

已上市化学药品变更包装材料和容器药学 研究资料撰写指南（试行）

一、概述

（一）依据

本指南依据《药品注册管理办法》《药品上市后变更管理办法（试行）》《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》《已上市化学药品变更事项及申报资料要求》《药品注册申报资料格式体例与整理规范》《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》和《中国药典》等相关规定及指导原则制定。

（二）适用范围

适用于已上市化学药品变更包装材料和容器（主要指直接接触药品的包装），不对药品的保护性、功能性、安全性和质量产生不良影响，变更后的包装材料和容器纳入登记管理，且登记状态为A的中等变更情形。

本撰写指南反映了目前对变更分类和变更研究的认知，随着认知的不断深入，本撰写指南也将不断完善。

二、资料格式体例

（一）文字体例

1. 字体

中文：宋体 英文：Times New Roman

2. 字号

中文：不小于小四号字，表格不小于五号字；申报资料

封面加粗四号，申报资料项目目录小四号，脚注五号字。

英文：叙述性文本推荐 Times New Roman 的 12 号字体。

3.字体颜色：黑色

4.行间距离及页边距离

行间距离：至少为单倍行距。

页边距离：在准备文本和表格的过程中应留出一定的页边距，以便文件能够用 A4 纸印刷。纵向页面：推荐左边距离不小于 2.5 厘米、上边距离不小于 2 厘米，其他边距不小于 1 厘米；横向页面：推荐上边距离不小于 2.5 厘米，右边距离不小于 2 厘米，其他边距不小于 1 厘米。

页眉和页脚：文件的所有页面都应包含一个具有唯一性的页眉或页脚，页眉和页脚信息在上述页边距内显示。

(二) 加盖公章

申报资料应逐个封面加盖申请人公章，封面公章应加盖在文字处，加盖的公章应符合国家有关用章规定，并具有法律效力。

三、申报模板

本模板对应国家药品监督管理局药品业务应用系统中“药学研究资料”部分。

(一) 说明变更原因及具体情况

详细描述本次变更的具体情形、变更后的包装材料和容器（以下简称“药包材”）情况、变更的原因或理由，对变更涉及的相关研究以及对研究结果的分析 and 评估情况进行概述并明确评估结论，示例如下：

表 XX: 变更情况描述

变更事项	<p>1.变更多剂量包装制剂的包装装量 <input type="checkbox"/></p> <p>2.变更液体/半固体制剂（吸入制剂、注射剂、眼用制剂除外）的包装材料及容器的材质和/或类型 <input type="checkbox"/></p> <p>3.变更无菌和/或液体原料药的包装材料及容器的材质和/或类型 <input type="checkbox"/></p> <p>4.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 <input type="checkbox"/></p> <p>5.变更注射剂的包装材料和容器的供应商、尺寸和/或形状 <input type="checkbox"/></p> <p>6.其他_____ <input type="checkbox"/></p>
变更原因	<p>阐述变更的具体原因、变更后药包材的选择依据（如涉及材质/类型的变更，建议提供同品种或具有相同给药途径的已上市药品中使用情况说明），如为变更多剂量包装制剂的包装装量，应着重从临床合理用药的角度考虑，从临床用药价值评估包装规格变更的必要性。</p>
变更的具体内容	<p>描述变更的具体情况，同时应明确变更前的药包材是否继续使用</p>
变更研究项目及结果概述	
是否涉及关联变更、关联变更情形及关联变更类别	
是否涉及多地址生产或委托生产	
是否为集采产品	<input type="checkbox"/> 国家集采 <input type="checkbox"/> 省集采 <input type="checkbox"/> 否
稳定性试验方案是否与 CDE 批准的一致（如涉及）	
自评估结论	

注意：①对于多剂量液体制剂与半固体制剂，在浓度不变的条件下增加装量的申请应当按照增加规格申报，同时应关注新增规格的合理性。

②变更原因应从临床用药需求、药包材对产品的保护性等方面进行论述，不应以“市场需求”等类似考量作为变更原因。

③变更药品包装规格应从临床合理用药的角度考虑，药品包装规格通常应满足临床用药的功能性、方便性和经济性需要，基于批准的适应症或功能主治、用法用量、用药周期、用药场景等合理设计。可参考《关于开发适宜药品包装规格的指导原则》进行选择，并说明合理性。

