

药用辅料中美双报案例解析

毕勇

安徽山河药用辅料股份有限公司

ANHUI SHANHE PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS CO., LTD.

一、CDE登记和美国DMF介绍

二、申报资料的对比解析



背景

• CDE登记

深化 简政放权、放管结合、优化服务
推进 行政体制改革、转职能、提效能

44号文。《**国务院**关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》
(十四) 简化药品审批程序，完善药品再注册制度。实行药品与药用包装材料、药用辅料关联审批，将药用包装材料、药用辅料单独审批改为在审批药品注册申请时一并审评审批。

总局134号文 155号文

2015年

2016年

• 美国DMF

知识产权保护 简化审评程序

DMF指导原则

发展期：文件、通告、解读

电子递交

1989年

2016年

2018年

是化学原料药、中间体、辅料和医药包材等医药原材料进入美国大门的资格性文件

背景

• CDE登记

厅发42号文。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》

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年第146号）

《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）》

国发〔2017〕7号文。
国务院关于第三批取消中央指定地方实施行政许可事项的决定
国发〔2017〕46号文。
国务院关于取消一批行政许可事项的决定
总局行政许可清单



2018年
原辅包
登记系统上线

• 美国DMF

I型：制造场地，设施，操作程序和人员（2000年1月12日后不再适用）

II型：原料药、原料药中间体、原料药制备中所用的材料（如无菌处理用的过滤器）或药品

III型：包装材料

IV型：赋形剂，着色剂，矫味剂，香精或制备它们所用的材料

V型：FDA可接受的参考信息（包含II到IV型DMF中未涵盖的信息）

对比

• CDE登记

半强制性

对知识产权信息的保护以及建立和维护日常监管的依据

以光盘的形式提交，邮寄方式；真正意义电子提交正在完善

• 美国DMF

自愿，美国药典收载的辅料不需要提交美国法律和FDA法规均未强制要求

对知识产权信息的有效提交、保护和使用的考虑

从2018年5月5日起，新DMF(除包材，被推迟至2020年5月5日)，必须通过ESG进行电子提交。

对比

- CDE登记

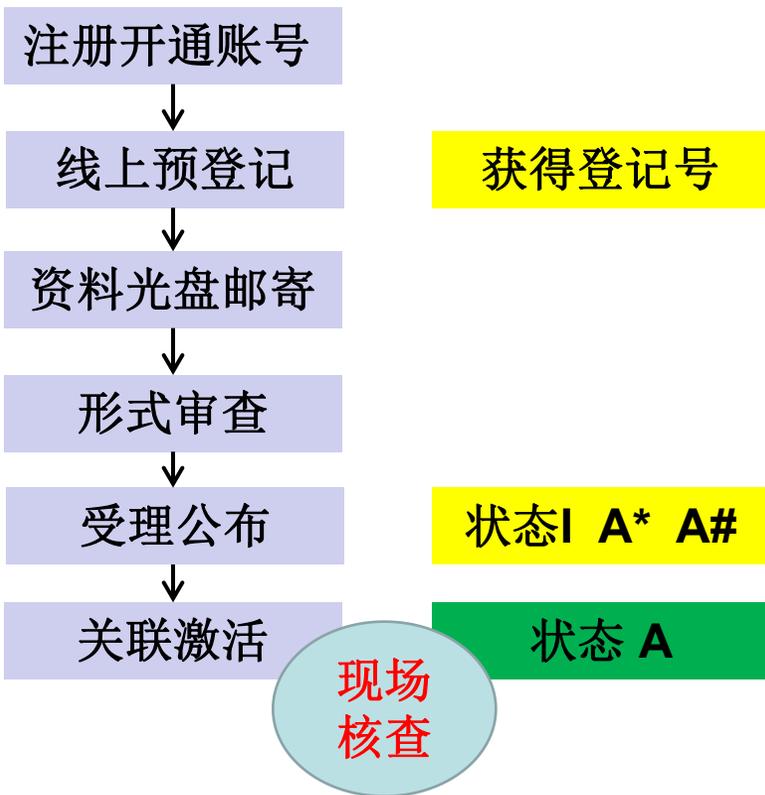
IND/NDA/ANDA/变更等申报

- 美国DMF

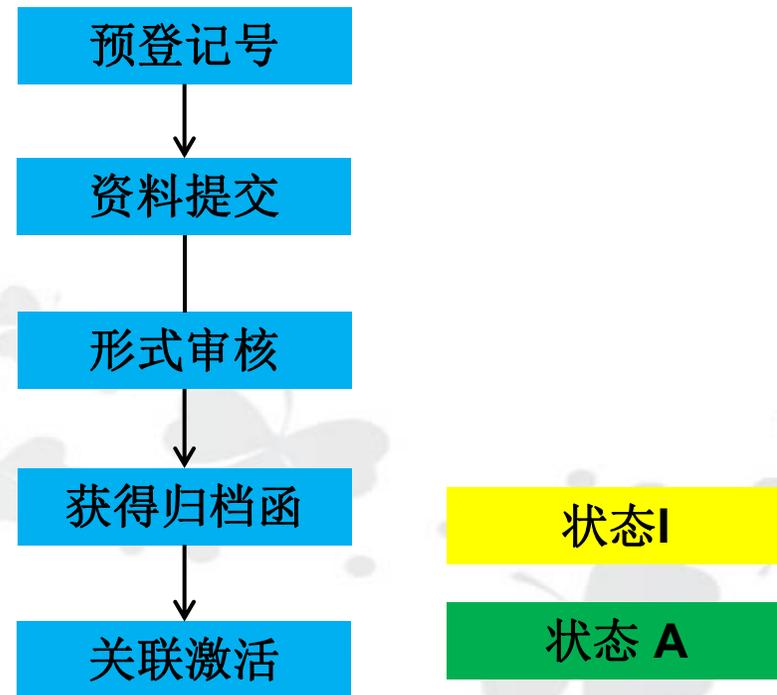
支持调研性新药申请 (IND)、新药上市申请 (NDA)、简明新药申请 (ANDA) 等申请

