

# 团 体 标 准

T/CNPPA 3019—2022

---

## 上市药品包装变更等同性/可替代性及 相容性研究指南

Guidance of equivalence/replaceability assessment and compatibility studies for  
postapproval changes to pharmaceutical packages

2022-01-20 发布

2022-01-20 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 规范性引用文件 .....	1
3 术语和定义 .....	1
4 药包材等同性/可替代性及相容性研究的基本原则 .....	2
5 药包材等同性/可替代性及相容性研究的主要内容 .....	2
6 药包材等同性/可替代性及相容性研究的结果及应用 .....	4
附录 A (规范性) 上市药品包装变更-等同性/可替代性及相容性研究流程图 .....	5
附录 B (资料性) 常见的包装变更事项 .....	6
参考文献 .....	7



# 前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国医药包装协会提出并归口。

本文件起草单位：苏州百特医疗用品有限公司、苏州工业园区汇毓医药包装技术研究院、浙江省食品药品检验研究院、上海市食品药品包装材料测试所、浙江省药品化妆品审评中心、上海市食品药品检验研究院、山东省医疗器械和药品包装检验研究院、四川省药品检验研究院、江苏恒瑞医药股份有限公司、四川科伦药业股份有限公司、沈阳兴齐眼药股份有限公司、费森尤斯卡比华瑞制药有限公司、齐鲁制药有限公司、烟台派诺生物技术有限公司、苏州大冢制药有限公司、安莱博医药(苏州)有限公司、肖特玻管(浙江)有限公司、雷诺丽特恒迅包装科技(北京)有限公司、江苏华兰药用新材料股份有限公司、江苏中金玛泰医药包装有限公司、山东省药用玻璃股份有限公司、江苏博生医用新材料股份有限公司、山东力诺特种玻璃股份有限公司、康宁(上海)管理有限公司、湖北华强科技股份有限公司、宁波正力药品包装有限公司、西氏医药包装(中国)有限公司。

本文件主要起草人：骆红宇、马玉楠、蔡弘、刘涓、高用华、陈蕾、俞辉、蔡荣、金宏、贺瑞玲、王彦、施燕平、徐俊、沈永、兰婉玲、孙怡、徐海燕、杨炜春、王晓莉、谭鸿波、付沛林、王秋明、尹常晴、林彤慧、朱晓萍、郝鹏超、蒋琼、王婧、朱银华、何建忠、袁恒新、张恩波、张海翔、管子楸、杨静、张金云、姚雪凌、韩潇、康笑博。



# 引 言

包装材料和容器是药品的组成部分,包装材料和容器的变更可能对药品的理化性质、杂质谱、含量、稳定性等产生影响,其风险取决于制剂的给药途径、包装材料和容器的性能以及包装和制剂的相互作用等。总体上,变更药品的包装材料和容器应能对保证药品的质量起到有益的作用,不对药品的质量产生不良影响。

已上市药品的药品包装材料或容器/包装系统(以下简称药包材)的变更,以及药包材生产企业在生产过程中发生变更的研究和评价,是药品生产企业和药包材生产企业维护药品全生命周期质量风险管理的重要内容,《药品管理法》《药品注册管理办法》《药品上市后变更管理办法(试行)》中有明确的规定。

国家药品监督管理局药品审评中心发布的《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》要求药品的药包材发生中等和重大变更时,“开展变更前包装材料与容器相关特性的对比研究,进行药包材的等同性/可替代性研究”。中国医药包装协会 T/CNPPA 3009—2020《药包材变更研究技术指南》提出“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/可替代性评价”。本指南是依据上述文件的指导思想,提出的一种具体工作方法。本指南给出的方法不是唯一的。

