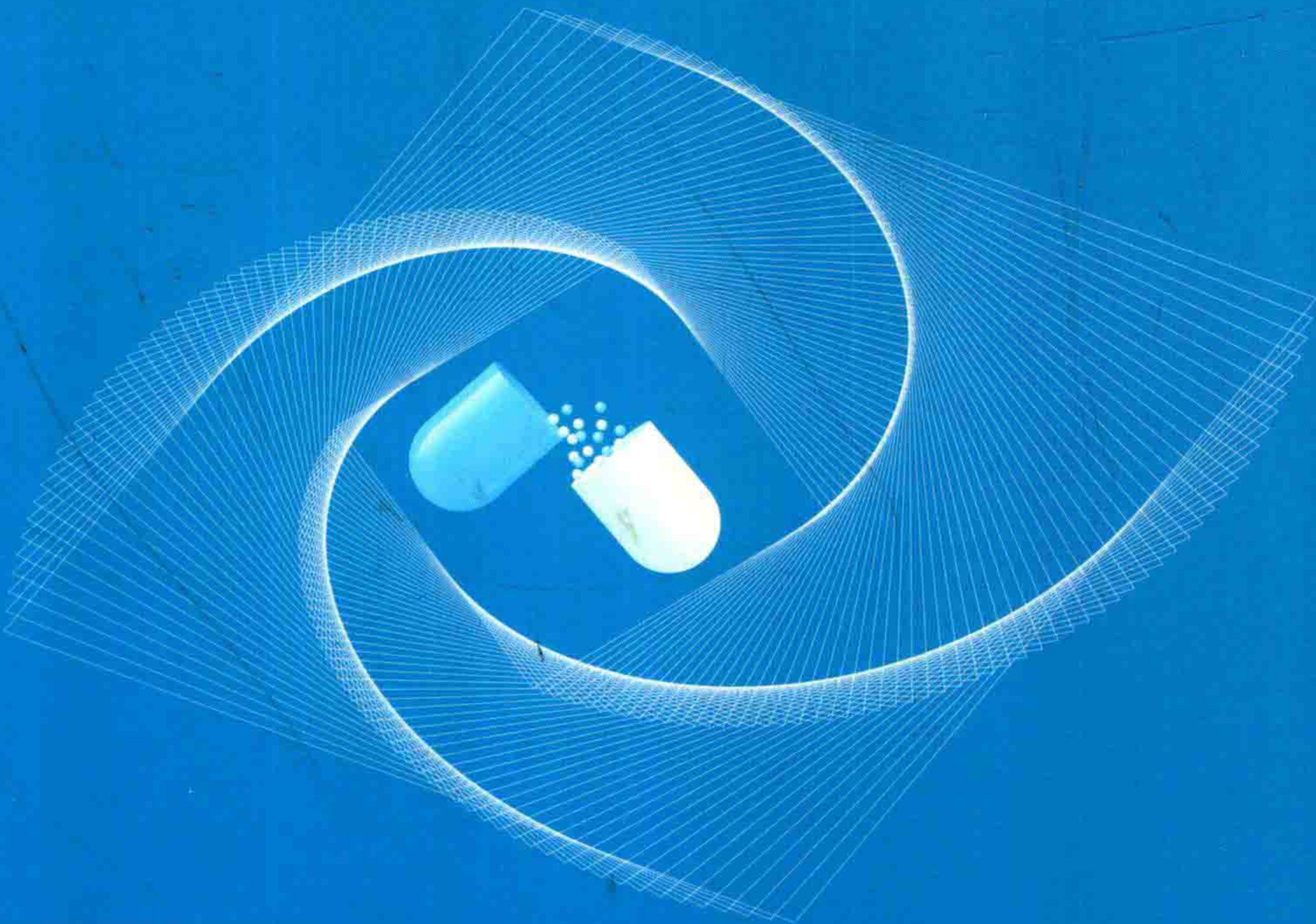


国际药品监管制度研究丛书

药用原辅料和包装材料 关联审评改革

杨 悦 编著



中国医药科技出版社



国际药品监管制度研究丛书

药用原辅料和包装材料 关联审评改革

杨悦 编著

沈阳药科大学国际食品药品政策与法律研究中心

中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药用原辅料和包装材料关联审评改革 / 杨悦编著. — 北京: 中国医药科技出版社, 2018.3

