ICS 11.120
CCS C31

T/CS

团 体 标 准

T/CS 584—2026

医用重组丝素蛋白质量控制规范

Specification for quality control of medical recombinant silk fibroin

2026-08-17 发布 2026-08-17 实施

中国商品学会 发 布

目　　次

前言 III
引言 IV
1 范围 1
2 规范性引用文件 1
3 术语和定义 1
4 缩略语 2
5 生产过程质量控制要求 2
5.1 生产环境 2
5.2 原料要求 2
5.3 表达系统所用试剂及物料 2
5.4 工艺控制 3
5.5 批号与批记录 3
5.6 关键工艺参数与关键质量属性监控 3
5.7 中间过程控制 4
5.8 质量控制点的设置 4
5.9 质量风险管理 5
5.10 不合格品处理 5
5.11 变更控制 5
5.12 质量审核与持续改进 5
6 产品质量技术要求 5
6.1 性状 5
6.2 鉴别 5
6.3 分子量与分子量分布 5
6.4 蛋白质含量 5
6.5 纯度 6
6.6 pH值 6
6.7 杂质控制 6
6.8 微生物限度 6
6.9 细菌内毒素 7
6.10 无菌 7
6.11 工艺相关残留物 7
7 生物学评价 7
7.1 基本要求 7
7.2 细胞毒性 8
7.3 致敏反应 8
7.4 皮内反应 8
7.5 全身毒性 8
7.6 遗传毒性 8

7.7 植入后局部反应 8
7.8 免疫原性评价 8
8 检验方法 8
8.1 性状检查 8
8.2 鉴别试验 8
8.3 分子量与分子量分布测定 9
8.4 蛋白质含量测定 9
8.5 纯度测定 9
8.6 pH值测定 9
8.7 杂质测定 9
8.8 微生物限度检查 10
8.9 细菌内毒素检查 10
8.10 无菌检查 10
8.11 工艺相关残留物测定 10
8.12 生物学评价试验方法 10
9 检验规则 11
9.1 检验分类 11
9.2 出厂检验 11
9.3 型式检验 11
9.4 判定规则 11
9.5 组批与抽样 11
10 标志、包装、运输和贮存 11
10.1 标志 11
10.2 包装 12
10.3 运输 12
10.4 贮存 12
11 质量稳定性 12
11.1 加速稳定性 12
11.2 长期稳定性 12

前　言

本文件按照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。

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。

本文件由广西璟炜生物技术有限公司提出。

本文件由中国商品学会归口。

本文件起草单位：广西璟炜生物技术有限公司、广西大学、北京工业大学、浙江大学医学院附属邵逸夫医院、中国科学院海洋研究所、西南大学、中国海洋大学、南方医科大学、广西医科大学、广西壮族自治区食品药品审评查验中心、广西壮族自治区医疗器械检测中心、玉林市食品药品检验检测中心（玉林市药品不良反应监测中心）、广西医科大学附属武鸣医院、广东璟炜生物科技有限公司。

本文件主要起草人：梁奕福、王成华、贾润清、谈伟强、王晶、徐立、赵雪、于梦、许胜、陆梅元、唐青平、黎强、周颖、周晓婷、刘展鹏、蒋晓。

引　言

重组丝素蛋白（recombinant silk fibroin）是通过基因工程技术生产的丝素蛋白，具有可精准调控、批间一致性好、无丝胶残留等优势，在组织工程医疗器械、外科植入物、医用敷料等领域应用日益广泛。

YY/T 1950—2024《组织工程医疗器械丝素蛋白》主要适用于天然来源的丝素蛋白，不适用于重组丝素蛋白。本文件依据我国牵头提出的《外科植入物丝素蛋白》国际标准提案的质量控制理念制定。区别于一般产品标准，本文件重点规范医用重组丝素蛋白生产全过程的质量控制要求，包括从菌种/细胞库建立、发酵、纯化到成品的各个关键环节的质量监控、风险管理、中间体验收等，旨在通过过程控制保证终产品质量的持续稳定。

