



# **最新药品不良反应报告 与监测管理办法 实施手册**

---

## 第一篇 药物临床试验标准实施程序、不良反应管理与质量监督规范(GCP)

|                                        |       |
|----------------------------------------|-------|
| 第一章 药物临床试验概论 .....                     | ( 3 ) |
| 第一节 药品研究开发的程序 .....                    | ( 3 ) |
| 第二节 临床试验的意义 .....                      | (12)  |
| 第三节 临床试验的基本要素 .....                    | (17)  |
| 第四节 临床试验的评价 .....                      | (41)  |
| 第五节 临床试验的实施程序 .....                    | (49)  |
| 第二章 药物临床试验质量管理规范指南 .....               | (60)  |
| 第一节 GCP 概述 .....                       | (60)  |
| 第二节 GCP 在我国的实施 .....                   | (68)  |
| 第三节 GCP 对受试者的保护 .....                  | (78)  |
| 第四节 GCP 对有关人员职责的要求 .....               | (87)  |
| 第五节 临床试验文件和资料的管理 .....                 | (101) |
| 第六节 GCP 对临床试验质量的保证 .....               | (114) |
| 第七节 影响临床试验成功的因素与对策 .....               | (136) |
| 第三章 国家国际相关标准规范 .....                   | (150) |
| 附录 I 药品临床试验管理规范 .....                  | (150) |
| 附录 II ICH GCP 指导原则对药物临床试验必需文件的要求 ..... | (169) |
| 附录 III 赫尔辛基宣言(2000 年修订版) .....         | (179) |
| 附录 IV 《药品注册管理办法(试行)》有关药物临床研究的条款 .....  | (184) |
| 专业术语英中文对照 .....                        | (195) |

---

## 第二篇 药品非临床研究质量管理与不良反应监控实施规范 GLP

|                                |       |
|--------------------------------|-------|
| 第一章 药品非临床研究质量管理规范的实质和内容 .....  | (203) |
| 第一节 GLP 的发展概况 .....            | (203) |
| 第二节 GLP 的主要内容 .....            | (210) |
| 第二章 GLP 和药物研究 .....            | (232) |
| 第一节 GLP 与新药研发的关系 .....         | (232) |
| 第二节 GLP 管辖的研究项目 .....          | (233) |
| 第三节 实施 GLP 管理的工作量和费用 .....     | (233) |
| 第四节 关于增加 GLP 管辖项目的争论 .....     | (236) |
| 第五节 确定我国 GLP 研究项目的建议 .....     | (238) |
| 第三章 我国实施 GLP 的现状及其必要性 .....    | (239) |
| 第一节 GLP 在我国实施的必要性 .....        | (239) |
| 第二节 我国 GLP 的产生与发展 .....        | (241) |
| 第三节 我国实施 GLP 的现状及其问题 .....     | (242) |
| 第四节 GLP 实施的关键与申报的准备 .....      | (244) |
| 第四章 GLP 认定试点情况介绍 .....         | (250) |
| 第一节 GLP 认定的依据、目的与程序 .....      | (250) |
| 第二节 认定试点发现的主要问题 .....          | (252) |
| 第五章 GLP 对药品非临床安全性研究的质量保证 ..... | (258) |
| 第一节 概 述 .....                  | (258) |
| 第二节 标准操作规程 .....               | (260) |
| 第三节 质量控制 .....                 | (261) |
| 第四节 质量保证部门 .....               | (261) |
| 第五节 检 查 .....                  | (263) |
| 第六章 质量保证部门 .....               | (266) |
| 第一节 导 论 .....                  | (266) |
| 第二节 QAU 的建立 .....              | (268) |

