

团 体 标 准

T/CNPPA 3009—2020

药包材变更研究技术指南

Technical guidance for research on changes of
pharmaceutical packaging

2020-05-29 发布

2020-05-29 实施

中国医药包装协会 发布



目 次

前言	III
引言	IV
1 范围	1
2 术语和定义	1
3 变更分类	2
4 变更项目与变更内容	2
5 技术类变更研究	3
6 综合评估	4
7 变更研究应用	4
附录 A (资料性附录) 药包材技术类变更项目与变更研究内容示例	5
参考文献	9





前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准由中国医药包装协会提出并归口。

本标准起草单位：中国医药包装协会标准化工作委员会。

本标准主要起草人：蔡弘、李涛、高用华、孙怡、骆红宇、金宏、蔡荣、张毅兰、米亚娴、杨文元、谢新艺、胡嘉伟、廖嵩平、刘枫、李颖、贾颖君、杨中辰、张文芳、何建忠、姚文震、蒋琼、沈永亮、朱银华、姚雪凌、李崇林、刘梦。



引 言

根据《中华人民共和国药品管理法》和《药品注册管理办法》，药包材与药品实施关联审评审批，要求对药包材生产过程中发生的变更进行研究和评估，确保药品质量和安全。

由于药包材产品品种较多，且同一产品配方和工艺多样，所以首先需要明确同一药包材产品是指采用相同或相似的生产工艺和材料，具有相同或接近功能的产品，包括不同的型号和规格。

本标准中的药包材变更是指已上市药品选用的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。

药包材变更研究和评估应以既往实际生产过程中的研究和数据积累为基础，根据本标准规定，参照相关法规开展。通过对药包材产品及生产工艺、质量控制变更不断深入研究和评估，实现已上市药包材的持续改进和创新。

药包材生产企业根据本标准开展的变更研究，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应当根据相关技术指导原则，全面评估、验证药包材变更事项对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。

由于药包材产品的广泛性、多样性，变更的复杂性，本标准可能无法适用全部药包材产品及变更。药包材生产企业可参考本标准，根据风险评估的原则对药包材相关变更进行研究和评估。



药包材变更研究技术指南

1 范围

本标准规定了药包材变更分类、变更项目与变更内容、技术类变更研究、综合评估及变更研究应用。

本标准适用于指导药包材登记人对药包材生产过程中发生的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。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

2.1

药包材产品 pharmaceutical packaging product

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。

注:按照加工程度不同可分为包装材料、包装组件、包装系统。

2.2

药包材变更 pharmaceutical packaging change

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。

注:药包材变更研究是针对拟进行的变更所开展的研究验证工作。

2.3

药包材登记人 pharmaceutical packaging filing holder

按照登记资料技术要求,在指定的登记平台对所持有的产品进行登记并获得登记号的药包材供应商。

注:药包材登记人负责维护登记平台的登记信息,并对登记资料的真实性和完整性负责。

2.4

药品上市许可持有人 drug products market authorization holder

取得药品注册证书的企业或者药品研制机构等,其应当依法对药品的非临床研究、临床试验、生产经营、上市后研究、不良反应监测及报告与处理等承担责任。

2.5

包装组件 packaging component

容器密闭系统中的任何一个组成部件。

注: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。

2.6

包装系统 packaging system

容纳和保护药品的所有包装组件的总和。

注: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。

2.7

高风险药包材 high risk pharmaceutical packaging

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。

2.8

包装材料自身稳定性 pharmaceutical packaging stability

考察直接与药品接触的包装材料和容器在规定的温度及湿度环境下随时间变化的规律,通常包括影响因素研究、加速试验和长期试验。

注:药包材自身稳定性研究一般由药包材生产企业开展,以确认其产品在规定的贮存条件下的质量稳定期限,是药品生产企业在选择药包材进行适用性评价的重要考虑因素,并为药品生产企业在规定条件下对药包材进行贮存、运输及使用提供参考。

2.9

包装系统完整性 container closure integrity

容器密闭系统防止泄漏的能力,指包装系统能够防止产品损失,阻止微生物进入,以及限制气体或其他物质的进入,从而确保产品符合所有必要的安全和质量标准。

3 变更分类

药包材变更分为非技术类变更和技术类变更。

4 变更项目与变更内容

4.1 非技术类变更

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有:

- a) 药包材企业名称、注册地址名称和生产地址名称变更;
- b) 企业证明性文件变更;
- c) 研究资料保存地址变更;
- d) 进口药包材境内代理机构变更。

4.2 技术类变更

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:

- a) 生产场地变更。包括由于异地搬迁/改建扩建、生产技术转让/委托生产、企业兼并重组等引起的场地变更。
- b) 原材料及配方变更。包括主要原料生产商改变;主要原料聚合物牌号改变;主要添加剂生产商改变;用量配比改变等。
- c) 生产工艺和过程控制变更。包括工艺流程改变(如注塑/挤出);关键加工步骤的工艺改变;灭菌工艺改变;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等。
- d) 质量标准变更。包括产品的使用范围/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等。
- e) 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。
- f) 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。

