

国家药典委员会

药典通函〔2022〕249号

关于征求《中国药典》药包材生物学评价与 试验选择指导原则意见的通知

各有关单位：

按照《“十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划》和《中国药典》2025年版编制大纲的规划，我委组织有关单位及专家拟定了《中国药典》药包材标准体系及相应标准草案，现就体系中《药包材生物学评价与试验选择指导原则》草案（见附件1）征求相关单位意见，起草说明见附件2。

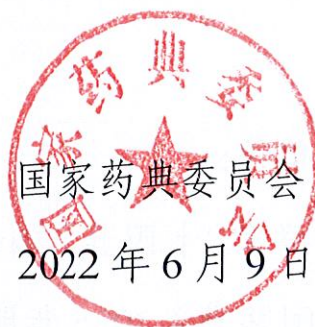
为确保标准的科学性、合理性和适用性，请相关单位尽快组织认真研核，无论是否有异议，均请及时反馈。若有异议，请附相关说明、实验数据和联系方式。

本次征求意见为期1个月，请将反馈意见表（见附件3）EXCEL电子版发送至指定邮箱：liuchenghu510@163.com。

联系电话：0531-82682901（草案起草单位）

010-67079566（国家药典委员会）

- 附件：1. 药包材生物学评价与试验选择指导原则草案
2. 药包材生物学评价与试验选择指导原则草案
起草说明
3. 药包材生物学评价与试验选择指导原则草案
反馈意见表



附件 1

药包材生物学评价与试验选择指导原则草案

1 1 范围

2 本标准规定了药包材生物学评价与试验选择的基本原则,适用于药包材生物
3 学评价方法与试验条件的选择。

4 2 规范性引用文件

5 《中国药典》通则 4011 药包材急性全身毒性检查法

6 《中国药典》通则 4013 药包材溶血检查法

7 《中国药典》通则 4014 药包材细胞毒性检查法

8 《中国药典》通则 1142 热原检查法

9 《中国药典》通则 XXXX 药包材皮内反应检查法

10 《中国药典》通则 XXXX 药包材刺激检查法

11 《中国药典》通则 XXXX 药包材皮肤致敏检查法

12 《中国药典》通则 XXXX 药包材遗传毒性检查法

13 GB9685 《食品接触材料及制品用添加剂使用标准》

14 3 术语与定义

15 3.1 生物学风险 Biological risk

16 由药包材的浸出物与人体间作用引起的健康伤害发生的可能性,以及与该伤
17 害的严重程度的组合。

18 3.2 提取液 Extract

19 由样品或对照样品提取而得的液体。

20 3.3 可提取物 Extractables

21 实验室条件下,可从药品包装、包装组件或其材料中释放并进入提取溶剂中
22 的有机和无机化学物质。

23 3.4 浸出物 Leachables

24 在正常贮存、使用条件下或者药品的稳定性研究期间,从药品包装、包装组
25 件或其材料中浸出到所包装制剂中的外来有机和无机化学物质。

26 3.5 终点 Endpoint

27 能被客观检测的不良生物学作用。

28 注：常见需要考虑的终点包括细胞毒性、刺激、急性全身毒性、致热性等。

29 3.6 毒理学风险 Toxicological risk

30 针对药包材浸出物接触水平发生不良反应的可能性。

31 4 药包材生物学评价基本原则

32 4.1 生物学评价应由掌握理论知识和具有经验的专业人员来策划、实施并形成文
33 件。药包材的生物学评价一般只在首次生产或发生 4.7 中规定的情况时进行，否
34 则无需进行。

35 4.2 在进行药包材生物学评价时应考虑：

36 a) 药包材的组成、添加剂、加工过程的加工助剂和污染物、粘合剂和残留物以
37 及药包材向预期包装的药品迁移化学物并间接地作用于患者的可能性；

38 b) 药包材的实际使用状况决定了药包材的生物学风险程度。应根据拟包装药品
39 的给药途径以及药品与药包材相互作用的可能性对药包材的风险程度进行分类，
40 在分类的基础上识别和选择完成生物学评价所需要的数据。常见的给药途径包括：
41 口服、皮肤/黏膜、眼、吸入、胃肠外。不同给药途径药包材的风险程度不同。

42 例如，对于口服给药制剂的包装，如果材料符合 GB9685《食品接触材料及制品
43 用添加剂使用标准》或相关法规指南要求，一般无需进行生物学试验；

44 c) 药包材与拟包装药品之间的相互作用决定了浸出物的量，常用药包材如玻璃、
45 陶瓷、金属、塑料、橡胶材料与所包装制剂，特别是液体制剂之间的相互作用不
46 相同。例如，同样是注射液，采用塑料包装或玻璃包装，两者发生相互作用的
47 可能性就会不同。