（二）描述变更前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

1. 变更前后药包材信息

描述变更前后药包材具体情况，比较变更前后药包材质量标准。

表 xx：变更前后药包材信息汇总表

	变更前	变更后
药包材类型/名称		
药包材生产商		
执行标准		
登记号/登记状态		
规格		

图 xx 变更后的包装材料和容器登记信息截图

原料药登记数据		药用辅料登记数据		药包材登记数据		原辅包登记			
数据范围： <input checked="" type="radio"/> 全部 <input type="radio"/> 已激活 <input type="radio"/> 已失效 <input type="radio"/> 已注销				查询条件： <input type="text" value="请输入查询条件"/>		<input type="button" value="查询"/>			
登记号	品种名称	企业名称	企业地址	产品来源	包装规格	规格	更新日期	与制剂共同审评审批结果	备注
B20230000024	中硼硅玻璃管制注射剂瓶(无色)	山东沂康材料科技有限公司; 山东沂康材料科技有限公司	山东省临沂市兰山区柳青街道城开大厦一楼;山东省临沂市兰山区汪沟镇沂兴产业园	国产		2-30ml	2024-06-05	A	

应提供变更后药包材的证明性文件，如购货凭证、使用授权书、出入厂检验报告等。

2. 变更后药包材质量标准

提供变更后供应商质量标准及持有人内控标准，并列表比较。药包材质量标准应符合规定。

表 xx: 变更后药包材质量标准

检验项目	变更后供应商标准	持有人内控标准	对比

注意：应关注供应商药包材标准及持有人内控标准是否符合 2025 版《中国药典》的要求。

(三) 变更前后药包材相关特性的对比研究，进行药包材的等同性/可替代性研究

1. 药包材相关特性对比

列表比较变更前后药包材相关特性检测结果。结合变更情况及药包材选择依据，重点对与保护性、功能性相关的特性进行比较，如耐酸性、耐碱性、内应力、折断力、玻璃耐水性、涂层的牢固度、阻隔性能（遮光、水蒸气透过量、氧

气透过量等)、密封性、穿刺力等。

表 xx:变更前后药包材相关特性检验结果对比

检验项目	限度规定	变更前	变更后	对比结果

评价:

注意:①药包材检测结果应列出具体数值,不应以“符合规定”、限度值等进行表述。

②出厂/入厂检验报告应包含质量标准中所有项目的检测结果。

2.药包材的等同性/可替代性研究

药包材等同性/可替代性研究,主要是评价变更后药包材的适用性(保护性、功能性、安全性、相容性),可依据药包材性质进行研究,例如药包材材质和/或类型、组成成分、大小尺寸厚度及该药包材质量标准中相关检测指标等。药包材等同性/可替代性研究过程主要包括但不限于以下内容:1.先验知识收集和风险评估;2.药包材保护性和功能性研究;3.化学等同性研究;4.安全性评估。

在药包材等同性/可替代性研究过程中,可充分运用风险管理工具,选择适宜风险评估方法,开展相关研究工作。建议参照中国医药包装协会发布的《上市药品包装变更等同性/可替代性及相容性研究指南》(T/CNPPA 3019-2022)进行评估或研究,提供评估/研究报告。

(四) 药包材相容性研究

根据制剂与包装系统发生相互作用的可能性、药包材的

等同性/可替代性研究结果，酌情进行药包材相容性研究。

相容性研究一般包括提取试验/模拟试验和相互作用研究，建议参照《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）》《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）》《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）》等国内外指导原则开展研究。对相容性研究内容进行总结，研究方案和报告以附件形式提供。

建议提供由供应商出具的药包材组成成分相关证明性文件，以便确认提取试验潜在目标物选择的合理性。

1.研究用样品

应采用至少 3 批制剂与 1 批药包材进行研究，提供制剂和药包材的基本信息。

表 xx：相容性研究药包材基本信息

药包材名称	批号	厂家	规格

表 xx:相容性研究制剂基本信息

批号	
批量	
生产日期	
生产地点	
规格	
装量	

2.相容性研究内容

①提取试验

分别使用 XX、XX、……溶液对西林瓶/胶塞/……进行了提取试验，提取条件为 XX℃加热 XX 分钟（生产工艺条件为 XX）。采用 XX 方法对提取液中的 XX 种元素杂质、不挥发性有机化合物（XX、XX）、挥发性有机化合物（XX、XX）、亚硝胺类化合物……进行了全扫描检测，结果显示：……。结合毒理学评估及……，需在后续浸出物研究中考察 xx、xx、……。

