

中国医药包装协会

药包协字【2018】第019号

关于征求《药包材登记资料要求（征求意见稿）》和 《药用辅料登记资料要求（征求意见稿）》意见和建议 的通知

各会员单位：

药品审评中心发布了《药包材登记资料要求（征求意见稿）》（附件1）和《药用辅料登记资料要求（征求意见稿）》（附件2），望各会员单位认真学习讨论，并将修改意见和建议（填入附件3）于2018年6月28日前，反馈至协会秘书处。

协会秘书处联系方式：

联系人：张丽慧 010-62267215-8007 zhanglihui@cnppa.org

附件：

- 1、药包材登记资料要求（征求意见稿）
- 2、药用辅料登记资料要求（征求意见稿）
- 3、反馈意见表



附件 1

药包材登记资料要求（征求意见稿）

品种名称：XXXXX

登 记 人：XXXXX

使用情况分类：

- 1 未在上市药品中使用过的药包材（如新材料、新结构）；
- 2 已在上市药品中使用过，但改变给药途径且风险提高的药包材；
- 3 未在上市药品中使用过，但是可证明在食品包装中使用过的与食品直接接触的药包材（仅限用于口服制剂）；
- 4 已在相同给药途径的上市药品中使用过的药包材
 - 4.1 无注册证的药包材
 - 4.2 有注册证的药包材
- 5 其它

登记人名称：

盖章

法定代表人：

签名

一、申报资料项目

1 登记人基本信息

1.1 名称、地址、生产厂、生产地址

1.2 证明性文件

1.3 研究资料保存地址

2 药包材基本信息

2.1 药包材名称

2.2 包装系统/组件

2.3 配方

2.4 基本特性

2.5 境内外批准上市及使用信息

2.6 国家标准以及境内外药典收载情况

3 生产信息

3.1 生产工艺和过程控制

3.2 物料控制

3.3 关键步骤和半成品的控制

3.4 工艺验证和评价

4 质量控制

4.1 质量标准

4.2 分析方法的验证

4.3 质量标准制定依据

5 批检验报告

6 自身稳定性研究

7 相容性和安全性研究

7.1 相容性研究

7.2 安全性研究

附表 1 高风险药包材使用情况与登记资料表

附表 2 非高风险药包材使用情况与登记资料表

附表 3 实行关联审评审批的药包材及风险分类

二、申报资料正文及撰写要求

1 登记人基本信息

1.1 名称、注册地址、生产厂、生产地址

提供登记人的名称、注册地址。

提供生产厂的名称、生产地址（如有多个生产场地，都应提交）。

生产地址应精确至生产车间。

1.2 证明性文件

境内药包材登记人需提交以下证明文件：

登记人营业执照复印件，营业执照应包含此次申报产品。对登记人委托第三方进行生产的，应同时提交生产者相关信息及营业执照。

境外药包材登记人应授权中国代表机构提交以下证明文件（参照进口药品注册有关规定）：

（1）登记人合法生产资格证明文件、公证文件及其中文译文。
对登记人委托第三方进行生产的，应同时提交生产者相关信息及证明文件（如适用）。

（2）登记人如委托中国境内代理机构登记，需提交授权文书、公证文件及其中文译文。中国境内代理机构需提交其工商执照或者注册产品生产厂商常驻中国境内办事机构的《外国企业常驻中国代表机构登记证》。

（3）产品在海外的生产、销售、应用情况综述及在中国申请需特别说明的理由。

1.3 研究资料保存地址

提供研究资料保存地址，应精确至门牌号。如研究资料有多个保存地址的，都应提交。

2 药包材基本信息

采用相同的生产工艺和材料、具有相同功能的产品可以作为同一药包材登记，药包材企业可在同一登记号下按不同的型号和规格进行登记。

2.1 药包材名称

提供药包材的中英文通用名称、化学名称（如适用）、曾用名，对于尚无法确定通用名称的，需提供拟定名称。药包材名称应与品种质量标准中的名称一致，也可参考主管部门制定的命名原则进行命名。应当参照已批准的药包材名称或国家标准命名原则对产品进行命名。

2.2 包装系统/组件

药包材可以是包装系统，也可以是包装组件，组件需说明适用的包装系统。

包装系统/组件需分别提供每一个单独组件/材料的相关信息，包括构成系统的组件产品名称、来源、生产地址等相关信息及质量标准、检验报告等。如果有多个来源，需分别列出或提供组件的登记号。

说明：请按照附件填写包装系统各包装组件的名称。如：经口鼻吸入制剂应填写容器（如罐、筒）、阀门等配件。

对于某些制剂，如需在直接接触药品的药包材外增加功能性次级包装材料（如高阻隔性外袋），或者需包装初级以及次级包装材料后进行灭菌处理的制剂，需将初级以及次级包装材料作为包装系统，一并填写，例如某些采用初级及次级塑料包装材料的注射制剂，对于所用的干燥剂，也应填写，如影响制剂质量的，需订入包材的质量标准中。制剂生产过程中不参与灭菌处理，仅为防尘用的外袋，可不作为功能性次级包装材料。

2.3 配方

应分别填写药包材中各个组件的配方信息，包括组分名称、来源、质量标准及检验报告、用量配比和预期用途、化学品安全说明书（MSDS）。有登记号的组件也可提供登记号。配方信息应覆盖药包材所涉及的所有组成部分。

