

《药包材变更研究技术指南（征求意见稿）》

目录

一、 总则

二、 变更分类与变更项目

三、 技术类变更研究

1. 非技术类变更

2. 技术类变更

四、 综合评估

五、 变更研究应用

六、 名词注解

七、 相关技术指导原则和法规文件

附表 1：高风险药包材组件/系统技术类变更项目（内容）与变更研究

附表 2：非高风险药包材组件/系统技术类变更项目（内容）与变更研究

一、 总则

本指南中的药包材产品是指采用相同或相似的生产工艺和材料，具有相同或相似功能的产品，包括不同的型号和规格。

本指南中的药包材变更是指已上市药包材产品在生产过程中涉及原辅料、生产工艺、质量标准等方面发生的变更。变更研究是针对拟进行的变更所开展的研究验证工作。

本指南主要用于指导药包材登记人对药包材生产过程中发生的各类变更开展相应的研究，并对研究结果予以评估，供药品上市许可持有人参考。基于药包材来源的广泛性、多样性、变更的复杂性，本指南可能无法覆盖全部药包材产品及其所有变更，药包材登记人可参考本指南的变更分类和研究项目，基于风险评估的原则对药包材相关变更进行研究和评估。药包材的变更也可能不是独立发生的，如生产工艺的变更可能伴随质量标准的变更，药包材生产企业在开展研究时需要综合考虑。

本指南进行的研究不能替代药品上市许可持有人研究评估药包材变更对药品质量的影响。药品上市许可持有人还需根据具体药品的特性和制剂的风险程度，按照相关指导原则^[1]对相应的药包材变更进行研究，并按监管部门的通知和要求进行申报。药品上市许可持有人与药包材登记人应保持紧密地合作，在符合相应法规要求的基础上，通过协议质量标准等方式，就药包材变更的分类、开展的研究、批准变更的程序等相关问题达成一致，及时进行风险沟通。

二、 变更分类与变更项目

药包材变更分为非技术类变更和技术类变更。

1. 非技术类变更

变更项目（一）到（四）为非技术类变更，主要为药包材登记信息的变更。常见的非技术类变更项目¹有：

- （一）变更药包材企业名称、注册地址名称和生产地址名称；
- （二）变更企业证明性文件；

(三) 变更研究资料保存地址;

(四) 变更进口药包材境内代理机构。

2. 技术类变更

变更项目(五)到(十一)为技术类变更,主要为生产地址、处方工艺、质量标准等方面的变更。常见的技术类变更项目有:

(五) 变更生产场地。包括由于生产技术转让、委托加工、企业兼并重组、异地搬迁、改建扩建引起的场地变更等。

(六) 变更配方及原材料。包括原料生产商改变;原料牌号、型号改变;用量配比改变等。

(七) 变更生产工艺和过程控制。包括生产流程改变;关键加工步骤的工艺改变;灭菌工艺改变;生产过程中使用的与产品直接接触的添加剂、清洗剂物料改变等。

(八) 变更质量标准。包括产品的使用范围;规格尺寸;物理化学性能及其试验方法;生物性能及其试验方法;储运条件;使用期及其确定依据等。

(九) 产品包装变更。包括用以包装药包材产品的包装材料和包装型式的改变。

(十) 有可能对药包材质量及其预期适用性产生影响的其他技术类变更。

三、技术类变更研究

药包材登记人按照所生产产品的风险类别(基于当前认知以及国家相关法规规定的高风险、非高风险)开展研究和验证,必要时根据研究结果调整研究内容和方案。药包材登记人应做好变更记录和相关文件管理,妥善保存药包材变更研究的完整数据,保证文件可控、记录可追溯。

药包材登记人开展的变更研究工作,应考虑以下三个原则:

(一) 变更的理由和依据:可参考文献资料的检索和分析;

(二) 对药包材产品质量可能产生的影响:包括质量标准的选择依据、检验项目、相关检验数据的对比研究等;

