附件：

已上市药品变更直接接触药品的包装材料和容器备案申报资料撰写指导原则 (征求意见稿)

一、概述

本指导原则适用于境内生产已上市中药、化学原料药和化学药制剂、生物制品变更直接接触药品的包装材料和容器研究，供境内药品上市许可持有人/原料药登记企业（以下简称持有人/登记企业）撰写备案申报资料时参考。

本指导原则涉及变更直接接触药品的包装材料和容器具体备案事项，主要包括但不限于以下情形：

(1) 变更液体/半固体制剂（注射剂、眼用制剂、吸入制剂除外）的包装材料和容器的材质和/或类型。如：口服液体药用聚丙烯瓶变更为口服液体药用聚酯瓶等。

(2) 变更非无菌固体制剂的包装材料和容器的材质和/或类型的下列情形：泡罩包装、瓶装、袋装等之间的变更，双铝泡罩变更为铝塑泡罩等。

(3) 变更注射剂的包装材料和容器的供应商、尺寸和/或形状。

(4) 变更生物制品制剂固体剂型（冻干剂型除外）直接接触包装材料和容器的中等变更情形；变更生物制品原液

一次性储液袋、包装材料和容器、滤膜等中等变更情形。

持有人/登记企业应根据其具体情况，按照本指导原则开展相应工作。

二、基本原则

持有人/登记企业应履行好主体责任，特别是直接接触药品的包装材料和容器变更研究、评估，以及变更管理的主体责任，应对药品的研发和生产过程、药品的性质等有全面和准确的了解，建立药品全生命周期的质量风险管理体系。药品上市后变更管理是药品全生命周期管理的重要组成部分。变更及变更研究工作应以既往药品注册阶段以及实际生产过程中的研究和数据积累为基础。注册阶段的研究工作越系统、深入，生产过程中积累的数据越充分，对上市后的变更研究越有帮助。

发生变更时，须充分评估该变更可能对药品安全性、有效性和质量可控性影响的风险程度，确定变更管理类别，按照有关技术指导原则和药品生产质量管理规范进行充分研究、评估和必要的验证。

（一）持有人/登记企业是变更研究的主体

持有人/登记企业应对药品的研究和生产、质量控制、产品的性质等有着全面和准确的了解，全面评估变更对药品的影响。当发生变更时，持有人/登记企业应当明确变更的理由、变更的情况及对药品的影响，针对变更设计并开展相应的研

究工作。持有人/登记企业应对提交数据的真实性、可靠性负责，并承担由此引起的全部后果。

(二) 关联变更

药品变更往往不是独立发生的，持有人/登记企业应综合考虑各项变更对药品安全性、有效性和质量可控性影响，按照要求较高的变更类别开展研究工作，同时关注多项关联变更对药品安全性、有效性和质量可控性产生的叠加影响。

(三) 稳定性研究

按照相应技术指导原则要求进行稳定性研究，充分考虑研究工作和研究结果能否充分反映变更后药品的稳定性变化情况，必要时需要增加研究批次或者延长考察时间。增加研究批次或者延长研究时间的，在按照本指导原则提供稳定性研究资料的同时，承诺按照稳定性研究方案考察长期稳定性并在年报中进行报告。

(四) 委托与多地址生产

委托生产或多个生产地址生产同一药品时，持有人应在获准委托生产或多个生产地址生产之后，继续开展新生产地址生产药品的稳定性研究，按照稳定性研究方案考察长期稳定性并在年报中进行报告。同时，持有人应根据药品本身的特性进行风险评估，对于存在贮存风险的药品，可参考风险评估结果适当缩短新生产地址生产药品的有效期。

委托生产或多个生产地址生产的同一药品，同时变更直

接接触药品的包装材料和容器时，持有人须在每个生产地址均选取连续三批同品种相同包装材料或容器的产品，同步开展稳定性研究。

（五）直接接触药品的包装材料和容器选择

变更药品的包装材料和容器应能对保证药品的质量和稳定性起到有益的作用，或至少不降低药品包装材料和容器的保护作用，药品和包装材料之间不得发生不良相互作用。

三、申报资料撰写要求

持有人/登记企业应按以下编号及顺序提交申报资料，不适用的项目应注明不适用并说明理由。

（一）药品批准证明文件及其附件的复印件

包括申报药品历次获得的批准文件，应能够清晰了解该品种完整的历史演变过程和目前状况。如药品注册证书、补充申请批件、药品标准制修订件等。附件包括上述批件的附件，如药品的质量标准、生产工艺（或制造及检定规程）、说明书、标签及其他附件。

