

团 体 标 准

T/CBPIA 0018—2026

多肽药物共线生产风险评估与控制策略

2026 - 02 - 10 发布

2026 - 03 - 10 实施

目 次

目 次.....	I
前 言.....	II
1 概述.....	1
2 规范性引用文件.....	3
3 术语.....	3
4 多肽药物分类体系及特点.....	5
5 多肽药物共线生产风险评估考量.....	13
6 参考文献.....	24
附录 A（资料性）多肽药物生产厂房设施与设备的设计及交叉污染防控策略.....	25
附录 B（资料性）多肽药物在共用设施生产不同药品使用风险识别建立健康的暴露限度.....	32



前 言

本标准：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。

多肽药物作为现代生物医药产业的重要组成部分，在治疗代谢性疾病、肿瘤、内分泌、罕见病等领域展现出巨大的临床价值与应用前景。随着全球市场需求的持续增长和我国创新研发能力的快速提升，多肽药物的产业化规模不断扩大，其生产工艺与质量控制的特殊性与复杂性也日益凸显。其中，共线生产作为集约化利用生产设施、提升资源配置效率的重要模式，已成为众多制药企业的必然选择。然而，多肽分子固有的化学与物理特性（如易降解、易吸附、结构复杂、生物活性高等），使其在共线生产中面临着比传统小分子化学药物更为复杂的交叉污染、残留物检测与清洁验证挑战。

为积极应对这些挑战，推动我国多肽制药行业的高质量与可持续发展，制定本指南。本文件的编制严格遵循基于科学和风险的现代药品质量管理理念，其核心在于：将质量风险管理贯穿于产品与工艺的整个生命周期，通过系统性的基于健康的暴露限度（HBEL）科学评估与数据驱动、降解研究的证据强度、风险分类的逻辑清晰度以及与药品共线生产国际指南的对标等，确保持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的高质量产品。更期望能成为指导中国多肽制药行业高质量发展的权威技术标准。

本指南的突出技术特色体现在以下几个方面：

一是强化了HBEL评估的严谨性与专业性：针对多肽药物可能存在的特殊风险（如免疫原性、降解物潜在活性），本指南详细规定了基于药理学/毒理学数据的HBEL推导方法，强调了对关键研究质量、不确定因子选择及科学论证的深度要求，为确立科学合理的残留限度奠定了坚实基础。

二是提升了降解研究在清洁验证中的证据强度：充分认识到多肽在清洁剂与工艺条件下可能产生的降解产物，本指南要求进行更具针对性的降解路径研究，并将残留及其降解产物的毒理学关注纳入清洁验证策略，确保清洁方法能够有效消除产品及其潜在降解产物的残留风险。

三是明确了风险分类的逻辑清晰度与可操作性：结合多肽产品的毒性、药理活性、溶解度及清洁难度等多维度属性，本指南构建了一套层次分明、逻辑清晰的风险分类与评估流程，指导企业科学识别共线生产中的“最差条件”，并制定与之相匹配的、差异化的控制策略。

四是注重与国际技术指南的细节对标与本土化实践：本指南的制定在国家药品监督管理部门有关药品共线生产质量风险管理、清洁验证指南基础上，充分参考并融合了国际药品监管协调会议（ICH）、美国食品药品监督管理局（FDA）、欧洲药品管理局（EMA）以及国际制药工程协会（PDA）相关技术报告（如PDA TR29、TR49）的先进原则，确保其科学内

涵与国际规则同步。同时，紧密结合中国多肽产业的发展现状与监管实践，力求内容的适用性与可执行性。

我们坚信，通过对上述关键技术的优化与标准化，本指南不仅能够为多肽药物生产企业提供一套科学、系统且切实可行的共线生产风险管理方法，更将有力提升整个行业的质量保证水平，成为指导中国多肽制药行业实现安全、高效、高质量发展，并增强其国际竞争力的权威技术标准。

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。

本标准由中国生化制药工业协会提出。

本标准由中国生化制药工业协会归口管理。

本指南由业内领先的制药企业、科研院所与权威专家共同起草，在此向所有为本文件的编制贡献智慧与力量的单位和个人，表示诚挚的感谢。

本标准起草单位：成都圣诺生物科技股份有限公司、深圳市健元医药科技有限公司、深圳翰宇药业股份有限公司、中肽生化有限公司、武汉人福药业有限责任公司、哈尔滨吉象隆生物技术有限公司、湖北省药品监督检验研究院。

本标准主要起草人：马中刚、许文明、何红锋、张利香、付梅春、袁亚明、颜喜亚、胡雪英、倪萌、王会勇、王丽莉、景文岩、李建明、刘志国、杨志刚、胡文言、周斌、范蕊萌、金燕京、李鑫。

多肽药物共线生产风险评估与控制策略

1 概述

1.1 目的

本指南旨在指导和规范多肽药物共线生产管理，实现资源优化配置，最大限度地降低交叉污染风险，确保多肽药物在共线生产过程中安全性和质量可控性，并为多肽药物制造行业及药品监管方评估多肽药物共线生产、工艺设计、清洁验证及残留检测等质量风险提供技术指导。

1.2 背景

1.2.1 技术背景

多肽药物在肿瘤、代谢、生殖、免疫治疗等领域应用广泛，多肽药物与其他类别药品（如化药、生物药）共线生产在国内外制药行业切实存在。一方面，多肽药物的生物活性普遍较高，导致清洁残留限度要求严格，参照 2023 年版《药品共线生产质量风险管理指南》，高活性药物与其他药品共线生产存在困难，可能需要新建车间且采用密闭生产线，对于多肽药物的商业生产带来极大的挑战；另一方面，由于多肽类化合物具有易降解、稳定性差等特性，清洁时在极端 pH 值和/或热条件下容易降解和失活。同时，多肽和蛋白质是人体正常的组织成分和生物活性分子，参与生命活动的构建与调节，故多肽在体内正常水平下，无毒性或毒性较低。与小分子化药相比，多肽分子具有半衰期短和生物利用度低的特征。体内半衰期一般在分钟级别，在体内很快被降解，停药后其副作用多具可逆性；一般情况下多肽分子的生物利用度远低于 1%，在生产时通过表皮接触（如皮肤、眼膜、肺表面、口腔粘膜及肠胃道等）而影响生产人员健康的风险较低，与小分子化合物粉尘暴露及挥发性有机溶剂暴露的后果严重性明显不同。基于多肽分子的特征，本指南旨在指导和规范多肽药物之间、以及多肽药物与其他药品共线生产风险评估与控制策略。

1.2.2 法规背景

2000 年至今，国际官方机构发布了多份关于药品共线生产相关的法规指南，具体见本指南章节 2（规范性引用文件）以及章节 6（参考文献）。该法规背景揭示了全球药品共线生产风险评估和控制策略的演进核心：从早期的按适应症分类管理的简单规则（如抗癌药物专用设施）转向基于风险的精准科学管理。对于多肽药物共线生产上述法规背景传递出以下关键观点：

(1) 明确了 HBEL 普遍应用的科学基石。以 EMA 和 PIC/S 指南为代表的国际共识是基于健康的暴露限度 (HBEL)，并将其作为评估共线生产交叉污染风险的科学基石和通用工具。对于多肽药物这意味着无论其活性高低，都应通过计算 PDE/ADE 来量化其安全阈值，替代过去单一依赖“高活性”定性描述的做法。由于 PDE 的计算包括了所有已知的毒理数据，当残留低于 PDE 限度的要求时，共线生产中带来的不良影响是可控的。

(2) 明确了风险分级、控制策略及其层级。像 β -内酰胺类药物因其高致敏性，传统上被要求使用专用设施设备乃至独立厂房（最高层级的控制策略）。而对于大多数多肽药物，虽然可能活性较高，但只要通过科学的清洁方法（基于 HBEL）能将残留风险控制在可接受水平，并辅以阶段性生产、密闭操作、粉尘控制等工程与管理控制，共线生产是可行的。这为多肽药物共线生产提供了法规合理性与实践路径。

(3) 多肽药物共线生产潜在风险属性已形成共识。药品监管方与行业的共识是多肽药物（易降解、通常非高致敏）与 β -内酰胺类和细胞毒类在风险性质上存在根本不同。因此，不能将 β -内酰胺类的严格管控策略简单套用于所有多肽；其次，清洁验证的可靠性是关键。多肽药物能否共线，核心在于能否建立并证明交叉污染控制策略的可靠性，其中清洁工艺的有效性和适当的残留监测方法和控制尤为重要。这包括：

- 证明清洁工艺能使多肽充分降解为无活性的物质，从而显著降低其药理/毒理风险。
- 开发灵敏、专属的分析方法（如 HPLC, LC-MS/MS）来检测低水平的残留。
- 需要提供比传统药物更充分的降解研究数据和清洁验证科学依据。

(4) 多肽药物共线生产合规基本原则与生命周期管理。CFDI《药品共线生产质量风险管理指南》与国际标准接轨，强调质量风险管理应贯穿药品全生命周期。这要求多肽药物共线生产企业从研发阶段就开始收集毒理学数据并进行清洁工艺开发，并在技术转移及商业化生产阶段持续验证和控制，形成完整的质量管理证据链。

因此，当前的国际国内法规环境可支持多肽药物采用基于 HBEL 的科学风险评估来替代“一刀切”的专用设施要求。其成功的关键在于：制药企业应当提供系统、有效的科学证据，证明其清洁工艺能有效清除或降解产品残留，并且具备可靠的残留监测能力，从而将交叉污染的风险持续控制在基于健康的暴露限度 (HBEL) 以下。

1.3 范围

此指南适用于多肽药物（包括原料药和制剂）共线生产的管理。包括多肽药物与多肽药物、多肽药物与其他药品共线生产时的交叉污染风险评估框架与控制策略。

特别需要指出的是，本指南所指共线生产风险评估与控制策略是一个总体性纲领和过程，

它回答了“能否共线？”和“主要风险点在哪里？”的问题；而交叉污染控制策略是其关键组成部分和具体输出，解决“如何具体防止交叉污染？”的问题。

2 规范性引用文件

下列所有文件对于本指南的应用是必不可少的。这些文件都有可能更新，其最新版本适用于本指南各方。

- NMPA《药品生产质量管理规范（2010年修订）》及附录《确认与验证》
- CFDI《药品共线生产质量风险管理指南》（2023年03月发布）
- CFDI《清洁验证技术指南》（2025年01月发布）
- ICH Q7A《原料药优良生产规范指南（GMP）》(Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients)
- ICH Q3D《元素杂质》
- ICH M7《评估和控制药物中DNA反应性（致突变）杂质以限制潜在致癌风险》
- EMA 关于在共用设施中生产不同药品时用于风险识别的健康暴露限值设定指南（EMA Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities）
- PIC/S PI 052-1《HBEL 评估备忘录》(Aide-memoire on HBEL assessment, 2024年)
- WHO 技术报告系列 1099《关于基于风险防止交叉污染实施的考量要点》（WHO TRS 1099: Points to consider on the implementation of risk-based prevention of cross-contamination）

3 术语

下列术语和定义适用于本指南。

3.1 多肽药物 (Peptide drugs)

由氨基酸通过肽键连接而成，具有一定氨基酸序列和特定生物学功能的生物活性物质。

3.2 交叉污染 (Cross contamination)

在生产过程中，原辅料、中间产品、待包装产品或成品与其它物质（如其他产品、清洁剂、微生物等）发生的不期望的相互污染。

3.3 风险评估 (Risk assessment)

在风险管理的全过程中，系统性地运用信息来识别危害并评估风险的系统化过程。包含风险识别、风险分析和风险评价。

3.4 控制策略 (Control Strategy)

为降低交叉污染风险至可接受水平而制定的一系列有计划的控制措施，可包括工艺参数、

设备设计、操作规程、清洁验证、监测和控制及人员培训等。

3.5 共线生产 (Multi-product production)

在药品生命周期中，多种药品（包括工艺中间体）使用同一生产厂房、设施和设备进行生产的模式。

3.6 阶段性生产 (Campaign Production)

在规定的时段内，严格按照既定且经验证的控制措施连续生产同一产品数批次后，再切换至另一产品的生产组织方式。

3.7 清洁验证 (Cleaning validation)

有文件和记录证明所批准的清洁规程能持续有效地使设备符合预定清洁标准，防止交叉污染。

3.8 共用设备 (Shared equipment)

在共线生产过程中，用于生产不同产品的同一套或多套设备、容器、管道及部件。

3.9 基于健康的暴露限度 (Health-Based Exposure Limits, HBEL)

