

# 国内外对药品上市后包装材料的变更管理概述

赵燕君, 赵霞, 谢兰桂, 杨会英\*, 肖新月\* (国家药品监督管理局药用辅料质量研究与评价重点实验室, 中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

**摘要** 目的: 介绍药品上市后包装材料变更的国内外管理模式和技术要求概况, 对我国相关管理制度中的薄弱点提出意见和建议, 以确保药品上市后的安全、有效和质量可控。方法: 通过汇总分析目前我国和美日欧对药品上市后包装材料变更管理的法律法规、指导原则和技术要求, 研究其异同点。结果: 国内外对药品上市后包装材料的变更要求多数涵盖在药品的变更要求中, 变更管理的总体考虑、关注重点、变更情形和研究验证工作基本相同, 并且都特别关注变更风险; 不同的是美日欧对药包材自身变更的要求在备案文档中均有明确规定, 我国关联审评审批相关政策文件还没有具体要求。另外, 各国对部分变更类别的风险判定尺度不同, 国外更注重变更风险级别的动态评估。结论: 在 ICH Q12 指导原则基础上, 结合药品包装材料的材质风险和使用风险, 制定更加科学有效的药品上市后包装材料变更管理制度是大势所趋。

**关键词:** 药品; 药包材; 变更; 风险判定; 评估

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)08-0903-10

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.08.008

## Overview of Post-marketing Management on the Changes of Pharmaceutical Packaging Materials at Home and Abroad

Zhao Yanjun, Zhao Xia, Xie Langui, Yang Huiying\*, Xiao Xinyue\* (NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

**Abstract Objective:** To introduce the general situation of management mode and technical requirements for the changes of pharmaceutical packaging materials after drug marketing at home and abroad and put forward suggestions and improvement on the weak points of China's relevant regulations in order to ensure the safety, effectiveness and controllable quality of the post-marketing drugs. **Methods:** The similarities and differences were studied by summarizing and analyzing the current laws and regulations, guiding principles and technical requirements and management for the post-approval changes of the pharmaceutical packaging materials at home and abroad. **Results:** Most of the requirements for the packaging materials' changes were covered in the requirements for drug changes after drug marketing at home and abroad. The overall considerations, focuses, change situations and research verification on the changes were basically the same, and the change risks were given special attention too. The difference is that the requirements for self-change of the packaging materials in the United States, Japan and Europe are clearly stipulated in the filing documents, while there are no specific

作者简介: 赵燕君 Tel: (010) 67095608; E-mail: zhaoyanjuan24@163.com

通信作者: 肖新月 Tel: (010) 67095721

杨会英 Tel: (010) 67095727; E-mail: yanghuiying@nifdc.org.cn

requirements for relevant policy documents about the bundling review and approval in our country. In addition, different countries have different risk assessment scales for some type of changes and foreign countries pay more attention to dynamic assessment of the risk levels of change. **Conclusion:** It is the general trend to formulate a more scientific and effective post-marketing management regulation for the changes under the guideline of ICH Q12, combined with the material risk and the usage risk of drug packaging materials.

**Keywords:** drugs; pharmaceutical packaging materials; change; risk determination; assessment

由于制药技术进步、产品质量提升或市场变化等种种原因,药品上市后经常会发生变更。加强药品上市后变更管理,保障人民群众用药安全,是对药品上市后的变更进行科学监管的重要任务。我国也越来越重视药品上市后的变更管理,新修订的《中华人民共和国药品管理法》<sup>[1]</sup>,2021年出台的《药品上市后变更管理办法(试行)》<sup>[2]</sup>,《药品注册管理办法》<sup>[3]</sup>、《药品生产监督管理办法》<sup>[4]</sup>等法律法规也对药品生产过程中的变更分类管理、附条件批准、年度报告、药品上市后管理等内容进行了增补。

