

QbD理念赋能多联多价等新型疫苗的研发质量管理

汇报时间：2025年09月14日

免责声明

本次交流仅表述个人观点
不代表任何公司立场！
案例取自工作及A-VAX
仅供参考！
如有问题或不同意见
欢迎交流指正！



目 录

一

疫苗研发的目标

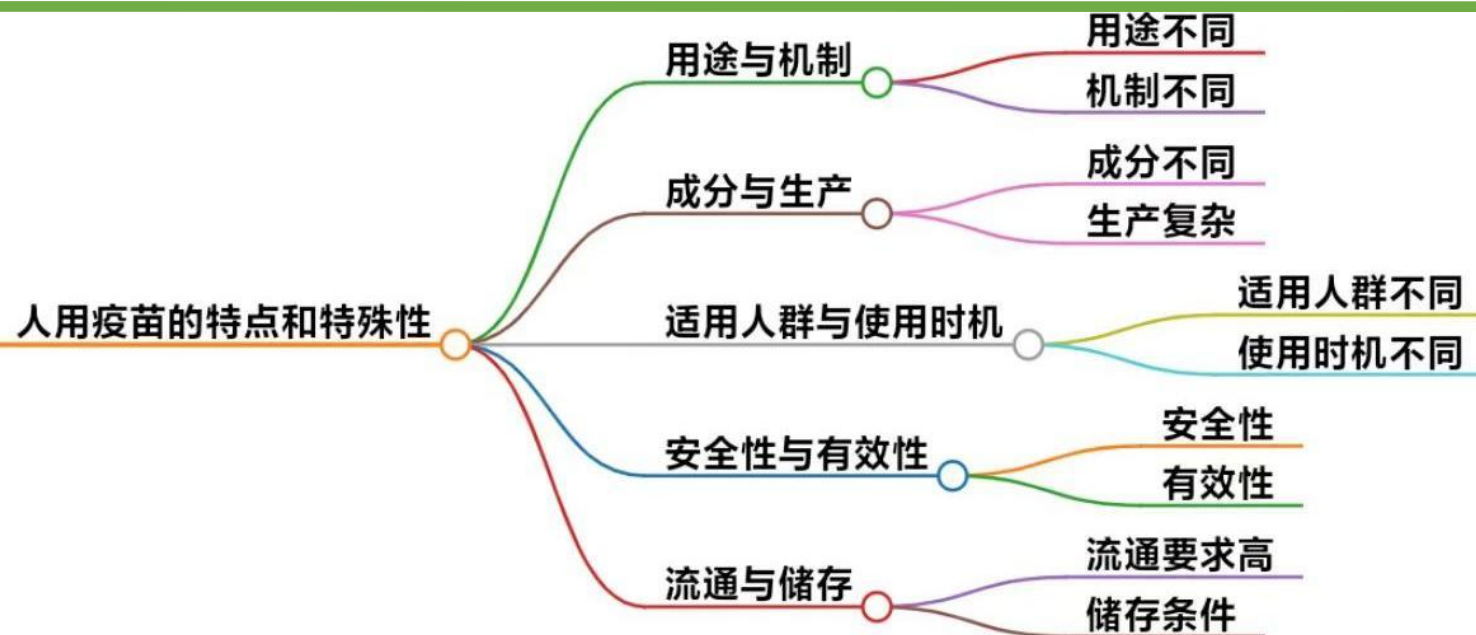
二

药学研究阶段质量管理的重要性

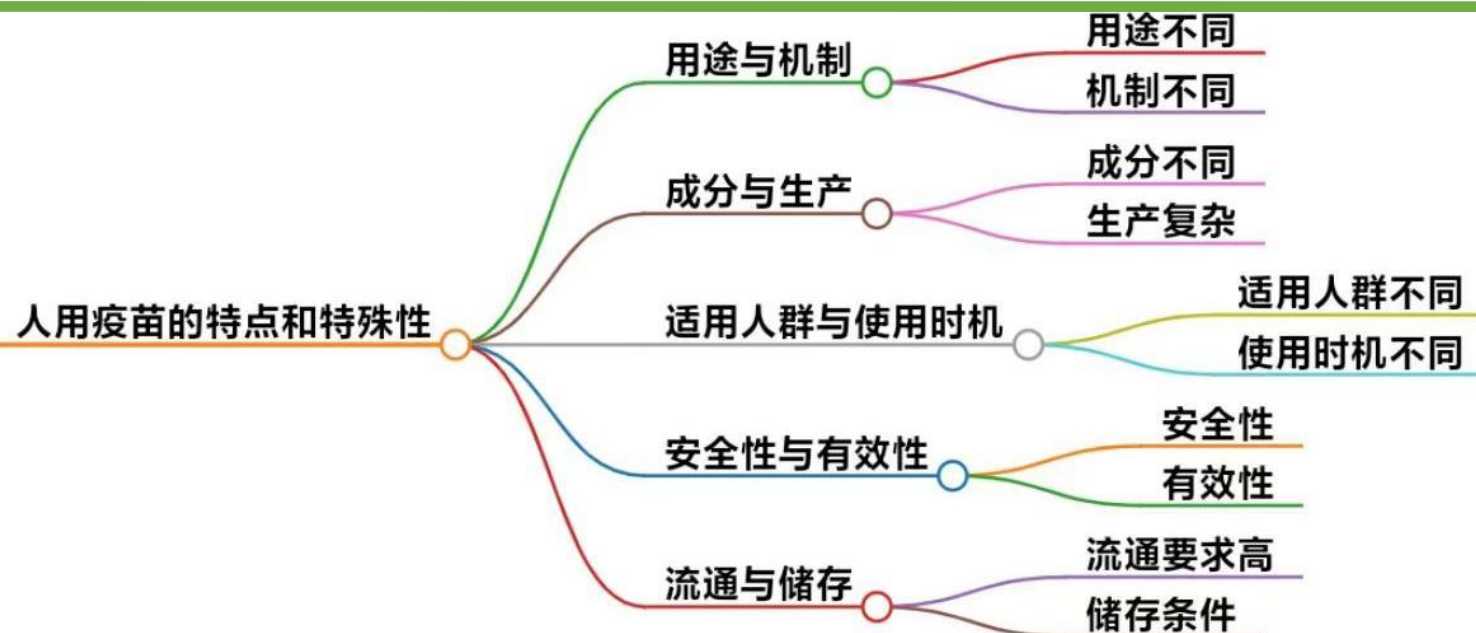
三

QbD理念赋能疫苗研发质量管理

疫苗的特点和特殊性

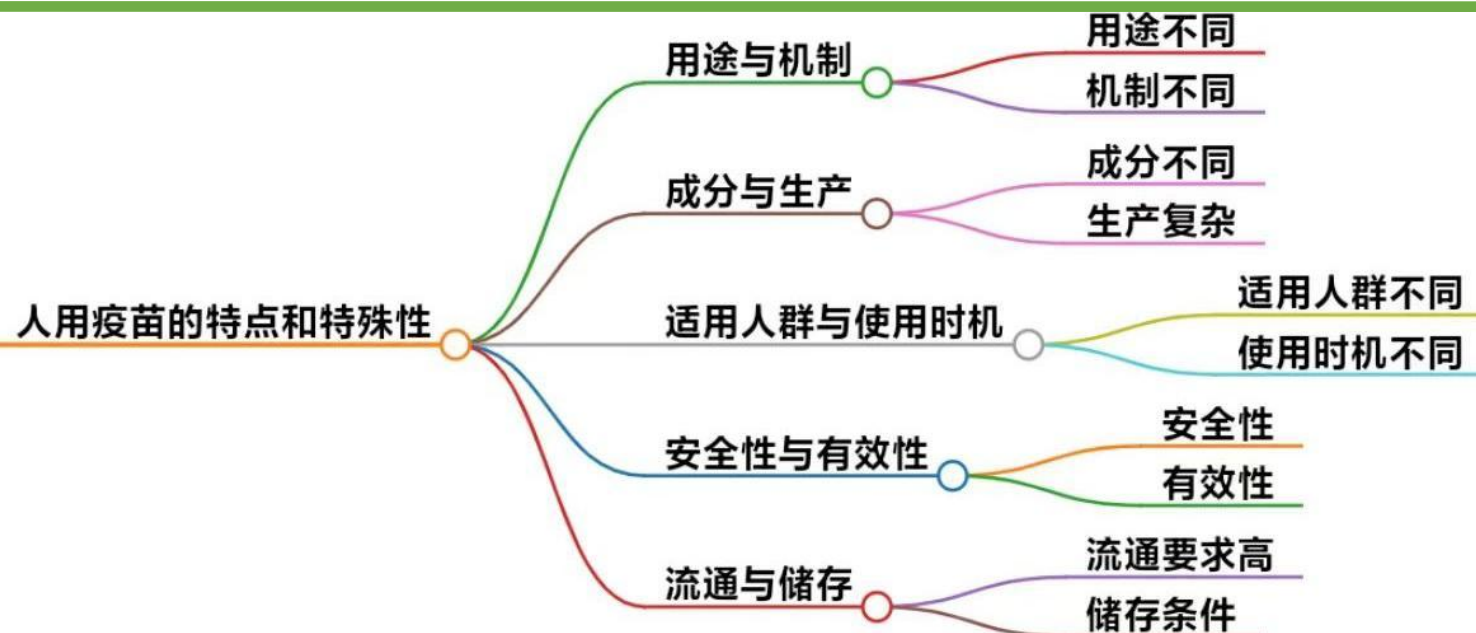


疫苗人的使命感和责任感



使命感和责任感!!!

疫苗人的使命感和责任感



使命感和责任感!!!

安全、有效、质量可控

《中国药典》2025年版 三部增修订情况

» 总体情况： 细菌多糖结合疫苗新增两个品种 （预防类生物制品新增四个品种）

01

新增两个品种：
13价肺炎球菌多
糖结合疫苗和冻干
b型流感嗜血杆菌
疫苗

02

23价肺炎球
菌多糖疫苗不
再使用抑菌剂

03

其他

《中国药典》2025年版 三部 预防类生物制品**新增四个品种**

国家
CHINESE P

» 新增品种： 2020版药典收录的细菌多糖和结合疫苗

- 1、伤寒Vi多糖疫苗
- 2、A群脑膜炎球菌多糖疫苗
- 3、A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗
- 4、A群C群脑膜炎球菌多糖结合疫苗
- 5、ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗
- 6、23价肺炎球菌多糖结合疫苗
- 7、b型流感嗜血杆菌结合疫苗
- 8、无细胞百白破b型流感嗜血杆菌联合疫苗

国家药典委员会
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION

2025 年版《中国药典》三部增修订概况 *

曹琰, 赵雄, 王晓娟, 陈慧毅, 李慧义 **

(国家药典委员会, 药品监管科学全国重点实验室, 北京 100061)

摘要:《中国药典》是中国药品研制、生产、使用和监督管理等均应遵循的法定依据,2025 年版《中国药典》即将发布实施。本文通过对 2025 年版《中国药典》三部的增修订情况进行介绍,分析新版药典的特点及其未来国家标准发展方向以便更好地执行 2025 年版《中国药典》三部。

关键词:中国药典; 药品标准; 新增和修订

中图分类号:R 921.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1009-3656(2025)01-0028-06

doi:10.19778/j.chp.2025.01.005

表 2 2025 年《中国药典》三部新增品种

Tab. 2 New monograph of Chinese Pharmacopoeia 2025 edition Volume III

预防用生物制品 (Biologics for Prophylaxis)		治疗用生物制品 (Biologics for Therapeutic Use)	
细菌疫苗(Bacterial Vaccine)	病毒疫苗(Virus Vaccine)	血液制品(Blood products)	生物技术产品(Biotech products)
13 价肺炎球菌多糖结合疫苗 (破伤风类毒素/白喉类毒素)	双价人乳头瘤病毒疫苗(大肠埃希菌)	人凝血因子Ⅸ	人生长激素注射液
冻干 b 型流感嗜血杆菌结合疫苗	I 型Ⅲ型脊髓灰质炎减毒活疫苗糖丸 (人二倍体细胞)		金培生长激素注射液(曾用名:聚乙二醇重组人生长激素注射液) 注射用人促卵泡激素 注射用曲妥珠单抗 注射用英夫利西单抗 利妥昔单抗注射液 阿达木单抗注射液 贝伐珠单抗注射液

1.3 品种各论

1.3.1 新增品种情况 基于《中国药典》各论收载的原则,本版药典结合临床应用实际进一步完善了生物制品国家标准体系,扩大了收载范围,加快近年来国内具有领先优势的已上市品种和相关技术向国家标准的转化,新收载了疫苗、抗体类药物和激素类药物等 13 个品种(表 2)。

新增预防用生物制品各论中,“13 价肺炎球菌多糖结合疫苗(破伤风类毒素/白喉类毒素)”和“双价人乳头瘤病毒疫苗(大肠埃希菌)”是两款我国自主研发的疫苗。前者是双载体细菌结合疫苗,通过将双载体与多糖蛋白的结合,优化了抗原递呈过程,相比传统单一载体疫苗,是结合疫苗技术的创新,为肺炎球菌疾病的预防与控制开辟了新的路径。后者是大肠埃希菌表达的重组病毒疫苗,主要用于预防由两种高危型人乳头瘤病毒引发的相关疾病。另外新增“冻干 b 型流感嗜血杆菌结合疫苗”和“1

