



一致性评价项目中辅料筛选必要的法规考量 **Regulatory Consideration for Excipients Selection** **in Consistency Evaluation of Generic Drugs**

郑菁

2019年6月19日



提问：一致性评价项目中辅料筛选时需要关注药用辅料的哪些法规内容？

回答：两个主体（药用辅料和药用辅料供应商）

三个方面（合规申报，质量标准，质量体系和
供应链保障）

一. 合规申报



登记制度
共同审评

注册制度

- 药品管理法, 2001, No. 45
- 国务院对确需保留的行政审批项目设定行政许可的决定, 2004, No. 412
- 药用辅料注册申报资料要求, 2005, No. 61

备案制度的探索

- 关于征求药用原辅材料备案管理规定（征求意见稿）意见的通知, 2010, No. 183
- 关于再次征求《药用原辅材料备案管理规定（征求意见稿）》意见的通知, 2011, No. 164
- 关于《加强药用辅料监督管理有关规定（征求意见稿）》公开征求意见的通知, 2012, No. 118

关联申报 关联审评

- 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见, 2015, No. 44
- 总局关于药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的公告, 2016, No. 134
- 总局关于发布药包材药用辅料申报资料要求（试行）的通告, 2016, No. 155

单独申报 共同审评

- 关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见, 2017
- 总局关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告, 2017, No. 146
- 总局办公厅公开征求《原料药、药用辅料及药包材与药品制剂共同审评审批管理办法（征求意见稿）》意见, 2017

未来

- 管理细则
- 分类资料要求
- 变更指导
- 配套数据库
- 电子提交

一. 合规申报

两条路径，三种情况

路径一：药用辅料单独备案，通过备案号与授权信与关联制剂共同审评审批

一号多用

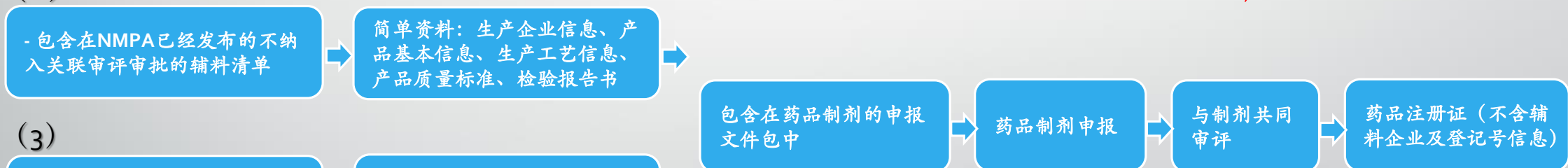
(1)



路径二：直接将药用辅料资料包含在药品制剂的申报文件中进行共同审评审批

无号单用

(2)



(3)



参考截至到目前的法规要求：

2017年5月药包材药用辅料关联审评审批政策解读（一）

2017年第146号总局关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告

2017年12月原料药、药用辅料及药包材与药品制剂共同审评审批管理办法（征求意见稿）

一. 合规申报

2012.1.20

国务院
关于印发
国家药品
安全“十二
五”规划
的通知

2015.8.9

国务院
关于改革
药品医疗
器械审评
批制度的
意见

2016.2.6

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 (8
号文)

2017.10.8

国务院
办公厅
印发
《关于深
化审评审
批制度改
革鼓励药
品医疗器
械创新的
意见》
(42号文)



2016.3.4
总局关于
发布化学
药品注册
分类改革
工作方案
的公告
(2016年
第51号)

2016.5.25
总局关于发布仿
制药质量和疗效
一致性评价工作
程序的公告
(2016年第105号)
总局关于落实
《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》
有关事项的公告
(2016年第106号)

2016.8.16
总局关于
发布化学
药品仿制
药口服固
体制剂质
量和疗效
一致性评
价申报资
料要求
(试行)
的通告
(2016年
第120号)

2017.8.25
总局关于
仿制药质
量和疗效
一致性评
价工作有
关事项的
公告
(2017年
第100号)

2017.12.28
总局关于
发布《中
国上市药
品目录集》
的公告
(2017年
第172号)

2018.12.28
国家药品
监督管理局
关于仿
制药质量
和疗效一
致性评价
有关事项
的公告
(2018年
第102号)

