

# 《中国药典》2015年版生物 制品质控要点

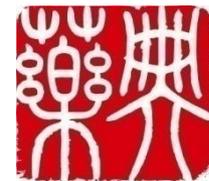


国家药典委员会生物制品标准处

**2015**年药品质量安全年会

20151119 广州

# 内容

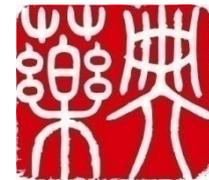


ChP Since 1950

- 《中国药典》 **2015**版三部基本背景情况
- 《中国药典》 **2015**版三部生物制品质控要点
- 讨论

# 编制大纲：基本原则

- **科学性：** 体现生物制品特性
- **先进性：** 体现先进技术和手段的应用
- **适用性：** 符合我国产业发展的实际情况和监管现状的需要



ChP Since 1950

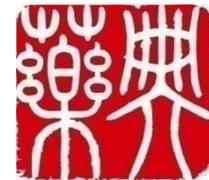
# 整体框架

- 文前（前言、沿革、凡例）
- 生物制品通则
- 总论
- 各论
  - 预防类
  - 治疗类
  - 体内诊断
  - 体外诊断

## □ 通则（附录）

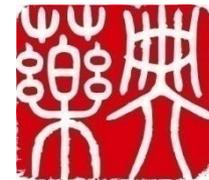
- 制剂通则
- 分光光度法
- 色谱法
- 电泳法
- 物理检查法
- 含量测定法
- 化学残留物测定法
- 微生物检查法
- 生物测定法
- 效价/活性测定法
- 特定生物材料/动物
- 试剂试液标准品
- 其他
- 技术指南
- 附表

# 内容



ChP Since 1950

- 基本背景情况
- 生物制品质控要点
- 讨论



ChP Since 1950

# 生物制品质控要点

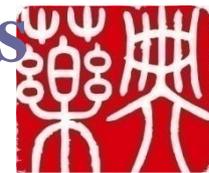
## 一、通用性技术要求

# 通用性技术要求

- 凡例：正确使用中国药典进行生物制品生产和质量检定的基本原则和共性问题的统一规定。
- 通则：对生产用原材料（菌毒种、细胞基质以及起始原料）、辅料和生产过程质量管理规范的基本要求。
- 总论：特定类别生物制品的通用性技术要求。

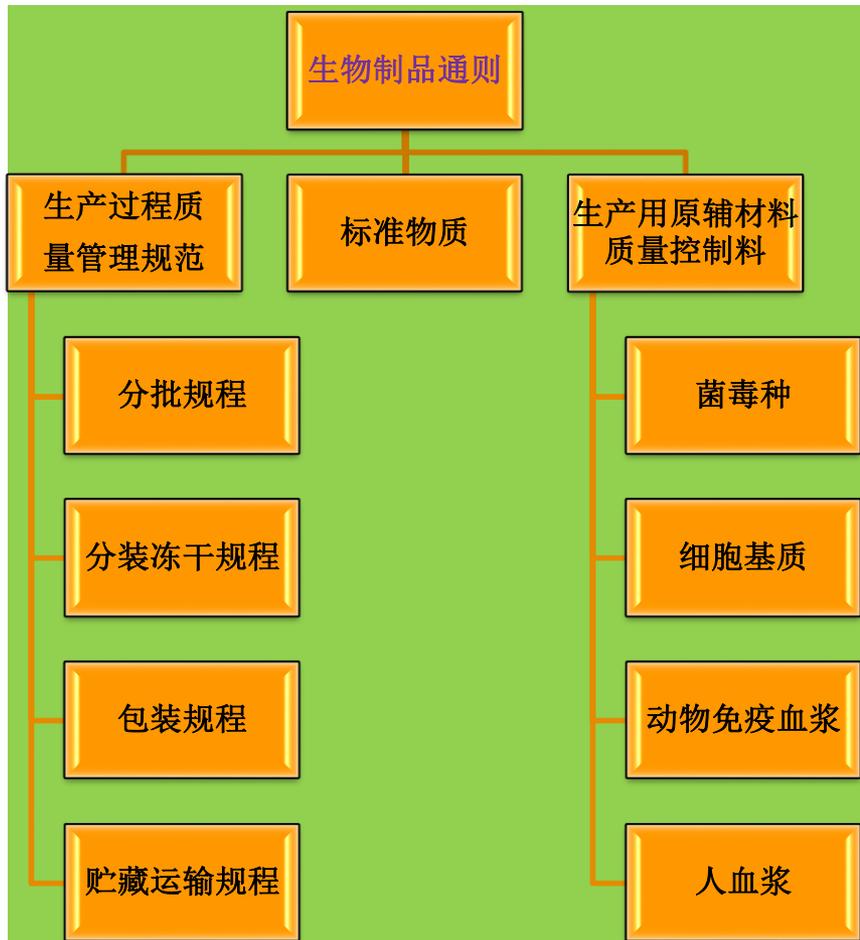
# 通用性技术要求—凡例 General notices

(十章31条修订为十章34条)