②迁移试验

采用经验证的方法分别在加速试验（XX℃/XX%）、长期试验（XX℃/XX%）条件下对正置、倒置/平置各 XX 个月的工艺验证三批样品（规格：XX，批号：XX、XX……）进行了抗氧剂 1010、…、元素杂质等检测以及玻璃内表面分析（加速样品电镜扫描 SEM，有阳性对照）。结果显示，有机物均未检出；元素杂质检出量远小于安全限度；未观察到脱片现象。提供了上述分析方法的具体方法和方法学验证资料（包括 XX、XX、……），验证是/否符合要求。

③吸附试验

XX 样品（规格：XX，批号：XX、XX、……）分别在加速试验（XX℃/XX%）、长期试验（XX℃/XX%）条件下正置、倒置/平置各 XX 个月，含量、XX、XX、……均无明显变化，表明包材对本品无吸附作用。

④安全性评价

本研究中考察的相关物质的实际检出量、实际每日最大

摄入量、在制剂给药途径下的安全暴露量、安全性依据及来源如下表，XX 物质不存在安全风险。

元素或化合物名称	实际检出量	实际每日最大摄入量	在制剂给药途径下的安全暴露量	安全性依据及来源
物质 1				
物质 2				

注意：①相容性研究资料（综述/报告）中应对可提取物样品制备方法的设计考量（如提取比例）进行说明；明确迁移试验/浸出物研究样品放置方式、考察条件及考察时间点；提供可提取物或浸出物的 PDE、SCT、AET 等数值及计算过程，注明数据引用的文献或数据库；吸附试验应结合药物处方组成合理设置考察项目。

②样品放置形式应包括最差条件，如仅考察一种放置形式，应提供充分的评估资料。

③标签形式使用油墨或粘合剂的，一般需进行迁移试验，若油墨或粘合剂未出现在药液包装部位，例如单剂量滴眼剂的标签在药液无法接触到的手柄部位，可基于风险评估情况，不进行迁移试验。

（五）包装密封性研究

对于密封件的变更，应对包装系统密封性进行再评估和再验证。

1. 产品包装密封性相关信息

根据变更情况，说明与密封性相关的工艺参数是否发生

变化，列表提供变更前后商业化生产各阶段，如生产过程中、产品放行、稳定性考察等阶段的密封性检测方法对比（包括取样数量、具体检测参数、判定标准等）。

2.密封性研究

（1）提供包装系统密封性再评估和/或再验证相关资料，对变更前生产过程控制、产品放行等阶段密封性检测方法能否满足变更后产品包装密封性检查要求进行分析总结。

（2）若变更前经验证的方法无法满足变更后产品的密封性检查要求，应根据产品自身特点、生产工艺和产品生命周期的不同阶段，参照相关指南，结合检查方法的灵敏度和适用性等，重新进行方法的选择和适当的验证。

对于注射剂，应参考《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》开展研究，如方法灵敏度无法达到产品最大允许泄漏限度水平或产品最大允许泄漏限度不明确，建议至少采用两种方法（其中一种推荐微生物挑战法）进行密封性研究。

应对整体研究内容进行简要综述，并提供研究方案及报告，研究内容应至少包括检测方法的选择依据、方法开发过程、阴性及阳性对照制备方法和数量、适当的方法学验证（重点关注方法的灵敏度）、研究结论，微生物挑战法还应提供微生物的种类、来源、菌液浓度、培养基种类和暴露时间等。

以注射剂的包装系统密封性研究为例：

分别采用 XX 法和微生物挑战法进行了包装系统密封性研究，具体研究内容如下：

①样品信息

西林瓶：规格 XX，生产商 XX；

……

②微生物侵入法（概率性方法）

取阳性样品（XX 规格西林瓶，分别激光打孔 XX、XX、XX μ m 各 XX 支）、阴性对照（XX，XX 支），分别灌装 XX 培养基，加塞并轧盖密封，置 XX 培养 XX 天。将所有样品倒置浸入 XX 菌悬液中（菌浓度 XXCFU/ml），设置压力 XX，保持 XXmin，常压保持 XXmin，取出，外表面消毒，置 XX 培养 XX 天。结果显示，XX μ m 阳性样品微生物浸入率为 XX（n=X），……，阴性样品均未长菌，根据 XX 确定微生物挑战法灵敏度为 XX。

③XX 法（确定性方法/概率性方法）

设备为 XX，检测参数：XX

验证样品包括阴性样品（XX）和阳性对照（XX 规格西林瓶，分别激光打孔 XX、XX、XX μ m 各 XX 支）。验证了灵敏度（XX）、……。

XX 样品（XX 规格，批号：XX、XX、XX）0 天、加速试验 XX 个月、长期试验 XX 个月，正置、倒置各取 XX 支，采用 XX 法检测密封性，均无泄漏。

