

## · 监督管理 ·

## 我国药用辅料关联审评制度改革进展及思考

吕旭峰, 袁利佳, 王佳, 汪小燕, 徐鹏遥, 张宁\* (国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076)

**摘要** 目的: 对比研究我国药用辅料关联审评制度与美国药品主文件登记制度的核心要素, 为完善我国药用辅料管理制度提出几点建议。方法: 对我国药用辅料关联审评制度和美国药品主文件登记制度涉及的登记范围、登记主体、登记资料要求, 以及完整性审查、关联审评、变更管理6个核心要素做了对比研究。结果与结论: 我国药用辅料关联审评制度的核心要素与美国药品主文件登记制度基本一致, 但我国药用辅料管理在一些理念和实践层面均有进一步完善的空间, 包括以风险为基础的管理理念有待深入贯彻, 登记状态的意义有待进一步澄清, 辅料的变更管理可进一步优化。

**关键词:** 药用辅料; 关联审评; 美国; 药品主文件登记; 变更管理

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)02-0123-007

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.02.001

## Progress and Considerations on the Reform of the Pharmaceutical Excipient Joint Review in China

Lv Xufeng, Yuan Lijia, Wang Jia, Wang Xiaoyan, Xu Pengyao, Zhang Ning\* (Center for Drug Evaluation, NMPA, Beijing 100076, China)

**Abstract Objective:** To propose several suggestions for improving China's pharmaceutical excipient management system by comparing the core elements of China's pharmaceutical excipient joint review and the Drug Master File system in the United States. **Methods:** A comparative study was made on the six core elements of China's pharmaceutical excipient joint review system and the US DMF registration, including registration scope, registration subject, registration data requirements, integrity review, joint review, and change management. **Results and Conclusion:** The core elements of China's pharmaceutical excipient joint review system were basically consistent with the US DMF registration system. However, it is not difficult to find that there is room for further improvement in the management of pharmaceutical excipient in China at some conceptual and practical levels, including the risk-based management concept that needs to be further implemented, the significance of registration status needs to be further clarified, and the change management of excipients that can be further optimized.

**Keywords:** pharmaceutical excipient; joint review; United States; drug master file; change management

药用辅料是指生产药品和调配处方时所用的赋形剂和附加剂<sup>[1]</sup>,是药品的重要组成部分。药用辅料的质量对药品的质量具有直接且重要的影响,药用辅料行业的高质量发展对提升医药产业链稳定性和竞争力具有重要作用,是药品监管的重点对象。我国药监部门根据产业发展阶段,在不同的历史时期对药用辅料分别采取单独注册审批制度和关联审评制度,2015年以来探索建立的关联审评制度是更加契合我国生物医药产业蓬勃发展新阶段的重要举措,对于促进产业发展意义深远。

本文研究了中国和美国的药用辅料管理制度,通过比较研究对未来完善我国药用辅料管理制度提出了几点建议。

## 1 我国药用辅料管理制度的演变

我国药用辅料监管的发展分为两个阶段:单独注册审批制度和备案管理下的关联审评制度。

### 1.1 注册审批制

2004年7月1日起施行的《国务院对确需保留的行政审批项目设定行政许可的决定》(国务院令 第412号)<sup>[2]</sup>中对药用辅料的注册作出明确规定:药用辅料注册属于行政审批事项。依据该决定,原国家食品药品监督管理局于2005年6月21日公布了《关于印发药用辅料注册申报资料要求的函》<sup>[3]</sup>,明确规定新药用辅料和进口药用辅料由国家药品监督管理局(以下简称国家药监局)审批,已有国家标准药用辅料由省药品监督管理局审批。

随着制药行业的快速发展,辅料注册审批制的弊端逐渐显现,主要体现在以下几点:一是国家和省级监管部门均承担药用辅料的审批,国药准字文号和省卫药准字文号共存,可能造成辅料管理制度的不一致,以聚山梨酯80为例,大连广汇科技有限公司取得的是国药准字H21021050,而南京威尔化工有限公司却沿用苏卫药准字(2001)第423201号<sup>[4]</sup>。二是将辅料与制剂的审评割裂,注册审批制下,辅料一旦获得批准文号便可直接用于后续制剂申报使用,因此辅料企业缺乏持续提升改进产品质量,根据制剂的需求做适应性调整的动力,辅料行业发展滞后于制药行业发展的需要。三是辅料注册周期较长,这在一定程度上限制了制剂企业对辅料使用的选择,延缓了药品上市进程,进而影响了公众用药的可及性,成为公众健康及行业发展的掣肘,急需改革。