章节	内容	2015版增修订
总 则:	6项(1-6), 药典结构、内容、使用原则的一般说明	标准体系中明确生物制品通则(原通则)和通则(原附录), 并在生物制品通则与各论之间增加总论的相关描述
正文(各论)	2项(7-8), 各论内容、体例框架	
通则(附录)	1项(9), 内容包括制剂通则、检测方法、指导原则	
名称及编排	2项(10-11), 通用名命名及药典整体内容的组成	1、标准体系中在生物制品通则与各论之间增加总论的相关描述 2、各论分类按照目录中的实际分类描述。 3、增加索引的说明
基本要求	8项(12-19), 设施、原辅料(细胞、菌毒种、抗生素及防腐剂使用、生产用水、动物)生产工艺、质量控制	1、GMP内容统一 2、原材料及辅料”项下增订“制剂使用的辅料和生产中所用的原材料, 其质量应符合“生物制品原材料及辅料的质量控制规程””的要求。 3、将16、17、19项内容重新归类
精 确 度	1项(20), 检定时取样准确度和试验精密度的	精确度项下增订对试剂、试药和滴定液的要求, 加强检定方法标准化的要求。
检定方法与限度	5项(21-25), 检测方法的法定地位以及方法建立和使用原则; 限度确定和数值修约原则; 检测方法选择总体原则	1、增订采用本版药典收载的方法应对方法的适用性验证的要求。 2、增订关于制品含量或效价限度范围确定的依据(参照二部凡例基本内容)。 3、增订对质量标准分析验证和生物检定统计方法的相关要求, 确保方法适用和准确可靠。 4、将基本要求项下关于方法的内容, 纳入此项下描述。
标准物质	1项(26), 定义范围和使用原则	
计 量	3项(27-29), 计量单位的使用原则及常用计量单位表述	
包装标签使用说明、贮藏、运输	5项(30-34), 基本概念及术语	明确药典收载的使用说明仅为通用性模板。
常用英文名称缩写与注释	55种常用缩写的注释(机构、计量单位)	
生物制品术语及名词解释	49个生物制品相关术语名词解释	

# 通用性技术要求： 生物制品通则 General texts



## 新增

生物制品生产用原材料及辅料的质量控制规程

## 修订

生物制品生产检定用菌毒种规程  
生物制品国家标准物质制备和标定  
生物制品分装和冻干规程  
生物制品贮存和运输规程  
免疫血清生产用马匹检疫和免疫规程  
血液制品生产用人血浆  
生物制品生产检定用动物细胞基质制备及检定规程

## 未修订：

生物制品分批规程  
生物制品包装规程

國家藥典委員會

Chinese Pharmacopoeia Commission

# 生物制品通则： 生物制品分批规程--无修订



- 1. 批号审定的组织管理
- 2. 批号（批、亚批）确定的原则：同一批号的制品,应来源一致、质量均一,按规定要求抽样检验后,能对整批制品作出评定。
- 3. 生物制品批号和亚批号编制的具体规则；

# 生物制品通则： 生物制品分装和冻干规程（修订）



- 一、 质量管理部门认可
- 二、 分装、冻干用容器及用具
- 三、 分装、冻干车间及设施
- 四、 人员
- 五、 待分装半成品的规定
- 六、 分装要求
- 七、 冻干要求
- 八、 分装、冻干标识和记录
- 九、 抽样、检定

