

2017 年生物制品批签发年报

中国食品药品检定研究院

目 录

前言.....	3
一、疫苗类制品批签发.....	6
(一) 2017 年度疫苗批签发概况.....	6
(二) 未通过批签发批次情况分析.....	12
(三) 新增申请批签发疫苗的情况.....	14
(四) 2017 年度疫苗批签发重点工作.....	16
二、血液制品批签发.....	17
(一) 2017 年度血液制品批签发概况.....	18
(二) 新增品种和新增生产企业的批签发情况.....	19
(三) 2017 年度血液制品批签发中所做的工作.....	20
三、血源筛查用体外诊断试剂批签发.....	20
(一) 2017 年度血源筛查试剂批签发概况.....	20
(二) 重点品种介绍.....	22
四、《生物制品批签发管理办法》的修订.....	22
五、存在问题和解决措施.....	23
六、下一步工作计划.....	24
附件 2017 年疫苗批签发情况一览表 (2017. 1. 1-12. 31)	26

前言

生物制品批签发是指国家对疫苗类制品、血液制品、用于血源筛查的体外生物诊断试剂以及总局规定的其他生物制品，每批制品出厂上市或者进口时进行强制性检验、审核制度。检验不合格或者审核未通过者，不得上市或者进口。由于生物制品生产所用原材料、生产工艺、实验室检定方法的可变性以及制品（尤其是疫苗类制品）使用对象（健康人群，尤其是儿童）的特殊性，其质量控制尤为严格，应对其生产全过程进行控制。所以对生物制品实施批签发在国际上也是各国监管当局采用的一种监管方式。实践证明这是一种保证公众用药安全、有效的监管方式。

2017年，在原国家食品药品监督管理总局（简称“总局”）的领导下，中国食品药品检定研究院（简称“中检院”）和7家授权承担生物制品批签发的省级药品检验机构（北京、上海、广东、四川、湖北、甘肃和吉林）贯彻落实“十三五”国家食品安全规划和“十三五”国家药品安全规划的总体要求和任务，按照“四个全面”战略布局和食品药品安全“四个最严”总体要求，以提升生物制品质量安全水平为核心，以科技创新和制度创新为动力，不断完善生物制品批签发管理体系，提高监管水平，保证了疫苗等生物制品上市后的安全性和有效性，保证了国家免疫规划顺利进行，支持国产疫苗国际化。

2017年，申请签发的疫苗有50个品种，共计4404批，其中4388批（约计7.12亿人份）符合规定，16批（约计80.68万人份）不符合规定；申请签发的血液制品有12个品种，共计4388批，其中4387批（约计0.71亿瓶）符合规定，1批（1万瓶）不符合规定；申请签发的血筛试剂有9个品种，共计944批（约计9.35亿人份），均符合规定。目前，实施批签发的疫苗和血筛试剂以国产制品为主，进口制品少于5%。批签发制品的生产规范性较好，质量稳定可控。2017年有2批国产疫苗、14批进口疫苗和1批进口人血白蛋白不符合规定，不合格批次多于2016年，主要是进口疫苗不合格批次增多所致。所有这些不合格产品未上市，批签发管理制度最大程度上有效地保障了人民用药安全有效。

2017年，新增申请批签发的进口疫苗有2个，分别为葛兰素史克公司生产的双价人乳头瘤病毒吸附疫苗和默沙东生产的四价人乳头瘤病毒疫苗（酿酒酵母）；新增申请批签发的国产疫苗有6个，分别为玉溪沃森生物技术有限公司生产的23价肺炎球菌多糖疫苗、成都欧林生物科技股份有限公司生产的吸附破伤风疫苗、北京北生研生物制品研究所生产的Sabin株脊髓灰质炎灭活疫苗（Vero细胞）、上海荣盛生物药业有限公司生产的水痘减毒活疫苗、长春卫儿赛生物药业有限公司生产的冻干人用狂犬病疫苗（Vero细胞）

和大连雅立峰生物制药有限公司生产的人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）。

2017 年，签发成都生物制品研究所通过 WHO 预认证的乙型脑炎减毒活疫苗约计 6666.90 万人份，其中约计 4475.11 万人份为出口疫苗，出口量占签发总量的 67.12%。

为加强批签发管理，总局启动了《生物制品批签发管理办法》（以下简称《办法》）的修订工作，通过深入调研并公开征求社会各界意见，于 2017 年 12 月 29 日发布了修订后的《生物制品批签发管理办法》（总局令第 39 号）。新《办法》于 2018 年 2 月 1 日起正式实施。

2017年，在原国家食品药品监督管理总局（简称“总局”）的领导下，中国食品药品检定研究院（简称“中检院”）和7家授权承担生物制品批签发的省级药品检验机构共同推进批签发工作，最大程度上保障了生物制品的安全和有效。

一、疫苗类制品批签发

疫苗类制品批签发工作是生物制品批签发工作的主体，签发品种和批数多。资料审查、检验和签发工作主要集中在中检院。每批疫苗均做无菌和异常毒性检查，该两项检验项目由生产企业所在辖区的授权药检机构承担，结果汇总至中检院统一签发。按照《药品管理法》和《药品进口管理办法》等相关规定，进口疫苗类制品由中检院执行批签发，每批进行资料审查和全项检验。

（一）2017年度疫苗批签发概况

2017年，申请签发的疫苗有50个品种，共4404批，其中4388批（约计7.12亿人份）符合规定，16批（约计80.68万人份）不符合规定，不通过率为0.36%。不符合规定的16批疫苗分别为：广州诺诚生物制品股份有限公司生产的冻干人用狂犬病疫苗（Vero细胞）1批、玉溪沃森生物技术有限公司生产的吸附无细胞百白破联合疫苗1批、赛诺菲巴斯德公司生产的吸附无细胞百白破灭活脊髓灰质炎和b型流感嗜血杆菌（结合）联合疫苗8批以及凯荣-贝林公司生产的人用狂犬病疫苗（鸡胚细胞）6批。其中，中检院

