检查,及时与相关专业人员沟通解决问题;结果反馈阶段,对检查报告等资料进行审核,确定关键问题并提出建议,综合评估后将结果反馈给相关方。这一流程确保了检查的有效性和针对性,有助于及时发现和解决产品在上市前存在的问题。

8 总结

美国对于细胞基因治疗药品的监管检查流程科学严谨,通过构建高效的检查系统和有效的沟通交流机制,审评和检查相关部门紧密协作,确保了产品的安全性、有效性和质量可控性。FDA构建了系统科学的上市批准前检查工作模式,为全球生物制品监管提供了宝贵的经验。

我国自2017年起实施基于风险的药品注册核查^[16,17],药品技术审评部门基于药物创新程度、药物研究机构既往接受核查情况等识别风险,根据风险等级决定是否启动注册核查,构建了药品注册研发生产主体合规数据库和风险评估模型。与我国前期“逢审必查”的检查模式相比,现行工作模式更注重基于品种和研发主体的风险因素开展检查,对审评和检查部门之间的沟通和协作提出了更高的要求。我国审评和检查之间的协作正在逐步建立,但审评检查衔接机制尚不够完善,仍存在信息壁垒,对于细胞基因治疗产品等复杂生物制品,需要更加密切的审评检查互动和信息共享,基于品种风险提出检查重点,并将审评中可能的风险点传递给检查员。

近年来,我国在提升药品批准前检查效率及强化审评检查沟通方面持续深化改革,积极探索符合本土产业发展需求的监管路径,取得了显著进展。面对细胞基因治疗等创新生物制品快速迭代的发展态势,我国监管机构需要持续更新监管理念与技术

手段,以适应新兴技术领域的快速发展和全球化研发的需求。

参考文献

- [1] FDA. CBER Biologics Regulated Products [EB/OL]. (2023-02-17) [2025-07-10]. <https://www.fda.gov/about-fda/center-biologics-evaluation-and-research-cber/biologics-regulated-products>.
- [2] 赵培培,温宝书. 国内外细胞和基因治疗药品监管研究[J]. 中国药物警戒, 2024, 21(9): 1019-1024.
- [3] FDA CBER. CPGM 7345. 848-Inspection of Biological Drug Products. Compliance Program Guidance Manual [EB/OL]. (2010-10-01) [2025-07-10]. <https://www.fda.gov/media/73834/download?attachment>.
- [4] FDA CBER. Office of Compliance and Biologics Quality (OCBQ) [EB/OL]. (2018-10-10) [2025-07-10]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/office-compliance-and-biologics-quality-ochq>.
- [5] FDA CBER. Division of Manufacturing and Product Quality (DMPQ) [EB/OL]. (2018-03-22) [2025-07-10]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/division-manufacturing-and-product-quality-dmpq>.
- [6] FDA. CBER Division of Inspections and Surveillance (DIS) [EB/OL]. (2018-03-29) [2025-07-10]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/division-inspections-and-surveillance-dis>.
- [7] FDA CBER. Office of Biologics Inspectorate (OBI) [EB/OL]. (2024-11-22) [2025-07-10]. <https://www.fda.gov/about-fda/oi-inspectorates/office-biologics-inspectorate-obi>.
- [8] FDA CBER. SOPP 8401: Administrative Processing of Original Biologics License Applications (BLA) and New Drug Applications (NDA) [EB/OL]. (2020-01-06) [2025-07-10]. <https://www.fda.gov/media/85659/download?attachment>.
- [9] FDA CBER. SOPP 8410: Determining When Pre-License/Pre-Approval Inspections are Necessary [EB/OL]. (2020-01-06) [2025-07-10]. <https://www.fda.gov/media/108969/download?attachment>.
- [10] 杨璐瑶,杨悦. 美国FDA基于风险的药品检查计划的研究与借鉴[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(22): 2535-2540.
- [11] 朱馨,龚鹏飞,李香玉. PIC/S及欧美基于风险制定GMP检查计划对我国药品检查的启示[J]. 中国药事, 2023, 37(5): 520-526.
- [12] 杨渊,池慧,高东平,等. 美国基因编辑监管体系研究及启示[J]. 科技管理研究, 2020, 40(1): 20-24.
- [13] 蔺娟,乔利涛,周刚. FDA和EMA基于风险启动药品检查情形概述及对我国的启示[J]. 中国食品药品监管, 2023, (11): 60-67.
- [14] 李源,周刚. 中美药品监管机构基于风险的药品检查工作对比分析[J]. 药学研究, 2024, 43(1): 93-98.
- [15] 周萌萌,王宝峰. 美国FDA批准前检查的分析与启示[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(6): 543-548.
- [16] 原国家药品监督管理局. 总局关于调整药品注册受理工作的公告(2017年第134号) [EB/OL]. (2017-11-13) [2025-07-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/yypgtg/ypqtggtg/20171113170901140.html>.
- [17] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2020-01-22) [2025-07-10]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdgdgknr/fgs/art/2023/art_3275cb2a929d4c34ac8e0421b2a9c257.html.

(编辑:于森,收稿日期:2025-05-12)