

# 我国药用辅料的管理、风险因素分析及监管对策思考

吴浩, 王惠华, 周坛树\* (上海药品审评核查中心, 上海 201210)

**摘要** 目的: 防控药用辅料的风险, 加强药用辅料管理。方法: 结合药品行业现状, 采用法规分析和文献调研法, 梳理辅料管理风险因素, 提出相应的监管对策。结果: 在我国实施辅料关联审评审批制度和药品上市许可持有人制度的背景下, 介绍药用辅料管理概况, 明确了药用辅料管理各环节风险因素, 以及上市许可持有人对辅料供应商质量审计的主要事项。结论: 药品上市许可持有人落实辅料质量的主体责任是关键。辅料生产企业要严格执行药用辅料生产质量管理规范, 监管部门要加强对药品上市许可持有人和药用辅料生产企业的监管。

**关键词:** 药用辅料; 风险因素分析; 监管对策; 药品上市许可持有人; GMP

中图分类号: R954 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)03-0268-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.03.005

## Management, Risk Factors Analysis and Supervision Countermeasures of Pharmaceutical Excipients in China

Wu Hao, Wang Huihua, Zhou Tanshu\* (Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201210, China)

**Abstract Objective:** To prevent and control the risks of pharmaceutical excipients, strengthen the management of pharmaceutical excipients. **Methods:** According to the current situation of the pharmaceutical industry, adopting analysis of laws and regulations and literature research method, the risk factors of pharmaceutical excipients management were sorted out, the supervision countermeasures of pharmaceutical excipients were put forward. **Results:** Under the implementation of pharmaceutical excipients related review system and Marketing Authorisation Holder (MAH) system, the general situation of pharmaceutical excipients management in China was introduced, the risk factors of each link of pharmaceutical excipients management were analyzed and the main issues of quality audit of pharmaceutical excipients supplier for MAH were clarified. **Conclusion:** It is important that the MAH should implement the main responsibility for the quality of pharmaceutical excipients. Pharmaceutical excipients production enterprises should strictly implement GMP. The regulatory authorities should strengthen the supervision of MAH and pharmaceutical excipients production enterprises.

**Keywords:** pharmaceutical excipients; risk analysis; supervision; marketing authorisation holder (MAH); GMP

药用辅料（以下简称“辅料”）在药品制剂中辅助原料发挥作用，对药品制剂的质量、安全性和有效性有重要影响。我国辅料管理由单独审批改为在审评审批药品注册申请时一并审评审批。辅料管理的各种风险势必会对药品质量安全造成影响，因此必须充分关注辅料本身的质量，关注辅料的各種潜在风险，并严格控制。本文介绍了我国辅料管理概况，探讨辅料管理的风险因素，并提出相应的监管对策，以期对加强辅料管理、防控药品潜在质量安全风险提供参考。

## 1 辅料管理概况

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>。我国辅料管理过去为注册管理和标准管理，即大部分辅料需要取得药品监管部门的注册批件，部分辅料按照药用标准进行管理，如色素、添加剂、香精和试剂类辅料。2017年12月以后，我国对辅料实施关联审评，由辅料登记人在国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称“药审中心”）进行登记，于“原料药、药用辅料和药包材登记信息公示”登记平台公示，并以激活状态“A”和非激活状态“I”进行标识。供药品制剂注册申请人或药品上市许可持有人（以下简称“持有人”）<sup>[2-3]</sup>选择。

《中华人民共和国药品管理法》（以下简称“药品管理法”）第6条规定“药品上市许可持有人依法对药品研制、生产、经营、使用全过程中药品的安全性、有效性和质量可控性负责。”国家药品监督管理局2019年第56号公告<sup>[4]</sup>中明确“药用辅料的使用必须符合药用要求，主要是指药用辅料的质量、安全及功能应该满足药品制剂的需要。辅料发生变更时辅料登记人应主动开展研究，并及时通知相关药品制剂生产企业（药品上市许可持有人），及时更新登记资料，并在年报中体现。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进行评估或研究，属于影响药品制剂质量的，应报补充申请。”