(三) 对包装系统(含组件)预期适用性可能产生的影响:适用性包括保护性、

相容性、安全性、功能性四个方面：

1、保护性是指包装系统为特定药品在有效期内避免光、热、气体等对药品产生的不良影响提供的保护性能。药包材企业需重点考察包装材料/组件的阻隔性能和包装系统的密封性能。

2、相容性是指药包材与药品之间是否发生相互作用，导致发生迁移或吸附，进而影响药物质量和安全性的试验过程。相容性研究包括可提取物研究和浸出研究，具体研究方法和评价可参照国家食品药品监督管理部门发布的相关技术指导原则^{[2][3][4]}。药包材企业主要进行可提取研究。

3、安全性是指包装组件的组成材料不应该产生对药品和患者有害的物质或过量的物质。药包材企业可以通过包装组件/系统的添加剂法规和生物反应性试验数据等方式进行初步判断。

4、功能性是指包装系统按照预期设计发挥作用的能力，如满足特殊人群（儿童、老年人、盲人等）用药、提高患者用药依从性以及附带给药装置的性能。

具体涉及的基本研究工作通常有（但不限于）：

1、变更理由的相关文献资料检索和分析；

2、产品质量标准、检验项目及检验数据的对比研究（产品质量标准包括国家强制性标准和药包材登记人与药品上市许可持有人的协议质量标准）；

2、工艺条件适用性分析及验证；

4、配方和添加剂的法规符合性（如美国 CFR21 相关添加剂内容^[5]、欧洲药典 EP 附录 3.1^[6]等）；

5、包装材料自身稳定性的影响研究及对比分析；

6、包装材料/组件的可提取物研究及对比分析（如《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则（试行）》、《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则（试行）》、《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（征求意见稿）》、《USP 1663 药品包装/递送系统可提取物评估》等）；

- 7、包装组件/系统的阻隔性能研究及对比分析；
- 8、包装系统的密封性能研究及对比分析；
- 9、包装系统的功能性研究及对比分析；
- 10、监管部门或制药企业有特殊要求或认为有必要的其他研究项目。

四、综合评估

药包材发生变更后，药包材登记人根据变更项目和变更内容，结合可能包装的药品确定研究方案，开展必要的研究。药包材登记人对研究结果进行初步评估，评估内容包括药包材变更项目对药包材产品质量的影响评估和对药包材产品预期适用性（包括保护性、相容性、安全性、功能性）的影响评估。根据综合评估情况是否能充分反映变更的影响，决定是否需要增加或调整研究项目，进行再次评估。综合评估包括药包材的等同性评估和风险评估。

1、等同性评估：根据变更对药包材产品质量以及预期适用性的要求，药包材登记人可以通过包装材料的物理学、化学和生物学表征的研究，以及包装材料的可提取物研究对变更前后药包材的等同性进行评估。不同的药包材变更，其等同性程度可能是不同的，需要根据变更的事项选择适宜的等同性方案。药包材等同性评估结果是风险评估的一部分。

2、风险评估：药包材登记人根据药包材变更项目、开展的研究以及变更前后的对比分析，结合等同性评估的情况，开展药包材变更对药包材质量以及拟包装药物在保护性、相容性、功能性以及安全性方面的影响，形成药包材变更对药品有可能产生的风险评估报告。药包材登记人对药包材变更的风险评估报告是基于药包材登记人对药包材产品的理解，从药包材生产角度给出的风险评估，不能代表药品上市许可人根据实际所盛装的药品剂型和具体品种进行的研究和风险评估。

五、变更研究应用

同一药包材不同的变更项目对药品的质量影响是不同的，相同的药包材变更对不同药品的质量影响也不一定相同。所以药包材登记人的变更研究只是基础研究工作，为药品上市许可持有人开展药包材变更对药品可能产生的影响提供参考。

