

## 附件 2

### 药包材生物学评价与试验选择指导原则起草说明

#### 一、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》、“十四五”期间国家药包材标准体系建设等要求，根据药包材标准体系的整体规划和编制思路撰写本指导原则。本指导原则拟推进行业建立以风险管理为基础的药包材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、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以及《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。从而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。因为如果只规定一套试验方法，包括合格/不合格判定准则，就可能会出现两种情况，一种是使新型药包材的开发和应用受到不必要的限制，另一种是对药包材的使用产生虚假的安全感。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，对实验条件进行规范。

#### 三、起草过程

起草组对中国药典、美国药典、ISO 10993 系列标准、YBB 国家药包材标准等相关国际、国内标准文件认真梳理研究，前后历经近 10 次专家讨论和收集意见，于 2022 年 6 月在药典委网站上公开征求意见，意见汇总处理后，经药典委药包材专委会审议确定予以公示。

#### 四、需重点说明的问题

1. 范围。本指导原则只规定与药品发生直接接触的药包材的生物学评价与试验原则，不包括次级包装、三级包装等不与药品直接接触的药包材。其中，对于在临床使用阶段发生直接接触的药包材，也可参考本指导原则，如口服液体药用聚丙烯瓶等。

2. 关于“终点”定义。终点源自于毒理学中对毒物引起机体反应的定义。这里指的是能被客观检测的不良生物学作用，如刺激性、遗传毒性等。

3. 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”的理念和熟悉评价方法，使药包材生物学风险的控制行之有效。

4. 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 以及药包材等同性协会标准，生物学等同性主要包括：（1）预期使用等同性，即两种药包材的预期使用足够相似，以至于所确定的生物学评价终点相同；（2）化学等同性，即两种药包材的化学特性足够相似，以至于其组成和加工不会导致额外的或不同的毒理学问题。在实际评价过程中，一般都是先做化学等同性分析，在此基础上再进行生物学等同性分析。当某一药包材与可证实具有安全使用史的药包材有生物学等同性时，表明其生物学安全性不低于已有的药包材，则可以完成生物学评价。

5. 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需要实施或豁免生物学试验。最后进行毒理学风险评估，得出药包材是否具有生物学风险的结论。

6. 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 4.7 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。应注意：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物学试验。

7. 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、所包装制剂的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。在提取温度的选择上，应在考虑材料特性的基础上，选择适度加严挑战的温度条件，以涵盖实际可能的“最差条件”。在提取时间选择上，应考虑两个方面：一方面是药包材与所包装制剂的接触时间应该考虑其储存期限，另一方面是患者使用制剂的频次及时间。故一般应选择相对严苛的时间条件。同时，在选定具体生物学试验项目后，根据相应的生物学检查法来确定所需的批次样品量。

8. 关于附表 A.1 的说明。附表 A.1 是关于终点的选择。在使用这个表时需要注意，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。

9. 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药包材潜在的生物学风险。

10. 关于附录 C 的说明。本指导原则的附录 C 中给出了生物学试验出现异常结果时的原因分析思路。首先是从实验室总体质量体系上进行分析，如人、机、料、法、环等环节条件。再者从生物学试验体系以及化学评估在结果解释中的作用方面给出建议，帮助使用者进行异常结果的分析 and 判定。