关联评审制度后长三角地区 46 家药包材生产企业现状的调研分析

Investigation and Analysis of the Current Situation of 46 Pharmaceutical Packaging Material Manufacturers in Yangtze River Delta Area after the Associated Evaluation Policy

王　妮，周亚菊 *，徐　俊，叶　烨，胡光南

（上海市食品药品包装材料测试所，上海 201203）

WANG Ni, ZHOU Yaju*, XU Jun, YE Ye, HU Guangnan

(*Shanghai Food and Drug Packaging Material Control Center, Shanghai 201203*)

摘要：通过问卷调查、线上调研（电话、邮件等）和实地走访的形式，对长三角地区 46 家药包材生产企业在关联评审制度后的质量控制现状和存在问题进行汇总和分析。调研结果显示，药包材生产企业以中小规模为主，主要问题集中在质量管理、生产过程控制、研究开发和变更管理等方面。因此，文章建议药包材生产企业提升包材质量责任意识，加强相关法规的理论学习，并与使用企业建立良好的沟通机制。同时，药包材生产企业自身应注重创新能力的培养，以适应新时代的发展需求。另外，建议相关部门出台更多药包材质量管理方面的制度、规范和细则，指导企业进行质量控制。

关键词：关联评审；药包材；质量控制；监管

中图分类号：R95　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2024)10-1436-06

引用：王　妮，周亚菊，徐　俊，等．关联评审制度后长三角地区 46 家药包材生产企业现状的调研分析［J］．中国医药工业杂志，2024, 55(10): 1436-1441．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.10.018

药包材，即直接与药品接触的包装材料或容器，由一种或多种材料制成的包装组件制备而成，具有良好的安全性、适应性、稳定性、功能性、保护性和便利性。在药品的包装、贮存、运输和使用过程中起到保障药品质量安全性和有效性的作用。

2015 年，国务院发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》，提出了“药包材、药用辅料关联审评”的概念[1]。随后，原国家食品药品监督管理总局先后发布了与之配套的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）[2]，总局关于发布药包材药用辅料申报资料要求（试行）的通告（2016 年第 155 号）[3]，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）[4] 和国家药品监督管理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）[5] 等文件，明确我国药用原、辅、包的注册管理正式调整为以制剂质量为核心的关联审评审批管理。关联评审模式厘清了药包材和药品的关系，将药包材纳入药品生命周期管理，因此带来了长远而深刻的影响。

关联评审制度的实施已有 9 年左右，药包材行业的发展已有了较大变化，且目前国内新药包材标准体系正处于全面建设阶段[6]，因此本研究拟对药包材生产企业的质量控制现状进行调研，分析新形势下企业面临的困难，提出合理建议，期望为药包材的科学监管和高质量发展提供一定的参考。

1　研究方法和内容

1.1　研究对象

选取长三角地区 46 家药包材生产企业，其中上海 8 家、江苏 7 家、浙江 22 家以及安徽 9 家（图 1）。另外，产品为塑料类包材的共 32 家、玻璃类共 6 家、

收稿日期：2024-05-06

基金项目：2023 年上海市药监局专项课题项目（ZX-2023-04）

作者简介：王　妮（1993—），女，中级工程师，从事药包材检测和相容性的研究。

通信作者：周亚菊（1981—），女，高级工程师，从事药包材相容性和标准制修订的研究。

E-mail：zhouyaju@shpmcc.com

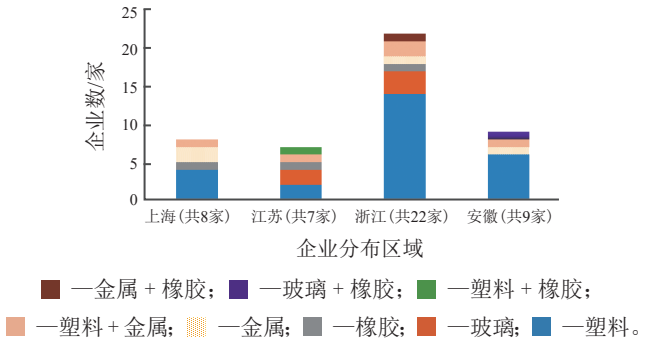


图 1 药包材生产企业和产品分布

Fig.1 Distribution of Pharmaceutical Packaging Material Manufacturers and Products