(国际药品监管制度研究丛书)

ISBN 978-7-5067-9875-4

I . ①药… II . ①杨… III . ①药剂 - 辅助材料 - 审批制度 - 中国 ②药品 - 包装材料 - 审批制度 - 中国 IV . ① D922.16

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 010257 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 锋尚设计

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010-62227427 邮购: 010-62236938

网址 www.cmstp.com

规格 710 × 1000mm 1/16

印张 17 1/2

字数 236 千字

版次 2018 年 3 月第 1 版

印次 2018 年 3 月第 1 次印刷

印刷 三河市万龙印装有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-9875-4

定价 55.00 元

版权所有 盗版必究

举报电话: 010-62228771

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

序 Foreword

《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》(以下简称《意见》)提出实行药品与药用原辅料和包装材料关联审批。原辅包材在药品注册时一并审评审批,不再发放原料药批准文号,经关联审评审批的原辅料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辅料包材的质量负责。

《意见》使原料药按药品管理的制度成为历史,具有重大突破性,原料药不再实行单独的行政许可,把药用原辅料包材及其供应商纳入药品制剂供应链管理,使上市许可申请人和持有人的主体责任地位再次强化,可以说,关联审评制度是药品上市许可持有人制度的重要配套制度,是使申请人和上市许可持有人承担主体责任的重要制度安排。

在我国,按照《药品管理法》对药品的定义,原料药按药品管理,且必须与制剂一同提交申请,制剂批准后核发制剂和原料药批准文号,对药用辅料包材也曾实行注册审批制。2015年8月18日,国务院发布《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),其中第十四条为“实行药品与药用包装材料、药用辅料关联审批,将药用包装材料、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”。2016年8月10日,国家食品药品监督管理总局(CFDA)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》,决定将药包材和药用辅料由单独审批改为在审批药品注册申请时一并审评审批,并且不再单独核发相关注册批准证明文件。

而欧美日等国家和地区对原辅料包材实行自愿前置性备案(如药品主文件[DMF]制度)或欧洲药典适用性认证(CEP)制度,原辅料包材不进行单独许可,在制剂上市审评时,对其使用的原辅料包材进行关联审评和必要的生产设施检查。该制度建立了以上市许可持有人(MAH)为责任主体,原辅料和包材供应商分担质量责任的双重责任追溯体系,具有保护技术秘密、利于审评科学性等多项优点,有利于药品供应链质量保证。

现行关联审评制度与原单独审评制度相比,已有显著进步,但是与自愿

前置性备案制度相比，不利于辅料包材按照制剂需要进行适应性调整，不便于制剂企业储备多个原辅料包材供应商，在关联审评时关联点不清晰，制度整体设计有待完善。本书系统研究国内外原辅料包材管理制度差异，从制度目标、功能、程序设计入手，特别关注原辅料包材自愿前置备案与制剂关联审评制度的关键关联点，供国内相关政策制定提供参考。

沈阳药科大学国际食品药品政策与法律研究中心研究生吕旭峰、刘欢、李晓宇、鞠梦琪、孙莉等同学参与国内外文献资料搜集和调研过程。本书在写作过程中得到国家食品药品监督管理总局、中国外商投资企业协会药品研制和开发行业委员会（RDPAC）及其会员单位相关专家的大力支持，在此表示深深的感谢！

国内外原辅料包材管理制度正处在不断完善当中，本书完成后，还将继续关注相关进展，不断完善和改进。

摘要 ABSTRACT

1 研究背景

我国多年来对药用原辅料包材实行注册审批制，该制度将原辅料包材与制剂的审评割裂，审评周期长，整体药品供应链控制的责任主体不明晰，药用原辅料和包材管理滞后于行业发展需要。

2015年8月18日，国务院发布《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），其中第十四条为“实行药品与药用包装材料、药用辅料关联审批，将药用包装材料、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”。2016年8月10日，CFDA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》，决定将药包材和药用辅料由单独审批改为在审批药品注册申请时一并审评审批，并且不再单独核发相关注册批准证明文件。

