

变态反应原（变应原）制品质量控制技术指导原则

二 00 三年三月

变态反应原（变应原）制品质量控制技术指导原则

一、定义

变态反应原（变应原）：是指能够引起人类变态反应（过敏反应）性疾病的物质。包括：粉尘、昆虫类、动物皮毛、植物及植物花草、食物等。

变态反应原制品：是指用于诊断或治疗人类变态反应性疾病的产品。

二、质量控制原则

（一）初始原材料的控制

1. 原材料

应详细说明变应原的原材料，包括其特殊的收集方式、预处理及保存方法，提供其质控标准（如外购，可由供应商提供）。原材料的质量和组成应尽可能一致。质控标准应包括对原材料的鉴别和纯度分析等。确定一种适宜的保存条件，以保证原材料在运输和保存过程中质量不变。常见变应原的原材料的技术要求如下，其他原材料参照执行。

（1）花粉类

花粉类变应原应在最佳的生态环境下收集。说明花粉的收集方式，并检测其异种花粉、孢子、同种植物的其它无关成分。以上检测结果应满足质控标准的要求。花粉收集应在植物学专业人员指导下进行。

采用显微颗粒记数的方法，其它无关花粉的含量应限制在 2% 以下，能检测到的孢子不能超过 1%。花粉外的其它杂质的显微颗粒不得超过 10%。特殊情况，应予以说明。

（2）真菌类

说明真菌的株或系，详细说明培养基的组成及培养方法，优先选择人工合成且不含致敏原的培养基。说明分离得到的原材料中真菌的形态特征（菌丝体和孢子体/只有孢子体/只有菌丝体）及培养基质。提供相关资料证明其培养方法不会促进真菌毒素（如 aflatoxins 和/或 ochratoxins）的产生。真菌的培养应在真菌学专业人员的指导下进行。

应选择高抗原性、低毒性和无致突变作用的原材料。

（3）螨类

应说明选用螨虫的种、属和饲养物的组成及培养方法。饲养物的抗原性

应尽可能低。对来源于人或动物的饲养物应当进行处理，以确保对可能存在的传染性病原体进行灭活。螨虫的培养应在专业人员指导下进行。

（4）动物来源的变应原

应明确动物的品系，选择健康的动物。说明被处死动物的保存条件和动物变应原的收集方法，并应在专业人员的指导下进行收集。

动物毛发或皮屑的收集，必须采用既不损伤动物皮肤，又能获得大量上皮材料的方法。不能采用磨碎整张皮肤/毛皮的办法。如处死动物取皮，必须在几个小时内取好皮或者将动物于适当条件下保存，以确保不致因尸体腐败而影响上皮。

（5）食品类

应选择在良好生态环境下生长的新鲜食品，其农药残留应符合相关的食品标准。食品原料的加工应采用适宜工艺，以确保抗原性不被破坏。

2. 辅料和相关材料

辅料的质量标准应符合对药品的一般性规定。

变应原制品中所含成分如缓冲液、稳定剂、防腐剂，制备过程所用试剂如脱脂剂、提取液，以及稀释液等，应符合对一般药品生产所用原辅材料的要求。不能使用对人有免疫原性或过敏性的物质。

（二）包装材料

所用包装材料应符合对药品包装材料的相关要求。

（三）生产工艺

应说明生产过程，用一个图表（流程图）逐步地简要说明过程的原理，并配有解释文字。应清楚说明生产过程的不同阶段，例如粉碎、提取、过滤、净化、透析、浓缩、分离、灭菌和冻干等。应说明纯化和分离的原理，而且应清楚并明显的看出过程的哪一步使用了特殊生化技术。详细说明在生产过程中对中间体和半成品的鉴定，以及如何进行生产过程中的质控。

（四）变应原组分分析

采用适宜的化学和免疫化学方法分析所有变应原成分，详细说明所采用的方法及其可靠性，并附上相关参考文献。

（五）质量标准研究

应建立有关产品的鉴别、纯度、生物活性和制剂等方面，用于质控的所

有检测方法和标准。厂家应规定抽检率和对中间产物及成品分别采用的检测方法等。一般情况下，下列试验对控制产品质量是可以采用的。

1. 总蛋白含量测定

用适宜的蛋白含量分析方法对总蛋白含量进行测定。如：蛋白氮测定（PNU）等。

2. 蛋白组分的测定

采用聚丙烯酰胺凝胶电泳，等电聚焦等适宜的方法检测其蛋白组分。

3. 主要致敏蛋白含量测定

应采用适宜的分析方法，对制品中稳定的抗原成分进行检测，并与内部参考品（IHR）进行比较。可采用的方法有：交叉免疫电泳、交叉放射免疫电泳或免疫印迹试验，或其它适宜方法。