（二）证明性文件

包括持有人/登记企业的《药品生产许可证》及其变更记录页、营业执照复印件。

（三）检查检验相关信息

一般情况下，研究样品应采用连续三批商业化规模生产产品，样品检验应在各规定时间节点分别进行。稳定性研究

样品的检验报告书，须包括各个时间节点。

特殊情况需说明原因。

(四) 修订的质量标准或制造及检定规程、药品说明书、标签样稿等，并附详细修订说明。

质量标准或制造及检定规程、药品说明书、标签样稿并附详细修订说明。

(五) 药学研究资料

按照国家药品监管部门公布的相应变更技术指导原则开展研究，提供部分或全部药学研究试验资料和文献资料；必要时，提供原注册申请相关资料。资料撰写应条理清晰，重点突出，简明扼要，论据合理充分。

1. 说明包装材料和容器变更的原因，并详细描述变更后的包装材料和容器情况。列出变更后包装材料和容器的质量标准。

提供变更前后包装材料和容器的质量标准，不得选用登记平台中“与制剂共同审评审批结果”为“I类”包装材料和容器。不得使用国家禁止或者淘汰的药包材。

变更涉及药包材特殊性能的，除按上述文件外，还需提供相关证明文件或佐证资料。

2. 变更前后包装材料和容器相关特性的对比研究，进行包材的等同性/可替代性研究。

提供变更前后药包材全项检测报告和数据对比分析情

况，阐述变更后药包材对药品的适用优势，具体阐述评估理由、过程和结论。

3. 根据品种情况酌情进行包材相容性研究。对于密封件的变更还应开展包装密封性研究。

按照《中国药典》2020 年版四部附录《9621 药包材通用要求指导原则》《表 药包材风险分类》对申报品种进行的风险评估，根据评估结论提供药包材相容性研究报告；涉及密封件的变更，须提供开展密封研究的相关试验数据、验证方案、验证报告及评估结论；如为委托研究，须提供委托合同或协议，第三方检测公司需提供相关检测资质证明文件。注射剂产品还应提供包材相容性研究稳定性考察结果。

4. 进行包装工艺验证。对于无菌产品，必要时进行无菌/灭菌工艺验证。

验证的范围和程度应经风险评估确定并提供理由依据及评估结论；须开展至少 1 批的商业化包装工艺验证并提供验证方案、验证报告和批生产记录；方案及报告中须明确为商业化生产批次、生产批号、生产批量、包材供应商、包材名称/材质等关键信息。

对于无菌产品，还须提供与包装工艺验证同批次产品的无菌/灭菌工艺验证的验证方案、验证报告，以及相关批生产记录。

5. 变更后样品的自检报告书。

须按照质量标准规定进行全项自检。中药品种须提供变更后连续3批样品的自检报告书,化学药品提供变更后1-3批样品的自检报告书。

6. 稳定性研究资料,并与变更前药品的稳定性情况进行比较。

中药对变更后三批样品进行加速及长期稳定性考察,申请时提供不少于6个月的稳定性研究资料;化学药品对变更后一批样品进行加速及长期稳定性考察,申请时提供不少于3个月的稳定性研究资料;并与变更前产品的稳定性情况进行比较,变更后产品的稳定性不低于变更前。根据变更情况,酌情进行使用中稳定性研究。

稳定性考察时,应按照质量标准规定进行全项检验且检测结果数据明确,同时提供和产品质量密切相关的重点考察项目的变化趋势图,并与变更前产品的稳定性情况进行比较,各项检测数据结果汇总列表,逐项对比,描述评估理由依据及过程,得出评估结论。

继续开展的长期稳定性研究结果在年度报告中予以报告。

7. 修订完善的说明书、标签。

中药品种还需提交修订后的说明书、标签样稿。

8. 药品有效期的关联

变更直接接触药品的包装材料和容器药品品种,采用新

药包材变更后的包装形式，药品有效期不得超过 24 个月，如需延长有效期，请按照相关技术要求开展研究并提出相应申请。

9. 生物制品变更直接接触的包装材料和容器除执行上述要求外，还须要求按照《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》对应中等变更的具体前提要求，开展相应研究工作。

（六）药理毒理研究资料

必要时，需按照国家药品监管部门公布的相应变更技术指导原则提供国内外文献资料。

（七）临床研究资料

必要时，需按照国家药品监管部门公布的相应变更技术指导原则提供国内外文献资料。

参考文献

1. 中华人民共和国药品管理法
2. 药品注册管理办法

3. 药品生产监督管理办法
4. 药品上市后变更管理办法（试行）
5. 《中国药典》2020 年版
6. 药品生产质量管理规范（2010 年修订）及其附录
7. 已上市中药药学变更研究技术指导原则（试行）
8. 已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）
9. 已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）
10. 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）
11. 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）
12. 化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）
13. 化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则（试行）
14. 已上市中药变更事项及申报资料要求
15. 已上市化学药品变更事项及申报资料要求
16. 已上市生物制品变更事项及申报资料要求
17. 天津市药品监督管理局关于加强药品包装管理的通知（津药监药注〔2024〕5 号）