

原料药、药用辅料及包材申报资料的 内容及格式要求（DMF）

1989年9月 美国FDA发布草案

2009年6月 药审中心组织翻译

辉瑞制药有限公司翻译

北核协会审核

药审中心最终核准

目 录

I. 前言.....	1
II. 定义	1
III. DMF的类型.....	2
IV. DMF的申报.....	2
A. 传送信函.....	3
1. 首次申报.....	3
2. 修订.....	3
B. 管理信息.....	3
1. 首次申报.....	3
2. 修订.....	4
C. DMF内容.....	4
1. DMF的类型.....	4
a. 第一类：生产地点、厂房设施、操作步骤和人员.....	4
b. 第二类：原料药、原料中间体、及生产过程中使用的物料，或制剂...4	
c. 第三类：包装材料.....	5
d. 第四类：辅料、着色剂、香料、香精，或生产过程中使用的物料.....	5
e. 第五类：FDA认可的参考信息.....	6
2. 一般信息和建议.....	6
a. 环境评价.....	6
b. 稳定性.....	6
D. 格式、装订和移交.....	6
V. 查阅DMF的授权.....	7
A. 给FDA的授权信函.....	7
B. 给申请人、发起人和其他持有人的副本.....	8
VI. DMF受理和审阅政策.....	8
A. 与DMF处理相关的政策.....	8
B. DMF审阅.....	9
VII. 持有人义务.....	9
A. DMF变更时按需通知.....	9

B. 建立授权查阅DMF的人员名单.....	9
C. 文件的年度更新.....	10
D. 代理的委任.....	10
E. 所有权转移.....	10
IX. DMF的终止.....	11

原料药、药用辅料及包材申报资料的内容及格式要求（DMF）

I.前言

DMF是提交给美国食品药品监督管理局的文件，它可以用来提供有关一种或多种人用药品的制造、加工、包装和贮藏中使用的设施、工艺和物料的详细机密信息。DMF的提交并无法律和FDA的规章的必需要求，提交与否完全由持有人自行决定。DMF中的信息可以用来支持新药临床研究申请（IND）、新药上市申请（NDA）、仿制药申请(ANDA)、其它的DMF、出口申请或以上文件中任何一种文件/申请的修订和补充。

DMF不能代替新药临床研究申请（IND）、新药上市申请（NDA）、仿制药申请(ANDA)或出口申请。DMF不存在批准或不批准。DMF中的技术内容只有在与新药临床研究申请（IND）、新药上市申请（NDA）、仿制药申请(ANDA)或出口申请审评有关系时才会被审阅。

本指导原则并非强制性要求（21 CFR10.90(b)）。然而本文能提供符合管理要求的指导原则。申请人可以采用不同的方法，但是鼓励申请人提前与FDA的审评人员讨论重要的变化，以避免浪费精力和时间来准备一个FDA日后可能不接受的DMF申请。

21CFR314.420中对DMF有所阐述。本指导原则旨在为DMF持有人提供有关准备和提交DMF方面美国食品药物监督管理局（FDA）认可的程序步骤。本指导原则讨论了DMF的类型、每一类型必须的信息、DMF提交格式、指导DMF审阅的行政步骤和DMF持有人的义务。

总体来讲，撰写DMF是为了让文件持有人以外的另一方引用这些资料，但是文件内容并不泄露给另一方。当申请人需要引用自己的资料时，应该直接引用包含在自己的新药临床研究申请（IND）、新药上市申请（NDA）和仿制药申请(ANDA)中的DMF的信息，而不是另外建立一个新的DMF。

II. 定义

本指导原则中使用以下定义：

II.1. Agency（机构）指美国食品药品监督管理局（FDA）。

II.2 Agent（代理）或 representative（代表）指DMF持有人委托而与其联系的相应人员。

II.3. Applicant（申请人）指任何一个提交申请、简易申请或它们的修订及补充

申请以获得 FDA对一个新药或一个抗生素的批准的自然人或法人，或任何其他拥有被批准申请的自然人或法人（21CFR314.3(b)）。

II.4. Drug product(制剂)指最终制剂形式，例如片剂、胶囊、或溶液，其中含有原料药以及通常（但并非必要）一种或多种其他成分。(21 CFR 314.3 (b))。

II.5. Drug substance（原料药）指在诊断、治愈、减轻病痛、治疗、疾病预防或影响人体结构和功能等方面实现药理活性或其他直接效果的活性成分，但不包括合成该活性成份的中间体(21 CFR 314.3 (b))。

