



2019

## 评审批法规政策下生产者与使用者的合作共赢要点解析

王粟明  
IPEC 中国 主席  
2019.06.19  
CPhI药用辅料论坛



# 关联审评审批法规政策下生产者与使用者的合作共赢要点解析

## 目录

- 1 中国药用辅料法规监管历史沿革
- 2 关联审评审批下药用辅料法规监管的特点
- 3 生产者和使用者合作共赢要点解析
- 4 关联审评审批下的问题与思考
- 5 互动交流

# 1

## 中国药用辅料法规监管历史沿革

- 法规监管重要历史节点
- 单独申报注册程序
- 关联申报审评审批程序

(十二) 实行药品与药用原辅料和包装材料关联审批。原料药、药用辅料和包装材料在审批药品注册申请时一并审评审批，不再发放原料药批准文号，经关联审评审批的原料药、药用辅料和包装材料及其质量标准在指定平台公示，供相关企业选择。药品上市许可持有人对生产制剂所选用的原料药、药用辅料和包装材料的质量负责。





# 法规沿革: 药用辅料法规监管重要历史节点

- 2017年9月30日 国务院关于取消一批行政许可事项的决定（国发〔2017〕46号）
- 2017年1月21日 国务院发布了第三批取消中央指定地方实施行政许可事项的决定
- 中共中央办公厅、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》（厅字〔2017〕42号）

2017.11.30

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)

2017.10.8

- 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)
- 2016 .11.28 No.155. 关联审评资料要求(辅料和包材)

关联审评  
2016.8.10  
注册审批

- 国务院发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见 国发〔2015〕44号》

2015.8.9

2005

-  
2015

- 2005年6月21日 关于印发药用辅料注册申报资料要求的函
- 2004年 国务院 412号国务院对确需保留的行政审批项目设定行政许可的决定
- 2001年 主席令第45号 药品管理法





