

产品质量处

幻灯片 1

本演示文稿将讨论美国食品药品监督管理局（FDA）设立在生物制品评价和研究中心（CBER）的合规和生物制品质量办公室（OCBQ）的产品质量处（DPQ）。

幻灯片 2

让我们回顾一下产品质量处的职责，其发展历史，以及该部门如何符合 CBER 的操作流程。

产品质量处是 CBER 中一个相对较新的单位。在经过两项重大努力后，才建成产品质量处。

第一项重大努力是十几年前开展的一个长期项目，该项目的目的是在 FDA 内部，尤其是生物制品中心，实施质量管理体系。CBER 所做出的努力专门针对产品检测领域。

第二项重大努力是随后，美国国会启动了一项资金拨款法案，该法案为流感大流行的防范工作提供大量资金。利用这些资金，CBER 就有机会创建一个新部门，由该部门负责实施质量管理体系，而该体系最初侧重于研究产品检测对大流行疾病应对准备的贡献。

说明一下，这个部门就是产品质量处，即 DPQ。但是，CBER 的合规办公室还有一个生产产品质量处（DMPQ）。生产产品质量处的职责不同，它是由一些检查员组成的。生产产品质量处负责进行许可批准前检查，并在某种程度上参与常规检查。本次讨论的主题是产品质量处，它是负责维护检测实验室的部门。生产产品质量处有检查员，而产品质量处有实验室。DPQ 的任务包括质量体系实施及质量管理，它的一系列检测活动现已获得国际标准化组织（ISO）的认证。

本演示文稿将概述 DPQ 的职责，尤其是从监管审评的角度以及官方产品检测方面概述其作用。随后，本演示文稿将介绍检测对照、标准品和试剂，以及当前在实施和改进检测方法方面做出的一些努力。

幻灯片 3

作为一个新部门，产品质量处负责实现质量管理，以在审批许可期间开展支持性检测；在批准许可后进行批签发检测；以及对《批签发协议》进行审核。

该部门负责将受控的合规实验室检测引入 CBER，并负责寻求实验室检测项目认可。该部门还负责管理标准试剂和物理标准，以及保持 CBER 在对检测方法进行科学评估和验证方面的专业性。

显然，产品处在有关检测方法和方法验证方面，拥有大量专业知识。同时，从专业知识的应用方面来看，DPQ 在方法验证评估中引入了专业性和一致性，并致力于在 CBER 中保持这种专业性。

幻灯片 4

产品质量处在许可审批、批签发过程中为标准品和试剂以及检测方法的转移、验证和应用提供服务支持。在许可审批过程中，DPQ 会查看并审评药用物质和药物产品的释放试验。半成品也称为药用物质，如果它被装在最终容器中，也被称为药物产品。DPQ 在许可审批过程中会查看转移和引入实验室资质的方法，也会审评相关人员提交的验证资料。DPQ 会开展支持性检测并制定检测计划和《批签发协议》。你可能最熟悉《批签发协议》。而“检测计划”可能是 FDA 特有的，因此，本演示文稿将在有关 FDA 的内容中阐释检测计划是什么。

最后，在合规和生物制品质量办公室的产品放行科管理的批签发过程中，产品质量处负责进行协议审评和

符合性检测。

幻灯片 5

DPQ 设有独立的质量保证组 (QA 组), 该小组的责任包括: 文件控制和发布; 审核生成的检测数据; 控制和审评 DPQ 创建的记录; 监督样品处理、分配以及是否符合检测计划的要求。换句话说, DPQ 需要确保检测计划中描述的项目得到执行。

DPQ 的 QA 组还可以协助审核合规性流程, 包括培训、预防性维护、校准、环境监测以及按照标准要求进行的其他活动。QA 组也属于一个级别更高的中心级质量团队, 该团队负责为 CBER 制定质量政策, 管理内部审核项目, 领导高级管理层对活动进行审查, 从而根据需要促进资源分配, 以继续满足项目的要求并达成目标。