基于毒理学数据评估得出的，代表任何给药途径下终生每日暴露于某种物质而不会产生不良反应的剂量。HBEL 是一个总括性术语，其数值通常以每日允许暴露量 (PDE) 或每日可接受暴露量 (ADE) 表示。

3.10 每日允许暴露量 (Permitted Daily Exposure, PDE)

基于健康的暴露限度 (HBEL) 的一种具体表达形式。指通过任何暴露途径，在终生接触条件下都不可能造成不利影响的日暴露剂量。通常主要依据非临床毒理学数据推导得出。

3.11 每日可接受暴露量 (Acceptable Daily Exposure, ADE)

基于健康的暴露限度 (HBEL) 的一种具体表达形式，与 PDE 在风险评估中常可互换使用。指在对健康不产生副作用的前提下，个体在终生时长内每天可以暴露于该物质的剂量。其推导可能更多考虑临床数据。

3.12 最大允许遗留量 (Maximum Allowable Carryover, MACO)

在清洁验证中，经计算得出的允许由前一产品携带至后续产品中的特定物质（如活性成分）的最大量，该限度需基于健康暴露限度 (HBEL) 等科学依据设定。

3.13 最差条件 (Worst-case)

在标准操作规程范围内，涵盖工艺参数的上限和下限，且与常规工艺条件相比，可能导致工艺失败或产品交叉污染风险最高的条件或条件组合。

3.14 清洁确认 (Cleaning verification)

在常规生产中，对设备清洁效果进行的即时性或定期检查与评估，通常通过取样和检验来完成，以确认清洁规程在具体批次生产后的执行效果。

3.15 待清洁保留时间(Dirty Hold Time, DHT)

生产结束至清洁程序开始前，设备所允许存放的最长时间。此时间段需经过验证，以证明在此期间内残留物不会干涸或变得难以清洁。

3.16 已清洁设备保留时间(Clean Hold Time, CHT)

设备清洁完成至下次使用前，所允许存放的最长时间。此时间段需经过验证，以证明设备在此期内能维持清洁状态，不受微生物或环境污染。

3.17 毒理学关注阈值(Threshold of Toxicological Concern, TTC)

对于缺乏充分毒理学数据的化学物质，设定的一个人类终生暴露水平阈值，低于该阈值时，产生显著致癌或其他毒性效应的风险可以忽略不计。

4 多肽药物分类体系及特点

仅从产品的固有属性进行分类，涉及生产工艺及药理活性导致的治疗领域差异，但为了解决生产中面临的实际问题，该分类亦将产品的科学属性置于生产的具体场景中，所以在基于共线生产风险的多肽药物分类中也包含了产品属性的因素。

4.1 基于生产工艺多肽药物分类

多肽是由多个氨基酸通过肽键相连形成的化合物，可通过基因重组表达、生物提取、化学合成等方法制备。

4.1.1 基因重组是指利用 DNA 技术将编码多肽产物的基因片段导入异源宿主（细菌、酵母、动物细胞或植物细胞）体内进行表达，通过宿主的蛋白质合成系统产生目标多肽。通常根据宿主细胞的不同将多肽药物重组技术分为两类：（1）多肽药物的真核表达；（2）多肽药物的原核表达。

或基因重组是通过将多肽的基因序列构建到载体上，形成重组 DNA 表达载体，并在原核或真核细胞中进行多肽分子表达、提取、纯化。

4.1.2 生物提取是指采用化学水解法、酶水解法及物理法等技术从动植物中制备多肽的方法。

4.1.3 化学合成是指按照设计的氨基酸顺序，通过定向形成酰胺键方法得到目标多肽的方法，包括固相合成法和液相合成法。化学合成法成为多肽药物规模化生产的主要途径。

4.2 基于治疗领域的多肽药物分类

多肽药物按照治疗领域主要分为内分泌及代谢调节用多肽、抗感染多肽（包括抗菌多肽和抗病毒多肽）、抗肿瘤多肽、免疫调节剂、神经系统用多肽、生殖系统用多肽及性激素、

心血管系统用多肽、血液系统用多肽、呼吸系统用多肽、肌肉和骨骼系统用多肽等。

或多肽药物按照治疗领域主要分为肿瘤类、过敏、感染及免疫类、骨和结缔组织类、心血管类、代谢类、生育能力缺陷类、胃肠道类、血液类、妇科或产科类、泌尿系统类、疼痛类、内分泌类、中枢神经系统类、眼科类。

多肽药物在如抗肿瘤、代谢、抗感染、生殖泌尿系统、心血管系统及内分泌系统等疾病治疗领域中占有较重要的地位。

4.3 基于共线生产风险的多肽药物分类

共线生产的核心是风险控制。基于药物的毒性、活性及理化特性，建立以下风险分类，作为共线生产可行性初步判断的框架。

4.3.1 多肽药物共线生产风险分类与控制要点（示例）

风险类别	核心特征与判定标准	代表性药物举例	共线生产可行性及核心控制策略
A类：低风险	<ul style="list-style-type: none"> • 无细胞毒性、无遗传毒性、无高致敏性且 • PDE $\geq 10 \mu\text{g}/\text{天}$ • 或 PDE $< 10 \mu\text{g}/\text{天}$，但能提供充分科学证据（如降解研究与毒理报告）证明其在标准清洁条件下可被完全降解为无活性片段，并提供包括降解动力学研究和降解产物安全性评估在内的完整科学证据包，证明交叉污染风险可被持续控制在可接受水平。 	<ul style="list-style-type: none"> • 胰岛素 • 胸腺法新 • 鲑鱼降钙素 	<p>通常可共线。</p> <p>核心策略：常规清洁验证、阶段性生产、标准目视检查与化学残留检测。</p>
B类：中风险	<ul style="list-style-type: none"> • 具有潜在致敏性或高药理活性（如激素、细胞因子），但无细胞毒/遗传毒。且 • PDE $< 10 \mu\text{g}/\text{天}$，且无法充分 	<ul style="list-style-type: none"> • 重点关注 GnRH 类激素类似物：例如亮丙瑞林、戈舍瑞林、布舍瑞林 	<p>限制性共线。</p> <p>核心策略：必须采取增强型控制措施，如专用设备或关键部件（如软</p>

风险类别	核心特征与判定标准	代表性药物举例	共线生产可行性及 核心控制策略
C类：高风险	<p>证明降解产物安全性。或</p> <ul style="list-style-type: none"> 生产工艺复杂，易形成难以清洁的残留。 具有明确的细胞毒性，如核素-多肽偶联物 RPC，多肽-药物偶联物 PDC，且 具有遗传毒性。或 法规明确要求专用设施的品种。 	<ul style="list-style-type: none"> 以下高活性多肽的管控级别应区别于 GnRH 类：例如利拉鲁肽、司美格鲁肽、特立帕肽、艾塞那肽、利西拉肽等 177Lu-DOTATATE，PDC 某些实验性细胞毒性肽 	<p>管、滤器)、强化清洁验证(最差条件)、产尘工序密闭操作、阶段性生产后清洁确认、严格的环境监测。</p> <p>禁止与非细胞毒性药物共线。</p> <p>核心策略：必须使用专用设施、独立空调系统和全密闭生产线。同类毒性药物共线需进行严格的评估</p>

使用说明：

1. 此分类为初步风险评估工具。最终决策应基于完整的、产品特定的风险评估报告。
2. 与 PDE 值的关联：并非所有 $PDE < 10 \mu\text{g}/\text{天}$ 的多肽都自动归为 B 类。若满足以下条件，经过风险评估，可能适用较低级别的控制策略：
 - a) 检测能力保障：专属残留检测方法的定量限 (LOQ) 持续低于计算残留限度的 50%。
 - b) 工艺稳健性保障：清洁验证或持续的清洁确认数据表明，实际残留水平持续低于计算限度的 30%，且无明显波动趋势。
 - c) 无其他高风险属性：如明确的致敏性、细胞毒性等。
3. 多肽药物风险分类应是多因素综合判断的结果，PDE 是关键但非唯一指标。例如：临床使用过程中药品不良反应监测数据。运用真实世界药物使用数据，更具有相关性。
4. 严格的环境监测本指南系指必须实施强化且有针对性的环境监测程序，该程序应基于风险评估动态调整，对于无菌制剂至少包括：
 - (1) 常规监测的升级：在共用区域（如走廊、更衣室）的监测基础上，必须在产品暴露的关键操作点（如敞口容器附近、灌装头下方）增设沉降菌、悬浮粒子及表面微生物的监

测点位，监测频率不低于每生产班次。

(2) 产品切换期的专项监测：对于非无菌药品，在产品更换后的前 3 个批次生产期间，应对设备外表面、与产品非直接接触的辅助表面（如设备外壳、工具手柄）进行非活性残留（如 TOC）或特定微生物的擦拭取样监测，以评估清洁与清场程序对防止机械转移污染的有效性。无菌制剂基于污染控制策略进行产品切换专项监测。

值得注意的是：在同一品种的阶段性生活结束后进行清洁确认是恰当的，特别是在 B 类风险控制策略中，清洁确认的频率可以根据生产批次安排灵活设置。

(3) 空气传播风险的特定监测：对于产尘或可能产生气溶胶的工序（如粉体分装、高速混合），应在操作期间使用便携式粒子计数器监测气溶胶的动态扩散情况，并据此评估和调整局部防护措施的有效性。

4.3.2 多肽原料药生产工艺及其共线生产风险考量

多肽原料药的生产工艺决定了残留物的性质和清洁难度，是风险评估的基础。以下列表系多肽原料药生产工艺与共线生产风险考量示例：

生产工艺	技术特点与趋势	共线生产主要风险与与科学控制策略
化学合成法 (主导地位)	<ul style="list-style-type: none"> 固相合成（主流）：自动化程度高，适用于 10-50 氨基酸的多肽（如艾塞那肽）。Fmoc 法因安全性高成为首选。 液相合成：多用于短肽（≤ 10 氨基酸，如胸腺五肽）合成，但步骤繁琐。 趋势：向更长、更复杂序列（如靶向 GPCRs 的多肽）发展。 	<p>应从传统的“依赖末端检测控制”转向基于科学风险的“源头设计预防控制”。具体通过以下三个递进层面实现：</p> <ul style="list-style-type: none"> 风险前置，科学分级：在工艺设计阶段，就根据物料的固有毒性和在后续纯化步骤中的工艺清除能力，对其进行风险分级。对于能证明被工艺有效清除至安全水平的常规物料，可基于此论证其残留风险已得到控制。 分级管控，精准施策： <ul style="list-style-type: none"> A) 高风险物质（如遗传毒性试剂）：必须进行检测或采用经专用验证的强化清洁程序。 B) 中/低风险物质（如多数常规溶剂）：其控制重点前移。通过优化清洁工艺设计，并在验

生产工艺	技术特点与趋势	共线生产主要风险与与科学控制策略
生物合成法 (长肽优势) 生物-化学合 成结合法	<p>• DNA 重组技术：利用微生物（如大肠杆菌）或细胞培养表达，适用于长肽（>50 氨基酸）及需翻译后修饰的产品。</p> <p>• 趋势：在超长肽和复杂蛋白模拟物领域应用增多。</p> <p>使用生物合成法获得多肽主链或片段多肽，再以化学方法对肽链加以拼接、加入非天然氨基酸或其它化学修饰，形成药物分子。如司美格鲁肽</p>	<p>证中选取代表性指示物进行挑战。日常生产则通过监控清洁过程的关键参数（即参数放行）来确保清洁有效性，从而免于对这些溶剂的批批检测。</p> <p>• 务实考量，平衡资源：检测方法的选择应与残留限度的严苛程度相匹配。对于风险极低且限度宽松的常规物质，无需强制使用高灵敏度的昂贵仪器。</p> <p>通过初始的全面风险评估和科学的清洁工艺开发与验证，建立一套“以过程控制（参数放行）为主，以针对性检测为辅”的管理策略。这样既能有效控制交叉污染风险，满足法规要求，又能避免不必要的、繁琐的批批检测，提高生产效率。</p> <p>• 生物源性残留：宿主细胞蛋白(HCP)、DNA、内毒素、病毒是关键污染物，清洁工艺需确保其有效去除。</p> <p>• 清洁剂有效性：需验证清洁剂对蛋白质、多肽类残留的降解和清除能力。</p> <p>• 交叉污染特殊性：共用宿主细胞系的不同产品间，需评估宿主残留的交叉影响。</p> <p>既要考虑生物法工艺和也要考虑化学法工艺的特点，基于上述共线生产主要风险与清洁考量，采取有效措施，防止由于共线生产而带来的不同产品之间的交叉污染。</p>