# 法规沿革: 药用辅料法规监管重要历史节点

**国家药品监督管理局 (NMPA) 2019.3.30**

**关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告  
(征求意见稿)**



**国家药品监督管理局 (NMPA)**

**2018.7.20**



公开征求《关于药品制剂所用原料药、药用辅料和药包材登记和关联审评审批有关事宜的公告(征求意见稿)》意见

**药品审评中心CDE**

**2018.6.5**



关于公开征求《药用辅料登记资料要求(征求意见稿)》意见的通知

**国家食品药品监督管理总局(CFDA)**

**2017.12.5**



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

**国际药用辅料协会 (IPEC) 中国**

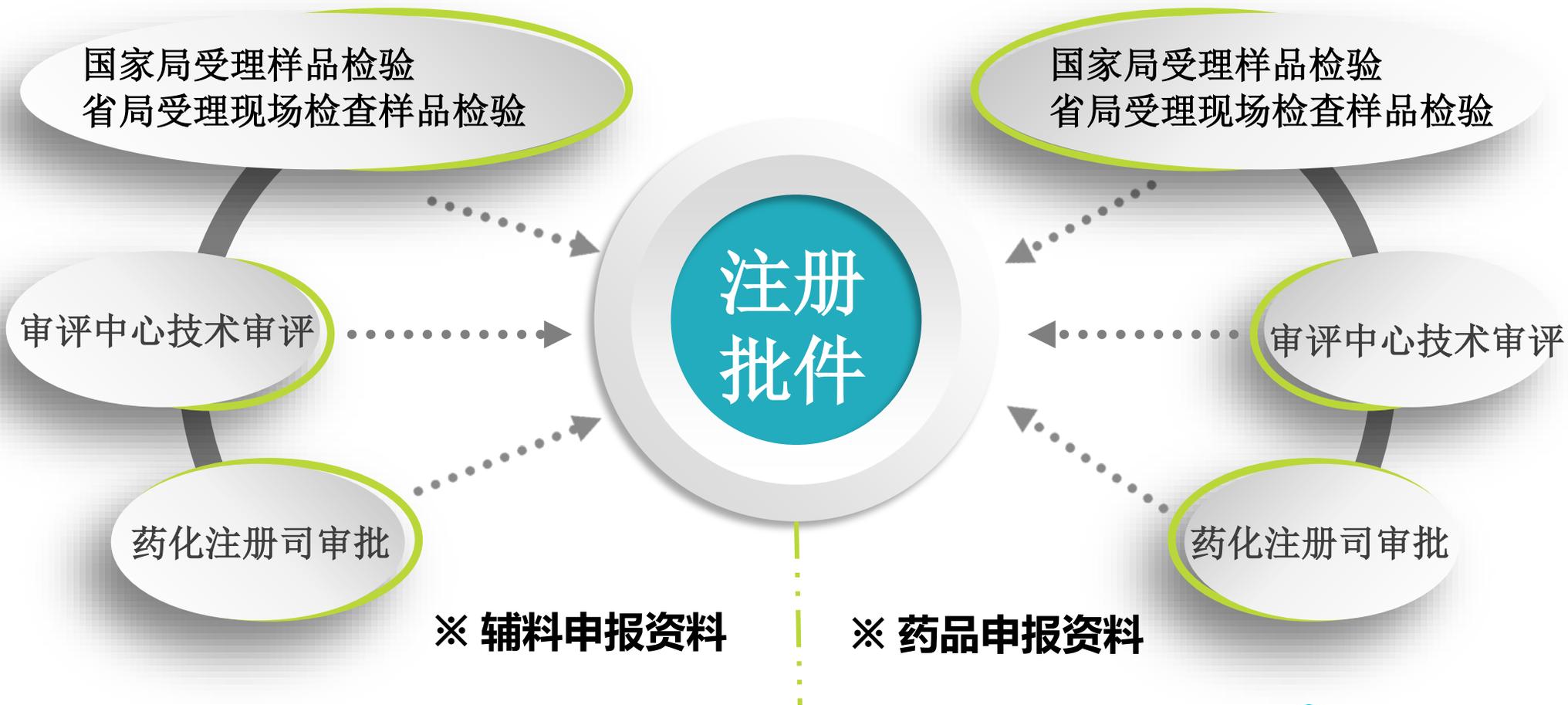
**2017.12.28**



关于公开征求《药用辅料变更研究技术指南(征求意见稿)》意见的通知



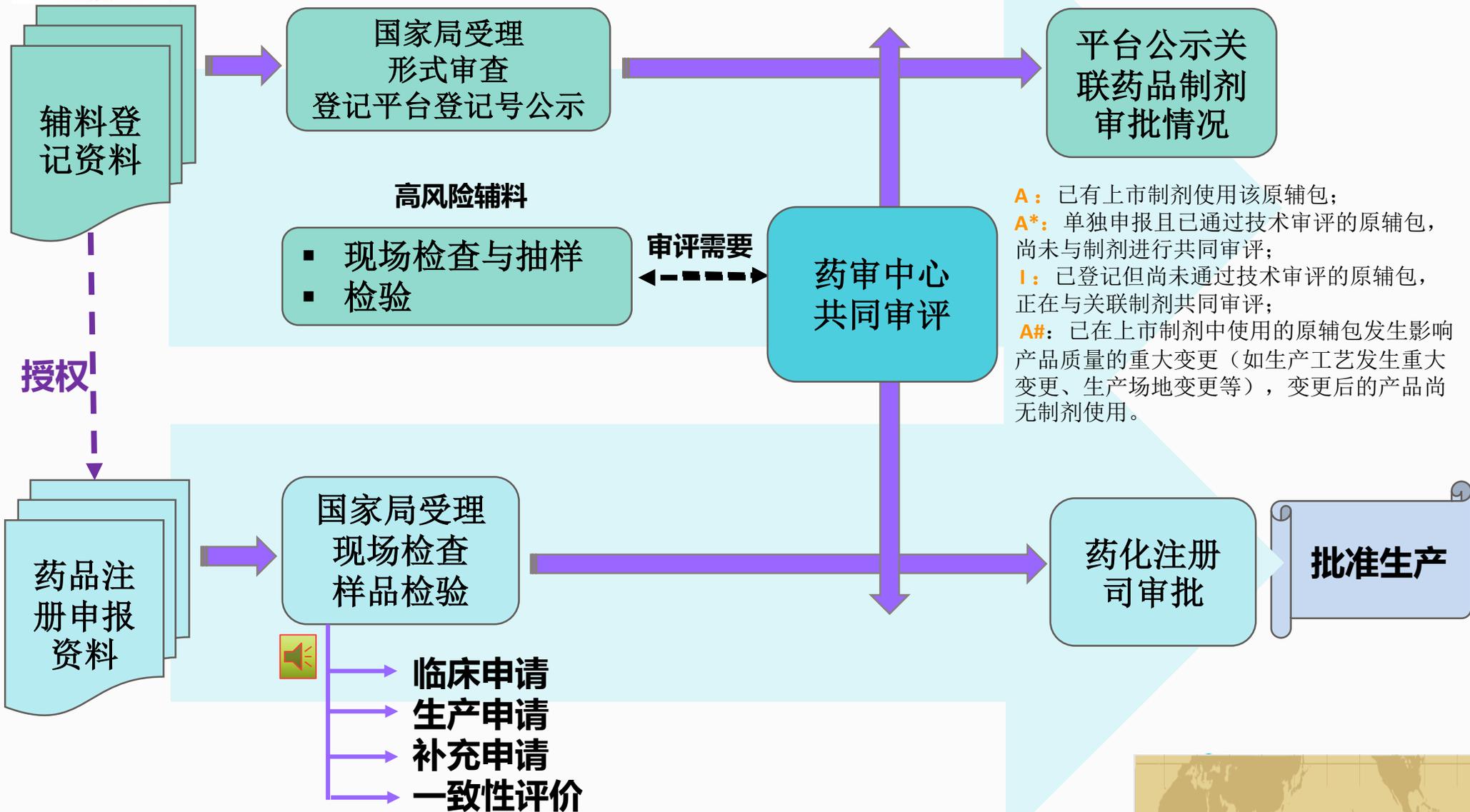
# 法规沿革: 单独申报、审评审批程序 2016年8月10日前





# 法规沿革: 药包材、药用辅料与药品共同审评审批程序

## 2017年11月30日146号公告发布后



# 2

## 关联审评审批下药用辅料法规监管的特点

- 关联审评审批法规
- 高风险辅料
- 辅料登记分类
- 不纳入目录管理的辅料

为贯彻落实中共中央办公厅、国务院办公厅《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》（厅字〔2017〕42号）与《国务院关于取消一批行政许可事项的决定》（国发〔2017〕46号），取消药用辅料与直接接触药品的包装材料和容器（以下简称药包材）审批，原料药、药用辅料和药包材在审批药品制剂注册申请时一并审评审批。



# 关联申报审评审批法规

※ 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年第155号）  
2016年11月28日发布



※ 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)  
2017年11月30日发布

※ 总局发布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年第134号）  
2016年8月10日发布