幻灯片 6

2010 年, DPQ 获得符合 2005 年修订的 ISO-IEC 17025 要求的认可。CBER 秉承着持续进步的理念, 参与中心内最高级别的管理评审流程, 拥有强大的内部审核程序, 且采用经验证的合格方法。

幻灯片 7

DPQ 实际上是一个跨职能部门。它最初被设立在疫苗办公室。随着时间的推移, DPQ 的职责从以流感为重点发展到更多目标和目的, 其组织架构已不再适合设立在疫苗办公室。

随后, DPQ 经过重组, 被纳入了合规和生物制品质量办公室。DPQ 目前的职责包括通过协助化学、制造和控制 (CMC) 支持产品处, 试验性新药 (IND) 审评、生物制品许可申请 (BLA) 和补充材料。

DPQ 负责领导对提交的文件的检测方法评估、转移和验证。DPQ 还负责协助评估提交的产品指标的可接受性和处理将在实验室检测中使用的检测方法的转移、验证和确认, 参与制定用于控制新产品检测的参考材料。DPQ 通过参与评审过程来支持申请受理处的工作。它还负责制定并维护针对产品的检测计划, 并协助确立批签发协议的内容。DPQ 还通过执行批签发协议审评, 确定数据趋势, 以支持合规处的工作。DPQ 进行批签发验证性检测并确定数据趋势, 同时协助现场检查。一些 DPQ 工作人员被派往现场进行检查, 但大多数支持性检查是通过电话完成的。在调查或其他合规性检测中, 可能还会有质量调查或检测。DPQ 还根据需要制备、存储和分配检测试剂和参考标准品。

幻灯片 8

由于本演示文稿将对审评和批签发的各个阶段进行介绍, 我们来了解一下产品质量处参与的具体活动。在新药临床试验申请阶段, DPQ 会安排时间专门研究分析方法, 研究半成品和最终容器检测, 并提出此类问题: 该方法是否科学合理? 该方法是否适合药品研发目的? 此外, DPQ 还会根据需要提供指导, 以顺利过渡到下一阶段。

幻灯片 9

在针对一项新生物制品许可申请的审评期间, DPQ 将再次对分析方法进行审评, 并提出以下问题: 验证资料是否合适? 该生物制品是否符合适用指南的规定? DPQ 与产品审评员一起审评进程内以及最终批准的规范, 并帮助识别、转移、鉴定、验证和执行检测方法, 在执行这些检测方法以支持许可操作时, 这些方法会带来价值并解决风险。弄清楚哪些检测可以带来价值, 应该花时间在哪里以及应该将哪些东西带入实验室发挥着关键作用。请注意, 在带来价值的检测列表中, 安全性、纯度和效力检测非常重要。

幻灯片 10

产品质量处协助起草产品检测计划。该计划会描述、支持并证明许可证发布后的批签发活动。DPQ 协助最

终确定批签发协议的内容。请记住，DPQ 会根据检测计划完成检测，并针对需要进行批签发的产品审评其批签发协议。

许可证获得批准后，与该许可证有关的新补充内容可能会影响产品检测计划中的内容，也会影响批签发协议的内容。因此，DPQ 的工作是确保产品检测计划和批签发协议均与建议的更改一致。

幻灯片 11

当然，DPQ 真正参与的日常活动是许可后的批签发。正如前文所述，批签发由生物制品质量办公室管理，特别是该办公室的产品放行科。但是，DPQ 会通过实施产品检测计划并根据该计划完成验证性检测，同时审评各批次的批签发协议来支持产品放行科。DPQ 也正在建立一个正式的数据趋势分析过程，以期在早期阶段有效地发现潜在的性能偏差。

批签发数据库记录了所有决议。请参阅本系列中的演示文稿“CBER 的批签发系统：当前流程概述”，该部分包括有关所用计算机数据库的信息。DPQ 与批签发数据库对接，然后将通过/未通过的决议输入该数据库。产品放行科有权对批签发进行最终授权。