2015年我国启动药品审评审批制度改革,将药用辅料包材的监管制度改革作为简化药品审批程序的重要内容,药用辅料注册审批制逐渐退出历史舞台。

### 1.2 关联审评制

2015年8月18日国务院发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44号)<sup>[5]</sup>,对药品审评审批制度改革的方向作出纲领性规定,意见第十四条明确提出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评审批药品注册申请时一并审评审批。该意见的出台,标志着我国辅料监管改革序幕正式拉开,之后一系列辅料关联审评相关改革措施陆续出台。

2016年8月10日,原国家食品药品监督管理总局发布《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)<sup>[6]</sup>,药用辅料由此前的单独审批改为在审批药品时一并审评审批,但同时规定,药用辅料必须与药品注册申请关联申报,药品注册申请获得批准后,将药用辅料信息纳入数据库,给予核准编号。此种管理方式与国际通行的关联审评制度有较大区别,也未真正落地实施。

2017年9月22日发布《国务院关于取消一批行政许可事项的决定》(国发〔2017〕46号)<sup>[7]</sup>,规定取消“注册(新药用辅料和进口药用辅料注册)审批”。从此我国药用辅料实行批准文号管理的注册审批制落下了帷幕。

2017年11月30日,原国家食品药品监督管理总局发布了《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,以下简称146号公告)<sup>[8]</sup>,再次明确了取消药用辅料的审批,正式建立起我国的关联审评制度。国家药品监督管理局药品审评中心(以下简称药审中心)建立了原料药、药用辅料、药包材登记平台(以下简称登记平台),辅料企业可自行登记并获得辅料登记号,待关联药品提出注册申请后一并审评,药品批准后,在登记平台的药用辅料公示信息中予以标识。

2019年7月16日,国家药品监督管理局发布了《关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事项的公告》(2019年第56号,以下简称56号公

告)<sup>[9]</sup>,更新了药用辅料的登记资料要求,从制剂风险角度对药用辅料登记资料进行了分类,同时公布了免登记的药用辅料产品目录(2019年版)。明确了药品制剂获得批准时,关联药用辅料在登记平台的状态更新为A,未通过审评或尚未与制剂进行关联的标识为I;同时为了与辅料注册审批制度顺利衔接,56号公告规定对于曾获得批准证明文件的药用辅料,以及此前已受理并通过审评的药用辅料由药审中心直接转入登记平台并给与登记号,登记状态直接标识为A。

2019年修订后的《中华人民共和国药品管理法》第二十五条规定,国务院药品监督管理部门在审批药品时,对化学原料药一并审评审批,对相关辅料、直接接触药品的包装材料和容器一并审评,本次修订在前期改革成果的基础上将关联审评制度上升为法律。

2020年实施的新版《药品注册管理办法》(国家市场监督管理总局令第27号)<sup>[10]</sup>在第三章第三节对关联审评审批作出专门规定,相关内容与56号公告的规定基本一致。

## 2 我国药用辅料关联审评制度核心要素

### 2.1 登记范围

56号公告规定已在食品、药品中长期使用且安全性得到认可的药用辅料可不进行登记,主要包含部分矫味剂(甜味剂)、香精、香料、色素(着色剂)、pH调节剂、制备工艺简单、理化性质稳定的无机盐类、口服制剂印字使用的无苯油墨,此部分辅料由药品制剂注册申请人在制剂申报资料中列明产品清单和基本信息即可。其他辅料均应按照56号公告附件1资料要求进行登记,因特殊原因无法在平台登记的原辅包,也可在药品制剂注册申请时,由药品制剂注册申请人一并提供辅料研究资料<sup>[9]</sup>。

### 2.2 登记主体

2020年实施的新版《药品注册管理办法》(国家市场监督管理总局令第27号)第四十一条规定,由辅料生产企业在登记平台进行登记<sup>[10]</sup>,境外辅料企业应委托中国境内代理机构进行登记,境外辅料企业和代理机构共同对登记资料的真实性和完整性负责<sup>[9]</sup>。

### 2.3 登记资料要求

目前辅料登记资料要求按照56号公告附件1

《药用辅料登记资料要求(试行)》,国家药监局对辅料的登记资料实施分类管理制度,将辅料分为3大类:境内外上市药品中未有使用历史的、境内外上市药品中已有使用历史的、在食品或化妆品中已有使用历史的,每大类又细分了数个小的类别,不同类别的辅料按照《药用辅料登记资料要求(试行)》提交相应的注册资料<sup>[9]</sup>。