48 4.3 如图 1 所示，药包材生物学评价一般按以下步骤进行：

49 a) 确定直接接触药品的包装组件；

50 b) 收集各种组件材料的组成、添加剂（如助剂、涂层、表面处理等）信息；

51 c) 确定是否存在可比的具有安全使用史的药包材；

52 d) 药包材与药品的接触方式、接触条件；

53 e) 药包材及组件生产工艺，包括灭菌过程（如有）、存储条件等；

54 f) 药包材和组件材料的组成成分、添加剂等已有的毒理学和其他生物学安全数
55 据；

56 g) 生物学终点和/或试验的选择（见附录 A）；

57 h) 毒理学风险评估, 得出药包材是否具有生物学风险的结论。

58 4.4 材料表征是药包材生物学评价过程中重要的一步(见图 1), 用来鉴别材料
59 及获取材料中化学物质的定性定量信息。这些信息可从材料技术规范或材料供应
60 商处直接获得, 必要时也可采用适当的分析技术获得。表征的程度取决于药包材
61 用于包装药品的已有使用史和毒理学数据以及该药包材预期使用状况, 但至少应
62 涉及组成药包材的化学组分和生产中可能残留的加工助剂或添加剂等。

63 4.5 当某一药包材的生物学安全性不低于具有可证实的安全使用史的药包材时,
64 表明两者具有生物学等同性, 则可以完成生物学评价。下面列出的示例是判定生
65 物学等同性时需要考虑的方面:

66 a) 拟包装药品与药包材发生相互作用的可能性以及给药途径的风险程度相同或
67 更低;

68 b) 材料配方相同或所关注毒性物质减少;

69 c) 可提取物谱水平相同或更低;

70 d) 添加剂/加工助剂/残留物水平有所降低或完全去除, 或所选择的替代添加剂/
71 加工助剂具有更高水平的毒理学安全性;

72 e) 加工过程和工艺相同或能维持或减少可提取物的数量和/或水平。

73 4.6 在进行生物学评价过程中应当注重运用已有信息(包括材料、文献资料、体
74 外和体内试验数据、使用史), 不应当局限在生物学试验上。若对已有数据的评
75 审得出药包材所用材料具有可证实的安全使用史, 并且与所评价药包材具有等同
76 的实际使用状况, 或有足够的证明和/或可用的试验数据表明药包材的风险程度
77 可接受时, 则不需要进行试验。如果需要进行试验, 应根据药包材的风险程度、
78 与所包装药品发生相互作用的可能性来选择相应的、合理且具有可操作性、可靠
79 性和重复性的体外或体内试验。只要可能, 在体内试验之前先进行体外筛选试验。

80 4.7 在下列任一情况下, 应考虑对药包材重新进行生物学评价:

81 a) 制造所用材料来源或与生物学评价相关的技术标准的改变;

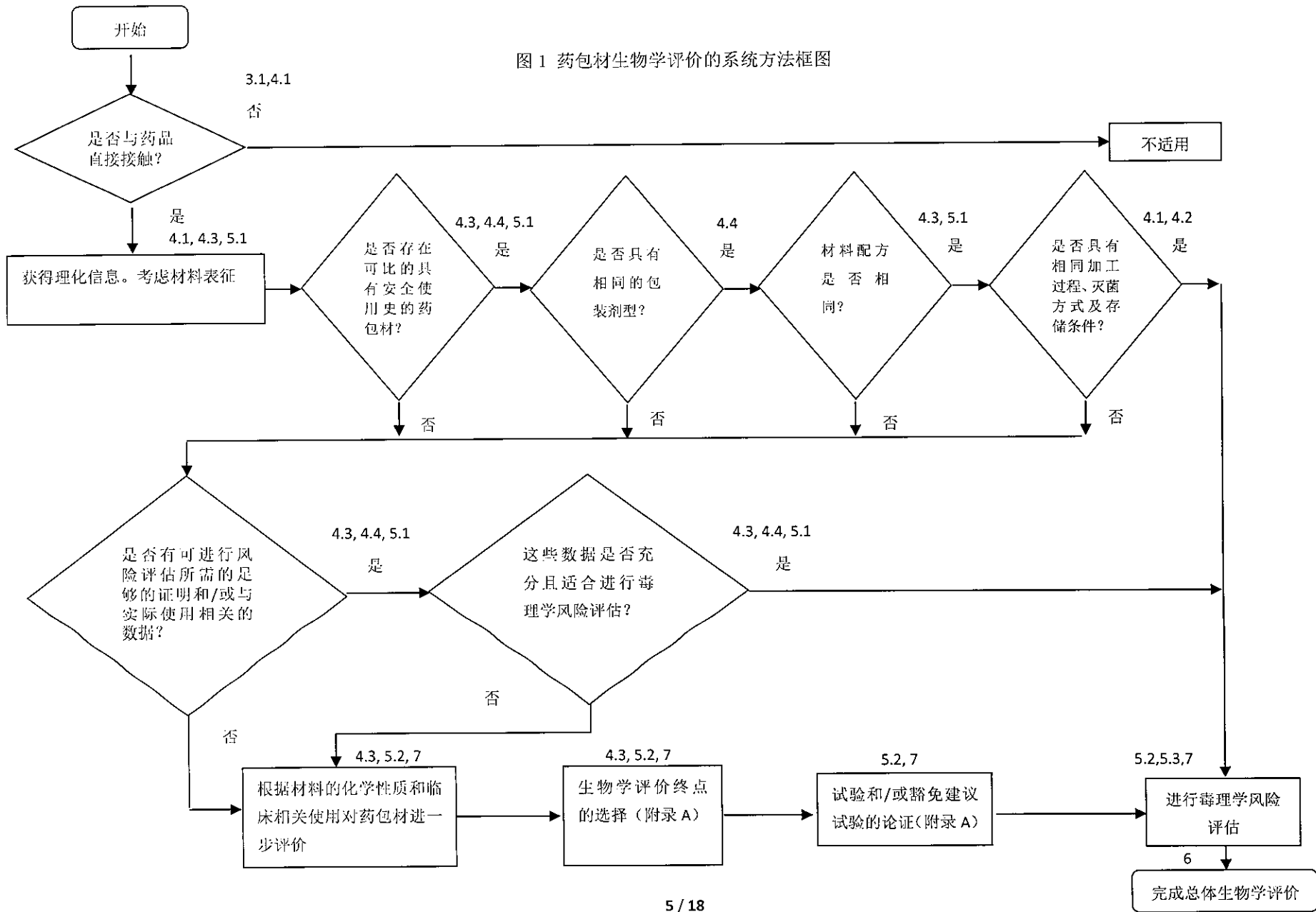
82 b) 药包材和组件的配方、工艺或灭菌的任何改变;