由于化学合成与生物合成原料药的工艺路线、所用物料、残留物性质及清洁策略差异巨大，风险极高，难以评估和控制，应当避免化学合成与生物合成的原料药共线生产。

4.3.3 多肽制剂生产工艺及其共线生产风险考量

由于多肽在肠胃道容易被降解，生物利用度低，多肽药物大多为无菌注射剂，有注射液、冻干、及其它多种复杂剂型，通过静脉、皮下、肌肉或特殊部位局部给药。以下列表系多肽制剂生产工艺与共线生产风险考量示例：

剂型类别	剂型与工艺特点	共线生产关键风险特征	主要控制策略与清洁验证考量
传统注射剂（注射液、冻干粉针）	<ul style="list-style-type: none"> 主流剂型，工艺成熟。 在洁净区内进行称量、配液、过滤、灌装、冻干等操作。 	<ol style="list-style-type: none"> 微生物/内毒素污染风险：核心为无菌保障。 活性成分交叉污染：高活性多肽的残留风险。 生物源性残留风险：如使用生物合成原料药，需关注宿主细胞蛋白/DNA、病毒等。 	<ul style="list-style-type: none"> 厂房与设备：核心区（如灌装）采用单向流保护（A级）；产尘区（如称量）保持负压；优先使用一次性系统或专用部件（滤芯、管路）。 清洁验证：基于完整分子PDE设定残留限度；需特别验证清洁程序对生物源性残留的清除效果。 工艺控制：液体投料；制定严格的破瓶处理规程；控制冻干过程中的粉末飘散。
口服制剂（片剂、胶囊等）	<ul style="list-style-type: none"> 非无菌制剂，如利那洛肽、司美格鲁肽口服剂型。 工艺涉及大量粉体操作（混合、制粒、压片），产尘大。 	<ol style="list-style-type: none"> 粉尘交叉污染风险：为主要物理污染途径。 作用部位风险：部分药物（如利那洛肽）仅作用于肠道局部，残留可能直接引起副作用。 	<ul style="list-style-type: none"> 核心原则：禁止与无菌注射剂在同一洁净区内共线生产。 粉尘控制：设备密闭、局部除尘；人员与物料流动方向控制。

	3. 微生物污染降级风险：若与注射剂共线，将严重污染洁净区环境。	• 清洁验证：基于口服途径 PDE 设定限度；重点关注低生物利用度药物的局部作用风险评估。
复杂制剂（微球、脂质体、植入剂等）	<ul style="list-style-type: none"> • 剂型特殊，工艺复杂。 • 常使用有机溶剂、高分子材料，可能形成难以清洁的残留。 	<ul style="list-style-type: none"> • 共线可行性：通常不建议共线。若共线，需进行极强的个案论证。 • 清洁工艺开发：针对难溶成分，开发专用的清洁剂和程序（如使用配方溶剂）。 • 验证考量：除活性成分外，需将关键辅料（如聚合物、脂质）纳入残留限度计算与检测范围。

4.3.4 多肽药物治疗领域与共线生产风险关联

治疗领域可间接反映药物的药理活性和潜在毒性，是共线生产时识别高风险品种的重要线索。企业应综合考量生产工艺带来的残留特性差异，以及治疗领域所反映的内在风险等级，从而制定出具有针对性的、分级的交叉污染控制策略。所有评估的最终结论，都应当通过符合法规要求的、基于 HBEL 的清洁验证来证实。以下列表系多肽药物治疗领域与风险关联性分析示例，并突出与共线风险评估相关的关键药理和风险特性，如高活性、窄治疗窗、强力抑制等。

治疗领域	代表药物	作用机制与风险特点	共线生产风险提示
内分泌与代谢疾病	利拉鲁肽、司美格鲁肽	GLP-1 受体激动剂或激素替代疗法，活性高，剂量低。	通常为高活性（低 PDE），多数归为 B 类。需严格计算 HBEL。
肿瘤治疗	亮丙瑞林、戈舍瑞林	GnRH 类似物，通过强力抑制性激素轴起效，活性极高。	高药理风险，典型 B 类。需重点防止对非目标人

治疗领域	代表药物	作用机制与风险特点	共线生产风险提示
肿瘤治疗	177Lu-DOTA TATE	核素-多肽-药物偶联物，具有放射性，通过靶向递送放射性核素杀伤肿瘤。	群的交叉污染。 明确细胞毒性，为 C 类，禁止共线。
免疫调节	胸腺法新	调节 T 细胞功能，增强免疫反应	活性高，但毒性低，副作用轻，，列为 A 类。
抗病毒感染	恩夫韦肽	阻断艾滋病毒进入免疫细胞，可能存在过敏反应或需高剂量给药	需评估其潜在致敏性，即使 PDE 较高，若存在致敏性，也应考虑纳入 B 类管理。
心血管/血液系统	奈西立肽、比伐卢定、依替巴肽	调节水盐平衡或作为凝血抑制剂，治疗窗相对较宽。	多数可能归为低风险（A 类），但仍需通过毒理学评估和 PDE 计算确认。
肌肉骨骼系统	特立帕肽、鲑鱼降钙素	特立帕肽为成骨细胞激动剂，促进骨形成；鲑鱼降钙素抑制破骨细胞活性，降低血钙。二者均对骨骼代谢有强效调节作用。	需根据其活性与毒性数据进行分类，可能从低风险到中风险（A 类至 B 类）不等。
中枢神经系统及其他	齐考诺肽、生长抑素	齐考诺肽为 N 型钙通道阻滞剂，用于顽固性疼痛，治疗窗窄；生长抑素广泛抑制内分泌激素，活性广泛。	需进行个案评估，重点关注其独特的药理活性和毒理学特性。
生殖系统及性激素	曲普瑞林、阿托西班	曲普瑞林为 GnRH 类似物，强力抑制性腺轴；阿托西班为缩宫素受	药理活性强，需特别注意防止对非目标人群的

治疗领域	代表药物	作用机制与风险特点	共线生产风险提示
		体拮抗剂，抑制子宫收缩。二者均具有显著的生殖内分泌调控活性。	交叉污染，通常为中高风险（B类）。

4.3.5 多肽激素药物共线生产风险决策专项

1. 与药品 GMP “激素类药物”条款的衔接说明：

本指南所指的激素类多肽，其化学本质（肽类）、代谢途径（易降解）及风险特征（无明确遗传毒性），与药品 GMP 中通常要求专用设施的固醇类激素（特别是性激素）有根本区别。因此，其共线生产的合规路径是：

（1）通过完整的、基于 HBEL（PDE）的科学风险评估和清洁验证，证明交叉污染风险被持续控制在可接受水平，而非强制要求专用设施。

（2）对于肽类激素与固醇类激素的共线，因两者在化学、清洁及药理风险维度上差异巨大，原则上应禁止。

（3）任何例外性考虑均需进行最高标准的个案论证，并提前与药品监管机构沟通。

2. 激素类多肽与非激素类多肽的特殊考量：

激素类多肽化学特性（易降解）与风险性质（强药理活性但非遗传毒），使其共线管理不直接等同于 GMP 中对某些高风险固醇类激素（如性激素）的专用设施要求。特别需要指出的是，GnRH 类似物因作用机制（强力抑制内分泌轴）通常具有极低的 PDE，在进行风险评估时需要格外关注，该产品超越简单的“激素”或“高活性”标签，需要深入到药理作用机制层面，按照 ICH Q9 质量风险管理中“风险评估的深度应与风险级别相适应”的原则进行评估。GnRH 类似物共线评估除遵循 B 类通用要求外，需额外关注：

（1）同类共线：作用机制相近的激素（如不同 GnRH 类似物）可共线，但清洁验证限度须基于 PDE 最低的产品，并评估药理效应叠加风险。

（2）异类共线：与 GLP-1 受体激动剂多肽、细胞因子等高活性非激素产品共线，须在分别满足 HBEL 基础上，进行跨类别的药理学相互作用风险评估。

5 多肽药物共线生产风险评估考量

5.1 基本要求

5.1.1 企业应当建立一个基于多肽药物特性、生产工艺及治疗领域的综合分类体系，并系统阐述其在共线生产风险评估中需考量的核心因素，为制定科学、高效的控制策略提供决策依据。

5.1.2 多肽药物共线生产风险评估时，企业应当充分考虑固有风险属性、生产工艺本质、治疗领域特点及剂型复杂性，并据此进行系统性的风险评估。

5.1.3 风险评估核心要求是通过基于 HBEL 的、严格的清洁验证来最终证实与执行，为实现多肽药物安全、合规、高效的共线生产提供全面的科学依据和实践指南。

5.2 多肽药物共线生产风险控制策略概述

成功的多肽药物共线生产，依赖于下表所述六大策略的协同应用。它以 HBEL 为核心，通过分类管理明确方向，通过工程和管理控制搭建基础框架，制定合理有效的操作步骤，利用阶段性生产优化运行逻辑，并依靠严格的清洁验证提供关键科学证据。

同时，引入针对多肽的降解研究和基于真实世界数据的持续监控，共同构成了一个既符合国际法规要求，又具备科学前瞻性的、稳健的风险控制体系。

以下列表系统性地总结了为确保多肽药物共线生产安全所需采取的风险控制各项核心策略及其关键点。

策略类别	核心目标	关键措施/组成部分	国际法规/指南依据
1. 总体风险管理策略	建立系统化的流程，识别、分析、评价和控制共线生产中的交叉污染风险，确保决策基于科学。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 基于健康的暴露限度（HBEL）应用：使用 PDE/ADE 作为所有风险评估和清洁验证的科学基石。 2. 产品分类：根据毒性（细胞毒、遗传毒）、致敏性和 PDE 值，将多肽分为 A（低风险）、B（中风险）、C（高风险）类，实施分级管理。 3. 质量风险管理流程：系统化地应用风险识别、分析、评价和控制工具，并贯穿产品生命周期。 	<ul style="list-style-type: none"> - EMA HBEL 指南 - ICH Q9 (Quality Risk Management) - PIC/S PI 052-1 HBEL 备忘录
2. 共线生产管理策略	从人员、设备、物料、流程等多个维度，构建一个全面、集成的污染预防体系，而非依赖单一控制措施。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 厂房设施与设备设计： <ul style="list-style-type: none"> - 合理布局与压差控制，避免交叉污染。 - 设备易于清洁，无卫生死角，优先选择自动化和密闭系统。 - 高活性区域考虑使用密闭设备，空气直 	<ul style="list-style-type: none"> - EU GMP 第 5 章 (生产) - FDA 《Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs》指南（体现控制层级概

策略类别	核心目标	关键措施/组成部分	国际法规/指南依据
		排风。	念)
		- 称量间使用负压方式直排	- WHO TRS 1099
		2. 人员管理:	
		- 严格的更衣、卫生和行为规范培训与考核。	
		- 限制不必要的人员跨区域流动。	
		3. 物料与物流管理:	
		- 清晰的物料标识与分区存放高活性物料。	
		- 物料外包装清洁, 转移工具专用或清洁。	
		- 配液过程中避免固体/粉末直接投料, 尽可能采用液体投料。	
		- 高活物料尽量在称量间完成称量。	
		- 使用密闭容器转移物料	
		4. 程序与文件:	
		- 详细的清场操作规程(产前、产后)。	
		- 明确的状态标识(设备、区域、物料)。	
		- 第二人复核与在线监测。	
3. 阶段性生产策略	通过科学安排生产顺序和集中生产, 最大限度地降低产品切换带来的交叉污染风险, 并提高清洁验证的可靠性。	1. 生产排序: 根据 MACO 合理安排品种间的排产顺序, 保证生产下一品种时其残留不超过控制限度。 2. 产品分组: 将清洁特性相似、结构相近的产品安排在一起连续生产。 3. 生产周期管理: 制定明确的生产周期表, 并为彻底的清洁和维护预留时间窗口。	- FDA & EMA 共线生产相关指南中关于 "Campaign Production" 的论述 - PIC/S & WHO 关于清洁验证的指南