### 2.4 完整性审查

药审中心在收到登记资料后5个工作日内,对登记资料进行完整性审查。资料不齐全的,一次性告知所需补正的登记资料;资料符合要求的,由药审中心进行公示,此时登记状态为I<sup>[8]</sup>。

### 2.5 关联审评

药品制剂申请人提出上市申请或者变更药用辅料申请时,应当在申报资料中提供药用辅料企业的授权使用书,药审中心在审评药品制剂注册申请时,对药品制剂选用的辅料进行关联审评,需补充资料的,按照补充资料程序要求辅料登记企业补充资料,可以基于风险提出对辅料进行延伸检查。

药品制剂获得批准时,关联药用辅料在登记平台的状态更新为A,未通过审评的标识仍为I<sup>[9]</sup>。

### 2.6 变更管理

已获得登记号的药用辅料在产品发生变更时,登记人应当主动开展研究并及时在登记平台中变更相关信息,并在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选用药用辅料的质量负责,充分研究和评估药用辅料变更对其产品质量的影响,参照变更研究技术指导原则进行研究,按相应的变更分类提出补充申请、备案或者在年度报告中提交<sup>[8]</sup>。

已批准上市的中药、化药、生物制品变更辅料可分别参照《已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)》<sup>[11]</sup>、《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》<sup>[12]</sup>、《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)》<sup>[13]</sup>,这些指导原则对制剂变更辅料种类、用量、供应商、技术等级等作了规定,包括变更分类及需要开展的研究验证工作等内容。以变更辅料供应商为例,如变更后的辅料状态登记为I,按照重大变更管理,需向药审中心提出补充申请;如变更后的辅料登记状态为A,则分情况按照中等或微小变更管理,制剂申请人可备案或在药品年度报告中提交。

### 3 美国药用辅料药品主文件登记制度关键要素

美国对辅料实施药品主文件 (Drug Master File, DMF) 登记制度, 该制度的设计初衷是为保护原辅包供应商的技术秘密, 即药用原辅包企业直接向FDA提交其保密的技术资料, FDA在审评使用该原辅包的制剂时与药用原辅包进行关联审评, 从而达到制剂企业使用其原辅包而原辅包企业不需向制剂企业披露核心技术资料的目的<sup>[14]</sup>。美国DMF包括Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ型四类, 其中辅料按照Ⅳ型DMF进行登记。

DMF登记并未在美国法律或法规中强制要求, 辅料研究资料也可直接包含于制剂申报材料中<sup>[15]</sup>。

#### 3.1 辅料DMF登记范围

FDA辅料DMF登记范围包括赋形剂、着色剂、矫味剂、香精或生产它们所用的原材料。辅料DMF登记通常仅适用于《美国药典/国家处方集》或者相关法规中未包含其化学、制造与控制 (CMC) 和安全性信息的辅料, 即主要适用于新型辅料。根据FDA《药用辅料非临床安全性评价研究指南》中的定义, 现有的安全性数据无法完全证明该辅料在拟定的暴露水平、暴露时间或给药途径方面的安全性时, 该辅料即为新辅料<sup>[16]</sup>。

#### 3.2 DMF登记主体

DMF的登记主体为DMF持有人, 持有人可以为个人、合伙企业、公司和协会。FDA建议DMF持有人为该产品的生产企业, 如不是生产企业, 须在DMF中承诺由DMF持有人对该产品的生产负全部责任<sup>[15]</sup>。

境外DMF持有人可委托在美国的代理人办理DMF登记, 代理人应熟悉FDA法规、指南及相关程序。

#### 3.3 辅料DMF登记资料要求

DMF登记资料包含递交信 (Cover Letter)、行政信息和技术资料。Ⅳ型辅料DMF以eCTD方式申报, CMC研究资料在模块三中提交, 其中对于单一成分辅料, 按照《ICH M4Q: The CTD—质量》中“3.2.S原料药”部分的格式要求提交CMC技术资料; 对于混合辅料, 则按照《ICH M4Q: The CTD—质量》中“3.2.P制剂”部分的格式要求提交CMC技术资料。对于非临床研究资料, 可在模块