疫苗研发的目标



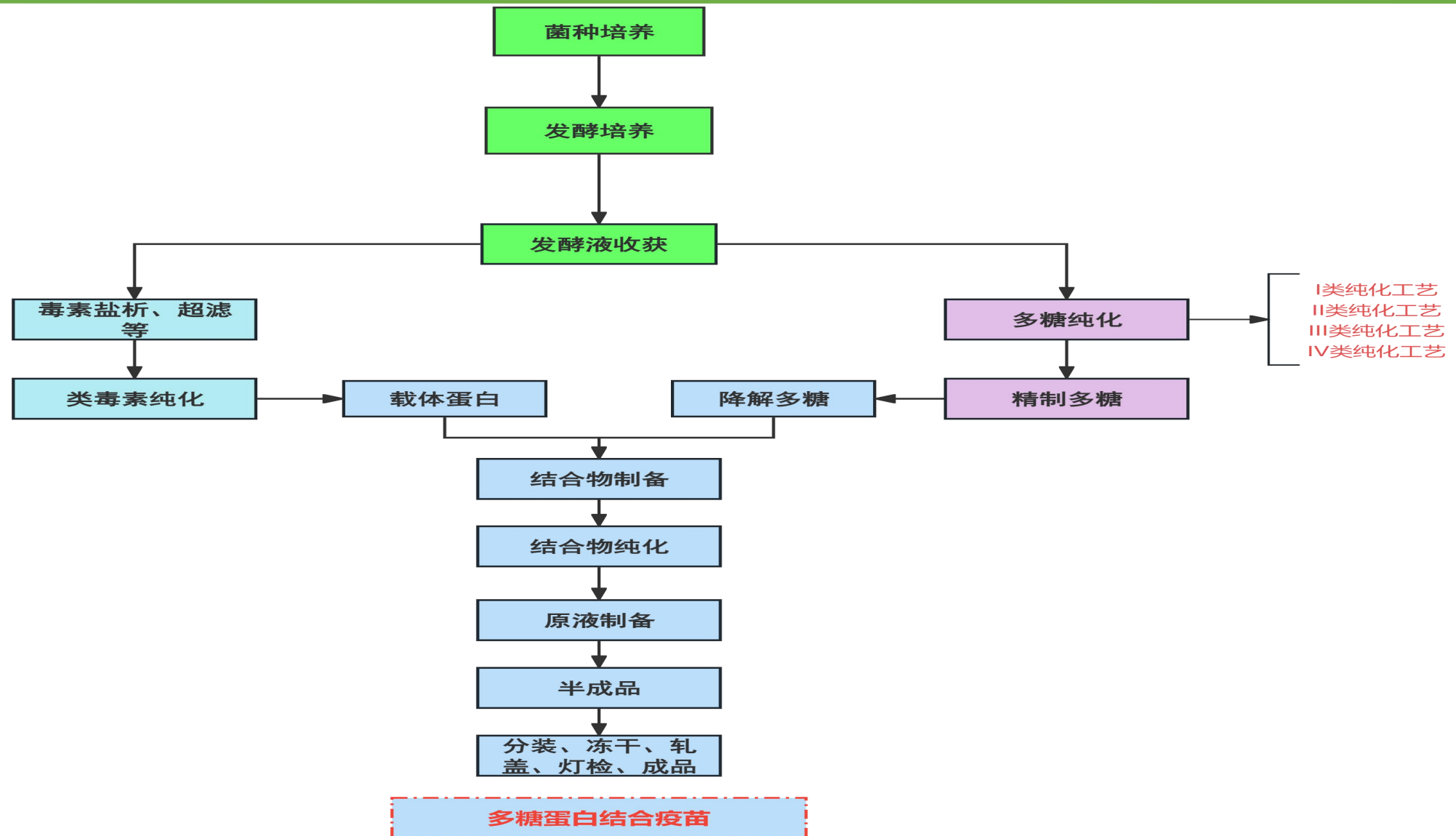
不良反应最低

免疫原性最好

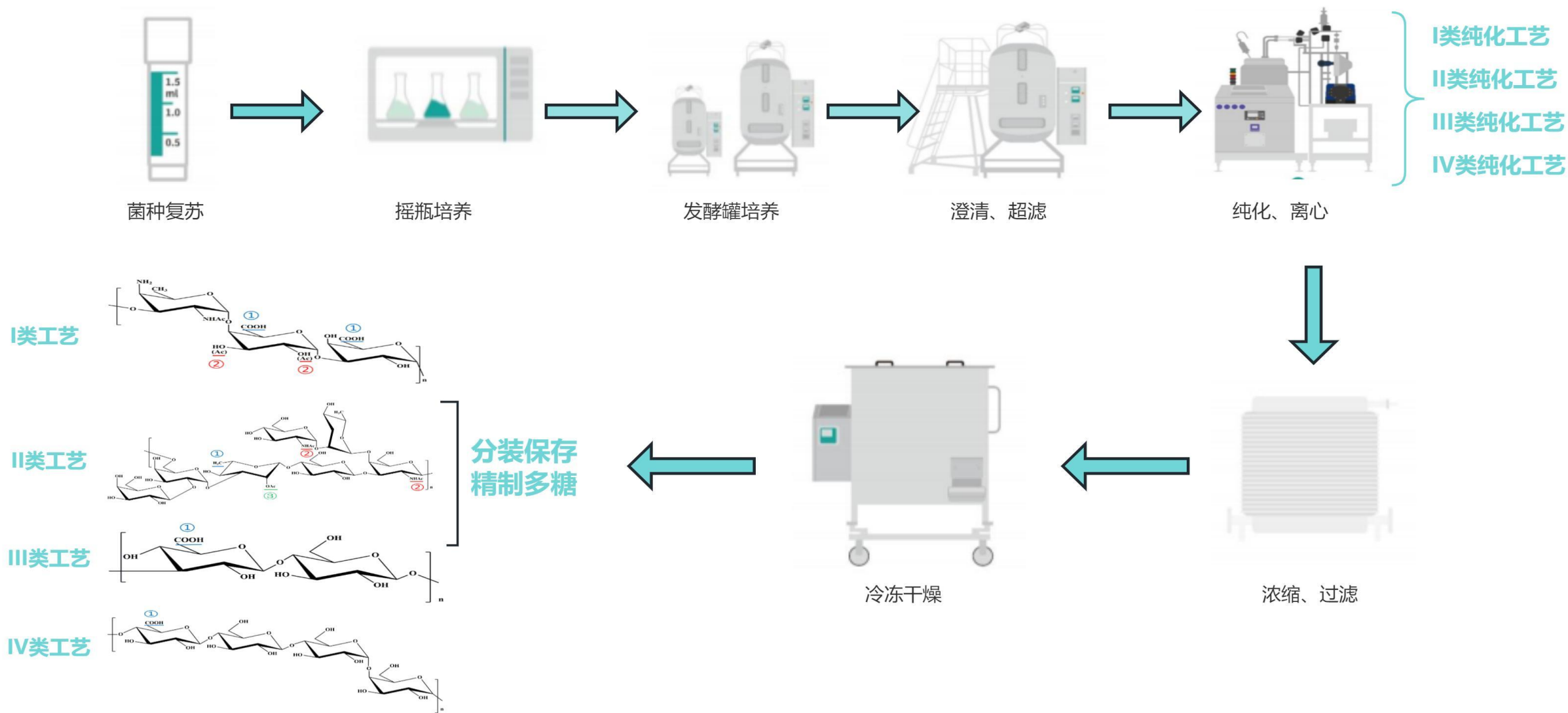
质量最可靠

创新型疫苗

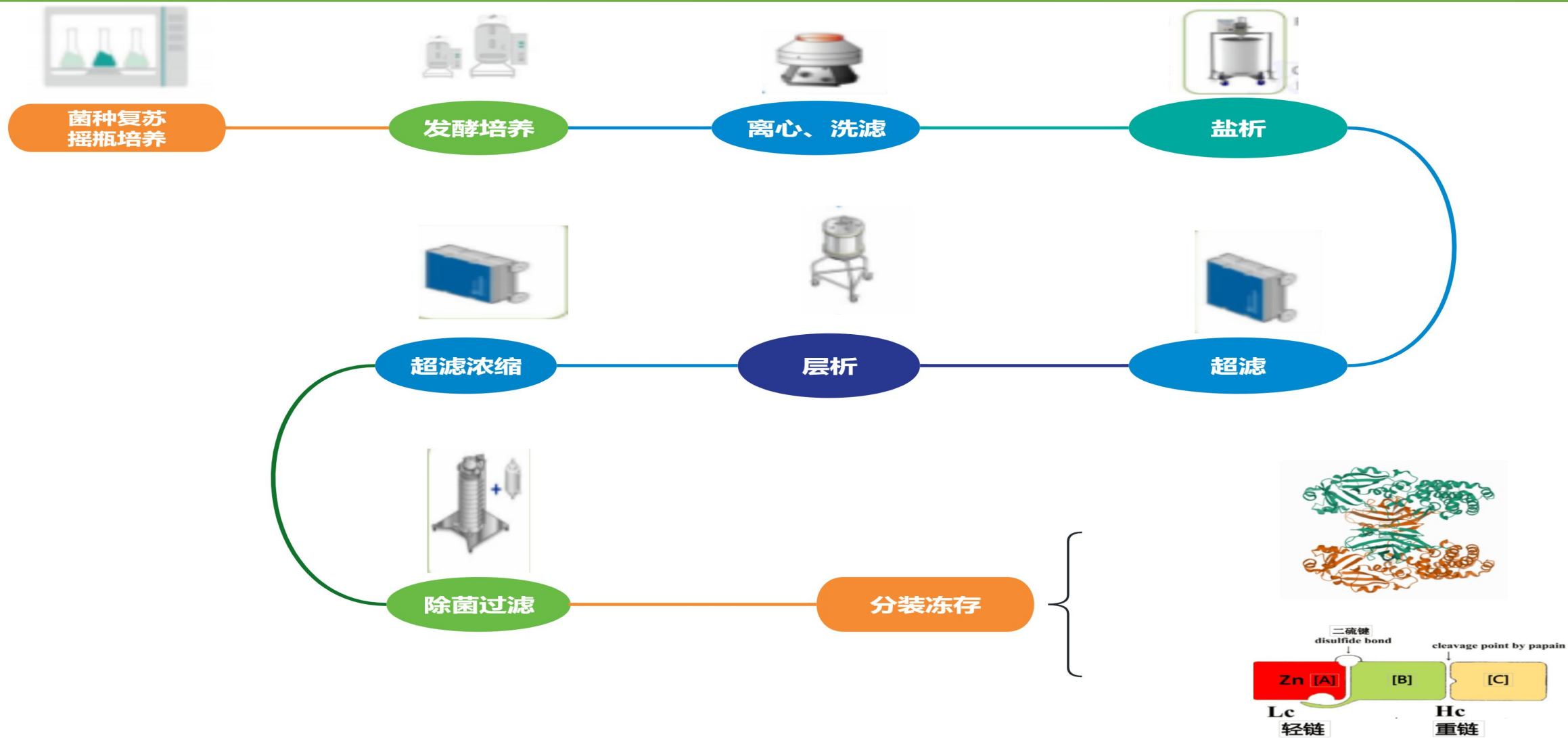
多价肺炎球菌多糖结合疫苗工艺流程图



多价肺炎球菌多糖结合疫苗精制多糖工艺流程图



多价肺炎球菌多糖结合疫苗载体蛋白工艺流程图



药品质量体系 (PQS)

药品研发

技术转移

商业生产

产品退市

临床试验用药品

管理层责任

PQS要素

工艺性能和产品质量监测系统
纠正措施/预防措施 (CAPA) 系统
变更管理系统
管理回顾

知识管理

推进器

质量风险管理

不同药学研究阶段划分

分界点:

- 1) 从临床III期的样品生产;
- 2) 从工艺验证批开始;

早期:
例如创新药发现阶段
筛选阶段
分析方法开发

早期

中期

中期:
覆盖了临床试验用药品GMP
包括I、II期临床
也包括技术转移等

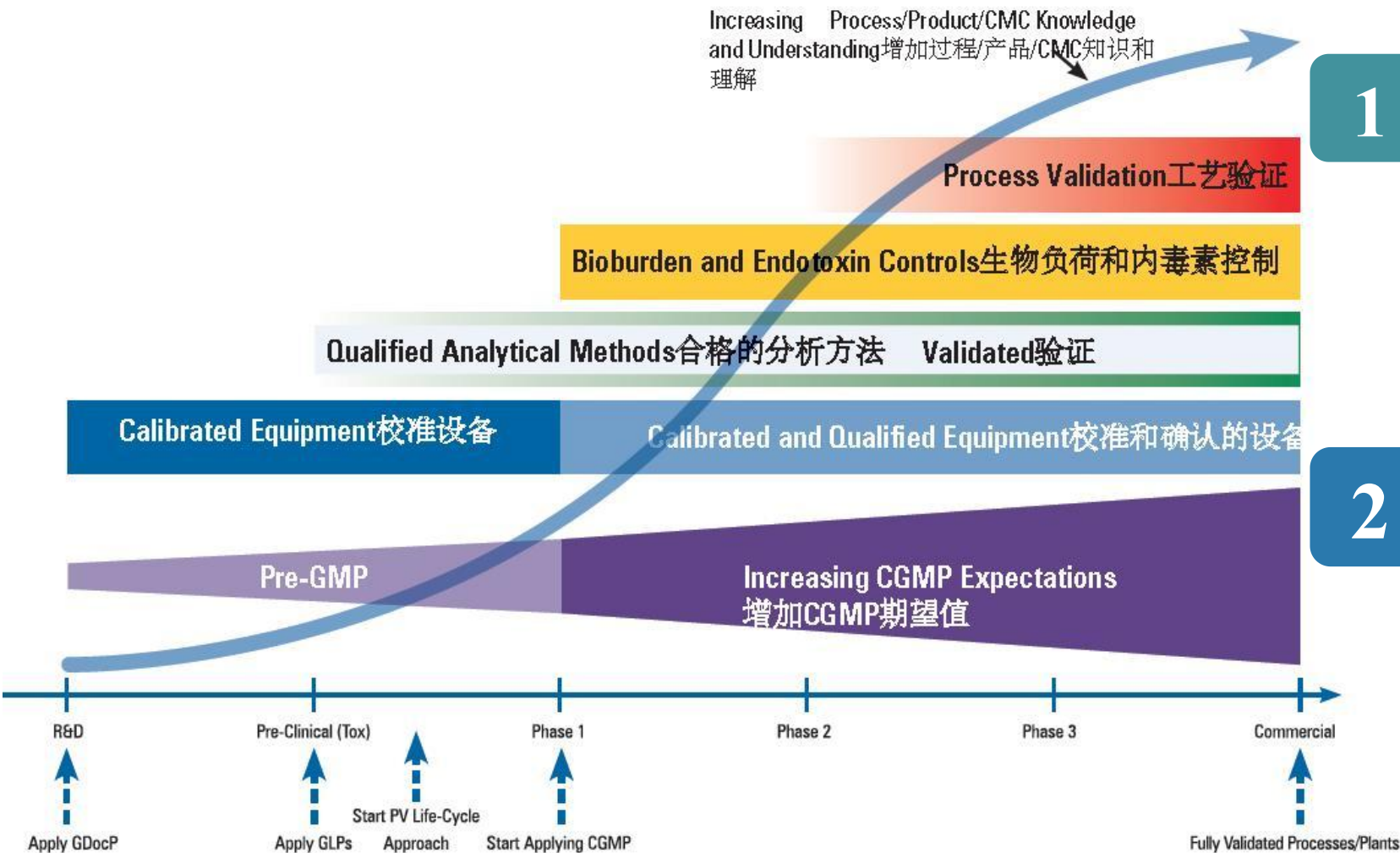
晚期:
包括III期临床及产品上市

晚期

分界点:

- 1) 从正式的中试批为分界点
- 2) 从技术转移开始

药品生命周期工艺、产品及药学相关知识和理解



1

工艺开发阶段

方式：借鉴GMP系统的主要要素，如**偏差、变更、CAPA、自检和记录管理**等

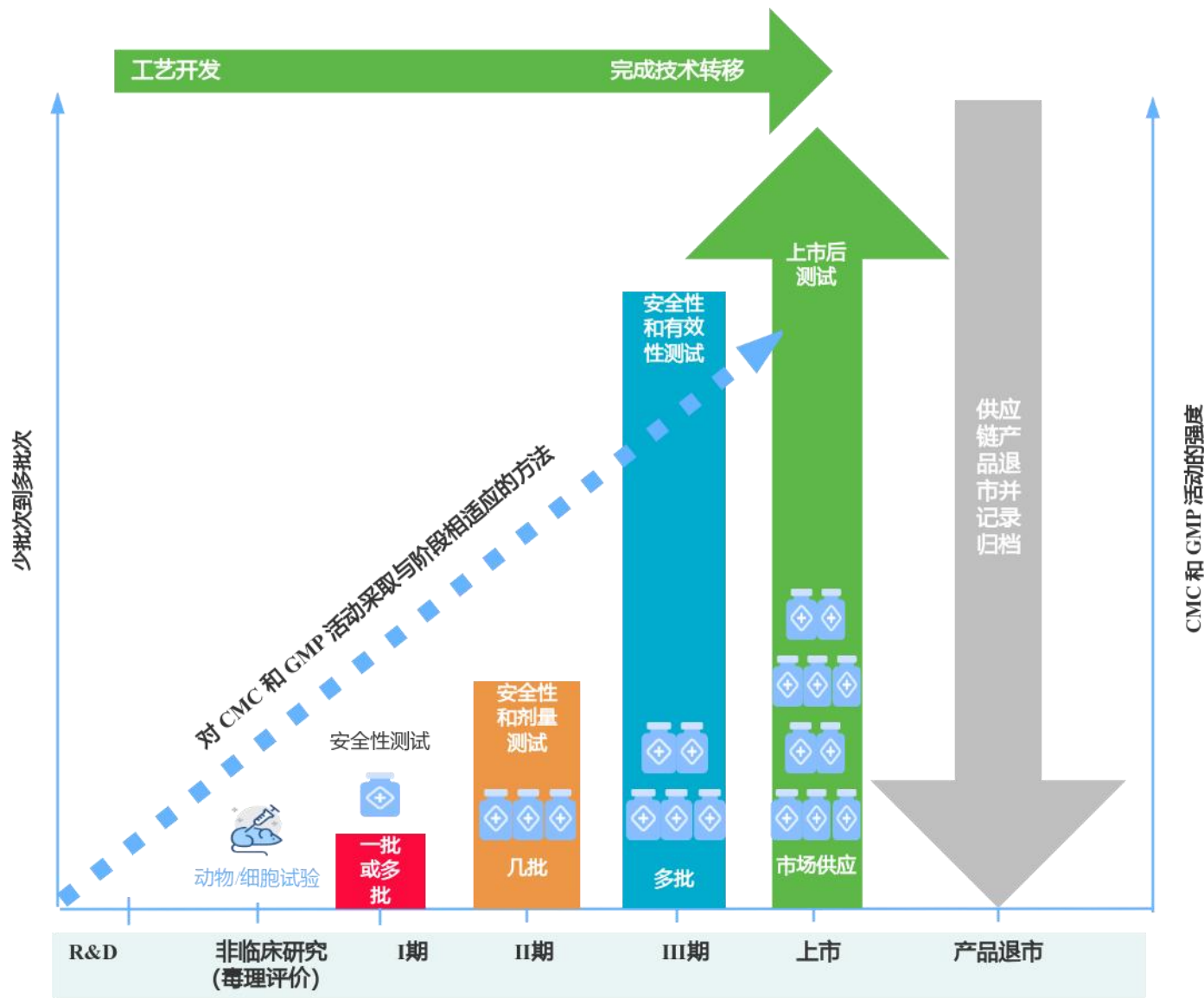
目的：确保项目**顺利**和关键数据**可追溯**，保留研发项目**灵活性**，允许部分**可变性**

2

临床阶段

由于临床批次的研发**特性及多变性**，同时随着临床研究的**推进**，受试者人群的**加大**，不断积累药物的**安全性、有效性**等产品知识，GMP的管理要求亦随之**加强**

生物药品研发生命周期



药品研发生命周期:

随药品**研发进展**

CMC知识积累及GMP要求**亦逐渐增加**

研究**批次**要求逐渐增多

知识管理

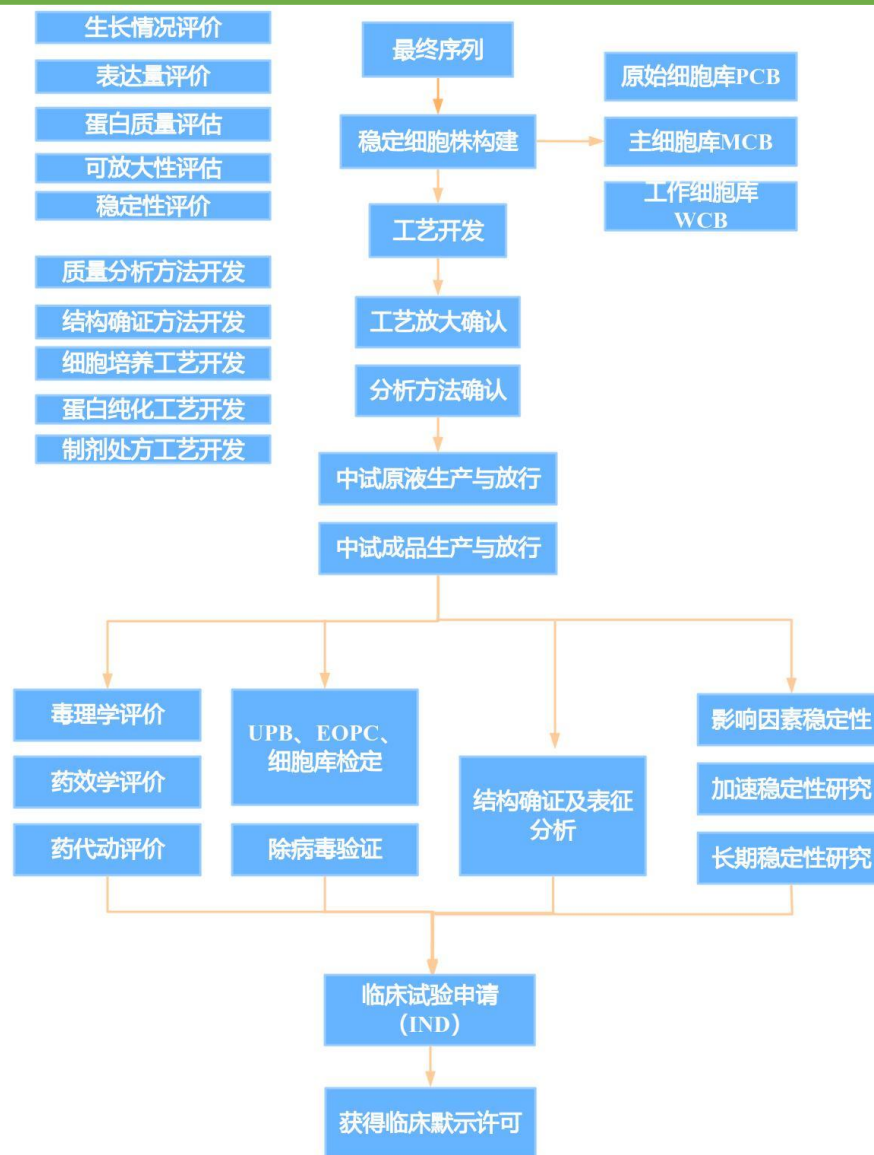


Risk is DECREASING as Knowledge is INCREASING

风险和知识是成**反比**的

知识的**增加**会**减少**不确定性，从而**降低**风险

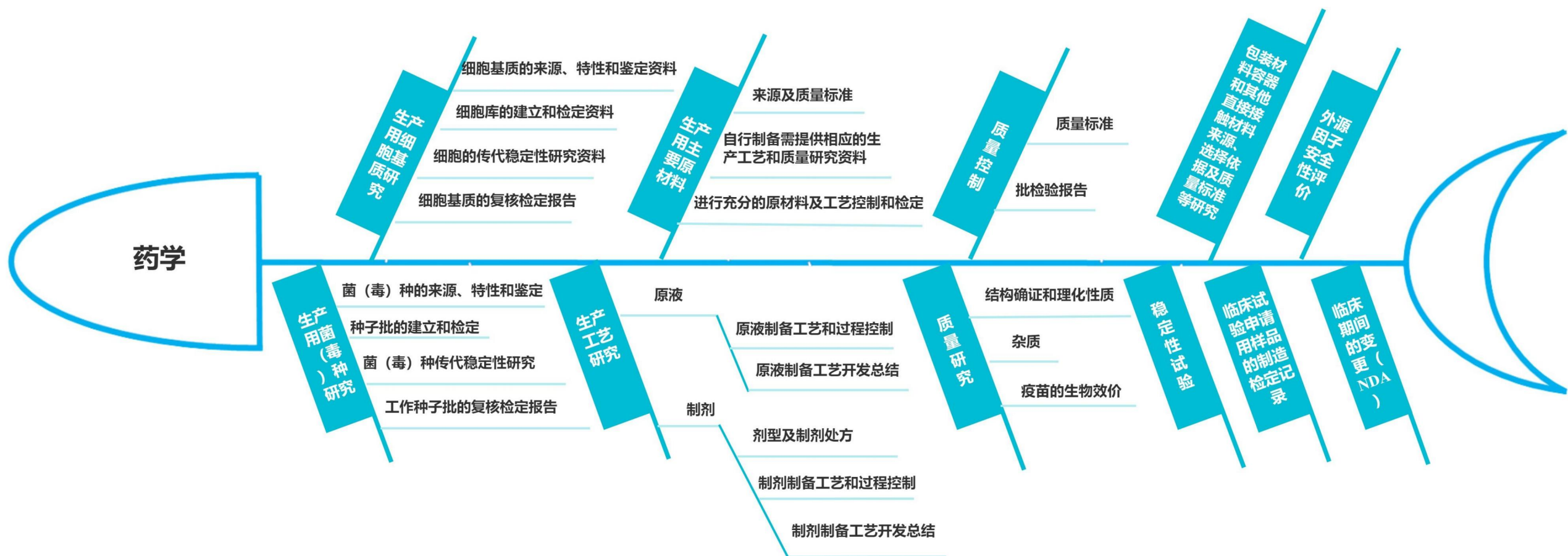
IND申请阶段研究流程



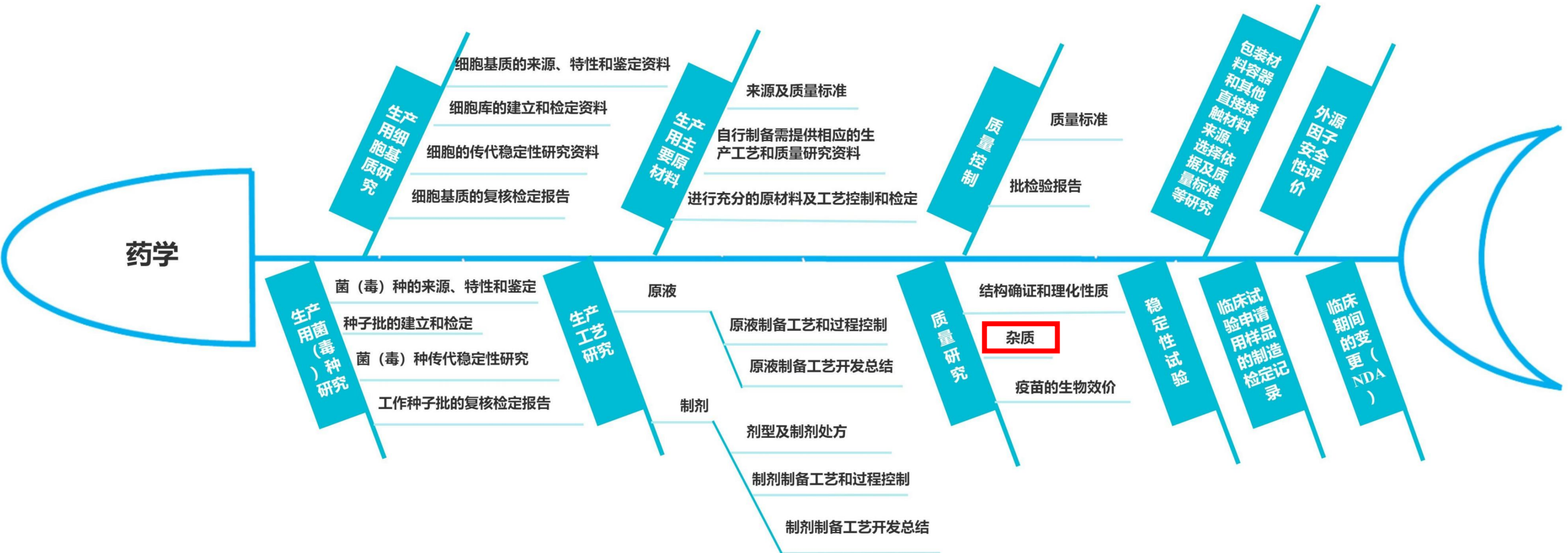
临床阶段研究流程



药学研究阶段质量管理主要内容



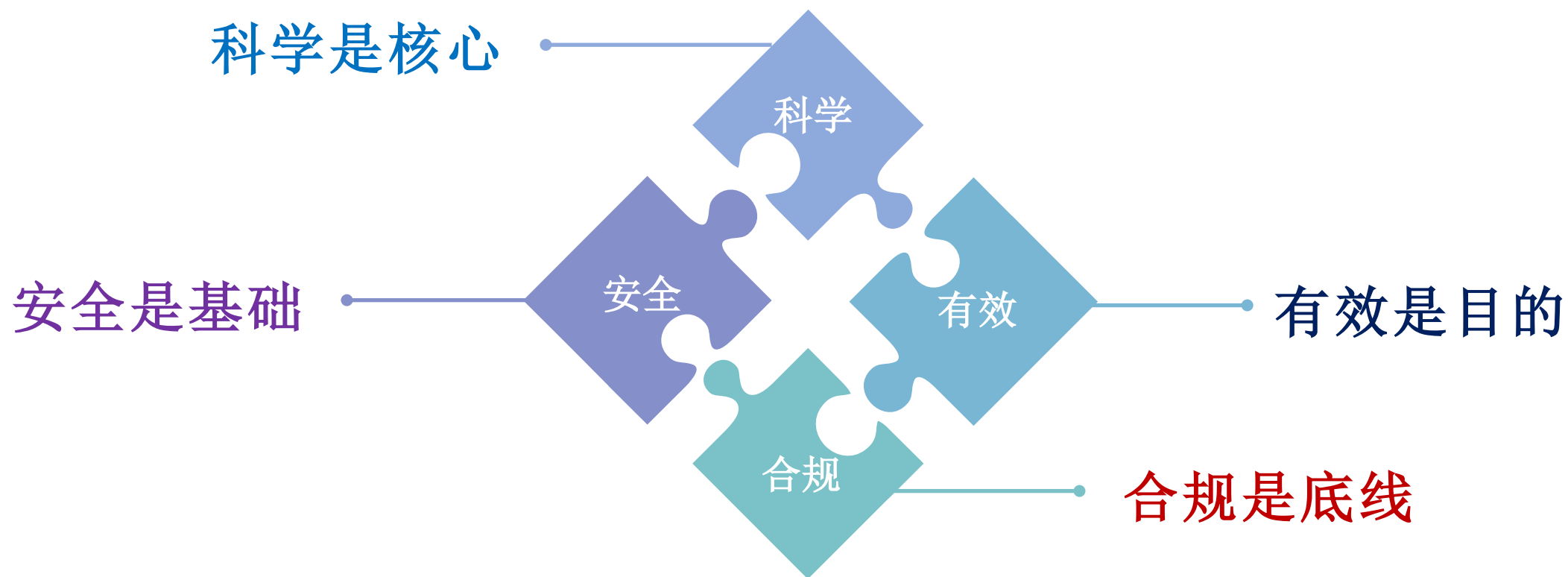
药学研究阶段质量管理主要内容



产品杂质控制策略



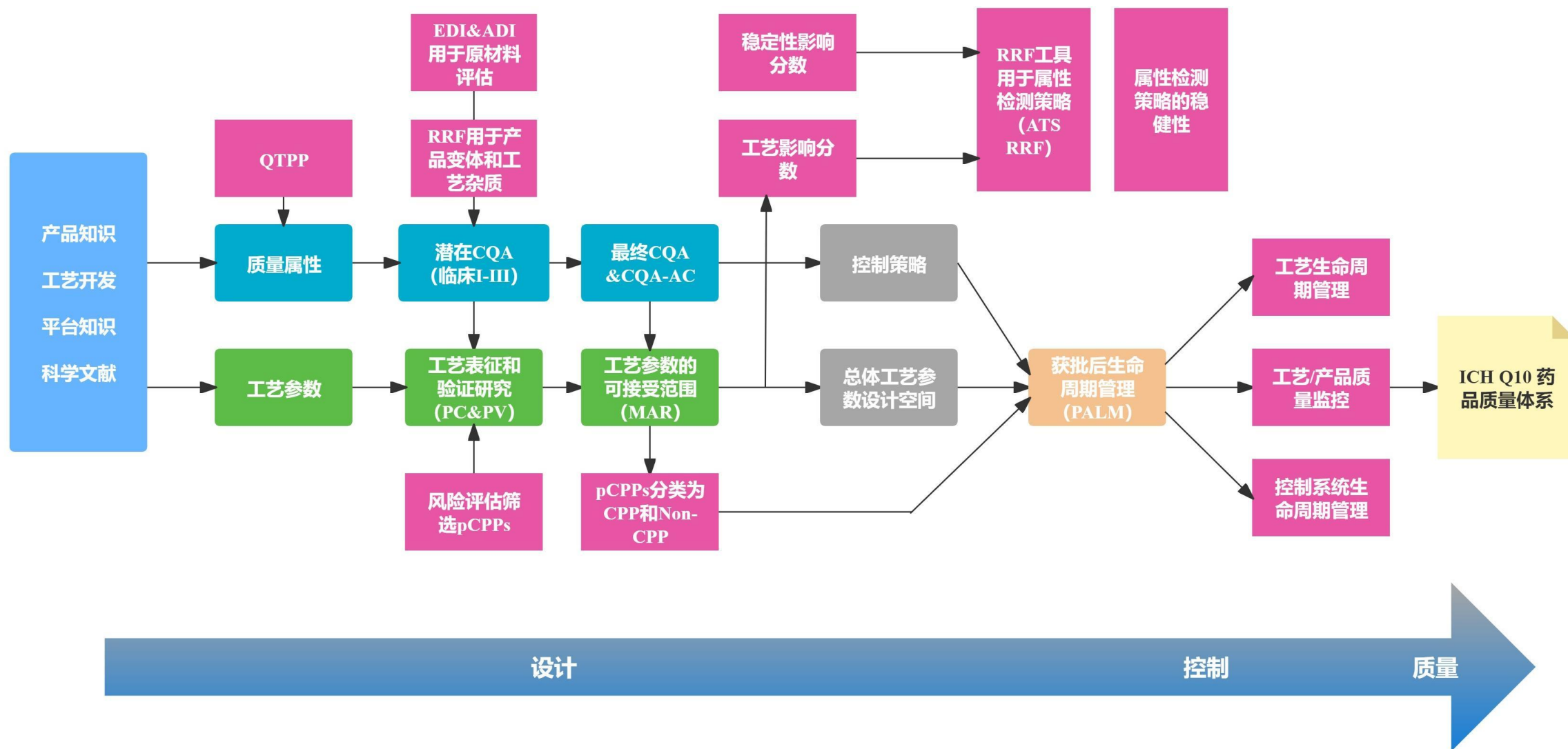
药学研究阶段质量管理要素



药学研究阶段质量管理目的

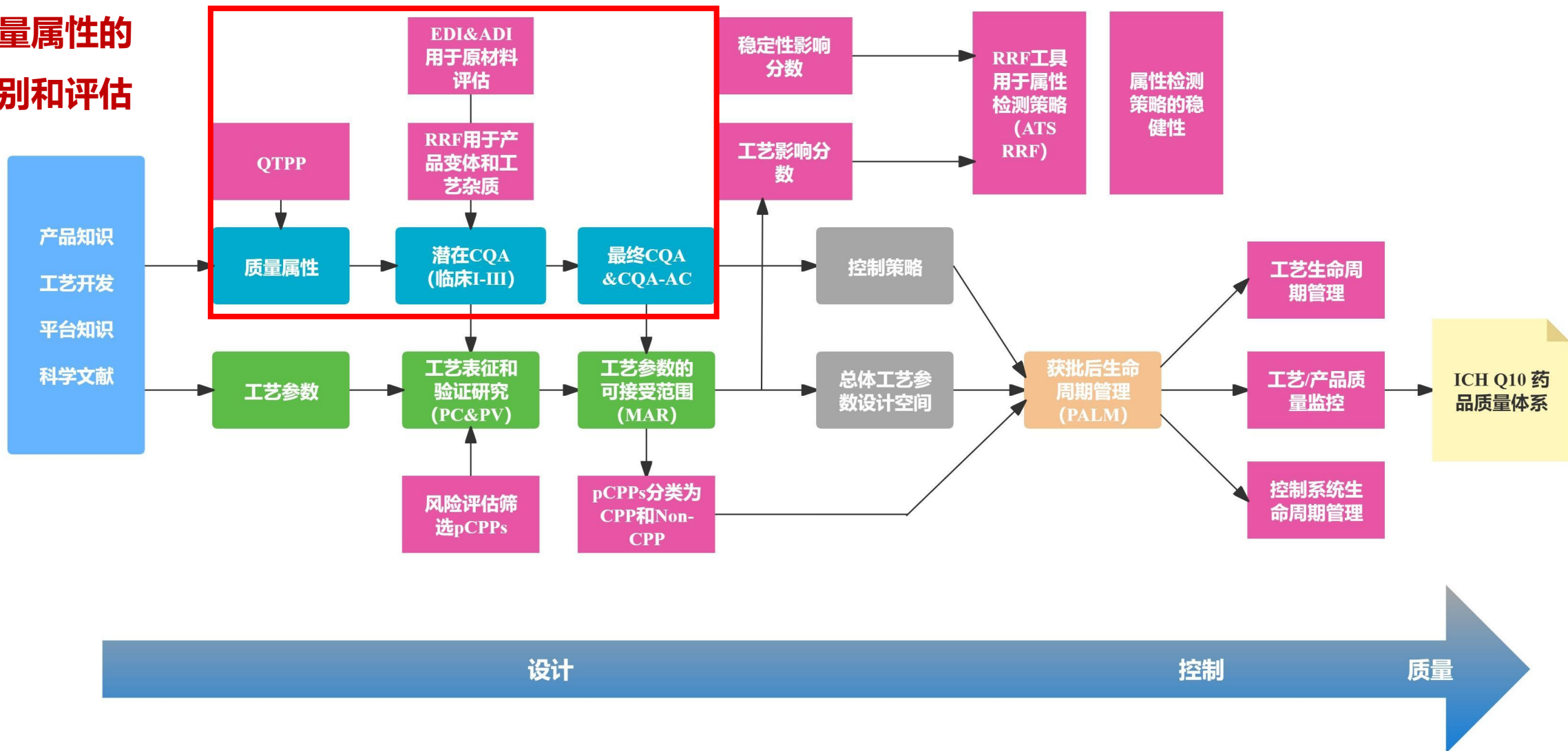


药品全生命周期质量管理控制策略

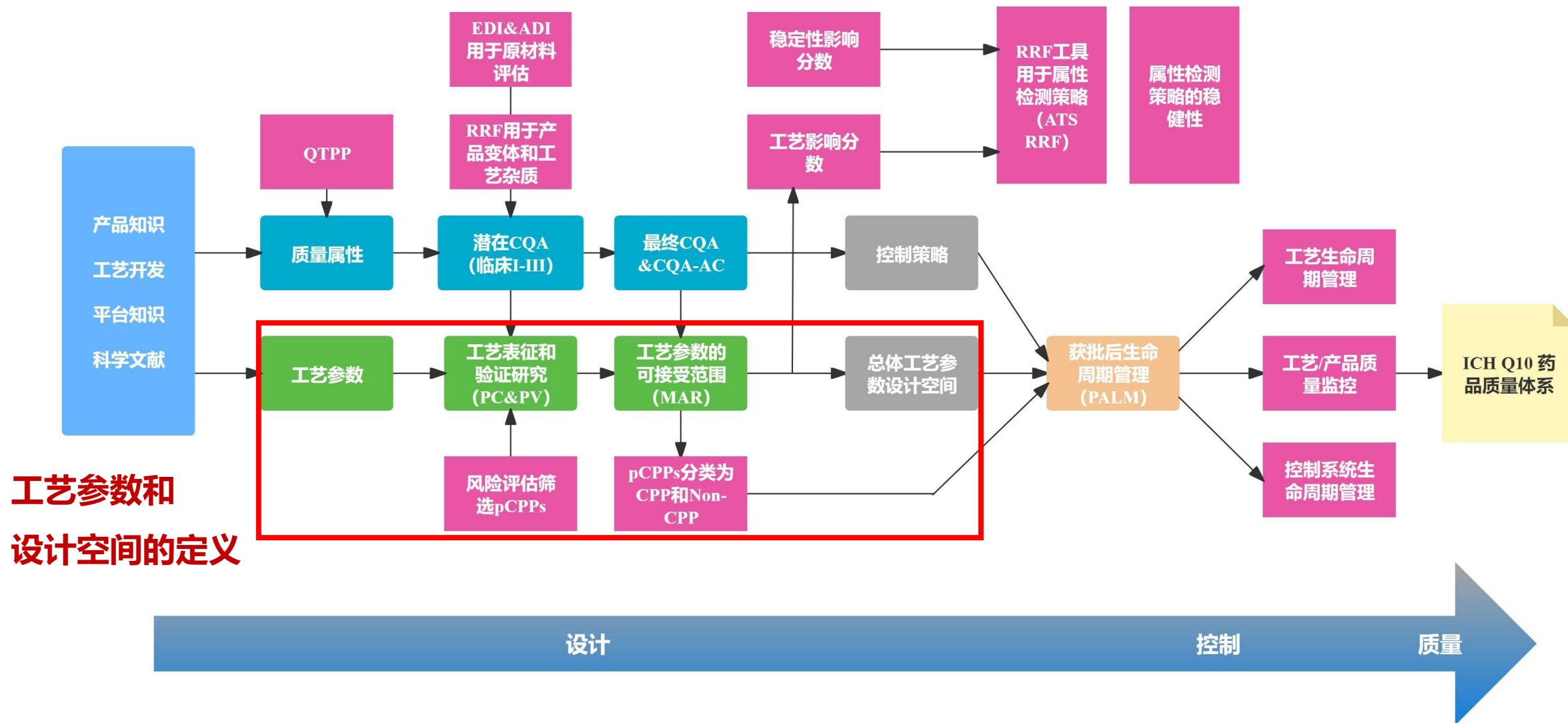


药品全生命周期质量管理控制策略

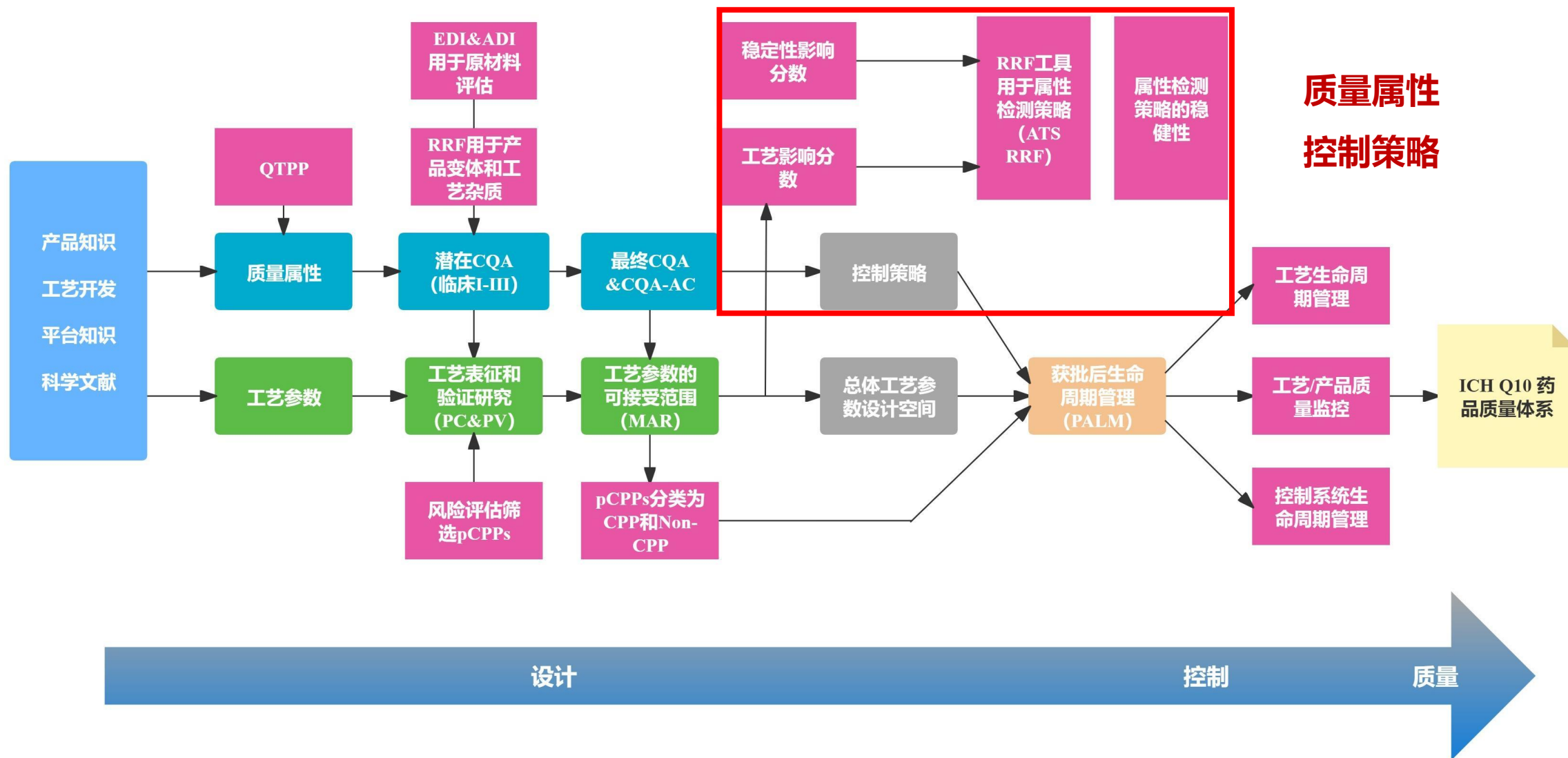
质量属性的识别和评估



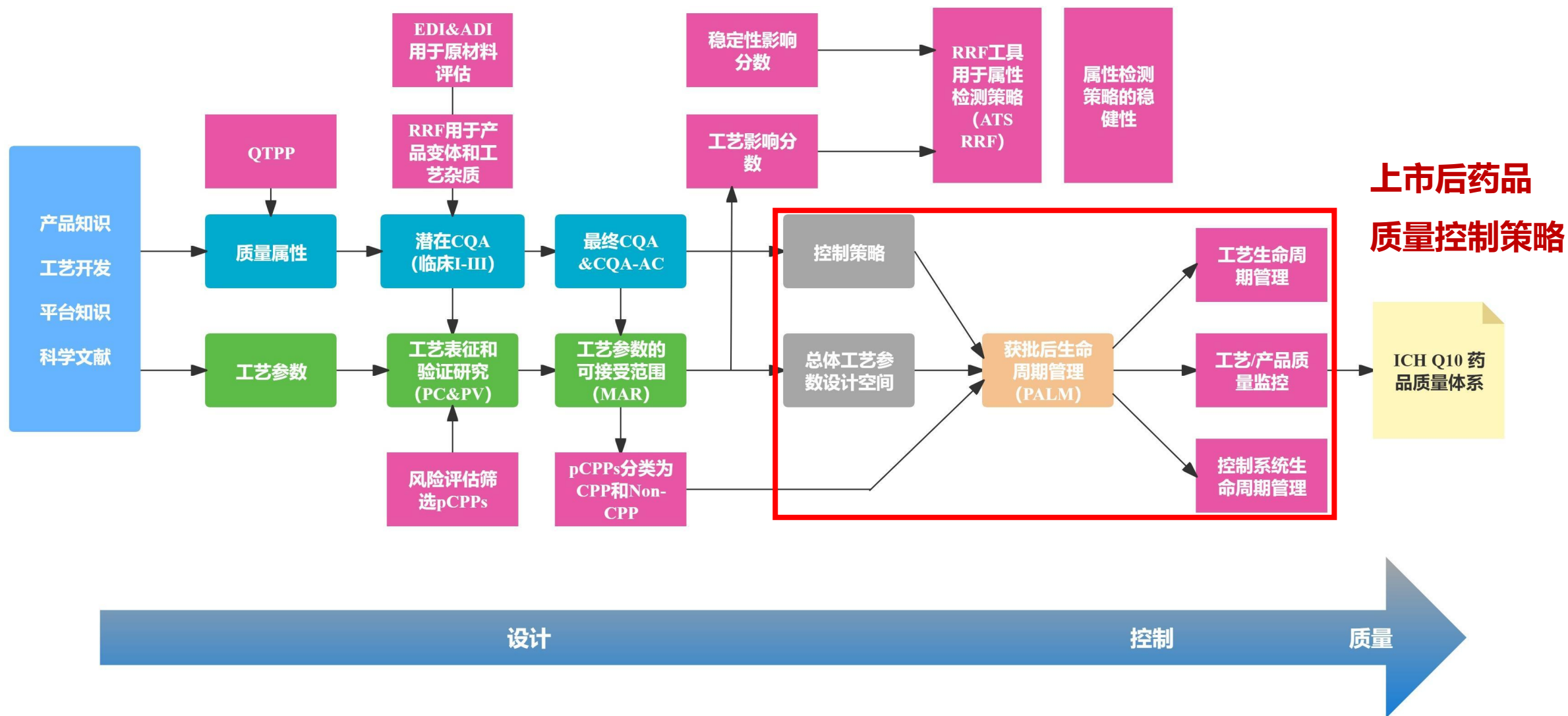
药品全生命周期质量管理控制策略



药品全生命周期质量管理控制策略



药品全生命周期质量管理控制策略



1

质量属性的识别和评估

- 识别和评估关键质量属性
- 关键质量属性的可接受范围制定
- 关键质量属性的生命周期

2

工艺参数和设计空间的定义

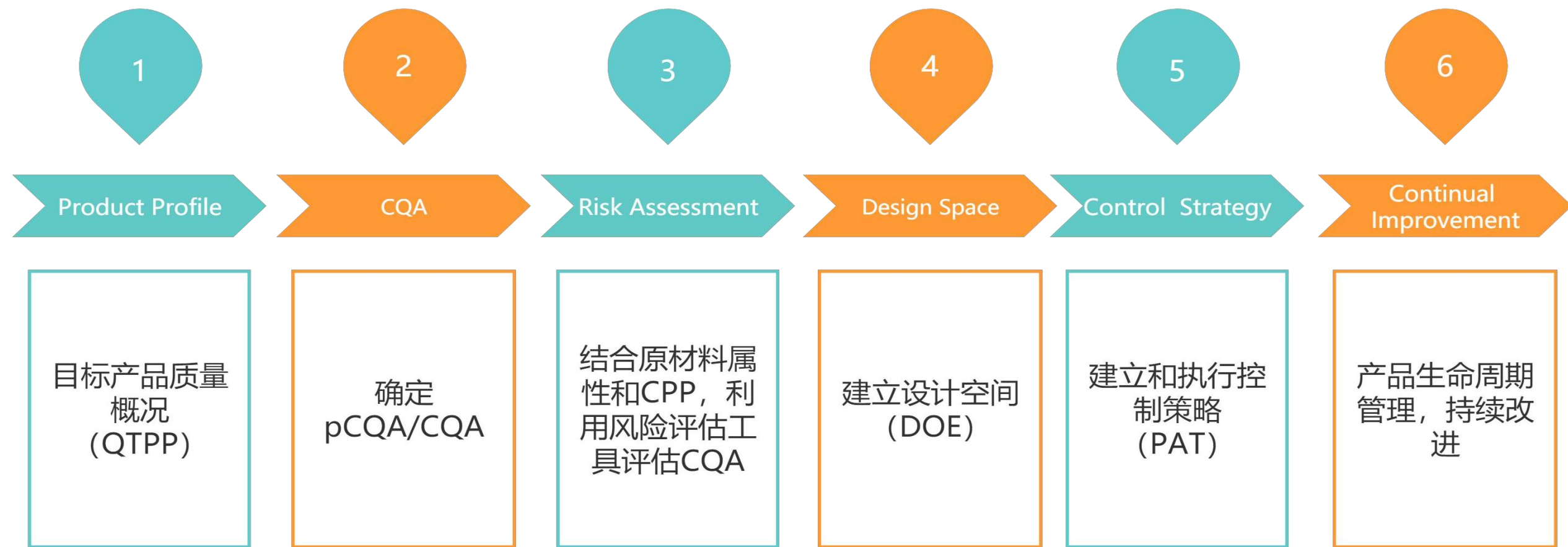
- 工艺参数的识别
- 工艺参数的评估和研究
- 设计空间的定义

3

控制策略的制定

- 控制策略的概念
- 案例分析

基于QbD的药品研发要素



目标产品质量概况QTPP

TPP	
药品概述	内容
通用名称	20价肺炎球菌多糖结合疫苗
英文名称	20-valent Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine
汉语拼音	20 Jia Feiyan Qiujun Duotang Jiehe Yimiao
剂型	注射剂
成分和性状	主要成分为20个型别多糖抗原；XX载体蛋白；XX载体蛋白；性状为白色混悬液
辅料	氯化钠、XXX、XXX
接种对象	适用于2-60月的婴儿主动免疫，以预防XXX疾病
作用与用途	接种后，可刺激产生免疫力，用于预防1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F和33F引起的感染性疾病
规格	0.5ml/剂
给药途径	肌肉注射
免疫程序	XXX
包装容器	预充注射器
贮藏方式	2~8℃
有效期	暂定24个月

QTPP		对应	质量属性	
产品属性	目标		检测项目	可接受标准
剂型	注射剂	⇒	外观（目视）	白色混悬液
给药方式	肌肉注射			
鉴别	存在活性成分	⇒	鉴别试验	成品与相应的白喉毒素XXX和XXX抗毒素产生明显沉淀线。各型多糖鉴别，采用免疫浊度法，应可检测出各单型多糖含量。
剂量	0.5ml/剂		装量	每瓶（支）装量不低于0.5ml
含量	各型多糖含量、结合抗原含量、蛋白含量符合要求	⇒	结合抗原	暂定为各型不低于XX%
			总蛋白含量	XX ~ XXμg/ml
			结合蛋白含量	不低于XX%
			多糖含量	XX型：x.x±x.x μg/ml；其余各型多糖含量应为x.x±x.x μg/ml
辅料成分含量	参考已上市疫苗注册标准	⇒	氯化钠含量	x.x ~ x.xg/L
			铝含量	x.x ~ x.xmg/ml
			XXX	XXX
无菌	符合药典要求	⇒	无菌检查	应无菌生长

CQA风险评估工具

影响性分数	有效性	安全性和耐受性
非常高 25	重大变化	严重：妨碍正常的日常活动。严重程度和/或频率显著增加
中等 8	中等变化	足以干扰正常日常活动。与安慰剂相比，中度但可检测到的严重程度和/或频率增加
低 2	低或无变化	易于耐受，引起的不适最小且不干扰日常活动。类似于安慰剂

分数	不确定性
非常高 5	无可用的信息
高 4	可从相关疫苗文献中获得外部信息
中等 3	来自内部实验室或使用该抗原的非临床研究数据：佐剂复合物，或从相关疫苗推断的内部数据
