



第 56 号技术报告（2016 年升版）

治疗性蛋白药物（API/生物活性物质）研发过程中分级质量管理体系以及
cGMP 的应用

PCMO[®]
Paradigm Change in
Manufacturing Operations[®]



生物药品从靶点发现到商业化的发展过程中，涉及的内容和参与的部门比较多。在该领域从事某一个岗位如果不知道该过程的概貌，很难从全局角度出发优化自身的工作方式。

该 56#号技术报告，以产品的生命周期为轴线，以保证生物药品的安全性和有效性为基础，以满足生物药品的注册中的 CMC 要求，和生物药品生产中需要满足的 cGMP 要求为目标，描述了生物药从 R&D 阶段到临床 III 期完成的这个阶段中 cGMP 和 CMC 的要求，同时描述了涉及的部门职责。

以本文档为起始读物，可以帮助初入行者较快了解自己的岗位在整个 CMC 领域的位置；同时，该文档适用具有一定工作经验的同行，其丰富的推荐读物以及参考文献，可以帮助读者对照自己的工作，查漏补缺，加深对自己岗位的认识，从而提高工作效率。

个人为了深入学习技术文件，对英文版本进行了翻译，限于时间和个人能力，难免出现疏漏，欢迎读者至信译者化磊召（邮箱 h_leizhao@126.com）指正。

第 56 号技术报告（2016 年升版）

治疗性蛋白药物（API/生物活性物质）研发过程中分级质量管理体系以及 cGMP 的应用

生产制造中的发展范例（PCMO®）

2008 年 12 月，PDA 发起了 PCMO 项目，旨在促进 ICH Q8，ICH Q9，ICH Q10 的科学实施。PDA 董事会（Board of Directors）联合 PDA 法规事务委员会（Regulatory Affairs）、质量顾问委员会（Quality Advisory Board）、生物技术顾问委员会（Biotechnology Advisory Board）以及科学顾问委员会（Science Advisory Board）批准了这个项目。

目前有一系列可行的方案来实现该理念，PCMO 项目在生产制造的行业背景下，遵照并涵盖了药品生命周期的概念，并致力于实现稳健工艺的战略主题。本项目将聚焦药物质量系统，并将其视为质量风险管理和知识管理的促进者。

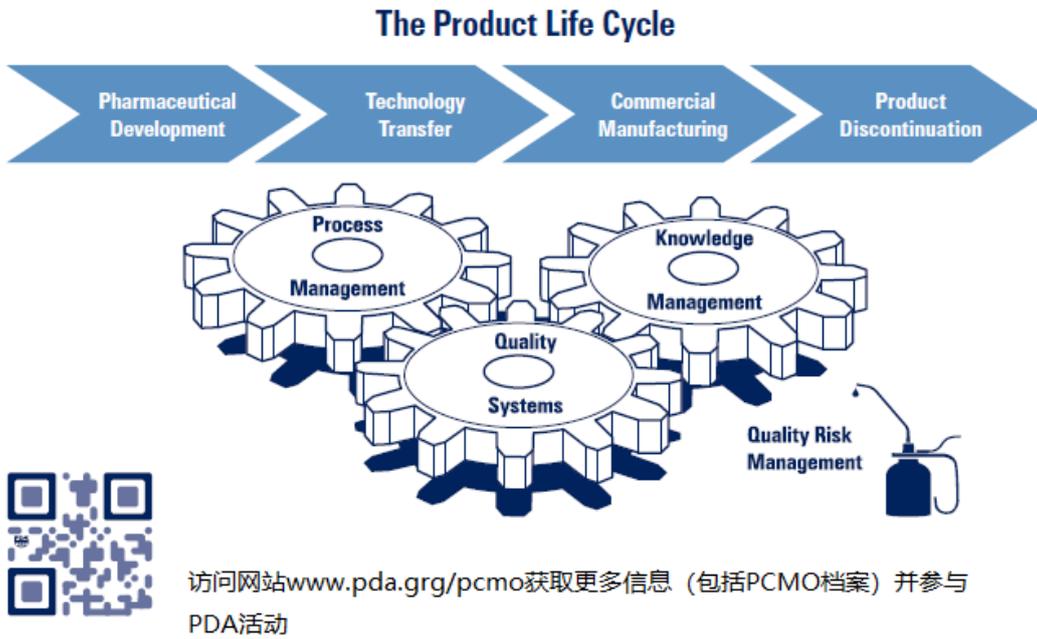
PCMO 项目的目的在于，依靠 PDA 会员的专业知识，促进建立文档记录/培训的“最佳实践”，并以此帮助 IMPs 生产企业和商业化药品生产企业实施 ICH 药物发展的指导原则（ICH Q8：药物研发；Q11：原料药研发和生产；ICH Q9：质量风险管理；ICH Q10：药物质量体系）。

PCMO 项目促成工业、大学、监管机构以及 ICH 专家工作组和实施工作组之间的交流。PCMO 的使命，要求成员向项目相关的 PDA 会议、研讨会献计献策。

PCMO 项目遵循产品生命周期的概念及下列的战略意图：

- 为产品以及系统的持续发展提供一个创新的环境；
- 将科学、技术融入到生产制造活动中；
- 提高生产制造过程的稳健性，强调基于风险的决策和知识管理；
- 促进工业界和政府行政管理部门间的沟通；

产品生命周期图示



目录

1	前言.....	7
1.1	目的和范围.....	7
2	缩略语与简写.....	8
3	药物质量体系职责.....	13
3.1	产品发展的生命周期.....	13
3.2	质量体系、cGMP、CMC 如何支撑产品质量.....	14
3.2.1	质量体系、cGMP、CMC 如何支撑产品质量.....	15
3.2.2	风险和关键性的关系.....	16
3.2.3	工艺控制和监控策略的风险评估.....	16
3.2.4	在工艺验证阶段借助“生命周期”的方法进行风险管理.....	16
3.2.5	持续的工艺改进.....	16
3.3	分阶段研发的质量实践的应用：分级的、适应发展阶段的方法.....	17
3.3.1	不同研发机构中的 GMPs.....	19
3.3.2	细胞库.....	20
3.3.3	产品控制策略.....	20
3.3.4	文档记载的一般要求.....	21
3.3.5	工艺研究和发展阶段.....	22
3.3.6	毒理研究阶段.....	23
3.3.7	临床样品生产阶段.....	24

4	不同发展阶段下质量体系和 cGMP 的推荐要求	25
5	适用于细胞酶解物研发的质量体系	41
6	结论	42
8.1	European Commission	44
8.2	Japan	44
8.3	U.S. Food and Drug Administration	44
8.4	Parenteral Drug Association (PDA)	46

1 前言

本技术报告描述了贯穿产品整个生命周期的理想 GMP 状态。一个产品从靶点发现到 R&D 阶段、临床试验阶段、商业生产阶段的发展过程中，GMPs 要求将会变得越来越严格。这个过程称之为“分级管理方法”（Phase-Appropriate approach/Graded-approach）。

同时，本报告为那些没有把商业化发展/生产作为目标的临床试验用样品生产组织（如大学/资金资助的研究者/初创生物技术公司等），提供了一个基本的框架。分级的、发展阶段适应的策略，可以在保证生产灵活性的前提下，为临床试验提供安全的样品，该策略不仅适用于非商业生产，同时适用于生产放大、商业化生产的技术转移。一些公司发现构建一个针对研发/R&D 的质量管理体系，专一监管临床样品生产中的质量、合规、控制、文件体系是有益处的。本技术报告的目的不在于提供监管准则。

1.1 目的和范围

本技术报告的目的在于为处于商业化前阶段的原料药制造企业定义现行良好制造规范（cGMP）概念，并提供临床样品生产中合乎 cGMP 要求规范的范例，该范例列举了不同的监管机构的对于原料药从发现到 III 期临床试验完成这个过程中的期望。

该技术报告的范围包括：①原料药（生物活性药物）从发现到 III 期临床试验完成阶段的 cGMP 分级管理理念¹；②借助制药质量管理体系，保证临床试验用药物的安全性和质量²；③保证临床药物等价地从临床发展到上市批准，并建立后续保证的基础，该报告将聚焦当前的最佳规范。cGMP 在该报告中用于描述行政要求、指导原则、评估和现行良好制造规范，CMC（Chemistry Manufacturing and Control）用于描述不同生产制造系统、区域、物料、QC 测试以及产品发展阶段。

借助满足 cGMP 要求的分级质量管理体系，保证商业化前阶段的治疗性蛋白满足 CMC 申请文档的必要要求^{3/4}。更多信息见章节 8.0：推荐读物。尽管该技术报告的内容是描述 cGMP 的要求，对于临床阶段的生物药品研发有很多 CMC 相关的要求需要满足，特别是对于细胞系构建以及生产细胞的安全性（参考第 6.0 章）。质量体系的演进发展，可作为临床发展阶段的药物同时满足 cGMP、CMC 要求的保证。

本技术报告，不包括成品药制造的 cGMP 的要求。

2 缩略语与简写

Active Pharmaceutical Ingredient (API)

用于制造药物的、并充当活性成分的某种物质或者某几种物质的混合。这类物质用于提供药理学活性，或者直接用于诊断、治疗、缓解、护理、预防疾病，或者用于影响身体结构、机能⁵。备注：也叫作原料药（Drug Substance），参考 Biological Active Substance

Biological Active Substance

人工合成的生物活性物质，或者其他涉及到生物材/生物工艺处理的（例如细胞培养或者生物活性物质提取）治疗性药品⁶。

Biological License Application (BLA)

向美国食品药品监督管理局提交的申请备案，包括该种生物制品的制造过程，化学特性，药理性质，临床药理以及药效的具体信息（在功能上，与欧洲的 MAA 相似）⁷。

Certificate of Analysis (CoA)

供应商提供的关于产品的测试结果，测试项目包括不限于同一性、纯度、湿度、pH、颜色、生物负荷、内毒素，且每个项目具有对应范围。

Chemistry Manufacturing and Controls (CMC)

一个关于产品的信息集合，包括产品的技术发展过程、生产制造厂房以及附属设备、过程设备以及用于生产的材料、生产过程、生产涉及到的人员以及质量系统、产品的化学特性、生产过程中的质量控制以及放行的测试/产品规格以及稳定性、所有的保证上述活动正确且有效实施的控制/文件/培训^{3/4}。

Conformance Batches

用于证明生产过程依照预定的参数范围和限定的条件可以顺利实现生产的批次，且能够达到预定的质量标准（有时也叫做验证批次）⁸。

Control Strategy

一系列根据当前产品/过程的认识而制订的控制策略，用于保证产品生产过程和产品质量。控制的对象可能包括生物过程的参数、原料药的质量属性、药品成品的成分、设备、设备的操作条件、生产过程控制、成品药的规格以及与之有关的方法、监测/控制频率²。

Critical Quality Attribute (CQA)

产品的物理、化学、生物或者微生物的特征/属性，且上述特征/属性满足对应的限度、范围或者分布特征从而保证产品的质量，如 ICH Q8 描述⁹。

Critical Process Parameter (CPP)

CPP 是一个工艺参数，该参数的变化会对关键的质量属性造成影响，因此需要监控并加以控制，从而保证产品的理想质量属性⁹。

Current Good Manufacturing Practice (cGMP)

如 FDA 强制实施的现行良好制造规范，以及 ICH 指导原则（ICH Q7 以及 WHO GMP，对于 API 的描述）。cGMP 为生产过程以及设备设施提供一个适当的设计、监控、调控系统。cGMP 要求药品生产制造商充分调控生产制造的细节，从而保证产品的同一性（Identity）、药效（Strength）、质量（Quality）、纯度（Purity）。

Drug Development

概述一个新药上市前的通用词汇。包括新药的发现、产品研发、临床前研究（微生物/细胞培养/动物研究），以及临床研究（人类受试者）¹。

Drug Substance

参考 API。

Early Phase

通常指临床 I 期临床 II A 研究。

End of Production Cells (EOPC)

在与生产可比的培养条件下培养 MCB/WCB 细胞，从而达到或者超过生产细胞的传代水平（Passage Level）或者倍增水平（Population Doubling Level, PDL）。

备注：ICH 指导原则章节 Q5D 这样定义：再次在一定限度范围内培养生产结束的细胞¹⁰，也作 EPC。

Good Documentation Practice

描述文件生命周期中的需要遵循的规则（通常简写为 GDP，为了与良好的分销规范区分，也简写作 GDocP）。

Microdosing Studies

为了加快潜力药物的发展过程而设计的研究，这些研究可以提前确定药物是否在人体中具有临床前研究中的期望效果。可能包含对于人类受试者（10-15人）注射单一小剂量的药物，从而收集该药物基础的代谢动力学和药效动力学数据。小剂量研究不能获得药物的安全性、有效性数据，因为，如定义所述，注射的剂量太小无法起到药物该有的作用。