药品上市后包装材料(以下简称“药包材”)的变更是药品全生命周期维护的重要组成部分,既涉及到药品中药包材的变更,比如药品生产企业变更或新增药包材的生产厂或供应商,变更或新增药包材类型、大小和形状,变更或新增次级包装、外包装及附属物(比如给药器具、药棉、干燥剂等),又涉及到药包材自身变更,例如药包材生产企业注册地或生产地的变更、药包材的材料配方工艺变更、基本特性、工艺过程控制和质量控制等

变更。这两类变更既可能是独立变更又可能是交联变更,所以变更的复杂性、交联性以及变更风险的不确定性都给药包材的变更管理带来诸多困难。

本文对国内外药品上市后药包材变更的管理模式和技术要求进行了概括比较,归纳了其异同点,并提出一些参考建议。

## 1 目前我国关于药包材变更的管理程序和技术要求

关于药包材自身变更,我国目前的政策法规(见表1)中仅提到药包材发生变更时,登记人应主动开展研究,及时将变更及研究信息通知相关药品上市许可持有人,在登记平台更新相关信息,并在年度报告中汇总,但对药包材自身变更分类的识别、变更情形的界定以及各类变更应该做的研究工作还没有具体的指导;中国医药包装协会发布的团体标准《药包材变更研究技术指南》中虽列举了药包材变更分类、变更项目与变更内容,给出了高风险/非高风险药包材组件/系统技术类变更项目与变更研究的条目,但对变更的分类还较为概括,列出的研究验证工作内容也不是很具体。见表1。

表1 目前我国关于药包材自身变更的政策法规及具体要求

文件名称 <sup>[5-9]</sup>	内容
国家食品药品监督管理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(2016年第134号)	四、药包材、药用辅料发生改变处方、工艺、质量标准等影响产品质量的变更时,其生产企业应主动开展相应的评估,及时通知药品生产企业,并按要求向食品药品监督管理部门报送相关资料。
国家食品药品监督管理局关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告(2017年第146号)	十、已获得登记号的企业,应当严格按照国家有关要求进行管理,保证产品质量,并在获得登记号后按年度提交产品质量管理报告;在产品发生变更时应当在登记平台中变更相关信息,并在实施变更前主动告知使用其产品的药品制剂申请人。 药品制剂申请人应当对选用原料药、药用辅料和药包材的质量负责,充分研究和评估变更对其产品质量的影响,按照国家食品药品监督管理局有关规定和相关指导原则进行研究,按要求提出变更申请或者进行备案。
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项的公告(2019年第56号)	(十五)药包材的变更应及时在登记平台更新信息,并在每年第一季度提交的上一学年度年度报告中汇总。

续表 1

文件名称 <sup>[5-9]</sup>	内容
国家药品监督管理局药品审评中心原辅包登记备案平台	更新：信息公示成功后，申请人可对产品进行更新 更新类型分为四类：重大变更、中等变更、微小变更、基础信息变更
关于公开征求《化学原料药、药用辅料及药包材与药品制剂关联审评审批管理规定（征求意见稿）》意见的通知	第十二条（年报要求）原辅包生产企业应在原辅包通过技术审评后每满一年后的三个月内向药品审评中心提交年度报告。年度报告应当包括产品变更及相关研究资料，如无任何变更应提供相关声明。需提供相关的变更研究资料，并说明该年度所有新发生的授权药品上市许可持有人使用的情况。 第三十五条（药用辅料和药包材变更）药用辅料、药包材发生变更时，登记人应主动开展研究，在登记平台更新相关信息，并在年度报告中汇总。同时药用辅料、药包材登记人应及时将变更及研究信息通知相关药品上市许可持有人，药品上市许可持有人接到上述通知后应及时就相应变更对药品制剂质量的影响情况进行评估或研究，并依据现行药品注册管理规定向相应部门提出补充申请、备案或报告。
《药包材变更研究技术指南》 (T/CNPPA 3009-2020)	附表 1: 高风险药包材组件/系统技术类变更项目（内容）与变更研究 2: 非高风险药包材组件/系统技术类变更项目（内容）与变更研究

