# 药用辅料与制剂关联审评的技术要点

汤 秀 珍

2019-08-17 南京

# 报 告 内 容

一、关联审评审批制度情况介绍

二、药用辅料登记资料要求

三、案例

四、思考

# 关联审评审批制度情况介绍

## 药品关联审评审批制度改革的依据

提高质量，提升效率，
简化审评

鼓励创新，加强监管，
加快审批

**开启大幕**

国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见国发〔2015〕44号

**改革不断向纵深推进**

《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）

# 关联审评审批制度情况介绍

## 关联审评审批的文件

134 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年第134号）

155 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）

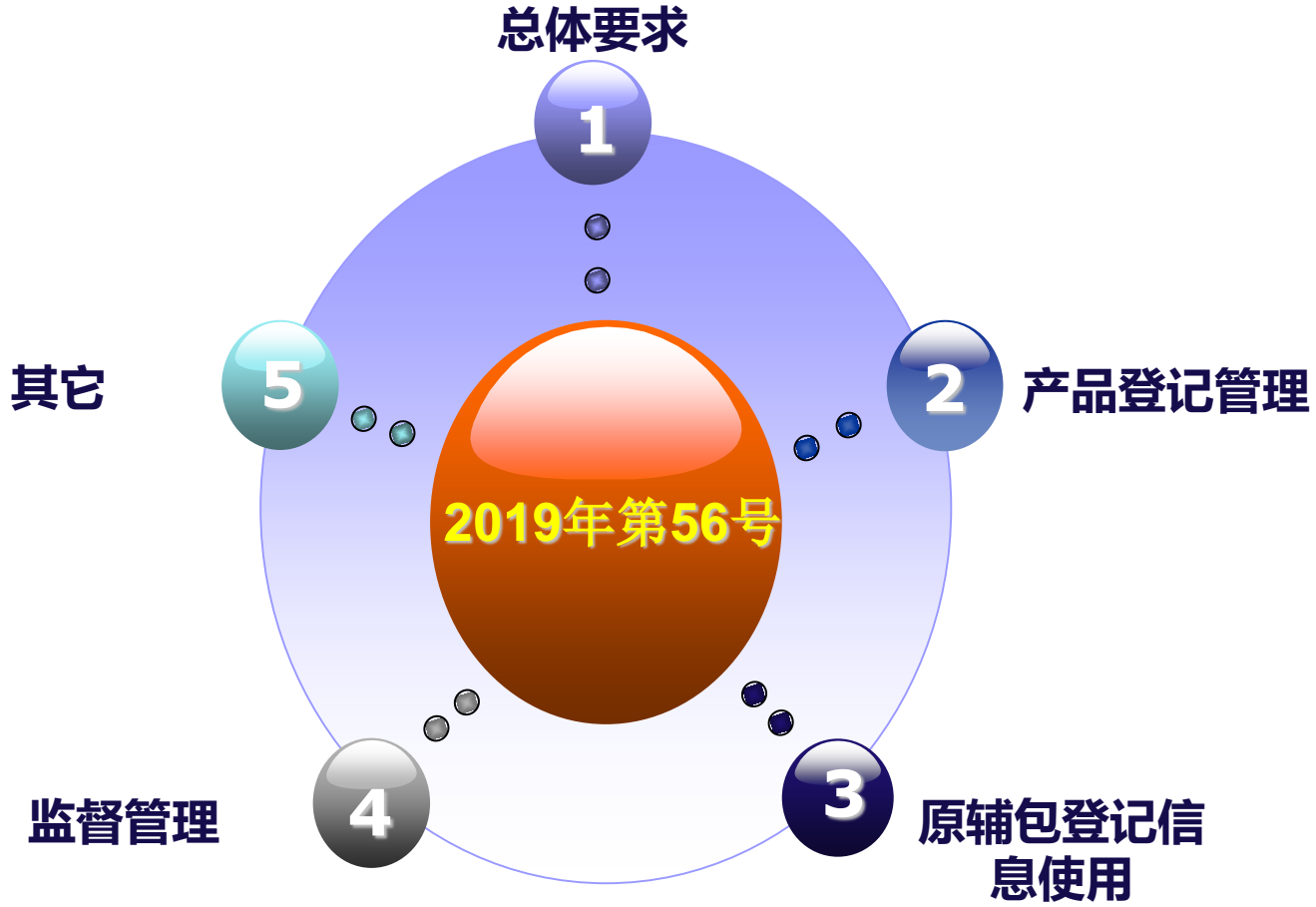
146 总局关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告（2017年第146号）

