

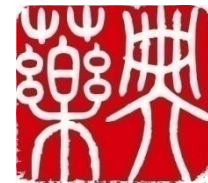
《中国药典》生物制品标准更新与展望



国家药典委员会

第二届中日药典专题研讨会 (20190710. 成都)

内容



ChP Since 1950

一、通用技术要求

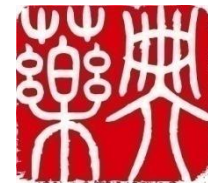
二、总论

三、各论

四、通则

國家藥典委員會

Chinese Pharmacopoeia Commission



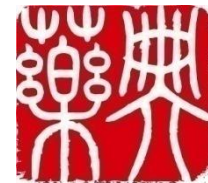
ChP Since 1950

一、通用技术要求

- 生物制品通用名称命名原则（新增）
- 生物制品病毒安全性控制（新增）
- 生产检定用菌毒种管理规程（修订）
- 生物制品国家标准物质管理规程（修订）
- 生物制品分批、分装冻干、包装、贮藏运输规程（修订）
- 血液制品生产用人血浆（修订）

國家藥典委員會

Chinese Pharmacopoeia Commission

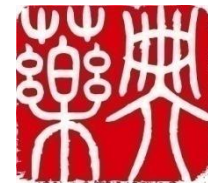


ChP Since 1950

一、通用技术要求

1、生物制品通用名称命名原则（《中国药典》2015版增补本已实施）

- 治疗性生物药通用名称命名原则
- 尚无INN分类的沿用传统命名方式

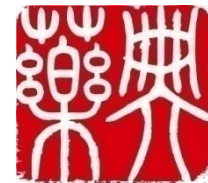


ChP Since 1950

一、通用技术要求

2、生物制品病毒安全性控制（新增）

- 总体思路：提炼现行法规/指导原则核心理念，整合行业技术的发展情况，依据不同类别生物制品特点，形成全面、系统、符合生物制品质量控制特点的通用技术要求。
- 主要内容：病毒污染风险评估、降低和去除措施/原则、检测方法和分析手段等
 - 概述
 - 一般原则：风险评估、全过程控制、生命周期管理、不同生物制品的控制要求
 - 具体要求：依据品种特点（来源控制：起始原料，原材料/辅料，生产过程，病毒污染检测，病毒去除工艺验证，工艺变更的影响）
 - 上市产品的病毒安全性追踪

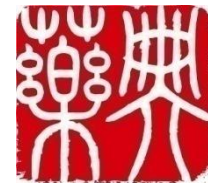


ChP Since 1950

一、通用技术要求

3、生物制品分批、分装冻干、包装、贮藏运输管理

- 整合：生物制品分包装贮运
- 关于分装时限**24小时原则**
- 关于冷链运输及短暂脱冷链：
 - 生物制品特点
 - 贮藏和运输特殊要求
 - 短暂脱离冷藏/冷链的影响



ChP Since 1950

一、通用技术要求

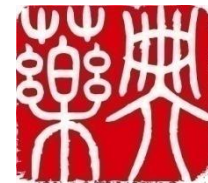
4、血液制品生产用人血浆

- 部门相关法规文件对接
- 病毒污染控制：病毒核酸检测要求

國家藥典委員會

Chinese Pharmacopoeia Commission

二、总论



ChP Since 1950

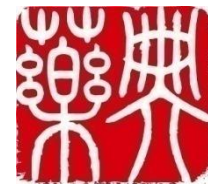
新增

- PEG重组蛋白制品总论
- 基因治疗产品总论
- 螨变应原制品总论
- 马免疫血清制品总论

修订

- 人用疫苗总论
- 人用重组DNA蛋白制品总论
- 人用重组单克隆抗体制品总论
- 微生物制品总论

二、总论



ChP Since 1950

1、PEG重组蛋白制品总论（新增）

基本考虑：基于PEG蛋白制品的复杂性

- PEG本身的异质性
- PEG偶联蛋白理化性质复杂：带电性、分子量、修饰的位点
- 结构差异对活性的影响较大：活性中心及受体结合位点不同、导致空间构象改变
- 产品安全、有效性以及质量均一性控制

基本框架：

- 概述
- 制备（基本要求、原材料、原料药、生产工艺）
- 质量控制（特性分析：理化/活性/杂质/含量、制品检定）
- 包装及密闭容器系统
- 保存、运输及有效期
- 标签