而欧美日等国家和地区对原辅料包材实行自愿前置性备案或药典适用性认证制度，原辅料包材不进行单独许可，在制剂上市审评时，对其使用的原辅料包材进行关联审评和必要的生产设施检查。该制度建立了以上市许可持有人（MAH）为责任主体，原辅料和包材供应商分担质量责任的双重责任追溯体系，具有保护技术秘密、利于审评科学性等多项优点，有利于药品供应链质量保证。

关联审评制度与原单独审评制度相比，已有显著进步，但是与自愿前置性备案或药典适用性认证制度相比，不利于辅料包材按照制剂需要进行适应性调整，不便于制剂企业储备多个原辅料包材供应商，在关联审评时关联点不清晰，制度整体设计有待完善。

本课题于2016年7月开题。本研究采用文献研究方法，查阅国外相关等监管机构法律法规和指南，对原辅料包材管理和制剂上市许可制度进行研究，并提炼出关键要素以及上市审评中的重要关联节点。2016年11月1日在北京举行专家座谈会，来自政府机关、高校、各大外企、中国外商投资企业协会药品研制和开发行业委员会（RDPAC）等的十余位专家对前期研究

中发现的问题展开讨论。本课题通过中欧美日的原辅料包材管理制度的比较研究，提出适合我国国情的原辅料包材备案制与MAH联合调整制度改革要点。

2 国内外药用原辅料包材管理制度关键要素比较

2.1 关联审评与前置性备案制度的本质区别

原辅料包材从其本质上看，属于药品制剂的组成部分，除药用外，还可能

有其他多种其他用途，如在食品、兽药、化工领域的用途等等。对原辅料包材的审批更多的关注点在于其是否能够作为制剂组成部分、能否药用、生产质量体系是否符合质量要求。

(1) 独立产品许可与供应商管理的区别

在关联审评制度下，原料药依然核发药品批准文号，是独立产品许可。原辅料和包材与制剂关联审评时，须待关联的药品上市申请获得批准之后，审评部门才给予辅料包材核准编号，提交申请材料的主体只能是原辅料包材的生产企业。从本质上讲，关联审评仍然把原辅料包材作为单独的产品进行管理，而前置性备案制度相当于是对潜在供应商的产品信息进行备案，建立药品制剂和供应商质量追溯体系。

在前置性备案或认证制度下，药品制剂的责任主体是上市许可申请人（或持有人），原辅料和包材都是制剂产品的组成部分，DMF持有人或欧洲药典适用性证书（Certificate of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia, CEP）持有人均是供应商，申请人或持有人对选择哪家原辅料包材供应商的产品负责，也对整个供应链完整性负责。

(2) 是否实行持有人制度的区别

我国目前对药品制剂实行上市许可持有人制度，对原辅料包材尚未实行持有人制度。持有人制度允许DMF持有人与生产企业相分离。在美国，DMF持有人可以为个人、合伙企业、公司和协会，该范围同美国药品上市许可申请人/持有人的范围相同。我国关联审评、日本主文件制度（Master File System, MF）、欧盟CEP认证的申请主体均为原辅料包材生产企业，而欧

盟欧洲药品主文件（Active Substance Master File, ASMF）则由使用原料药的药品上市许可申请人申请，实际上欧美对原辅料包材也是实行持有人制度。

对原辅料和包材实行DMF持有人制度，有利于供应商自身资源的优化配置，建立质量体系，监管机构对DMF持有人的监管重点主要在申报技术资料审评和实际生产场地检查和违规处罚方面。

（3）变更灵活性的区别

药品制剂或原辅料包材，特别是新药、新原料药、辅料的关键技术应处于持续改进、不断完善之中。关联审评制度下，有关资料补充和变更的要求不够清晰，辅料包材与制剂的适应性调整路径不顺畅。

前置性DMF备案或认证独立于制剂申请，其备案技术资料可以及时进行更新和完善。DMF备案时，原辅料包材生产企业可随时向药监部门备案其产品CMC信息，但备案时并不进行实质性审评，仅在制剂申报时进行关联审评，这样便于原辅料包材根据制剂的需求进行调整。

而关联审评制度下，通过审评的辅料包材是依附于某种特定制剂的，在后续其他制剂申请使用该辅料包材时，不易根据其需求进行适应性调整。

关联审评制度下，有时还涉及原辅料包材技术资料所有权的问题。如果原辅料包材属于研发单位所有，而在其不具备生产条件的情况下，原辅料包材技术相当于同时归制剂持有人所有，原辅料包材研发单位无法获得持续回报，原辅料和包材的研发动力不足，我国的原辅料和包材创新动力不足与原有制度有一定的关联。

