

药包材关联审评审批申报资料技术要求的对比分析

杨会英, 赵霞, 贺瑞玲, 王峰, 孙会敏* (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 详细解读药包材关联审评审批申报资料的技术要求。方法: 通过对比分析药包材注册管理和关联审评审批两种管理模式中申报资料的技术要求, 剖析新管理模式的技术特点。结果: 关联审评审批管理进一步加强了药品制剂和药包材之间的联系, 明确在药包材使用过程中的责任主体, 极大地体现了药包材是药品的一个组成部分的重要理念, 在研发、生产、质量控制、安全性等方面, 对药包材与药品制剂提出了同等要求。结论: 关联审评审批管理模式改革是药包材行业健康发展的巨大机遇, 必将推动药包材行业水平发生质的飞跃。

关键词: 药包材; 关联审评审批; 申报资料; 技术要求

中图分类号: TB489; R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)03-0310-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.03.003

Contrastive Analysis of Technical Requirements of Application Documents for Associated Evaluation and Approval of Pharmaceutical Packaging Materials

Yang Huiying, Zhao Xia, He Ruiling, Wang Feng, Sun Huimin* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To interpret in detail the technical requirements of application documents for associated evaluation and approval of pharmaceutical packaging materials. **Methods:** The technical requirements of two kinds of management patterns of pharmaceutical packaging materials, registration management and associated evaluation and approval, as well as the technical characteristics of new management mode were analyzed by using the method of contrastive analysis. **Results:** Associated evaluation and approval management further strengthened the link between drug preparations and pharmaceutical packaging materials, clarified the main responsibility in the process of using pharmaceutical packaging materials, and greatly reflected an important concept that the pharmaceutical packaging material is a part of the drug. Both the pharmaceutical packaging materials and drug preparations have the same requirements in research and development, production, quality control, safety etc. **Conclusion:** The associated evaluation and approval management mode reform have brought huge opportunities to the healthy development of the pharmaceutical packaging industry and will significantly promote the level of pharmaceutical packaging industry.

Keywords: pharmaceutical packaging materials; associated evaluation and approval; application documents; technical requirements

为贯彻落实《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》^[1]（国发[2015]44号），简化药品审批程序，国家食品药品监督管理总局于2016年8月10日发布了《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》^[2]（2016年第134号）（以下简称“134号公告”），将直接接触药品的包装材料和容器（以下简称药包材）、药用辅料由单独审批改为在审批药品注册申请时一并审评审批。134号公告第二条明确规定：国家食品药品监督管理总局按照风险管理的原则在审批药品注册申请时对药包材实行关联审评审批。自此，对药包材开启了“关联审评审批”的新型管理模式。

回顾药包材的管理历程，自1980年以来经历了许可证制度、注册管理制度，再到关联审评审批制度三个模式。依据原国家医药管理局制定的《药品包装管理办法》（试行），于1981年7月在全国正式实施对药品包装的许可证管理，开创了对药包材实行技术管理的先河。至1998年国家药品监督管理局（SDA）成立，担负对药品生产、流通和使用全过程实施监督管理的职能，于2000年4月29日发布了国家药品监督管理局局令（第21号）《药品包装用材料、容器管理办法（暂行）》^[3]，开始对药包材实施注册管理。

2001年12月1日，全国人大重新修订了《中华人民共和国药品管理法》^[4]（以下简称《药品管理法》）；2002年9月15日，国务院颁布《中华人民共和国药品管理法实施条例》^[5]（以下简称《药品管理法实施条例》），进一步明确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。根据《药品管理法》及《药品管理法实施条例》，国家食品药品监督管理总局于2004年7月20日发布了局令（第13号）《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》（以下简称13号令）^[6]，进一步规范了药包材注册管理制度。通过十几年的实践，证明注册管理制度对推动药包材行业发展、进一步保障药品安全有效起到了积极作用。