策略类别	核心目标	关键措施/组成部分	国际法规/指南依据
4. 清洁验证策略	提供文件化证据，证明清洁工艺能持续、有效地将残留物清除至基于毒理学的安全水平以下。	<p>4. 清洁与切换：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 批次切换前进行相容性评估和 MACO 计算。 - 生产后执行经验证的清洁程序，并进行清洁确认。 - 对后续产品首批进行“清洁确认”或“加强检验” <p>1. 生命周期方法：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 阶段 1：清洁工艺设计与开发（基于 HBEL 和降解研究）。使用合适的清洁剂和开发有效的清洁条件，尽可能地降解和去除所有活性物质。 - 阶段 2：清洁验证（至少 3 次成功批次）。 - 阶段 3：持续清洁工艺确认（日常监测、定期回顾）。 <p>2. 可接受标准：首选基于 HBEL（PDE/ADE）计算 MACO。</p> <p>3. 分析方法：开发灵敏、专属的方法（HPLC 或 LC-MS/MS），并完成验证（重点：灵敏度 LOD/LOQ、专属性、回收率）。</p> <p>4. 多肽特异性考量：进行降解研究，若证明清洁后为安全片段，可基于降解产物设定限度；否则，必须使用完整分子的 PDE。</p>	<ul style="list-style-type: none"> - EMA《清洁验证指南》 - FDA 《Cleaning Validation for Non-Dedicated Equipment》草案 - PIC/S 《清洁验证指南》 - PDA TR29, TR49
5. 科学性与降解研究策略	针对多肽易降解的特性，提供超越传统药物的科学证据，以	<p>1.降解研究：证明原形药已完全降解，并鉴定主要降解产物。</p> <p>2. 降解产物风险评估：论证降解产物为</p>	<ul style="list-style-type: none"> - FDA 《Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs》指南中关于科学证据的

策略类别	核心目标	关键措施/组成部分	国际法规/指南依据
6. 持续监控 与生命周期 策略	支持更优化的清洁 限度或证明风险极 低。	天然氨基酸或无活性的安全片段, 或通过 QSAR/体外试验 (如 Ames) 证明其无遗 传毒性。 实际清洁条件要与降解研究发现的有效 降解条件一致或更严。 经过清洁降解物可以被有效清除。 3. 增强型证据链: 将降解研究数据、高灵 敏度分析方法验证和清洁验证结果关联, 形成完整的科学证据包。	严格要求 - EMA HBEL 指南中关 于多肽/生物制品降解 的特别考量
	通过收集和分析日 常生产中的数据, 为 共线生产的持续可 行性提供动态的、真 实的证据。	1. 真实世界数据收集: 系统收集清洁确 认数据、环境监测数据、设备清洁参数、 产品质量数据等。 2. 数据趋势分析: 使用统计工具分析数 据, 证明清洁工艺持续处于受控状态, 且 无交叉污染迹象。 3. 定期回顾: 定期撰写共线生产持续验 证报告, 基于数据回顾和评估整个控制策 略的有效性, 并驱动持续改进。	- FDA 《工艺验证》指 南 (阶段 3: 持续工艺 确认) - ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System) - ISO 标准关于持续改 进的概念

注: 原形药 / 原型药: 本指南统一称为原形药, 是指多肽药物分子本身, 具有完整、特定的氨基酸序列和空间结构, 是其发挥预期药理活性的形式。对应概念是降解产物。指在清洁、储存或生产过程中, 原形药因受到 pH、温度、酶、清洁剂等因素影响而断裂、修饰后形成的片段或衍生物。

5.3 基于多肽降解特性的清洁工艺科学考量

5.3.1 降解研究的定位: 企业利用多肽药物的易降解特性来支持共线生产, 其风险评估应当提供具体的科学和技术要求, 并提供充分、可靠的证据链, 证明其清洁工艺能使多肽药物降解为无活性物质, 以降低交叉污染风险。

应当特别地指出, 降解研究是支持性证据, 而非替代基于完整分子 PDE 的清洁验证。

只有当降解研究能充分证明在标准清洁条件下，原形多肽已完全降解（如> 99%）为已知安全（如通过 QSAR 或 Ames 试验证明无警示结构或无致突变性）的分子时，方可考虑基于降解产物的 HBEL 来设定更宽松的限度。

5.3.2 通过多肽药物降解策略来支持共线生产，是一项基于坚实科学数据的更高要求。企业应当投入相应的资源，完成从降解研究到高灵敏度分析方法开发，再到增强型清洁验证的完整证据链构建，从而向监管机构证明，其清洁工艺能够持续、有效地将交叉污染风险控制在科学合理的可接受水平之下。

5.3.3 多肽药物降解的科学研究与证据。仅声称多肽药物“易降解”不足以支持风险决策，必须通过系统的实验研究提供科学证据。

5.3.3.1 降解研究方案设计

- 模拟清洁条件：实验必须精确模拟实际清洁工艺的关键参数，包括清洁剂的类型与浓度（如 0.5-1 M NaOH）、温度（如 25°C 至 60°C）、作用时间/清洗次数及 pH 值。
- 清洁剂选择的科学性：清洁剂选择应基于其对目标多肽残留的有效性验证。
- 代表性样品：应使用代表性多肽原料药或高浓度产品溶液进行研究。
- 设定时间点：在清洁周期内设置多个时间点（如 0, 1, 5, 15, 30 分钟）取样分析，以绘制降解动力学曲线，并确定完全降解的条件。

5.3.3.2 降解程度与产物分析

- 证明充分降解：必须使用专属性分析方法（如 HPLC、LC-MS/MS）证明，在清洁程序结束时，原形多肽的残留水平低于其分析方法的定量限（LOQ），且降解率通常应不低于 99%（即残留量低于 1%）。

- 鉴定降解产物：应使用 LC-MS/MS 等技术手段，尽可能鉴定主要的降解产物，如氨基酸、短肽。

- 分析方法选择策略

分析方法的选择应基于目标残留限度、方法灵敏度、专属性及技术可达性进行科学论证，遵循“够用、可靠、高效”的原则，避免技术滥用。建议采用以下决策逻辑：

-- 初步评估：首先根据多肽药物的 PDE 值计算出具体的残留限度（如 $\mu\text{g}/100\text{ cm}^2$ 或 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）。

-- 决策路径：a) 当残留限度 $> 1.0\ \mu\text{g}/\text{mL}$ （或相当量）：首选经过验证的高效液相色谱法（HPLC-UV/DAD）。在此水平下，HPLC 通常能提供良好的灵敏度、专属性和精密度，且方法开发简便、运行成本低、技术普及度高。b) 当残留限度在 $0.1 - 1.0\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 之间：需进

行具体分析。如果 HPLC 方法经过优化（如使用高灵敏度检测器、衍生化或小微粒色谱柱）能够稳定达到定量限（LOQ）≤ 限度值的 50%，则仍可选用 HPLC。否则，应选择灵敏度更高的技术，如液相色谱-质谱联用法（LC-MS/MS）。c) 当残留限度 < 0.1 μg/mL（或对于 PDE 极低的药物）：应首选液相色谱-串联质谱法（LC-MS/MS）。因其具有极高的灵敏度（常可达 pg/mL 级）和卓越的专属性，能在此严苛限度下提供可靠的数据。

-- 通用考量：a) 总有机碳（TOC）分析：仅可作为清洁工艺开发初期的快速筛查工具，或在清洁验证中作为非特异性总残留的辅助监控手段。不能作为多肽专属残留定量的决定性方法。b) 方法验证：无论选择何种方法，都必须完成完整的验证，关键指标（灵敏度、专属性、准确性、精密度）必须满足残留检测的要求。

5.3.3.3 评估降解产物安全性

- 优先路径：提供数据证明降解产物为天然氨基酸或已知无毒、无药理活性的短肽，清洁过程已将降解物清洗干净，降低至 PDE 限度的要求，即可共线生产（法规明确规定不允许的品种除外），这是因为推演 PDE 值已考虑到多种风险因子，如毒性、免疫原性和致敏性等。

- 替代路径：若降解产物未知或结构复杂，必须进行降解产物的毒理学风险评估。这包括但不限于通过计算机毒理学（如 QSAR）预测其遗传毒性和其他毒性，或在必要时进行体外毒理学实验（如 Ames 试验）以证明其无遗传毒性。

5.3.3.4 证据的适用性与局限性

- 降解研究证据仅适用于所验证的特定清洁工艺条件。任何关键工艺参数（如清洁剂、温度）的变更，均需重新评估。

- 此策略不适用于本身具有遗传毒性或细胞毒性的多肽药物（C 类）。

5.3.4 残留检测分析方法的开发与验证

鉴于多肽药物活性高、残留限度要求严苛，对分析方法的灵敏度和专属性提出了极高要求。

5.3.4.1 方法选择策略

- 首选方法：液相色谱-串联质谱法（LC-MS/MS）因其极高的灵敏度与专属性，是检测极低水平多肽残留的首选技术，尤其适用于 PDE 值极低（如 < 10 μg/天）的产品。

- 常用方法：高效液相色谱法（HPLC-UV/DAD）可用于 PDE 值较高或降解研究中的含量测定，但需确保其灵敏度能满足限度要求。

- 辅助方法：总有机碳（TOC）分析仅可作总有机碳（TOC）分析仅可作为清洁工艺

开发初期的快速筛查工具和清洁验证阶段的辅助工具，不能作为多肽残留定量的决定性方法，除非能明确证明其专属性。

5.3.4.2 检测方法验证关键指标

针对多肽残留检测的方法必须完成完整的验证，并特别关注：

- 灵敏度：方法的检测限（LOD）和定量限（LOQ）必须显著低于基于 HBEL 计算得到的残留限度，通常要求 $LOQ \leq 50\%$ 的可接受限度。

- 专属性：必须证明方法能够将目标多肽与其可能的降解产物、清洁剂以及后续产品基质分离开，无干扰。

- 准确度/回收率：通过加标法证明检测方法能够准确的检测到活性物质和降解产物的含量

- 取样回收率：必须通过回收率试验证明取样方法（擦拭法或淋洗法）的有效性。回收率试验应模拟实际取样条件（包括设备材质、污染物、清洁剂、取样溶剂和取样力度）。

对于擦拭法其回收率必须通过回收率试验证明取样方法的有效性，其可接受标准：

（1）取样回收率在 70% 或更高时，通常可不需使用取样回收率修正残留限度或分析结果；当取样回收率在 50% - 70% 时，则应当修正残留物限度或分析结果；通常情况下，回收率低于 50% 不可接受。

（2）精密度：所有回收率试验结果（通常要求至少 3 次平行取样）的相对标准偏差（RSD）应 $\leq 20\%$ 。

5.3.5 清洁验证的科学证据体系

5.3.5.1 采用降解策略的企业，其清洁验证方案和报告需要构建比传统药物更全面、更严谨的科学证据体系。

（1）增强型清洁验证方案。方案中除常规内容外，必须包括：

- 详细的降解研究数据总结及结论。
- 明确的声明：清洁验证的可接受标准是基于对降解产物安全性的评估。
- 针对降解产物（若已知且风险不可忽略）的特定检测方法和接受标准。

（2）证据链的完整性。整个清洁验证的证据链应当形成闭环，逻辑严密：

- 关联性：清洁验证中执行的清洁程序必须与降解研究所用的条件完全一致。日常执行的清洁程序应与清洁验证中执行的清洁程序一致或更严格。

- 互补性：清洁验证的取样和检测结果（如 TOC 无异常升高、专属性方法未检出原形药）应与降解研究的结论相互印证。

● 保守性：若对降解产物的安全性存在任何不确定因素，则清洁验证的残留限度必须基于完整原形多肽的 HBEL（PDE/ADE）进行设定，此为最保守且合规的底线。

（3）生命周期管理。

● 在发生可能影响清洁效果或降解行为的变更时（如产品处方、清洁工艺、设备材质变更），必须重新评估甚至重新进行降解研究和清洁验证。

● 持续清洁确认中的数据应定期回顾，作为清洁工艺和降解行为持续稳定的佐证。

5.4 利用真实世界数据评估与证实多肽药物共线生产可行性的策略

5.4.1 基本要求

5.4.1.1 本策略旨在超越传统的、基于有限批次验证的模式，通过在产品的整个生命周期内收集、分析与共线生产风险相关的真实世界数据，构建一个动态、持续的证据体系，以证实控制策略的持续有效性。

5.4.1.2 对于多肽药物共线生产，清洁验证是“资格认证”，而持续产生的真实世界数据是“持续的工作证明”。一个成功的共线生产策略不仅依赖于初始验证，更依赖于在日常运营中生成的大量数据所证明的持续控制状态。