四中提交<sup>[15]</sup>。

#### 3.4 DMF行政审查

CDER下属的药品质量办公室 (OPQ) 中的DMF职员 (DMF Staff) 负责DMF的行政审查。审查其格式和内容是否符合规定的最低要求, 如行政审查通过, 药品质量办公室 (OPQ) 将向持有人发送通知信 (Acknowledgement Letter)。通知信中, 应告知持有人DMF序号、类型和主题, 并提醒持有人的责任。此时该DMF的状态变为A, 可以被制剂申请人参考; 如果行政审查不合格, 则向持有人发送行政归档缺陷信 (Administrative Filing Issues Letter) 告知持有人缺失的信息, 持有人对其作出完整回复之后, 药品质量办公室向持有人发送通知信, 该DMF的状态也变为A, 可以被申请人参考<sup>[14]</sup>。

通过行政审查并向持有人发送通知信后, FDA将在DMF网页中的DMF列表中公布DMF的序号、类型、状态、持有者名称、主题等信息。

DMF持有人应在初次提交申请的周年日提交年度报告<sup>[17]</sup>。持有人36个月不提交年度更新报告时, FDA将向其发送逾期通知信 (Overdue Notification Letters, ONLs), 持有人在收到之日起90天内不提交年度报告, DMF将被关闭而变为I状态。

#### 3.5 DMF技术审评

制剂申请人在提交制剂申请时, 必须得到DMF持有人的授权。DMF持有人须向其DMF中补充提交授权信 (Letter of Authorization), 授权FDA对该DMF进行技术审评; 还须向制剂申请人发送授权信的副本, 授权其参考该DMF, 收到授权信副本后, 制剂申请人可将其作为制剂申请材料的一部分。

DMF持有人对其A状态的DMF按上述程序授权后, FDA药品质量办公室 (OPQ) 即可对其与制剂进行关联审评, 关联审评过程中, 审评人员发现DMF存在缺陷的, 则将需要完善的详细内容告知DMF持有人, 同时告知制剂申请人关联DMF存在缺陷, 但是不告知其DMF缺陷的细节 (Nature of the Deficiencies), DMF持有人收到缺陷通知后, 应提交补充资料 (Amendments)<sup>[18]</sup>。

DMF的审评结论不是批准或不批准该DMF, 而是该DMF适合 (Adequate) 或不适合 (Inadequate) 支持某个特定的制剂申请<sup>[14]</sup>。

但并非所有被参考的DMF都会被审评，FDA会依据风险程度决定是否需要审评。如果被参考的DMF曾被审评并且可接受，并无更新资料，则可豁免审评。

### 3.6 变更管理

已登记的辅料DMF本身发生变更、增加、删减时，DMF持有人应在该DMF下提交变更信息（Amendments），还应提前告知使用该辅料的制剂申请人，制剂申请人应充分评估辅料变更对制剂的影响，从而确定制剂的变更分类，并按要求向FDA提交相应的申请<sup>[15]</sup>。FDA已上市药品变更指导原则中，关于制剂所用辅料的变更未作过多规定，可见FDA将评估变更影响程度和是否申报主动权交给申请人，要求申请人根据评估完成相应的研究验证工作<sup>[19]</sup>。

## 4 对完善我国药用辅料管理制度的思考

药用辅料关联审评制是2015年以来我国深化药品审评审批制度改革的重要内容，经过近些年药监部门的积极探索和业界的共同努力，我国已基本建立起较为完善的辅料关联审评制度，经过与美国实施几十年的DMF登记制度对比发现（详见表1），我国关联审评制度的核心要素与美国DMF登记制度基本一致，如登记主体方面，我国规定由辅料生产企业进行登记，美国DMF持有人虽然可不是生产企业，但实践中FDA建议由生产企业进行登记；我国的辅料的完整性审查、技术审评与美国DMF的行政审查、技术审评流程与内涵也基本一致；在变更管理上，中美均以制剂申请人为责任主体评估辅料变更的影响程度并提交相应的监管申请。

表1 中美药用辅料管理制度要素对比

制度要素	中国辅料关联审评制度	美国辅料DMF登记制度
登记范围	56号公告附件3除外的辅料	新辅料
登记主体	辅料生产企业	DMF持有人，建议为生产企业
资料要求	56号公告附件1	CTD模块三和模块四
完整性审查	资料符合要求的登记平台公示，状态为I	行政审查通过的FDA官网公示，状态变为A
技术审评	制剂申报资料中提供药用辅料企业的授权使用书，药审中心在审评药品制剂注册申请时，对药品制剂选用的辅料进行关联审评。制剂获得批准时，关联药用辅料在登记平台的状态更新为A	制剂申请人在提交制剂申请时，须得到DMF持有人的授权，FDA对该DMF进行技术审评。FDA依据风险程度决定DMF是否需要审评，如被参考的DMF曾被审评且审评通过，并无更新资料，则可豁免审评
变更管理	辅料登记人在登记平台中变更相关信息，并告知制剂申请人，制剂申请人应当参照变更研究技术指导原则进行研究，按相应的变更分类提出补充申请、备案或者在年度报告中提交	DMF持有人应在DMF下提交变更信息（Amendments），还应提前告知使用该辅料的制剂申请人，制剂申请人应充分评估辅料变更对制剂的影响，从而确定制剂的变更分类，并按要求向FDA提交相应的申请