药包材的等同性/可替代性评价及相容性研究是以药包材适用性(包括保护性、功能性、安全性、相容性)为评价对象,确定其变更前后适用性风险的可接受程度,而不是是否相同。

本指南中的成对比较原则及等同性/可替代性判定原则,也可为药包材相关的其他成对比较研究提供参考。



# 上市药品包装变更等同性/可替代性及 相容性研究指南

## 1 范围

本指南给出了药包材的等同性/可替代性及相容性研究的相关术语、基本原则、研究内容、结果及应用。

本指南适用于已上市化学药品药学变更研究中涉及的药包材等同性/可替代性及相容性研究。其他上市药品(生物制剂、中药等)涉及包装材料变更评估时,可参照进行。临床研究期间发生的药品包装变更,涉及等同性/可替代性及相容性研究时,也可参照进行。此外,以药品包装材料生产企业为主体发起的药包材变更(发生的配方、原料来源、工艺等技术类变更),也可参照本指南进行评估。

## 2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

T/CNPPA 3009—2020 药包材变更研究技术指南  
已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

**药包材等同性/可替代性** equivalence/replaceability for pharmaceutical package

已上市药品发生包装材料和容器(包装系统)的变更或药包材生产企业在生产制造过程中发生技术类变更时,变更后药包材适用性(保护性、功能性、安全性、相容性)可接受。

注:变更前后药包材材质和/或类型一致或类似,开展的研究可称为等同性研究;包装材料和容器的材质和/或类型变更为不一致的,开展的研究可称为可替代性研究。

### 3.2

**化学等同** chemical equivalence

一般指药包材的可提取物/浸出物谱中未发现提取物/浸出物的种类和含量的增加。

### 3.3

**毒理学风险评估** toxicological risk assessment

指药包材可提取物/浸出物的人体健康风险评估(Human Health Risk Assessment, HHRA),是利用文献或毒理学数据库,评估人体在暴露一定量化合物后,引起的需关注的毒性终点,和某一风险下(例如,对于致癌性物质,额外致癌风险一般设定为 $10^{-5}$ 或 $10^{-6}$ )对应可接受的每日暴露量的评估过程。

### 3.4

**药包材安全性评估** safety assessment of pharmaceutical package

材料/组件的体内、体外生物学评价和来自药品与包装系统相容性研究中可提取物/浸出物的毒理

学风险评估。

### 3.5

#### 先验知识 prior knowledge

本文件中所指的先验知识主要包括由材料/组件供应商和药品生产企业所积累的,与药品和药包材相关的信息和数据。

注:先验知识可能包括:组件配方(如材料组成、添加剂、工艺助剂、催化剂、抗氧化剂、色素等)、材料/组件的合规性,如药典或相关标准的符合性、生物反应性试验、TSE/BSE(传播性海绵状脑病/牛海绵状脑病)声明、特殊关注物质无添加声明、化学兼容性、历史提取研究数据及安全性评估数据、组件生产工艺或预处理工艺(如灭菌、清洗、硅化、表面处理)、材料/组件在药品中的使用历史(如已获批上市制剂的处方工艺特性、临床使用信息)、药品处方工艺特性等。

## 4 药包材等同性/可替代性及相容性研究的基本原则

药包材等同性/可替代性及相容性研究的基本原则可包括以下内容。

### 4.1 基于风险的原则

对于药包材的任何变更,首先根据制剂特性、包装材料的特性及发生相互作用的可能性,识别拟变更事项可能引发的风险,在此基础上确定需要开展的评估内容。

### 4.2 成对比较的原则

在符合法定标准或登记标准的前提下,进行变更前后药包材适用性的成对比较。成对比较需要预先设定可接受的标准和范围。标准和范围的设定,应充分考虑已批准的药包材质量标准和质量风险、生产过程中重要的工艺参数,以及保证所包装药物质量安全和临床需要等。

### 4.3 经济性原则

采用国内外已达成共识并认可的现代实验技术和评价理念,如可提取物/浸出物研究技术及其毒理学风险评估理念、风险管理框架下的生物学评价理念等,在科学评价和风险管理的基础上,充分利用先验知识,减少重复性和不必要的实验。