④XX 法与微生物挑战法的相关性

测定方法	xx 法检出率	微生物挑战法检出率
XX μ m		
XX μ m		

XX 法的灵敏度不低于微生物挑战法，拟定变更后本品商业化生产的密封性检查采用 XX 法。

3.密封性检测结果

根据密封性再评估或再验证情况，提供变更后样品密封性检测结果。

注意：①应提供阳性瓶校准证书。

②若方法验证由第三方机构完成，应进行方法转移，以证明使用生产企业生产线上的设备、人员和条件能够有相同的检出效果。

(六) 包装工艺验证

变更药包材应对包装工艺进行验证。为确保变更后包装工艺的持续稳定，一般应采用商业化生产规模样品进行研究验证。

1.提供变更前后包装设备、包装工序工艺参数及包装工序过程控制等信息对比，如包装设备、工艺参数等发生变化，申请人应结合包装工艺验证情况对变更内容进行分析评价，明确变更类别。

表 xx：变更前后包装工艺对比

	变更前	变更后
设备		
工艺参数		
中间过程控制		
评价		

2.对包装工艺验证情况进行总结，提供包装工艺验证方案及报告、相应的批生产记录。

表 xx: 包装工艺验证总结

验证时间	
验证地点	
验证批号	
批量	
验证项目	
可接受标准	
偏差情况	
结果	

(七) 无菌/灭菌工艺验证

对于无菌产品，需结合变更情况评估是否需要无菌/灭菌工艺验证，提供评估过程及结论，评估内容应全面详实。

如需重新开展验证，应按照《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）》《无菌工艺模拟试验指南（无菌制剂）》等开展相应验证工作，对验证情况及验证结果进行总结，验证方案及验证报告以附件形式提供。

注意：①采用最终灭菌工艺的产品，若变更前后装载方式发生变化，应进行完整的灭菌工艺验证，并按关联变更（中等变更）进行备案。

②灭菌工艺验证应关注生物指示剂初始芽孢数的符合性。

(八) 对变更后 1-3 批样品进行检验，应符合质量标准的规定。

以附件形式提供检验报告书。

(九) 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。

1. 稳定性考察方案

(1) 样品生产信息

表 xx：样品情况

		变更前			变更后		
制剂批号							
规格							
涉及变更的 药包材 或容器信息	名称						
	生产商						
	批号						
原料药来源							
生产日期							
生产地点							
批 量							
是否为商业化生产 批量		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否,评估批量的代表性及符合性					
批次类型		<input type="checkbox"/> 注册批 <input type="checkbox"/> BE批 <input type="checkbox"/> 常规生产批 <input type="checkbox"/> 其他					

(2) 常规稳定性考察方案主要信息

表 xx：常规稳定性考察方案主要信息

项目		考察条件	放置方式	考察时间	考察项目
长 期 试 验	变更前			如：0、3、6……24 月（已完成至3月）	
	变更后				

加 速	变更前				
试 验	变更后				

注意：①稳定性试验条件应参照《中国药典》《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》及《化学药品说明书及标签药学相关信息撰写指导原则（试行）》等，并结合产品的贮藏条件进行设置。

②对于吸入制剂、注射剂、滴眼剂、大多数液体制剂，应结合药液与包装材料的接触情况，设置合理的放置方式，例如正置和倒置（或平放）。

③对于采用塑料包装的液体制剂，应进行低湿度条件下的稳定性考察，同时应考察失水率。

④对于吸入制剂、注射剂、滴眼剂、大多数液体制剂（处方中含功能性辅料制剂，包括助溶剂、防腐剂、抗氧剂等），应进行包材相容性研究，提供稳定性考察末期样品的研究资料。

（3）使用中产品稳定性考察（如涉及）

多剂量包装或采用了具有保护功能次级包装的产品，使用过程中需要重复多次打开封口，可能对药物质量产生不利影响，应根据变更情况酌情开展使用中稳定性研究。

研究应尽可能模拟临床实际使用情况或采用更苛刻条件，考察周期应涵盖临床最长使用周期。应参考说明书中规定的使用方法，结合临床实际使用情况，在相对应的间隔时间点进行模拟操作。申报时建议以综述形式对产品的临床使用情况进行简要描述。

