抗体类药品现场检查指南

（征求意见稿）

国家药品监督管理局食品药品审核查验中心

2022年5月

目录

[一、 目的 1](#_Toc97813851)

[二、适用范围 1](#_Toc97813852)

[三、法规依据 1](#_Toc97813853)

[四、检查策略 2](#_Toc97813867)

[五、体系检查 3](#_Toc97813870)

[（一）质量管理系统 3](#_Toc97813871)

[（二）机构和人员系统 8](#_Toc97813872)

[（三）厂房与设备设施系统 9](#_Toc97813873)

[（四）物料系统 14](#_Toc97813874)

[（五) 生产系统 17](#_Toc97813875)

[（六）质量控制系统 19](#_Toc97813876)

[（七）数据可靠性 26](#_Toc97813877)

[六、 单克隆抗体品种检查 28](#_Toc97813878)

[（一）上游工艺 28](#_Toc97813879)

[（二）下游纯化 30](#_Toc97813880)

[（三）制剂生产 33](#_Toc97813881)

[（四）连续生产 35](#_Toc97813882)

[七、双抗的特殊检查要点 36](#_Toc97813883)

[（一）工艺控制与监控 36](#_Toc97813884)

[（二）质量控制 38](#_Toc97813885)

[八、ADC的特殊检查要点 39](#_Toc97813886)

[（一）总体要求 41](#_Toc97813887)

[（二）设施、公用工程系统和设备系统 41](#_Toc97813888)

[（三）洁净空调的确认 42](#_Toc97813889)

[（四）物料管理 42](#_Toc97813890)

[（五）生产控制 43](#_Toc97813891)

[（六）质量控制 47](#_Toc97813892)

[（七）术语 48](#_Toc97813893)

[九、参考文献 49](#_Toc97813894)

抗体类药品现场检查指南（征求意见稿）

# 目的

为指导检查员对抗体类药品生产企业的生产现场检查，制定本指南，作为生产现场检查基础性技术指导文件。检查员可参照本指南的要求，对企业的生产和质量管理进行检查，结合现场实际及基于风险，评价其生产和质量管理的情况。

# 二、适用范围

本指南适用于常规检查中涉及单克隆抗体的生产现场检查内容，包括细胞复苏、培养、分离纯化、原液制备、半成品配制灌装、冻干等相关生产和质量管理全过程，以及质量体系、细胞库、物料、设备设施等内容。同时本指南涵盖了双特异性抗体(Bispecific Antibodies，BsAb)和抗体偶联药物（Antibody-Drug Conjugates，ADCs）生产和质量控制中不同于单克隆抗体的特殊性内容。

检查过程中，检查员应依据《药品生产质量管理规范》及其附录来确定检查缺陷所涉及的条款。

# 三、法规依据

# 1.《中华人民共和国药品管理法》

# 2.《中华人民共和国药品管理法实施条例》

# 3.《中华人民共和国药典》

# 4.《药品注册管理办法》

# 5.《药品生产监督管理办法》

# 6.《药品生产质量管理规范》及其附录

# 7.《药品检查管理办法（试行）》

# 8.《药品不良反应报告和监测管理办法》

# 9.《药品召回管理办法》

# 10.《药品说明书和标签管理规定》

# 11.《药品生产企业现场检查风险评定原则》

# 12.《药品委托生产质量协议指南》

# 13. 药监管理部门批准的制造及检定规程

# 四、检查策略

# 由于抗体类药品生物大分子的特殊属性，在检查中除了应当关注抗体的工艺特性、过程控制、生产能力和质量属性，还需要重点关注抗体生物活性和原液生产过程中污染控制的工艺控制要求。检查可采用基于体系的横向检查策略和基于品种的纵向检查策略。

# 基于体系横向检查内容包括质量管理系统、机构和人员系统、厂房与设施设备系统、物料系统、生产系统、质量控制系统六个方面。纵向品种检查包括细胞扩增和表达阶段（细胞复苏、扩大培养、生产培养）、纯化阶段（澄清过滤或离心、亲和层析、病毒灭活、阴离子交换层析、阳离子交换层析、除病毒过滤、超滤浓缩换液、原液制备等）、成品阶段（半成品配制、过滤灌装、（冻干）、灯检、贴签包装）。

# 五、体系检查

 (一) 质量管理系统

1.药品企业应当建立药品质量管理体系，运用质量风险管理的方法对产品质量可能存在的风险进行识别、评估、控制、沟通、审核，最大限度地降低药品生产过程中的污染、交叉污染以及混淆、差错等风险, 确保工艺符合批准的制造及检定规程，产品符合质量标准，以及整个活动的真实性和可追溯性。

对于抗体类药品而言，首先是关注关键质量属性、关键工艺参数与批准制造及检定规程的一致性，对产品结构和功能特性数据的监控和趋势分析以确定工艺的稳定性及批间差异情况，还需重点关注产品生产过程中的微生物和微粒的污染、内毒素/热原的控制。

随着《中华人民共和国药品管理法》的实施，药品上市许可持有人制度推进，需关注抗体类药品相关委托生产管理的要求和责任在质量管理体系中建立与执行的落实；关注上市后药品投诉和药物警戒管理责任的落实；关注上市后变更技术研究的指导要求和再注册要求的落实；关注产品年度报告、药物警戒年度报告的落实和产品质量回顾数据趋势分析。

2.对药品上市许可持有人采用受托生产企业和或检验单位进行上市产品商业化生产和或检验的，以下内容需要关注：

（1）药品上市许可持有人和受托方之间建立对应的委托协议和质量协议，明确双方的权利和义务，如对于产品的出厂放行和上市放行责任；工艺验证、清洁验证、检验方法验证审批职责；共线生产风险评估审批职责；物料供应商的审批及管理职责；产品相关变更、偏差审批职责；产品质量回顾分析职责；投诉、退货、不良反应和召回的责任和义务；上市后变更的管理和责任；上市后风险管理和安全处置责任等事项。

（2）受托方应根据药品上市许可持有人提供的技术资料，制定受托生产相关文件。文件应至少包括包括原辅料、包装材料、中间产品、原液、半成品、成品的质量标准，生产工艺规程，岗位操作程序，空白批生产记录、检验程序和检验记录等。

（3）药品上市许可持有人和/或受托生产企业的管理层（包括企业法人和主要负责人）的相关职责应覆盖质量管理/生产管理/物料管理/药物警戒管理，确保质量管理体系有效运行。

（4）药品上市许可持有人和/或受托生产企业在药品生产质量管理过程中应确定其关键质量属性和关键工艺参数，收集并汇总分析信息和数据，识别、监控、降低或消除潜在的质量风险。

（5）药品上市许可持有人应对受托生产和或检验进行过程监督，定期审计质量管理情况。

3.质量管理体系的检查应包括但不限于所列出的内容，可以参考《药品生产质量管理规范》及附录、相关检查指南等，不再进行重复描述：

（1）文件记录体系

文件/记录/标签管理要求符合《中国人民共和国药典》、《药品生产质量管理规范》及其附录中文件记录体系要求；包括了药品上市许可持有人责任、上市后变更、再注册、数据可靠性、不良反应报告等要求。

药品上市许可持有人和各个相关合同方关系的文件应包括商业合同和/或对应的质量协议，明确各方的责任和义务。各相关方包括了受托生产企业、受托检验单位、药物警戒服务商等在药品生命周期内承担受托服务提供的合同方。

药品上市许可持有人自身或其与合同方应建立产品放行、生产管理、验证、物料和供应商管理、质量控制、稳定性考察、OOS/OOT、偏差管理、变更控制、产品质量回顾、厂房设备设施维护、投诉和不良反应监测、产品退货与召回、自检等活动的管理文件及相关记录并执行。

 （2）风险管理

药品上市许可持有人和受托方都应按照药品质量风险管理要求建立风险管理流程文件并执行。

按照流程要求在污染控制策略、变更、偏差、验证、共线生产、工艺参数评价、不良反应调查、投诉、召回和阶段性产品回顾中应用并根据回顾结果进行更新。

（3）产品质量回顾

按照GMP要求建立和执行产品质量回顾的内容和要求，除年度回顾外，还应建立周期性回顾便于及时发现异常趋势,并进行原因调查，采取预防控制措施防控风险。

对于合同生产条件下的，合同双方需要约定定期回顾周期和提交内容，周期性回顾和年度产品质量回顾报告需要药品上市许可持有人和受托方共同审核、批准。

（4）投诉、退货、召回和药品不良反应监测

建立投诉与不良反应监测工作的负责部门并配备相关人员。建立投诉与不良反应监测工作的程序，包括不良反应报告账户的日常管理流程和要求。

应对投诉和不良反应调查的相关原因和整改措施的执行情况进行确认，并考虑这些原因和措施对产品风险管理的影响。药物警戒工作如通过受托方开展的，产品风险管理计划的变更须经药品上市许可持有人批准。