完成申请签发的全部 50 个疫苗品种，共 4389 批；上海市食品药品检验所完成申请签发的流感病毒裂解疫苗共 15 批。

详细数据见附件 1。通过数据分析归纳如下：

1. 疫苗质量安全可控，未通过批签发的产品占比较低

我国对疫苗产品实施严格管理，除在生产环节进行严格监督检查外，还要求企业在疫苗生产完成后，首先要通过全项目自检合格后才能申请批签发，因此申请疫苗批签发产品的不通过率较低，2017 年仅为 0.36%。但 2017 年不通过批次多于 2016 年，主要是进口疫苗不通过批次增多，2017 年有 2 批国产疫苗和 14 批进口疫苗不符合规定。

2. 疫苗签发量总体较为稳定，2017 年较 2016 年略有回升

通过分析 2010 年至 2017 年疫苗批签发数据（详见表 1 和图 1），可以看出：一是疫苗品种稳定，历年疫苗品种数基本持平，在 50 种左右。虽然今年申请批签发疫苗新增了 8 个品种，但多数均有同类产品上市。二是申请签发批数略有升高，2010 至 2013 年每年 5000 批左右，2014 年至 2017 年每年 4000 批左右；与前三年比较，2017 年申请签发批数略有上升，签发量也有所增加，约计 7.12 亿人份。详见表 1 和图 1。

表 1 2010 年至 2017 年疫苗批签发情况一览

年度	品种 (种)	申请签发数 (批)	签发数 (批/合格率)	签发量 (亿人份)	拒签数 (批)	拒签量 (万人份)
2010	52	5002	4982 (99.60%)	9.04	20	320.07
2011	49	4790	4779 (99.77%)	7.69	11	37.23
2012	56	4894	4891 (99.94%)	7.62	3	16.44
2013	55	5158	5154 (99.92%)	7.40	4	37.22
2014	53	4197	4192 (99.88%)	6.63	5	15.45
2015	51	4327	4146 (95.82%)	5.65	181	526.34
2016	52	3950	3949 (99.97%)	6.46	1	21.01
2017	50	4404	4388 (99.64%)	7.12	16	80.68

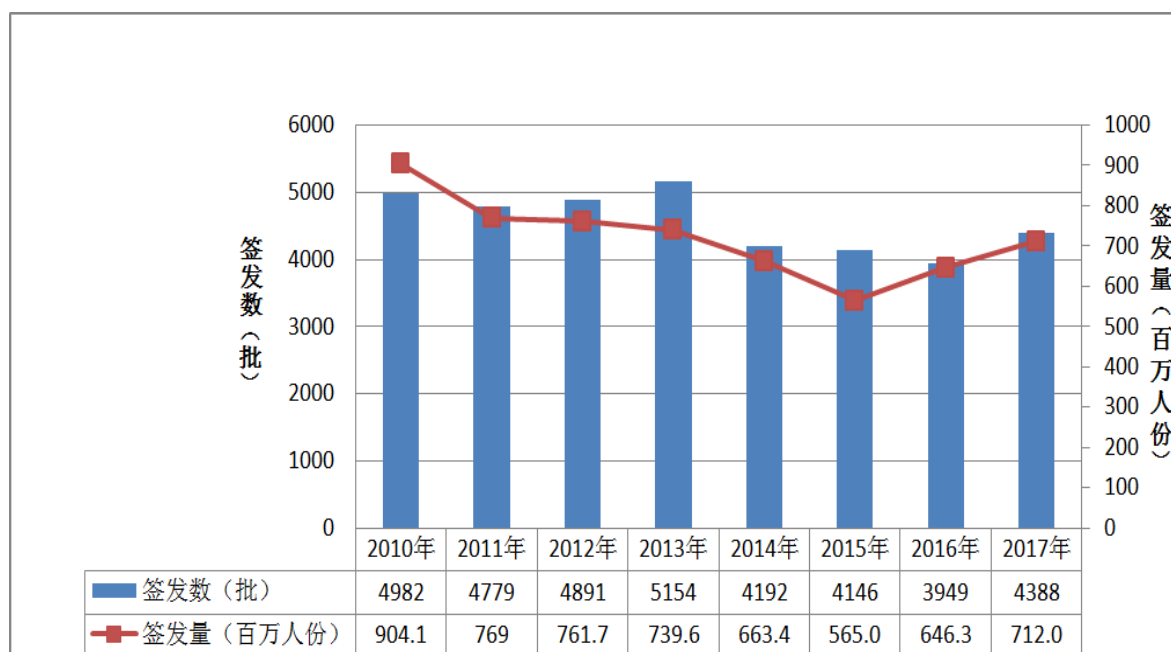


图 1 2010 年至 2017 年疫苗批签发情况

3. 上市疫苗以国产疫苗为主，进口疫苗所占比例较低

一是国产疫苗占上市疫苗主体，支撑国家免疫规划实施。2017 年，申请疫苗批签发的境内企业有 39 家，签发国

产疫苗 4237 批、约计 6.94 亿人份；境外企业有 6 家，签发进口疫苗 151 批、约计 0.18 亿人份。历年进口疫苗量仅占上市疫苗的 5%以下，近三年所占比例又有所减低，仅占上市疫苗的 2.1-2.5%，详见表 2 和图 2。

表 2 2012 年至 2017 年国产和进口疫苗的签发情况

年度	总签发量 (亿人份)	国产疫苗 (亿人份)	进口疫苗 (亿人份)	进口比率 (%)
2012	7.62	7.24	0.38	4.99
2013	7.41	7.09	0.32	4.32
2014	6.64	6.32	0.32	4.82
2015	5.65	5.53	0.12	2.12
2016	6.46	6.31	0.15	2.32
2017	7.12	6.94	0.18	2.53