4. 变应原总生物活性测定

应制定对每批变应原制品的总生物活性要求。总生物活性测定方法应标准化。可选用体外的放射变应原吸附抑制实验（RAST 抑制试验）、直接 RAST 试验，或体内皮肤点刺实验（按药品注册的相关规定申请临床研究）。需详细说明操作方法、试剂和抗血清标准等。还要对检测样品和参考品的平行性关系进行检测。

应以 IHR 为标准，对每批产品进行总生物活性测定，并以生物活性单位表示效价。如果已有国际标准品（IS），则每批制品的总生物活性应以国际单位（IU）表示。如产品是由一种或几种明确的变应原组成，可选用其它相关的方法，对变应原活性进行测定，如放射免疫扩散法、定量免疫电泳法或其它定量检测技术等。以上检测，也应采用生物活性单位系统进行校正。要求所测得的抗原效价应在标示效价的 50%-200%之间，方法学研究应证实效价测定的标准差小于等于 20%。

（六）标准物质

变应原制剂的标准化要求建立一个有准确定义的、经全面鉴定且性质稳定的参照品。

1. 内部参考品（IHR）

应制备具有代表性的变应原制剂作为 IHR，并以之作为对其它各批变应原制剂（包括中间体和半成品）进行质控的参考品。其它常规生产的变应原制

剂应以 IHR 为标准，进行变应原成分鉴别及效价测定。

需采用适当的方法对 IHR 进行鉴定，并确定其特异的生物活性（体内、体外生物活性）。可通过与数批初提取物进行比较，说明 IHR 中存在所有相关变应原。

应采用适当的保存方法，以确保 IHR 的稳定。建议将 IHR 分装冻干并于低温（-20℃）条件下存放。IHR 的热稳定性研究可通过加速降解试验进行，即通过比较保存于高温条件下变应原与持续保存于-20℃下变应原的相对降解率进行分析。稳定性考察项目包括对变应原制剂总活性的分析及相关变应原含量的检测。

2. 国际标准品（IS）

如果已有 IS，需进行 IHR 与 IS 的比较研究（包括定性和定量分析）。应进行 IS 和 IHR 总活性测定的平行线分析，如结果成立（呈平行关系），则可以用 IS 按国际单位校正 IHR 的效价。

IS 的使用需参照国际免疫学会（IUIS）变应原标准化分会的建议。

（七）经修饰或其它处理的变应原制剂

如果变应原经过化学修饰、沉淀或吸附等处理后，制剂中的变应原成分已经不再可溶，不能按常规方法进行检测。在这种情况下，就应该对处理前的中间产品质量进行检测并制定相应标准。

（八）制检记录及复检报告

应提供连续三批变应原制品的制检记录，以及中国药品生物制品检定所的检定报告。

（九）稳定性

变应原制剂的稳定性研究应重点考察样品存放期间的活性变化（应明确可接受的活性下降幅度），如需再配制（reconstituted products），需提供稀释后的稳定性，以及稀释液本身的相关技术资料。

三、临床前药理学和毒理学研究

（一）药效学研究

应在可能的前提下，尽量提供药效学的实验数据。

（二）毒理学研究

从毒理学角度评价变应原制剂的安全性，原则上与其它注射用药物的要

求一致。毒理学资料应包括急性毒性试验（诊断和治疗用制剂）和亚急性毒性试验（治疗用制剂）研究。

由于变应原制剂可能引起的免疫性副作用难以与一般的毒理相区别，所以传统的毒理试验方法不一定是恰当和可行的。

四、临床研究

（一）变应原免疫治疗（脱敏治疗）的适应证只限于呼吸道过敏性疾病，如过敏性哮喘和过敏性鼻炎。

（二）确定疗效所需的临床试验应采用多中心、随机、对照的方法，病例数应不少于 50 对。

（三）临床研究时间可随试验目的和变应原制品性质的不同而不同，考虑到变应原免疫治疗（脱敏治疗）特点，治疗用制剂的临床试验疗程应足够长，以制剂说明书的推荐时间为准，一般应不少于 3 年。

（四）对于已制备供应多年（十年以上），有的临床资料证明其制剂安全有效者，可免做临床研究，但应按规范要求，整理有关临床资料上报。

（五）在已证明安全有效的粗制品基础上改进工艺而生产的标准化过敏原，可适当缩短临床试验的时间和观察病例数，一般临床试验时间不少于半年，主要考察其安全性，病例数不少于 30 对。

（六）应重视不良反应，对可能发生的严重不良反应，应提供治疗原则。

（七）混合变应原制剂，应提供混合变应原的治疗价值和混合变应原比单价变应原的优越性。