



2018 (第十届) 弗戈制药工程 国际论坛暨《制药业》15周年庆典



生物制药的质量体系 QA System for Biologics



李树德
2018.09.19



报告提纲

- 一、生物制药的行业进展 (Bio Industry)**
- 二、生物制药行业面临的挑战 (Challenges)**
- 三、生物制药的质量体系 (QA System)**
- 四、生物制药的合规 (Compliance)**
- 五、总结 (Summary)**

Biologicals

- Biologicals
- Vaccines
- Biotherapeutics**
- Reference preparations
- Publications
- About
- Blood products and related biologicals

Standardization of Biotherapeutic Products

The World Health Organization brings together international experts through its biological standardization programme to develop and revise guidance on biotherapeutic products. The norms and standards programme for biotherapeutics is responsible for developing and establishing both international biological reference preparations and written standards (Recommendations and Guidelines) for these products. The promotion of WHO biological standards is undertaken in a variety of ways including rapid publication on the WHO website, as well as by the organization of post-adoption workshops to facilitate the implementation of highly complex or topical guidelines/recommendations into regulatory and manufacturers' practice. Such workshops have proved extremely valuable not only in promoting the WHO recommendations/guidelines in question, but also as a means of obtaining information from countries about their use of WHO guidance documents and their ability to follow WHO guidance, as well as interpreting difficult aspects of the guidance given in the documents.



生物制品

Blood products and related biologicals

血液制品

Quality Assurance and Safety: Blood Products and related Biologicals

Since the middle of the 20th century, medical science has found ways to prepare therapeutic products derived from human blood and plasma for the treatment of many life threatening diseases, as well as for complex surgical procedures.

Processing blood into various types of medicines or products is a highly specialized process because blood products and biological technologies are inherently variable due to the nature of the source materials as well as the methods used to test them. The overall goal of the National Regulatory Authorities is to ensure that only blood products of demonstrated quality, safety and efficacy should be used. Yet, experience with regulatory authorities indicate that many countries have significant difficulties in fulfilling their responsibilities in this field.



Biologicals

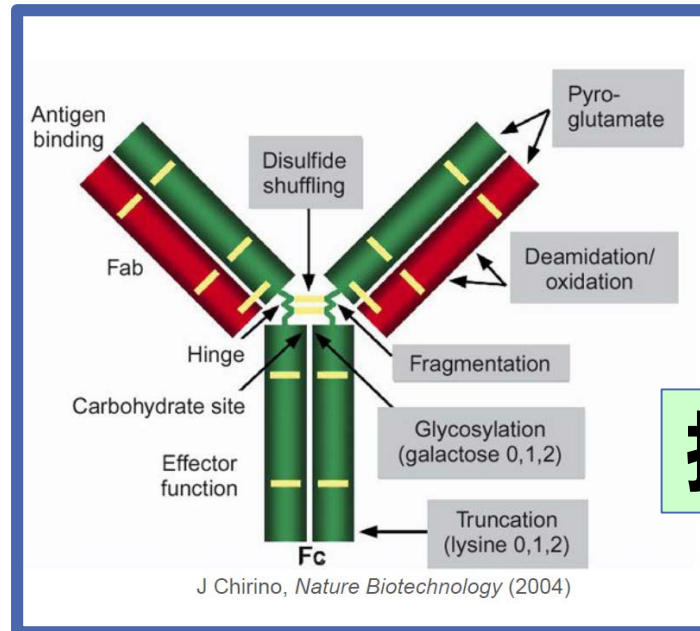
Regulation and quality control of vaccines

Biological products, including vaccines, are distinguished from chemical pharmaceuticals by being derived from living organisms with a molecular composition too complex to be defined by physical or chemical means. In addition, the inherent variability of living organisms, the potential for contamination of materials with agents coming from starting materials or the environment, require special quality control and quality assurance mechanisms.

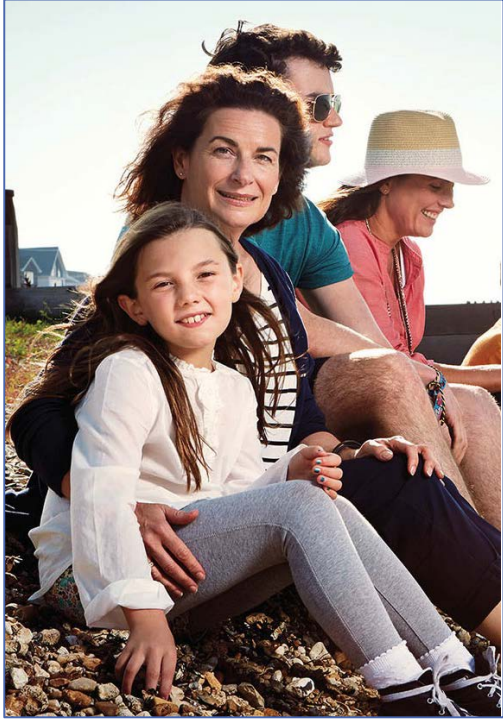


WHO/H. Ruiz

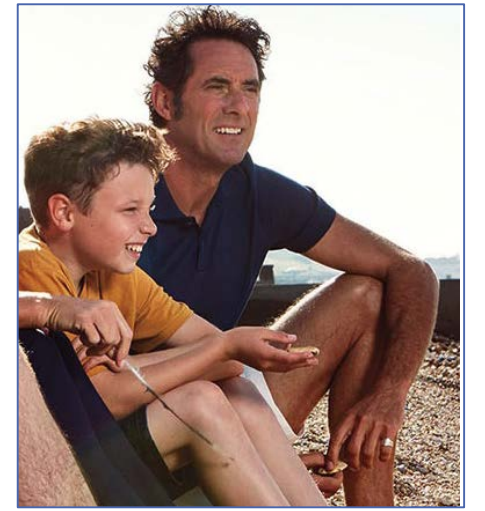
疫苗



抗体 药物



Vaccines



The value of vaccination

Widely recognised as one of the very best investments in healthcare

Tremendous progress for global health...

~3m
deaths
prevented
annually

Target populations are growing...

~1bn
60+ year olds
by 2020
(+20%)

...but still underserved populations

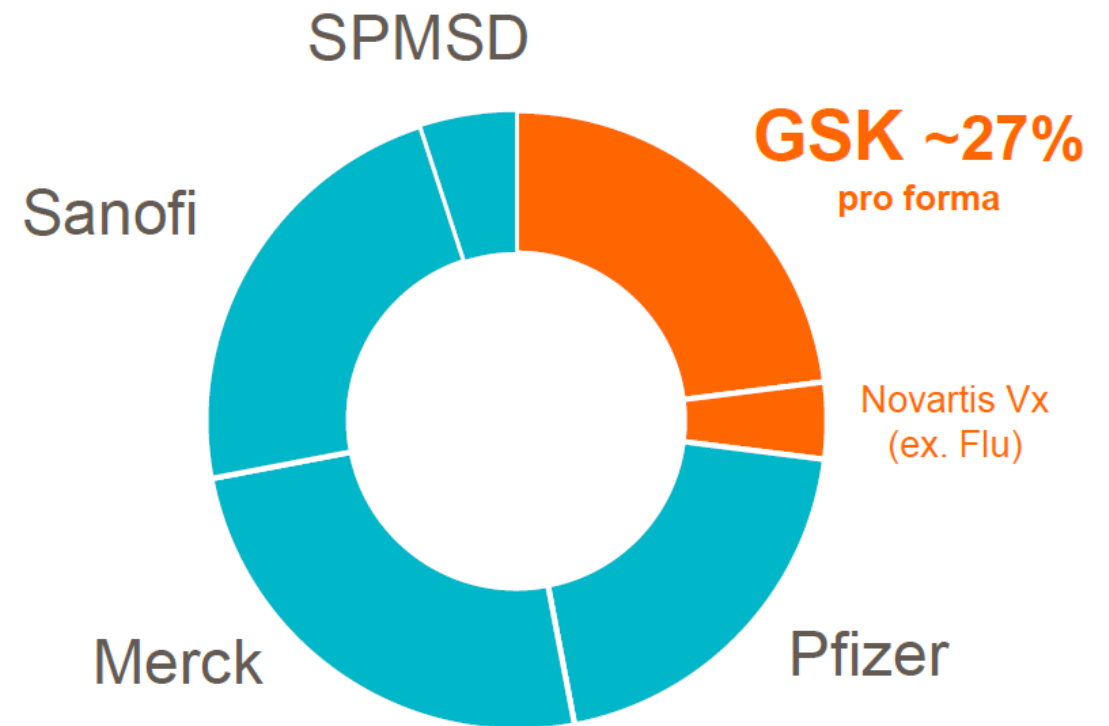
~22m
infants still
missing basic
vaccines

...and major diseases remain without vaccines

RSV
Group B Strep
TB
HIV
& more...

Vaccines

- Growing market: ~£17bn in 2014¹
- Few global players
- Large capital investment
- Complex manufacturing
- Importance of combinations/lifecycle management
- Intellectual property
- Very long product lifecycles
- Pharma like operating margins



生命科学行业的经营：产品，服务，成本和定价，临床与运营创新，以及监管合规。

2018年及未来连续几年中，老龄人口的不断增长所带来的医疗需求的增加，预计将推动全球医疗支出的上升。

生物制药行业将会继续专注于：创新与实现可持续的利润增长。但也会受到医改、成本压力、资本市场等因素的影响。

生物制药领域 仍在继续夺取传统药物的市场份额。生物制剂在全球医药市场占比将超过1/4。生物仿制药在研数量 中国第一（269?）。

在2013年，生物制剂全球销售额为1500亿美元，而到2020年，这一数字预计将达到2900亿美元，在全球药品市场中的占比预计将超过四分之一，达到27%。

2015年 全球销售额中前10大药品 已经有7种属于生物技术药品。

世界各国，尤其是新兴经济体 对生物制药投资的增加，将大幅拉动这一增长，并且生物制药行业有望进一步商业化，以满足更多老龄人群的医疗需求。

欧美 生物制药政策:

美国于 2009 年和 2011 年两度发布《国家创新战略》，将生物技术等作为国家优先发展领域。欧盟于 2010 年在《欧洲 2020 战略》里确立了生物技术等优先发展领域，通过高效使用资源和鼓励创新以实现经济更加健康、持续、绿色的发展。

我国 生物医药产业发展“十二五”规划、“十三五”规划，生物产业将以产业化、市场化、规模化和国际化为重点，强调用于重大疾病防治的生物技术药物、新型疫苗、诊断试剂等创新型的药物品种。

近年来，我国抗体药物在中国市场保持了 50% 的年平均增长率，单克隆抗体类生物治疗药物的飞速发展，已受到世界越来越多的关注和重视。

针对我国抗体药物研发现状，国家已经制定了相应的政策鼓励和带动抗体药物的研发，尤其在包括抑制或激动剂在内的新靶点、新抗原的开发、抗体偶联药物及双功能抗体等新型抗体药物领域。

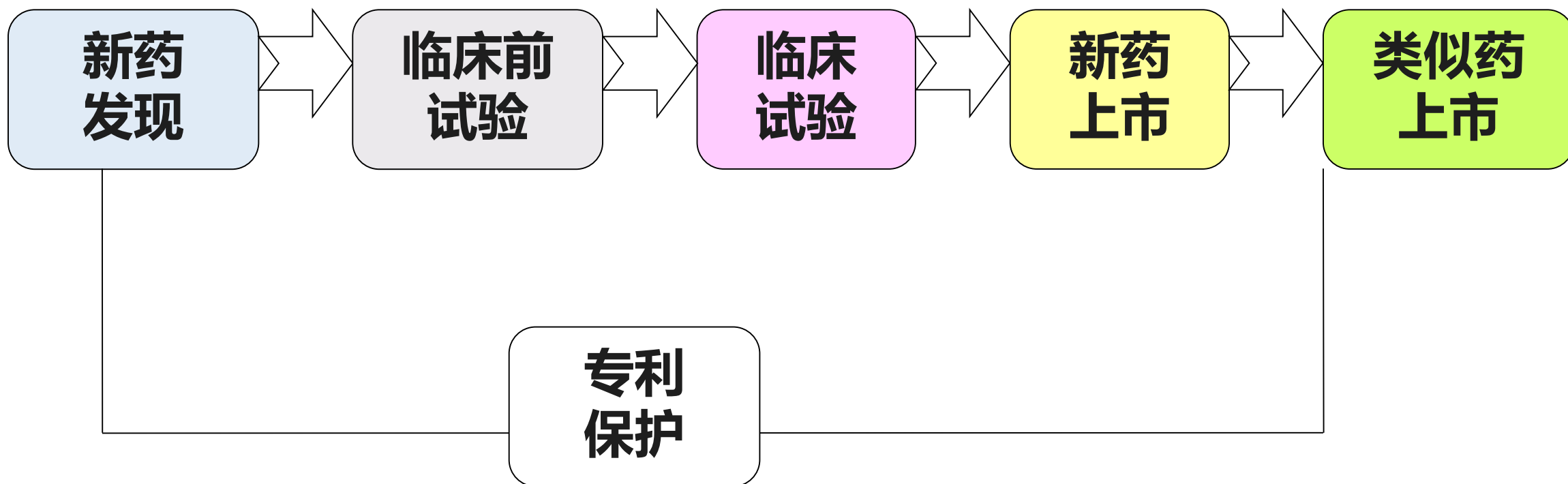
在国家级科研项目的持续支持下，抗体药物领域取得了长足的发展，出现了一些具有较高创新水平的单克隆抗体课题药物品种。

FDA已批准上市的抗体药物中，已有约1/4的品种在中国进口上市，且我国在研产品多为生物类似药，加之全球前6大单抗药物专利到2020年均将到期，国内外都掀起了生物类似药研发热潮，CFDA已于2015年2月发布《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》，研发生物类似药可以极大地缩短企业研发抗体产品的时间和成本，对于初入抗体药物行业的国内企业也是一个绝佳的机会。

我们也看到，生物类似药研发热潮涌现。全球性知名药企目前纷纷投入巨资研发新的抗体药物，对于抗体药物的CDMO代加工将在中国、印度等国家进行，整个抗体药物CDMO代加工服务产值每年将达到数十亿美元规模。

我国抗体药物产业集群已逐步形成，国内兼具单抗研发能力和大规模生产能力的医药企业将有机会给外企提供抗体药物CDMO服务的产业机会；从制药企业层面，生物药的研发是一个相当漫长和复杂的过程，需要企业从战略方向、具体选题/产品、临床研究、监管机构申报，到最后进入市场，造福病患，有一个全面而完整的考虑和长远的方针计划。

生物药品 研发的工作流程

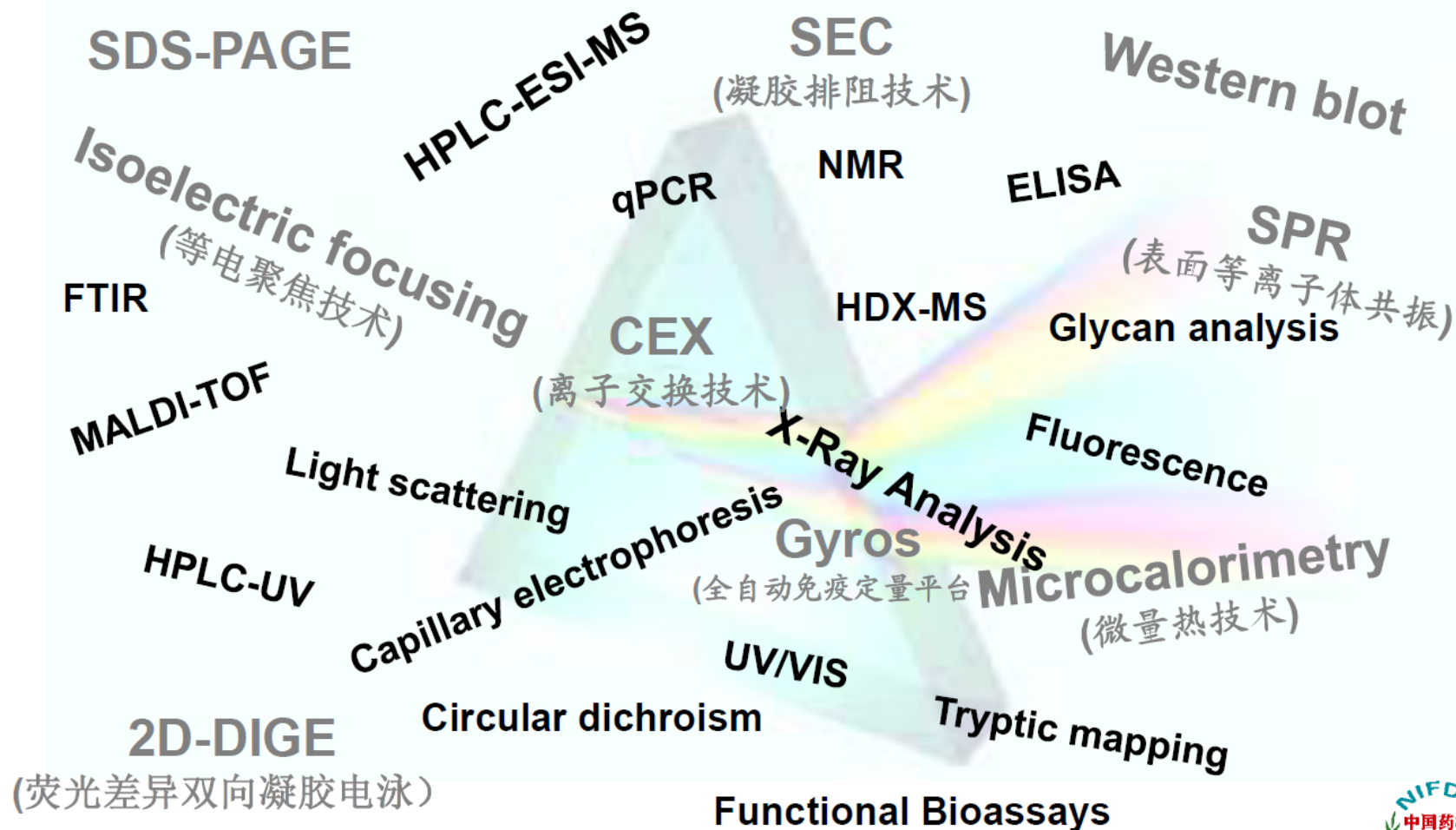


生物制药企业的高风险

主要来自三个方面：

1. 研究开发失败的风险, (研发质量：产品的有效性、安全性)
2. 产品的质量风险, (检测、生产、运销)
3. 产品、工艺与公司运营的合规风险 (GXP_s)。

质量研究分析技术 “state of the art”



National Institutes for Food and Drug Control



表征&质量属性分析/工艺变更可比性研究ICH Q5E

结构表征	分子量 (Da)	完整分子量 (Da)	LC/MS
		重链分子量 (Da)	LC/MS
		轻链分子量 (Da)	LC/MS
	一级序列	氨基酸序列	肽图, LC/MS/MS
		脱氨基及氧化	肽图, LC/MS/MS
		N末端测序及焦谷氨酸化比率	肽图, LC/MS/MS
		C末端测序及其不同lysine数目	肽图, LC/MS/MS
		二硫键(非还原 LC/MS/MS)	非还原肽图, LC/MS/MS
	二级结构	二硫键(非还原 LC/MS/MS)	Ellman's Test
		自由巯基定量 (mol SH/mol IgG)	CD (圆二色谱)
热稳定性	热稳定性	DSC	
寡糖分布	寡糖谱图(LC-MS, & 荧光HPLC)	糖基化位点	肽图, LC/MS/MS
		糖型的确定	LC/MS/MS
		不同糖型的相对定量	LC (HILIC, 荧光)
糖化检测	糖化检测	硼酸盐亲和色谱	
异质性	分子大小异质性变异体	聚合物, 片段 *	SEC-HPLC
		聚合物, 片段及NGHC比例 *	还原及非还原CE-SDS
	电荷异质性变异体	PI及不同PI组分的相对含量	iCIEF
		不同质荷比组分的相对含量	毛细管区带电泳 (CZE)
电荷异构体	IEC-HPLC		
活性	生物学活性	ADCC(NK92,Jurkat 2 cell strains)	报告基因及杀伤实验
		CDC	CDC
		Apoptosis	Apoptosis
	结合活性	与CD20肽段结合力	ELISA(Frotebio Octet RED)
		B细胞表面抗原结合力	FACS(ng/mL)
		FcγRIIIa结合实验	BIAcore
		C1q结合实验	BIAcore
FcRn结合实验	BIAcore		
杂质	产品相关杂质	脱酰胺物	ISOQUANT
	工艺相关杂质	Protein A	ELISA
		残留DNA	Real-time PCR
HCP	ELISA		

抗体药物的关键质量属性 (CQA)

高级结构正确性

蛋白质二级&三级结构
二硫键配对正确与否
自由巯基
热力学稳定性

电荷异质性和氨基酸修饰

酸性形式: 脱氨基化, 唾液酸化等;
碱性形式: 氧化& C末端赖氨酸修饰变体

序列鉴定

氨基酸序列

稳定性

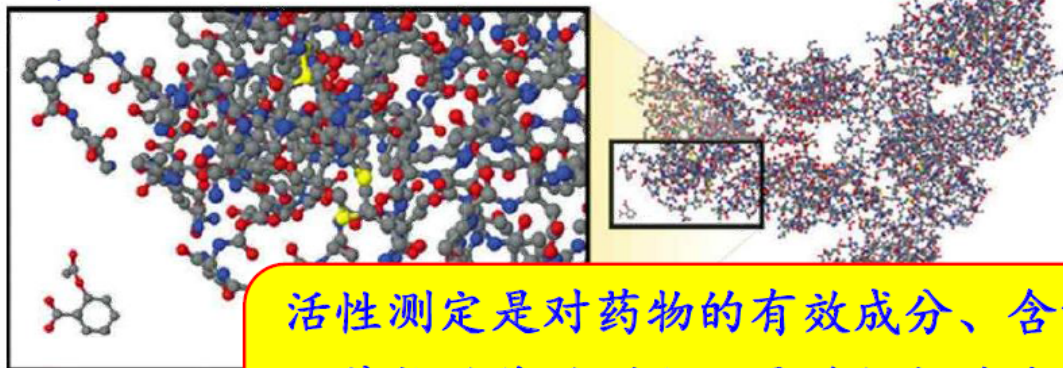
在架时间
降解属性

杂质

产品相关杂质
宿主细胞蛋白 (HCP)
蛋白A leakage
细胞培养成分

DNA

内毒素
肉眼不可见颗粒



Aspirin vs Antibody

Rachel Behrman
N Engl J Med 2011; 365: 588 August 4, 2011

分子大小

聚集
片段化
高分子量变体

活性测定是对药物的有效成分、含量以及药物效价的测定, 是确保抗体类药物有效性的关键质控指标

活性测定

作用靶点
CDC
ADCC
凋亡...

糖基化修饰

半乳糖苷化
唾液酸化
甘露糖基化
岩藻糖基化

总浓度
活性浓度
目标结合活性
效应分子结合活性 (如FcR 结合)

National Institutes for Food and Drug Control



抗体药物活性测定方法现状

分类	活性检测方法	优点	需考虑的因素	作用机理	举例
基于细胞MOA的生物活性测定方法	细胞增殖抑制法	基于细胞作用机制	需对染色液进行优化、统计学模型的选择	细胞增殖、细胞增殖抑制	抗EGFR、VEGF、HER2单抗等
	细胞毒性法	基于细胞作用机制	需对染色液进行优化、选择适宜的统计学模型	细胞凋亡、caspase活化	抗TNF- α 单抗、TNFR-Fc融合蛋白等
	CDC	基于细胞作用机制	需对靶细胞、补体、染色液进行优化，选择适宜的统计学模型	CDC	抗CD20、CD52单抗、CD38等
	ADCC	基于细胞作用机制	效应细胞为原代培养或传代细胞培养困难、步骤繁琐	传统ADCC (PMBC、NK细胞法)	抗CD20、HER2、CD38单抗等
	细胞ELISA法	基于细胞作用机制	选择适宜的ELISA检测指标和敏感评价方法	细胞ELISA	抗IL-17单抗、抗CTLA-4单抗等
基于转基因细胞生物活性测定方法	转基因细胞法	简单、快速、灵敏、稳定	构建转基因细胞株困难，需要对其稳定性、信噪比等参数进行优化和评价	基于药物作用机理的转基因细胞	抗PD-1单抗、ADCC转基因细胞方法等
基于新技术的生物学活性测定方法	表面等离子共振效价测定法	反映分子间结合的亲合力和动力学参数	仪器价格昂贵	表面等离子共振	抗原抗体结合活性、生物类似药一致性评价等
	均相时间分辨荧光	灵敏度高	反映抗体的结合活性	均相时间分辨荧光	抗IGF-1R单抗
	Alpha技术	灵敏度高	反映抗体的结合活性	Alpha技术	抗HGF单抗、抗PCSK9单抗等
	荧光染料标记法	方法简便、选择性高	选择适宜的荧光染料对细胞、分子进行标记	荧光染料标记	与细胞存活相关的抗体活性测定

王兰, 徐刚, 高凯, 王军志. 抗体类生物治疗药物活性测定方法研究进展. 中国生物工程杂志, 2015, 35 (6) : 101-108

表征分析 数据

工艺建立 离不开 表征分析 支撑。

确认中试工艺、建立公司内自有的参比品(Reference)后, 应全面表征。在此基础上, 开展风险评估。

确认: CQA、质量控制策略、工艺中 关键控制环节、放行 控制指标。

放行检验 v.s. 表征分析

放行检测

	项目	方法技术
理化特性	外观	肉眼检查
	蛋白浓度	UV
	不溶性颗粒	光阻法
	聚体和降解物	SEC-HPLC、CE
	电荷异质性	CEX-HPLC
	糖基化	UPLC-FLD
鉴别	肽图	HPLC
	等电点	cIEF
	免疫鉴别	Western Blot
安全性	无菌	膜过滤培养法
	细菌内毒素	LAL法
	HCP	ELISA
	DNA	RT-PCR
生物学活性	结合活性	ELISA
	细胞活性	CDC, 重组细胞法

表征分析

类别	项目	方法技术
结构与理化特性	完整/还原分子量	LC-MS、SDS-PAGE
	氨基酸序列覆盖率	LC-MS
	N/C端序列	Edman法、LC-MS
	糖基化 (N-/O-糖)	UPLC-FLD、LC-MS
	翻译后修饰 (氧化)	CEX-HPLC、LC-MS
	二硫键	LC-MS
	高级结构	CD、DSC、FTIR
生物学活性	FcR结合活性	ELISA, ALPHA
	亲和力	Biacore
	功能生物学活性	ADCC, MLR
纯度和杂质	纯度	SDS-PAGE
	相关杂质 (MTX)	HPLC、ELISA

- **稳定细胞株开发**
- **工艺开发**
- **制剂研发**
- **无菌灌装和冻干**
- **成药性研究**
- **包材可提取物和析出物研究**
- **分析方法开发和放行检测**
- **GMP生产**

生物药品的整体开发

INTEGRATED BIOLOGICS DEVELOPMENT

CELL LINE
DEVELOPMENT &
BANKING

CELL CULTURE
DEVELOPMENT

PURIFICATION
DEVELOPMENT

FORMULATION,
ASEPTIC FILLING
& FINISH

ANALYTICAL &
QUALITY CONTROL

生物原创药与类似药关键性共性技术问题 -1

1. 相似性

生物药具有高分子质量和异质性。由于产权保护，生物类似药不可能精确地再现原创药的生产过程，而生产过程的微小变化可能导致分子的三维结构、酸基数量和被糖基化等改变。当前分析技术不能有效地100%表征生物药，其复杂性高度依赖生产过程，因此与原创药在质量、安全、耐受性方面具有相似性的挑战。