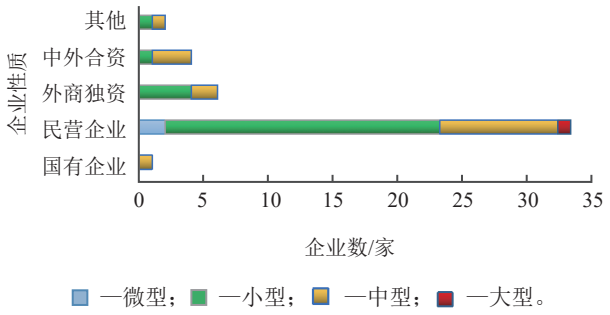


图 2 药包材生产企业的规模和性质

Fig.2 The Scale and Nature of Pharmaceutical Packaging Material Manufacturers

橡胶类共 11 家、金属类共 10 家。

1.2 研究方法

研究方法包括问卷调查、线上调研（电话、邮件等）和实地走访。内容包括企业概况、质量控制与管理现状、检验和研究能力情况、登记情况、药包材变更管理以及新产品开发情况。回收得到药包材生产企业提出的问题和建议共计 45 条，将收集到的数据和信息进行统计和分析。

2 药包材生产企业的现状及问题

2.1 药包材生产企业概况

本次调研范围以长三角地区企业为主，处于全国经济发展的活跃区域，但药包材生产企业仍以中小型企业为主，占比达 98%，其中民营企业占比 72%，具体如图 2 所示。[注：企业类型按照国家统计局关于印发《统计上大中小微型企业划分办法（2017）》的通知（国统字〔2017〕213 号）中的规定进行划分。]

2.2 产品层次和研发能力有待加强

46 家药包材生产企业中，生产非高风险包材的企业较多。仅生产高风险包材的企业为 15 家，仅生产非高风险包材的企业为 26 家，同时生产高风险和非高风险包材的企业为 5 家。[注：药包材产品分类按照《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）附件 2《药包材登记资料要求（试行）》中的规定进行划分。]

非高风险包材主要是用于口服制剂和外用制剂包装的产品，生产技术要求不高。目前由于竞争激烈，利润空间和发展前景均较小。而高风险包材涉及吸入制剂、注射剂、眼用制剂、新材料、新结构、新用途等领域[5]，对生产过程控制、自身稳定性、药品适配性以及容器密封性能等方面要求高，生产企业相对较少，且在技术水平上与国际大企业相比尚有不足，核心竞争力有限。因此，我国药包材产品层次需要进一步升级、转型。

调研结果显示，16 家企业正在进行新型和高端药包材产品的研发，包括绿色环保类材料（如水性可降解材料）、口服液体制剂用新型包装袋、免洗免灭菌类注射剂包装、新型材料环烯烃共聚物（cycloolefin copolymers，COC）、环烯烃聚合物（cycloolefin polymers，COP）塑料预灌封等。1 家药包材生产企业在生产制造的智能化和数字化改造上有了前瞻性布局，通过引入智能化生产线，最大限度降低人工干预，提高了无菌保障并降低污染风险。而更多的药包材生产企业只能生产科技含量不高的传统药包材产品，因此新型药包材研发力度有待加强。

2.3 质量管理水平有待提高

在人员数量和学历方面，药包材生产企业的质量相关人员的数量在 50 人以下的为 35 家，50 人以上的为 11 家，表明药包材生产企业重视药包材的质量控制，涉及的相关人员是质控工作主要力量；但约 54% 的企业，本科及以上学历人员占比低于 30%，仅 1 家企业占比超过 50%，表明高层次、高素质的管理人员和技术人员较少。

在检验能力方面，做全项检验仍有一定难度。调研结果显示，共 4 家企业自行检验，其中 3 家企业主要涉及玻璃类药包材。“部分自检 + 部分委外检验”的企业共 38 家，药品包装材料异常毒性检测等生物测试项目的委外比例为 1%～ 20%。主要原因是检验设备或人员配备不足、测试项目缺乏资质、对标准理解不全、检测成本考虑。

在质量标准研读和企业标准制定方面，生产企业目前主要使用国家药包材标准和企业标准相结合。但各企业在执行国家药包材标准时，部分企业对某些项目的设定存疑，或者对于某检验操作方法或步骤的实际操作细节上存在难点，导致自行开展检验和结果判定上存在困难；此外，部分企业对产品的关键质量属性认知不足，导致药包材产品的企业标准制定困难，未能进行严格管控。

