
1 螨变应原制品总论

2 1 概述

3 螨变应原制品系以灭活的特定螨虫纯种培养物（螨虫虫体、虫体碎片、螨虫
4 排泄物、幼虫、虫卵等）为原材料制备而成的含有螨变应原活性物质的制品，用
5 于尘螨变应原引起的变态反应性疾病的体内诊断或脱敏治疗。

6 已上市的螨变应原制品包含体内诊断制品和特异性免疫治疗制品。螨变应原
7 体内诊断制品为皮肤点刺制品，系螨变应原培养物与甘油的混合溶液。用于特异
8 性免疫治疗的螨变应原制品通常包括注射剂、舌下片剂或舌下滴剂，注射剂含无
9 佐剂和有佐剂（氢氧化铝）两种类型。

10 本总论是对人用螨变应原体内诊断制品和治疗制品质量控制的通用技术要
11 求，其质量控制的基本原则及分析方法，也适用于其他变应原体内诊断和治疗制
12 品。

13 2 制造

14 2.1 基本要求

15 生产和检定用设施、原料及辅料、水、器具、动物等应符合现行版《中国药
16 典》三部“凡例”的有关要求。除另有规定外，检定方法按现行版《中国药典》
17 三部附录的相关检定方法进行。

18 2.1.1 生产过程控制

19 螨变应原制品制造主要包括特定螨虫的培养与收获，活性蛋白复合物的提取，
20 原液、半成品及成品的制备。

21 生产工艺应经验证，并依据制品关键质量属性，确定关键工艺步骤、参数和
22 范围。应按照经批准的生产工艺进行生产，以保证产品的活性及稳定性。

23 螨变应原制品的质量控制原则上应涉及整个生产过程，应根据从研发早期到
24 规模化生产的相关研究结果，确定和完善生产工艺关键步骤及相应的质量控制要
25 求，以确保生产工艺的稳定性以及产品质量的一致性。

26 2.1.2 中间产物

27 生产工艺的设定应优先采用连续不间断的生产方式，如需贮存中间产物，应
28 对中间产物的贮存条件进行验证，证明该贮存条件不影响后续工艺用物料的质量
29 和稳定性。

30 2.1.3 螨变应原制品标准物质

31 应针对不同螨虫的种类，建立用于原液或终产品鉴别、相关变应原含量和生
32 物学活性测定的对照品/参考品，可包括国家对照品/参考品和企业内部对照品/
33 参考品。对照品/参考品的建立和制备应符合“生物制品国家标准物质制备和标
34 定规程”的相关要求。

35 2.2 生产用螨虫虫种

36 2.2.1 虫种来源

37 生产用螨虫虫种的来源和背景应清晰，应具备稳定的生物学和遗传学特性。

38 2.2.2 虫种管理

39 虫种管理可参照“生物制品生产检定用菌毒种管理规程”的相关要求。应建
40 立虫种的制备方法，包括培养条件和保存方法，监测和控制培养温度、湿度与虫
41 种密度等关键参数，避免外来杂螨对虫种的污染，防止对虫种的意外损害。

42 2.2.3 虫种检定

43 虫种检定应从初始培养开始。应定期对虫种进行种属分类鉴定，包括形态学
44 检定和遗传特性分析。

45 2.2.3.1 形态学检定

46 包括宏观形态鉴定（颜色和外观鉴别），微观形态鉴别（外形、足的尺寸、
47 刚毛数量和分布，如必要还应观察背部条纹的几何结构），以及种属鉴定（可通
48 过与参比虫种和/或权威文献资料的比较）。

49 2.2.3.2 遗传特性分析

50 可采用虫种保守基因序列测定或其他适宜方法进行，鉴定结果应符合原始虫
51 种的遗传特性。

52 2.2.4 螨虫虫种传代及保存

53 应在批准的适宜条件下传代和保存。

54 2.3 原液

55 2.3.1 生产用虫种

56 螨虫虫种检定合格后方可用于生产。虫种检定参照 2.2.3 项进行。

57 2.3.2 生产用培养基

58 采用经批准的培养基进行生产。培养基应不含有潜在致敏原成分，如含有动
59 物源性成分应溯源并进行外源因子检测，应对培养基进行质量控制；应采取适宜
60 的方式对培养基进行消毒处理。

61 2.3.3 螨虫培养与收获

62 将虫种接种至适宜培养基上，在适宜的条件下培养，应明确相应关键参数，
63 如培养温度、湿度、培养期、活螨情况等。培养过程中应定期进行虫种检定（参
64 见 2.2.3 项进行）。