其它 药包材药用辅料关联审评审批政策解读（一）（2017年）

56 国家药监局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（2019年 第56号）

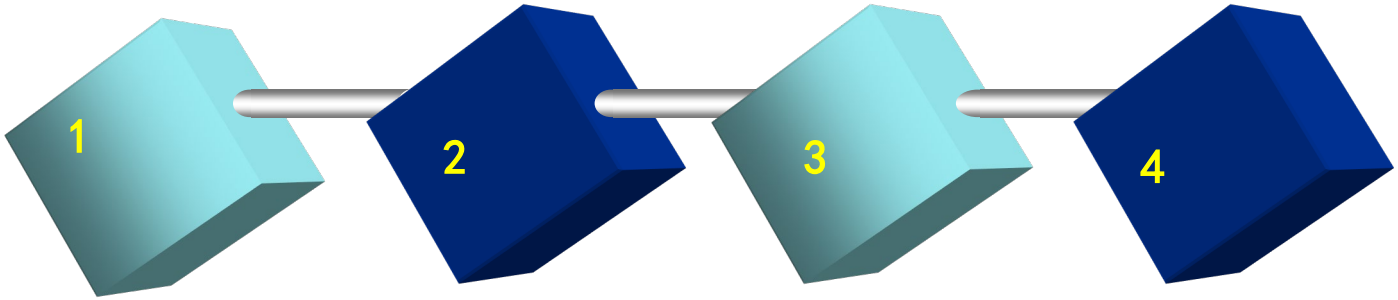
# 关联审评审批制度情况介绍

## 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（2019年第56号）



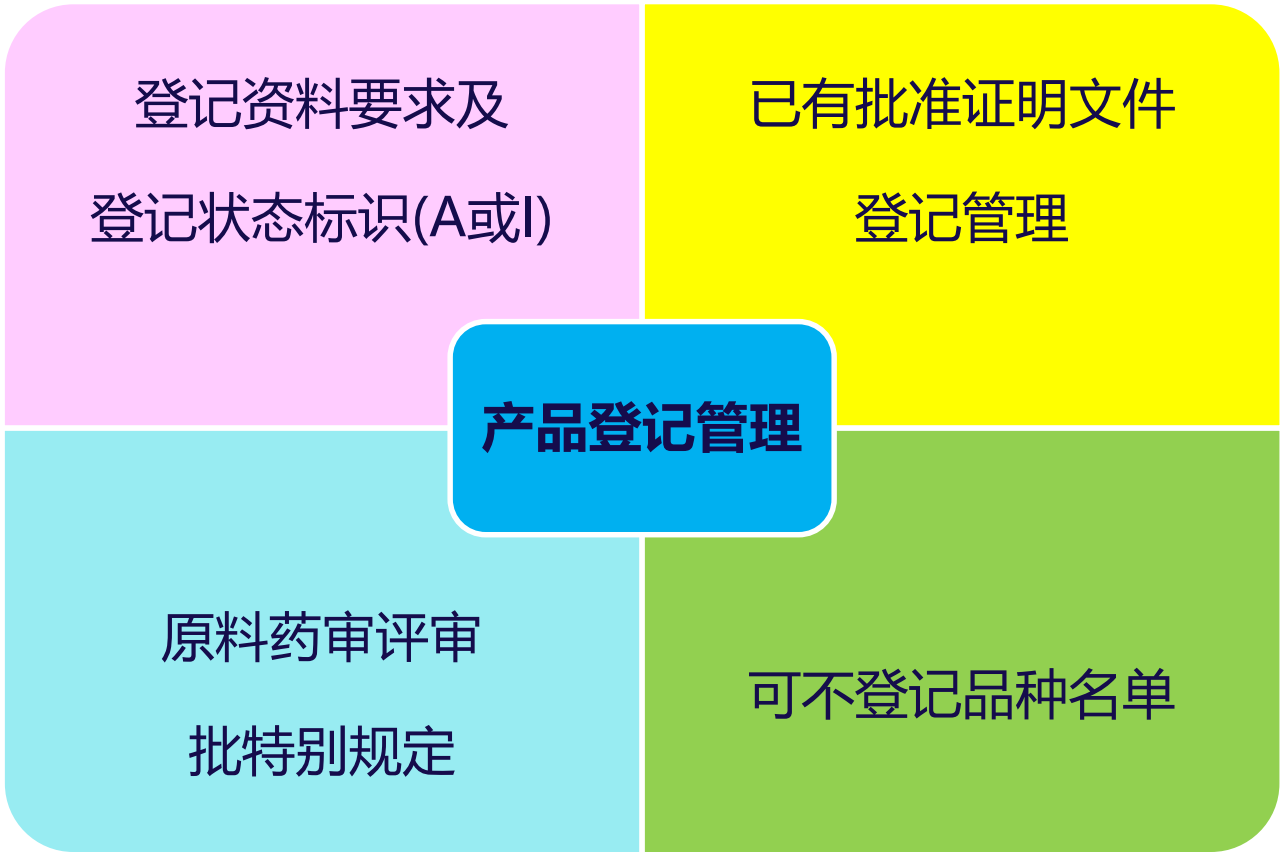
# 关联审评审批制度情况介绍

## 总体要求




| | | | |
|---|---|---|---|
| 原辅包的使用应符合药用要求 | 原辅包登记人职责及资质 | 制剂注册申请人责任 | 登记平台公示内容 |

