

关联审评政策下药用辅料与药包材变更管理的思考

袁利佳, 汪小燕, 王佳, 张宁* (国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

摘要 目的: 为我国关联审评审批政策下药用辅料与药包材变更管理制度的实施提供参考。方法: 简要介绍了中国、美国、欧盟及日本药用辅料和药包材的管理政策, 研究和梳理药用辅料和药包材变更管理制度。结果与结论: 在关联审评审批制度下, 药品制剂注册申请人需更加关注药用辅料和药包材对制剂质量的影响, 应将药用辅料和药包材科学合理地纳入药品全生命周期管理。当药用辅料和药包材发生变更时, 申请人需开展风险评估, 研究变更所涉及的研究验证工作, 并提供相关的研究信息。从行业监管的角度, 应尽快出台相应的法规和技术要求, 以加强指导。

关键词: 关联审评; 药用辅料; 药包材; 变更管理; 药品质量

中图分类号: R954 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)02-0121-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.02.001

Considerations on the Change Management of Pharmaceutical Excipients and Packaging Materials under the Associated Review & Approval Policy

Yuan Lijia, Wang Xiaoyan, Wang Jia, Zhang Ning* (Center for Drug Evaluation, NMPA, Beijing 100022, China)

Abstract Objective: To provide references for the change management of pharmaceutical excipients and pharmaceutical packaging materials after the implementation of the associated review & approval policy in China. **Methods:** The management policies of pharmaceutical excipients and pharmaceutical packaging materials in China, Europe, America and Japan were introduced in brief, and the change management of pharmaceutical excipients and pharmaceutical packaging materials in China were provided, by studying and sorting out the change management system in this regard. **Results and Conclusion:** Under the system of associated review & approval, drug applicants should pay more attention to the influence of pharmaceutical excipients and pharmaceutical packaging materials on the quality of preparations, and scientifically and reasonably integrates pharmaceutical excipients and pharmaceutical packaging materials into the whole life cycle management of drugs. When pharmaceutical excipients and packaging materials are changed, the applicant shall conduct risk assessments, investigate the research validation involved in the change, and provide relevant research information. From the perspective of industry supervision, relevant regulations and technical requirements should be issued as soon as possible to strengthen guidance.

Keywords: the associated review & approval policy; pharmaceutical excipients; pharmaceutical packaging materials; change management; drug quality

1 我国药品关联审评审批制度

药品关联审评审批制度改革前,原料药、药用辅料和直接接触药品的包装材料和容器(以下简称“药包材”)均属于行政许可事项,采用注册审批程序进行管理。原料药、药用辅料和药包材通过独立申报注册和审评取得批准文号后,制剂企业采购有注册证企业生产的原料药、药用辅料和药包材。

2010年和2011年,原国家食品药品监督管理局两次公开征求《药用原辅料备案管理制度(征求意见稿)》意见^[1-2],开启了我国对原料药和药用辅料备案管理的探索。2015年8月,国务院发布的《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)^[3]首次提出要实行药品与药包材、药用辅料共同审评审批制度改革的要求,将“药包材、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”。

为了落实国务院的相关要求,2016年8月,原国家食品药品监督管理局发布《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)^[4],按照风险管理的原则在审批药品注册申请时对药包材、药用辅料实行关联审评审批,正式拉开了我国药用辅料、药包材与药品制剂关联审评制度改革的序幕。该项改革不仅缩短了原有的先审评药用辅料、药包材,后审评药品制剂申请的审评时间,还简化了相关的审评流程,节约了政府的管理资源,强化了制剂申请人的主体责任。

2017年9月29日,国务院发布了《国务院关于取消一批行政许可事项的决定》(国发〔2017〕46号)^[5],其中取消的国务院部门行政许可事项目录共计40项,取消的行政许可事项清单中的第14项与第15项,即为注册(新药用辅料和进口药用辅料注册)审批与直接接触药品的包装材料和容器审批。

2017年10月8日,中共中央办公厅和国务院办公厅联合印发《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)^[6],原料药、药用辅料和药包材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、药用辅料和药包材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。

