

# 国内外药品原辅料主文件登记制度 对保健食品原辅料管理的启示

陶征宇

法规经理

杜邦营养和生物科学

(国际药用辅料协会中国委员会理事)

**Nutrition & Biosciences**



# 杜邦，营养和健康产品的解决方案提供商

3个之中的1个



杜邦的材料用于全球在售药片

1400亿勺



冰淇淋中使用杜邦的配料

200亿



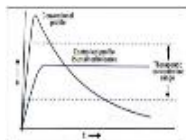
SeaGel® 技术制造的软胶囊

1 in 3



全球销售的益生菌

200亿



为了帮助提高患者的顺应性，而制造的缓释药片及胶囊

500亿



使用我们材料包衣的药片，帮助客户做产品的差异化

Source: market estimates

- 药品和保健食品
- 保健食品的原辅料要求
- 国内外药品原辅料主文件登记制度简介
- 相应的启示

# ● 药品和保健食品



## 保健食品

- › 原料
- › 辅料
- › 功能



## 药品

- › 原料药
- › 药用辅料
- › 药效和主治

# 药品

国产药品		返回
批准文号	国药准字H20093675	
产品名称	碳酸钙D3片(II)	
英文名称	Calcium Carbonate and Vitamin D3 Tablets (II)	
商品名		
剂型	片剂	
规格	每片含钙0.5克与维生素D3 5微克(200国际单位)	

# 保健食品

## 保健食品产品说明书

食健备J20180C

### 钙维生素D咀嚼片(苹果味)

【原料】 碳酸钙,维生素D3

【辅料】 山梨糖醇,硬脂酸镁,柠檬酸,柠檬黄铝色淀,亮蓝铝色淀,麦芽糊精,辛烯基琥珀酸淀粉钠,玉米油,白砂糖,混合生育酚浓缩物,苹果香精,香草香精

【功效成分及含量】 每片含: 钙 300mg 维生素D<sub>3</sub> 2.5μg

## 既是食品又是药品的物品名单

丁香、八角茴香、刀豆、小茴香、小蓟、山药、山楂、马齿苋、乌梢蛇、乌梅、木瓜、火麻仁、代代花、玉竹、甘草、白芷、白果、白扁豆、白扁豆花、龙眼肉（桂圆）、决明子、百合、肉豆蔻、肉桂、余甘子、佛手、杏仁（甜、苦）、沙棘、牡蛎、芡实、花椒、赤小豆、阿胶、鸡内金、麦芽、昆布、枣（大枣、酸枣、黑枣）、罗汉果、郁李仁、金银花、青果、鱼腥草、姜（生姜、干姜）、枳椇子、枸杞子、栀子、砂仁、胖大海、茯苓、香橼、香薷、桃仁、桑叶、桑椹、桔红、桔梗、益智仁、荷叶、莱菔子、莲子、高良姜、淡竹叶、淡豆豉、菊花、菊苣、黄芥子、黄精、紫苏、紫苏籽、葛根、黑芝麻、黑胡椒、槐米、槐花、蒲公英、蜂蜜、榧子、酸枣仁、鲜白茅根、鲜芦根、蝮蛇、橘皮、薄荷、薏苡仁、薤白、覆盆子、藿香

## 可用于保健食品的物品名单

人参、人参叶、人参果、三七、土茯苓、大蓟、女贞子、山茱萸、川牛膝、川贝母、川芎、马鹿胎、马鹿茸、马鹿骨、丹参、五加皮、五味子、升麻、天门冬、天麻、太子参、巴戟天、木香、木贼、牛蒡子、牛蒡根、车前子、车前草、北沙参、平贝母、玄参、生地黄、生何首乌、白及、白术、白芍、白豆蔻、石决明、石斛（需提供可使用证明）、地骨皮、当归、竹茹、红花、红景天、西洋参、吴茱萸、怀牛膝、杜仲、杜仲叶、沙苑子、牡丹皮、芦荟、苍术、补骨脂、诃子、赤芍、远志、麦门冬、龟甲、佩兰、侧柏叶、制大黄、制何首乌、刺五加、刺玫果、泽兰、泽泻、玫瑰花、玫瑰茄、知母、罗布麻、苦丁茶、金荞麦、金樱子、青皮、厚朴、厚朴花、姜黄、枳壳、枳实、柏子仁、珍珠、绞股蓝、葫芦巴、茜草、萆薢、韭菜子、首乌藤、香附、骨碎补、党参、桑白皮、桑枝、浙贝母、益母草、积雪草、淫羊藿、菟丝子、野菊花、银杏叶、黄芪、湖北贝母、番泻叶、蛤蚧、越橘、槐实、蒲黄、蒺藜、蜂胶、酸角、墨旱莲、熟大黄、熟地黄、鳖甲