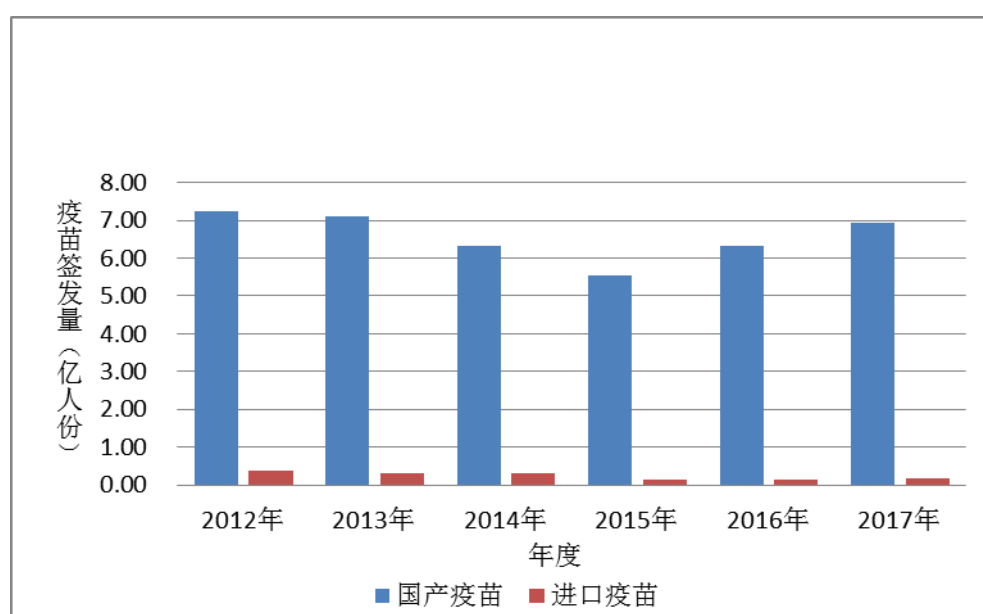


图 2 2012 年至 2017 年国产和进口疫苗的签发量

二是我国疫苗生产企业的研发和生产能力提升,国产疫苗品种基本覆盖发达国家疫苗上市品种。2017年申请的50种疫苗,我国能自行生产46种。另外,有6家境外企业的11种疫苗申请批签发,其中,仅有四价乳头瘤病毒疫苗(酿酒酵母)、双价人乳头瘤病毒吸附疫苗、吸附无细胞百白破灭活脊髓灰质炎和b型流感嗜血杆菌(结合)联合疫苗以及13价肺炎球菌多糖结合疫苗国内未能生产,其他7个品种疫苗均有国产疫苗签发上市,且大多数国产疫苗签发批数和签发量显著高于进口疫苗。详见表3。与2016年相比,2017年我国脊髓灰质炎灭活疫苗产能有明显提升。

表3 2017年取得进口药品注册证/医药产品注册证疫苗品种签发情况

序号	境外企业名称	疫苗品种	进口疫苗量		国产疫苗量		境内企业(家)
			签发数(批)	签发量(人份)	签发数(批)	签发量(人份)	
1	默沙东	23价肺炎球菌多糖疫苗	4	710748	35	4555325	2
		甲型肝炎灭活疫苗(人二倍体细胞)	1	249213	32	2162819	2
		四价乳头瘤病毒疫苗(酿酒酵母)	2	348656	0	0	0
2	葛兰素史克	重组乙型肝炎疫苗(酿酒酵母)	4	224686	256	15926360	2
		双价人乳头瘤病毒吸附疫苗	5	369452	0	0	0
3	凯荣-贝林	人用狂犬病疫苗(鸡胚细胞)	11	67537	0	0	0
4	赛诺菲巴斯德	吸附无细胞百白破灭活脊髓灰质炎和b型流感嗜血杆菌(结合)联合疫苗	28	2138596	0	0	0

		脊髓灰质炎灭活疫苗	54	10111775	128	14061814	2
		b 型流感嗜血杆菌结合疫苗	26	2281559	91	9304241	4
5	国光生物	流感病毒裂解疫苗	8	600417	134	24698047	7
6	辉瑞爱尔兰公司	13 价肺炎球菌多糖结合疫苗	8	718775	0	0	0
合计			151	17821414	676	70708606	/

4. 国有企业是一类疫苗的供应主体，民营企业产品主要供应二类疫苗

2017 年，签发上市的一类疫苗有 20 个品种，约计 5.61 亿人份，占上市疫苗的 78.79%；签发上市的二类疫苗有 34 个品种，约计 1.51 亿人份（重组乙型肝炎疫苗、甲型肝炎灭活疫苗等一类二类均有，所以品种重复计算）。国有企业仍是一类疫苗的供应主体，民营企业主要供应二类疫苗。2017 年签发的二类疫苗主要有流感疫苗、狂犬疫苗、b 型流感嗜血杆菌结合疫苗、水痘疫苗、肺炎疫苗和 EV71 灭活疫苗等品种。

5. 国产疫苗逐步走出国门，纳入联合国等国际机构采购清单

2010 年和 2014 年通过 WHO 疫苗国家监管体系评估(WHO NRA)，以此为前提，我国疫苗生产企业具备了申请 WHO 疫苗预认证的资质。2013 年成都生物制品研究所生产的乙型脑炎减毒活疫苗第一个通过 WHO 预认证，2015 年华兰生物疫苗有限公司的流感疫苗通过 WHO 预认证，2017 年北京北生

研生物制品有限公司的 bOPV 疫苗和北京科兴生物制品有限公司的甲肝疫苗也相继通过了 WHO 预认证。这标志着国产疫苗的质量已经达到相应国际标准,并将为发展中国家儿童免于传染病危害作出贡献。

从批签发数据中分析,2017 年成都生物制品研究所通过 WHO 预认证的乙型脑炎减毒活疫苗,共签发 236 批、约计 6666.90 万人份,其中约计 4475.11 万人份为出口疫苗,出口量占签发总量的 67.12%,可见国际需求较高(见表 4)。

表 4 2017 年乙型脑炎减毒活疫苗内销和出口情况一览

	签发数(批)	签发量(万人份)	比例(%)
内销	156	2191.79	32.88
出口	80	4475.11	67.12
合计	236	6666.90	100.00

(二) 未通过批签发批次情况分析

1. 吸附无细胞百白破联合疫苗

2017 年,在对吸附无细胞百白破联合疫苗进行批签发检验中,中检院发现玉溪沃森生物技术有限公司生产的批号为 F201605004(约计 3.25 万人份)的疫苗的百日咳效价不符合规定。问题出现后,企业暂停了该产品的生产和批签发申请。中检院指导企业对不合格原因进行详细调查,发现百日咳效价测定结果在出厂检验、批签发初试检验及复试检验时有下降趋势,督促企业关注影响产品稳定性的因素。企业