在药包材生产洁净区的管理方面，相关洁净度级别及监测项目均参照了药品生产质量管理规范（2010 版）和“无菌药品”附录，洁净区的设计基本以药包材产品用途确定相应的风险等级。但在调研中发现，大多数非无菌药包材的生产企业仅注重洁净环境的静态监控，对动态监控不够重视，且缺少关键监控参数的趋势分析。

2.4 原材料供应的风险点

原材料供应的安全问题是影响药包材终产品质量和产量的关键因素。调研结果显示，16 家企业原材料来源均为国产。3 家企业原材料来源均为进口，其中进口橡胶类为 1 家，进口橡胶类和塑料类为 2 家。而 27 家企业的原材料来源为“部分进口 + 部分国产”，其中进口比例大于 50%的共有 8 家（玻璃类：5 家，塑料类：2 家，橡胶类：1 家）；进口比例等于 50%的共有 4 家（玻璃类：1 家，塑料类：2 家，橡胶类：1 家）。

进口和国产的原材料各有缺点。进口原材料在出现紧急情况时，易产生供应风险；而部分国产原材料则在生产工艺、配方等方面存在一定的质量问题，可能导致终产品的质量不稳定或供应不稳定。调研结果显示，原材料引起的主要问题集中在质量均一性（20 家）、性能方面不满足（6 家）、安全性（1 家）和供应不足或不稳定（16 家）这 4 个方面。

2.5 产品登记资料准备存在困难

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）要求，药包材按照其附件 2 的资料要求进行登记。登记资料技术要求根据产业发展和科学技术进步不断完善，由国家药品监督管理局药品审评中心适时更新、公布。

附件 2《药包材申报资料要求（试行）》，包括登记人基本信息、药包材基本信息、生产信息、质量控制、批检验报告、自身稳定性研究，以及相容性和安全性研究 7 个方面。从内容和技术角度来看，目前关联审评审批所需的资料日益详细、具体，结合了我国产业发展实际，并按照产品风险分类进一步完善[7]。

调研中，部分药包材生产企业表示在准备登记资料方面存在难度，对相关研究资料的准备及审评审批流程缺少相关经验，期望能够得到权威机构的政策指导与技术支持。另外，企业还对关联评审中药包材登记信息的双向公开、材料提交电子化、标准化等方面有一定的诉求，期望相关机构在保障信息安全的基础上，搭建信息可及化交互平台。

2.6 药包材变更管理能力存在不足

药包材变更是药品全生命周期维护的重要组成部分，涉及面较广，具有复杂性和不确定性，既需要药包材生产企业充分重视药包材的自身变更，并及时将相应信息反馈给使用企业，又要求药包材使用企业加强对于药包材变更的风险识别，并充分评估其对药品制剂的风险。

调研中，29 家企业反馈进行过生产过程中的技术类变更，其中原材料及配方变更、生产工艺和过程控制变更和质量标准变更这 3 类变更较多。多数药包材生产企业自行完成相关变更，仅 4 家企业在自行研究的基础上委托第三方机构。另外，14 家药包材生产企业，曾经协助过制药企业进行上市后药品的药包材变更，涉及微小变更、中等变更和重大变更。例如，外包装印刷版面变更（微小变更）、变更液体制剂的包装材料（中等变更）、变更注射

剂包材的供应商（重大变更）、变更注射剂的包装材质和类型（重大变更）等。

在变更实际的操作过程中，企业普遍反馈困难较多。例如，药包材变更目前是由药包材生产企业自行评估后通知药包材使用企业，其实施变更的步骤和具体要求均不清晰[7]，因此双方经常就变更类别的风险判定或验证工作产生不同意见，一定程度上影响了制剂的质量管理。

关联评审制度是以药品质量为核心，应更关注药包材对药品综合评价的影响。因此，建议药包材生产企业转换思维，研究的重点从单一的药包材质量转向“药包材 + 药品”质量，配合并协助药包材使用企业进行相容性研究、稳定性考察等研究验证工作，提供定制化服务。此外，药包材生产企业还应加强关联审评相关变更法规和制度的理论学习，多与药包材使用企业交流，开展深度合作，共同对变更风险进行有效识别和质量控制。

3 关联评审制度给药包材企业带来的影响

关联审评审批制度是指国家药品监督管理局在审评审批药品制剂时，对化学原料药一并审评审批，对相关药用辅料、药包材一并审评。药包材关联审评制度的实施，解决了注册审批所带来的重复申报和重复评审、与制剂审评审批脱节、责任划分不明、日常监管缺失等弊端[1]。同时，在药包材研发、生产、质量控制和安全性等方面，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[8]。