关于药品中药包材的变更，《药品注册管理办法》规定了总的变更原则和分类，对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、备案类和报告类变更，分别对应重大变更、中等变更和微小变更。《药品上市后变更管理办法（试行）》将变更管理分为生产监管事项变更和注册管理事项变更，主要对上市许可持有人和生产场地变更进行了详细的规定，更多的是变更程序、基本要求上的规定。国家药品监督管理局药品审评中心按化学药、中药、生物制品<sup>[10-12]</sup>等分类出台了相应的变更指导原则，都涉及到了包装材料和容器的变更，均是按变更情形分为重大、中等、微小三类情况，并列举了相应的技术要求，其中变更类型主要是针对药品中使用的药包材的变更例如包装装量、包材材质和/或类型的变更，包材供应商、尺寸和/或形状的变更，去除部分次级包装、包材材料、结构、用途的变更等，要求做的研究验证工作也主要是针对药品企业，例如对变更后样品进行检验、相容性研究、稳定性考察等，但对药包材自身的变更例如药包材自身的生产配方、基本特性、生产信息、质量控制等变更未有涉及。

## 2 国外关于药包材变更的管理程序和技术要求

### 2.1 美国

美国对药包材采用的是药物主控文件（Drug Master File, DMF）制度<sup>[13]</sup>，因此，对于药包材自身变更，DMF持有人对其DMF内容的任何改变都应修订DMF，说明受影响信息，并提前告知受影响的临床试验发起人或上市许可申请人，以便他们补充或修订。在《Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics》<sup>[14]</sup>指导原则的IV Postapproval Packaging Changes中明确要求，对包装系统和包材系统中的任何组分、材料、结构、已批准工艺的变更均需按照21 CFR 314.70（Supplements and Other Changes to An Approved Application）<sup>[15]</sup>和21 CFR 601.70（Changes to An Approved Application）<sup>[16]</sup>的相关规定进行报告。此外，FDA还在疫情期间紧急发布了COVID-19 容器密封系统和组件变更：玻璃瓶和胶塞（COVID-19 Container Closure System and Component Changes: Glass Vials and Stoppos Guidance for Industry）指导原则<sup>[17]</sup>，对玻璃瓶和胶塞的性能变更、生产来源或生产地点的变更、制造或加工变

更进行了更清晰详细的指导。

对于药品中药包材的变更,美国也跟我国一样,有FD&C Act Chapter V: Drugs and Devices (Sec. 506A Sec. 356a – Manufacturing Changes)<sup>[18]</sup>、21CFR第314.70节<sup>[15]</sup>、DMF Guidance<sup>[13]</sup>等法律法规规定了变更的总体原则和分类,对已批准药品的生产变更根据变更对药品的安全性和有效性存在的潜在影响程度将变更分为事先须审批的补充申请(Prior Approval Supplement, PAS)、30天后生效的补充申请(Changes Being Effected-30, CBE30)或立即生效的补充申请(Changes Being Effected, CBE)、年度报告(Annual Report, AR)。FDA也将药品分为化学药和天然药物、生物制品,并以此为分类制定了各类制剂变更的指导原则,在指导原则中分别对生产场地、制造过程、质量标准、包装材料和容器、其他变更、关联变更进行了要求,其中以Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA<sup>[19]</sup>最为全面,也是最新发布的。研究验证工作包括:拟变更信息的详细描述;变更涉及的产品;受影响的场地或区域;对生产和控制变更的完整描述;对评价变更影响所用的方法和所实施的研究及数据;对于天然产物、重组DNA衍生蛋白质/多肽,或原料药与单克隆抗体的复合物或缀合物,需提交相关的验证报告和SOP清单;对于灭菌程序和验证相关方法,也需提交相关验证报告和SOP清单。