随后采取了相应的解决措施，并于 2017 年底恢复了批签发申请。中检院对该企业随后送检的 3 批产品进行了全项检验，结果均符合规定。

2. 无细胞百白破灭活脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌（结合）联合疫苗

中检院在对赛诺菲巴斯德公司生产的 36 批吸附无细胞百白破灭活脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌（结合）联合疫苗（五联苗）进行批签发检验中，发现 8 批（约计 71.50 万人份）疫苗的破伤风效力不符合规定，存在较高质量风险。依据我国相关法规及《药品生产质量管理规范》，总局会同中检院约谈了赛诺菲巴斯德公司，要求赛诺菲巴斯德公司对五联苗的生产、质量控制检验进行全面彻底的自查并提交整改报告，在确定消除质量风险前暂停五联苗的批签发进口。该公司认为更换铝佐剂供应商是造成破伤风疫苗效价下降的主要原因，承诺对五联苗进行全面的风险评估和质量分析，提交改进措施，并主动撤回正在进行批签发检验的其他全部批次产品。该事件说明我国批签发系统的敏感性很高，可以及时发现并有效防范产品出现系统性质量风险，切实保障人民用药安全。

3. 人用狂犬病疫苗

在对人用狂犬病疫苗进行批签发检验中，7 批疫苗不符合规定，其中广州诺诚生物制品股份有限公司生产的 1 批冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）和凯荣-贝林公司（境外企

业)生产的2批人用狂犬病疫苗(鸡胚细胞)的效力试验不符合规定;凯荣-贝林公司生产的4批人用狂犬病疫苗(鸡胚细胞)的细菌内毒素和热原检查项不符合规定。总局启动对凯荣-贝林公司生产的人用狂犬病疫苗(鸡胚细胞)的市场专项抽验,即对已经签发上市的疫苗进行市场监督抽验,检验结果均符合规定。这再次说明批签发工作能够有效阻止不合格产品流入市场。

(三) 新增申请批签发疫苗的情况

2017年,新增申请批签发的进口疫苗有2个,分别为葛兰素史克公司生产的双价人乳头瘤病毒吸附疫苗和默沙东公司生产的四价人乳头瘤病毒疫苗(酿酒酵母);新增申请批签发的国产疫苗有6个,分别为玉溪沃森生物技术有限公司生产的23价肺炎球菌多糖疫苗、成都欧林生物科技股份有限公司生产的吸附破伤风疫苗、北京北生研生物制品研究所生产的Sabin株脊髓灰质炎灭活疫苗(Vero细胞)、上海荣盛生物药业有限公司生产的水痘减毒活疫苗、长春卫儿赛生物药业有限公司生产的冻干人用狂犬病疫苗(Vero细胞)和大连雅立峰生物制药有限公司生产的人用狂犬病疫苗(Vero细胞)。重点品种介绍如下:

1. Sabin株脊髓灰质炎灭活疫苗(Vero细胞)(简称“sIPV”)

随着全球脊髓灰质炎免疫策略的调整,国内sIPV市场缺口较大,供应一直呈现紧张状态。2017年9月,依据总

局有关规定，中检院对北京北生研生物制品研究所生产的sIPV进行同步批签发。截止2017年12月31日，共签发sIPV 84批（约计836.24万人份）。对申请签发的前6批制品进行了全项检验，结果均符合规定；对后续批次制品的检验项目包括鉴别试验、D抗原含量检测、牛血清白蛋白残留量、Vero细胞宿主蛋白残留量、DNA残留量、无菌检查和异常毒性检查，结果均符合规定。国产Sabin株脊髓灰质炎灭活疫苗上市，缓解了我国供应紧张的问题，为我国顺利实现脊髓灰质炎疫苗转换奠定了基础。

2. 双价人乳头瘤病毒吸附疫苗

葛兰素史克公司生产的双价人乳头瘤病毒吸附疫苗（希瑞适）于2016年7月12日获药品注册证，在我国批准用于9~25岁女性，适用于预防因高危HPV16/18型所致的宫颈癌、2级和3级宫颈上皮内瘤样病变（CIN2/3）和原位腺癌、1级宫颈上皮内瘤样病变（CIN1）。2017年，中检院完成5批、约计36.94万人份疫苗的批签发工作。

3. 四价人乳头瘤病毒疫苗（酿酒酵母）

默沙东公司生产的四价人乳头瘤病毒疫苗（酿酒酵母）（佳达修）于2017年5月18日获药品注册证，在我国批准用于20~45岁女性，适用于预防因高危HPV16/18型所致的宫颈癌、2级和3级宫颈上皮内瘤样病变（CIN2/3）和原位腺癌、1级宫颈上皮内瘤样病变（CIN1）。2017年，中检院完成2批、约计34.86万人份的批签发工作。

（四）2017 年度疫苗批签发重点工作

一是针对我国计划免疫中紧缺的疫苗进行同步批签发。在我国脊髓灰质炎灭活疫苗处于严重短缺的情况下，总局于 2017 年 4 月及时启动北京北生研生物制品研究所的 sIPV 疫苗特殊审批程序。中检院积极参与并配合总局的各项工作安排，加班加点，按时保质保量完成了各项应急检验任务及同步批签发工作；并在两个月时间内签发 42 批（约计 418.12 万人份）疫苗，把关疫苗质量的同时缩短疫苗上市时间，有效缓解了疫苗供应紧张的问题。

二是提前介入新疫苗的质量评价，推进新疫苗的应用。人乳头瘤病毒疫苗在批签发工作开始之前，中检院对批签发中涉及的检测方法进行了方法学转移和验证，结合实验室和生产企业检测结果，对方法检测条件和判断标准进行了优化和修订，制定了相应的检验 SOP，在技术上保证了进口疫苗首次批签发检验工作的顺利进行。

三是我国疫苗管理体系得到 WHO 认可。2017 年，共签发成都生物制品研究有限责任公司生产的乙型脑炎减毒活疫苗 6666.90 万人份，其中联合国儿基会采购 4475.11 万人份，共出口至 11 个国家，为国家创汇近 3000 万美元，也为国际儿童的健康做出了贡献。