药品和保健食品

保健食品的原辅料要求

国内外药品原辅料主文件登记制度简介

相应的启示

# 原料目录

保健食品原料目录与保健功能目录管理办法 2019-10-01

原料目录 2017-01-13

原料名称			
营养素	化合物名称	标准依据	适用范围
钙	碳酸钙	GB1886.214《碳酸钙(包括轻质和重质碳酸钙)》	所有人群
	醋酸钙	GB15572《乙酸钙》	4岁以上人群
	氯化钙	GB1886.45《氯化钙》	所有人群
	柠檬酸钙	GB17203《柠檬酸钙》	所有人群
	葡萄糖酸钙	GB15571《葡萄糖酸钙》	所有人群
	乳酸钙	GB1886.21《乳酸钙》	4岁以上人群
	磷酸氢钙	GB1886.3《磷酸氢钙》	所有人群
	磷酸二氢钙	GB25559《磷酸二氢钙》	4岁以上人群



矿物质8种  
维生素14种



来源



标准



适用人群



# 辅料目录

药用辅料和食品添加剂一样都是保健食品处方中的重要组成。

1. 很多品类的物理特性往往体现在药用辅料中
2. 关于备案保健食品中使用包衣预混剂和包埋、微囊化原料制备工艺中使用辅料的有关通知
3. 对于已经获得药品包衣预混剂注册批准文号的应提供已批准的质量标准。  
(2017-9)

保健食品备案产品可用辅料及其使用规定（试行）

序号	辅料名称	相关标准	最大使用量	
			固体制剂	液体制剂
1	阿拉伯胶	GB 29949 食品安全国家标准 食品添加剂 阿拉伯胶	按生产需要适量使用	按生产需要适量使用
2	β-阿朴-8'-胡萝卜素醛	GB 31620 食品安全国家标准 食品添加剂 β-阿朴-8'-胡萝卜素醛	0.015	0.01
3	β-环状糊精	GB 1886.180 食品安全国家标准 食品添加剂 β-环状糊精	按生产需要适量使用	按生产需要适量使用
4	巴西棕榈蜡	GB 1886.84 食品安全国家标准 食品添加剂 巴西棕榈蜡	0.6	-
5	苯甲酸及其钠盐（以苯甲酸计）	GB 1886.183 食品安全国家标准 食品添加剂 苯甲酸；GB 1886.184 食品安全国家标准 食品添加剂 苯甲酸钠	1	1
6	冰乙酸	GB 1886.10-2015 食品安全国家标准 食品添加剂 冰乙酸（又名冰醋酸）；GB 1886.85 食品安全国家标准 食品添加剂 冰乙酸（低压羰基化法）	按生产需要适量使用	按生产需要适量使用
7	赤藓红及其铝色淀（以赤藓红计）	GB 17512.1 食品安全国家标准 食品添加剂 赤藓红；GB 17512.2 食品安全国家标准 食品添加剂 赤藓红铝色淀	0.1	0.1



179种



食品添加剂国家  
食品安全标准



中国药典



剂型与用量范围

# 以固体片剂/压片糖 为例

湿法制粒还是直压



压片机的速度对流动性的要求



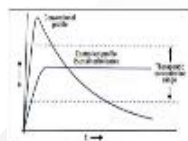
辅料的使用量



辅料的合规性



和原料/原料药  
的相容性



成本



# 以胶囊剂型为例

软胶囊/胶囊



胶囊生产设备



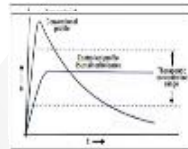
植物胶囊/动物/  
化学改性



辅料的合规性



和原料/原料药  
的相容性



成本



药品和保健食品

保健食品的原辅料要求

国内外药品原辅料主文件登记制度简介

相应的启示

# 我们，一个辅料生产者目标：



为了患者，

使用通行有效的管理工具和机制确保生产和分销高质量的辅料，并在全球范围内安全使用。

药用辅料工业的特点：不是独立的产业（和食品添加剂高度类似）



2018-04-03

国务院办公厅印发《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》

2018-01-23

习近平主持召开中央全面深化改革领导小组第二次会议强调《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的若干意见》