仿制药质量和疗效一致性评价的核心：配方，工艺

一. 合规申报

过去药用辅料选择时的合规考量：

注册制度 单独审批

- 有无注册证
- 注册证是否在有效期

一致性评价项目中药用辅料的选择倾向直接使用参比制剂使用的品种，规格和供应商，现行药用辅料管理制度下的合规考量：

登记制度 共同审评

- 可及性（合法来源证明）
- 是否包含在NMPA已经发布的不纳入关联审评审批的辅料清单
- 是否已有登记号
- 供应商是否愿意进行药用辅料的备案或能提供与制剂申报相匹配的文件资料
- 合规申报是否能按期完成
- 申报文档是否能得到持续有效的维护

注意：对于已有注册证的药用辅料用于新申报的药品制剂应用需要按登记制度的要求进行申报

二. 药用辅料的质量标准

由于一致性评价项目中尽可能的忠于参比制剂选择药用辅料，因此对于药用辅料的质量标准的考量：

过去

- 产品标准
- 注册标准¹
- 药典（准入）标准²

现在

- 产品标准
- 药典（准入）标准^{2,3}
- 药典标准以外的检测项目是否能够提供检测方法

1. 关于贯彻落实《国务院对确需保留的行政审批项目设定行政许可的决定》的通知 国食药监法[2004]328号 药用辅料注册药品生产质量管理规范（2010年修订）符合经注册批准的要求和质量标准
2. 国家食品药品监督管理总局关于实施《中华人民共和国药典》2015年版有关事宜的公告（2015年第105号）
3. 药用辅料登记资料要求（征求意见稿）（CDE 2018年6月）

二. 药用辅料的质量标准

国家药典是一个国家设置，记载药品规格和标准的法典。关注五大药典及目标市场的国家药典

中国药典 (ChP)	美国药典 (USP)	欧洲药典 (EP)	英国药典 (BP)	日本药典 (JP)
国家药典委员会	美国药典会	欧洲药典委员会	英国药典委员会	日本药局方編集委員会
www.chp.org.cn	www.uspnf.com	www.edqm.eu	www.pharmacopoeia.com/	www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/oo19.html
ChP2015	USP41-NF36	EP 9.6	BP2018	JP17th
四部收载药用辅料	NF主要收载了药用辅料		包括药用辅料强制标准	收载药用辅料不多，JPE补充

三. 药用辅料的质量体系和供应链保障

广泛合理的药用辅料GMP，GDP期望：

- ✓ （美国）USP 通则 <1078>GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS
- ✓ （美国）NSF/IPEC/ANSI 363-2014 药用辅料GMP标准（2014年11月）
- ✓ （欧盟）采用正式的风险评估确定人用药所使用的药用辅料符合适当GMP（2015年3月）
- ✓ （欧盟）EXCiPACT™ 药用辅料cGMP, cGDP标准
- ✓ （中国）药用辅料生产质量管理规范（2006年3月推荐执行）

三. 药用辅料的GMP，GDP和供应链保障



欧盟采用正式的风险评估确定人用药所使用的药用辅料符合适当GMP的指南

C 95/10

EN

Official Journal of the European Union

21.3.2015

Guidelines of 19 March 2015

on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use

(Text with EEA relevance)

(2015/C 95/02)

Introduction

These guidelines are based on the fifth paragraph of Article 47 of Directive 2001/83/EC⁽¹⁾.

According to the second paragraph of Article 46(f) of Directive 2001/83/EC, the manufacturing authorisation holder is required to ensure that the excipients are suitable for use in medicinal products by ascertaining what the appropriate good manufacturing practice (GMP) is. The appropriate GMP for excipients of medicinal products for human use shall be ascertained on the basis of a formalised risk assessment in accordance with these guidelines. The risk assessment shall take into account requirements under other appropriate quality systems as well as the source and intended use of the excipients and previous instances of quality defects. The manufacturing authorisation holder shall ensure that the appropriate GMP ascertained is applied. The manufacturing authorisation holder shall document the measures taken.

The excipient risk assessment/risk management procedure should be incorporated in the pharmaceutical quality system of the manufacturing authorisation holder.

Manufacturing authorisation holders should have the risk assessment/management documentation for appropriate GMP for excipients available on site for review by GMP inspectors. Consideration should be given to sharing relevant information from the risk assessment with the excipient manufacturer to facilitate continuous improvement.

A risk assessment as set out in these guidelines should be carried out for excipients for authorised medicinal products for human use by 21 March 2016.