表 xx：使用中产品稳定性考察方案主要信息

项目	取样方案	考察条件（放置温度；放置时间）	考察指标
如：多剂量包装产品开启后稳定性			

2.稳定性试验承诺

应承诺按照稳定性研究方案继续完成稳定性考察并在年报中进行报告等。

3.常规稳定性考察数据及总结

以表格形式提供稳定性研究的具体结果，示例如下表，对试验数据进行趋势分析、对试验结果进行总结、评估。稳定性试验原始记录资料除特殊情况外一般不要求提供，持有人留存备查。

表 xx：长期稳定性考察结果数据汇总表

品种名称	XX片	批号	20230101	
批量	40万片	规格	60mg	
包装	高密度聚乙烯瓶	试样放置地点	稳定性试验箱（编号）	
考察条件	25℃±2℃，60%±5%RH	试验起止时间	XX年.XX月.XX日至XX年.XX月.XX日	
执行标准		试验依据		
考察项目	限度要求	时间（月）		
		0	3	6
		2023.01.01	2023.04.01	2023.07.01
性状				
有关物质				
水分				
溶出度				
1/4 1/4				

含量				
微生物限度/ 无菌				

总结：对各项目在稳定性试验期间的变化情况进行分析，对比变更前后变化趋势是否一致。示例如下：

变更前后样品（规格：XX，批号 XX、……）采用市售包装，分别在长期试验（XX℃/XX%RH）条件下放置 XX 个月，结果显示，①如考察指标有明显变化趋势：变更前杂质 XX 呈增加趋势 XX ~ XX%→XX ~ XX%，是/否超限；变更后杂质 XX 呈增加趋势 XX ~ XX%→XX ~ XX%，是/否超限……变更前后变化趋势是/否一致；②如考察指标无明显变化：变更前后样品的考察指标 XX、XX、……均无明显变化，各项考察指标是/否符合质量标准。

注意：①对于有检测数值的检验项目（如“水分”、“有关物质”、“不溶性微粒”等），其结果可反映产品在稳定性考察期间的变化情况，试验结果应书写具体数值，不建议以“符合规定”表述。

②如出现异常数据或发生“显著性差异”的，需对原因进行分析，评估对产品的影响。必要时，按照《中国药典》四部通则要求按 95%可信限进行统计分析。

③提交的稳定性考察末次时间点（3 月或 6 月），应提供全面的稳定性考察数据，如微生物限度/无菌、细菌内毒素/热原等指标。

④进行评估的定量指标不仅应考虑活性成分的含量，还应考虑降解产物的水平和其他有关的质量属性。必要时，还

应关注质量平衡情况和降解特性。

4.使用中产品稳定性考察数据及总结

对使用中产品稳定性考察数据进行汇总，应明确各项目的可接受标准，可参考下表形式进行数据汇总。

表xx：开启后稳定性试验数据汇总-0月/3月

批号										
考察时间		0天/0h								
项目	限度									
性状										
有关物质										

总结：对各项目在稳定性试验期间的变化情况进行分析，对数据是否支持变更进行评估。示例如下：取XX批变更后样品（规格：XX，批号：XX、……）采用上市包装，模拟本品的临床使用方法，在XX条件下放置XX天，每天开启关闭XX次，每次暴露XX分钟，连续开启XX天，考察指标包括XX、……，结果显示，与0天/0h相比，各项考察指标……，是/否符合质量标准要求。

5.稳定性试验图谱

应根据考察项目提供稳定性考察图谱，图谱应清晰且信息全面。

（十）资料中提交相关图谱的要求

申报资料所附的色谱数据和图谱的纸面文件可参照我中心已发布的《已上市化学药品变更制剂所用原料药的供应

商药学研究资料撰写指南（试行）》相关要求整理提供。

（十一）其它要求

1.申报资料中应承诺：研究用样品的处方、生产工艺、质量标准、原辅料来源、贮藏条件与品种注册时保持一致；如不一致或发生变更，请说明并附相关证明材料。

2.研究中涉及的各类方案及报告以附件形式提交。

3.变更前样品应具有代表性，首选临床试验批、BE批、注册批。

4.变更药包材的同时如关联其他变更事项，应对各项变更进行梳理，明确变更类别，并同时备案表的备案内容项下进行填写。

5.同一制剂多个规格增加同一内包材供应商，若不同规格的原辅料比例基本一致且药液浓度相同，可选择某个有代表性的规格进行研究(需同时提供选择的依据和理由，一般选择药液与包材接触比表面积最大的规格);若原辅料比例不一致或药液浓度不同，原则上应对每个规格均进行研究。

6.提供药品说明书。