

ICS 00.000
CCS 0 00



团 体 标 准

T/CEATEC XXX—2025

生物风险控制型辅料安全评价指南

Guidelines for safety assessment of excipients with biological risk control

2025-X-XX 发布

2025-X-XX 实施

中国欧洲经济技术合作协会 发布

目 次

1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 总则	2
4.1 目的	2
4.2 原则	2
4.3 评价主体与职责	2
5 生物风险识别	2
5.1 风险来源识别	2
5.2 风险类型识别	3
6 安全评价程序	3
6.1 评价流程	3
6.2 数据要求	3
6.3 风险评价	3
7 风险控制措施	4
7.1 控制策略	4
7.2 具体措施	4
8 安全性再评价	4

前言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国欧洲经济技术合作协会提出并归口。

本文件主要起草单位：。

本文件主要起草人：。

本文件为首次编制。

生物风险控制型辅料安全评价指南

1 范围

本文件规定了生物风险控制型辅料安全评价的总则、生物风险识别、安全评价程序、风险控制措施和安全性再评价。

本文件适用于生物风险控制型辅料的研究开发、生产、质量控制、应用及上市后监管等环节的安全评价活动。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 23644 风险管理 原则与实施指南

GB/T 22278 良好实验室规范原则

GB/T 28648 化学品安全评价指南

YY/T 0636 医疗器械生物学评价 第1部分：评价与试验

YY/T 0771.1 动物源医疗器械 第1部分：风险管理应用

3 术语和定义

YY/T 0771.1、YY/T 0636界定的下列术语和定义适用于本文件。

3.1

生物风险控制型辅料 excipients with biological risk control

来源于生物体（包括动物、植物、人体、微生物）或通过生物技术过程（如发酵、细胞培养、酶工程、重组DNA技术等）生产的，因其来源或生产工艺特性而可能引入特定生物性风险（如病毒污染、细菌内毒素、致敏原、免疫原性、朊病毒等），并需进行针对性风险控制和安全性评价的药用辅料。

3.2

生物源性风险 biological origin risk

由于辅料的生物来源或其生物技术生产过程所固有的或可能引入的，对药品最终使用者健康构成潜在威胁的风险，包括但不限于病毒污染、细菌/真菌及其内毒素污染、未知病原体、致敏原性、免疫原性、细胞毒性等。

3.3

安全评价 safety assessment

采用系统性的科学方法,对生物风险控制型辅料可能产生的危害进行识别、分析和评价,以确定其风险可接受程度的一系列活动。

3.4

风险控制 risk control

为降低生物风险至可接受水平而采取的一系列措施,包括源头控制、工艺去除/灭活、严格检测等。

3.5

安全性再评价 re-evaluation of safety

在获得新的科学数据、生产工艺发生重大变更、或应用范围发生变化等情况下,对辅料的安全性进行的再次评估。

4 总则

4.1 目的

规范生物风险控制型辅料安全评价活动,确保评价过程的科学性、系统性和可重复性,为辅料的安全使用提供依据。

4.2 原则

生物风险控制型辅料的安全评价应遵循以下原则:

- a) 科学性原则:评价应以充分的科学数据和证据为基础,采用公认、可靠的检测和评价方法。
- b) 风险获益平衡原则:在评价安全性时,应综合考虑辅料的功能必要性、风险可控性及临床获益。
- c) 全过程控制原则:安全评价应贯穿于辅料研发、生产、质量控制、储存、运输及药品生产应用的全过程。
- d) 分级分类原则:应根据辅料的生物来源、生产工艺、用途(如给药途径、剂量)等因素进行风险分级,实施差异化的评价和控制策略。
- e) 溯源原则:应确保辅料及其原料的来源清晰、可追溯。

4.3 评价主体与职责

辅料生产企业应对其产品负责,是安全评价的首要责任主体。药品生产企业应对其所用辅料进行供应商审计和入厂评估,确保符合药品质量要求。相关检验检测机构和监管部门依职责进行监督、检验和评估。