2017-07-20

习近平主持召开中央全面深化改革领导小组第37次会议强调《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》等等

× 2018-11-14

习近平主持召开中央全面深化改革领导小组第五次会议，批准《国家组织药品集中采购试点方案》

× 2018-11-15

公布《4+7城市药品集中采购文件》

× 2018-12-6~12-7

4+7城市集中采购招标及拟中标名单

- 集中度提高
- 利润率下降
- 营销弱化
- 研发强化（新药，仿制药，国内外的竞争）

国家要大力发展仿制药，以应对人口老龄化，全民医保的巨大挑战。  
高质量的药品是这些政策的基础，而优质的辅料又是这个基础中的一块基石

**《我不是药神》中的那个药已经降到和印度仿制药一样了，**

1988~2014年，  
颁布辅料相关法规6项

\*2015年至今，  
颁布辅料相关法规18项  
(包括征求意见的草案)

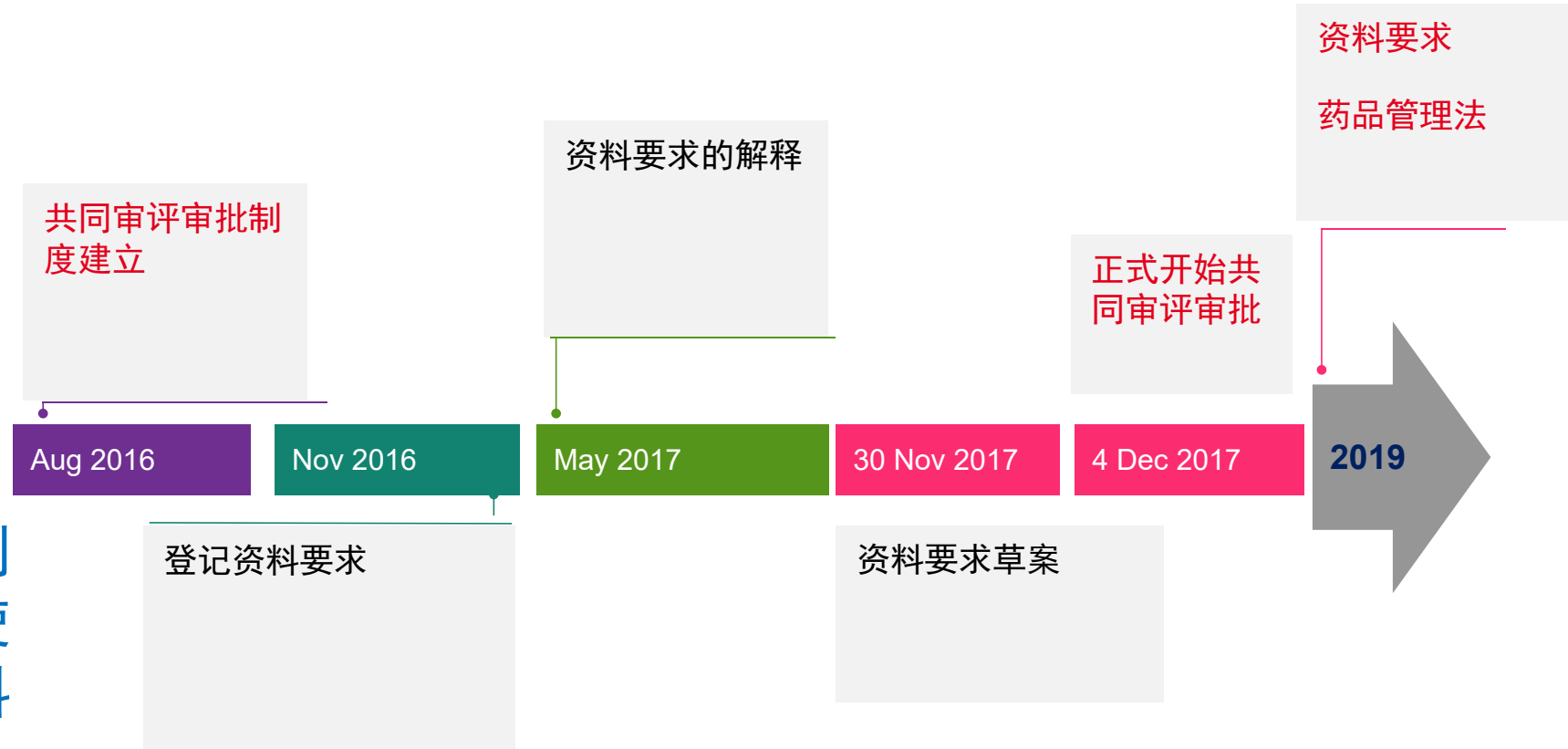


# 中国现行的辅料登记平台，类似于美国的DMF，但又是具有自己特色

过去：辅料需要

- 单独审评注册
- 拥有独立的注册批准文件

现在：  
辅料不再单独审评审批制  
剂企业对辅料的选择和使用负责，辅料企业对辅料的生产和质量负责。



进口药品的注册也必须和辅料进行共同审评审批



## 药用辅料法规的演变

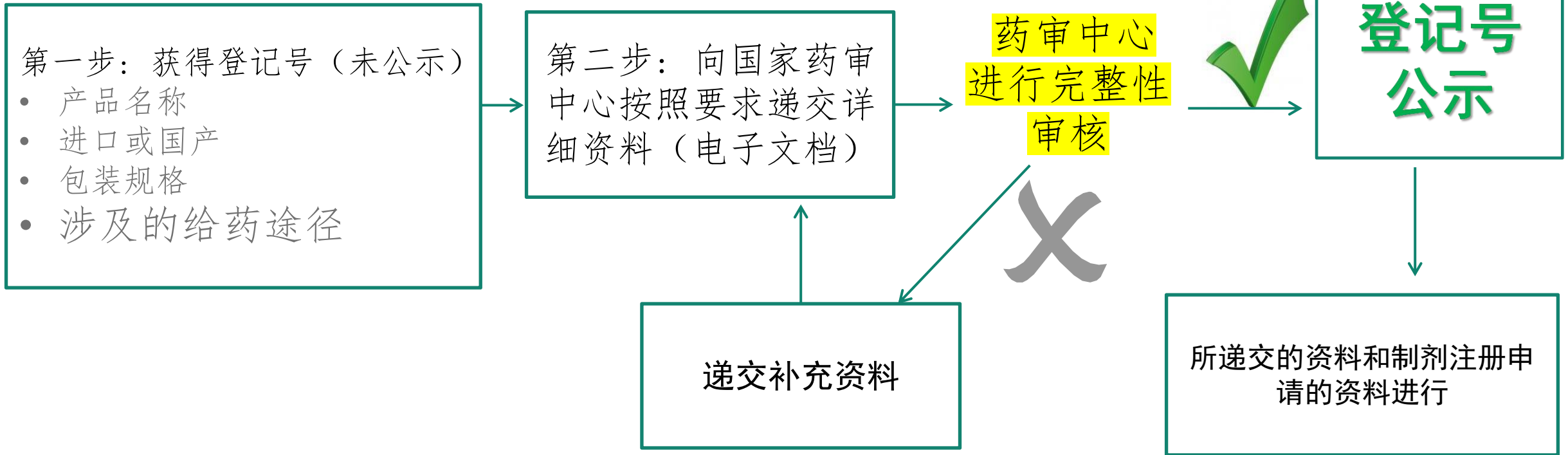
### 2014年以前主要的法规 规章

- 2001年 《药品管理法》第45条生产药品所需的原料、辅料，必须符合药用要求
- 2003年 国家食品药品监督管理局药品注册司关于药用辅料质量标准问题的复函
- 2004年 国务院对确需保留的行政审批项目设定行政许可的决定（包括药用辅料）
- 2005年 关于印发药用辅料注册申报资料要求的函
- 2006年 药用辅料优良生产规范（推荐实施）

