

关联审评制度下药用辅料质量标准浅析

游正坤¹, 孙春萌¹, 杨锐², 涂家生^{1*} (1. 国家药品监督管理局药物制剂及辅料研究与评价重点实验室, 中国药科大学药学院, 南京 210009; 2. 国家药品监督管理局药用辅料质量研究与评价重点实验室, 中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 研究关联审评制度下药用辅料质量标准现状, 帮助理解关联审评制度下药用辅料质量标准内涵和各质量标准间存在的关系。方法: 详细介绍关联审评制度下药用辅料质量标准的分类及特点, 着重对现行药用辅料备案管理制度和药用辅料备案标准的制定要求、状态、变更、效力和现状等进行系统归纳、阐述, 同时也对药用辅料备案标准和药典标准间的关系进行了分析、探讨。结果与结论: 药品辅料的质量标准是药用辅料质量的重要衡量尺度, 包括药典标准、注册标准、备案标准和内控标准等, 其中药用辅料药典标准是对该辅料质量控制的基本标准和门槛; 关联审评新制度下产生的药用辅料备案标准是监管机构确认辅料质量的重要文件。在关联审评制度的新时期, 在进一步加深对药用辅料各质量标准的内涵和关系理解的同时, 一方面需要企业对其备案的药用辅料进行更加广泛、深入的研究, 以便给审评人员在关联审评时提供更多的参考依据; 另一方面需要监管机构持续完善我国药用辅料药典标准体系, 促进国内药用辅料质量标准整体提升, 有助于提高我国制剂整体质量、推进制剂创新发展。

关键词: 药用辅料; 质量标准; 关联审评制度; 备案标准; 药典标准

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)09-0981-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.09.001

Analysis of the Quality Standard for Pharmaceutical Excipients under the Bundling Review System

You Zhengkun¹, Sun Chunmeng¹, Yang Rui², Tu Jiasheng^{1*} (1. NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Pharmaceutical Preparations and Excipients, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To study the status of pharmaceutical excipients quality standards under the bundling evaluation system, in order to help fully understand the connotation of pharmaceutical excipients quality standards and the relationship between quality standards under the bundling evaluation system. **Methods:** The classification and characteristics of the quality standards of pharmaceutical excipients under the bundling evaluation system were introduced in detail, and the requirements, status, changes, effectiveness and status of the current filing management system of pharmaceutical excipients and the filing standards of pharmaceutical excipients were systematically summarized and expounded. At the same time, the relationship between the filing standards and pharmacopoeia standards of pharmaceutical excipients were analyzed and discussed. **Results and Conclusion:**

作者简介: 游正坤 Tel: 18383271840; E-mail: allen642451@126.com

通信作者: 涂家生 Tel: (025) 83271305; E-mail: jiashengtu@cpu.edu.cn

The quality standard of pharmaceutical excipients is an important measure of the quality of pharmaceutical excipients, including pharmacopoeia standard, registration standard, filing standard and internal control standard, among which the pharmacopoeia standard of pharmaceutical excipients is the basic standard and threshold for the quality control of the excipients. The filing standard of pharmaceutical excipients produced under the new system of bundling review is an important document for regulators to confirm the quality of excipients. In the new era of the bundling evaluation system, while further deepening the understanding of the connotation and relationship of the quality standards of pharmaceutical excipients, on the one hand, it is necessary for enterprises to conduct more extensive and in-depth research on the pharmaceutical excipients they have filed in order to provide more reference basis for the reviewers in the bundling evaluation; On the other hand, it is necessary for regulatory agency to continue to improve the pharmacopoeia standard system of medicinal excipients in China, and promote the overall improvement of the quality standards of domestic medicinal excipients, so as to lay a solid foundation for improving the overall quality of preparations in China and promoting the innovation and development of preparations.