Marketing Authorization Application (MAA)

为了人用药在欧洲的上市，发起者向欧洲药品管理局（European Medicines Agency）提交的申请。从目的角度看，MAA 和美国的 Biological License Application (BLA)，New Drug Application (NDA)有相似性。

Method Qualification

在 ICH Q2(R1)要求的方法验证（Method Validation）前设计的正式/非正式的研究活动，用于评估对应方法的最初表现。最终形成一个有科学依据的、效果可以接受的方法，且该方法适合其目的用途以文件方式记录¹¹。

Method Validation

证明分析方法分析能力的、正式的、归档的文件。这些文件证明对应的方法适合其目的用途。

Nonclinical Laboratory Study

在本技术报告中，非临床试验是指为了前瞻确定试验样品的安全性，在试验室环境下执行的体内、外试验。该词汇不包括：涉及人类受试者的试验、临床试验、动物试验以及其他任何依照 ICH S6 和/或 21 CFR Part 58（GLP）设计的确定研究样品是否具有潜在的药效或者确定其物理、化学特性的基础探究试验^{12/13}。

备注：也称作临床前试验、毒理研究。

New Drug Application (NDA)

向 FDA 提交的、用于美国新药规范与控制的申请文件。其目的在于向审核者提供足够的信息，用于做出下列决定：针对药物的用途是否安全有效；该药物是否利大于弊；药物的标签方案（包装说明书）是否合适并包括了应有的信息；用于该药品生产制造的方法、控制策略是否可以充分保证药物的同一性（Identity）、药效（Strength）、质量（Quality）、纯度（Purity）¹⁴。

Phase 1 Clinical Trials

I 期临床试验是药物的人类试验的第一个阶段。通常会选取 20-100 个健康的志愿者。对于像肿瘤等威胁生命的适应症，可以选取有对应疾病的、不一定是理想的受试人群。该阶段评估药物的安全性（药物警戒值）、耐受性、药物动力学、药效动力学。该试验通常在住院病人中展开，从而受试者可以受到全职人员的观察。

Phase 2 Clinical Trails

一旦在 I 期临床试验中确定了药物的安全性，II 临床试验就可以在更大规模的受试者（20-300 人）中开展，从而确定其有效性，同时继续在更大规模的志愿者和/或病人中开展安全性评估。IIa 阶段主要评估剂量（给药量多少的确定），IIb 阶段主要评估药效（在确定的剂量下，药效如何）。

Phase 3 Clinical Trails

最终的临床 III 期试验用于证明新药的潜在优势。新药的安全性和有效性将在更长的时间跨度，更广的、更宽松的入组标准的病人群体（1000-3000）中展开评估。临床 III 的目的在于帮助科学家确定副作用，并为药品的扩大使用做准备。临床 III 期试验招募病人，在更广的时间范围内确定药物的有效性，并监控药物副作用。

Pedigree

针对一个药物、活性成分或者其他关键的起始原料的来源声明，从而可以追踪材料的原始出处，以及在使用者接收前的每次出售、买进、交易信息，包括材料流转中日期、姓名及各个参与个体的地址。

备注：也叫“Batch Tree”

Pharmacokinetics

人体是如何代谢药物的；研究药物在体内流转的过程，包括吸收过程、体内运转、组织滞留，生物转化和分泌。

Pharmacodynamics

药物是如何在体内起作用的，药物的生物化学和物理化学作用以及药物的作用机制。

Process Characterization

在研发过程中建立的关键输入变量和关键操参数的可接受范围的研究，这些范围定义了工艺的设计空间。

Process Validation

从产品的研发到上市阶段的数据收集与分析，这些数据为工艺可以持续生产高质量的产品提供证据¹⁵。

以文档记录的方式证明，当工艺在设定的参数范围内执行时，可以高效，且能够重复产出满足预定规格和质量属性的药品，如 EMP/EU GMP, Part 1, Annex 15 所述¹⁶。

Product Characterization

质量属性的表征，如肽谱、糖型、色谱特征、分子量、凝胶色谱特性、晶型等。

Quality Assurance (QA)

以确保材料的质量符合其预期用途，并以维护质量体系为目标而组织的活动的总和⁵。

Quality Person (QP)

如欧盟药物管理系统指令 2001/83/EC 所述，一个担负药物产品批准放行法律责任的个人¹⁷。

备注：参考 EU GMP 附件 16，质量授权人和批放行的任职资格；

Registration Stability Lots

以建立药品的稳定性特征并支持药品注册审批的原料药生产批次。

Reserve/Reference Samples

可以代表每一个批次的中间产品，并且经过适当鉴定的保留样品，在每个活性中间成分的每次运输中都需要留样（保留至少两倍的满足生物活性中间产品的所有测试项目的用量，这是法规要求）。

Specification

一系列测试，并包括对应的数字化范围、接受标准，或者其他描述测试的标准。它们建立了原料药、成品药或者原料药/成品药制造过程中的中间品满足其预定用途的标准。符合规范，意味着依照列出的测试程序，原料药/成品药满足接受标准。规格是生产商提出并证明的，经过政府监控机构批准的，用于药品批准放行的关键质量标准。

Test Article

任何食品添加剂、颜色添加剂、药品、生物产品等，用于人类，或者其他受控物品。“Test Article”在本技术报告中，特指用于毒理或者稳定性测试的样品¹³。

Toxicity/Tox Studies

在试验室条件下进行的体内外试验，用于前瞻确定以下目标：

- 初始的安全剂量以及后续的人用剂量计划；
- 潜在的毒性靶向器官以及确定该毒性是否可逆；
- 依照适当的剂量/注射计划给药后，临床上用于安全监控的指标（与研究药物相关的）^{12/13}；

在毒理试验中，将会利用组织学、血清学方法对试验动物进行评估以确定药物的毒性、致突变性、致畸性。有时在处死试验动物前收集动物的生理参数。一些毒理试验可以借助细胞培养的方法实施。美国 FDA 以非临床实验室试验（nonclinical laboratory studies），ICH 以临床前安全性评估(preclinical safety evaluations)描述毒理试验^{12/13}。

3 药物质量体系职责

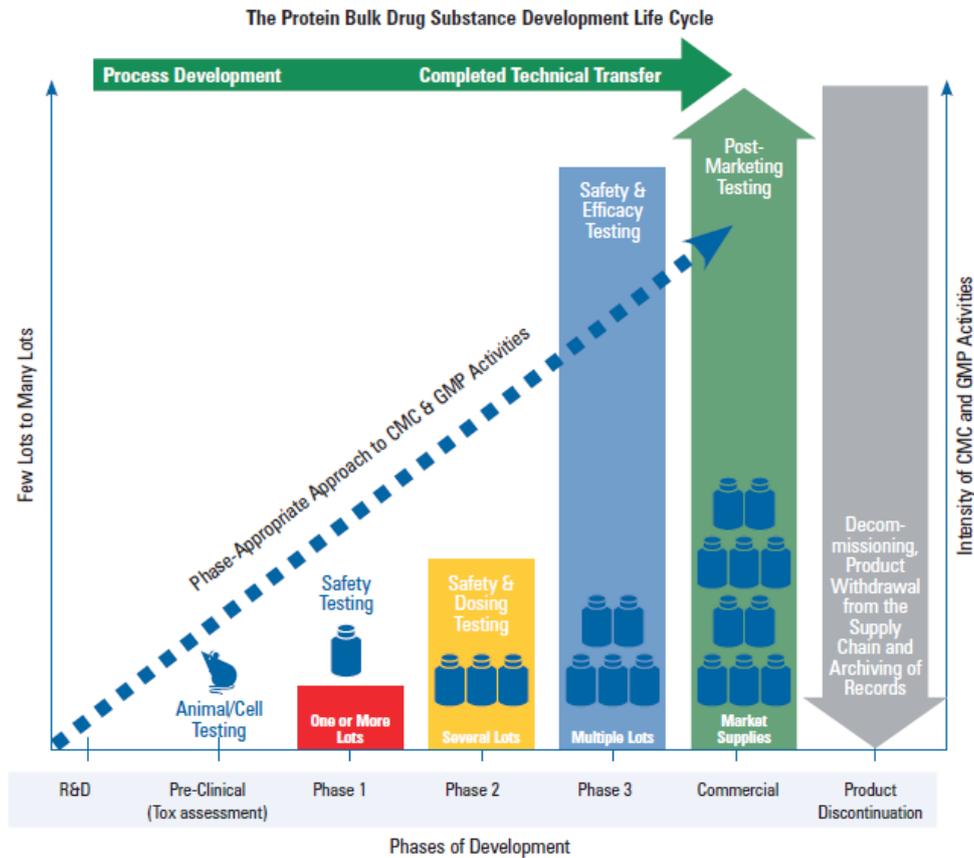
用于临床试验的蛋白药品的质量，依赖于它们的原料----蛋白原料药。蛋白原料药的质量可以通过强大的质量体系以及药物研发过程中获得的产品知识保证。一个综合的质量体系为药品生产满足所有相关 cGMP 和 CMC 法规的要求提供框架。一个高效的质量体系，结合稳健的药物研发过程，可以保证药物的质量和病人的安全。一个成功的质量体系，可以提供满足所有 cGMP 和 CMC 管理法规的框架。

3.1 产品发展的生命周期

在产品发展的临床前和临床阶段，新药来自研究性项目的生产制造。这些新药材料首先应该是安全的，并且需要具备一定的质量属性，满足一定的临床效果评估。由于研究性活动持续进行，工艺的研发需要同步进行。这些活动，最终将促成满足 cGMP 要求的、商业化可行生产工艺。

工艺研发的目的在于设计、优化并表征一个工艺和产品，并最终可以转移到商业生产环境（如果一个工艺在商业化设施中开发，则需要放大到商业化规模），并支撑生产过程最终能够持续产出符合质量标准的产品。原料药是影响最终药品质量的关键成分。理想状况下，产品的深度理解应该在产品批准上市后持续推行，

从而可以在产品的整个生命周期中改良生产过程，降低潜在的产品缺陷风险以及药品供应中的障碍。一个产品的生命周期，从产品发现一直持续到产品退市，下图显示了产品的生命周期。



Note: Size of a study is often dependent on prevalence of the disease state, e.g., oncology vs. endocrine vs. rare diseases.

图 3-1-1 显示了 cGMP 活动强度随着产品研发中获得的过程知识/理解增加而增加。一些 cGMP 要求早期即开始，如分析设备的校准、文档记录等；另外一些活动则随着产品的发展过程按需执行，如商业化工艺的工艺确认（Process Validation）。在全球范围的监管机构间，不同的 GMP 要求的范围以及侧重点有所不同。例如，尽管 R&D 的活动不在官方的 cGMP 要求范围内，但是在上市批准的审计活动中，R&D 阶段的工作可能受到审计官的检查，如细胞物质的外源因子检测（Adventitious agents testing on cell substrates）。推荐在 R&D 阶段评估使用动物源/人源物质的潜在影响，如果可行，即便是在 R&D 阶段也要限制上述物质的应用。

3.2 质量体系、cGMP、CMC 如何支撑产品质量

用于保证生物制品的质量体系既包括 CMC，又包括 cGMP 的调控策略。质量体系必须满足上述的两种要求。

- CMC 的要求在递交给监管机构的文件中描述，以此获得开展临床试验的许

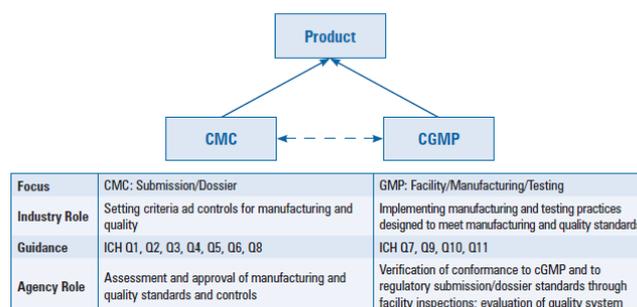
可。这些 CMC 要求通常包括在 cGMP 文件中，这些文件设定了生产制造、测试的标准和控制策略。

- cGMP 的要求需要考虑到 CMC 的要求。cGMP 的要求源自法规和指导原则，这些法规和原则同实践和标准在生产/测试设施中实施相适应，从而保证高质量产品的生产/测试的一致性，使其符合既定纯度、安全、药效特征。

由于 CMC 和 cGMP 是保证产品质量的两大基石，因此他们之间常常相互渗透。交叉的方面包括如工艺开发和验证（Validation）、持续的工艺改进。当质量体系被视作包括 CMC 和 cGMP 要求的框架时，这些交叉方面可以很好理解。

3.2.1 质量体系、cGMP、CMC 如何支撑产品质量

工艺研发和工艺验证是设计商业化生产过程的实践，并且证明其能够可靠地产出高质量产品。FDA 2011 指导原则指出，工艺验证（Process Validation）包括：收集从工艺设计到商业化阶段的数据并分析，为工艺能够可靠、连续地产出高质量的产品建立科学依据。商业化的工艺验证往往从临床 III 期后段的 PPQ(Process Performance Qualification)开始。工艺验证遵循“生命周期”的方法，其数据源自早期工艺开发，并包括原料药整个研究过程中产生的数据，直至商业化生产的数据。工艺验证的产品如果用于临床或者商业化，则必须遵照 cGMP 的要求执行。



Note: For biotechnological products, process validation summary data is included in the regulatory application (in contrast to small molecule submissions, where this is not required). Validation data and conformance to the commitments and standards described in the marketing application are verified on site.