2.3.1 名称：包括原辅料及添加剂（着色剂、防腐剂、增塑剂、遮光剂及油墨等）的化学名（IUPAC 名和/或 CAS 名）、中文译名和商品名等。

说明：原辅料名称中应同时注明该原料的使用等级（如有，需提供），聚合物和金属材料应注明牌号。

2.3.2 来源：提供原辅料的生产商，分析原辅料的作用。

2.3.3 相对分子量、分子式、化学结构：未应用于相同给药途径的系统或组件中的新物质需提供化学结构的确认依据（如核磁共振谱图、元素分析、质谱、红外谱图等）及其解析结果。

2.3.4 理化性质：包括各组分的理化性质，如颜色、气味、状态、溶解度、分子量、聚合度等（如适用可提供）。

2.3.5 用量配比和预期用途：对原辅料的用量范围或比例进行说明，并对其在材料生产、加工及使用过程中所起到的作用分别进行描述。

2.3.6 化学品安全说明书（MSDS）：应提供原辅料生产厂家提供的或从公开途径获得的所使用各种物质的化学品安全说明书。提供配方汇总表，示例如下：

配方汇总表

组件一：胶塞					
a 主要原料	来源	标准	用量	用途	生产商
b 辅料					

注：来源是指制备材料的来源，如：天然（动植物）或人工合成等。

2.4 基本特性

2.4.1 基本信息

根据具体药包材种类，分别提供药包材以及各组件的基本特性信息。

例如：对于吸入制剂，应填写整体药包材的相关物化性质，如外观、尺寸、形状、颜色、组成、规格、用途等，还应填写阀门等组件的相关物化性质（具体可参考药包材的相关技术指导原则）。

2.4.2 保护性和功能性

如果申报的是包装组件，保护性和功能性可能需要由包装系统的组合单位进行相应研究。

保护性：药包材应保证对药品制剂在生产、运输、储存及使用过程中的保护性能，包括光线、温度、湿度以及在受力条件下对材料及容器保护性能的影响进行相关研究（或提供长期上市使用的证明或相

关文献资料）。

需根据药包材的用途，提供相应的保护性和功能性研究资料，以及方法学验证资料（如适用）。如：避光防护、防止溶剂流失/渗漏、保护灭菌产品或有微生物限度要求的产品免受细菌污染、防止产品接触水汽、防止产品接触反应性气体等。说明药包材质量标准中是否有相应的质控项目。例如：透光率，氧气、水分、氮气、二氧化碳透过率等密闭性能的验证数据等。对于需灭菌处理的无菌制剂用包装，必须提供灭菌工艺适应性的验证资料，目前常用的灭菌工艺包括环氧乙烷灭菌、湿热灭菌、辐射灭菌等，需考察灭菌工艺对材料的影响（是否适合灭菌过程），环氧乙烷灭菌还需考察环氧乙烷及其相关物质的残留情况。终端灭菌制剂包装需提供温度适应性研究资料，并在质量标准中列出可耐受的灭菌条件等信息。如适用，无菌制剂用包装还需要进行灭菌效果的验证，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。

功能性：药包材功能性是指包装系统按照预期设计发挥作用的能力，如满足特殊人群（儿童、老年人、盲人等）用药、提高患者用药依从性以及附带给药装置的性能。

需根据药包材的用途，提供相应的功能性研究资料，以及方法学验证资料。如果采用国家标准收载的试验方法，则不需提供方法学验证资料。

对于具有特定功能的包装，如控制药物释放的喷雾剂定量给药装置、带高阻隔性外袋的塑料药包材等，需提供针对特定功能进行的相关验证资料，以满足特定的功能性要求。对于提高用药依从性，降低错误用药的包装形式，如儿童安全盖、粉液双室袋、盲文印刷、老年人易开启等，还应提供操作可行性实验分析以及一定人群范围的应用数据分析。

2.5 境内外批准及使用信息

2.5.1 境外批准上市的相关证明性文件

对于进口药包材，提供境外药品监督管理部门的相关证明性文件，如 DMF 备案文件（说明状态）、批准时间和/或其他证明性文件，并简述在制剂中的使用情况。

2.5.2 生产、销售、应用情况综述

填写本企业所生产药包材在境内上市（包括进口）的制剂中是否已经应用，以及所应用的剂型、产品。

2.6 国家标准以及境内外药典收载情况

提供该药包材及各组件被国家标准及国内外药典以及相关国际标准收载的信息。

3 生产信息

3.1 生产工艺和过程控制

提供生产厂区及洁净室（区）平面图及洁净区的检测报告。

（1）工艺流程图：按工艺步骤提供工艺流程图，标明工艺参数、关键步骤等。若使用溶剂请列出所用溶剂种类。

（2）工艺描述：根据工艺流程来描述工艺操作，以商业批为代表，列明主要工艺步骤、添加剂、粘合剂、生产条件（温度、压力、时间等）和操作系统等，如产品涉及印刷，需说明印刷工艺及采用的印刷介质等相关信息，说明生产工艺的选择依据。

（3）说明商业化生产的分批原则、批量范围和依据。

（4）设备：提供主要和特殊的生产、检验设备的型号或技术参数。

生产、检验设备资料可以按照下述表格形式提交：

药包材生产设备一览表

序号	设备名称	型号	数量	生产厂
1				
2				
...				

