

我国药品和医疗器械关联审评审批制度对化妆品原料管理和产品安全评价的启示

苏哲¹, 何淼², 胡康¹, 张凤兰¹, 余振喜¹, 王钢力^{1*}, 路勇^{1*} (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 2. 国家药品监督管理局化妆品监督管理司, 北京 100037)

摘要 目的: 研究我国药品、医疗器械关联审评审批相关制度, 为化妆品原料管理和产品安全评价提供参考。方法: 对近年来国家药品监督管理部门发布的药品、医疗器械关联审评审批政策进行梳理总结, 对相关监管要求和技术管理手段进行分析, 并与化妆品监管要求和管理现状进行对比。结果与结论: 在考虑行业差异和监管差异的基础之上, 可参考借鉴我国药品和医疗器械关联审评审批相关制度和配套措施, 优化我国化妆品审评审批流程、划清安全责任界限、加强原料信息管理、借助信息化支撑手段, 探索“化妆品原料安全信息库”的科学应用, 提高化妆品原料管理和产品安全评价的整体效率。

关键词: 药品; 医疗器械; 关联审评审批; 化妆品; 原料; 安全评价

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)02-0150-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.02.004

Associated Evaluation and Approval of Drugs and Medical Devices in China and the Inspiration for Cosmetic Ingredient Management and Cosmetics Safety Evaluation

Su Zhe¹, He Miao², Hu Kang¹, Zhang Fenglan¹, Yu Zhenxi¹, Wang Gangli^{1*}, Lu Yong^{1*} (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 2. Department of Cosmetics Regulation, National Medical Products Administration, Beijing 100037, China)

Abstract Objective: To study the regulations about associated evaluation and approval of drugs and medical devices in China, so as to provide references for the management of cosmetic ingredients and product safety evaluation of cosmetics. **Methods:** The policies associated with evaluation and approval of drugs and medical devices issued by the National Medical Products Administration (or the former China Food and Drug Administration) in recent years were summarized. The relevant regulatory requirements and technical management measures were analyzed, and compared with the current situation of cosmetic regulatory requirements and management. **Results and Conclusion:** On the basis of considering the industry and regulatory differences, the relevant systems and supporting measures of related evaluation and approval of drugs and medical devices in China could be referenced. For cosmetics, the evaluation and approval process could be optimized, the safety responsibility borderlines should be further defined, the management of cosmetic ingredient

作者简介: 苏哲 Tel: (010) 67095783; E-mail: suzhe@nifdc.org.cn

通信作者: 王钢力 E-mail: wanggl@nifdc.org.cn

路勇 E-mail: luyong@nifdc.org.cn

information should be strengthened, and the use of information support means should be further developed. The scientific application of the "Cosmetic Ingredient Safety Information Database" was explored, and the overall efficiency of cosmetic ingredient management and product safety evaluation could be improved.

Keywords: drug; medical device; associated evaluation and approval; cosmetic; ingredient; safety evaluation

为贯彻落实《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），近年来，原国家食品药品监督管理总局（以下简称原国家食药监总局）、国家药品监督管理局（以下简称国家药监局）制定了一系列政策措施，积极推进药品和医疗器械关联审评审批制度，积极研究推进原料药、药用辅料和药包材（以下简称原辅包）以及医疗器械主文档登记制度，简化药品和医疗器械审批程序，大幅提高审评审批效率。

《化妆品监督管理条例》（以下简称《条例》）于2021年1月1日起正式施行。为落实《条例》要求，国家药监局积极构建全新的法规体系、技术体系和信息化体系^[1]。其中，加强了对于化妆品原料的管理，提出原料安全信息报送要求，并由中国食品药品检定研究院（以下简称中检院）建设“化妆品原料安全信息登记平台”，实现化妆品原料信息与注册备案产品信息之间的关联^[2]，从而确立了与药品、医疗器械关联审评审批相类似的资料提交方式。因此，在未来化妆品原料管理和产品安全评价工作中，我国药品、医疗器械的关联审评审批相关制度为此提供了有益的借鉴和参考。