### 4.4 适用性原则

药包材的等同性/可替代性评价及相容性研究,以药包材适用性(保护性、功能性、安全性、相容性)为主要内容。

## 5 药包材等同性/可替代性及相容性研究的主要内容

### 5.1 等同性/可替代性

等同性/可替代性过程主要包括:先验知识的收集和风险评估、药包材的保护性和功能性研究、化学等同性研究、安全性评估等。

根据 CDE 发布的《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》,等同性/可替代性评价有两类情形。

- a) 变更前后药包材材质和/或类型一致或类似,开展的研究可称为等同性研究。等同性研究中,化学等同性研究结果,可用于安全性评估。
- b) 变更前后药包材材质和/或类型不一致的,开展的研究可称为可替代性研究。可替代性研究中,通常需参照相关标准及指导原则开展全面的安全性评估。

在药包材等同性/可替代性的过程中,可充分运用风险管理工具,选择适宜的风险评估方法,开展相关研究工作。

### 5.1.1 先验知识的收集和风险评估

收集运用先验知识进行风险识别、风险分析和风险评估。运用先验知识时,应结合变更的性质、临床用药情况、药品的特性和药包材自身特性综合评估。若对所收集的先验知识充分评估后,可以得出药包材变更前后的保护性、功能性、安全性、相容性的相关风险可接受时,可认为等同性/可替代性评价和相容性研究完成。

若根据变更前后的先验知识的评估,仍存在风险,应继续进行等同性/可替代性和相容性的研究。

### 5.1.2 药包材的保护性和功能性研究

通常保护性、功能性主要内容都已列入药包材质量标准或质量协议中,对变更后药包材的保护性和功能性开展研究和评估时,需结合药包材质量标准或质量协议,以及药品的性能和生产特性,对变更后药包材的保护性和功能性开展研究和评估。

### 5.1.3 化学等同性研究

对于变更前后药包材材质和/或类型一致或类似时,开展化学等同性研究。当材料不一致时,无需进行化学等同性研究。

当组件配方信息不充分,而变更风险评估需要时,可通过实验确认药包材配方组成。

化学等同性的判定原则如下:

采用相同的实验条件(提取和/或模拟提取),对变更前后的药包材进行可提取物谱比较,确认是否化学等同。

a) 对于有机提取物,大于分析评价阈值(AET)的峰,变更后样品可提取物谱中未出现多余峰,且同时未出现峰面积增高的峰。

注:化合物峰面积的轻微增高通过适宜的论述,也可以认定为该化合物为化学等同。如一般通过对所采用半定量分析方法变异性的统计学评估,结合化合物峰面积轻微增高的程度进行论述。

b) 对于无机元素类化合物,可参照《ICH Q3D 元素杂质指导原则》等相关文件,未出现新增元素或元素溶出水平无显著增加。

除不含有有机涂层的玻璃和金属类材料药包材外,通常情况下当 a) 和 b) 同时满足时,则化学等同。

### 5.1.4 安全性评估

化学等同且体外细胞毒性试验可接受时(玻璃等无机材料除外),则不需要进行进一步的安全性评估。否则,应进行安全性评估。

注:通常情况下,玻璃(如:钠钙、硼硅玻璃),不含铅、镍、铬、钴等的金属与合金以及陶瓷类的药包材无需进行生物学试验,从而也不需要进行体外细胞毒性试验。

安全性评估包括材料/组件的体内、体外生物学评价和来自药品与包装系统相容性研究中可提取物/浸出物的毒理学风险评估。

a) 对于变更前后药包材材质和/或类型一致或类似时,当可提取物谱不能判定为化学等同时,则首先需对种类和含量增加且大于分析评估阈值(AET)的可提取物进行定性定量分析。在此基础上,开展毒理学风险评估并判断可接受性。