药包材检验设备一览表

序号	设备名称	型号	数量	生产厂
1				
2				
...				

3.2 物料控制

按照工艺流程图中的工序，以表格的形式列明生产中用到的所有物料和添加剂，如油墨和粘合剂等并说明所使用的步骤，示例如下：

物料控制信息

物料名称	来源 ^注	质量标准	生产商	使用步骤

注：如动物来源、植物来源、化学合成等。

提供以上物料的质量控制信息，明确引用标准，或提供内控标准（包括项目、检测方法和限度）并提供必要的方法学验证资料。

3.3 关键步骤和半成品的控制

列出所有关键步骤，提供关键过程控制及参数，提供可确定关键步骤合理性以及工艺参数控制范围合理性的研究资料。需说明是否为连续生产。

如有半成品，列出半成品的质量控制标准，包括项目、方法和限度，并提供必要的方法学验证资料。

3.4 工艺验证和评价

对产品质量有重大影响的工艺，应提供验证方案、验证报告、批生产记录等资料，或提供足够信息以证明生产工艺能稳定生产出符合质量要求的包材。

4 质量控制

4.1 质量标准

提供药包材的标准：

已有国家标准的申报产品，可使用国家标准作为申报产品的质量标准，也允许企业起草制定安全性指标不低于国家标准的质量标准。申报产品的材料、用途、生产工艺（适用时）、组合件配合方式（适用时）的要求应与质量标准的规定相符。

关于企业标准的要求：

质量标准应当符合现行版中国药典和国家标准 YBB 的技术要求和格式，并使用其术语和计量单位。尚未收入国家标准的申报产品，申报单位应根据申报产品的材质、用途、性能等特点，设立相关检验项目、检验方法和技术要求，自行拟定产品注册标准，并进行方法学验证；

提供标准编制和起草说明，提供项目、方法、指标设立的依据等内容。同一个包装系统/组件用于不同的制剂或不同的制剂企业，检测项目和指标可能不同。安全性指标应不得低于国家标准同类产品的要求；

根据药包材产品种类及其适用剂型的不同，在质量标准中需包含材料、容器的阻隔性能和密闭性能等相应的保护性检测项目：如避光、防潮、隔绝气体（氧气、水分、氮气、二氧化碳透过率等）、密闭、防止微生物污染等保护性检测项目。可使用药典等方法进行透光性，防潮性，微生物限度和无菌测试。必要时，除药典等标准里列出的这些测试以外，可以增加有关性能测试（如气体传导，溶剂渗漏，容器完整性）；

质量标准中需包含药包材安全性、保护性、功能性与生产过程相关的检测项目；

提供产品的结构示意图（包括尺寸信息）和实样图片。

4.2 分析方法的验证

提供质量标准中相关项目的方法学验证资料。某些无需进行验证的检查项，如酸碱度滴定，水分测定等，无需提供；对于采用国家药包材标准的分析方法无需提供分析方法的验证；对于采用相关国际标准或国外药典收载的方法，可视情况开展方法学确认。

4.3 质量标准制定依据

企业标准需要说明各项目设定的考虑，总结分析各检查方法选择

以及限度确定的依据。质量标准起草说明应当包括标准中控制项目的选定、方法选择等制定依据。

5 批检验报告

逐批检验项目需提供不少于三批样品的检验报告，YBB 中*号检验项目可以检一批。如果委托有资质单位进行检验的项目需予以说明。委托检验的受托方需具备相关资质。

6 自身稳定性研究

提供药包材自身的稳定性研究资料，描述针对所选用包材进行的支持性研究。

药包材自身稳定性重点考察包装系统或包装组件在规定的温度及湿度环境下随时间变化的规律，以确认药包材产品在规定的贮存条件下的稳定期限。

说明稳定性研究的样品情况（包括批号、批量等信息）、考察条件、考察指标和考察结果，对变化趋势进行分析，并提出贮存条件和使用期限。以表格形式提供稳定性研究的具体结果，并将稳定性研究中的相关图谱作为附件。

药包材稳定性研究可参照相关技术指导原则进行，如加速条件下的老化研究，也可提供药包材在稳定期内的长期试验数据。稳定性评价的样品应具有代表性，通常应采用稳定规模生产的样品。样品的质量标准应与规模生产所使用的质量标准一致。

药包材自身稳定性研究一般适用于药用塑料和橡胶等高分子材料。

7 相容性和安全性研究

7.1 相容性研究

用于吸入制剂、注射剂、眼用制剂的药包材，登记人应根据配方提供提取试验信息，包括定量或定性地获取材料中挥发性或不挥发性

提取物的提取特性（提取物库）以及相应的谱图。如有可能，可同时提供潜在的浸出物提示信息，供制剂生产企业进行制剂与药包材的相容性试验使用。

提取试验可参照国家发布的相关技术指导原则或国内外药典收录的相关标准进行。提取试验的方法和溶剂的选取应根据提取目的和包装组件的性质决定。理想情况下提取溶剂应与制剂对提取物质具有相同的特性以获得同样的定量提取特征。