药品上市许可持有人需要在药包材登记人提供的变更等同性评估结果和风险评估

估结果的基础上，根据药包材产品所使用的药品剂型和具体品种，开展药包材变更对药品安全性、有效性以及质量可控性是否产生影响，同时建立风险沟通的原则、程序和方法。

药包材变更对药品安全性、有效性以及质量可控性的影响分为三类：（I类）微小变更：对药品安全性、有效性和质量可控性可能具有轻微影响或基本不产生影响的变更；（II类）中度变更：对药品的安全性、有效性以及质量可控性可能具有中等程度影响，需要相应的研究工作证明变更对药品安全性、有效性和质量可控性不产生负面影响；（III类）重大变更：对药品的安全性、有效性以及质量可控性很可能产生显著影响，需要通过系列的研究工作证明变更对药品安全性、有效性和质量可控性没有产生负面影响。

六、名词注解

本指南所指药包材是包装材料、包装组件、包装系统的总称。

包装材料：是指用来生产包装组件的物质，如玻璃、高密度聚乙烯树脂等。

包装组件：指容器密闭系统中的任何一个组成部件。包装组件分为直接接触药品的包装组件和次级包装组件，次级包装组件指的是不与药物直接接触的包装组件。

包装系统：指容纳和保护药品的所有包装组件的总和。包装系统包括直接接触药品的包装组件和次级包装组件。次级包装组件具有为药品提供额外保护的功能。

高风险药包材：一般包括用于吸入制剂、注射剂、眼用制剂的药包材；新材料、新结构、新用途的药包材；国家食品药品监督管理局根据监测数据特别要求监管的药包材。

七、相关技术指导原则和法规文件

1. 《已上市化学药品变更研究的技术指导原则（一）》，2008年1月发布
2. 《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则（试行）》，2015年7月28日发布
3. 《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则（试行）》，2012年09月07日 发布

4. 《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（征求意见稿）》，2016年12月30日发布
5. CFR 21- 联邦法规法典
6. 《欧洲药典》附录3.1 “包装容器用材料”
7. USP<1663> “药品包装/递送系统可提取物评估”

附表 1

高风险药包材系统/组件技术类变更项目（内容）与变更研究示例表

变更项目 和变更内容		变更研究									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		变更依据的 相关文献资 料检索分析	产品质量标 准及检验数 据对比研究	生产工艺和 过程控制验 证(含无菌 保证如适 用)	新增添加 剂的法规 符合性	药包材自 身稳定性 影响研究	包装材料/ 组件的提取 研究及对比 分析	阻隔性能研 究及对比分 析	包装系统密 封性能研究 及对比研究	包装系统功 能性对比研 究	其他有必 要的研究项目
生产场地	异地搬迁/改建扩建	±	+	+	-	-	+	-	-	-	+
	生产技术转让/委托 生产/	±	+	+	-	-	-	-	-	-	+
	企业兼并重组	±	+	-	-	-	-	-	-	-	+
原材料及 配方	主要原料生产商改变	±	+	-	-	+	+	+	-	-	+
	主要原料聚合物牌号 改变	±	+	-	+	+	+	+	-	-	+
	主要添加剂供应商改 变	±	+	-	-	-	+	-	-	-	+

	用量配比改变	±	+	+	±	±	+	+	-	-	+
生产工艺 和过程 控制变更	工艺流程改变(如注塑/挤出)	±	+	+	-	+	+	+	+	+	+
	关键加工步骤改变	±	+	+	-	+	+	+	+	+	+
	灭菌工艺和参数改变	±	+	+	-	+	+	+	+	+	+
	主要生产设备改变	±	+	+	-	-	-	-	-	-	+
	主要检验设备改变	±	+	-	-	-	-	-	-	-	+
	起始物料、生产过程中使用的与产品直接接触的添加剂、清洗剂等物料改变	±	+	+	-	-	-	-	-	-	+
	在线自动检测方式和频率改变	±	+	-	-	-	-	-	-	-	+
半成品质量控制改变	±	+	-	-	-	-	-	-	-	+	
质量标准 变更	产品的使用范围和规格*尺寸改变	±	+	-	-	-	-	-	±	±	+
	物理化学性能及其试验方法改变	±	+	-	-	±	±	±	-	-	+