# 关联申报审评审批

## 总局发布关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告 (2017 No. 146) 2017年11月30日发布

### 适用范围

原料药：注册分类2.2、2.3、2.4、3、4、5类药；辅料：各类药品注册申请所使用的



### 实施日期

自本公告发布之日起  
CDE：登记平台与数据库，提交登记资料，获得登记号后，待关联审评。



### 原料药登记资料要求

原料药：《关于发布化学药品新注册分类申报资料要求（试行）的公告》（总局通告2016年第80号）



### 药用辅料登记资料要求

药用辅料：《关于发布药包材药用辅料申报资料要求（试行）的公告》（药品监督管理局通告2016年第155号）



### 药用辅料登记方式

“申请人之窗”填写信息，光盘提交至CDE，5个工作日完整性审查。不齐全的，一次性告知补正资料；符合的公示。



### 政策衔接

原注册申请中的直接转为登记平台登记号并补交资料；已有批准文号的仍需要登记公示



### 不需登记特例

仅供自用的或专供特定药品用的，可在药品制剂申请中一并提交



### 授权使用

原辅包授权使用书





# 关联申报审评审批 总局发布关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事 项的公告 (2017 No. 146) 2017年11月30日发布

## 原辅包企业责任

- 获得登记号后按年度提交产品质量管理报告；
- 产品发生变更应在登记平台中变更，并实施变更前主动告知使用其产品的药品制剂申请人。
- 药品制剂申请人应当对原/辅/包的质量负责，充分研究和评估原/辅/包变更对其产品质量的影响，按照规定和相关指导原则进行研究，按要求提出变更申请或者进行备案。



## 延伸监管

- 各省级药品监督管理部门负责对本行政区域内的原/辅/包生产企业的日常监督管理。
- 药品制剂申请审评审批过程中，国家局根据需要组织对涉及的原/辅/包材进行现场检查和检验。



# 辅料登记的分类

国内外批准制剂中

未有使用历史的，且

国内外批准制剂中

已有使用历史的，且

在食品或化妆品中

有使用历史的，且



- 1.1 新的分子结构的辅料以及不属于第1.2、1.3的辅料；
- 1.2 由已有使用历史的辅料经简单化学结构改变（如盐基，水合物等）；
- 1.3 两者及两者以上已有使用历史的辅料经共处理得到的辅料；
- 1.4 已有使用历史但改变给药途径的辅料。



- 2.1 中国药典/USP/EP/BP/JP均未收载的辅料；
- 2.2 USP/EP/BP/JP已收载，但未在国内上市制剂中使用的辅料；
- 2.3 USP/EP/BP/JP已收载，中国药典未收载；
- 2.4 中国药典已收载的辅料