1 药品关联审评审批

1.1 药品关联审评审批制度

1984年，中国第一部《药品管理法》颁布实施，其中第七条明确规定，“生产药品所需的原料、辅料以及直接接触药品的容器和包装材料，必须符合药用要求”，自此我国对药包材和药用辅料的监管有了明确的法律基础，后续我国药品监督管理部门建立了一系列配套政策，明确了药包材和药用辅料的注册管理相关要求^[3-5]。

2016年，原国家食药监总局发布《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），并于2017年发布《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），取消了对药用辅料以及直接接触药品的包装材料和容器的审批。按照规定，对于注册分类2.2、2.3、2.4、3、4、5类药品制剂，

各级药品监督管理部门不再单独受理原辅包注册申请，原辅包在审批药品制剂注册申请时一并审评审批。为落实公告要求，原国家食药监总局药品化妆品注册司组织起草了药包材和药用辅料关联审评审批的申报资料要求，并于2016年11月在《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）中予以公布。2019年，国家药监局再次发布《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），对相关事项作进一步明确。

按照上述2016年第134号公告所试行的关联审评审批程序，药包材、药用辅料与药物临床试验或生产申请实行关联申报。其中，药包材、药用辅料生产企业应填写药包材或药用辅料的申报表，注明所关联的药品注册申请的申请人、药品名称和受理号等信息，向所在地省级药品监督管理部门（以下简称省级局）提交申报资料（进口药包材、药用辅料信息向国家局受理部门提交）；药品注册申请人在提交药品注册申请时，在药品注册申请表中注明全部关联的药包材和药用辅料相关信息。药品获批后，该药品所关联的药包材、药用辅料信息将被给予核准编号、纳入数据库，相关必要信息作主动公开；药品不予批准的，向关联申报的药包材、药用辅料企业出具通知并说明理由。

1.2 原料药、药用辅料和药包材登记平台

为落实药品关联审评审批制度，国家药监局药品审评中心（以下简称药审中心）建立了原料药、药用辅料和药包材登记平台与数据库，有关企业或单位可通过该平台提交原辅包登记资料，获得相应登记号，待关联药品制剂提出注册申请后一并审评。

在药审中心门户网站，对已登记的原辅包的部分信息进行公示，内容包括：登记号、品种名称、企业名称、企业地址、产品来源（国产/进口）、包装规格、规格、更新日期、与制剂共同审评审批结果、备注等。其中，在“与制剂共同审评审批结果”一栏，将已批准在上市制剂使用的原料/

辅料/包材标记为“A”，尚未通过与制剂共同审评审批的原料/辅料/包材标记为“I”。

1.3 其他配套制度或措施

为了更好地落实关联审评审批制度，国家药监局还制定了一系列配套措施，在提高审评审批效率的同时，兼顾对药品质量安全的把控。例如，根据2017年第146号公告要求，原辅包企业应当在获得登记号后按年度提交产品质量管理报告。在2019年第56号公告中明确，部分矫味剂、香精、色素、pH调节剂等药用辅料已在食品、药品中长期使用且安全性得到认可，可免于登记，具体品种在公告附件3中列出并由药审中心适时更新公布。此外，根据56号公告附件3要求：这些免于登记的药用辅料应符合现行版《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）要求，《中国药典》未收录的，应符合国家食品标准或现行版美国药典/国家处方集、欧洲药典、日本药典、英国药典标准要求，或应符合药用要求。

2 医疗器械主文档登记

2.1 医疗器械主文档登记制度

近年来，我国医疗器械领域也积极建立关联审评审批相关制度。2021年3月，国家药监局发布《关于医疗器械主文档登记事项的公告》（2021年第36号），在境内第三类和进口第二类、第三类医疗器械中推行主文档登记制度。根据公告要求，医疗器械主文档内容主要涉及原材料等，医疗器械注册申请人应当指导并协助主文档所有者按照医疗器械申报资料相关要求建立主文档；在规定类别医疗器械的注册、变更、临床试验审批等申请事项中，医疗器械注册申请人可以对相关主文档进行引用。医疗器械主文档登记为自愿行为。在关联的医疗器械提出注册申请后，国家药监局医疗器械技术审评中心（以下简称器审中心）对相关的主文档资料作一并审评。