Keywords: pharmaceutical excipient; quality standard; bundling review system; filing standard; pharmacopoeia standard

药用辅料指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂,是除活性成分或前体以外,在安全性方面已进行合理的评估,一般包含在药物制剂中的物质^[1]。药用辅料质量标准主要包括药典标准、注册标准、企业备案标准和内控标准等。药用辅料质量标准不仅是药用辅料检验和技术监督的法定依据,也是辅料质量的重要衡量尺度。近年来,随着我国药品审评审批制度改革不断深入,医药行业对高质量药用辅料的需求越来越迫切,而药用辅料质量水平的提高与制定的标准密切相关。

长期以来,我国对药用辅料实施批准文号管理制度;为加强科学监管,简化行政审批,我国自2018年开始以“关联审评”代替“注册审批”,并对药用辅料进行备案登记管理。登记资料明确要求企业提供所生产药用辅料的质量标准。本文旨在系统归纳、分析关联审评制度下药用辅料质量标准产生、内涵和各质量标准的关系。

1 药用辅料质量标准概念与分类

1.1 质量标准

质量是指产品、系统或工艺的一系列固有特性符合要求的程度^[2]。根据《中华人民共和国标准化法》(2017年修订)第二条:标准是指农业、工业、服务业以及社会事业等领域需要统一的技术要求,包括国家标准、行业标准、地方标准和团体标准、企业标准。除法律、法规和国务院决定另有规

定外,国家标准一般是由国家标准化行政部门批准并公开发布,包括强制性国家标准和推荐性国家标准。企业标准是企业根据需要自行制定,国家鼓励企业制定严于国家标准、行业标准要求的企业标准,在企业内部适用^[3-4]。产品的质量标准是指由一系列的检测项目、有关分析方法和可接受标准组成,这些可接受标准以限度值、范围或其他描述来表示,它建立了一套产品都必需遵循的、与其用途相适应的可接受标准。“符合标准”是指产品按照给定的分析方法检测,其结果符合可接受标准^[5]。

1.2 药用辅料质量标准

辅料通常是指对产品生产起辅助作用的物质,生产药品所用的辅料必须符合药用要求。药用辅料质量标准是根据辅料自身的性质、来源与制备工艺、储存等各个环节而制定的技术要求,在制定药用辅料标准时既要考虑辅料自身的安全性,也要考虑影响制剂生产、质量、安全性和有效性的性质。药用辅料质量标准完善与否,直接影响着药用辅料质量控制水平的高低,也间接影响着其所生产药品的安全和质量。我国上市药品所执行的药用辅料的质量标准存在多种情形,比如药用辅料药典标准、既往执行注册审批制度时产生的注册标准、现阶段执行关联审评制度时产生的企业备案标准、以及内控标准等,药用辅料的注册/备案标准和内控标准都属于企业标准。

1.2.1 药用辅料药典标准

《中华人民共和国药品管理法》(2019年修订)第二十八条明确规定:国务院药品监督管理部门颁布的《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)和药品标准为国家药品标准。我国将药用辅料标准纳入药品标准管理。《中国药典》收载的药用辅料标准是我国药用辅料的药典标准,包括品种正文及其引用的凡例、通用技术要求(包括通则、指导原则等),具有法定性和权威性。药典辅料标准正文的起草是基于国内已有药用辅料的使用情况、供应现状或生产水平而制订的。药用辅料药典标准是对药用辅料质量控制的基本标准,宣称符合《中国药典》的药用辅料必须符合《中国药典》凡例、通则、品种各论等规定。作为《中国药典》的重要组成部分之一的药用辅料标准已经成为药用辅料生产、选用、审评审批及监管的重要依据^[6]。除《中国药典》外,国外发达国家和地区颁布的药典,如美国药典(United States of Pharmacopoeia, USP)、欧洲药典(European Pharmacopoeia, EP)、英国药典(British Pharmacopoeia, BP)、日本药典(Japanese Pharmacopoeia, JP)等,也具有重要参考意义。