如果在检测过程中或在对协议进行审核时，DPQ 遇到不合格的结果（OOS），则需要采取一些措施。如果在 CBER 的检测中出现不合格的结果，则 DPQ 应遵循针对不合规的调查程序，并将确认的有效结果报告给申办者，然后与申办者对话，努力解决问题。在问题未解决前，CBER 不会签署批签发。

幻灯片 12

现在我来介绍检测计划。

这些是用于指定下列内容的受更改控制且机密的内部文档。这些文档描述了执行批签发的机制，即 CBER 可能会仅审评协议后批签发，也可能在审评检测协议并进行检测后批签发，其中的产品可能是受到监测的，因此可以在监测模式下查看它，又或者该产品可以免于批签发。

检测计划为是否执行验证性检测提供了基于风险的原理和理由。这就是该计划被称为检测计划的原因。它还包括对 CBER 收到的样品的详细说明，例如，是否配制了半成品，和/或是否为最终容器。随后，检测计划会指定检测方法和执行检测的频率。它还当前已获批准的产品规格提供了适当的交叉引用，因此它是一个有助于 CBER 进行协议审评的工具。

幻灯片 13

检测计划是针对特定产品的，因此每个产品都有一个检测计划。

这些都是机密的决策前文件，不受《信息自由法》的约束。访问权可以为制造商提供规避此工具的能力，而这正是需要避免的。

检测计划会经过变更，且其变更是受控的，因此，在收到变更补充、现场检查观察项、不良事件或其他可能改变风险动态的因素后，需要更改检测计划。检测计划的审核周期也为一年。

看到检测计划时，你会发现它实际上是 CBER 的文档金字塔中最重要的文档之一。它们属于 CBER 政策文件，但它们又包含所有介绍 DPQ 的信息，包括 DPQ 是什么，DPQ 的资料库中有哪些检测，DPQ 使用它们的频率，以及 DPQ 需要利用哪些资源来维护程序。

这些信息都源于检测计划。

幻灯片 14

让我们简单地回顾一下 DPQ 的资料库中现有的检测类型。该资料库中有药典检测。在《美国联邦法规》（CFR）中，你会发现最低要求检测。除此以外，也有一些标准化检测，这些检测采用的方法是协作研究结果、文献中公开的方法或各项许可特有的方法。

也有血液筛查试剂盒的检测。DPQ 已引入之前在血液办公室进行的一些批签发检测。因此，DPQ 希望确认和评估引入 CBER 计划的每项检测的系统适应性。

DPQ 会证明这些方法与制造商生成的数据的可比性，并探索每种方法的适当验证要求。

幻灯片 15

DPQ 执行的检测表还包括常见的微生物检测，一些分子生物学检测，一些分子分离和表征检测，以及重要的效力检测。

幻灯片 16

分析化学检测包括针对蛋白质、水分以及游离和结合多糖的分析。分析化学检测会采用许多方法。CBER 正在使用各种分析方法评估赋形剂和佐剂，并研究测量包括硫柳汞在内的防腐剂的方法。

幻灯片 17

此幻灯片介绍批签发协议。

批签发协议有针对性地记录由制造商执行的批量签发检测的结果。它还包括重要的过程中检测结果，以及有关种子、半成品和其他重要物料的跟踪信息。正如前文所述，产品质量处的科学家需要在许可审评期间确定形式和内容，在批签发期间审评数据。

针对每个对许可重要的补充，可对批签发协议进行修改。

幻灯片 18

我们已完成从监管的角度做出的概述。现在，我们谈谈分析控制、开发计划、试剂的指标和供应、标准品及其重要性。我们将简短地讨论快速检测方法和其他检测方法，这对未来的发展很重要。

你可能已经知道，控制生物制品的两大要素是参考标准品和关键试剂。由于生物制品和方法的固有可变性，这些试剂对于确保产品的安全性、效力和一致性非常重要。

DPQ 会生成一些标准品，对其进行校准，参与国际实验室对标准品进行的校准，并参与分销。

根据 ISO 实验室认证程序，DPQ 必须保持其实验室操作水平并对此进行证明。支持证明其操作水平的计划包括参与国际合作研究，这些研究可表明 CBER 的结果与其他实验室操作水平是否具有可比性，还可表明 CBER 是否能够证明其结果在方法固有的可变性之内。