（4）责任追溯体系的区别

前置性DMF或认证制度有利于原辅料包材生产企业（或持有人）和药品上市许可持有人各自承担相应责任，建立双重责任追溯体系。

DMF制度下，DMF持有者属于独立个体，MAH有替代选择余地。一个供应商DMF出现问题，不合适制剂或生产场地因违规被监管机构处以禁令时，MAH可选择其他供应商或更换生产场地。这样，DMF持有人为了使自己的产品能够被更多的制剂所使用，必须主动提高其产品的质量；同时，因为原辅料包材可影响制剂的质量，因此MAH作为责任主体，在选择供应商时，一定会严格进行供应商审计，筛选优质的原辅料包材供应商。因此，DMF制度有利

于DMF持有人保证和持续改进其产品质量，也有利于强化MAH的主体责任。

因原辅料原因导致制剂被认定为假药和劣药时，一方面原辅料DMF持有者要受到处罚，另一方面，药品上市许可持有人也要受到处罚，承担相应的行政、刑事和民事法律责任。

2.2 原辅料包材定义的比较

中药材和化学原料药不应按药品管理，应与辅料和包材实行相同的管理制度。我国与国外相比，在原料药的定义上存在较大差异。在美欧等国家，原料药均指药品的活性成分，而在我国，中药材和化学原料药均属于药品范畴还在按照药品管理。

原料药施行注册审批制有诸多弊端，其中之一就是造成原料药的垄断，从而价格上涨。此外，原料药并未规定适应证，功能主治和用法用量，其本质并不属于药品。药品是有有效期的。国际上，原料药通常规定复检期，而非有效期，其稳定性考察方法与药品也有本质差异。

2.3 DMF制度适用范围

DMF制度的适用范围取决于监管机构对药品组成成分（含活性和非活性成分）纳入监管范围的风险判断。不同国家DMF制度名称略有不同，适用范围相似，美国DMF制度和日本MF制度均适用于原料药、药用辅料、药包材；欧盟ASMF适用于生物原料药之外的原料药，而血液制品、疫苗抗原等则有血浆主文件（Plasma Master File, PMF）、疫苗抗原主文件（Vaccine Antigen Master File, VAMF）等途径；欧盟CEP认证则主要适用于欧洲药典收载的原料药和辅料。此外,国外DMF和CEP认证还适用于有可传播性海绵状脑病（TSE）传播风险的产品。

表1 各国DMF适用范围

制度名称	类型（适用范围）
中国关联审评	药用辅料、药包材

续表

制度名称	类型（适用范围）
美国DMF	Ⅱ型：原料药、原料药中间体、原料药及其中间体制备中所用的材料（如新型色谱介质、无菌处理用过滤器）或药品 Ⅲ型：包装材料 Ⅳ型：赋形剂、着色剂、矫味剂、香精或制备它们所用的材料 Ⅴ型：美国食品药品监督管理局（FDA）可接受的参考信息，其包含Ⅱ到Ⅳ型DMF中未涵盖的信息和支持数据，如生产场地、操作程序、人员等
日本MF	（1）以下用于生产制剂和医疗器械的原材料（raw material） a. 原料药、中间体和医药产品的材料（包括特殊剂型药品的材料等，不包括动物制品） b. 新辅料及改变现有辅料组成比例的预混辅料 c. 医疗器械的原材料 d. 容器、包装材料 （2）药物、中间体和医药产品材料（包括特殊剂型的物料等）。OTC（不包括有新活性成分的OTC药物）原料药、中间体和物料不需要进行MF登记 （3）“TSE数据编号”中新的TSE数据 （4）在审评过程中建议进行MF登记的项目
欧盟ASMF	以下原料药： （1）新原料药 （2）已经存在但尚未被欧洲药典或欧盟成员国药典收录的原料药 （3）已被欧洲药典或欧盟成员国药典收录的原料药 （4）不适用于生物原料药 血液制品（PMF） 疫苗抗原（VAMF）
欧盟CEP	适用于欧洲药典（总论或专论）收录的以下物质： （1）生产或萃取的有机物或无机物（原料药或辅料） （2）发酵的微生物代谢产生的间接基因产物，无论该微生物菌种是否已被传统方法还是 γ -DNA技术进行修饰 （3）有TSE传播风险的产品