低 2	来自该抗原临床研究的支持性数据：佐剂复合物
非常低 1	已发布的限制被监管和科学界广泛接受

基于风险评估确定CQA

$$\text{Severity} = \text{Impact} \times \text{Uncertainty}$$

		Uncertainty Score				
		1	2	3	4	5
Impact Score	2	2	4	6	8	10
	8	8	16	24	32	40
	25	25	50	75	100	125

确定CQA:

严重性 (severity) = 影响度 (impact) × 不确定性 (uncertainty)

按照严重性分值对CQA进行排序

≥25分的定义为**CQA**

10~24分临界区间的QA需通过进一步的分析判断是否为CQA

≤10分定义为**非CQA**

基于风险评估确定CQA的标准分类

确定CQA的标准分类:

风险级别 (risk level) =严重性 (severity) ×发生的可能性 (possibility)

		发生的可能性		
		低	中	高
发生的严重性	高	中风险	高风险	高风险
	中	中风险	中风险	高风险
	低	低风险	低风险	中风险

定义为CQA的质量属性按下表进行定性评估:

高风险CQA确定为**申报注册标准**

中风险CQA确定为**内控标准**

低风险CQA**可不纳入质量标准**

基于风险评估确定CQA及标准分类

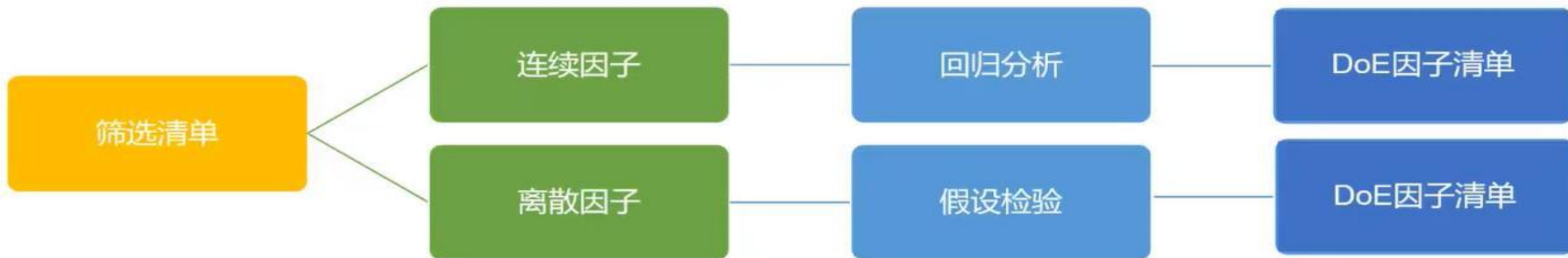
产品名称	CQA检项	发生可能性	严重性	风险级别	标准分类
各型肺炎球菌降解多糖	固体总量	低	高	中	内控标准
	分子大小	高	高	高	申报注册标准
XX载体蛋白原液纯化液	氨基含量	低	高	中	内控标准
XXX型肺炎球菌活化糖	XXX	X	X	X	XXX
	XXX	X	X	X	XXX

DoE因子（工艺参数）筛选

主观筛选方法： 依靠经验和小组讨论进行主观打分评估



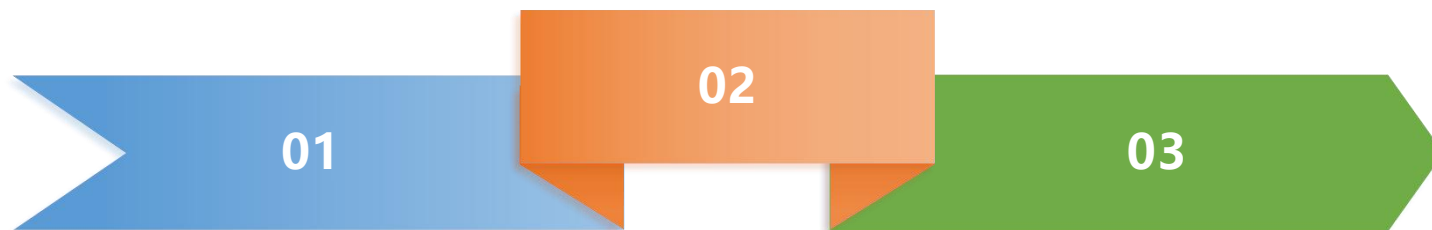
客观筛选方法： 依靠数据和统计工具进行评估



DoE实施步骤

第二步

使用完全析因实验设计进行因子效应和交互效应的全面分析，进一步筛选因子个数不超过3个



第一步

使用部分析因设计或确定性筛选设计，进行因子的筛选，将因子个数降低至5个以内

第三步

使用响应曲面设计确定回归关系，蒙特卡洛模拟确定设计空间，找出最优设置

DoE工艺参数筛选设计

01

选定关键工艺参数和质量指标

7个潜在关键，如初始菌浓，温度和pH值等

4个关键质量指标，如吸光值，糖含量和絮状单位

02

设计实验方案

经典的部分析因筛选设计→确定性筛选设计

03

结果收集与数据分析

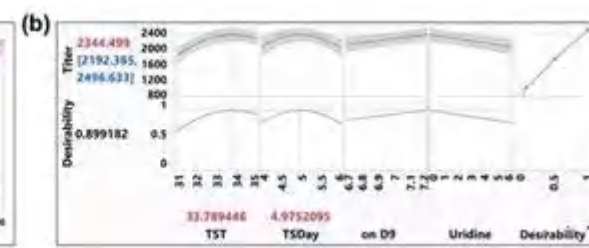
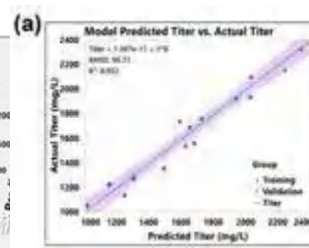
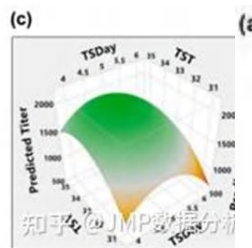
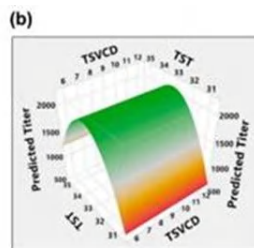
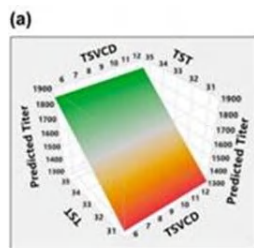
评估所有参数的主效应、交互效应和二阶效应

04

优化工艺条件

基于构建好的模型，识别出对工艺性能有显著影响的参数，并对其进行调整，获得最佳的培养工艺条件

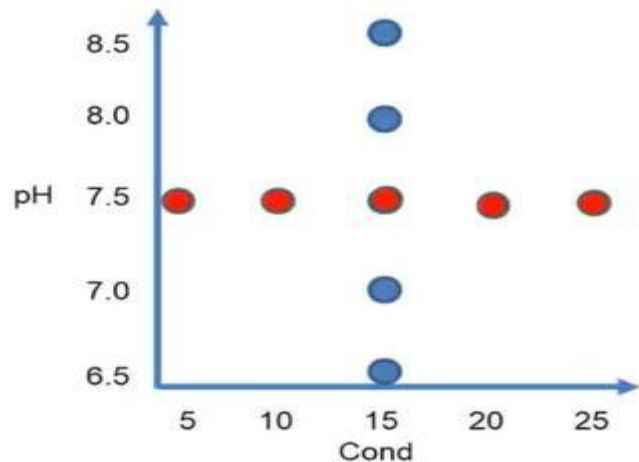
Factor Name	Unit	-	0	+
TSVCD	10 ⁶ cells/mL	6	9	12
TST	°C	31	33	35
pH	1	6.85	6.95	7.05
Feed Ratio	%	10	15	20
Feeding Days	Days	5	8	11
GSH	mM	0	2	4
Harvest Day	Day	12	13	14



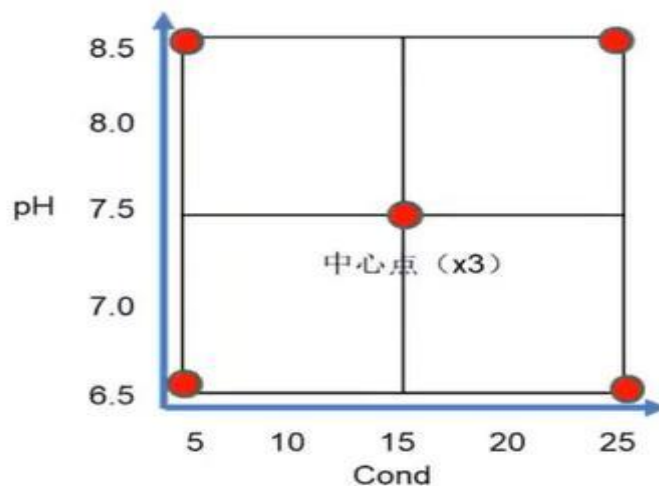
工艺参数研究方法

生物制药工艺参数研究方法

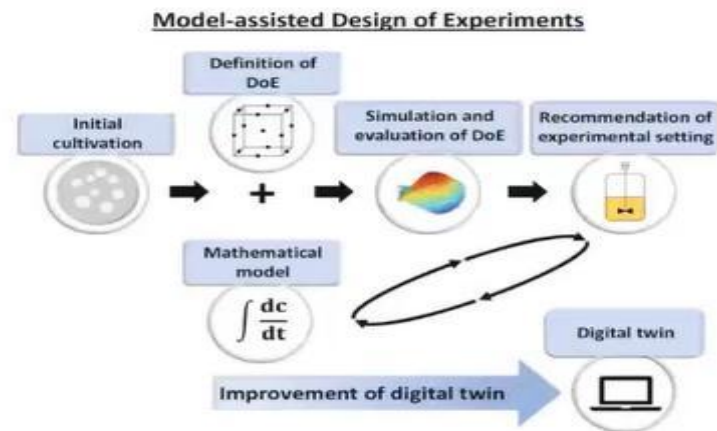
- **单因素研究**：不是工艺开发研究的首选，如果可以确定该工艺参数与其他工艺参数没有交互作用
- **试验设计 (DoE)**：越来越普遍使用的工艺开发研究方法，可以在统计学的基础上确定工艺变量对产品质量属性的影响，同时建立统计学模型，以进行预测和优化
- **工艺建模**：包括机理模型和数学模型，但是前提是需要有一个合适的，并经过验证的模型；工艺建模可以用来研究一些难以研究的工艺变量，比如层析填料和超滤膜的批件差异性