按照法规要求建立退货/召回程序，并按程序执行。关注因质量问题的退货情况及原因调查和预防控制措施。

如有退货后再销售的情况，应有相关管理文件、质量评估和风险控制措施。

（5）偏差记录、调查、评估、处理

应建立偏差处理程序，能够准确识别偏差，并按程序要求如实清晰记录。

对偏差发生的原因进行深入调查，确定影响范围和程度，并采取纠正和预防措施。偏差的分类应合理。

对偏差纠正预防控制措施防止同类偏差再次发生的有效性进行跟踪与评价。

药品上市许可持有人应参与受托方偏差管理工作，明确双方职责。

（6）变更控制

应建立变更程序，按程序执行变更控制工作。应评估变更对产品质量潜在的影响及法规符合性，确定变更类别及需要完成的工作。

应重点关注变更的分类是否合理，是否按照类别进行补充申请、备案或年度报告，变更效果的跟踪评估情况。

药品上市许可人应参与受托企业的变更控制工作，明确双方职责。

（7）物料管理

药品上市许可持有人应当对物料供应商进行审核、批准和管理。

药品上市许可持有人可自行或者委托受托生产企业定期对供应商进行质量评估、以及联合开展对主要物料供应商的现场审核。药品上市许可持有人应当明确物料的质量标准，与受托生产企业规定生产物料储存、运输的责任方，并严格管理委托生产药品的剩余物料。

（8）确认与验证

应建立验证总计划，确定需完成的确认与验证工作。

按照药品生产相关法规和指南要求开展确认与验证工作。药品上市许可持有人应当对受托生产企业的药品工艺验证、持续工艺确认等活动进行审核，确保产品的生产工艺和质量处于受控状态。

（9）自检

应建立自检的程序,明确检查内容、人员组成要求、形式等，定期确认企业运行符合药品生产质量管理规范要求。

药品上市许可持有人和受托生产企业应当每年进行自检，对发现的问题进行整改且采取风险控制和预防控制措施，并评估措施的有效性。药品上市许可持有人对受托生产企业开展质量审计的有关情况也应纳入自检评价报告。

（10）人员资质及管理

药品上市许可持有人需要按照产品全生命周期内的各类质量管理规范要求，在不同阶段建立对应的人员岗位要求和对应的培训要求。

药品上市许可持有人的企业负责人、质量负责人、生产负责人、质量受权人、药物警戒负责人应当为企业全职人员，资质条件和职责应当符合药品生产质量管理规范、药物警戒质量管理规范等要求，并经过培训，岗位职责中有岗位最终决定权。

(二) 机构和人员系统

 抗体类药品生产企业的机构和人员应当关注以下特殊点：

1.从事生产、质量保证、质量控制及其他相关人员（包括清洁、维修人员）均应经过与生产产品相关的专业知识和安全防护要求的培训。

2.关键管理人员及关键岗位操作人员应具备相关专业背景，熟悉相关产品的工艺和生产要求，具有无菌/生物制品工作经验及履职能力。

3.产品放行人员应当具有必要的专业理论知识，并经过与产品放行有关的培训，清楚审核内容，熟悉影响抗体临床安全性、有效性的指标以及控制情况。

4.现场操作人员和管理人员应熟知所负责生产阶段的产品工艺，在现场处理偏差时，及时准确上报偏差情况，并按照要求及时准确地落实处理措施。

5.关注生产相关人员、QC、QA人员生物安全知识相关的培训和考核，包括病毒风险、更衣、操作、异常情况处理等；无菌操作人员的资质和培训考核情况。

6.关注灯检人员的视力情况及灯检培训考核，建立了相关考核内容和标准。

（三）厂房与设备设施系统

抗体药品生产的厂房设备设施和公用系统的设计要求合理，厂房和环境的空气洁净度级别应当与产品和生产操作相适应，应有良好的预防污染、交叉污染、混淆和差错的措施。厂房设备设施和公用系统主要包括洁净空调系统和洁净区、原液生产设备设施、制剂生产设备设施、检验设备设施、仓库系统等。单抗产品不同生产步骤及物料的使用等应考虑防止交叉污染，另外单抗产品若存在多产品共线的情况，应评估多产品共线生产的风险，形成风险评估报告，如增加其他产品，需要评估新增产品对现有产品的影响及现有产品对新增产品的影响，评估清洁方法和清洁效果，在风险可控的前提下才能新增。

1.空调、水等公用系统

抗体药品生产的洁净空调系统、水系统、工艺用气、和纯蒸汽系统与其他无菌药品的检查关注点基本一致，具体可参考《无菌药品GMP检查指南》。

2.原液生产设备设施系统

在原液生产设备设施的检查中需要关注以下方面：

（1）一次性系统

应明确一次性系统构成部件、构成部件的材质、厂家、型号、规格，与批准的一致。

评估一次性系统供应商资质，并建立审计要求，关键一次性系统供应商应现场审计和定期复审。应关注无菌一次性系统灭菌工艺的验证情况。当物料生产商发生相关变更或质量问题（如OOS、质量投诉等）时，应及时评价该质量事件对产品质量的影响。

应建立一次性系统的来料验收流程与可接收标准，可接收标准应与产品和工艺的风险或关键性相适应。

应建立一次性系统使用前的检查程序及使用操作流程。一次性系统使用过程中，存在很多手动操作（包括系统的检查，管道焊接等）和连接，应建立相关的操作程序，操作步骤应清晰描述。

管道无菌连接和无菌断开采用接封管和切管机进行的，应对无菌连接和无菌断开的无菌保证效果进行验证。

（2）膜包和过滤器

关注生产过程中的膜包和过滤器专用管理情况，非一次性使用的膜包和过滤器应为产品专用。

膜包、除菌过滤器、除病毒膜/滤器等物料的信息（包括名称、型号、生产厂家、材质证明等），应与注册批准文件一致。

除菌过滤、超滤、纳滤等膜包或滤器使用前后的完整性测试方法、可接受标准应明确。

非一次性使用的过滤器的使用次数应有验证数据支持，并有可再次使用的标准。

（3）生物反应器

生物反应器是抗体产品生产过程中的细胞培养的主要设备，在检查过程中需要关注以下方面：

生物反应器控制系统的控制能力和报警功能确认是否满足生产的需求，是否具备关键参数实时监测、记录和保存功能。

生物反应器密封性的检查。

一次性生物反应器应避免泄漏，以及泄漏后的处理程序。

不锈钢生物反应器的验证和维护，清洁验证和灭菌。

配套pH电极、溶氧电极的校准、保养情况，重复灭菌使用的pH电极、溶氧电极的更换应有程序规定，如更换型号或厂家，应进行影响评估。

（4）离心机

离心机的清洁效果验证及日常的清洁效果确认。

离心机离心速度、时长及效果的确认。

离心机处理药液时微生物及内毒素的控制。

离心机的维护和保养管理。

（5）层析系统

层析分离柱的规格（直径、填料高度）、填料的生产厂家、型号、保存条件。

层析分离柱应建立合格标准，清洁或消毒方法及层析填料的使用次数应有验证数据，保存方式及条件应能有效避免微生物滋生。

层析分离柱的保存、再生程序及验证数据。

层析分离柱的专用情况，不得将同一层析分离柱用于不同产品及同一产品不同阶段的生产。

3.制剂生产设备设施的检查

抗体产品制剂生产设备设施主要包括配液系统、洗瓶机、隧道烘箱、灌装机、冻干机、轧盖机、灯检机、贴标机、装盒机等，在检查中需要关注以下内容：

（1）设备的性能确认。

（2）A/B级洁净区的清洁和消毒方式；应使用无菌或经无菌处理的消毒剂和清洁剂进行消毒和清洁；洁净区消毒方式/消毒程序的消毒效果应经过验证;若采用熏蒸的方法，应检测熏蒸剂的残留水平。

（3）无菌灌装生产线的无菌模拟试验（培养基灌装试验），再验证情况。

（4）采用除菌过滤器，过滤器除菌能力应经验证；过滤器的相容性研究报告，析出物和浸出物应符合需求；过滤器的使用时限是否受控并与过滤器的细菌截留挑战验证参数一致；实际生产工艺中过滤参数，如过滤压力、通量是否在验证范围；应避免拆卸过程中污染环境；过滤器灭菌前、使用后均应进行完整性测试并记录；应建立过滤器完整性测试失败后的处理流程。

（5）A/B级系统的在线环境监测，应至少包括悬浮粒子和微生物的监测，并有表面微生物监测；无菌生产的洁净区的空气净化控制系统，确保相邻压差的维持，防止出现气流倒灌进入高风险操作区；A级层流气流流型情况，应涵盖干预事项；悬浮粒子监测和控制系统的警戒水平和报警情况，并明确各类报警处理流程和记录要求。

（6）灌装系统的装量在线或离线的检测，检测频次应有规定。

（7）生产过程与产品直接接触的软管材质应符合要求，使用次数有明确规定并经过验证。

（8）使用无菌接管机进行管路对接的，应当重点关注接管密封性情况及刀片清洁使用情况。在制剂阶段如果使用无菌焊接机进行管道对接，应当重点关注对接时产生的不溶性颗粒情况。

4.冷链储存和运输设备设施的检查

 抗体生产过程很多工序和操作都需要低温保存和运输，在原辅料、中间产品、成品，样品的转移和储存中需要进行温度和过程中时间控制，在检查中需要关注以下方面：

（1）仓库、原液/原料药车间、制剂车间、QC实验室、留样室、稳定性箱（室）及细胞库保存是否配有专用设备设施，使生物制品原料、中间产品和成品的储存温度始终控制在规定范围内；出现超温度情况的调查处理及预防控制措施。中间品、原液、半成品、成品等样品常温暴露时限规定及数据支持。

