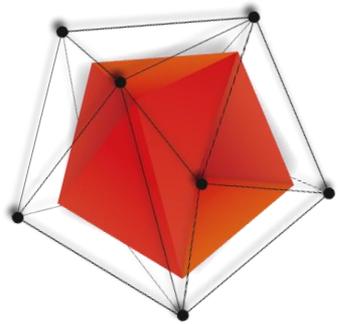


# 药包材变更技术研究

2019-11-18 广州



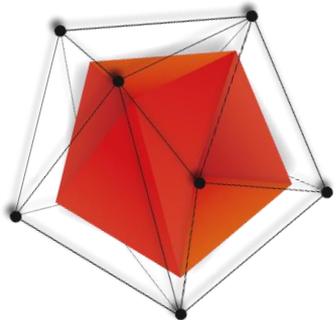
# 提纲

🌀 变更研究的政策背景

🌀 《药包材变更技术研究指南》

🌀 药包材变更的评估

🌀 后续工作



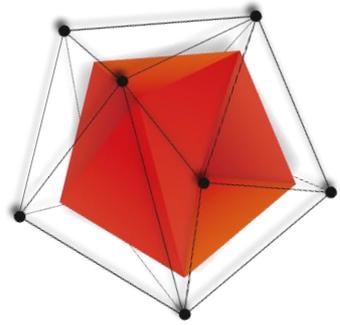
# 政策背景：药品管理法

## 2019版

- ❖ 第二十五条 国务院药品监督管理部门在审批药品时，对化学原料药一并审评审批，对相关辅料、直接接触药品的包装材料和容器一并**审评**，对药品的质量标准、生产工艺、标签和说明书一并核准
- ❖ 第四十六条 直接接触药品的包装材料和容器，应当符合**药用要求**，符合保障**人体健康、安全**的标准。
- ❖ 第四十八条 药品包装应当**适合药品质量**的要求，方便储存、运输和医疗使用。

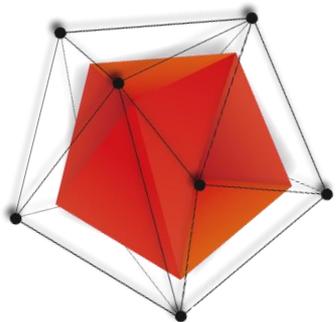
## 2001版

- ❖ 第五十二条 直接接触药品的包装材料和容器，必须符合药用要求，符合保障人体健康、安全**的标准**，并由药品监督管理部门在审批药品时一并**审批**。
- ❖ 药品生产企业不得使用未经批准的直接接触药品的包装材料和容器。



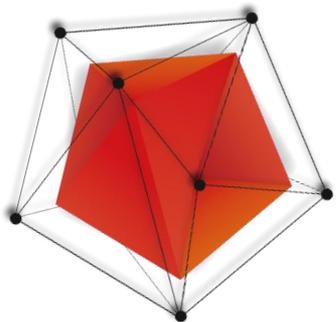
# 《药品生产质量管理规范GMP》

❖ 第142条 当影响产品质量的主要因素，如原辅料、与药品直接接触的包装材料、生产设备、生产环境（或厂房）、生产工艺、检验方法等发生**变更**时，应当进行确认或验证。必要时，还应当经药品监督管理部门批准。



# 《药品注册管理办法》

- 🏠 第一章 总则
- 🏠 第二章 基本制度和要求
- 🏠 第三章 药品上市注册
  - 🏠 第一节 药物临床试验
  - 🏠 第二节 药品上市注册
  - 🏠 第三节 关联审评审批
  - 🏠 第四节 药品注册检查
  - 🏠 第五节 药品注册检验
  - 🏠 第六节 药品生产工艺、质量标准、说明书和标签
- 🏠 第四章 药品加快上市注册
  - 🏠 第一节 突破性治疗药物程序
  - 🏠 第二节 附条件批准程序
  - 🏠 第三节 优先审评审批程序
  - 🏠 第四节 特别审批程序
- 🏠 第五章 药品上市后变更和再注册
  - 🏠 第一节 药品上市后变更
  - 🏠 第二节 药品再注册
- 🏠 第六章 受理、补充资料和撤审
- 🏠 第七章 争议解决
- 🏠 第八章 工作时限
- 🏠 第九章 监督管理
- 🏠 第十章 法律责任
- 🏠 第十一章 附则