申请流程

• CDE登记



• 美国DMF



审核

• CDE 关联审评

DMF 文件被审核的三个前提

登记号
授权书
资料公示

NDA/ANDA/变更等申报
现场审核。

• 美国 DMF 审核

DMF 文件被审核的三个前提

--DMF 归档号
--客户
--授权信

FDA 收到 NDA 等申请后会对相关 DMF 进行连带审核

审核

• CDE 关联审评

形式审查
补正通知（纸质）+电话
技术审查

无缺陷
不会通知，会变A状态

• 美国DMF审核

缺陷
--反馈给DMF持有人，细节
--反馈给新药申请人，一般性目录

无缺陷
--DMF持有人和制剂商均不会接到通知

变更

• CDE登记变更

基础信息变更

微小变更

中等变更

重大变更

• 美国DMF

- 变更（两类）

- DMF未被审核前：
递交更新后的DMF即可。

- DMF被审核后：

- 事先取得制剂商同意，并向FDA报告变更内容；
新的授权信给制剂商，等待FDA批准后方可变更。

变更

• CDE登记变更

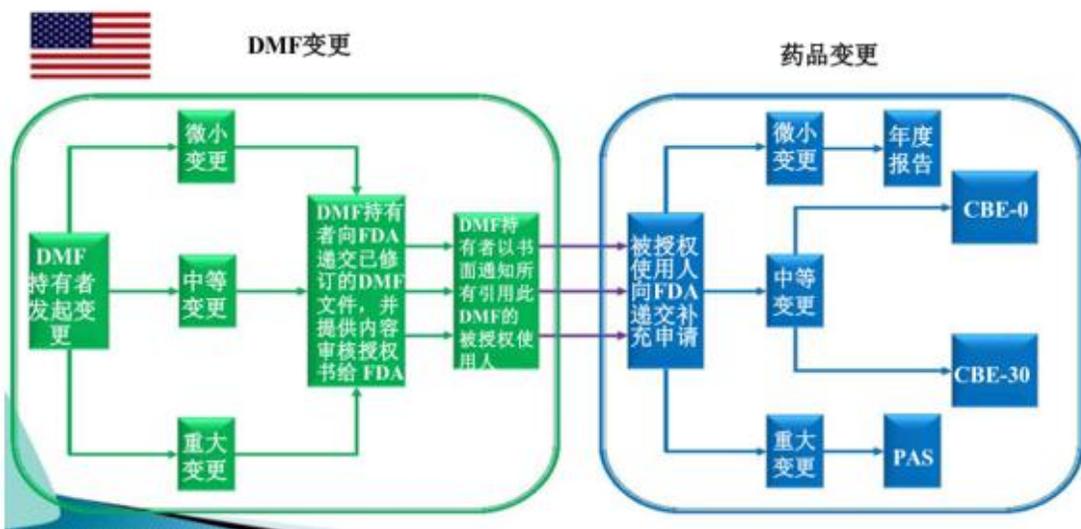
基础信息变更

微小变更

中等变更

重大变更

• 美国DMF



维护更新

• CDE年度报告

提交年度报告，以自然年为单位，但是没有官方的年度报告模板。目前没有强制执行。生产工艺等，无论是否有变化均需要提交年度报告

• 美国DMF年度报告

年度报告需要提供工艺是否变化、授权人和授权范围是否变化均需要说明。
年度报告强制执行，且有明确官方模板，如果不提交会由活跃变为不活跃，直至关闭。

是保持DMF活跃状态的方式

三年内必须更新一次，否则

二、申报资料的对比解析

• CDE登记

1 企业基本信息

1.1 企业名称、注册地址、生产地址

1.2 企业证明性文件

1.3 研究资料保存地址

2 辅料基本信息

中国药典名称

2.1 名称

2.2 结构与组成

2.3 理化性质及基本特性

2.4 境内外批准信息及用途

2.5 国内外药典收载情况

• 美国DMF

M1: 行政信息公司信息，代理信息，不侵犯专利声明，不雇佣违法人员声明，**GMP**符合声明

美国药典名称

3.2.S.1 GENERAL INFORMATION 基本信息

3.2.S.1.1 Nomenclature 命名/药品名称

3.2.S.1.2 Structure 结构

3.2.S.1.3 General Properties 基本性质

二、申报资料的对比解析

• CDE登记

3 生产信息

3.1 生产工艺和过程控制

3.2 物料控制

3.3 关键步骤和中间体的控制

3.4 工艺验证和评价

3.5 生产工艺的开发

批文差异

• 美国DMF

3.2.S.2 MANUFACTURE 生产

3.2.S.2.1.Manufacturers生产商

3.2.S.2.2Description of Manufacturing Process and Process Controls 生产工艺和过程控制

3.2.S.2.2.1.Flow Diagram工艺流程图

3.2.S.2.2.2.Description of the Manufacturing Process and Process Controls生产工艺和过程控制详细描述

3.2.S.2.2.3. Reprocessing, Reworking, Recycling, Regeneration, and Other Operations回收、返工、再加工及其他操作

二、申报资料的对比解析

• CDE登记

3 生产信息

3.1 生产工艺和过程控制

3.2 物料控制

3.3 关键步骤和中间体的控制

3.4 工艺验证和评价

3.5 生产工艺的开发

• 美国DMF

3.2.S.2.3.Control of Materials 物料控制