本次关联审评审批制度改革，是进一步落

实国务院简化药品审批程序的重大举措，改革重点是与药品制剂的关联审评审批。对于药包材的技术管理，由单独颁发国药包字注册证，改为在药品制剂审评的同时对其使用的药包材进行技术审评，极大地体现了药包材是药品的一个组成部分的管理理念；并且在研发、生产、质量控制、安全性等方面，对药包材与药品制剂提出了同等要求。目前，这些要求集中体现在《药包材和药用辅料关联审评审批申报资料要求》^[7]（征求意见稿）中，以及国家食品药品监督管理总局2016年11月28日发布的《药包材申报资料要求（试行）》^[8]中，本文将对比分析新旧管理制度下注册资料的技术要求，希望能对更好地理解和使用新的申报资料文件有所帮助。

1 关联审评审批的药包材类型

为了更好地理解新的注册资料要求，首先要准确理解134号公告中确定的药包材关联审评审批范围，与原13号令的注册管理分类进行对比，具体情况见表1。从表1可以看出，实行关联审评审批的药包材分类是从药品制剂类型出发，用包装系统和包装组件来描述药包材的管理范围，新的系统（组件）与原十一大类产品有很好的对应关系，比较复杂的包装系统对应原十一大类产品中的多类包材产品。比如，小容量注射剂用玻璃瓶包装系统，需要由注射剂瓶、胶塞、盖三部分组成，分别对应原三类和四类产品。其他类对应没有完全覆盖的原十一大类产品中的类别或即将出现的新类别药包材。

2 关联审评审批技术要求的对比分析

《药包材和药用辅料关联审评审批申报资料要求》（征求意见稿）及《药包材申报资料要求（试行）》共包括7部分，分别是企业基本信息、直接接触药品的包装系统（以下简称包装系统）的基本信息、生产信息、包装系统的质量控制、批检验报告、稳定性、安全性研究。由于该征求意见稿仅适用于新申报的药包材，笔者与原注册申请国产药包材“生产申请”及相关技术要求^[9]进行了对比，具体情况见表2。由表2可以看出，关联审评审批的资料内容更加详细、具体；从技术角度来看，与药品制剂申报要求基本一致^[10]。

表1 实行关联审评审批的药材范围(试行)与原注册目录的对应表

制剂类别	剂型	包装系统	包装组件	原13号令药材产品目录
经口鼻吸入制剂	气雾剂、喷雾剂、粉雾剂	吸入制剂密闭系统	罐(筒)、阀门	十、药用喷(气)雾剂泵(阀门、罐、筒)
	小容量注射剂	预灌装注射剂密闭系统 笔式注射器密闭系统	针筒(塑料、玻璃)、注射钢针 (或者鲁尔锥头)、活塞、 卡式玻璃瓶+玻璃珠、活塞、 垫片+铝盖	五、药用预灌装注射器 三、药用注射剂瓶(管、盖)+四、药用胶塞
大容量注射剂	冲洗液、腹膜透析液、肠内营养液等	抗生素玻璃瓶密闭系统	玻璃瓶、胶塞、铝盖(或者铝塑组合盖)	二、安瓿
		玻璃安瓿		
	塑料安瓿			
	玻璃瓶密闭系统	玻璃瓶、胶塞、铝盖(铝塑组合盖)	一、输液瓶(袋、膜及配件)+四、药用胶塞	
眼用制剂	眼用液体制剂	软袋密闭系统	多层共挤输液袋、塑料组合盖	
		塑料瓶密闭系统	塑料瓶、塑料组合盖	
	软袋密闭系统	输液袋、塑料组合盖或者其他输 注配件		
	塑料瓶密闭系统		六、药用滴眼剂瓶(管)	
透皮制剂	贴剂	眼膏剂管系统	软管管、盖、垫片	
		透皮制剂包装系统	基材、格拉辛纸+复合膜袋	七、药用膜
口服制剂	口服固体制剂	塑料瓶系统		三、药用口服剂型瓶(管、盖)
		玻璃瓶系统		三、药用口服剂型瓶(管、盖)+四、药用胶塞
	复合膜袋、中药球壳、 泡罩包装系统	泡罩材料、易穿刺膜	七、药用硬片(膜)+八、药用铝箔	
	塑料瓶系统	瓶身、瓶盖、垫片	三、药用口服剂型瓶(管、盖)	
外用制剂	气雾剂、喷雾剂、粉雾剂 软膏剂、糊剂、乳膏剂、凝胶剂、 洗剂、乳剂、溶液剂、搽剂、 涂剂、涂膜剂、酊剂	玻璃瓶系统		三、药用口服剂型瓶(管、盖)+四、药用胶塞
		外用制剂密闭系统	罐(筒)、阀门	十、药用喷(气)雾剂泵(阀门、罐、筒)
药用干燥剂	其他	外用制剂包装系统		三、药用外用剂型瓶(管、盖)+九、药用软膏 管(盒)
				十一、药用干燥剂
				/

