

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。