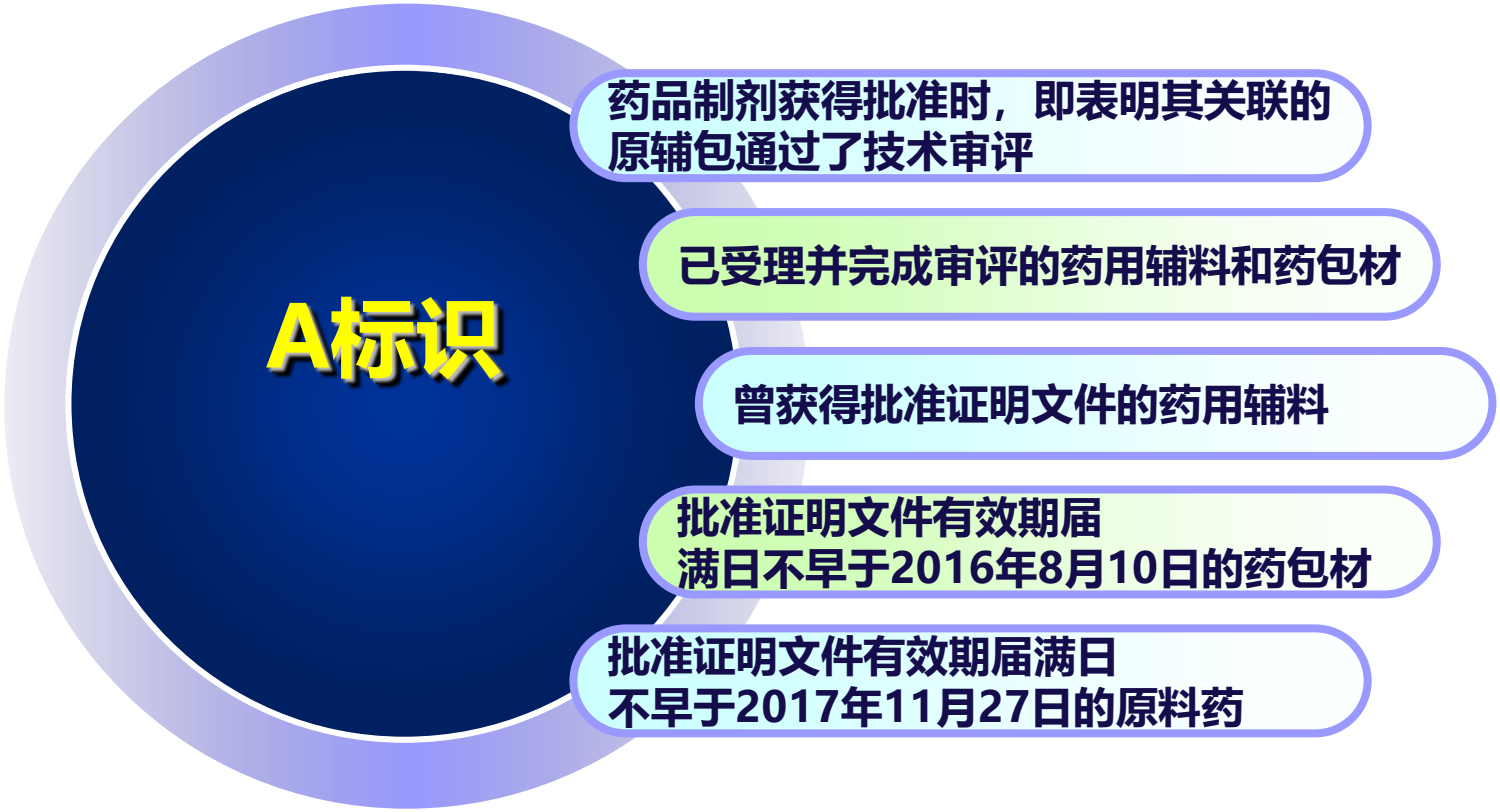
# 关联审评审批制度情况介绍



# 关联审评审批制度情况介绍

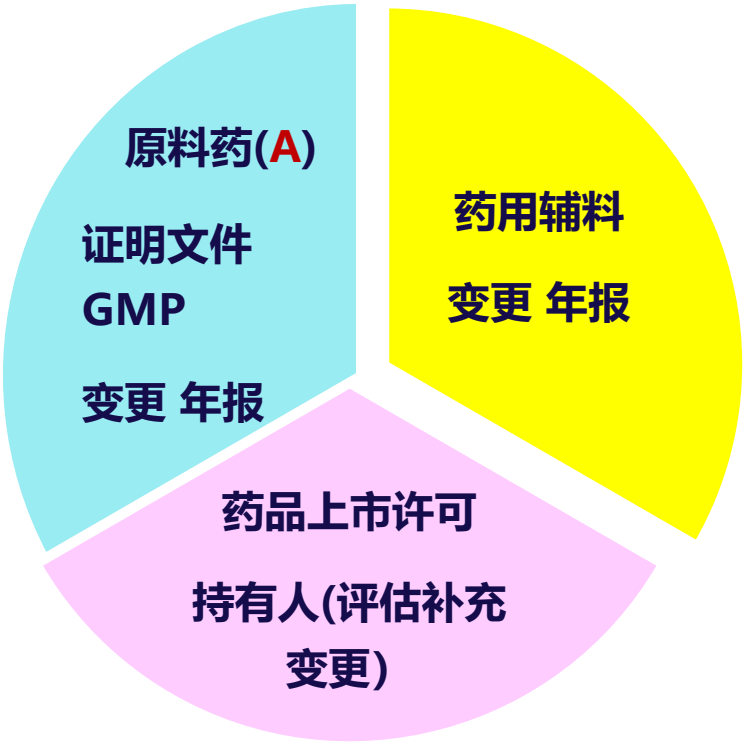
## 产品登记管理

按照登记资料技术要求在平台登记，获得登记号；
药用辅料按照本公告附件1的资料要求进行登记

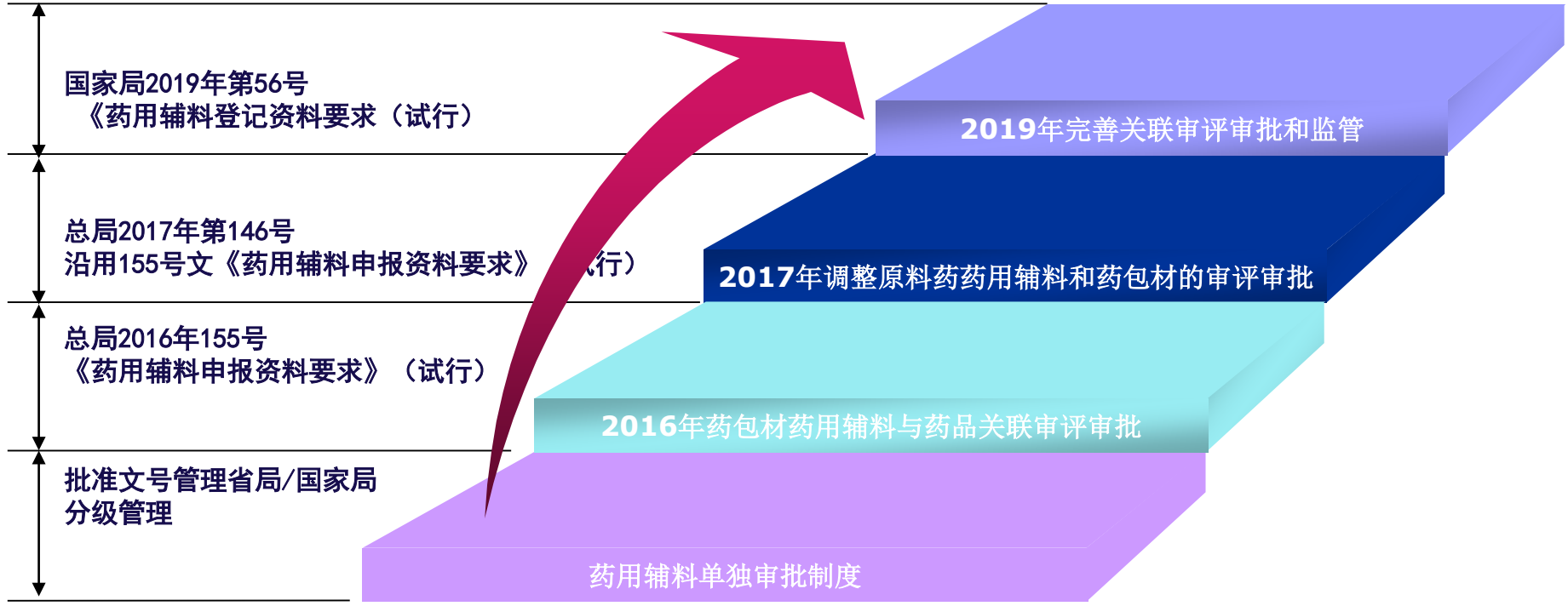


# 关联审评审批制度情况介绍

## 原辅包登记信息的使用和管理



# 药用辅料登记资料发展历程



# 关联登记及审评情况

## 公示平台登记情况

| | A | A* | A# | I | 撤销 | 总计 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 药用辅料 | 130 | 41 | 4 | 1530 | 1 | 1706 |

符号 代表含义

- A 已批准在上市制剂使用的原料/辅料/包材。
- A* 单独申报且已通过技术审评，但尚未通过与制剂共同审评审批的原料/辅料/包材。
- A# 已批准在上市制剂使用的原料/辅料/包材，发生影响产品质量的重大变更（如生产工艺发生重大变更、生产场地变更等），变更后的产品尚未通过与制剂共同审评审批。
- I 尚未通过与制剂共同审评审批的原料/辅料/包材。