1.2.2 药用辅料注册标准和备案标准

药用辅料的注册标准产生于药用辅料注册审批制度,是指国家/省级药品监督管理部门在批准药用辅料时核准的药用辅料质量标准。药用辅料的备案标准产生于药用辅料关联审评制度,是指药用辅料生产企业在药品监督管理部门登记备案药用辅料质量标准。药用辅料的注册/备案标准是保证监管机构确认其质量的重要文件,不同企业的注册/备案标准可能有差别^[7]。

1.2.3 药用辅料内控标准

药用辅料内控标准一般是指药用辅料生产企业内部为在生产过程中控制产品质量而自行制定的标准,往往是特定辅料的最高标准,其目的是使企业的每一批产品自出厂之日到有效期内都能符合法定和/或协定的质量要求,从而更好地满足市场和用户的需要。

药用辅料生产企业通常会根据不同的用途、使用要求针对同一辅料制定不同的内控标准,以满足不同规格、不同级别的需求。药品制剂生产企业往往也会根据制剂生产和质量控制的需要或者制剂

特定给药途径的需要对辅料制定相应的内控标准,若制剂生产企业制定了药用辅料内控标准,按照注册法规要求,该制剂申请人在药品上市申请的申报材料中需分别提供制剂生产商的辅料内控标准以及辅料生产商的质量标准。药用辅料药典标准是制定内控标准的基础(同时存在部分辅料品种或规格没有药典标准),原则上制剂所用辅料的内控标准不低于《中国药典》要求。对于个别项,可结合制剂关键质量属性经充分评估和对比研究后,执行国外药典标准或企业内部标准^[8]。

2 关联审评制度下药用辅料备案管理和备案标准

2.1 我国药用辅料的备案管理制度的探索

长期以来,我国对药用辅料实施的是批准文号管理审批制。2004年6月,国务院发布《对确需保留的行政审批项目设定行政许可的决定》明确保留了“药用辅料注册”,并设定为行政许可项目。2005年6月,为规范药用辅料的注册审批,原国家食品药品监督管理局(State of Food and Drug Administration, SFDA)发布了《药用辅料注册申报资料要求》,提出了对药用辅料实行分级注册、分类管理的制度(即新的药用辅料、进口辅料由国家局审评审批和已有国家标准辅料由省局审评审批的二级管理),该制度重点关注辅料自身的质量,而与制剂产品质量之间的关联较弱,缺乏对药品的有效性、安全性及质量的综合评价^[9],不能满足新时期我国对高质量辅料/药品的新需求。

在充分借鉴欧美国家多年药物主文件(Drug Master File, DMF)管理的实践经验的基础上,2010年9月和2011年11月,我国先后发布了(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^[10-11],开启了我国对药用辅料备案管理的探索。2012年8月, SFDA发布了《关于印发加强药用辅料监督管理有关规定的通知》^[12],提出对药用辅料实施分类管理(即对新的药用辅料和安全风险较高的药用辅料实行许可管理;对其他辅料实行备案管理,由生产企业提交相关资料,报所在地省级药品监督管理部门备案)。

为加强科学监管、简化审批事项,国务院于2015年发布了《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》^[13],首次提出要将药用辅料单独审批改为在审批药品注册申请时一并审评。国家药品监管

部门发布了《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)^[14]、《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)^[15]、《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)^[16]、《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,下称56号文)^[17]等文件,逐渐完善了药用辅料与药品制剂关联审评制度和药用辅料的备案登记管理制度。我国自2015年以来颁布实施的原辅包关联审评制度取代了药用辅料单独审批制度,将药物制剂与辅料作为一个整体,在审评审批药品注册申请时一并对辅料进行技术审查。药用辅料的关联审评制度结束了单独注册审批制度分级管理、多头管理的乱象,明晰了药品监管部门、药品上市许可持有人和辅料供应商之间责任,落实了持有人在药品生产中的主体责任,加强了药用辅料过程控制和可追溯性,是国家药品监管部门贯彻落实国务院“简政放权”的精神,简化申报审批流程,提高药品审评审批工作效率的重要举措^[18]。