2.4 原辅料包材上市路径

国外DMF备案为企业自愿行为，原辅料包材生产企业既可以通过备案DMF让制剂企业参考，也可以将其原辅料包材资料直接包含在新药临床试验申请（IND）或新药上市申请（NDA）的申请中。总体来看，新活性成分、新辅料及改变现有辅料组成比例的预混辅料、新包材适于实行自愿前置性备案或关联提交，而已有国家标准的原料药和辅料则应实行以标准为准的认证管理。



图 1 美国活性成分申报路径

在美国，对于新分子实体，不管其活性成分为制剂企业自己生产还是由其他生产厂家供应，FDA建议将其活性成分资料均在NDA中直接提交。而对于已批准药品改剂型的新药申请，以及仿制药申请，若活性成分由制剂企业自己生产，则活性成分资料直接在NDA或简略新药申请（ANDA）申请中提交，若由其他生产厂家供应，则通过在制剂上市申请中引用DMF的方式；在美国，对于辅料只要求新辅料进行DMF备案，而已被《美国药典/国家处方集》收录的辅料则不需备案，也不需关联审评。

在欧盟，ASMF制度仅适用于生物原料药以外的所有原料药。欧盟CEP认证则涵盖《欧洲药典》收录的原料药、药用辅料，属于标准管理范畴，相当于前置性审批，确认原料药和药用辅料符合标准和质量管理要求。而对于新辅料，则只能在药品上市申请时一并提交其材料。