YY/T0771.3《动物源医疗器械第3部分：病毒和传播性海绵状脑病（TSE）因子的去除与灭活确认》主要适用于动物源性医疗器械成品，但其关于外源因子（包括病毒和TSE因子）去除与灭活确认的技术原则，可为本文件涉及的动物源性生产用物料（如牛血清）的质量控制提供技术参考。

医用重组丝素蛋白质量控制规范

1 范围

本文件规定了医用重组丝素蛋白的生产过程质量控制要求、检验方法、检验规则以及标志、包装、运输和贮存。

本文件适用于制备组织工程医疗器械产品、外科植入物、医用敷料等医疗器械产品的重组丝素蛋白原料的全过程质量控制。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 16886.1 医疗器械生物学评价第1部分：风险管理过程中的评价与试验

GB/T 16886.3 医疗器械生物学评价第3部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验

GB/T 16886.5 医疗器械生物学评价第5部分：体外细胞毒性试验

GB/T 16886.6 医疗器械生物学评价第6部分：植入后局部反应试验

GB/T 16886.10 医疗器械生物学评价第10部分：刺激与皮肤致敏试验

GB/T 16886.11 医疗器械生物学评价第11部分：全身毒性试验

GB/T 16886.12 医疗器械生物学评价第12部分：样品制备与参照样品

GB/T 32016 蚕丝氨基酸的测定

YY/T 0771.3 动物源医疗器械第3部分：病毒和传播性海绵状脑病（TSE）因子的去除与灭活确认

YY/T 1950 组织工程医疗器械 丝素蛋白

FZ/T 40006 蚕丝含油率试验方法

中华人民共和国药典（2025年版）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

重组丝素蛋白 recombinant silk fibroin

通过基因工程技术将编码丝素蛋白的基因序列导入表达宿主进行异源表达，并经提取、纯化等工艺获得的丝素蛋白。

3.2

宿主细胞蛋白 host cell protein

在重组丝素蛋白生产过程中，表达宿主细胞自身合成的、非目标蛋白的蛋白质杂质。

[来源：ICH Q6B，修改]

3.3

关键工艺参数 critical process parameter

其变化会影响关键质量属性的工艺参数，需进行监测和控制以确保获得预期质量的产品。

[来源：ICH Q8(R2)，修改]

3.4

关键质量属性 critical quality attribute

为确保产品质量符合预期用途，应在适当的限度、范围或分布内控制的物理、化学、生物学或微生物学特性。

[来源：ICH Q8(R2)]

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

CPP：关键工艺参数（Critical Process Parameter）

CQA：关键质量属性（Critical Quality Attribute）

HCP：宿主细胞蛋白（Host Cell Protein）

HCD：宿主细胞DNA（Host Cell DNA）

ELISA：酶联免疫吸附测定（Enzyme-Linked Immunosorbent Assay）

SEC-HPLC：分子排阻高效液相色谱法（Size Exclusion Chromatography - High Performance Liquid Chromatography）

SDS-PAGE：十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳（Sodium Dodecyl Sulfate - Polyacrylamide Gel Electrophoresis）

FT-IR：傅里叶变换红外光谱（Fourier Transform Infrared Spectroscopy）

CD：圆二色谱（Circular Dichroism）

PDI：多分散性指数（Polydispersity Index）

IPTG：异丙基-β-D-硫代半乳糖苷（Isopropyl β-D-Thiogalactoside）

qPCR：荧光定量聚合酶链式反应（Quantitative Real-time Polymerase Chain Reaction）

5 生产过程质量控制要求

5.1 生产环境

5.1.1 重组丝素蛋白的生产环境应符合医疗器械原料生产的相关洁净度要求，生产车间应按照国家药品监督管理部门规定的洁净级别进行设计和运行，生产过程中不应发生交叉污染和微生物污染。

5.1.2 应建立环境监测计划，每年至少对洁净区的悬浮粒子、浮游菌、沉降菌、表面微生物等进行一次全面监测（或按生产批次进行监测，频次应在企业质量管理体系中规定）。