7.2 安全性研究

下列产品需要进行安全性研究：

7.2.1 新材料，新结构，新用途的药包材：应提供产品及所用原材料相关的安全性（生物学和毒理学）研究资料，具体产品安全性研究资料可参考相应技术要求进行。

7.2.2 用于吸入制剂、注射剂和眼用制剂的药包材：无明确证据应用于此类包装的材料和添加剂，需提供相应的安全性资料。为证明相容性，对有可能发生药品与包装材料发生相互作用的情况，应提交可提取物的毒理学研究，必要时提供可提取物的生物学安全性评价资料；应提交已知可提取物的结构（包括结构已知且毒理学数据明确的可提取物，以及结构已知但毒理学数据不明确的可提取物）。

三、登记资料说明

1 药包材登记资料是制剂注册资料中的一部分，与制剂的申报资料组合后，应能够证明该产品可以满足预期包装药品的要求。

2 登记资料依据药包材风险程度和药包材使用情况进行分类，确定至少需要提交的登记资料，具体内容见附表 1 和附表 2。

3 药包材产品及所用原材料、添加剂相关的安全性研究资料，可包括以下资料：国内外药包材标准或药典中的生物学测试；国内外毒理学文献资料；材料的生物学安全性测试等。

4 对于非高风险制剂使用的药包材，暂不要求提供 3.4 工艺验证和评价及 7 相容性和安全性研究资料。采用无菌工艺的外用制剂，以及所有的液体制剂使用的药包材应视情况开展相应的研究。

5 如果申请的药包材涉及多个组件组成包装系统，除包装系统要填报完整的申报资料外，每个组件需分别提供资料 2.2~7。例如大容量注射剂的输液袋包装，需分别填写多层共挤输液袋、塑料组合盖、阻隔外袋等信息。如果仅申报包装组件，如药用胶塞，可仅填写胶塞的相关信息。

6 对于分类未涵盖的药包材，请选择“其它”，其登记资料要求根据风险程度和使用历史提交相关的登记资料。

附表 1

高风险药包材使用情况与登记资料表

资料项目	资料内容	1*	2*	4.1*	4.2*
1 登记人基本信息	1.1 名称、注册地址、生产地址	+	+	+	+
	1.2 证明性文件	+	+	+	+
	1.3 研究资料保存地址	+	+	+	+
2 药包材基本信息	2.1 药包材名称	+	+	+	+
	2.2 包装系统/组件	+	+	+	+
	2.3 配方	+	+	+	+
	2.4 基本特性	+	+	+	+
	2.5 境内外批准及使用信息	-	+	+	+
	2.6 国家标准以及境内外药典收	+	+	+	+
3 生产信息	3.1 生产工艺和过程控制	+	+	+	+
	3.2 物料控制	+	+	+	+
	3.3 关键步骤和半成品的控	+	±	-	-
	3.4 工艺验证和评价	+	±	-	-
4 质量控制	4.1 质量标准	+	+	+	+
	4.2 分析方法的验证	+	+	+	-
	4.3 质量标准制定依据	+	+	-	-
5 批检验报告		+	+	+	+
6 自身稳定性研究		+	+	+	-

7 相容性和安全性研究	7.1 相容性研究	+	+	+	-
	7.2 安全性研究	+	-	+	-

注：+ 需提供相关资料的项目

- 无需提供相关资料的项目

± 根据需要提供相关资料的项目

附表 2

非高风险药包材使用情况与登记资料表

资料项目	资料内容	1*	2*	3*	4.1*	4.2*
1 登记人基本信息	1.1 名称、注册地址、生产地址	+	+	+	+	+
	1.2 证明性文件	+	+	+	+	+
	1.3 研究资料保存地址	+	+	+	+	+
2 药包材基本信息	2.1 药包材名称	+	+	+	+	+
	2.2 包装系统/组件	+	+	+	+	+
	2.3 配方	+	+	+	+	+
	2.4 基本特性	+	+	+	+	+
	2.5 境内外批准及使用信息	-	+	-	+	+
	2.6 国家标准以及境内外药典收载情况	+	+	+	-	-
3 生产信息	3.1 生产工艺和过程控制	+	+	+	+	+
	3.2 物料控制	+	+	+	+	+
	3.3 关键步骤和半成品的控制	+	-	-	-	-
	3.4 工艺验证和评价	+	-	-	-	-
4 质量控制	4.1 质量标准	+	+	+	+	+
	4.2 分析方法的验证	+	+	+	+	-
	4.3 质量标准制定依据	+	+	+	-	-
5 批检验报告		+	+	+	+	+

6 自身稳定性研究		+	+	+	+	-
7 相容性和安全性研究	7.1 相容性研究	-	-	-	-	-
	7.2 安全性研究	+	±	-	-	-

注：+ 需提供相关资料的项目

- 无需提供相关资料的项目

± 根据需要提供相关资料的项目

备注：*

- 1 未在上市药品中使用过的药包材（如新材料、新结构）；
- 2 已在上市药品中使用过，但改变给药途径且风险提高的药包材；
- 3 未在上市药品中使用过，但是可证明在食品包装中使用过的与食品直接接触的药包材（仅限用于口服制剂）；
- 4 已在相同给药途径的上市药品中使用过的药包材
 - 4.1 无注册证的药包材
 - 4.2 有注册证的药包材