DPQ 正在尝试建立一个数据库，以将 CBER 的检测结果与批签发协议中收到的供应商的检测结果进行并列比较，虽然还未完全实现此目标，但已取得一定进展。CBER 期望了解这些结果是否正在形成趋势，或这些结果的分配是否平均。

最后，也最重要的是，CBER 与世界卫生组织（WHO）的其他流感合作中心（称为基础规范实验室）一起参与了流感疫苗效价试剂的校准工作。这项每年进行一次的工作让 CBER 有机会将我们的结果与其他实验

室进行比较。

幻灯片 19

接下来介绍标准品、对照品和关键试剂。如前文所述，产品质量处负责某些标准品的生成和校准。示例包括用于检测季节性流感疫苗的效力以及破伤风和白喉抗毒素的效力和絮凝的试剂；用于 PPD 结核病皮肤试验的试剂；或纯化蛋白衍生物。其他产品处也积极参与许多其他试剂的生成和校准。

DPQ 不是 CBER 中所有试剂和标准品的集中实验室。许多试剂仍由其他产品处进行维护、生成和校准。其他产品处也负责保管这些试剂。这里列举出一些由 DPQ 以外的部门维护的试剂，包括血型试剂、血清盘血液筛查试剂盒和诸如免疫球蛋白等许多其他血液制品。甚至对大流行性流感疫苗试剂的维护也是从疫苗办公室的病毒制品处开始的。

所有这些试剂最终都会进入 DPQ，以便分配。当某些事情变成常规后，如 H1N1 等试剂的责任就转移到了 DPQ。其他一些细菌制品试剂仍由相关产品的处室保管，这些产品的处室会授权对这些试剂进行分配。一旦这些保管人被授权分配试剂，DPQ 将负责运输这些试剂。

幻灯片 20

接下来，我们讨论如何分配这些试剂和标准品。

如前文所述，这些试剂和标准品对于维持生物制品的一致性至关重要。这一重要性主要体现在，美国获得许可的制造商需要通过这些试剂和标准品放行他们的产品，或制备其内部试剂，以便放行其产品。这些试剂对于开发新产品也非常重要，尽管这些试剂不是 CBER 在分配试剂时会优先考虑的用途类别，但根据经验，没有必要拒绝出于研究目的而提供这些试剂。CBER 承诺制造足够的试剂，以满足其对美国获得许可的制造商的监管要求，CBER 需要优先考虑这些制造商。有时，不能为所有相关方提供足够的试剂，而需要按照优先配给制度分配试剂。

美国获得许可的制造商是最优先的。其次或处于第二优先级的监管措施未决的公司（例如对变更方法进行补充）。下一个优先级是为正在开发新产品的医药临床试验的申办者提供支持和供应。CBER 还通过世界卫生组织和其他监管机构向其他国家的监管机构提供试剂和标准品，也为学术界或其他政府机构（如 NIH）的研究人员提供试剂和标准品，以便他们研发新产品。尽管，从总体上说试剂和标准品的需求很大，供应有时也会受到限制，但到目前为止，CBER 有能力向任何发出请求的人提供试剂。

幻灯片 21

每年都要进行这些有关流感疫苗试剂的活动。

如前文所述，CBER 通过充当一个基础规范实验室（ERL）与世界卫生组织合作。总共有 4 个基础规范实验室。除 CBER 外，还有英国国家生物制品检定所（NIBSC），澳大利亚治疗用品管理局（TGA）和日本国立传染病研究所（NIID）。一旦确定了当前正在传播的流感毒株，这四个实验室将在年初开会讨论，并开始着手生产和采购材料以制备相关试剂。该过程从生成和采购用于在羊身上接种的纯化血凝素（HA）开始，因为这是该过程的一部分，大约需要 8 到 10 周的时间才能生成专门针对血凝素的抗体。同时，开始着手制备病毒制剂，将其指定为主要液体标准品。主要标准品就是被送至澳大利亚、日本、英国和 CBER 这四个实验室进行校准的标准品。