四是严把质量和批签发摘要审核关，排除潜在隐患。针对成都生物制品研究有限责任公司生产的 1 批乙型脑炎减毒活疫苗冻干萎缩率超标问题，尽管该项目不在检验范

畴，但基于风险管理的理念，中检院约谈了企业的 QA 负责人员，企业认识到产品的质量风险，撤回了该批疫苗的批签发。在对葛兰素史克公司生产的双价人乳头瘤病毒吸附疫苗批签发摘要进行审核时，中检院发现其中一批 HPV18 型单价纯化原液未进行“内毒素含量”检测，要求企业提供了“计划外事件报告”和“分析方法验证报告”，并对其进行了分析和讨论，最终确定该处理可保证该批次单价纯化原液中内毒素含量符合规定。

五是加强沟通交流，共同维护疫苗质量。在批签发工作中，及时向总局主管部门汇报相关工作情况，按要求提交批签发相关资料；在严格遵守廉洁自律的前提下，为确保生物制品质量和生物制品产业发展，采用书面反馈、电话沟通或召开沟通会或研讨会等形式，确保批签发工作顺利开展。2017 年 11 月 28 日，中检院在深圳举办了“生物制品批签发论坛”，加强了检验机构之间的紧密合作、促进了与企业的信息与技术交流。

二、血液制品批签发

血液制品批签发由中检院和 7 家授权省级药品检验机构承担，按生产企业所在辖区划分任务。中检院承担血液制品批签发的技术指导、标准物质和组织协调，同时按全国生产批数的 10~20%抽取血液制品进行批签发。

（一）2017 年度血液制品批签发概况

2017 年，全国共签发血液制品 12 个品种、4388 批，其中 4387 批（约计 0.71 亿瓶）符合规定，1 批（1 万瓶）不符合规定，不合格率为 0.02%。详见表 5。不符合规定的 1 批制品为德国百合制药厂生产的人血白蛋白，批号 B234595，10 克/瓶，共 10000 瓶，不合格项目为蛋白质含量。这些产品未流入市场。

2017 年，全国共 41 家血液制品生产企业申请批签发，包括境内企业 29 家和境外企业 12 家。共签发各种规格的人血白蛋白 2877 批计 4082.9102 万瓶（按 10g/瓶折算），包括 29 家国产人血白蛋白 1282 批计 1760.8050 万瓶和 11 家进口人血白蛋白 1595 批计 2322.1052 万瓶（详见表 6）。国产人血白蛋白与进口人血白蛋白比例分别为 43.13%和 56.87%。人血白蛋白签发批数比 2016 年增加 8.81%，进口人血白蛋白签发批数比 2016 增加 9.47%。

表 5 2017 年血液制品的签发情况

品种名称	企业数 (家)	签发数 (批)	签发量 (实际瓶数)	签发量 (折算后瓶数)
静注人免疫球蛋白 (pH4)	23	694	10738196	10656664 (2.5g/瓶)
冻干静注人免疫球蛋白 (pH4)	2	16	161816	146420 (2.5g/瓶)
人免疫球蛋白	6	24	1231213	996408 (300mg/瓶)
静注乙型肝炎人免疫 球蛋白 (pH4)	1	8	28850	28850 (200IU/瓶)
狂犬病人免疫球蛋白	9	83	5641700	5641700 (200IU/瓶)

破伤风人免疫球蛋白	11	80	4143383	4143383 (250IU/瓶)
乙型肝炎人免疫球蛋白	8	41	2083369	1475969 (200IU/瓶)
人凝血酶原复合物	5	158	926743	1067391 (200IU/瓶)
人凝血因子Ⅷ	5	242	1425916	1466896 (200IU/瓶)
人纤维蛋白原	6	163	1081338	1081338 (0.5g/瓶)
冻干静注乙型肝炎人免疫球蛋白(pH4)	1	1	11792	11792 (2000IU/瓶)
人血白蛋白	41	2877	43858611	40829102 (10g/瓶)
合计	41	4387	71332927	67545913

表 6 2017 年人血白蛋白的签发情况

品种名称	企业数 (家)	申请签发 数(批)	签发数 (批)	拒签数 (批)	签发量 (实际瓶数)	签发量 (折算后瓶数)
进口人血白蛋白	12	1596	1595	1	23689867	23221052(10g/瓶)
国产人血白蛋白	29	1282	1282	0	20168744	17608050(10g/瓶)
合计	41	2878	2877	1	43858611	40829102(10g/瓶)

备注：共批签发德国百合制药厂生产的人血白蛋白 1 批，拒签 1 批

(二) 新增品种和新增生产企业的批签发情况

2017 年血液制品批签发与 2016 年相比，品种一致，均为 12 个品种。

2017 年恢复申请批签发的企业有浙江海康生物制品有限责任公司，该企业于 2016 年完成 GMP 改造后恢复生产，自 2017 年年初开始申请批签发；恢复申请批签发的企业和品种有江西博雅生物制品有限责任公司的乙肝人免疫球蛋白；新增规格有上海莱士血液制品有限责任公司浓度为 10%

的人血白蛋白；山东泰邦生物制品有限公司于 2017 年获得人纤维蛋白原（0.5g/瓶）的生产文号，并申请 3 批制品批签发。

（三）2017 年度血液制品批签发中所做的工作

一是上海药检所率先于 2017 年 3 月 3 日组织辖区内各生产企业召开了血液制品批签发工作总结研讨会，要求辖区企业批签发制检记录摘要中增加关键质量指标趋势分析的形式要求，各企业从 2017 年 5 月起开始执行上述要求。经过对关键项目的质量趋势分析情况趋势图（企业检测数据）总结，2017 年各生产企业的产品质量总体稳定，整体趋势无明显异常。

二是国产人血白蛋白铝含量控制水平不断提升，目前大部分批次都能达到低于 50ug/L 的水平，但部分企业部分批次较进口产品仍有一定差距。

三、血源筛查用体外诊断试剂批签发

（一）2017 年度血源筛查试剂批签发概况

根据《药品管理法》和《药品管理法实施条例》，血源筛查用体外诊断试剂按照生物制品管理，并且实施批签发，每批制品在上市前均需经过中检院的批批检。经过多年对生产企业的严格规范和监管，近年来生产企业整体稳定，血源筛查用体外诊断试剂质量较好，连续 6 年批批检合格率达 100%。