2017年11月30日,原国家食品药品监督管理总局发布了《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)^[7],明确了原料药、药用辅料和药包材登记管理方式。有关企业或者单位可通过登记平台按公告要求提交原料药、药用辅料和药包材登记资料,获得原料药、药用辅料和药包材登记号,待关联药品制剂提出注册申请后一并审评。药用辅料、药包材采用关联审评模式,即在药物临床试验申请阶段,境内外上市制剂中未使用过的药用辅料、药包材,应进行关联申报或由药品注册申请人按照2016年第155号^[8]通告要求一并提交全部研究资料;其他药用辅料、药包材,药品注册申请人应至少在药品注册申报资料中提供相关药包材、药用辅料的生产企业信息、产品基本信息、质量标准和检验报告书等相关资料。未在药物临床试验申请阶段进行关联申报或一并提交全部研究资料的,相关药包材、药用辅料生产企业均应在药品上市申请阶段进行关联申报或由药品注册申请人按照2016年第155号通告要求一并提交全部研究资料。该公告更强调将药品视为由原料药、药包材和药用辅料组成的整体,将历史上各自审评审批的要素统一在共同的平台上,为我国的药品审评提供更加科学、有效的方法。

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宜的公告》(2019年第56号)^[9],并于8月15日正式实施,公告进一步明确了原料药的管理方式,更新了药用辅料、药包材的登记资料要求,从制剂风险角度对药用辅料和药包材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),明确年度报告基本要求及上市后监管等事宜。

新制度的实施将过去药用辅料、药包材孤立、分散的管理方式调整为以制剂质量为核心的统一管理新模式,提高了对药用辅料和药包材的技术要求,将从整体上提升我国药品质量,有助于实现“最严格的监管”的施政理念。但是当药用辅料和药包材发生变更时,申请人(或登记人)如何进行风险评估,变更后应开展哪些研究,需要提供哪些研究验证资料等问题尚未明确。

2 国外药用辅料和药包材变更管理

2.1 美国对药用辅料和药包材的变更管理

考虑到对知识产权的保护,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)对药品相关的药用辅料和药包材采取药品主文件(Drug Master File, DMF)^[10]的管理模式。DMF是指向FDA提交的一组文件,可用于提供人用药物生产、加工、包装和储存过程中所使用的设备、流程或物品的相关保密详细信息。药物主文件分为以下类型:

I类DMF:生产设施或场所,技术人员和操作规程。但自2000年1月12日起已不再使用I型DMF;

II类DMF:原料药,原料药中间体、原料药及其中间体制备中所用的物料或药品;

III类DMF:包装材料;

IV类DMF:赋形剂、着色剂,矫味剂、香精或以上在制备中所用材料;

V类DMF:FDA认可的其他参考信息。

在药用辅料和包材生产商向FDA递交DMF资料前,先需要向FDA申请初始DMF号。在DMF资料通过行政审查(Administrative Review)后,该DMF号状态被激活(Active),方可被授权引用至新药上市许可申请(New Drug Application, NDA)、简略新药申请(Abbreviated New Drug Application, ANDA)、生物制品上市许可申请(Biologics License Application, BLA)等申报材料中。FDA仅会在制剂申请人引用激活状态的DMF后才对DMF资料进行技术审评(Technical Review),而不会单独对激活状态的DMF进行技术审评。

当药用辅料和药包材发生变更时,就需要评估变更对于药品的影响^[11-13]。FDA对于辅料包材变更的管理思路同整体变更管理思路保持一致,基于变更对药品的有效性和安全性的影响程度,将变更分成三大类:微小变更、中等变更和重大变更。微小变更可以通过年报的形式通知监管机构。中等变更分为需要立即执行的补充申请以及在30天后执行的补充申请。重大变更则需要在FDA批准补充申请后才可以执行变更。FDA将在审评制剂补充申请的同时,审评药用辅料和包材的变更。综上,由于变更的情况复杂繁多,同一变更对不同药品的影响也可能不同,因此,FDA将评估变更影响和是否申报

的主动权交给申请人,要求申请人根据评估完成相应的研究验证工作。

2.2 欧盟对药用辅料和药包材的变更管理

在欧盟,与美国DMF制度相近的活性物质主文件(Active Substance Master File, ASMF)制度仅适用于原料药^[14]。药用辅料和药包材监管模式与FDA有所不同,其中欧盟已有药典标准的药用辅料可以采用欧洲药典适应性认证程序(Certificate of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia, CEP)一途径,也可以选择作为制剂申报资料的一部分与制剂一起申报。

CEP认证^[15]是指对于欧洲药典已收录的辅料,申请人可向欧洲药品监督管理局(European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM)递交资料,审评通过后获得CEP证书。其独立于药品的上市申报,可单独申请变更。CEP证书表明药用辅料符合欧洲药典的标准,能够控制该生产工艺路线中可能引入的所有杂质和污染物。如果所申报的药品中使用的药用辅料已获得了CEP证书,则上市许可申请可直接使用该证书,不需要再对药用辅料的质量进行评价。

