附件5

生物制品生产工艺和质量标准通用格式和撰写指南

（征求意见稿）

一、治疗和预防用生物制品制造及检定规程模板

二、按生物制品管理的体外诊断试剂制造及检定规程模板

三、生物制品药品注册标准模板

四、文本格式要求

五、撰写说明和注意事项

**一、治疗和预防用生物制品制造及检定规程模板**

核准日期：XXXX年XX月XX日

修订日期：XXXX年XX月XX日

**药品通用名称+制造及检定规程**

**通用名汉语拼音**

**通用名英文名称**

品种基本信息简介，包括：专有名称、起始材料（适用时，如血浆、生物组织、变应原等，修饰物如PEG、化学或生物毒性成分（偶联）、放射性核素）、表达体系（菌/毒种、生产用培养基/细胞基质）、主要工艺步骤、佐剂名称（若有）。

预防用生物制品格式举例：本品为×××，系用×××病毒/细菌接种××× 细胞/培养基，经培养、收获、浓缩、纯化、灭活后，加入×××佐剂制成。含×××等辅料。不含防腐剂和抗生素。

治疗用生物制品格式举例：本品为×××，系用×××种子（如重组工程菌、病毒、工程细胞）/原材料（如血浆、修饰物、合成物）接种××× 培养基/投料×××混均，经培养/提取/偶联/合成、收获、浓缩、纯化、灭活/处理后，加入×××制成。含×××等辅料。不含防腐剂和抗生素。

若适用，需提供药品的其他名称，如中英文通用名称、化学名称，化学文摘（CAS）号、国外药典收载的名称等；提供结构式、分子式、分子量等；标明糖基化位点或其他转译后修饰及相对分子量的氨基酸序列示意图。若为生物类似药，明确本品为×××的生物类似药。

**1 基本要求**

明确生产和检定用设施、原材料及辅料、水、器具等所遵循的规范，如国内外GMP、药典等。

格式举例：生产和检定用设施、原材料及辅料、水、器具等应符合×××要求。

**2 制造**（商业生产规模）

2.1 生产用（工程）细胞（若适用）

2.1.1 名称及来源

格式举例：生产用（工程）细胞为×××细胞，购自×××/由×××建立。若适用，需介绍其遗传特性。

2.1.2 细胞库的构建

描述细胞库系建立及管理情况，明确各级细胞及生产用细胞的具体代次、建库规模和限传代次。

2.1.3 细胞库的检定

逐项明确检定项目名称、方法出处、合格标准（如按《欧洲药典》×××/《中国药典》2015年版四部通则1101检查/公司内部检测方法，应×××）。非《中国药典》收载方法，应在正文对方法进行概要性描述，并在附录中对企业自建质控方法进行具体描述（可参考《中国药典》方法描述）。

2.1.4 细胞库保存

应明确保存条件。

2.2 毒种/菌种（若适用）

2.2.1 名称及来源

格式举例：生产用毒种/菌种为×××，购自×××/由×××建立。若进行了改造，需描述改造原理、具体过程及传代过程等。

2.2.2 种子批的建立

描述种子库建立及管理情况，明确各级种子及疫苗的具体代次、建库规模和限传代次。

2.2.3 种子批检定

逐项明确检定项目名称、方法出处、合格标准（如按《欧洲药典》×××/《中国药典》2015年版四部通则1101检查/公司内部检测方法，应×××）。非《中国药典》收载方法，应在正文对方法进行概要性描述，并在附录中对企业自建质控方法进行具体描述（可参考《中国药典》方法描述）。

2.2.4 毒种/菌种保存

应明确保存条件。

2.3 生产用原材料

对生产用毒种/菌种、细胞之外的其他原材料，需提供原材料的名称、来源、级别、质量标准等。对关键原材料，如血浆及成分、变应原、修饰物/合成物（如PEG、脂肪链、糖链等）、毒素、放射性核素、化学小分子毒素、其他生物材料（如酶、抗体、组织提取物）等，需特别关注以下几点：

2.3.1 名称及来源

格式举例：生产用材料为×××，购自×××/由×××标准控制。若适用，需介绍其特殊的属性（感染性、放射性、毒性等）。

2.3.2 原材料的来源及筛查/制备

提供原材料的来源及质控，如无菌/微生物限度、感染性标志物、效价、毒性、生物安全性等特殊控制要求；若适用，需提供材料满足生产要求的信息。修饰类产品的小分子部分如为自制，需明确生产工艺。

