



《中国药典》2015年版三部概况

国家药典委员会

洪小栩

中欧药典研讨会

2016年10月17日 法国斯特拉斯堡

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
[HTTP://WWW.CHP.ORG.CN](http://www.chp.org.cn)



主要内容

- 背景介绍
- 内容介绍
- 修订概况
- 面临挑战
- 未来发展

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
[HTTP://WWW.CHP.ORG.CN](http://www.chp.org.cn)

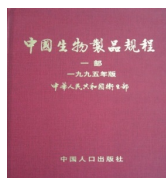
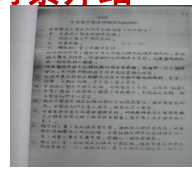


ChP Since 1950

《中国药典》2015年版三部

-背景介绍

- 《生物制品制造程序》 (1951年)
- 《生物制品法规 (草案)》 (1952年版)
- 《生物制品制造检定规程》 (1959年版)
- 《中国生物制品规程》 (1977年版)
- 《中国生物制品规程》 (1990年版)
- 《中国生物制品规程》 (1993年版)
- 《中国生物制品规程》 (1995年版)
- 《中国生物制品规程》 (2000年版、暂行版、增补版)
- 《中国药典》三部 (2005年版、增补版)
- 《中国药典》三部 (2010年版、第一、第二增补版)
- 《中国药典》三部 (2015年版)



ChP Since 1950

《中国药典》2015年版三部

-标准制定依据

- ◆ 国内 (外) 有关法规和指南
- ◆ 企业注册标准 (CFDA批准)
- ◆ 世界卫生组织 (WHO) 疫苗质量、安全、有效性指南
- ◆ 国外药典相关标准
 - ✓ 《欧洲药典》
 - ✓ 国外企业注册标准
- ◆ 国家检定机构检定及批签发检定数据

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



《中国药典》2015年版三部

-编制目标

- **强化标准作用**
 - 生产质量控制
 - 政府监管
 - 指导产品研发
- **提升质量标准**
 - 逐步实现与国际标准的接轨（WHO、FDA和欧洲药典）
 - 安全性和有效性指标与国际标准保持一致
- **完善品种收载**
 - 覆盖全部国家基本药物目录和医保目录品种
 - 加快新批准上市品种收载
- **强化过程控制**
 - 关键原辅材料的质量控制
 - 先进工艺技术的应用
 - 生产工艺的优化
 - 淘汰落后、不合理的生产工艺
 - 中间品以及终产品均一性控制
- **增强科学性、先进性和实用性**
 - 现代分析技术的应用
 - 兼顾经济实用原则
- **完善药典体例**

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



主要内容

- 背景介绍
- 内容介绍
- 面临挑战
- 未来发展

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



《中国药典》2015年版三部

-整体概况

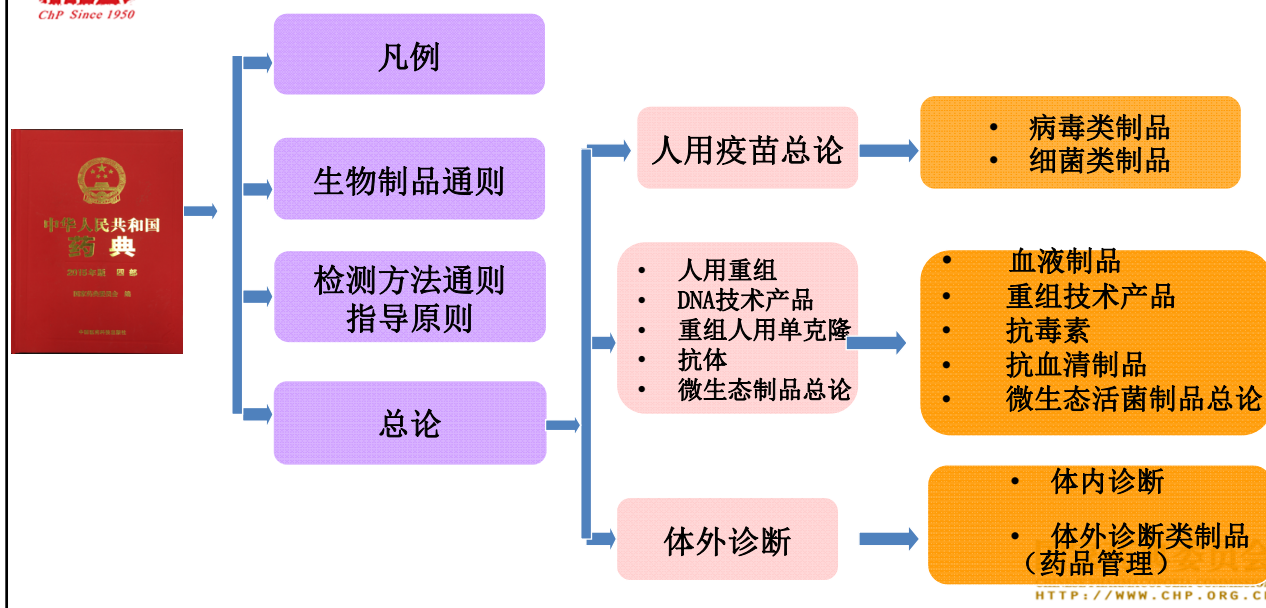
类别			2010 年版	2015 年版	新增	修订	未收载 2010年版
凡例			1	1		1	
生物制品通则			9	10	1	7	
总论			1	4	3	1	
通则（检测方法）			149	170	22（约8%）	21	
各论	预防类	病毒	27	25	1	21	3
		细菌	21	23	3	9	1
	治疗类	生物技术产品	34	38	5	33	1
		血液制品	17	20	3	17	
		抗生素	18	18		13	
		其他	1	2	1	1	
	体内诊断类		4	4		3	
	体外诊断类		8	7		3	1
品种总计			130	137	13（约10%）	6	6

委员会

CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



《中国药典》2015年版三部结构



HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



《中国药典》2015年版三部

-凡例

- 总 则
- 正 文
- 附 录
- 名称及编排
- 基本要求
- 精确度
- 检定方法与限度
- 标准品、参考品、对照品
- 计 量
- 包装、标签、使用说明、贮藏、运输
- 常用英文名称缩写与注释
- 生物制品术语及名词解释

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



凡例一基本要求

□ 生产质量管理要求

符合现行版中国《药品生产质量管理规范》(GMP)要求

厂房设施

特殊的制品

专用的设施(炭疽杆菌、肉毒梭菌及破伤风梭菌制品)

专用设备(人血白蛋白)