# 生物制品通则： 生物制品包装规程--无修订



- 一、总则
- 二、透视检查
- 三、标签
- 四、包装
- 五、药品说明书

# 生物制品通则： 生物制品贮存和运输规程（修订）



- 总则
- 生物制品贮藏管理要求
- 生物制品运输管理要求

# 生物制品通则：

## 生物制品国家标准物质制备和标定规程（修订）



- 一、定义
- 二、标准物质的种类
- 三、标准物质的制备和标定
- 四、标准物质的审批
- 五、标签及说明书
- 六、标准物质的索取和保管

# 生物制品通则：生物制品生产用原材料及辅料的质量控制规程（新增）



## 前言：目的、意义及适用范围

### 一、生物制品生产用原材料

#### 1. 定义、分类

#### 2. 风险等级分级及用于生产的质量控制要求

风险等级分级原则：原材料来源、生产以及对生物制品潜在的毒性和外源因子污染风险等，从低到高分为四级；

各级生物制品原材料至少应进行的质量控制要求：来源和资质证明、检测要求、病毒污染物控制以及供应商评估等

#### 3. 残留物的去除及限度要求

直接的毒性反应、外源因子污染或有害的免疫应答；

控制方式：工艺去除或批放行检测

### 二、生物制品生产用辅料

#### 1. 生物制品生产用常用辅料及分类

#### 2. 风险等级分级及用于生产的质量控制要求

风险等级分级原则：原材料来源、生产以及对生物制品潜在的毒性和外源因子污染风险等，从低到高分为四级；

各级生物制品原材料至少应进行的质量控制要求：来源和资质证明、检测要求、病毒污染物控制以及供应商评估等

#### 3. 辅料限度的控制

添加辅料和加量（发挥作用的最小加量）的原则；

产品中辅料含量控制的原则：毒副作用、功能性及其他需要

# 生物制品通则： 生物制品生产及检定用菌毒种管理规程（修订）

- 一、总则：定义、范围及管理原则
- 二、菌毒种登记程序
- 三、生物制品生产用菌毒种生物安全分类(见本规程附录)
- 四、菌毒种的检定
- 五、菌毒种的保存
- 六、菌毒种的销毁
- 七、菌毒种的索取、分发与运输
- 附录 常用生物制品生产用菌毒种生物安全分类

# 生物制品通则：生物制品生产检定用动物细胞基质制备及检定规程（修订）



- 一、对生产用细胞基质总的要求
  - (一)细胞系/株历史资料
  - (二)细胞培养操作要求
  - (三)细胞库
  - (四)细胞检定
  - (五)生产细胞培养
- 二、连续传代细胞系的特殊要求  
Vero、CHO、NS0细胞等
- 三、人二倍体细胞株的特殊要求  
MRC-5、2BS、KMB17等
- 四、重组细胞的特殊要求
- 五、原代细胞的要求
  - (一)动物组织来源和其他材料
  - (二)原代细胞培养物的检查  
PHK、PGK、猴肾、兔肾、鸡胚细胞等
- 六、检定用细胞的要求
  - (一)细胞资料
  - (二)细胞检定
- 附录1 逆转录酶活性检查法
- 附录2 成瘤性检查法
- 附录3 致瘤性检查法

# 生物制品通则： 血液制品生产用人血浆（修订）



- 一、供血浆者的选择
  - (一)供血浆者体格检查
  - (二)供血浆者血液检验
  - (三)有下列情况者不能供血浆
  - (四)有下列情况者暂不供血浆
  - (五)供血浆者接受免疫接种后采集血浆的规定
- 二、血浆的采集
  - (一)单采血浆站要求
  - (二)采集血浆器材的要求
  - (三)采集血浆的频度及限量
- 三、血浆检验
  - (一)单人份血浆
  - (二)合并血浆
- 四、血浆贮存
- 五、血浆运输
- 六、特异性免疫血浆制备及其供血浆者免疫要求
  - (一)血浆
  - (二)供血浆者
  - (三)供血浆者免疫

# 生物制品通则： 免疫血清生产用马匹检疫和免疫规程（修订）



- 一、马匹选购
- 二、马匹检疫
- 三、马匹免疫及采血
- 四、血浆分离
- 五、马匹管理

# 通用性技术要求： 总论 General Monographs

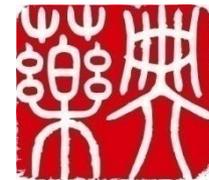


- 总论：特定类别生物制品的通用性技术要求。
  - 人用疫苗总论（新增）
  - 单克隆抗体总论（新增）
  - 重组技术产品总论（新增）
  - 微生物活菌制品总论（修订）

根据不同类别生物制品的特性，结合我国生产和监管的实际情况，参照欧美药典和**WHO**相关要求起草建立。原则性要求与国际标准基本一致，内容更明确和具体。

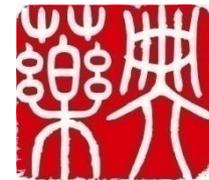
意义：对品种各论的补充；覆盖全部上市品种，使所有上市的生物制品纳入国家标准的规范要求内。对于生物制品生产、质量控制及研发的双重导向作用。