### 2015年至今主要的法规，规章

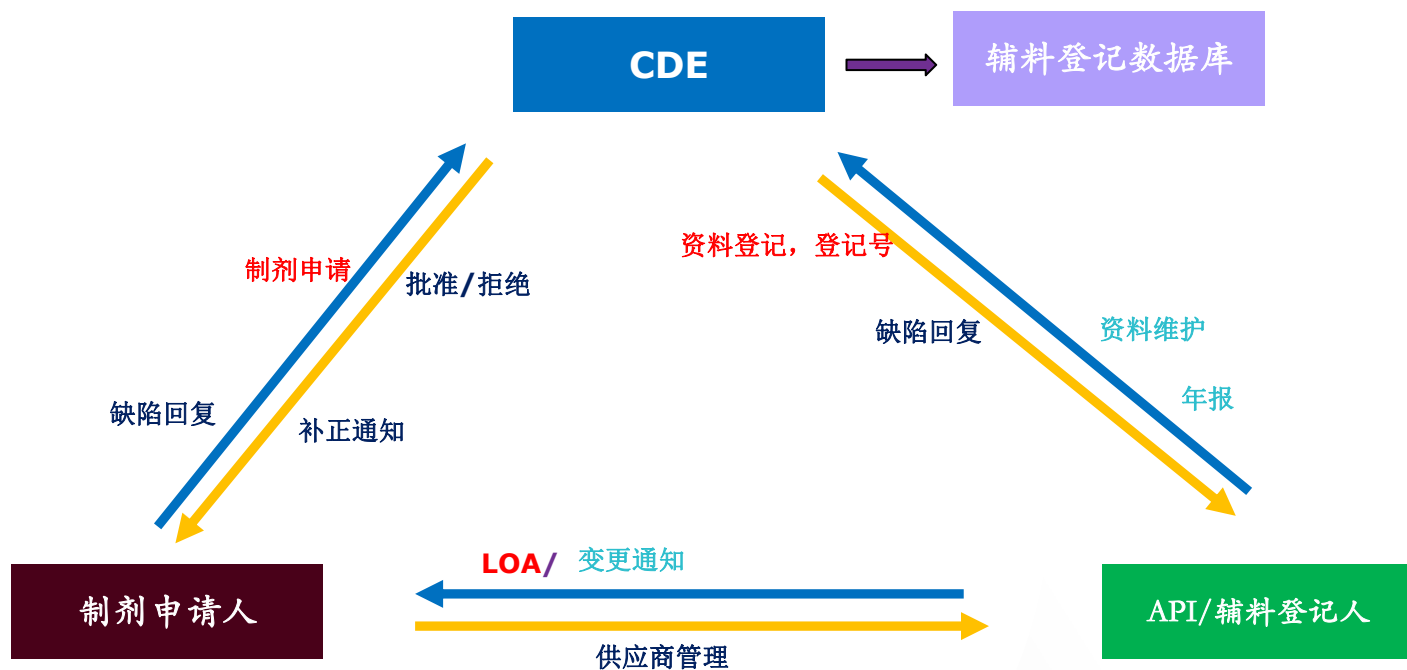
- 2015年 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见
- 2016年 总局关于药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的公告（辅料不再单独审批）
- 2016年 总局关于发布药包材药用辅料申报资料要求（试行）的通告
- 2017年 国务院发布了第三批取消中央指定地方实施行政许可事项的决定，取消药用辅料的注册审批
- 2017年 关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见（共同审评审批制度建立）
- 2017年 总局关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告
- 2017年 原料药、药用辅料及药包材与药品制剂共同审评审批管理办法
- 2019年 关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告
- 2019年 《药品管理法》
- 2019年 2006版的药用辅料优良生产规范 被赋予“强制”的含义

# 中国药用辅料DMF资料的登记,



- 药用辅料已无批准概念
- 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
- 药品制剂申请人应评估所用辅料的变更对其产品质量的影响，按要求提出变更申请或备案

# 新的三方关系



药品制剂申请人应评估所用辅料的变更对其产品质量的影响，按要求提出变更申请或备案

# 各国不同原辅料包材实用程序

中国		美国		日本	欧盟	
原料药	关联审评	新药	新分子: NDA	保密: MF	已有欧洲药典收载	CEP认证 ASMF 备案
	批准文号		已批准: DMF 或 NDA 中 提交	不保密: 上 市资料中递 交	未有欧洲药 典收载	ASMF备案
		仿制药	DMF 或 NDA 中 提交			
药用辅料	关联审评或 上市申请资 料中		DMF 或上市申 请资料中递交	保密: MF	已有欧洲药 典收载	CEP
				不保密: 上 市资料中递 交	新辅料	上市资料中递 交
包材	同上		同上	同上	不涉及	