单因子试验研究

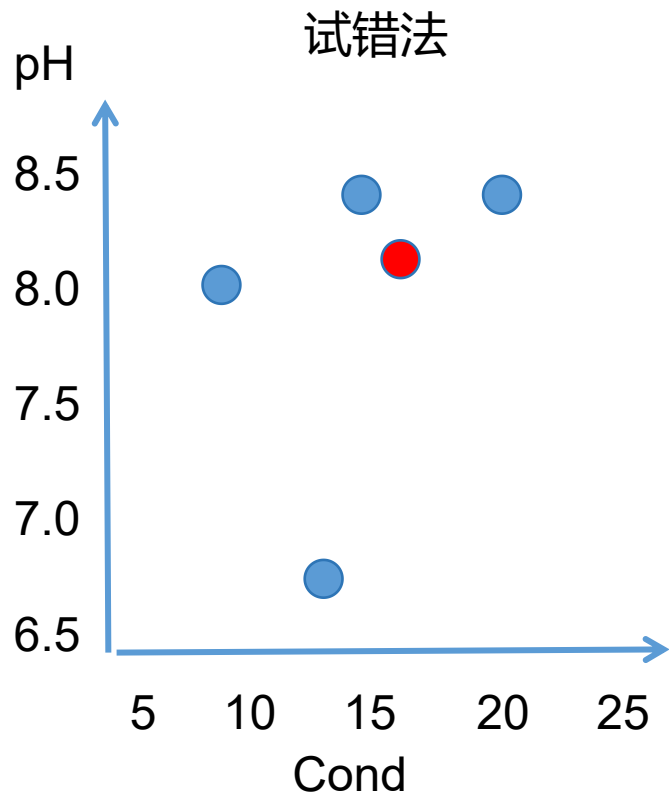


试验设计 (DoE) 研究

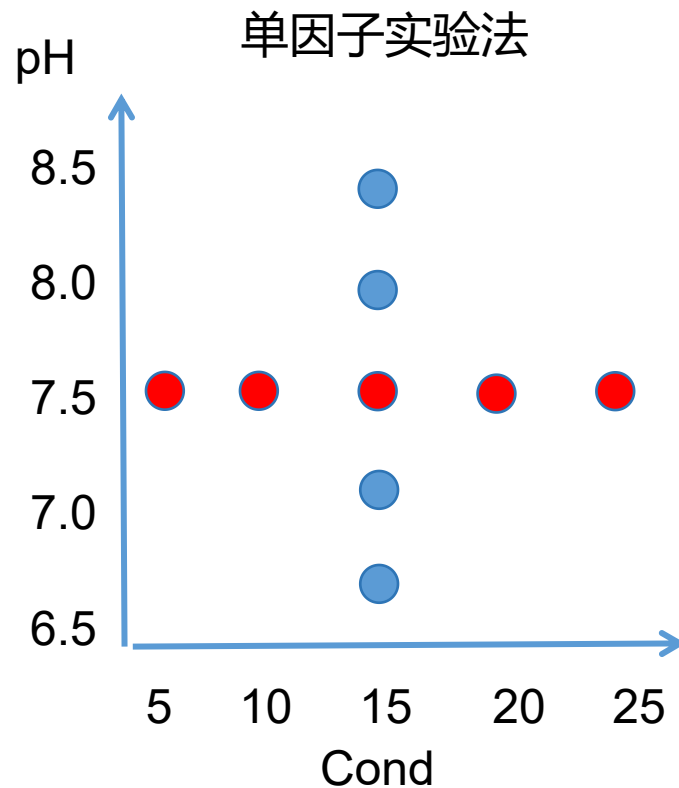


基于工艺建模的变量研究

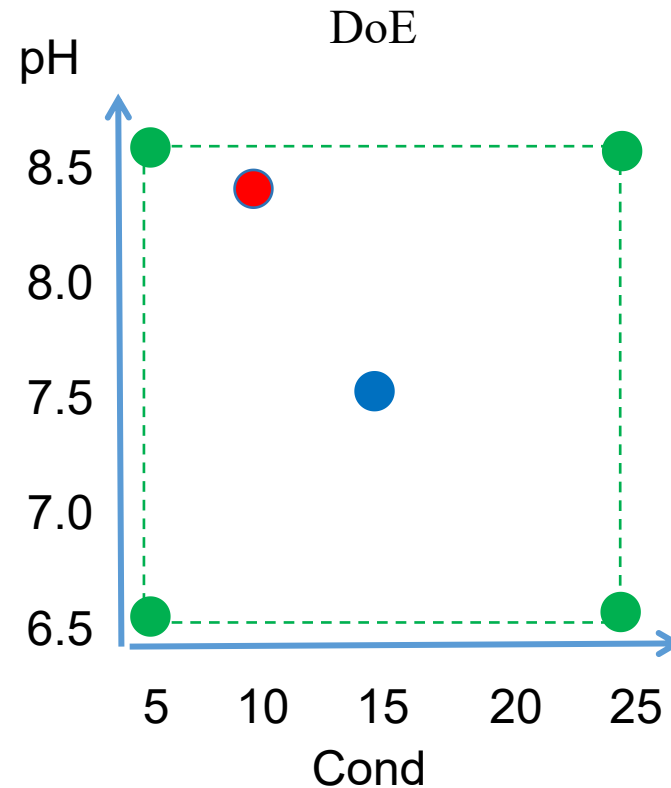
不同试验方法比较



- 差的预测能力
- 过于依赖经验和运气



- 相对较好的预测能力
- 需要依赖一定的经验



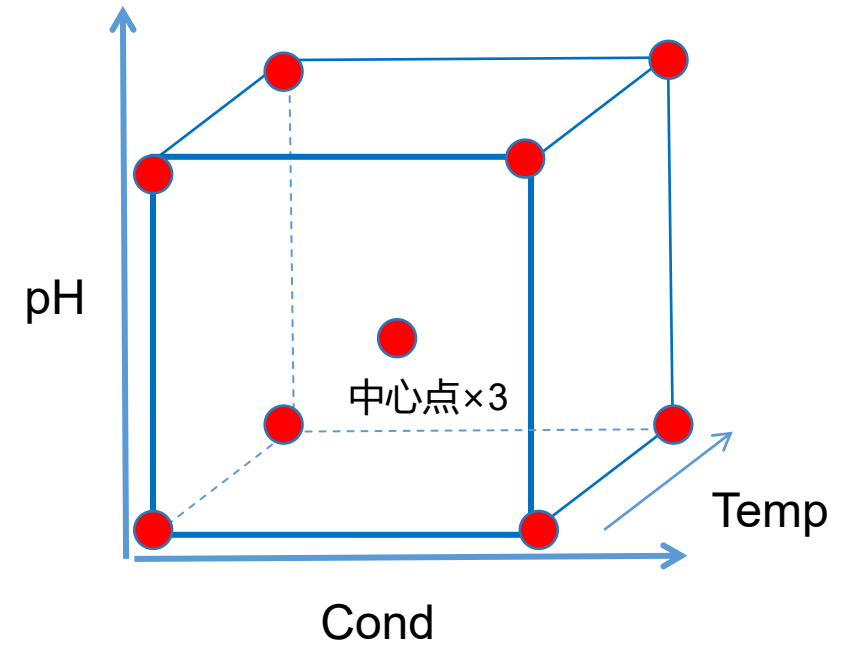
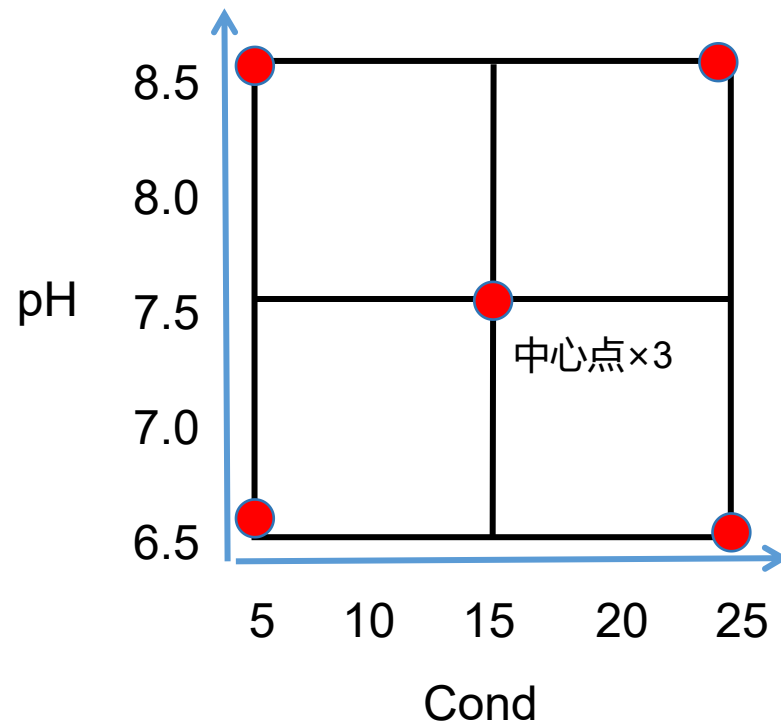
- 非常好的预测能力
- 依靠统计学更加科学合理

试验设计 (DoE) 的方法

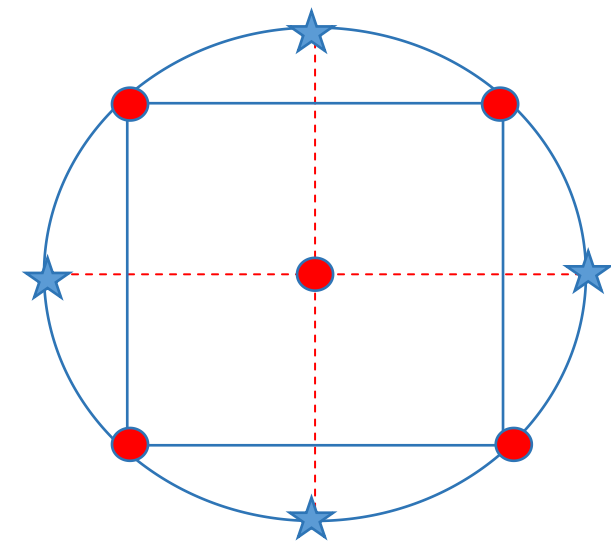
中心点的作用:

评估系统实验误差, 也叫做随机误差或者纯误差

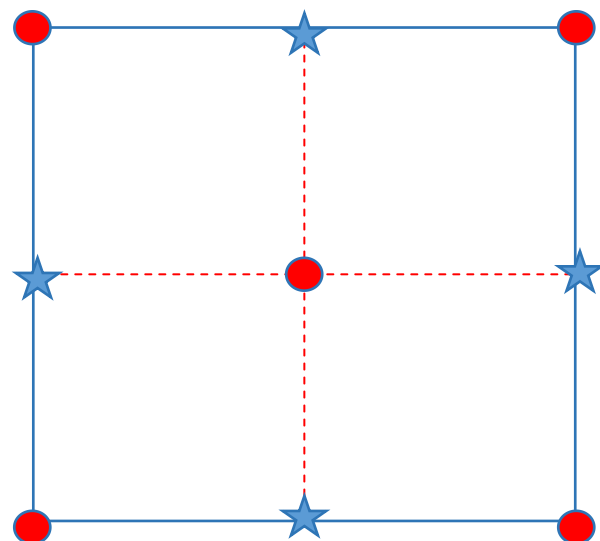
检测因子弯曲效应



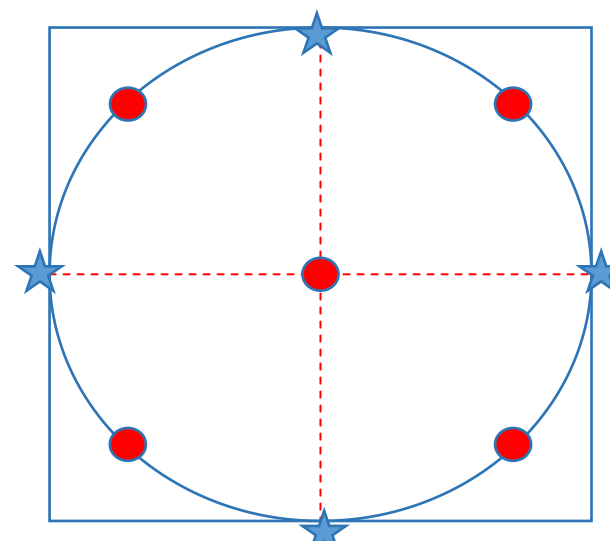
中心复合设计&Box-Behnken设计



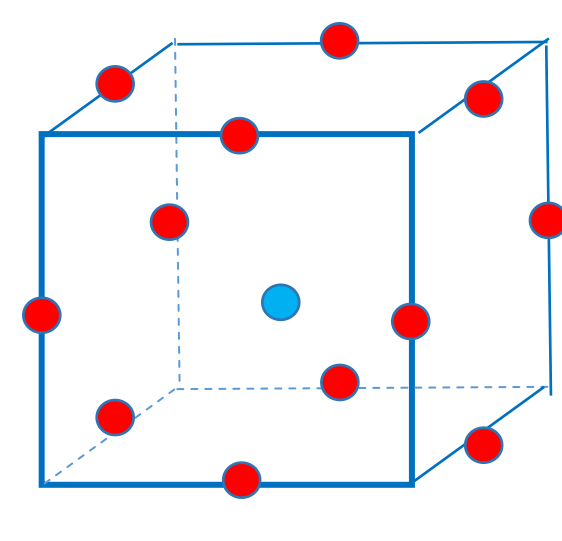
中心复合序贯设计
CCC设计



中心复合表面设计
CCF设计



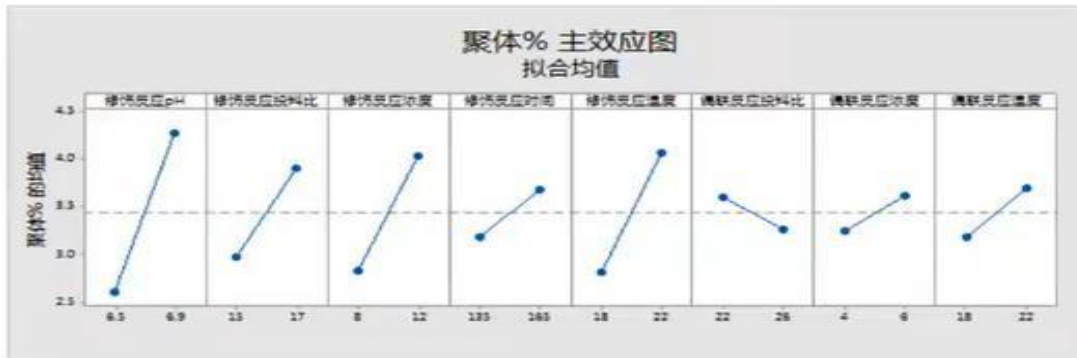
中心复合有界设计
CCI设计



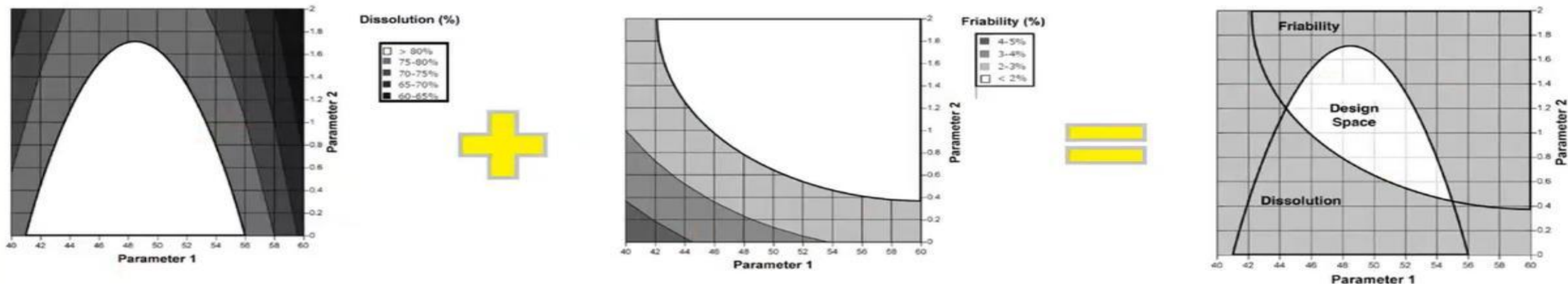
Box-Behnken设计

工艺参数设计空间

1. 筛选关键工艺参数与非关键工艺参数



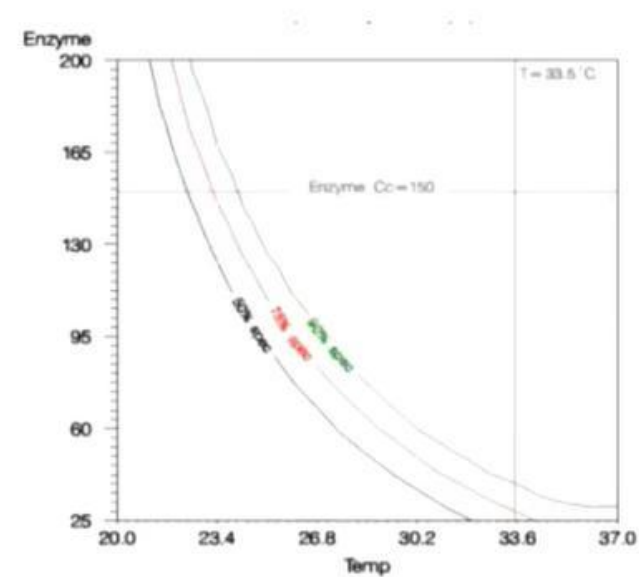
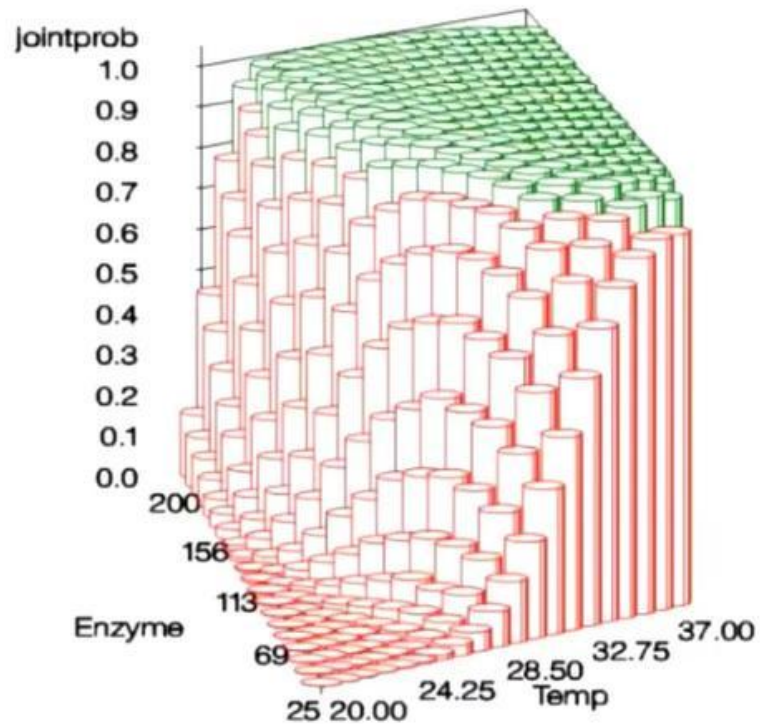
2. 确定关键工艺参数的设计空间