需要指出的是，清洁工艺持续监控是清洁验证生命周期的一部分，而非替代初始验证。

5.4.1.3 通过系统性地收集、分析真实世界数据，企业可以将共线生产的可行性从理论上可行提升到数据上证实的最高置信水平。

5.4.2 真实世界数据的来源与类型

真实世界数据（RWD）是指除多肽药物常规工艺验证和清洁验证批次之外，在日常生产与监控中产生的与质量和风险相关的数据。

数据类别	具体数据来源	在共线生产风险评估中的用途
生产操作数据	- 历年生产排产表与产品切换频率记录	- 分析实际生产顺序是否与风险评估一致。
	- 所有批次的设备使用日志	- 评估阶段性生产策略在实际执行中的稳定性和依从性。
	- 清场操作记录及符合性数据	
清洁过程数据	- 每次清洁的关键工艺参数记录（时间、温度、浓度、pH、流速等）	- 通过趋势分析，证明清洁工艺在日常操作中处于受控状态，且始终在验证过的参数范围内运行。

数据类别	具体数据来源	在共线生产风险评估中的用途
清洁验证后数据	<ul style="list-style-type: none"> - 清洁剂的配制与使用记录 - 清洁确认的检测结果（擦拭/淋洗样品的活性残留、TOC等） - 清洁后设备的目视检查记录 	<ul style="list-style-type: none"> - 这是最直接的真实世界证据。大量清洁确认数据构成的趋势，可强有力地证明清洁工艺的持续有效性和稳健性。 - 识别任何异常的早期信号。
环境监测数据	<ul style="list-style-type: none"> - 共用区域（特别是称量间、灌装线）的表面微生物和悬浮粒子监测数据。 - 高效过滤器完整性测试及压差监控数据。 	<ul style="list-style-type: none"> - 证明厂房设施的整体控制水平能够有效支持共线生产，未因多产品生产而导致环境质量下降。 - 间接证明交叉污染控制措施（如压差、气流）的有效性。
最终产品质量数据	<ul style="list-style-type: none"> - 共线产品放行检验数据，特别是有关纯度、有关物质和异常毒性的项目。 - 稳定性考察数据，关注降解产物的趋势。 	<ul style="list-style-type: none"> - 这是证明共线生产未对产品质量产生不利影响的终极证据。若所有共线产品在生命周期内质量属性均持续符合标准，且无异常趋势，则强有力地证明了共线生产的可行性。
偏差与调查数据	<ul style="list-style-type: none"> - 所有与清洁失败、设备故障、环境超标等相关的偏差报告和根本原因调查报告。 	<ul style="list-style-type: none"> - 分析偏差是否与共线生产相关。 - 证明质量管理体系能够及时发现、调查并纠正可能影响共线安全的事件，体现了风险控制系统的自我完善能力。

注意：为了增强风险评估的完整性，需要对“从低活性到高活性”这一单向原则在实际生产循环进行运用。但实际情况并非如此，应将风险评估从静态的“一次性排序”升级为覆盖整个生产循环的动态控制策略，并在技术验证中体现“最差条件”：

生产循环的完整性考量：上述“从低活性/毒性到高活性/毒性”的生产排序原则是阶段

数据类别	具体数据来源	在共线生产风险评估中的用途
------	--------	---------------

性生产的理想基础。然而，在实际排产中，可能不可避免地出现“低活性 → 高活性 → 低活性”的生产循环。在此情况下，仅评估从低到高的单次切换是不充分的。企业必须将整个循环视为一个完整的风险评估单元，并识别出循环中的最差清洁挑战。

通常，这发生在“高活性产品生产结束后，切换至下一个低活性产品”的时刻。因为此时：

设备可能经历了高活性产品的多次批量生产，残留累积风险理论上最高。

后续的低活性产品其允许的残留限度（基于其自身的 PDE）可能更宽松，但清洁验证的标准必须始终基于前序高活性产品的残留限度，以确保绝对安全。

因此，清洁验证的方案设计及清洁确认的评估，必须基于此“最差条件切换场景”进行。

5.4.3 数据分析与风险评估方法

单纯收集数据不足以形成证据，必须采用科学方法对数据进行分析 and 评估，为维持、更新和提高控制策略提供依据。

5.4.3.1 统计过程控制与趋势分析

- 对清洁确认的残留数据、环境监测数据等应用控制图（如 Xbar-R 图）。
- 目的是确认过程稳定，且所有数据点远低于基于 HBEL 设定的行动限/警戒限。一个稳定且低水平的数据趋势是共线生产安全性的最强有力证明。

5.4.3.2 相关性分析

● 分析生产顺序（如 A 产品后生产 B 产品）与后续产品清洁确认结果或有关物质数据之间是否存在任何统计学上的相关性。

● 如果无论前序产品为何，后续产品的清洁确认和质量数据均无差异，则极大增强了共线生产的信心。

5.4.3.3 数据汇总与定期回顾

● 应定期（如每年）撰写《共线生产持续验证年度报告》，将所有上述 RWD 进行汇总、分析，并得出共线生产风险控制策略是否持续有效的结论。

● 此报告应成为药品上市许可持有人管理评审的输入，用于决策是否需优化控制策略。

5.4.4 在监管沟通中的应用

● 一套系统化、基于真实世界数据的证据体系，能够极大地增强与监管机构沟通时的信心和说服力。

- 支持上市后变更：当希望增加新的共线产品或优化清洁工艺时，积累的 RWD 可以作为证明现有系统稳健性的补充证据，支持变更的合理性。

- 回应监管问询：在应对监管机构关于共线生产的问询或检查时，可以提供长期、稳定的 RWD 趋势图，直观地证明交叉污染风险在实际生产中得到了持续、有效的控制。

- 生命周期管理：向监管机构展示企业已建立了基于数据的、先进的生命周期质量管理模式，超越了清洁验证批次的静态思维。

6 参考文献

- [1] 《T/ZJDAIR 011-2024.团体标准 药品每日允许暴露量评估方法》浙江省药品监督管理局与产业发展研究会
- [2] FDA《行业指南：非青霉素β-内酰胺类药物：防止交叉污染的 CGMP 框架》(US Food and Drug Administration, FDA) Guidance for Industry. Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs: A CGMP Framework for Preventing 72 Cross-Contamination [EB/OL]. (2013-04-17)[2024-12-05]
- [3] FDA 指南草案：《非专用设备的清洁验证》(Cleaning Validation for Non-Dedicated Equipment, 2024 年)
- [4] 欧盟人用和兽用药品生产质量管理规范指南，第 I 部分，第 3 章，厂房与设备 (EU Guideline for manufacturing practice for medicinal product for human and veterinary use, Part I, Chapter 3, Premises and Equipment)
- [5] EMA《基于风险防止生产交叉污染的实施及“设定基于健康的暴露限指南”的问与答》(Questions and answers on implementation of risk-based prevention of cross-contamination in production and ‘Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities’, 2018.05.19)
- [6] ICH: Guideline for Residual Solvents-Q3C(R9)[EB/OL].(2024-09-29)[2024-12-05]
- [7] PIC/S PI 046-1《清洁验证指南》(2022)
- [8] PDA TR29《清洁验证考虑要点》(2012) PDA Technical Report No. 29 : Point-to-Consider for Cleaning Validation.
- [9] ASTM E3219-25 Standard Guide for Derivation of Health-Based Exposure Limits, HBEL 2025.

附录 A

(资料性)

多肽药物生产厂房设施与设备的设计及交叉污染防控策略

防止多肽药物生产中的交叉污染是一个系统工程，企业应当将 IPSE 倡导的良好工程实践与基于科学和风险的 GMP 管理深度融合，遵循厂房设施与设备的设计、功能划分及控制措施必须基于质量源于设计和风险管理的原则，构建从空间、人流、物流、气流、操作及设备等多个维度防控交叉污染体系，确保多肽药物的生产安全、质量可靠并持续符合法规要求。

A.1 核心设计理念与原则

A.1.1 质量源于设计

在厂房与设施的规划设计阶段，就充分识别多肽药物（特别是 C 类高风险产品）的工艺特性和质量风险，并将控制措施内建于设计中。

A.1.2 风险分级管理

根据多肽药物的活性、毒性和致敏性进行职业接触等级或交叉污染风险等级评估，并据此确定相应的隔离与控制级别。

A.1.3 单向流与物理隔离

通过明确的功能区划分、物理屏障和单向的人员、物料、废弃物流动，最大限度地减少交叉点。

A.1.4 压差梯度的精确控制

建立并维持从洁净区到非洁净区、从高洁净级别到低洁净级别、从低风险区到高风险区的稳定压差梯度，确保气流方向可控。

A.2 厂房设施的设计功能与控制措施

A.2.1 功能区域布局与隔离独立的生产车间/套房

A.2.1.1 对于高活性或高致敏性的多肽原料药（C 类高风险产品），应当设计完全独立的、

自成体系的生产车间、区域或密闭套房。该区域应配备独立的人员更衣、物料传递、设备清洗和废弃物处理设施，实现物理上的完全隔离。

A. 2. 1. 2 专用区域与阶段性生产

对于非高活性但仍有交叉污染风险的多肽药物（B类中风险产品），可设立专用生产区域。如需在同一区域内生产不同产品，必须执行严格的清洁验证并采用阶段性生产方式，确保在时间上或物理上完全隔离。

A. 2. 1. 3 明确的区域划分

对于较低风险多肽药物（A类低风险产品）厂房内应清晰划分固-液分离区、粗品制备区、纯化区、冻干区等关键工序区域。各区域之间通过气锁或传递窗连接，防止未经处理的物料和产品直接暴露于其他区域的环境中。C或B类风险产品同样应当满足上述要求。

A. 2. 2 暖通空调系统设计独立的空气处理系统

A. 2. 2. 1 具有明确的细胞毒性、遗传毒性或高致敏性的多肽药物生产区域必须配备完全独立的HVAC系统，其回风不得与其他区域混合，应采用全新风或配有高效过滤器的自循环系统。

A. 2. 2. 2 压差控制与监测

洁净区压差梯度的设计应基于明确的保护目的，遵循以下分级逻辑：

（1）防止外部污染进入（正压保护）：为保护产品免受低级别区域或外部环境的污染，无菌操作的核心区、产品直接暴露且不产尘的区域（如无菌灌装间、冻干机腔体内部、已密封产品的冻干间），应相对于相邻走廊或低级别区域保持正压（例如，压差 $\geq +10\text{Pa}$ ）。

（2）防止内部污染扩散（负压/相对负压保护）：为保护生产环境和人员健康，防止高活性、高致敏性或粉尘类物质从操作区域向外扩散，所有可能产生粉尘、气溶胶或有害物质的区域（如称量间、粉碎间、混合间、API分装间、取样间），必须相对于相邻洁净走廊或

公共区域保持相对负压。此要求对于多肽原料药的生产尤为关键。

(3) 压差梯度与气流流向：整个厂房应建立从洁净度最高/风险最低的区域，向洁净度较低/风险较高的区域定向、有序的气流。例如，典型的压差序列应为：无菌核心正压区 (+) > 洁净走廊 (0) > 产尘负压区 (-)。安装在线压差监测和报警系统，确保压差梯度持续稳定在设定范围。非无菌原料药厂房如未安装在线压差检测系统，应每天或每班手工记录洁净区压差，确保压差梯度符合预定的控制标准。