# 关联登记及审评情况

## 药用辅料关联审评情况

| | 在审 | 通过 | 发补 | 不通过 | 未启动 | 登记数 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 药用辅料 | 276 | 175 | 28 | 8 | 1255 | 1706 |

- 国产辅料登记1338，通过127
- 进口辅料登记356，通过44
- 港澳台登记12，通过4

# 药用辅料登记资料要求

- 主要结合56号文附件1内容进行解读
- 通过对登记资料要求的变化了解，体会关联审评的要求
- 涵盖各种类型的药用辅料登记的通用资料格式与内容要求

# 药用辅料登记资料要求

## 整体变化的基本特点

- 增加分类描述，方便归类登记
- 简化登记内容，促进备案管理
- 明细资料要求，提供登记指导

# 1、前言部分

附件 2

## 药用辅料申报资料要求（试行）

**155号文**

品种名称：XXXXX

申请人：XXXXX

应用情况：□境内外上市制剂中未使用过的药用辅料

□境外上市制剂中已使用而在境内上市制剂中未使用过的药用辅料

□境内上市制剂中已使用，未获得批准证明文件或核准编号的药用辅料

□已获得批准证明文件或核准编号的药用辅料改变给药途径或提高使用限量

□国家食品药品监督管理总局规定的其他药用辅料

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

**注册申请人名称：** **盖章**

**法定代表人：** **签名**

## 药用辅料登记资料要求（试行）

品种名称：XXXXX

登 记 人：XXXXX

**56号文**

**辅料分类：**

境内外上市药品中未有使用历史的，包括

○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。

境内外上市药品中已有使用历史的，且

○2.1 中国药典/USP/EP/BP/JP 均未收载的辅料；

○2.2 USP/EP/BP/JP 之一已收载，但未在境内上市药品中使用的辅料；

○2.3 USP/EP/BP/JP 之一已收载，中国药典未收载的辅料；

○2.4 中国药典已收载的辅料。

在食品或化妆品中已有使用历史的，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。

○其他

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 ○微生物发酵或生物工程 ○其他

# 1、前言部分

药用辅料登记资料要求（试行）

品种名称：XXXXX

登 记 人：XXXXX

**辅料分类：**

境内外上市药品中未有使用历史的，包括

○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。

境内外上市药品中已有使用历史的，且

○2.1 中国药典/USP/EP/BP/JP 均未收载的辅料；

○2.2 USP/EP/BP/JP 之一已收载，但未在境内上市药品中使用的辅料；

○2.3 USP/EP/BP/JP 之一已收载，中国药典未收载的辅料；

○2.4 中国药典已收载的辅料。

在食品或化妆品中已有使用历史的，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。

○其他

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 ○微生物发酵或生物工程

○其他

**变 化 点**

- **题目：申报资料 →登记资料**
- **主体：申请人→登记人**
- **分类：应用情况→辅料分类**
- **按照是否有使用历史作为分类依据**

# 2、正文部分

## 登记资料项目

1. 登记人基本信息
2.辅料基本信息
3. 生产信息
4.特性鉴定
5.质量控制
6.批检验报告
7.稳定性研究
8.药理毒理研究

## 主要变化点

资料项目基本与原来要求一致，仅部分项目名称用词做了规范修订。

申报资料→登记资料

企业→登记人

# 2、正文部分

## (1)、登记人基本信息-证明性文件

### 境内药用辅料登记人

- 营业执照复印件
- 增加委托第三方生产要求：委托书、生产者相关信息及营业执照复印件
- 《食品添加剂生产许可证》 《药品生产许可证》等其它认证文件**不再要求**

### 境外药用辅料登记人

- 授权中国代表机构
- 增加委托第三方生产要求
- 产品在国外的生产、销售、应用情况综述及在中国申请特别说明理由**不再要求**
- 境外药用辅料建议提供人源或动物源性辅料的相关证明文件

# 2、正 文 部 分

## (1)、登记人基本信息-药用明胶（在外用制剂中增粘剂）

**境内登记人**

申请药用明胶的，应提供明胶制备原料的**来源、种类、标准**等相关资料和证明。

**境外登记人**

**牛源性来源**

须提供制备胶囊的主要原材料——明胶的制备**原料的来源、种类等相关资料和证明**，并提供制备原料来源于**没有发生疯牛病疫**情国家的政府证明文件

# 2、正文部分

## (2)、辅料基本信息

### 2.1 名称

提供辅料的中文通用名（如适用，以中国药典名为准）、英文名、汉语拼音、化学名、曾用名、化学文摘（CAS）号等。如有UNII号及其他名称

### 2.2 结构与组成

提供辅料的结构与组成信息，如结构式、分子式、分子量，高分子药用辅料应明确型号、分子量范围、聚合度、取代度等。有立体结构和多晶型现象应特别说明

# 2、正文部分

## 2.3 理化性质及基本特性

提供辅料已知的物理和化学性质

- 性状（如外观，颜色，物理状态）
- 熔点或沸点、比旋度、溶解性、溶液pH、粒度、密度（堆密度、振实密度等）
- 功能相关性指标等

# 2、正文部分

## 2.4 境内外批准登记等相关信息及用途

### 2.4.1 境内历史批准信息

提供境内历史批准的相关信息（如有）

### 2.4.2 其他国家的相关信息

提供拟登记产品在境外作为药用辅料的相关信息（如适用）

# 2、正文部分

## 2.4 境内外批准登记等相关信息及用途

### 2.4.3 用途信息

- 提供该辅料的给药途径信息以及最大每日参考剂量及参考依据
- 使用该辅料的药品已在境内外获准上市的，提供相关药品的剂型、给药途径等；
- 尚未有使用该辅料的药品获准上市的，应提供该药用辅料的预期给药途径以及正在使用该辅料进行注册的药品信息。
- 如有生产商已知的不建议的给药途径或限定的使用剂量，也应予以明确并提供相关参考说明。以上信息应尽可能提供。