5.2 原料要求

5.2.1 表达宿主与基因工程菌株/细胞株

5.2.2 表达宿主菌株/细胞株的来源应清晰明确，具有完整的溯源记录。菌株/细胞株构建的基因序列信息、表达载体信息、筛选标记信息等应有完整的技术档案。

5.2.3 菌株/细胞株应经鉴定确认，并进行遗传稳定性研究，证明其在生产传代过程中保持目标基因序列和表达水平的稳定。

5.2.4 应建立主细胞库和工作细胞库，并对细胞库进行全面检定（包括纯度、活性、外源因子等）。

5.3 表达系统所用试剂及物料

5.3.1 表达系统中使用的培养基组分、诱导剂、抗生素选择标记物等物料应符合相应质量标准，并建

立物料供应商审计制度。

5.3.2 如使用牛血清等动物源性物料，应参照YY/T 0771.3中关于外源因子（包括病毒和TSE因子）去除与灭活确认的技术原则，建立相应的物料质量控制措施，牛血清的来源应可追溯、外源因子污染风险应可控。

5.3.3 动物源性物料的使用应经过必要性评估，并制定减少使用的控制措施；当无动物源替代品可满足工艺要求时，应优先选用。

5.4 工艺控制

5.4.1 应建立从菌株/细胞库建立、发酵培养、细胞裂解或分泌产物收集、纯化到终产品获得的全程生产工艺规程，并对关键工艺参数（CPP）和关键质量属性（CQA）进行监控。

5.4.2 纯化工艺应经过验证，能够有效去除宿主细胞蛋白（HCP）、宿主细胞DNA（HCD）、内毒素及其他工艺相关残留物。工艺验证应包括至少连续三批成功的生产批次。

5.5 批号与批记录

5.5.1 每批重组丝素蛋白均应赋予唯一批号，建立完整的批生产记录和批检验记录，记录内容应包括：

a) 原料信息；
b) 生产工艺参数；
c) 中间过程控制数据；
d) 质量检验数据及放行审核记录。

5.5.2 批记录应至少保存至产品有效期后两年。所有记录应真实、完整、可追溯。

5.6 关键工艺参数与关键质量属性监控

5.6.1 识别与定义

5.6.1.1 生产企业应基于风险评估，识别对重组丝素蛋白质量有显著影响的关键工艺参数（CPP）和关键质量属性（CQA），并明确规定其控制范围。

5.6.1.2 关键工艺参数至少应包括：

a) 发酵温度；
b) pH；
c) 溶氧；
d) 诱导时机；
e) 诱导剂浓度；
f) 纯化流速；
g) 洗脱条件。

5.6.1.3 CQA至少应包括：

a) 分子量；
b) 纯度；
c) 宿主细胞蛋白（HCP）残留；
d) 宿主细胞DNA（HCD）残留；
e) 内毒素；
f) 微生物限度。

5.6.2 过程监控计划

应制定过程监控计划，明确各CPP的监控频率、取样点、检测方法及可接受标准。过程监控数据应

每批次或每月进行趋势分析，及时发现工艺漂移或异常。

5.6.3 报警与行动限

应针对关键监控指标设置报警限和行动限。超过报警限时应进行调查并采取预防措施；超过行动限时，相关批次应视为不合格。

5.7 中间过程控制

5.7.1 发酵过程控制

发酵过程中应定期监测以下指标：

a) 菌体密度（OD）：按中华人民共和国药典（2025年版）通则“0401紫外-可见分光光度法”测定；
b) 目标蛋白表达量：按中华人民共和国药典（2025年版）通则0541“电泳法”中“第五法 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳法（SDS-PAGE法）”或通则0514“分子排阻色谱法”测定；
c) 质粒保有率；
d) 代谢副产物（如乙酸盐）。