（2）细胞种子、主细胞库（MCB）、工作细胞库（WCB）的保存条件，一般应于液氮或-130℃以下保存；关注领用后的转运控制。

（3）对存储温度有特殊要求的物料是否在规定的温度条件下保存和运输。

（4）对于不能及时送检或不能立即进行下一步操作的中间产品，应储存于验证的温度条件下，存储时间应当有验证数据支持。

（5）原液和成品的储存是否在注册批准的条件，储存使用的冰箱或仓库是否经过确认或验证。

（6）产品采用冷链运输车转运，运输车的性能确认及冷链运输的验证；冷链运输过程中的温度监控和记录。

5.生物活性废弃物处理设备设施的检查

 抗体生产过程中产生的废弃物有可能含有生物活性，为避免对产品和环境产生不利的影响，废弃物需要进行灭活处理，在检查中需要关注以下内容：

（1）含有活细胞等活性物质的废液、滤器和膜包等，须收集并按环境评价要求进行处理。过程中出现污染后，应对相关设备设施、物品等进行消毒或灭菌处理。

（2）含有微生物培养物的废弃物品应经过灭活处理，灭活程序和效果应经确认，废弃物物流通道的流向设计应避免交叉污染。

6.病毒灭活/除病毒工序生产设备设施的检查

 抗体生产过程中，病毒灭活前后应防止交叉污染，在检查过程中需要关注以下方面：

（1）生产车间的平面布局及人流、物流是否存在风险（包括人员卫生）。

（2）是否采取物理隔离或其他措施防止制品除病毒前后的交叉污染。

（3）病毒去除和灭活步骤后应是独立生产区域和设备，区域应为独立的空气净化系统；病毒去除/灭活最终步骤前后的区域保持合理的压差。

（4）生产人员的人流情况，应采取有效的措施避免病毒灭活前的生产人员在生产过程中进入病毒去除后区域，如除病毒过滤后区域设置单独的更衣间。

7.实验室区域检查

 抗体生产工厂实验室的设计要求合理，应与生产区域分开，以防止产生污染，检查中需要关注：

（1）实验室是否有足够的空间以满足检测的要求，空间设置能否满足防止样品的混淆和交叉污染。

（2）实验室是否设置必须的检测功能间；检测仪器和设施的布局是否符合仪器操作和环境的要求。

（3）微生物实验室的设计、布局能否预防交叉污染；培养物是否经过灭菌处理；人流、物流及废弃物处理的通道是否存在交叉污染的可能；阳性实验室的废弃物的处理。

（四）物料系统

生产和检定用细胞需建立完善的细胞库系统（通常有主细胞库和工作细胞库），细胞库系统的建立、维护和检定应当符合《中华人民共和国药典》的要求。

抗体类药品生产中涉及的物料包括原材料、辅料、关键耗材、内包装材料等，应建立相应的风险评估流程，将物料根据其对产品质量的影响以及生产工艺的关键性确定相应的风险等级，采取相应的管理方式，包括供应商管理、物料验收、检验、储存等。

1.生产与检定细胞库是抗体类生产中的重要的部分，在检查中应关注以下内容：

（1）生产和检定用细胞历史来源清晰、有证明资料。

（2）主细胞库和工作细胞库的建立应有制备工作程序，保持不同批次主细胞库、工作细胞库制备工艺一致，符合《中华人民共和国药典》要求，建库过程应符合药品生产质量管理规范要求，防止污染。工作细胞库的生物学特性、遗传学特性应与主细胞库一致，传代次数与已批准的要求一致，不应超过规定的代次或PDL（Population Doubling Level，群体倍增水平）。

（3）关注主细胞库和工作细胞库的分装应均一，冻存符合操作规程要求。细胞株的相关信息，包括细胞株的批号、代次以及传代次数等应当与注册资料中的规定一致。

（4）主细胞库、工作细胞库及生产终末代细胞应按照《中华人民共和国药典》的要求进行检定。

（5）应建立细胞库的接收、储存、检验、放行和使用的流程，涉及细胞库转运的，应建立转运方案及预防控制措施。

（6）细胞库应当在适当的温度下保存，如采用液氮罐或箱储存，宜在气相储存；冻存管上应有明确的标签，至少标记细胞名称、管号、批号、制备日期等内容。不同细胞库储存应当能够防止混淆、差错及交叉污染。

（7）细胞库应在规定的条件下专用设备保存，管理受控；存储区域应当建立人员授权、进出登记制度，出入库有记录，避免非授权人员接触细胞。

（8）应建立细胞库的领用和使用的流程，一旦取出使用，不得再返回库内贮存，领用台帐应长期保存。

（9）储存期间，应当对储存条件（例如：液氮液位、温度等）设立合适的报警限并进行连续监控，储存条件发生偏离，应有报警。任何偏离贮存条件的情况及纠正措施都应记录，并评估其对细胞质量的影响。

（10）细胞库应有备份，并在不同建筑物保存，应考虑停电、火灾等应急情况的影响。

（11）细胞库的复苏情况应当有记录，应对工作细胞库复苏能力等进行考察，了解细胞储存期间的质量变化，考察可在生产过程中同步进行。

（12）细胞库应有清晰的谱系图和使用台账，库存台帐应当长期保存。未经批准人员不得接触细胞库，经批准的人员在QA人员的监督下才能进行细胞库操作。

（13）生产用细胞与检验用细胞应分开存放。

（14）细胞库的质量控制应满足《中华人民共和国药典》要求。放行后的生产细胞库方可用于商业化生产。

2.在检查生产用原辅料和耗材时，应关注：

（1）对于不同的物料，根据其物料来源、生产及对产品潜在毒性和外源因子污染风险，制定相应的物料验收与检验标准，加强对其供应商进行相应的确认和管理。

（2）用于生产的培养基/缓冲液应与批准的一致；应建立适当的培养基使用标准，包括适用性检查项目；应禁止使用来自海绵状脑病疫区的动物源性材料，并应符合《中华人民共和国药典》的相关要求。

（3）生产过程中的培养基配制和缓冲液储存应有储存条件及时限规定，并有相应的数据支持。

（4）直接接触产品的关键物料供应商（如一次性系统、分离纯化用物料等）应纳入供应商管理，应具有供应商质量保证/质量体系和核心验证文件（生物相容性、物理化学相容性、可提取物和浸出物分析）等，企业应结合生产工艺的要求在风险评估的基础上建立入厂检验质量标准。生产商发生相关质量变更时，应及时获取信息并评价物料质量变更对产品质量的影响。

（5）应对一次性无菌材料逐批进行评估或无菌检查，根据使用用途进行项目监测。

3.在检查直接接触产品的气体时应关注：根据其接触产品的不同阶段，进行风险评估，基于风险评估的结果，制定相应的验收标准、监测频率，并做好趋势分析，进行年度回顾。

（五)生产系统

生产工艺应经过至少连续3批生产的工艺验证，确认批次内的均一性和批次间的稳定性。工艺验证中制剂批次使用的原液应是工艺验证的原液批次，验证的内容必须能确定药品的关键质量属性，有额外检测项目和取样考虑，以确保药品的有效性和安全性。工艺验证的项目主要包括工艺稳健性、细胞生长曲线、表达曲线、杂质去除、过程控制参数、以及半成品的混合均一、分装均一性、冻干效果等。

1.共线生产管理

在检查中应关注以下内容：

（1）共线生产的风险评估和管理程序；新增产品时，应进行风险评估新增产品对共线产品的影响。

（2）应考虑共线产品的特性、生产工艺、预定用途、批量，产品及相关原辅材料的毒理学性质(是否有高毒性、高致敏性、高活性等产品)、可灭活性和可清洁性、残留的可鉴别性等。

（3）厂房和设施的设计和配置应能避免共线产品间的交叉污染（包括设计、使用、清洁和维护）。

（4）共线的相关管理措施，人员、设备、生产等管理措施情况，相关培训情况。

（5）人流、物流控制，防止混淆控制（包括设备、工器具、和物料方面），环境卫生控制。

（6）共线产品都应完成清洁验证或确认，或经是经过评估，采用的清洁方法满足清洁需求；应尽可能采用CIP系统。

2.病毒去除/灭活

纯化过程中的病毒去除效率应有验证数据。纯化各步骤的设备规格、参数在验证数据范围内。

病毒灭活的控制参数应进行性能确认，确保pH控制范围及蛋白质含量、温度、时间等重要参数在验证范围内，关注过程中pH、温度、时间、搅拌速度、酸液滴加速度、载量等的控制情况；除病毒过滤器材质、生产厂家、型号、压力控制等应在验证范围内。

细胞培养的发酵收获液应关注潜在的外源病毒、支原体等污染和控制情况。

3.杂质去除工序

抗体类产品的杂质来源一般包括工艺相关杂质（来源于细胞基质、培养基和下游工艺，如宿主蛋白、宿主DNA、消泡剂、蛋白A、膜包保存液等）及产品相关杂质（包括抗体的化学修饰、降解物和聚合体等）。

整个纯化工艺的杂质去除的验证情况，各纯化步骤去除包括宿主蛋白、宿主DNA、蛋白A、糖基化修饰或其他杂质和在纯化过程中加入的有害化学物质，以及产品相关杂质的能力。

生产批次的的中间产品、原液和成品的相关杂质检测，应确保符合注册标准。

 4.微生物控制和无菌保障

抗体类药品一般为非最终灭菌产品，因此应在整个生产过程中应最大限度降低微生物、各种微粒和热原的污染。生产过程中应对人、机、料、法、环各环节进行内毒素、微生物和无菌控制。