3.1 明确以制剂质量为核心，强调药包材对制剂的适用性

2000—2015 年，我国实施并执行注册审批，在药包材行业管理初期起到了一定的行业规范作用。但注册审批过度强调了注册合规、标准符合，弱化了如何保障终端产品质量的综合性关联技术审评[9]，导致出现了许多合格的药品、合格的药包材却生产不出优质药物制剂，甚至有可能产生不合格制剂。关联审评审批制度则注重药包材与药品的相容性研究，强调药包材对制剂的适用性，从根本上保证制剂的安全性、有效性及稳定性。

3.2 增强与药品生产企业的关联度

药包材关联评审通过药品上市许可持有人责任制度，将药包材一并纳入药品全生命周期管理。一旦制剂质量出现问题，药包材生产企业也需承担连带责任。通过捆绑风险和责任的模式，助力药包材行业在质量管理和研发能力方面快速发展，尤其在药包材变更管理、相容性研究、试验数据审计追踪、产品溯源、售后管理等方面，有利于药包材生产企业加强与药品生产企业深度合作。

3.3 责任划分要求药包材生产的质量控制水平持续提升

药包材生产的质量控制主要依靠企业自身的质量管理体系，辅助采购方的供应商审计管理。但由于之前的注册模式管理注重事前监管，部分药包材生产企业在取得注册证之后松懈了日常质量管理，增加了质量风险。因此，关联审评制度进一步明确了药包材生产企业和药品生产企业的各方责任，药包材生产企业应对其产品质量负责，且需配合药品生产企业开展供应商审计。而药品生产企业则对其生产的药品质量负责，对所涉及的药包材和药用辅料的采购、使用、变更等进行全面管理[10]。

4 对药包材生产企业的建议

4.1 加强对检测标准和法规政策的研读和理解

药包材生产企业相关质量管理人员应及时收集并更新有关产品的检测标准、变更管理相关法规指南[11—14]、关联评审制度相关信息和背景意义、申报资料要求等，定期进行企业内部和外部的学习和交流，如有对检测标准和法规政策存疑或有不明确的地方，可通过适当渠道进行反馈和咨询。应通过加强对标准和法规政策的理解和思考，更好地适应监管制度。

4.2 加强生产过程控制，规范质量管理体系

药包材关联评审制度对药包材的生产过程质量控制提出了与制剂相当的要求。因此，药包材生产企业应按照相关要求，建立和完善质量管理规范，严格执行日常质量控制，并积极配合药品生产企业

的供应商审计。此外，药包材生产企业还应重视出厂检验的执行和放行标准的制定，必要时可委托有资质或可信赖的第三方检测机构。期望通过全方位的改造升级，提高药包材生产管理水平，以更好地融入药品全生命周期管理。

4.3 注重研发能力，助力产品层次升级转型

在关联审评制度下，药品生产企业对药包材的选择不再受到注册证的限制[1]。为保持自身产品的竞争力，药品生产企业不仅应充分考虑药包材的质量和与药品的适配性，还应关注患者的使用便捷度、环保、用户体验感等问题。这对药包材生产企业既是机遇也是挑战。因此，建议药包材生产企业加强创新意识，开拓高层次、高级别药包材，提高核心竞争力以收获更大的市场。

4.4 与药品生产企业建立通畅信息交流机制

药包材生产企业应在药包材和药品适配性选择和研发、申报注册资料准备、日常生产过程监管、上市后药包材变更管理等阶段，与药品生产企业建立良好的沟通机制，以确保及时发现问题、处理问题。本次调研反馈，药包材生产企业和药品生产企业对药包材变更管理存在不同考量，存在由于双方未进行有效交流，导致无法对变更产生的风险进行有效识别和质量控制的情况发生。

5 结语

关联评审制度是国家药品监管部门贯彻落实国务院“简政放权”的精神，简化申报审批流程，提高药品审评审批工作效率的重要举措[9]。在新制度实行后，药包材生产企业和药品生产企业应在药包材关键检测项目设置、生产过程控制、相容性研究、变更管理风险识别等方面加强合作，提升质量控制能力和水平，使药包材的质量管理与药品相接轨，进而共同保障制剂安全有效。此外，药包材生产企业需加强新型药包材的研究开发和高新技术突破的能力，并制定相应的检测标准。

另外，期望相关部门尽快出台更多药包材质量管理方面的制度、规范和细则，例如药包材生产管理规范、变更研究等级评估、检测标准等法规指南，以更好地指导企业开展药包材相关的质量控制、更好地促进行业高质量发展，并达到科学监管的目的。

参考文献：

[1] 钱景怡, 刘伯炎, 余　正. 关联审评制度下对我国药包材生产企业的建议 [J]. 中国新药杂志, 2020, **29**(9): 972-977.