5 技术类变更研究

5.1 总则

药包材登记人依据所生产产品用途的风险类别(高风险、非高风险)和变更项目,确定研究方案和项目并开展研究及验证,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文件管理,保证变更研究数据的完整准确、真实可追溯。

5.2 变更研究依据

在确定研究内容和方案时,主要考虑以下 3 个因素:

- a) 变更的理由和依据:可参考文献资料的检索和分析。
- b) 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。
- c) 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 4 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、温度、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物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物研究,具体研究方法和评价可参照国家相关技术指导原则。药包材企业主要进行可提取物研究。
 - 3) 安全性是指包装组件的组成材料不应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。

5.3 变更研究内容

变更研究通常采用对比分析法,包括(但不限于)以下内容:

- a) 变更理由的相关文献资料检索和分析;
- b) 产品质量标准、检验项目及检验数据的对比分析;
- c) 生产工艺和过程控制的研究及对比分析,包括灭菌(如适用);
- d) 原辅料和添加剂的法规符合性,如美国 CFR 21 相关添加剂内容、《欧洲药典》附录 3.1 等;
- e) 包装材料自身稳定性的影响研究及对比分析,一般适用于塑料和橡胶等高分子材料,可参照相关技术指导原则进行;
- f) 包装材料/组件的可提取物研究及对比分析;
- g) 包装组件/系统的阻隔性能研究及对比分析;
- h) 包装系统完整性的研究及对比分析;
- i) 包装系统的功能性研究及对比分析;
- j) 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。

附录 A 给出了药包材技术类变更项目与变更研究内容示例表,以供参考。

6 综合评估

药包材登记人根据变更前后的对比分析,结合可能包装的药品,对药包材变更进行综合评估。评估内容包括药包材变更项目对药包材产品质量的影响和对包装系统(含组件)预期适用性(包括保护性、相容性、安全性、功能性)的影响。

药品上市许可持有人及药包材登记人,根据药包材变更研究和综合评估的结果,共同开展药包材变更的等同性评价¹⁾。

7 变更研究应用

对同一药包材,不同的变更项目对药品的质量影响是不同的,相同的变更项目对不同药品的质量影响也不一定相同。

药品上市许可持有人与药包材登记人应保持紧密的合作,在符合法规要求的基础上,通过质量协议等方式,就药包材变更的分类、变更的项目及研究、变更的程序等内容达成一致,及时沟通。

药品上市许可持有人可在药包材登记人提供的变更项目、变更研究以及综合评估的基础上,根据拟包装药品的特点和要求,研究并评估药包材变更对药品安全性、有效性及质量可控性的风险和产生的影响的程度,按照相关法规文件对变更进行分类并申报。

已上市药品制剂变更原辅包及原辅包供应商的,应按照《已上市化学药品变更研究的技术指导原则(一)》《已上市化学药品生产工艺变更研究技术指导原则》《已上市中药变更研究技术指导原则(一)》及生物制品上市后变更研究相关指导原则等要求开展研究,并按照现行药品注册管理有关规定执行。

1) 在药包材变更管理等质量活动过程中,药包材等同性评价通常是指基于成对比较的原则,通过适宜的技术手段,对药包材产品的保护性、相容性(适用时)、安全性、功能性所进行的变更前后质量属性一致性的评价过程。

附录 A
(资料性附录)

药包材技术变更项目与变更研究内容示例

高风险药包材技术变更项目与变更研究内容示例见表 A.1；非高风险药包材技术变更项目与变更研究内容示例见表 A.2。

表 A.1 高风险药包材技术变更项目与变更研究内容示例表

变更项目	变更研究内容									
	变更理由的 相关文献资 料检索和 分析	产品 质量标 准、检验项 目及检验数 据的对比 分析	生产工艺和 过程控制的 研究及对比 分析	原料药和添 加剂的法规 符合性	包装材料自 身稳定性的 影响研究及 对比分析	包装材料/组 件的提取 物研究及 对比分析	包装组件/ 包装系统/系 统的性能隔 离及性能研 究及对比分 析	包装系统完 整性的研究 及对比分析	包装系统的 功能性研究 及对比分析	其他特殊或有 必要的研究 项目
生产场 地变更	±	+	+	—	—	+	—	—	—	+
	±	+	+	—	—	—	—	—	—	+
	±	—	—	—	—	—	—	—	—	+
原材料及 配方变更	±	+	—	—	+	+	—	—	—	+
	±	+	—	+	+	+	—	—	—	+
	±	+	—	—	—	+	—	—	—	+
	±	+	+	±	—	+	+	—	—	+
	±	+	+	—	—	+	+	—	—	+
生产工艺 和过程 控制变更	±	+	+	—	+	+	+	+	+	+
	±	+	+	—	+	+	+	+	+	+
	±	+	+	—	+	+	+	+	+	+
	±	+	+	—	—	—	—	—	—	+
	±	+	—	—	—	—	—	—	—	+

表 A.1 (续)