原液阶段一般为非无菌工艺过程，但是原液阶段各个操作需要避免微生物负荷增加、内毒素引入或产生，避免外来微生物可能对蛋白酶解等，应关注各工序步骤微生物、内毒素控制策略情况及中间产物存放时间，微生物限度、内毒素的控制情况。制剂阶段重点关注无菌控制。抗体类药品与其他类别药品无菌控制基本相同，可参考《无菌药品GMP检查指南》。

（六）质量控制系统

抗体类药品具有复杂质量属性，该类生物活性与其氨基酸序列和空间结构等有密切关系，需要采用免疫学和生物分析等技术方法对其表达及活性进行检测。

除进行实验室常规检查外，应重点关注对抗体类药品特有的关键质量属性：细胞库的质量控制、纯度（大小异质性、电荷异质性等分析）、糖基化修饰和杂质分析、生物学活性（如基于细胞测定法、转基因生物活性测定方法、报告基因法）、无菌试验等质量控制，需要关注对照品和质控品的批号选择、变化趋势和稳定性，以及可能对于产品分析带来的影响趋势。

质量控制实验室应当配备与抗体类药品相适应的设施、设备、仪器和经过培训的人员，有效、可靠地完成抗体类药品所有质量控制的相关活动。

1.组织与人员

重点关注关键人员资质、教育培训背景、从业技能水平、职业素养、职业行为规范等方面并进行综合评定检查。

（1）关注是否具有足够资质和实践经验的质量控制负责人。

（2）检验人员应具有医学、药学或生物学等相关专业教育背景（如大专以上学历），从事微生物/动物实验相关工作的人员具备微生物学或相近专业知识的教育背景，并经过抗体类药品检定相关的专业的培训且通过考核；定期进行培训效果评估，确认其是否具有持续检验能力，并存档。

（3）检验报告签发人员应经过培训，具备足够的知识、相应的资质和经验，熟悉法规和中国药典相关抗体类药品、重组产品及生物制品相关通用要求，应具有检品可能出现的质量问题等方面的相关知识，了解检验中可能出现的偏离。

2.实验室设施和环境

（1）从事无菌检查、微生物限度检查与生物检定的实验室，应当单独分设，并符合生物安全和洁净环境的有关规定。

（2）从事分子生物学检测活动的实验室的设施应当符合国家相应规定，并采取有效措施防止交叉污染。

 3.仪器设备管理

（1）实验室是否配备与其抗体类药品检定相适应的仪器设备。仪器设备的种类、数量和技术参数（如量程、精度与分辨率等）应当满足所承担抗体类药品检定及质量控制研究等工作的需要。

（2）仪器设备和其他装置应按照操作所要求的环境进行设计、安装、调试、校准/检定、验证、确认并维护。

（3）实验室仪器设备管理程序应该包括安装确认，运行确认，性能确认、计算机化系统验证、使用/维护保养、维修、变更、退役等整个生命周期的管理。仪器、设备在使用前完成相关仪器设备的确认工作，发生故障、维修后，应评估是否需要重新进行确认/验证，确保仪器确认状态有效。

（4）实验室的仪器设备要具有审计追踪功能或要有相关文件来保证产生数据的可追溯性。

（5）实验室仪器设备要有使用日志、日常校验记录（比如天平）和打印记录（天平、水分检测仪等）。气相色谱、液相色谱、电泳、等电点检测仪等使用的色谱柱或毛细管柱要有使用日志。除有特殊说明，仪器设备故障导致实验数据收集中断等需要及时进行记录并处理。

4.标准物质

（1）检验用菌毒种和细胞株，应当明确历史、生物学特征、代次，建立详细档案，保证来源合法、清晰、可追溯；来源不明的，不得使用。菌毒种保存还应当有严格的登记制度，建立台账。

（2）检定用细胞库管理参考生产用细胞库管理，须满足《中华人民共和国药典》要求。

（3）原辅料、成品检验应当优先使用国家标准物质。使用生物制品标准物质时，应当记录标准物质的相关信息，包括名称、批号、活性或含量标示量、生产单位等。标准品或对照品应有适当的标识，内容至少包括名称、批号、制备日期（如有）、有效期（如有）、首次开启日期、含量或效价、贮存条件。

（4）企业如需自制工作标准品或对照品，应建立工作标准品或对照品的质量标准以及制备、鉴别、检验、批准和贮存的操作规程，每批工作标准品或对照品应用法定标准品或对照品进行标化，并确定有效期，还应通过定期标化证明工作标准品或对照品的效价或含量在有效期内保持稳定。标化应有标化方案，标化过程和结果应有相应的记录，并有标化报告。

（5）企业自制参考品需要选择工艺稳定后具有关键临床代表性工艺及相应规模的产品并作全面的结构确证和质量分析（这种检定一般高于常规检定，应包括质谱、肽图、氨基酸序列、糖基化修饰等指标），分装的样品应进行均匀性和稳定性考察，确定其使用有效期。建立自制工作参考品详细研究资料档案，应以文件形式制定工作参考品的选材、制备、分装、标定、变更的标准操作规程。

关注自制参考品其赋值的科学性和合理性；关注接受标准设置的合理性；参考品的鉴定和复标记录；参考品的分发使用台账和使用效期规定（如适用）。

5.样品管理

（1）实验室应有检验样品的运输、接收、标识、保护、存储、分发、留样和处置的程序，确保样品的完整、有效、安全和可追溯。

（2）检验样品应有唯一性标识，样品在整个流转期间应保留其标识。标识系统的使用应确保样品不会出现混淆，标识系统应包含检验样品的细分和样品在实验室内、外部的传递状态。

（3）实验室应有程序和适当的设施避免检验样品在存储、处置和准备过程中发生变质、丢失或损坏。应遵守随样品提供的处置说明。当样品需要存放在规定的环境条件下时，应维持、监控和记录这些条件。

（4）实验室应当确保可能对人体或者环境造成危害的试剂盒、菌毒种和细胞株等样品废弃和处置过程安全可控，防止有害物质对人体和环境的危害。

（5）对于生产用物料的取样管理规程要对取样器具的分类、清洁和标识、取样环境要求、取出样品的标识、原样品和取出样品运输保护、取样样品的登记和交接等有明确的规定。

6.检定用试剂管理

试剂的管理程序包括对于易制毒、易腐蚀、易挥发物质、酸、碱等的管理。质量控制实验室检测用试剂包括检测用试剂盒、检测用抗原/抗体等。

（1）实验室用试剂配制记录、试剂的标签管理等要有明确规定。

（2）实验室用试剂盒要按照供应商规定的存储条件在效期内使用，建立使用记录，按照供应商或安全管理规定进行销毁。

（3）有毒有害试剂应受控，双人双锁管理。

7.检验过程控制

（1）中间产品的检验应当在适当的生产阶段完成，当检验周期较长时，可先进行后续工艺生产，待检验合格后方可放行成品。

（2）实验室对试验记录（包括电子记录）应当有相关要求，以便及时、清晰、准确地记录检验过程和结果。是否建立和保持保护数据完整性和安全性的程序；使用计算机系统创建、更改数据时，应当被批准，且通过审计追踪功能等确保数据完整、可靠。

（3）实验室应当建立异常检验结果（OOS）调查程序，对于检验检测过程中出现的异常检验结果，是否按照程序进行原因调查，最终明确结果并记录整个调查过程。关注OOS调查结果的合理性；重点关注无效OOS调查结果及数量。

（4）应当制定原液、半成品、成品等关键质量属性如生物学活性、纯度和工艺相关杂质的数据收集分析与趋势分析程序，以评估批内批间均一性。

8.留样和稳定性考察

（1）实验室应建立留样、稳定性考察、持续稳定性考察的文件及记录；文件规定是否符合药品生产质量管理规范要求。

（2）现场抽查部分留样是否与文件规定相符，主要包括留样量、留样时限、留样批次、留样环境、留样观察记录等内容。留样应有留样台账包括留样观察记录、温湿度观察记录和留样销毁记录。是否按规定对留样成品每年进行一次目视检查，关注易结块变色的培养基粉末、以及易氧化物质（如聚山梨酯80）的留样情况。

（3）现场抽查是否按照文件规定的周期及检验项目开展持续稳定性考察，并有相应的检验记录，剩余样品量是否与记录相一致。稳定性考察项目选择是否合理，稳定性批次选择是否具有代表性，考察项目、考察条件和放置条件是否符合《中华人民共和国药典》有关生物制品稳定性指导原则。

（4）稳定性考察成品储存容器要同市售包装相同或模拟市售包装。稳定性考察使用的样品存储箱要有监控记录,并具有在紧急情况下备用措施（如备用电和备用存储箱等）。稳定性样品的存储需要有位置清单和存储箱内的样品摆放清单。稳定性存储箱或稳定性管理台账要有稳定性箱开关记录。

（5）生产工艺发生重大变更或生产和包装过程有重大偏差的药品是否列入稳定性考察范围。

9.分析方法的验证

（1）实验室采用的药品检验方法应按照《中华人民共和国药典》 “分析方法验证指导原则”、“生物制品生物活性/效价测定方法验证指导原则”或其它相关规定进行验证，证实方法能满足其用途时方可使用。