3.2.S.2.3.1.Starting Materials起始物料

3.2.S.2.3.2.Reagents, Solvents, and Auxiliary Materials试剂、溶剂、辅助物料控制

3.2.S.2.3.3.Diluents稀释剂

3.2.S.2.4.Controls of Critical Steps and Intermediates关键工艺步骤和中间体的控制

3.2.S.2.5.Process Validation and/or Evaluation 工艺验证和评估

3.2.S.2.6.Manufacturing Process Development 生产工艺开发

二、申报资料的对比解析

• CDE登记

- 4 特性鉴定
- 4.1 结构和理化性质研究
- 4.2 杂质研究
- 4.3 功能特性

• 美国DMF

- 3.2.S.3 CHARACTERIZATION特性鉴定
- 3.2.S.3.1.Elucidation of Structure and Other Characteristics 结构确证和其他特性
- 3.2.S.3.1.1.Elucidation of Structure **结构确证**
- 3.2.S.3.1.2.Physicochemical Characterization理化特性
- 3.2.S.3.1.3.Biological and Other Relevant Characteristics生物及其他特性
- 3.2.S.3.2.**Impurities** 杂质

二、申报资料的对比解析

• CDE登记

5 质量控制

5.1 质量标准

5.2 分析方法的验证

5.3 质量标准制定依据

6 批检验报告

• 美国DMF

3.2.S.4 CONTROL OF DRUG SUBSTANCE

物料控制

3.2.S.4.1 Specification 质量标准

3.2.S.4.2 Analytical Procedures 分析方法

3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures 分析方法验证

3.2.S.4.4 Batch Analyses 批分析

3.2.S.4.4.1 Batch Analysis Reports 批检验报告

3.2.S.4.4.2 Collated Batch Analyses Data 整理批次分析数据

3.2.S.4.5 Justification of Specification 质量标准的制定

二、申报资料的对比解析

• CDE登记

5 质量控制

5.1 质量标准

5.2 分析方法的验证

5.3 质量标准制定依据

6 批检验报告

• 美国DMF

3.2.S.5 REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS 参考标准或材料/对照品



二、申报资料的对比解析

• CDE登记

- 7 稳定性研究
 - 7.1 稳定性总结
 - 7.2 稳定性数据
 - 7.3 辅料的包装

8 药理毒理研究

• 美国DMF

- 3.2.S.6 CONTAINER CLOSURE SYSTEM
包装密封系统/包装系统
- 3.2.S.7 STABILITY 稳定性
 - 3.2.S.7.1.Stability Summary and Conclusions 稳定性总结和结论
 - 3.2.S.7.2.Postapproval Stability Protocol and Stability Commitment 上市后的稳定性方案和稳定性承诺
 - 3.2.S.7.3.Stability Data 稳定性试验数据

山河
中国药用辅料的
领跑者

感谢聆听,欢迎交流!

毕勇



139 5642 3179