II.6. Export application（出口申请）指根据联邦食品、药物和化妆品法案802节要求而对未在美国批准上市药物提交的出口申请。

II.7. Holder（持有人）指DMF的自然人或法人。

II.8. Letter of authorization (授权信函)指持有人或指定代理或代表允许FDA查阅DMF中的信息，以支持其他人申报的书面声明。

II.9. Person（自然人或法人）包括个人、合伙企业、公司和协会（联邦食品、药物和化妆品法案的201节（e））。

II.10. Sponsor（发起人）指负责或发起一个临床研究的自然人或法人。发起人可以是个人、制药公司、政府机构、学术单位、私营组织或其他组织(21 CFR 312.3 (b))。

III.DMF类型

文件类型有五种：

第一种类型：生产地点、厂房设施、操作步骤和人员

第二种类型：原料药、原料中间体、及生产过程中使用的物料，或制剂

第三种类型：包装材料

第四种类型：辅料、着色剂、香料、香精，或生产过程中使用的物料

第五种类型：FDA认可的参考信息

每个DMF只能包含一种类型的信息和所有支持数据。更多的关于每种类型所需要的信息的描述，可参见指导原则的第IV部分C节。DMF的支持信息和数据可以交叉引用任何其他DMF（中的信息或数据）（见第V部分）。

IV.DMF的申报

每个DMF申报应包括一封传送信函、申报的管理信息和本节中描述的特定信息。

DMF应该以英语撰写。申报内容中如包括其他语种，须提供准确的且经认证的英文翻译。

DMF每一副本的各页应连续编号并标注日期。每个申请应该有一个更新过的目录。

IV. A. 传送信函

传送信函应该包括以下内容：

IV. A.1. 首次申报

- a. 申报项目确认：首次（申报）、DMF类型（按第III节中的分类法）和主题。
- b. 如果已知某项申请需该DMF支持，则对其进行确定，包括每个发起人、申请人、持有人的名称和地址和所有相关的文件编号。
- c. 持有人或授权代表的签名
- d. 打印的签名者姓名和职位