2.3.3 检定

逐项明确检定项目名称、方法出处、合格标准（如按《欧洲药典》×××/《中国药典》2015年版四部通则1101检查/公司内部检测方法，应×××）。非《中国药典》收载方法，应在正文对方法进行简单描述，并在附录中对企业自建质控方法进行具体描述（可参考《中国药典》方法描述）。

2.3.4 原材料保存

应明确保存条件。特殊控制要求，如血浆及成分、放射性核素、生物毒素等应明确相关要求。

2.4 原液

按照工艺流程逐项描述工艺操作、过程控制、中间产物检定、中间产物保存等步骤，工艺步骤描述中应纳入生产规模、主要工艺参数和控制范围。特别关注以下几点：

疫苗产品：

（1）联合疫苗，建议将各型原液制造及检定要求以成品制造和检定规程附录格式撰写。多价疫苗，应明确各型原液的主要工艺参数，对于工艺路线或生产参数相近的型别可合并描述。

（2）涉及细胞培养的疫苗，说明细胞制备及对照细胞培养、检定情况。

生产用细胞制备方面，明确从工作细胞开启到接种前的细胞培养传代过程、主要工艺参数及控制范围，如培养温度、pH、溶氧、培养时间、微载体浓度、搅拌速度、扩增次数、传代比例、传代周期、代次、培养规模、细胞群体倍增水平、细胞密度、工序暂停时间、诱导表达时间、诱导剂浓度等。

关于对照细胞，明确培养容器、培养条件、检定项目。

（3）明确培养基/培养液中血清、抗生素及其他添加成分的使用情况，培养基/培养液的组分及制备应纳入规程附录。

（4）明确菌/毒种扩增、收获、有效成分分离及纯化等每步工艺的名称、主要工艺参数及控制范围。如病毒接种的MOI及培养的主要工艺参数；层析纯化工艺介质类型及层析柱相关主要参数，样品上样、平衡、洗脱等步骤的主要工艺参数，收峰条件/收集范围等；滤器或超滤膜截留值、使用缓冲液组分等；灭活或裂解工艺中的总蛋白浓度、灭活剂/裂解剂浓度和灭活/裂解时间；病毒样颗粒解聚和重聚的主要工艺参数；多糖类疫苗及多糖蛋白结合疫苗，其多糖及蛋白载体纯化、活化、结合等工艺步骤的主要工艺参数等。

（5）按照《中国药典》要求，建议原液及其他中间产物的检定，统一列入“3、检定”项的对应栏目，具体描述为“按×××项进行”。

（6）原液及其他需暂存的中间产物的保存，应明确保存条件和期限。

重组表达类产品：

（1）发酵/培养工艺应明确发酵/培养模式、规模、培养基，提供主要工艺参数（如温度、pH值、搅拌速度、通气、溶氧等）、过程控制要求（如细胞/菌密度、活率、诱导表达条件、微生物污染监测等）、培养周期等，确定废弃一批培养物的指标。

（2）纯化工艺应明确分离原理、纯化介质的类型、填料载量、柱高、流速、缓冲液、洗脱液、收峰条件等。

（3）原液及不连续工序所涉中间体的保存，应明确保存条件和期限。

化学偶联修饰的制品，还需提供偶联步骤主要工艺性能参数，如蛋白和小分子化合物等偶联反应底物比例、反应温度、搅拌参数、时间等。

血液制品、真核细胞表达的重组制品、动植物为媒介表达的制品以及从动植物组织中提取的制品，还应明确病毒灭活/去除关键工艺步骤的工艺参数。

基因治疗、细胞治疗产品：

按照质粒、病毒、细胞分类描述细胞治疗产品的制检规程。

2.5 半成品

2.5.1 配制

提供确定的制剂处方、辅料预制过程、半成品配制方法、主要工艺参数及控制范围，配制工艺描述体现“点配制”理念。应明确配制规模。如涉及佐剂吸附、调整pH值等，应明确配制过程的工艺参数及控制范围。

将生产用辅料的名称、级别、质量标准、来源等以表格形式纳入规程附录。

2.5.2 半成品检定

按×××项进行。

2.5.3 半成品保存

应明确保存条件和期限。

2.6 成品

2.6.1 分批

详述中间产物、原液、成品间的批次对应关系；有无亚批、合批、分批及批次对应情况。

2.6.2 分装/分装及冻干

明确所遵循的规范。格式举例：应符合《中国药典》“生物制品分装和冻干规程”/《欧洲药典》×××的规定。应明确分装规模。应明确分装主要工艺参数，如分装装量等。如涉及冻干工艺过程，应明确生产规模、设备条件、冻干工艺参数及控制范围等主要工艺参数及控制要求。