- 3.1 具有食品安全国家标准的用于口服制剂的辅料；
- 3.2 具有化妆品国家或行业标准的用于外用制剂的辅料

拟用制剂给药途径：注射 吸入 眼用 局部及舌下 透皮 口服 其他  
来源：动物或人 矿物 植物 化学合成 其他

# 高风险药用辅料一般包括：

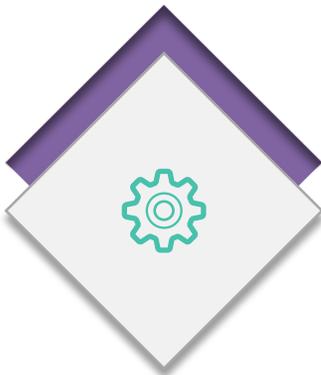
## 高风险药用辅料

- ❖ 动物源或人源的药用辅料；



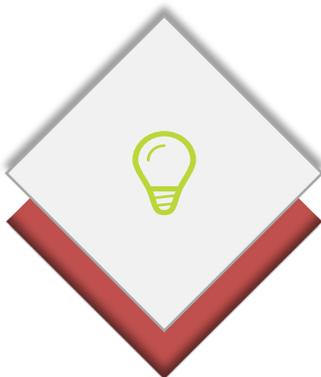
## 高风险药用辅料

- ❖ 国家局根据监测数据特别要求监管的药用辅料。



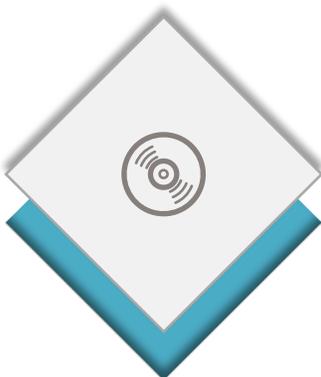
## 高风险药用辅料

- ❖ 用于吸入制剂、注射剂、眼用制剂的药用辅料；



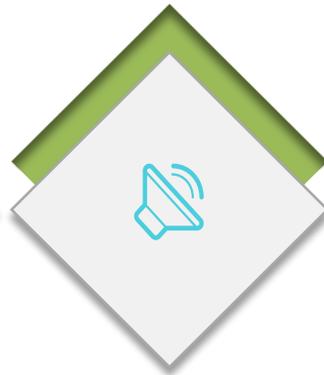
## 高风险药用辅料

- ❖ 境内外上市制剂中未使用过的药用辅料按照高风险药用辅料进行管理。



## 不纳入目录管理的辅料

已在批准上市的药品中长期使用，且用于局部经皮或口服途径风险较低的辅料，如矫味剂、甜味剂、香精、色素等执行相应行业标准，不纳入本目录。





# ※药包材药用辅料关联审评审批政策解读（一）

## 十一、2016年第134号公告附件1中规定的不纳入关联审评审批的药用辅料有哪些？

### （一）矫味剂（甜味剂）



如蔗糖、单糖浆、甘露醇、甜菊糖苷、葡萄糖、木糖醇、麦芽糖山梨醇、糖精钠、阿司帕坦、三氯蔗糖醇等。该类品种仅限于在制剂中作为矫味剂（甜味剂）使用。

### （三）色素（着色剂）



如氧化铁、植物炭黑、胭脂虫红等。执行食品标准的，应符合现行版GB 2760《食品安全国家标准 食品添加剂使用标准》等相关要求。

### （五）无机盐类



仅作为辅料使用、制备工艺简单、理化性质稳定的无机盐类（包括注射剂中使用的无机盐类）：如碳酸钙、碳酸钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、碳酸氢钠等。

### （二）香精、香料



如桔子香精、香蕉香精、香兰素等。执行食品标准的，应符合现行版GB 2760《食品安全国家标准 食品添加剂使用标准》、GB 30616《食品安全国家标准 食品用香精》及GB 29938《食品安全国家标准 食品用香料通则》等相关要求。

### （四）pH调节剂（包括注射剂中使用的pH调节剂）



如苹果酸、富马酸、醋酸、醋酸钠、枸橼酸（钠、钾盐）、酒石酸、氢氧化钠、浓氨溶液、盐酸、硫酸、磷酸、乳酸、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠等。