	生物性能及其试验方法改变	±	+	±	-	-	-	-	-	-	+
	使用期及其确定依据改变	±	+	-	-	±	-	-	-	-	+
产品包装变更	包装材料和包装型式改变	±	+	±	-	+	+	-	+	+	+
有可能对药包材质量及其预期适用性产生影响的其他技术类变更		±	+	±	±	±	±	±	±	±	+

注：1、“+”代表需要研究，“-”代表可免研究，“±”代表根据具体情况决定是否研究。

2、上表中需要开展的研究为基本研究项目。由于不同的变更内容和制剂应用以及初步研究结果，可能会需要更多项目的研究，然后进行再评估。

3、*产品规格改变是指相同材料相同工艺条件下的规格（尺寸）改变。如果涉及工艺不同（如膜材的涂覆量）的，参照工艺流程变更进行研究。

附表 2

非高风险药包材系统/组件技术类变更项目（内容）与变更研究示例表

变更研究 变更项目 和变更内容		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		变更理由的 相关文献资 料检索分析	产品质量标 准及检验数 据对比研究	生产工艺和 过程控制验 证(含无菌 保证)	配方和添加 剂的法规符 合性	材料自身稳 定性影响研 究	包装材料/ 组件提取研 究及对比分 析	阻隔性能 研究及对 比分析	包装系统密 封性能研 究及对比研究	包装系统 功能性对 比研究	其他有必 要的研究 项目
生产 地址	异地搬迁/改建扩建	±	+	+	-	-	-	-	-	-	+
	生产技术转让/委托生产	±	+	+	-	-	-	-	-	-	+
	企业兼并重组	±	+	-	-	-	-	-	-	-	+
原材 料及 配方	主要原料生产商改变	±	+	-	-	±	-	-	-	-	+
	主要原料聚合物牌号改变	±	+	-	+	+	-	+	-	-	+
	主要添加剂供应商改变	±	+	-	-	-	-	-	-	-	+
	用量配比改变	±	+	-	+	+	-	+	-	-	+
	工艺流程改变(如注塑/挤	±	+	+	-	-	-	+	±	±	+

生产 工艺 和过程 控制 变更	出)										
	关键加工步骤改变	±	+	+	-	-	-	±	±	±	+
	主要生产设备改变	±	+	+	-	-	-	-	-	-	+
	在线自动检测方式和频率改变	±	+	±	-	-	-	-	-	-	+
质量 标准 变更	产品的使用范围和规格* 尺寸改变	±	+	-	-	-	-	-	±	±	+
	物理化学性能及其试验方法改变	±	+	-	-	-	-	-	-	-	+
	生物性能及其试验方法改变	±	+	-	-	-	-	-	-	-	+
	使用期及其确定依据改变	±	+	-	-	+	-	-	-	-	+
产品包装改变	包装材料 and 包装型式改变	±	+	-	-	-	-	-	-	+	+
有可能对药包材质量及其预期适用性产生影响的其他技术类变更		±	+	±	±	±	±	±	±	±	+

注：1、“+”代表需要研究，“-”代表可免研究，“±”代表根据具体情况决定是否研究。

2、上表中需要开展的研究为基本研究项目。由于不同的变更内容和制剂应用以及初步研究结果，可能会需要更多项目的研究，然后进行再评估。

3、*产品规格改变是指相同材料相同工艺条件下的规格（尺寸）改变。如果涉及工艺不同（如膜材的涂覆量）的，参照工艺流程变更进行研究。