## 第五章 药品上市后变更和再注册

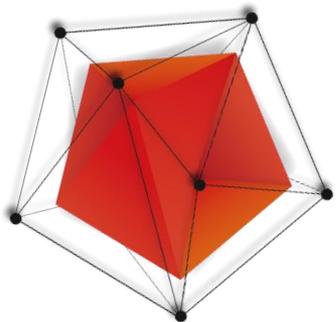
✧(上市后变更要求) 药品上市后的变更,按照其对药品安全性、有效性和质量可控性的风险和产生影响的程度,实行分类管理,分为审批类变更、备案类变更和报告类变更。

✧持有人应当按照规定,全面评估、验证变更事项对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。

✧药品上市后变更研究的指导原则,由国家局药品审评中心制定,并向社会公布。

✧第八十四条(报告类变更) 以下变更,持有人应当在年度报告中报告:

(一) 药品生产过程中对药品安全性、有效性和质量可控性基本不产生影响的;



# 《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则》 (征求意见稿)

⚠️可能对药品的鉴别、规格、质量、含量或效价等涉及到药品安全性或有效性的相关因素产生不良影响

⚠️取决于制剂的给药途径、包装材料和容器的性能以及包材成分和制剂之间相互作用的可能性

⚠️包括：

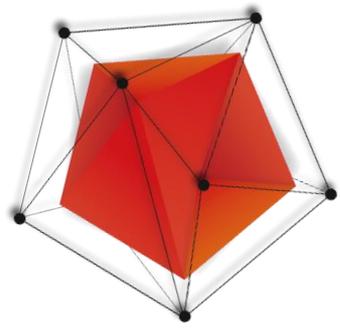
—变更或新增包装材料和容器的生产厂或供货商

—变更或新增直接接触药品的包装材料和容器

(包括包材的类型、容器的大小和形状)

—变更或新增次级包装、外包装及附属物

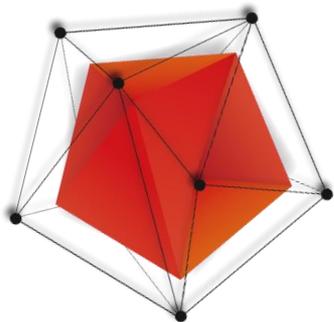
(如给药器具，药棉、干燥剂等)



## 《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》（56号公告）

（十六）原辅包发生**变更**时，原辅包登记人应主动开展研究，并及时通知相关药品制剂生产企业（药品上市许可持有人），并及时更新登记资料，并在年报中体现

（十七）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技术指导原则》……等要求开展研究，并按照现行药品注册管理有关规定执行



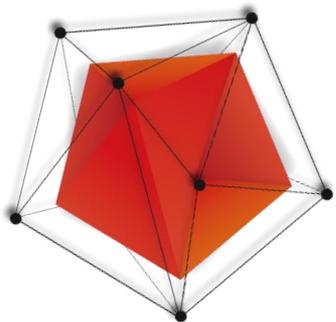
# 《药包材变更研究技术指南》

## 来源

- 2016年，国家局课题《药包材上市后变更管理的现状调研和对策研究》
- 2017-12-30网站征求意见

## 目标

- 指导药包材登记人变更的研究（不含供应商变更）
- 为签订质量协议提供依据
- 为供应商的变更考察提供参考



# 《药包材变更研究技术指南》

一. 总则

二. 变更分类与变更项目

三. 技术类变更研究

四. 综合评估

五. 变更研究应用

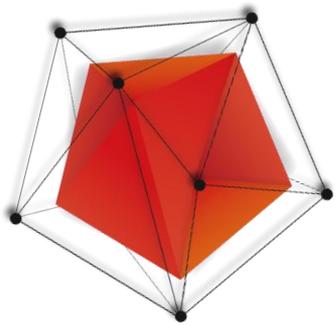
六. 名词注解

七. 相关技术指导原则和法规文件

附表

—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

—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



# 《药包材变更研究技术指南》

- ❖ **药包材产品**是指采用相同的主体材料、相同或相似的产生工艺，具有相同或相似功能的产品，包括不同的型号和规格。按照加工程度不同可分为包装材料、包装组件、包装系统。
- ❖ **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。