附表 3

实行关联审评的药包材及风险分类

制剂类别	剂型	包装系统	包装组件
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
注射制剂	小容量注射剂	预灌封注射剂密闭系统	针筒（塑料、玻璃）、注射钢针（或者鲁尔锥头）、活塞
		笔式注射器密闭系统	卡式玻璃瓶+玻璃珠、活塞、垫片+铝盖
		抗生素玻璃瓶密闭系统	玻璃瓶、胶塞、铝盖（或者铝塑组合盖）
		玻璃安瓿 塑料安瓿	
	大容量注射剂	玻璃瓶密闭系统	玻璃瓶、胶塞、铝盖（铝塑组合盖）
		软袋密闭系统	多层共挤输液膜、塑料组合盖、胶塞、接口
		塑料瓶密闭系统	塑料瓶、塑料组合盖
	冲洗液、腹膜透析液、肠内营养液等	软袋密闭系统	输液膜、塑料组合盖或者其他输注配件
眼用制剂	眼用液体制剂	塑料瓶密闭系统	
	其他眼用制剂，如眼膏剂等	眼膏剂管系统	软膏管、盖、垫片
透皮制剂	贴剂	透皮制剂包装系统	基材、格拉辛纸+复合膜
口服制剂	口服固体制剂	塑料瓶系统、	

		玻璃瓶系统	
		复合膜袋	复合膜
		中药球壳	
		泡罩包装系统	泡罩材料、易穿刺膜
	口服液体制剂	塑料瓶系统、 玻璃瓶系统	瓶身、瓶盖、垫片
外用制剂	气雾剂、喷雾剂、 粉雾剂	外用制剂密闭系统	罐（筒）、阀门
	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	外用制剂包装系统	
	药用干燥剂		
其它			

注：

1、高风险药包材一般包括：用于吸入制剂、注射剂、眼用制剂的药包材；国家药品监督管理局根据监测数据特别要求监管的药包材；新材料、新结构、新用途的药包材参照上述要求执行。

2、鼓励按照包装系统进行登记，如因为技术原因不能按照完成的包装系统登记，也可按照包装组件进行登记。

附件 2

药用辅料登记资料要求(征求意见稿)

品种名称: XXXXX

登 记 人: XXXXX

辅料分类:

国内外批准制剂中未有使用历史的, 且

- 1.1 新的分子结构的辅料以及不属于第 1.2、1.3 的辅料;
- 1.2 由已有使用历史的辅料经简单化学结构改变(如盐基, 水合物等);
- 1.3 两者及两者以上已有使用历史的辅料经共处理得到的辅料;
- 1.4 已有使用历史但改变给药途径的辅料。

国内外批准制剂中已有使用历史的, 且

- 2.1 中国药典/USP/EP/BP/JP 均未收载的辅料;
- 2.2 USP/EP/BP/JP 已收载, 但未在国内上市制剂中使用的辅料;
- 2.3 USP/EP/BP/JP 已收载, 中国药典未收载;
- 2.4 中国药典已收载的辅料。

在食品或化妆品中有使用历史的辅料, 且

- 3.1 具有食品安全国家标准的用于口服制剂的辅料;
- 3.2 具有化妆品国家或行业标准的用于外用制剂的辅料。
- 其他

拟用制剂给药途径：☐注射 ☐吸入 ☐眼用 ☐局部及舌下 ☐透皮 ☐口服 ☐其他

来源：☐动物或人 ☐矿物 ☐植物 ☐化学合成 ☐其他

登记人名称：

盖章

法定代表人：

签名

一、申报资料项目

1 登记人基本信息

1.1 登记人名称、地址、生产地址

1.2 证明性文件

1.3 研究资料保存地址

2 辅料基本信息

2.1 名称

2.2 结构与组成

2.3 理化性质及基本特性

2.4 境内外批准上市及使用信息

2.5 境内外药典收载情况

3 生产信息

3.1 生产工艺和过程控制

3.2 物料控制

3.3 关键步骤和中间体的控制

3.4 工艺验证和评价

3.5 生产工艺的开发

4 特性鉴定

4.1 结构和理化性质研究

4.2 杂质研究

4.3 功能特性

5 质量控制

5.1 质量标准

5.2 分析方法的验证

5.3 质量标准制定依据

6 批检验报告

7 稳定性研究

7.1 稳定性总结

7.2 稳定性数据

7.3 辅料的包装

8 药理毒理研究

二、申报资料正文及撰写要求

1 登记人基本信息

1.1 登记人名称、注册地址、生产地址

提供登记人的名称、注册地址、生产厂、生产地址。

生产地址应精确至生产车间、生产线。

1.2 证明性文件

境内药用辅料登记人需提交以下证明文件：

（1）登记人营业执照复印件。对登记人委托第三方进行生产的，应同时提交委托书等相关文件及生产者相关信息及营业执照复印件。

（2）对于申请药用明胶空心胶囊、胶囊用明胶和药用明胶的国内登记人，需另提供：①申请药用空心胶囊的，应提供明胶的合法来源证明文件，包括药用明胶的批准证明文件、标准、检验报告、药用明胶生产企业的营业执照、《药品生产许可证》、销售发票、供货协议等的复印件；②申请胶囊用明胶、药用明胶的，应提供明胶制备原料的来源、种类、标准等相关资料和证明。