对于药包材以及欧洲药典之外的新药用辅料,欧盟没有单独的审批途径,而是作为制剂申报资料的一部分与制剂一同申报。所需资料可参照药品上市许可申请资料中的辅料指南^[16]。

欧盟将上市后产品变更分为四类,即IA类微小变更、IB类微小变更,II类重大变更及紧急安全性限制。相比于FDA的变更管理,欧盟的法规中将辅料和包材变更的具体情形进行了更为详尽的分析归类,并一一介绍了支持变更所需要的资料和要求^[17]。IA类微小变更在实施前并不需要事前批准,只需在实施后告知主管机构或者欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)。IB类微小变更需要上市许可持有人在实施前告知主管机构或EMA,30天后若主管机构或EMA不发表异议即可实施。II类重大变更需要事先经主管机构或EMA批准才可实施。紧急安全性限制主要适用于药品标签的即刻变化。申请人或监管机构(主管机构或EMA)均可发起对药品的紧急安全限制,如果由申请人主动提出,若24小时内未收到反对意见,则该紧急安全限制视为被接受。紧急安全限制可以在发起后15天之内提交正式变更申请。

2.3 日本对药用辅料和药包材的变更管理

日本药用原辅料主文件登记制度 (Master File System, MF)^[18]始于2005年4月日本《药事法》的修订^[19]。原辅包制造商可以通过提交生产方法、规格和检验方法的数据来注册登记。日本药品与医疗器械管理局 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 对登记的数据不进行单独审核批准。在对使用了该注册数据的药品进行审核时, 才会审核此部分注册数据。

可在MF中注册登记的内容包括: 原料药和中间体; 药品原料 (特殊剂型使用的药用材料, 发挥特殊的药理学作用, 如缓释); 与现有辅料成分比例不同的新辅料和预混辅料; 医疗器械材料; 容器/包装材料。

MF登记是一种非强制的自愿行为。一方面, PMDA对所提交的MF登记申请只进行形式审查, 符合要求即可发给MF登记证书。等到审查引用该MF的药品上市许可申请时, 审查人员才会根据上市申请人所提交的MF注册证书复印件及与MF注册人之间的协议调阅有关MF, 进行科学审评; 另一方面, 如果药品上市许可申请中可以提供规定的药用原辅料等生产及质量控制的详细信息, 药用原辅料等也可以不进行MF登记。MF登记可以看做是对知识产权进行保护的一种制度, 若不涉及知识产权问题则无需采用。

在变更管理方面, 如果MF登记信息发生小变更, MF注册人只需与相关药品上市许可持有人进行事先沟通, 然后药品上市许可持有人向PMDA提交“小变更通知 (Minor Change Notification)”即可; 如果MF登记信息发生重大变更, 则药品上市许可持有人必须提交“局部变更许可申请 (Partial Change Approval Application)”, 只有在药品变更申请获得批准的基础上, MF的变更申请才会通过审查^[20]。

3 关于我国药用辅料和药包材变更的思考

3.1 关联审评政策实施前我国药用辅料和药包材变更管理

2005年, 原国家食品药品监督管理局陆续发布了《关于印发药用辅料注册申报资料要求的函》(食药监注函〔2005〕61号)^[21]和《关于药包材、进口药品分包装等注册申请申报与受理事宜的通知》(食药监注函〔2005〕83号), 规定了变更

药用辅料和药包材标准、处方、生产工艺、生产场地等需要提交的资料。2007版《药品注册管理办法》^[22]附件4中规定, 变更药品处方中已有药用要求的辅料和药包材, 由省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出审核意见后, 报送国家食品药品监督管理局审批, 同时通知申请人。变更直接接触药品的包装材料或者容器 (注射剂、眼用制剂、气雾剂、粉雾剂、喷雾剂除外), 由省级食品药品监督管理局批准, 并报送国家食品药品监督管理局备案。2012年出台的《加强药用辅料监督管理有关规定》(国食监办〔2012〕212号)^[23]要求对于变更药用辅料种类的补充申请, 应进行相应的研究, 提交研究资料和供应商审计结果, 报国家食品药品监督管理局审批后方可使用。

由于审评尺度的地域差异, 药用辅料和药包材存在质量差异, 二者及最终药品的单独审评审批可能导致整个质量控制体系的脱节。由于无法明确药品质量问题的主体责任, 药包材引发的质量问题最终只能由药品生产企业买单。这种审批模式增加了新药申请成本, 也给监管带来了困难。