5.7.2 细胞裂解或分泌产物收集

对于胞内表达系统，细胞裂解效率应经验证；对于分泌表达系统，收集的上清液应检测目标蛋白含量及微生物限度。收集的中间产品应在规定的条件下暂存，并应规定最长存放时间。

5.7.3 纯化过程控制

纯化各步骤（如亲和层析、离子交换、疏水层析、超滤等）应设定中间控制指标，包括：

a) 各步收集峰的UV吸收值；
b) 电导率；
c) pH；
d) 目标蛋白纯度；
e) 宿主细胞蛋白（HCP）残留量；
f) 宿主细胞DNA（HCD）残留量；
g) 内毒素残留量。

5.7.4 中间产品的贮存与稳定性

中间产品如需贮存，应进行稳定性研究，确定贮存条件和有效期。贮存期间应定期检测关键质量属性（CQA）。

5.8 质量控制点的设置

应在生产流程中设置以下质量控制点，并建立相应的取样和检验程序：

a) 原材料接收点：所有关键物料（如表达宿主、培养基组分、诱导剂、色谱填料等）接收时进行符合性检验或审核供应商检验报告；
b) 工作细胞库/工作种子批：每批工作细胞库应进行纯度、活性、目的基因序列、质粒保留率/拷贝数、无菌、支原体、外源病毒因子等检定；
c) 发酵收获前：检测菌体密度、表达量、无菌性；
d) 裂解液/收集液：检测目标蛋白含量、宿主细胞蛋白（HCP）、宿主细胞DNA（HCD）、内毒素；
e) 纯化中间体（各步层析收集液）：按本文件4.6.3要求检测；
f) 原液（未配制成品前）：按第5章要求进行全面检测；
g) 成品：按第5章和第6章要求进行全项检测。

5.9 质量风险管理

5.9.1 生产企业应建立质量风险管理程序，贯穿产品整个生命周期。风险识别应覆盖物料、设备、环境、工艺、人员、检测等方面。

5.9.2 应使用合适的风险管理工具（如FMEA、HAZOP等）对生产过程中的潜在质量风险进行评估、控制和回顾。

5.9.3 高风险工序（如无菌过滤、层析介质的再生使用、病毒去除步骤等）应实施更严格的控制措施，如提高监控频次、增加验证项目等。

5.10 不合格品处理

5.10.1 生产过程出现偏离工艺规程或中间控制标准的情况，应按偏差处理程序进行记录、调查和评估。

5.10.2 不合格的中间产品或原液应明确标识、隔离存放，并按照不合格品处理程序进行返工或销毁。返工工艺应经过验证。

5.11 变更控制

5.11.1 涉及菌株/细胞株、培养基成分、纯化工艺、关键设备、检测方法、质量标准、生产场地等重大变更，应按照变更控制程序进行评估、批准和验证。

5.11.2 变更实施前应评估对产品质量的影响，必要时进行工艺再验证或稳定性研究。变更后首批产品应进行额外的检验和稳定性考察。

5.12 质量审核与持续改进

5.12.1 生产企业应建立内部质量审核制度，每年至少进行一次全面的生产质量体系审核。

5.12.2 应建立质量回顾分析制度，每年对产品生产过程和质量数据进行统计分析，识别持续改进机会。

5.12.3 应建立纠正和预防措施（CAPA）程序，对质量缺陷、偏差、投诉等进行根本原因分析，采取有效纠正预防措施并跟踪效果。

6 产品质量技术要求

6.1 性状

应为白色至类白色粉末、冻干粉、海绵状固体或澄清至微乳光的溶液/混悬液，无可见异物，无异味。

6.2 鉴别

鉴别应符合下列要求：

a) 应采用液相色谱-质谱联用法(LC-MS/MS）对供试品进行酶解肽图分析。供试品的肽段覆盖度应不低于理论序列的95%，特征肽段应与理论序列一致；

b) 应采用傅里叶变换红外光谱（FT-IR）法进行鉴别。供试品的红外光谱图在1700 cm^{-1}～1600 cm^{-1}（酰胺I带）、1590 cm^{-1}～1460 cm^{-1}（酰胺II带）以及1280 cm^{-1}～1190 cm^{-1}（酰胺III带）处应出现特征吸收峰。特征氨基酸的组成和比例应与丝素蛋白的预期序列特征相符。