83 c) 预期用途的任何改变;

84 d) 临床出现了与药包材相关不良生物反应的任何证据。

85 重新评价应当在以往评价所形成文件的基础上开展, 以避免重复不必要的生

图 1 药包材生物学评价的系统方法框图



89 5 生物学评价过程

90 5.1 收集生物学风险分析的信息

91 收集药包材的信息是生物学评价过程至关重要的第一步。这些信息可从材料
92 技术规范或材料供应商处直接获得，如供应商提供的材料安全数据单、登记备案
93 信息等。此外还包括已有安全使用史数据。

94 a) 对于药包材组件材料，收集的信息包括但不限于：

95 1) 材料的配方组成、添加剂（如助剂、涂层、表面处理等）；

96 2) 符合性声明，若有（如符合 GB9685《食品接触材料及制品用添加剂使用标准》，
97 其它法规指南性文件等）；

98 3) 相关的生物学试验结果及方法适用性。

99 b) 对于制成的药包材，收集的信息还可包括：

100 1) 加工助剂、涂层材料、表面处理材料等添加剂的定性、定量信息；

101 2) 清洗、灭菌等加工工艺信息；

102 3) 理化试验结果；

103 4) 生物学试验结果及方法适用性；

104 5) 适用时，提取物研究结果；

105 6) 可能存在的需要特殊关注安全性的化合物（如邻苯二甲酸盐、多环芳烃、亚
106 硝胺类等）；

107 7) 浸出物研究结果，试验和/或研究的毒理学评价结果。

108 在收集到药包材数据信息后，分析比较是否存在可比的具有安全使用史的药
109 包材。可比药包材一般为生物学评价证据链完整的药包材。如果可比药包材与待
110 评价药包材在与生物学风险相关的方面（如拟包装药品的风险等级和配方特性、
111 材料配方、加工过程、灭菌方式及存储条件等）均等同，则可直接得出生物学风
112 险等同的结论。

113 5.2 已有数据的应用

114 将收集到的已有信息与药包材风险评估所需的数据进行比较（见附录 A 和第
115 4 章），确定进行风险评估还需要补充的其他数据。药包材的材料表征是用来对
116 提取液中存在的超过一定水平或阈值的化学物进行识别、定性和定量。材料表征
117 获得的信息可用于支持生物学风险评估。如果收集到的已有信息对生物学风险评

118 估足够充分，则不必进行材料表征。否则，可能需要通过适当的化学分析技术获
119 得材料表征的数据，将获得的定性和定量信息用于毒理学风险评估。当发生药包
120 材变更需要考虑再评价时，如 4.7 的 a)、b)，则一般基于已有信息，必要时，
121 结合适宜的补充数据来评价生物学等同性，从而完成生物学再评价。

122 5.3 生物学评价终点的选择

123 根据药包材的实际使用状况对其生物学风险进行分析，如所包装制剂的剂型、
124 给药途径和频次、给药时间等。将已有的信息与待评价药包材生物学安全所需
125 的数据进行比较，识别出进行生物学风险评价需要的数据，选择相应的生物学评价
126 终点（附录 A）。对于所选择的评价终点，可通过：

127 a) 所表征出的化合物结合相关毒理学阈值/推导出的允许暴露量来评价，具体包
128 括：

129 1) 对于表征出的具有足够致癌性数据但无阈值的化合物：致突变致癌原，一般
130 以终生暴露产生的致癌风险小于十万分之一作为可忽略致癌风险；对于未经致突
131 变性测试或评估的突变原或具有潜在致突变但未经鉴别的化合物，可通过毒理学
132 关注阈值来评估致癌风险；

133 2) 对于有实际阈值的化合物：可以直接使用法规指南中规定的日暴露允许限量
134 或其他专业数据。

135 b) 生物学试验进行评价。

136 这两种评价方式可以单独进行，也可相互补充。例如，对于某一透析液包装
137 识别出的遗传毒性终点，如所表征出的化合物的量小于相关毒理学阈值，则可以
138 豁免遗传毒性试验。应注意的是，对于没有安全应用史的新材料，新工艺制备的
139 药包材，可能要考虑更多附表 A1 以外的终点。