Figure 3.2-1 How cGMP and CMC Work Together to Ensure Product Quality

首先通过定义产品关键的质量属性，设定工艺目标和标准，紧接着建立特定的一系列可以实现高质量产品生产的操作。工艺验证方案和报告是 cGMP 文件的开始，对于生物制品来说，还必须依据 ICH 的指导原则完成这些工艺验证方案和报告。工艺验证报告应当包括在产品上市申请的文档内接受审计官的审查。工艺验证成功结束后，验证过的工艺应当遵照 cGMP 的要求进行生产，以期持续获得高质量的产品。指导原则 ICH Q7⁵ 描述了原料药的 cGMP 生产要求和生产设施的审查程序。

指导原则 ICH Q8/Q9/Q10/Q11^{2/9/16/17} 介绍了基于风险的质量设计策略以开发并生产生物药品。从工艺研发阶段到生产阶段获得的信息和数据，为建立设计空间、规格、生产制造策略提供了科学的基础。从生物药品研发阶段中获得的信息和数

据，应该是产品质量持续提高、风险管理的基础。

3.2.2 风险和关键性的关系

风险包括潜在危害的严重程度，可能发生的概率以及检测的能力，因此，风险的认定等级可以通过降低、移除风险的措施改变。与产品质量属性相关的风险与该属性受到危害的严重程度以及危害的发生概率紧紧相关。在实际中，如果某属性受到危害，其危害的严重程度是无法降低的，因此，通过降低该风险发生的概率来管控相关的风险就显得格外重要。在技术发展阶段中，CPPs 和 CQAs 的确定是关键活动。与 CPPs 和 CQAs 有关的失败或者风险可能会直接危害一个或者多个 CQAs。因此，对 CPPs 和 CQAs 有威胁的风险必须彻底理解、管理、监控。对非关键参数有危害的风险也可能产生轻微影响。尽管非关键参数的控制失败不会影响 CQAs，但是它们可能影响生产收获率。因此，非关键参数的控制失败也应该予以适当的理解和管理¹⁸。

3.2.3 工艺控制和监控策略的风险评估

我们必须清楚产品的质量是不能通过“检测”建立的，而是通过设计建立的，这是非常重要的。风险分析需要在产品研发的各个过程—包括早期研发—进行，并建立适当的工艺和控制策略，并以此确保产品的质量属性能够持续满足接受标准。出于产品一致性的考虑，对于那些认为非关键的产品质量属性，也必须满足标准。在产品研发阶段及产品生命期中期的任何节点发生的生产制造/分析方法的变更，应当被视作获得产品和工艺知识的机会。可以借助试验设计工具以及统计分析工具，来进一步设计工艺操作和产品质量属性的范围，也可以用于评估那些将用于或者已经用于产品质量接受标准参数的适用性。

3.2.4 在工艺验证阶段借助“生命周期”的方法进行风险管理

指导原则 ICH Q8/Q9/Q10/Q11 强调了不同的健康和监管机构间合作的重要性^{2/8/16/17}。工业界的实际操作中，递交的申报资料（美国的 BLA 和欧盟的 MAA）包括一套简洁的信息和活动，以及计划的/宣布的未来研发计划^{7/19}。经验表明，监管机构往往要求在申报资料中包括更多的详细信息。批准前的现场审计，往往有多个部门组成联合的审计团队，针对各自的 CMC 和合规要求进行检查。通常来说，工艺验证的“生命周期”方法可以分为三个阶段：阶段 1：工艺设计和表征；阶段 2：系统验证和商业化 PPQ；阶段 3：持续的工艺验证¹⁷。

3.2.5 持续的工艺改进

最后，从产品的研发阶段到产品上市，持续的工艺改进是最理想的状态。在上市前，产品的质量可以，也应该通过不同的发展阶段改进。对于临床后期和上市许可阶段的质量要求变得更加严格，一个必要的目标可以充分保证质量，并且为后续的阶段起到过渡/奠基的作用。工艺的灵活性是工艺研发和放大的关键组成部分，一个成功的工艺持续改进的管理和记录系统是 ICH Q10 的关键因素²。

3.3 分阶段研发的质量实践的应用：分级的、适应发展阶段的方法

从新药研发阶段到临床研究的结束，质量体系和 cGMP 应该按照分级实施的方法。针对本研究报告的目的，以下罗列了五个阶段的分级措施：

1. 发现研究阶段：在试验室条件下创造蛋白分子，并发展、评估该分子；
2. 毒理研究：在动物试验中获得蛋白分子的安全性数据；
3. 临床 I 期：蛋白分子的人体安全数据是该阶段的主要目的；
4. 临床 II 期：在人体中开展剂量和药物代谢动力学研究，同时对蛋白分子的活性和药效进行评估；
5. 临床 III 期：多个生产批次的蛋白分子在更大规模的人体试验中展开测试，从而评估药物的安全性、有效性，并支持商业化上市申请。

在产品测试的动物试验和临床试验阶段的整个过程中，质量体系（如 Good Laboratory Practice-GLP, Good Research Practice-GRP 等）和 cGMP 的实施需要采取分级的方法。严格来讲，在 R&D 阶段和毒理研究阶段，不需要实施 cGMP 法规。在上述阶段，质量系统的关键组成是蛋白分子生产批次的文档记录和表征，用以支撑后续的临床试验。在临床前的安全性研究中使用的材料，应该与人体试验中采用的材料相似。这样可以使用临床前的研究数据支撑人体试验中的原料药/活性药物成分研究。关于试验样品的测试表现和 CoA 应当有文档记载。表征数据、溯源文档以及用于临床批次放行的足够的标准品也在这个阶段建立。在临床 I 期样品放行前，对于标准品的清晰的文档宗谱应当建立。强烈推荐建立试验室仪器设备的维护、校准文档，对于毒理试验室和动物设施的验证是 GLP 要求的内容。在毒理试验中内毒素水平的评估也是非常重要的，因为这些可能影响研究结果。

在临床测试阶段，重点在于产品的安全性和活性。用于人体试验的少量蛋白生产过程中，cGMP 的理念需要在研究早期实施。校准、维护、清洁程序和检验检测设备的文档记录是要求的。当执行更多的生产批次以满足临床用药需求，以及获得更多的产品、工艺知识后，更加严格的 cGMP 理念应该实施，为最终的商业化生产准备条件。使用预验证批次的数据作为支撑是可行的，但是当生产用于支持商业化活动的正式验证批次时（如稳定性的注册批次），或者其他任何用于商业化分销的材料时，应当完全在 cGMP 的要求下进行。

在临床 I 期阶段，针对基础的文档记录和设备操作，需要遵循 cGMP 的要求，相对而言，实施 cGMP 的强度要弱于临床 III 期和 BLA/MAA 阶段。例如，由于最终的工艺并不是在临床 I 期设定，因此对于收率和处理次数的接受标准在此阶段并非必须。然而，当工艺从试验室试验规模转移到中试生产规模，对于收率和产品的质量还是期望通过文档记录。强烈推荐在试验室规模和中试规模借助验证放行的方法和批准的标准操作规程分析验证批次。这些信息将有助于设定 GMP

批次的技术标准。目标在于表明质量已经在早期通过设计植入产品。

一个有利的概念范例是将早期研发过程作为后续研发的基石。以文档的方式记录规格、过程参数、变更的演变过程，可以很好和早期的表征关联起来，这是很重要的，因为这是准备申报文档中 CMC 部分的基础。这些参数应该记录下来用以支撑后期的接受标准的设立。同样的，临床 I 期的设备的确切配置参数也并非是最最终的设定。例如，尽管设备需要根据其使用目的进行安装确认（Installation Qualification）、操作确认（Operational Qualification），并以文档方式记录，然而完全的运行确认在此阶段并不适用。如果临床 I/II 期的设施包括如注射用水系统、洁净蒸汽系统等 GMP 设施，且用于制造原料药的话，必须进行确认。如果生产区域根据粒子水平进行了分级，高效空气过滤系统（HEPA）需要经过确认（Certified），这是最低要求。

尽管本技术报告的内容没有覆盖制剂，但是要意识到，制剂的安全性可能依赖原料药制造的某些步骤，例如，外源病毒的灭活。尽管在临床阶段，ICH Q5a 和欧盟 GMP EudraLex Annex 13 还是要求以上步骤的验证^{20/21}。同样的，其他的关键步骤，如重组蛋白的折叠过程，如果适用的话，也应该考虑验证。

如果可能的话，应该尽量使用来自可靠供应商的药典级（compendial grades）原材料用于生产。如果不现实的话，需要同质量部门讨论那些罕见的、未分级的原料是否必须用于生产。自 R&D 阶段，对于人源的和动物源的原辅料必须记录（见章节 3.3.2）。在临床 I 期，供应商货物的产品批次需要记录，CoA 需要审查，这是对供应商的最低检查要求。工艺开发部门需要识别那些具有潜在稳定性问题的原辅料。针对原材料的临时有效期需要设定。在临床 II 期及其后续阶段，质量部门通过有效期检疫和放行的批次，至少需要一种鉴定测试（identity test）和并附带供应商 CoA，以及基于风险的其他必要工作。推荐对于关键的、非普通物料供应商审计，充分理解供应商的质量系统并确认其是充分的，非常重要，尤其对于他们对于变更前的通知机制和非合规的通知机制。

在验证批次（conformance batches）执行前，设施设备系统、物料处理程序、清洁灭菌程序、以及支持验证批次的试验室程序都需要经过充分的确认（Qualified）（对于设施设备）和验证（Validated）（对于特定的生产制造工艺如反应器及其组件的灭菌、培养基）。

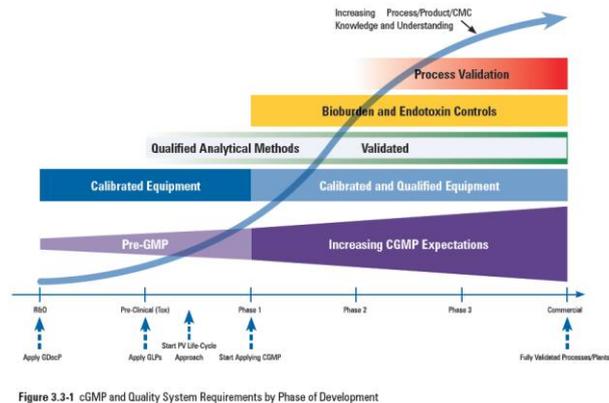


图 3.3.1 研发整个阶段中 cGMP 和质量系统的分级的、阶段适应的实施方法图示

3.3.1 不同研发机构中的 GMPs

生物研发领域构成复杂,尽管如此,可以分为三种不同种类的机构实施临床试验,分别是:

1. 大型药企/生物药企: 其目标在把新药从发现阶段/R&D 阶段推向市场;
2. 初创公司: 其目标在把新药从发现阶段/R&D 阶段推向临床 I/II 期,然后将项目转让给其他公司或者自身发展成为有临床 III 期试验能力的公司;
3. 大学/资金支持的研究者: 其目标在于开展小型的临床试验并发表论文。

对于每个类型的组织机构,其能力和资源不同;除了上述三种组织机构,还有其他不同的 GMP 合同生产商和合同测试实验室,并且可能被上述的发起者雇佣。

一些公司可以建造多产品共线的厂房设施,能够生产大量的、即将上市的原料药。或者这些设施已经就位,且每年有多个市场领先的蛋白药物在研。出于保持研发阶段的一致性考虑,这些厂家可能倾向借助他们自己的近商业化或者商业化的工艺和控制系统生产他们自己的蛋白药品。即便如此,他们也可能遵照早期 cGMP 法规生产早期产品,如此既可以保障研发的灵活性,又可以保证产品质量和病患的安全。