注:当化学不等同时,毒理学评估表明化合物可能具有局部生物学反应,如刺激作用,根据相关标准或指导原则,结合药包材临床接触性质判定需要考察刺激反应(如眼用制剂、破损皮肤、粘膜接触的软膏类制剂等),或者通过毒理学风险评估需导出刺激性可接受限量。否则,宜进行所需的刺激实验。



毒理学风险评估的结果,用于判定安全性是否可接受。

b) 对于变更包装材料和容器的材质和/或类型时,可参照相关标准及指导原则进行变更后药包材的生物学评价和药物相容性研究。

## 5.2 相容性研究

相容性研究可通过提取和/或浸出研究与吸附研究等,证明在药品生产、放置及使用过程中包装系统与药品之间没有发生严重的相互作用并导致药品有效性和稳定性发生改变、或者产生安全性风险的过程。

先验知识的收集和风险评估同样适用于相容性研究。

### 5.2.1 变更前后药包材材质和/或类型一致或类似

采用相同的实验条件下的化学等同性研究和安全性评估可视为相容性研究的一部分。在此基础上根据风险评估情况判断是否需开展进一步的相容性研究。

### 5.2.2 变更包装材料和容器的材质和/或类型

参照已发布的相关的指导原则开展的全面的相容性研究,判断变更后相容性风险的可接受性。

附录 A 给出了上市后药品变更的等同性/可替代性及相容性研究的流程图。

## 6 药包材等同性/可替代性及相容性研究的结果及应用

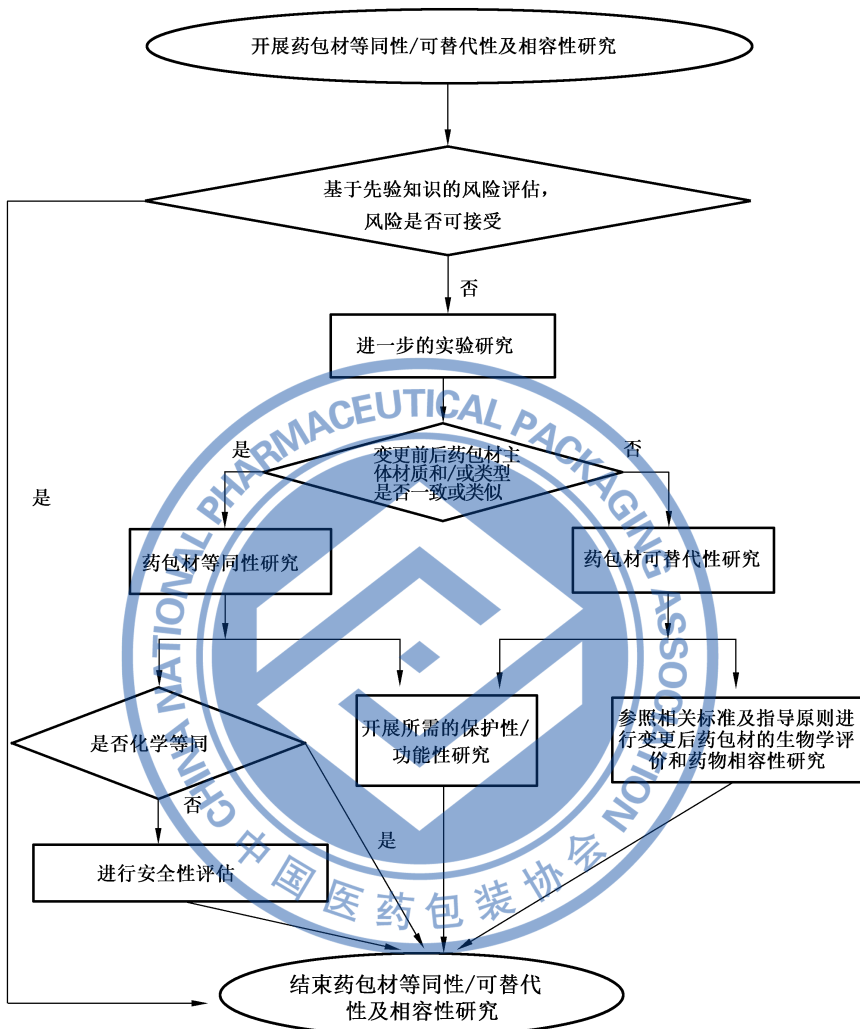
药包材等同性/可替代性及相容性研究是已上市药品包装材料和容器发生变更时通常涉及的重要研究工作,针对不同类型的药包材变更可能需要研究和评价的内容有所不同。持有人/药品生产企业应参照已上市药品药学变更研究技术指导原则等相关技术要求开展药包材的变更研究,结合变更具体情况及药包材等同性/可替代性的研究结果,开展必要的药包材相容性研究、包装工艺验证、质量对比研究、稳定性对比研究等,综合评估已上市药品的包装材料和容器变更是否可以接受。