6.3 分子量与分子量分布

供试品的分子量应符合既定质量标准中规定的范围。分子量分布宜用多分散性指数（PDI）表征，PDI值应不大于规定值。批间分子量的相对偏差应在制造商规定的可接受范围内（如不超过均值的±10%），具体范围由制造商根据产品特性确定并在产品技术要求中明确。测定方法及合格范围应由企业根据产品特性和预期用途确定，并在产品技术要求和检验报告中注明。

6.4 蛋白质含量

以干燥品计，蛋白质含量应不低于96%（质量分数）。

6.5 纯度

以面积归一化法计，主峰面积百分比应符合企业规定的合格范围（常见限值不低于95%，依据各产品特性确定）。不应检出分子量显著偏离主峰的杂蛋白条带或色谱峰。

6.6 pH值

溶液型供试品直接测定；固体供试品按1 mg/mL（或适宜浓度）溶于纯化水或规定缓冲液后测定，pH值应在6.0～8.0范围内（或根据产品特性规定适宜范围）。

6.7 杂质控制

6.7.1 应采用宿主细胞特异的ELISA试剂盒检测HCP残留量。限值应根据产品的预期用途和接触途径确定，并在产品技术要求中明确规定：

a) 用于植入、注射或接触循环血液的产品，HCP残留量应不高于100 ppm；
b) 用于体表外用敷料等非侵入性产品，HCP残留量限值可适当放宽，具体限值由制造商根据产品特性和风险评估确定，并在产品技术要求中予以说明；
c) 制造商应根据工艺验证数据设定合理的HCP残留量接受标准，并确保残留水平在临床使用中具有可接受的安全性。

6.7.2 宿主细胞DNA（HCD）残留：应符合既定标准。采用qPCR法检测，残留量应不高于规定限值（如对于终产品，每剂DNA残留量应≤10 ng）。

注：qPCR法：是一种在PCR扩增过程中实时监测DNA或cDNA量，通过荧光信号实现定量分析的技术。

6.7.3 重组丝素蛋白中的脂类物质主要来源于表达宿主（如大肠杆菌）的细胞成分或发酵培养基中的脂质组分。应根据生产工艺中潜在的脂类污染来源，选择适宜的检测方法进行控制：

a) 检测方法可采用中华人民共和国药典（2025年版）通则0713“脂肪与脂肪油测定法”，或经验证等效的脂类总量测定方法（如索氏提取法、酸水解法等）；
b) 限值应由制造商根据产品特性、工艺能力和预期用途确定，并在产品技术要求中明确规定。参考限值建议为≤0.5%（质量分数，以干燥品计）；
c) 制造商应在产品技术要求中注明所采用的检测方法和对应的限值依据。

6.7.4 重金属含量：铅（Pb）≤10 mg/kg，砷（As）≤2 mg/kg，汞（Hg）≤1 mg/kg，镉（Cd）≤5 mg/kg。其他重金属符合企业限值。

6.7.5 灼烧残渣：≤2%（质量分数，以干燥品计）。

6.7.6 水分：以烘干法测定，水分含量应≤10.0%（质量分数，仅适用于固体）。

6.8 微生物限度

微生物限度要求应符合表1要求

表 1 微生物限度要求

项目	限度要求
需氧菌计数	≤10^2 CFU/g（或CFU/mL）
霉菌和酵母菌计数	≤10^1 CFU/g（或CFU/mL）
金黄色葡萄球菌	不应检出
铜绿假单胞菌	不应检出

大肠埃希菌	不应检出

6.9 细菌内毒素

细菌内毒素含量限值应根据最终医疗器械产品德接触部位和接触路径确认。具体要求如下：

a) 用于深部植入、皮下及注射使用制品：每1 mg重组丝素蛋白含细菌内毒素不应超过2.5 EU，单人份总内毒素不应超过300 EU；

b) 仅体表外用敷料制品：每1 mg重组丝素蛋白含细菌内毒素不应超过10 EU

6.10 无菌

当产品标示为无菌时，经验证的除菌过滤(0.22 μm）工艺或无菌生产全过程控制，并按中华人民共和国药典（2025年版）通则1101“无菌检查法”检查，应符合规定。