2017 年，中检院共签发血源筛查用体外诊断试剂 944

批约计 9.35 亿人份，涉及 9 个品种、25 家企业。其中，进口制品有 60 批（占总签发批数的 6.4%）、约计 0.24 亿人份（占总签发人份数的 2.6%），涉及 6 个品种、5 家境外企业。详见表 7。申请批签发的企业数与 2016 年比较基本一致。签发批数增加 108 批，增长 12.9%；签发人份量增加 5693 万人份，增长 6.5%。详见表 8。

表 7 2017 年血源筛查用体外诊断试剂的签发情况

诊断试剂名称	批签发总量			进口试剂签发量		
	签发数 (批)	签发量 (万人份)	企业数 (家)	签发数 (批)	签发量 (万人份)	企业数 (家)
人类免疫缺陷病毒抗体抗原联合诊断试剂盒（酶联免疫法）	69	2754.2	7	21	1132.1	2
人类免疫缺陷病毒抗体诊断试剂盒（酶联免疫法）	160	14198.4	11	0	0	0
梅毒甲苯胺红不加热血清试验诊断试剂	33	5161.0	4	0	0	0
梅毒螺旋体抗体诊断试剂盒（酶联免疫法）	152	13201.6	11	5	82.3	1
梅毒快速血浆反应素诊断试剂	5	1169.7	1	0	0	0
乙型肝炎病毒表面抗原诊断试剂盒（酶联免疫法）	235	20952.1	15	18	683.3	2
抗 A 血型定型试剂（单克隆抗体）	48	10360.0	5	1	30.0	1
抗 B 血型定型试剂（单克隆抗体）	48	10360.0	5	1	30.0	1
丙型肝炎病毒抗体诊断试剂盒（酶联免疫法）	194	15372.8	17	14	497.7	3
合计	944	93529.8	25	60	2455.4	5

表 8 2017 年血源筛查用体外诊断试剂签发情况与 2016 年对比

诊断试剂名称	2017 年	2016 年
--------	--------	--------

	签发数 (批)	签发量 (万人份)	企业数 (家)	签发数 (批)	签发量 (万人份)	企业数 (家)
人类免疫缺陷病毒抗体抗原联合诊断试剂盒(酶联免疫法)	69	2754.2	7	61	3261.7	7
人类免疫缺陷病毒抗体诊断试剂盒(酶联免疫法)	160	14198.4	11	130	11543.1	11
梅毒甲苯胺红不加热血清试验诊断试剂	33	5161.0	4	23	4719.0	4
梅毒螺旋体抗体诊断试剂盒(酶联免疫法)	152	13201.6	11	143	12690.4	12
梅毒快速血浆反应素诊断试剂	5	1169.7	1	6	1653.6	1
乙型肝炎病毒表面抗原诊断试剂盒(酶联免疫法)	235	20952.1	15	195	17969.7	16
抗A血型定型试剂(单克隆抗体)	48	10360	5	49	10616.3	5
抗B血型定型试剂(单克隆抗体)	48	10360	5	49	10908.2	5
丙型肝炎病毒抗体诊断试剂盒(酶联免疫法)	194	15372.8	17	180	14474.0	16
合计	944	93529.8	25	836	87836	24

(二) 重点品种介绍

HIV 抗体诊断试剂实现国产化，2016 年底启动了 HIV 抗原抗体诊断试剂 HIV 抗原检测标准的质量提高事宜，2017 年批签发的国产 HIV 抗原抗体诊断试剂检测 p24 抗原的灵敏度相对以往均有升高。

四、《生物制品批签发管理办法》的修订

为加强批签发管理，总局启动了《生物制品批签发管理办法》(以下简称《办法》)的修订工作。通过深入调研并公开征求国内外生物制品生产企业、地方药品监管机构、疾病预防控制机构以及行业组织等社会各界意见，结合生物制品产业发展和监管工作实际，完成了对《办法》的重新修订。并于 2017 年 12 月 29 日发布了修订后的《生物制品批签发管理办法》(总局令第 39 号)，新《办法》于 2018 年 2 月 1

日起正式实施。

新《办法》共八章，分别为总则、批签发机构确定、批签发申请、审核检验检查与签发、复审、信息公开、法律责任和附则，共计 49 条，比现行《办法》增加了 12 条。主要修改内容包括：一是进一步细化了批签发工作流程；二是进一步明确了批签发相关单位职责；三是进一步强化了批签发申请人的主体责任；四是进一步明确了批签发工作时限要求；五是进一步强化了批签发机构管理；六是进一步增强了批签发工作的透明度。

五、存在问题和解决措施

截至 2017 年，生物制品批签发已全面实施 11 年，批签发工作取得多项进展，批签发体系日趋完善，但随着工作不断深入细致仍暴露出一些问题：

一是某些产品生产工艺稳定性仍存在问题，某些企业的制品在批签发中检验结果受生产影响波动大，如变更疫苗佐剂供应商或变更血液制品浆站等原因，造成某些批签发检验项目结果波动，不合格制品增加，如铝含量、人血白蛋白收率、PKA 等。生产企业应进一步完善生产工艺稳定性，确保产品质量。监管部门也将进一步加强上市后疫苗稳定性监测和研究，继续加强上市产品抽样检验和生产现场有因检查，及时查处发现的质量安全问题，在原有规定的批签发检验频率基础上，依据趋势分析和风险评估原则调整检验频率；加

强对超趋势（OOT）结果的调查、反馈；进一步完善资料审核内容，加强与企业质控实验室间的比对研究。

二是生物制品批签发的生产和检定批记录摘要仍存在不规范问题。部分生产企业在批签发中提交的生产和检定批记录摘要存在信息不全、填写不规范、书写错误等问题，说明企业质量管理意识不强、要求不严格的情况还仍然存在。今后，企业应进一步加强质量管理，确保产品质量。针对新增申请批签发制品，特别是境外企业，应按照现行版《中国药典》要求和药品质量标准规定，生产企业与批签发机构双方积极沟通，共同制定规范合理的生产和检定批记录摘要，以确保批签发工作的顺利进行。