（2）在变更药品生产工艺或制剂组分、修订原分析方法时，应评估是否需对分析方法重新进行验证。

（3）不同的分析方法验证时所包含的参数不同，应按照相应指导原则在下面参数中合理进行选择：准确度、精密度（包括重复性、中间精密度和/或重现性）、专属性、耐用性、检测限、定量限、线性范围。

（4）对不需要进行验证的检验方法，企业应对检验方法进行适用性确认，以确保检验数据准确、可靠，如无菌检查法等。

（5）在产品生命周期内，如分析方法发生变更，应对替代方法进行方法学验证并进行原分析方法和替代分析方法的桥接对比，确保新旧分析方法一致性。

10.微生物试验

药品微生物的检验结果受很多因素的影响，在药品微生物检验中，为保证检验结果的可靠性，须使用经验证的检测方法并严格按照《中华人民共和国药典》“药品微生物实验室质量管理指导原则”要求进行检验。

11. 动物实验管理

（1）所有动物实验应在取得实验动物使用许可证的设施内进行。实验室应配备应急电源，保障实验动物生命需要。

（2）动物实验设施，应能够根据需要调控温度、湿度、空气洁净度、通风和照明等环境条件。实验动物的设施条件应当与所使用的实验动物级别相符，其布局应当合理，避免实验系统、受试物、废弃物等之间发生相互污染。

（3）除按照实验室管理系统的要求操作外，建立动物实验室清洁卫生制度、动物实验室安全管理制度、动物实验室出入制度等。

（4）实验动物的接收、检疫、实验等的数量、时间应与采购、使用、废弃等相符合，可追溯。

（5）建立收集和处理动物垃圾和动物尸体的设施和SOP，以最大限度减少疾病传染和环境污染。

12.委托检验

确需委托检验的项目，药品上市许可持有人应考核受托方的资质和能力，签订质量协议，定期审计。受托检验单位不得再次委托外部检验。

（七）数据可靠性

数据管理是药品质量管理体系的一部分，应当贯穿整个数据生命周期，遵守归属至人、清晰可溯、同步记录、原始一致、准确真实的基本要求，确保数据可靠。生产、检验环节的数据可靠性应重点关注。同时，公用系统、仓储等环节产生的数据也应符合数据可靠性要求。企业应建立有关数据可靠性的管理程序。

1.生产部门

（1）关于员工数据可靠性的培训情况。

（2）数据可靠性的相关操作，包括但不限于关键数据的第二人复核情况、数据备份管理、电子设备和计算机化系统的用户权限管理、打印条的管理、电子系统的时间和时区修改权限控制及用于记录的钟表管理，记录纸的发放和受控情况、电子数据的网络化管理和色谱积分管理等。

 （3）批生产记录和辅助记录的可靠性、准确性、可追溯性；以及纸质记录与电子记录的一致性。

 （4）计算机化系统的验证情况和电子设备的校验情况。

 （5）关于数据可靠性的审核及内审情况。

 （6）层析系统应经过确认，账号密码等权限管理应符合要求；若使用自动程序，确认程序和方法应经过确认，并且审计追踪已开启。

2.检验部门

（1）实验室尽量采用具有审计追踪的仪器设备。对于没有审计追踪的仪器设备，要有程序明确规定如何采用可操作的流程确保数据的可追溯性。

（2）文件和记录的发放、使用和销毁应受控，已经填写的记录的修改应有控制。

（3）由电子方式产生的原始数据应当显示数据的留存过程，包括所有原始电子数据的信息、相关的审计追踪、每一个分析过程（若数据进行再次数据分析），以及数据分析的设计参数等。

（4）有审计追踪的仪器设备要有文件规定进行权限管理，实验人员要严格执行权限管理的要求。

（5）电子数据应进行审核，并有相关记录。

（6）应定期对数据进行备份，备份应有记录，备份数据应能还原。

六、 单克隆抗体品种检查

（一）上游工艺

单抗细胞培养生产工艺主要包括工作细胞复苏、细胞扩增、发酵培养和收获等。一般取一支或多支工作细胞库细胞进行复苏，经过不同规模、多步骤的细胞培养，使细胞数量达到生产生物反应器接种的要求。生产生物反应器中以一定数量传代细胞接种，对温度、pH、溶氧等参数进行控制，在生产过程中，补加补料培养基、葡萄糖、消泡剂等试剂，定期检测活细胞数、葡萄糖等参数，最后达到培养终点。

1.培养基配制

（1）培养基组分、用量应与批准的配方一致。

（2）具有支持制备使用培养基的无菌及质量数据，例如：培养基过滤过滤器完整性检测、无菌检查等。

（3）培养基配制后的保存应有保存条件、效期及验证数据。

2.细胞复苏与扩增

（1）在细胞运输至复苏操作过程中，应当关注运输温度验证，防止温度变化对细胞的影响。

（2）细胞复苏应在规定时间和条件下完成由冻存状态恢复到常温，接种过程应无菌操作，具有避免微生物污染及交叉污染的措施。细胞复苏活率应符合规定。

（3）细胞扩增路径应明确，并建立各级细胞接种及扩增结束的标准，重点关注培养过程中温度、振摇或摇摆速度等控制及培养时间、活细胞密度、活率、培养代次或PDL。

3.培养

抗体类药品原液的细胞扩增培养采用不同培养规格（如50L、100L、500L、2000L等）逐级放大培养方式，补料有流加培养方式或灌流培养方式。

（1）对不锈钢反应器需有在线清洗（CIP）和在线灭菌（SIP）验证资料。不锈钢设备材质、管路及连接部件和密封垫圈等提供符合GMP的相关材质证明（如表面光洁度、焊接过程资料等）。

（2）细胞扩增、添加培养基、补料、取样等无菌操作过程的无菌保障。

（3）重点关注关键工艺参数（如接种比例、pH、p$O\_{2}$、压力、搅拌速度、培养温度、培养时间、补料策略、缓冲液和酸碱补加量等）的监测和控制措施。

采用灌流培养方式的，关注补料量和排废量的控制、细胞截留的有效性，如同步收集产物，收集标准、产物储存条件及时长。灌流设备的灭菌及无菌安装使用。

（4）关注抗体表达诱导时（如加入诱导剂、降温）批间操作点的一致性。

（5）关注终止细胞培养的标准及执行情况，进行项目检测及实施情况。

（二）下游纯化

细胞培养达到培养终点后，一般通过离心和或深层过滤步骤收获上清液。上清液后续通过亲和层析、病毒灭活、离子交换层析等纯化步骤后，经纳滤除病毒、超滤浓缩及配制后形成原液。

1.深层过滤或离心

（1）收获液的检测项目及符合接受标准情况，关键质量属性的控制情况。

（2）如需贮存中间产物，储存条件和时间应经过验证。

（3）采用深层过滤步骤，应规定深层过滤滤板型号、数量、载量、过滤压力、流速等，与工艺规模匹配，并有研究数据支持，

（4）采用离心机（通常为碟片式离心机）收获，关注离心工艺参数，如流量、转速、浊度检测结果等。

2.亲和层析

（1）亲和层析工艺参数：柱床高度、柱床直径、载量、线性流速/保留时间、上样及洗脱缓冲液成分及平衡和使用体积、洗脱pH、收集区间等，应明确收峰起始和停止标准，确保批间一致性。如存在多个循环，确保各循环之间产品质量均一，各循环层析图谱应基本一致。关注历史数据确认工艺参数批间一致性。

（2）明确层析柱性能监测措施（例如：柱压、柱效、对称因子）在整个色谱柱重复使用的生命周期内实施。

（3）亲和层析介质应产品专用，使用次数应有规定或同步验证，在生产实施中应有使用次数监测措施；层析介质的再生应有程序，并有验证数据支持。

（4）明确亲和层析柱的清洁步骤，确认清洁效果，应有微生物、内毒素控制策略，并有数据支持。

（5）明确亲和层析介质保存条件和时间，并有研究数据支持。

（6）明确亲和层析收集液保存条件和时间，并有相关稳定性研究数据支持。

3.病毒灭活

（1）明确病毒灭活的工艺参数范围：灭活前的蛋白质含量（如需）、灭活pH或其他参数、灭活温度和灭活时间，工艺参数应在病毒灭活验证的参数范围内。

（2）应有病毒灭活前和灭活后有效的防止交叉污染的措施。

（4）pH调节过程：对pH探头进行校准，并对离线样品进行pH检测，pH值在控制范围内。如存在pH回调，回调的影响。

（3）应确保灭活过程中料液的均匀，灭活温度和时间等参数在规定范围内并与批准的工艺一致。

（4）明确灭活液的储存条件及时间，有稳定性研究数据支持，并与生产实际情况相符。

（5）如采用一次性储液袋进行灭活，关注一次性储液袋的相容性研究情况，避免对产品产生影响。

4.阴、阳离子交换层析和疏水层析

（1）层析工艺参数：柱床高度、柱床直径、最大载量、线性流速/保留时间、上样及缓冲液成分及平衡和使用体积、样品pH及电导、收集区间等，应明确收峰起始和停止标准，确保批间一致性。如存在多个循环，确保各循环之间产品质量均一，各循环层析图谱应基本一致。关注历史数据，确认工艺参数批间是否一致。