IV. A. 2. 修订

申报项目确认：修订、DMF编号、DMF类型和修订的主题。

- b. 申报目的的描述：例如，更新、配方改变或工艺改变。

持有人或授权代表的签名

- d. 打印的签名者姓名和职位

IV. B. 管理信息

管理信息应该包括以下信息：

IV. B.1. 首次申报

提供下列项目的名称和地址

DMF的持有人

公司总部

生产或加工工厂

供FDA通信的联系人

代理（如果有）

- a 部分中列出的每个自然人或法人的特定职责

承诺声明

经持有人签名的声明，以保证DMF是现行的文件，并确保DMF的持有人遵循

申报中的声明。

IV. B2.修订

DMF持有人的名称

DMF编号

通信人姓名和地址

DMF更改的章节和/或页码

依赖于修订内容支持的新药临床研究申请（IND）、新药申请（NDA）、简易新药申请(ANDA)、DMF或出口申请的每个持有人的姓名和地址

如了解，应提供依赖于修订内容支持的新药临床研究申请（IND）、新药申请（NDA）、简易新药申请(ANDA)、DMF或出口申请的编号

g. 如了解，应提供新药临床研究申请（IND）、新药申请（NDA）、简易新药申请(ANDA)、DMF或出口申请中受影响的特殊条款

IV. C.DMF内容

IV. C.1.DMF类型

IV. C.1.a. 第一种类型：生产地点、厂房设施、操作步骤和人员

美国本土以外的自然人或法人推荐采用第一种类型DMF，以帮助FDA进行生产工厂的现场核查。DMF应描述生产地点、设备能力和操作布局图。

除没有注册和没有接受例行检查的自然人或法人等特殊情况，国内（美国）工厂不需要提供第一种类型的DMF。

对地点的描述应该包括面积（英亩数）、实际地点的地址和一张显示以其最近城市为参照的位置图。一张该地点鸟瞰图和一张示意图对申请是有帮助的。

主要生产和处理区域的图表对理解操作布局是有帮助的。应描述主要设备的性能、用途和安装位置。除非是新的或特殊设备，一般无需提供其构造和模型。

在生产地点和公司/组织总部，一张突出关键生产、质量控制和质量保证点的公司组织要素图表对申请也是有帮助的。

IV. C.1.b.第二种类型：原料药、原料中间体、及生产过程中使用的物料，或制剂

总体来讲，一个第二种类型的DMF（内容）应限于一个原料药中间体、原料药、制剂或用于制备它们的物料中的一种。

IV. C.1.b.(1)原料药中间体、原料药及生产过程中使用的物料

概述原料药中间体和原料药生产和控制中的所有重要步骤。关于第二种类型的DMF原料药和原料药中间体应该包括哪些信息，详见以下指导原则：

药品申请中原料药生产所提交支持性文件的指导原则

申请资料中的化学生产和控制部分的格式和内容的指导原则

IV. C.1.b.(2)制剂

通常，提交的新药临床研究申请（IND）、新药申请（NDA）、简易新药申请(ANDA)或出口申请中应有制剂成品的生产步骤和控制措施。如果这些信息不能以新药临床研究申请（IND）、新药申请（NDA）、简易新药申请(ANDA)或出口申请的形式提交，可采用DMF的形式提交。如果一个第二种类型的药品主控文件是关于制剂成品的申报，那么申请人或发起人应遵循以下指导原则：

申请资料中的化学生产和控制部分形式和内容的指导原则

制剂成品生产和控制所需提交文件的指导原则

方法验证所需提交样品和分析数据的指导原则

IV. C.1.c.第三种类型：包装材料

每种包装材料应按其预期用途，成份，组成及其放行标准来进行鉴定。还需要提供制备包装材料所用组分的供应商或生产商名称和接受标准。同时，应该按照“人用药品和生物制品包装材料文件申报指导原则”的纲要提交特定使用意图的包装材料可接受性的支持数据。

如果不能通过交叉引用其他文件获得毒性数据，则这些信息和数据应包括在这种类型的DMF中。

IV. C.1.d.第四种类型：辅料、着色剂、香料、香精，或生产过程中使用的物料

每种添加剂都应通过其生产方法、放行标准和检测方法进行鉴定和表征。

如无法通过交叉引用其他文件获得这些物质的毒性数据，则这些数据应包括在本类DMF中。

通常，官方药典和FDA关于着色添加剂的法规（21CFR, 70-82 section）、直接用于食品的添加剂的法规（21CFR170-173 section）、间接用于食品的添加剂的法规（21 CFR, 174-178 section）和食品原料的法规（21CFR, 181-186 section）可作为放行检验、质量标准和安全性的依据。

参考第二种类型文件的指导原则有助于编写第四种类型的DMF。这种类型的DMF应包括不能通过交叉引用其他文件获得的任何支持性信息和数据。

IV. C.1.e.第五种类型：FDA认可的参考信息

FDA不提倡使用第五种类型的DMF来提供混杂信息、重合信息或者应该包含在其他类型的DMF中的信息。如果任何持有人想要提交不包含在第一种类型到第四种类型DMF中的信息和支持性数据，该持有人必须首先给DMF工作人员提交意向信（地址请参看本节D.5.a）。FDA将与持有人联系，讨论其提出的申报事宜。

IV. C.2. 一般信息和建议

IV. C.2.a. 环境评价

第二、第三和第四种类型的DMF应包含一份由公司出具关于其工厂生产操作符合适用环境法规的承诺。如果需要完整的环境评价，参看21 CFR, 25 节。

IV. C.2.b.稳定性

如需要，应按照“人用药品和生物制品稳定性文件申报指导原则”中相关要求提交稳定性研究设计、数据、数据解释和其他信息。

IV. D. 格式、装订和移交

IV. D.1.

所有DMF申请均应提交申报的原件和副本。

DMF持有人和他们的代理/代表应保留一份完整的副本，该副本与递交给FDA的文件相同，并保留相同的编号顺序。

IV. D.2.

原件和副本之间必须核对一致，装订完整，并分别加装封皮。

一般而言，DMF的每卷厚度不应超过2英寸。对同时提交多卷文件的申报，应对每卷进行编号。例如，申报中包含3卷资料，每卷资料应分别编号为：第一卷（共三卷），第二卷（共三卷），第三卷（共三卷）。