5 生物风险识别

5.1 风险来源识别

应系统识别可能引入生物风险的各个环节,主要包括:

a) 来源风险：起始原料（如动物组织、器官、体液、微生物菌种、细胞系等）本身可能携带的病原体、致敏原、免疫原性物质等。应对原料的来源、种属、地理来源、健康状况、采集与处理条件等进行详细考察。

b) 生产工艺风险：生产过程中可能引入的污染（如交叉污染、环境微生物污染）、以及工艺对已知/未知病原体的去除/灭活能力。

c) 交叉污染风险：共线生产设备可能带来的其他生物活性物质的污染。

5.2 风险类型识别

应识别的典型生物风险类型包括但不限于：

a) 病毒污染风险：特别是来源于动物或人源的辅料，需关注相关种属易感的病毒。

b) 细菌、真菌及其代谢物污染风险：如细菌内毒素、真菌毒素等。

c) 致敏性与免疫原性风险：蛋白质类、多糖类辅料可能引发过敏反应或不必要的免疫应答。

d) 细胞毒性风险：某些成分可能对细胞产生毒性作用。

e) 未知病原体风险：对于新型或来源复杂的生物辅料，需考虑未知病原体的潜在威胁。

6 安全评价程序

6.1 评价流程

安全评价应是一个迭代和动态的过程，主要包括风险识别、风险分析、风险评价和风险控制。基本流程为：启动评价→信息收集→风险识别→初步风险分析→制定研究计划并生成数据→风险评价→（若风险可接受）形成结论与控制策略；若风险不可接受，则需补充数据或强化控制措施后重新评价。

6.2 数据要求

评价应基于充分、可靠的数据，数据可来源于：

a) 文献数据

公开的科学文献、技术报告、药典 monograph等。

b) 实验数据：

– 理化性质测试（如分子量分布、纯度、杂质谱）。

– 生物学测试：应参考《中华人民共和国药典》通则及YY/T 0636进行，包括但不限于细胞毒性试验、致敏试验、刺激或皮内反应试验、急性全身毒性试验、亚慢性毒性试验（如适用）、遗传毒性试验（如适用）、热原/细菌内毒素检查、免疫原性评价（针对蛋白质类等大分子辅料）。

c) 工艺验证数据

特别是病毒/病原体清除与灭活工艺的验证数据。应提供至少两种不同作用机制的工艺步骤对模型病毒的清除/灭活验证数据（对数减少值LRV），以证明工艺的可靠性。

d) 稳定性数据

考察在拟定储存条件下，辅料的关键质量属性（CQAs）及生物安全指标的变化情况。

6.3 风险评价

在风险分析和数据收集的基础上，对识别出的风险进行评价，确定其风险水平。评价时应考虑：

a) 危害的严重程度；

- b) 危害发生的可能性；
- c) 辅料的用途（如给药途径：注射、口服、局部；用药人群：普通患者、婴幼儿、孕妇等；剂量和频率）。

根据风险水平，决定风险是否可接受，或是否需要采取进一步的风险控制措施。

7 风险控制措施

7.1 控制策略

应根据风险评价结果，制定并实施相应的风险控制措施，形成多屏障、多维度的控制策略。优先采用源头控制和工艺控制。

7.2 具体措施

a) 源头控制：严格筛选和审计起始原料供应商，建立可靠的原料供应链。优先使用来源清晰、无特定病原体（如SPF级动物来源）或经认证的原料。建立原料的检疫和放行标准。

b) 工艺控制与验证：在生产工艺中设计和整合有效的病原体去除/灭活步骤（如纳米过滤、巴氏消毒、低pH孵育、溶剂/去污剂处理等），并对其进行充分验证。确保生产工艺的稳健性和一致性。

c) 过程控制：严格执行《药品生产质量管理规范》，对生产环境、设备、人员进行严格控制，防止交叉污染和微生物污染。

d) 严格检测：制定严于常规辅料的质量标准，增加特异性生物安全检测项目。例如：

- 无菌检查或微生物限度检查
- 细菌内毒素检查
- 特定病毒核酸检测（PCR法）或体外病毒试验
- 宿主细胞DNA/蛋白质残留检测（适用于重组技术产品）
- 异常毒性检查（如适用）
- 过敏反应检查（如适用）。

8 安全性再评价

在以下情况下，应对生物风险控制型辅料的安全性进行再评价：

- a) 起始原料的来源、种属或供应商发生变更。
- b) 生产工艺发生重大变更，可能影响其生物安全特性。
- c) 药品生产企业变更辅料的应用范围，如用于新的给药途径、更高剂量或更敏感人群。
- d) 获得新的安全性相关信息（如文献报道、不良反应监测数据提示潜在风险）。
- e) 法规或技术指南要求发生变化。

再评价的程序和深度应根据变更或新信息的性质及潜在影响来确定。

参考文献

- [1] 《中华人民共和国药典》2020年版. 国家药典委员会.
- [2] ICH Q5A(R1): Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin
- [3] ISO 10993-1: Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
- [4] EMA Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product (CPMP/463/00)
- [5] 杨锐. 全国药用辅料评价性抽验结果分析及药用辅料质量风险控制[J]. 中国食品药品检定研究院.
- [6] 王国强, 曹静等. HPMC作为药用辅料的生物安全性评价[J]. 数理医药学杂志, 2007.