境外药用辅料登记人应授权中国代表机构提交以下证明文件：

（1）登记人合法生产资格证明文件、公证文件及其中文译文。对登记人委托第三方进行生产的，应同时提交委托书等相关文件及生产者相关信息及证明文件（如有）。

（2）登记人委托中国境内代理机构注册的授权文书、公证文件及其中文译文。中国境内代理机构的营业执照或者登记人常驻中国境内办事机构的《外国企业常驻中国代表机构登记证》。

（3）申报药用空心胶囊、胶囊用明胶、药用明胶等牛源性药用辅料进口的，须提供制备胶囊的主要原材料——明胶的制备原料的来

源、种类等相关资料和证明，并提供制备原料来源于没有发生疯牛病疫情国家的政府证明文件。

境外药用辅料建议提供人源或动物源性辅料的相关证明文件。

1.3 研究资料保存地址

提供药用辅料研究资料的保存地址，应精确至门牌号。如研究资料有多个保存地址的，均需提交。

2 辅料基本信息

2.1 名称

提供辅料的中文通用名（如适用，以中国药典名为准）、英文通用名、汉语拼音、化学名、曾用名、化学文摘（CAS）号。如有 UNII 号及其他名称（包括国内外药典收录的名称）建议一并提供。

预混辅料^[注1]和共处理辅料^[注2]应明确所使用的单一辅料并进行定性和定量的描述，可提交典型配方用于说明，实际应用的具体配方应根据使用情况作为附件包括在登记资料中或在药品注册时进行提供。

注：1、预混辅料（pre-mixed excipient）是指两种或两种以上辅料通过低至中等剪切力进行混合，这是一种简单的物理混合物。各组分混合后仍保持为独立的化学实体，各成分的化学特性并未变化。预混辅料可以是固态的也可以是液态的，单纯的物理混合时间较短。

2、共处理辅料（co-processed excipient）是两种或两种以上辅料的结合物，该结合物的物理特性发生了改变但化学特性无明显变化。这种物理特性的改变无法通过单纯的物理混合而获得，在某些情况下，有可能以成盐形式存在。

2.2 结构与组成

提供辅料的结构与组成信息，如结构式、分子式、分子量，高分子药用辅料应明确分子量范围、聚合度等。有立体结构和多晶型现象应特别说明。

预混辅料和共处理辅料应提交每一组分的结构信息。

2.3 理化性质及基本特性

提供辅料已知的物理和化学性质，如：性状（如外观，颜色，物理状态）、熔点或沸点、比旋度、溶解性、溶液 pH、粒度、密度（堆密度、振实密度等）以及功能相关性指标等。

预混辅料应提交产品性状等基本特性信息。

2.4 境内外批准登记等相关信息及用途

2.4.1 境内历史批准信息

提供境内历史批准的相关信息（如有）。

2.4.2 其他国家的相关信息

提供拟申请产品在国外作为药用辅料的相关信息（如适用）。

2.4.3 用途信息

提供本辅料的给药途径信息以及最大每日参考剂量及参考依据。使用该辅料的药品已在国内外获准上市的，提供相关药品的剂型、给药途径等；尚未有使用该辅料的药品获准上市的，应提供该药用辅料的预期给药途径以及正在使用该辅料进行注册的药品信息。如有生产商已知的不建议的给药途径或限定的使用剂量，也应予以明确并提供相关参考说明。以上信息应尽可能提供。

2.5 境内外药典收载情况

提供该药用辅料被国内外药典及我国国家标准收载的信息。

3 生产信息

3.1 生产工艺和过程控制

（1）工艺综述：按工艺步骤提供工艺流程图，并进行生产工艺综述。

（2）工艺详述：按工艺流程标明工艺参数和所用溶剂等。如为化学合成的药用辅料，还应提供反应条件（如温度、压力、时间、催

化剂等)及其化学反应式,其中应包括起始原料、中间体、所用反应试剂的分子式、分子量、化学结构式。

以商业批为代表,列明主要工艺步骤、各反应物料的投料量及逐步收率范围,明确关键生产步骤、关键工艺参数以及中间体的质控指标。

对于人或动物来源的辅料,该辅料的生产工艺中应有明确的病毒灭活与清除的工艺步骤,并须对其进行验证。

(3) 说明商业生产的分批原则、批量范围和依据。

(4) 设备:提供主要和特殊的生产设备。

生产设备资料可以按照下述表格形式提交:

生产设备一览表

序号	设备名称	用途		
1				
2				
...				

3.2 物料控制

3.2.1 关键物料控制信息

对关键物料的控制按下表提供信息。

关键物料控制信息

物料名称	来源 ^注	质量标准	使用步骤

注:如动物来源、植物来源、化学合成等。

3.2.2 物料控制信息详述

按照工艺流程图中的工序,以表格的形式列明生产中用到的所有物料(如起始物料、反应试剂、溶剂、催化剂等),并说明所使用的

步骤，示例如下。

物料控制信息

物料名称	来源 ^注	质量标准	使用步骤

注：如动物来源、植物来源、化学合成等。

提供以上物料的来源、明确引用标准，或提供内控标准（包括项目、检测方法和限度），必要时提供方法学验证资料。

3.3 关键步骤和中间体的控制

列出关键步骤（如：终产品的精制、纯化工艺步骤，人或动物来源辅料的病毒灭活/去除步骤）。适用时，提供关键过程控制及参数，提供具体的研究资料（包括研究方法、研究结果和研究结论），支持关键步骤确定的合理性以及工艺参数控制范围的合理性。存在分离的中间体时，应列出其质量控制标准，包括项目、方法和限度，并提供必要的方法学验证资料。