# 2、正文部分

## 2.5 国内外药典收载情况

提供该药用辅料被国内外药典及**我国国家标准收载**的信息

# 2、正文部分

## (3)、生产信息

### 3.1 生产工艺和过程控制

(1) 工艺综述

(2) 工艺详述

(3) 说明商业生产的分批原则、批量范围和依据

(4) 设备：提供主要和特殊的生产设备

# 2、正文部分

## (3)、生产信息

### 关于工艺详述

(1).工艺参数和所用溶剂

(2).商业批规模信息

(3).人或动物源的特殊要求（病毒灭活与清除）

(4).详略程度

# 2、正文部分

## 3.2 物料控制

1

对关键物料的控制

按下表提供信息，包括名称、来源、标准和使用步骤

主要针对已有使用历史、并且有明确控制标准的辅料（药典）

2

列表提供生产中用到的所有物料的基本信息，包括名称、来源、标准和使用步骤

主要针对创新辅料以及即使有应用历史但未收载于药典的辅料

# 2、正文部分

## 3.2 物料控制

### 关键物料

| 物料名称 | 来源[注] | 质量标准 | 使用步骤 |
| --- | --- | --- | --- |
| | | | |
| | | | |

### 物料控制信息

列明生产中用到的所有物料（如起始物料、反应试剂、溶剂、催化剂等），并说明所使用的步骤

| 物料名称 | 来源[注] | 质量标准 | 使用步骤 |
| --- | --- | --- | --- |
| | | | |
| | | | |

# 2、正文部分

## 3.3 关键步骤和中间体的控制

1

**关键步骤**（如：终产品的精制、纯化工艺步骤，人或动物来源辅料的病毒灭活/去除步骤）

2

关键过程控制及参数，提供具体的研究资料

3

分离的中间体时，应列出其质量控制标准，包括项目、方法和限度，并提供必要的方法学验证资料

# 2、正文部分

## 3.4 工艺验证和评价

**3.4.1工艺稳定性评估**

提供辅料工艺稳定的相关评估资料，如5批以上的产品质量回顾性报告等。

已有应用历史的辅料

**3.4.2工艺验证**

提供工艺验证方案、验证报告等资料，必要时提供批生产记录样稿。

创新辅料

# 2、正文部分

## 3.5 生产工艺的开发（1.1必须提供）

工艺研究数据汇总表

| 批号 | 试制日期 | 试制地点 | 试制目的/样品用途[注1] | 批量 | 收率 | 工艺[注2] | 样品质量 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | 含量 | 功能性指标 | 性状等 |
| | | | 工艺验证 | | | | | | |
| | | | 稳定性研究 | | | | | | |

提供工艺路线的选择依据（包括文献依据和/或理论依据）。

提供详细的研究资料（包括研究方法、研究结果和研究结论）

详细说明在工艺开发过程中生产工艺的主要变化

（包括工艺路线、工艺参数、批量以及设备等的变化）及相关的支持性验证研究资料

# 2、正文部分

## (4)、特性鉴定

4.1.1（1） 结构确证信息（除2.4 中国药典收载不需要提供）

- 对药用辅料的结构进行确证或表征的相关信息

4.1.1（2）结构确证研究（仅1.1；1.3必须提供）

- 对产品的结构进行解析，如可能含有立体结构、结晶水/结晶溶剂或者多晶型问题要详细说明
- 对于高分子药用辅料，还需关注分子量及分子量分布、聚合度、取代度、红外光谱等结构确证信息
- 提供结构确证用样品的精制方法、纯度、批号
- 提供具体的研究数据和图谱并进行解析

