

## 系列 1. 生物制品中残留 DNA 检测标准的变化

2015 年 3 月底，中国食品药品检定研究院网站的国家药品标准物质目录中新增加了一个编号为 410001 的产品：CHO 宿主细胞 DNA 残留检测试剂盒(PCR-荧光探针法)。这个由中检院与中科院联合研发，由生物制药企业参与标定的试剂盒与现行美国药典（USP）建议的检测方法同步，但与 2010 版药典附录中外源性 DNA 残留量测定法有所不同，可能会对国内生物制品的研发和生产的上下游企业产生影响。

生物制品中宿主细胞残留 DNA 具有潜在致癌和传染风险，所以各国药品监管部门对 DNA 杂质的限量要求非常严格。美国药典在 General Chapter <1130>介绍了三种常用技术，但将在 2015 年颁布的新版（USP38–NF33）中增加全新章节（General Chapter <30>）来进一步规范残留 DNA 检测的方法和标准物质。与 1000 号以上的章节不同的是，USP 编号 1000 以内的章节详细规定了检测技术、系统适应性标准和标准物质。新版 USP 中将唯一推荐 qPCR 法作为生物制品中宿主残留 DNA 的标准方法。qPCR 法的技术优势在于序列特异性高、灵敏度高、重现性好，可以为生物制药工业在工艺研究和成品质量控制方面提供可靠的检测手段。

我国参照 WHO、FDA 和欧盟的标准，很早以前开始就对生物制品中残余 DNA 含量进行限制。从卫生部颁布的《人用重组 DNA 制品质量控制要点》到近年的《中国生物制品规程》都对 DNA 含量做了严格要求，部分标准高于国际标准。2010 年版中国药典附录收录了 DAN 探针杂交法和荧光染料法，这两种方法都存在技术缺陷，很难达到杂质限量检测的灵敏度，已经被欧美药典摒弃。目前，仍有很多国内企业沿用这两种方法检测残留 DNA，致使生产工艺和产品质量很难达到国际一流水平。根据残余 DNA 检测技术的发展趋势，小编预计我国 2015 版药典或增补版本中将出现 qPCR 方法。企业在生产与研发中采用中检院标准物质目录中提供的成套试剂盒，可以大幅度减少费时、耗力、成本高昂的方法学考察，只需开展少量方法适应性实验，就可以在生产工艺和质控体系的优化方面发挥实际作用，同时满足美国 FDA 相关标准的要求。同时，联合研发单位中科院湖州营养中心提供免费技术咨询和培训，帮助企业解决试剂盒应用中的各种技术

问题。

生物制品可用于治疗和预防疾病，关系到患者和健康人的用药安全，产品质量必须得到保障。我国药品监管部门对生物制品中残留 DNA 的限量标准制订的非常严格，但药典修订存在一定滞后性，附录中的检测技术与先进国家尚存在差距，企业在研发和生产中应具有一定前瞻性，否则会使改进工艺、提高质量、保障安全的努力大打折扣。

中国科学院上海生命科学研究院湖州营养与健康产业创新中心 王滔  
2015 年 10 月 8 日