65 培养结束后，采用经批准的方法终止螨虫培养，收获目的培养物（螨虫虫体
66 或排泄物等），必要时应明确螨虫培养物的收获条件、方法及关键参数。

67 2.3.4 螨虫收获物的贮存。

68 螨虫培养收获物应在经批准的适宜条件下贮存。

69 2.3.5 收获物的检定

70 按 3.1 项进行。

71 2.3.6 螨变应原活性物质的制备

72 收集培养物，采用经批准的生产工艺进行提取、过滤等，获得具有变应原活
73 性的蛋白混合物，即为螨变应原活性物质。提取活性物质的过程应考虑尽可能减
74 少潜在刺激性低分子量物质和非致敏性组份的产生。活性物质可直接用于原液生
75 产，也可以液体或者冻干粉形式，保存于适宜条件下备用，若需要贮存，应证明
76 该贮存条件不影响后续工艺用物料的质量和制品在效期内的稳定性。

77 螨变应原活性提取物应根据参考品/对照品进行质量控制。螨变应原活性物
78 质的质量控制包括蛋白电泳图谱、变应原反应图谱、总变应原活性、相关变应原
79 含量等，应确定其进入下一步工艺制备的可接受的质量标准。

80 按照预期用途和批准的配方，取一种或多种螨变应原活性物质进行稀释、配
81 制即为原液。生产注射剂、体内诊断制剂的原液应在无菌条件下生产，并经除菌
82 过滤后制得。

83 2.3.7 原液检定

84 按 3.2 项进行。原液检定合格后方可用于半成品配制。

85 2.3.8 保存及有效期

86 在批准的条件下保存。

87 2.4 半成品

88 2.4.1 配制

89 按批准的配方进行稀释、加入辅料（如铝佐剂、防腐剂等），即为半成品。
90 根据佐剂的添加，半成品可为不含铝佐剂半成品和铝佐剂吸附半成品。如添加防

91 腐剂，应在有效抑菌范围采用最小加量，添加佐剂应依据抗原含量及吸附效果确
92 定其加量。辅料的质量控制应符合“生物制品生产用原材料和辅料的质量控制规
93 程”要求。