2.2 我国药用辅料的备案标准要求、状态、变更和效力

2.2.1 尚未备案的药用辅料无备案标准

药用辅料并非强制要求备案,部分特定种类/用途的药用辅料尚未备案的,无备案标准,但需符合有关要求。56号文指出已在食品、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备案,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;因特殊原因无法在平台登记的辅料(如药品制剂申请人仅供自用的药用辅料,或者专供特定药品上市许可持有人使用的药用辅料),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相关的研究资料。据统计,除了部分色素/着色剂(如植物炭黑、胭脂虫红)、香精/香料(如桔子香精、香蕉香精、香兰素)外,在“可免登记的产品目录”中的大部分辅料品种在登记平台都有登记记录。

2.2.2 药用辅料备案标准制定总体要求

56号文规定,药用辅料登记研究资料中“质量控制”项目要求参照《中国药典》现行版通用技术要求和格式制定药用辅料的质量标准,并进行必要的方法验证,对于已刊载在各国药典(包括

ChP、USP、EP、BP、JP等)中的品种,如采用药典方法,可进行适当的方法学确认;提供质量标准的制定依据,说明各项目设定的考虑(特别关注特殊的功能性考察项目的设定),总结分析各检查方法选择以及限度确定的依据;质量标准起草说明应当包括标准中控制项目的选定、方法选择、检查及纯度和限度范围等的制定依据。

不同类别辅料需提供不同的资料文件,对无需提供的资料,应在该项资料项目下进行说明。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;对于高风险辅料(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)的登记资料要求,可根据辅料在特定制剂中的应用以及相应的技术要求,按需提供,或在审评过程中根据特定制剂及辅料在制剂中的应用情况根据需要补充资料。

2.2.3 药用辅料备案标准状态和标准变更

(1) 关于药用辅料备案标准的状态

国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)在接到登记人上传的登记表和提交的电子光盘后,于5日内进行完整性审查,审查通过将其公示信息推送至登记平台并标识为“I”,在关联的药品制剂获得批准后,登记平台标识为“A”,即表明该药用辅料通过了技术审评;未通过技术审评或尚未与制剂注册进行关联的标识为“I”。因此已备案的药用辅料的质量标准也可认为有“I”状态和“A”状态两种。56号文指出曾获得批准证明文件的药用辅料,由CDE将相关信息转入登记平台并给予登记号,登记状态标识为“A”。

(2) 关于药用辅料备案标准的变更

备案登记的药用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/持有人,及时更新登记资料,并在年报中体现。持有人在接到上述通知后应及时按照相关规定,参照相关技术指导原则,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,进行相应的研究工作,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。药用辅料质量标准相关的变更法规和技术指导原则有《药品上市后变更管理办法》(2021年)、《已上市中药药学变更研究技术指导原则》(2021年)、《已

上市生物制品药学变更研究技术指导原则》(2021年)和《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则》(2021年)等,其中《已上市化学药品药学变

更研究技术指导原则》^[19]的第四部分“变更制剂处方中的辅料”,对辅料质量标准变更按变更类别和制备的剂型进行分类(见表1)。

表1 已上市化学药品处方中药用辅料质量/备案标准变更类别和情形

变更类别	辅料制备剂型	辅料质量标准变更具体情况
微小变更	普通口服固体制剂	提高辅料质量标准(如收紧质控限度)或者因药典版本的更新或
	口服缓释/控释制剂、肠溶制剂	增补而引起的质量标准的变更
	非无菌半固体制剂	
中等变更	普通口服固体制剂	变更辅料质量标准(微小变更除外),质量控制水平不降低
	口服缓释/控释制剂、肠溶制剂	
	非无菌半固体制剂	