表2 关联审评审批与生产申请技术要求对比表

关联审评审批申报资料要求 - 目录	原13号令国产药包材“生产申请”申报资料
1 企业基本信息	
1.1 企业名称、注册地址、生产地址	/
1.2 企业证明性文件	(四) 申请企业营业执照。 (三) 国家食品药品监督管理局设置或者确定的药包材或者药品检验机构出具的洁净室(区)洁净度检验报告书
1.3 研究资料保存地址	/
2 直接接触药品的包装系统(以下简称包装系统)的基本信息	
2.1 包装系统名称、类型	/
2.2 包装组件	/
2.3 配方	(六) 申报产品的配方
2.4 基本特性	/
2.5 境内外批准及使用信息	(五) 申报产品生产、销售、应用情况综述
2.6 国家标准以及境内外药典收载情况	/
3 生产信息	(七) 申报产品的生产工艺及主要生产、检验设备说明
3.1 生产工艺的开发	(工艺筛选)
3.2 生产工艺和过程控制	(工艺筛选)
3.3 物料控制	(原辅材料质量控制)
3.4 关键步骤和中间体的控制	/
3.5 工艺验证和评价	(工艺筛选)
4 包装系统的质量控制	(八) 申报产品的质量标准
4.1 质量标准	(质量标准)
4.2 分析方法的验证	/
4.3 质量标准制定依据	(起草说明)
5 批检验报告	(二) 国家食品药品监督管理局设置或者确定的药包材或者药品检验机构出具的三批申报产品质量检验报告书 (九) 三批申报产品的生产企业自检报告书
6 稳定性	(十) 与采用申报产品包装的药品同时进行的稳定性试验(药物相容性试验)研究资料
6.1 稳定性总结	(稳定性试验总结)
6.2 稳定性数据	(稳定性试验报告)
6.3 包装及选择依据	/
7 安全性研究	(十) 与采用申报产品包装的药品同时进行的稳定性试验(药物相容性试验)研究资料
/	(一) 省级(食品)药品监督管理局对申报单位药包材生产情况考核报告

2.1 企业基本信息

企业基本信息除表2列出的1.2项企业证明性文件（营业执照、洁净度检测报告）外；增加了1.1项与1.3项，对企业名称、注册地址、生产地址、研究资料保存地址提出了明确要求，生产地址应精确至生产车间、生产线。

2.2 包装系统基本信息

包装系统基本信息除表2列出的2.3项配方、2.5项境内外批准及使用信息与13号令的注册资料对应外；还增加了2.1项包装系统名称、类型，2.2项包装组件，2.4项基本特性；2.6项国家标准以及境内外药典收载情况等。

2.2.1 关于配方信息

表2中的2.3项要求提交产品名称、来源、结构确认（相对分子量、分子式、化学结构）、理化性质、用量配比和预期用途、化学品安全说明书（MSDS）、添加剂的详细配方资料共计7个部分。其中，MSDS是首次明确列出要求提交的资料；另外，不同组件间使用的物质要求提交配方资料，这与包装系统的管理理念相对应。