独立建筑物和厂房(卡介苗、结核菌素制品)

□ 操作要求

感染性材料操作应符合国家生物安全的相关规定

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



凡例-基本要求

□ 原料

- 应符合《中国药典》三部的有关规定
- 未收载的，应符合必须制定符合产品生产和质量控制要求的标准

□ 辅料

必须经国务院药品监督管理部门批准

□ 生产用培养基

不得含有可能引起人体不良反应的物质

□ 水源水

符合国家以用水标准

□ 纯化水、注射用水

符合《中国药典》二部的要求

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



凡例-基本要求

❖ 抗生素

- **不得**使用青霉素或其他β-内酰胺类抗生素
- 成品中**严禁**使用抗生素作为防腐剂
- 生产过程中，应尽可能**避免**使用抗生素，必须使用时，因该选择安全性风险相对较低的抗生素，去除工艺应经验证。病毒性疫苗生产中应仅限于在细胞制备过程中使用抗生素
- 生产过程中使用抗生素时，成品检定中应检测抗生素残留量，并规定**残留量限值**

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



凡例-基本要求

❖ 防腐剂

- 应尽量避免在注射剂的中间品和成品中添加防腐剂（含汞防腐剂）
- 单剂量注射用冻干制剂中不得添加任何防腐剂
- 单剂量注射液应尽可能避免添加防腐剂
- 供静脉注射用的注射液不得添加任何防腐剂
- 防腐剂使用量确定：
 - 根据有效抑菌浓度确定最小的剂量
 - 多剂量制品：考虑开启后可能放置的时间和污染程度

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



凡例-防腐剂

□ 常用防腐剂

✓ 硫柳汞

0.001%至0.01%， 相当于10 μg-100 μg/ml

✓ 2-苯氧乙醇

0.06%-1.00%， 0.6mg-10mg/ml， 一般用量2.0-6.0mg/ml

✓ 苯酚

小于3.0g/L

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



基本要求-生产检定用动物

- 活疫苗（注射用） -无特定病原体（SPF级）动物
- 灭活疫苗/口服疫苗 -清洁剂或清洁级以上的动物
- 菌毒种传代 -SPF动物
- 检定用动物
 - 除另有规定外，应用清洁级或清洁级以上动物，小鼠至少来自封闭群动物
- 制备鸡胚或鸡胚细胞的鸡蛋 -SPF鸡群
- 动物来源的原材料
 - 牛血清：来源无海绵状脑病地区的健康牛群
 - 胰酶： 无外源性或内源性病毒污染

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



病毒性疫苗生产用动物

制品	类别	细胞来源动物	动物等级
乙型脑炎减毒活疫苗	活疫苗	地鼠肾细胞	SPF
森林脑炎灭活疫苗	灭活疫苗	地鼠肾细胞	清洁级
双价肾综合症出血热灭活疫苗	灭活疫苗	地鼠、沙鼠肾细胞	清洁级
人用狂犬病疫苗	灭活疫苗	地鼠肾细胞	清洁级
麻疹减毒活疫苗	活疫苗	鸡胚成纤维细胞	SPF
腮腺炎减毒活疫苗	活疫苗	鸡胚成纤维细胞	SPF
麻疹腮腺炎减毒活疫苗	活疫苗	鸡胚成纤维细胞	SPF
麻疹风疹减毒活疫苗	活疫苗	鸡胚成纤维细胞（麻疹）	SPF
麻疹腮腺炎减毒活疫苗	活疫苗	鸡胚成纤维细胞（麻疹）	SPF
口服脊髓灰质炎减毒活疫苗	活疫苗	猴肾细胞	健康
脊髓灰质炎减毒活疫苗糖丸	活疫苗	猴肾细胞	健康
黄热减毒活疫苗	活疫苗	鸡胚尿囊液	SPF
风疹减毒活疫苗	活疫苗	兔肾细胞	SPF

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



基本要求-生产工艺

- ◆ 工艺验证、CFDA批准
- ◆ 菌毒种、细胞基质代次的确定
- ◆ 关键工艺参数，工艺效果
- ◆ 病毒性疫苗病毒收获液污染的控制

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



基本要求一质量控制

- 质量控制
 - 安全性、有效性、可控性
- 生产过程使用试剂
 - 去除工艺
 - 工艺验证
 - 残留量的测定
 - 可量化的指标应设定检测范围
- 疫苗稀释剂
 - 药典收载：符合药典标准要求
 - 药典未收载：CFDA批准工艺和质量标准
 - 控制项目
 - pH、无菌、热原质/细菌内毒素、异常毒性...