我国过去对辅料生产企业进行生产许可管理。《药用辅料生产质量管理规范》中对辅料生产质量管理进行了规定。

## 2 辅料管理风险因素分析

### 2.1 辅料安全风险

辅料安全风险评估是对药用辅料质量面临的威胁、存在的弱点和造成的影响，以及三者综合作用所带来风险的可能性评估，通过评估后采取措施或控制策略以降低药品的风险。如注射剂处方中的溶剂乙醇（注射级、药用级、化学级）风险评估。不仅基线评估药用质量标准（甲醇等杂质、重金属等），而且需要详细评估热源或内毒素、无菌等。风险评估虽然有一些药品研究的指导原则可以参考，但目前我国还没有具体的辅料风险评估指南，特别是一些高风险的辅料和高风险制剂使用的辅料，因此存在药品注册申请人或持有人对药品中的辅料评估不充分，辅料生产企业风险管理不到位等问题，从而可能给药品制剂的安全带来风险。

### 2.2 辅料在药品研发和审评环节中的风险

根据不同给药途径产品的辅料风险类别有高风险（吸入制剂）、较高风险（注射剂及眼用制剂等）、中风险（口服液体制剂等）、低风险（口服固体制剂等）。根据既往使用经验，风险由高到低的辅料品种有新的辅料、已有批准文号的辅料、中国药典收载的辅料、其他药典收载的辅料、其他。从辅料的病毒来源来看，高风险辅料一般包括动物源或人源的药用辅料。但辅料的風險也不是一成不变的，研发和审评中都需要根据实际情况评估，如乳糖在吸入制剂中使用风险较高，在固体制剂中使用则风险较低<sup>[5]</sup>。

有些多个型号或多种来源的辅料采用同一标准控制和管理，如卡波姆和羟丙甲纤维素等，在关联审评时需要关注是否存在质量和安全风险。不同来源和不同级别的辅料控制标准应不同，如注射级的聚山梨脂80与普通级聚山梨脂80的质量标准相比就增加了三甘醇、细菌内毒素和无菌检测，对脂肪酸组成的比例要求也不同。

在辅料关联审评或备案管理后，持有人在药品研发过程中，必须主动对所涉及的辅料开展风险评估，防止因辅料问题而影响药品制剂的审批。除了关注辅料是否备案登记，并为激活状态，还要关注并确认辅料的生产工艺等变更情况，因为这些变更不会及时反映在备案登记平台中，如果药品研发者未关注这些变更是否会对药

品制剂的质量造成影响,辅料企业也不及时告知药品研发企业,则可能给药品研发带来风险<sup>[6]</sup>。

### 2.3 辅料生产环节风险

《药品生产监督管理办法》规定“生产辅料应符合相应的生产质量管理规范有关要求”。因此如企业未严格执行辅料生产质量管理规范(Good Manufacturing Practices, GMP),导致辅料质量问题,可能给药品带来质量安全风险。

我国辅料生产企业多数为化工企业,应用于药品市场的产品仅是其业务的很小一部分,仅少数企业专门生产药用辅料,质量管理体系呈现多样化,如ISO 9001质量管理体系、ISO 22000和ISO 13485等食品行业和医疗器械等质量体系、药品或化妆品GMP及药用辅料GMP等。企业实施不同质量管理体系对产品的质量可能产生较大影响,这些是辅料质量风险的重要因素之一。

往往一家辅料生产企业生产多种辅料,每种辅料又供多家持有人使用,若每家都来审计,会影响辅料企业的日常工作,使辅料企业无暇应对。

### 2.4 辅料流通环节风险

辅料流通环节中不严格按照辅料的储存条件进行储存,在运输产品的过程中发生货物破损现象,可能影响辅料的质量。持有人如果不同时为药品生产企业,可能对销售供应商审计和管理经验不足,难以发现主要问题并及时采取针对性措施,从而给辅料质量带来风险。违规或超范围经营药用辅料,如一些化工产品销售企业从事药用辅料经营活动,可能引起合规风险或存在质量问题。

### 2.5 辅料使用环节风险

持有人需严格执行《药品生产质量管理规范》,使用辅料要根据不同制剂的要求控制特定的理化或微生物限度,避免引入有害物质,如微生物(病原体)、毒性或生理活性物质,可能影响药品安全性和有效性。由于辅料造成的药品批次不合格,可能因辅料使用的普遍性影响多个企业或多个药品的质量,从而影响到药品供应;持有人委托药品生产企业进行药品生产时,受托生产企业不一定完全了解辅料的特定要求,可能会给辅料的使用带来一定的风险。