另一个方面,大学/资金资助的研究者只能够在试验室环境的条件下每年生产有限批次的少量原料药。他们可以实施小规模、紧密监控的临床试验,试验对象往往是没有更多药物选择的病患。针对是否对此类临床试验采取监管措施,监管机构会考虑如下的风险因素:参与临床试验机构的临床试验管理水平。遵照法规对无菌性(sterility)、同一性(identity)、纯度(purity)和药效(strength)是强制的要求,因为这些对于病人的安全是直接相关的。采取基本的质量措施如文档记载、监管/控制的措施常常被推荐,从而降低影响产品质量和病人安全的生产/分析错误。

初创公司常常处于上述两种公司之间。在类似试验室的条件下实施 GMP 法规，应该将焦点聚焦在如下的方面：生产、测试（包括结果不合格的测试）的记载、基本设施设备（包括清洁、消毒、灭菌、性能）的验证、分析方法（主要是涉及蛋白安全和功能的测试）的可靠性、选择/筛选合适的原材料（包括用水）。

值得一提的是，早期的一些不合规的生产行为，可能会引起动物研究用样品或者临床用研究样品的不一致，从而削减其产生的数据的质量并可能影响受试对象/病患的安全。因此，我们推荐对质量体系/活动进行一个基于风险的评估，使之与生产的 GLP/临床样品相适应，从而识别或者消除风险。需要提醒注意的是，在早期的生产中也需要遵照 GDocP 和数据完整性的要求。

3.3.2 细胞库

ICH Q5A、Q5D 以及其他的监管机构的指导法规，已经对于细胞库的检项做出了描述，因此上述内容必须包括在质量体系的构建中^{10/21/22}。对这些标准的响应尽管可以采取分级的方法，然而就具体细节，在 ICH 不同成员国间可能存在差异，并且常常与当地的监管机构成员协商。

在细胞库构建过程中的 GMP 因素包括：生产批记录的合理维护、细胞库的储存与维护、检疫与放行、设备维护、防止混淆、标签管理程序。一个很重要的问题是用于建立原始细胞库的人源/动物源物料（非细胞自身）的质量。细胞库构建往往依赖血清。然而，如果可能还是需要尽力避免这些物料的使用。如果不可避免，应当对于如胎牛血清、牛血清球蛋白、猪源胰岛素加以充分控制，并充分记载其来源和使用，这是很重要的。

3.3.3 产品控制策略

产品的控制策略是建立在与原料药和成分相关的产品参数和质量属性上。对于在线控制策略、原辅料的控制、起始物料、中间物料、成分、容器（敞口、闭口容器）是如何保证最终的产品质量，应当予以描述并说明理由。产品的控制策略应当和在研的产品/工艺知识/生产经验相适应，保证产品适于人体临床试验并能最终实现商业化生产。

对于产品和原辅料的测试方法应该在临床 I 期到临床 III 期的发展中发展。测试方法的选取、优化、验证应该与其目的适应，如同一性（identity）、纯度（purity）、药力药效（strength or potency）。在产品研发末期，应该重新评估临床 III 期使用的方法，确定其在上市申请中是否适合或者需要更新。质量控制方法需要根据产品的发展阶段进行验证。

方法验证的程度取决于其预期用途，产品的发展阶段以及生产的阶段（如中控方法、成品药检验）。在上市申请前或者产品的商业化使用前，方法需要根据 ICH Q2(R1)进行验证¹¹。用于原辅料和中间物料的分析方法，应该根据物料的关键性、分析方法目的、产品的生产阶段确定其验证程度。在研发早期，方法验证的程度可以降低，但是需要确定其适用于临床应用。在上市许可申请时，控制系统确定

的上市产品的分析方法，应该在递交申请文当前和用于商业化生产的放行前进行充分验证。用于扩展的表征的分析方法可以不需要完全验证，然而，这些分析方法针对特定产品的适用性，以及目的用途必须予以证明，例如通过充分的系统适应性测试或者控制样品的分析。

根据方法的研发阶段，也可以借助阶段适应的方法来满足监管者的期望。总的来说，方法的可靠度和用途会根据不同的产品生产阶段的不同要求进行优化。不同在于研发/优化工艺的正式度和程度。例如，HPLC 方法可能针对测定目标分析物的纯度、稳定性以及一致性，但是不能够提供所有图谱中出现的杂质的鉴定信息或者其他响应因素。然而，可以在后期（临床 II/III 期）通过使用标准品的方式优化这些方法使其能够提供上述信息。可以记录方法的稳健性，以及一些轻微的输入扰动，以此提高方法的精确度、准确度甚至是降低成本。根据产品的发阶段对方法进行分类，往往与一个政策或标准相关，这个政策或标准预示着方法研发、评价的期望²³。

产品控制策略中应当包含这样一种方法，用于确定放行时和整个有效期内产品的质量 and 一致性的测试方法（包括成品放行测试和中控测试）。

对于最终产品和中控测试的方法，要求有一个规格（specification）（测试、方法和接受标准）。规格应该遵循一个生命周期的方法，且根植于产品的发展阶段。在研发早期，用于确定接受标准的可用数据往往有限。在临床 I 期阶段，规格设定应该考虑临床前数据，并且需要确保产品的安全性、政策法规要求、平台知识。在研发早期设定最终成品的放行和有效期的标准应该是类同上述的方法。当足够的稳定性数据可用时，成品有效期的标准可以更新。在研发过程中，随着实践经验的丰富，规格也需要更新。通常来讲，随着研发过程的推进，接受标准也应该收紧。随着产品研发中（工艺研发、表征、验证、临床经验）的数据、知识、实践的累积，可能促进临床 III 期的接受标准的进一步升级和优化。临床 III 期的规格应该接近申请上市的要求。在这个节点上，除了要保证产品的安全性和有效性，接受标准还要根据产能、稳定性表征和临床实践确定。

在产品的研发进程中，分析科技也可能进步。需要评估方法的变化对规格的影响。方法更新后的数据，应该与更新前产生的数据有可比性。这可以确定当使用更新后的方法时，接受标准依旧是充分的。

3.3.4 文档记载的一般要求

在产品研发过程中，需要产出毒理研究和临床研究中可以接受的测试样品（取决于生产制造），另一个关键的产出因素是可用的、信息记录文档。这包括临床前产品研发活动、临床试验期间的工艺改进、以及最终转移到商业化生产的技术转移报告。

工艺研发活动必须根据 GDocP 详尽记录并且可以追踪，包括使用不褪色的笔、记录的修改需要保证原始记录清晰可见、签名/日期清晰可见。如果可能的话推荐使用标准化的程序、文档和检查表，在产品研发后期这将变得更加重要。

在产品的研发进程中，记录产品研发历史的，并最终形成产品知识和认识的文档是原料药研发的另一个重要输出。研发活动应该在执行时通过草案或者试验室日志的方式由操作人员充分记录。需要注意的是，在一些国家，出于知识产权保护的目的，一些试验室日志需要由第二个人会签。用于关键的技术报告的、研发历史报告的、并最终整合到申请文件的数据，需要由第二个具有认证专业知识的资质的人进行复核，以确保数据的准确性和完整性。最终产生的报告需要可靠地保存以保证审阅。对于关键的原始的研发记录，应该考虑创建可靠的副本或者电子扫描版本。

3.3.5 工艺研究和发展阶段

在工艺研究的早期阶段，最基本的输出是信息而不是临床用样品。应当创立合理的知识管理方案以建立质量风险管理、工艺优化和深度产品认识的基础（见表格 4.0-1）。这将会成为临床试验期间、商业化生产期间的活动基础，并确保产品质量。

由于产品的质量不能通过检测实现，而是需要通过设计实现，因此在研发的各个阶段中，包括早期研发阶段(R&D)，执行风险评估以确定对 CQA 有影响的 CPP。基于这些信息设置的工艺和控制策略保证 CQA 得到满足。在工艺研发阶段，这个过程往往是迭代出现，并且可以反映出 cGMP 法规和理念的应用程度。

例如，R&D 阶段的试验方案应该有科学依据、详尽记录并可追踪。原辅料的记录信息应当足以保证该阶段的物料，同后续的毒理研究、临床研究阶段使用的物料是可比的，引起变异的风险和源头能够被识别出来并且能够合理降低/消除。为了更好实现该目标，参与研发的工作人员最好有 cGMP 的意识。最好的实践是为研发人员提供正式的 GMP 培训。至少，研发人员应当接受 GLP、GDocP 的培训，以保证产生的数据通过实践验证的方式记录、审核、归档，且能够追溯。

工艺研发领域的管理者，应在阶段适应的质量保证策略的协助下，负责其部门内的活动监管。至少应该保证设计的工艺是可以放大的并且能够在不影响 CQA 的前提下转移到商业化生产设施。在学术的环境下，如果工艺不能够放大的并且只能够实施小规模的生产。在这种情况下，临床样品的生产可能涉及多次重复小规模的生产。

为确保后续研发和生产的成功，管理的焦点应该集中在知识的拓展和延续上。除了 GDocP 之外，管理者应当确保按照设计目的使用设备，并保证有校准、维护和清洁活动。在 R&D 阶段，设备的验证程度、控制策略可以根据需要有所不同，这是可以理解的（见表格 4.0-1）。质量标准应当考虑到可以实现预期 CQAs 产品生产的工艺设计。为了能够达到这个目标，以下标准应当考虑到：

- 依 GDocP 的规范审核于数据和报告；
- 使用日志本/记录本，并核对、保存完成的日志本/记录本；
- 技术报告/研发历史报告，包括历史变更；

-
- 培训；
 - 对于不合格结果的追踪；
 - 物料管理；
 - 设备的试运行以及验证；
 - 设备的维护、校准、清洁；
 - 方法以及方法的验证；
 - 参比品、控制品、标准品的管理程序；
 - 生产制造知识以及知识的转移；

QA 的参与程度会随研发的推进而加强。最初的 R&D 活动可以由工艺研发科学家和商务部门管理。上述部门对工艺活动有具体的期望，同时他们必须对自己的工作质量和文档质量负责。到研发后期，即准备临床 I 期样品生产时，QA 的参与和监管变得重要，因为此时已经获得了信息和知识，并且生产工艺已经转移到生产厂并生产临床样品。质量保证部门可以协助决定是否进行深入的研发活动。

工艺研发及其相关的产出，由工艺部门依据成熟的商业实践进行管理，对于研发和产出是有利的。从工艺研发过程中获得的信息和知识，也可以用于决定是否进行更多的优化研究。为了确保生产和测试都是按照相关的标准进行，可以建立书面的、标准的自我评估体系，质量部门和其他的相关的代表可以协助周期的审计工作。在这个阶段实行基本的变更管理和知识管理是大有裨益的。

3.3.6 毒理研究阶段

为了消除在毒理研究期间使用不完全表征的种子/细胞库而引起的批次间变异的风险，强烈推荐在可能的情况下使用验证（Qualified）过的细胞/种子库或者工作细胞库。如果已经证明了细胞库的纯粹性（Purity），或者其构建过程已经详尽记录，也可以使用研发用细胞库。不管何种细胞库用于毒理研究试验，应该有细胞库测试方法的合理性说明及其构建过程的文档记录支持其用于生产。

为了识别潜在的风险和定量杂质，建议在毒理研究中使用具有代表性的物料，至少后续临床样品生产中要使用的物料纯度不能比毒理研究低。在毒理研究用物料的生产 and 检测中，工艺和检测方法往往不是最优。由于毒理研究中产生的数据建立了临床 I 期病人给药剂量的基础，所以，分析方法必须具备科学的依据，且适合其用途（如果是药典方法，必须经过验证、确认）。用于 GLP 毒理研究用样品生产的物料，必须依据 cGLP 的要求使用确认过的测定方法进行测试。

制造工艺需要以批生产记录（batch record）或者指导手册(protocol)的形式呈现且使用前经过批准。生效的批记录需要包括生产制造相关的信息和控制策略，其详尽程度应该考虑到未来额外的测试样品的制造；并且记录意外事件以及在执行期间对批记录的更改。记录应该也可以评价测试样品和生产的临床 I 期样品之间的差异。公司应该考虑严格控制毒理研究样品和稳定性样品的生产，如此才能从分