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



凡例一 名词术语

✓ 相关术语的理解

✓ 规范化

- 是什么
- 怎么做

举例：

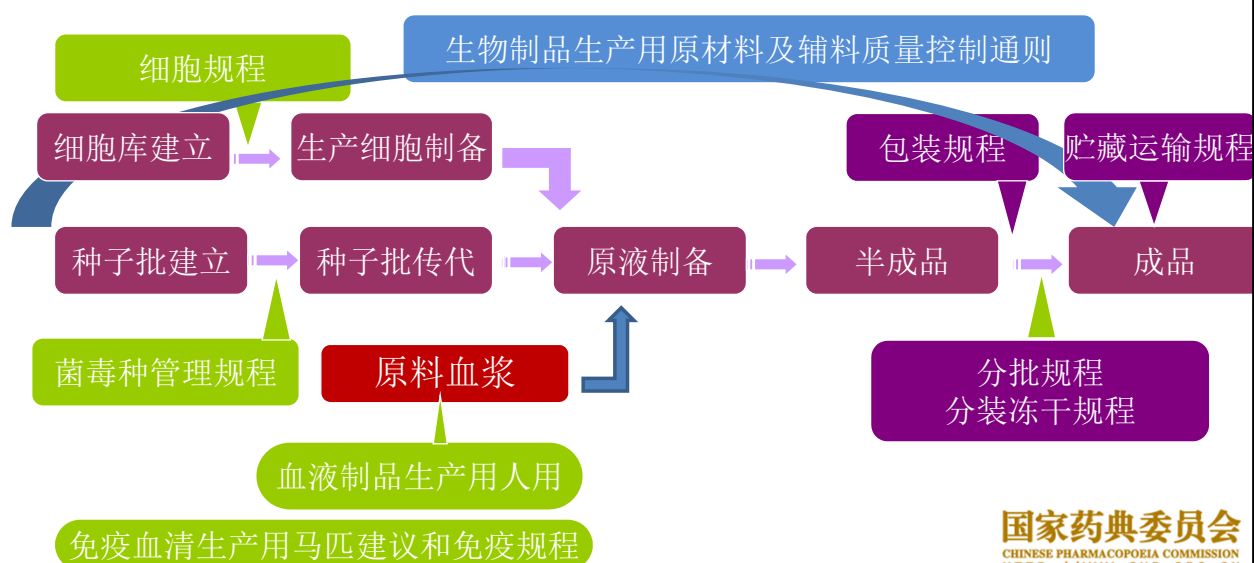
工作种子批：

按国务院药品监督管理部门批准的方法，从主种子批传代而得到活病毒活细菌的均一悬液，等量分装贮存用于生产疫苗，由工作种子批移除的毒种无论开瓶与否，均不得再返回贮存。

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



标准内容一 生物制品通则



国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



生物制品通则

-细胞规程

➤ 总体要求

- 细胞系/株
 - ✓ 来源资料
 - ✓ 培养历史
- 细胞库建立
 - 细胞库
 - 原始细胞库 (Primary Cell Bank, PCB)
 - 主细胞库 (Master Cell Bank, MCB)
 - 工作细胞库 (Working Cell Bank, WCB)
- 细胞培养基
- 细胞库管理

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



细胞规程—生产用细胞

细胞系	定义	优势	缺点
原代细胞系 Primary Cell Lines, PCLs	来源于健康的动物脏器组织或胚胎, 包括猴肾、地鼠肾、沙鼠肾、家兔肾、狗肾或动物的胎儿和其他组织以及鸡胚和鹌鹑胚等正常组织, 以适当的消化液消化、分散组织细胞进行培养	✓ 易于制备, ✓ 对培养基要求不高 ✓ 对各种病毒普遍敏感	✓ 制备过程中容易污染内源性或外源性感染因子; ✓ 不同给动物来源的细胞对病毒的敏感新个存在差异 ✓ 产量低、成本高; 细胞批间差异大等问题; ✓ 无法建库, 进行全面的检定
二倍体细胞系 Diploid cell lines, DCLs	来源于正常人胎儿组织, 含有两个染色体组的细胞	✓ 可以进行全面的检定 ✓ 生产基于细胞库系统, 可保证细胞制备的一致性和稳定性; ✓ 安全, 无致瘤性	✓ 有限传代, 不易进行大规模生产; ✓ 对培养基要求较高; 难以采用无血清培养; ✓ 不易转染和基因工程构建;
传代细胞系 Continuous cell lines, CCLs	人或动物肿瘤组织或正常组织传代或转化而来, 可悬浮培养或采用载体培养, 能大规模生产。	✓ 具有无限的生命, ✓ 生长快, 易培养, ✓ 可用于现代的培养方式, 如生物反应器培养, 适用于大规模的病毒培养	✓ 细胞系中存在潜在感染性因子的风险, 这些潜在的感染性因子可能是目前检测方法所无法检测出的; ✓ 残余宿主蛋白和宿主DNA 可能导致致瘤性和致癌性的风险

MON



细胞规程-生产用细胞

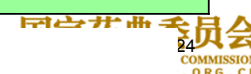
细胞类型	细胞株	品种
人二倍体细胞	2BS	风疹减毒活疫苗
		甲型肝炎减毒活疫苗
		甲型肝炎灭活疫苗
		水痘减毒活疫苗
		口服脊髓灰质炎疫苗
		人用狂犬病疫苗
	KMB17	甲型肝炎减毒活疫苗
		甲型肝炎灭活疫苗
	MRC5	风疹减毒活疫苗
		水痘减毒活疫苗
		甲型肝炎灭活疫苗
传代细胞系	Vero	人用狂犬病疫苗（冻干、液体）
		冻干乙型脑炎灭活疫苗
		双价肾综合征出血热疫苗
		甲型肝炎灭活疫苗
		肠道病毒71型灭活疫苗
		脊髓灰质炎灭活疫苗*



细胞规程—细胞检定

检测项目	MCB	WCB	生产终末细胞
细胞鉴别	+	+	+
无菌检查	+	+	+
支原体检查	+	+	+
内、外源病毒污染检查	体外培养法	+	+
	体内接种法	+	-
	种属特异性病毒	+	-
	逆转录病毒	+	+
细胞致瘤性	+	-	+

生产终末细胞：生产规模制备的终末代次细胞
“+” 必检； “-” 非强制性





生物制品通则

-生物制品生产检定用菌毒种管理规程

- 总则
- 细菌分类（人间传染的病原微生物名录）
- 菌毒种批准、分发、检定及保存
- 种子批系统
- 传代和生产操作
- 使用单位的管理
- 登记程序
- 菌毒种分类
- 检定
- 保存
- 销毁
- 索取、分发与运输

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



生物制品通则

-生物制品分批规程

- 批号的编码原则
 - XXXX 年XX 月 XX (xxx) 流水号-XX(亚批) 如：201309001-1
- 批（亚批）号的确定
 - ❖ 批号

原液混合、配制、稀释或稀释后过滤为半成品时，此时应编定制品之批号
 - ❖ 亚批
 - ✓ 分装若干大瓶
 - ✓ 混匀或稀释后的制品如用两个以上滤器过滤时
 - ✓ 按分装机
 - ✓ 不同冻干机进，或分为数次冻干时
 - ✓ 分装过程中更换分装注射器

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



《中国药典》2015年版三部

一各论

□ 收载品种原则

- 工艺合理、质量可控、使用安全、疗效可靠
- 满足我国传染病防控和临床疾病治疗需要
- 国家战略储备的需要

□ 品种遴选范围

- 2010年版《中国药典》三部收载品种
- 2010年版《中国药典》三部未收载
历版《中国生物制品规程》中的品种；
新批准上市的品种（国内生产）

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN

品种	ChP	WHO	EP	USP
炭疽疫苗	●	○	●	○
卡介苗（治疗用）	○	●	●	●
卡介苗（预防）	●	●	●	●
霍乱（液体/冻干）	○	○	●	○
霍乱（口服、灭活）	●	●	●	○
白喉、破伤风	●		●	○
白喉、破伤风（低抗原）	●		●	○
无细胞百日咳	●	●	●	○
全细胞百日咳	●	●	●	○
百白破-Hib	○		●	○
白喉疫苗	●		●	○
白喉疫苗（低抗原）	●		●	○
b型嗜血流感杆菌结合	●	●	●	○
流脑多糖疫苗	●	●	●	○
A群流脑多糖结合		●		○
C群流脑多糖结合	○	●	●	○
无细胞百日咳	●	●	●	○
全细胞百日咳	●		●	○
肺炎多糖疫苗	○	●	●	○
伤寒疫苗	●	●	●	○
伤寒VI多糖	●	●	●	○
伤寒（口服、活）	○	○	●	○
口服福氏宋内霍乱双价	●	○	○	○
钩端螺旋体	●	○	○	○
布氏菌	●	○	○	○
鼠疫	●	○	○	○
重组登革热四价	○	●	○	○