## 2.2 欧盟

欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)规定药品制剂申请人在药品制剂申请资料中递交详细的包装材料信息,体现在通用技术文档(Common Technical Document, CTD)申报资料<sup>[20]</sup>模块三的包装材料/容器(名称、剂型),包括3.2.S.6(原料药的包装材料/容器)、3.2.P.2.4(产品开发阶段的包装材料/容器)和3.2.P.7(制剂的包装材料/容器)。应提交包装材料/容器的描述,包括每个初级包装组件的结构材料特征及其规格、质量标准,包括描述和特征(关键尺寸,必要时附图纸)、非药典方法应有验证;欧洲药典未收载时,应提供食品相容性证书。对于非功能性次级包装,应提供简要说明。对于功能性次级包装,应提供附加信息。材料的选择,防潮和避光,材料相容性(包括容器的吸附和浸出)、结构材料

的安全性和性能(输送剂量的可重复性)等药品开发时选择药包材的信息应体现在3.2.P.2.4中。因此,在欧盟无论是药包材自身变更还是药品中药包材的变更,都应及时修订CTD中的相应资料。

为更好地指导企业进行变更管理,欧盟委员会2013年8月颁发了《Reg. (EC) NO.1234/2008中关于对人兽用药品上市后的变更检查及根据这些程序进行变更所提交文件检查,第II、II a、III和IV章中设定的操作程序、变更不同分类细节指南》<sup>[21]</sup>,对于已批准上市许可内容发生的变更,欧盟依据以风险为基础的方法评估变更风险,并依据风险程度的不同,采取事前审批、自行变更再审批或者告知三种形式的监管措施,具体分为I A、I B、II类、延伸申请、紧急安全限制等五类变更类型。指南中分别针对原料药和制剂的包装材料/容器变更进行了列表,包括了包装材料/容器类型或配方、规格参数和/或质量标准、测试方法、形状或尺寸、包装尺寸、不与制剂接触的(主要)包装材料的任何部分(如翻盖颜色、安瓿色码环、针头护罩)、供应商的变更,并列出了各种变更情形需满足的条件、应提交的研究验证资料及对应的变更类别。

## 2.3 日本

日本实行原料药等注册原簿(Master File, MF)制度,对于药包材自身变更,《药事法施行规则》第46~47/79~81条规定了MF登记事项的变更与轻微变更的范围及需递交的材料,MF登记内容变更时,必须和使用该MF的制剂持有人做充分交流,在协商的基础上,根据变更内容不同,办理相关的变更手续<sup>[22]</sup>。另外,根据变更内容的不同,使用该MF的制剂也可能需要办理变更手续。对于药品中药包材的变更,在《药品上市许可申请表说明指南》<sup>[23]</sup>中对药品生产场地、生产方法、生产过程的变更进行了要求。见表2。

## 3 国内外关于药品上市后药包材变更管理的异同点

比较国内外变更管理法规及指导原则可发现,国内外对药品上市后包装材料的变更管理多数涵盖在药品的变更中,对药包材自身的变更涉及较少,即包材企业变更管理更多的是依赖于药品企业的审计。对药品中药包材变更管理的基本原则都是以风险为依据,重点监管高风险变更,降低对低风险变更的监管投入,对变更管理的总体考虑、关注

重点、变更情形和研究验证工作基本相同。总体考虑都是药物和包装材料之间不得发生不良相互作用,变更应能对保证产品质量和稳定性起到有益的作用,或至少不降低其保护作用;并在变更时重点关注制剂的给药途径、包装材料和容器的性能、包材成分和制剂之间相互作用的可能性;变更情形一般都包括:包装装量、包装材质和类型、供应商、尺寸和/或形状的变更、药包材生产场地、药包材质量标准、次级包装,研究验证工作包括变更原因及详细变更情况、变更前后包材特性对比、工艺验证、稳定性、相容性、密封性、样品检验等。不同的是美日欧对药包材自身变更的要求在备案文

档中均有明确规定,我国关联审评审批相关政策文件中还没有具体要求,而药品的变更流程并不适应于药包材;另外,国内外对一些变更类别的风险判定尺度不同,比如在定量容器中非无菌药品的单位(例如片剂、胶囊剂)数量或标记量(例如克、毫升)的变化,我国属于微小变更,美国欧盟属于中等变更。而且,国外更注重动态评估变更风险级别采用批准后变更管理方案(Post-approval Change Management Protocol, PACMP)降低变更事项风险级别,赋予企业进行生产变更的灵活性。国内外关于上市后药品中包装材料和容器变更的情形及分类比较。见表3。