|                                  |       |
|----------------------------------|-------|
| 第三节 质量保证部门的检查 .....              | (272) |
| 第四节 资格培训 .....                   | (276) |
| 第五节 配合检查 .....                   | (278) |
| 第七章 GLP 实施的监督检查 .....            | (282) |
| 第一节 导 论 .....                    | (282) |
| 第二节 检查的步骤 .....                  | (283) |
| 第三节 我国实施 GLP 检查的情况 .....         | (295) |
| 第八章 FDA 实施 GLP 的历史回顾与展望 .....    | (305) |
| 第一节 FDA 在实施 GLP 中发现的问题 .....     | (305) |
| 第二节 FDA 对问题的反应 .....             | (307) |
| 第三节 试行法规 .....                   | (308) |
| 第四节 范 围 .....                    | (309) |
| 第五节 执法战略 .....                   | (309) |
| 第六节 权 力 .....                    | (310) |
| 第七节 对试行法规和最后法规的评论 .....          | (311) |
| 第八节 对规程的评价 .....                 | (313) |
| 第九章 毒理学和 GLP 条例 .....            | (315) |
| 第一节 急性毒性试验 .....                 | (315) |
| 第二节 亚慢性(亚急性)毒性试验 .....           | (317) |
| 第三节 慢性毒性研究 .....                 | (320) |
| 第四节 致癌性研究 .....                  | (321) |
| 第五节 生殖毒性试验 .....                 | (322) |
| 第六节 遗传毒理学试验 .....                | (325) |
| 第十章 FDA 实施 GLP 中的问题解答 .....      | (328) |
| 附录 GLP 重要文件 .....                | (350) |
| 附录 1 中国《药品非临床研究质量管理规范(试行)》 ..... | (350) |
| 附录 2 美国《非临床实验研究质量管理规范》 .....     | (360) |

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| 附录3 日本《药品非临床研究质量管理规范》标准 ..... | (379) |
| 附录4 药品研究机构登记备案管理办法(试行) .....  | (394) |
| 附录5 药品研究实验记录暂行规定 .....        | (396) |
| 附录6 关于加强药品研究用实验动物管理的通知 .....  | (399) |
| 附录7 药品研究和申报注册违规处理办法(试行) ..... | (401) |
| <b>第三篇 药物质量标准制定检验分析操作实施规范</b> |       |
| 第一章 药物质量检验概述 .....            | (405) |
| 第一节 药物质量检验工作的概况 .....         | (405) |
| 第二节 药品质量标准和检验操作规程 .....       | (410) |
| 第三节 抽样和样品 .....               | (420) |
| 第四节 药品检验用的特定物质 .....          | (425) |
| 第五节 检验仪器和设施 .....             | (432) |
| 第六节 检验误差、数据与记录 .....          | (440) |
| 第二章 药品标准的制定和发布 .....          | (446) |
| 第一节 国家药品标准的制定和发布 .....        | (446) |
| 第二节 药品生产企业内控标准的制定和管理 .....    | (452) |
| 第三章 药物物理常数的测定 .....           | (458) |
| 第一节 相对密度测定法 .....             | (458) |
| 第二节 馏程测定法 .....               | (461) |
| 第三节 凝点测定法 .....               | (463) |
| 第四节 熔点测定法 .....               | (465) |
| 第五节 旋光度测定法 .....              | (467) |
| 第六节 折光率测定法 .....              | (470) |
| 第七节 黏度测定法 .....               | (473) |
| 第八节 pH值测定法 .....              | (476) |
| 第四章 药物仪器分析 .....              | (481) |
| 第一节 仪器分析通则 .....              | (481) |

|      |                    |       |
|------|--------------------|-------|
| 第二节  | 紫外可见分光光度法 .....    | (484) |
| 第三节  | 红外光谱法 .....        | (497) |
| 第四节  | 原子吸收分光光度法 .....    | (503) |
| 第五节  | 荧光分析法 .....        | (510) |
| 第六节  | 高效液相色谱法 .....      | (516) |
| 第七节  | 气相色谱法 .....        | (532) |
| 第五章  | 药物杂质检查 .....       | (545) |
| 第一节  | 检查规则 .....         | (545) |
| 第二节  | 氯化物和硫酸盐检查法 .....   | (547) |
| 第三节  | 铁盐检查法 .....        | (553) |
| 第四节  | 重金属检查法 .....       | (555) |
| 第五节  | 砷盐检查 .....         | (561) |
| 第六节  | 干燥失重测定法 .....      | (568) |
| 第七节  | 水分测定法 .....        | (572) |
| 第八节  | 溶液的澄清度与颜色检查法 ..... | (576) |
| 第九节  | 易炭化物检查法 .....      | (583) |
| 第十节  | 炽灼残渣检查法 .....      | (585) |
| 第十一节 | 有机溶剂残留量测定法 .....   | (587) |
| 第十二节 | 特殊杂质检查 .....       | (590) |
| 第六章  | 制剂的主要检查项目 .....    | (596) |
| 第一节  | 崩解时限检查法 .....      | (596) |
| 第二节  | 重量差异和装量差异检查法 ..... | (599) |
| 第三节  | 最低装量检查法 .....      | (604) |
| 第四节  | 含量均匀度检查 .....      | (607) |
| 第五节  | 溶出度测定法 .....       | (611) |
| 第六节  | 释放度测定法 .....       | (615) |
| 第七节  | 澄明度检查 .....        | (619) |