但经对比也不难发现，首先，我国药用辅料关联审评制在登记范围方面明显大于美国DMF制度要求的登记范围；其次，我国药用辅料登记状态的内涵与美国不尽相同，由此导致制剂上市许可持有人和辅料登记企业仍然难以摆脱辅料注册审批制下形成的观念，不利于促进行业的高质量发展；另外，由于登记状态的内涵导致制剂变更辅料的风险分析分级方面也过于依据辅料的状态登记而非实际风险

程度。本文据此对完善我国药用辅料管理制度提出以下几点思考。

### 4.1 以风险为基础的管理理念有待深入贯彻

我国当前的关联审评制度在一定程度上也体现了以风险为基础的管理理念，比如在登记范围方面：56号公告规定已在食品、药品中长期使用且安全性得到认可的药用辅料可不进行登记，由制剂申请人在制剂申请中列明产品清单和基本信息，同时

也公布了《免登记的药用辅料产品目录》。《药包材药用辅料关联审评审批政策解读(一)》<sup>[20]</sup>规定制剂临床试验申请阶段,除境内外上市制剂中未使用过的药用辅料,均不需登记。其他情况下辅料均应登记。

对比之下,美国DMF登记主要适用于安全性尚未得到确证的新型辅料,《美国药典/国家处方集》已收录的辅料通常不需要登记,因此真正需要登记,需要FDA关联审评的辅料数量并不多。这不仅有利于减轻业界的负担,更节约了审评资源,充分体现了以风险为基础的审评理念。

为了进一步深化“放管服”的改革,在辅料管理中深入贯彻以风险为基础的理念,在已有56号公告附件3的基础上,后续可考虑对于美国药典、欧洲药典、日本药典、英国药典和中国药典等药品监管成熟的国家或地区的药典收录,已在药品中长期使用的,安全性得到确证的药用辅料进一步豁免登记。

#### 4.2 登记状态的意义有待进一步澄清

我国登记平台中药用辅料的标识状态分为A和I,A表示与制剂关联审评通过,已有制剂企业使用该辅料,I表示未通过关联审评或尚未与制剂进行关联。由于受多年以来注册审批制度的观念影响,部分制剂企业和辅料企业认为标记为A的产品为已批准上市的辅料,标记为I的产品为未批准上市的辅料,制剂企业在选择辅料供应商时,将已标记为A的辅料等同于改革前获得注册证的辅料,认为不需再进行关联审评,因此倾向于选择已标记为A的辅料而忽视制剂所需辅料的要求。另一方面,辅料企业为了其辅料状态由I变为A,只能寻求愿意配合申报制剂申请的企业进行合作,辅料企业在一定程度上处于被动地位。这不仅不利于促进辅料行业的技术创新,也不利于制剂企业科学合理地选择真正符合药用要求的辅料。

与此前的注册审评相比,关联审评制度真正的内涵是将药用辅料的审评与关联制剂的需求相联系,已经与某一制剂关联审评通过标识为A,仅表示该辅料适用于该特定制剂,后续若该辅料用于不同的剂型、不同的产品,仍有可能需要重新审评其适用性。

美国辅料DMF状态为A仅表示该辅料通过行政审查且按时递交年度报告,后续可参照国外经验,

进一步将A状态的意义明确为企业进行维护的辅料,而不再与审评情况挂钩,制剂企业选择辅料完全通过供应商审计、自主评估对于制剂产品的适用性等市场手段完成,这样更有利于强化制剂企业保证辅料质量的责任主体意识,也更有利于促进辅料行业的高质量发展。

#### 4.3 辅料的变更管理可进一步优化

当前我国已上市药品变更指导原则中将变更后的辅料登记状态作为判断制剂变更类别的重要依据,如变更后的辅料状态登记为I,则统一按照重大变更管理,需向药审中心提出补充申请。