140 5.4 生物学试验

141 5.4.1 总则

142 除了第 4 章规定的基本原则之外，当认为有必要进行药包材生物学试验时还
143 应做到以下几点：

144 a) 试验时应考虑：

145 1) 药包材的风险程度、与所包装制剂发生相互作用的可能性、加工过程中的残
146 留物（如加工助剂或添加剂）；

- 147 2) 药包材的化学特性;
- 148 3) 药包材配方中化学物质的毒理学活性;
- 149 4) 已有的文献、以前的经验和生物学试验方面的信息;
- 150 5) 试验的灵敏度和特异性对有关生物学评价的影响;
- 151 6) 充分考虑动物福利, 尽可能减少动物的痛苦。
- 152 b) 制备药包材的提取液时, 所用溶剂及提取条件应考虑该药包材的性质、拟包
- 153 装制剂的类型以及试验方法的适用性, 并根据 5.4.3 进行。
- 154 c) 适宜时, 使用阳性对照和阴性对照;
- 155 d) 当出现生物学试验失败情况时, 可参照附录 C 进行原因分析。

156 5.4.2 样品的选择与制备

157 样品的选择应考虑能够代表实际使用情况。在样品制备时, 应注意:

- 158 a) 对无菌药包材样品, 制样时应无菌操作;
- 159 b) 对非无菌状态供应但后续不要求灭菌的药包材样品, 一般直接取样制备样品,
- 160 并避免在制样过程中引入污染; 如果试验需要对样品进行灭菌时, 如细胞毒性试
- 161 验, 应考虑灭菌过程对样品的影响;
- 162 c) 对非无菌状态供应但后续要求灭菌的药包材样品, 如可能, 制样前应按制造
- 163 商推荐的灭菌方法灭菌, 采用无菌操作制样;
- 164 d) 除另有规定, 样品在生物学试验前不应进行清洗;
- 165 e) 对于弹性体、涂层材料、复合材料、多层材料等, 考虑完整表面与切割表面
- 166 存在潜在的提取性能差异, 应尽可能完整提取。如需切割样品时, 应考虑新暴露
- 167 表面(如内腔或切面)的影响。切割工具应清洁避免污染;
- 168 f) 进行生物学试验的样品不包括油墨、标签粘合剂等非药包材制造过程引入的
- 169 添加材料。

170 5.4.3 样品提取液制备

171 5.4.3.1 提取容器

172 除另有规定, 提取应在洁净、化学惰性、密闭的容器中进行。为确保提取容

173 器不干扰试验材料提取液, 提取容器应为: a) 硼硅酸盐玻璃试管, 其密封盖内

174 衬为惰性材料(如聚四氟乙烯); b) 特定材料和/或提取程序所需的其他惰性提

175 取容器。

176 5.4.3.2 提取条件的选择

177 提取是一个复杂的过程，受时间、温度、表面积与体积比、提取溶剂以及材
178 料的相平衡的影响。提取条件一般应参考制剂的工艺条件，即结合生产、运输、
179 贮存和使用最差的条件，特别是灭菌工艺条件，通过适当提高提取温度和延长提
180 取时间的方式，以合理增加包装材料中的可提取物；但应注意提取不应使材料发
181 生降解。聚合物提取温度应在玻璃化转变温度以下。如果玻璃化转变温度低于使
182 用温度，提取温度应低于熔化温度。

183 (1) 温度和时间

184 应选择下列条件之一进行提取：

- 185 a) $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$, $(24 \pm 2) \text{ h}$;
- 186 b) $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$, $(72 \pm 2) \text{ h}$;
- 187 c) $(50 \pm 2) ^\circ\text{C}$, $(72 \pm 2) \text{ h}$;
- 188 d) $(70 \pm 2) ^\circ\text{C}$, $(24 \pm 2) \text{ h}$;
- 189 e) $(121 \pm 2) ^\circ\text{C}$, $(1 \pm 0.1) \text{ h}$ 。

190 (2) 提取比例

191 按照表 2 选择提取比例，应使材料浸没在提取溶剂中。标准表面积包括样品
192 两面面积的总和，不包括不确定和不规则面积。适用时，提取之前可将材料切成
193 小块，如切成约 $10\text{mm} \times 50\text{mm}$ 或 $5\text{mm} \times 25\text{mm}$ 的小块。

194 表 2 提取比例的选择

厚度 mm	提取比例 (表面积或质量/体积) $\pm 10\%$	材料形态举例
≤ 0.5	$6\text{cm}^2/\text{mL}$	膜、薄片、管
> 0.5	$3\text{cm}^2/\text{mL}$	管、厚片
不规则形状	$0.2\text{g}/\text{mL}$	弹性密封件、输液接口

195 对于袋、瓶（适用时）等容器类药包材，也可按表 2 给出的比例充注提取溶
196 剂，但应保证内表面与提取溶剂充分接触。预灌封类药包材可充注提取溶剂至标
197 示容量进行提取。