### 2.6 持有人风险分析

现行药品管理法中规定“持有人应当对药品全生命周期负责”,即对药品的研发、注册、生产、

流通和使用等环节都要负责。持有人不但要管好自己和产品,还要认真选择供应商,管好供应商,强化供应商审计责任,要将药品上下游企业的利益链转变为责任链,加强风险防控意识,要经得起监管部门的监督检查和延伸检查。但持有人现在不仅仅是药品生产企业,也可以是药品研发企业等,对于研发企业的持有人要承担药品全生命周期的主体责任风险就变大了,因为这类企业缺乏生产管理经验和质量管理能力,特别是对辅料供应商质量管理体系进行审计的能力。如果持有人对监管要求理解不到位,对辅料供应商选择不当或管理不到位,未进行严格的质量审计,未评估辅料对药品制剂的潜在影响,都可能造成制剂质量安全风险。降低辅料的等级和控制标准可能造成制剂质量安全风险。某些制药企业可能通过变更辅料来源和增加供应商等方式来降低成本。此外,随着国际形势的不确定性增强以及疫情带来的供应链危机,辅料供应的稳定性受到影响,进而会影响药品制剂的生产,造成药品短缺,给药品质量和可及性带来潜在的风险。

目前仍然存在部分持有人使用不符合药用要求辅料进行生产的情况。如部分药品使用不符合药用要求的辅料进行生产;为降低生产成本,直接从食用级的糖厂购买白沙糖代替药用级的蔗糖进行投料生产药品,企业对此变更研究验证不充分,也未按照规定报备,这些都可能导致药品制剂质量风险。

### 2.7 辅料监管的风险分析

我国辅料登记备案与日常监管分离,辅料登记备案在药审中心,而日常监管职能是归属于省级药监部门,如果信息不能共享有可能造成品种信息掌握不全和日常监管不到位。监管部门对辅料经营环节的监管如果存在一定的漏洞,也是导致辅料风险的因素之一。还有相关法规不够完善也是辅料管理不到位的风险因素之一,如药品管理法提出药品风险管理的原则,但当前我国尚未建立辅料相关的风险管理制度。药品GMP规定企业要对药品进行质量管理,对辅料供应商进行审计,但缺乏具体的基于风险管理的供应商审计指导原则。

## 3 辅料监管对策的思考

基于上述风险因素分析,新形势下辅料的监管要强化持有人主体责任,坚持预防与处置并重的原则,加强事中事后监管,防止并减少药害事件的发生。

### 3.1 强化持有人对辅料质量的主体责任

持有人要强化药品全生命周期管理。包括药物研发阶段辅料的选择和上市后供应商选择,药品上市后辅料变更管理和供应商的评估和管理等。药品注册申请人和持有人原则上应选择经国家药品监督管理局关联审评通过的药用辅料,要选择信誉好、产品质量过硬的辅料供应商,为保证供应链稳定,还要做好备用供应商的管理。

持有人应对辅料是否符合药用要求进行评估,包括安全性、质量特性、稳定性、生产过程GMP符合性等。风险确定、风险分析和风险评价应考虑关注辅料活动的全过程,从原材料、辅料生产、分销、药品生产到药品使用各环节。供应商管理中要进行风险评估,并对辅料进行分类管理。例如,可以参照欧盟人用药所用辅料的GMP水平确定用风险评估指南,评估每种辅料所呈现的质量、安全和功能方面的风险<sup>[7]</sup>。要明确持有人与受托生产企业对辅料的供应商质量审计和评估职责。一般来讲,持有人与辅料生产企业不是同一家企业,因此为保证辅料质量,持有人要具备保证辅料供应商产品质量的能力。建议在签订采购合同时制定相关质量保证的条款,如双方的质量责任、双方在执行GMP过程中的责任,包括质量活动与评估、双方口头和书面沟通计划、信息沟通的方式和联系人信息,并明确持有人的审计方式、明确接受药品监管部门延伸检查的要求、明确一旦辅料出现质量问题时的责任区分和经济赔偿,以及违约后双方承担的责任。持有人要加强质量风险管控体系建设,建立健全供应商管理程序和相关SOP,并严格执行。要配备有资质有经验的人员对供应商进行现场审计和确认,重点审查辅料企业的质量管理体系运行情况和相应品种的技术资料,关注其真实性、辅料的生产工艺和质量标准是否与登记备案一致、辅料年度质量回顾情况,以及生产和质量是否稳定一致,以此确认辅料生产是否符合辅料GMP要求。

持有人还应当建立风险应急机制,一旦供应商因质量问题而发生辅料断货的话,如何维持正常生产。持有人对辅料经营企业的供应商质量审计的重点是关注其质量保证体系,审计时应注重经营企业采取了何种措施确保所供应辅料始终处于受控状态,包括辅料真假、辅料追溯、辅料在物流过程中的储存条件,如果供应商本身还有重新包装、重新