所选择包装系统的来源和质量标准以附录形式提供。

2.6.3 规格

西林瓶装：xxx mg（xxx ml）/瓶

预充式注射器装：xxx mg（xxx ml）/支（预充式注射器）

冻干剂型：xxx mg（xxx IU）/瓶

2.6.4 包装

明确所遵循的规范。

格式举例：应符合《中国药典》“生物制品包装规程”/《欧洲药典》×××的规定。

说明本品所用的包装系统。

**3 检定**

应结合企业实际检定要求撰写，包括原液、半成品、成品检测项目、质量（放行及货架期，如适用）标准和分析方法。

特别注意以下几点：（1）逐项明确检定项目名称、方法出处、合格标准（如按《欧洲药典》×××/《中国药典》2015年版四部通则1101检查/公司内部检测方法，应×××）。非《中国药典》收载方法，应在正文对方法进行简单描述，并在附录中对企业自建质控方法进行具体描述。（2）成品抗原含量、效价等与疫苗效力有关的指标，应明确放行标准和货架期标准。（3）提供参比品、标准品材料信息。（4）提供附带稀释剂或装置的信息和标准。

**4 保存、运输及有效期**

于×××℃避光保存和运输。自生产之日起，有效期×××个月。

**5 生产企业信息**

药品上市许可持有人名称和地址：

原液生产、检定厂名称和地址：生产地址应具体到厂房/车间、生产线。

成品生产、检定厂名称和地址：生产地址应具体到厂房/车间、生产线。

稀释剂生产、检定厂名称和地址：生产地址应具体到厂房/车间、生产线。

成品包装、检定厂名称和地址。

**6 附录**

一般应包括以下内容：

（1）生产用主要原材料及辅料：列表提供名称、级别、质量标准、来源（生产商）等项目。

（2）稀释剂、佐剂、修饰产品的小分子部分等，如为自制，纳入生产工艺和质量标准；如为外购，纳入生产商和质量标准。

（3）包装系统的组件、来源（生产商）及质量标准。

（4）培养液的组分及制备。

（5）自建关键质控方法操作描述（一般包括原理、试验材料、主要设备、操作步骤、结果计算、验收标准、典型图谱等）。

**二、按生物制品管理的体外诊断试剂制造及检定规程模板**

核准日期：XXXX年XX月XX日

修订日期：XXXX年XX月XX日

**体外诊断试剂通用名称+制造及检定规程**

**通用名汉语拼音**

**通用名英文名**

品种基本信息包括：方法原理、测定样本（如血清、血浆等）中的抗原（或抗体、核酸等）、主要组成成份（如微孔版、标准品或校准品和质控品或对照品、内标、清洗液等）、适用仪器、预期用途如献血员/献浆员的筛查等。包装规格如×××测试/盒、×××人份/盒、×××ml等。