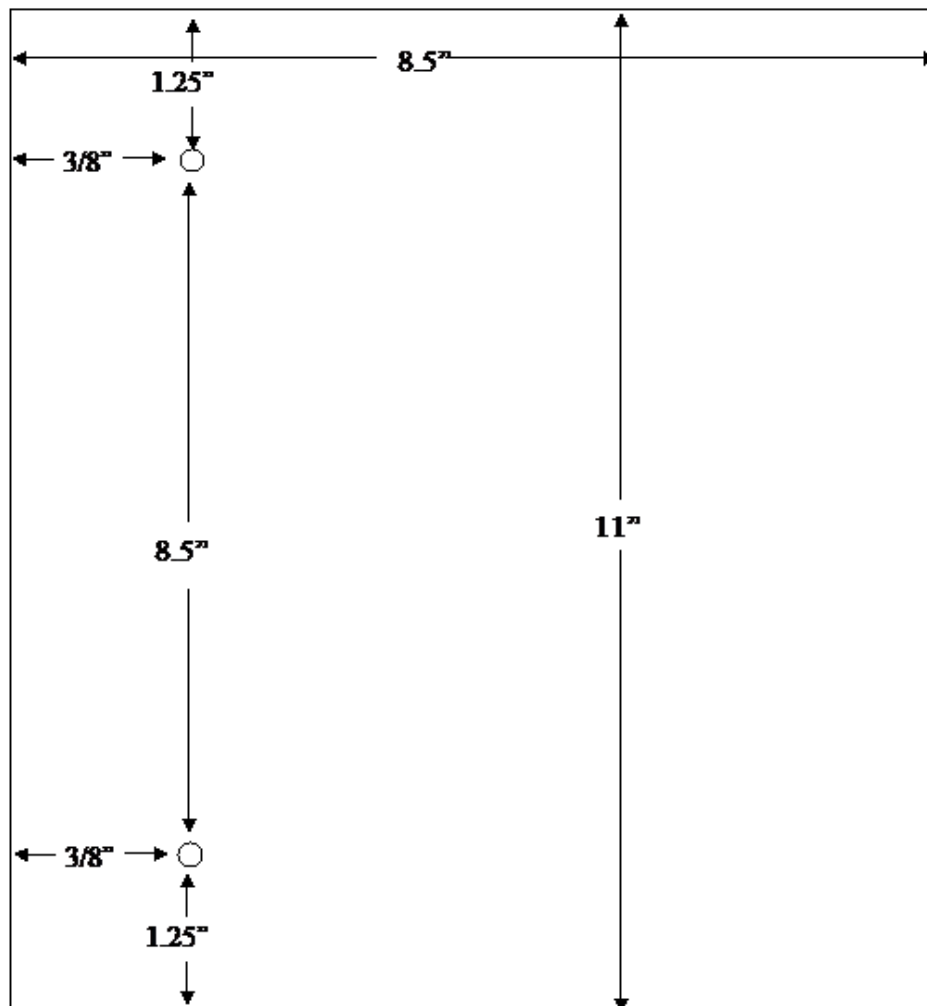
IV. D.3

最好采用美国标准纸张大小（8-1/2乘11英寸）。

纸张的长度不能短于10英寸，也不能长于12英寸。然而如有必要，对场地平面图、合成工艺图表、批处方，或者生产说明可采用单独的大于标准纸张的纸张，这些特殊页应折叠后妥善放置，使审阅人员无需拆开封套即可展开查阅，并且在归档文件时这些特殊页可重新折叠而不会损坏。

IV. D.4

FDA的DMF归档制度是在每页的左侧装订。左边距不能少于3/4英寸，以避免靠近装订线部分无法阅读。右边距不能少于1/2英寸。申报人应在每页边上打孔，孔间距为8又1/2英寸。参看下图中的度量法。



IV.D.5. 向FDA移交

IV.D.5.a.

DMF申报和通信地址如下：

DMF工作人员

美国食品药品监督管理局(FDA)

5901-1-B Ammendale Rd.

Belt sville, MD 20705-1266

IV.D.5.b.到以上地址的投递费用必须提前预付。

V. 查阅DMF的授权

V. A.给FDA的授权信

在FDA可以查阅用于支持某一申请的DMF之前，DMF持有人必须就DMF提交双份授权信件，以允许FDA查阅DMF。如果持有人交叉引用了其DMF，持有人应该在授权信中提供本节中第3、5、6、7和8条款的指定信息。持有人不需要随授权信同时提交一份传送信函。

授权信件应包括以下内容：

1. 日期
2. DMF持有人名称
3. DMF编号
4. 授权参考引用DMF中信息的人员（自然人或法人）姓名
5. DMF涉及的特定产品（可以有多个）
6. 上述第5条所提及产品的递交日期（可以有多个）
7. 可供参考的章节号和/或页码号
8. 关于DMF为现行版本，且DMF持有人将遵循DMF中陈述内容的承诺声明
9. 授权人的签名
10. 授权（FDA）查阅DMF人员的姓名和职位（打印体）

V. B.致申请人、发起人和其他持有人的授权信副本

持有人也应将授权信副本同时抄送可能受本文件影响的申请人、发起人或其他持有人，这些人经过授权可参考引用DMF中特定信息。申请人、发起人或其他持有人的申请如参考引用一DMF，需要在申请中包含该DMF持有人的授权信副本。