表 2 美日欧对上市后药品变更管理的法规和指导原则

国别	文件类型	制剂类型	标题
美国	法律法规	药品	FD&C Act Chapter V: Drugs and Devices (Sec. 506A Sec. 356a. Manufacturing changes) 21CFR 第 314.70 节 Supplements and other changes to an approved NDA. DMF Guidance III 型
	指导原则	化学药和天然 药物	Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA (新药和仿制药工业变更指导原则)  Guidance for Industry PAC-ATLS: Postapproval Changes — Analytical Testing Laboratory Sites <sup>[24]</sup> (分析测试地点变更指导原则)  SUPAC-IR <sup>[25]</sup> 、MR <sup>[26]</sup> 、SS <sup>[27]</sup> (即时释放固体口服剂型 / 缓控释 / 非无菌半固体变更指导原则)  Guidance for Industry CMC Postapproval Manufacturing Changes To Be Documented in Annual Reports <sup>[28]</sup> (在年度报告中记录的行业 CMC 批准后制造变更指南)
		生物制品	Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products—Draft Guidance for Industry <sup>[29]</sup> (生物制品工业变更指导原则)  CMC Postapproval Manufacturing Changes for Specified Biological Products To Be Documented in Annual Reports Guidance for Industry <sup>[30]</sup> (特殊生物制品在年度报告中记录的行业 CMC 批准后制造变更指南)  Established Conditions: Reportable CMC Changes for Approved Drug and Biologic Products Guidance for Industry <sup>[31]</sup> (既定条件: 行业认可药品和生物制品指导的可报告 CMC 变更)  Changes to an Approved Application—Biological Products: Human Blood and Blood Components Intended for Transfusion or for Further Manufacture; Guidance for Industry <sup>[32]</sup> . (血液生物制品工业变更指导原则)
欧盟	指导原则	所有制剂	《Reg.(EC)NO.1234/2008 中关于对人兽用药品上市后的变更检查及根据这些程序进行变更所提交文件检查,第 II、II a、III 和 IV 章中设定的操作程序、变更不同分类细节指南》 <sup>[21]</sup>
日本	法律法规	所有制剂	新修药事法指导下上市许可申请表说明指南

表3 国内外关于上市药品中包装材料和容器变更的情形及分类比较

变更类别	中国		美国		欧盟	
	变更情形	变更类别	变更情形	变更类别	变更情形	变更类别
重大变更	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或为五层共挤输液袋、聚丙烯输液瓶变更为直立式聚丙烯袋、钙玻璃输液瓶变更为五层共挤输液袋	PAS	当主要包装成分控制输送给患者的剂量的时(例如定量吸入器的阀门或执行器),药品主要包装成分的任何变化。 对于无菌药品,可能会影响药品无菌性保证的任何变更,如: • 玻璃安瓿瓶变为带弹性盖的玻璃小瓶 • 容器系统更改为柔性容器系统(袋) • 容器系统更改为预填充注射剂型 • 单一剂量容器改为多剂量容器系统 • 在容器封闭系统(例如弹性封闭或注射器筒)中添加或删除硅酮处理的更改 • 无菌药品容器尺寸和/或形状的更改	II	制剂内包装变更 a) 无菌医疗产品和生物/免疫医疗制剂稳定性和定量组成 b) 无菌医疗产品和生物/免疫医疗产品改变容器类型或添加新容器	II
	变更吸入制剂定量给药装置的供应商、尺寸和/或形状	未涉及	/	II	定量吸入器隔离装置的供应商变更	II
	去除对药品提供额外保护的次级包装(例如高阻隔性外袋)	PAS	删除为药品提供额外保护的辅助包装组件或变更辅助包装组件的成分或增加可能会影响药品杂质分布的辅助包装	II	变更涉及较少的保护性包装,其与存储条件的相关变化或保质期的减少有关	II
	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 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状态为I	PAS	※ 对于液体(例如溶液、悬浮液、酞剂)和半固体(如乳膏、软膏)剂型,当主要包装成分的组成变为从未在CDER批准的相同药物剂型或相同给药途径的药品中使用,主要包装成分的聚合材料(例如塑料、橡胶)的更改。例如已经CDER批准的局部软膏中使用的聚合材料不能认为是CDER批准的药用软膏。 对于渗透性或半渗透性容器封闭系统中的液体(如溶液、悬浮液、酞剂)和半固体(如乳膏、软膏)剂型,在渗透性或半渗透性包装组件上使用的墨水和/或粘合剂更改为从未在CDER批准的相同药物剂型或相同给药途径的药品中使用的相同类型的可渗透性或半渗透性包装成分的油墨或添加剂(例如低密度聚乙烯、聚氯乙烯)※	II	形状或尺寸的变化涉及包装材料的基本部分,可能对成品的交付、使用、安全性或稳定性产生重大影响	II