2 可比性

需要考虑生物类似药与参比药在安全性、有效性、免疫原性、非临床和临床试验的可比性。必须提供体外非临床和体内的药动学、毒性研究。另外，临床药动学、药效学和有效性试验也必须提供。多个适应症必须对每个适应症分别验证其安全性和有效性。

生物原创药与类似药关键性共性技术问题 -2

3. 免疫原性

免疫原性 是所有生物类似药必须面对的最重要安全性问题。影响免疫反应的因素分为产品和机体两类。前者包括生产过程的杂质和结构修饰的程度、质量控制过程，其他因素包括产品的剂型、储存或操作。机体因素包括治疗的疾病、患者免疫状态、遗传因素、给药量、给药方式、治疗频次和时间及并发症等。

4. 药物警戒

厂家开发和执行药物警戒计划 是上市后 提交给监管机构 后续安全性评价的一部分内容。

生物药的质量控制

生物药品质量 应该在基于对药物分子生物学特性、作用机制 全面了解的前提下，设计开发相应的 **生产工艺**，以求药物分子达到其预期的质量属性。

虽然, 对最终产品的质量分析 (QC) 是药品质量控制中的重要组成部分, 但这些检测 不应是单纯地 揭示其生产过程的结果, 而是对药品预期的关键质量属性 (CQA) 和 关键工艺参数 (CPP) 进行确认。药品理想的质控状态 需要从 **质量源于设计 (QbD)** 的药物研发、**质量风险管理**、**药物质量体系** 三方面着手。

对于制备工艺复杂的 A D C 药物, 更应在整个 **产品生命周期** 中 采用前瞻或回顾的方式, 对 **质量风险** 进行 评估、控制和审核。

生物制药企业的努力目标

- 1. 质量源于设计 (QbD) 的药物研发**
- 2. 质量风险管理 (QRM),**
- 3. 生物药品质量体系 (PQS)。**

风险管理和质量源于设计

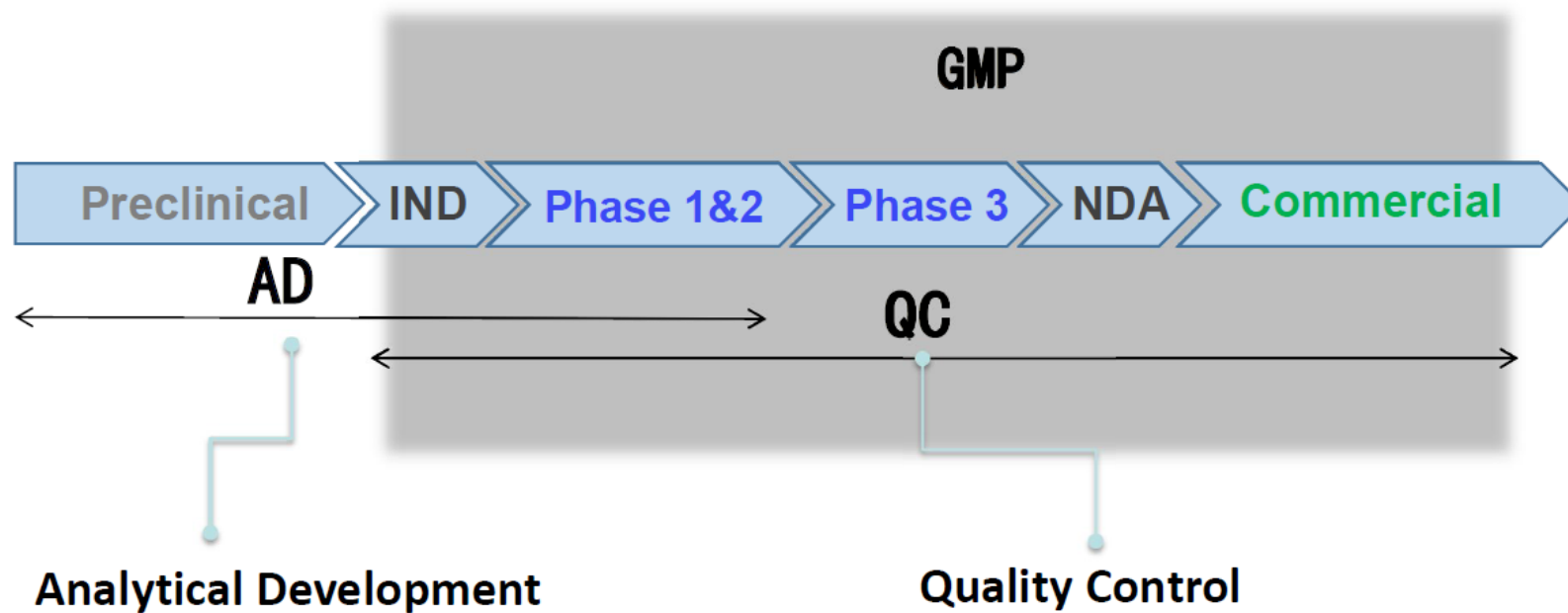
科学性

法规符合性



- ◆ 质量源于设计
- ◆ 风险管理

不同研发阶段的质量控制



- ◆ 产品的质量属性
- ◆ 分析方法
- ◆ 质量标准

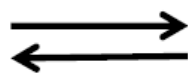
质量源于设计 (QbD)

目标产品质量档案 (QTPP)



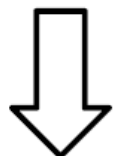
关键质量属性 (CQAs)

风险评估



工艺参数和物料属性

(Process parameters and material attributes)



设计空间 (Design Space)

Knowledge

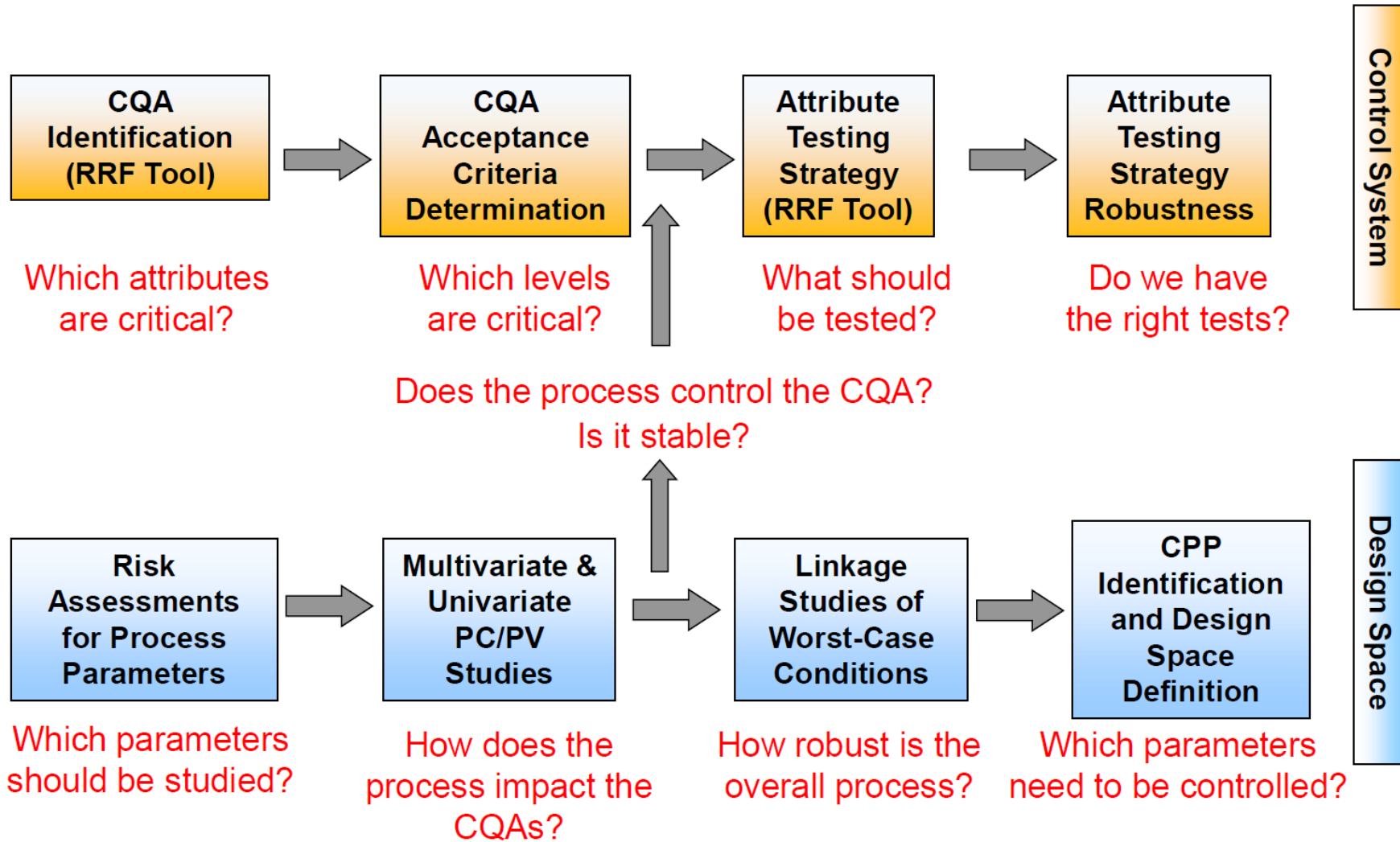
Process development

Molecule characterization

控制策略

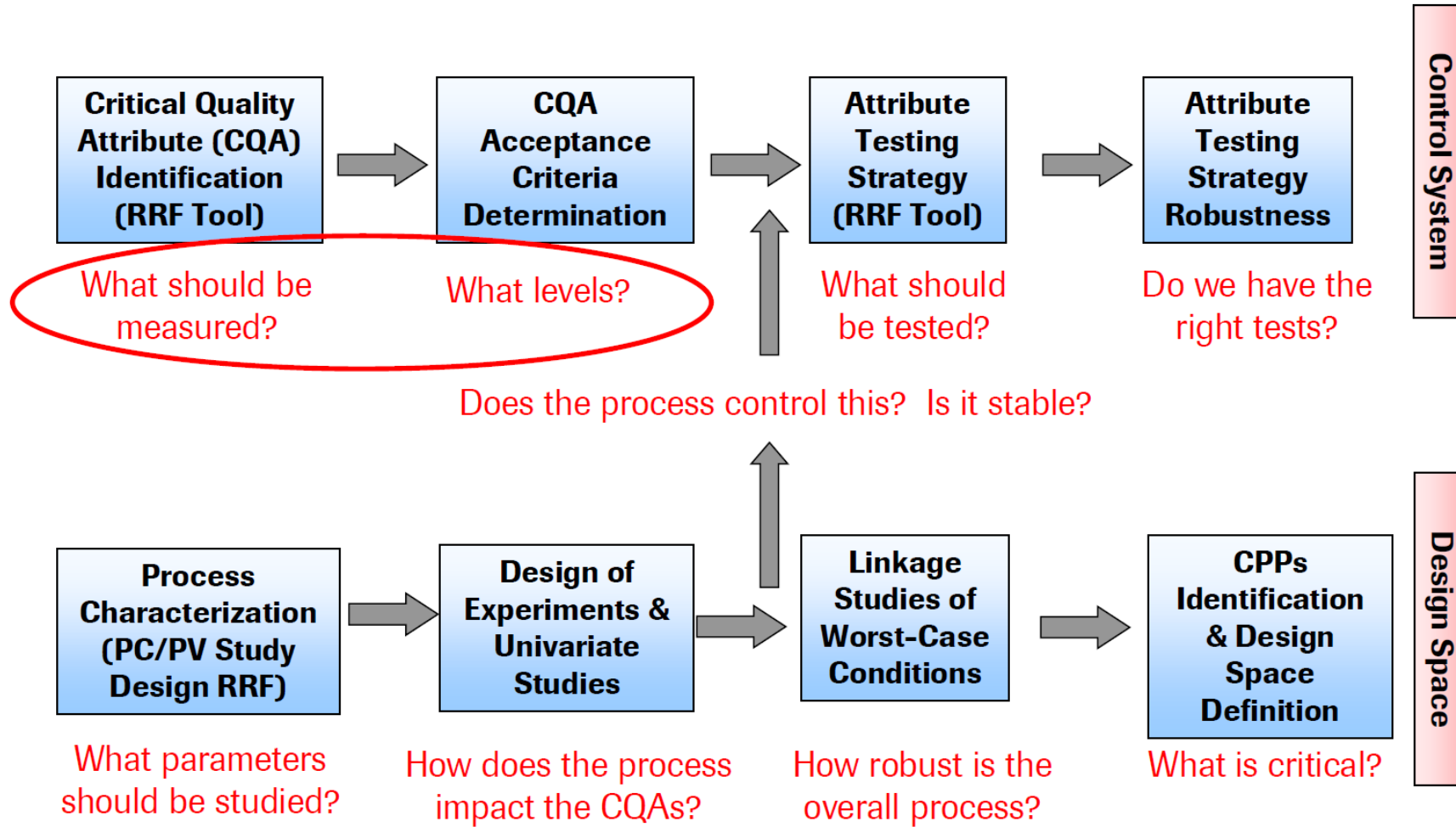
Quality by Design Tools and their Purpose

Systematic approach to Control System and Design Space



RRF: Risk ranking and filtering; PC/PV: process characterization/process validation

Quality by Design Workflow

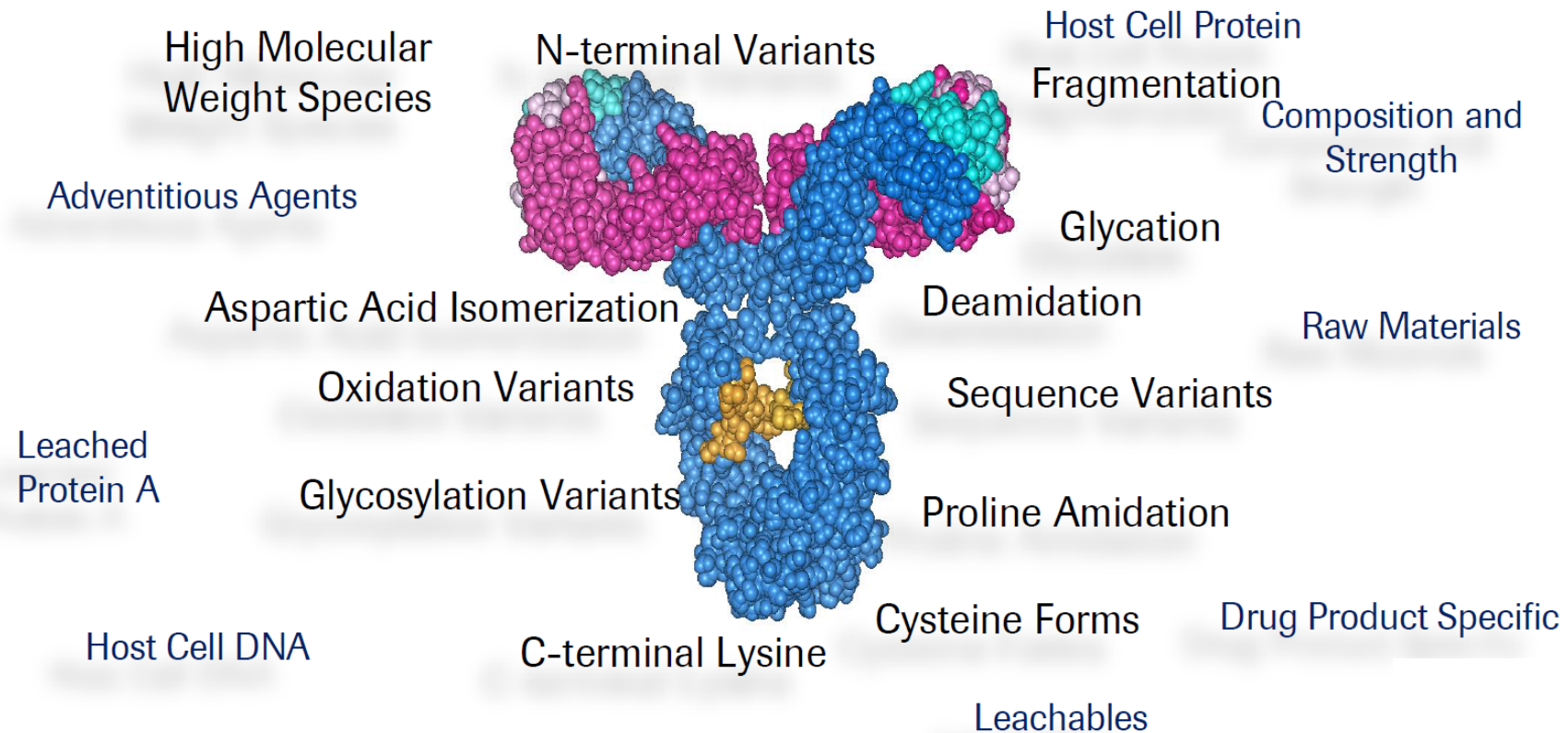


QbD provides a systematic approach to answer these questions

What are Potential Critical Quality Attributes for a Monoclonal Antibody?

ICH Q8 R1: Critical Quality Attributes - Link Directly to Patient Safety & Efficacy

A physical, chemical, biological or microbiological property or characteristic that should be within an **appropriate** limit, range, or distribution **to ensure the desired product quality**.



Critical Quality Attributes (CQAs)

Categorization

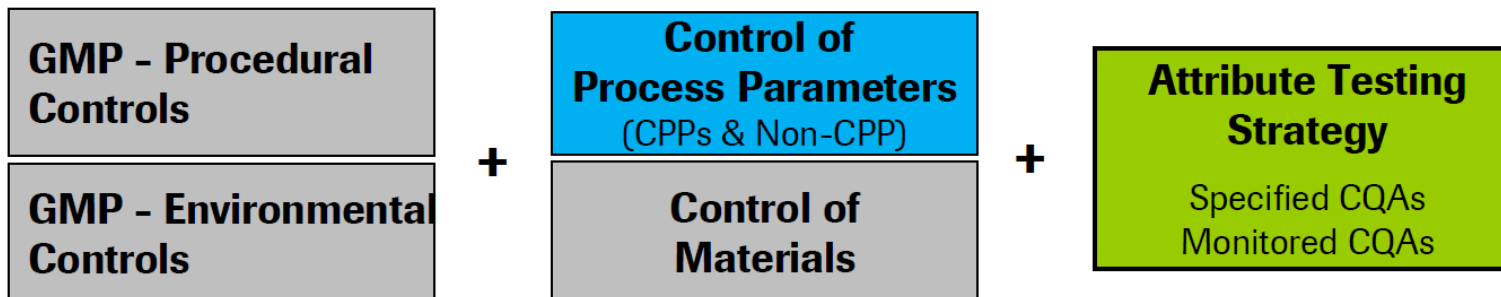
Category of Attribute	Assessment	Rationale for Approach
Product Variants	Risk Ranking and Filtering	Impact to patient safety and product efficacy is specific to variant in question, mechanisms of action, route of administration, etc.
Process-related impurities	Risk Ranking and Filtering	Clinical data from similar products can be used to assess safety
Composition and Strength	Obligate CQA	Potentially high impact to safety and efficacy
Adventitious Agents	Obligate CQA	Potentially high impact to safety
Raw Materials	Compare Estimated Daily Intake and Acceptable Daily Exposure	Extensive data available from safety and toxicity studies

Overall Commercial Control Strategy

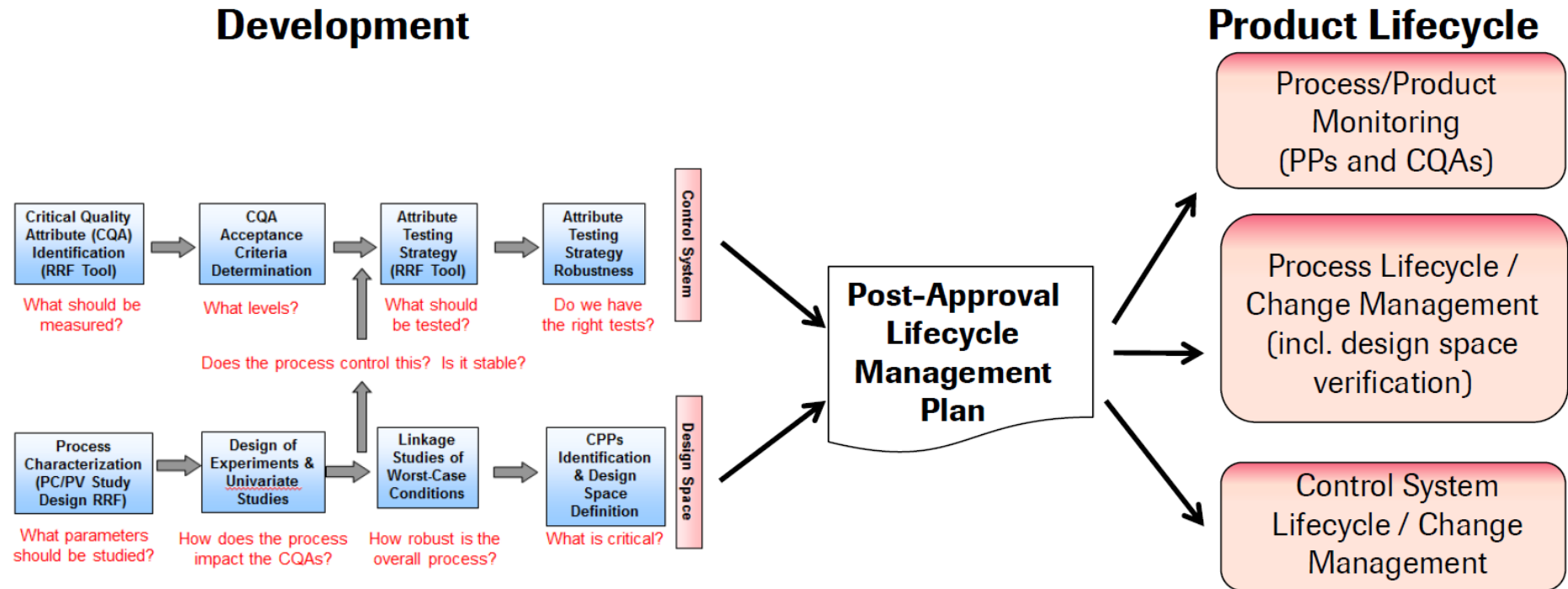
The overall commercial control strategy covers different aspects:

- allowed ranges for CQAs and process parameters
- control of materials
- GMP controls

Overall Control Strategy



Product Lifecycle Post-Approval Lifecycle Management Plan



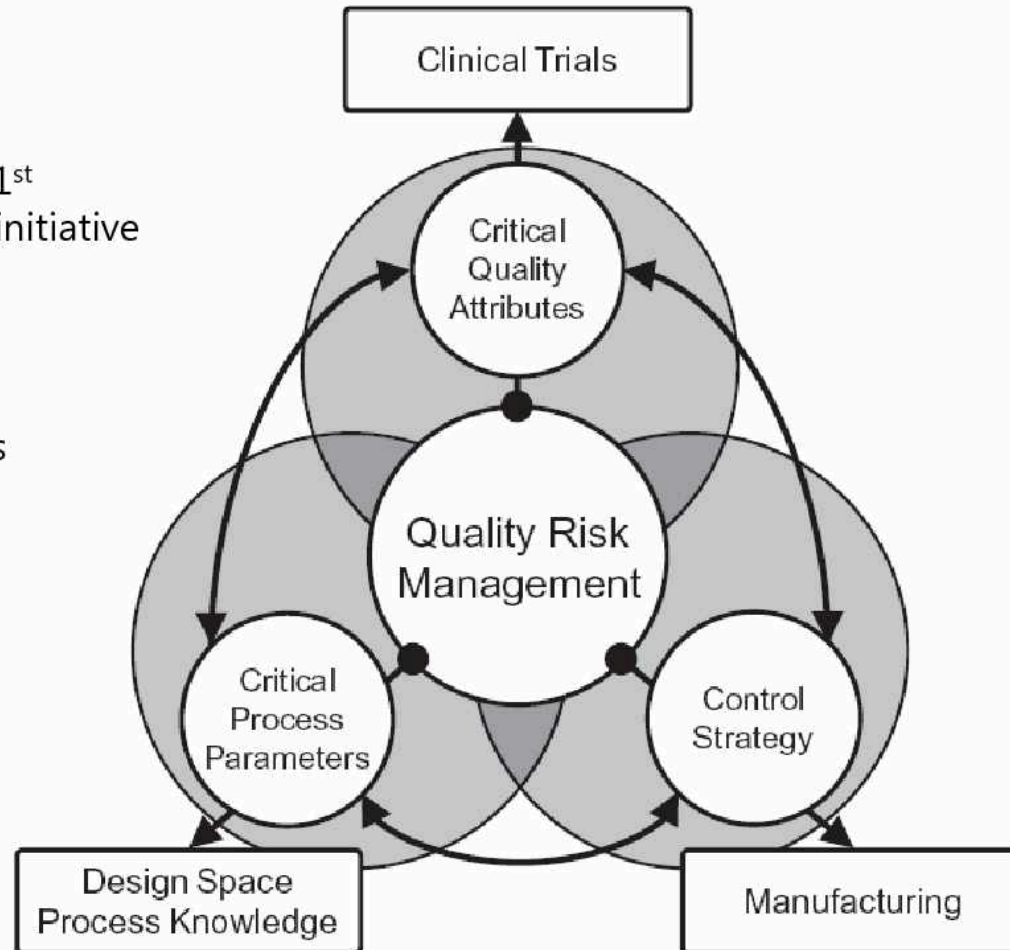
The PALM Plan describes how process parameters and CQAs are monitored during product lifecycle.

The PALM Plan describes how changes are managed in the Quality Management System.