析角度获得一致的、充分了解的产品。生产厂或者研究机构，如果他们自身无法做到上述要求的生产，可能会考虑选择合同生产商进行生产。

需要意识到，在某些情况下为毒理研究生产的样品可能会用于后续的临床研究。这种情况下，QA/QP 对原料药生产制造的规程、工艺中间控制、文档记录的充分分析和评估从而确定章节 3.3.7 罗列的标准和要求是否得到满足，这是强制要求的。需要牢记毒理研究试验的目标，毒理研究和临床研究用的物料必须具有可比性，从而能够精确预测后期临床研究数据（如药物代谢动力学）。一些生产厂选择在完全满足 cGMP 要求的厂房执行毒理研究用样品的生产任务，目的在于避免生产中产生的差错，有利于额外的测定数据被接受以及获得连续一致的产品。这不是强制要求，但是高度推荐。

3.3.7 临床样品生产阶段

自临床 I 期用原料药的生产开始，一定程度的 cGMP 控制就需要实施，从而使得原料药满足纯度和药效的要求，降低对病患安全的影响⁵。因此，所有临床用样品的生产，都需要满足与生产阶段和生产规模适应的 cGMP 基本要求要素。需要指出的是，因为临床研究的发展阶段不同，要求的生产制造规模也不尽相同，这造成生产制造的场地和设备（试验室设备、中试生产设备、商业化生产设备）也不完全相同。将产品接触的材料和原料药之间的兼容性考虑在内也是很重要的。如果可能，供应商能够提供物料的萃取物/溶出物的测试报告/验证报告，则可用于（根据其测试/验证的条件）证明物料的可用性。如果需要，对物料进行可萃取物/溶出物测试（特别是生产期间用于储存原料药的塑料材质），是合理、明智的，尤其是原料药从研发阶段发展到临床研究的阶段。

从临床 I 期发展到临床 III 期，可基于风险实施 cGMP。对于一些主题（如方法验证），其要求可能因发展阶段而异。然而，对于另外的一些主题（如培训、设备校准、内毒素和生物负载测试），要求可能在 IIIIII 期相同。如果一些生产厂没有正式的质量部门，如一些人员紧张的机构（研究机构、大学），专业技术人员不能直接参与生产操作，那么专业技术人员需要审核已经完成的生产批记录，以确定生产已经正确执行且准确记录。对于以上的小型机构，一个比较经济的做法是雇佣一个 QA 顾问进行系统审计，充当生产工艺和原料药处理的质量部门。

通常来讲，生产制造的控制和 cGMP 合规性的要求，从稳定性注册批次的生产开始显著增加。这是因为，研发后期的分析方法缺陷和工艺变更会影响更多的参与研究的部门，同时会引起稳定性注册批次的数据不适合后续的 NDA/BLA/MAA 要求。超出该时间节点（稳定性注册批）的分析方法优化和变更需要提供方法可比性研究，证明更新过的方法/新方法在表现上与稳定性注册批次使用的方法是等效的。

仪器设备和方法的验证（Qualification）也可以采用阶段适应的方法，自注册稳定性批次生产开始，验证的（Qualification）深度会随着工艺和方法的完善而加深。在注册稳定性批次生产的时候，控制需要接近商业化生产时的理想状态。

相对于在某个时间段只生产一个商品，并且往往以批次群的方法进行商业化生产的生产厂，临床样品生产设施往往需要考虑几个产品重叠生产。这种情况下需要避免任何可能的交叉污染，需要实施充分的清场规程。如果可行，使用一次性的物料或者设备部件能够在满足 cGMP 的前提下提升生产制造能力，这些一次性使用的物料能够减少灭菌次数和清洁的过程、容器。与此同时，另一个好处是减少相关的设备/物料的灭菌、清洁的确认和验证。几个具体的实例包括一次性用反应器、管道、过滤器、培养基、缓冲液容器。在这个阶段，不太可能生产足够的且具有一致性的批次使得完成上述清洁验证（Validation）。因此，特别是多产品共线的早期的产品生产商，必须依赖清洁验证和产品专属物料的空间隔离来管理批次和产品之间的设备设施。

从研发阶段到临床 III 期，生产制造的工艺认识应该随之加深。获得证明的可接受范围、CQAs、CPPs 的信息应当以文档方式记录并评估，并确定是否适合商业化生产。CQAs 和 CPPs 的识别应该依赖分子特性和其可能决定 CQAs 参数的程度。当 CQAs（对安全性、有效性有潜在的影响）确定之后，应该提供相关的 CPPs 的合理性说明，用此说明过程参数和产品质量之间的影响。CQAs 并不仅仅是与分子特性专属的，同时会和其他的原料药、成品药属性相关（如浓度、pH、工艺相关杂质等）。

除此之外，生产工艺的控制策略应该涉及到工艺关键点的控制和监控。如果合适，ICH Q8-10 的理念应该实施，同时应该考虑到生产工艺中的诸多变异。当进行验证批次生产（Process Validation）时，应当采用基于风险的方法。为了得到验证批次中的统计学可信区间，可能会用到早期研发的数据从而达到统计学要求的数据量。考虑到这些，需要收集所有的数据。在提交注册文件前提供生产工艺和分析方法的验证（Valid）是一个具体要求。在原液研发的生命周期中，日渐严谨的 cGMP 要求如图 3.1-1 所示。

4 不同发展阶段下质量体系和 cGMP 的推荐要求

该技术报告的本章节列举了推荐实施的 cGMP 和产品从 R&D 阶段到 III 期临床研究过程中的质量体系。列举的推荐内容反映了分级的、阶段适应的方法，随着产品研究发展到后期，cGMP 要求也更加严谨。为了使得推荐的内容对于该报告的用户更加实用，推荐的内容以按照系统以表格形式呈现。

Table 4.0-1 Quality System and cGMP Recommendations by Stage of Development

体系	R&D	毒理研究	临床 I 期	临床 II 期&III 期
<p>质量^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 质量管理、监督 ● 人员培训 ● 文档&记录 ● 产品放行 ● 变更管理 ● 偏差与调查 ● 纠正与预防措施 (CAPA) ● 审计 ● 质量协议 	<ul style="list-style-type: none"> ● 员工具备相关的科学背景知识, 且接受常规的试验室培训, 同时应该了解基本的 GMP 常识 ● 生产和检测活动通过文档记录并最终签署。如果批次失败, 应予以充分的研究以提升产品和工艺知识 ● 借助记录本或者阶段研发报告充分记录 R&D 研究活动 ● 有必要记录监管的生物物料的来源和宗谱—初始细胞以及任何用于创建初始细 	<ul style="list-style-type: none"> ● 根据全球特定区域的管理法规, 实施 GLP 活动 ● EU 和 FDA 的 GLP 要求包括: <ol style="list-style-type: none"> 1. 组织架构和人员 2. 设施 3. 设备设施运营 4. 样品 5. 操作指导和法规 6. 记录和报告 7. 资格终止 ● 有必要详细记录毒理 	<ul style="list-style-type: none"> ● 期望总监有足够的科学背景管理质量部门 (或其他同功能部门), 并审核所有程序和文档 ● 强烈建议使用批次生产记录, 即便可能是一般要求 ● QA/QP 审核原料药的制造、分析、数据 (如完成的批记录、分析结果、COA, 环境/水监控记录、偏差、变更) 通过后放行, 同时需要审核研究性新药注册的合规性 (如 IND、IMPD) ● 不影响病人安全的制造、检测偏差或者非预期事件需要以文档形式记录, 需要以附件形式附于批记录, 推荐正式的偏差、调查管理系统或者一个简单的、简化的系统, 	<ul style="list-style-type: none"> ● 职责由 cGMP 定义 (如 ICH Q7 欧盟法规-第 4 卷良好制造规范指南, 及其附件 13)。对于某些条款, 可以根据发展阶段实施 (例如方法的全面验证或者转移, 如主批记录的创建)。QA/QP 的职责切不可委托给其他职责部门 (除非当地法律另有规定), 但是可以通过合同委托给合格的外部服务提供商 ● QA/QP 积极参与调查指导、调查结果的批准、CAPA 的批准活动 ● 质量部门的汇报路线和组织架构应该能够保证其可以独立于生产部门。(援引 ICH Q7: 应该有独立于生产的质量部门履行 QA/QC 的职责) ● 质量政策 (如政策/SOP) 需要由 QA 审核并批准。即便这些标准和程序并没有正式变更过, 也需要定期审核以确保其有效并和当前实际操作匹配。在临床发展的各个阶段, 推荐使用相关的研发总结报告以总结工艺研发活动、结果。报告应该包括临床生产中发生的偏差和非预期事件, 放大, 技术转移, 表征研究等。 ● QA/QP 审核完成后的生产记录、COA、环境/水质监测报告、偏差、变更、研究性新药注册报告 (如 IND/IMPD) 以及其他生产规格文件包含

	胞库的动物源材料	批次和标准品，用于和临床批次/后续 GMP 批次对比	<p>但是其调查深入程度需要和事件的严重性匹配</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 在一个产品和工艺的研发过程中，变更管理是重要的，其目的在于追踪变更并促进产品/工艺理解。所有的 GMP 制造场所都应该具备变更管理系统 ● 推荐—尽管非强制--审计/自我评估体系 ● 通过第三方的生产、检测，需要通过书面的共识罗列关键的质量期望，即使一个单独质量协议不强制要求 	<p>的所有的用于产品放行的信息后，放行原料药。QA/QP 可以将生产的中间品的放行职责，通过正式的委托、接受协议委托给合格的人员</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 随着临床研究的推进，应该创建具备接受标准和目标值的更详细的批记录。在执行工艺验证批次前的生产中应该使用批记录。偏差以及正式调查和 CAPA 应该在批记录中记载。偏差和调查应随临床研究的推进而更加详尽。在临床 IIIa 期，应该建立正式偏差/调查体系。 ● 所有的偏差、测试结果、其他文件关闭前或者未经 QA/QP 批准前，临床研究用材料不得下发给外部的临床物料流通合作机构 ● 临床研究早期的变更，应该根据变更的范围记录并提供论证。工艺的重大变更应该根据书面的变更管理程序执行，IND 资料需要同时相应更新。随着临床研究的推进，应该在临床 III 期建立正式的变更管理系统。需要考虑变更对进行中的临床试验的所有可能影响。生产操作中的变更需要由 QA/QP 在批次处理时进行审核 ● QA/QP 的审计需要依据风险评估执行。一般来说，在早期研发运营中的审计次数比较少
体系	R&D	毒理研究	临床 I 期	临床 II 期&III 期
设施 ● 关键设备	● 和试验室级别适应。推荐使用高标准的水	● 根据相应的影响评估，R&D	● 根据设定的目的选择合适的设备，同时应包括对应的清洁、维护程序，以	● 根据设定的目的选择合适的设备，同时应包括对应的清洁、维护程序，以避免交叉污染和原料药的污染

<ul style="list-style-type: none"> ● 非关键设备 ● 水系统 ● 过程气体 ● 分离/控制 ● 维护/清洁 	<p>(WFI 或 RO 水, 且经过生物负载过滤并测试内毒) 进行细胞培养 (根据不同地域的政策法规)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 细胞库的建立是一个关键的活动, 进行该工作需要提供充分的隔离/控制 (见章节 3.3.3 和附件 1) 	<p>和临床 I 期阶段的方法可能已经足够</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 生物负载测试、生物效价测试、内毒素测试, 对于动物研究用物料已经足够 	<p>避免交叉污染和原料药的污染</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 关键设施 (比如和工艺中间产物直接接触或者和原料药接触的设备) 应该充分验证或者监控, 以保证其适用于人用药品的生产。 ● 区域的分级和空气的质量应该和操作的要求适应 (如关键的敞口操作需要在 ISO5 环境下操作, 如生物安全柜) ● 应当具备有效的设施清洁卫生措施 ● 应当精心设计合适的原材料流通程序, 更衣程序, (包括洁净区和污染区) 设备清洁程序; 同样需要建立废弃物料、成分、设备以及垃圾的移除程序。 ● 对于低生物负荷的生物药 (API) 生产, 应考虑以下因素: <ul style="list-style-type: none"> 1. 上游生产 	<ul style="list-style-type: none"> ● 应该有受控的生产区域的图示说明, 区域分割和压力差 ● 关键设施 (如水系统、HVAC 系统) 应通过 IQ/OQ/PQ 程序进行安装确认, 并依照特定的设备主计划进行维护 ● 非关键设备, 应通过预防性维护措施保证其处于良好的安装维护状态 ● 在临床 III 期试验之前, 需要建立有效的设施清洁卫生程序 ● 应该具备的流程有: 规定物料、设备、人员进出受控生产区域的流程 ● 应当具备关键测定的警报策略 ● 对于低生物负荷的生物药生产, 参考临床 I 期栏目展示的内容
--	--	--	--	--