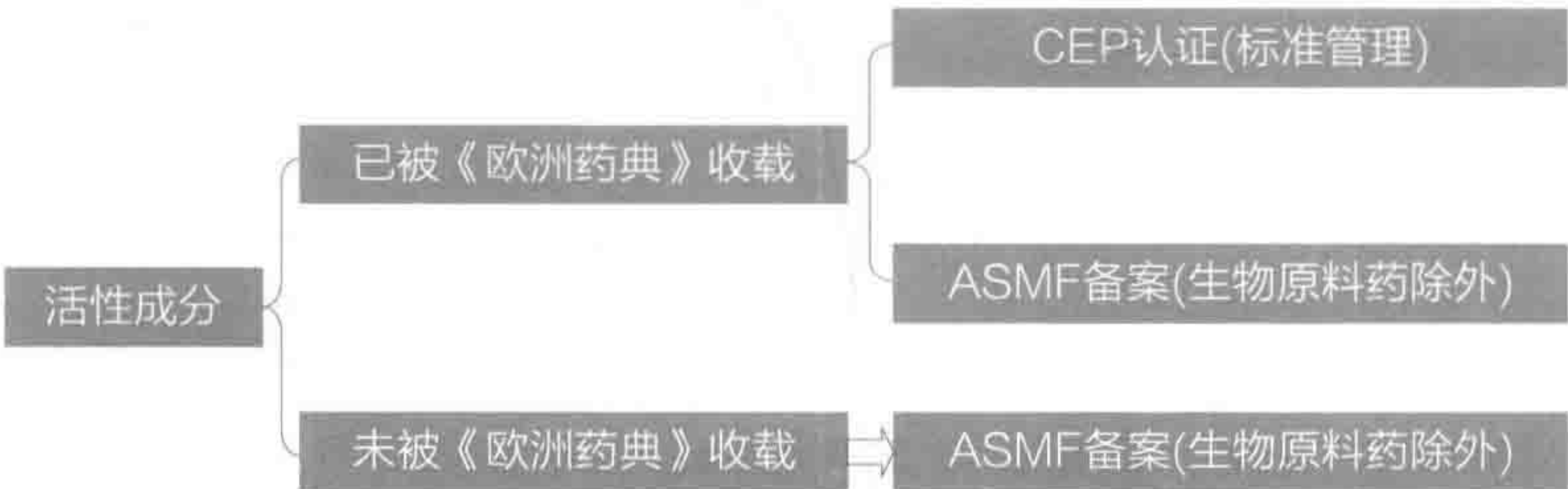


图 2 欧盟活性成分申报路径

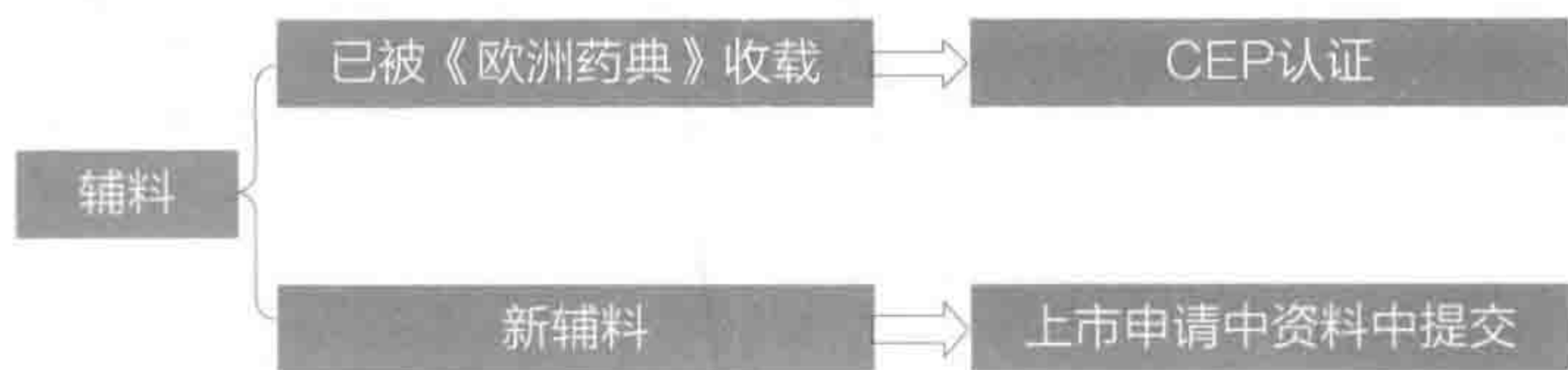


图3 欧盟药用辅料申报路径

在日本，若原辅料包材生产企业需要保护其产品的知识产权时，可向药品及医疗器械管理机构（PMDA）进行MF登记，不需要保护其产品的知识产权时，可直接向制剂申请人提供其原辅料包材全部资料，制剂申请人在上市申请中提交。日本辅料MF登记限于新辅料及改变现有辅料组成比例的预混辅料；此外在日本，用于OTC的原料药、中间体和物料不需MF登记，因为按照已有质量标准和检测方法，其质量和安全性确定。



图4 日本药用原辅料包材申报路径

表2 各国不同原辅料包材适用程序

中国		美国		日本		欧盟
原料药	关联审评， 批准文号	新药	新分子实体： NDA中提交	不需要知识 产权保护： 上市申请资 料提交； 需要知识 产权保护： MF	已被《欧 洲药典》 收载	CEP认证 ASMF备案
			已批准药 品改剂型： DMF或 NDA中提交		未被《欧 洲药典》 收载	ASMF备案
		仿制药	DMF或 NDA中提交		血液制品 疫苗抗原	PMF VAMF

续表

中国		美国		日本		欧盟
药用辅料	关联审评或上市申请资料中提交	DMF或上市申请资料中提交		不需要知识产权保护：上市申请资料提交；需要知识产权保护：MF	已被《欧洲药典》收载	CEP认证
					新辅料	上市申请资料中提交
药包材	关联审评或上市申请资料中提交	DMF或上市申请资料中提交			无	

美日欧的DMF制度适用范围还包括原料药中间体、具有TSE传播风险的物质等。

在我国，原料药属于药品的范畴，需与药物制剂上市申请或者补充申请关联申报，关联审评审批，通过审批之后向原料药核发批准证明文件。药用辅料包材实行与制剂的关联申报、关联审评制度，制剂生产申请获批后，给予关联的辅料包材核准编号。

在我国，药用辅料关联审评范围与国外大致相同。

2.5 DMF申请提交

在向监管机构提交DMF时，涉及的要素主要有申请主体、接收机构、资料要求、资料的保密性以及是否与制剂申请捆绑。

DMF的提交人是谁可以判断是否实施持有人制度。我国关联审评、日本MF、欧盟CEP认证的申请主体均为原辅料包材生产企业，没有实行持有人制度，而欧盟ASMF则由使用原料药的药品上市许可申请人申请，在美国，DMF持有人可以为个人、合伙企业、公司和协会，该范围同美国药品上市许可申请人/持有人的范围相同。