续表 3

中国		美国		欧盟	
变更类别	变更情形	变更类别	变更情形	变更类别	变更情形
中等变更	变更多剂量包装制剂的包装量, 如每瓶片数、每支克数、每瓶毫升数等	CBE	除固体剂型外, 多剂量容器中非无菌药品的药品标签数量(例如克、毫升)的变化	IB	非肠胃外多剂量(或部分使用的单剂量)产品的填充重量/填充量的变化
		AR	多剂量容器中非无菌固体剂型的单位数(例如: 片剂、胶囊剂)或标记量(例如克)的变化	II	无菌多剂量(或部分使用的单剂量)肠胃外药用产品(包括生物/免疫药用产品)的填充重量/填充量的变化
	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 and 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	PAS	同上述重大变更的“变更情形”列中“※”号之间的内容	IB	a) 半固体或非无菌液体制剂内包装的定性和定量组成变更 b) 固体、半固体和无菌液体制剂改变容器类型或添加一个新的容器
	变更非无菌固体制剂的包装材料、材质和/或类型的以下情形: 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	AR	基于在申请中批准或在官方专刊中公布的协议中与已批准系统的等效性证明, 非无菌药品容器的封闭系统的更改	IB	a) 半固体或非无菌液体制剂内包装的定性和定量组成变更 b) 固体、半固体和无菌液体制剂改变容器类型或添加一个新的容器
	变更注射剂的包装材料和容器的供应商、尺寸和/或形状	CBE-30	无菌原料药容器的大小或形状的变化	IB	更改无菌药品的容器或密闭容器(即时包装)的形状或尺寸
微小变更	变更原料药及单剂量包装制剂的包装量, 如每袋的克数、每板胶囊的粒数、每盒注射剂的支数	CBE-30	在定量使用容器中非无菌药品的单位(如片剂、胶囊剂)数量或标记量(例如克、毫升)的变化	IAIN	在当前批准的包装尺寸范围内更改包装中单位数量的变化(例如片剂、安瓿瓶等)
		AR	多剂量容器中非无菌固体剂型的单位数(如片剂、胶囊剂)或标记量(例如克)的变化	IB	非肠胃外多剂量(或部分使用的)产品的填充重量/填充量的变化超出当前批准的包装尺寸范围

## 4 讨论与建议

2016年至今关于原辅包与药品关联审评审批制度的一系列政策文件陆续落地,药包材由单独审评审批变为与药品关联审评审批,药包材风险的责任主体也落在药品企业身上,但多数药品企业并不能准确识别药包材的风险,尤其在药品生产使用过程中随着产品创新、持续改进、工艺性能以及质量监测导致药包材的变更时,如何评估变更风险、应该开展哪些变更的研究、如何开展研究评估还很迷茫;而目前的政策文件对药包材与药品关联后出现有关信息和材料的变更,要求尚不够清晰。所以,加强药包材变更控制管理已经成为亟待解决的一项重要工作,制订以风险为基础的上市后药包材变更管理制度迫在眉睫。对于上市后药包材变更管理制度的制定笔者有如下几点建议。