**1 基本要求**

生产和检定用设施、原材料及辅料、水、器具等所遵循的规范，如国内外GMP、药典等。

**2 制造**（商业生产规模）

2.1 专用原材料

放射性核素标记产品：固相载体、抗原、抗体、放射性核素等。

基于免疫学方法产品：固相载体、显色系统、抗原、抗体等。

对病原微生物核酸检测产品：引物、探针、酶、dNTP、核酸提取分离/纯化系统、显色系统等。

标准品或校准品、质控品（或对照品）、内标及企业参考品等。

明确注明上述专用原材料的来源及其质量标准。

对于自制的专用原材料，描述制备方法。

2.2 制备程序

放射性核素标记产品：固相载体的包被、放射性核素的标记工艺及工艺控制参数。

基于免疫学方法产品：包括固相载体的包被、显色系统制备工艺及工艺控制参数。

病原微生物核酸检测产品：核酸分离/纯化工艺、扩增反应、检测系统制备工艺及工艺控制参数。

描述标准品或校准品、质控品（或对照品）、内标及企业参考品等的制备工艺及工艺控制参数。定量标准品或校准品、内标及企业参考品的标定、溯源。

2.3 半成品检定

半成品检定用样品及合格标准，如采用国家标准品或企业参考品等。

2.4 成品

2.4.1 分批

分批原则。

2.4.2 分装与冻干

2.4.3 规格

批准的规格。

2.4.4 包装

批准的规格。

**3 检定**

说明成品检定用样品及合格标准，如采用国家标准品或企业参考品等。

**4 保存及有效期**

**5 生产企业信息**

药品上市许可持有人名称和地址：

生产、放行检定厂名称和地址：三、生物制品药品注册标准模板

**国家药品监督管理局**

**药品注册标准**

**标准号：**

**通用名**

**Pin Yin**

**English name**

概述（与制造及检定规程一致）

本注册标准包括……（如本注册标准包括原液检定、半成品检定（如涉及）及成品检定，细胞治疗产品按照质粒、病毒、细胞库、原液、成品分类撰写）

**1 原液检定**

1.1 鉴别试验

1.1.1 免疫双扩散法

……

**2 半成品检定（如涉及）**

**3 成品检定**

**4 稀释液检定** 如有，需纳入；如果符合中国药典标准只说明符合XXX即可。

可参见中国药典2015年版，A群C群脑膜炎球菌多糖结合疫苗分论中“4.稀释剂”项下的写法。

**【规格】**

西林瓶装：xxx mg（xxx ml）/瓶

预充式注射器装：xxx mg（xxx ml）/支（预充式注射器）

冻干剂型：xxx mg（xxx IU）/瓶

**【包装】**

说明本品所用的包装系统。包装规格可不纳入。

**【保存、运输及有效期】**

**【药品上市许可持有人】**

**附录**

**附录1**

**附录2**

**附录3**

**……**

如含有稀释剂或佐剂，以附录形式提供质量标准，并列明来源（自制或外购生产商）

说明：如超过3个，需列list；纳入药典中未收载的检定方法；所附的方法按中检院核定标准中的方法撰写

**附录 1（示例）**

**XXXX品种纯度检测**

1. **检验目的**

本法系采用高效液相色谱法测定XXXXX的纯度。

1. **材料**

流动相：XXXXX

XXXXX柱：XXXXXXXX

1. **操作步骤**

依据现行版《中国药典》高效液相色谱法（通则XXXX）测定。

3.1 操作参数：流速XXXX，检测波长XXXX，洗脱时间XXXX，进样量：XXXXX

3.2 系统平衡：使用流动相，XXXXXX，将系统平衡至基线稳定。

3.3 系统适用性测试：XXXXXX，依据操作参数运行。

3.4 系统适用性接受标准：XXXXXXX。

3.5 依据操作参数运行供试品，XXXXXXXXX。

**4. 实验成立条件**

4.1 通过系统适用性测试

4.2 目标峰滞留时间XXXXXX

**5. 结果计算**

5.1 样品图谱使用XXXXX法计算目标峰面积及杂质峰面积。

纯度=XXXXXXXXXXX

5.2 XXXXXXXXXXXXXXXXX。

**6. 合格标准**

XXXXXXXX纯度应不低于XXXXXXXXXXXXXX。

**7. 典型图谱**

**附录 2**

**XXXX品种宿主细胞蛋白质残留量检测**

1. **检验目的**

采用酶联免疫法测定供试品中的宿主细胞蛋白质残留量，以参考品为标准，采用直线回归法计算。

**2. 材料**

2.1 检验试剂

XXXX检测试剂盒为XXXXX来源

XXXX标准品为XXXXX来源

2.2 供试品

XXXX品种纯化液

XXXX品种

**3. 操作步骤**

3.1 稀释

3.1.1标准品稀释：标准品按XXXXX浓度稀释。

3.1.2 供试品稀释：在标准曲线范围内，对样品进行适当稀释。

3.2 取出XXXXXXX96孔板。加入供试品、内控品，各平行两孔，XXXXμl/孔。两孔加入供试品稀释液作为空白对照，XXXXμl/孔。将96孔板在37℃恒温水浴箱孵育X小时。

3.3 取出96孔板，去除液体，再加入工作浓度洗涤液洗涤板，XXXXμl/孔，轻柔震荡后，甩出里面的液体，拍干。重复洗涤五次。

3.4 用酶标记物稀释液复溶XXXX酶标记物至XXXXml，混匀。加入各反应孔，XXXXμl/孔，空白孔除外，37℃恒温水浴箱孵育X小时。每孔加入XXXXμl洗涤液，轻柔震荡后，去除液体，拍干。重复洗涤五次。

3.5 每孔加入底物液A和底物液B各XXXXμl，轻柔震荡，37℃避光孵育X分钟。

3.6 每孔加入终止液XXXXμl，轻柔震荡混匀。X分钟内用酶标仪于XXX nm波长下读数。

**4．结果判定**

实验结果须满足以下有效参数为成立：XXXXXXXXXXXXXXX范围内。

**5. 结果计算**

将样品的OD值代入直线回归方程，再乘以其稀释倍数，计算样品中的蛋白质残留。

**6. 合格标准**

XXXXXX：应不高于XXXXX。

附录3.