CHAPTER 1 — SCOPE

1.1. These guidelines apply to the risk assessment for ascertaining the appropriate GMP for excipients for medicinal products for human use. According to Article 1(3b) of Directive 2001/83/EC, an excipient is any constituent of a medicinal product other than the active substance and the packaging material.

1.2. These guidelines do not cover substances added to stabilise active substances that cannot exist on their own.

CHAPTER 2 — DETERMINATION OF APPROPRIATE GMP BASED ON TYPE AND USE OF EXCIPIENT

2.1. In EudraLex Volume 4, Guidelines for Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part III: GMP related documents, ICH guideline Q9 on Quality Risk Management (ICH Q9), principles and examples of tools for quality risk management that can be applied to different aspects of pharmaceutical quality, including excipients, can be found.

三. 药用辅料的GMP，GDP和供应链保障

IPEC-PQG Excipient GMP Guide

IPEC-PQG药用辅料GMP指南

USP general chapter
<1078>

ANSI/NSF-IPEC 363
美国国家标准研究院
药用辅料GMP标准

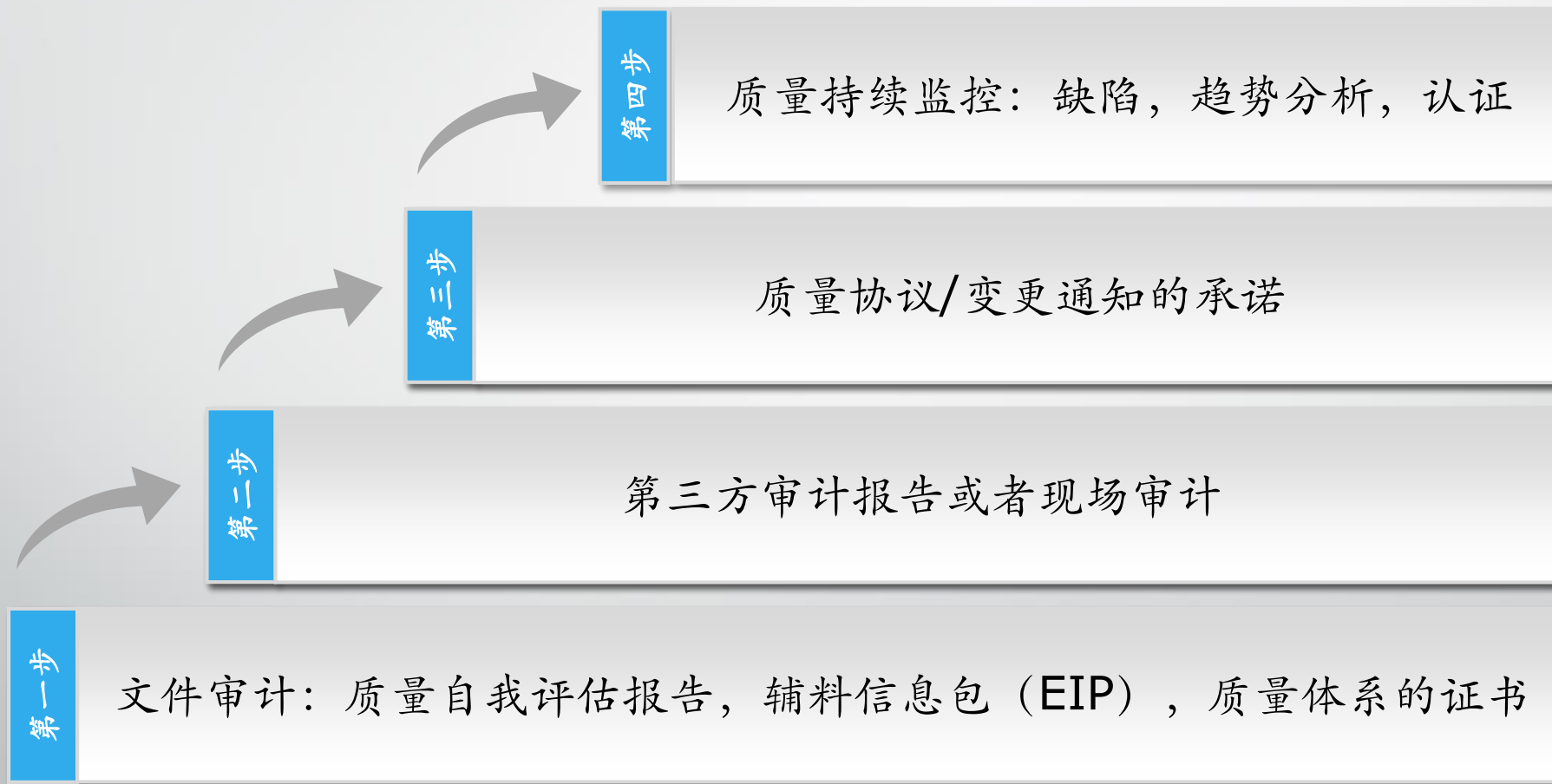
EXCiPACT™
第三方审计
认证标准（2017）

均基于IPEC-PQG Excipient GMP 指南起草建立



三. 药用辅料的GMP，GDP和供应链保障

药品制剂生厂商对药用辅料供应商的评估一般会采用下列递进的方式：



三. 药用辅料的GMP，GDP和供应链保障

关于第三方审计和联合共享审计

为什么需要药用辅料的第三方审计或者联合共享审计：

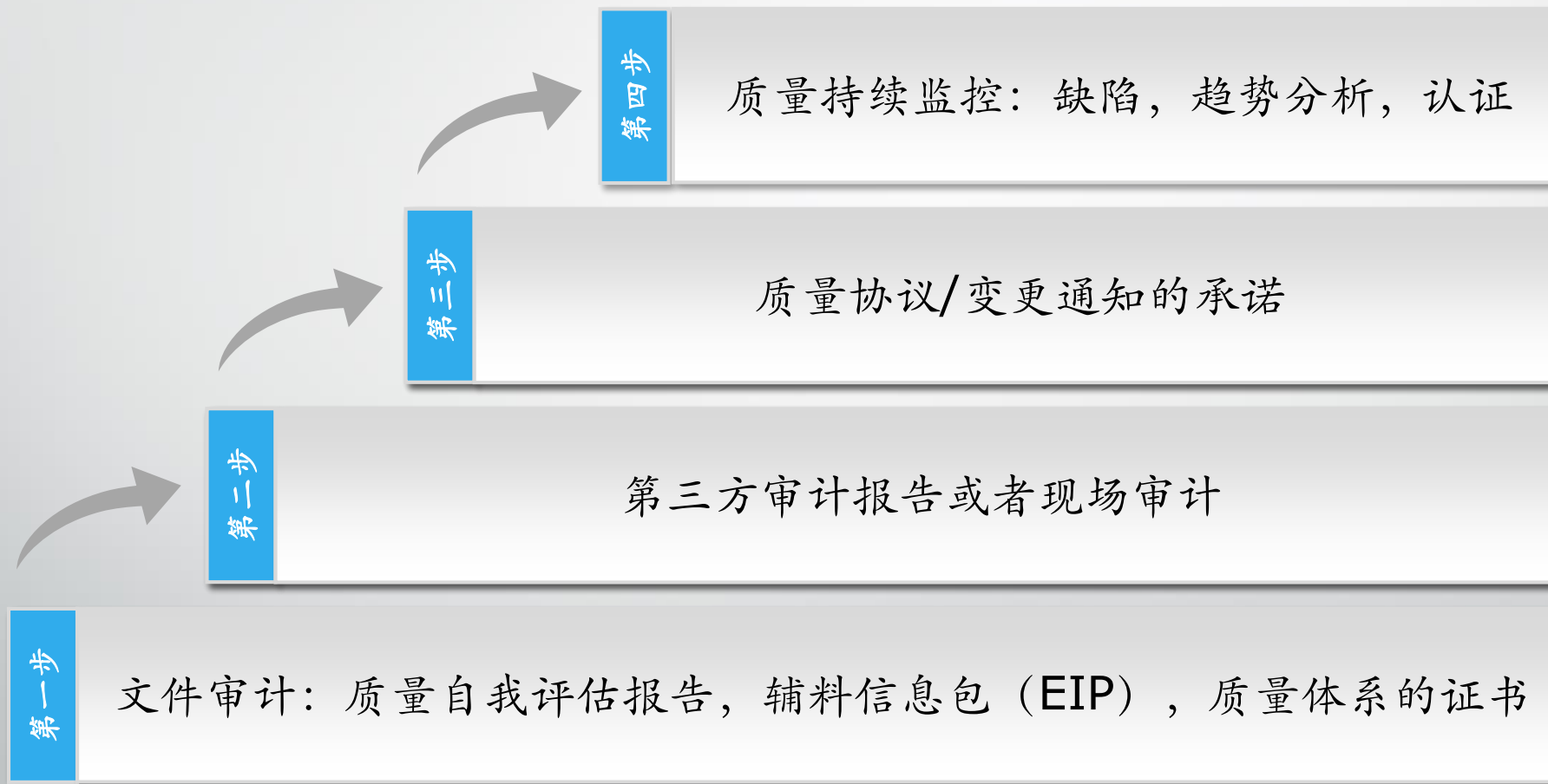
- 新的法规制度下，药品制剂企业是药品质量的第一责任人
- 药品制剂企业的审计需求激增，药用辅料企业面临的审计要求激增，双方资源上的困难突出
- 药用辅料企业多为化工企业，行业呈现多，散，生产质量控制水平差异较大，专业度不够的特点