A. 2. 2. 3 定向气流

通过合理的送风口和排风口位置设计，确保气流从洁净度高的区域流向洁净度低的区域，有效带走和稀释可能产生的污染物。

A. 2. 3 人员与物料净化流程

A. 2. 3. 1 人员净化程序

设计合理的人流通道，严格执行更衣程序。不同洁净级别区域应有独立的更衣间。高活性区域退出时建议执行淋浴程序，或通过严格更衣程序防止污染物带出。

A. 2. 3. 2 物料传递控制

所有物料均需通过带有联锁装置的气锁或传递窗进入洁净区。外包装必须在低级别区域拆除并经过清洁/消毒。

对于高活性物料，应采用双层包装，并在指定隔离器或负压称量罩内进行开启和称量操作。

A. 3 生产设备的设计功能与控制措施

A. 3. 1 设备选型与设计密闭化与功能集成

A. 3. 1. 1 优先选择采用一次性技术的系统，如一次性生物反应器、一次性配液袋、一次性管路系统，从根本上消除设备内部的清洁和交叉污染风险。

A. 3. 1. 2 固定设备的设计

对于不锈钢等固定设备，其设计应遵循清洁设计原则：无死角、采用卫生级连接、表面光洁度达标、可实现在线清洗和在线灭菌。

A. 3. 1. 3 专用设备

对于难以清洁或清洁验证挑战极大的设备（如用于某些纯化步骤的色谱柱），应尽可能专用。

A. 3. 2 设备清洁与验证

A. 3. 2. 1 制定科学的清洁规程

基于产品的溶解性、活性、毒性等特性，开发并验证有效的清洁方法。对于多肽残留，需考虑与产品接触的设备表面的吸附特性。

A. 3. 2. 2 执行严格的清洁验证

通过验证证明清洁方法能持续有效地将产品残留、清洁剂残留和微生物污染物降至预先设定的、科学合理的可接受标准以下。

A. 3. 2. 3 清洁状态标识与保护

清洁后的设备应有明确的“已清洁”状态标识，并采取适当措施（如包扎、存放在洁净区）防止再次污染。

A. 3. 3 局部防护设备

A. 3. 3. 1 层流装置的应用

在产品直接暴露的关键操作点，如灌装、无菌物料（如胶塞）转移、样品取样等处，使用 A 级层流罩或隔离器，提供单向流无菌保护。

A. 3. 3. 2 隔离技术

对于高活性多肽的称量、分装等操作，应使用手套箱式隔离器或生物安全柜等局部防护

设备，实现人员与物料的物理隔离，并对环境非直接接触区域进行残留监测。

A. 3. 4 管理体系与控制程序

A. 3. 4. 1 变更控制

任何对厂房、设施、设备、工艺和清洁方法的变更都必须经过正式的评估、批准，并评估其对交叉污染的潜在影响。

A. 3. 4. 2 培训与行为规范

所有操作人员必须接受充分的培训，理解交叉污染的风险，并严格遵守既定的 SOP，规范自身在生产区内的行为。

A. 3. 4. 3 清洁与清场管理

生产结束后必须执行彻底的清场操作，并记录在案，确保下一批次生产开始时，工作区域和设备处于规定的清洁和待用状态。

A. 4 多肽药物在生产过程中可能存在导致的交叉污染的途径

序号	主要途径	说明
1	残留	指更换产品时直接接触产品的部分设备内表面未能清洁至残留限度以下，通过共用设备将一种产品残留带入到接续生产的产品中引起的污染和交叉污染；如产品 A 和产品 B 生产时共用某混合机，产品 A 生产结束后混合机内表面产品 A 的清洁未达到要求的清洁限度，接下来生产产品 B 使用该混合机时导致混合机内表面残留的产品 A 混入产品 B 造成交叉污染。
2	机械转移	指更换产品时非直接接触产品的设施、设备外表面未能清洁至目视合格，将产品通过操作人员衣服/手套等与设备外表面接触带入到另一产品中引起的污染和交叉污染；如产品 A 和产品 B 生产时共用某混合机，

序号	主要途径	说明
3	空气传播	<p>产品 A 生产结束后混合机外表面产品 A 的清洁不完全, 接下来生产产品 B 时操作人员手套接触残留在混合机外表面的产品 A, 导致产品 A 混入产品 B 造成交叉污染。</p> <p>指产品或物料以粒子或气溶胶的形式通过气流沉降到另一个产品中。</p> <p>(空气传播量极少, 直接影响产品 PDE 水平的严重交叉污染的可能性较小。但其在空气中形成气溶胶转移到其他区域沉积, 从而增加机械转移污染的风险增高。)</p>
4	混淆	指生产过程中因物料、产品等的混淆(多为系统设计缺陷和人为失误), 或标签错误导致物料或产品的混淆, 而导致污染和交叉污染。

A.5 多肽药物在生产过程中防止交叉污染控制措施

A.5.1 通用交叉污染防控措施示例

影响因素	控制措施
设备	<ul style="list-style-type: none"> - 使用的设备应便于清洁和清洁确认; - 对于开放式或敞口操作设备, 应安装捕尘装置或采取适合的防护措施, 防止粉尘扩散; - 制定合理的产品残留接受标准。
机械转移	<ul style="list-style-type: none"> - 人员进入和离开生产区域的更衣、退更过程和洁净服等应建立防止交叉污染的管理措施; - 物料、设备等的转移应尽可能分品种、分时段进行。
空气传播	<ul style="list-style-type: none"> - 使用合理设置正负压缓冲间/气锁间减少粉尘在不同功能间之间的转移; - 合理设计洁净区分级及对应的空调系统、压差梯度和气流;

影响因素	控制措施
混淆	<ul style="list-style-type: none"> - 对空调系统的回风和排风管路进行合理设计，选择合适规格的过滤器以确保去除空气中的污染物。 - 生产前确认生产所需的物料、设备、器具、文件等满足该阶段性排产产品的生产要求，生产期间只会存在一种产品相关物料、产品、设备、器具、文件等。

A. 5. 2 基于风险分级防控措施示例

分类	关键控制措施
A 类	常规持续工艺确认（CPV）+ 阶段性生产 + 目视检查 + 残留检测；如需可采用局部排风或专用部件。
B 类	专用部件/设备 + 强化 CPV（最差工艺、最苛刻条件） + 密闭操作 + 环境监测（表面、空气）。
C 类	专用设施设备 + 独立空调系统 + 全密闭生产线；禁止共线。

附录 B

(资料性)

多肽药物在共用设施生产不同药品使用风险识别建立健康的暴露限度

B.1 目的

本附录旨在为多肽药物在共用设施中生产时，如何通过基于健康的暴露限度（Health-Based Exposure Limit, HBEL）进行交叉污染风险评估提供指导。HBEL 的建立是实施质量风险管理（QRM）的核心工具，其可接受标准通常为每日允许暴露量（Permitted Daily Exposure, PDE）。通过科学推导 PDE，可为清洁验证、工程控制措施的有效性确认以及厂房设施设计提供关键的科学依据。

B.2 本附录涉及的术语定义

B.2.1 基于健康的暴露限度（Health-Based Exposure Limit, HBEL）

一个由药物活性成分（API）的毒理学和药理学数据推导得出的剂量水平，在此水平下，患者终身每日通过任何途径（如口服、注射）意外暴露于该物质，预计不会产生有害健康效应。每日允许暴露量（PDE）是其最常用的定量表达形式。

B.2.2 每日允许暴露量（Permitted Daily Exposure, PDE）

指药物活性成分（API）被允许每日摄入而不引起不良反应的最大剂量。该数值是通过用最相关动物或人体研究的起始点（PoD）应用一系列校正因子计算得出，单位为微克/天（ $\mu\text{g}/\text{day}$ ）或毫克/天（ mg/day ）或 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ （ $\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ ）。

B.2.3 起始点（Point of Departure, PoD）

在剂量-反应关系中选定的，用于推导 PDE 的特定数据点。它是风险评估的外推起点，通常来源于毒理学或药理学研究，例如未见反应剂量（NOEL）、基准剂量下限（BMDL）、未见不良反应剂量（NOAEL）、最低可见不良反应剂量（LOAEL）或人体最低治疗剂量。

B.2.4 关键效应（Critical Effect）

在进行种间差异和种内可变性的适当调整后，被确定为用于风险评估的最敏感 adverse effect（不良反应）。对于多肽药物，其强效的药理活性（如显著的激素调节或免疫抑制）通常被视为关键效应。

B. 2.5 校正因子（Adjustment Factor, AF）

在定量风险评估中应用的一系列数值因子，用于处理从动物实验数据外推到人体目标人群过程中的不确定性和可变性。这些因子涵盖了种属差异（F1）、个体间差异（F2）、暴露周期（F3）、毒性严重性（F4）和数据完整性（F5）等因素。

B. 2.6 基准剂量下限（Benchmark Dose Lower Confidence Limit, BMDL）

基准剂量（Benchmark Dose, BMD）是基于动物试验建立的剂量-反应关系统计学指标，通过数学模型拟合实验数据，与背景反应相比产生一个特定增量效应（通常为 10%）的剂量值。基准剂量下限（BMDL）指的是 BMD 的单侧 95%置信区间下限。

B. 2.7 最低可见不良反应剂量（Lowest-Observed Adverse Effect Level, LOAEL）

在特定实验条件下，与对照组相比，在受试生物体中观察到有害的形态、功能、生长、发育或寿命变化的最低测试剂量或浓度。

B. 2.8 最低可见反应剂量（Lowest-Observed Effect Level, LOEL）

在特定实验条件下，与对照组相比，在受试生物体中观察到任何生物学效应（包括可能不视为直接有害的药理作用放大效应）的频率或严重程度显著增加的最低测试剂量或浓度。

B. 2.9 未见不良反应剂量（No-Observed Adverse Effect Level, NOAEL）

在特定实验条件下，通过实验或观察发现的，未导致受试生物体出现任何有害的形态、功能、生长、发育或寿命变化的最高测试剂量或浓度。

B. 2.10 未见反应剂量（No-Observed Effect Level, NOEL）

在特定实验条件下，通过实验或观察发现的，未导致受试生物体出现任何生物学效应（包括药理作用的放大效应）的频率或严重程度显著增加的最高测试剂量或浓度。

B. 2. 11 生物利用度 (Bioavailability, BA)

指药物活性成分被吸收进入体循环的速度和程度。对于 PDE 计算，当污染途径（如经设备表面残留后口服摄入）与 PoD 来源途径（如注射）不同时，必须考虑生物利用度的差异并进行校正。

B. 3 评估原则

B. 3. 1 评估人员资质要求

每日允许暴露量 (PDE) 评估人员应当在毒理学/药理学方面具有足够专业知识和经验、熟悉药物特性、并且在每日允许暴露量 (PDE) 评估方面具有实战经验。通常，对于评估人员资质一般包括以下要求，或同时满足以下条件中的两项。

- 可提供证明其教育背景的履历（例如，毒理学、药理学、医学或其他与健康相关的学科）
- 拥有多年相关毒理学工作经验
- 拥有多年每日允许暴露量 (PDE) 评估经验

企业可以聘用外部毒理学顾问或从合格第三方获得。聘用顾问的姓名、地址、资质和提供的服务类型都应当记录，并建立顾问档案。仅购买每日允许暴露量 (PDE) 评估报告而不对提供方进行管控，是不可以接受的。

B. 3. 2 完整性原则

药品每日允许暴露量 (PDE) 评估时需基于合理的检索策略，进行非临床试验数据和临床数据的完整检索，基于所检索到的所有可靠数据进行完整的评估。

B. 3. 3 人体相关性原则

在基于试验动物的毒理学数据进行药品 PDE 评估时，需要考虑人体的相关性，比如由于试验动物和人体的代谢差异，试验动物观察到的某些毒性效应可能具有种属特异性。当现

有科学证据不足以充分论证毒性作用与人体无关时，应将相关毒性效应纳入药品 PDE 评估的考量范畴。

B. 3.4 保守性原则

药品 PDE 评估是基于当前数据的保守性评估，在完整数据检索的前提下，在不能排除人体相关性的情况下，如果目标物质进行了多个途径的 PDE 计算，在计算 PDE 时，应综合考虑非预期暴露途径的特征。若可行，优先采用与风险评估所设暴露途径最相关的毒理学/药理学数据作为 PoD，并进行科学的调整（如生物利用度）；当数据缺乏时，则选择所有可用数据推导出的 PDE 值中最低者，以确保保守性。

B. 3.5 周期性原则

药品 PDE 评估是阶段性评估，是基于当前数据进行的评估，不同情况下会有新的基于动物的毒理学数据和/或基于人体的药理学数据产生，因此需要进行周期性的再评估。建议一般的再评估周期为 3 年。部分药品可考虑适当延长再评估周期至 5 年，如上市多年具有广泛使用经验的药品。部分药品可适当缩短再评估周期，如研究开发中的药品和新上市的药品。药品 PDE 评估应保持动态关注，如果某一药品基于严重不良反应发生药物警戒或撤市等事件，也需要及时地进行再评估。

B. 4 多肽药物的特殊考量

在应用本附录所述方法时，需特别考虑多肽药物的以下特性：

B. 4.1 药理活性强

多肽通常具有高效力，其产生药理活性的剂量可能远低于产生传统毒性的剂量。因此，药理效应必须被视为关键效应进行重点评估。

B. 4.2 代谢与降解

多肽易被蛋白水解酶降解，在胃肠道中生物利用度低。但在非肠道给药途径（如注射）

下，其全身暴露风险高，需重点关注。

B. 4. 3 免疫原性

某些多肽可能具有免疫原性，特别是分子量比较大的多肽或多聚体，可能引起人体的免疫反应。新药研发过程中应开展免疫原性研究；对于仿制药，获批药品说明书已有免疫原性数据，可以参考。当清洁后残留限度已达到低于 PDE 要求时，其免疫原性风险可控。