运用蒙特卡洛模拟确定工艺参数设计空间

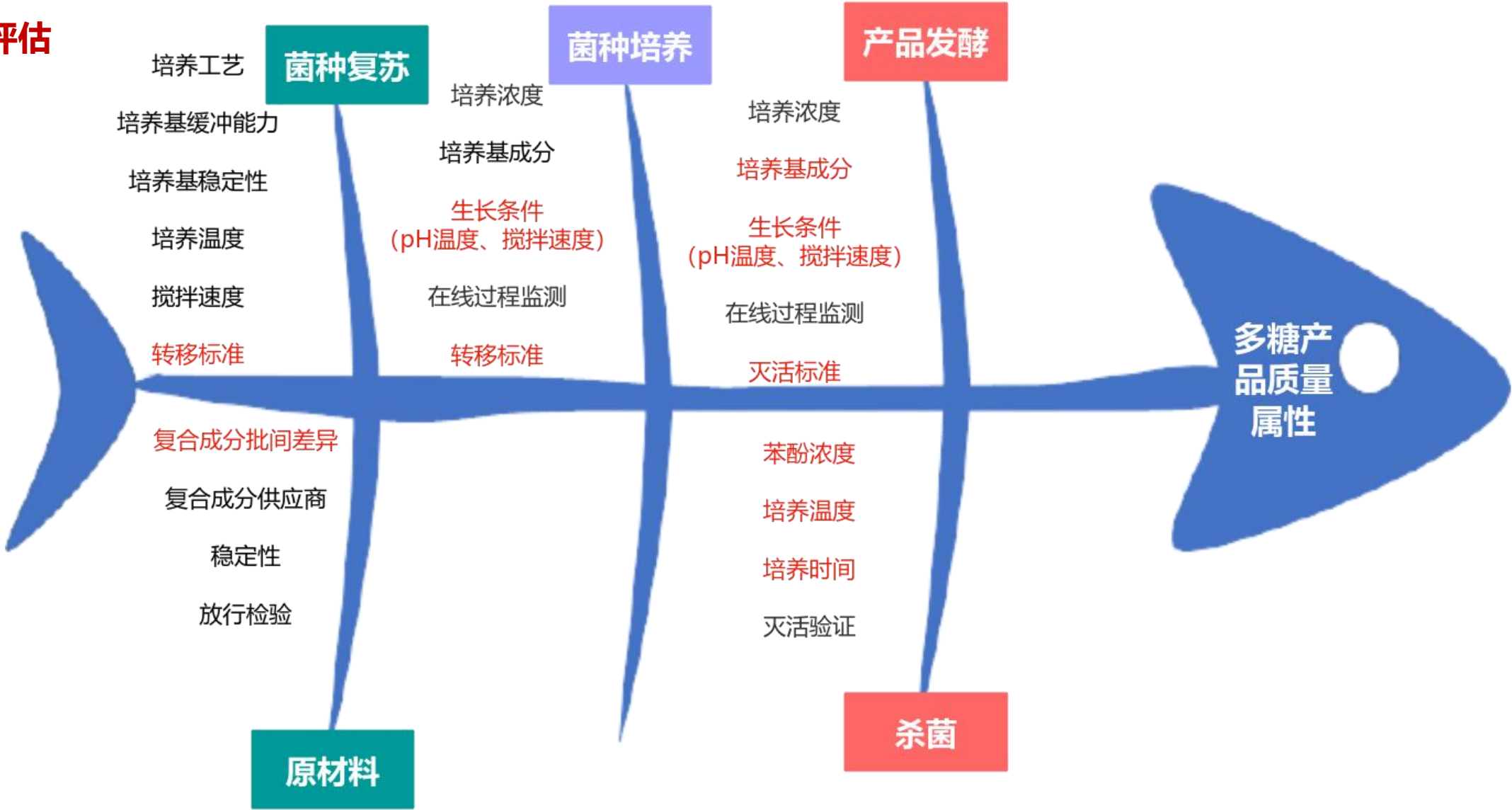
工艺参数的试验研究

- 设计空间的定义中可以采用基于风险的方法
- 数学建模可以与**仿真模拟**一起使用，以预测出在试验区域内超出质量标准（OOS）结果的可能性
- **蒙特卡洛模拟**



上游工艺参数的鱼骨图

工艺参数的风险评估
鱼骨图方法



因果效应矩阵方法（C&E）

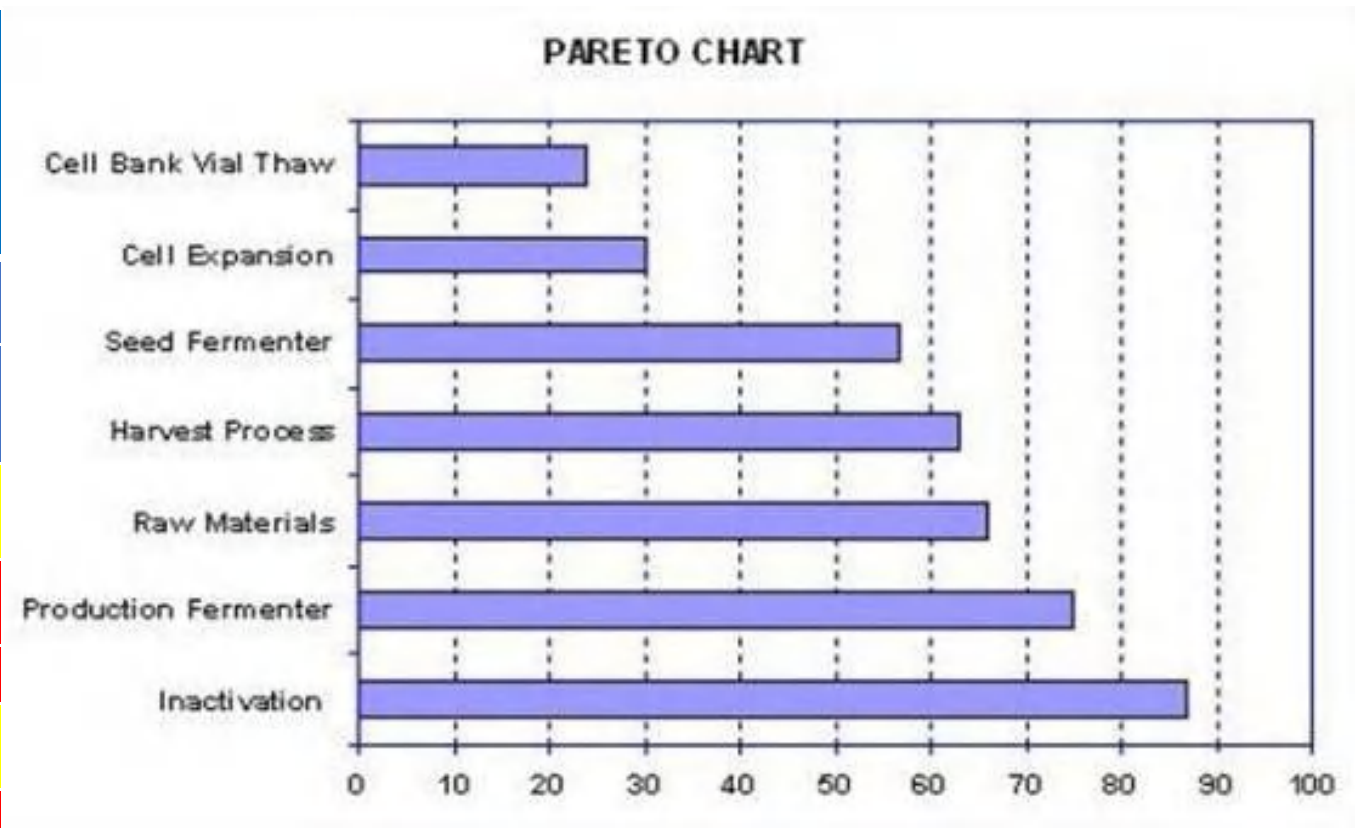
通过因果效应评估的方法来确定需要进一步研究的单元操作

➤ 因果效应等级定义级评估

Process Parameter工艺参数		Attributes属性	
Impact Score 影响性得分	Ranking Criteria 排序标准	Weight Score 权重得分	Ranking Criteria 排序标准
10	Strong relationship is known based on available data and experience 基于可用的数据和经验得出强有力的关系	10	Established or expected direct impact on safety and/or efficacy of product 确定或预期对产品的安全性和/或有效性的直接影响
7	Strong relationship is expected 预计强有力的关系	7	Moderate or indirect impact on safety and/or efficacy of product 确定或预期对产品的安全性和/或有效性的直接影响
4	Not-so-strong-relationship expected or unknown 预计没有强有力的关系或未知	4	Low or unlikely impact to product safety and/or efficacy.Moderate or indirect impact efficiency 对产品安全和/或功效的影响很小或不大可能。中等或间接影响效率
1	Known to not have a relationship 已知没有关系	1	No Impact to product safety and/or efficacy.Low or unlikely to impact efficiency 对产品安全和/或功效没有影响。低或不大可能影响效率

上游工艺操作的风险评估（因果效应C&E矩阵）

	多糖含量	蛋白质含量	核酸含量	分子大小	多糖重复单元	多糖收率	磷含量	糖醛酸含量	总氮含量	内毒素	生物负载	外观	总分
复苏	4	1	1	4	1	1	4	1	1	1	1	4	24
传代	4	1	1	4	4	1	4	1	4	1	1	4	30
种子培养	7	4	4	7	4	4	4	4	4	4	7	4	57
发酵	10	7	7	4	4	7	4	7	7	4	7	7	75
杀菌	7	10	10	7	7	7	4	7	7	10	7	7	87
收获	4	4	4	4	7	7	4	4	4	10	4	7	63
原材料	10	4	4	7	4	4	4	7	7	4	7	4	66



上游工艺DoE设计

响应选择

- ◆ 多糖重复单位
- ◆ 多糖分子大小
- ◆ 多糖收率

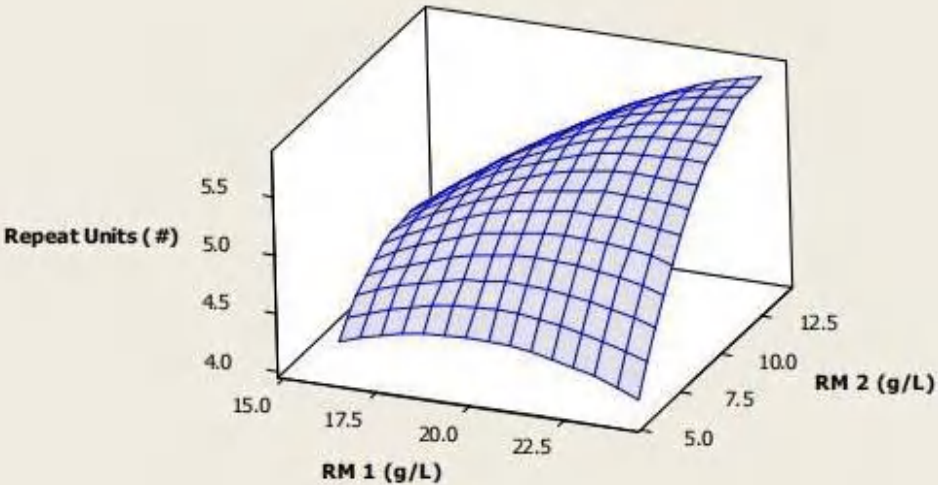
参数选择

参数	范围
复合物RM#1浓度	18-22g/L
复合物RM#2浓度	8-12g/L
杀菌时间	30~150min
温度	35-39℃

- 根据先验知识，风险评估后采用多变量中心复合实验设计分析代替常规筛选
- 响应曲面

多糖重复单位的影响

Surface Plot of Repeat Units (#) vs. RM 2 (g/L), RM 1 (g/L)



RM2对多糖重复单位有显著影响

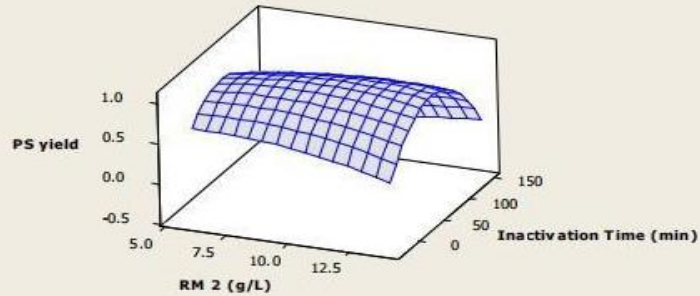
Term	Coef	SE Coef	T	P
Constant	5.28125	0.12282	43.000	0.000
Block 1	-0.01000	0.10985	-0.091	0.928
Block 2	0.04500	0.10985	0.410	0.686
RM 1 (g/L)	0.17083	0.08685	1.967	0.062
RM 2 (g/L)	0.23333	0.08685	2.687	0.013
RM 1 (g/L)*RM 1 (g/L)	-0.06328	0.07977	-0.793	0.436
RM 2 (g/L)*RM 2 (g/L)	-0.11328	0.07977	-1.420	0.170
RM 1 (g/L)*RM 2 (g/L)	0.10000	0.10637	0.940	0.357
S = 0.425462 PRESS = 8.10926				
R-Sq = 39.86% R-Sq(pred) = 0.00% R-Sq(adj) = 20.73%				

	Coef	SE Coe	T	P
Constant	5.30000	0.18982	27.921	0.000
Block 1	-0.01000	0.12005	0.083	0.935
Block 2	0.04500	0.12005	0.375	0.714
RM 1 (g/L)	0.17083	0.09491	1.800	0.095
RM 2 (g/L)	0.23333	0.09491	2.458	0.029
Inactivation Time (min)	0.02083	0.09491	-0.220	0.830
Temperature	0.14583	0.09491	1.537	0.148
RM 1 (g/L)*RM 1 (g/L)	-0.06563	0.08878	-0.739	0.473
RM 2 (g/L)*RM 2 (g/L)	0.11563	0.08878	-1.302	0.215
Inactivation Time (min)*Inactivation Time (min)	0.00312	0.08878	-0.035	0.972
Temperature*Temperature	0.01562	0.08878	-0.176	0.863
RM 1 (g/L)*RM 2 (g/L)	0.10000	0.11624	0.860	0.405
RM 1 (g/L)*Inactivation Time (min)	0.01875	0.11624	0.161	0.874
RM 1 (g/L)*Temperature	0.09375	0.11624	0.807	0.434
RM 2 (g/L)*Inactivation Time (min)	0.08750	0.11624	0.753	0.465
RM 2 (g/L)*Temperature	0.15000	0.11624	1.290	0.219
Inactivation Time (min)*Temperature	-0.03125	0.11624	-0.269	0.792
S = 0.464961 PRESS = 17.2224				
R-Sq = 57.56% R-Sq(pred) = 0.00% R-Sq(adj) = 5.32%				

多糖收率响应曲面图

Polysaccharide yield vs. Inactivation Time, RM 2 (g/L)

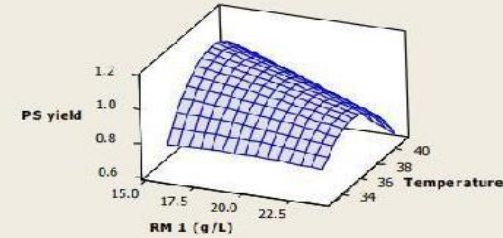
Hold Values
RM 1 (g/L) 20
Temperature 37



多糖收率对RM2
浓度变化**不敏感**,
对杀菌时间**敏感**

Polysaccharide yield vs. Temperature, RM 1 (g/L)

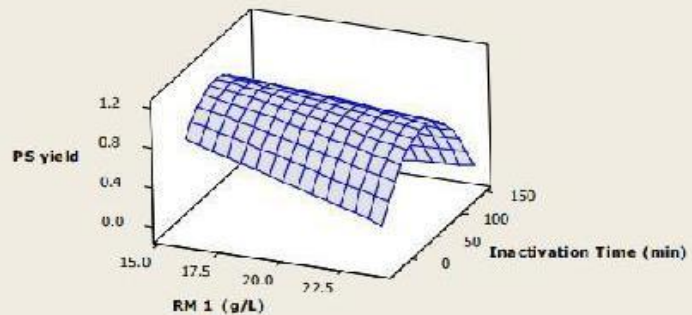
Hold Values
RM 2 (g/L) 10
Inactivation Time (min) 60



多糖收率对发酵温
度**敏感**, 对RM1
浓度**不敏感**

Polysaccharide yield vs. Inactivation Time, RM 1 (g/L)

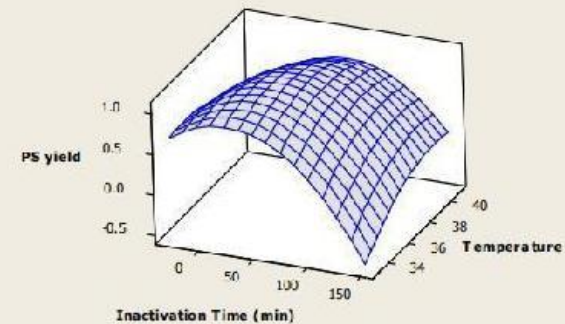
Hold Values
RM 2 (g/L) 10
Temperature 37



多糖收率对杀菌时
间**敏感**, 对RM1
浓度**不敏感**

Polysaccharide yield vs. Temperature, Inactivation Time

Hold Values
RM 1 (g/L) 20
RM 2 (g/L) 10



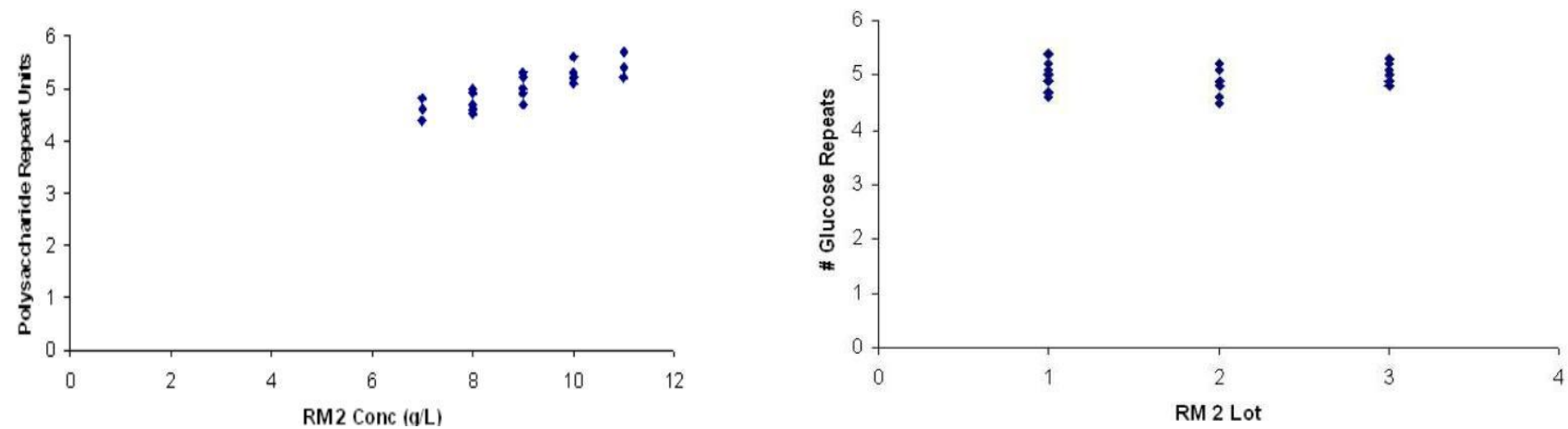
杀菌时间和温度变
化**最能影响**多糖收
率, **直接影响**关键
质量属性, 定义为
CPP