## 附录 A

(规范性)

## 上市药品包装变更等同性/可替代性及相容性研究流程图



## 附录 B

(资料性)

## 常见的包装变更事项

## B.1 已上市药品包装变更

## B.1.1 微小变更

B.1.1.1 变更原料药及单剂量包装制剂的包装装量,如每袋的克数、每板胶囊的粒数、每盒注射剂的支数等。

B.1.1.2 本附录中等变更和重大变更中未规定的原料药、非无菌固体制剂包装材料和容器的材质和/或类型的变更。变更后的包装材料和容器已在具有相同给药途径的已上市品中使用,并且具有或更好适用性能。

B.1.1.3 本附录中等变更和重大变更中未规定的包装材料和容器的供应商、尺寸和/或形状的变更。

## B.1.2 中等变更

B.1.2.1 变更多剂量包装制剂的包装装量,如,每瓶的片数、每支的克数、每瓶的毫升数等。

B.1.2.2 变更液体/半固体制剂(吸入制剂、注射剂、眼用制剂除外)、无菌和/或液体原料药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。

B.1.2.3 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:如,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。

B.1.2.4 变更注射剂的包装材料和容器的供应商、尺寸和/或形状。

## B.1.3 重大变更

B.1.3.1 变更吸入制剂、注射剂、眼用制剂的包装材料和容器的材质和/或类型。如,三层共挤输液袋变更为五层共挤输液袋,聚丙烯输液瓶变更为直立式聚丙烯输液袋,钠钙玻璃输液瓶变更为五层共挤输液袋。

B.1.3.2 变更吸入制剂定量给药装置的供应商、尺寸和/或形状。

B.1.3.3 去除对药品提供额外保护的次级包装(如,高阻隔性外袋)。

B.1.3.4 变更为全新材料、全新结构、风险度提高的新用途的包装材料和容器。

B.1.3.5 变更纳入登记管理的包装材料和容器,变更后的包装材料和容器尚未登记或登记状态 I。

## B.2 药包材生产过程中的技术类变更

B.2.1 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.2.2 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。

B.2.3 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。

B.2.4 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。

B.2.5 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。

B.2.6 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:上述常见变更引自《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行),2021》和 T/CNPPA 3009—2020。

## 参 考 文 献

- [1] T/CNPPA 3009—2020 药包材变更研究技术指南
- [2] CDE, 已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行), 2021
- [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
- [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
- [5] 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则
- [6] USP <1663> 药用包装/给药系统相关可提取物的评估
- [7] USP <1664> 药用包装/给药系统相关浸出物的评估
- [8] ICH Q3D 元素杂质指导原则
- [9] Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA, FDA, 2004
- [10] ISO 10993-18:2020 Biological evaluation of medical devices—Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process
- [11] ISO 10993-1:2018 Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing within a risk management process