国家药典委员会
MISSION
: G . C N

品种	ChP	WHO	EP	USP
甲肝灭活疫苗	●	●	●	○
甲肝灭活疫苗（病毒体）	○	●	●	○
冻干甲型肝炎减毒活疫苗	●	●	○	○
重组乙肝疫苗	●	●	●	○
甲型乙型肝炎联合疫苗	●	○	●	○
重组人乳头瘤病毒疫苗	○	●	●	○
流感病毒裂解疫苗	●	●	●	●
流感病毒亚单位疫苗	○	●	●	●
流感病毒亚单位疫苗（病毒体）	○	●	●	○
流感全病毒疫苗	●	●	●	●
流感全病毒疫苗（细胞培养）	○	●	●	○
流感疫苗亚单位疫苗（细胞培养）	○	●	●	○
流感减毒活疫苗		●		○
麻腮风联合疫苗	●	●	●	●
麻腮风水痘联合疫苗	○	●	●	○
麻疹减毒活疫苗	●	●	●	●
风疹减毒活疫苗	●	●	●	●
腮腺炎减毒活疫苗	●	●	●	●
灭活脊灰疫苗	○	●	●	●
口服脊灰疫苗	●	●	●	○
人用狂犬病疫苗	●	●	●	○
轮状病毒疫苗	○	●	●	○
带状疱疹病毒疫苗	○	○	●	○
水痘减毒活疫苗	○	●	●	○
脊髓灰质炎疫苗	●	●	●	○
天花活疫苗	○	●	●	○
黄热减毒活疫苗	●	●	○	○
乙型肝炎减毒活疫苗	●	●	○	○
冻干乙脑灭活疫苗（VERO）	●	●	○	○
双价脊髓灰质炎疫苗（VERO/地、沙展）	●	●	○	○



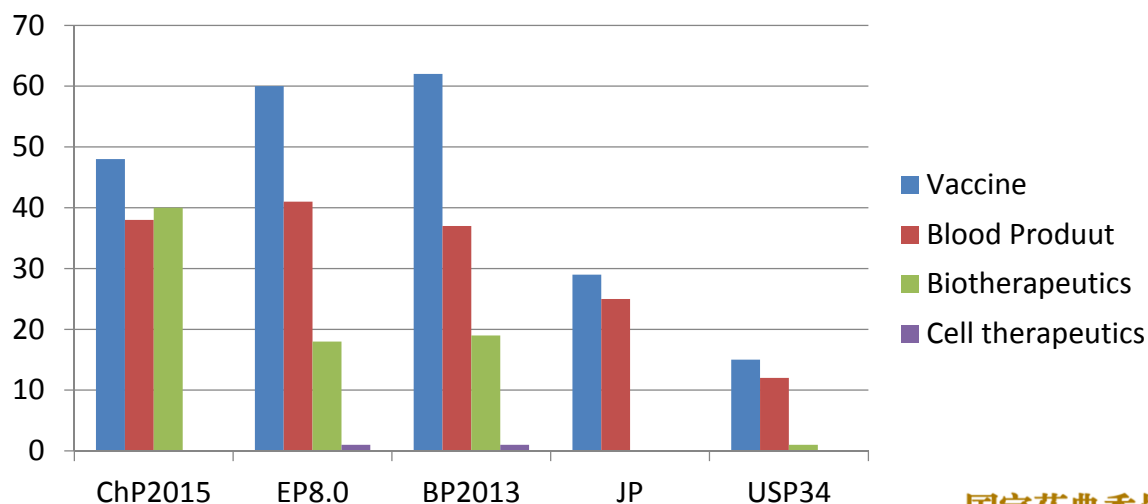
国内外相关药典、WHO 收载疫苗类制品

品种	ChP	WHO	EP	USP
无细胞百日咳-乙肝疫苗	○	○	●	○
无细胞百日咳-灭活脊髓灰质炎疫苗	○	○	●	○
无细胞百日咳-无细胞百日咳-灭活脊髓灰质炎-Hib	○	○	●	○
无细胞百日咳-无细胞百日咳-灭活脊髓灰质炎-Hib(结合)	○	○	●	○
无细胞百日咳-无细胞百日咳-灭活脊髓灰质炎（抗原原）	○	○	●	○
无细胞百日咳-乙肝-灭活脊髓灰质炎-Hib	○	○	●	○

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



各国药典收载生物制品情况

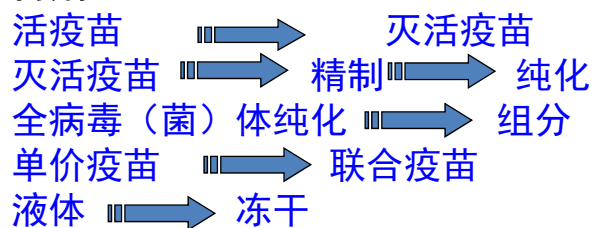


国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



我国疫苗的发展

□ 疫苗制剂



□ 生产工艺

组织培养 → 细胞培养 → 基因工程表达重组抗原

克氏瓶 → 转瓶 → 细胞工厂（生物反应器）

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



《中国药典》2015年版三部

-疫苗各论框架

➤ 药品名称

(符合“国家药品标准工作手册”有关生物制品命名原则)