关键工艺参数的确定

工艺参数	影响			
	多糖重复单元	多糖含量	多糖收率	总体参数评估
复合物RM#1 (18-22g/L)	否	否	否	NO-CPP
复合物RM#2 (8-12g/L)	是	否	否	CPP
杀菌时间	否	是	是	CPP
温度	否	是	是	控制良好的 CPP

RM2原材料来源于不同工厂，进一步评估批间变异性

多糖重复响应RM2的情况



T检验分析，批次之间没有显著差异

筛选DoE工艺参数的风险评估

风险评估工具

技术影响：以技术文献和/或理论作为指南评估该工艺变量的重要性

适应能力：当用于具体生产工艺时，工艺变量的改变是否容易

工艺数据的支持：当评估工艺控制和表现时，有多少工艺数据支持变量的相对重要性

分数	技术影响	适应能力	工艺数据支持
1	不重要	困难	没有观察到的重要性
3	比较重要	中等困难	观察到中等重要性
9	非常重要	非常容易改变	高水平重要性

工艺输入 或因素	目的	范围		单位	技术影响	适应能力	工艺数据支持	重要性 分数
		低	高		3	1	9	
均质压力	释放产品	10000	20000	psi	9	1	9	109
均质通过次数	多次重复以期达到产品最大释放	1	3	N/Ap	9	9	9	117
均质冷却	预防由于过热导致的产品降解	5	15	min	3	9	9	99
洗涤次数	杂质的去除	1	4	N/Ap	3	9	9	99
离心速度	分离沉淀	1000	20000	g	1	9	3	39
离心时间	分离沉淀	10	60	min	1	9	3	39
离心温度	最小化产品的降解	4	25	°C	3	9	3	45
溶解时pH	产品的溶解	5	10	N/Ap	3	3	3	39

选择最高重要性分数的80%作为截止值，即 $0.8 \times 117 = 93.6$

重要性分数高于94分的工艺参数进入后续的实验设计

DoE试验分析

DoE#1 缩小模型2L发酵罐

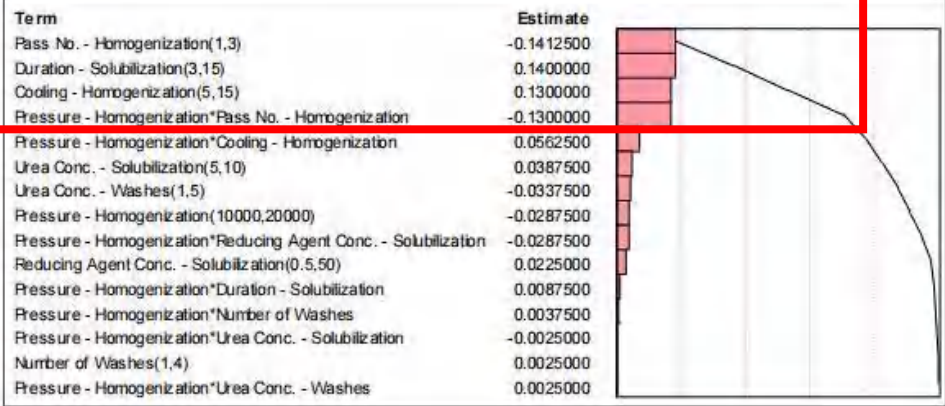
8因子-分辨率4（16次试验）的部分析因设计初步评估交互作用和混淆效应，选择对后续实验有最高影响的参数

选出：**均质通过次数、溶解持续时间、均质冷却、均质压力和均质次数交互作用**，这四个因子进一步实验。中心复合设计解析响应曲面

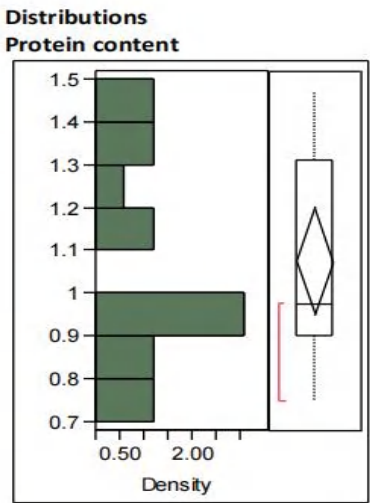
DoE#2 控制/生产空间的中心复合设计

二次响应面RSM模型中采用Monte Carlo蒙特卡洛模拟，最优约束条件

参数	当前目标参数	控制范围	关键性
均质通过次数	2	1-3	CPP
均质冷却时间	12min	7-16min	CPP
洗涤次数	2	1-4	KPP
均值压力	15000psi	10000-19000psi	CPP
离心时间	30min	10-60min	Non-KPP
离心温度	8℃	4-24℃	Non-KPP
溶解时pH	6	5-10	Non-KPP
溶解持续时间	10h	5-14h	CPP



DoE#3 对照空间在目标条件下的模型验证（商业化规模，20L发酵罐）



设定点运行

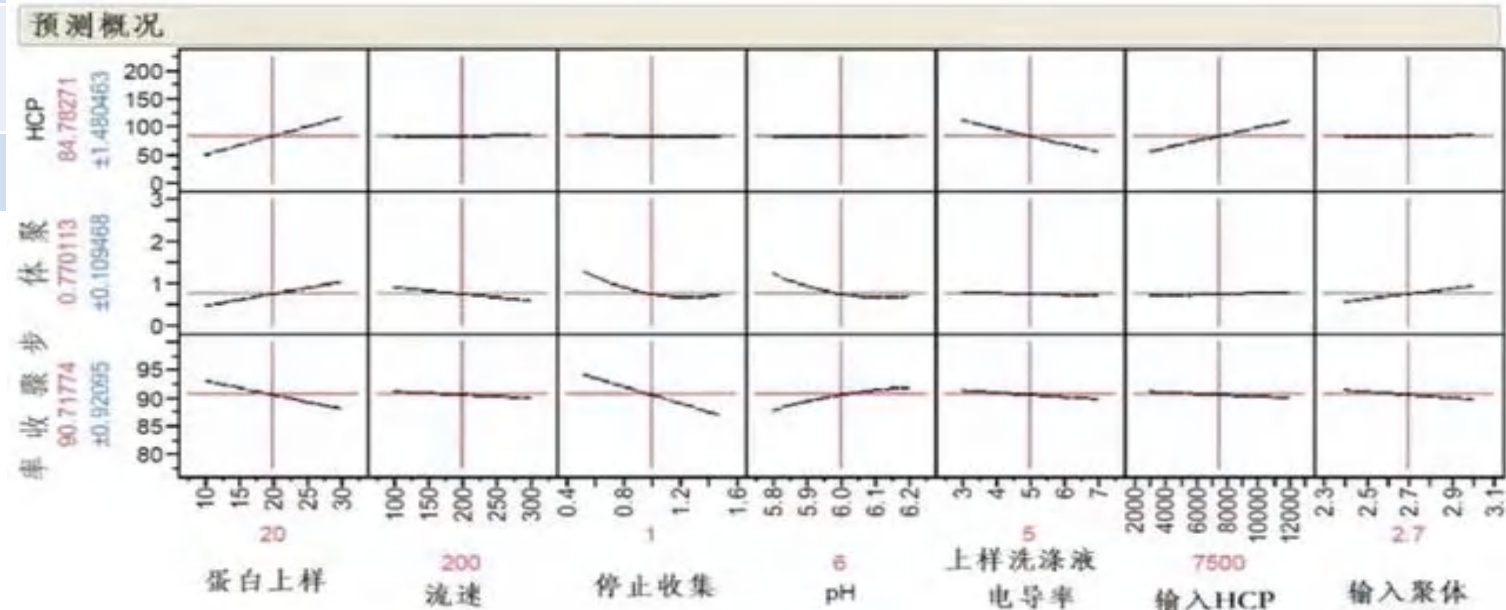
Moments	
Mean	1.07625
Std Dev	0.2336914
Std Err Mean	0.0584228
upper 95% Mean	1.2007754
lower 95% Mean	0.9517246
N	16

纯化工艺DoE研究分析

工艺参数	低	中	高
蛋白载量 (g/L)	10	25	40
洗脱流速 (cm/hr)	100	200	300
洗脱停止收集 (OD)	0.5	1.0	1.5
洗脱缓冲液pH	5.8	6.0	6.2
冲洗电导 (mS/cm)	3.0	5.0	7.0
上样样品中HCP的含量 (ng/mg)	3000	7500	12000
聚集体	2.4	2.7	3.0

层析工艺参数的试验性研究：试验设计 (DoE)

- 除了风险评估筛选的高风险工艺参数，额外加入上样来料和填料批次的因素，共计7个因子；
- 填料选择三个批次，分别包括高、中和低离子容量的批次来评估对结合的影响；
- 上样来料则来自3批商业化规模生产，其中最差和最优条件来自工艺表征步骤；
- 响应包括聚集体、杂质和收率等



纯化工艺DoE试验确定设计空间

(a) Process parameters			
Process parameters	Role	Changes	Values
Buffer pH	Continuous	Easy	7.0–8.0
Flow rate (mL/min)	Continuous	Easy	0.5–3.0
Loading amount (mg/[mL of resin])	Continuous	Easy	0.4–4.0

多元回归分析：构建统计预测模型，用于评估性能指标和质量属性之间的关系
设计空间探索：通过等高线图和蒙特卡洛模拟，明确设计空间

关键过程参数

缓冲液pH、流速、载量

质量属性分析

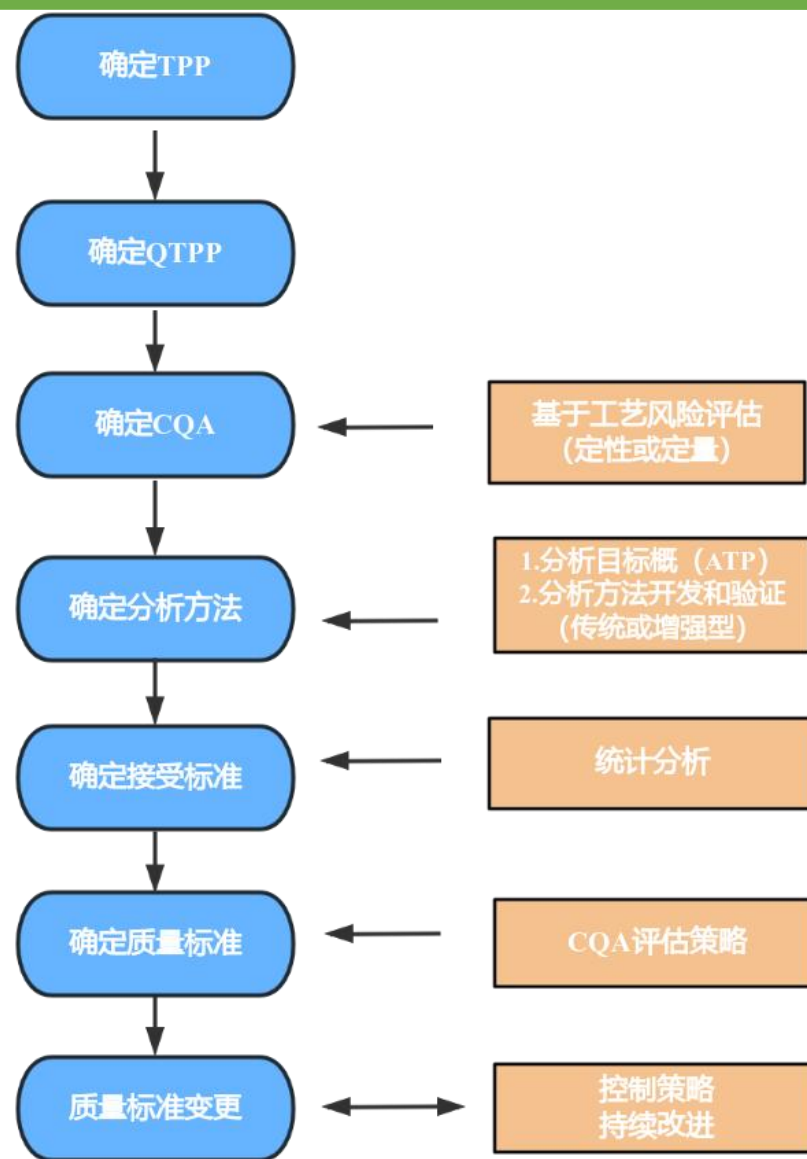
(c) Product quality attributes					
Product quality attributes	Goal	Lower limit	Upper limit	Test method	
Relative aggregate content (Dimer & oligomer, %)	Minimize	—	5	SEC (EP)	
HCP (ppm)	Minimize	—	168	ELISA	
HCDs (pg/0.5 mg)	Minimize	—	100	Threshold	
Endotoxin (EU/mg)	Minimize	—	12	KCA	
Z value ^a (N-glycan)	Maximize	330	—	WAX	
Relative isomer content (%)	Isomer	Match	0	15	
	1 (%)	target	0	15	
	Isomer	Match	0	15	
	2 (%)	target	0	15	
	Isomer	Match	1	20	
	3 (%)	target	1	20	
	Isomer	Match	10	35	
	4 (%)	target	10	35	
	Isomer	Match	15	40	
	5 (%)	target	15	40	
	Isomer	Match	10	35	
	6 (%)	target	10	35	
	Isomer	Match	5	25	
	7 (%)	target	5	25	
	Isomer	Match	0	15	
	8 (%)	target	0	15	
Step yield (%)	Maximize	40	—	UV spec. (EP)	

统计模型与数据分析

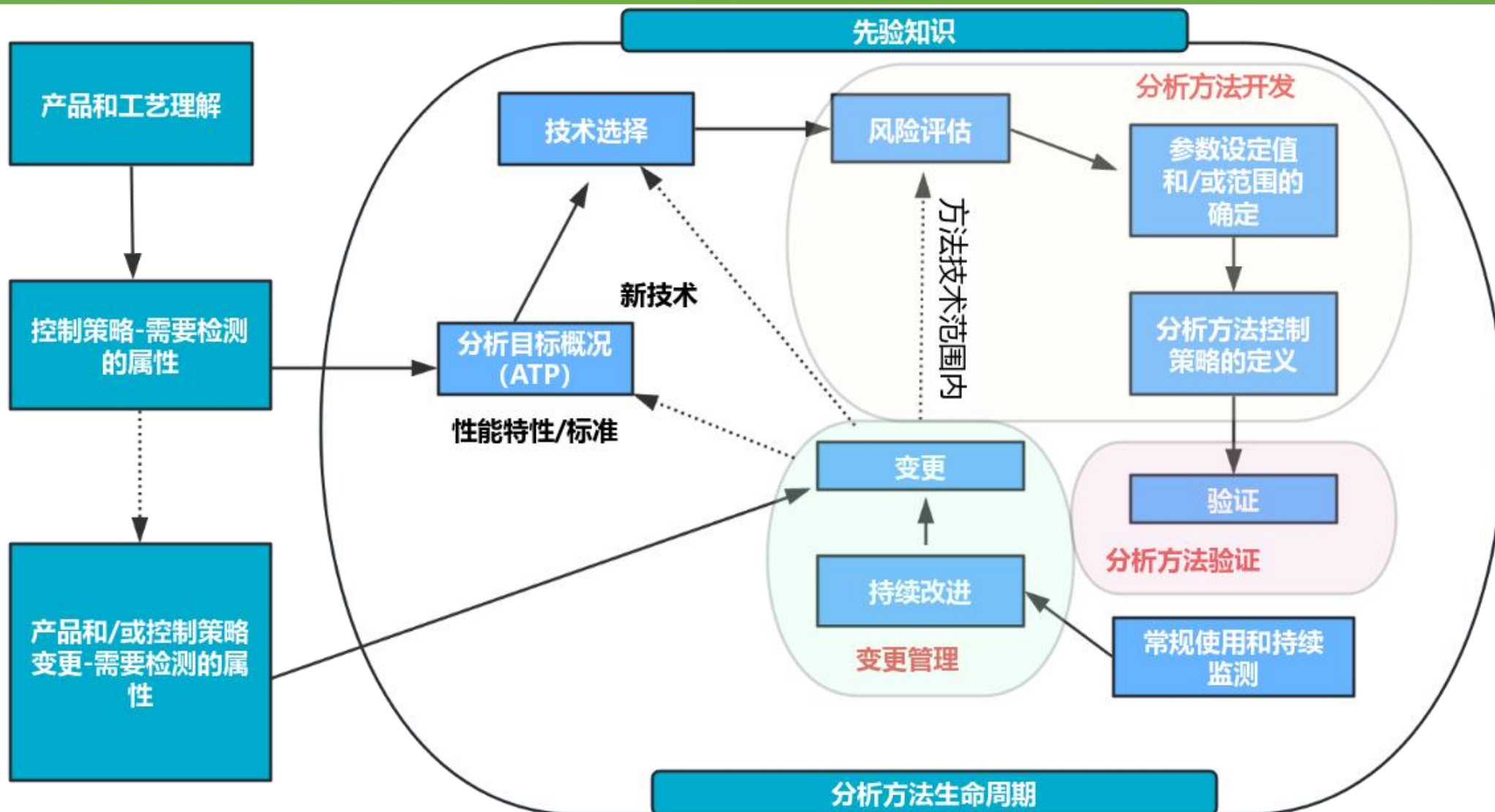
优化结果与接受范围

优化后的接受范围：装载量 (mg/mL) 为0.4-4.0，缓冲液pH值为7.0-8.0，流速 (mL/min) 为0.5-1.6
结果验证：通过优化分析，验证了这些接受范围的有效性