2.2.2 关于包装系统的基本特性信息

表2中的2.4项要求提交基本信息、保护性和功能性2个部分内容。基本信息部分主要是对包装系统组成和功能的概述；保护性和功能性部分需要提交相关研究资料，证明申报产品确实存在上述性能。特别指出了无菌制剂用包装还要进行灭菌效果验证，并对包装材料的微生物学性质进行研究，从而确定无菌包装的储存期。

2.2.3 关于国家标准以及境内外药典收载情况

表2中的2.6项，要求提交产品在国家标准体系^[11]中的收载情况，以及各类标准内容的对比分析结果。

2.3 生产信息

表2中第3部分生产信息，与原《申报产品的生产工艺及主要生产、检验设备说明》资料要求基本一致，只是在批划分、中间体控制2个方面增加了新的要求。

1) 对于商业批的划分，要求提交分批原则、批量范围和依据资料，在申报“生产申请”时对“批”提出了明确要求。药包材单个产品之间的不均一性，决定了在药包材生产管理、质量控制等环节必须体现“批”的概念，强调在一定的批量范围

内对药包材产品的管理理念，在此基础上要求给出科学合理的、可接受的质量水平。

2) 对于中间体的控制，强调中间体的质量控制标准，要求制定检测项目、检测方法和限度，并提供必要的方法学验证资料。对于药包材中间体的质量控制，近年来，药包材生产企业进行了积极的探索，例如对两次成型的输液瓶瓶胚的质量控制，多数企业参照终产品的质量标准制定了瓶胚的内控标准，控制该中间产物的物理、化学和生物性能^[12]。

2.4 包装系统的质量控制

表2中第4部分为包装系统的质量控制，其中，质量标准4.1项和质量标准制定依据4.3项，分别对应13号令的质量标准文本和起草说明；另外，增加了分析方法验证4.2项，进一步体现了质量标准的可操作性。产品质量标准既是最终产品质量水平的体现，又是质量控制、质量监督的有力手段，只有经过验证的检测方法，才能保证方法的重现性和专属性，即检测方法具有良好的可操作性。

2.5 批检验报告

表2中第5部分为批检验报告，对应13号令中国国家食品药品监督管理总局设置或者确定的药包材或者药品检验机构出具的三批申报产品质量检验报告书，以及三批申报产品的生产企业自检报告书。

2.6 稳定性

表2中的第6部分为产品的稳定性要求，对应13号令中关于与采用申报产品包装的药品同时进行的稳定性试验研究资料；新增了药包材的包装及选择依据。根据模拟上市包装进行的稳定性试验，最终结论是在此模拟包装下药包材可以保证药品的质量。

2.7 安全性研究

表2中的第7部分是安全性研究，对应13号令中关于与采用申报产品包装的药品同时进行的药物相容性试验研究资料，针对新材料、吸入制剂、注射剂^[13-14]或眼科制剂用包装系统，需要开展安全性研究，在对浸出物定性或定量研究的基础上，给出安全性评价结果。

2.8 关于生产情况考核报告的说明

除上述7个方面内容的对比外，还看到：原注册资料要求提交省级（食品）药品监督管理局对申报单位药包材生产情况的考核报告，该报告一般包

括药包材生产情况考核表、药包材生产现场检查考核评分明细表、药包材注册申请审查意见表等,体现了省局受国家总局委托对药包材生产现场进行考核的情况,并对注册资料进行形式审查,给出初步的审查结论。

由于现场检查考核是依据13号令附件6开展工作,检查内容涵盖机构和人员、厂房与设施、设备、物料、卫生、文件、生产管理、质量管理、自检、附则等10个方面,并且具有详细的评分明细表以及判定是否合格的要求,“现场考核”在药包材注册管理工作中起着重要作用。在关联审评审批制度改革后,与“现场考核”有关需要提交的资料包括《药包材及药用辅料研制情况申报表》《药包材及药用辅料现场核查报告表》,涵盖的范围有样品试制、生产与检验,以及质量、稳定性等研究内容。具体的现场考核实施细则还有待进一步完善。