三是批签发机构的能力水平仍存在不足。截至目前，个别承担血液制品批签发的药检机构仍有个别项目不具有检验能力参数，有些关键项目（如：破伤风免疫球蛋白、狂犬病免疫球蛋白和乙肝免疫球蛋白的效价）仍需委托中检院进行检验，影响批签发效率甚至造成签发延时。为进一步提高批签发效率和加强上市后疫苗稳定性监测和研究的要求，各批签发检验机构要加强自身能力建设，提高检验水平。中检院将适时开展各检验机构之间的实验室能力比对工作。

六、下一步工作计划

一是做好《生物制品批签发管理办法》的宣贯工作。为确保新《办法》于2018年2月1日起正常实施，中检院根据新《办法》要求，组织了各部门完善批签发工作的各个环

节，包括批签发管理系统、批签发申请表、批签发抽样表、批签发证书等的改版。并积极筹备新《办法》的宣贯会，让批签发检验机构和批签发相关企业对新《办法》有深入细致的了解，确保 2018 年批签发工作的顺利进行。

二是对于 2008 年开始实施批签发的 HIV 抗原抗体诊断试剂，计划根据国外 HIV 抗原抗体诊断试剂的发展水平，将 p24 抗原检测的灵敏度提高到 2.5IU/mL，以进一步提高我国输血和血液制品的安全。上述已经纳入 2020 版《中国药典》计划。

三是将核酸诊断试剂纳入批签发。血站核酸检测基本覆盖全国，基于血源核酸检测的重要性，为确保核酸血源筛查试剂的安全有效，该类试剂的批签发迫在眉睫。据统计，已上市按药品管理的该类试剂共 13 个品种，来自 7 家（5 家境内企业，2 家境外企业）生产企业，中检院在与各企业沟通的基础上已基本完成核酸血源筛查试剂批生产及检定记录摘要的核定工作，同时加紧研制并储备了质量评价用标准物质。目前，中检院已基本完成该类试剂批签发的准备工作。

四是进一步加强批签发机构的督导管理，加大批签发工作的科普宣传。

2018 年，中检院和 7 家授权承担批签发机构将以十九大精神引领批签发工作，不忘初心，牢记使命，以问题为导向，积极主动作为，进一步保证药品质量，保障人民用药安全，维护人民身体健康。

附件 2017 年疫苗批签发情况一览表 (2017. 1. 1-12. 31)

2017 年疫苗批签发情况一览表 (2017. 1. 1-12. 31)

序号	品种	总体情况						国产疫苗批签发情况				进口疫苗批签发情况			
		总申请 签发数 (批)	总签发 数(批)	总拒签 数(批)	总签发量 (人份)	总拒签 量(人 份)	企业数 (家)	国产签 发数 (批)	国产拒 签数 (批)	国产签发量 (人份)	境内企 业(家)	进口签 发数 (批)	进口拒 签数 (批)	进口签发 量(人份)	境外企 业(家)
1	23 价肺炎球菌多 糖疫苗	39	39	0	5266073	0	3	35	0	4555325	2	4	0	710748	1
2	A、C、Y、W135 群 脑膜炎球菌多糖疫 苗	45	45	0	3965217	0	5	45	0	3965217	5	0	0	0	0
3	AC 群脑膜炎球菌 (结合) b 型流感 嗜血杆菌 (结合) 联合疫苗	44	44	0	4716493	0	1	44	0	4716493	1	0	0	0	0
4	A 群 C 群脑膜炎球 菌多糖疫苗	286	286	0	34656535	0	2	286	0	34656535	2	0	0	0	0
5	A 群 C 群脑膜炎球 菌多糖结合疫苗	44	44	0	5407053	0	3	44	0	5407053	3	0	0	0	0
6	13 价肺炎球菌多 糖结合疫苗	8	8	0	718775	0	1	0	0	0	0	8	0	718775	1
7	A 群脑膜炎球菌多 糖疫苗	70	70	0	71543150	0	1	70	0	71543150	1	0	0	0	0
8	b 型流感嗜血杆菌 结合疫苗	117	117	0	11585800	0	5	91	0	9304241	4	26	0	2281559	1
9	Sabin 株脊髓灰质 炎灭活疫苗	182	182	0	24173589	0	3	128	0	14061814	2	54	0	10111775	1

序号	品种	总体情况						国产疫苗批签发情况				进口疫苗批签发情况			
		总申请 签发数 (批)	总签发 数(批)	总拒签 数(批)	总签发量 (人份)	总拒签 量(人 份)	企业数 (家)	国产签 发数 (批)	国产拒 签数 (批)	国产签发量 (人份)	境内企 业(家)	进口签 发数 (批)	进口拒 签数 (批)	进口签发 量(人份)	境外企 业(家)
10	口服Ⅰ型Ⅲ型脊髓灰质炎减毒活疫苗(人二倍体细胞)	196	196	0	162083400	0	1	196	0	162083400	1	0	0	0	0
11	水痘减毒活疫苗	204	204	0	14644993	0	5	204	0	14644993	5	0	0	0	0
12	冻干甲型肝炎减毒活疫苗	138	138	0	16725095	0	4	138	0	16725095	4	0	0	0	0
13	甲型肝炎灭活疫苗(人二倍体细胞)	33	33	0	2412032	0	3	32	0	2162819	2	1	0	249213	1
14	口服轮状病毒活疫苗	89	89	0	4856378	0	1	89	0	4856378	1	0	0	0	0
15	流感病毒裂解疫苗	142	142	0	25298464	0	8	134	0	24698047	7	8	0	600417	1
16	流感病毒亚单位疫苗	8	8	0	228418	0	1	8	0	228418	1	0	0	0	0
17	麻腮风联合减毒活疫苗	223	223	0	25808979	0	2	223	0	25808979	2	0	0	0	0
18	麻疹风疹联合减毒活疫苗	167	167	0	22583989	0	2	167	0	22583989	2	0	0	0	0
19	麻疹减毒活疫苗	50	50	0	10679150	0	2	50	0	10679150	2	0	0	0	0
20	腮腺炎减毒活疫苗	35	35	0	2891315	0	2	35	0	2891315	2	0	0	0	0
21	皮内注射用卡介苗	150	150	0	61349050	0	2	150	0	61349050	2	0	0	0	0
22	皮上划痕人用布氏菌活疫苗	3	3	0	493100	0	1	3	0	493100	1	0	0	0	0