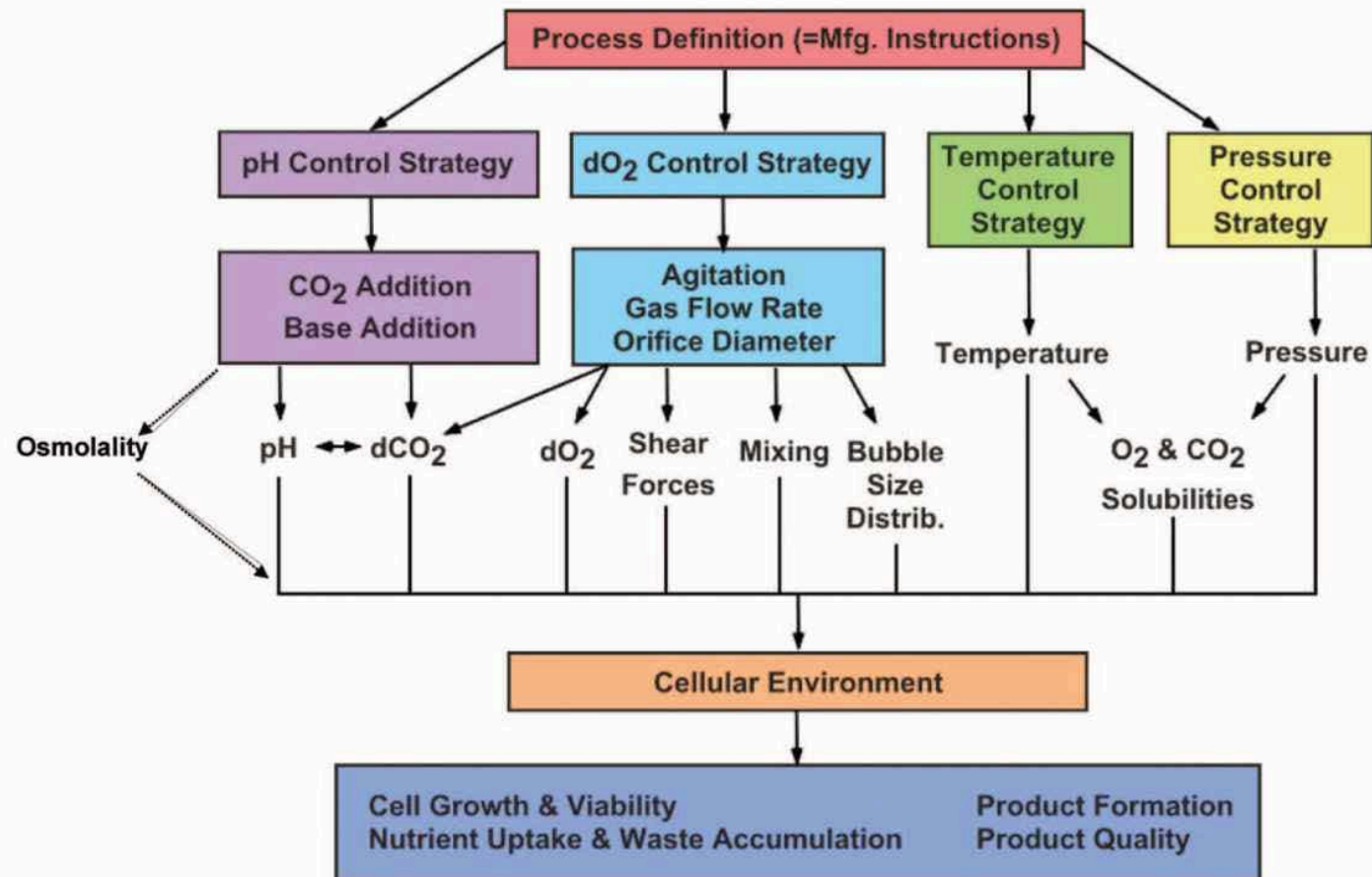
Overall QbD Approach

FDA's "GMPs for the 21st Century" and the PAT initiative

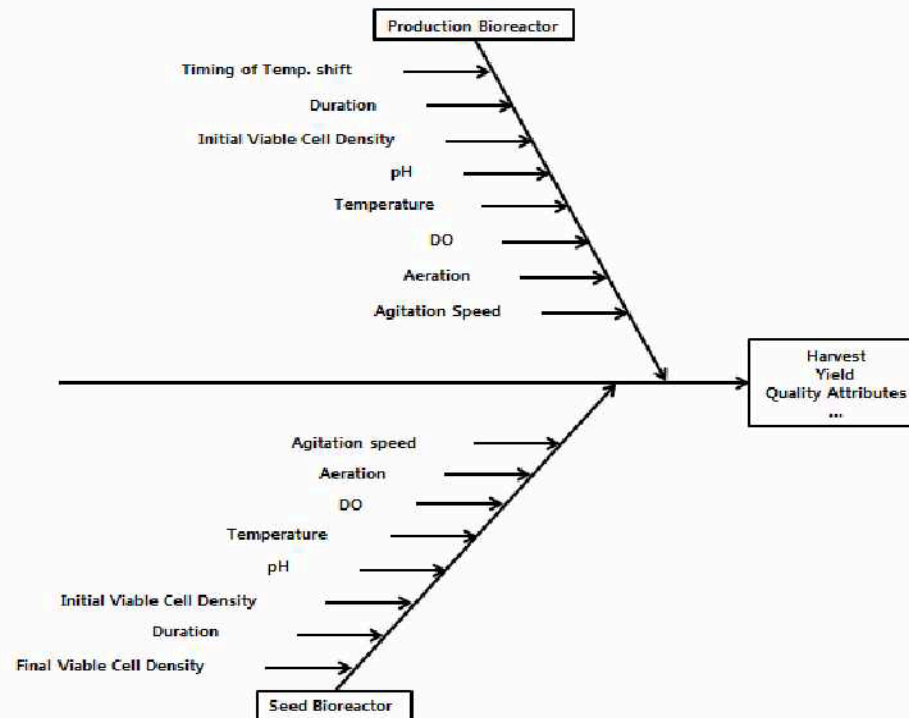
QbD related guidelines
ICH Q8, 9, 10, 11



Cell Culture Process Operating Parameters Affect Process Performance & Product Quality



Operational Parameters Analysis of the Production Bioreactor



Failure Mode Effect Analysis (FMEA)

- Severity of the excursion: S
- Occurrence of the excursion: O
- Detection of the excursion: D
- Risk Priority Number(RPN) = $S \times O \times D$

质量体系的挑战

External pressures exerted on the quality assurance

Manufacturing authorization

Inspection

Marketing authorization

Inspection

Quality assurance system

Design:

Research and Development

- GLP
- GCP
- Design review
- Validation
- Quality methodologies
- Pharmaco-vigilance
- ...

Dossier

Manufacturing:

Production and control

- GMP
- Validation
- Pharmaco-vigilance
- ...

生产与物料的流程

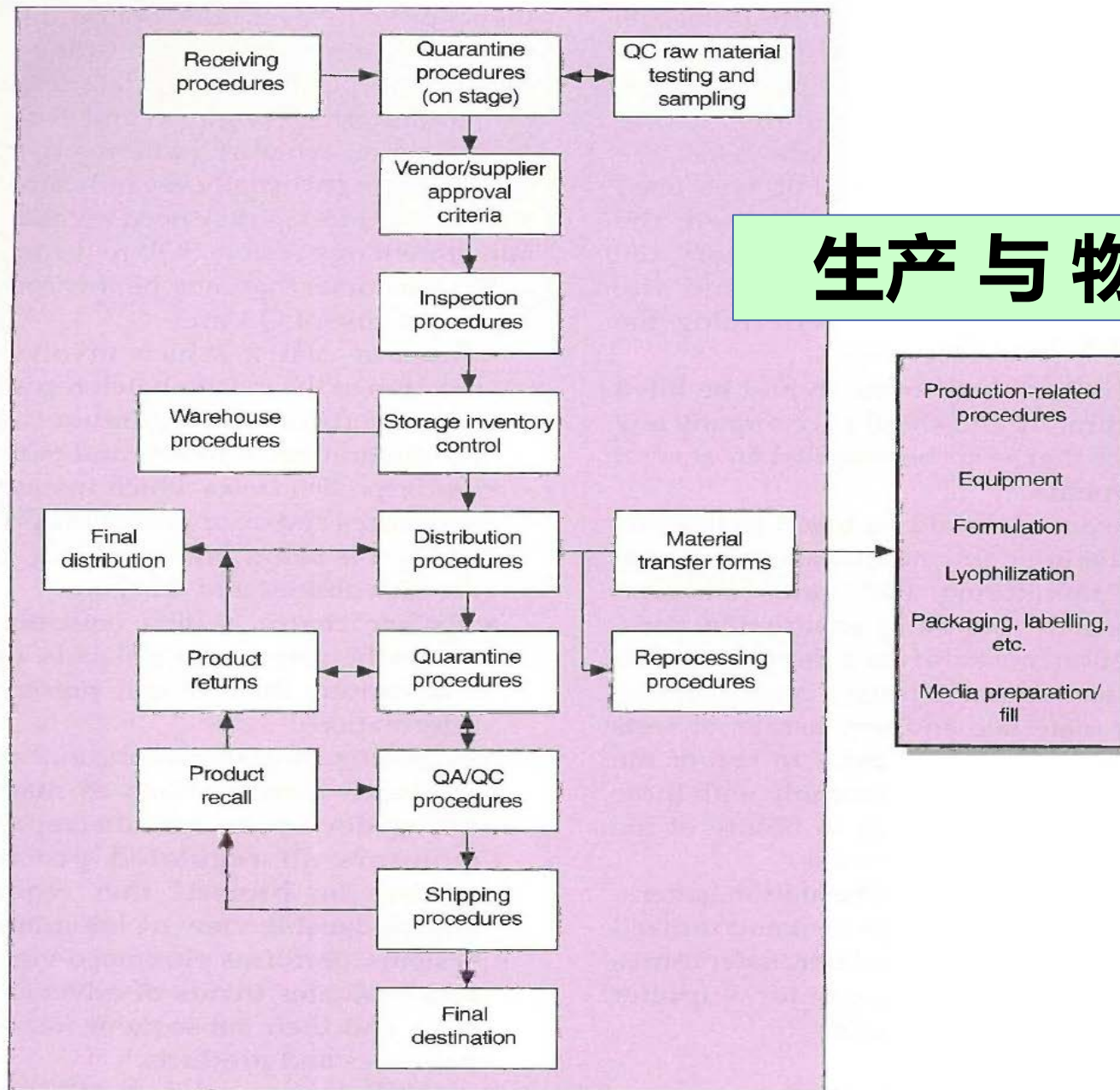
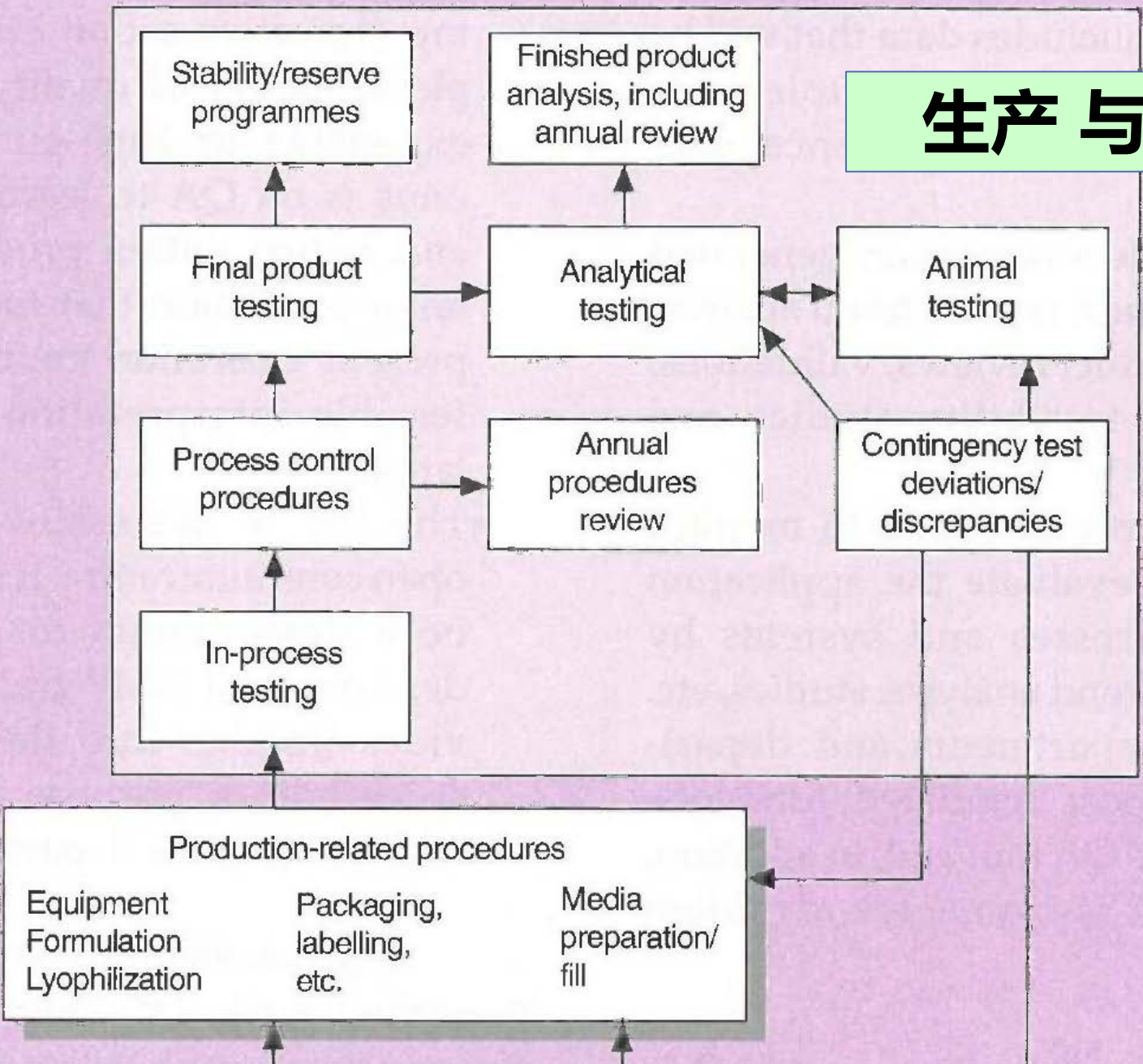


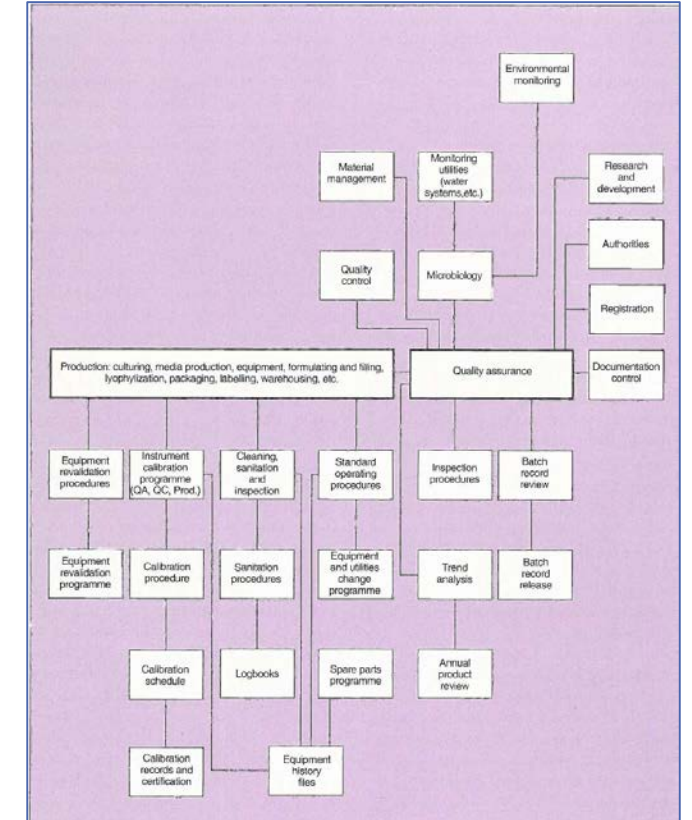
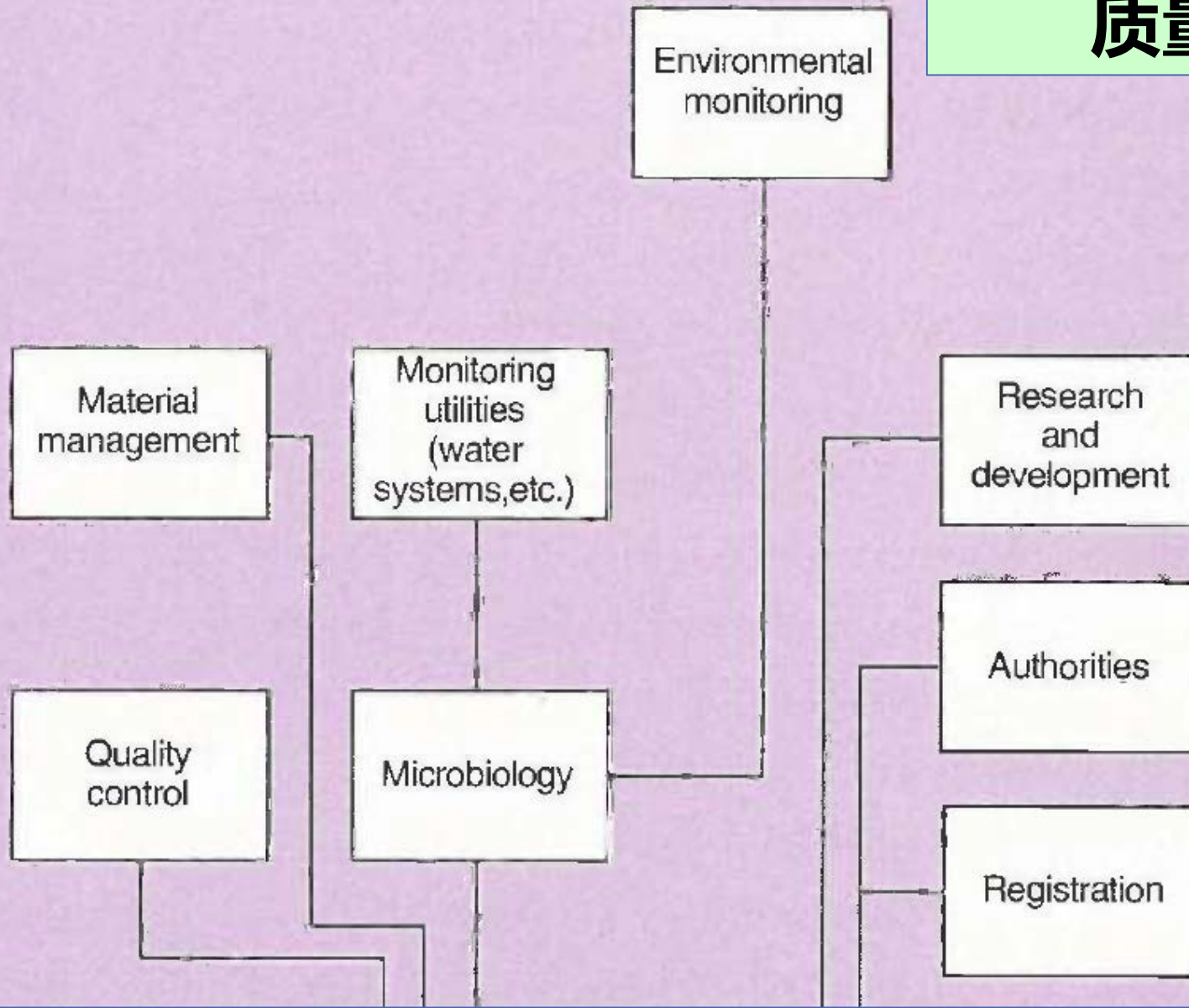
FIGURE 14

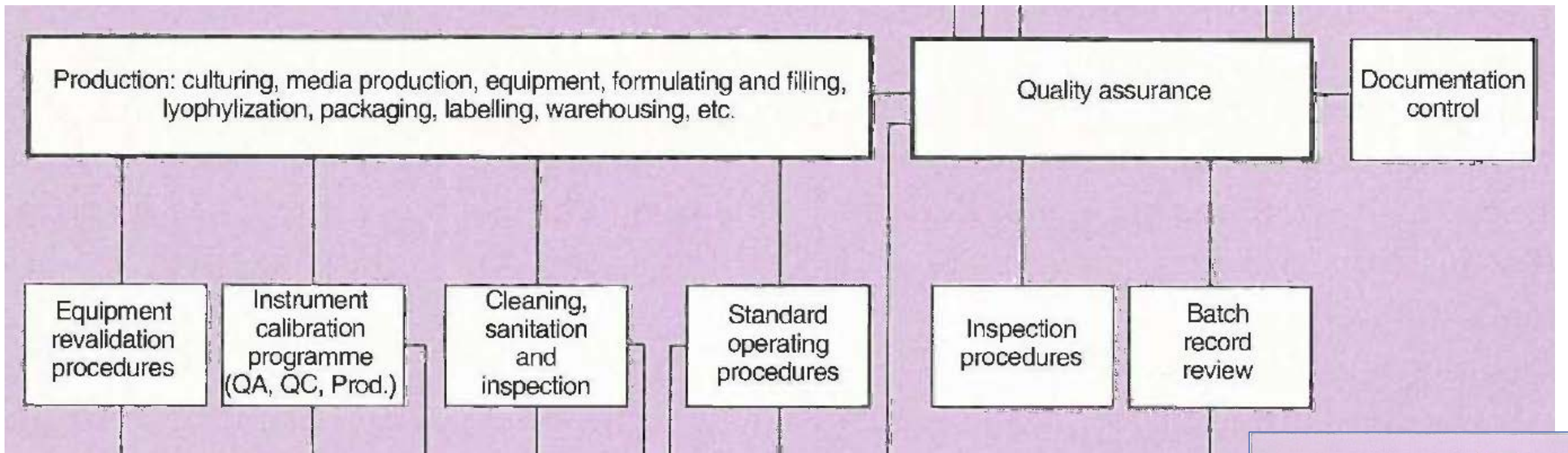
Flowchart showing production method, procedures and processes involved in material management

生产与检测的流程

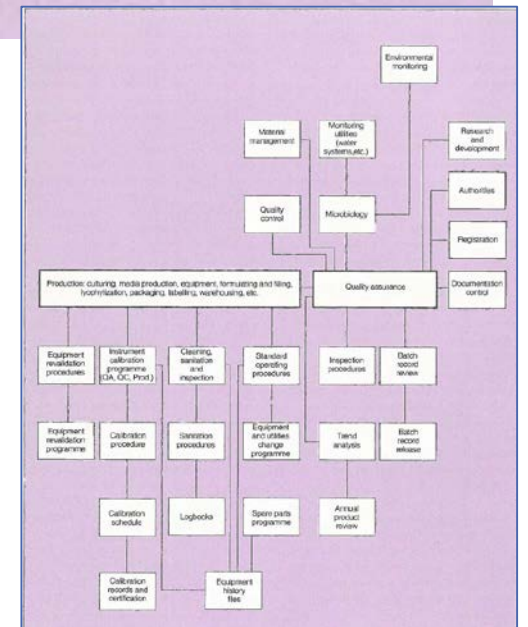


质量体系的流程 - 1

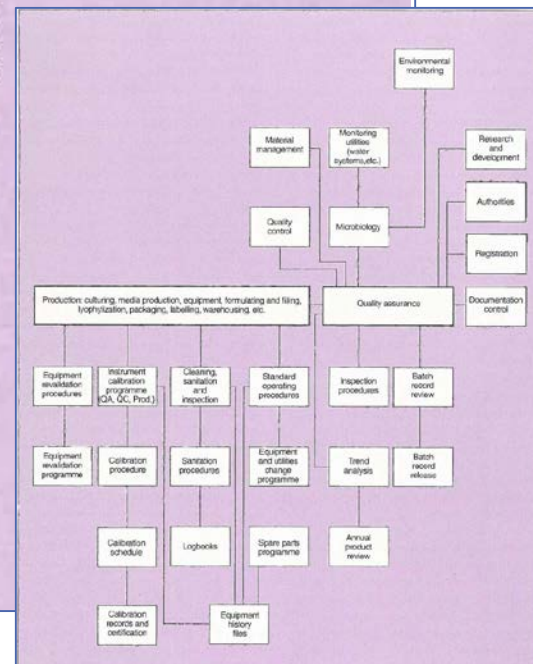
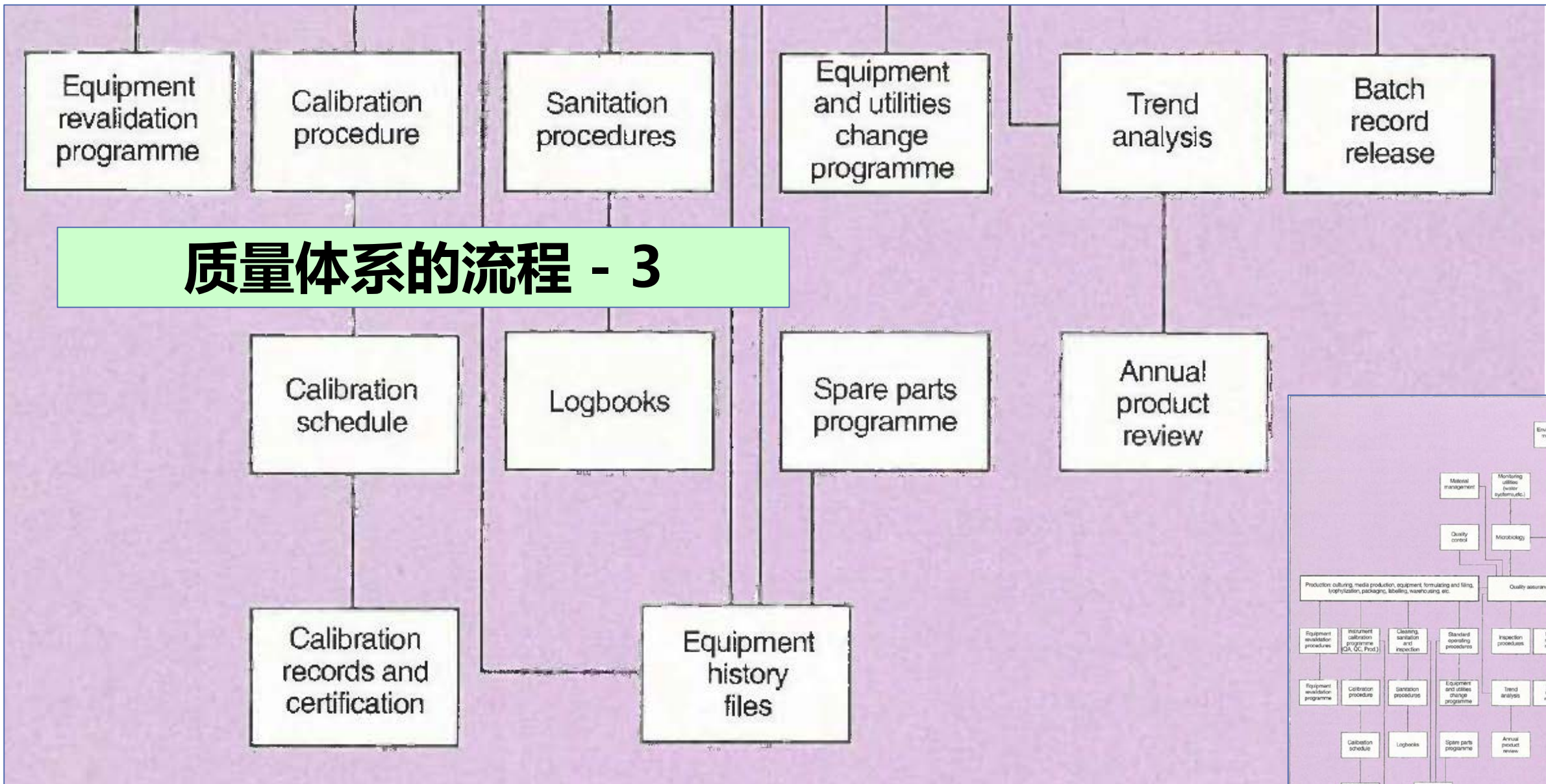