（2）明确层析柱性能监测措施（例如：柱压、柱效、对称因子），在整个色谱柱重复使用的生命周期内实施。

（3）层析介质应产品专用，层析介质使用次数有规定或同步验证，在生产实施中应有使用次数的监测措施。

（4）明确层析介质的清洗程序，确认清洗效果，明确再生程序及合格标准。

（5）明确规定介质保存条件和时间，并有研究数据支持。介质清洗周期和停用周期如果和验证条件（包括缩小规模研究条件）有变化时，需要评估性能、微生物、内毒素变化可能带来的风险。

（6）明确规定层析收集液保存条件和时间，并有相关稳定性研究数据支持，且与实际生产相符合。

5.除病毒过滤

（1）明确除病毒膜过滤工艺参数要求：过滤载量、过滤压力及压力降值、过滤流速、样品蛋白浓度、过滤全过程操作时间等，检查是否与缩小生产规模膜过滤清除病毒验证相符合，膜过滤清除病毒验证是在最差条件下开展，例如最高蛋白浓度、最大过滤载量、最大过滤压力等。

（2）明确除病毒过滤器完整性测试标准，严格遵守完整性测试程序。抽查除病毒过滤器完整性测试记录。

（3）规定了除病毒过滤收集液储存条件和时间，并有稳定性研究数据支持，且储存条件与生产规模相匹配。

6.超滤浓缩透析

（1）关注超滤膜包型号、材质、孔径、面积及生产商。

（2）明确超滤过程中控制指标，包括但不限于浓度、纯度等。

 （3）明确超滤工艺参数：浓缩体积、通量、膜包载量、蛋白浓度、跨膜压、超滤体积、置换倍数及辅料添加量、超滤全过程操作时间等；明确关键工艺参数（蛋白浓度、跨膜压等）及重要工艺参数范围，并有相关研究数据支持。

（4）明确膜包使用的完整性测试标准及频次；常规监测超滤膜包的水通量，明确使用前后水通量接受范围。

（5）明确超滤膜包生命周期管理，规定膜包使用次数，并有相关研究数据支持或生产规模下的寿命（通常同时进行），膜包的贮存条件和方式有相关规定。

（6）明确超滤膜包清洗步骤，确认清洗效果，并制定相应的微生物控制措施等。

7.原液分装

（1）明确原液除菌过滤器的生产厂家、材质、型号，需要制定过滤动力学参数（如最大过滤体积、润洗/冲洗、压力或滤速、时长、温度）等工艺参数；过滤前和后应有除菌过滤器完整性检测。

（2）确认原液分装过程中的均一性。

（3）明确原液储存条件和时间，应有相关稳定性研究数据支持等。

（4）对原液生产过程中使用的与产品接触的一次性组件相容性的研究，确保产品安全性。

（5）明确原液盛装容器，原液使用的密闭系统（包括一次性袋子、一次性瓶盖塞和重复使用的瓶盖塞等），应有密闭性验证支持；包材相容性研究资料应齐全。

(三)制剂生产

抗体类产品一般有液体和冻干剂型，基本为无菌工艺生产的注射剂，制剂的生产应按照《中华人民共和国药典》三部通则<生物制品分包装及贮运管理>进行，涉及无菌技术的通用要求，可同时参考《无菌药品GMP检查指南》。除此以外，还应当关注如下内容：

1.半成品配制

（1）原液储存容器、冻融条件（温度、时长、震摇）、冻融次数等影响原液稳定性，应有规定，并应有数据支持；关注原液化冻方式和化冻时间的控制方式。

(2)使用多个容器原液混合生产制剂时，应关注混合后的质量均一性；多批原液合批生产制剂时 ，应有工艺进行验证，并经注册批准。半成品配制工重点关注原液/成品药液工艺时长、原液稀释时的搅拌温度/时间/速度、缓冲液配制参数（容器开口后吐温多次使用或者长时间存放，需要考虑氧化杂质影响、如产品对金属粒子、氧气和光照敏感，配液罐（金属离子）、罐体顶空氧/稀释剂/溶剂的溶氧、光照等，根据需要制定工艺要求。

（3）除菌过滤应根据需要制定滤器种类、过滤动力学参数（如最大过滤体积、压力或滤速、时长、温度）等工艺参数；关注除菌过滤工艺的过滤设计、除菌过滤前的微生物负荷控制水平。

（4）关注灌装泵种类和速度（剪切力）、灌装温度/时长、喷嘴（直径、位置、数量）、充氮（起泡）、光/氧等工艺参数；关注溶液中气泡对蛋白的影响。采用蠕动泵进行灌装的，应当重点关注灌装精度要求。

（5）冻干步骤关注冻干曲线的批间一致性，如出现异常，相关的调查、评估对产品质量的影响及风险控制措施。

（6）加塞/压盖除关注无菌保证相关参数（如轧盖力等）外，还应根据产品自身特性关注胶塞/活塞的硅油、玻璃的金属离子等对产品质量的影响；生产过程应注意消毒剂残留（如双氧水等）对产品质量的影响（氧化物）。

（7）采用人工灯检的，人员应经过实操培训且经考核合格后方可上岗，应定期进行再培训；采用灯检机灯检的，灯检机应当经过验证。验证应包含人机对比且不得低于人工灯检效果。应当建立不合格品样品库，并定期进行盘点。当生产过程中出现新种类的不合格品时应进行调查并评估是否更新至不合格品样品库。应定期对不合格品趋势进行分析，并对出现的异常趋势或偏差进行调查。

（8）注意灯检、包装、贴签等步骤的脱冷链暴露及光照暴露和时间的控制要求，标准有验证数据支持。

（四）连续生产

连续生产(Continuous Manufacturing, CM)定义为两步或者两步以上单元操作直接相连、不断的将原料转化成中间品或者产品，应用于原液生产或者制剂灌装。有别于传统的间歇式批生产(Batch or Fed-batch)，连续生产现场核查需要关注以下几个方面:

（1）过程控制参数是否在批准参数范围内,并对过程检测项目进行取样检测,结果在标准范围内。由于细胞的最大传代扩增水平增加，关注细胞的稳定性。关注抗体在发酵液中的稳定性水平。

（2）重点关注上游生产的前期、中期和后期产品质量是否稳定、是否满足关键质量属性。

（3）连续流层析技术与常规层析主要区别在于每步层析配置多个层析柱，因此核查的要点主要是检查每步层析的多个层析柱的一致性，即柱效、层析图谱、收集液质量等各层析柱之间基本一致，各个循环基本一致。同时，需注意层析柱标准的设定、介质的使用寿命、清洗方式及清洗效果、再生的验证等。

（4）关注下游连续纯化的杂质去除能力。连续生产过程中，滤膜的载量、使用时间及验证情况。

（5）批的定义、中间体亚批、中间体合并及合批的标准是否明确，可追溯，与批准一致。

七、双抗的特殊检查要点

与传统的单克隆抗体工艺相比，更容易发生高级结构错配。应当重点关注以下方面：

（一）工艺控制与监控

双抗及其衍生物，根据其结构形式可以划分为三类：不含Fc片段的抗原结合片段FAb或 Fab’（取决于铰链区的排除或包含），ScFv或者其他抗体替代形式、含有Fc的IgG样非对称结构及含有Fc的IgG样对称结构。

1.不含Fc片段的抗原结合片段双抗的工艺考量

表达系统可能涉及大肠杆菌、酵母菌及哺乳动物细胞等多种表达系统，不同表达系统的翻译后修饰（包括Fc片段糖基化）是有差异的，需要关注工艺对于其特有的产物相关杂质(酰胺、氧化、聚集和蛋白水解剪切等)的控制及去除的验证。

2.含有Fc的IgG样非对称结构双抗的工艺考量

关注工艺的过程控制（包括产品质量属性和工艺参数），这些控制措施应有能力确保产品满足既定的的质量属性，例如与产品相关的降解片段等杂质。

另外，双杂交瘤融合、共培养及体外组装策略等的工艺还需要关注以下内容：

（1）双杂交瘤细胞株的单克隆性。

（2）如果双杂交瘤细胞株通过鼠腹水法制备双抗，生产方面关注点参照“人用单克隆抗体质量控制技术指导原则”中小鼠腹水法单抗制备要求，须使用合格的SPF级的鼠制备腹水，动物实验设施应有相关部门颁发的二级以上合格证等。

（3）如果是采用双杂交瘤融合技术获得双抗蛋白基因序列，利用单抗生产中重组基因工程细胞培养法生产，双杂交瘤融合相关研究内容确保溯源清楚。

共培养，即采用蛋白质工程技术，在一种细胞系共表达两种半抗体，培养物在收获前加入氧化剂，获得双抗，或者两种半抗体收获粗纯后，通过体外氧化还原反应，获得双抗。

体外组装，即采用蛋白质工程技术，在两种细胞系分别表达两种半抗体，分别收获及粗纯后，通过体外氧化还原反应，获得双抗。关注氧化还原反应获得双抗步骤工艺的过程控制，这些控制应该有能力监测相关的质量属性及相关的工艺参数。应当关注氧化还原剂的残留情况及同源二聚体的残留情况。

3.含有Fc的IgG样对称结构双抗的工艺考量

理论上分子结构可能容易存在重链、轻链链内或链间二硫键的错配，截断等产物类物质（或杂质），需要关注细胞库传代稳定性研究中该类杂质的变化趋势、上游细胞培养工艺中影响该类杂质含量的关键控制参数或可能原因及下游工艺对于该类物质的去除。关注工艺的过程控制（包括产品质量属性和工艺参数），这些控制措施应有能力确保产品满足既定的的质量属性，例如与产品相关的降解片段等杂质。