序号	品种	总体情况						国产疫苗批签发情况				进口疫苗批签发情况			
		总申请 签发数 (批)	总签发 数(批)	总拒签 数(批)	总签发量 (人份)	总拒签 量(人 份)	企业数 (家)	国产签 发数 (批)	国产拒 签数 (批)	国产签发量 (人份)	境内企 业(家)	进口签 发数 (批)	进口拒 签数 (批)	进口签发 量(人份)	境外企 业(家)
23	皮上划痕用鼠疫活疫苗	5	5	0	1313000	0	1	5	0	1313000	1	0	0	0	0
24	皮上划痕人用炭疽活疫苗	9	9	0	714950	0	1	9	0	714950	1	0	0	0	0
25	冻干人用狂犬病疫苗(Vero细胞)	668	667	1	14218562	22649	5	667	1	14218562	5	0	0	0	0
26	冻干人用狂犬病疫苗(人二倍体细胞)	15	15	0	199448	0	1	15	0	199448	1	0	0	0	0
27	人用狂犬病疫苗(Vero细胞)	78	78	0	1465254	0	3	78	0	1465254	3	0	0	0	0
28	人用狂犬病疫苗(地鼠肾细胞)	114	114	0	1050222	0	3	114	0	1050222	3	0	0	0	0
29	人用狂犬病疫苗(鸡胚细胞)	17	11	6	67537	36649	1	0	0	0	0	11	6	67537	1
30	森林脑炎灭活疫苗	6	6	0	149168	0	1	6	0	149168	1	0	0	0	0
31	黄热减毒活疫苗	3	3	0	145670	0	1	3	0	145670	1	0	0	0	0
32	双价肾综合征出血热灭活疫苗(地鼠肾细胞)	18	18	0	743722	0	1	18	0	743722	1	0	0	0	0
33	双价肾综合征出血热灭活疫苗(Vero细胞)	82	82	0	2880130	0	2	82	0	2880130	2	0	0	0	0

序号	品种	总体情况						国产疫苗批签发情况				进口疫苗批签发情况			
		总申请 签发数 (批)	总签发 数(批)	总拒签 数(批)	总签发量 (人份)	总拒签 量(人 份)	企业数 (家)	国产签 发数 (批)	国产拒 签数 (批)	国产签发量 (人份)	境内企 业(家)	进口签 发数 (批)	进口拒 签数 (批)	进口签发 量(人份)	境外企 业(家)
34	无细胞百白破 b 型 流感嗜血杆菌联合 疫苗	14	14	0	476751	0	1	14	0	476751	1	0	0	0	0
35	吸附白喉破伤风联 合疫苗	17	17	0	27329360	0	1	17	0	27329360	1	0	0	0	0
36	吸附破伤风疫苗	25	25	0	1615387	0	2	25	0	1615387	2	0	0	0	0
37	吸附无细胞百白破 联合疫苗	81	80	1	19933641	32524	3	80	1	19933641	3	0	0	0	0
38	吸附无细胞百白破 灭活脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌 (结合) 联合疫苗	36	28	8	2138596	715025	1	0	0	0	0	28	8	2138596	1
39	乙型脑炎减毒 活疫苗	294	294	0	79687880	0	3	294	0	79687880	3	0	0	0	0
40	乙型脑炎灭活疫苗 (Vero 细胞)	20	20	0	1935456	0	2	20	0	1935456	2	0	0	0	0
41	重组 B 亚单位/菌 体霍乱疫苗 (肠溶 胶囊)	25	25	0	540560	0	1	25	0	540560	1	0	0	0	0
42	重组戊型肝炎疫苗 (大肠埃希菌)	2	2	0	84473	0	1	2	0	84473	1	0	0	0	0

序号	品种	总体情况						国产疫苗批签发情况				进口疫苗批签发情况			
		总申请 签发数 (批)	总签发 数(批)	总拒签 数(批)	总签发量 (人份)	总拒签 量(人 份)	企业数 (家)	国产签 发数 (批)	国产拒 签数 (批)	国产签发量 (人份)	境内企 业(家)	进口签 发数 (批)	进口拒 签数 (批)	进口签发 量(人份)	境外企 业(家)
43	重组乙型肝炎疫苗 (CHO 细胞)	54	54	0	3284786.8	0	1	54	0	3284786.8	1	0	0	0	0
44	重组乙型肝炎疫苗 (汉逊酵母)	154	154	0	7534443.7	0	2	154	0	7534443.7	2	0	0	0	0
45	重组乙型肝炎疫苗 (酿酒酵母)	260	260	0	16151046.2	0	3	256		15926360.2	2	4	0	224686	1
46	肠道病毒 71 型灭 活疫苗 (Vero 细 胞)	51	51	0	5561473	0	2	51	0	5561473	2	0	0	0	0
47	肠道病毒 71 型灭 活疫苗 (人二倍体 细胞)	74	74	0	8010410	0	1	74	0	8010410	1	0	0	0	0
48	钩端螺旋体疫苗	2	2	0	2066750	0	1	2	0	2066750	1	0	0	0	0
49	双价人乳头瘤病毒 吸附疫苗	5	5	0	369452	0	1	0	0	0	0	5	0	369452	1
50	四价人乳头瘤病毒 疫苗 (酿酒酵母)	2	2	0	348656	0	1	0	0	0	0	2	0	348656	1
中检院签发情况		4389	4373	16	709605743.7	806847	45	4222	2	691784329.7	39	151	14	17821414	6

序号	品种	总体情况					国产疫苗批签发情况				进口疫苗批签发情况				
		总申请 签发数 (批)	总签发 数(批)	总拒签 数(批)	总签发量 (人份)	总拒签 量(人 份)	企业数 (家)	国产签 发数 (批)	国产拒 签数 (批)	国产签发量 (人份)	境内企 业(家)	进口签 发数 (批)	进口拒 签数 (批)	进口签发 量(人份)	境外企 业(家)
	上海所签发流感疫苗	15	15	0	2498089	0	1	15	0	2498089	1	0	0	0	0
	合计：50 个品种	4404	4388	16	712103832.7	806847	45	4237	2	694282418.7	39	151	14	17821414	6