|                        |       |
|------------------------|-------|
| 第八节 粒度测定 .....         | (624) |
| 第七章 药物含量的化学测定 .....    | (628) |
| 第一节 概 述 .....          | (628) |
| 第二节 中和法 .....          | (635) |
| 第三节 氧化还原法 .....        | (640) |
| 第四节 配位滴定法 .....        | (647) |
| 第五节 亚硝酸钠法 .....        | (653) |
| 第六节 非水溶液滴定法 .....      | (657) |
| 第七节 沉淀滴定法 .....        | (663) |
| 第八节 重量分析法 .....        | (669) |
| 第九节 氮测定法 .....         | (673) |
| 第十节 氧瓶燃烧法 .....        | (676) |
| 第八章 药品生物测定 .....       | (680) |
| 第一节 热原检查法 .....        | (680) |
| 第二节 细菌内毒素检查法 .....     | (684) |
| 第三节 异常毒性检查法 .....      | (690) |
| 第四节 降压物质检查法 .....      | (693) |
| 第五节 无菌检查法 .....        | (698) |
| 第六节 微生物限度检查法 .....     | (710) |
| 第七节 微生物限度检查法(Ⅱ) .....  | (720) |
| 第八节 抗生素微生物检定法 .....    | (734) |
| 第九章 药物质量检查综合实例 .....   | (744) |
| 第一节 纯化水的质量检验 .....     | (744) |
| 第二节 精制盐酸的质量检验 .....    | (746) |
| 第三节 对乙酰氨基酚的质量检验 .....  | (750) |
| 第四节 对乙酰氨基酚片的质量检验 ..... | (756) |
| 第五节 维生素 C 的质量检验 .....  | (759) |

|                                       |        |
|---------------------------------------|--------|
| 第六节 维生素 C 注射液的质量检验 .....              | (765)  |
| 第十章 质量标准分析方法验证和稳定性试验 .....            | (769)  |
| 第一节 药物质量标准分析方法验证 .....                | (769)  |
| 第二节 药物稳定性试验 .....                     | (777)  |
| 附录一 《中国药典》(2000 年版二部)凡例 .....         | (786)  |
| 附录二 有效数字和数值的修约及其运算 .....              | (796)  |
| 附录三 药品检验报告书(示例) .....                 | (802)  |
| 附录四 试题卡 .....                         | (803)  |
| <b>第四篇 药品临床试验国际技术要求(ICH 三方协调指导原则)</b> |        |
| 人群暴露程度:评价无生命威胁条件下长期治疗药物的临床安全性 .....   | (807)  |
| 临床安全性资料的管理:速报的定义与标准 .....             | (812)  |
| 传送个体病例安全性报告的数据要求 .....                | (822)  |
| 临床安全性资料的管理:上市药品的定期安全性更新报告 .....       | (851)  |
| 临床研究报告的结构和内容 .....                    | (871)  |
| 药品注册所需的量效关系资料 .....                   | (920)  |
| 影响接受国外临床资料的种族因素 .....                 | (934)  |
| 临床试验管理规范 .....                        | (949)  |
| 特殊人群的研究:老年医学 .....                    | (1006) |
| 临床研究的一般考虑 .....                       | (1012) |
| 临床试验的统计学指导原则 .....                    | (1027) |
| 临床试验中对照组的选择 .....                     | (1075) |
| 低龄(儿科)人群中的药品临床研究 .....                | (1114) |
| 抗高血压新药的临床评价原则 .....                   | (1129) |
| <b>第五篇 药品注册的安全性及不良反应处理国际技术要求</b>      |        |
| <b>(ICH 三方协调指导原则)</b>                 |        |
| 药物致癌试验必要性的指导原则 .....                  | (1141) |
| 药物致癌试验 .....                          | (1146) |