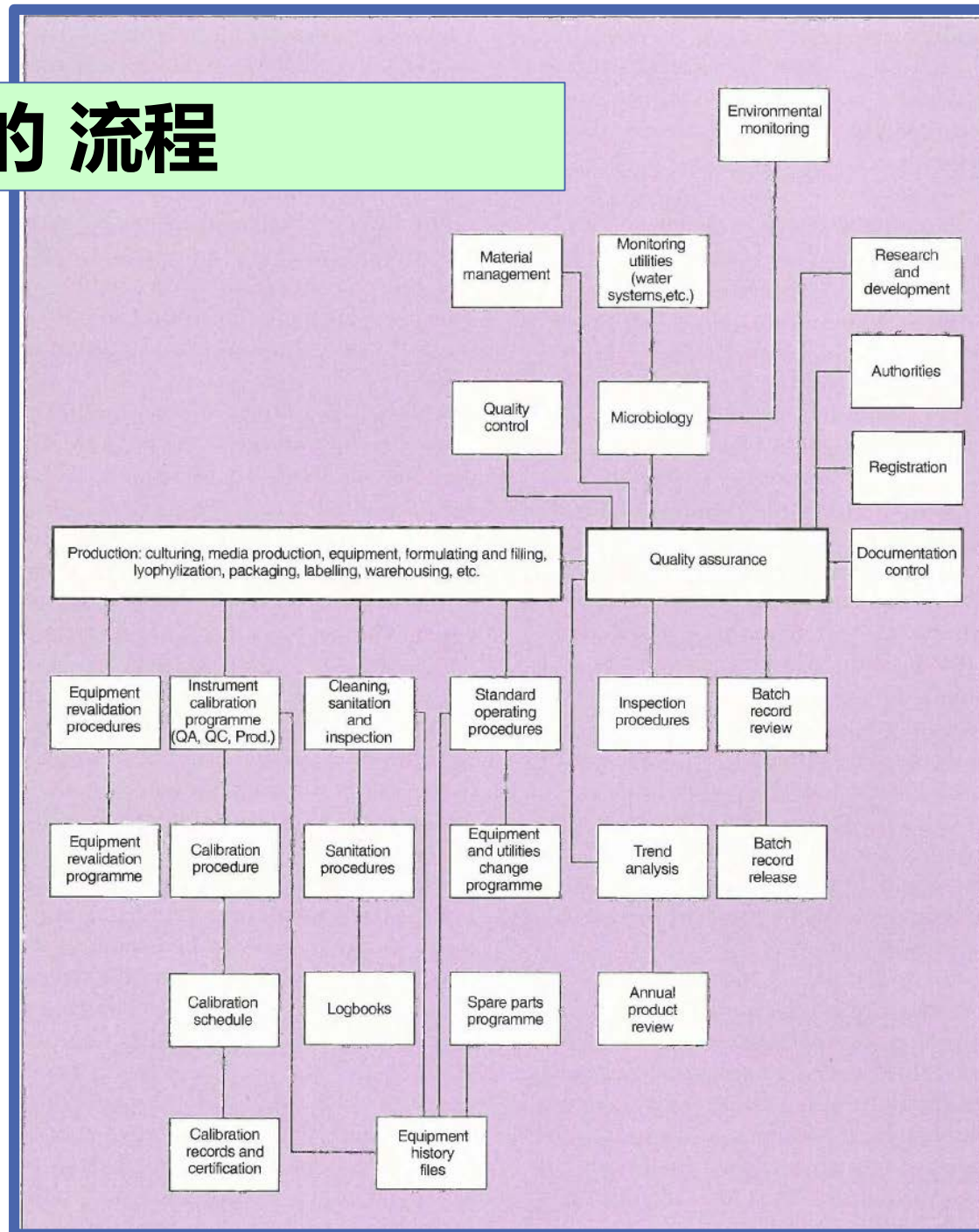
质量体系的流程 - 2



质量体系的流程 - 3



质量体系的流程



PRODUCT LIFE-CYCLE PROCESSES

RESEARCH

Research

产品生命周期的管理

LABORATORY STUDY

Laboratory
Animal
Management

Test & Reference
Compounds
Management

Laboratory
Study Conduct

Bioanalysis &
Pharmacokinetics

MEDICAL AND CLINICAL

Clinical Development
Post-Authorization
Studies and Programs

Pharmacovigilance

Regulatory
Submission &
Maintenance

Scientific and Medical
Information & Ethics

MANUFACTURING AND DISTRIBUTION

Design & Development

Technology Transfer

Facilities, Utilities and
Equipment

Qualification &
Validation

Manufacturing &
Packaging

Control & Release

Supply Chain

Product Discontinuation

全公司 质量 的 流程管理

ORGANIZATIONAL PROCESSES

Quality Systems
Management

Quality Audit

Quality Risk
Management

全公司 内外的 质量管理

TRANSVERSAL PROCESSES

Management of
Documentation

Product & Process
Improvement

Personnel
Training &
Qualification

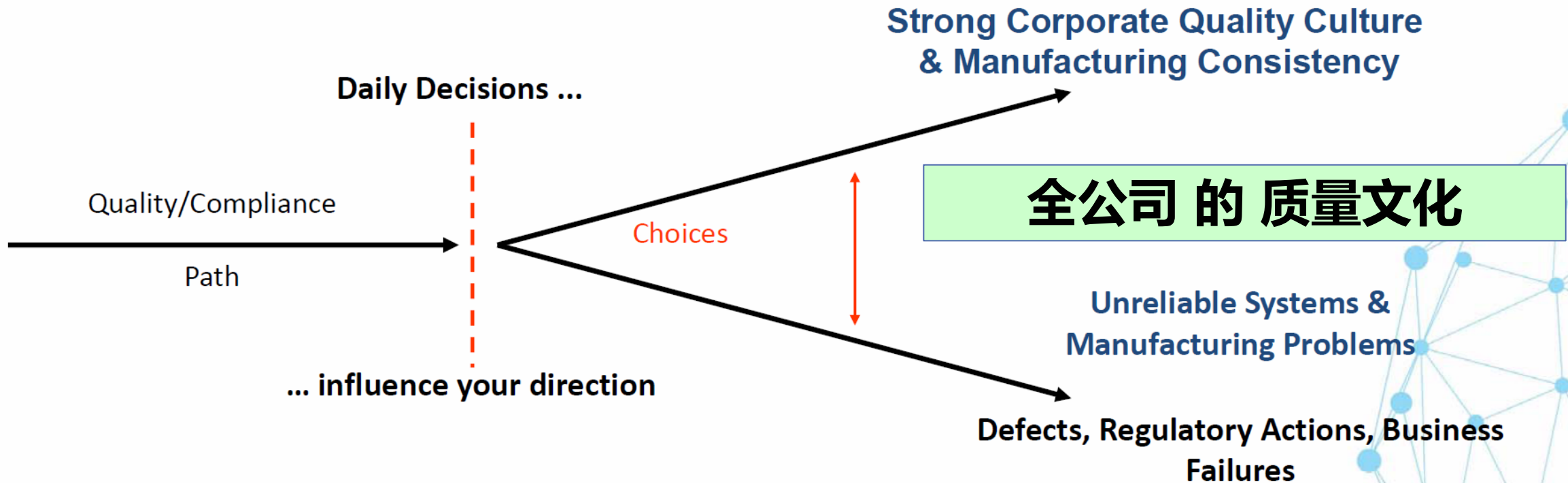
Management of
Third Parties

Management of
Computerised
Systems

全公司 质量管理 的文件体系



Employees at All Levels can Demonstrate Leadership



Summary - Quality Culture

全公司的质量文化

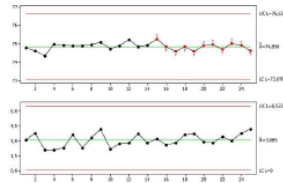
FDA

- An environment in which each and every person understands and embraces their responsibility for ensuring quality and protecting patient safety
- Quality culture drives decision-making and behaviors at all levels of the organization every day
- Without a strong quality culture, quality outcomes and delivery of quality medicines to patients cannot be assured
- *“Quality means doing it right when no one is looking.” – Henry Ford*

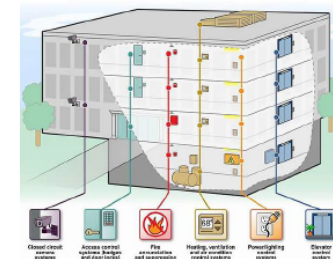
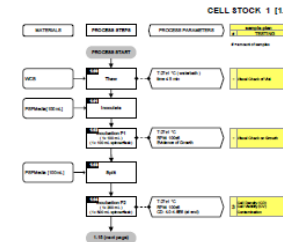
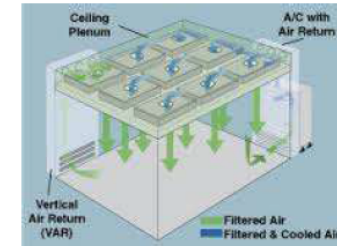


What is a Quality-System ?

A Quality System is holistic, there is no exception (it's all)



- Systems
- People
- Equipment
- Buildings/Premises
- Utilities
- Products
- Processes
-



Your Pharmaceutical QMS should assure that the above assets delivers a product consistent according specification, fit for purpose.

- Documentation
- Training
- Deviations
- Change Management
- Equipment Management
- Vendor management
- Sample management
- Out of Specification
- Stability
- Etc.

质量体系的要素
Elements of Quality System

The above mentioned Quality System Elements should assure that the principle stated in former slide manages the assets properly.

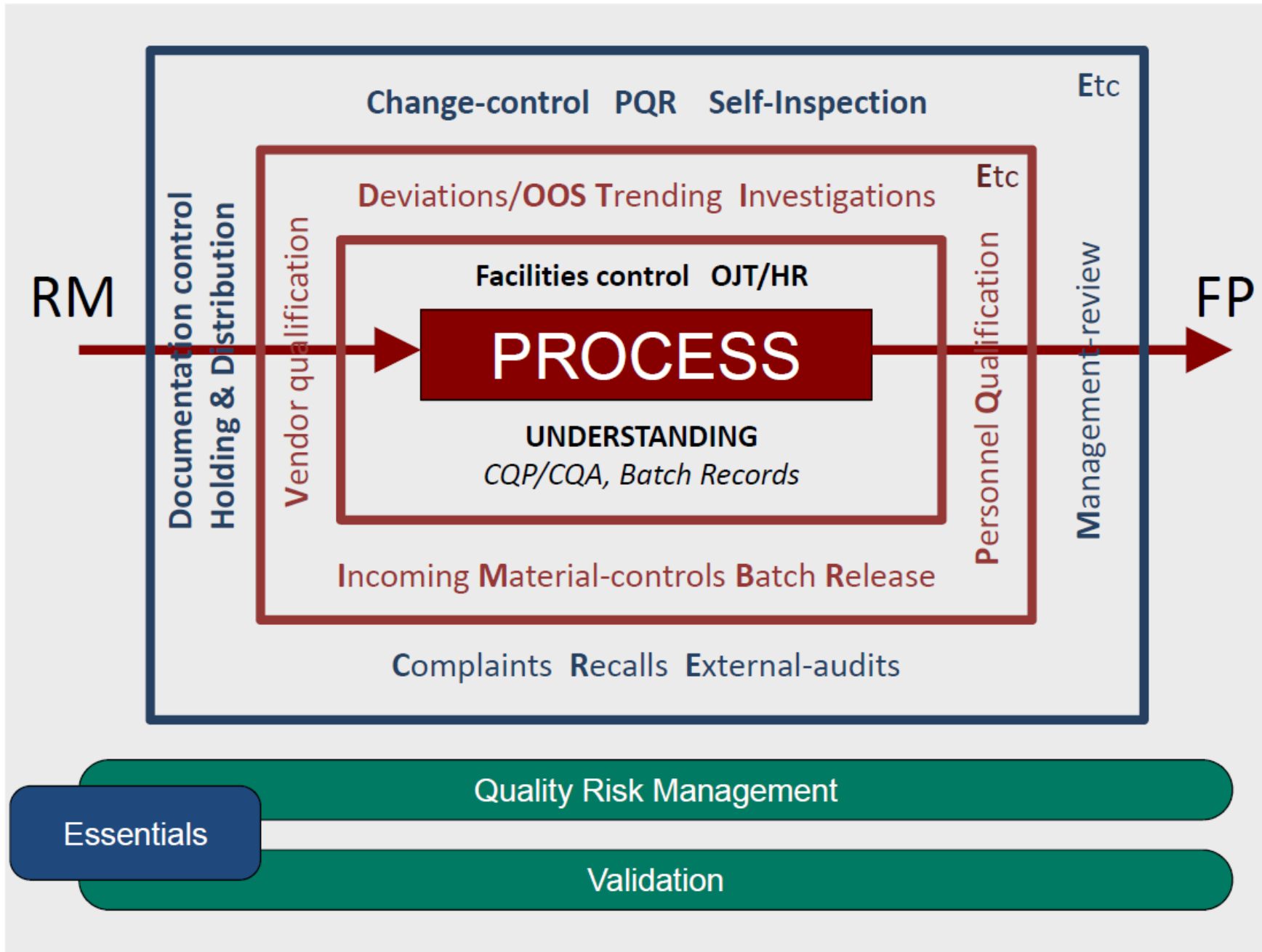




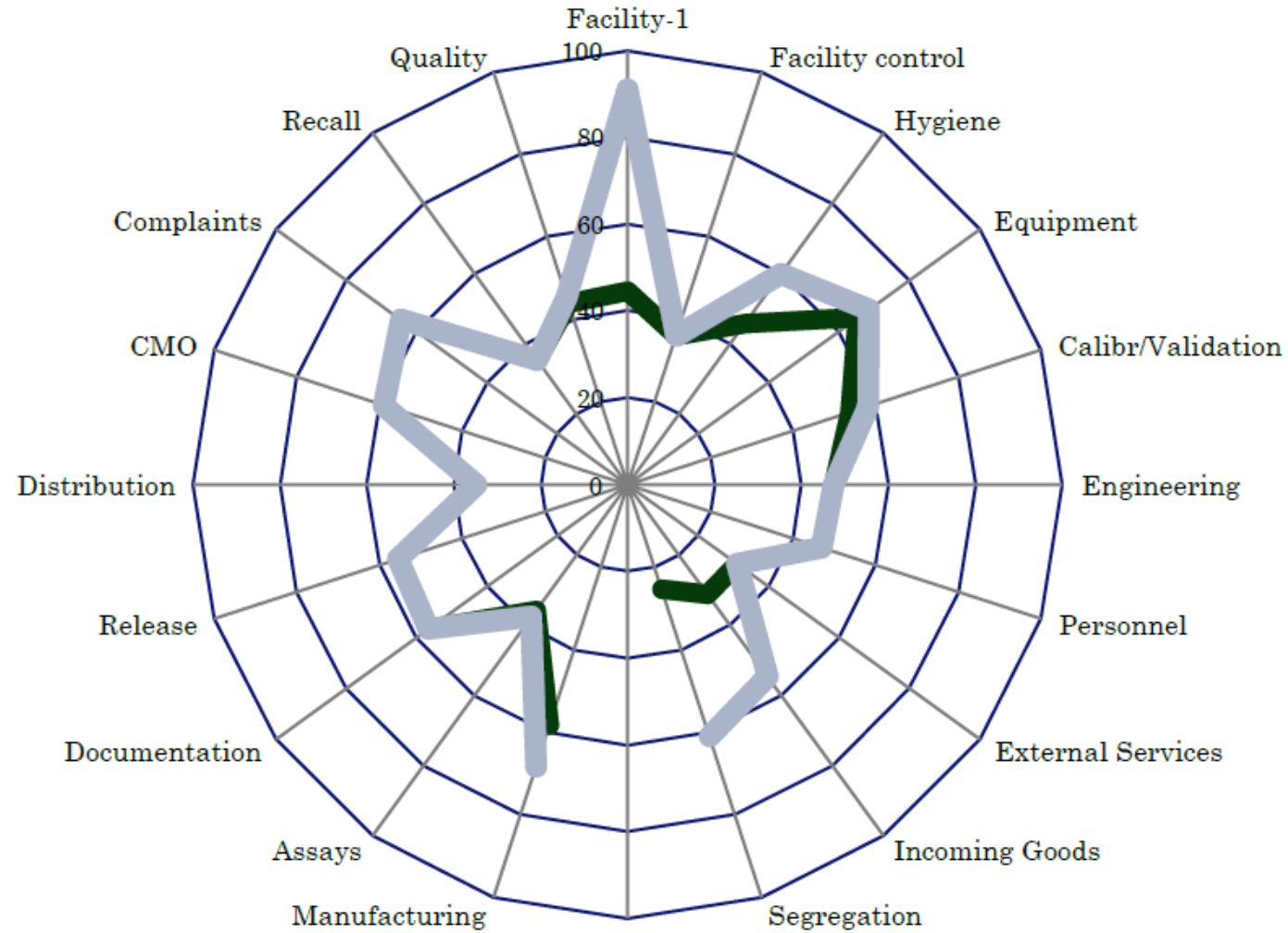


Bill Gates - February 21st, 2017





An example assessment of a QMS, including progress per element



企业内部潜在的风险：法规风险，产品质量风险，质量管理体系风险。

以 风险管理 /QbD 为基础的质量管理体系。

CFDA → 国家药品监督管理局 NMPA 你们批(准)啊/你妈爸哎。

面对当前药品监管的新形势，为更好地推动生物制药的产业发展，生产企业应该加强与药品监管部门的沟通与交流。了解最新监管法规和未来趋势，掌握生物工艺技术，对产品生命周期做好全面管理。

- **坚持质量为先的企业文化**
- **贯穿质量意识于生产全过程**
- **确保质量体系的有效运行和持续提升**
- **制造安全、有效、均一、稳定的药品**

聚焦优势重点领域，建设国际知名的高端生物医药产品制造中心。优先发展生物制品。充分发挥各地在生物制药领域的先发优势，重点推动免疫检查点抑制剂、抗体偶联药物、新型疫苗、蛋白及多肽类生物药等产品的开发，加快免疫细胞治疗、干细胞、基因治疗相关技术研究。积极推动抗肿瘤等基因重组药物的产业化，突破抗体大规模培养、生产装备与配套产品国产化等一批关键核心技术，带动各地生物制药产业快速发展。

加强配套和质量体系，促进生物医药产业集聚发展、转型发展和健康发展。加强生产配套和强化产品质量。推进药品生产过程智能化，鼓励开展智能工厂和数字化车间建设示范，加快人机智能交互、工业机器人等技术装备在药品和医疗器械生产过程中的应用。落实质量主体责任，强化医药企业质量安全第一责任人意识，健全药品安全信息追溯体系。

质量管理

质量源于设计

遵循 公司质量方针，为中国及国际市场研发、生产和销售高质量产品，牢记“质量源于设计（QbD）”。了解及执行恰当的质量管理体系模式，使公司在药品标识、质量、安全、纯度及有效性的管理上履行其道德及监管职责。

公司质量系统使我们利用科学及风险评估的方法，监管产品生命周期中的各个环节。公司具有先进的自动化设施用于生产、配方研究、分析研究、中试放大、无菌注射制剂（液体及冻干产品）生产。

设施由以下部门辅助支持：

QC实验室:

- 1.所有原料药和辅料的取样和检测**
- 2.检测 中间产物、生产用水、环境监控和最终产品**
- 3.以先进的仪器, 连续从事质量检测, 从而保证原辅料、中间产物 和 最终产品的质量 达到所规定的标准**

QA责任:

- 1.建立和完善公司的质量管理体系**
- 2.明确每个员工的独立责任。在仓库接收原辅料之前做好供应商的评估, 采购和审计**
- 3.对中间产物、纯化水 和 注射用水 (WFI) 、环境监控、及 最终产物 取样**
- 4.监控整个生产过程, 产品放行和运输, 以及顾客 (市场) 的反馈**
- 5.自检和常规顾客/法规检查, 以及总结合规性报告**
- 6.改善质量系统以期符合cGMP和最新管理要求, 例如中国FDA、美国FDA英国及欧盟的要求**
- 7.对每个员工做再 (持续) 培训, 以确保质量概念的实施**
- 8.每个员工严格遵守数据完整性方针及伦理道德行为准则**

质量部门由QC、QA、验证、计量、文件控制组成, 分别行使质量检验、质量监督、及质量管理的职能。验证部面向药品生产的全过程, 能有效地降低成本, 优化工艺, 为持续稳定地生产满足预期标准及质量属性药品的生产工艺提供可靠的质量保证。验证部制定公司的验证主计划, 并按计划组织对设备仪器做前验证、同步验证、回顾验证、再验证、清洁验证、确认/再确认的实施。

计量部负责起草公司计量相关的计量规程, 制定公司的年度及月度计量计划, 执行公司所用的仪器、仪表、量具等的计量检定及校准的实施及管理工作。

公司自建厂以来共通过了中国13次GMP认证，无菌小容量注射剂、冻干粉针剂车间通过了国家2010版GMP认证。

目前小容量注射剂（安瓿/西林瓶）生产线、冻干粉针剂生产线正在提交英国、欧盟及美国FDA的认证（部分已提交，部分正在进行中）。

公司建立了与国际接轨的GMP质量管理体系，公司执行高于国家标准的内控标准，严格控制生产过程管理，生产全员全过程贯彻实施GMP管理，引进国际领先品牌的生产及检验仪器，使高质量形成于生产过程中，做中间产品及成品的生产控制及检验，以保证产品质量。

公司为生产和销售高质量的药物制剂为方针，公司自起始物料供应商的选择至产品销售的售后质量服务，全过程严格按GMP要求管理和控制，并持续改进我们的质量体系，确保产品的质量和用药安全！

质量协同管理信息化的目标

- 提升：工作效率、产品质量及管理水平、顾客满意度；
- 降低：直接、间接和隐形成本、降低人为差错、降低风险；
- 满足：合规性、审核、法规要求（欧盟GMP、WHO、FDA, NMPA）；
- 实现：标准化、流程化、规范化、数字化质量管理信息化体系。



质量协同管理信息化体系

1.文件管控系统 Document Control System	2.审核管理系统 AMS System	3.不合格项控制系统 NCS System
4.管理评审系统 MRS System	5.客户投诉管理系统 CCS System	6.批记录管理系统 Batch record System
7.标准知识库管理系统 KM\ISO\GMP System	8.仪器量具管理系统 IMS System	9.化验室管理系统 LIMS System

企业 协同 质量管理 QMS 协作平台

管理者不用录入，直接点击选择生效的标准内容。



质量手册

QUALITY MANUAL

VERSION 5.0
NOVEMBER 2017



ICH

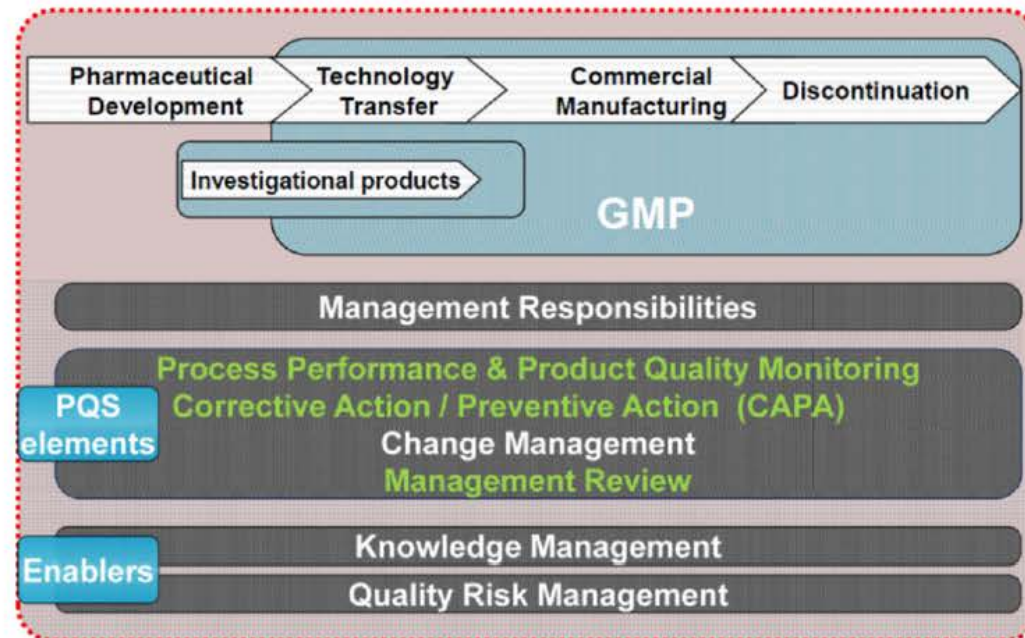
质量手册

1.8 Quality Manual

A *Quality Manual* or equivalent documentation approach should be established and should contain the description of the pharmaceutical quality system.

ICH Q10: Pharmaceutical Quality System (2008)

<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>



Quality Objectives and Performance Indicators

质量目标与绩效指标

2.3 Quality Planning

- (a) Senior management should ensure the quality objectives needed to implement the quality policy are defined and communicated.
- (e) Performance indicators that measure progress against quality objectives should be established, monitored, communicated regularly and acted upon as appropriate as described in Section 4.1 of this document.

Management Review



ICH Q10: Pharmaceutical Quality System (2008)

<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>



ICH Guidelines / Work Products / Home

The ICH topics are divided into four categories and ICH topic codes are assigned according to these categories.



Quality Guidelines

Harmonisation achievements in the Quality area include pivotal milestones such as the conduct of stability studies, defining relevant thresholds for impurities testing and a more flexible approach to pharmaceutical quality based on Good Manufacturing Practice (GMP) risk management.



Safety Guidelines

ICH has produced a comprehensive set of safety Guidelines to uncover potential risks like carcinogenicity, genotoxicity and reprotoxicity. A recent breakthrough has been a non-clinical testing strategy for assessing the QT interval prolongation liability: the single most important cause of drug withdrawals in recent years.



Efficacy Guidelines

The work carried out by ICH under the Efficacy heading is concerned with the design, conduct, safety and reporting of clinical trials. It also covers novel types of medicines derived from biotechnological processes and the use of pharmacogenetics/genomics techniques to produce better targeted medicines.



Multidisciplinary Guidelines

Those are the cross-cutting topics which do not fit uniquely into one of the Quality, Safety and Efficacy categories. It includes the ICH medical terminology (MedDRA), the Common Technical Document (CTD) and the development of Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information (ESTRI).

Key Fact

"In October 2010, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) processed its 160,000th eCTD submission."