# 生物制品质控要点



ChP Since 1950

## 二、标准化检测技术和方法



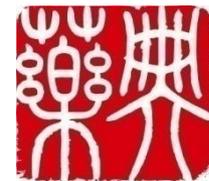
ChP Since 1950

# 通則（增修訂）：

## 通用檢測方法整合（一二三部）：

- 制劑通則（生物製品外用制劑并入塗劑）
- 分光光度法
- 色譜法
- 電泳法
- 物理檢查法（可見異物檢查）
- 微生物檢查法（無菌、微生物限度、異常毒性、熱原、細菌內毒素）

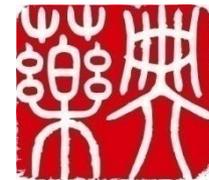
# 通則（增修訂）：



ChP Since 1950

## 新增检测方法（21）

- 0542 毛细管电泳法
- **3701** 单抗分子大小变异体**CE-SDS**测定法
- 0901 溶液颜色检查法
- 0902 澄清度检查法
- **3207** 游离甲醛测定法（第二法）
- **3209** 羟胺残留量测定法
- 8001 试药
- 8002 试液
- 8003 试纸
- 8004 缓冲液
- 8005 指示剂与指示液
- 8006 滴定液
- **3306** 人血浆病毒核酸检测技术要求
- **3523** 干扰素生物学活性测定法（第二法）
- **3530** 鼠神经生长因子生物学活性测定法
- **3531** 尼妥珠单抗生物学活性测定法
- **3532** 重组人白介素-11生物学活性测定法
- **3701** 生物制品标准物质（目录）
- **1431** 生物检定统计法
- **9101** 药品质量标准分析方法验证指导原则
- 9203 药品微生物实验室质量管理指导原则



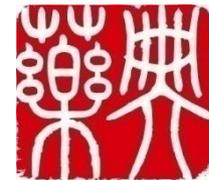
ChP Since 1950

# 通则（增修订）：

## 已收载方法检测方法增修订（22）：**进一步增强方法的适用性，完善方法的标准化**

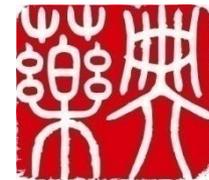
- 3102 唾液酸测定法
- 3121 人血白蛋白多聚体测定法
- 3202 聚乙二醇残留量测定法
- 3301 支原体检查法
- 3302 病毒外源因子检查法
- 3407 外源性**DNA**残留量测定法
- 3412 大肠杆菌菌体蛋白质残留量测定法
- 3413 假单胞菌菌体蛋白质残留量测定法
- 3414 酵母工程菌菌体蛋白质残留量测定法
- 3523 干扰素生物学活性测定法（第一法）
- 3524 重组人白介素-2生物学活性测定法
- 3525 重组人粒细胞刺激因子生物学活性测定法
- 3526 重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子生物学活性测定法
- 3527 重组牛碱性成纤维细胞生长因子生物学活性测定法
- 3528 重组人表皮生长因子生物学活性测定法
- 3517 人凝血因子**II**效价测定法
- 3518 人凝血因子**VII**效价测定法
- 3519 人凝血因子**IX**效价测定法
- 3520 人凝血因子**X**效价测定法
- 3521 人凝血因子**VIII**效价测定法
- 3514 人免疫球蛋白**Fc**段生物学活性测定法
- 3604 新生牛血清检测要求

# 生物制品质控要点



ChP Since 1950

## 三、品种各论：全过程质量控制



ChP Since 1950

# 品种各论： 全过程质量控制



- 药品通用名（中文、汉语拼音和英文）
- 定义及组成（主要成分、制法、用途）
- 基本要求（厂房、设施、动物、水等）
- 制造（原材料、原液、半成品、成品）
- 检定（原材料、原液、半成品、成品）
- 保存、运输及有效期
- 使用说明（预防类品种）