包括中文通用名、拼音和英文名

➤ 定义、组成及用途

简要描述本品起始原材料、生产工艺、组成与用途

➤ 基本要求

对制品的制造检定提出总的要求，包括：生产、检定用设施、原材料及辅料、水、器具、动物应符合“凡例”有关要求。

➤ 制造

主要包括单次病毒收获液、原液、半成品及成品的制备

➤ 检定

包括单次病毒收获液、原液、半成品及成品的检定

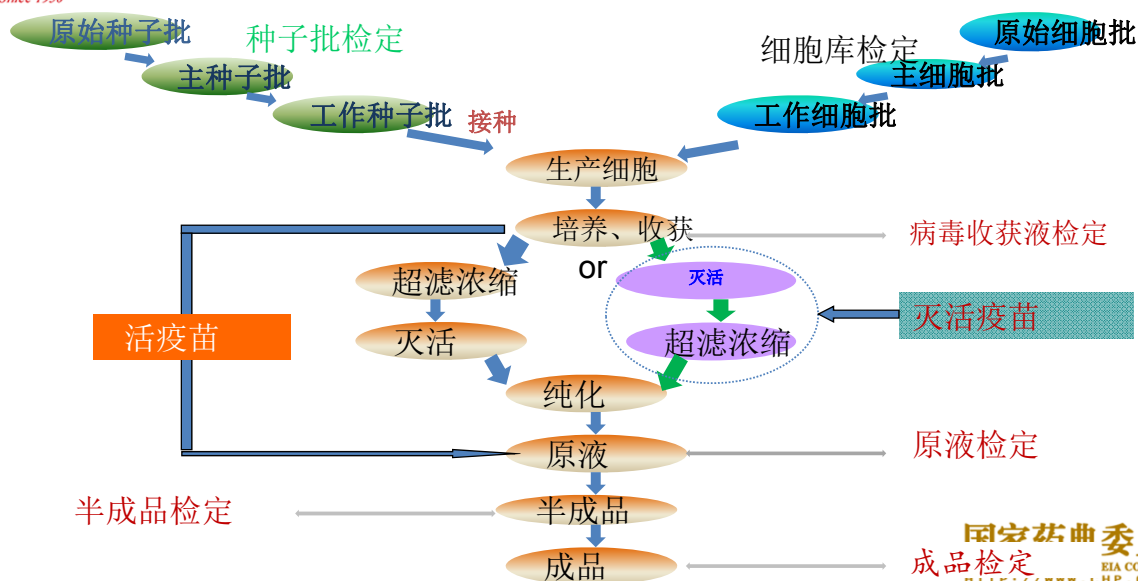
➤ 保存、运输及有效期

➤ 使用说明

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



病毒类疫苗工艺流程



国家药典委员会
EIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



生产用毒种相关要求-1

➤ 种子批的建立

应符合“生物制品生产检定用菌毒种管理规定”

- ◆ 毒种名称、来源
- ◆ 各级种子批的限定代次
- ◆ 毒种背景
 - ✓ 传代背景
 - ✓ 培养细胞的种类（自毒种分离）
 - ✓ 规范种子批的名称
- ◆ 毒种传代
 - ✓ 连续传代、混匀、保证均一性和稳定性
 - ✓ 毒种制备过程中不得加入青霉素或β-内酰胺类抗生素、以及与制造工艺中所使用不一致的抗生素
 - ✓ 工作种子批用于疫苗生产

➤ 种子批检定：

- ◆ 鉴别（血清学、**基因序列测定**）
- ◆ 无菌、支原体
- ◆ 病毒滴度（动物实验、细胞培养的灵敏度）
- ◆ 病毒外源因子（灵敏度高的检测方法，相应特异性外源病毒的检测）

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



生产用毒种相关要求-2

- ◆ 免疫原性检查（动物模型的建立/血清学的方法/ 动物免疫保护法、可操作性、试验用动物品系，攻击毒标准株的建立）
- ◆ **毒种基因序列测定** （主种子批、工作种子批毒种基因序列应与原始种子批保持一致）

➤ 种子批保存

- ◆ 种子批的状态（冻干 / 液体）（种子批的保存状态应尽可能一致）
- ◆ 通常应规定工作种子批的保存时间
- ◆ 在验证的基础上制定工作种子批的有效期

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



生产用细胞相关要求

细胞库的建立

应符合“生物制品生产检定用细胞基质制备及检定的规定”

- ◆ 细胞株的名称、来源
- ◆ 原始、主、工作细胞库的限定代次
- ◆ 疫苗生产细胞的代次
- ◆ 规范传代，

DCLs: (2BS, MRC-5)

- ✓ 以群体倍增1倍为一代
- ✓ 生产用细胞龄限制在细胞寿命期限的前2/3 内

CCLs: Vero

- ✓ 以适当比例扩增
- ✓ WHO MCB-p134代，疫苗生产≤p150
- ✓ NIFDC供的细胞代次 p126-127代，疫苗生产≤p148
- ✓ ATCC提供的细胞代次P127代，疫苗生产≤p150

细胞批的规定

- ◆ 取工作细胞库中的 1 支或多支细胞，细胞复苏、扩增至接种病毒的细胞为一批
- ◆ 取自同批工作细胞库的 1 支或多支细胞，经复苏、扩增后的细胞仅用于一批疫苗的生产

细胞检定

病毒外源因子检查：敏感的检测方法，透射电镜、PERT，基因序列测定等

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



生产工艺过程控制要求-1

培养液、维持液成分

- 维持液中不得加入任何抗生素成分
- 培养液中加入抗生素应根据抑菌效果确定加入抗生素的终浓度
- 抗生素的使用

应符合药典三部凡例对抗生素的使用的要求

- 尽量避免使用、不得使用青霉素或β-内酰胺类抗生素
- 选择风险较低的抗生素，不超过1种
- 适当浓度的抗生素只能在生产细胞培养过程中添加，不得用于防腐剂
- 工艺去除效果验证及限制符合国家药典的规定 (≤50ng/ml)

生产过程中使用的化学试剂

应符合药典三部的有关规定

- 药典未收载的品种，应根据使用的工艺阶段制定相应的质控标准；
- 避免使用限制性有机溶剂；如添加，则后续工艺应能够有效去除，残留量应在规定的限值内
- 灭活剂、抗生素、纯化工艺使用的化学试剂、DNA酶等应对工艺去除的效果进行验证，并制定限定标准
- 检测方法的建立及标准化

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



生产工艺过程控制要求-2

➤ 病毒接种和收获

- 病毒接种量以MOI表示

(multiplicity of infection, MOI, 感染时病毒与细胞数量的比值)

- 同一工作种子批按同一MOI接种
- 多次病毒收获的, 限定收获次数 (相差不得超过1次)
- 多次收获污染的控制:

任何单次收获液如出现单瓶细胞污染, 则与该瓶有关的任何一次收获液均不得用于生产

➤ 单次病毒收获物

来源于同一细胞批的同一次病毒收获物检定合格后可并为单次病毒收获液

➤ 单次病毒收获物的检定

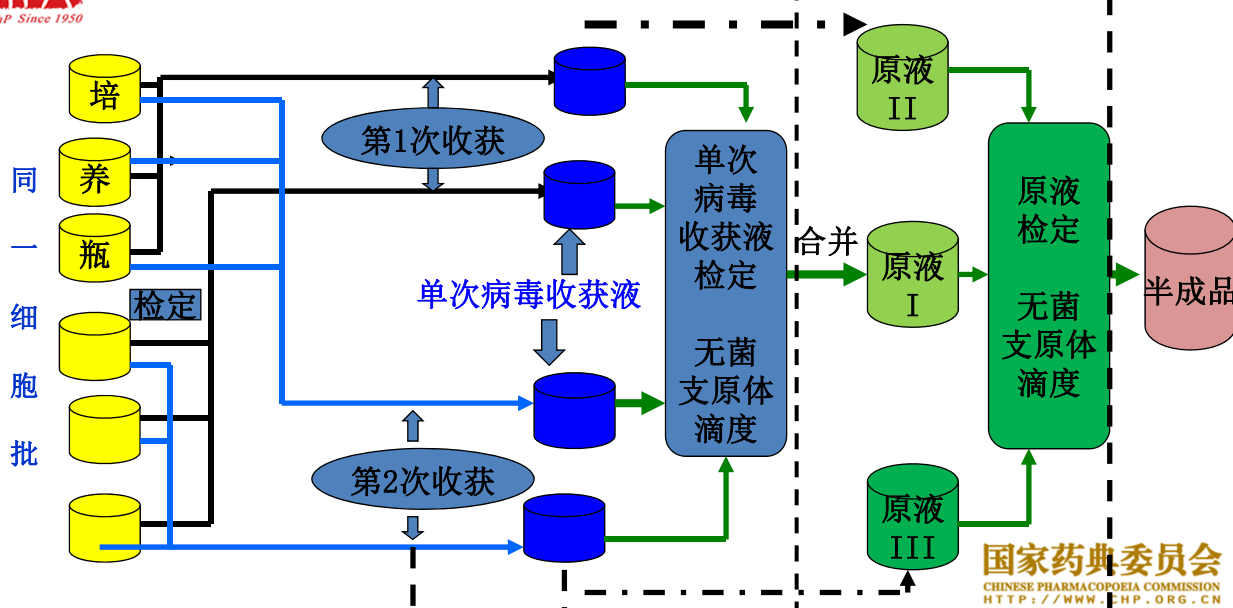
➤ 单次病毒收获物保存

根据产品稳定性评价结果确定单次病毒收获物保存的温度和时间

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



原液制备





生产工艺过程控制要求-2

➤ 病毒灭活

- 根据生产工艺的合理性确定病毒灭活工艺阶段
- 通过工艺验证
 - ✓ 确定灭活剂的种类、浓度，灭活温度、时间*
 - ✓ 确定病毒灭活前病毒液的蛋白含量范围，以保证病毒灭活的效果；
- 如病毒灭活工艺在超滤浓缩后进行，超滤浓缩的倍数应在病毒灭活工艺确定的蛋白质含量范围内；
- 病毒灭活到期后，每个病毒灭活容器应立即取样，分别进行病毒灭活验证；
 - ✓ 病毒灭活的取样量，代表性？
 - ✓ 病毒灭活试验过程中病毒液是否可进入后序工艺？

➤ 纯化

- 方式：柱色谱法/梯度区带离心
- 基于工艺验证确定相关纯化参数
- 确定纯化前病毒液的蛋白含量范围，保证纯化工艺效果

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



生产工艺过程控制要求-3

➤ 半成品配制

- 按确定的抗原含量或蛋白质进行半成品配制，
 - 活疫苗：根据病毒滴度；
 - 灭活疫苗：按确定的蛋白质含量配制，应同时规定抗原含量的限度范围；如按确定的抗原含量配制，应规定蛋白质含量的限度范围
- 应明确所有的辅料成分和含量
- 辅料使用应获得国家药品管理当局的批准
- 辅料的标准应符合国家药用标准（药典标准/制定标准得到国家批准）
- 防腐剂的使用应符合现行版药典三部凡例中的有关规定
 - 生产工艺尽量避免使用含汞类防腐剂
 - 单剂量注射液尽可能避免添加防腐剂
 - 添加防腐剂的，应基于有效抑菌效果确定防腐剂的浓度
- 含有佐剂的制品：
 - 加入佐剂的种类，
 - 佐剂的含量（与抗原的比例）
 - 吸附效果检查，指标的制定（作为产品稳定性考核指标）

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



病毒性疫苗检定

➤ 单次病毒收获物检定

- ⑩ 无菌、支原体
- ⑩ 病毒滴度
- ⑩ 蛋白质含量
- ⑩ 抗原量？

（抗原含量测定检测方法标准化， 单位标准的统一， 确保生产企业之间和各企业产品批间一致性）



国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



病毒性疫苗检定

➤ 原液检定

- 无菌、支原体
- 病毒灭活验证试验（病毒灭活后进行， 检定方法方法敏感性验证）
- 抗原含量测定
- 蛋白含量测定
- 病毒量（活疫苗）
- 其他残留化学试剂的检测

■ 含佐剂产品：

- ✓ 牛血清白蛋白残留量测定
- ✓ Vero细胞DNA残留量测定（Vero细胞基质）
- ✓ Vero细胞蛋白残留量测定（Vero细胞基质）
- ✓ DNA酶残留量测定（Vero细胞）