Find the ICH Guidelines on the:

- EMA website
- PMDA website
- FDA website

Related Links

- Guidelines Index
- Notes on Regional Processes

Pharmaceutical
Development

Technology
Transfer

Commercial
Manufacturing

Discontinuation

Investigational products

GMP

ICH Q10

ICH Q10: Pharmaceutical Quality System

Management Responsibilities

Process Performance & Product Quality Monitoring
Corrective Action / Preventive Action (CAPA)

PQS
elements

Change Management
Management Review

Enablers

Knowledge Management
Quality Risk Management

对于生物药品制造的企业，产品的质量决定着企业的竞争力，市场份额、利润，甚至是生存。

随着美国、欧盟、以及我国对于药物生产监管力度的加强，“药品质量”成为大家热切关注的首要问题。

建立和实施一套完整的质量管理体系，体系设计非常重要。体系的管理实践，也要非常地细致。

GMP质量管理体系应该利用计算机技术来解决人工系统的管理难题和难点，提升质量体系的实施成效，充分发挥质量管理体系的作用。特别是对风险的管理，可以帮助企业走上持续改善、不断提高产品质量与绩效、增加企业的竞争力。

Quality Management 质量管理和概念, GMP 质量目标 和 原则

生产质量管理规范

- Premise 厂房
- Equipment Requirements 设备要求
- Document Control 文件控制
- Validation 验证方案
- Complaints 品质投诉
- Recalls 回收产品

Deviation 偏差管理 & CAPA 纠正及预防措施

Change Control 变更控制, Vendor Audit 供应商审计

- ICH Q8 - Quality by Design 质量源于设计
- ICH Q9 - Quality Risk Management 质量风险管理
- ICH Q10 Pharmaceutical Quality System 制药品质体系 GMP 年检

QbD 质量源于设计

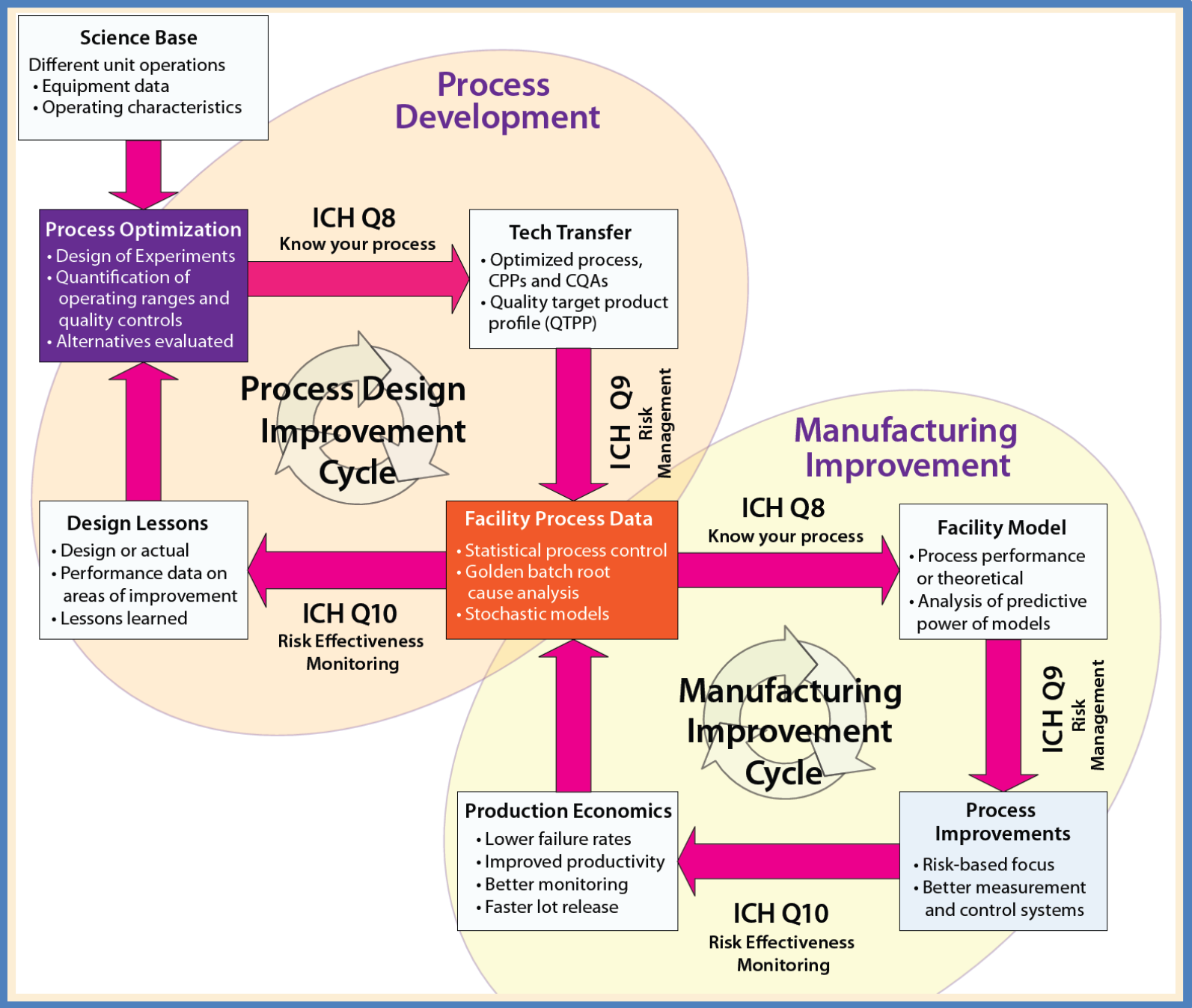
**药品质量管理的理念：“药品质量不是通过检验来控制的”，
“药品质量是通过生产过程控制来实现的”，进步到
“药品质量是通过良好的设计而生产出来的”
（即“质量源于设计”（QbD））理念。**

**这就意味着 药品 从研发开始，就要考虑 最终产品的质量。
在配方设计、工艺路线确定、工艺参数选择、物料控制等各
个方面都要进行深入研究，积累翔实的数据，并依此确定最
佳的产品配方和生产工艺。**

什么是 QbD 质量源于设计?

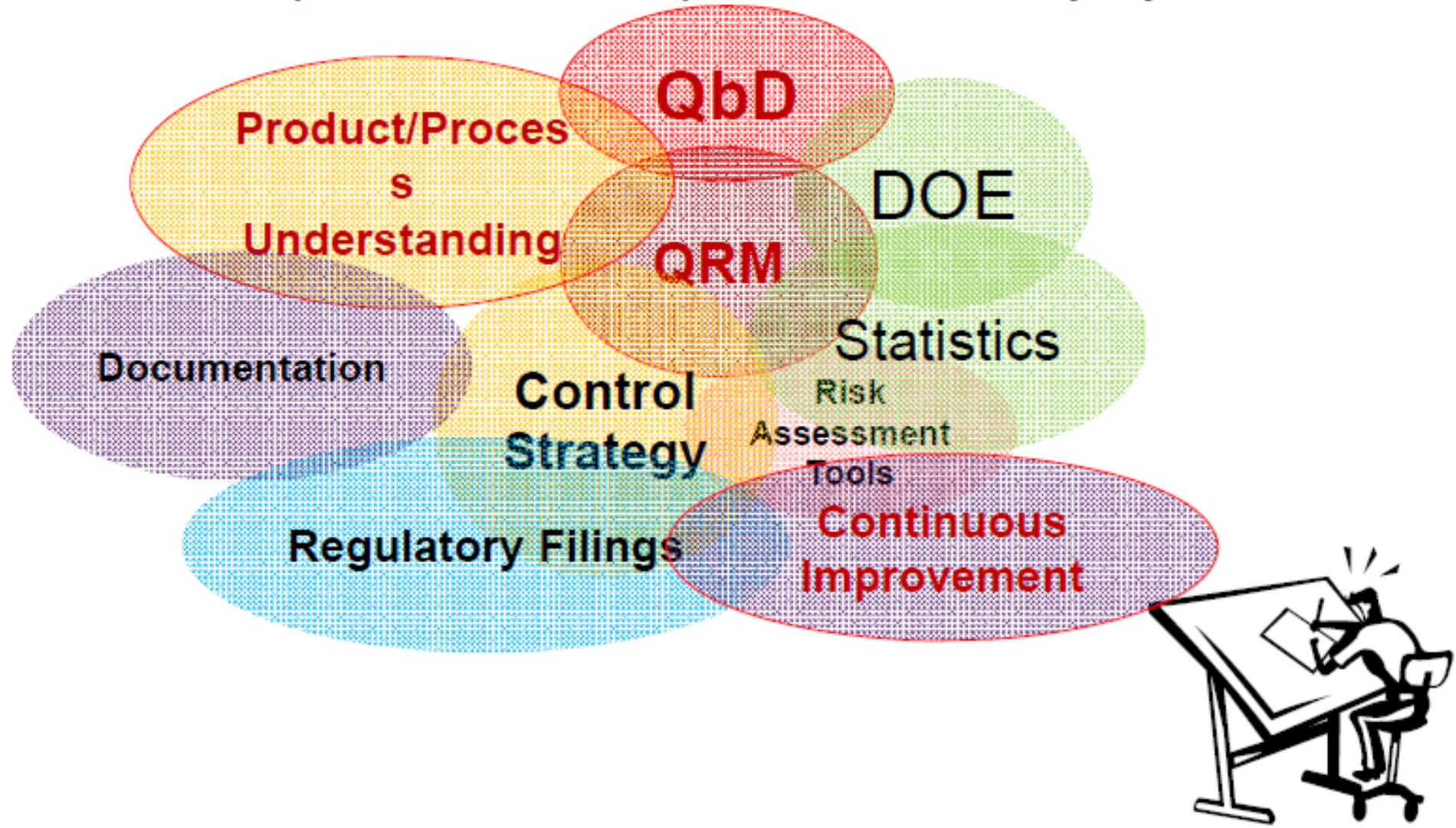
ICH Q8: 是一种基于完善的科学和质量风险管理的系统的开发方法, 从预定义的目标开始, 强调产品和工艺的理解及过程的控制。

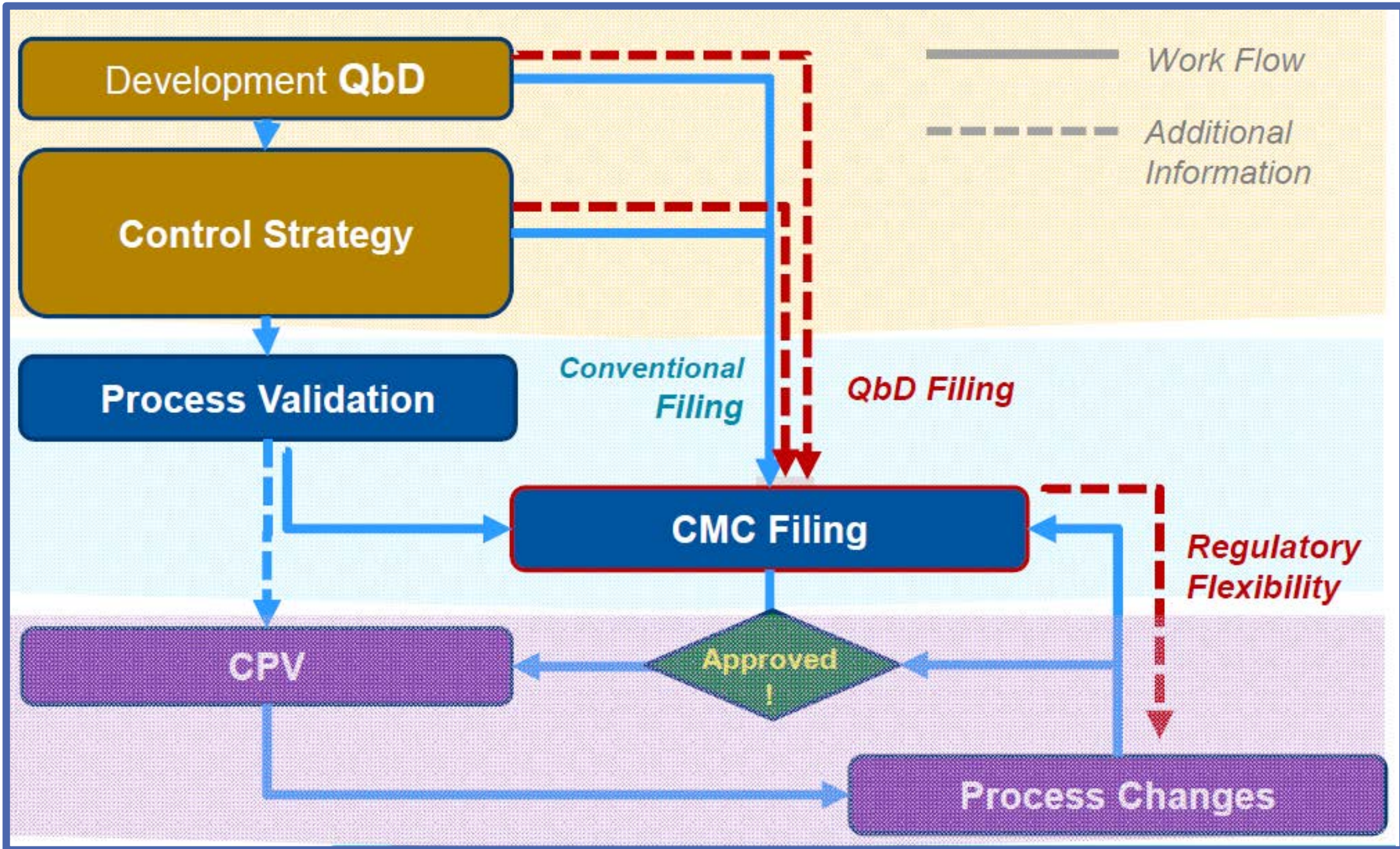
- 利用 结构 功能 知识, 来定义 产品的 重要 属性
- 使用基于科学和风险的方法, 来定义 商业生产工艺 和 批准后的 产品 生命周期 管理
- 旨在开发 更深层次的 产品 & 工艺理解, 贯穿 整个 产品的生命周期。
 - 根据产品需求, 制定 工艺控制系统
 - 提高 工艺的稳健性
 - 促进 偏差 和 变更的评估



So What Really is QbD!?

A Complex Relationship with other Components of Quality Systems

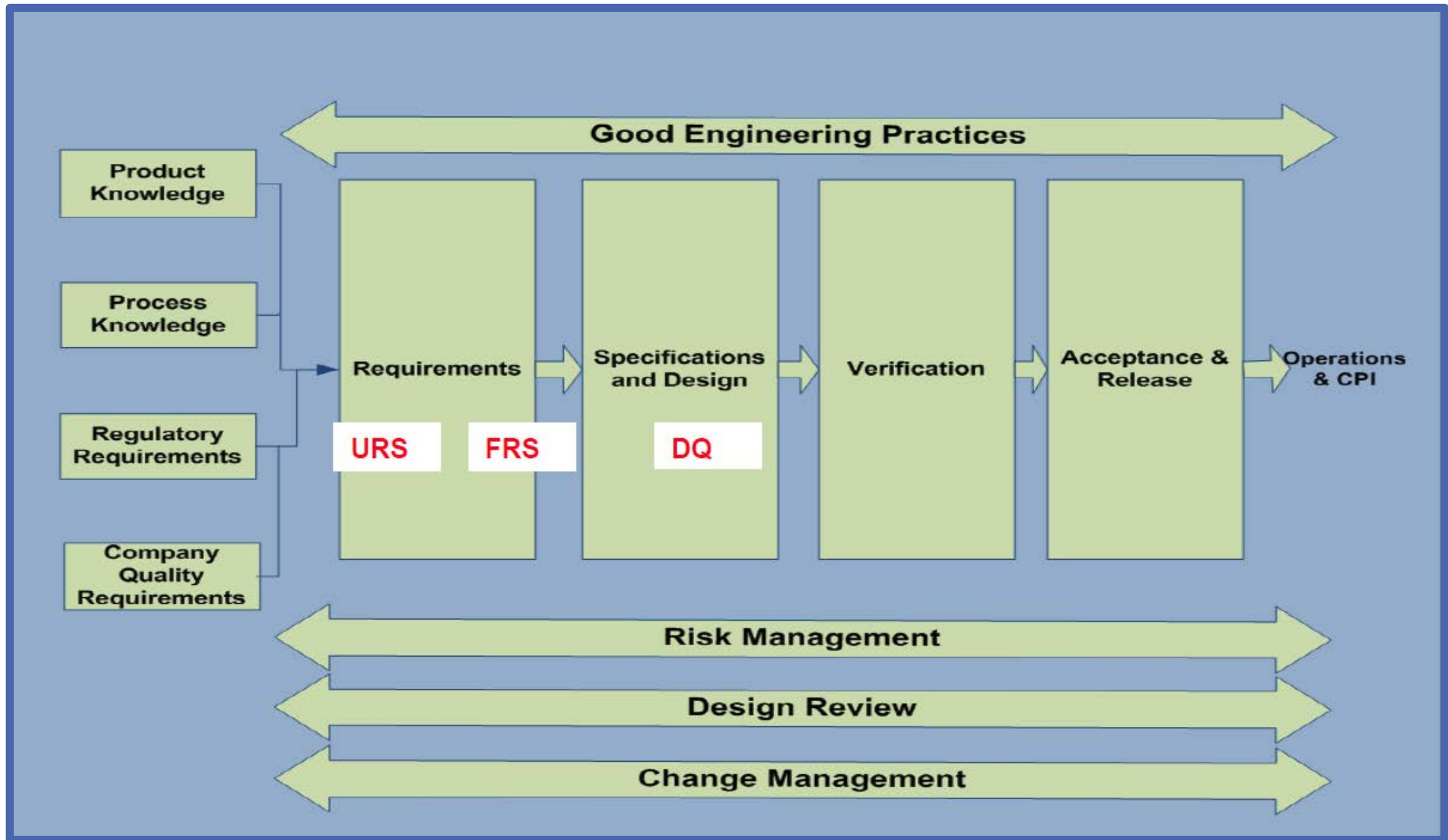




QA 责任

1. 建立和完善公司的质量管理体系
2. 明确每个员工的独立责任。在仓库接收原辅料之前做好供应商的评估，采购和审计
3. 对中间产物、生产用水和注射用水（WFI）、环境监控、及最终产物取样
4. 监控整个生产过程，产品放行和运输，以及顾客（市场）的反馈
5. 自检和常规顾客/法规检查，以及总结合规性报告
6. 改善质量系统以期符合cGMP和最新管理要求，例如中国CFDA、美国FDA、英国及欧盟的要求
7. 对每个员工做再（持续）培训，以确保质量概念的实施
8. 每个员工严格遵守数据完整性方针及伦理道德行为准则

质量部门由QC、QA、验证、计量、文件控制组成，分别行使质量检验、质量监督、及质量管理的职能。



厂房根据 GMP 的要求 而建造

GMP实施的验证要求:

厂房、辅助设施 和 设备 确认与验证

- ① 设计确认 (DQ) 应证明设计符合GMP 要求;**
- ② 安装确认 (IQ) 应证明 建造和安装符合设计标准;**
- ③ 运行确认 (OQ) 应证明 运行符合设计标准;**
- ④ 性能确认 (PQ) 应证明 在正常操作方法和工艺条件下, 能持续有效地符合标准要求。**

Quality Control of Biologics

Peptide backbone

- Aminoacid sequence
- Substitution
- Oxidation
- Deamidation
- Truncation / clip
- N & C-term heterogeneity
- ...

Molecular Structure

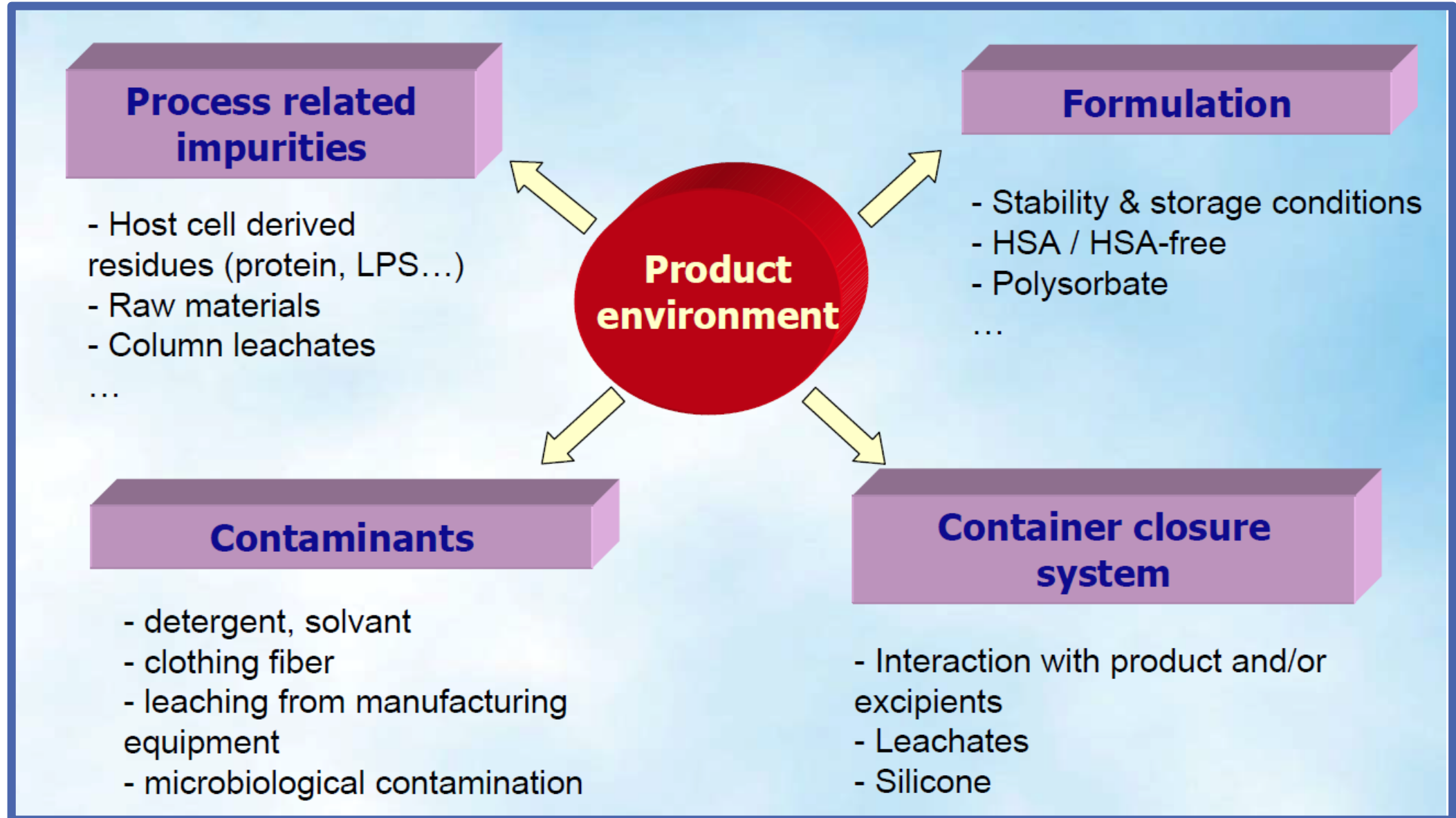
Post-translational modifications

- Glycosylation (N & O-linked)
- Methylation, Acetylation, Acylation
- Phosphorylation, sulfatation
- ...

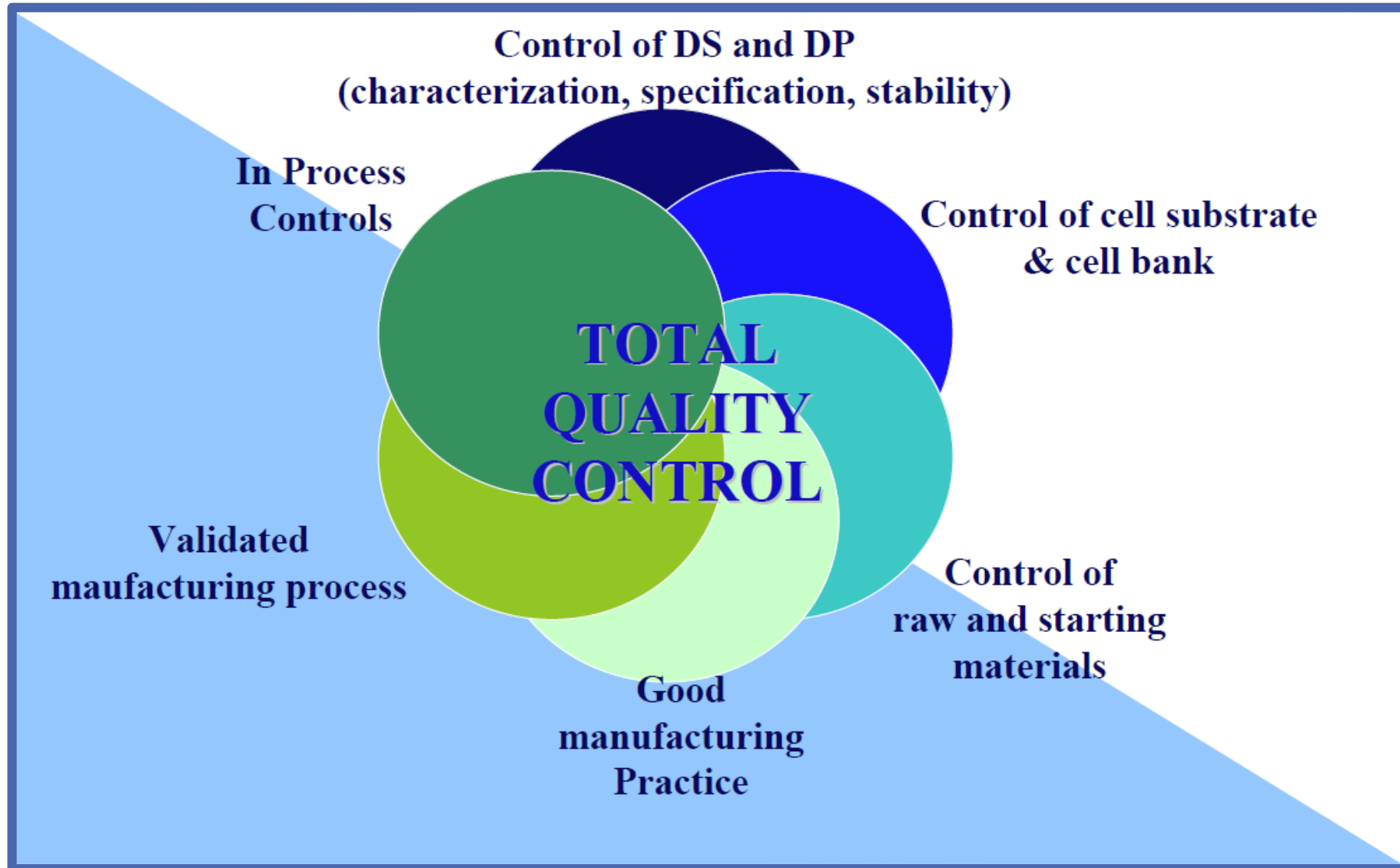
Higher order structure

- Conformation
- Aggregates
- Disulfide scrambling
- Dissociation

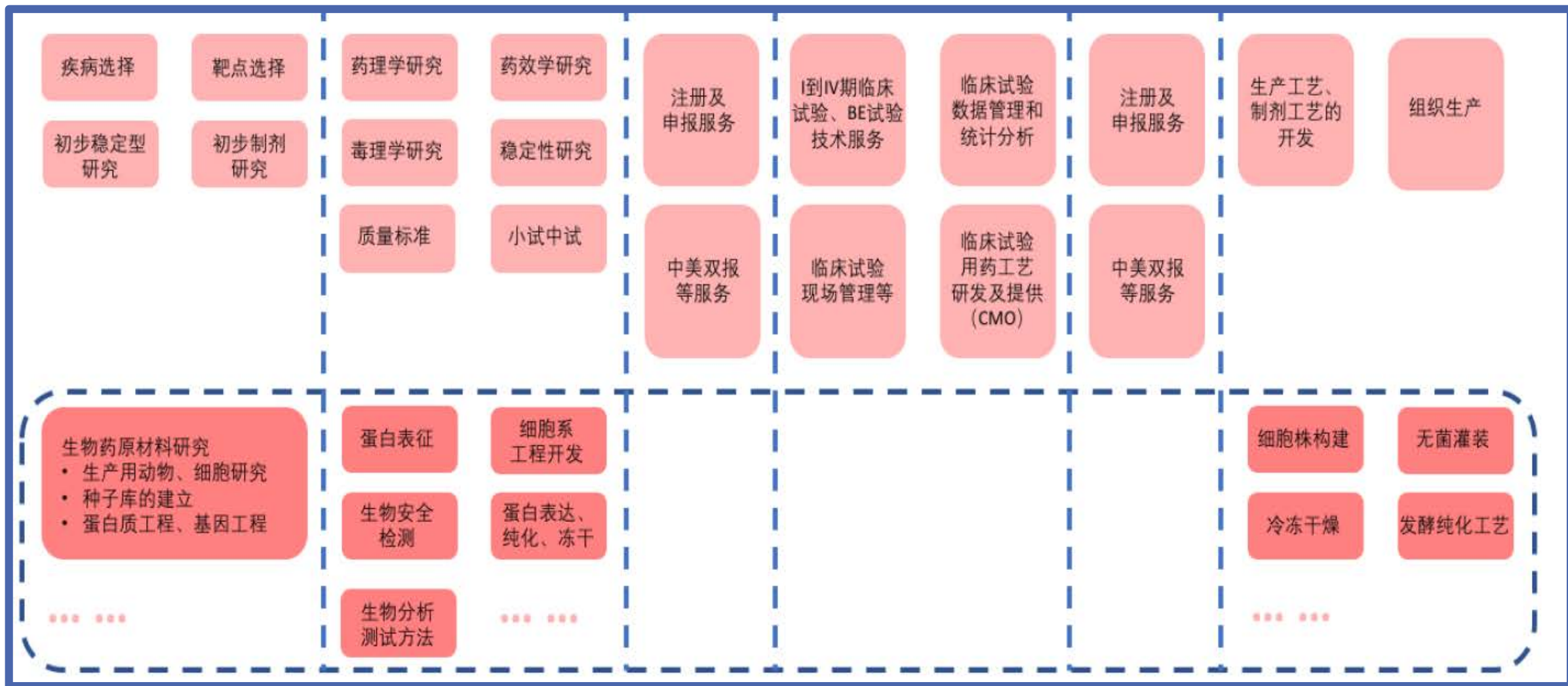
Quality Control of Biologics



Control Strategy of Biologics



生物制药行业 所需要的业务 / 服务, 覆盖 药品生命周期



Information to Be Submitted in BLA for Approval

- Applicant information
- Product, methods, establishment and manufacturing information – chemistry, manufacturing and controls (CMC)
- Non-clinical studies
- Clinical studies
- Statistics / Epidemiology
- Pharmacology / Toxicology
- Labeling
- Other information as required by statutes and regulations

What Will Inspectors Do during the Inspection?