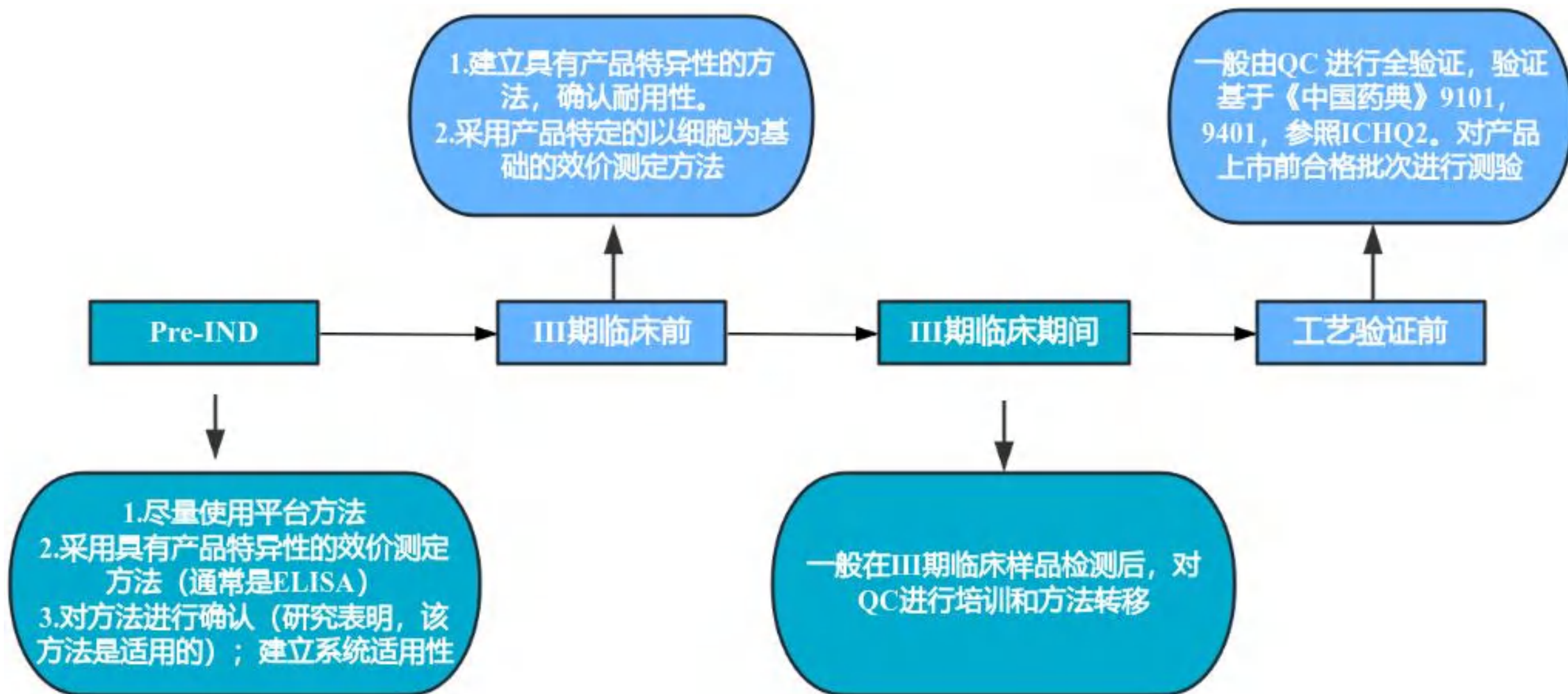
质量标准的建立基本流程



分析方法生命周期



不同药学研究阶段分析方法验证策略

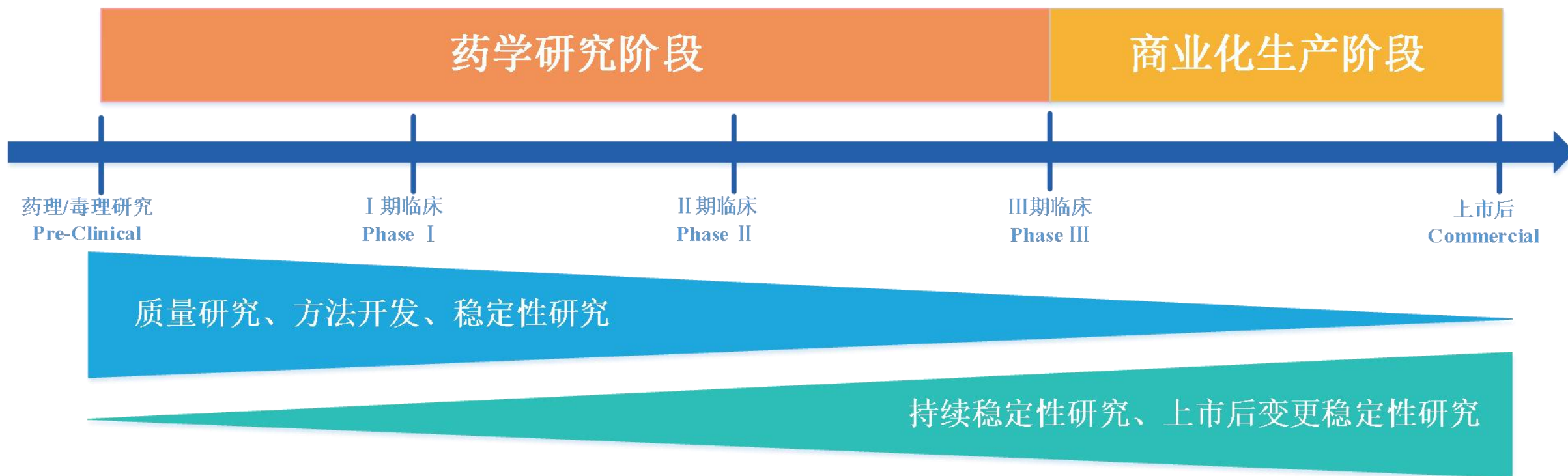


不同开发阶段的分析方法验证项目

分析方法类型	I、II期早期临床研究阶段*	III期临床研究阶段
鉴别	专属性	专属性，耐用性
含量	专属性，准确性	专属性，准确性，精密度，范围，耐用性
杂质（定量检查）	专属性，准确性，定量限	专属性，准确性，精密度，范围，耐用性，检测限，定量限
杂质（限度检查）	专属性，检测限	专属性，检测限，耐用性

注*：在I、II期临床研究阶段，根据分析方法的用途及可能存在的风险，还应当考虑对相关方法的**重复性、线性，溶液稳定性**等项目进行适当的研究

稳定性试验



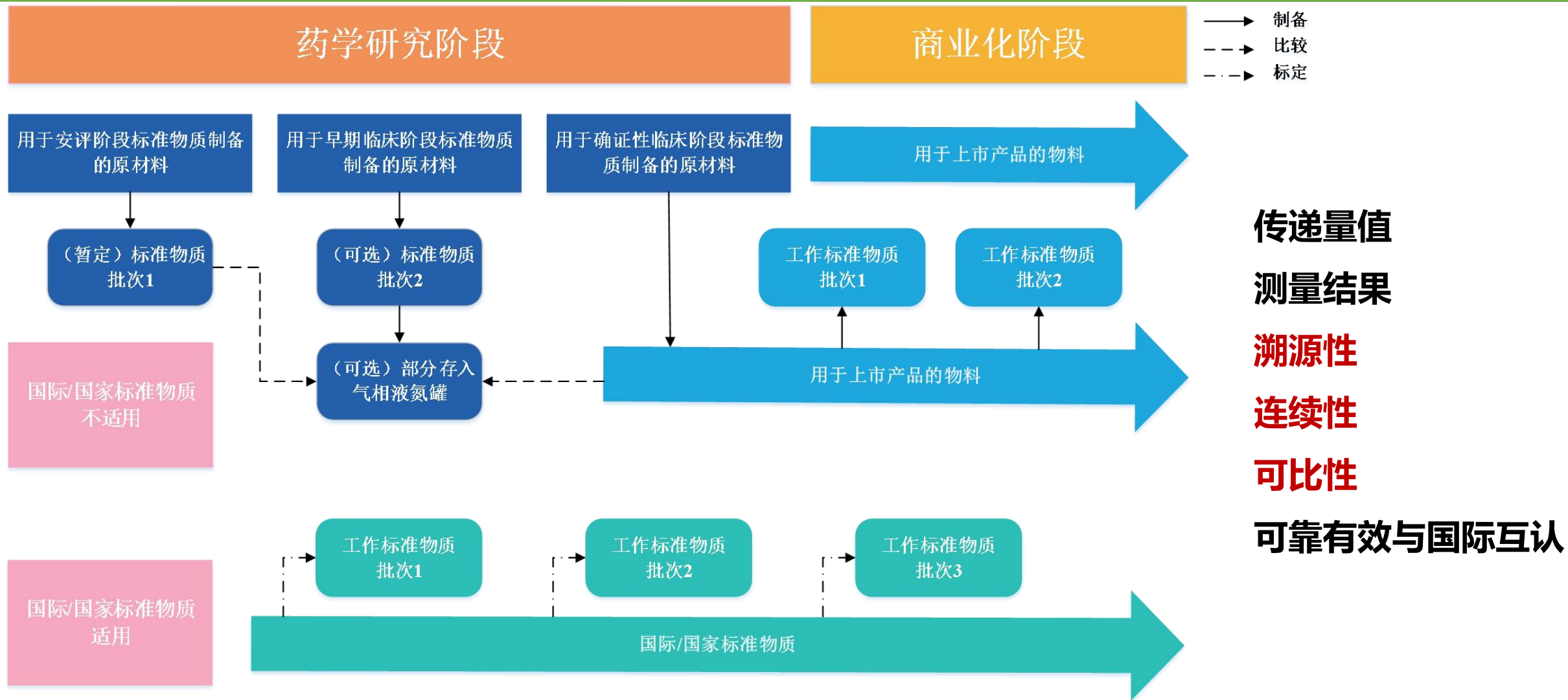
稳定性试验是**贯穿于**整个药品研发、临床、上市及上市后质量研究的重要内容

是评价药品**有效性和安全性**的重要指标之一

也是确定药品贮藏条件和使用期限的**主要依据**

可以为药品的生产、包装、运输条件等提供**科学依据**

标准物质管理



标准物质变更的等效性评估

试验设计:

该自制标准物质主要用于含量检测

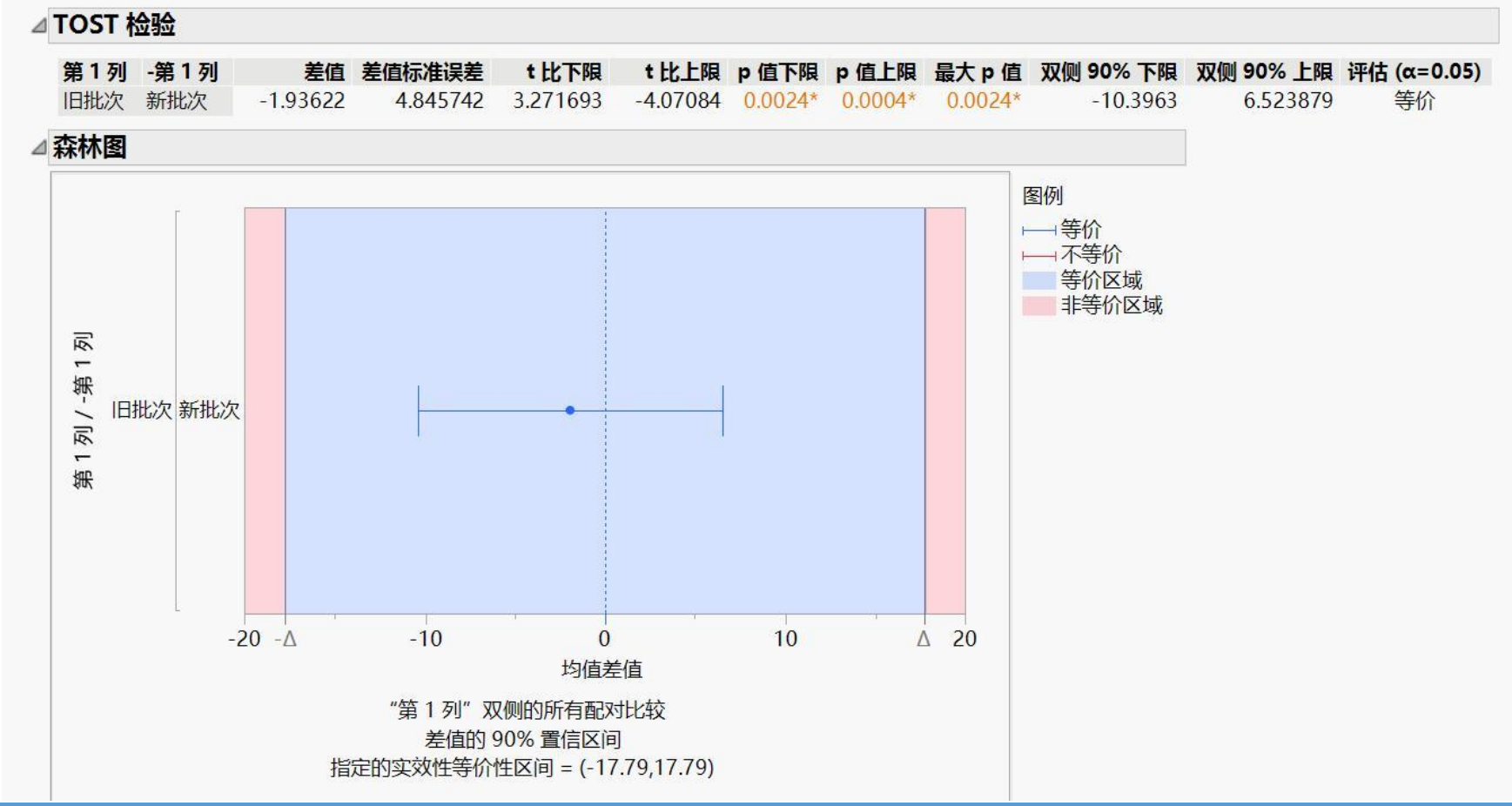
对新制标准物质和现用标准物质分为3个独立分析批，由至少2名检测人员在不同日期分别完成，所得的检测结果如下：

实验		新制标准物质（μg）	现用标准物质（μg）
人员1 2025.03.25	1	211.744	210.313
	2	210.954	203.880
	3	215.334	211.169
人员2 2025.03.26	4	191.552	197.656
	5	188.673	195.083
	6	192.057	196.579
人员1 2025.03.27	7	227.900	197.255
	8	198.283	200.854
	9	198.006	204.288
均值		203.834	201.897

标准物质变更的等效性评估

等价性检验：

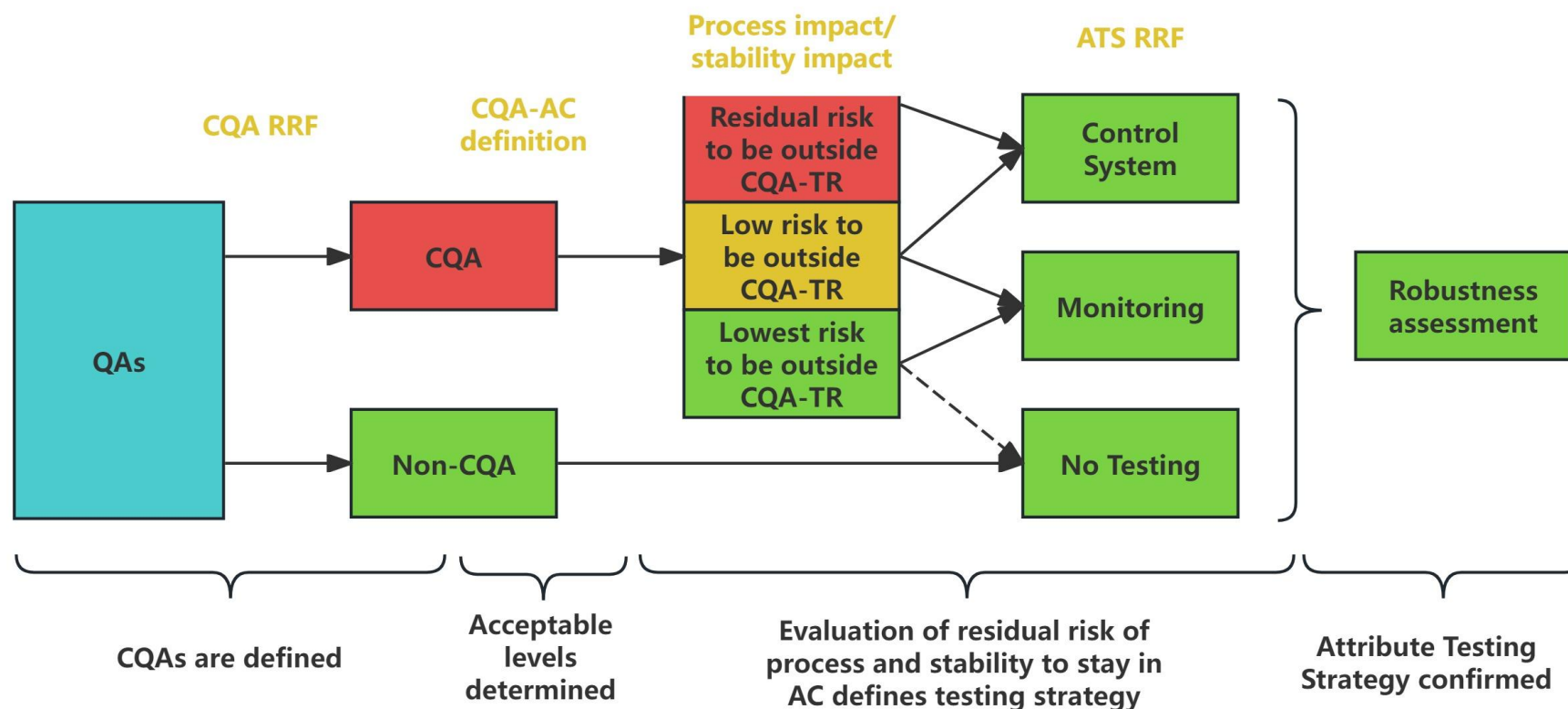
运用统计软件，设定标准物质旧批次检测3SD值 ($5.93 \times 3 = 17.79$) 为等价区间 $(-17.79, 17.79)$ ，对两组结果进行等价性检验。旧批次与新批次均值差值的90%置信区间为 $(-10.3963, 6.52388)$ ，该区间落于等价区间之内，故判定标准物质变更前后等价



质量属性控制策略

属性检测策略, Attribute Testing Strategy

- 识别需要工艺和/或检测控制的质量属性, 或可在监控系统中监控的质量属性, 以实现控制策略的生命周期管理;
- ATS的结果是一个**质量属性控制系统**, 区分哪些质量属性需要哪种类型的检测控制;
- ATS是通过**风险评估工具 (RRF)** 来制定, 考虑了CQA的影响性和工艺控制CQA的能力



质量控制策略风险评估工具

风险评估工具 (RRF) ⇨ ATS分数

CQA影响分数

 ×

工艺或稳定性影响分数

 = ATS分数

工艺或稳定性影响分数	CQA影响分数				
	非常低 2	低 4	中等 12	高 16	非常高 20
非常低 1			12	16	20
低 2			24	32	40
中等 4	8	16	48	64	80
非常高 10			120	160	200

<21	无需检测
24	需要周期性监测
25-50	需要持续监测
>50	需要控制系统检测
	根据工艺/稳定性影响决策树排除的组合

基于QbD的产品和工艺设计

基于QbD的产品和工艺设计应链接“临床”--“质量”--“工艺”



临床期间药学变更

技术转移

Technology transfer

- 不同生产场地之间转移
- 不同公司之间的转移，比如CDMO和甲方
- 不同部门之间的转移，比如中试到生产
- 采用新的制造设备或者系统

原材料的变更

Raw materials changes

- 引入新的细胞库
- 原料供应商变更
- 供应商原料制造工艺变更
- 引入新原料或辅料
- 采用新的填料或层析



工艺优化

Process improvement and optimization

- 提高产品表达量
- 提高收率
- 提高产品质量和纯度
- 提高生产工艺的稳健性
- 降低生产成本

工艺放大

Process scale-up

- 从早期临床工艺规模到临床X期或商业化规模
- 新增产线
- 采用新的设备或系统

法规要求

Regulatory requirements

- 监管环境的变化，例如从国外license in 产品，需要满足国内法规要求
- 监管需求的变化，法规持续完善，可能会导致工艺必须进行调整

不同阶段药学变更策略

早期开发 非临床研究 I 期临床 II 期临床 III 期临床 上市后			
非常灵活 较灵活 趋于严格			
药品研发和生产企业的立场	由于处于开发早期，无法全部纳入法规监管，在基于不带来临床用药潜在安全性的基础上，赋予申请人一定的灵活性	可能同时发生多个工艺变更，为了节省研究成本，尽量集中进行变更研究	须按照国家已上市生物制品法规和指导原则开展与临床试验用药的全面可比性研究，以充分证明药学变更后产品的安全有效和质量可控性与变更前一致
研究内容和可接受标准	放行检验、必要的结构确证和理化性质研究；必要的稳定性研究；可接受标准的制定非强制	放行检验，结构确证和理化性质研究，工艺过程分析，稳定性研究、强制降解；需设定可接受标准，并不断完善	放行检验，结构确证和理化性质研究，工艺过程分析，稳定性研究，强制降解；需设定可接受标准
研究样品的选择	应关注毒理批次与拟用于临床试验批次的差别，一般应至少进行工艺变更前各1批质量对比分析，并确保临床用药的安全性	在PPQ前发生的较小的工艺变更，采用1个批次的样品进行可比性研究可以接受；若临床II期和III期之间发生较大的工艺变更，应尽量采用足够多批次的变更后样品与变更前进行比较；PPQ后发生的工艺变更，需按照国家局已上市生物制品法规和指导原则开展研究。	变更前已积累了较多批次，所以采用工艺变更后样品至少3批与变更的所有批次进行比较



Q & A

THANKS FOR WATCHING

2025
New start