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



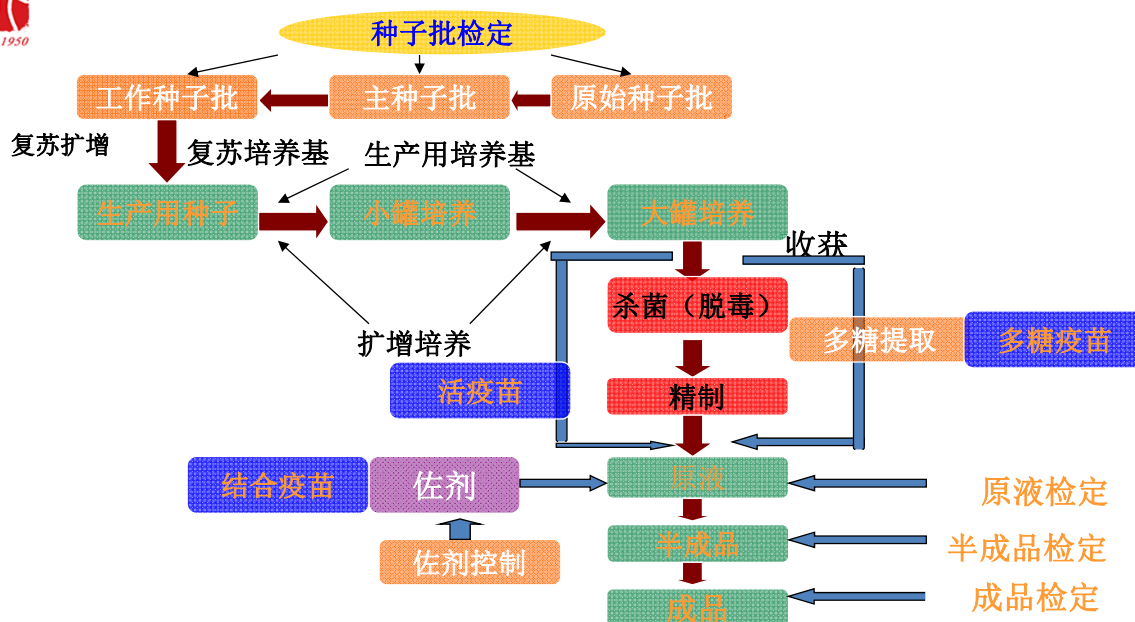
病毒性疫苗检定

- 半成品检定
 - 无菌
 - 残留化学试剂的检测
- 成品检定
 - 鉴别: 尽量应建立具有专属性的快速检测方法
 - 外观
 - 装量
 - 渗透压摩尔浓度 (保证产品的一致性)
 - 化学试剂含量、残留量
 - 效价测定:
 - 能够客观评价产品的有效性,
 - 方法标准化, 包括使用用动物品系、剂量、观察时间以及效力单位的统一
 - 热稳定性试验:
 - 检测方法的确定基于与保存温度下产品稳定性的相关性
 - 其他安全检查
 - 无菌、 细菌内毒素、 异常毒性、 抗生素残留

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



细菌性疫苗生产工艺流程





生产用菌种相关要求

➤ 种子批的建立

应符合“生物制品生产检定用菌毒种管理规定”

- ◆ 菌种名称、来源
- ◆ 种子批建立：
- ◆ 菌种传代的背景
 - ✓ 主子批制备工作种子批不超过5代
 - ✓ 传代用培养基
 - ✓ 规范菌种名称的名称
(如：CMCC，中国医学微生物菌种保藏管理中心)
- ◆ 菌种传代
 - ✓ 连续传代、混匀、保证均一性和稳定性
 - ✓ 工作种子批用于疫苗生产

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



生产用菌种相关要求

➤ 种子批检定：

- ◆ 鉴别
 - 形态学：镜检、培养特性
 - 生化反应
 - 血清学
 - 抗原组分基因序列测定
- ◆ 毒力试验（动物模型的建立）
- ◆ 免疫力试验（动物实验）
- ◆ 免疫原性试验（血清学方法，动物模型的建立）
- ◆ 安全性试验（毒性逆转）

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



生产用培养基

- 应符合凡例的有关要求
 - 不应含有可引起人体不良反应的物质
- 明确配方成分
 - 复苏培养基、生产用培养基
- 含羊血培养基和哺乳动物成分来源的培养基仅限用于菌种复苏
- 不得含有动物血清成份
- 培养基的稳定性

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



细菌性疫苗生产工艺的要求-接种、培养

- 确定工作种子批至疫苗的传代代次
- 接种比例

生产用种子接种生产培养基的菌数与培养基体积的比例
- 培养的条件
 - 时间
 - 温度
 - CO₂浓度
 - pH
 - 活菌数
- 培养物的检定
 - 菌数
 - 纯菌

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



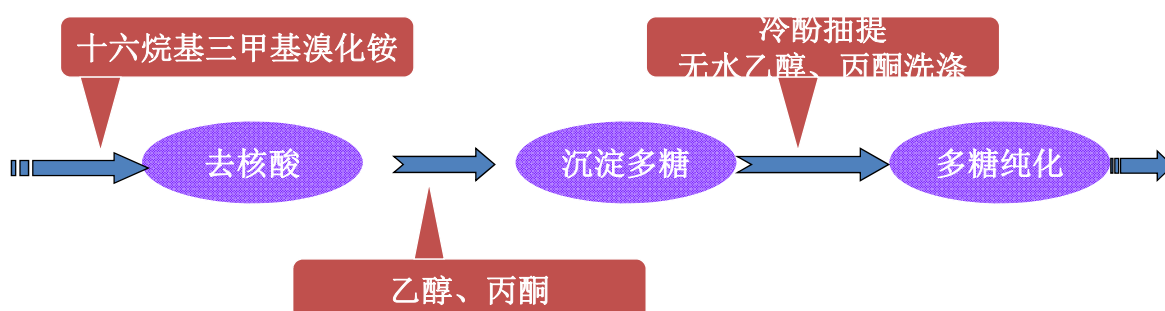
细菌性疫苗生产工艺的要求-接种、培养

- 杀菌（脱毒）和效果验证
- 杀菌剂（脱毒）：甲醛
- 杀菌（脱毒）后的检验：
 - 培养法：（培养基的选择）
 - 动物法：动物模型的建立

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



细菌性疫苗生产工艺的要求-多糖提取



国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



细菌性疫苗检定

✓ 效力试验

活疫苗：活菌数

灭活疫苗：动物效力试验

含量测定：有效成分含量(如：多糖)

✓ 安全试验：毒力

✓ 佐剂吸附效果：

有效性

稳定性

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



疫苗稳定性

- 过程中间品、成品
- 同一制品不同生产企业的稳定性不同
 - (配方组成、含量，比例，工艺差别，性状等)
- 稳定性评价的方法应有所不同(WHO 给出的指导性的方法，生产企业在在此基础上，根据各自的产品确定稳定性评价方法的评价方法)
- 热稳定性试验
 - 由于疫苗普遍对温度敏感，热稳定性检测的初衷是对疫苗保存及冷链系统的要求，通过对效价测定增加热稳定性检查。
 - 作为疫苗生产一致性特性的指标
 - 热稳定性试验不能用来设计作为实时稳定性提供预测值
- 实时的稳定性检测，包括与疫苗种类相适应的有关物理、化学、以及生物学检测
- 在产品研发过程中，应根据产品的特性，确定相关的稳定性控制参数，这些参数应能够体现产品或中间品的生物学特性，通过连批次的稳定性评估，对产品的稳定性做出评价。
- 这些稳定性参数，将在工艺改变以及使用材料变更时对产品的稳定性做出评价的基础

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



生物技术制品

-人用重组DNA技术产品总论

- ✓ 概述
- ✓ 制造
- ✓ 质量控制
- ✓ 贮存
- ✓ 有效期
- ✓ 标签

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



生物技术制品

-人用重组DNA技术产品总论

- 制造
 - 基本要求
- 工程细胞的控制
 - 表达载体和宿主细胞
 - 细胞库体系
 - 细胞库的质量控制
 - 细胞基质遗传稳定性
- 生产过程控制
 - 细胞培养
 - 有限传代水平的生产
 - 连续培养生产
 - 提取和纯化
 - 原液
 - 半成品
 - 成品
- 生产工艺变更