已完成公示征求意见定稿，《中国药典》2020版拟增订。

國家藥典委員會

Chinese Pharmacopoeia Commission

二、总论



ChP Since 1950

2、基因治疗产品总论（新增）

基因治疗产品分类：

- ◆ **病毒载体基因治疗产品**：腺病毒、腺相关病毒、慢病毒等载体。
- ◆ **非病毒载体基因治疗产品**：质粒DNA、脂质体、纳米颗粒、外泌体、减毒细菌等载体。
- ◆ **溶瘤病毒药物**：溶瘤单纯疱疹病毒、溶瘤腺病毒、溶瘤痘病毒、M1病毒等。
- ◆ **核酸药物**：包括反义核酸药物和RNA干扰药物等。
- ◆ **基因修饰细胞**：CAR-T细胞等。

开展相关研究：

- ◆ 载体基质的质量控制
- ◆ 工艺过程控制
- ◆ 产品质量控制

基本框架：

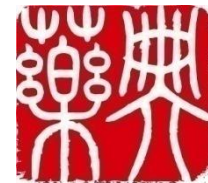
- 概述
- 制造（基本要求、起始原材料/辅料、生产工艺）
- 质量控制（特性分析，制品检定）
- 贮存、有效期和标签

上网公示征求意见。

國家藥典委員會

Chinese Pharmacopoeia Commission

二、总论



ChP Since 1950

3、螨变应原制品总论（新增）

基本背景

- 过敏性疾病作为全球性疾病，发病率逐年上升
- 特异性免疫诊断和治疗是防治过敏症的重要手段
- 导致过敏症的变应原种类繁多，螨虫是主要的原因

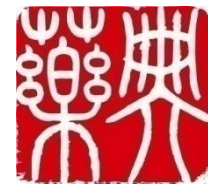
国内外变应原制品质量控制技术要求现状

- **WHO的5种变应原国际标准品标准品80年代制备，未得到认可。**
- 美国联邦法规(21CFR680.1-3)规定变应原制品的质量控制标准
- 日本、韩国也建立相应的变应原国家标准品
- 欧洲药典**9.0**除收载“变应原制品专论”，新增“螨变应原制品专论”
- 国家标准缺失，导致上市产品质量差异

基本内容:



二、总论



ChP Since 1950

4、马免疫血清制品总论（新增）

整合原马血清相关通用技术要求，重点增修订：

- ⑩ 动物检疫、病毒安全性要求
- ⑩ 免疫用抗原的质量控制
- ⑩ 血浆采集及微生物控制
- ⑩ 防腐剂使用相关要求
- ⑩ 制品的病毒安全性控制
- ⑩ 产品质量控制：降低人体过敏反应，严格控制杂质

主要框架：

1. 概述
2. 生产用马匹：马匹的选择、管理、外源感染因子检查
3. 制造：基本要求、马血清/血浆制备（抗原与佐剂、马匹免疫、血浆采集、血浆分离）、血浆检测、血浆保存、原液制备、半成品、成品（规格、质控）
4. 保存、运输及有效期
5. 使用说明
6. 标签

二、总论



ChP Since 1950

5、人用疫苗总论（修订）

重点增修订内容：

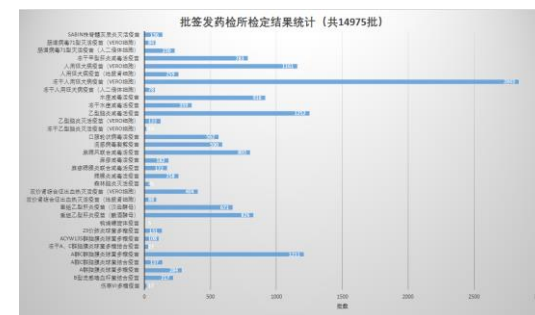
- 名称术语规范
- 使用人和动物源材料用于培养基成分的相关要求
- 工艺杂质的相关要求

对于一般工艺杂质，如经充分验证证明生产工艺可对其有效、稳定的去除或控制，并持续达到可接受的水平或残留水平处于分析方法的检测限以下，相关残留物检测可不列入产品的检定项目中。

- 内包材相容性
- 半成品配制关于原液合批相关原则
- 异常毒性检查的相关原则

- 产品本身质量属性不适用；
- 基于各论相关要求及风险评估与质量控制策略；
- 上市后监管

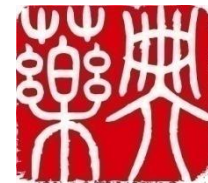
- 联合疫苗质量控制、标准物质及稳定性相关要求的补充
- 补充使用说明的原则性要求