接收机构均为各国的药品监管机构，一般为审评机构；在资料要求方面，各国DMF及欧盟CEP认证均按照ICH M4Q：CTD-Quality中3.2.S部分的要求提交，2016年11月28日，CFDA发布了《药包材申报资料要求（试行）》

和《药用辅料申报资料要求（试行）》，其要求与ICH基本一致。需要注意的是，提交资料应为规模生产的资料，而不是实验室中试资料。

原辅料包材技术资料向药品上市许可申请人保密是国外DMF的核心理念，日本MF和欧盟ASMF均将备案资料分为公开部分和保密部分，其中保密部分主要集中在3.2.S.2 生产信息部分（包括生产工艺和过程控制、物料控制、关键步骤和中间体的控制、工艺验证和/或评价、生产工艺的开发），引用MF或ASMF的MAH只能接触到其公开部分。美国DMF和欧盟CEP则不区分保密与公开部分，整套资料均不向引用它的MAH公开。欧盟ASMF虽然由药品上市许可申请人申请，但是其资料中保密部分由原料药生产企业提交。可见国外DMF均起到保密技术资料的作用；我国关联审评虽然未明确资料的保密性，但是通过辅料包材生产企业自己提交资料可起到保密作用。

在是否与制剂申请捆绑方面，美国DMF、日本MF和欧盟CEP认证可独立于制剂申请，可随时提交。在这种关联审评之前的前置备案方式下，原辅料包材生产企业可随时向药监部门备案其产品CMC信息，但备案时并不对其是否适合用于药品生产做出审评结论，这样便于在关联审评时根据制剂的需求对其原辅料包材做出适应性调整。而我国的关联审评和欧盟的ASMF则均规定原辅料备案须与关联的制剂申请同时提出。

2.6 DMF的形式审查与公开

美日欧的DMF制度下，提交DMF后并不立刻审评其资料，而只是进行形式审查，以确保资料的完整性；形式审查合格后即通过数据库公布该DMF的序号及持有人信息，表示该DMF已备案成功，可被制剂申请所引用。而我国的关联审评也对辅料包材进行形式审查，但形式审查合格后只是给予受理并核发《受理通知书》，此时尚不纳入数据库，而是关联的药品生产申请获得批准之后，才给予辅料包材核准编号，并公开必要信息。

欧盟CEP认证独立于制剂申请，须经审评、检查、检验（必要时）合格后，授予申请人CEP证书，并通过认证数据库公开相关信息。

2.7 DMF变更

当DMF持有人对其DMF内容有变更时，均须变更其DMF备案，同时告知药监部门及受影响的临床试验发起人或上市许可申请人/持有人。发起人或上市许可持有人在评估DMF变更对其制剂影响的基础上，须向药监部门提交相应的补充申请；若DMF变更时，临床试验或上市许可未获批准，则发起人或上市许可申请人提交修订（amendment）。

在欧盟，当药品监管机构要求某个药品上市许可申请参考的ASMF进行修订时，通常该修订要求适用于已提交的所有参考该ASMF的制剂申请。ASMF持有人和所有受影响的MAH均可按上述相同程序进行变更。

DMF发生变更时，发起人或上市许可持有人对其制剂的变更参照生产变更部分。

2.8 DMF所有权的转让

在美国，DMF持有人可转让其DMF所有权，转让时，应书面告知FDA和被授权人，该书面信息包括：受让方名称、地址、受让方责任人姓名、转让生效日期、转让方责任人的签名、转让方责任人的姓名和职位；新持有人应提交转让接受信和DMF中更新的信息，任何涉及所有权转让的信息变更（例如厂址和生产方法等）都应包含其中。

在日本，MF登记文件也可转让。原MF持有人需要向PMDA提交MF登记申请表、MF变更申请、MF轻微变更通知书；新持有人应按规定向PMDA提交通知；此外，在转让过程中，需要递交转让者与受让者合同的复印件，在其中详细列明登记项目的试验数据和所有登记相关文件，同时要求声明生产场地和生产技术等没有发生改变。