变更项目	变更研究内容									
	变更理由的 相关文献资 料检索和 分析	产品质量标 准、检验项 目及检验数 据的对比 分析	生产工艺和 过程控制的 研究及对比 分析	原辅料和添 加剂的法规 符合性	包装材料自 身稳定性的 影响研究及 对比分析	包装材料/组 件的提取 物研究及 对比分析	包装组件/ 系统的阻隔 性能研究及 对比分析	包装系统完 整性的研究 及对比分析	包装系统的 功能性研究 及对比分析	其他特殊或有 必要的研究 项目
生产工艺 和过程 控制变更	±	+	+	-	-	-	-	-	-	+
	±	+	-	-	-	-	-	-	-	+
	±	+	-	-	-	-	-	-	-	+
质量标准 变更	±	+	-	-	-	-	-	±	-	+
	±	+	-	-	-	-	-	-	-	+
	±	+	±	-	-	-	-	-	-	+
产品包装 变更	±	+	-	-	-	-	-	-	-	+
	±	+	±	-	-	-	-	-	-	+
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。
注 2：表中需要开展的变更研究为基本研究。根据不同的变更项目 and 拟包装药品的特点以及初步研究结果，可能会需要开展更多的研究。
注 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。如果涉及不同工艺(如膜材的涂覆量)，需要参照“工艺流程改变”进行研究。

表 A.2 非高风险药包材技术变更项目与变更研究内容示例表

变更项目	变更研究内容										
	变更理由的 相关文献资 料检索和 分析	产品质量标 准、检验项 目及检验数 据的对比 分析	生产工艺和 过程控制的 研究及对比 分析	原辅料和添 加剂的法规 符合性	包装材料自 身稳定性的 影响研究及 对比分析	包装材料/ 组件的可提 取物研究及 对比分析	包装组件/ 包装系统的阻隔 性能研究及 对比分析	包装系统完 整性的研究 及对比分析	包装系统的 功能性研究 及对比分析	其他特殊或有 必要的研究 项目	
生产场 地变更	±	+	+	—	—	—	—	—	—	—	+
	±	+	+	—	—	—	—	—	—	—	+
	±	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+
原材料及 配方变更	±	+	—	—	±	—	—	—	—	—	+
	±	+	—	+	+	—	+	—	—	—	+
	±	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+
	±	+	—	+	+	—	—	—	—	—	+
生产工艺 和过程 控制变更	±	+	+	—	—	—	—	—	—	—	+
	±	+	+	—	—	—	—	—	—	—	+
	±	+	+	—	—	—	—	—	—	—	+
	±	+	+	—	—	—	—	—	—	—	+
质量标准 变更	±	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+
	±	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+
	±	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+
	±	+	—	—	+	—	—	—	—	—	+

表 A.2 (续)

变更项目	变更研究内容									
	变更理由的 相关文献资 料检索和 分析	产品质量标 准、检验项 目及检验数 据的对比 分析	生产工艺和 过程控制的 研究及对比 分析	原辅料和添 加剂的法规 符合性	包装材料自 身稳定性的 影响研究及 对比分析	包装材料的 组分的可提 取物研究及 对比分析	包装组件/ 系统的阻隔 性能研究及 对比分析	包装系统完 整性的研究 及对比分析	包装系统的 功能性研究 及对比分析	其他特殊或有 必要的项目
产品 包装改变	±	+	±	—	—	—	—	—	+	+
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。
注 2：表中需要开展的变更研究为基本研究。根据不同的变更项目 and 拟包装药品的特点和初步研究结果，可能会需要开展更多的研究。
注 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。如果涉及不同工艺(如膜材的涂覆量)，需要参照“工艺流程改变”进行研究。

参 考 文 献

- [1] 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(食品药品监管总局 2016 年第 134 号),2016 年 08 月 09 日发布
- [2] 已上市化学药品变更研究的技术指导原则(一)(国食药监注[2008]242 号),2008 年 5 月 13 日发布
- [3] Guidance for industry: Container closure systems for packaging human drugs and biologics—Chemistry, manufacturing and controls documentation(May 1999)
- [4] 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)(食品药品监管总局 2015 年第 40 号),2015 年 7 月 28 日发布
- [5] 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)(国食药监注[2012]267 号),2012 年 09 月 07 日发布
- [6] 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)(国家药品监督管理局 2018 年第 14 号),2018 年 04 月 16 日发布
- [7] 美国联邦法规 第 21 条 食品,药品(Code of Federal Regulation Title 21 Food and Drugs)(CFR 21)
- [8] 欧洲药典(European Pharmacopoeia)
- [9] 美国药典(U.S.Pharmacopeia):<1663>“药品包装/递送系统可提取物评估”
- [10] 国家药监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(国家药监局 2019 年第 56 号),2019 年 07 月 15 日发布
- [11] 药品注册管理办法(市场监管总局令第 27 号),2020 年 01 月 22 日发布
- [12] 药品生产监督管理办法(市场监管总局令第 28 号),2020 年 01 月 22 日发布