- Walk through the facilities and visually observe the manufacturing processes of the product, including:
 - Facilities, utilities and equipment
 - Gowning
 - Aseptic processing
 - Changeover / line clearance
 - Cleaning and sanitization
 - QC testing
 - Receiving, storage, distribution & shipping
 - Data entry, data tracking
 - Batch records

System-based, Risk Management Approach

➤ The Seven Key Systems

- Quality System
- Facilities & Equipment System
- Materials System
- Production System
- Packaging & Labeling System
- Laboratory Control System
- Donor Eligibility (for cord blood)

➤ The Three Critical Elements

- Standard Operating Procedures (SOPs)
- Training
- Records

Quality System

- Responsibilities of Quality Control Unit (QCU) include:
 - Release and/or reject all components, in-process materials, containers and closures, packaging, labeling, and finished products
 - Approve and/or reject procedures and specifications
 - Change controls
 - Deviations, OOS
 - Investigations, CAPA
 - Product recalls, rejects
 - Reporting of complaints, AE, BPDR

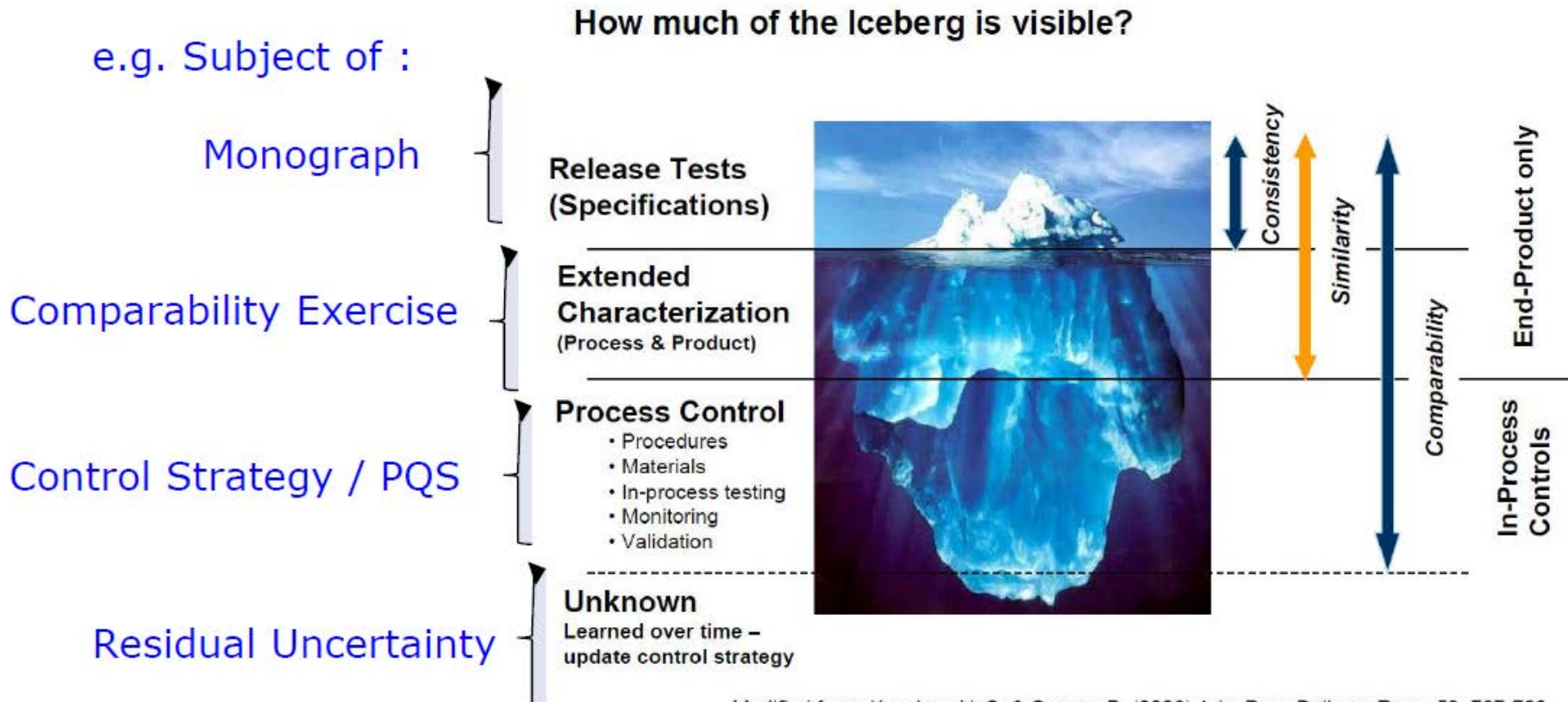
Quality System

- Responsibilities of QCU include (cont'd):
 - Batch records review
 - Annual product review
 - Validation protocols and reports
 - Evaluation of returned and salvaged products
 - Training program
 - Document controls, record keeping
 - Vendor audit/qualification



Biological Medicinal Products

Quality : assured by a number of activities

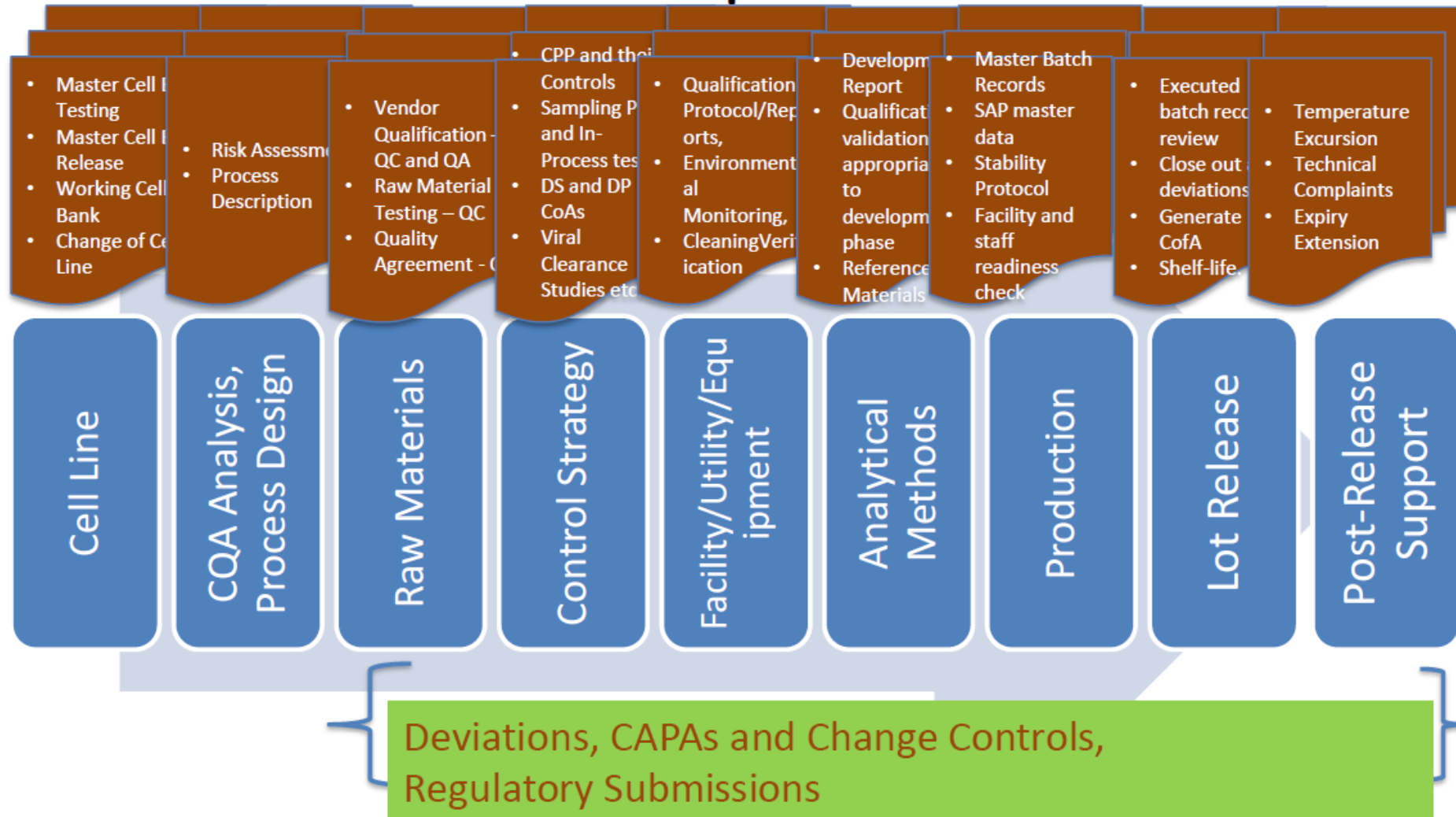


Modified from: Koszłowski, S. & Swann, P. (2006) Adv. Drug Delivery Revs. 58, 707-722
G.-B. Kresse / CMC

Elements in Biopharmaceutical Development



Quality Inputs During Pharmaceutical Development

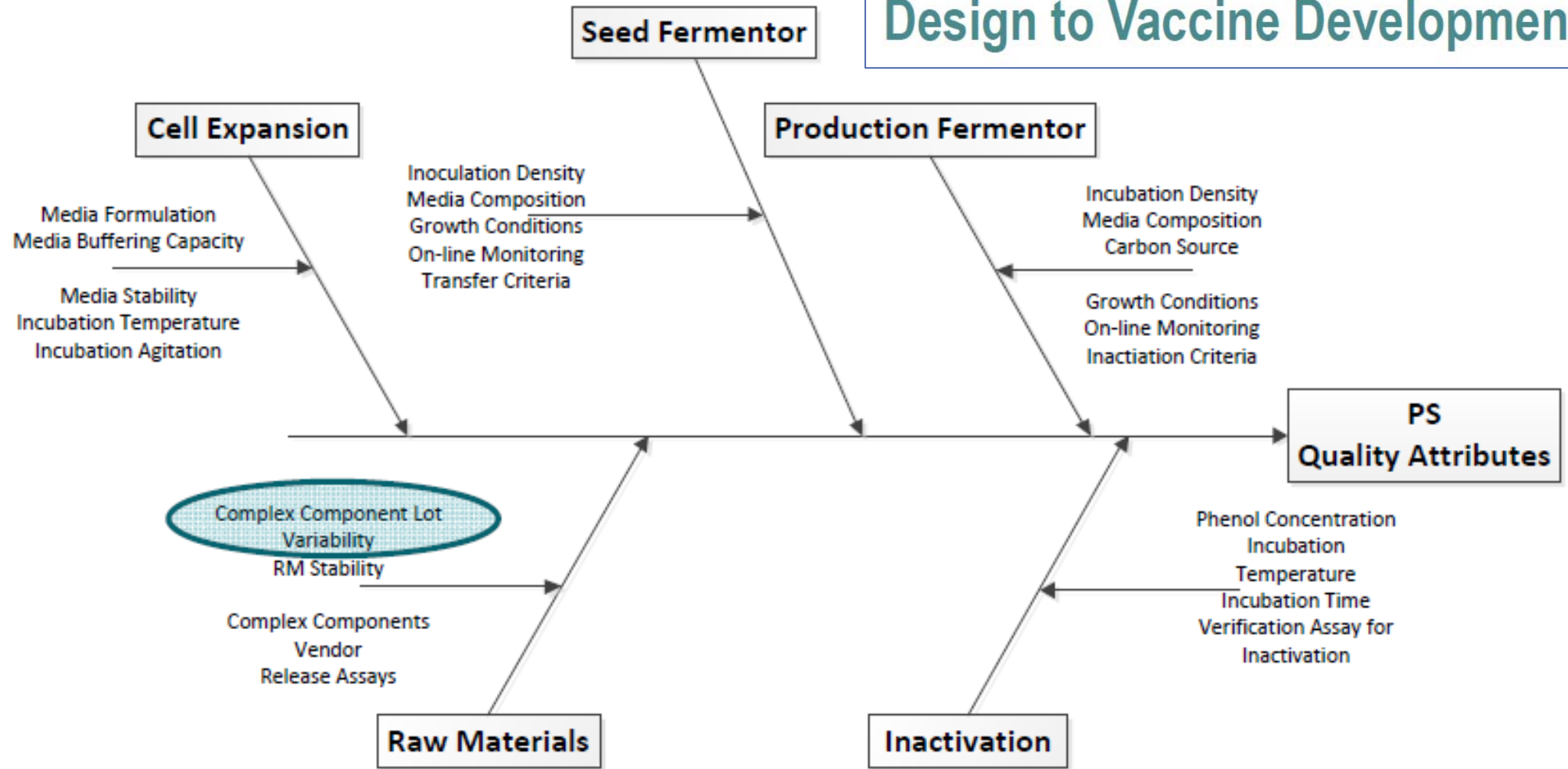


工程细胞及库的构建

- 设计药物生产的策略
 - 基因，产物，细胞的选择
 - 产量规模，技术
- 用DNA重组技术把要表达的基因插入于载体DNA
- 把表达载体转入细胞中
- 筛选单克隆细胞
 - 细胞中要表达的DNA及蛋白分子符合要求（qPCR, FACS, SDS-PAGE...）
- 在实验室中小规模培养细胞
 - 检测DNA顺序是否与预期相符
 - 检测蛋白分子是否能如预期的表达，分子量是否与预期相符
- 三级细胞库的管理、检定
 - 原始细胞库
 - 主细胞库
 - 工作细胞库

➤ Ishikawa Diagram

Application of Quality by Design to Vaccine Development



上游

培养基准备
(培养基成分的优化)



工作细胞库 (WCB)



生物反应器 (~48 小时)
生产监控 (CO₂, pH, 温度 ...)
(细胞生产的优化, 代谢基因及代谢产物的表达; 中控检测)



离心收获/过滤

下游

捕获 (Capture chromatography, 如 Protein A)



精制 (Polishing chromatography)
(中控检测)



病毒过滤



超滤 (Ultrafiltration)

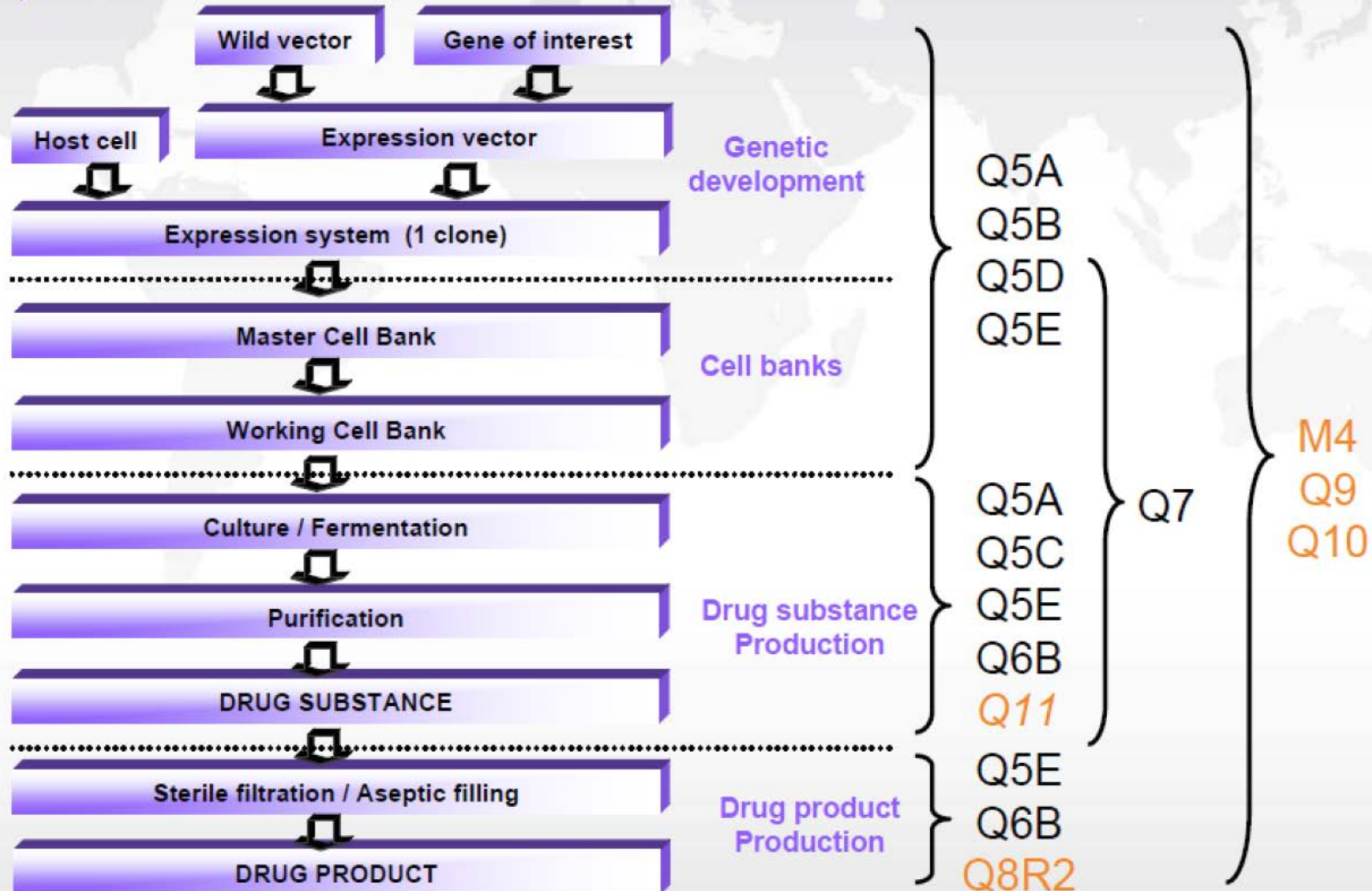


制剂 (Formulation) (优化)



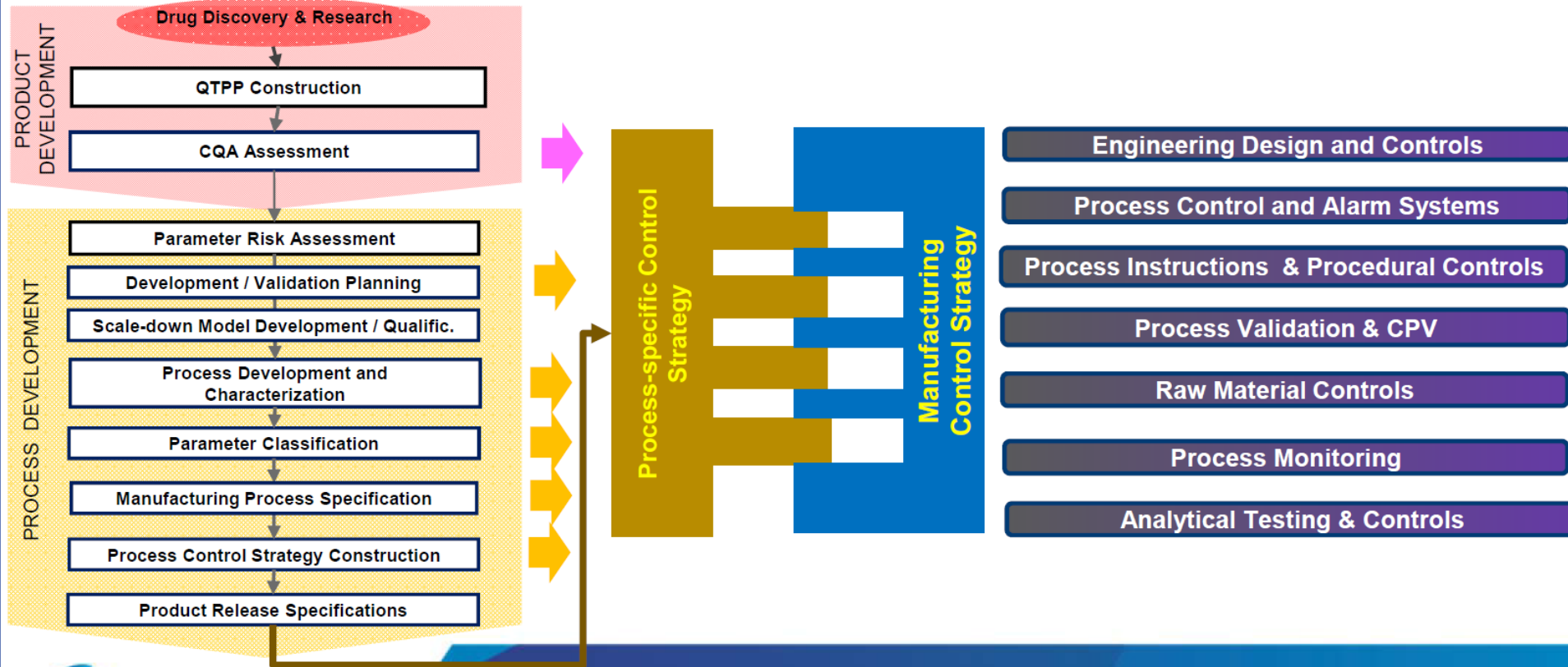
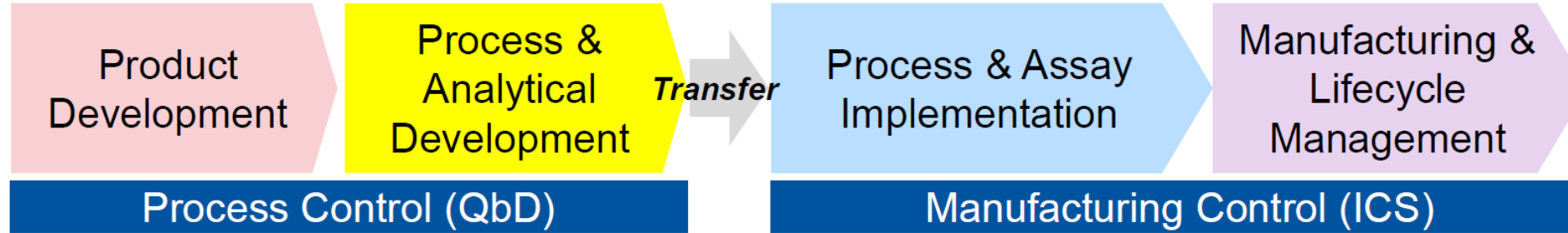
分装 (Bulk filtration and fill)

Typical biotech manufacturing process



Using QbD Outputs to Build the Control Strategy

A Truly Integrated Set of Control Systems is Required Leverage QbD



整体CQA风险的
评估

=

CQA 关键程度的
评估
严重程度

X

工艺能力
CPPs

X

测试策略
可检出性



风险评估

严重影响 X 不确
定性



风险评估

严重影响 X 不确
定性



中控

测试标准

设计空间

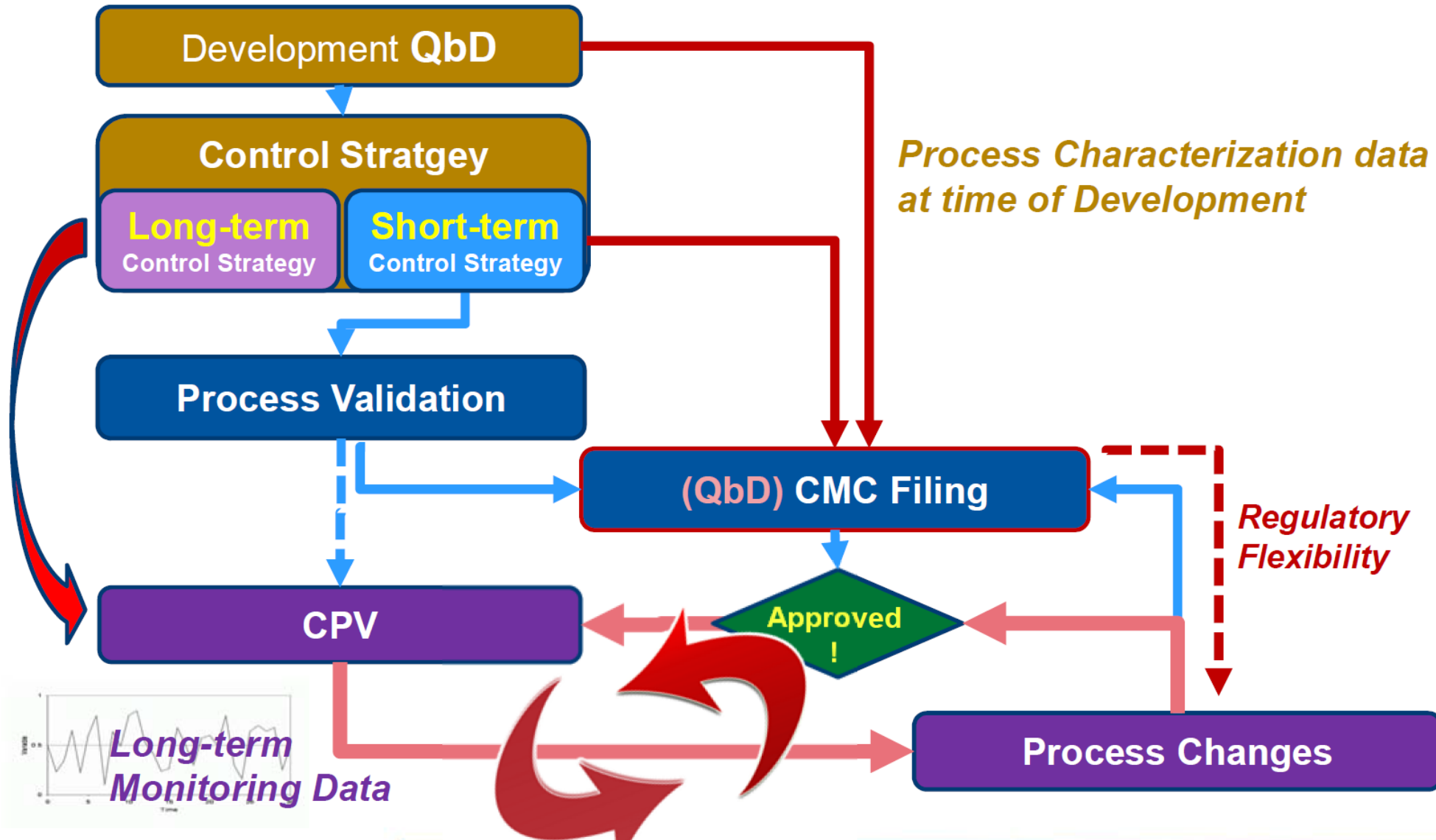
工艺参数分类



质量风险控制策略制定
是基于对每一个CQA
的风险最终评估做出的

A Robust Long-term Control Strategy Required.....