➤ EXCiPACT™ 药用辅料认证

➤ Rx-360联合审计项目

三. 药用辅料的GMP，GDP和供应链保障

药品制剂生厂商对药用辅料供应商的评估一般会采用下列递进的方式：



三. 药用辅料的GMP，GDP和供应链保障

关于质量协议：

中国	欧盟	美国
药品生产质量管理规范 (2010年修订) 第七节 供应商的评估和批准 第二百六十三条 质量管理部门应当与主要物料供应商签订质量协议，在协议中应当明确双方所承担的质量责任	EU GMP Guidelines (2013) Chapter 5, section 5.28 The quality requirements established by the manufacturer for the starting materials should be discussed and agreed with the suppliers. Appropriate aspects of the production, testing and control, including handling, labelling, packaging and distribution requirements, complaints, recalls and rejection procedures should be documented in a formal quality agreement or specification.	FDA guideline: Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements (November 2016) 虽然这份指南是针对药品，但质量协议的一些通用元素已经涵盖在本指南中

三. 药用辅料的GMP，GDP和供应链保障

一致性评价项目中选择药用辅料时，关于质量体系和供应链保障需要的考量：

- 药用辅料的生产商是否具备完善的质量管理体系（历史信誉）
- 药用辅料供应商是否能够提供基本文件审计资料（如适用，体系证书，质量体系自我评估文件，辅料信息包EIP）
- 药用辅料供应商采用的GMP，GDP标准是什么？是否能够满足该制剂的需求
- 药用辅料供应商接受现场审计的能力
- 药用辅料供应商是否能提供独立可信的第三方审计报告或者自己是否能获得药用辅料供应商的共享审计报告
- 药用辅料供应商是否能签署质量协议，是否能有效管理变更，承担变更通知的职责？（生产商和经销商）
- 药用辅料是否涉及进口，是否有进口限制，能否满足海关关于进口的合规要求
- 药用辅料供应商的持续供货能力
-



四. 总结

- 一致性评价项目中辅料的筛选应采用团队协作，全面考量，共同决定的策略。忠于参比制剂的同时，需要进行法规考量，综合法规，质量，进出口，采购等多部门的意见，避免后续申报上市过程掉坑。
- 药用辅料选择的法规考量可以从三个方面（合规申报，质量标准，质量体系和供应链保障），两个主体（药用辅料和药用辅料供应商）入手考虑，建议建立法规考量的检查清单进行综合评估。

1. 合规申报
- 药用辅料是否已有登记号
- 药用辅料是否包含在NMPA已经发布的不纳入关联审评审批的辅料清单
- 药用辅料的供应商是否能提供与制剂申报相匹配的文件资料
- 。。。。。
2. 质量标准
- 药用辅料的产品标准是否能符合目标市场的法定标准（准入标准）
- 药用辅料供应商能否提供药典以外检测项的检验方法
3. 质量体系和供应链保障
- 药用辅料供应商是否具备完善的质量管理体系
- 药用辅料的GMP和GDP水平是否适合制剂的需求
- 药用辅料供应商是否能签署质量协议，是否能有效管理变更，承担变更通知的职责
- 药用辅料供应商接受现场审计的能力
- 药用辅料供应商是否能提供独立可信的第三方审计报告
- 药用辅料是否涉及进口，是否有进口限制，能否满足海关关于进口的合规要求
- 。。。。。

举例，待完善

谢谢!

联系方式

郑菁

电话: +86 13564352088

邮箱: jing.zheng@reglinking.com