### （六）口服制剂印字使用的无苯油墨



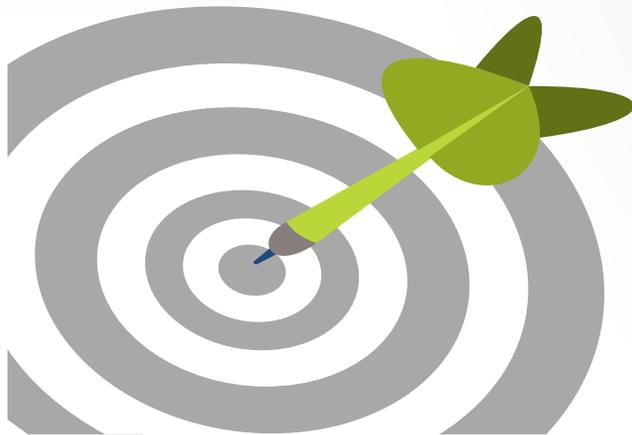
- ❖ 上述药用辅料，现行版《中国药典》已收载的，应符合现行版《中国药典》要求；现行版《中国药典》未收载的，应符合国家食品安全标准或现行版USP/NF、EP、BP、JP药典标准要求；其他辅料，应符合药用要求。
- ❖ 药品注册申请人在药品注册申请时，应至少在药品注册申报资料中提供药用辅料的生产企业信息、产品基本信息、生产工艺信息、产品质量标准、检验报告书等相关资料。上述辅料完成关联审评后不核发核准编号。
- ❖ 食品药品监管总局将根据工作需要将对不纳入关联审评审批范围的药用辅料进行调整和完善。



# 3

## 生产者和使用者合作共赢要点解析

- 合作要点
- 中美双报





# 生产者和使用者合作共赢要点-知己知彼

进口药用辅料通关是否还需口岸检验？  
什么是批准证明性文件？

2018年4月24日，国家药品监督管理局发布《关于药用原辅料进口通关有关事宜的公告》(2018年第8号)

.....口岸药品监管部门应在《进口药品通关单》中注明“本品为药用辅料，非药品，无需进行口岸检验”。未列入上述《进口药品目录》中的其他药用辅料不需办理《进口药品通关单》，进口通关相关事宜按照海关部门有关规定执行。

四、药用辅料证明文件包括以下内容之一：



(一)药用辅料的《进口药品注册证》。

146号文件发布前获得批准的药用辅料，《进口药品注册证》在有效期内继续有效，有效期届满的，应当提供该《进口药品注册证》，所进口的药用辅料可在原药品中继续使用，或供研究使用。