198 5.4.3.3 提取溶剂的选择

199 选择提取溶剂时，应充分考虑药包材的材料特性、使用以及所包装制剂的配

200 方特性。提取溶剂的性质和种类应尽可能包括实际使用的所有状况。常见的提取
201 溶剂有：

- 202 a) 氯化钠注射液；
- 203 b) 植物油（如棉籽油或芝麻油）；
- 204 c) 含有乙醇(1:20)的氯化钠注射液；
- 205 d) 聚乙二醇 400；
- 206 e) 制剂溶剂（如适用）；
- 207 f) 无血清或含血清的哺乳动物细胞培养基

208 药包材推荐提取条件见附录 B。

209 5.4.3.4 提取时的其他要求

210 如可能，提取应在振摇的条件下进行。提取液应在制备后尽快使用，以防止
211 吸附在提取容器上或成分发生其他变化。提取液如存放超过 24h，则应验证贮存
212 条件下提取液的稳定性和均一性。

213 5.4.4 细胞毒性试验

214 采用细胞培养技术的细胞毒性试验可用于确定由药包材提取液引起的细胞
215 死亡（如细胞溶解）、细胞生长抑制、集落形成和其他细胞方面的作用。应按照
216 药包材细胞毒性检查法（通则 4014）进行试验。

217 5.4.5 致敏反应试验

218 用一种适宜的模型评估药包材提取液潜在的接触致敏反应。应按照药包材致
219 敏检查法（通则 XXXX）进行试验。

220 5.4.6 刺激试验

221 刺激试验可在一种适宜模型的相应部位（如皮肤、眼和黏膜）上测定药包材
222 提取液的潜在刺激作用。其中，皮内反应试验不仅用来评价组织对药包材提取液
223 的局部反应，还可用于不适宜于用皮肤或黏膜试验测定刺激的药包材。皮内反应
224 试验也适用于疏水性提取液。刺激试验的进行应与使用或接触的途径（皮肤、眼
225 和黏膜）和时间相适应，如包装眼用液体制剂的药包材应进行眼刺激试验。预期
226 接触特定部位的药包材（如接触直肠制剂的药包材），在用其他方法不能得到安
227 全性数据的情况下，考虑进行接触部位的刺激试验。应按照药包材刺激检查法（通
228 则 XXXX）进行试验。

229 5.4.7 溶血试验

230 溶血试验用于在体外测定由药包材导致的红细胞破裂和血红蛋白释放的程
231 度。应按照药包材溶血检查法（通则 4013）进行试验。

232 5.4.8 热原试验

233 热原试验用于测定药包材提取液的致热反应。致热反应可能是由材料、内毒
234 素或其他物质所介导，比如革兰氏阳性细菌和真菌成分。内毒素污染是致热反应
235 的一个重要原因，但不应与材料介导的致热反应相混淆。对于无安全使用史的新
236 材料或材料变更时可能含有致热性物质时，应考虑进行热原试验；对于具有可证
237 实安全使用史的已上市材料，则不应再考虑进行热原试验。应按照热原检查法（通
238 则 1142）进行试验。

239 5.4.9 遗传毒性试验

240 遗传毒性试验可用于评估由药包材提取液引起的基因突变、染色体结构和数
241 量的改变以及其他 DNA 或基因毒性。应按照药包材遗传毒性检查法（通则 XXXX）
242 进行试验。

243 5.4.10 急性全身毒性试验

244 对于有潜在毒性的浸出物和降解产物，急性全身毒性试验可用于评估在一个
245 动物模型中 24h 内一次或多次接触药包材提取液潜在危害的影响。应按照药包材
246 急性全身毒性检查法（通则 4011）进行试验。

247 6 总体生物学评价

248 药包材生物学评价需要多学科专家团队共同合作来完成，能够对组成材料和
249 组件或药包材要求进行解释。评价时需要考虑：

250 a) 预期用途；

251 b) 患者人群；

252 c) 给药时间；

253 d) 所有可获得数据的评审，例如生物学试验、化学表征以及相关化学安全性评
254 估；

255 e) 理化试验；

256 f) 文献和已有临床经验。

257 当考虑使用以前试验结果时，应评价所使用方法与当前规范的相关性。生物

258 学评价应同时考虑化学接触风险和组成材料、组件或药包材的生物学反应。

259 如果从化学安全性评估或生物学试验失败结果中识别出某一特定的接触风
260 险，应考虑其预期影响并论证是否在药包材中持续使用该样品。在评估中需要考
261 虑：

262 a) 评价化学表征结果与生物学试验失败结果之间的相关性；

263 b) 考虑附加的体外和/或体内试验来进一步确认实际风险；

264 c) 更换或修改原材料和组件。

265 总体来说，在药包材生物学评估过程中使用的信息和附加的降低风险步骤将
266 会为所包装药品形成一个证据权重评估报告。

267 7 生物学评价数据的解释和结论

268 应由具有相应理论知识和实践经验的评价专家进行药包材生物学评价数据
269 的解释并形成结论，包括但不限于：

270 a) 包装、存储和使用的描述；

271 b) 药包材生物学评价的策略和计划的内容；

272 c) 材料表征的充分性；

273 d) 选择和/或豁免试验的说明；

274 e) 已有数据和试验结果的解释；

275 f) 完成生物学评价所需的其他数据；

276 g) 毒理学风险评估；

277 h) 药包材生物学评价的结论。

278 附录 A 生物学评价终点

279 表 A. 1 是一个评估程序的框架，不是一个核查清单。对一些特殊药包材，可
280 能需要不同的终点组合，或多于或少于表 A. 1 中所包括的终点。除了表 A. 1 所列
281 的终点，一般对于没有安全应用史的新材料，新工艺制备的药包材，还可能需要
282 在风险评估的基础考虑更多的评价终点，如：（亚）慢性毒性、致癌性、免疫毒
283 性、生殖/发育毒性或其他器官特异性毒性。