2.2.4 药用辅料备案标准的强制执行性

56号文规定,国家药品监督管理局(以下简称国家局)汇集药用辅料产品的登记信息(包括药用辅料质量标准),作为日常监管的依据并供各级监管部门使用。各省(区、市)药品监督管理局(以下简称省局)根据登记信息对药用辅料供应商加强监督检查和延伸检查。药用辅料登记资料存在真实性问题的,国家局取消该辅料产品的登记号,禁止在上市制剂中使用,并依法追究辅料企业的责任。药用辅料生产存在质量问题的,应依法依规及时查处,并要求药品制剂生产企业(药品上市许可持有人)不得使用相关产品,并对已上市产品开展评估和处置^[20]。因此,药用辅料生产企业生产的供特定药品使用的已备案的辅料必须符合备案标准。

2.3 我国药用辅料备案标准的现状

药用辅料质量标准属于药用辅料登记资料的一部分,因此我国目前药用辅料登记备案情况也在一定程度上反应了现阶段我国药用辅料备案标准的现状。通过检索汇总CDE“原料药、药用辅料和药包材登记信息公示”平台中药用辅料登记模块数据,截至2023年2月,平台上登记辅料信息共计5440个,其中涉及国产辅料有4020个(占比73.9%)、进口有1420个(占比26.1%)。在国产辅料中标识为已激活“A”(即已通过关联审评/获得批准文号)的计1903个,占比47.3%;在进口辅料中标识为“A”的计780个,占比55.0%,见图1。通过进一步检索“(国药)准字”,在1903个已激活的国产辅料中,有1449个已获得批准文号的药用辅料(其中既往国家局批准计1298个,省局批准计151个),见图2。