XXXXX**生物学活性检测**

1. **检验目的**

本法系XXXXX法测定XXXXX的生物学活性。

1. **材料**
   1. 试剂盒XXXXX，来源XXXXX。
   2. 标准品为XXXXX，来源XXXXX。
   3. 细胞株：XXXXX。
   4. 培养基：XXXXX。
   5. 缓冲液：XXXXX。
   6. 样品稀释液：XXXXX。
2. **操作步骤**
   1. 细胞培养：XXXXX细胞XXXXX培养液于X ℃，XCO2培养箱中传代培养。
   2. 制备细胞悬液：取XXXXX细胞，弃去培养上清，吸取XXXXX清洗残余的培养基，XXXXX无菌离心管中离心，XXXXX弃上清，用XXXXX培养液调整细胞浓度至XXXXX个细胞。
   3. 接种细胞：将上述细胞悬液混匀后，以XXXXX孔加到96孔细胞培养板中，置于XXXXX培养箱中培养XXXXX h。
   4. 样品及标准品处理：取XXXXX标准品，按照使用说明书进行溶解并稀释到XXXXX mg/ml，混匀。用样品稀释液逐级稀释待测样品和标准品，以XXXXX μg/ml作为上样起始浓度，XXXXX倍系列稀释，稀释XXXXX个浓度梯度。
   5. 加样：弃上清，将稀释好的待测样品和标准品加入96孔细胞培养板中，XXXXXμl/孔。置于XXXXX培养箱中培养XXXXX分钟。
   6. XXXXX检测（按试剂盒使用说明书进行）

用酶标仪进行读数，以波长570 nm为参比波长，测定在450 nm处的OD值。

1. **结果判定**

实验结果须满足以下有效参数为成立：

* 1. 四参数曲线近似“S”形。
  2. 四参数曲线相关系数（R2）值大于XX。
  3. 上平台点数不少于XX个，下平台点数不少于XX。

1. **结果计算**
   1. 采用计算机程序或四参数回归计算法进行处理，以待测样品或标准品的浓度对应的稀释倍数为横坐标，以吸光度值为纵坐标，计算样品和标准品的半效稀释倍数。

代入以下公式计算样品的生物学活性：XXXXX

1. **合格标准**

生物学活性：应为标示量的XXXXX。

**三、文本格式要求**

**文本格式要求**

**（一）标题**

制造及检定规程标题使用黑体字体，四号，加粗，居中，1.5倍行距；英文、希腊字母和阿拉伯数字使用Times New Roman，四号，加粗。

药品注册标准“国家药品监督管理局”使用黑体二号字，加粗，居中，单倍行距，段前空0.5行；“药品注册标准”使用黑体小二号字，加粗，居中，单倍行距，段前空0.5行。“标准号”加粗，右对齐，单倍行距，段前空1行，其中文为宋体，小四号，英文、希腊字母和阿拉伯数字为Times New Roman，小四号。横线长16cm，粗0.75磅，水平居中，垂直距离页边距3.28cm。通用名：汉字使用宋体，四号，居中，1.5倍行距；拼音和英文名使用Times New Roman，四号，居中，1.5倍行距加粗。

**（二）正文**

正文内容均为1.5倍间距，首行缩进2个字符，中文使用宋体，小四；英文、希腊字母和阿拉伯数字使用Times New Roman，小四。

文中结构层次序数依次使用“1”、“1.1”标注；一级标题加粗。当各级标题单独成行时，结尾不使用标点符号。

**（三）附录**

如果附录超过3个，需提供附录目录，并按照“附录 1”、“附录2” ……进行编码，字体和字号与正文一致，编号与正文中的附录编号相对应。

**（四）其他要求**

表格：宋体（Times New Roman），五号字，单倍行距；表头和表格居中。

页边距：普通（上下2.54cm，左右3.18cm）。页码：以“第X页/共X页” 处于页面底端居中，小五号字。

**四、撰写说明和注意事项**

1. 生物制品以制造及检定规程形式撰写生产工艺。请参照现行版《中国药典》通则、总论、各论相关要求，并结合实际生产工艺和检定要求撰写。本文所述模板是一个指导性通用模板，对于此模板未涵盖的特殊情况，请根据实际工艺撰写，提供完整、准确、真实的信息。

2. 质量标准应参照现行版《中国药典》通则、总论、各论相关要求及规范用语撰写。