284 表 A. 1 要考虑的生物学评价终点

分类		生物学评价终点						
拟包装制剂给药途径	拟包装制剂	细胞毒性	致敏反应	刺激 ^b	热原 ^c	溶血	遗传毒性 ^d	急性全身毒性
口服 ^a	口服片制剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、丸剂、口服液体制剂							
皮肤黏膜	外用液体制剂 外用膏、糊、凝胶、膜剂 外用及舌下给药用气雾剂 鼻吸入气雾剂及喷雾剂 栓剂	E	E	E			E	E ^e
眼	眼用液体制剂	E	E	E			E	E ^e
吸入	吸入粉雾剂、吸入粉末	E		E				
	吸入气雾剂及喷雾剂	E	E	E			E	E
胃肠外	植入剂	E		E				
	注射用无菌粉末	E			E			E
	注射液及冲洗剂	E	E	E	E	E	E	E

注 1: E 表示生物学风险评估可能需要的评价终点, 当已有充分数据时, 则不需要再进行试验。

注 2: 通常情况下, 玻璃(如: 钠钙、硼硅玻璃), 不含铅、镍、铬、镉等的金属与合金以及陶瓷类的药包材无需进行生物学试验, 含涂层、复合材料的此类材料除外。

注 3: 除了表中所列的终点外, 一般对于没有安全应用史的新材料, 新工艺制备的药包材, 还宜在风险评估的基础上根据药包材预期使用状况考虑(亚)慢性毒性、致癌性、免疫毒性、生殖/发育毒性或其他器官特异性毒性终点。

a: 包装口服制剂的药包材, 如果材料符合 GB9685《食品接触材料及制品用添加剂使用标准》或相关法规指南要求, 则无需进行生物学试验; 如果进行试验, 材料应至少满足皮肤给药项下的接受准则。

b: 刺激试验的进行应与使用或接触的途径(皮肤、眼和黏膜)和时间相适应, 如包装眼用液体制剂的药包材应进行眼刺激试验。预期接触特定部位的药包材(如接触直肠等制剂的药包材), 在用其他方法不能得到安全性数据的情况下, 考虑进行接触部位的刺激试验。

c: 热原试验不能区分致热性是因材料本身还是由细菌内毒素、革兰氏阳性菌或真菌等物质污染所致。对于无安全使用史的新材料, 应考虑进行热原试验; 对于具有可证实安全使用史的已上市材料, 则不应再考虑进行热原试验。

d: 如果药包材可能含有致突变性毒性物质, 宜在风险评估中考虑该终点。

e: 有细胞毒性时, 需开展的试验。

286

附录 B 药包材生物学试验提取条件选择

287 B.1 细胞毒性试验的提取溶剂可选择氯化钠注射液、注射用水、无血清哺乳动物
288 细胞培养基、含血清哺乳动物细胞培养基。应采用以下方式提取：

289 以含血清哺乳动物细胞培养基为提取溶剂时，(37±1)℃至少提取(24±2) h；

290 以无血清哺乳动物细胞培养基为提取溶剂时，(37±1)℃提取(72±2) h；

291 以氯化钠注射液或注射用水为提取溶剂时，(121±2)℃提取(1±0.1) h。

292 B.2 热原和溶血试验均应选择氯化钠注射液作为提取溶剂，根据表 B.1 选择适宜
293 的温度和时间。

294 B.3 对于包装药品后需经高压蒸汽灭菌工艺的药包材，提取温度及时间应选择
295 (121±2)℃，(1±0.1) h；注射用胶塞及其他包装药品后不经高压蒸汽灭菌工艺
296 的药包材，按表 B.1 选择适宜的提取条件。

297 B.4 除 B.1~B.3 规定的情况外，表 B.1 中推荐的提取条件为通常采用的条件，需
298 要时也可采用其它经论证的提取条件。

299

表 B.1 药包材推荐提取条件

	制剂		提取条件	
			提取溶剂	温度时间
药包材 ¹	液 体、 半固 体	非极性	植物油	(70±2)℃，(24±2) h
		极性	氯化钠注射液	
		其他	乙醇(1:20)的氯化钠注射液；聚乙二醇 400；制剂溶剂	
	固体	氯化钠注射液	(50±2)℃，(72±2) h	
注射 用胶 塞	非极性	植物油	(121±2)℃，(1±0.1) h	
	极性	氯化钠注射液		
	其他	乙醇(1:20)的氯化钠注射液；聚乙二醇 400；制剂溶剂	根据提取溶剂的性质选择适宜的提取条件	
注 1：指除注射用胶塞以及包装药品后需经高压蒸汽灭菌工艺以外的药包材。				
注 2：聚合物提取温度应在玻璃化转变温度以下。如果玻璃化转变温度低于使用温度，提取温度应低于熔化温度。				
注 3：提取溶剂选择参照 5.4.2				