（二）质量控制

双抗的QC检测与常规单克隆抗体没有太大区别，大分子检测的一般原则仍然适用。结构或序列相似的分子变异体，可能存在其疏水性相似、电荷异质性相似等挑战而造成检测方法的开发和全面验证的质控难点，需充分证明分析方法的适用性，应进行全面的方法学开发和验证。由于双抗更容易发生高级结构错配，对于QC检测中的以下方面需要进行详细确认：

1.色谱特征

应重点关注这些方法的原始数据（例如：色谱图、电泳图），确认是否建立了合理的方法适用性标准。在检测过程中观察到任何未知峰，需对其进行相应原因调查。重点关注分析方法中的专属性和系统适用性等。

2.鉴别测试

双抗和同一设施内生产和检测的所有其他产品应能够通过相应鉴别测试区分。是否有实验数据证明该鉴别方法具有专属性，能够区分被检查设施处的所有其他产品。

3.效价

双抗，可能需要采用两个独立的效价测定方法确认各特异体的功能，应证明生物测定方法是否能够确保抗体功能的完整性。关注方法验证的专属性。

4.二硫键

二硫键确保了双抗的完整性，应建立半胱氨酸键完整性检查的专业化分析技术（检测半胱氨酸残基上的游离巯基），并且应作为扩展结构确证方法组合的一部分，应确认上述方法的可用性以及对结果的正确解读。

重链错配的抗体可能会通过推动同一种细胞相互作用而出现严重的安全问题。必须仔细的评估上述相互作用，并应在产品安全档案中进行广泛深入的讨论。检查人员可以询问被检查方是否已经意识到该风险，以及一旦出现抗体错配增加的情况下，质量控制系统是否能检测到上述风险。轻链错配的抗体通常不会引起安全性风险，但会降低抗体的效价，因为错配的FAb无法发挥全部功能。

八、ADC的特殊检查要点

抗体偶联药物（ADC药物，Antibody-Drug-Conjugate）是通过连接子将具有细胞毒性的小分子药物偶联至单克隆抗体上而制备的。ADC药物的生产主要包括单克隆抗体制备、连接子-小分子药物制备、ADC原液制备、制剂生产等过程。



图1：ADC药物生产流程参考示意图

与其他大分子生物药物不同，ADC药物具有独特的异质性，不同DAR值（Drug-to-Antibody Ratio）的ADC药物将会体现不同的药物临床效果。应根据对ADC药物关键质量属性的影响确定关键工艺参数/步骤和工艺参数范围，并随着对产品和工艺的更深理解及生产经验的积累，确定生产过程中的中间体、粗品及终产品的质量控制策略，确保生产批间一致性，从而保证ADC药物的安全、有效、质量可控。

|  |
| --- |
| ADC药物关键质量属性汇总（包括但不限于） |
| 属性 | 潜在影响 | 影响分析及控制策略 |
| 药物抗体偶联比（DAR值） | 有效性安全性药代动力学 | （1）DAR值直接影响药物的安全性和有效性；（2）严格控制偶联反应条件，从而控制DAR值；（3）DAR值可接受范围可能较窄（例如，目标值的±10%）。 |
| 药物分布比例（偶联位点） | 有效性安全性药代动力学 | （1）最终产物可能是含有不同抗体药物比和不同偶联位点的异质混合物；（2）药物偶联位置的不同可能影响ADC药物与靶抗原的结合能力，从而影响药物的有效性、安全性和药代动力学；（3）未偶联药物（DAR值为零）占据靶抗原结合位点，降低ADC 的药效；（4）应采取控制措施保证药物偶联位点的批间一致性。 |
| 游离小分子药物 | 安全性 | （1）产品中的游离小分子药物或反应副产物会增加产品的毒性；（2）小分子药物通常过量加入到偶联反应中，因此下游应有相应的对其去除能力。 |
| 分子大小变异体（多聚体或片段） | 免疫原性药代动力学有效性 | （1）由于其潜在的对安全性和有效性影响（包括免疫原性和高效价），多聚体和/或片段水平是生物制品的关键质量属性；（2）连接子-小分子药物的疏水性、还原/氧化反应和溶剂对抗体结构的改变可能导致多聚体的形成；（3）通过工艺条件的控制或纯化方法防止分子大小变异体的形成或在下游采取相应的去除措施。 |
| 残留溶剂 | 安全性 | （1）通常用于溶解小分子药物（如：DMSO溶剂）；（2）用于维持偶联反应过程中的药物溶解度；（3）下游工艺必须将溶剂去除至注册批准的安全水平。 |

（一）总体要求

应确定物料、中间体、产品的职业接触限值（OEL，Occupational Exposure Limit），并且根据OEL值确定职业接触范围（OEB，Occupational Exposure Band）。ADC药物生产环境的空气洁净度级别及安全防护措施应当与产品、生产操作及各产品的OEB级别相适应，厂房、设施和设备设计需充分考虑制品暴露浓度累积及暴露后应急处理措施。OEB等级为4级及以上的固体物质应在隔离器中操作；含有OEB等级为4级及以上物料的液体的相关操作应在密闭容器/系统中进行。从安全防护及无菌保障的角度考虑，ADC制剂生产首选在隔离器中进行。

应根据OEB等级选择合适的防护装置用于接触ADC制品的人员保护，人员着装应最大程度的减少身体暴露（如果采用隔离器技术，应关注隔离器的密闭性，使用前后手套完整性检测，隔离器回风管路定期清洗，应考虑隔离器内部设有清洗装置，生产结束进行隔离器内部清洗完毕后再打开隔离器门），处理制品暴露的人员需进行定期培训及考核。

（二）设施、公用工程系统和设备系统

密闭系统设计应充分考虑系统泄漏风险，应采用压差梯度设计、密封异常报警等设计降低暴露风险。生产区域使用的高效过滤器应设计为可安全更换式滤器，如袋进袋出式等，以保证更换期间生产和维修人员的安全。

应制定用于保护和控制风险的隔离措施，尤其需要考虑处理物质的数量、暴露时间和产品特性，尤其是物质播散到环境中的能力。

关注用于生产连接子-药物中间体和ADC的设备材质。

（三）洁净空调的确认

应最大限度地避免活性物质的污染和交叉污染、微生物污染，特别要关注高细胞毒活性物质的交叉污染，企业应定期评估防止污染与交叉污染措施的有效性。

小分子药物车间宜独立设置，ADC车间与抗体车间分开；ADC车间如为多产品共用，宜专用生产同一治疗领域的药品，例如抗肿瘤药物。共线生产时需进行充分的风险评估，并进行有效的清洁验证。

小分子/偶联反应间应为负压，人流、物流应设有陷阱式气锁与洁净走廊和外部隔离；小分子药物车间人员进入与退出宜采用不同通道。

小分子车间及设备在设计时，应充分考虑防爆措施；建立生产过程中溢洒、泄漏和毒素灭活的处理规程。

ADC药物在生产中应对与产品直接接触的容器具进行风险评估和/或相容性研究。应根据一次性系统与所使用的产品体系进行风险评估，评估相容性，如可提取物、浸出物分析等，以确保其适用性，尤其应关注偶联工艺中使用的高浓度复合溶剂，如N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜等。

（四）物料管理

小分子药物、ADC药物、抗体药物应单独存放。

中间品/工艺溶液/产品需要存放的，应规定存放条件和效期，并有稳定性数据支持。

应建立不合格品、与小分子药物直接接触的废弃物及容器具的处理程序。含有小分子药物等活性物质的废液需收集，含有小分子药物等活性物质的设备、器具等应立即进行灭活、清洁处理，生产过程中含有小分子药物的废液在处置之前必须进行灭活处理，灭活方法需经过确认。

应建立毒性产品及物料泄露的应急处理预案，并对员工进行定期培训及考核。

如果毒素中间体和抗体中间体的生产不在进行连接步骤的原液（DS）场地，对进厂物料须进行鉴别测试。

偶联物料和连接子-药物（如果外包）供应商的管理和监督。

（五）生产控制

单克隆抗体为ADC药物的中间体，其质量可显著影响ADC药物的质量。一方面抗体中间体的某些质量属性直接带入ADC药物中（例如：宿主细胞蛋白残留、外源性DNA残留），另一方面抗体中间体的质量可能影响偶联反应的性能。关注抗体中间体的质量标准的控制，特别是影响偶联反应的质量属性。

1.小分子药物生产

（1）概述

连接子-小分子药物的一般生产工艺主要包括：连接子制备、小分子药物制备、连接子-小分子药物制备，在本章中统称为小分子药物。应根据批准的注册工艺进行制备，生产的起点及工艺应当与注册批准的要求一致。与传统小分子一样，纯度、杂质是最重要的质量属性。小分子中间体中的杂质可进一步分类为“可偶联”和“不可偶联”。应重点关注药物中间体的杂质中可偶联杂质和不可偶联杂质的控制策略。

（2）工艺检查要点包括但不限于：

对产品质量有影响的起始物料、试剂应建立质量控制标准，如果手性对ADC药物的活性有影响，对具有手性的起始物料应制定对映异构体或非对映异构体的限度。

当起始物料或中间体的某个杂质与产品的关键质量属性关联时，应验证生产工艺去除该杂质或其衍生物的能力并确定质量标准。

应制定中间体的质量控制标准，如性状、有关物质等；应对制备过程中影响产品质量的工艺参数（例如：投料量、工艺温度、工艺时间、精制方法、干燥方式、干燥温度等）进行控制。