|                                            |        |
|--------------------------------------------|--------|
| 药物致癌试验的剂量选择 .....                          | (1155) |
| 药物致癌试验剂量选择指导原则附件:补充剂量限度和有关注释 .....         | (1165) |
| 药物审评遗传性试验的特殊性指导原则 .....                    | (1168) |
| 遗传毒性:药物遗传毒性试验标准组合 .....                    | (1180) |
| 毒代动力学指导原则:毒性研究中全身暴露的评价 .....               | (1189) |
| 药代动力学:重复给药的组织分布研究指导原则 .....                | (1202) |
| 动物慢性毒性试验的周期(啮齿类和非啮齿类) .....                | (1205) |
| 药品的生殖毒性检测 .....                            | (1208) |
| 对雄性生育力毒性 .....                             | (1231) |
| 生物技术药物的临床前安全性评价 .....                      | (1236) |
| 实施新药临床研究所需非临床安全性试验的时间安排 .....              | (1248) |
| <b>第六篇 药品注册的质量管理方面国际技术要求(ICH 三方协调指导原则)</b> |        |
| 人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)简介 .....               | (1261) |
| 新原料药和制剂的稳定性试验 .....                        | (1271) |
| 稳定性试验:新原料药和制剂的光稳定性试验 .....                 | (1286) |
| 稳定性试验:新剂型的要求 .....                         | (1295) |
| 分析方法论证的文本 .....                            | (1297) |
| 分析方法的论证:方法学 .....                          | (1304) |
| 新原料药中的杂质 .....                             | (1314) |
| 新药制剂中的杂质 .....                             | (1325) |
| 杂质:残留溶剂的指导原则 .....                         | (1335) |
| 生物技术产品的病毒安全性评价 .....                       | (1352) |
| 对用于生产 rDNA 来源蛋白质产品的细胞的表达构建体分析 .....        | (1382) |
| 生物技术/生物制品质量:生物技术/生物制品稳定性试验 .....           | (1388) |
| 用于生物技术产品及生物制品生产的细胞基质的来源和鉴定 .....           | (1399) |
| 规范:新原料药和新药制剂的测试方法和认可标准:化学物质 .....          | (1414) |
| 规范:生物技术产品及生物制品的测试方法和认可标准 .....             | (1449) |

|       |                                |                                                               |                |   |
|-------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------|---|
| 8.4.1 | 试验药品在试验点的可计数性                  | 证明试验药品是根据试验方案使用。证明在研究现场收发的、发放给受试对象的、受试对象送还的、返还给申办者的试验药品的最后计数。 | X              | X |
| 8.4.2 | 试验药品销毁记录                       | 证明未被使用的试验药品由申办者或在研究现场销毁的情况                                    | X (若在研究现场销毁的话) | X |
| 8.4.3 | 完整的受试对象身份鉴别编码表                 | 在需要随访时允许鉴别被招募进入试验的所有受试对象的身份。编码表必须保密并存放至约定时间                   | X              |   |
| 8.4.4 | 稽查证明 (如需要)                     | 证明已进行过稽查                                                      |                | X |
| 8.4.5 | 试验结束监察报告                       | 证明所有试验结束所必需的活动都已完成, 必需文件的副本保存在合适的档案中                          |                | X |
| 8.4.6 | 治疗分配表及解码记录                     | 返还给申办者以证明任何发生过的解码操作                                           |                | X |
| 8.4.7 | 必要时研究者向IRB/IEC及合适时向主管部门提交的总结报告 | 证明试验的完成                                                       | X              | X |
| 8.4.8 | 临床研究报告                         | 提供试验的结果和解释                                                    | X (如合适)        | X |

## 人用药品注册技术要求 国际协调会

### ICH 三方协调指导原则

特殊人群的研究：老年医学

ICH 指导委员会

1993 年 6 月 24 日

ICH 进程第四阶段推荐采纳

该指导原则由相应的 ICH 专家小组制定，按照 ICH 进程，已递交管理部门讨论。在 ICH 进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的管理机构采纳。