(二)按146号公告要求获得登记号，且已标识为

获准在上市制剂中使用的药用辅料，应当提供药审中心门户网站对社会公示的“药用辅料登记数据”检索结果，供使用该药用辅料的制剂企业使用，或供研究使用。

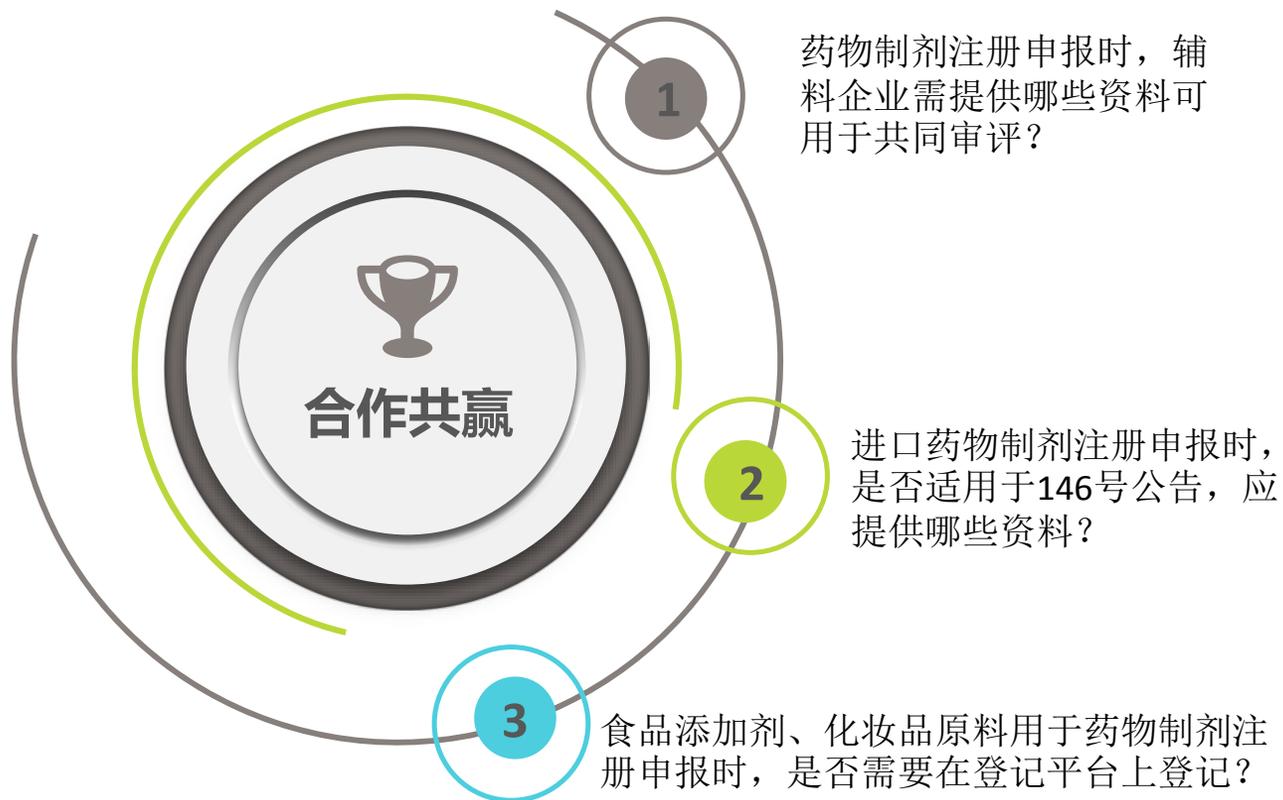


(三)按146号公告要求获得登记号，尚未标识为获准在上市制剂中使用的药用辅料，应当提供药审中心门户网站对社会公示的“药用辅料登记数据”检索结果，仅供研究使用。



(四)允许药用辅料进口的其他批准证明文件。

# 生产者和使用者合作共赢要点-知己知彼



1. 过渡期内，有效的辅料批准证明文件如药用辅料进口注册批件仍可以作为有效的药用辅料批准证明文件用于药物制剂注册申报。
2. 按146号公告要求，已在登记平台上公示的登记号和辅料企业出具的共同审评授权书

1. 根据146号公告要求，进口药物制剂注册申报适用于共同审评审批，应提交已在登记平台上公示的药用辅料登记号和辅料企业出具共同审评授权书；或过渡期内，进口制剂中的辅料如果是非关键辅料，可以按照自用辅料提交资料。
2. 境外制剂企业不能代替境外辅料企业在申请人之窗进行登记，可按照自用辅料一同提交资料。