根据产品质量控制的需要，应检测外观性状、理化常数（如比旋度、溶解度等）、无机杂质、有机残留溶剂（如有必要）、有关物质、含量等。分子手性的不同可能影响ADC 药物的活性，针对含有手性中心的产品，应根据《手性药物质量控制研究技术指导原则》相关要求进行手性研究，对手性杂质应进行限度控制（如必要）。

工艺中涉及柱层析和制备纯化等使用填料的步骤时，若填料循环使用，应关注填料寿命及清洁方法，并有相关验证研究。

涉及到中间体或产品混合（包括但不限于将小的批次混合以增加批量、将相同中间体或产品的尾料（例如分离出的相对较少的量）混合成一个批次），每一个将被用于混合的批次均须是按照注册批准的规程生产、检测并符合质量要求；应对混合过程进行监控和记录；混合批号的有效期或复验期应根据混合物中最早的尾料或批次的生产日期决定。

如果涉及物料和溶剂回收，应具备经过批准的溶剂回收规程，且回收的物料和溶剂应有质量标准；若回收溶剂与新溶剂混合使用，应有相关研究证明回收溶剂可适用于其可能被使用的所有生产步骤；对母液、回收溶剂和其他回收物料的使用应有记录。

应当尽可能使用专用设施（如独立的空气净化系统）和设备进行小分子药物分装；如共线生产，需采取特别防护措施并经过风险评估和必要的清洁验证，应充分评估小分子药物在环境及设备表面残留可能造成的风险。

应设立独立的洗衣间，用于小分子药物生产人员穿戴的防护服的清洗，如有必要，应进行预浸泡处理。

小分子药物中间品及产品等进行转运时应采用不易破碎的器具进行二次包装。

小分子药物和连接子-小分子药物生产区域及存储设备设施应受控。

2.ADC原液生产

ADC原液的生产工艺包括抗体结构修饰、偶联反应、提取和纯化、原液制备等。

（1）抗体结构修饰

抗体通过生物或化学反应，主要通过还原、再氧化等方式形成特定的活化基团即为抗体的结构修饰。抗体结构修饰是非常关键的工艺步骤，会直接影响小分子药物偶联位点和数量，进而会影响ADC药物的DAR值。该工艺检查要点包括但不限于：

反应过程中相关工艺参数，如反应体系中的抗体浓度、各物料投料比例、缓冲体系、温度、时间、pH等，应有合理的控制范围。

应严格按照工艺范围精确加入各反应试剂量。

（2）偶联反应

通过生物或化学反应，将小分子药物与抗体上的活化基团进行连接形成完整ADC分子的过程即为偶联反应。或通过利用酶催化的手段，对蛋白质的某些特定位点修饰，小分子与抗体的特定部位特异性共价连接；获得单一位点定点修饰的ADC药物。

要严格控制偶联反应条件，并且用于检测高分子量变异体和游离药物残留量的分析方法需具有足够的精确度、灵敏度、专属性，以检测这些产品相关杂质。

应建立关键工艺参数合理控制范围，尽量采用在线连续监控，以保证产品的批间一致性。

设备设施宜具备CIP/SIP功能。反应设备应尽量避免不同产品之间的共用。如果共用，清洁验证需关注是否存在可偶联残留物及其导致的风险。

小分子药物应在隔离器等密闭系统内进行取样、称量、溶解。

（3）ADC提取和纯化

去除偶联反应中工艺相关杂质（包括残留的还原剂、氧化剂、催化剂、反应酶、有机溶剂等）和产品相关杂质（包括游离的连接子、小分子药物、连接子-小分子药物、未偶联抗体和ADC聚合体等）的工艺过程即为ADC提取和纯化。根据工作原理不同，纯化可采用柱层析、超滤等方法。检查要点除参照单克隆抗体纯化的相关内容外，还应包括但不限于：

工艺验证应包括产品相关杂质和工艺相关杂质的去除，工艺验证需要重点关注游离小分子药物的去除效果和残留限度等。

超滤膜包如重复使用，需考虑偶联工艺中使用的有机溶剂对膜包相容性和寿命的影响。

（4）ADC原液制备

纯化后料液经处方配制和过滤后即为ADC原液。该工艺检查要点包括但不限于：

按照经批准的配方进行制品配制，混匀工艺（如转速、搅拌时间等）应经过验证，确保ADC原液的均一性。

未经注册批准，不合格偶联原液及中间产物不得进行返工及重新加工。

3.ADC制剂生产

（1）概述

ADC制剂的生产工艺包括：半成品配制、分装、冻干、轧盖、外壁清洗和包装等。应经过无菌工艺模拟试验证明其无菌保证水平符合要求，ADC制剂工艺应经过验证，确保其质量可控性和批间一致性。

（2）ADC制剂特殊检查要点包括但不限于：

如共线生产，经有数据的风险评估和采取有效的措施后方可实施。应充分评估ADC制品在环境及设备表面中残留可能造成的风险，并采取有效的措施进行残留去除，设备的清洁应经过清洁验证，确保制品暴露风险可接受。

ADC制品轧盖结束后应对容器外壁进行清洗，以减少取样、灯检过程中人员操作暴露，清洗时应控制清洗水的温度。清洗后应确保容器在进入后段包装或暂存冷库前，已处于干燥的状态。

当抗体偶联的小分子药物具有较强的疏水性时，应关注ADC药物在生产和贮藏期间多聚体的变化情况，检测方法应具有专属性和灵敏度。

（六）质量控制

ADC药物的质量控制应关注偶联前后其质量属性的变化，如偶联位点、DAR值及药物分布比例、分子大小变异体、电荷变异体以及高级结构、游离巯基等。

应关注工艺和产品相关杂质的情况，尤其是游离小分子药物、未偶联抗体、偶联溶剂残留。应关注偶联工艺对单抗一级结构（如氨基酸序列完整性、二硫键连接）、糖基化修饰和翻译后修饰等的影响。

ADC特异性检测方法的验证和检测项目监控（例如：游离小分子、未偶联抗体、DAR、效价测定等）；应建立完善的小分子杂质检测方法，定期将小分子杂质与其临床批次的杂质进行比对。

连接子/药物（例如毒素物质的鉴别）、抗体中间体和偶合物原液/制剂的检测，符合质量标准情况。

应关注稳定性考察ADC药物储存过程中小分子药物的脱落情况以及多聚体产生情况。

小分子样品及其留样和对照品应参照易制毒/剧毒品的管理应建立管理规程。

进行有毒有害物料及产品的取样、储存、检测的质量控制区域应依据OEB等级配备相应的防护设施，例如：隔离系统（隔离器）、通风系统（净化通风柜）或空气净化系统。对检测剩余的样品及器具制定处理措施，防止对人员及环境造成危害。应制定紧急处理程序来处理暴露的物料、人员及环境。

含有高细胞毒性等活性物质的容器、废液等须收集并进行灭活后处理。

（七）术语

职业暴露等级（Occupational Exposure Band, OEB）：对危害潜能渐增的生物制品或化合物的健康危害分类系统。

职业接触限制（Occupational Exposure Limit, OEL）：是职业性有害因素的结束限制量值，指劳动者在职业活动中长期反复接触对机体不引起急性或慢性有害健康的容许接触水平。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 暴露限范围（OEL） | 毒理学/药理学特性&效力 | OEB等级 |
| 固体（ug/m³） | 液体（ppm） |
| 10000-1000 | 500-50 | 有害的和/或低药理学活性 | 1 |
| 1000-100 | 50-5 | 有害的和/或中等的药理学活性 | 2 |
| 100-10 | 5-0.5 | 中度有毒和/或高药理学活性 | 3 |
| 10-1 | 0.5-0.05 | 有毒的和/或非常高的药理学活性 | 4 |
| 1-0.01 | 0.05-0.005 | 高毒性和/或非常高的药理学活性 | 5 |
| ＜0.01 | ＜0.005 | 极有毒的和/或极高药理学活性 | 6 |

九、参考文献

1.《抗体偶联药物质量控制和临床前评价专家共识》

2.《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》

3.《手性药物质量控制研究技术指导原则》

4.《无菌工艺模拟试验指南》

5.《除菌过滤技术及应用指南》

6.ICH Q7A: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients

7.ICH Q11: Development and Manufacture of Drug Substances

8.PDA Technical Report No.42: Process Validation of Protein Manufacturing

9.PDA Technical Report No.49: Points to Consider for Biotechnology Cleaning Validation

10.PDA Technical Report No. 60: Process Validation：A Lifecycle Approach

11.Matt H.Hutchinson，Rachel S.Hendricks，Xin Xin Lin，Dana A.Olsson, Process Development and Manufacturing of Antibody-Drug Conjugates

12.Bispecific antibody development programs guidance for industry (draft), FDA, CDER/ CBER 2019.04

13.PAT Guidance for Industry – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance, US Department of Health and Human Services, FDA, CDER，CVM，ORA. 2004

14.ICH Q8：Pharmaceutical Development

15.ICH Q9：Quality Risk Management

16.ICH Q10：Pharmaceutical Quality System

17.ICH Q11：Development and Manufacture of Drug Substances