Process Characterization during Development can not guarantee long-term Control.....



总质量控制 =

对细胞及细胞库的控制

+

对原材料的控制

+

对生产过程的控制

优化及验证过的生产程序

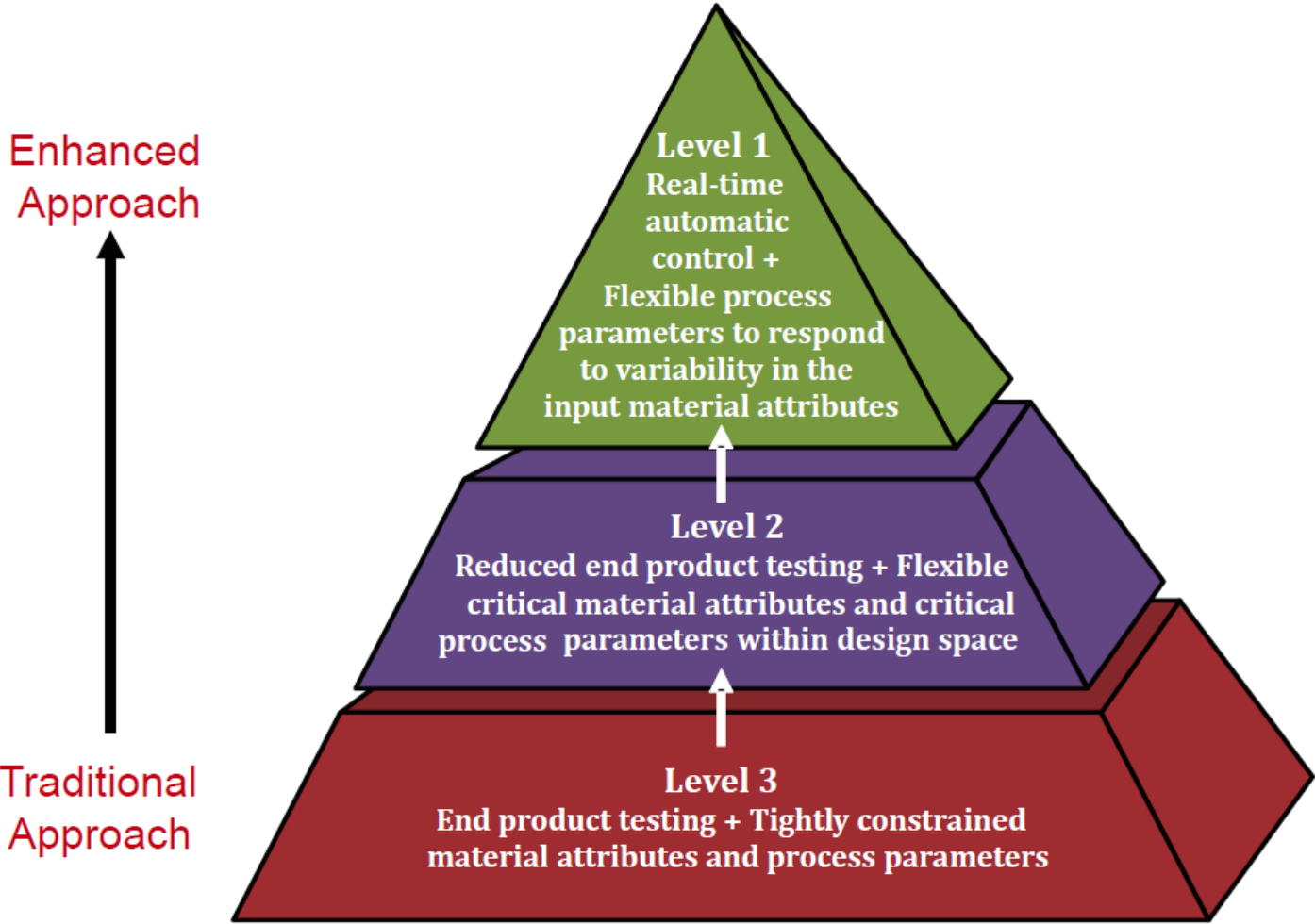
+

GMP

+

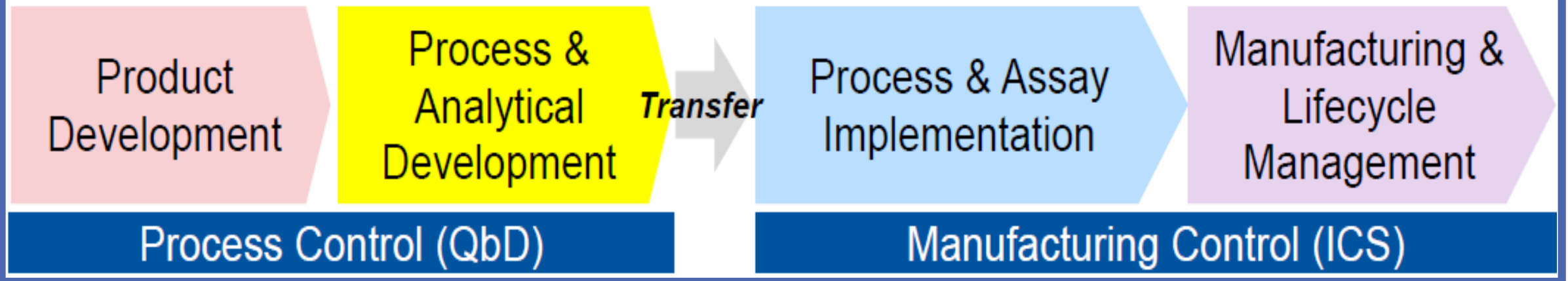
**对药物产品的质量检测
(表征、放行测试, 稳定性分、制定检测标准)**

Control Strategy Implementation Options



Using QbD Outputs to Build the Control Strategy

A Truly Integrated Set of Control Systems is Required Leverage QbD



分子基本结构的变异

- 氨基酸顺序的替换 (substitution)
- 截断 (truncation)
- N & C-端异质性

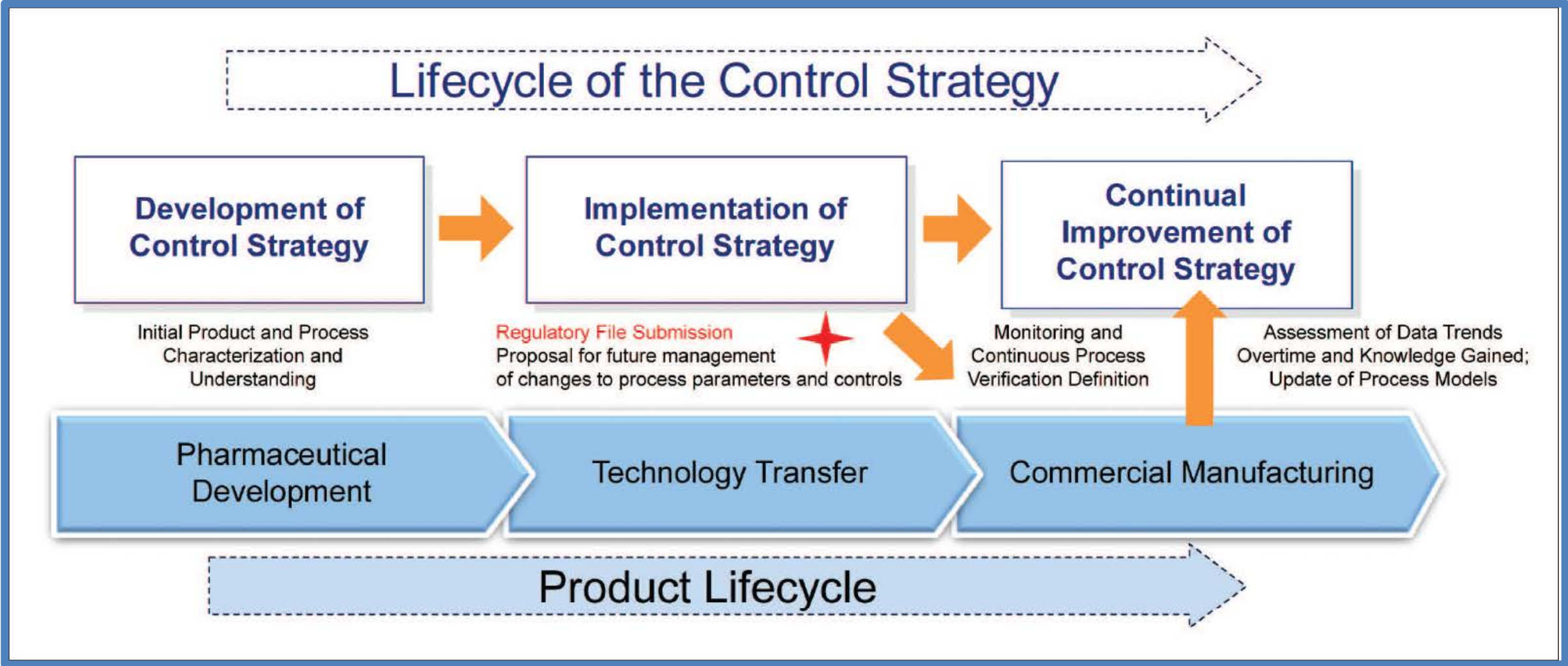
翻译后的修饰 (PTM)

- 甲基化 (Methylation)
- 乙酰化 (Acetylation)
- 酰化 (Acylation)
- 磷酸化 (Phosphorylation)
- 糖基化 (glycosylation, N & O-linked)
- 氧化 (Oxidation)
- 去酰胺 (deamidation)

蛋白质分子高级结构的变异

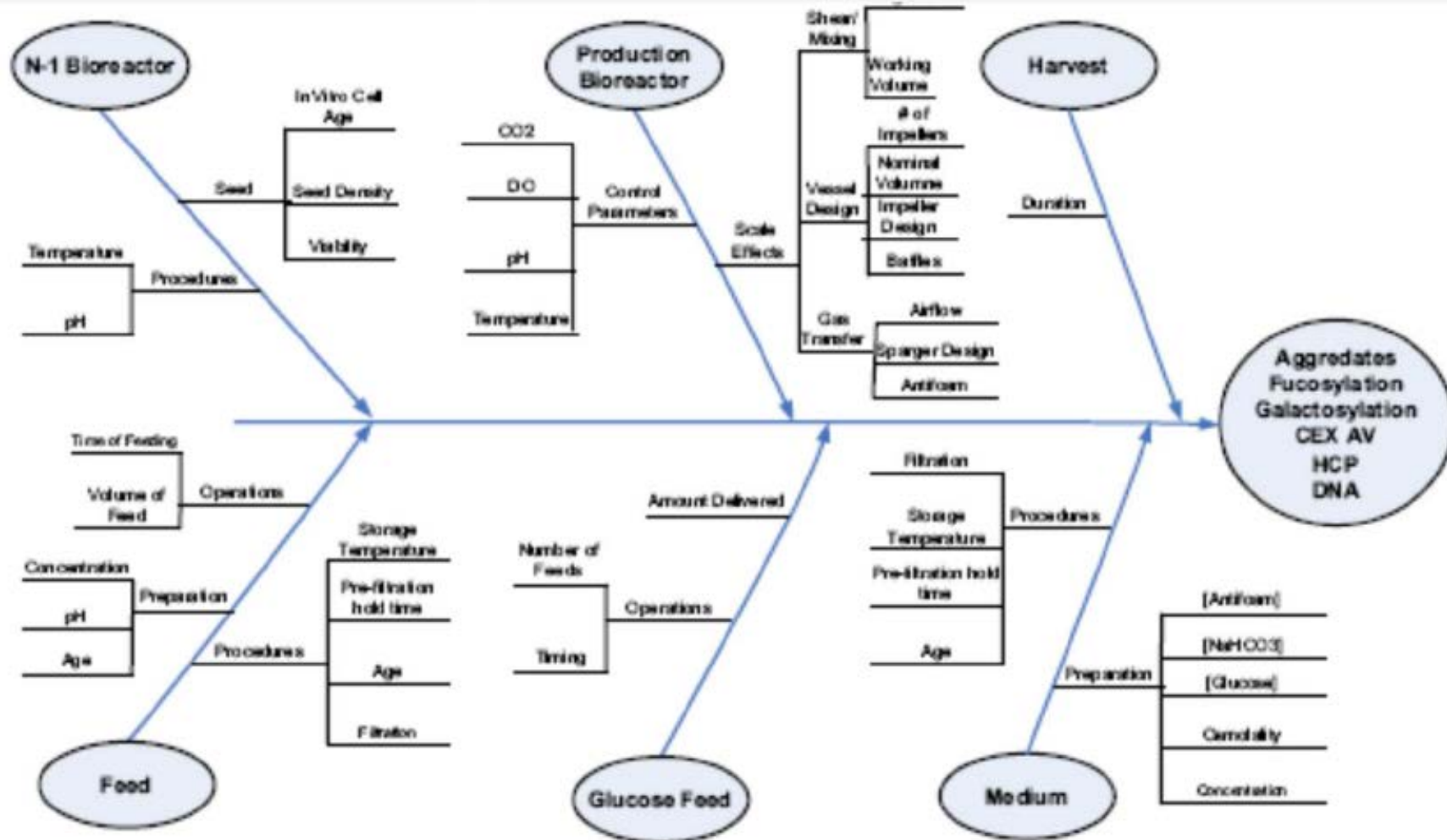
- 聚合 (aggregates)
- 二硫键错配 (disulfide scrambling)
- 解体 (dissociation)

Linkage between product and Control Strategy lifecycles

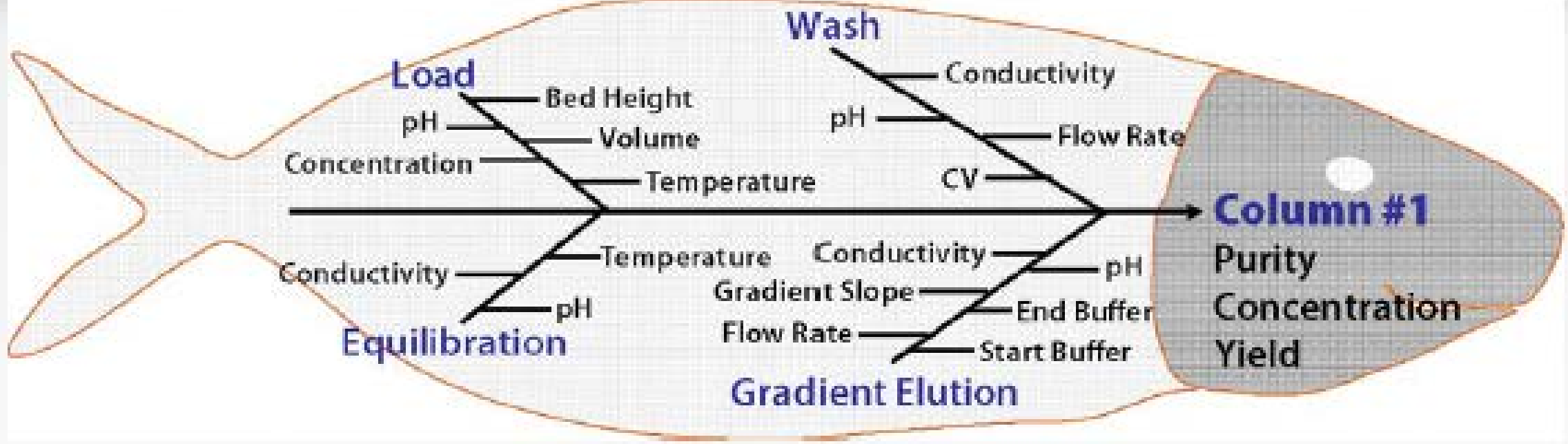


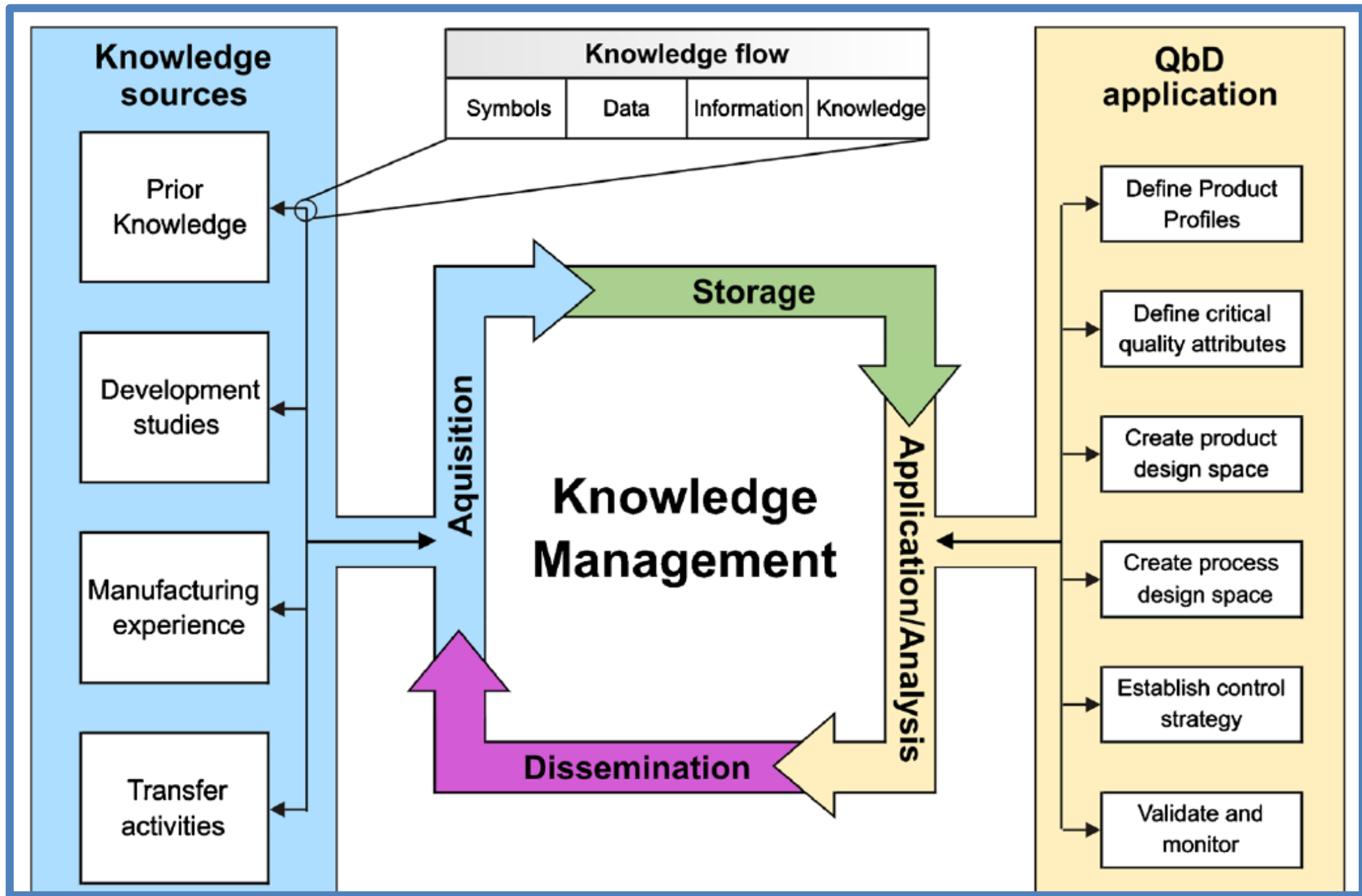
项目	检测
安全	内毒素
	微生物含量
杂质	寄主细胞蛋白
	寄主细胞残余DNA
	残余蛋白 A (Protein A)
常规属性	pH
	渗透压
	外观
浓度	蛋白含量 (A280)
纯度	SE-HPLC , RP-HPLC
	SDS-PAGE , CE-SDS
电荷不均一性	IEF, cIEF
	CEX
鉴别	肽图
生物活性 (Potency)	ELISA, 细胞活性检测 (Bioassay)

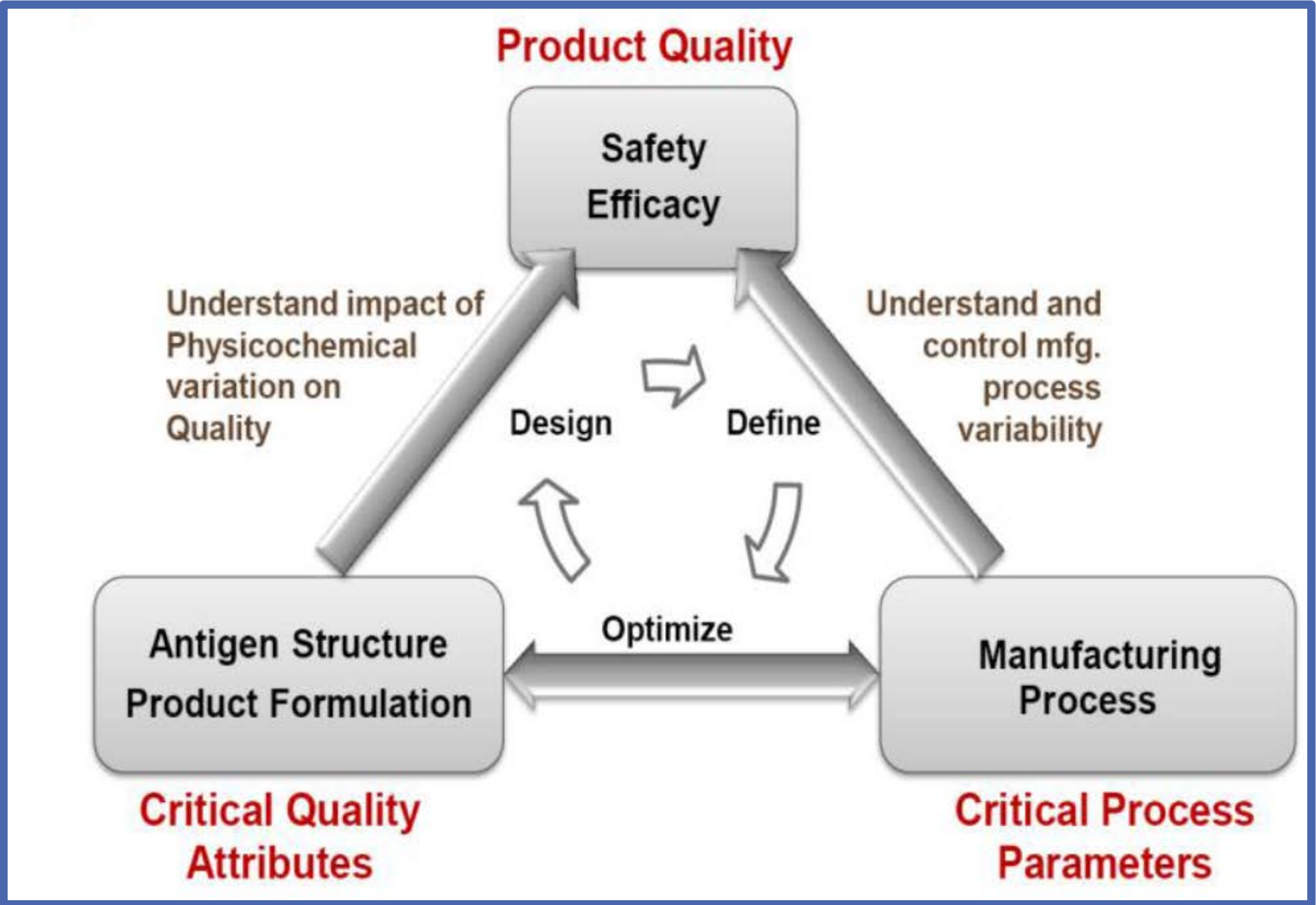
Culture Process Development



Assessment of Risks - Chromatography Parameters









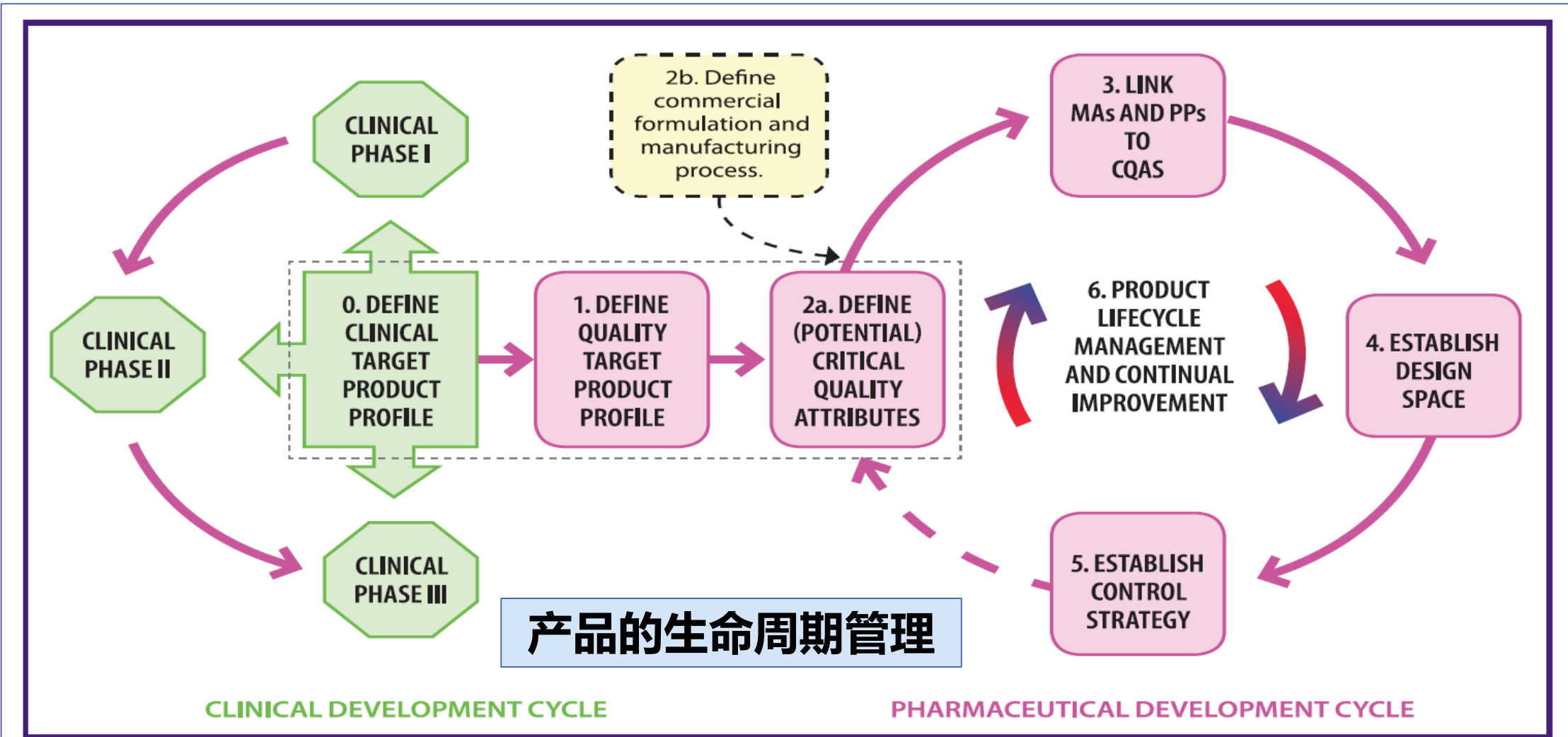


Figure 2: Science- and risk-based development of a drug product integrating the clinical and quality-by-design cycle. MA: material attribute; PP: process parameter).