根据器审中心相关研究介绍，主文档提交、调阅、关联审评审批的具体流程可概括为：1）主文档申请者进行主文档登记并向医疗器械申请人出具主文档授权书；2）医疗器械申请人进行产品的注册申报，在其提交的申报资料中含有主文档授权书；3）如涉及补正资料，由医疗器械申请人根据补正资料通知单意见通知相关主文档所有者，再由主文档所有者对主文档进行更新；4）医疗器械申

请人提交注册补正资料^[6]。

2.2 医疗器械主文档登记系统

根据2021年第36号公告要求，器审中心应当建立医疗器械主文档登记平台与数据库。2019年，器审中心建立起“医疗器械注册电子申报信息系统”（即eRPS系统），实现了医疗器械注册资料的电子化提交^[7-8]。器审中心相关研究介绍，医疗器械主文档登记系统将融入eRPS系统中^[6]。

3 化妆品审评审批

3.1 化妆品注册备案管理制度

自1989年《化妆品卫生监督条例》颁布以来，我国对不同类别化妆品实行注册制或者备案制管理。根据2020年6月发布的《条例》，化妆品分为特殊化妆品和普通化妆品，依据风险程度进行分类管理。其中，用于染发、烫发、祛斑美白、防晒、防脱发的化妆品以及宣称新功效的化妆品为特殊化妆品，实行注册制管理。根据《化妆品注册备案管理办法》，注册申请人提交特殊化妆品注册申请资料并正式受理后，由技术审评机构在90个工作日内完成技术审评、出具审评意见和结论。自2019年起，该技术审评职能由中检院承接。其余化妆品为普通化妆品，实行备案制管理。

为落实《条例》各项要求，同时提高化妆品注册备案管理效率，国家药监局组织建设了“化妆品注册备案信息服务平台”。其中，由国家药监局信息中心建设“普通化妆品备案系统”，用于国产和进口普通化妆品的备案管理；由中检院建设“化妆品智慧申报审评系统”，用于特殊化妆品注册和化妆品新原料注册备案。两项信息化系统均于2021年5月1日正式上线运行。

3.2 化妆品原料安全信息报送制度

化妆品原料与终产品的质量安全密切相关，在化妆品监管和安全评价中应予以重点关注。2021年，国家药监局发布《化妆品注册备案资料管理规定》，其中规定：注册人、备案人或者境内责任人应当填写产品所使用原料的生产商信息，并上传由原料生产商出具的原料安全信息文件。为落实《化妆品注册备案资料管理规定》中关于原料安全信息的要求，方便企业报送相关信息，中检院研究建立了“化妆品原料安全信息登记平台”（Cosmetic Ingredient Information Platform, CIIP），并于2021年12月31日正式上线。

通过CIIP, 原料生产商或其授权企业可以填报原料信息, 内容主要包括原料分类和关键特征、原料基本信息、原料鉴别和特征性指标、风险信息和控制指标等。填报完成后, 将获得一个唯一对应的“原料报送码”, 报送码由三部分组成, 即六位原料编码-五位生产商编码-三位原料质量规格编码, 由CIIP根据原料信息自动判断生成。CIIP与普通化妆品备案系统、化妆品智慧申报审评系统进行对接, 化妆品注册人、备案人在进行产品注册备案时, 可以在产品资料中直接填写原料报送码、与CIIP中对应的原料信息取得关联, 无需再自行索要和填报原料安全信息的具体内容。在化妆品技术审评等工作中, 相关工作人员可调阅关联的原料安全信息文件, 用于化妆品产品的安全技术评价。