在食品或化妆品中有使用历史的辅料，且

- 3.1 具有食品安全国家标准的用于口服制剂的辅料；
- 3.2 具有化妆品国家或行业标准的用于外用制剂的辅料。

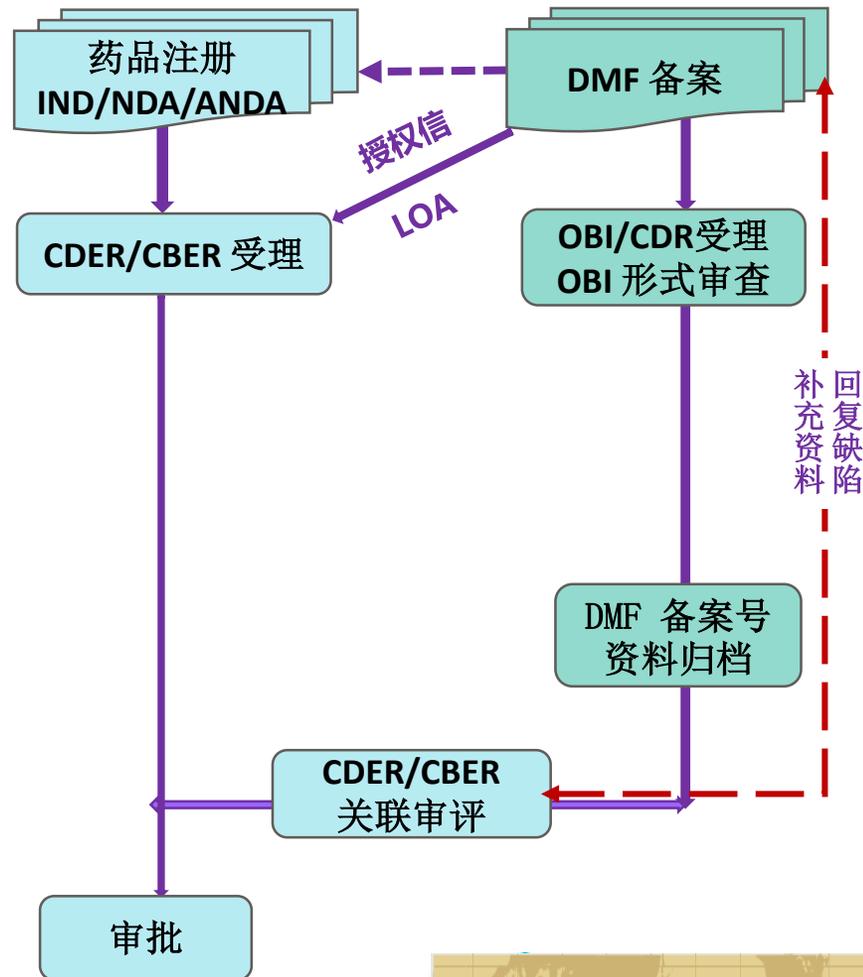
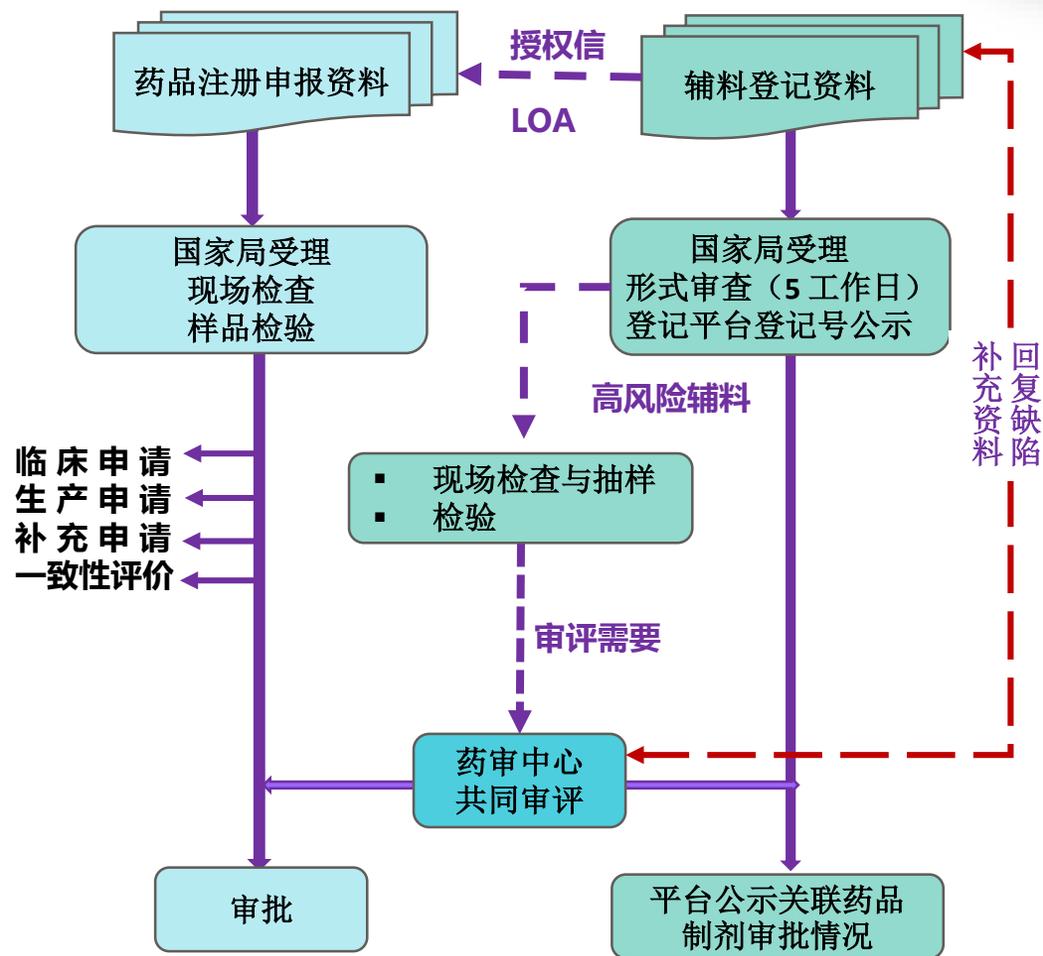


# 中美双报注意事项-药用辅料

## 中国关联审评审批

VS

## 美国DMF及关联审评



高风险辅料





# 中美双报注意事项-生产者与使用者 密切合作 及时沟通

## 美国申报：药用辅料

### 药用辅料DMF 备案：

- 非必须(自愿)
- 如需备案，提前告知辅料企业准备DMF
- DMF IV 备案，FDA以清单方式公开DMF号，持有人，提交日期，DMF文档标题等基本信息，其他未全部为不公开内容
- DMF的状态
  - “A” = 激活，这意味着DMF已通过行政审核可以归档，并且没有被关闭。
  - “I” = 未激活，这意味着DMF已被持有者或FDA关闭。
  - “P” = DMF文档等待行政归档审核
- DMF的状态与是否已被技术审核无关
- 制剂申报人为主要责任人

## 中国备案登记：药用辅料

### 关联审评审批备案登记：

- 现行关联审评要求下，要求指定平台登记备案，全部辅料含进口制剂中的辅料（专用、自用、不在目录管理的辅料除外）
- 研发阶段即跟踪辅料备案登记情况，以保证制剂注册顺利递交受理
- 保持密切沟通合作，提前确认制剂的给药途径，辅料在制剂中的应用；提供真实有效的制剂MAH/申报人信息，申报用途、制剂类型、有效联系方式等。发补内容及时更新沟通解决问题。
- MAH/制剂注册申报人为主要责任人，要对所选择的原辅包承担法律责任，提前做好相应合规核查。