國家藥典委員會

Chinese Pharmacopoeia Commission



# 各论：新增品种 New Monographs (13)

## 预防类 Vaccines

A群C群脑膜炎球菌多糖结合疫苗

ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗

重组B亚单位 / 菌体霍乱疫苗（肠溶胶囊）（2010年版增补本）

水痘减毒活疫苗

## 治疗类 Biotherapeutics

静注乙型肝炎人免疫球蛋白

冻干静注乙型肝炎人免疫球蛋白

人纤维蛋白粘合剂

注射用重组人白介素-11（酵母）

注射用重组人白介素-11

重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液

重组人表皮生长因子滴眼液（酵母）

尼妥珠单抗注射液

注射用鼠神经生长因子

# 各论：不收录2010年版品种（6）

## Monographs Deleted from 2010 Editions



原则：淘汰落后工艺技术，淘汰不合理制剂，生产用细胞基质的优选

### □ 预防类：

- 口服福氏宋内氏均痢疾双价活疫苗
- 人用狂犬病疫苗（Vero）
- 人用狂犬病疫苗（地鼠肾细胞）
- 风疹减毒活疫苗（兔肾细胞）

### □ 治疗类：

注射用抗人T细胞CD3鼠单抗：

### □ 体外诊断类：

抗A、抗B血型定型试剂（人血清）：

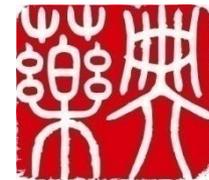
# 各论：已收载品种标准提高

## Improvement of the existing monographs



- 完善生产工艺，强化生产用原材料的质量控制，增强工艺过程的适用性
- 完善产品质量控制，增强方法的专属性、适用性和标准化，进一步提升安全性质量控制和批间一致性的控制
- 进一步提高体外诊断试剂试剂的灵敏度和特异性控制
- 进一步规范文字、术语表述

# 内容



ChP Since 1950

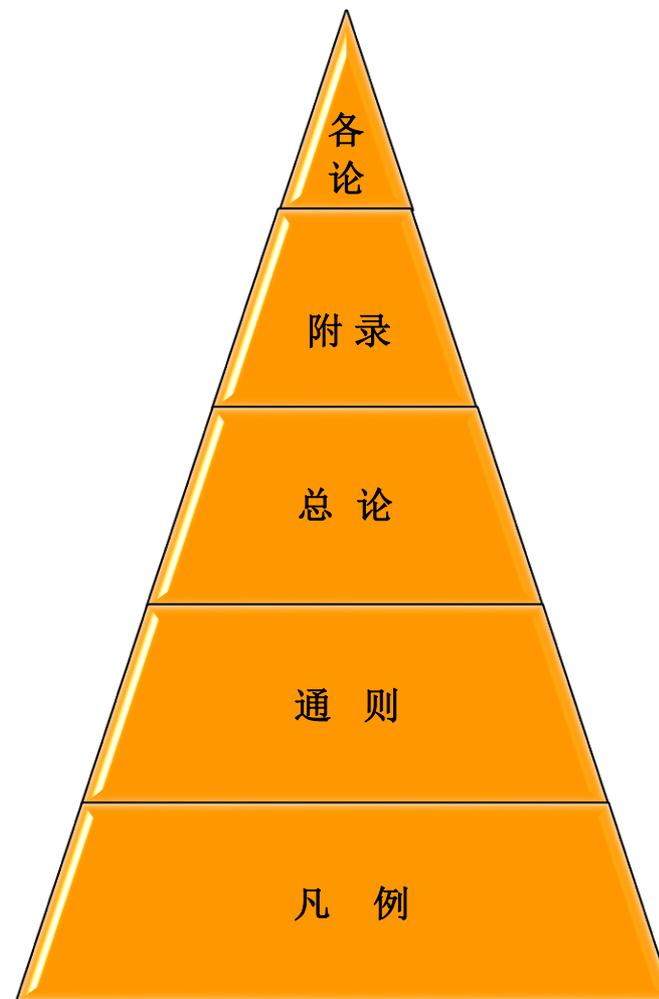
- 基本背景情况
- 生物制品质控要点
- 讨论

# 讨论:

## 《中国药典) 2015年版生物制品质控要点



- 通用性技术要求为基础
- 检测方法为科学依据
- 全过程质量控制为重点
- 互为关联、衔接和补充



# 讨论：

## 生物制品国家标准未来发展的挑战与思考



### □ 纵向：过去、现在和未来

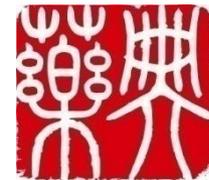
- 1、传统与现代生物技术发展的融合
  - 2、国家标准管理和生物制品质量控制的新理念
- 生物制品规程 → 中国药典.....

### □ 横向：药品、生物制品及相关类别

#### 1、药品&生物制品

**并行、交叉、共性要求和原则协调统一**

- 2、疫苗（传统疫苗与**新型疫苗**）、治疗性生物药（动物血清、血液制品、**过敏原制剂、重组蛋白及衍生物、细胞及基因治疗产品**）、体外诊断试剂之间



ChP Since 1950

謝謝!

國家藥典委員會

Chinese Pharmacopoeia Commission