CIIP平台的原料安全信息报送属于企业自愿行为, 除通过CIIP平台进行原料安全信息关联外, 还保留了由化妆品注册人、备案人自行填报相关资料内容的途径。2022年3月, 国家药监局发布《化妆品监督管理常见问题解答(三)》, 其中特别明确: “对尚无原料报送码的, 并不影响化妆品注册备案工作, 化妆品注册人、备案人可根据原料生产商出具的原料安全信息文件, 在化妆品注册备案平台填报原料安全相关信息”^[9]。

4 思考和启示

4.1 管理制度异同比较

笔者对药品和医疗器械关联审评审批制度进行总结梳理, 并与化妆品有关情况进行比较, 具体情况如表1所示。由表1可知, 在我国药品、医疗器械、化妆品领域, 均已建立起相关制度和信息化手段, 用于原材料信息的登记管理以及在产品注册备案相关事项中的关联使用, 具有较为相似的监管场

景。其基本流程都是: 由原材料所有者在相应的信息平台中完成原材料的信息登记, 其中包括原材料的多项技术资料内容; 在产品注册申请人(或备案人)提交产品资料时, 可以直接关联相关的原材料信息; 在产品审评审批过程中, 可对相关信息进行调阅使用。

基于以上共同点, 我国已经建立的药品和医疗器械关联审评审批制度和配套措施可在化妆品领域予以参考借鉴, 但同时需考虑不同领域之间的行业差异和监管差异。例如, 医疗器械主文档登记、化妆品原料安全信息登记均明确为企业自愿行为; 而根据药品关联审评审批的公告要求, 各级药品监督管理部门不再单独受理原辅包注册申请, 因此药品原辅包登记制度实际上相当于强制要求。在数据量上, 化妆品原料选择广泛、数量巨大: 在2021年版《已使用化妆品原料目录》中, 收录了8900余项在我国境内生产销售中有过使用历史的化妆品原料组分/类别名称^[10]; CIIP平台上线仅3个多月, 即完成34500余条实际原料信息的登记^[11], 且持续快速增长。与药品、医疗器械不同, 化妆品原料安全信息不仅用于注册制管理的特殊化妆品, 还与备案制管理的普通化妆品进行关联, 而二者在监管性质和工作流程上均存在差别, 且普通化妆品的产品数量特别巨大。此外, 药品原辅包、医疗器械主文档在过去均属于已有的注册事项或者注册资料内容, 关联审评审批制度是对已有监管程序的改革和优化, 而化妆品原料安全信息管理整体仍处于起步阶段。因此, 在吸收借鉴药品和医疗器械的管理经验的同时, 还需要对这些差异予以考虑并加以完善, 确保符合化妆品行业特点、发展基础和监管需要。

表1 关联审评审批有关制度和现状比较

有关制度和现状	药品	医疗器械	化妆品
信息登记平台	原辅包登记平台	医疗器械主文档登记系统	化妆品原料安全信息登记平台(CIIP)
信息登记性质	强制, 各级药品监督管理部门不再单独受理原辅包注册申请	自愿	自愿
数据应用范围	药品制剂注册申请	境内第三类和进口第二类、第三类医疗器械	特殊化妆品(注册制)、普通化妆品(备案制)

续表 1

有关制度和现状	药品	医疗器械	化妆品
关联的产品申报系统	关联申报, 在药品制剂审评时可调阅相关文件	融入医疗器械 eRPS 系统	纳入“化妆品注册备案信息服务平台”, 与化妆品智慧申报审评系统(特殊化妆品注册申报)、普通化妆品备案系统进行关联
是否公示关联审评审批情况	是, 药品制剂注册申请与已登记原辅包信息进行关联。药品制剂获得批准时, 即表明其关联的原辅包通过了技术审评, 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”	公示信息中, 目前无此项内容	公示信息中, 目前无此项内容