# 4

## 关联审评审批下的问题与思考





# 国家药品监督管理局（NMPA）2019.3.30 关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告 （征求意见稿）

原料药——行政许可——收费——‘A’

《药品注册批件》《进口药品注册证》或《医药产品注册证》



- ▶ 仿制国内已上市的原料药：可以不与药品制剂关联，即单独登记，独立审评；经审评通过后，登记状态标识为“A”，未通过审评的标识为“I”。

## 药用辅料



- ▶ 曾经取得批件/IDL、并持续在制剂中使用的原辅包，转入登记平台并给予登记号，登记状态标识为“A”，可继续在原药品中使用

## 已上市制剂变更

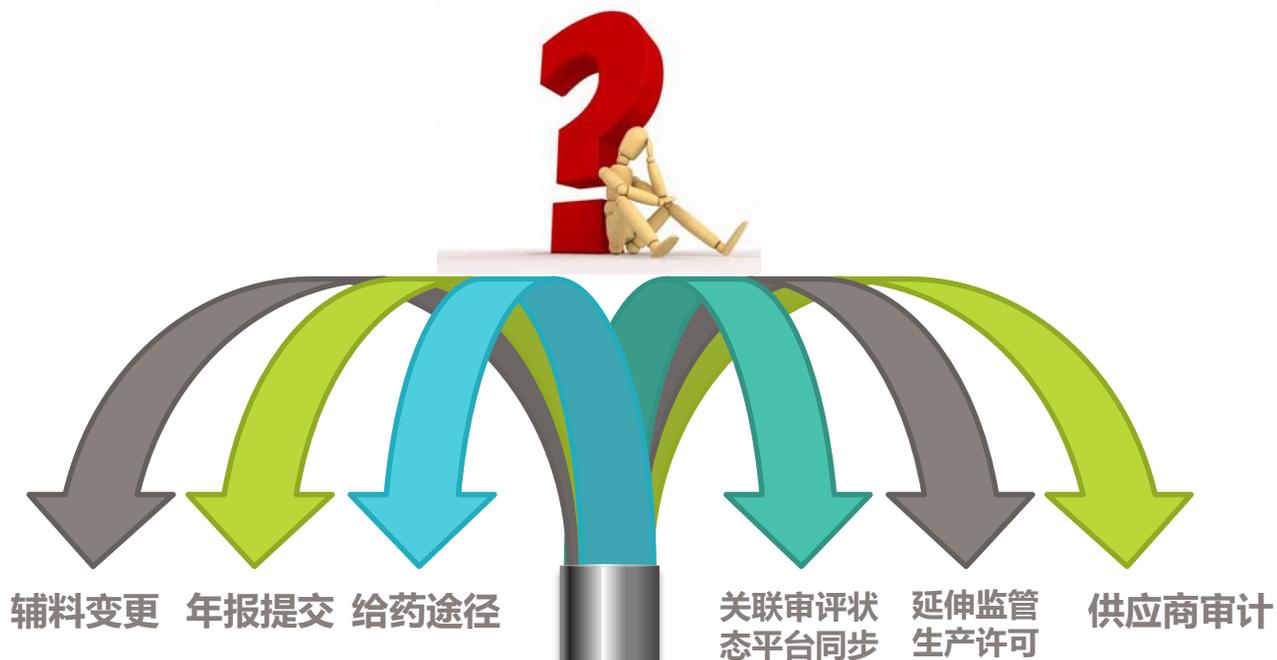


- ▶ 标识为“I”的，报CDE关联审评审批；
- ▶ 标识为“A”的，制剂为《上市药品目录集》收录的药品和进口药品，提交补充申请报CDE审评；
- ▶ 其他制剂变更原辅包标识为“A”的供应商报省局备案





# 关联审评审批下的问题与思考



关联审评审批过程中，仍需进一步完善的问题

2019关键年，我们共同关注合作共赢



5

互动交流





# 问题与解答

地址：中国北京市海淀区西直门北大街32号，  
枫蓝国际中心B座写字楼11层1106室  
电话: +86-10-82212866-6008  
传真: +86-10-82212857  
Email: [ipec-china@ccfdie.org](mailto:ipec-china@ccfdie.org)  
[www.IPEC-China.org](http://www.IPEC-China.org)

## 关于举办第七届国际药用辅料中国大会的通知

主办单位：  
中国食品药品国际交流中心  
国际药用辅料联盟  
协办单位：国际药用辅料协会(中国)有限公司  
时间：2019年7月17-18日  
地点：上海



感谢您的聆听，祝您生活、工作愉快！