在辅料取消行政许可的背景下,建议制剂变更辅料的变更分类更加回归科学本质,依据变更辅料的实际风险程度判断制剂的变更类别。如普通口服固体制剂变更辅料的供应商,但是辅料的技术等级不变,辅料的质量不降低本身属于微小变更,若仅因为变更后的辅料状态为I尚未有制剂使用则将该变更升级为重大变更,不符合以风险为基础的管理理念。制剂变更辅料依然应基于科学、基于变更可能产生的风险高低来进行管理,不宜简单地以登记状态作为划分依据。

药用辅料关联审评制度是2015年以来药品审评审批制度改革推出的一项重要制度设计,通过药监部门的积极探索和业界的共同努力,我国辅料关联审评制度各环节要素已基本完备,这对于提升审评审批效率,释放产业创新活力,促进产业高质量发展起到重要的激励作用,后续相关各方应进一步摆脱辅料注册审批制度下形成的路径依赖,制剂上市许可持有人与辅料企业应围绕关联审评制度的内涵建立一种更加不依赖于“强监管”的契约关系,让市场在资源配置中起决定性作用。

#### 参考文献:

- [1] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-26) [2023-01-10]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201908/26a6b28dd83546d79d17f90c62e59461.shtml>.
- [2] 国务院. 国务院对确需保留的行政审批项目设定行政许可的决定[EB/OL]. (2004-06-29) [2023-01-10]. [http://www.gov.cn/gongbao/content/2004/content\\_62853.htm](http://www.gov.cn/gongbao/content/2004/content_62853.htm).
- [3] 国家药品监督管理局. 关于印发药用辅料注册申报资料要求的函[EB/OL]. (2005-06-21) [2023-

- 01-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20050621010101889.html>.
- [4] 刘晓丹, 杨悦. 我国药用辅料管理中存在的问题及应对策略[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(13): 1448-1452.
- [5] 国务院. 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)[EB/OL]. (2015-08-18) [2023-01-10]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content\\_10101.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm).
- [6] 国家药品监督管理局. 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)[EB/OL]. (2016-08-10) [2023-01-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20160810115701940.html>.
- [7] 国务院. 国务院关于取消一批行政许可事项的决定[EB/OL]. (2017-09-29) [2023-01-10]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-09/29/content\\_5228556.html](http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-09/29/content_5228556.html).
- [8] 国家药品监督管理局. 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)[EB/OL]. (2017-11-30) [2023-01-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20171130163301730.html>.
- [9] 国家药品监督管理局. 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)[EB/OL]. (2019-07-16) [2023-01-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20190716174501955.html>.
- [10] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法(国家市场监督管理总局令第27号)[EB/OL]. (2020-01-22) [2023-01-10]. [https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330\\_313670.html](https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313670.html).
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)》的通告(2021年第26号)[EB/OL]. (2021-04-02) [2023-01-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/67cf09282a5159c6b7a78429983ea6b1>.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》的通告(2021年第15号)[EB/OL]. (2021-02-10) [2023-01-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4ec3dca752a82347bdf24ad3d3e85113>.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)》的通告(2021年第31号)[EB/OL]. (2021-04-02) [2023-01-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/67cf09282a5159c6b7a78429983ea6b1>.
- [14] FDA. New Requirement for Electronic Submission of Drug Master Files[EB/OL]. (2016-02-04) [2023-01-12]. <https://www.fda.gov/media/95608/download>.
- [15] FDA. Drug Master Files—Guidance for Industry[EB/OL]. (2019-10) [2023-01-10]. <https://www.fda.gov/media/131861/download>.
- [16] FDA. Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients[EB/OL]. (2005-05) [2023-01-12]. <https://www.fda.gov/media/72260/download>.
- [17] FDA. Drug Master Files: Guidelines[EB/OL]. (1989-09) [2022-01-12]. <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm122886.htm>.
- [18] 吕旭峰, 鞠梦琪, 袁利佳, 等. FDA新药审评中补充资料的沟通交流机制研究及启示[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(19): 2212.
- [19] 袁利佳, 汪小燕, 王佳, 等. 关联审评政策下药用辅料与药包材变更管理的思考[J]. 中国药事, 2022, 36(2): 121-127.
- [20] 国家药品监督管理局. 药包材药用辅料关联审评审批政策解读(一)[EB/OL]. (2017-05-22) [2023-01-13]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhejd/20170522141801284.html>.

(收稿日期 2023年1月30日 编辑 肖妍)