B. 4. 4 数据局限性

许多多肽（尤其是新药）可能缺乏完整的长期致癌性或生殖毒性研究数据。这要求在 PDE 推导中采取更保守的策略，并充分应用修正因子（MF）。

B. 4. 5 药理活性驱动 PoD

对于多肽药物，其强烈的药理活性往往是确定关键效应和 PoD 的主导因素，而非传统的器官毒性。评估时必须对此进行重点分析。

B. 5 HBEL/PDE在多肽药物交叉污染控制中的核心作用

B. 5. 1 风险识别的基石

PDE 值为评估共用设施中多肽残留带来的交叉污染风险提供了定量基准。

B. 5. 2 清洁验证的可接受标准

清洁后设备表面残留物的限度应基于 PDE 进行计算得出，确保任何后续产品中引入的残留物水平低于 PDE。

B. 5. 3 确定控制策略的级别

对于推导出的 PDE 值极低（例如， $\leq 10 \mu\text{g}/\text{天}$ ）的多肽，表明其具有高活性或高毒性，考虑多肽药物易降解、真实世界数据及临床使用监测数据等因素，可按照 A 或 B 类风险产品进行控制。

对于 PDE 值较高的多肽，可在经过充分验证和监控的共用设施中生产，但其清洁和控

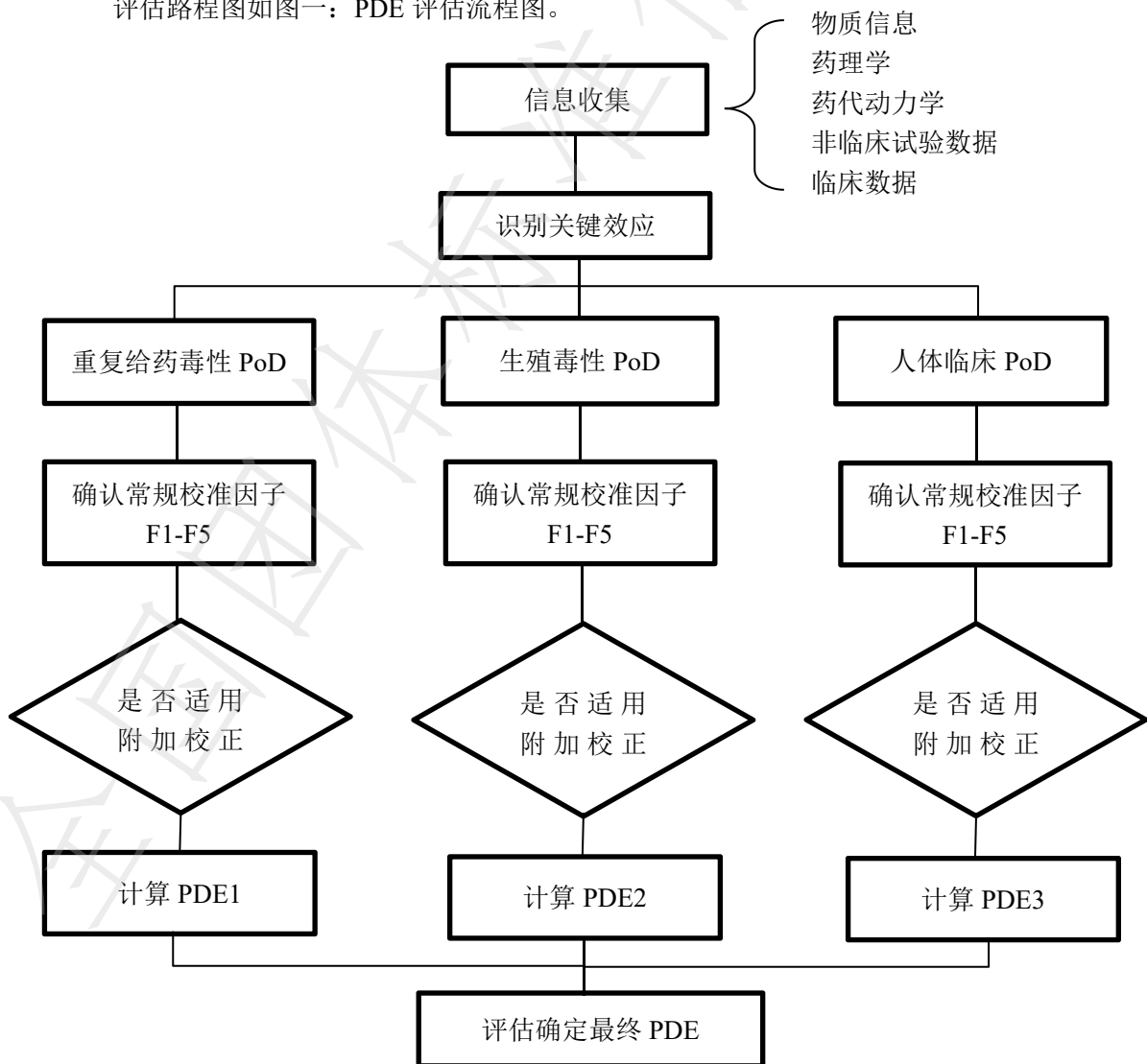
制措施必须能持续保证残留水平低于 PDE。

B. 6 多肽药物 PDE 评估的关键步骤与要点

B. 6.1 评估流程

药品 PDE 评估时，通常包括：（1）药品的非临床试验数据和临床数据进行充分收集；（2）识别关键效应；（3）基于关键效应，确定一个或多个起始点（PoD）；（4）应用 PoD 特定的校正因子；（5）计算相应 PDE 值。PDE 最终选取需满足本附录第 4 部分的评估原则要求。需要注意的是，评估药品 PDE 时，需考虑药品暴露途径与药代动力学（PK）特性的影响，以及可获数据有限性。

评估流程图如图一：PDE 评估流程图。



B. 6. 2 评估内容

B. 6. 2. 1 信息收集

B. 6. 2. 1. 1 优先选择国际主流药品监管机构的公开数据信息，如欧洲药品管理局、美国食品药品监督管理局、国家药品监督管理局和日本独立行政法人药品医疗器械综合机构等，确认以上来源是否有完整的非临床试验数据和临床数据。

如遇到药品监管机构公开数据有限的情况，应进行其它权威数据库和文献的检索，可用数据库包括但不限于：化学物质毒性数据库（Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, RTECS）、美国国家毒理学计划（National Toxicology Program, NTP）、致癌性数据库（Carcinogenic Potency Database, CPDB）国际癌症研究机构（International Agency for Research on Cancer, IARC）、有害物质数据库（Hazardous Substances Data Bank, HSDB）、欧洲食品安全局（European Food Safety Authority, EFSA）、欧洲化学品管理局（European Chemicals Agency, ECHA）等。

B. 6. 2. 1. 2 物质信息

物质信息需要收集包括物质名称、美国化学文摘登记号（CAS 号）、分子式、结构式、分子量等。

B. 6. 2. 1. 3 药理学

药理方面需要收集药品的作用机制、当前已批准的适应症及用法用量等。

B. 6. 2. 1. 4 药代动力学

药代动力学方面需要收集药品的吸收、分布、代谢和清除等数据。

B. 6. 2. 1. 5 非临床试验数据

非临床试验数据方面需要全面收集包括单次给药毒性、重复给药毒性、遗传毒性、生殖毒性、致癌性、免疫毒性等数据。包括啮齿类和非啮齿类动物的试验数据，还包括利用细胞

模型得到的数据。

数据内容应该收集试验名称、研究对象（例如动物或者细胞）、剂量设置、给药方式、试验日程、观察期等，以及试验涵盖的观察指标（例如死亡情况、临床观察结果、体重变化、摄食量数据、血液学与血液生化指标、尿液检测结果、大体解剖发现、组织病理学检查情况等），最后给出试验结论如遗传毒性的判定、致癌性的判定、重复给药毒性和生殖毒性的阈值剂量水平（如 NOEL、NOAEL、LOEL、LOAEL）等。

B. 6. 2. 1. 6 临床数据

需要收集人体临床试验数据和/或上市后临床使用数据，主要围绕人体安全性资料如不良反应的类型与报告频率等，如果有流行病学调查数据包括发病率、患病率、死亡率等健康指标，以及药品暴露与肿瘤风险等方面的关联数据，也应一并收集。

B. 6. 2. 1. 7 数据来源的优先顺序

在 PDE 评估中，高质量人体数据（尤其是临床无效剂量、最低有效剂量或不良反应剂量）应优先于动物数据。当临床 NOEL 剂量无法得到，可采用最低有效剂量或不良反应剂量作为 PoD，如临床试验数据充足能够计算 BMDL 时，优先采用 BMDL 值作为 PoD，此时 F5 因子为 1；当使用临床最低治疗剂量作为 PoD 时，通常被视为 LOAEL，因此 F5 因子通常应取 10，以体现从“有作用”到“无作用”的保守外推。使用动物毒理剂量作为 PoD 时，数据使用优先级为 NOEL > BMDL > NOAEL > LOEL > LOAEL，使用 BMDL 作为 PoD 时，F5 因子取值 1。

B. 6. 2. 2 识别关键效应与选择 PoD 的特殊性

对于多肽药物，关键效应通常由其预期的强效药理作用决定。例如，一种降血糖多肽的关键效应可能是其引起临床低血糖的剂量。识别关键效应，即识别所有危害效应中与目标人群相关的最敏感效应。识别关键效应时应符合 3.3 章节中规定的人体相关性原则。对于药品

PDE 评估，其药理活性与毒性效应都属于药品生产交叉污染场景下的有害效应，因此产生药理活性的剂量也需要在评估中纳入考虑，且通常会成为关键效应。

B. 6. 2. 3 PoD 的选择

B. 6. 2. 3. 1 毒理学 PoD

优先选择 NOEL；当 NOEL 无法得到时，选择与关键药理/毒性效应相关的 NOAEL/LOAEL，如数据能够推导得到 BMDL，优先使用 BMDL 作为 PoD。

B. 6. 2. 3. 2 临床 PoD

优先纳入临床无效剂量作为 PoD。当缺乏此类数据时，可使用最低治疗剂量，但需应用更大的 F5 因子以覆盖从有效剂量到无作用剂量的不确定性。

B. 6. 2. 3. 3 一般应从收集到的重复给药毒性试验阈剂量、生殖毒性试验阈剂量以及人体临床用量中选择三组 PoD 数据用于 PDE 计算。

B. 6. 2. 3. 4 通常来说，毒理学方面应优先选择非临床试验中关键效应的 BMDL 数值作为 PoD；当无法计算 BMDL 时，NOAEL 数值作为 PoD；当缺少 NOAEL 数值时，可以选择 LOEL、LOAEL 或其他阈剂量数值作为 PoD。

B. 6. 2. 3. 5 临床用量 PoD 应选择临床研究的无效剂量或说明书中的治疗剂量。

B. 6. 2. 4 常规校正因子

药品 PDE 评估中 F1、F2、F3、F4、F5 为常规的校正因子。

B. 6. 2. 4. 1 F1：考虑物种间差异的因子

反映不同动物种属之间对目标物质敏感性的潜在差异。当多肽在动物与人体内的药理活性/代谢存在显著种属差异时，仅凭体重进行外推可能不准确。此时，应优先采用基于 PK/PD 模型的剂量外推。若无法实现，则需采用更保守的 F1 因子，并在评估报告中阐明理由。

B. 6. 2. 4. 2 F2：考虑个体差异的因子

反映了人群内部个体之间对化学物质敏感性的差异。即使在同一种族、年龄、性别群体中，个体之间的生理特征、代谢能力、遗传因素等也会导致对化学物质的耐受性存在差异。通常取值范围为 10，以涵盖人群中大部分个体的差异。

B. 6. 2. 4. 3 F3：考虑短期暴露的毒性研究的可变因子

反映了暴露周期长短。对于非临床毒理试验，依据毒性研究试验的开展时间选择，通常更长的暴露周期或更充分的暴露所观察到的试验结果具有更高的可靠性，对应的因子更低。

B. 6. 2. 4. 4 F4：在诸如非遗传毒性致癌性、神经毒性或致畸性等严重毒性的情况下可应用的因子

当试验中观察到了严重的有害效应时，如 LOAEL 与选取 PoD 之间的倍数不够大，则需要根据有害效应的严重程度进行取值来覆盖这一不确定性。通常的取值范围为 1-10，在对毒性效应严重性进行专业判断后取值。