## 特殊人群的研究：老年医学

### I 目的

只有按照公认的伦理和科学的原则进行临床试验程序，才能达到在国际上制成有价值的创新药物并获得最大的效益。因为在未来的几年中，欧洲、日本、美国社会老年人口将迅速增加，老年人群药物的统一协调就成为一个重要的问题。由于老年人经常发生潜在的疾病，同时应用多种药物，以及有出现药物相互作用的危险性，所以在这个人群用药需要特别注意。

### II 总则

药物研究需要在所有的年龄层中开展，包括老年人，因为药物在老年人中应用更广泛。进入临床试验的人群要能够充分代表即将接受治疗的人群。

### III 指南的范围

本指南是主要针对可能经常在老年人中应用的新药，因为该药即将治疗的是一种典型的老年病（如老年痴呆症）或该药即将治疗的人群中包含相当数量的老年病人（如高血压患者）。若有特殊理由认为可能遭遇老年人常见的情况（如肝肾功能不全，心功能不全，伴随其他疾病或伴随用药），且这些尚未在目前的药物商标中涉及，本指南也可应用于已开发药物的新成分和新组合中。本指南也同时适用于与既往成分在非老年病人中产生的效应比较，新成分或新组合可能改变老年病人的反应时（指安全性耐受性或有效性）。本指南同样也适用于对老年人有潜在适用性的一些药物的新用法。

如果不使用指南的话，必须由申办者或申办者与药物注册机构事先根据评估各年龄段疾病发病率、观察同类或同一适应证的不同药物的使用年龄段分布决定。

## IV 人群的定义

老年人群是为了本指南的目的而随意走出的，包括等于或大于 65 岁的患者，更重要的是应尽量找到 75 或大于 75 岁的患者。方案通常不应包括人为规定的年龄上限切点，更重要的是不排除伴随其他疾病的患者。只有通过观察这些病人，才能观察到药物—疾病的相互作用。用药人群的年龄越大，越有必要在研究中包含很高龄的老年人。

## V 临床经验

在 3 期临床试验的数据库中应包含相当数量的老年人（或依照申办者的意见也包含在 2 期临床试验）。老年人群需具有充分的代表性，以够比较老年和年轻时患者的药物反应。对不单纯是在老年人有的疾病应用的药物而言，至少需要 100 名老年患者进入试验以检测是否有临床的重要差异。对于用于治疗相对较少见的疾病的药物，只需较少的老年患者。当治疗的疾病与老化相关（如老年痴呆症），临床资料的主要部分由老年病人组成。

所有的临床资料都必须观察是否存在与年龄相关的差异，如不良反应发生率、疗效、和剂量—效应。如果这些相对较粗的概观总结分析显示有重要的变异，就需要更深入的评估。

根据申办者的意见，在概况分析中应用的老年人的资料可来源于完全或大部分是老年人的 3 期临床或 2/3 期临床试验，或来自仅在老年人实施的研究。在同一的研究中包含此二组人群，有利于用同一方式获得的资料中直接比较青年与老年，如果采用的是对青年与老年的分别研究，就很难比较。但是某些评价，例如认知功能的研究需要特别的计划，并在独立的研究中完成得最好。

## VI 药动学研究

已知的多数的青年和老人间重要差别是药动学差别，通常与肝肾排泄功

能不全或药物-药物的相互作用有关。很重要的是须确定老年/或患者的药动学与青年成人有差异并指出引起差异的因素,例如在各年龄人中均有但在老年人中更易出现的肝或肾功能不全的特征。根据申办者的选择,与年龄相关的药动学差异资料可来源于药动学筛选试验或来源于在老年/或在有排泄功能不全的病人中进行的正式的药动学研究。已知对某些药物或药膏(如某些局部应用的药及一些蛋白质)而言,某些技术上的限制,如循环血药水平低,将掩盖或限制研究与年龄相关的药动学差异性。

#### A 正式的药动学研究

正式的药动学研究可在健康的老年/或在需要用该药物治疗的志愿患者中进行。

初始的药动学研究是在恒定的条件下,在小范围老年与年轻的受试者或病人之间寻找给药大小差异的预试验。使得老年或年轻受试者或患者有统计学差异就需要在更大范围作单一剂量药动学研究。

如果发现了巨大的具有潜在医学意义的年龄相关的差异,在初始的药动学研究后需继续作一个多种剂量病人数充分的药动学研究,使得在稳定状态下老年人与年青人之间能显示出统计学差异。