3.4 工艺验证和评价

3.4.1 工艺稳定性评估

提供辅料工艺稳定的相关评估资料，如 5 批以上的产品质量回顾性报告等。

3.4.2 工艺验证

提供工艺验证方案、验证报告等资料，必要时提供批生产记录样稿。

3.5 生产工艺的开发

提供工艺路线的选择依据（包括文献依据和/或理论依据）。

提供详细的研究资料（包括研究方法、研究结果和研究结论）以说明关键步骤确定的合理性以及工艺参数控制范围的合理性。

详细说明在工艺开发过程中生产工艺的主要变化（包括批量、设备、工艺参数以及工艺路线等的变化）及相关的支持性验证研究资料。
提供工艺研究数据汇总表，示例如下：

工艺研究数据汇总表

批号	试制日期	试制地点	试制目的 / 样品用途 ^{注1}	批量	收率	工艺 ^{注2}	样品质量		
							含量	功能性指标	性状等

注 1：说明生产该批次的目的和样品用途，例如工艺验证/稳定性研究。

注 2：说明表中所列批次的生产工艺是否与 3.1 项下工艺一致，如不一致，应明确不同点。

4 特性鉴定

4.1 结构和理化性质研究

4.1.1 结构确证研究

(1) 结构确证信息

提供可用于对药用辅料的结构进行确证的相关信息。

(2) 结构确证研究

应结合制备工艺路线以及各种结构确证手段对产品的结构进行解析，如可能含有立体结构、结晶水/结晶溶剂或者多晶型问题要详细说明，对于高分子药用辅料，还需关注分子量及分子量分布、聚合度、红外光谱等结构确证信息。提供结构确证用样品的精制方法、纯度、批号；提供具体的研究数据和图谱并进行解析。

为了确保生物制品来源的药用辅料质量的一致性，需要建立标准

品/对照品或将辅料与其天然类似物进行比较。对于生物制品类辅料具体见 ICH 关于生物技术/生物产品的指南。

对来源于化学合成体或来源于动/植物的预混辅料，需要用不同的方法描述其特性，并进行定量和定性的描述，包括所有特殊信息。

4.1.2 理化性质

提供辅料理化性质研究资料，如：性状（如外观，颜色，物理状态）、熔点或沸点、比旋度、溶解性、吸湿性、溶液 pH、分配系数、解离常数、将用于制剂生产的物理形态（如多晶型、溶剂化物或水合物）、粒度、来源等。

4.2 杂质研究

4.2.1 杂质信息

结合辅料生产工艺，描述杂质情况。

4.2.2 杂质研究

应根据药用辅料的分子特性、来源、制备工艺等进行杂质研究，如对于高分子辅料，应重点研究残留单体、催化剂以及生产工艺带来的杂质。评估杂质对药用辅料安全性、功能性等的影响，并进行相应的控制。

4.3 功能特性

4.3.1 功能特性信息

结合辅料在制剂中的用途及给药途径，提供辅料有关功能性指标信息（如适用）。

4.3.2 功能特性研究

结合辅料在制剂中的用途及给药途径，详细说明该药用辅料的主要功能特性并提供相应的研究资料。

如：粘合剂可提供表面张力、粒度及粒度分布、溶解性、粘度、比表面积、堆积度等适用的特性指标。

5 质量控制

5.1 质量标准

提供药用辅料的质量标准。质量标准应当符合《中华人民共和国药典》现行版的通用技术要求和格式，并使用其术语和计量单位。

5.2 分析方法的验证

提供质量标准中各项目的方法学验证资料。对于现行版中国药典/美国药典/欧洲药典/英国药典/日本药典已收载的品种，如采用药典标准方法，可视情况开展方法学确认。

5.3 质量标准制定依据

说明各项目设定的考虑，总结分析各检查方法选择以及限度确定的依据。质量标准起草说明应当包括标准中控制项目的选定、方法选择、检查及纯度和限度范围等的制定依据。

6 批检验报告

提供不少于三批生产样品的检验报告。如果有委托外单位检验的项目需说明。委托检验的受托方需具备相关资质。

7 稳定性研究

稳定性研究的试验资料及文献资料。包括采用直接接触药用辅料的包装材料和容器共同进行的稳定性试验。如适用，描述针对所选用包材进行的相容性和支持性研究。

7.1 稳定性总结

总结所进行的稳定性研究的样品情况、考察条件、考察指标和考察结果，对变化趋势进行分析，并提出贮存条件和有效期。

7.2 稳定性数据

以表格形式提供稳定性研究的具体结果，并将稳定性研究中的相关图谱作为附件。

7.3 辅料的包装

说明辅料的包装及选择依据，提供包装标签样稿。

8 药理毒理研究

一般需提供的药理毒理研究资料或文献资料包括：

- (1) 药理毒理研究资料综述。
- (2) 对拟应用药物的药效学影响试验资料或文献资料。
- (3) 非临床药代动力学试验资料或文献资料。
- (4) 安全药理学的试验资料或文献资料。
- (5) 单次给药毒理性的试验资料或文献资料。
- (6) 重复给药毒理性的试验资料或文献资料。
- (7) 过敏性（局部、全身和光敏毒性）、溶血性和局部（血管、皮肤、粘膜、肌肉等）刺激性等主要与局部、全身给药相关的特殊安全性试验研究或文献资料。
- (8) 遗传毒性试验资料或文献资料。
- (9) 生殖毒性试验资料或文献资料。
- (10) 致癌试验资料或文献资料。
- (11) 其他安全性试验资料或文献资料。