6.11 工艺相关残留物

工艺相关残留物应根据生产工艺中使用的试剂、色谱介质、过滤膜等物料，对其残留量进行检测和限量控制。例如：

a) 若使用异丙基-β-D-硫代半乳糖苷（IPTG）作为诱导剂，其残留量应符合既定的安全限值；

b) 若使用亲和色谱纯化，填料配基脱落物的残留量应符合规定的限量；

c) 若使用有机溶剂进行沉淀或纯化，有机溶剂残留量应符合中华人民共和国药典（2025年版）通则0861“残留溶剂测定法”的规定。

7 生物学评价

7.1 基本要求

7.1.1 重组丝素蛋白应按GB/T 16886.1的要求进行生物学评价，评价项目应根据预期接触性质和接触时间确定。评价项目包括但不限于细胞毒性、皮肤致敏、皮内反应、全身毒性（急性、亚慢性）、遗传毒性、植入后局部反应和免疫原性等。

7.1.2 不同用途的生物学评价项目建议

重组丝素蛋白的生物学评价项目应根据最终医疗器械产品的预期接触性质（表面接触、外部接入、植入）和接触时间（有限接触A：≤24h；长期接触B：>24h～30d；持久接触C：>30d）按GB/T 16886.1确定。各类用途建议的评价项目应符合表2要求：

表 2 不同用途的生物学评价项目

评价项目	体表外用敷料（表面接触，A/B）	外科植入物（植入，B/C）	注射用产品（植入，C）
细胞毒性	✓	✓	✓
致敏反应	✓	✓	✓
皮内反应	✓	✓	✓
急性全身毒性	✓	✓	✓
亚慢性全身毒性	—	✓	✓
遗传毒性	—	✓	✓

评价项目	体表外用敷料（表面接触，A/B）	外科植入物（植入，B/C）	注射用产品（植入，C）
植入后局部反应	—	✓	✓
免疫原性评价	△	✓	✓
注：✓为必检项目，△为建议评价项目（可根据产品特性及风险评估决定是否开展），—为可不开展项目。具体评价项目的选择和试验设计还应结合产品的具体特性、临床使用方式及已有数据综合确定。			

7.2 细胞毒性

应无细胞毒性。

7.3 致敏反应

应无致敏反应。

7.4 皮内反应

应无皮内反应。

7.5 全身毒性

应无急性全身毒性反应，亚慢性毒性试验应无显著毒性表现。

7.6 遗传毒性

应无遗传毒性。

7.7 植入后局部反应

植入后局部反应程度应不高于对照材料，且可随植入时间延长逐渐减轻至组织愈合状态。

7.8 免疫原性评价

重组丝素蛋白作为人体中不存在的外源蛋白，应根据其预期使用目的对其可能的免疫原性和对人体的潜在免疫毒理学风险进行充分评价。应结合产品特性设计合理的免疫原性评价方案，评价指标可包括特异性抗体检测、细胞免疫应答评估等。

8 检验方法

8.1 性状检查

取供试品，在自然光线下以肉眼直接观察颜色、形态和异物情况，以鼻嗅检查气味。

8.2 鉴别试验

8.2.1 傅里叶变换红外光谱（FT-IR）

将重组丝素蛋白干燥至恒重，按中华人民共和国药典（2025年版）0402红外分光光度法规定的衰减全反射方法测定，供试品的红外光谱图应在1700 cm^{-1}～1600 cm^{-1}（酰胺I带）、1590 cm^{-1}～1460 cm^{-1}（酰胺II带）以及1280 cm^{-1}～1190 cm^{-1}（酰胺III带）处出现特征吸收峰。