### 4.1 对药品中药包材的变更和药包材自身变更分别考虑,精准识别变更风险

药品中药包材的变更与药包材自身变更有可能同时发生,也可能独立发生,因此,药品生产企业和药包材生产企业均需建立变更管理程序。但药包材与药品关联审评审批后,其配方、工艺、质量标准等质量控制信息不再单独核准,多数药品生产企业无法准确获取其所用药包材的详细质量控制信息,多数药包材生产企业也不清楚自身的变更会给药品带来何种影响或对变更评估会有偏差,因此,制定上市后药包材变更管理制度时分别考虑这两类变更,对企业来说实用性和可操作性更强。

### 4.2 结合药包材自身风险和使用风险科学评估变更风险

在药包材变更中应该关注两个方面:一是药包材在使用中的风险,要对高风险和中低风险药品使用的药包材变更风险区别对待;二是药包材本身的风险,比如口服制剂虽然是低风险药品,但如果使用回收料、新材料的药包材,同样会引发药品质量问题,所以应该结合药包材自身风险和使用风险进行变更的双项风险评估。

### 4.3 充分利用变更管理工具,与现有政策文件保持统一

ICH Q12《药品生命周期管理的技术和法规考虑》阐述了基于风险的CMC变更分类、既定条件(Established Conditions, ECs)、批准后变更管理方案(Post-Approval Change Management Pro-

ocol, PACMP)、药品生命周期管理(Product Life Cycle Management, PLCM)、药品质量体系(Pharmaceutical Quality System, PQS)和变更管理、监管评估和检查的关系及已上市药品的批准后变更等内容,将药品生命周期的不同阶段连接,为申请人和监管机构提供了统一的风险控制框架,加强批准后变更的管理。其中,既定条件是对于确保产品质量是必须的、具有法律约束力的信息(或被批准的事项),对ECs的任何变更都需要提交给监管部门。《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》(2019年第56号)中对药包材登记资料进行了登记人基本信息变更、药包材基本信息变更(药包材名称、包装系统/组件、配方、基本特性)、生产信息(生产工艺和过程控制、半成品/中间体的控制)、质量控制等方面的要求,可以视为药包材生产中的既定条件,因此,可以从以上几个方面进行分析研判,制定我国的上市后药包材变更管理制度,科学合理地对药包材变更进行管理,以确保药品上市后的安全、有效和质量可控。

### 4.4 确认变更责任主体,厘清各方责任

虽然药品上市许可持有人是整体责任人,但药包材生产企业应对药包材自身的变更负主体责任,因此,在上市后药包材变更管理制度中应厘清药品上市许可持有人和药包材生产企业对药包材应负的责任。药品上市许可持有人对已上市制剂所用药包材的使用环节的变更研究、研究结果的自我评估和持续动态的变更管理担负主体责任,并负有监督、核查药包材生产企业的责任。药包材生产企业对已上市制剂中使用的药包材在生产环节的所有变更研究、研究结果的自我评估和持续动态的变更管理担负主体责任,并负有告知制剂生产商变更内容和研究结果的责任。

### 参考文献:

- [1] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[S]. 2019.
- [2] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局第8号 药品上市后变更管理办法(试行)[S]. 2021.
- [3] 国家市场监督管理总局. 国家市场监督管理总局令第27号 药品注册管理办法[S]. 2019.
- [4] 国家市场监督管理总局. 国家市场监督管理总局令第28