# 2、正文部分

## (4)、特性鉴定

4.1.2 理化性质（除1.1必须提供）

4.2.1 杂质信息（全部提供）

结合辅料生产工艺，描述杂质情况

4.2.2 杂质研究（除1.1必须提供，2.3；2.4不需要提供）

高分子辅料应重点研究残留单体、催化剂以及生产工艺带来的杂质

4.3.1 功能特性信息（全部提供）

4.3.2 功能特性研究（2.3；2.4不需要提供）

该药用辅料的主要功能特性并提供相应的研究资料

- 除理化性质均分为两个层次提供资料，即基本信息和研究内容

# 2、正文部分

## (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

# 2、正文部分

## (6)、批检验报告

- 提供不少于三批生产样品的检验报告（不再要求连续3批）
- 如果有委托外单位检验的项目需说明
- 委托检验的受托方需具备相关资质

# 2、正文部分

## (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

# 2、正文部分

## (8)、药理毒理研究

(1) 药理毒理研究资料综述。

(2) 对拟应用药物的药效学影响试验资料和/或文献资料。

(3) 非临床药代动力学试验资料和/或文献资料。

(4) 安全药理学的试验资料和/或文献资料。

(5) 单次给药毒理性的试验资料和/或文献资料。

(6) 重复给药毒理性的试验资料和/或文献资料。

(7) 过敏性（局部、全身和光敏毒性）、溶血性和局部（血管、皮肤、粘膜、肌肉等）刺激性等主要与局部、全身给药相关的特殊安全性试验研究和/或文献资料

(8) 遗传毒性试验资料和/或文献资料。

(9) 生殖毒性试验资料和/或文献资料。

(10) 致癌试验资料和/或文献资料。

(11) 其他安全性试验资料和/或文献资料。

根据药用辅料的**上市状态、应用情况、风险程度**等确定需提交的研究资料和/或文献资料，如**不需要某项研究资料时**，应在相应的研究项目下予以说明。

药用辅料的药理毒理研究**可单独进行**也可通过合理设计与**关联制剂的药理毒理研究合并进行。**

# 3、登记资料说明

三、登记资料说明

1 基于辅料（在制剂中）的使用历史及药典收载情况，附表 1 列出了不同类别辅料所需提供的资料文件。

2 登记资料应列出全部资料项目，对按附表 1 规定无需提供的资料，应在该项资料项目下进行说明。

3 对于之前按注册程序已获批准证明文件的药用辅料，如登记可按附表 1 第 2.4 类资料要求提供资料。审评过程中可根据需要补充资料。

4 辅料已有使用历史的定义：该辅料已在境内外批准制剂中使用且给药途径相同。

5 境外批准制剂的范围：仅限在美国、欧盟、日本批准上市的制剂。

6 对于分类未涵盖的药用辅料，请选择“其他”，其登记资料的要求根据使用历史和药典收载情况提交相关的登记资料。

7 境内外上市药品中已有使用历史的，对于中国药典已收载，USP/EP/BP/JP 均未收载的药用辅料参照 2.2 类提交登记资料。

8 对于同一辅料同时属于不同分类的情况，应按照风险等级高的分类进行登记提交相关技术资料。

# 药用辅料登记资料表

| 资料项目 | 内容 | 1.1* | 1.2* | 1.3* | 1.4* | 2.1* | 2.2* | 2.3* | 2.4* | 3.1* | 3.2* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 登记人基本信息 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 2 | 辅料基本信息 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | 3.1（1）工艺综述 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | 3.1（2）工艺详述 | + | ± | ± | ± | ± | ± | - | - | ± | ± |
| | 3.1（3）说明商业生产的分批原则、批量范围和依据 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | 3.1（4）设备 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | 3.2.1 关键物料控制信息 | - | - | - | + | - | - | + | + | + | + |
| | 3.2.2 物料控制信息详述 | + | + | + | - | + | + | - | - | - | - |
| | 3.3 关键步骤和中间体的控制 | + | + | + | + | + | + | - | - | + | + |
| | 3.4.1工艺稳定性评估 | - | - | - | + | + | + | + | + | + | + |
| | 3.4.2 工艺验证 | + | + | + | - | - | - | - | - | - | - |
| | 3.5 生产工艺的开发 | + | ± | ± | - | ± | ± | - | - | - | - |
| 4 | 4.1.1（1） 结构确证信息 | + | + | + | + | + | + | ± | - | + | + |
| | 4.1.1（2）结构确证研究 | + | ± | + | - | - | - | - | - | - | - |
| | 4.1.2 理化性质 | + | ± | ± | ± | ± | ± | - | - | ± | ± |
| | 4.2.1 杂质信息 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | 4.2.2 杂质研究 | + | ± | ± | ± | ± | ± | - | - | ± | ± |
| | 4.3.1 功能特性信息 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | 4.3.2 功能特性研究 | + | + | + | ± | ± | ± | - | - | ± | ± |
| 5 | 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 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 7 | 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 | + | + | + | + | + | ± | ± | ± | ± | ± |