根据药用辅料的上市状态、应用情况、风险程度等确定需提交的研究资料和/或文献资料，如不需要某项研究资料时，应在相应的研究项目下予以说明。药用辅料的药理毒理研究可单独进行也可通过合理设计与关联制剂的药理毒理研究合并进行。

三、登记资料说明

1 基于辅料（在制剂中）的使用历史及药典收载情况，附表 1 列出了不同类别辅料所需提供的资料文件。

2 登记资料应列出全部资料项目，对按附表 1 规定无需提供的资料，应在该项资料项目下进行说明。

3 对于之前按注册程序已获批准证明文件的药用辅料，可按附表 1 第 2.4 类资料要求提供资料。审评过程中可根据需要补充资料。

4 辅料已有使用历史的定义：该辅料已在国内外批准制剂中使用且给药途径相同。

5 国外批准制剂的范围：仅限在美国、欧盟、日本批准上市的制剂。

6 对于分类未涵盖的药用辅料，请选择“其它”，其登记资料的要求根据使用历史和药典收载情况提交相关的登记资料。

附表 1

药用辅料登记资料表

资料项目	内容	1.1*	1.2*	1.3*	1.4*	2.1*	2.2*	2.3*	2.4*	3.1*	3.2*
1	登记人基本信息	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	辅料基本信息	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	3.1 (1) 工艺综述	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	3.1 (2) 工艺详述	+	±	±	±	±	±	-	-	±	±
	3.1 (3) 说明商业生产的分批原则、批量范围和依据	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	3.1 (4) 设备	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	3.2.1 关键物料控制信息	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+
	3.2.2 物料控制信息详述	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-
	3.3 关键步骤和中间体的控制	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	3.4.1 工艺稳定性评估	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
	3.4.2 工艺验证	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
	3.5 生产工艺的开发	+	±	±	-	±	±	-	-	-	-
4	4.1.1 (1) 结构确证信息	+	+	+	+	+	+	±	-	+	+
	4.1.1 (2) 结构确证研究	+	±	+	-	-	-	-	-	-	-
	4.1.2 理化性质	+	±	±	±	±	±	-	-	±	±
	4.2.1 杂质信息	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	4.2.2 杂质研究	+	±	±	±	±	±	-	-	±	±
	4.3.1 功能特性信息	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	4.3.2 功能特性研究	+	+	+	±	±	±	-	-	±	±
5	5.1 质量标准	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	5.2 分析方法的验证	+	+	+	±	+	+	-	-	±	±
	5.3 质量标准制定依据	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	批检验报告	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	7.1 稳定性总结	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	7.2 稳定性数据	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	7.3 辅料的包装	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	药理毒理研究	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

注：+ 需提供相关资料的项目

- 无需提供相关资料的项目

± 根据需要提供相关资料的项目

备注：*

国内外批准制剂中未有使用历史的，且

- 1.1 新的分子结构的辅料以及不属于第 1.2、1.3 的辅料；
- 1.2 由已有使用历史的辅料经简单化学结构改变（如盐基，水合物等）；
- 1.3 两者及两者以上已有使用历史的辅料经共处理得到的辅料；
- 1.4 已有使用历史但改变给药途径的辅料。

国内外批准制剂中已有使用历史的，且

- 2.1 中国药典/USP/EP/BP/JP 均未收载的辅料；
- 2.2 USP/EP/BP/JP 已收载，但未在国内上市制剂中使用的辅料；
- 2.3 USP/EP/BP/JP 已收载，中国药典未收载；
- 2.4 中国药典已收载的辅料。

在食品或化妆品中有使用历史的辅料，且

- 3.1 具有食品安全国家标准的用于口服制剂的辅料；
- 3.2 具有化妆品国家或行业标准的用于外用制剂的辅料。

注：

（1）高风险药用辅料一般包括：动物源或人源的药用辅料；用于注射剂、眼用制剂、吸入制剂等的药用辅料。对于高风险辅料的登记资料要求，可根据辅料在特定制剂中的应用以及相应的技术要求，按需提供，或在审评过程中根据特定制剂及辅料在制剂中的应用情况根据需要补充资料。

（2）对于已有使用历史的辅料，若该辅料超出相应给药途径的历史最大使用量，应提供相关安全性数据等资料。

（3）对预混辅料，应根据其在制剂中的应用及配方组成中各辅料成分情况，选择合适的资料要求进行登记。

（4）国家食品药品监督管理总局 134 号公告及其解读中已规定不纳入关联审评审批的药用辅料，仍不纳入药用辅料登记的范围。

（5）以上登记资料分类要求作为登记人资料准备的指导，药品审评中心可根据制剂的技术审评需要提出资料补充要求。

（6）根据辅料分类不同，登记资料 3.2.1 与 3.2.2， 3.4.1 与 3.4.2， 4.1.1(1) 与（2）中提供一组研究资料即可。

附件 3

反馈意见表

单位名称： _____

联系人 ： _____

联系方式： _____

原文条款	建议或意见	原因
⋮		