

附件：

动物来源药用辅料生产和质量控制指导原则

动物来源药用辅料系指从动物组织、器官、腺体、血液、体液、分泌物、皮、骨、角、甲等分离提取的，并经充分安全评估的，能够在药品制剂中添加使用的组分及其加工品。

按原材料风险级别分类，动物来源药用辅料可分为牛/羊来源和其他动物来源。按化学组成分类，动物来源药用辅料可分为结构明确的单一化合物（如乳糖）、多种结构明确的单一化合物所组成的混合物（如硬脂酸）、比例和/或结构不明确的多组分混合物（如明胶）等。按工艺制法分类，动物来源药用辅料可分为直接由动物来源原材料制得的分离提取物（如羊毛脂）、分离提取后经过再加工所得的衍生物（如氢化羊毛脂）等。

动物来源药用辅料大多存在一定特殊性，如原材料的易腐败性、易存在内源性残留物或外源性污染物（如蛋白、微生物、病毒、农药、兽药等）、部分辅料的组成成分或/和组成比例不明确、特有的对人体有害成分（如朊蛋白）等，从而可能影响辅料质量的批间一致性，甚至引发不可预测的药品不良反应。鉴于动物来源药用辅料可能存在的高风险性，在药品制剂中添加使用时，应综合评估其合理性、必要性和可被替代性。

本指导原则仅对直接由动物来源原材料分离提取所得的药用辅料提出相应指导原则，以规范其原材料选择、生产工艺和过程控制、质量控制和供应商审计，以便尽量降低可能存在的风险。本指导原则

不涵盖非动物来源原材料制得的药用辅料、由动物来源原材料分离提取后经过再加工所得的药用辅料和人源性药用辅料。本指导原则非强制执行，企业应基于风险管理的理念，结合药用辅料本身特性及用途开展风险评估及风险防控。

一、原材料的一般要求

动物来源药用辅料的原材料应明确供体动物的入选标准（如健康状况、饲养条件等），一般应固定来源（如牧场、饲养地、屠宰场等）。若发生变更，应重新评估辅料质量及对下游产品的影响。

动物来源药用辅料的原材料应保证动物物种或/和种群的同源性，以及取材部位（主要指组织、器官）的一致性。原材料的采集量应至少满足单批次药用辅料的生产，原材料采集后应确定批号，不得混批或以任何方式增加已确定批号原材料的量，避免交叉污染，且不得变质。

药用辅料生产企业应对原材料质量保证提出控制要求，包括动物脏器提取的操作过程、脏器筛选和收集、贮藏条件、运输条件等。

作为具有较高风险的原材料，在使用牛/羊源性原材料进行药用辅料生产和加工时，应提供 TSE/BSE^[1]潜在风险声明。牛/羊的不同组织部位具有不同 TSE/BSE 感染性，根据风险等级，可分为：高感染性组织（如脑、脊髓、视网膜、视神经、脊神经节、三叉神经节、脑下垂体、硬脑膜等）、较低感染性组织（如外周神经、脾脏、淋巴结、食道、胎盘、卵巢、皮肤、肺、肝、肾、血液、奶、尿液等）和无（检

¹ 注释：TSE 为 Transmissible spongiform encephalopathies 的首字母缩写，即可传播性海绵体脑炎；BSE 为 Bovine Spongiform Encephalopathies 的首字母缩写，即牛海绵状脑病。

出) 感染性组织(如睾丸、骨、腱、气管、泪液等)。牛/羊源性原材料一般不得取自高感染性组织;若必须使用,应论证该原材料在辅料生产加工中或相关辅料在制剂生产中的不可替代性,同时原材料的来源地应符合相关部门的管理规定。

二、生产工艺和过程控制

动物来源药用辅料生产工艺和生产过程的微小变化可能导致辅料物质基础的变化,从而影响辅料本身及下游产品的质量,因此应严格动物来源药用辅料的变更管理。若生产工艺发生变更,应告知下游用户,并重新评估辅料质量及对下游产品的影响。

1. 生产工艺研究。动物来源药用辅料的生产工艺的开发,应考虑粉碎、提取、纯化、病毒灭活、灭菌等各环节,明确工艺过程的关键环节、控制方法和工艺参数,研究并确定参数范围,经充分验证后,制定操作规程并严格执行,以保证不同批次产品质量的一致性。动物来源药用辅料通常对环境(如空气、温度等)较为敏感,生产过程应根据影响辅料质量及稳定性的外界因素和生产环节进行控制,如保存条件、保存时间等。

2. 外源因子的灭活/去除。动物来源原材料的残留物及辅料生产过程中引入的污染物,如细菌、真菌、支原体、外源性病毒、农药残留、兽药残留、添加剂及抗生素类药物残留(如三聚氰胺、孔雀石绿)等,可能在辅料使用时引起直接的毒副作用、外源因子污染及有害的免疫应答,引发不良反应。因此,动物来源药用辅料的生产应尽可能采用灭活/去除外源因子的原材料,否则,应在辅料生产过程中增加

能够有效灭活/去除外源因子的工艺步骤，明确工艺参数，并对其进行验证，以确保工艺的稳定性和所得终端产品质量的批间一致性，使灭活/去除的外源因子达到安全水平。

三、质量控制

动物来源药用辅料的质量控制应涉及原材料采集、运输、生产和终端产品贮藏、流通、使用等各个环节，一般应对原材料、中间体、终端产品进行全面的质量研究和稳定性研究，建立全过程质量可追溯体系。

1. 质量研究。质量研究通常可包括理化鉴别、特性分析、功能活性分析、配伍分析等，从而确定相关的分析方法和限度，并建立与制剂特性和给药途径等相匹配的质量标准。对生产过程中的关键中间体，应进行质量研究并建立质量标准。为保证动物来源药用辅料的安全，应对杂质进行深入分析和研究，包括潜在的生物活性杂质；应进行微生物限度检查、控制菌检查和病毒外源因子检查等；对生产过程中可能直接或间接引入的有机溶剂，应保证溶剂残留符合规定；金属元素应有相应控制措施；应确定关键质量属性及控制指标，以评估药用辅料的批间一致性。

2. 贮藏。动物来源药用辅料及其原材料均易受环境影响，一般应选择合适的包材，并进行全面的稳定性研究以确定贮藏条件和有效期/复验期。动物来源药用辅料包装完成后即应置于规定的条件下贮藏。

四、供应商审计

供应商审计应包括对原材料和辅料生产、流通、加工等全过程的

审计，并保证相关记录可追溯，若流通过程中包含多级供应商，均应纳入审计对象。

对原材料的供应商审计应包括但不限于：动物种属；取材部位；饲养、宰杀、运输过程；贮藏条件；动物检验检疫完整性；外源因子、农药、兽药残留的风险；供应能力等。

对辅料的供应商审计应包括但不限于：生产资质；生产工艺；工艺验证；质量控制；贮藏条件和运输过程等。

课题承担单位：中国药科大学

中国食品药品检定研究院

江苏省食品药品监督检验研究院