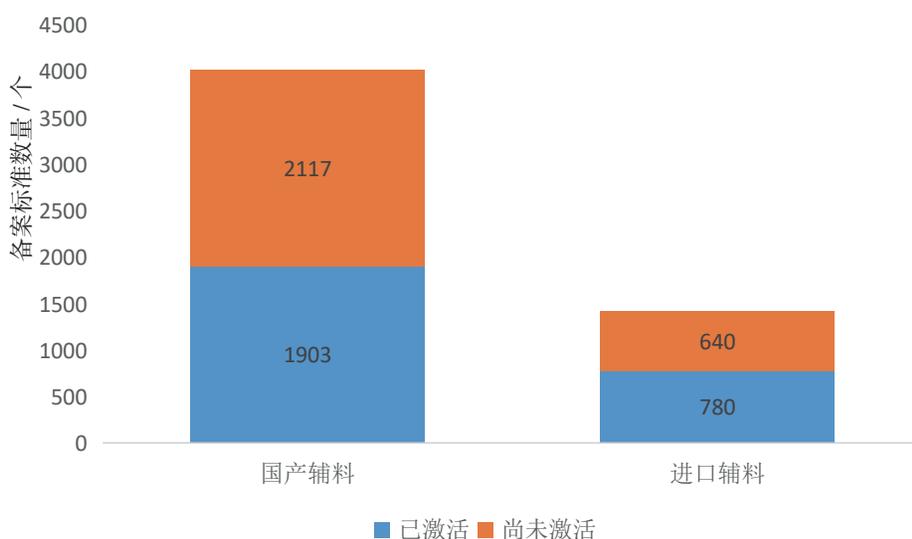


图1 原辅包登记平台的国产/进口辅料的备案标准情况

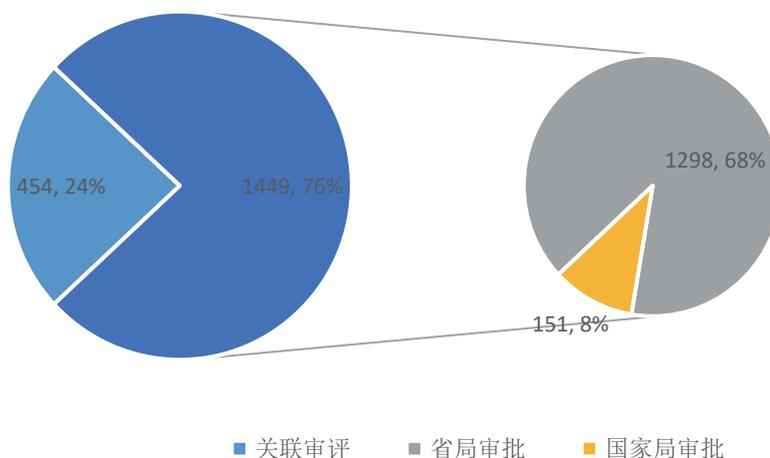


图2 原辅包登记平台标识的已激活“A”的国产辅料的关联审评和既往审批情况

3 药用辅料备案标准与药典标准间关系探讨

药用辅料药典标准是对该辅料质量控制的基本/法定标准。对于已收载在药典中的药用辅料品种/规格，一般情况下符合备案标准的产品均应符合药用辅料药典标准，例如，不同供应商的葡萄糖二酸钙备案标准有一定的差别，但葡萄糖二酸钙必须符合《中国药典》2020年版的葡萄糖二酸钙标准，若药用辅料不符合药典标准，应证明其合理性；对于尚未收载在药典中的药用辅料品种或规格，也需要符合《中国药典》凡例和有关的技术要求。

对于已备案的药用辅料，在关联的药品制剂获得批准后，登记平台标识为“A”，表明该药用辅料通过了技术审评（即其质量、安全及功能能够满足特定关联制剂的需要），符合药用要求，同时

也证明该辅料符合现行版《中国药典》要求。《药用辅料登记资料要求》基于药用辅料（在制剂中）使用的历史及药典收载情况对辅料进行分类（见表2），对已有药典标准的药用辅料可酌情简化申报资料（即质量标准是否被收入药典已被作为判定药用辅料质量一致性、工艺合理性、检测方法稳定性的重要依据）。同时，《中国药典》收载的药用辅料标准会根据已上市药品中使用的药用辅料的质量特点，在充分评估的基础上，适时进行修订。新版的《中国药典》一经颁布实施，其所载同品种或相关内容的上版药典标准或原国家药品标准即停止使用。因此，随着药用辅料药典标准的提高，我国药用辅料的备案标准也会有所提高。

表2 药用辅料登记资料要求中药用辅料的分类情况

分类	具体类别
1. 境内外上市药品中未有使用历史的	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
2. 境内外上市药品中已有使用历史的，且	2.1 ChP/USP/EP/BP/JP 均未收录的辅料 2.2 USP/EP/BP/JP 之一已收录，但未在境内上市药品中使用的辅料 2.3 USP/EP/BP/JP 之一已收录，ChP 未收录的辅料 2.4 ChP 已收录的辅料
3. 在食品或化妆品中已有使用历史的，且	1.1 具有食品安全国家标准的用于口服制剂的辅料 1.2 具有化妆品国家或行业标准的用于外用制剂的辅料

4 展望

随着药品审评审批制度改革不断深入，高质量药用辅料的市场需求越来越迫切，越来越受到产业界学术界的广泛关注。药用辅料质量水平的提高与药用辅料的监管制度和制定的标准紧密相关。我国实行的关联审评制度开启了我国药用辅料监管新模式，从根本上解决了既往药用辅料多头管理、重审批、轻监管的局面，明确了相关利益主体的权与责，重点落实了药品持有人的主体责任。药用辅料的质量标准是药品质量体系的重要组成部分，新制度新模式下产生的药用辅料备案标准是监管机构确认辅料质量的重要文件，药用辅料生产企业需对登记备案的辅料进行广泛、充分、深入的研究，以便给审评人员在关联审评时提供更多的参考依据^[21]。