VI.受理和审阅（DMF）政策

VI. A.与DMF受理相关的政策

VI. A.1.

公众获取DMF中的信息和数据由21 CFR, 20节, 21 CFR 314.420(e)和21CFR314.430决定。

VI. A.2.

首次DMF申报在签收时即应对其进行检查，以判断是否符合格式和内容方面的最低要求。如果申报符合行政受理要求，FDA将通知正式签收，并给予DMF编号。

如果申报资料经行政受理后不完整或不适合，DMF工作人员将该申报资料

退回提交人并附上一封解释函。该申报将不给予DMF编号。

VI. B.DMF审阅

DMF不会做出批准或不批准的结论

只有当新药临床研究申请（IND）发起人、新药上市申请（NDA）、仿制药申请(ANDA)或出口申请的申请人，或其他DMF的持有人参考引用DMF内容时，FDA才会审阅DMF内的信息。如前所述，参考引用DMF的申请必须同时包含一份DMF持有人授权信的副本。

如果FDA审阅人员发现DMF提供的信息有缺陷时，他们会给DMF持有人递交一封缺陷信，用于说明资料缺陷的情况。同时，FDA会通知引用该DMF相关人员，该DMF需补充资料，但只告知资料缺陷的一般性目录，具体细节则仅向药物主控文件的持有人说明。当持有人回复FDA并提交有关所需补充资料时，持有人也应把传送信函的副本送交采用该文件作为支持的其他申请人，以及发现文件缺陷的FDA审阅部门。传送信函应注明有关资料缺陷已得解释。

VII.持有人义务

任何内容的改变或增加，包括有关特定客户授权方面的变化，都应该提交双份文件，并对先前的申报进行恰当的交叉引用。引用应包括日期、卷、节和/或有关页码。

VII. A.DMF变更时按需通知

持有人必须通知每个引用了该DMF的相关申请人或发起人，提请他们注意DMF中的相关变更（21 CFR 314.420(c)）。通知应在作出变更之前发出，以使发起人或申请人能根据需要对任何受影响的申请进行补充和修订。

VII. B.建立授权查阅DMF的人员名单

VII. B.1.

DMF中要求包括一份授权允许参考引用DMF信息的全部人员名单[21 CFR 314.420(d)]。持有人在年度更新中必须对该名单进行更新。更新名单中应包括持有人姓名、DMF编号和更新日期。更新必须通过姓名（或代码）明确每个人允许引用的信息，并通过给出信息的日期、卷和页码来确认。

VII. B.2.

在上一年中任何已收回授权的人员都应该在相应的标题下予以明确。

VII. B.3.

如果经过一整年，该授权名单没有变更，DMF持有人也应该提交一份关于该名单仍为现行名单的声明。

VII. C.年度更新

在首次申报后的一整年日，持有人应提供一份年度报告。该报告应包括B.1中所述名单。同时也应明确自前一个年度报告以来关于所有并入DMF内容的变更和补充信息。如果DMF内容没有变更，持有人应提交关于其仍是现行版本的声明。

如果持有人未向FDA提交年度更新或无变更声明文件，将导致FDA推迟对待批准的新药临床研究申请（IND）、新药上市申请（NDA）、仿制药申请（ANDA）、出口申请或关于这些申请的任何修订和补充的审阅。FDA可以启动DMF终止步骤（参见第IX节）。

VII. D.代理的委任

如果委任了代理，持有人应在DMF中提交签名的委任信件，该信件应给出代理的姓名、地址和职责范围（管理和/或科研）。鼓励外国（美国以外）文件持有人委任一个美国代理，但美国国内的DMF持有人不必委任代理或代表。

VII. E.所有权转移

如果要转移DMF的所有权给另一方，持有人应以书面形式通知FDA和所有授权人。信件应包含以下内容：

1. 受让人姓名
2. 受让人地址
3. 受让负责人姓名
4. 转让生效日期
5. 转让负责人的签名
6. 转让负责人的姓名和职位（打印体）

DMF的新持有人应该提交接受转让的信函。如果需要，信函还应包括DMF的更新信息。任何关于新持有者的变更（如厂址和生产方法）都应包含在此信件中。

VIII.DMF的重大重组

持有人要对DMF做重大重组时，应提交一份详细的拟修改计划，并要求FDA的DMF部门审查。在重大重组实施前，应给予DMF部门的工作人员充分时间进

行评价和建议。

IX.DMF的终止

如希望终止DMF，持有人应向DMF部门提交申请，陈述终止的理由。提交地址参见第IV.D.5.a节。

申请应该声明持有人已经履行了第VII节中详述的义务。

如未对授权参考引用DMF人员进行年度更新，以及自上一年年度报告后没有变更列表的，FDA可以终止DMF。FDA若有意终止一个DMF，将通知该文件的持有人。