B. 6. 2. 4. 5 F5：NOEL 值未建立时的调整因子

当未确定 NOEL 时，使用该因子。根据有害效应的危害程度，可以使用高达 10 的因子。但应避免与 F4 重复取值后引起的过度评估。

B. 6. 2. 4. 6 常规校正因子 F1-F5 取值参考表 1。

表 1：常规校正因子 F1-F5 取值参考

评价途径		
重复给药毒性	生殖毒性	临床应用
F1：考虑物种间差异的因子		
F1 = 5，适用于从大鼠外推到人； F1 = 12，适用于从小鼠外推到人； F1 = 2，适用于从犬外推到人； F1 = 2.5，适用于从家兔外推到人； F1 = 3，适用于从猴外推到人； F1 = 1.1，适用于从小型猪外推到人； 对于其他动物可参考其他相关可	F1 = 5，适用于从大鼠外推到人； F1 = 12，适用于从小鼠外推到人； F1 = 2，适用于从犬外推到人； F1 = 2.5，适用于从家兔外推到人； F1 = 3，适用于从猴外推到人； F1 = 1.1，适用于从小型猪外推人； 对于其他动物可参考其他相关可靠文献或按照 F1 = 10。	F1 = 1；

评价途径		
靠文献或按照 $F1 = 10$ 。		
F2: 考虑个体差异的因子		
通常 $F2 = 10$, 除非遇到基于目标物质的 PK、PD 特性需要进行特殊调节的情况; $F2 = F2(TK) \cdot F2(TD)$		
F3: 考虑短期暴露的毒性研究的可变因子		
<p>F3 = 1, 研究时间至少为动物寿命一半 (啮齿动物或兔为 1 年, 猫、犬和猴为 7 年);</p> <p>F3 = 2, 为期 6 个月的啮齿动物研究, 或为期 3.5 年的非啮齿动物研究;</p> <p>F3 = 5, 为期 3 个月的啮齿动物研究, 或为期 2 年的非啮齿动物研究;</p> <p>F3 = 10, 持续时间更短的研究; 对于研究周期介于上述时间点之间的研究, 应基于保守性原则考虑设定较大的因子, 例如针对为期 1 年的非啮齿动物研究, $F3 = 10$。</p>	<p>F3 = 1, 给药周期涵盖整个器官形成期的生殖毒性研究。</p>	<p>F3 因子主要依据临床使用经验和上市情况进行综合性判定, 比如对于慢性适应症需要长期服用的药物, 如降压药, F3 可以取 1。</p>
F4: 在诸如非遗传毒性致癌性、神经毒性或致畸性等严重毒性的情况下可应用的因子		
<p>F4 = 1, 针对适应性的、轻微/可耐受的有害效应, 应激产生的效应, 以及由药理活性产生的首过效应或者次生效应;</p> <p>F4 = 3-5, 针对可逆的、非致命性的有害效应 (例如靶器官紊乱);</p> <p>F4 = 10, 针对致突变性、致癌性、严重的不可逆影响 (靶上或靶外器官毒性)、生物体死亡等;</p> <p>F4 的取值应与试验中的剂量设置进行关联考虑, 如果 PoD 剂量与观察到严重毒性的试验剂量具有可靠的安全裕度 (Safety Margin), 可以适当降低 F4 的取值。</p>	<p>F4 = 1, 与母体毒性有关的胎仔毒性;</p> <p>F4 = 5, 无母体毒性的胎仔毒性;</p> <p>F4 = 5, 有母体毒性的致畸反应;</p> <p>F4 = 10, 无母体毒性的致畸反应。</p>	<p>F4 因子的取值主要依据目标物质是否具有严重的潜在有害效应, 需要考虑的有害效应包括遗传毒性、生殖毒性、致癌性以及严重的靶器官毒性, 可以在 1-10 范围内进行取值。</p>
F5: 调整因子		
<p>如果 PoD 选自 NOEL, F5 因子取 1;</p> <p>如果 PoD 因未确定 NOEL 而选自 NOAEL, F5 因子取 1-5;</p> <p>如果 PoD 选自 BMDL, F5 因子取 1;</p> <p>如果 PoD 选自 LOAEL/LOEL, 一般的取值范围为 3-10, 当有害效应存在剂量-相应关系, 且低剂量的效应接近于背景值时, F5 可以取较小值, 比如 3。</p>	<p>如果 PoD 选自 NOEL, F5 因子取 1;</p> <p>如果 PoD 因未确定 NOEL 而选自 NOAEL, F5 因子取 1-5;</p> <p>如果 PoD 选自 BMDL, F5 因子取 1;</p> <p>如果 PoD 选自 LOAEL/LOEL, 一般的取值范围为 3-10, 当有害效应存在剂量-相应关系, 且低剂量的效应接近于背景值时, F5 可以取较小值, 比如 3。</p>	<p>如果 PoD 选自 BMDL, F5 因子取 1;</p> <p>一般的取值范围为 1-10, 治疗肿瘤的药物, 由于其治疗剂量常接近于或处于最高可耐受剂量, 通常 F5 因子取值为 10 或更高。</p>

B. 6. 2. 4. 7 校正因子应用的考量

● F1（种属间差异）：若多肽在动物体内的代谢和活性与人体存在显著差异（如受体亲和力和力不同），仅凭体重换算可能不准确。此时应优先采用药代动力学/药效学（PK/PD）模型进行剂量外推，如无法实现，则需采用更保守的 F1 因子。

● F4（严重毒性）：如果多肽具有致突变性、致畸性或明确的致癌性，F4 应取 10。对于其强烈的、不可逆的药理毒性（如致癌或不可逆的激素调节），F4 也应考虑取较高值（如 5-10）。

● F5（LOAEL 到 NOAEL 的转换）：当使用临床最低治疗剂量作为 PoD 时，因其本身可能已产生效应，相当于 LOAEL，F5 因子通常应取 10，以体现从“有作用”到“无作用”的保守外推。

● PK 因子（生物利用度 α ）：当用于推导 PoD 的研究其给药途径的生物利用度（F_{PoD}）与风险评估中设定的非预期暴露途径的生物利用度（F_{PDE}）不同时，需要进行生物利用度校正（ $\alpha = F_{PDE} / F_{PoD}$ ）。校正的目的是使剂量建立在相同的全身暴露量基础上。例如，当使用口服给药研究的 NOAEL（F_{PoD} 可能很低，如 2%）来评估通过静脉注射途径（F_{PDE} ~100%）交叉污染的风险时， α 因子会很大（~50），从而导致计算出的 PDE 更严格，这反映了静脉途径直接进入体循环的风险更高。校正应基于可靠的药代动力学数据或合理的科学假设。

B. 6. 2. 5 附加校正因子介绍

药品 PDE 评估过程中，目标物质的具体情况有多种可能性，在 B.6.2.4 章节所描述的常规校正因子之外，部分情况下需要考虑使用附加校正因子进行评估计算，通常需要由具备毒理学知识的评估人员根据目标物质的具体情况进行综合评估后选择使用。

B. 6. 2. 5. 1 UFD 或 MF：数据完整性或修正因子（Database Completeness, UFD; Modifying

Factor, MF)

PDE 评估过程中要根据数据的完整性情况, 考虑是否有必要设置修正因子 MF。如果存在较大的数据缺口, 且无法从其他数据方面得到间接的安全性支持, 致可能存在严重的毒性效应无法评估的情况下, 可以设置 MF 因子。MF 因子不同于常规的校正因子, 需要根据评估目标的具体情况确定, 取值范围一般为 1-10。

B. 6. 2. 5. 2 PK: 药代动力学 (Pharmacokinetics, PK)

PDE 评估过程中需考虑目标化合物的吸收、分布、代谢、清除等体内过程, 与此相关的需要考虑药代动力学因子的调节, PK 因子可进一步细分为生物利用度 α 因子和蓄积因子 (Accumulation Factor, PK-AF)。PK 因子的选择参考见表 2。

表 2: PK 因子的选择参考

PK 因子	
生物利用度因子 α	蓄积因子 PK-AF
<p>1、当评价途径与数据来源途径不一致的情况下, 需要视情况需要明确该因子, 该因子的公式为:</p> $\alpha = F_{PDE}/F_{PoD}$ <p>式中:</p> <ul style="list-style-type: none"> • F_{PoD}: PoD 数据来源途径的生物利用度 • F_{PDE}: 评价的目标途径的生物利用度 <p>2、生物利用度的差异存在种属内暴露途径的差异, 以及相同暴露途径下的种属间差异;</p> <p>3、生物利用度因子应进行科学考虑, 在部分数据缺失的情况下, 可以考虑使用默认值或者预测值;</p> <p>4、生物利用度因子的设置与否应进行整体考虑, 如果α不超过 1.4 可以考虑不进行生物利用度调节。</p>	<p>蓄积因子 PK-AF (Accumulation Factor) 是用来评估目标药物在体内蓄积进而可能导致潜在危害的调节因子, 如果目标药物在 PoD 的给药间期内达到体内稳态平衡浓度则不需要进行 PK-AF 因子调节。PDE 评估是否需要进行 PK-AF 校正因子以及如何确定校正因子与目标药物的药理学研究密切相关, 需要根据具体情况确定。</p> <p>如需要, PK-AF 因子的常规计算公式如下:</p> <p>(1) 计算公式 1:</p> $PK-AF = [1/(1-e^{-K_{el}t})]$ $K_{el} = 0.693/t_{1/2}$ <p>式中:</p> <ul style="list-style-type: none"> • e: 自然对数 • K_{el}: 消除速率常数 • t: 给药间期, 单位为小时 • $0.693 = \ln^2$ • $t_{1/2}$: 消除半衰期, 单位为小时 <p>(2) 计算公式 2:</p> $PK-AF = 1.44*t_{1/2}/t$

	式中： <ul style="list-style-type: none"> • $t_{1/2}$: 消除半衰期, 单位为小时 • t: 给药间期, 单位为小时
--	---

B. 6. 2. 6 PDE 计算

PDE 计算公式如下：

$$PDE = \frac{PoD \times BW}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5 \times MF \times PK}$$

式中：

PoD: 起始点, 根据试验设计不同, 单位可能为 mg/kg/天、mg/天或者 mg/m²/天；

BW: 体重调整系数, 当 PoD 的剂量单位为 mg/kg/天时, BW = 50 kg; 当 PoD 的剂量单位为 mg/天时, BW = 1; 当 PoD 的剂量单位为 mg/m²/天时, BW = 1.35 m²;

F1-F5: 常规校正因子, 无量纲单位;

MF: 修正因子, 无量纲单位;

PK: 药代动力学调整因子, 无量纲单位 (如, 不同暴露途径的生物利用度)。可能包括生物利用度 (α) 和蓄积因子 (PK-AF)

注意: 当缺乏数据导致高度不确定性时, 需专家判断来确定实用且保守的 HBEL。当应用于任何特定物质的 AFs 超过 5000 时, HBEL 计算可能被认为是不可靠的。

B. 6. 2. 7 PDE 计算结果确认

B. 6. 2. 7. 1 基于不同的 PoD 计算得到多个 PDE 数值之后, 通常保守性选取最低的 PDE 数值作为最终结果, 或者根据人体相关性选择最能表征该物质非预期暴露风险的 PDE 数值作为评估结果。

B. 6. 2. 7. 2 结论与风险管理

为多肽药物建立科学的 HBEL/PDE 是其在共用设施中安全生产的先决条件。该过程必须由合格的毒理学专家执行, 并遵循本附录章节 3 完整性、人体相关性、保守性和周期性的

原则。

最终计算得出的 PDE 值应直接用于风险决策：

- 低 PDE 值（高风险多肽）：触发更严格的控制措施，如专用或一次性系统、独立的 HVAC、更严格的清洁验证等。

- PDE 值的比较：在同一设施内生产的不同多肽，其 PDE 值可作为风险排序的依据，优先关注 PDE 最低的产品。

B. 6. 2. 7. 3 通过将 HBEL/PDE 与强大的质量风险管理体系相结合，可以确保多肽药物在共用设施中的生产既能保证患者安全，又符合全球监管机构的期望。



多肽药物共线生产风险评估与控制策略

T/CBPIA 0018—2026

*

中国生化制药工业协会秘书处

地址：北京市西城区广内大街广义街 5 号广益大厦 B 座 806

电话：010-67046276 传真：010-67046276

邮箱：chinabpia@163.com

网址：<http://www.cbpia.org.cn>