4.2 相关启示

4.2.1 优化审评审批流程

在我国过去的化妆品注册备案管理中, 均是由化妆品企业自行完成注册备案资料各项内容的收集和提交, 包括部分原料质量规格的提交。而随着CIIP平台的建立, 化妆品原料安全信息相关技术资料的提交形式发生重大改变, 需进一步厘清其中所涉及的监管对象和监管关系, 对相应的审评审批流程进行优化完善, 特别是对审评意见通知、补充资料提交等中间过程进行有针对性的设计, 药品、医疗器械等领域的工作程序值得借鉴^[12-14]。最终, 在依法依规、科学合理的前提下, 实现原料安全信息在产品注册备案资料中的关联和使用, 提高化妆品审评审批工作的整体效率。

4.2.2 划清安全责任界限

化妆品原料是终产品质量安全的重要基础, 在原料安全信息报送制度基础上, 需进一步讨论明确各方角色和安全责任界限。根据《条例》, 化妆品注册人、备案人对化妆品的质量安全和功效宣称负责。在药品、医疗器械关联审评审批相关政策中, 也体现了类似原则, 例如, 在2017年第146号公告中提到, 药品制剂申请人应当对选用原辅包的质量负责; 在2021年第36号公告中也明确规定, 医疗器械注册申请人对其申报的医疗器械负全部责任。因此, 对于化妆品产品而言, 注册人、备案人仍然是质量安全的第一责任人, 应当建立质量管理体系, 在原料管理方面应当建立供应商遴选、原料

进货查验记录等管理制度, 并对所用原料的安全信息的变化情况进行跟踪, 必要时进行产品信息的变更, 确保实际生产情况与注册备案资料的一致性。

4.2.3 加强原料信息管理

化妆品原料众多、情形相对复杂, 部分原料具有特殊的技术指标、风险特点和监管要求, 如肽类和蛋白类原料、纳米原料等^[15-16], 部分原料虽然名称相同, 但实际组成、生产工艺、杂质情况等方面可能存在显著差异, 类似问题在药用辅料等的管理中也普遍存在^[6]。为配合CIIP平台上线, 中检院研究起草了《化妆品原料安全信息填报技术指南》, 随CIIP平台发布使用, 其中对原料分类和关键特征进行讨论, 并对部分情形下原料安全信息的填报予以详细指导。为进一步加强和规范原料管理, 未来还需针对不同类别的原料开展更为深入的研究, 对相关技术要点进行完善和细化, 为原料信息填报、数据资源利用等提供更多技术支撑。

此外, 对于已登记原料信息的后续管理, 也需要针对不同情形进行分类研究讨论。在2017年第146号公告中, 对药品监管中的类似问题进行了规定: 在原辅包发生变更时, 原辅包企业应当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^[17-18]。由于化妆品原料信息所关联的产品数量极多, 特别是涉及大量的以备案制管理的普通化妆品, 因此原料信息的任

何细微变化都有可能带来巨大影响。对于技术升级（如原料纯度提高）、科学认识进步（如增加毒理学数据）、企业信息变化、填报内容纠错等不同情形所导致的原料信息变化，都需要辨别是否属于原料本身发生实质变化、是否影响产品安全评价结论、是否对关联的已注册或已备案产品产生重大影响，从而在一定范围内和一定前提下，允许原料企业进行部分信息的补充或完善，同时原料企业也将信息变化情况及时告知化妆品企业。对于化妆品企业而言，建议在遴选、采购原料时，也将原料信息沟通机制写入双方协议。

4.2.4 发挥信息化支撑手段

在药品、医疗器械的关联审评审批改革中，信息化手段发挥了重要作用，特别是在药品关联审评审批中，药品制剂的审评审批结果会及时反馈到所关联的原辅包登记信息中，实现了审评审批信息的有效流动。2021年，国家药监局组织建立起全新的“化妆品注册备案信息服务平台”，其中，由中检院负责建设的CIIP平台实现了与普通化妆品备案系统、化妆品智慧申报审评系统的对接，从而实现了原料安全信息与产品信息的关联。未来，还需进一步探索研究信息化手段在相关工作中的支撑作用，避免对同一原料安全信息的重复审评，充分发挥数据库资源优势，提高审评审批和原料管理效率。