附录 C 生物学试验失败原因的研究

300

301 C.1 初步考虑

302 当出现某一生物学试验失败情况时，在进行组件或材料理化测试前，首先需
303 要考虑从以下几个方面分析原因：

304 a) 实验人员：进行生物学试验的人员应经过培训、具备足够的知识和技术能力，
305 给出一致、可靠的试验结果，支持科学合理的结论和决策；

306 b) 仪器设备：仪器设备应进行适当的维护、校准，并证明其处于可使用的操作
307 条件下。这不仅包括精密的分析仪器，还包括与样品制备和贮存有关的设备（例
308 如，移液管、培养箱、pH 计）。

309 c) 药包材样品：样品的完整性和状态对于试验结果的可信性至关重要。应先确
310 认样品的特征、运输和转运条件，以确保样品不会有任何形式的降解或分解。对
311 样品组成配方、加工工艺和处理条件的了解将有助于实验结果的解释。样品制备
312 的条件（如温度、时间、萃取溶剂等）应与样品特性兼容。应考虑样品的制备、
313 处理和贮存（例如，持续时间、温度、相对湿度、光照）、降解和样品制备过程
314 中可能受到的污染等因素，以确保试验样品的完整性不受影响。

315 d) 试验方法：经过培训的实验室人员，按照试验协议中规定进行试验对于获得
316 可靠结果非常重要。主要的考虑因素包括特定的试验或分析是否可靠地进行，并
317 确保试验材料（试剂、培养基、细胞等）已得到适当的储存和维护，且未在过期
318 后使用、受到污染或以任何方式降解。

319 e) 实验室环境：实验室的环境条件应适用于所进行的试验，并降低试验样品发
320 生污染或降解可能性。

321 C.2 化学评估的作用

322 生物学试验失败提示药包材或组件在临床使用时可能或发生生物学作用，例
323 如刺激、致敏、遗传毒等。应基于风险来研究生物学试验失败，这将有助于理解
324 试验失败的性质、原因和潜在影响。化学评估可以为生物学试验失败研究提供补
325 充说明。使用化学评估来研究生物学试验失败的前提是：必须充分了解各项生物
326 学试验的优势和局限性，明确失败类型并了解失败可能带来的潜在影响。对生物
327 学试验失败研究需要考虑的方面包括：

328 a) 评估试验样品的特性，包括材料成分、样品制备或加工以及可提取化学物质

329 的鉴定和评估结果；
330 b) 比较生物学试验和化学评估所采取的提取和分析条件，在两者检测结果之间
331 建立相关性，将有助于为失败结果提供科学合理的理由，包括评估化学物质的毒
332 理学意义；
333 c) 考虑生物学试验系统的复杂性，在将化学评估得到的单一或多个化学物质与
334 生物学试验结果相关联时，需要合理且严谨的科学判断。因为可能无法确定生物
335 学试验结果是否是由单一化学物质或多个化学物质相加或协同作用造成；
336 d) 了解材料配方、添加剂和加工助剂、加工条件（例如成型、清洁、灭菌）以
337 及药品贮存和使用条件。在制定改进措施时，可考虑更换或修改组件或材料，减
338 少或消除用于加工或赋予材料或部件所需特性的特定化学物质，以及改进成型、
339 加工、清洁或灭菌条件等；
340 e) 当采取改进措施后，仍有一项或多项生物学试验无法获得理想结果时，应重
341 点关注所有可能影响患者安全的因素，包括给药剂量、频次、接触途径和持续时
342 间，以及相关阈值的应用。采用对患者安全和药品质量的风险/受益影响进行科
343 学合理的评估。

起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院

联系电话：0531-82682901

参与单位：中国食品药品检验研究院、深圳市药品检验研究院、苏州百特医疗用
品有限公司

附件 2:

药包材生物学评价与试验选择指导原则草案起草说明

一、制修订的目的意义

为落实《国务院办公厅关于全面加强药品监管能力建设的实施意见》、国家药典委“十四五”期间国家药包材标准体系建设等要求，根据药典委关于药包材标准体系的整体规划和编制思路撰写本指导原则。本指导原则拟推进药包材行业建立以风险管理为基础的生物学评价与试验理念，统一规范药包材生物学试验样品制备和试验条件选择依据，指导使用者科学合理地进行试验和结果评价。

二、制修订的总体思路

本指导原则在《中国药典》药包材标准体系框架下，在体例格式上参考 GB/T1.1-2020 的要求，在内容上综合现有国内外药包材生物学评价经验，包括《中国药典》和 YBB 标准，采用对已有数据进行评审与必要时选择补充试验相结合的方式，对药包材进行全面的生物学评价，旨在建立一个基于风险评价理念的药包材生物学安全评价和试验选择的原则，改变完全依赖试验的做法，指导相关方进行科学的评价和试验，减少不必要的重复试验，力争做到既不过度试验，又能控制风险。同时，本指导原则给出常见药包材生物学试验样品制备和试验条件选择依据，将会解决使用者在生物学试验样品制备和试验条件选择上存在标准不一致的困惑。

三、需重点说明的问题

1. 关于“评价”与“试验”