3.2 关联审评政策实施以来我国药用辅料和药包材变更管理

药用辅料和药包材由原来的单独注册申报改为按照登记资料技术要求在平台登记, 获得登记号。药品制剂注册申请与已登记原辅包进行关联, 药品制剂获得批准时, 即表明其关联的药用辅料和药包材通过了技术审评, 登记平台标识为“A”; 未通过技术审评或尚未与制剂注册进行关联的标识为“I”。

关联审评审批政策要求药用辅料和药包材发生变更时登记人应主动开展研究, 及时通知相关药品制剂生产企业 (药品上市许可持有人), 并及时更新登记资料, 且在年报中体现。药品制剂生产企业 (药品上市许可持有人) 接到上述通知后应及时就相应变更对药品制剂质量的影响情况进行评估或研究, 属于影响药品制剂质量的, 应报补充申请。

在技术层面, 已上市药品制剂变更药用辅料或药包材的, 或其使用的药用辅料或药包材发生技术变更的, 药品上市许可持有人应按照《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则 (试行)》^[24]、《已上市中药药学变更研究技术指导原则 (试行)》^[25]及《已上市生物制品药学变更

研究技术指导原则(试行)》^[26]等要求开展研究,并按照现行药品注册管理有关规定执行。

此外,国际药用辅料协会(中国)和中国医药包装协会也分别发布了药用辅料变更研究技术指导征求意见稿^[27]和药包材变更研究技术指导^[28],指导药用辅料和药包材登记人基于风险评估的原则,对在生产过程中发生的各类变更开展相应的研究,并对研究结果予以评估。同时指南中也指出,药用辅料和药包材生产企业开展的变更研究,不能替代药品上市许可持有人研究评估变更对药品质量的影响。药品上市许可持有人应当根据相关技术指导原则,全面评估、验证变更事项对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。

3.3 未来已上市制剂所用药用辅料和药包材变更的管理思考

通过对美国、欧盟、日本和中国药用辅料与药包材变更管理的梳理,可以看出,虽然中、欧、美、日对药用辅料与药包材的变更管理程序和要求不尽相同,但都在从保护知识产权的角度促进创新,节约注册审查及日常监管所需资源。变更后制剂所需资料的详细程度主要取决于其是否能够支持制剂在生命周期内的质量稳定可控、安全和有效。我国的药用辅料和药包材关联审评制度尚处于初期阶段。国家药品监管部门也在不断推出与关联审评制度相关的药用辅料与药包材来源、质量标准、处方工艺等变更的法规和技术要求。

结合当前药用辅料和药包材关联审评制度尚处于初期阶段的实际,未来对于已上市制剂所用药用辅料与药包材变更管理,可考虑以下两种方式:

一是压实药品上市许可持有人责任,将变更风险评估和申报的主动权交给关联制剂的上市许可持有人,由关联制剂的上市许可持有人判断药用辅料、药包材自身变更对于药品的影响。

二是结合药用辅料或药包材产品登记类别进行分类上市后变更管理。国家药品监督管理局在56号公告^[9]中更新了药用辅料和药包材登记资料要求,增加分类描述,并根据药用辅料和药包材的既往使用历史,以及给药途径和风险因素对登记资料类别予以区分。结合产品登记类别进行分类上市后变更管理也可作为一种管理方式或者作为完全实施方式一前的过渡管理方式。

1类高风险药用辅料/1类高风险药包材上市后

发生的重大变更,要求关联制剂的上市许可持有人必须提出补充申请,关联审评通过后,方可实施。

对于其他类别的药用辅料和药包材发生的变更,要求药品上市许可持有人应及时就相应变更对药品制剂质量的影响情况进行评估或研究,并依据现行药品注册管理规定向相应部门提出补充申请、备案或报告。

综上所述,将评估药用辅料和药包材自身变更对制剂的影响和是否申报的主动权交给药品上市许可持有人,符合“药品制剂注册申请人或药品上市许可持有人对药品质量承担主体责任”的理念,也是国际通行做法。但鉴于我国当前药用辅料和药包材关联审评制度尚处于初期阶段,药用辅料、药包材企业小而散乱,质量意识不足,能力参差不齐,药品制剂注册申请人或药品上市许可持有人对药用辅料和药包材变更风险评估及供应商质量管理体系审计经验不足等实际情况,仍需发布评估药用辅料、药包材自身变更对于药品的影响及风险的技术指导原则或者路径,以实现政府监管、行业自律、企业自觉的多维度药品质量保证体系。

参考文献:

- [1] 国家食品药品监督管理局. 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[EB/OL]. (2010-09-16) [2021-10-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/2010091611201877.html>.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 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[EB/OL]. (2011-11-30) [2021-10-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20111130120001333.html>.
- [3] 国务院. 国发〔2015〕44号 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见[EB/OL]. (2015-08-18) [2021-10-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhefcg/20150818101201640.html>.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 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) [2021-10-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160810115701940.html>.
- [5] 国务院. 国发〔2017〕46号 国务院关于取消一批行政许可事项的决定[EB/OL]. (2017-09-30)