#### B 药动学筛选方法

申办者可选择利用一个与3期临床试验(如果申办者愿意的话可加上2期)联结的药动学筛选试验,以代替单独在老年人中进行药动学评估。此筛选试验是在恒定的条件下,从足够数量的2/3期临床试验的老年和年轻病人中在血药水平谷值(即刚在下个剂量前)或其他固定时间测得小数量(一个或两个)得血药水平,以观察如果存在的话老年人与青年人的药动学年龄变异。在血药浓度检测之前记录给药时间,给药和饮食的关系,以及人口学与疾病因素的影响,例如性别间的肾功能,有无肝病,消化道疾病或心脏病,体格大小及机体组成,和伴随的疾病等的影响是很重要的。

小的差异不会有重要的医学意义,当筛选发现了较大的差异且其结果尚

能提供足够的信息时，需要进行正式的药动学研究。

药动学筛选方法的优点在于它能评估作用，而不仅是评估年龄本身，而且还能评估与年龄相关的其他因素（如机体组成、其他药物、伴随的疾病）以及它们的相互作用。

## VII 肾肝功能不全病人的药动学

肾功能不全具有年龄相关性，此也可以在年轻人中出现。因此这是一普遍原则，而并不只是本指南所特有，即主要通过肾脏排泄的药物（药物母体或活性代谢物）的研究应确定肾功能改变对药动学的影响。本指南的主旨必须有药物的这方面资料，但这方面的信息也可以从'肾功能不全的年轻人中获得。

同样主要经肝脏代谢或排泄的药物，或产生的活性代谢物，在老年人群中会产生一些特殊问题。该类药物的药动学研究需要在肝功能损害的年轻或老年志愿患者中进行。

如果由申办者选择药动学筛选方法（VI段，见上），如果有明确的肾功能不全或肝功能不全（根据药物清除模式）的病人已包含在内，而结果表明不具有重要医学意义的药动学差异，那些资料必须能够符合本老年人群规范的要求。

## VIII 药效学/剂量-效应研究

迄今发现的与年龄相关的药效学差异（在所给的血药浓度下，疗效和副作用的增加和减少）的数量太少，不能满足老年病人的剂量-效应或药效学研究的常规要求，则推荐在下述情况下作单项的研究：

- 镇静/安眠药和其他精神药品或有重要的中枢系统作用的药物如抗组胺镇静药物。

- 当在2心期临床试验的资料库中，年轻人与老年人亚组的比较提示存

在具有潜在医学意义的显著年龄相关的药物疗效或不良反应差异，后者不能被药动学差异解释。

## IX 药物 - 药物相互作用研究

老年人比年青人更可能同时服用其他药物（当然这并不仅限于该人群），因而在老年人作药物 - 药物相互作用研究有特别意义。这是一个一般原则，并不仅限于该指南，即药物或同时服用药物的治疗范围（如治疗剂量 - 毒性作用的范围）很窄，而同时伴随的其他治疗很多时，需要考虑做特异的药物 - 药物相互作用研究。

需要做的研究必须逐一进行，常规推荐以下内容：

- 地高辛和口服抗凝药物相互作用的研究，因为很多药物能改变这些药物的血清浓度，它们在老年人中应用很广，但治疗范围很窄。

- 主要在肝脏广泛代谢的药物，测定肝酶诱导剂（如巴比妥类）及肝酶抑制剂（如西咪替丁）的药效。

- 由细胞色素 P - 450 酶代谢的药物，很有必要观察已知抑制剂，例如奎尼丁（作用于 P - 4502D6）或酮康唑和大环内酯类抗生素（由细胞色素 P - 4503A4 代谢）的作用。

由于大量可影响其他药物代谢的药物出现，申办者必须注意这些情况。

- 研究被测药物与其他药物间的相互作用（除非已由药动学筛选研究除外了一些重要的相互作用）。

# 人用药品注册技术要求 国际协调会

## ICH 三方协调指导原则

### 临床研究的一般考虑

ICH 指导委员会

1997 年 7 月 17 日

ICH 进程第四阶段推荐采纳

该指导原则由相应的 ICH 专家小组制定，按照 ICH 进程，已递交管理部门讨论。在 ICH 进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的管理机构采纳。