			<p>细胞（包括细菌和动物细胞）在摇瓶、滚瓶机等培养条件下扩增时，需要在 C 级（ISO 7）环境下的生物安全柜内进行</p> <p>密闭系统内进行的细胞培养，如蒸汽灭菌的细胞培养反应器、细菌发酵罐等，需要在 D 级环境下进行（EU 分级体系）</p> <p>2. 下游工艺</p> <p>根据操作的特点，重组蛋白的色谱柱分离需要在 D 级环境下进行</p> <p>对于敞口操作，应考虑高级别的洁净区域</p> <p>在纯化的合适阶段，应使用 0.2 μm 的除菌滤器进行微生物控制</p>	
体系	R&D	毒理研究	临床 I 期	临床 II 期&III 期
设备	● 如果适用，设	● 根据风险	● 设备的启用、校准、监	● 期望试验室总监有足够的科学背景管理质量部

<ul style="list-style-type: none"> ● 验证 ● 维护 ● 清洁 ● 校准 ● 计算机化系统 	<p>备可以是现成的商业成品</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 根据供应商的推荐, 进行设备的维护、清洁、校准 ● 计算机化系统的配备可以参考设备的配备程序 	<p>评估, R&D 或者临床 I 期的方法可能已经足够</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 检测设备仪器的校准和预防性维护必须实施 	<p>控应当依照要求, 以确保其适用</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 用于细胞培养/发酵的设备以及原料药灌装的设备, 应当依照验证的灭菌程序进行灭菌, 或者使用无菌的一次性设备 ● 应当创建并维护设备的使用清洁记录 ● 计算机化设备需要根据其使用目的适当验证 ● 推荐根据验证的方法进行清洁验证, 因为物料和商业化生产更加接近 ● 临床样品的早期制备中, 对新工艺要求的清洁程度以及相应的污染残留知之甚少, 因此, 每一次的残留和清洁应该彻底检查, 从而发现顽固污染的残留区域, 并确定适当强度的清洁方法。 ● 在清洁程序未验证之前, 临床批次生产之后的清洁确认必须使用该阶有的最合适的方法进行 	<p>门 (或其他同功能部门), 并审核所有程序和文档</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 强烈建议使用批次生产记录, 虽然也可能是一般要求 ● QA/QP 审核原料药的制造、分析、数据 (如完成的批记录、分析结果、COA, 环境/水监控记录、偏差、变更) 通过后放行, 同时需要审核研究性新药注册的合规性 (如 IND、IMPD) ● 不影响病患安全的制造、检测偏差或者非预期时间需要以文档形式记录, 需要以附件形式附于批记录, 推荐正式的偏差、调查管理系统或者一个简单的、简化的系统, 但是其调查深入程度需要和事件的严重性匹配 ● 在一个产品和工艺的研发过程中, 变更管理是重要的, 其目的在于追踪变更并促进产品/工艺理解。所有的 GMP 制造场所都应该具备变更管理系统 ● 推荐—尽管非强制--审计/自我评估体系 ● 通过第三方的生产、检测, 需要通过书面的共识罗列关键的质量期望, 即使一个单独质量协议不强制要求
--	--	--	--	---

体系	R&D	毒理研究	临床 I 期	临床 II 期&III 期
物料 <ul style="list-style-type: none"> ● 一般控制 ● 接收和检疫 ● 取样和测试 ● 储存和有效期 ● 仓库程序 ● 细胞库维护 ● 供应商资质确认 ● 记录保存 	<ul style="list-style-type: none"> ● 没有太多特殊要求，检查所有购买物料的 COA 和有效期（如果有的话）并记录其使用 ● 根据供应商的推荐进行储存并确定失效日期 ● MCB 和参比品的储存条件应满足 cGMP 要求的温度控制环境，或者通过了最低验证要求的环境 ● 推荐使用连续的温度监控，如果连续监控不现实，也可以使用间断的温度监控设备 	<ul style="list-style-type: none"> ● 根据风险评估，R&D 或者临床 I 期的方法可能已经足够。比如，如果将要在临床 I 期或者临床样品生产设施中生产制造毒理批次，那么在临床样品设施中使用 R&D 物料，需要进行额外的检测。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 对于物料的正确收货、储存、放行和完整性需要有充分的控制策略 ● 对供应商的确认程度，取决于发展阶段和物料的关键程度 ● 根据工艺研发阶段获得的信息，对物料的关键程度基于风险进行分类。QC 部门，需要定义关键的试剂，并需要文档记录该信息 ● 供应商应基于风险进行资质确认，对于高风险物料（如工艺或者产品的关键物料）应进行详尽的确认（如通过审计、调查问卷） ● 后期确定商业化生产的供应商，对供应商的再评估频率也需要基于风险确定 ● 货品的管理应该能够维持物品的完整性并防止混 	同临床 I/II 期控制策略 除此之外，供应商需要在临床 III 期期间根据识别到的风险进行完全的资质确认（如果可能，强且推荐使用备选供应商）

			<p>淆，遵循先进先出的原则或者近有效期先出的原则</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 供应商 COA（有文件编号的）可以用于接收物料 ● 储存和有效期的确定可以遵照供应商建议 ● 考虑到外源病毒，应在尽可能的情况下避免使用人源、动物源物料，如果不可避免使用，关于原料来源的安全证书是需要的 ● 如果 COA 包含了鉴定试验，根据 COA 放行物料是可行的 		
体系	R&D	毒理研究	临床 I 期	临床 II 期	III 期
<p>生产</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 生产操作 ● 培养基 ● 缓冲液 ● 生物反应器 ● 收获 	<ul style="list-style-type: none"> ● 在研发阶段施行质量源自设计的理念，并用于确定设计空间和控制策略（关于该主题参考 	<ul style="list-style-type: none"> ● 如 R&D；工艺和设备放大到能够满足动物研究的批量 	<ul style="list-style-type: none"> ● 工艺包含高质量的细胞培养，层析柱层析、过滤和其他单元的操作 ● 工艺和设备根据规划的临床批次进行放大，并应用到样品生产中 	<ul style="list-style-type: none"> ● 同临床 I 期，但是接受标准和推定的 CPPs 应该已经确立 ● 起草应用产品专属的批生产记录 ● 借助 QbD 的方式促进工艺理解 ● 对于中控参数的初始接受范围应当建立 	<ul style="list-style-type: none"> ● 最终工艺的确定和设备的选型应该确定（如果有必要，可以比最终的商业化规模小） ● 根据实验室研究成果或风险分析，在工艺性能确认（Process Performance Qualification）前，对于注册批次/确认批次（Conformance Batch）应识别所有的 CPP 并建立对应的范围

<ul style="list-style-type: none"> ● 纯化 ● 制剂 ● 过滤、原液罐装 ● 保存时间 ● 在线取样和控制 ● 合并标准 ● 污染控制 ● 交叉污染控制 	<p>ICH Q8 获得更多细节)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 遵照常规的实验室安全、文档记录、质量实践准则 ● 实施通用的实验室清洁以降低生物负载 ● 使用日志本或者以电子化方式记录设备的使用 ● 使用日志本或者以电子化方式追踪试剂、校准、关键 		<ul style="list-style-type: none"> ● 设备周期监控并校正 ● 应该实施降低生物负载的措施（如缓冲液的除菌过滤、反应罐的灭菌或者深度清洁、色谱柱清洁等） ● 通用的批记录应该能够记载关键的工艺特征和中控参数（如处理步骤的收率、处理次数、色谱柱和过滤器压力、色谱柱载量和洗脱程序/参数、生物反应器条件等） ● 一定数量的中控策略应该被记录，但是接受标准可以不要求 ● 初始接受标准和 CPPs 已经被 		<ul style="list-style-type: none"> ● 使用产品专属的批记录，并包括中控监测参数的接受范围 ● 更加严格的降低生物负载的措施（如缓冲液的除菌过滤、层析柱的清洁等） ● 根据风险评估，确定报警行动限，确立 CPP ● 应该建立清场、隔离程序，产品专属物料、成分、设备的标识程序
--	--	--	---	--	--

	<p>的补给和样品</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 应该有基本的区域清场、分割、产品专属设备的标记程序 ● 细胞系，以及用于细胞系构建的动物源材料的源头应该被研究、记录或（和）以安全的方式保留样品 ● 在任何情况下避免使用人源、动物源材料 		<p>识别</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 开始借助工艺流程图记录当前的工艺知识，并贯穿到临床 III 期 ● 细胞培养基在使用前应借助 0.1 微米滤器过滤，以减少支原体污染的风险 ● 动物源材料需要采用适当的手段进行处理（加热、pH、离子辐照等）以降低外源因子污染的风险 ● 应该有清场、隔离、产品专属设备/成分/物料的标记程序 		
--	---	--	---	--	--

	<p>(参见章节 3.3.3.3 和附件 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● R&D 部门应及早联合质量体系考察复杂物料和新物料的来源、级别、关键特征，以确定这些原材料可以在需要的时候纳入原材料质量管理体系 ● 需要考虑供应商的可靠程度 				
体系	R&D	毒理研究	临床 I 期	临床 II 期	III 期

<p>实验室</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 一般控制 ● 中间产品和成品的中间控制 ● 分析方法验证 ● 有效期和复验期 ● 样品保留 	<ul style="list-style-type: none"> ● 对于相应测试和活性检测的选取、优化验证采取质量设计的方法 ● 活性检测试剂的储存和效期采用供应商推荐值 ● 保留样品足以用于建立和后续批次的一致性 	<ul style="list-style-type: none"> ● 以 R&D 程序检测，但是包括能够识别引起动物试验失败的因素（如赋形剂、污染、杂质等引起错误的结果：MAP/HAP 和 LAL） ● 分析设备必须具备校准、维护程序，如果适用，应具有系统适应性测试 	<ul style="list-style-type: none"> ● 批次、中控、稳定测试依照法规文档进行 ● 一般来说，最低要求的做法是获得原液储存稳定性的足够数据支撑复测数据 ● QA/QP 参与到 OOS 结果的调查，并致力于根本原因的调查 ● 分析设备依据合适的 PM 计划进行校准 ● 能够证明供应商提供的整套设备可以产出科学的数据 ● 对于检测方法，建议将系统适应性作为其一部分，对于大多数活性检测方法的验证应该启动 ● 安全性-关键的 	<ul style="list-style-type: none"> ● 同临床 I 期要求，但是方法的验证（Qualification）需要在更深层次执行 ● 在此阶段，需要确保工艺残留测试的特异性，并开发宿主细胞特异的试剂（蛋白、DNA）作为后续测试的标准品 ● 来自早期批次的中控和原液样品需要安全低温保存，用于支持后期可能要求到的深度表征，如果项目发展到关键阶段 ● 对于分析设备建立变更程序 	<ul style="list-style-type: none"> ● 批次、中控、稳定测试依照法规文档进行 ● OOS 的调查需要满足全球特定地域的法规要求 ● 活性分析方法需要在更高层次验证（Validated）或完成验证（在稳定性注册批生产之前），实验室设备、天平、移液器依据 PM 计划周期进行校准 ● 复杂的分析系统（如 HPLC、MS 等）需要完成性能确认（Qualification） ● 生物活性检测试剂/样品的效期和储存应根据供应商推荐值、科学知识、试验数据设定 ● 保留样品足以用于建立和后续批次的一致性 ● 生物活性检测程序和结果需要借助分析批记录或者 LIMS 系统记录 ● 样品、试剂、校准和关键物料借助日志本追踪 ● QA/QP 审核检测批记录和日志本 ● 对于分析设备建立变更程序
--	---	---	---	--	--

			<p>生物检测方法可能需要全部验证 (Validate) (如无菌、病毒)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 实验室设备，天平、移液器应根据 PM 计划周期校准 ● 生物活性检测方法试剂的储存和效期采用供应商推荐值 ● 保留样品足以用于建立和后续批次的一致性 ● 借助实验室日志本或者 LIMS 系统记录生物活性检测方法和结果；样品、试剂、校准和关键耗材应使用日志本或电子化方式记录 ● QA/QP 审核分析结果，最低要 		
--	--	--	---	--	--

			求审核 CoA ● 分析设备必须具备校准、维护程序，根据需要建立系统适用性测试		
体系	R&D	毒理研究	临床 I 期	临床 II /III 期	
包装/标签 ● 一般控制 ● 包装材料 ● 标签发放和控制 ● 包装和贴标签操作	● 认真考察合适的包装材料以利于运输原液，并考虑原液容器的清晰标记 ● 对于容器的选型，必须从技术角度进行评估以避免污染、泄露、破裂的可能 ● 对于产	● 同 R&D 阶段；除此之外，测试样品必须依据要求的条件储存（如温度控制、原液的避光保存）	● 原液蛋白、储存容器的标签需要包括物料 ID、批次和日期 ● 应该注意防止标签脱落、反复冻融中的污损 ● 用于制作容器的材料，供应商应确认（Certified）其和标准的水溶试剂不反应 ● 应控制贴标操作以防止错贴，并在批次记录中记录 ● 最终原液应有	● 需要证明原液包装组件适合其目的用途，这要求容器成分具备批准的规格或者测试数据，表明其和原液的活性成分兼容，且不影响他们的稳定性，安全性或纯度 ● 原液容器的标注操作，应该受控以防止混淆并需记录于批记录	