产品的 供应链管理

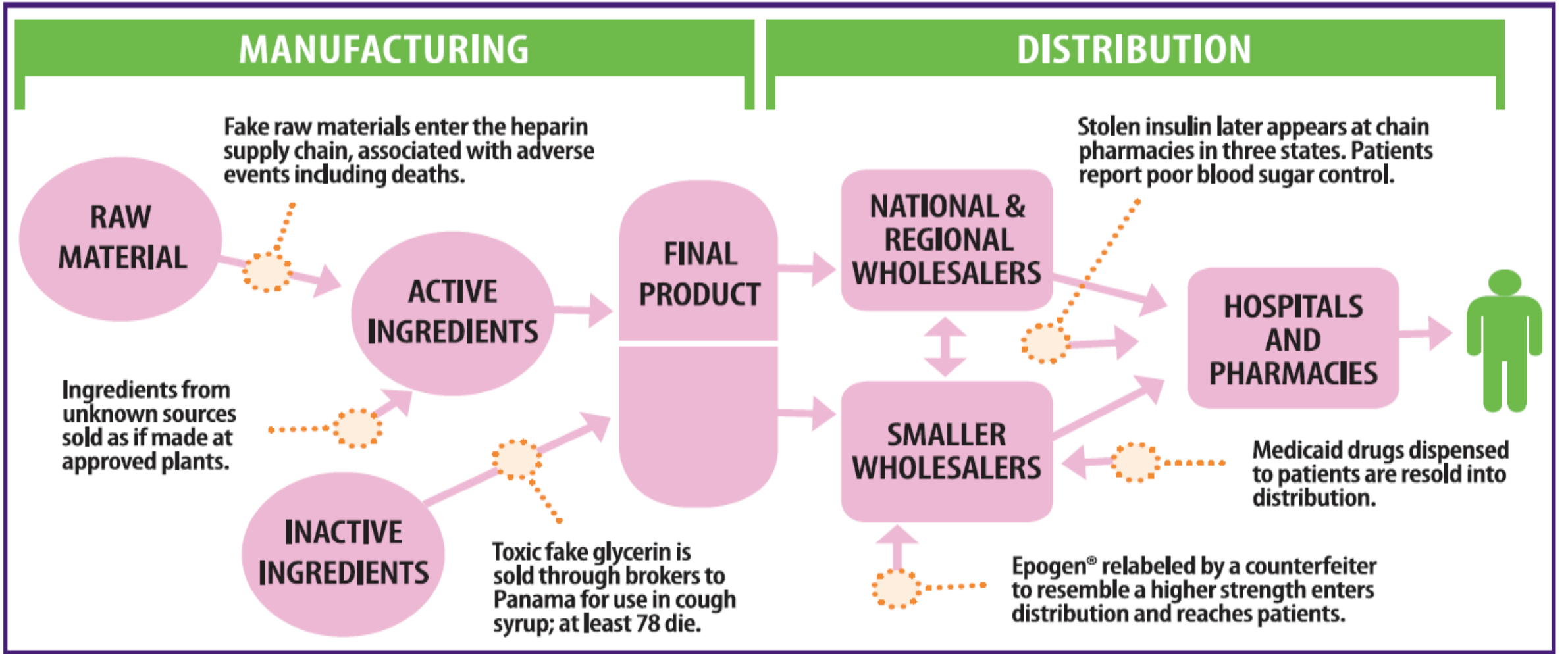
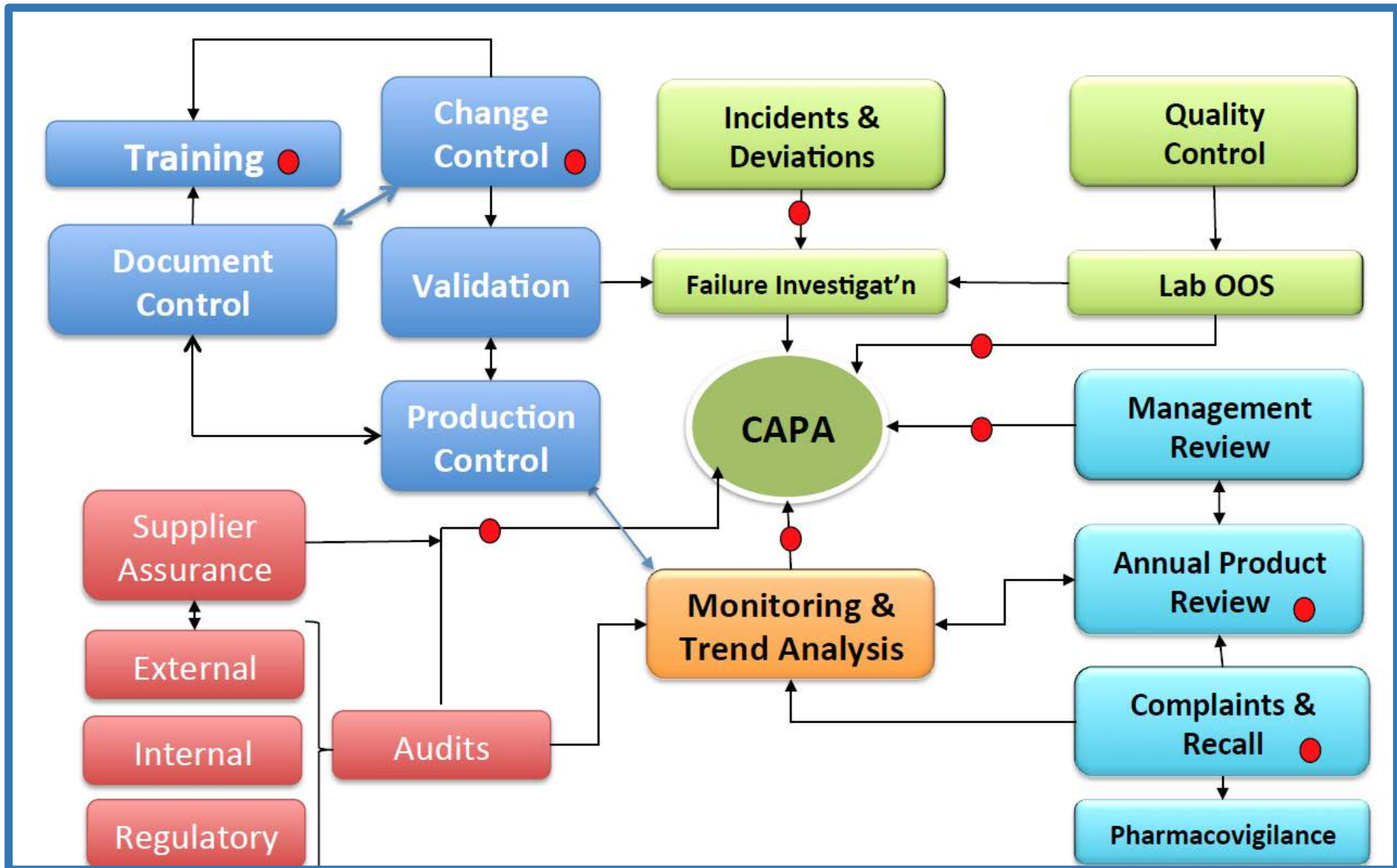


Figure 3: The pharmaceutical supply chain with examples of vulnerability/potential failure modes (figure adapted from PEW Health Group⁶).

Compliance Programs





- Change control, reprocessing, batch release,
- Annual product review
- Validation protocols,
- Product defect evaluations
- Evaluation of returns.

Quality Assurance

Production System

Material System

Equipment / Facilities

Package / Label System

Laboratory System

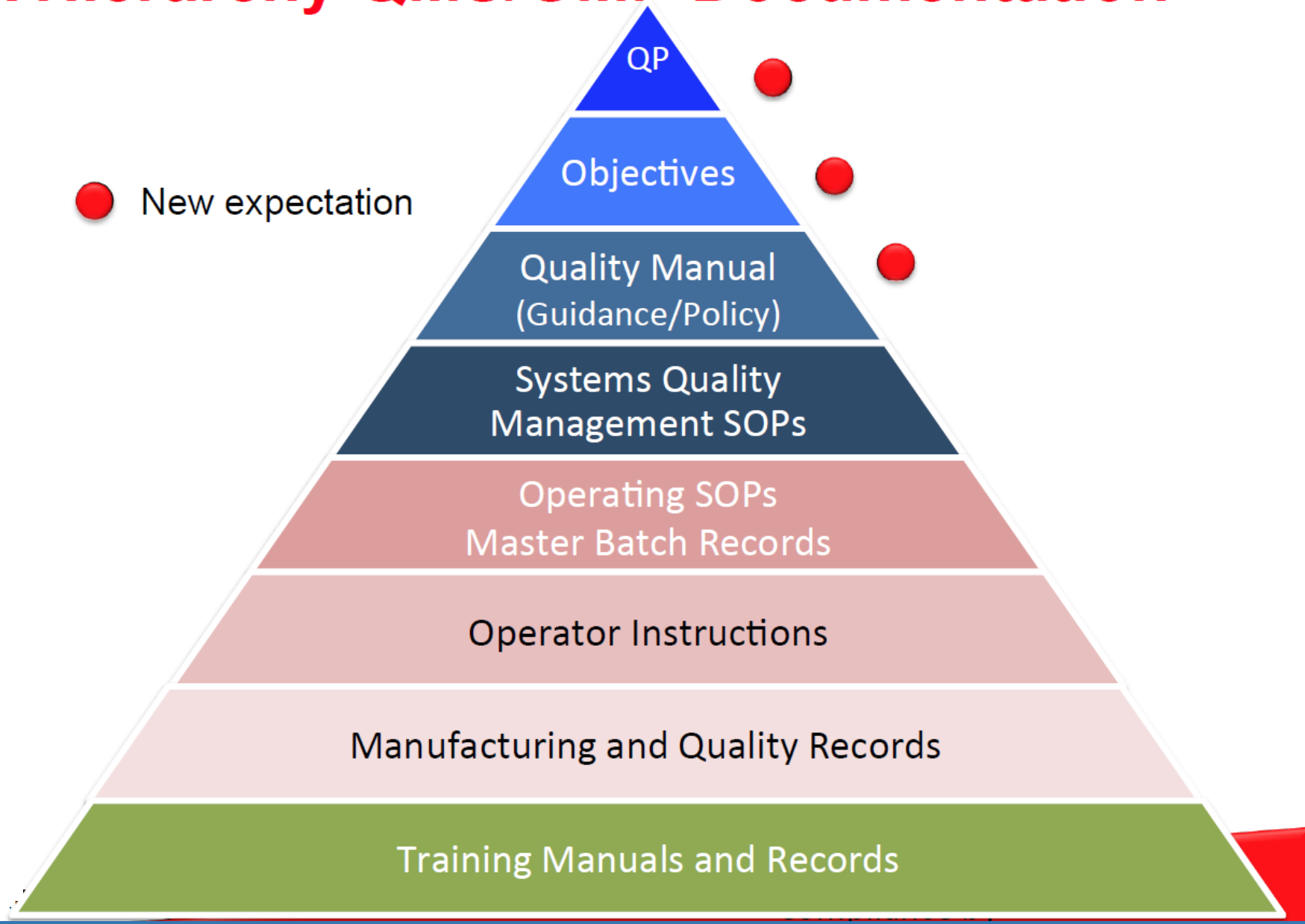
Pharmaceutical Quality System (ICH Q10)

Quality by Design (ICH Q8)



Quality Risk Management (ICH Q9)

A Hierarchy QMS/GMP Documentation



Development of Personnel

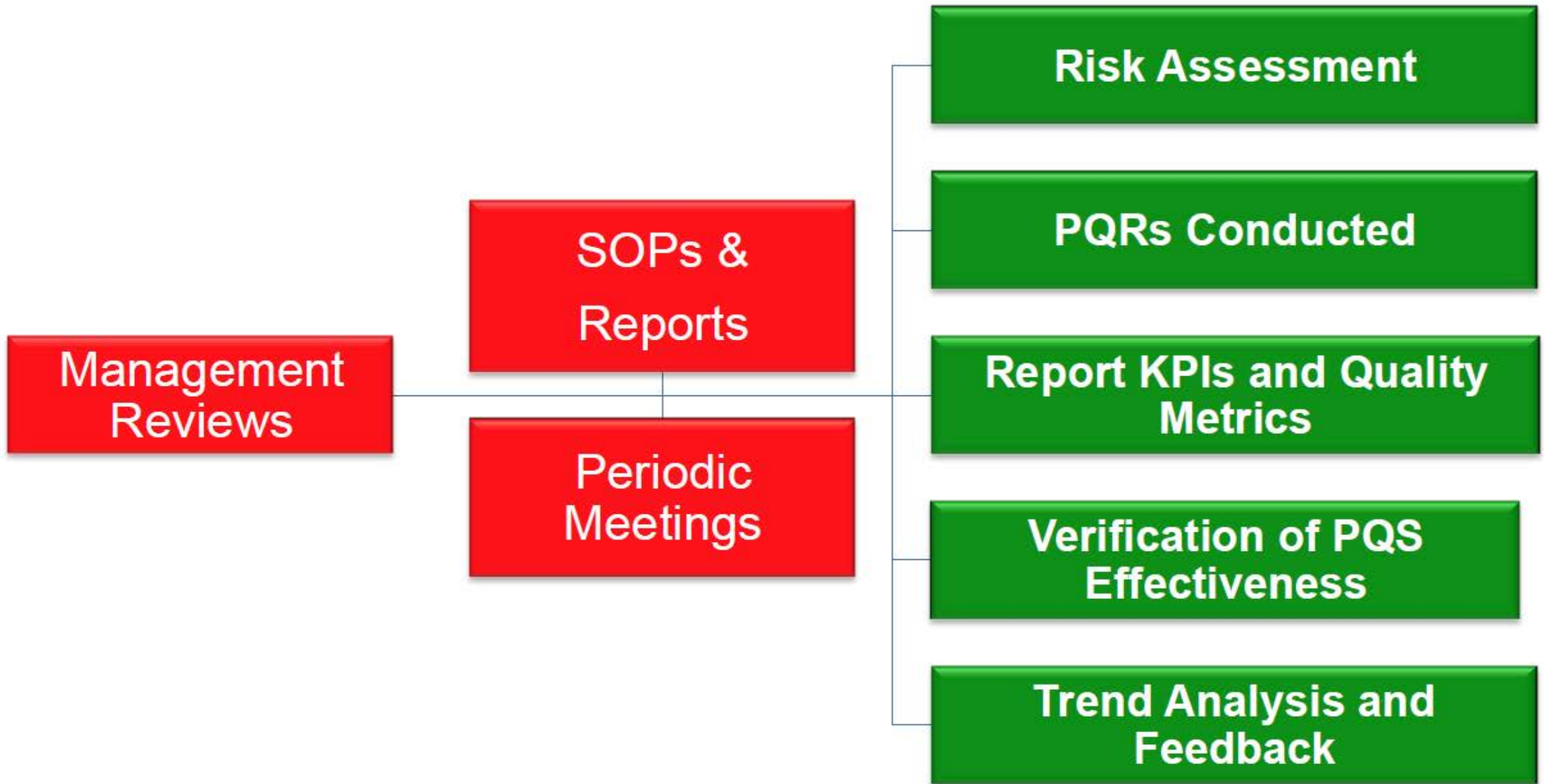


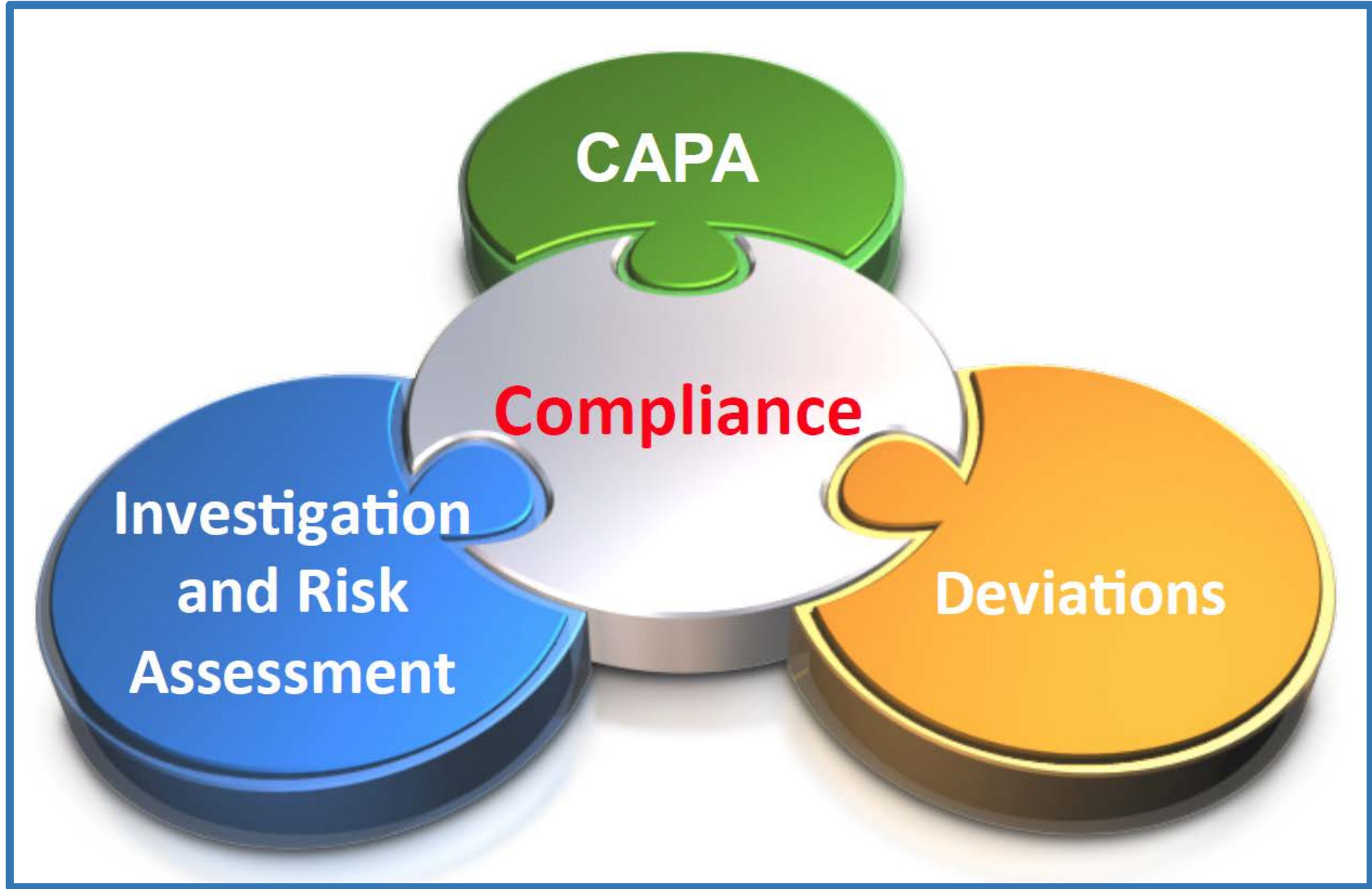
PQS

- Knowledge Management, Training and Education
- Monitoring Systems
- Change Management
- CAPA & Improvement
- Management Review and Responsibility
- Quality Planning & Resources
- Process Performance and Product Quality Monitoring System

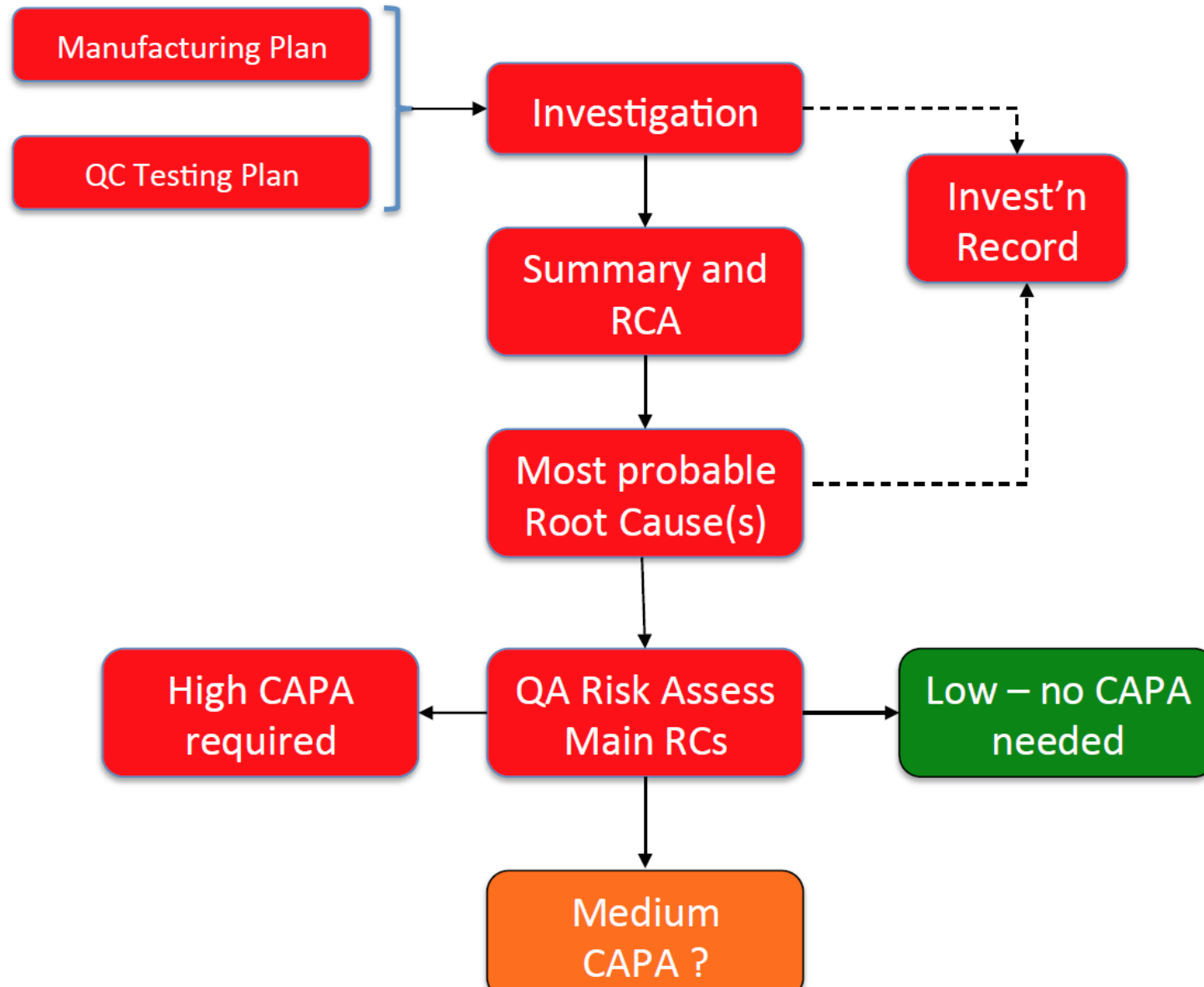
GMP

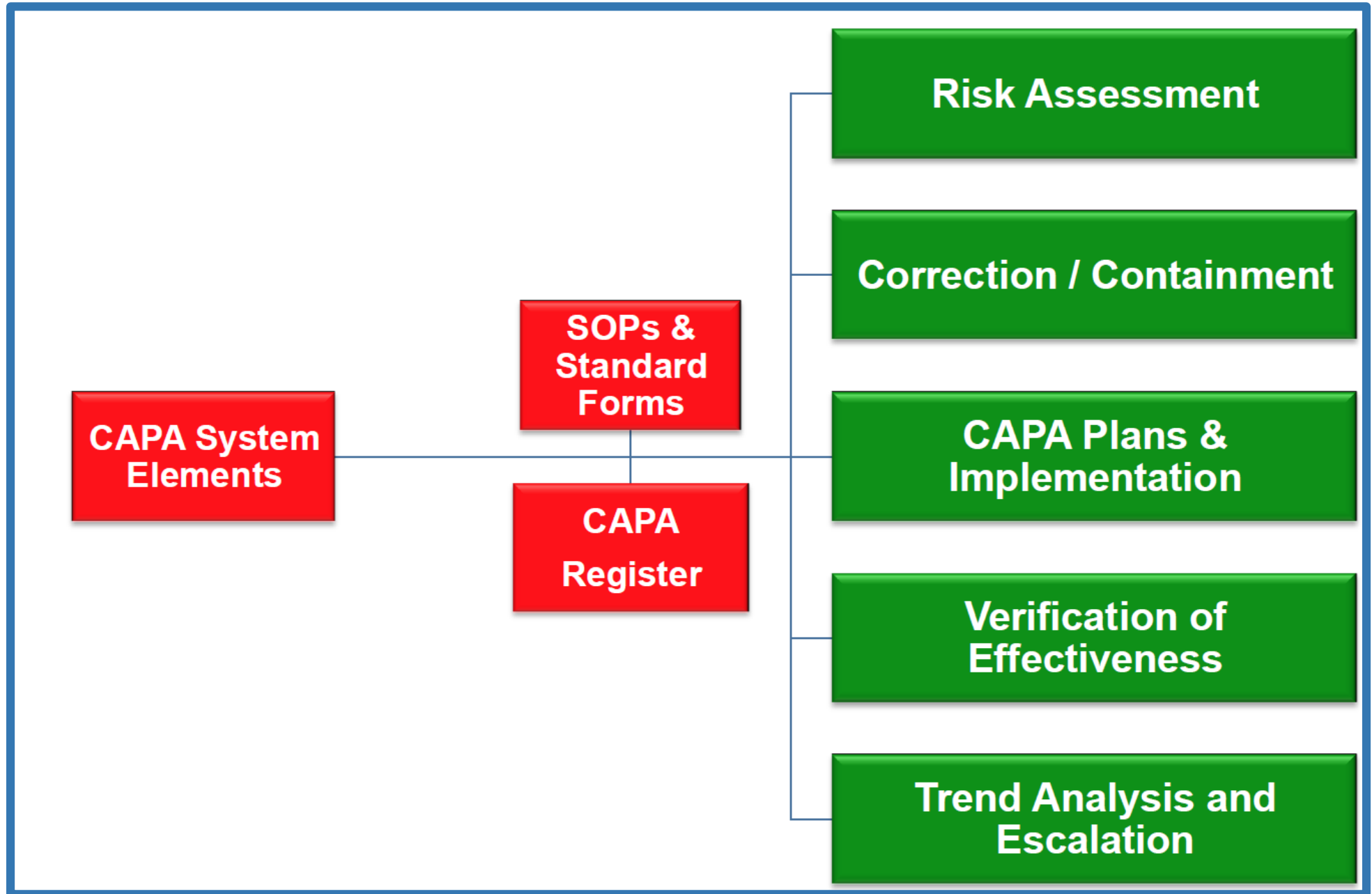
- Quality Management/Quality Assurance System.
- Facilities and Equipment System.
- Materials System.
- Production System
- Packaging and Labeling System
- Laboratory Control System





Deviation Investigation Flowchart





CAPA Management Flowchart