## 十一、2016年第134号公告附件1中规定的不纳入关联审评审批的药用辅料有哪些？

(一) 矫味剂（甜味剂）：如蔗糖、单糖浆、甘露醇、山梨醇、糖精钠、阿司帕坦、三氯蔗糖、甜菊糖苷、葡萄糖、木糖醇、麦芽糖醇等。该类品种仅限于在制剂中作为矫味剂（甜味剂）使用。

(二) 香精、香料：如桔子香精、香蕉香精、香兰素等。执行食品标准的，应符合现行版GB 2760《食品安全国家标准 食品添加剂使用标准》、GB 30616《食品安全国家标准 食品用香精》及GB 29938《食品安全国家标准 食品用香料通则》等相关要求。

(三) 色素（着色剂）：如氧化铁、植物炭黑、胭脂虫红等。执行食品标准的，应符合现行版GB 2760《食品安全国家标准 食品添加剂使用标准》等相关要求。

(四) pH调节剂（包括注射剂中使用的pH调节剂）：如苹果酸、富马酸、醋酸、醋酸钠、枸橼酸（钠、钾盐）、酒石酸、氢氧化钠、浓氨溶液、盐酸、硫酸、磷酸、乳酸、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠等。

(五) 仅作为辅料使用、制备工艺简单、理化性质稳定的无机盐类（包括注射剂中使用的无机盐类）：如碳酸钙、碳酸钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、碳酸氢钠等。

(六) 口服制剂印字使用的无苯油墨。

上述药用辅料，现行版《中国药典》已收载的，应符合现行版《中国药典》要求；现行版《中国药典》未收载的，应符合国家食品标准或现行版USP/NF、EP、BP、JP药典标准要求；其他辅料，应符合药用要求。

药品注册申请人在药品注册申请时，应至少在药品注册申报材料中提供药用辅料的生产企业信息、产品基本信息、生产工艺信息、产品质量标准、检验报告书等相关资料。上述辅料完成关联审评后不核发核准编号。

食品药品监管总局将根据工作需要，对不纳入关联审评审批范围的药用辅料进行调整和完善。

# 中国药用辅料，原料药管理制度的发展方向

## 场地登记.

- 适用范围
- 登记，更新的时间
- 登记内容
- 登记数据库

## 递交DMF

- 使用范围
- 备案主体
- 接受机构
- 资料要求
- 保密性

## 形式完整性审查与公开

- 审查机构
- 审查时限
- 缺陷沟通方式
- 审查结论，告知持有人
- 公布的形式及内容

## 关联审评

- 参考方式
- 豁免审评的情形
- 缺陷沟通方式
- 生产场地检查及检验
- 公布的形式及内容

## 变更.

- 以风险为基础的变更分级
- 详细指南

## 上市后检查

- 检查的范围
- 结果公布
- 违规处罚制度

药品和保健食品

保健食品的原辅料要求

国内外药品原辅料主文件登记制度简介

相应的启示

# 相应的启示

自愿原则，非强制

保护知识产权，  
保密原则

最终产品的主体责任

数据库  
建立

变更的自主控制---风险识别，  
评估和交流的  
主体责任

基于最终产品的  
原辅料评估

监管者的责任

日常生产的有效  
管控

灵活性



# 关联审评审批下辅料使用者和生产者的法律责任



## 关联审评审批

药用原辅料和包装材料与药品注册申请一并审评审批，**药品生产企业对所选择的药用原辅料和包装材料的质量负责。**

**药用辅料企业应在满足相应生产质量管理要求的条件下组织生产，应配合药品生产企业开展供应商审计。**

## MAH 法律责任

上市许可持有人法律责任之一需对药品临床前研究、临床试验、加工制造、**原辅料质量...**等承担全部法律责任。包括确保原辅料及包装材料质量可靠。

## 延伸监管

所在地的药品监督管理部门应将行政区域内药包材、药用辅料生产企业纳入日常监管范围。国家药品监督管理部门根据需要对进口药包材、药用辅料生产企业进行监督检查。



*Thank you*