	品的储存温度，应建立维持的监控控制策略		留样，需要测试时不需要从最原始的储存容器中取样	
--	---------------------	--	-------------------------	--

A 欧盟范围内，用于临床研究的所有研究性新药的生产制造，不管临床试验的阶段和生产厂的属性（学术机构、商业化机构）如何，都需在经过审计并授权的地点进行。审计机构是生产和进出口管理局（**Manufacturing and importation Authorisation, MIA**），同时，此类生产地点要求 **QP** 确认批次。对于不具备 **MIA**（针对 **IMP**）证书的生产点，可能会应为在后续的临床试验申请耽误时间，因为审查者要求生产点具备欧盟的生产和进出口证书。

B 当具备适当的控制程序，公用设备是可以接受的。当产品同时生产，需要实施高标准的质量标准。当原料药和高风险产品（如细胞治疗产品、病毒、疫苗等）共用生产设施时，需要实行更加严格的控制策略。

C 出于商务考虑，公司可以选择实施适用于发展后期的、更加严格的措施

D 当临床样品和商业化样品共线生产时，期望 **cGMP** 合规

E 需要注意的是，**ICH Q7(5)**如下定义其范围：本指南不包括所有疫苗、完整细胞、全血和血浆的衍生物（血浆成分）和基因治疗的原料药。但是却包括以血或血浆为原材料生产的原料药。值得注意的是细胞酵解物（哺乳动物、植物、昆虫或微生物的细胞、组织或动物来源物，包括转基因动物）和前期生产可能遵循 **GMP** 规范，但不包括在本指南之内。另外，本指南不适用于医用气体、散装药品（医疗用品），和放射性药物的特殊的制造/控制。

F 区域性的要求（如 **EU** 药物工厂主文件资料/**GMP** 证书、**EU GLP** 证书、生产规范文件-**PSF**、**EU** 质量授权人，如附件 13 所要求）也需要按需满足，尽管生产规范文件（**PSF**）是附件 13 所要求，但是其呈现形式并不固定，可以是单一受控的文件，也可以是一系列受控文件。**CTA** 文件中限定的条件需要转移到 **PSF** 文件中，以保证其生产制造、测试、**QP** 授权的合规性。**CT/IMP** 生产的任何阶段都需

要 QP

G 在于应用到临床试验中的原料药的生产，需要使用 QRM（Quality Risk Management）的指导原则确定 cGMP 实施的要求程度。如对于原料药的溶解性、毒性、活性没有完全表征的情况下，可以通过风险评估确定清洁验证的范围。风险评估的内容不仅需要囊括正常的操作情况，也需要涉及失败的模式

H 需要注意的是，欧洲 IMP 的放行需要经历两个阶段：第一，QP 的技术放行；QP 审核生产制造批记录确认药品根据相关的 PSF 文件要求在 GMP 条件下生产，EU GMP 附件 13 (20) 对于 PSF 应该包括的内容提出指导。第二，临床试验发起者的行政放行（Regulatory Release），生产制造企业需要了解 CTA 及其附件信（Cover letter），因为可能存在特定条件，包括生产制造方面用于发放临床许可的信息

I 蛋白原料药活性测试方法通常是指标准化学品、生物化学品、微生物组学测定预测的关键质量属性（CQA）；它们的选取可以基于使用目的。稳定性测试可仅仅限于生化活性测试，如果低温储存则不需要

5 适用于细胞酶解物研发的质量体系

细胞酶解物的研发活动需要记载在日志本或技术研发报告¹⁰。需要记载的信息包括宿主细胞来源；质粒的基因构建信息和最终的基因结构；克隆筛选方法和重组细胞系的构建方法¹⁰。

文档信息需要包括所有原始材料的记录，如用于细胞增殖的试剂、试剂来源（特别是动物源或者人源物料），最终细胞系的构建准备和创造（如来源、研究、细胞库的评估），以及主细胞库。原始物料的 CoA 和证书需要按需维护。人源或者动物源物料需要特别留意，如病毒/TSE 证书必须记录²⁴。这是指 EMA 《关于降低动物海绵状脑病通过人用/兽用药物产品传播风险的指南》，如 EMEA/410/01 第三版所述，对于用于细胞库构建的物料应该严格实施²⁵。

主细胞库是依靠单细胞克隆建立（亦指一个来源、研究用、衍生细胞库）。一个主细胞库需要在临床前研究（毒理研究）、临床 I/II/III 试验期前建立。作为最低要求，用于建立细胞库使用的生物安全柜应该通过验证，并且建立日常维护规程。生物安全柜中的无菌操作规程（书面的规程）必须建立，并且相关的操作人员必须通过有记录的培训安排相应的工作。MCB 的建立过程需要通过批准的文件或者主记录来记载。如果临床试验的样品需要通过该细胞库的细胞来生产，高度推荐其建立的过程通过 QA 的审核和批准。建立 MCB 的设施、规程，需要符合防止污染、交叉污染和分区（生物安全柜、压差、操作和生产的分区）的要求。当一个区域建立多个 MCB 时，或者一个设备用于多个细胞系时，防止污染和混淆的规程必须可用⁶。

充分测试和维护的主细胞库适于人用的各个阶段，从临床到商业化生产都是可用的。但是，出于商务目的考虑，建议在临床试验的某一个合适时间，创建一个工作细胞库（WCB）来保证细胞的可靠、连续供应。建议创建一个规模足够大的 MCB，从而可以保证足够长的产品寿命。WCB 的创建过程需，如上述的 MCB 的创建要求，要依靠主记录记载，并且防止污染、交叉污染、分区的程序必须可用。WCB 的测试，可以作为 MCB 测试的一部分完成。建议在临床 III 期开始前建立 WCB⁶。

临床样品或者商业化产品的生产过程中，需要使用充分测试和表征的 MCBs/WCBs。被外源试剂污染、交叉污染的风险必须合理防控。细胞库必须依据相关地区和 ICH 指南进行测试和表征。WCBs/MCBs 放行前必须检测细胞活力⁶。

在临床试验中如果遇到一个更加高产或者稳定的细胞克隆，需要通过可比性研究充分评估新细胞库/原细胞库之间的可能差异，以确定新细胞库对于临床研究的影响。一旦建立最终的生产工艺，生产终末细胞——在一定分裂限度范围内的细胞——需要表征其形态、基因标记，以确定其同一性和纯度。EOPC 的测试需要依据 ICH Q5A/Q5B^{21/26} 和地方法规，确定其没有受到外源试剂的污染。EOPC 的测试，可以作为未来调查的参考文档。EOPC 的测试，可以在研发区域或者洁净室进行。

对于高风险的领域，如细胞库构建、除病毒测试等，建议 QA 参与其中。用于临床样品供

应的细胞库或者病毒清除程序一旦建立，QA 必须对相关的操作进行管控。

表 5.0-1 哺乳动物细胞酶解物测试推荐参考

US Regulations and Guidance	<i>Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Product Biologicals</i> , Center for Biologics Evaluation and Research, FDA, 1993.
	<i>Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use</i> , Center for Biologics Evaluation and Research, FDA, February 28, 1997
ICH Guidance	ICH Q5A(R1) <i>Quality of Biotechnological Products: Viral Safety of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin</i> , Step 5, February 2000.
	ICH Q5B <i>Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products</i> , Step 5, February 1996.
	ICH Q5D <i>Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characteristics of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products</i> , Step 5, July 2008
EMA	<i>Note for Guidance on the Use of Bovine Serum in the Manufacture of Human Biological Medicinal Products</i> , CPMP/BWP/1793/02, 19 June 2003
	Guideline on the Requirements for Quality Documentation Concerning Biological Investigational Medicinal Products in Clinical Trials, Draft, EMA/CHMP/BWP/534898/2008. Final. Adopted 14/05/2012.
WHO	<i>Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks</i> , final, WHO/BS/10.2132, Oct 2010, Proposed replacement of TRS 878, Annex 1) www.who.int/biologicals/Cell_Substrates_clean_version_18_April.pdf

表 5.0-2 E. coli 生产菌株推荐测试参考

US Regulations and Guidance	(e-Code of Federal Regulations) TITLE 21—Food and Drugs, PART 610—General Biological Products Standards http://www.gpo.gov/fdsys/granule/CFR-2004-title21-vol7/CFR-2004-title21-vol7-part610
	<i>Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Product Biologicals</i> , Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), FDA, 1993.
ICH Guidance	ICH Q5D <i>Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characteristics of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products</i> , Step 5, July 2008.
	ICH Q5B <i>Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products</i> , Step 5, February 1996.

6 结论

总的来说，该技术报告可以作为那些涉及到临床用蛋白原料药的（包括小规模、中等规模

以及大规模，包括新药研发的所有活动）计划者、实施者、测试者、批准者的学习和教育材料。一些涉及的区域（如 R&D 以及毒理测试）不是 GMP 的实施范围。然而，GMP 指南的合理实施是保证药物安全的必要因素，同时也为研发过程中的分析过程和方法的正确记录，打下良好基础。该技术报告包含的信息将会帮助来自学术界、新生公司或者大型药企的生产制造者，依据科学、最好实践经验以及合规标准作出恰当的基于风险的决策。

1. *Quality Guidelines Q1 A-F on Stability. International Conference on Harmonisation.* <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>. (accessed June 2, 2015). (These could be relevant in the case of drug-protein therapeutic conjugates, etc.)
2. *Quality Guideline Q3A (R2): Impurities in New Drug Substances. International Conference on Harmonisation.* 2008. <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>. (accessed January 13, 2015).
3. *Quality Guideline Q5C: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products. International Conference on Harmonisation.* 1998. <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>. (accessed January 13, 2015).
4. *Quality Guideline Q5E: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process. International Conference on Harmonisation.* 2005. <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>. (accessed January 13, 2015).

8.0 European Medicines Agency (EMA)

1. *Guideline on Development, Production, Characterisation and Quality Control of Monoclonal Antibodies and Related Substances, EMEA/CHMP/BWP/157653/2007. European Medicines Agency.* 2009. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003074.pdf. (accessed January 15, 2015).
2. EMA: Scientific Guidelines. **European Medicines Agency.** www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000043.jsp&mid=WC0B01AC05800240CB. (tinyurl.com/dyozgku). (accessed January 15, 2015).

8.1 European Commission

1. *EudraLex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Part I - Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 2 Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use.* **European Commission.** 2012. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-an2_2012-06_en.pdf. (accessed January 15, 2015).
2. *EudraLex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Part I - Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 13 Investigational Medicinal Products.* **European Commission.** 2010. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2009_06_annex13.pdf. (accessed January 15, 2015).
3. *EudraLex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Part I - Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 15 Qualification and Validation.* **European Commission.** 2014. http://ec.europa.eu/health/files/gmp/2014-02_pc_draft_gmp_annex.pdf. (accessed January 21, 2015).
4. *EudraLex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Part II - Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials.* **European Commission.** 2010. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2007_09_gmp_part2_en.pdf. (accessed January 21, 2015).

8.2 Japan

1. *The Japanese Pharmacopoeia: Basic Requirements for Viral Safety of Biotechnological/Biological Products listed in Japanese Pharmacopoeia.* 2002. **National Institute of Health Sciences.** www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/guideline/02122702.pdf. (accessed February 6, 2015)
2. *Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan (R 2012.3).* **Japan Pharmaceutical Manufacturers Association.** 2012. <http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2012.pdf>. (accessed January 21, 2015).