- 号药品生产监督管理办法[S]. 2020.
- [5] 国家药品监督管理局. 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(2016年第134号)[EB/OL]. (2016-08-09) [2022-01-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160810115701940.html>.
- [6] 国家药品监督管理局. 总局关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告(2017年第146号)[EB/OL]. (2017-11-23) [2022-01-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20171130163301730.html>.
- [7] 国家药品监督管理局. 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(2019年第56号)[EB/OL]. (2019-07-15) [2022-01-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20190716174501955.html>.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《化学原料药、药用辅料及药包材与药品制剂关联审评审批管理规定(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]. (2020-04-30) [2022-01-22]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/aca174e0e24869a8605f50e7ea9e94a0>.
- [9] 中国医药包装协会. 《药包材变更研究技术指南》[EB/OL]. (2020-05-29) [2022-01-22]. [https://www.cnppa.org/index.php/Home/Bz/show\\_2019/id/1124.html](https://www.cnppa.org/index.php/Home/Bz/show_2019/id/1124.html).
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》的通告(2021年第15号)[EB/OL]. (2021-02-10) [2022-01-22]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/67cf09282a5159c6b7a78429983ea6b1>.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)》的通告(2021年第26号)[EB/OL]. (2021-04-01) [2022-01-22]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/67cf09282a5159c6b7a78429983ea6b1>.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)》的通告(2021年第31号)[EB/OL]. (2021-06-25) [2022-01-22]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7ef3a0d630aea8a49186f49f31a6fd3c>.
- [13] FDA. Drug Master Files (DMFs) [EB/OL]. (2021-01-27) [2022-01-22]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-master-files-dmfs/types-drug-master-files-dmfs#typeIII>.
- [14] FDA. Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs And Biologics—Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation[S]. 1999.
- [15] FDA. The Code of Federal Regulation(CFR)(21 CFR 314.70) [S]. 2021.
- [16] FDA. The Code of Federal Regulation(CFR)(21 CFR 601.70) [S]. 2015.
- [17] FDA. COVID-19 Container Closure System and Component Changes: Glass Vials and Stoppers Guidance for Industry[S]. 2021.
- [18] FDA. FD&C Act Chapter V: Drugs and Devices (Part A—Drugs and Devices) (Sec. 356a—Manufacturing Changes) [S]. 2018.
- [19] FDA. Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA (Revision 1) [S]. 2004.
- [20] EMA. ICH Guideline M4 (R4) on Common Technical Document (CTD) for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Organisation of CTD[EB/OL]. (2021-03-19) [2022-01-21]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m4-r4-common-technical-document-ctd-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m4-r4-common-technical-document-ctd-registration-pharmaceuticals-human-use_en.pdf).
- [21] Official Journal of the European Union. Guidelines on the Details of the Various Categories of Variations, On the Operation of the Procedures Laid Down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 Concerning the Examination of Variations to the Terms of Marketing Authorisations for Medicinal Products for Human Use and Veterinary Medicinal Products and on the Documentation to be Submitted Pursuant to Those Procedures[S]. 2013.
- [22] 杨悦. 药用原辅料和包装材料关联审评改革[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 72-76.
- [23] PMDA. Guideline for Description on Application Forms for Marketing Approval of Drugs etc. Under the Revised Pharmaceutical Affairs Law[EB/OL]. (2005-02-10) [2022-01-22]. <http://www.pmda.go.jp/files/000153677.pdf>.
- [24] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry PAC-ATLS: Postapproval Changes—Analytical Testing Laboratory Sites[S]. 1998.

- [25] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation[S]. 1995.
- [26] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation[S]. 1997.
- [27] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Nonsterile Semisolid Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation [S]. 1997.
- [28] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry CMC Postapproval Manufacturing Changes To Be Documented in Annual Reports[S]. 2014.
- [29] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products [S]. 2017.
- [30] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). CMC Postapproval Manufacturing Changes for Specified Biological Products To Be Documented in Annual Reports Guidance for Industry[S]. 2017.
- [31] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Established Conditions: Reportable CMC Changes for Approved Drug and Biologic Products Guidance for Industry[S]. 2015.
- [32] U.S. Department of Public Health Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research Center for Drug Evaluation and Research. Changes to an Approved Application-Biological Products: Human Blood and Blood Components Intended for Transfusion or for Further Manufacture; Guidance for Industry [S]. 1997.

(收稿日期 2022年2月15日 编辑 王丹)