8.2.2 肽图分析

按GB/T 32016中酸水解法对样品进行预处理，采用液相色谱-质谱联用法(LC-MS/MS）对供试品进行

酶解肽图分析。供试品的肽段覆盖度应不低于理论序列的95%，特征肽段应与理论序列一致。

8.3 分子量与分子量分布测定

8.3.1 分子排阻高效液相色谱法（SEC-HPLC）

按中华人民共和国药典（2025年版）四部 通则0514“分子排阻色谱法”进行测定，计算数均分子量（Mn）、质量平均分子量（Mw）和多分散性指数（PDI）。

8.3.2 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳法（SDS-PAGE）

固体样品需用纯化水或适宜溶剂溶解，制成1mg/mL溶液，液体样品稀释至1mg/mL作为供试液，按中华人民共和国药典（2025年版）四部 通则0541“电泳法”中的“第五法 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳法（SDS-PAGE法）”进行测定，给出最低分子量。

8.3.3 流变学法（适用于分子量分布较广者）

按YY/T 1950 规定的方法测定供试品的平均分子量。

8.4 蛋白质含量测定

按中华人民共和国药典（2025年版）三部 通则0731“蛋白质含量测定法”中的“第一法 凯氏定氮法”进行测定。换算系数宜结合样品氨基酸分析结果计算确定，并在检验报告中注明。除另有规定外，换算系数通常按6.25计算。

8.5 纯度测定

8.5.1 分子排阻高效液相色谱法（SEC-HPLC）

采用分子排阻高效液相色谱法测定，以面积归一化法计算主峰面积百分比，应符合5.5的规定。

8.5.2 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳法（SDS-PAGE）

按8.3.2的方法进行电泳，染色后供试品电泳条带经光密度扫描分析，目标蛋白主带面积百分比应符合6.5的规定。不应检出分子量显著偏离主峰的杂蛋白条带。

8.6 pH值测定

按《中华人民共和国药典》（2025年版）三部 通则0631“pH值测定法”进行测定。溶液型供试品直接测定;固体供试品按1mg/mL(或适宜浓度）溶于纯化水或规定缓冲液后测定。

8.7 杂质测定

8.7.1 宿主细胞蛋白（HCP）残留

按中华人民共和国药典（2025年版）四部 通则3412“大肠埃希菌菌体蛋白质残留量测定法”或通则3414“酵母工程菌菌体蛋白质残留量测定法”进行测定，按宿主菌选用相应的试验方法。

8.7.2 宿主细胞DNA（HCD）残留

按中华人民共和国药典（2025年版）四部 通则3407“外源性DNA残留量测定法”进行测定。

8.7.3 脂类物质残留

按中华人民共和国药典（2025年版）通则0713“脂肪与脂肪油测定法”测定，或按FZ/T 40006规定的方法测定。

8.7.4 重金属含量

重金属总含量（以铅计）按中华人民共和国药典（2025年版）四部 通则0821“重金属检查法”中

的“第二法”的规定检测；铅、镉、砷、汞、铜，按中华人民共和国药典（2025年版）四部 通则2321“铅、镉、砷、汞、铜测定法”进行测定。

8.7.5 灼烧残渣

取一定质量的样品，按中华人民共和国药典（2025年版）四部 通则0841“灼烧残渣检查法”进行测定。

8.7.6 水分

按中华人民共和国药典（2025年版）四部 通则0832“水分测定法”中“第二法（烘干法）”进行测定。

8.8 微生物限度检查

按中华人民共和国药典（2025年版）三部 通则1105“非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法”和通则1106“非无菌产品微生物限度检查：控制菌检查法”进行检查。