8.3 U.S. Food and Drug Administration

1. *Supplement to the Points to Consider in the Production and Testing of New*

-
- Drugs and Biologics Produced by Recombinant DNA Technology: Nucleic Acid Characterization and Genetic Stability.* **U.S. Food and Drug Administration.** 1992. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/OtherRecommendationsforManufacturers/UCM062777.pdf> (accessed January 21, 2015).
2. *Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Produce Biologicals.* **U.S. Food and Drug Administration.** 1993. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/UCM162863.PDF> (accessed January 21, 2015).
 3. *Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices.* **U.S. Food and Drug Administration.** 2011. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM070336.pdf> (accessed January 21, 2015).
 4. *Guidance for Industry: Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase I Studies of Drugs, Including Well Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products.* **U.S. Food and Drug Administration.** 1995. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071597.pdf>. (accessed January 21, 2015).
 5. *Guidance for Industry: For the Submission of Chemistry, Manufacturing, and Controls Information for a Therapeutic Recombinant DNA Derived Product or a Monoclonal Antibody Product for In Vivo Use.* **U.S. Food and Drug Administration.** 1996. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/General/UCM173477.pdf>. (accessed January 21, 2015).
 6. *Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use, [Docket No. 94D- 0259].* **U.S. Food and Drug Administration.** 1997. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/OtherRecommendationsforManufacturers/UCM153182.PDF> (accessed January 21, 2015).
 7. *Guidance for Industry, Q & A, Content and Format of INDs for Phase I Studies of Drugs, Including Well Characterized, Therapeutic, Biotechnology-Derived Products.* **U.S. Food and Drug Administration.** 2000. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/GUIDANCES/UCM078928.PDF>. (accessed January 21, 2015).
 8. *Guidance for Industry, INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information.* **U.S. Food and Drug Administration.**

-
2003. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070567.pdf>. (accessed January 21, 2015).
9. *Guidance for Industry, CGMP for Phase 1 Investigational Drugs*. **U.S. Food and Drug Administration**. 2008. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070273.pdf> (accessed January 21, 2015).
 10. *Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices (R1)*. **U.S. Food and Drug Administration**. 2011. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM070336.pdf> (accessed January 21, 2015).
 11. *Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practices (CGMP) for Drugs*. **U.S. Food and Drug Administration**. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/ucm124740.htm> (accessed January 21, 2015).
 12. *U.S. Code of Federal Regulations Title 21 Part 211: Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals*. **U.S. Food and Drug Administration**. 2014. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>. (accessed January 21, 2015).
 13. *Guidances (Drugs): All FDA Guidances*. **U.S. Food and Drug Administration**. 2015. www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm (accessed January 21, 2015)

8.4 Parenteral Drug Association (PDA)

1. *Technical Report No. 54: Implementation of QRM for Pharmaceutical and Biotechnology Manufacturing Operations*. **Parenteral Drug Association**. 2012. www.pda.org/bookstore.
2. *Technical Report No. 60: Process Validation: A Life cycle Approach*. **Parenteral Drug Association**. 2013. www.pda.org/bookstore.

Terms of Usage for PDA Electronic Publications (Technical Reports, Books, etc.)

An **Authorized User** of this electronic publication is the purchaser.

Authorized Users are permitted to do the following:

- Search and view the content of the PDA Electronic Publication
- Download the PDA Electronic Publication for the individual use of an Authorized User
- Print the PDA Electronic Publication for the individual use of an Authorized User
- Make a reasonable number of photocopies of a printed PDA Electronic Publication for the individual use of an Authorized User

Authorized Users are not permitted to do the following:

- Allow anyone other than an Authorized User to use or access the PDA Electronic Publication
- Display or otherwise make any information from the PDA Electronic Publication available to anyone other than an Authorized User
- Post the PDA Electronic Publication or portions of the PDA Electronic Publication on websites, either available on the Internet or an Intranet, or in any form of online publications without a license from PDA, Inc.
- Transmit electronically, via e-mail or any other file transfer protocols, any portion of the PDA Electronic Publication
- Create a searchable archive of any portion of the PDA Electronic Publication
- Use robots or intelligent agents to access, search and/or systematically download any portion of the PDA Electronic Publication
- Sell, re-sell, rent, lease, license, sublicense, assign or otherwise transfer the use of the PDA Electronic Publication or its content
- Use or copy the PDA Electronic Publication for document delivery, fee-for-service use, or bulk reproduction or distribution of materials in any form, or any substantially similar commercial purpose
- Alter, modify, repackage or adapt any portion of the PDA Electronic Publication
- Make any edits or derivative works with respect to any portion of the PDA Electronic Publication including any text or graphics
- Delete or remove in any form or format, including on a printed article or photocopy, any copyright information or notice contained in the PDA Electronic Publication
- Combine any portion of the PDA Electronic Publication with any other material

To License or purchase Reprints

- **Licensing:** Site licenses and licenses to distribute PDA Electronic Publication can be obtained for a fee. To learn more about licensing options and rates, please contact:

Janny Chua, Publications Manager, +1 (301) 656-5900,

ext. 133. Written correspondence can be sent to: PDA, Inc. Attn: Janny Chua, 4350 East West Highway, Suite 150, Bethesda, MD 20814.

- **Reprints:** Reprints of PDA Electronic Publication can be purchased for a fee. To order reprints, please contact:

Janny Chua, Publications Manager, +1 (301) 656-5900, ext. 133.

Written correspondence can be sent to: PDA, Inc. Attn: Janny Chua, 4350 East West Highway, Suite 150, Bethesda, MD 20814.

Technical Report No. 56 (Revised 2016)

About PDA Technical Reports

PDA Technical Reports are global consensus documents, prepared by member-driven Task Forces (listed on inside front cover) comprised of content experts, including scientists and engineers working in the pharmaceutical/biopharmaceutical industry, regulatory authorities and academia. While in development, PDA Technical Reports are subjected to a global review of PDA members and other topic-specific experts, often including regulatory officials. Comments from the global review are then considered by the authoring Task Force during the preparation of the final working draft. The level of expertise of the Task Force and those participating in the global review ensure a broad perspective reflecting best thinking and practices currently available.

The final working draft is next reviewed by the PDA Advisory Board or Boards that sanctioned the project. PDA's Advisory Boards are: Science Advisory Board, Biotechnology Advisory Board, and Regulatory Affairs and Quality Committee. Following this stage of review, the PDA Board of Directors conducts the final review and determines whether to publish or not publish the document as an official PDA Technical Report.

Sanctioning Advisory Board: BioAB

Michael VanDerWerf, *Teva Pharmaceutical (Chair)*

John Geigert, *BioPharmaceutical Quality Solutions (Vice Chair)*

Vince Anicetti, *Coherus Biosciences* EJ Brandreth, *Inovio Pharmaceuticals* Vijay Chiruvolu, *Kite Pharma*

Michael DeFelippis, *Eli Lilly and Company*

Earl Dye, *Genentech* Laurie Graham, *U.S. FDA* Olivia Henderson, *Amgen* Kathryn King, *U.S. FDA*

Stephan Krause, *AstraZeneca Biologics*

Steven Mendivil, *Amgen*

Morten Munk, *NNE Pharmaplan*

Nadine Ritter, *Global Biotech Experts, LLC* Yoshinori Suzuki, *Three S Japan Co., Ltd.* Rodney ftompson, *BioPharm Process Associates* Karen Walker, *Novartis*

Michael Wiebe, *Quantum Consulting, LLC*

Earl Zablackis, *Sanofi-Pasteur*

Wendy Zwolenski-Lambert, *Novartis*

PDA Officers and Directors

Officers

Chair: Martin Van Trieste, *Amgen*

Chair-Elect: Rebecca Devine, Ph.D., *Regulatory Consultant*

Treasurer: Michael Sadowski, *Baxter Healthcare* Secretary: Jette Christensen, *Novo Nordisk Imm.* Past Chair: Hal Baseman, *Valsource* President: Richard Johnson

Directors

Masahiro Akimoto, *Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.*

Deborah M. Autor, *Mylan*

Joyce Bloomfield

Ursula Busse, Ph.D., *Novartis*

Veronique Davoust, *Pfizer*

Emma Ramnarine, *Genentech/Roche*

Stephan Rönninger, *Amgen*

Anil Sawant, *Merck*

Susan Schniepp, *Regulatory Compliance Associates*

Melissa Seymour, *Biogen*

John Shabushnig, Ph.D., *Insight Pharma Consulting, LLC*

Glenn Wright, *Eli Lilly and Company*

PDA Publication Production and Editing

Jahanvi Miller, PDA Sr. Project Manager, *Scientific & Regulatory Affairs*

Richard V. Levy, Ph.D., *Senior VP, Scientific & Regulatory Affairs*

Walter Morris, *Director of Publishing*

Katja Yount, *Publication Designer*

¹Facts About the Current Good Manufacturing Practices (CGMPs). U.S. Food and Drug Administration 2015. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/ucm169105.htm>. (accessed February 1, 2015).

² Quality Guideline Q10: Pharmaceutical Quality System. International Conference on Harmonisation. 2010. www.ich.org. (accessed January 15, 2015).

³ The Challenge of CMC Regulatory Compliance for Biopharmaceuticals. Geigert, John. 2013, Springer Science & Business Media, New York, Chapter 1.

⁴ Pharmaceutical Quality/CMC. U.S. Food and Drug Administration. 2014. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064979.htm>. (accessed February 1, 2015).

⁵ Quality Guideline Q7: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. International Conference on Harmonisation. 2001. www.ich.org. (accessed January 13, 2015).

⁶ EudraLex: Volume 4 EU guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 2 Manufacture of Biological active substances and Medicinal Product for Human Use, (R1). European Commission. 2012. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-an2__2012-06_en.pdf. (accessed February 5, 2015).

⁷ Biologics License Applications (BLA) Process (CBER). U.S. Food and Drug Administration. 2014.
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/DevelopmentApprovalProcess/BiologicsLicenseApplicationsBLAProcess/>. (accessed February 1, 2015).

⁸ Compliance Manual: CPG Sec. 490.100 Process Validation Requirements for Drug Products and Active Pharmaceutical Ingredients Subject to Pre-Market Approval. U.S. Federal Drug Administration. 2004. <http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/CompliancePolicyGuidanceManual/ucm074411.htm>. (accessed August 3, 2015).

⁹ Quality Guideline Q8 (R2): Pharmaceutical Development. International Conference on Harmonisation. 2009. www.ich.org. (accessed February 1, 2015).

¹⁰ Quality Guideline Q5D: Derivation and Characteristics of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/ Biological Product. International Conference on Harmonisation. 2008. www.ich.org. (accessed January 13, 2015).

¹¹ Quality Guideline Q2 (R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. International Conference on Harmonisation. 1994. www.ich.org. (accessed February 1, 2015)

¹² Safety Guideline S6 (R1): Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology Derived Pharmaceuticals. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2000. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002828.pdf. (accessed January 15, 2015).

¹³ U.S. Code of Federal Regulations Title 21 Part 58: Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Study. U.S. Food and Drug Administration. 2014.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRsearch.cfm?CFRPart=58>. (accessed February 13, 2015).

¹⁴ New Drug Application (NDA). U.S. Food and Drug Administration. 2013. <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/newdrugapplicationnda/default.htm>. (accessed February 1, 2015).

¹⁵ Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices (R1). U.S. Food and Drug Administration. 2011. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM070336.pdf>. (accessed February 25, 2015).

¹⁶ Quality Guideline Q9: Quality Risk Management. International Conference on Harmonisation. 2006. <http://www.ich.org>. (accessed January 15, 2015).

¹⁷ ICH Guidance Q11: Development and Manufacturing of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities). International Conference on Harmonisation. www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html. (accessed August 3, 2015).

¹⁸ Knowledge Management and ICH. Rönninger S., 2015, PDA J. of Pharm. Sci. and Technol., Vol. 69, No. 2, p.330. Mar/Apr/2015.0149. doi: 10.5731/pdajpst

¹⁹ EudraLex: Volume 2, Pharmaceutical Legislation, Notice to applicants and regulatory guidelines medicinal products for human use. European Commission. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm. (accessed February 25, 2015).

²⁰ EudraLex: ENTR/F/2/AM/a n D(2010) 3374, Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal products for Human and Veterinary Use, Annex 13, Investigational Medicinal Products. European Commission. 2010. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2009_06_annex13.pdf. (accessed February 4, 2015)

²¹ Quality Guideline Q5A (R1): Viral Safety of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin. International Conference on Harmonisation. 2000. www.ich.org. (accessed January 13, 2015).

²² EMEA/CHMP/410869/2006, Draft Guideline on Human Cell-Based Medicinal Products. European Medicines Agency. 2007. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003898.pdf. (accessed February 27, 2015).

²³ Technical Report No 57-2: Analytical Method Development and Qualification for Biotechnology Products. Parenteral Drug Association. 2015.

²⁴ Guideline on Virus Safety Evaluation of Biotechnological Investigation Medicinal Products, EMEA/CHMP/ BWP/398498/2005. European Medicines Agency. 2008. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003795.pdf. (accessed January 15, 2015).

²⁵ IV (Notices) EMA/410/01 (R3) (2011|C 73|01) Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products (EMA/410/01 rev.3). European Commission. 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf. (accessed February 5, 2015).

²⁶ Quality Guideline Q5B: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products. International Conference on Harmonisation. 1996. www.ich.org. (accessed January 13, 2015).