國家藥典委員會

Chinese Pharmacopoeia Commission

二、总论



ChP Since 1950

6、微生物制品总论（修订）

主要增修订：杂菌检查法的进一步规范

- 1、修订杂菌检查环境洁净度要求；
- 2、在标准中增订培养基处方；
- 3、完善结果判断标准；
- 4、提示风险控制原则。

USP通则64〈微生物制品〉（首次收载于USP42
第一增补本，2019.08生效）

EP总论〈人用活菌生物治疗制品〉（首次收载
于EP9.7增补本，2019.04生效）

二、总论



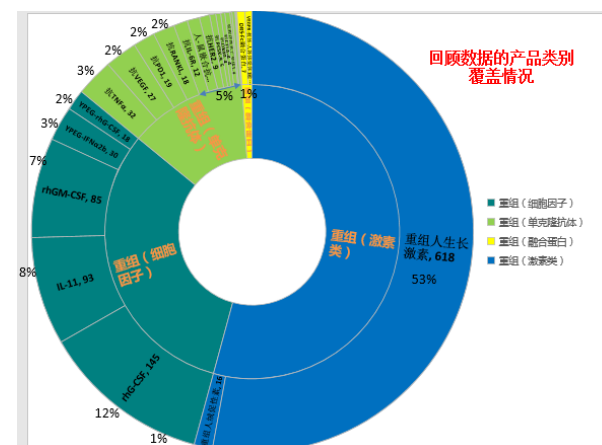
7、人用重组DNA蛋白制品总论/人用重组单克隆抗体制品总论 (增修订)

- 关于生产过程控制：进一步明确制剂规模与原液合批（规则、适用性、追溯）
- 关于产品质量控制，基于CQA的质量控制策略：应根据重组单克隆抗体制品内在固有质量属性的差异与不同，确定制品的关键质量属性（CQA），选择相应适宜的分析方法开展质量检定。
- 关于动物异常毒性检查
相关背景：3R原则、WHO、欧洲药典的相关修订

增修订考虑：

- (1) 产品本身质量属性不适用；
- (2) 基于各论相关要求及风险评估与质量控制策略；
- (3) 上市后监管

上网公示征求意见

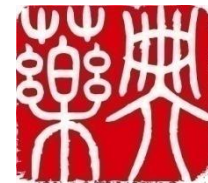


涉及4类生物药共计24个品种近3000批数据；
时间跨度：2009-2018年

國家藥典委員會

Chinese Pharmacopoeia Commission

三、各论



ChP Since 1950

拟新增各论品种遴选原则：

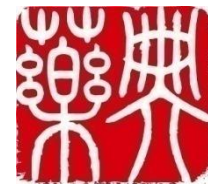
临床常用、疗效确切、工艺成熟、质量可控

遴选方式：符合国家药品标准工作机制

國家藥典委員會

Chinese Pharmacopoeia Commission

三、各论



ChP Since 1950

拟新增治疗类各论品种遴选

□ 未收载的上市重组生物药近**50**个，包括：

细胞因子不同制剂
抗体、融合蛋白
重组胰岛素及其类似物
激素类
多肽
酶

遴选	完成起草
细胞因子新剂型（5）	细胞因子新剂型（2）
胰岛素及类似物（11）	胰岛素及类似物（9）
抗体融合蛋白（2）	抗体融合蛋白（2）
激素、酶及多肽（5）	激素、酶及多肽（1）

拟新增预防性各论品种遴选

国家计划免疫疫苗：
非计划免疫疫苗：
-联合疫苗
-创新疫苗
-其他（工艺优化）
治疗性疫苗

遴选并完成起草
细菌疫苗（3）
病毒疫苗（6）
血源筛查体外诊断试剂（HIV抗原抗体及病毒核酸检测试剂）（2）

陆续上网公示征求意见

國家藥典委員會

Chinese Pharmacopoeia Commission

三、各论



ChP Since 1950

已收载品种增修订：一般考虑

重组治疗性制品：

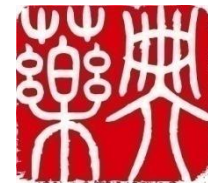
- 活性成分的分子结构信息
- 基于活性成分的制剂归类
- 增加规格的描述

预防类制品（疫苗）：

- 增强各论的通用性
- 相关名词术语统一和规范
- 疫苗使用说明

人血液&动物血清制品

- 相关杂质的控制
- 分析方法优化

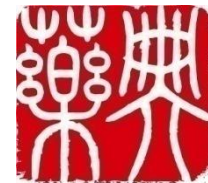


ChP Since 1950

四、通則

- 氢氧化铝佐剂质量控制（新增）
- 免疫化学法（新增）
- 残余宿主细胞DNA含量测定方法（q-PCR）（增订）
- 实验动物质量控制（增修订）
- 新生牛血清（增修订）
- 抗体分子大小异构体检测法（CE-SDS）（修订）
- 胰酶（新增）
- 支原体检测（增订第三法）

展望



ChP Since 1950

- 药典协调统一
- 生物制品药典各论建立
- 分析方法的研究与更新

國家藥典委員會

Chinese Pharmacopoeia Commission

谢谢!

Thanks