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



生物技术制品

-人用重组DNA技术产品总论

- 质量控制
 - 特性分析
 - 理化特性
 - 一级结构
 - 糖基化修饰
 - 高级结构
 - 生物学特性
 - 免疫化学特性
 - 纯度
 - 杂质
 - 产品相关物质/杂质
 - 工艺相关杂质
 - 污染物
- 产品检定
- 包装及密闭容器系统

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



2015年版《中国药典》三部

-治疗性生物技术药收载情况

编号	品种	编号	品种
1	注射用重组人促红素(CHO细胞)	21	注射用重组人干扰素 γ
2	重组人促红素注射液(CHO细胞)	22	注射用重组人白介素-2
3	注射用重组人干扰素 $\alpha 1b$	23	重组人白介素-2注射液
4	重组人干扰素 $\alpha 1b$ 注射液	24	注射用重组人白介素-2(I)
5	重组人干扰素 $\alpha 1b$ 滴眼液	25	重组人粒细胞刺激因子注射液
6	注射用重组人干扰素 $\alpha 2a$	26	注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子
7	重组人干扰素 $\alpha 2a$ 注射液	27	重组牛碱性成纤维细胞生长因子涂剂溶液
8	重组人干扰素 $\alpha 2a$ 栓	28	重组牛碱性成纤维细胞生长因子涂剂
9	注射用重组人干扰素 $\alpha 2a$ (酵母)	29	重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶
10	注射用重组人干扰素 $\alpha 2b$	30	重组人表皮生长因子涂剂
11	重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液	31	重组人表皮生长因子涂剂溶液(I)
12	重组人干扰素 $\alpha 2b$ 滴眼液	32	重组人表皮生长因子凝胶(酵母)
13	重组人干扰素 $\alpha 2b$ 栓	33	注射用重组链激酶
14	重组人干扰素 $\alpha 2b$ 乳膏	34	注射用抗人T细胞CD3鼠单抗(取消,未收载)
15	重组人干扰素 $\alpha 2b$ 凝胶	35	注射用重组人白介素-11(酵母)(新增)
16	注射用重组人干扰素 $\alpha 2b$ (酵母)	36	注射用重组人白介素-11(新增)
17	注射用重组人干扰素 $\alpha 2b$ (假单细胞)	37	厄妥珠单抗注射液(新增)
18	重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液(假单细胞)	38	重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液(新增,2010版第二增补本)
19	重组人干扰素 $\alpha 2b$ 喷雾剂(假单细胞)	39	重组人表皮生长因子滴眼液(酵母)(新增,2010版第二增补本)
20	重组人干扰素 $\alpha 2b$ 软膏(假单细胞)		

员会
MISSION
ORG.CN



治疗类生物技术产品标准框架

-注射用重组人干扰素 α 2a原液检定规程



检测项目	检测方法	质量标准
生物学活性	细胞病变抑制法（通则3532）	
蛋白质含量	Lowry法（通则0731第二法）	
比活性	生物学活性/蛋白含量	$\geq 1.0 \times 10^8$ IU/mg
SDS-PAGE纯度	非还原性SDS-PAGE（通则0541第五法）	$\geq 95.0\%$
HPLC纯度	HPLC（通则0512）	$\geq 95.0\%$
分子量	还原性SDS-PAGE（通则0541第五法）	$19.4 \times 10^3 \pm 10\%$
外源性DNA残留量	外源性DNA残留量测定法（通则3407）	≤ 10 ng/剂量
IgG残留量	酶联免疫吸附试验（通则3416）	≤ 100 ng/剂量
宿主菌蛋白残留量	酶联免疫吸附试验（通则3412）	$\leq$ 总蛋白的0.1%
残余抗生素活性	抑菌圈法（通则3408）	阴性
细菌内毒素含量	鲎试验（通则1143）	< 10 EU/300万IU
等电点	等点聚焦电泳（通则0541第六法）	4.0-6.5，与对照品一致
最大吸收峰波长	紫外光谱扫描（通则0401）	应为 (278 ± 3) nm
肽图	胰蛋白酶/RP-HPLC（通则3405）	与对照品图形一致
N-末端氨基酸序列	Edman降解法（用氨基酸序列分析仪测定）	应为（M）CDLPETH-SLGSRRTL



HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



检定方法

- 除另有规定外，应按药典收载的法定方法进行检测，生产企业如采用药典收载以外的其它检测方法，应对所使用的检测方法与法定方法进行比较试验，证明其试验结果与法定方法无显著性差异，NCL在进行复核检定时按照药典的法定方法进行检验。
- 如采用药典未收载的检定方法进行检验，生产企业在进行相关方法学研究验证，获得国家药品管理部门的批准后方可使用。
- ❖ 注： 尽管药典中对相关通用的检定方法做出了规定，但在确定采用此检定方法之前，特别是杂质、残留化学试剂的检测，应进行方法适用性研究，确认制品对检测方法无干扰，以保证检测结果的准确性。





面临挑战

- 生产工艺
 - ✓ 工艺合理
 - ✓ 工艺验证
- 过程控制
- 原辅材料控制
 - ✓ 质量控制
 - ✓ 含量控制
- 检定方法
 - ✓ 检定方法的建立
 - ✓ 检定方法的验证
 - ✓ 检定方法的适用性

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



面临挑战

- 质量一致性
- 产品稳定性
- 杂质的控制
- 安全风险评估

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
HTTP://WWW.CHP.ORG.CN



主要内容

- 背景介绍
- 内容介绍
- 面临挑战
- 未来发展

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
[HTTP://WWW.CHP.ORG.CN](http://www.chp.org.cn)



《中国药典》2015年版三部

-未来发展

- 新制品的药典标准的收载
 - IPV、EV71、生物技术类产品
- 进一步完善全过程控制的通用性技术要求,
- 加强病毒污染安全性方面技术要求
- 新类别治疗性生物制品的相关技术要求
- 生物技术产品的名称规范 (INN)
- 生物制品生产用原辅料质量控制
- 整体质量控制方面进一步与国际要求保持一致

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
[HTTP://WWW.CHP.ORG.CN](http://www.chp.org.cn)



谢谢大家！

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION
[HTTP://WWW.CHP.ORG.CN](http://www.chp.org.cn)