[2] 原食品药品监管总局. 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 [EB/OL]. (2016-08-09) [2024-05-22]. https://www. cde. org. cn/main/policy/view/a47e8bc225207265224cf494e0d98aa5.

[3] 原食品药品监管总局. 总局关于发布药包材药用辅料申报资料要求（试行）的通告 [EB/OL]. (2016-11-23) [2024-05-22]. https://www. cde. org. cn/main/policy/view/0864534abe10f977be1bd2c5089742e2.

[4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告 [EB/OL]. (2017-11-23) [2024-05-22]. https://www. cde. org. cn/main/policy/view/a67dd0de426f14e7bf9767cd3548b206.

[5] 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 [EB/OL]. (2019-07-15) [2024-05-22]. https://www. cde. org. cn/main/policy/view/ca8bc8e4640f10eb79cc2294aa015536.

[6] 张　博, 徐志洲, 沈　永, 等. 《中华人民共和国药典》药包材标准体系构建的调研与分析 [J]. 医药导报, 2022, **41**(10): 1412-1416.

[7] 王　佳, 袁利佳. 原料药、药用辅料和药包材登记和关联审评管理工作现状及优化建议 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, **37**(24): 3397-3400.

[8] 杨会英, 赵　霞, 贺瑞玲, 等. 药包材关联审评审批申报资料技术要求的对比分析 [J]. 中国药事, 2018, **32**(3): 310-316.

[9] 洪小栩. 建立药用原辅包标准体系做好关联审评审批技术支撑 [J]. 中国食品药品监管, 2018, (9): 36-43.

[10] 任连杰, 马玉楠, 蒋　煜, 等. 对药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项公告的解读与思考 [J]. 中国新药杂志, 2017, **26**(19): 2261-2265.

[11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》的通告 [EB/OL]. (2021-02-10) [2024-05-22]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/4ec3dca752a82347bdf24ad3d3e85113.

[12] 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［EB/OL］.（2021-04-01）［2024-05-22］. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/67cf09282a5159c6b7a78429983ea6b1.

［13］ 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》的通告［EB/OL］.（2021-06-25）［2024-05-22］. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/7ef3a0d630aea8a49186f49f31a6fd3c.

［14］ 中国医药包装协会.《药包材变更研究技术指南》：T/CNPPA 3009-2020［EB/OL］.（2020-05-29）［2024-05-22］. https://www. cnppa. org/index. php/Home/Bz/show_2019/id/1124. html.

（上接第 1429 页）

［3］ 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》生物制品附录修订稿的公告（2020 年第 58 号）［EB/OL］.（2020-04-26）［2023-11-20］. https: //www. nmpa. gov. cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426172601351. html.

［4］ 范文平，赵宏大，谢 文. 生物制品无菌检查试验方法发展方向的探讨［J］. 中国药师，2014, **17**(1): 158-160.

［5］ 史 磊，宋 薇，王天予，等. 无菌连接技术在疫苗生产中的应用［J］. 化工管理，2017, **35**(12): 167-168.

［6］ 高 倩，江 洪，叶 茂，等. 全球单克隆抗体药物研发现状及发展趋势［J］. 中国生物工程杂志，2019, **39**(3): 111-119.

［7］ 颜若曦. 无菌药品污染控制策略要点探析［J］. 医药导报，2023, **42**(9): 1424-1429.

［8］ 胡敬峰，韩 莹. 无菌工艺模拟试验中存在的问题与对策［J］. 中国药事，2019, **33**(12): 1395-1399.

［9］ 唐文燕，张 闯，颛孙燕. PIC/S GMP 无菌药品附录对我国无菌药品检查的影响［J］. 中国药事，2023, **37**(5): 499-503.

［10］ 胡敬峰，明 奕，王金子，等. 欧盟与我国 GMP 无菌药品附录差异分析与探讨［J］. 药学研究，2023, **42**(8): 636-640.