5 结语

近年来，我国在药品、医疗器械监管领域积极推进关联审评审批制度改革，取得积极反响和显著成效。《条例》的落地实施，CIIP平台的投入使用，为化妆品审评审批工作持续优化提升奠定了基础。原料平台的上线，不仅能方便企业规范填报资料内容、实现原料精准追溯，还将在数以万计的化妆品原料和数以百万计的产品之间搭建信息通路。在国家药监局监管科学第二批行动计划中，还将以此为基础，逐步搭建我国的“化妆品原料安全信息库”，实现原料安全信息的规范化、集成式管理。在未来，化妆品审评审批可借鉴药品、医疗器械的改革成功经验，建立监管制度、优化工作流程、完善信息化系统，进一步提高审评审批和监管效率，为化妆品原料管理和产品安全评价提供更多更高质量的大数据支撑。

参考文献：

- [1] Su Z, Luo FY, Pei XR, et al. Final Publication of the "Regulations on the Supervision and Administration of Cosmetics" and New Prospectives of Cosmetic Science in China[J]. *Cosmetics*, 2020, 7(4): 98.
- [2] 国家药品监督管理局. 化妆品原料安全信息登记平台上线通知[EB/OL]. (2021-12-30) [2022-05-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/hzhp/hzhpjgdt/20211230165501124.html>.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 王佳, 袁利佳. 原料药、药用辅料和药包材登记和关联审评管理工作现状及优化建议[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(24): 3397-3400.
- [6] 赵鹏, 张书培, 史新立. 我国医疗器械主文档登记制度研究[J]. *中国医疗器械杂志*, 2021, 45(2): 205-209, 223.
- [7] 仇琪, 李耀华. 国际医疗器械电子化注册申报的进展[J]. *中国医疗器械杂志*, 2020, 44(3): 242-245.
- [8] 李耀华, 黄亚兰. 数字认证证书在医疗器械注册工作中的应用与管理初探[J]. *中国医疗器械信息*, 2020, 26(23): 1-3, 7.
- [9] 国家药品监督管理局. 化妆品监督管理常见问题解答(三)[EB/OL]. (2022-03-10) [2022-03-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/hzhp/hzhpjgdt/20220310144159124.html>.
- [10] 国家药品监督管理局. 关于发布《已使用化妆品原料目录(2021年版)》的公告(2021年第62号)[EB/OL]. (2021-04-30) [2022-03-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/hzhpch2021/hzhp2021fgwj/20210430162707173.html>.
- [11] 中国食品药品检定研究院. 化妆品原料安全信息登记平台[EB/OL]. [2022-03-03]. <http://ciip.nifdc.org.cn/hzpyl/ylgsInfo>.
- [12] 邹宜諝, 陈云, 邵蓉, 等. 共同审评审批制度下药用辅料质量监管的思考[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(4): 390-394.

- [13] 杨会英, 赵霞, 贺瑞玲, 等. 药包材关联审评审批申报资料技术要求的对比分析[J]. 中国药事, 2018, 32(3): 310-316.
- [14] 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): 2209-2213.
- [15] 苏哲, 李琳, 胡康, 等. 化妆品肽类和蛋白质类原料的分类调查研究和智慧监管讨论[J]. 香料香精化妆品, 2002(3): 25-31, 43.
- [16] 苏哲, 罗飞亚, 张凤兰, 等. 化妆品纳米原料的国际监管及最新研究进展[J]. 中国药事, 2021, 35(2): 227-236.
- [17] 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.
- [18] 张淼, 蒋朝军, 孙召慧. 药品原辅包供应商质量管理的方法探究[J]. 中国药事, 2021, 35(9): 978-987.

(收稿日期 2022年3月22日 编辑 肖妍)