# 药包材变更研究技术指南：分类

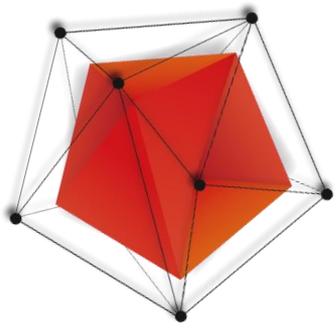
非技术类变更	技术类变更
1. 药包材企业名称、注册地址和生产地址名称	5. 变更生产场地。包括由于生产技术转让、委托加工、企业兼并重组、异地搬迁、改建扩建引起的场地变更
2. 变更企业证明性文件	6. 变更配方及原材料。如原辅料生产商改变；原料牌号、型号改变；用量配比改变
3. 变更研究资料保存地址	7. 变更生产工艺和过程控制。如生产流程改变；关键加工步骤的工艺改变；灭菌工艺和参数改变；生产过程中使用的与产品直接接触的添加剂、清洗剂等物料改变
4. 变更进口药包材境内代理机构	8. 变更质量标准。包括产品的使用范围；规格尺寸；物理化学性能及其试验方法；生物性能及其试验方法；储运条件；使用期及其确定依据等改变
	9. 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
	10. 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

# 药包材变更研究技术指南：研究

考虑原则	具体研究工作
变更的理由和依据	变更理由的相关文献资料检索和分析
对药包材产品质量可能产生的影响	产品质量标准、检验项目及相关检验数据的对比研究（国家标准、协议质量标准）
	工艺条件适用性分析及验证
	配方和添加剂的法规符合性（如美国 CFR21 相关添加剂内容、欧洲药典 EP 附录 3.1等）
	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
对包装系统（含组件）预期适用性可能产生的影响	包装组件/系统的阻隔性能研究及对比分析
	包装系统的密封性能研究及对比分析
	包装系统的功能性研究及对比分析
	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

		文献资料检索分析	质量标准对比研究	工艺验证(含灭菌)	添加剂法规符合性	药包材自身稳定性	包材提取	阻隔性能	包装系统密封性	包装系统功能性	其他有必要的项目
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	±	+	+	±	+	+	+	-	-	+
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	±	+	-	-	+	+	+	-	-	+
包装变更	包装材料和包装型式改变	±	+	-	+	+	+	+	-	-	+