3 讨论与建议

通过以上新旧管理模式技术要求的对比可以看出,实施关联审评审批对药包材行业提出了更高要求。在药包材研发、生产、质量控制、安全性等方面,通过完善配方筛选、工艺确定、质量标准起草、安全性评价的具体要求,将药包材的研究和生产水平提到了与药品制剂相当的程度。因此,本次管理制度改革是药包材行业健康发展的巨大机遇。

同时,药包材行业在生产、管理等环节遇到的挑战也是巨大的,具体表现在以下几个方面:一是原辅材料的选择,要紧紧围绕保证药品安全有效之目标,深入开展与拟包装药品的关联性研究,有毒有害或可能带来安全隐患的材料不采用,新型材料的选择要更加慎重。二是规范开展工艺验证,目前可以参考药品生产工艺验证的思路,对关键工艺过程、工艺参数开展有效的验证研究。三是质量控制工作应贯穿整个药包材生产链条,对原辅料、中间体、终产品的质量都要控制,控制方法必须进行严格验证,保证质量标准的可操作性和科学性。四是需要开展系统的安全性评价工作,包装材料和形式都是评价对象,探寻目标化合物,对其进行定性、定量研究,以及开展对已知、未知化合物的安全性评价工作。

新的管理模式对各有关单位和部门提出了新的要求。作为技术管理部门,需要积极借鉴国际药包材管理的先进经验,如美国、欧洲采取的药品

主控文件(DMF)的管理模式^[15],结合我国药包材行业的发展特点,尽快提出系统的技术要求、注册资料要求和配套文件,管理信息系统也需要完善和调整,并且要紧密跟进国家有关法律法规的修订步伐,始终与上位法保持统一和一致;药包材生产企业所在辖区的省局相关管理部门,应继续做好国家总局委托的相关工作,根据新的要求做好药包材生产企业的延伸检查和监督管理,保证药品制剂与药包材的关联审评审批工作稳定、有序地开展;作为药包材生产企业和使用企业,要关注国家总局颁布的有关法律法规及技术指导原则,结合本企业实际情况,适时调整申报、生产、使用药包材的步骤,不断强化自主研发能力,药包材企业与药品企业应开展广泛合作,研发出更加新型、更加有效的药品包装材料和容器,推进我国药包材行业发生质的飞跃。

参考文献:

- [1] 国务院. 国发[2015]44号 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见[S]. 2015.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 2016年第134号公告 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[S]. 2016.
- [3] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局令第21号 药品包装用材料、容器管理办法(暂行)[S]. 2000.
- [4] 中华人民共和国主席令第四十五号 中华人民共和国药品管理法[S]. 2001.
- [5] 中华人民共和国国务院令360号 中华人民共和国药品管理法实施条例[S]. 2002.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局令第13号 直接接触药品的包装材料和容器管理办法[S]. 2004.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 2016年第3号公告 国家食品药品监督管理总局关于征求药包材和药用辅料关联审评审批申报资料要求(征求意见稿)意见的公告[S]. 2016.
- [8] 国家食品药品监督管理总局. 2016年第155号通告 总局关于发布药包材药用辅料申报资料要求(试行)的通告[S]. 2016.
- [9] 中国食品药品检定研究院. 中检包材函[2014]63号 关于发布《药包材生产申请技术审评资料申报要求》等六个申报要求的通知[S]. 2014.

- [10] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局令第28号 药品注册管理办法[S]. 2007.
- [11] 中国药典: 四部[S]. 2015.
- [12] 中国食品药品检定研究院. 国家药包材标准[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [13] 国家食品药品监督管理局. 国食药监注[2012]267号 关于印发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)的通知[S]. 2012.
- [14] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 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)[S]. 2015.
- [15] FDA Center for Drug Evaluation and Research. Drug Master Files: Guidelines[S]. 1989.

(收稿日期 2016年10月13日 编辑 王萍)