94 2.4.2 半成品检定

95 按 3.3 项进行

96 2.5 成品

97 2.5.1 制剂

98 根据制品的用途、使用对象和用药途径等因素确定剂型。制剂生产应符合现
99 行版《中国药典》“制剂通则”项下相关规定。

100 2.5.2 分批

101 应符合“生物制品分批规程”规定。

102 2.5.3 分装

103 应符合“生物制品分装和冻干规程”规定。

104 2.5.4 规格

105 应为经批准的规格。

106 2.5.5 包装

107 应符合“生物制品包装规程”规定。

108 **3. 检定**

109 3.1 收获物的检定

110 3.1.1 鉴别试验

111 按 2.2.3 项进行。也可以采用其他适宜方法进行鉴别，如蛋白图谱分析、或
112 特定变应原组分检测等。应符合批准的要求。

113 3.1.2 外观

114 应确定螨虫培养收获物的外观要求并符合规定。

115 3.1.3 杂质

116 采用适宜方法进行杂质检定，并建立杂质含量的限度标准。

117 3.1.4 水分

118 应符合批准的要求（通则 0831 或通则 0832）。

119 3.1.5 纯度

120 若收获物是螨虫培养物的纯化组分（例如螨虫虫体），需采用适宜方法检测

121 组分纯度，并符合批准的要求。

122 3.1.6 微生物限度

123 依法检查（通则 1105），应符合规定。

124 3.2 原液检定

125 3.2.1 鉴别

126 3.3.1.1 蛋白质电泳图谱鉴别

127 采用 SDS-PAGE 蛋白电泳或其他适宜方法进行检定，原液蛋白图谱中含有规

128 定的变应原组分，且与对照品一致。

129 3.2.1.2 变应原反应图谱鉴别

130 采用 western-blot 或其他经过验证的适宜方法对原液中的变应原成分进行

131 鉴别，原液中应含有规定的变应原组分，且与对照品一致。

132 3.2.2 总蛋白含量

133 采用适宜方法测定原液中总蛋白含量，应符合批准的要求。

134 3.2.3 总变应原活性

135 采用适宜方法进行活性测定，以参考品计算原液变应原活性，应符合批准的

136 要求。

137 3.2.4 主要变应原含量

138 用酶联免疫吸附（ELISA）法或其他适宜方法测定，原液中 Derf1 和/或

139 Derf2, Derp1 和/或 Derp2 浓度应符合规定。

140 3.2.5 外观

141 依法检查（通则 0904），应符合规定。或采用其他经批准的方法，应符合规

142 定。

143 3.2.6 化学试剂残留量

144 提取工艺中如使用化学试剂，应进行残留量检测，并符合批准的要求。

145 3.2.7 微生物限度检查

146 口服制剂进行微生物限度检查（通则 1105），应符合规定。

147 3.2.8 无菌检查

148 注射剂和体内诊断试剂进行无菌检查（通则 1101），应符合规定。

149 3.2.9 残余水分

150 冻干保存的原液，采用干燥失重（通则 0831）或卡尔费休法（通则 0832）

151 进行水分测定。应符合批准的要求。

152 3.3 半成品检定

153 3.3.1 无菌检查

154 注射剂依法检查（通则 1101），应符合规定。

155 3.3.2 微生物限度检查

156 口服制剂依法检查（通则 1105），应符合规定。

157 3.3.3 吸附效率

158 吸附类制剂应测定吸附效率，游离变应原的活性或含量应不超过批准的要求。

159 3.4 成品检定

160 3.4.1 鉴别试验

161 可采用十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳（SDS-PAGE）（通则 0451），免
162 疫印迹等方法将制品与对照品进行比较，应符合批准的要求。

163 3.4.1.1 蛋白电泳图谱鉴别试验

164 采用 SDS-PAGE 蛋白电泳（通则 0451）或其他适宜方法进行，与对照品进行
165 比较，应含有规定的主要变应原组分。

166 3.4.1.2 变应原反应图谱

167 采用免疫印迹或其他适宜方法对相关变应原组分进行检定，与对照品进行比
168 较，应含有规定的变应原组分。

169 3.4.2 外观

170 除另有规定外，依法检查（通则 0904），应符合规定。

171 3.4.3 pH 值

172 依法测定（通则 0631），应符合规定。

173 3.4.4 装量

174 依法检查（通则 0942），应不低于标示量。

175 3.4.5 蛋白含量：

176 采用适宜的方法进行总蛋白含量测定，蛋白含量应为标示含量的 80%-120%。

177 3.4.6 变应原活性测定

178 根据制品特性选择适宜的变应原活性测定方法，如 ELISA 竞争抑制法、
179 UniCAP 活性测定法等，以参考品计算变应原活性。若采用 ELISA 竞争抑制法，
180 变应原制品的总过敏原活性应为标示量的 50%-150%。若采用 UniCAP 法，维持

181 剂量制品对特异性阳性血清的抑制率应不低于 50%。

182 3.4.7 主要变应原含量

183 采用酶联免疫吸附（ELISA）法或其他适宜方法，测定主要过敏原蛋白含量
184 （Derf1 和/或 Derf2 抗原含量，Derp1 和/或 Derp2 抗原含量）。主要变应原含量
185 应为标示量的 50%-200%。

186 3.4.8 防腐剂含量

187 如添加，应进行防腐剂含量测定。

188 3.4.8.1 苯酚

189 依法测定（通则 3113），或采用经批准的适宜方法测定，应为标示量的
190 90%-110%

191 3.4.8.2 硫柳汞

192 依法测定（通则 3115），含量应不高于 0.1g/L。

193 3.4.9 氯化钠含量或总氯离子含量

194 依法测定（通则 3107），或采用经批准的适宜方法，应为标示量的 95%-105%。

195 3.4.10 甘油含量

196 如添加，应进行甘油含量测定，采用经批准的方法测定，应为标示量的
197 90%-110%。

198 3.4.11 铝含量

199 如添加佐剂，应采用适宜方法测定，应为标示量的 80%-120%。

200 3.4.12 无菌检查

201 注射剂和体内诊断制剂依法检测（通则 1101），应符合规定。

202 3.3.13 微生物限度

203 口服制剂依法检查（通则 1105），应符合规定。

204 4.贮存、运输及有效期

205 应符合“生物制品贮藏和运输规程”规定，成品应在经批准的适宜条件下贮
206 存和运输。自生产之日起，按批准的有效期执行。

207 5. 标签和说明书

208 标签和说明书应符合“生物制品包装规程”和批准的内容，标签标示内容至
209 少应包括：

210 （1） 变应原制品的名称

- 211 (2) 有效成分含量
- 212 (3) 预期用途
- 213 (4) 有效期
- 214 (5) 贮存条件
- 215 (6) 每瓶标示体积
- 216

上海师范大学