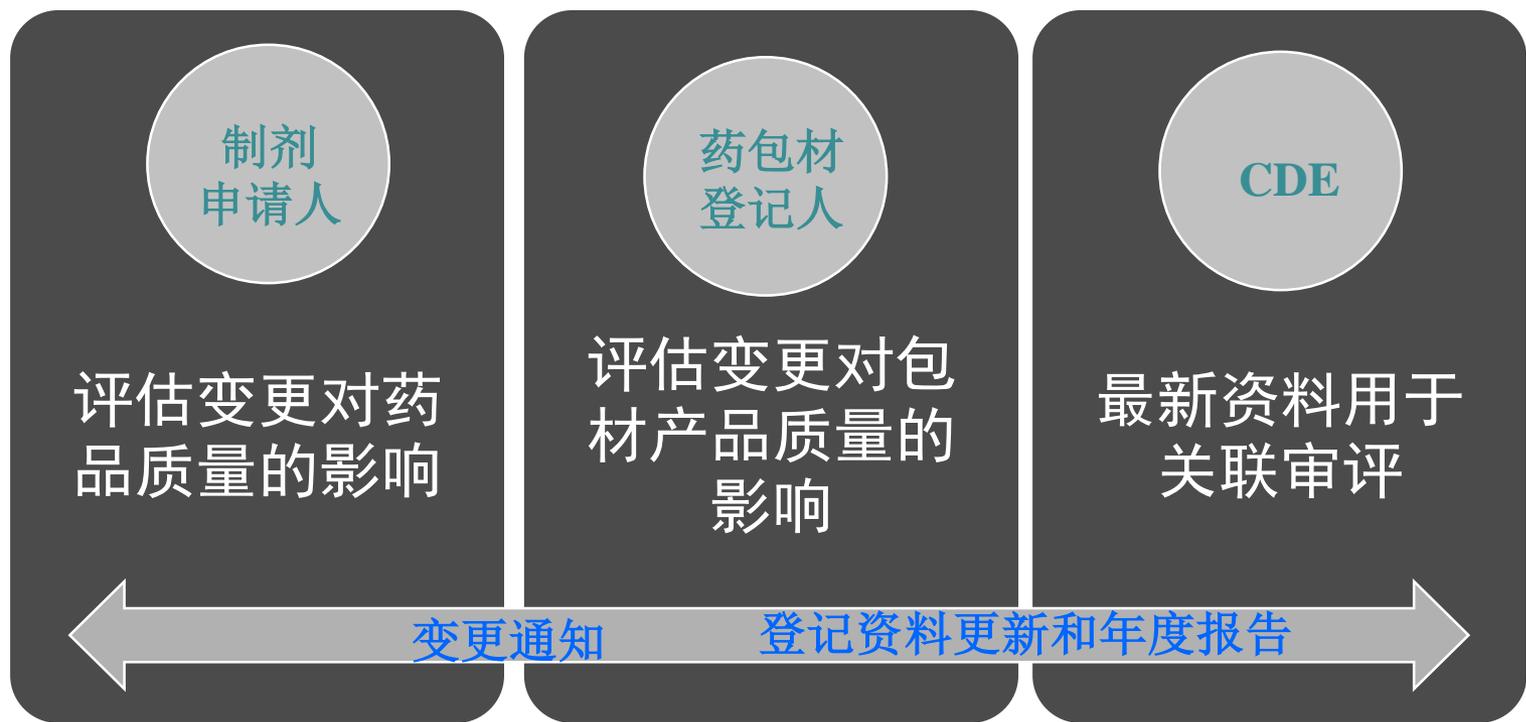
		文献资料检索分析	质量标准对比研究	工艺验证(含灭菌)	添加剂法规符合性	药包材自身稳定性	包材提取	阻隔性能	包装系统密封性	包装系统功能性	其他有必要的项目
生产工艺和过程控制变更	工艺流程改变(如注塑/挤出)	±	+	+	-	+	+	+	+	+	+
	关键加工步骤改变	±	+	+	-	+	+	+	+	+	+
	灭菌工艺和参数改变	±	+	+	-	+	+	+	+	+	+
	主要生产设备改变	±	+	+	-	-	-	-	-	-	+
	主要检验设备改变	±	+	-	-	-	-	-	-	-	+
	起始物料、添加剂、清洗剂等物料控制改变	±	+	+	-	-	-	-	-	-	+
	在线检测改变(如检测方式和频率)	±	+	+	-	-	-	-	-	-	+
半成品质量控制改变	±	+	+	-	-	-	-	-	-		

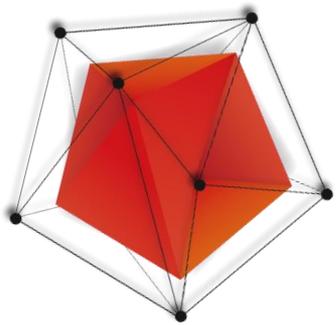


# 相容性研究

- ✦ 是为考察保障系统与药物之间是否发生迁移和吸附等，进而影响药物质量和安全性而进行的试验和风险评估过程。
- ✦ 包括可提取物研究、浸出物研究、吸附研究，以及与之相关的毒理学风险评估。
- ✦ 除此之外，还包括包装与药物相互作用而导致的药物特性变化或包装系统功能性、保护性变化的评估。
- ✦ 相容性研究是应用于产品生命周期管理的包装系统选择、常规质量控制以及**变更与偏差管理的重要手段之一**。

# 后续工作



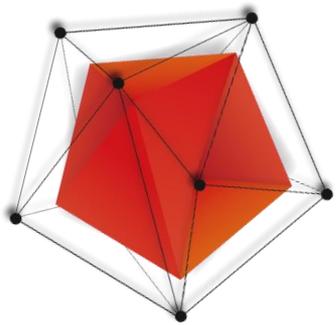


偏差与变更识别

启动变更

报告变更

**质量协议！**



**谢谢 欢迎交流!**

***gaoyonghua@cnppa.org***