贴签等行为,还需对这些行为的质量保证措施进行审计。如果持有人不具备供应商审计能力,也可将这部分工作外包给水平更高更专业的第三方机构来完成<sup>[8]</sup>。

### 3.2 细化基于风险的辅料关联审评,建立健全辅料风险评估指南

药品审评过程中已采用基于风险的辅料关联审评,建议进一步细化相关审评标准,加强沟通交流,及时解决企业的疑难问题,必要时要求补充辅料相关研究和风险评估资料。对于高风险辅料,关联审评中严把技术关口,建议在申报资料中增加辅料风险评估相关内容,包括原材料、可能使用的制剂及其相容性,以及安全性方面的风险。建议药审中心在网站上公示新辅料的审评概述、高风险辅料的审评关注点和要求,在审评积累过程中建立健全辅料风险评估指南,供药品注册申请人和持有人参考。

### 3.3 监督辅料生产企业严格执行辅料生产质量管理规范

辅料生产企业要自觉严格执行药用辅料GMP,保证生产过程符合登记的生产工艺和质量标准,持续稳定地生产出符合预期用途的产品。

持有人应结合制剂特性与本公司产品对制剂质量的影响程度进行科学评估,研判辅料风险等级,做好风险把控与质量管理。审计或督促辅料生产企业执行辅料GMP,确认所使用的辅料符合GMP要求。

药品监管部门要检查持有人对辅料生产企业现场审计情况,督促辅料生产企业严格执行辅料GMP。

### 3.4 利用行业协会等第三方资源,加强培训和管理

行业协会等第三方要按照药品管理法要求和企业的需要,通过举办培训班等形式,进行药品安全宣传教育,开展药品法律法规和专业知识的普及工作,引导和加强行业自律,增强企业合规意识和质量意识,增强持有人对辅料质量和安全的主体责任,提升辅料生产企业生产和质量管理水平,规范辅料使用企业的合理使用。

### 3.5 加强信息化建设,提高辅料管理水平

建议国家药品监督管理局梳理辅料注册或登记品种,要求持有人和辅料生产企业如实填报所生产和使用的辅料信息,建立辅料数据库。建议药审中心

的辅料登记信息供相关省局查询和共享,作为日常监管的参考依据。建议省级药监部门对辖区内的辅料生产和流通企业进行梳理,建立相关数据库,包括辅料用于药品制剂的品名和生产企业名称,同时将日常监管的相关信息,包括检查、抽验和处罚等信息录入数据库中,供监管参考。

### 3.6 构建基于风险的辅料检查机制

建议药品监管部门建立基于辅料风险的检查机制,充分利用国家和地方信息数据库中辅料的信息,组织风险研判,根据检查中发现的共性问题,必要时组织专项检查。建议省级药监部门对辅料生产企业进行分类管理,根据企业诚信、辅料品种登记情况、既往检查和处罚等情况,分成高、中、低三类。对高风险辅料适当增加检查频次,结合监督抽验结果制定年度检查计划,并与药品制剂的检查有效衔接。对于检查发现的违法违规行为,要依法严肃查处。

综上,随着辅料关联审评制度的实施,我国辅料管理不断规范,但仍存在一些风险因素,需要采取综合的监管对策,从源头上控制药品的质量。

### 参考文献

[1] 中华人民共和国药典:四部[S]. 2020: 32.

- [2] 国家食品药品监督管理总局. 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134号)[EB/OL]. (2016-08-10)[2021-06-30]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2182/300197.html>.
- [3] 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146号)[EB/OL]. (2017-11-30)[2021-06-30]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2182/300445.html>.
- [4] 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)[2021-06-30]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/339042.html>.
- [5] 谢正福,王水森,孙慧妹. 药用辅料生产使用现状及问题[J]. 中国药业, 2013, 22(14): 4-5.
- [6] 任连杰,马玉楠,蒋煜,等. 对药用辅料与药品关联审评审批申报资料要求的解读与思考[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(18): 2128-2135.
- [7] 任连杰,马玉楠,蒋煜,等. 对药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项公告的解读与思考[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(19): 2261-2265.
- [8] 马骏威,安娜. 药用辅料风险评估及管理的策略[J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(8): 1080-1084.

(收稿日期 2021年7月3日 编辑 李亚徽)