- [2021-10-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/qita/20170930173101668.html>.
- [6] 中共中央办公厅, 国务院办公厅. 厅字〔2017〕42号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[EB/OL]. (2017-10-08) [2021-10-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzgj/gzgjyp/20171009164201907.html>.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 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)[EB/OL]. (2017-11-30) [2021-10-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqgtg/20171130163301730.html>.
- [8] 国家食品药品监督管理总局. 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)[EB/OL]. (2016-11-28) [2021-10-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20161128163101989.html>.
- [9] 国家药品监督管理局. 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)[EB/OL]. (2019-07-16) [2021-10-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqgtg/20190716174501955.html>.
- [10] FDA. Drug Master Files: Guidelines[EB/OL]. (2017-11-16) [2021-10-20]. <https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/drug-master-files-guidelines>.
- [11] FDA. Changes to an Approved NDA and ANDA[EB/OL]. (2004-04) [2021-10-20]. <https://www.fda.gov/media/71846/download>.
- [12] FDA. ANDA Submissions—Prior Approval Supplements Under GDUFA[EB/OL]. (2017-10) [2021-10-20]. <https://www.fda.gov/media/89263/download>.
- [13] FDA. SUPAC—IR: Immediate—Release Solid Oral Dosage Forms: Scale—Up and Post—Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation[EB/OL]. (1995-11) [2021-10-20]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/supac-ir-immediate-release-solid-oral-dosage-forms-scale-and-post-approval-changes-chemistry>.
- [14] EMA. Guideline on Active Substance Master File Procedure[EB/OL]. (2018-11-08) [2021-10-20]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/final-guideline-active-substance-master-file-procedure-revision-4_en.pdf.
- [15] EDQM. Certificate of Suitability: New Applications[EB/OL]. [2021-10-20]. <https://www.edqm.eu/en/certificate-suitability-new-applications>.
- [16] EMA. Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product[EB/OL]. (2006-11-06) [2021-10-20]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-excipients-dossier-application-marketing-authorisation-medicinal-product-revision-2_en.pdf.
- [17] EMA. Guidelines on the Details of the Various Categories of Variations, on the Operation of the Procedures Laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the Examination of Variations to the Terms of Marketing Authorisations for Medicinal Products for Human Use and Veterinary Medicinal Products and on the Documentation to be Submitted Pursuant to Those Procedures[EB/OL]. (2013-08-02) [2021-10-20]. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:223:FULL:EN:PDF>.
- [18] PMDA. Master File System[EB/OL]. [2021-10-20]. <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/mf/0001.html>.
- [19] PMDA. 薬事法等の一部を改正する法律について[EB/OL]. (2013-11-27) [2021-10-20]. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000045726.html>.
- [20] PMDA. Guideline on Utilization of Master File for Drug Substances, etc[EB/OL]. (2007-06-19) [2021-10-20]. <https://www.pmda.go.jp/files/000153843.pdf>.
- [21] 国家食品药品监督管理局药品注册司. 食药监注函〔2005〕61号关于印发药用辅料注册申报资料要求的函[EB/OL]. (2005-06-21) [2021-10-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzgj/gzgjyp/20050621010101889.html>.
- [22] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法(局令第28号)[EB/OL]. (2007-07-10) [2021-10-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/bmgzh/20070710010101795.html>.
- [23] 国家食品药品监督管理局. 关于印发加强药用辅料监督管理有关规定的通知[EB/OL]. (2012-08-01) [2021-10-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzgj/gzgjyp/20120801162001696.html>.

- [24] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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) [2021-10-20]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=b8480214871d6636>.
- [25] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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) [2021-10-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/67cf09282a5159c6b7a78429983ea6b1>.
- [26] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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]. (2021-06-25) [2021-10-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7ef3a0d630aea8a49186f49f31a6fd3c>.
- [27] 国际药用辅料协会(中国). 药用辅料变更研究技术指导征求意见稿[EB/OL]. (2017-12-28) [2021-10-20]. <http://www.ipec-china.org/info/cn/ipec-china-news/guide/View.aspx?nid=8958>.
- [28] 中国医药包装协会. 药包材变更研究技术指导[EB/OL]. (2020-05-29) [2021-10-20]. http://www.cnppa.org/index.php/Home/Bz/show_2019/id/1124.html.

(收稿日期 2021年10月25日 编辑 李亚徽)