# 特别需要关注的信息

- 高风险药用辅料一般包括

  动物源或人源的药用辅料

  用于注射剂、眼用制剂、吸入制剂等的药用辅料

  基于风险的管理理念，按需要提供登记资料或发补资料

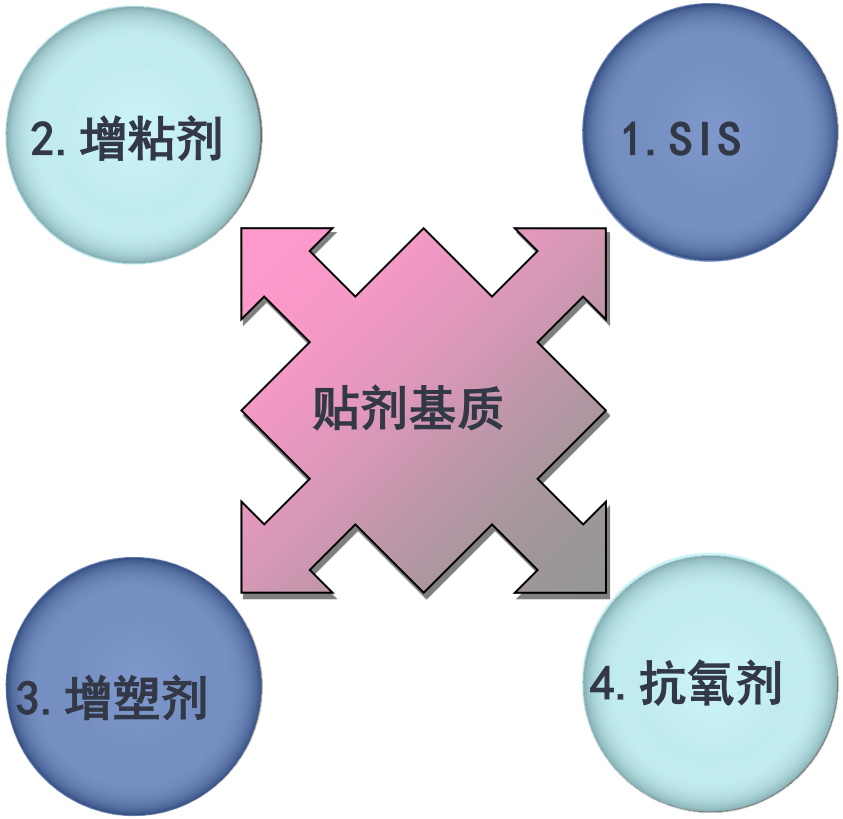
- 辅料超出相应给药途径的历史最大使用量，应提供相关安全性数据等资料

- 对预混辅料，应根据其在制剂中的应用及配方组成中各辅料成分情况，选择合适的资料要求进行登记。

- 该分类要求仅是登记指导，药品审评中心可根据制剂的技术审评需要提出资料补充要求

# 案例-SIS共聚物

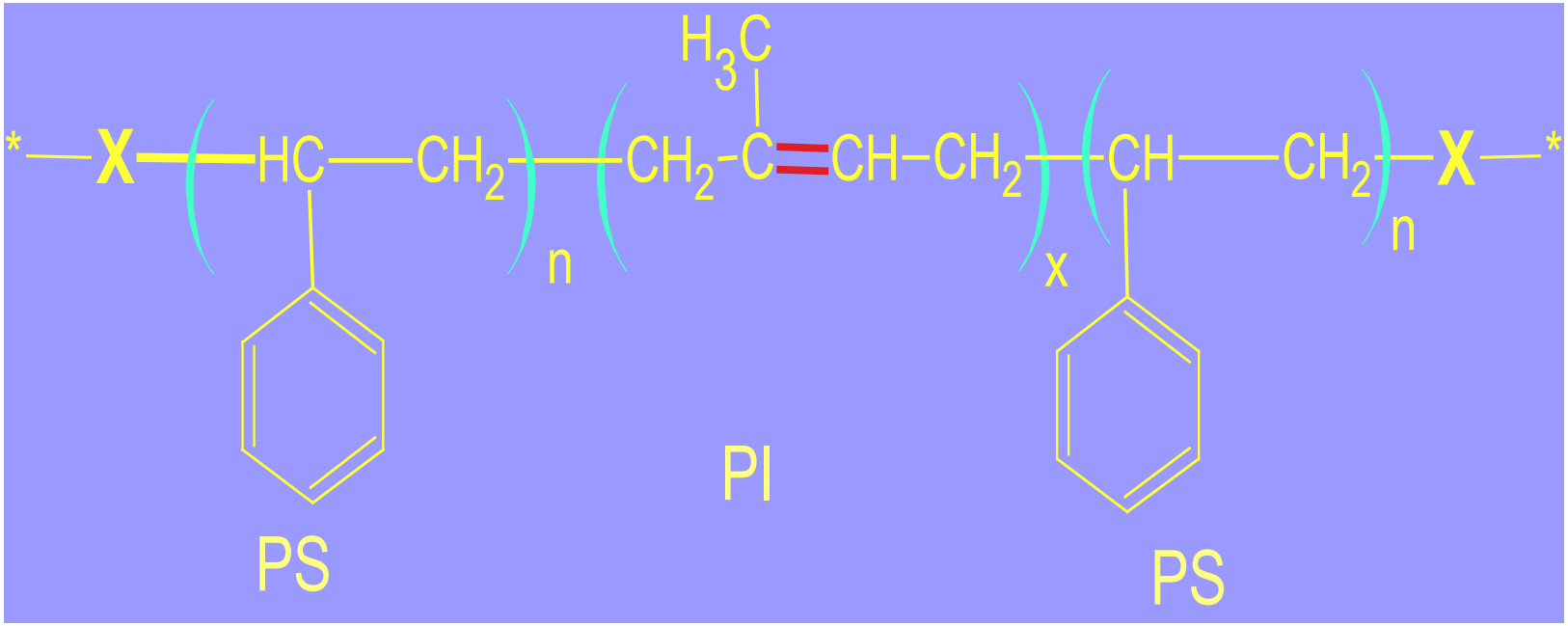
SIS是Patch(tape)的主要成分，国内一般称热熔胶贴



# 案例-SIS共聚物

## 苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯共聚物

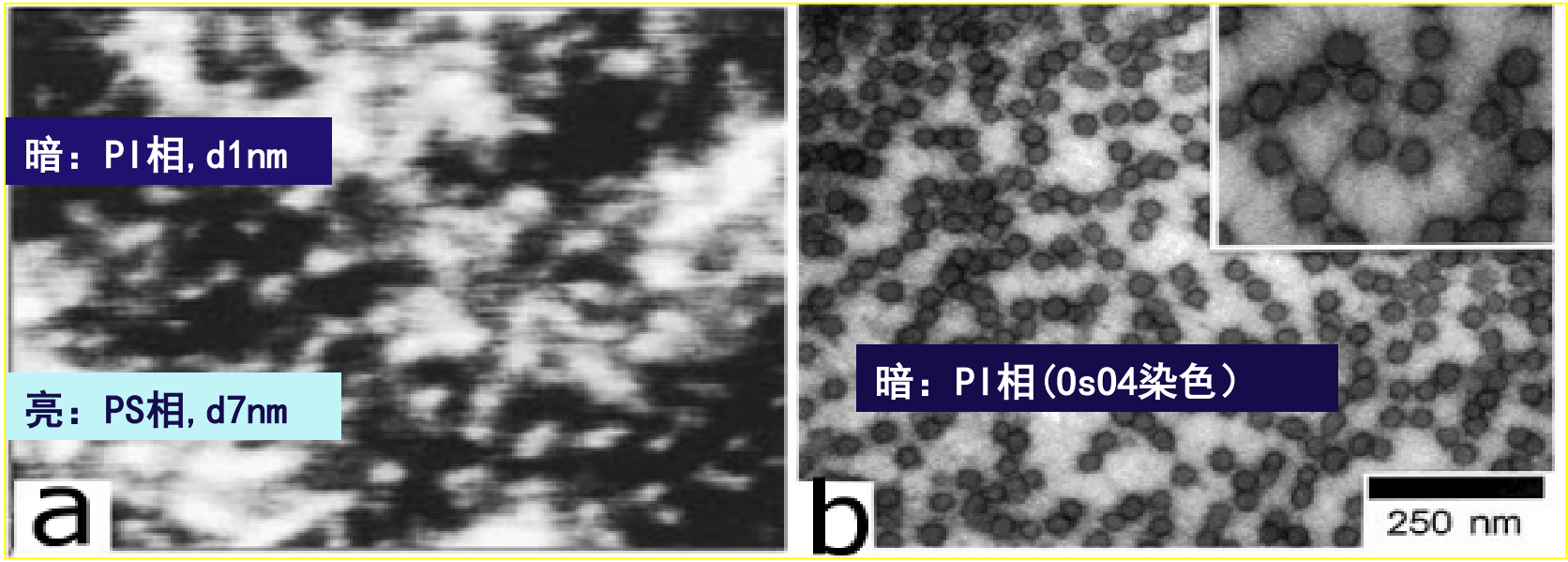
## Styrene·Isoprene·Styrene Block Copolymer




平均分子量10-20万嵌段比：15%（S/I）二嵌段含量：25%-80%，存在问题：玻璃转化温度比较高，影响粘附性、释放性等CQA，

# 案例-SIS共聚物

## SIS微观结构




a图 AFM:
[PS]相为图中的亮色区域，直径约7nm，
[PI]相为图中的暗色区域 ，直径约为1 nm

b图 TEM图中，
暗色区域为经过染色的[PI]相
当PS含量较少（15%），通过苯环聚集，形成海岛结构，
当PS含量大于40%，形成双连续相结构，

**SIS弹性体典型的AFM (a)和TEM (b)海岛图**

# 案例-SIS共聚物

- 使用情况

  境内外上市药品中已有使用历史的

  在日本上市的贴剂中使用，比如利多卡因贴剂，双氯芬酸钠贴剂，撒隆巴斯贴剂等；

  在美国上市的贴剂中使用，如利多卡因贴剂；

  在境内上市药品中有使用，如撒隆巴斯贴剂等；

- 国内外药典收载情况

  中国药典/USP/EP/BP/JP均未收载的辅料，仅日本的医药添加规有收载

# 案例-SIS共聚物

- 境内外批准登记等相关信息及用途

  美国非活性物质数据库，给药途径topical,剂型Patch,最大量519.75mg;

  日本医药添加规，经皮，最大量416.5mg/g(处方量可以很大)