我国药用辅料药典标准体系建设正不断地健全和完善。《中国药典》2020版已形成了较为完备的药用辅料药典标准体系（收录药用辅料品种335个，通则1个，指导原则3个，以及相关的通用检测方法）。2022年9月，为继续开展实施国家药品标准提高行动计划，强化药品标准体系建设，充分发挥药品标准对药品监管的重要技术支撑作用，我国正式启动了《中国药典》2025版编制工作^[22]。在新时期新阶段，《中国药典》2025版编制大纲明确了我国药用辅料药典标准的新目标、新任务和具体的设计方案。届时，我国《中国药典》2025版中药用辅料药典标准体系会更加完备，药用辅料质量标准会更加科学合理，更加系统化、精细化，这在促进我国药用辅料质量标准

整体提升和药用辅料产业的高质量发展的同时，也能为提高我国制剂整体质量、推进制剂创新发展奠定坚实基础。

参考文献：

- [1] 中华人民共和国药典：四部[S]. 2020.
- [2] ICH. ICH Harmonized Tripartite Guideline-Q9[EB/OL]. (2005-12-09) [2023-02-20]. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2023_0126_0.pdf.
- [3] 中华人民共和国标准化法[S]. 2017.
- [4] 中华人民共和国标准化法实施条例[S]. 1990.
- [5] ICH. ICH Harmonized Tripartite Guideline-Q6A[EB/OL]. (1999-10-06) [2023-02-20]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A%20Guideline.pdf>.
- [6] 陈蕾, 康笑博, 宋宗华, 等. 《中国药典》2020年版第四部药用辅料和药包材标准体系概述[J]. 中国药品标准, 2020, 21(4): 307-312.
- [7] 涂家生. 药用辅料标准的制定及其意义[J]. 中国食品药品监管, 2018(9): 31-35.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 仿制药质量和疗效一致性评价百问百答(第3期)[EB/OL]. (2022-02-11) [2023-02-20]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/6b396766b56c51d181d20d664b5725d7>.
- [9] 中国化学制药工业协会. 原辅包关联审评审批制度对制剂研发的影响[J]. 中国食品药品监管, 2018(9): 59-66.
- [10] 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(2010年183号)[EB/OL].(2010-09-16)[2023-02-20].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20100916111201877.html>.
- [11] 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(2011年164号)[EB/OL].(2011-11-30)[2023-02-20].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20111130120001333.html>.
- [12] 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(2012年212号)[EB/OL].(2012-08-01)[2023-02-20].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20120801162001696.html>.
- [13] 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(2015年第44号)[EB/OL].(2015-08-18)[2023-02-20].<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/zhuanti/lshzht/fzhyj/fzhyzhcfcg/20150818101201803.html>.
- [14] 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年第134号)[EB/OL].(2016-08-10)[2023-02-20].<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160810115701940.html>.
- [15] 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)[2023-02-20].<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20161128163101989.html>.
- [16] 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)(2016年第134号)[EB/OL].(2017-11-30)[2023-02-20].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20171130163301730.html>.
- [17] 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)[2023-02-20].<https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtg/20190716174501955.html>.
- [18] 洪小栩. 建立药用原辅包标准体系做好关联审评审批技术支撑[J]. 中国食品药品监管, 2018(9): 36-43.
- [19] 国家药品监督管理局药品审评中心. 已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)[EB/OL].(2021-02-10)[2023-02-20].<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=6247f3d83e2ecf95c9b5d6aa6616eddd>.
- [20] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《化学原料药、药用辅料及药包材与药品制剂关联审评审批管理规定(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL].(2020-04-30)[2023-02-20].<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/aca174e0e24869a8605f50e7ea9e94a0>.
- [21] 王贺, 钱利武, 阚红卫. 药用辅料监管法规、质量标准现状分析及应对措施[J]. 中南药学, 2022, 20(8): 1937-1941.
- [22] 国家药品监督管理局. 第十二届药典委员会成立暨第一次全体委员大会在京召开[EB/OL].(2022-09-27)[2023-02-20].<https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/hyxx/20220927201007128.html>.

(收稿日期 2023年1月30日 编辑 肖妍)