欧盟CEP证书也可转让，该转让属于CEP变更与更新管理程序的一种。新持有人重新提交CEP申请。而原持有人则须提交转让申请，欧洲药品质量管理局（EDQM）在收到完整的持有人转让申请后，会在30天内进行有效性评估，评估合格后签发修订后的CEP证书。若转让申请文件不完整，则不会要求补充资料，仅向持有人发送一封拒收信函，此时需要重新提交申请资料，支付相应费用。

DMF所有权转让中若涉及原辅料包材生产场地的变更，发起人或上市许可持有人须参照生产变更部分对其制剂进行变更。

我国的关联审评规定中并未明确所有权转让的相关程序。

表3 各国DMF转让程序

制度名称	程序类型	原持有人	新持有人
美国DMF	通知程序	书面通知FDA和被授权人	提交转让接受信和DMF中更新的信息
日本MF	通知程序	向PMDA提交MF登记申请、MF变更申请、MF轻微变更通知书	按规定向PMDA递交通知
欧盟CEP	审评程序	提交转让申请	重新提交CEP申请

2.9 DMF的收费

各国DMF在备案时均不收费，欧盟CEP认证涉及审评、检查、检验等完整的认证流程，因此收费。

在美国，Ⅱ型原料药DMF第一次授权ANDA [包括ANDA、ANDA修正、事先需审批的补充申请（PAS）和PAS修正] 参考时，DMF持有人须缴纳DMF费（2016财年为42 170美元），并且须进行初始完整性评价（initial completeness assessment），缴纳时间通常须在提交ANDA申请之前，最晚须在提交ANDA20日内，FDA建议至少提前ANDA 3个月缴纳DMF费，以便FDA有充足的时间进行初始完整性评价。

2.10 关联审评过程中的关联点

关联审评过程中的关联点包括引用DMF方式、缺陷沟通方式、检查、检验、审评结论等内容。

（1）引用DMF方式

在DMF制度下，药品提交上市许可时，申请人不再需要提交整套原辅料包材的CMC信息，而是通过授权信、DMF登记号等方式将之与已备案的DMF

相关联。

（2）豁免审评的情形

在美日，DMF制度下若药品所关联的辅料已有国家药典标准，则该辅料不须提交DMF；若已审评过的DMF用于相同剂型、相同用途的其他药品上市许可申请时，只需对该DMF进行简略的审评；美国还建立了非活性成分数据库（IID），该数据库包含FDA已批准药品中使用的辅料，包含其名称、给药途径、CAS号、唯一成分识别号（UNII）、最大用量等信息。若某种辅料已被该数据库收载，当其用于相似的产品时，只需较少的审评。以上措施可大力节约DMF持有人、药品上市申请人、监管机构的资源和精力；在我国，已获得批准证明文件或核准编号的药用辅料不改变给药途径且不提高使用限量时，不再对其进行关联审评；此外，还规定已在批准上市的药品中长期使用，且用于局部经皮或口服途径风险较低的辅料，如矫味剂、甜味剂、香精、色素等执行相应行业标准，不须进行关联审评。

（3）缺陷沟通方式

若关联审评过程中发现药品关联的DMF存在缺陷，均须告知DMF持有人并令其修订其DMF，同时还须告知受影响的发起人或药品上市许可申请人。

（4）检查与检验

在药品批准前，各国药品监管机构会对药品上市申请中包含的场地进行现场检查。美日欧监管机构均将原料药纳入现场检查范围，且以共同制定的ICHQ7A《原料药现行生产质量管理规范》作为检查规范；在美国，药品上市前FDA通常不对辅料进行现场检查，除非该辅料是新辅料和/或辅料生产过程是整个药品生产过程的关键步骤。在欧盟，当主管当局有理由怀疑质量生产规范（GMP）不合规时，也可对辅料生产场地进行检查；对于药包材，美国FDA通常不检查其生产场地，除非有特定原因，审核供应商是制剂企业的职责；在美国，若批准前检查中发现违规，则可对企业产品进行抽验，若批准前检查中未发现违规，通常不需要抽验。在日本，厚生劳动省（MHLW）可对其怀疑的产品进行抽样检验。

在我国，对于国产高风险包材辅料，省局受理申请后30日内对其完成现场核查，并抽样送检；对于进口高风险包材辅料，总局受理中心受理后，通知中检院对样品进行注册检验，在技术审评期间可基于风险评估开展现场核查。