- 来源

  化学合成

# 案例-SIS共聚物

辅料供应商提供的辅料信息：

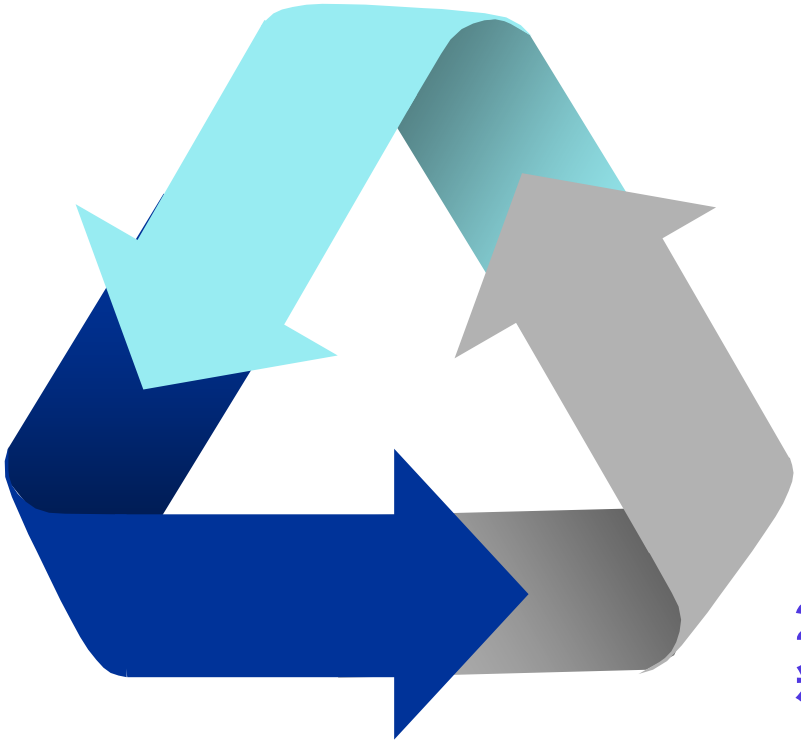
生产商、制备工艺（合成工艺描述、物料控制、中间体控制）、质量标准、批检验报告、稳定性研究、刺激性和过敏性研究等

这里就不讨论共处理辅料那种（国内比较常见）

# 案例-SIS共聚物

## 关联的一点考虑

辅料SIS对制剂的影响；安全，质控，功能



1.贴剂的特点

2. 辅料SIS的作用（粘附，释放）

# 案例-SIS共聚物

## 选择药用辅料的3个阶段

| Phase 1 | Phase 2 | Phase 3 |
| --- | --- | --- |
| 满足是同一种辅料，符合各国药典，保证是这种辅料，满足最低要求 | 满足同一种规格，功能性指标，粘度，分子量范围 | 满足批间稳定性辅料，结构表征（分子量，聚合度等，满足制剂稳定性） |

# 案例-SIS共聚物

**SIS辅料供应商还需要进一步完善的地方：**

1、生产：起始物料的全面控制，过程控制，生产规模

2、特性鉴定：比如IR、分子量、嵌段比

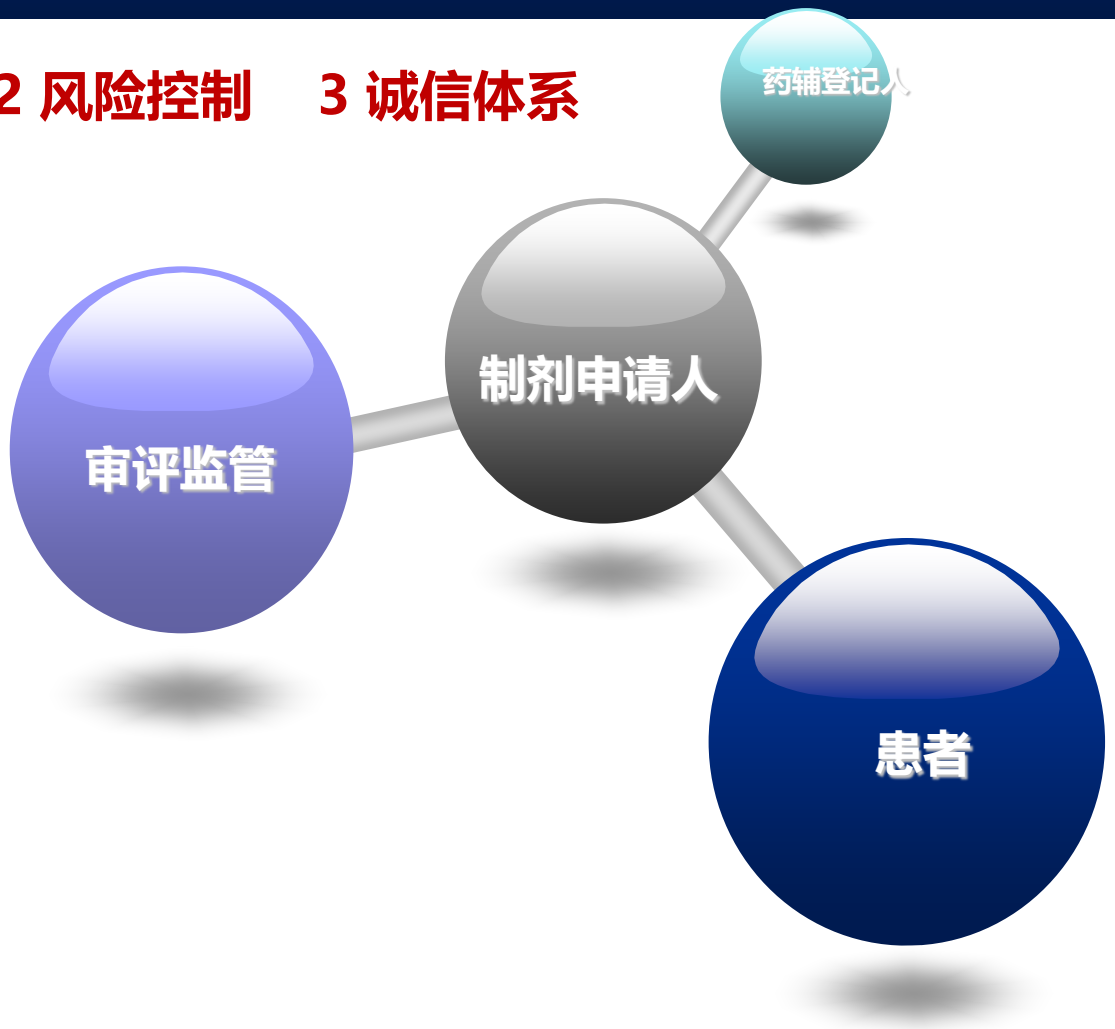
3、质量控制：国内没有标准；关键指标没有质控，分子量及分子量分布，嵌段比（styrene/Rubber Ratio），微生物等

4、批检验记录：委托检验，需要有资质的检验机构；批次不够；批间稳定性差异比较大

5、稳定性考察： 考察时间不合理，检测项目不全，数据不足，有效期确定不合理

# 思 考

**1 角色　2 风险控制　3 诚信体系**




制剂申请人如何做出成功的选择：

1 从药品开发到贯穿产品整个生命周期的精心选择；

2 开展对话

3 审计降低风险

4 稳健配方

5 可靠的保障

# Thank You

**Tel:13917853582**

**E-mail：ztang05@hotmail.com**