8.9 细菌内毒素检查

按中华人民共和国药典（2025年版）三部 通则1143“细菌内毒素检查法”进行检查。

8.10 无菌检查

按中华人民共和国药典（2025年版）三部 通则1101“无菌检查法”进行检查。

8.11 工艺相关残留物测定

按中华人民共和国药典（2025年版）0861残留溶剂测定法及经验证的相应理化分析方法进行检测，限值应符合5.12的规定。

8.12 生物学评价试验方法

8.12.1 细胞毒性试验

按GB/T 16886.5的规定进行。

8.12.2 致敏反应试验

按GB/T 16886.10的规定进行。

8.12.3 皮内反应试验

按GB/T 16886.10的规定进行。

8.12.4 全身毒性试验（急性、亚慢性）

按GB/T 16886.11的规定进行。

8.12.5 遗传毒性试验

按GB/T 16886.3的规定进行。

8.12.6 植入后局部反应试验

按GB/T 16886.6的规定进行。

8.12.7 免疫原性评价

免疫原性评价可参照GB/T 16886.20的原则和方法，结合产品特性设计合理的试验方案，包括但不限于特异性抗体检测、细胞免疫应答评估等。

8.12.8 样品制备

生物学评价试验样品的制备按GB/T 16886.12的规定进行。

9 检验规则

9.1 检验分类

产品检验分为出厂检验和型式检验。

9.2 出厂检验

出厂检验项目应包括：

a) 性状；
b) 鉴别；
c) 蛋白质含量；
d) pH值；
e) 干燥失重；
f) 微生物限度（或无菌，如适用）；
g) 分子量与分子量分布；
h) 纯度(SDS-PAGE法）；
i) 细菌内毒素。

9.3 型式检验

型式检验为全项检验，应包括第6章全部项目（6.1～6.12）。有下列情况之一时，应进行型式检验：

a) 新产品投产前或老产品转厂生产的定型鉴定；
b) 正式生产后，原料、工艺、设备发生重大改变，可能影响产品质量时；
c) 产品停产一年以上，恢复生产时；
d) 出厂检验结果与上次型式检验结果有较大差异时；
e) 国家药品监督管理部门提出型式检验要求时。

9.4 判定规则

9.4.1 全部检验项目符合本文件规定时，判该批产品合格。

9.4.2 若有一项或一项以上不符合本文件规定时，允许按相关规定进行复检。复检结果仍不符合规定时，判该批产品不合格。

9.5 组批与抽样

9.5.1 同一生产周期、同一生产条件下连续生产的同一型号/规格的产品为一批。

9.5.2 检验抽样按GB/T 2828.1的规定执行，采用正常检验，一次抽样方案，一般检验水平Ⅱ，接收质量限（AQL）为1.1。

9.5.3 型式检验的样本应在出厂检验合格的产品中随机抽取，抽样数量应满足第6章全部检验项目的检测用量要求。

10 标志、包装、运输和贮存

10.1 标志

产品包装上应有清晰的标志，至少包括下列内容：

a) 产品名称及规格；
b) 生产批号

c） 生产日期；
d） 有效期或失效期；
e） 生产企业的名称、地址和联系方式；
f） 贮存条件；
g） “注意”或“警告”字样及警示内容（如适用）；
h） 如为无菌产品，应有“无菌”字样及灭菌方式；
i） 产品质量标准编号。

10.2 包装

内包装应选用对产品质量无不良影响的材质，产品在有效期内应质量稳定。外包装应牢固，能保护产品在正常运输和贮存过程中不受损坏。

10.3 运输

运输过程中应防止剧烈震荡、挤压、日晒和雨淋，不应与有毒、有害、有腐蚀性或易污染的货物混装运输。

10.4 贮存

产品应在规定的贮存条件下贮存（如冷藏、冷冻或室温干燥保存，依据产品特性确定），避免高温、潮湿和光线直射。成品应分区存放，避免交叉污染。

11 质量稳定性

11.1 加速稳定性

应按照经验证的加速稳定性试验方案进行考察。加速条件应根据产品预期贮存条件设计（如室温贮存冻干固体粉末(含冻干粉、海绵状固体）:可采用温度37 ℃±2 ℃、相对湿度75%±5%）。在规定的时间点检测关键质量属性（CQA）（包括纯度、分子量、蛋白质含量、pH值、微生物限度、细菌内毒素等），结果应符合既定的接受标准。

11.2 长期稳定性

应按照经验证的长期稳定性试验方案进行考察。长期稳定性试验的考察条件应与产品的预期贮存条件一致（如2 ℃～8 ℃、-20 ℃或室温干燥条件），考察时间应至少覆盖产品标示的有效期。在规定的时间点检测关键质量属性（CQA），结果应符合既定的接受标准，并以此确定产品有效期。