这是两个既有区别又有联系的概念。“评价”不等于“试验”。药包材的生物学风险控制可以通过收集资料进行评价，当已有充分数据时，则不需要再进行试验。也可以通过已有数据评审和补充的生物学试验来实现。本指导原则的一个重要目标就是要求使用者掌握风险管理的基础知识，建立药包材生物学“评价”的理念，使药包材生物学风险的控制行之有效。

2. 生物学等同性

本指导原则中生物学等同性的概念参考了 GB/T16886.18 以及药包材等同性团体标准，主要从以下几个方面考虑：（1）拟包装制剂与药包材发生相互作用

的可能性以及给药途径的风险程度相同或更低；（2）材料配方相同或所关注毒性物质减少；（3）可提取物谱水平相同或更低；（4）添加剂/加工助剂/残留物水平有所降低或完全去除，或所选择的替代添加剂/加工助剂具有更高水平的毒理学安全性；（5）加工过程和工艺相同或能维持或减少可提取物的数量和/或水平。通过与具有安全史的可比药包材的等同性比较可以直接完成生物学评价过程，但是一般只有本企业的药包材才能具有真正意义上的可比性。

3. 生物学评价的路径

本指导原则中生物学评价路径包括：（1）等同性比较。分析比较是否存在可比的具有安全使用史的药包材。如果可比药包材与待评价药包材在与生物学风险相关的方面均等同，则可直接得出生物学风险等同的结论；（2）已有信息评价。将收集到的已有信息与药包材风险评估所需的数据进行比较，确定是否可以完成评价或进行风险评估还需要补充的其他数据。（3）终点评价。对所表征出的化合物结合相关毒理学阈值/推导出的允许暴露量来评价或进行生物学试验。

4. 重新进行药包材生物学评价时机的选择

一般情况下，药包材的生物学评价只在首次生产或发生指导原则中 4.6 规定的情况时进行。当药包材生产、使用企业在原材料产地、添加剂、生产工艺等没有变更的情形下，可以豁免相应的评价与试验。在本指导原则中，我们列出了需要进行重新评价的几种情况：（1）制造所用材料来源或与生物学评价相关的技术标准的改变；（2）药包材和组件的配方、工艺或灭菌的任何改变；（3）预期用途的任何改变；（4）临床出现了与药包材相关不良生物反应的任何证据。

这里需要注意的是：在前三条因为变更导致的重新评价中，预期用途的改变既可能是由低风险向高风险用途的改变，比如由口服改为注射，也可能是由高风险向低风险用途的改变，比如由吸入改为鼻吸入。特别是针对由高风险向低风险用途的改变，也应该按照程序进行相应的评价。

5. 生物学试验中样品以及提取溶剂和提取条件的选择

药包材的生物学风险大部分来自于其在所包装制剂中的浸出物。因此，所选择的提取溶剂的性质和种类应尽可能包括实际使用的所有状况，即要充分考虑药包材的材料特性、预期用途以及所包装制剂的配方特性。例如，在临床进行输液时，一般会在普通输液袋中加入不同的药物，这些药物可能含有乙醇、脂肪等物质，这种情况下，在选取提取溶剂时，应尽可能的包括实际使用的所有状况，但

是，还要考虑所选择的提取溶剂必须要和生物学试验体系相容，例如，细胞毒性首选细胞培养液作为提取溶剂，热原和溶血试验均应选择氯化钠注射液作为提取溶剂等。

6. 关于附表 A.1 的说明

附表 A.1 是关于终点的选择。终点是指能被客观检测的不良生物学作用，如刺激、遗传毒性等。在使用这个表时需要注意：

(1) 口服制剂包材只有在材料符合 GB9685《食品接触材料及制品用添加剂使用标准》或相关法规指南要求，才无需进行生物学试验；如果进行试验，材料应至少满足皮肤给药项下的接受准则。

(2) 对于热原终点的选择，因为目前的药包材标准对塑料等材料都没有热原测试的要求，因此，为避免重复进行试验，在选择该终点时需注意：热原试验不能区分致热性是因材料本身还是由细菌内毒素、革兰氏阳性菌或真菌等物质污染所致。对于无安全使用史的新材料，应考虑进行热原试验；对于具有可证实安全使用史的已上市材料，则不应再考虑进行热原试验。

(3) 对于皮肤、黏膜接触、眼用制剂药包材，只有在有细胞毒性时，才开展急性全身毒性试验。

这里需要特别强调，在进行终点评价和选择时，除了表中所列的终点外，一般对于没有安全应用史的新材料，新工艺制备的药包材，可能还需要考虑（亚）慢性毒性、致癌性、免疫毒性、生殖/发育毒性或其他器官特异性毒性终点。

7. 关于附表 B.1 的说明

制定本表的目的是给使用者一个参考，增加本指导原则的实用性。该表的使用应建立在指导原则 5.4.3.3 和附录 B 的基础之上。提取条件的选择考虑到了制剂的性状，溶剂的代表性和材料的特性，总的原则是在考虑材料特性的前提下选择加严条件以尽最大可能识别产品生物学风险。

附件3

药包材生物学评价与试验选择指导原则草案反馈意见表

行号	原文	建议修改为	说明	反馈意见单位及联系电话

备注：请一个意见填写一行，并在“行号”栏标注首行编号。