首先开始校准工作的实验室将收集所有结果，并为主要液体标准品分配效力。同时，CBER 负责研究羊对 HA 的抗体。羊抗体生成后，CBER 开始优化其稀释液，以便进行单向免疫扩散检测。与此同时，CBER 开始生成二级冻干抗原。在生成二级冻干抗原后，将其与羊抗体一起分配给其他基础规范实验室。而后所有

实验室都针对一级液体标准品对二级冻干抗原进行校准，以微克每小瓶的形式分配 HA 含量。

幻灯片 22

这里要讨论的最后一个主题是 DPQ 在替代方法和已被产品处优化的方法方面做出的努力。这些方法在制造过程中可用于常规使用。在相关产品处室优化一些方法的时候，DPQ 开始与这些产品处进行讨论，通过适当的控制、方法设计、重复次数和标准等方式将其引入 DPQ 部门进行优化。

在这些方法被引入 DPQ 后，DPQ 会开展初步研究，以查看某种方法是否适合批签发。然后，DPQ 会对这些方法进行验证。一旦成功完成了这些阶段，DPQ 可以将这些方法提供给制造商，以完成合作研究；或将其交给对这些方法感兴趣的其他国际监管机构。

以下是一些正在研究的方法的示例。一种方法是快速灭菌法。如大家所知，在生物制品的制造过程中，多个阶段都需要进行灭菌，整个灭菌过程需要 14 天。需要一种可以更快地测试无菌性的方法，其原因有两个：为了在测试的最后阶段节省 7 天的时间，也为了在大流行期间急需疫苗时，在所有生产步骤中节省时间。在 H1N1 的大流行期间使用这种方法非常有用。

CBER 的病毒制品处还致力于研究开发支原体快速检测检测。该处的科学家提出了一种非常有效的方法，该方法可以让他们在 5 天之内获得检测结果，而在传统检测中，需要 4 到 5 周才能获得结果。因此，该方法已转移到 DPQ 进行优化。DPQ 现在正在使用《美国联邦法规》中参考的检测进行等效性研究。

流感试剂的制备也有很多工作要做，因为如前文所述，每年都要根据季节性流感病毒株的变化制备流感试剂。每年的这种变化意味着我们迫切需要及时生产试剂，并在 7 月或 8 月提供疫苗。这只是疫苗制备需要花费的小部分时间，因此 DPQ 一直在寻找更快的方法或更好的替代方法。

现阶段正在研究的一种方法是蛋白质测定。这种方法看起来很简单，但 DPQ 通常会采用 Hjeldahl 方法，该方法需要大量以毫克为单位的样本，但有时，没有办法获得这样的样本量。这种方法也花费相当长的时间。DPQ 正通过使用质谱法识别不同成分，研究可能的替代分析方法。DPQ 正在与 CBER 的细胞、组织和基因治疗办公室的不同部门共同努力研究替代方法。它还与病毒制品处的专家合作，正在研究反相高效液相色谱（HPLC）的效力试验，同时致力于研究生成抗体的替代方法。

幻灯片 23

就像处于研究后期阶段的快速灭菌法一样，我们正在使用快速微生物方法研究不同的选择。此幻灯片总结了当前可选择的快速微生物方法，即用于分离、鉴定甚至检测微生物（主要是细菌）的方法。还用到了许多其他技术，这些技术可以分为四大类。

一类是基于生长的方法，用于测量反映生物生长的生化或生理参数——DPQ 正在研究几个示例。另一类是密理博公司研发的 ATP 生物发光技术。这种技术的优点是，如果你熟悉无菌试验，进行无菌试验的方法之一就是膜滤法。

因此，这种方法很容易适应膜过滤。

DPQ 也在评估另外两种技术，即 BACTEC 和 BacT-Alert；你可能在临床微生物学领域听说过这两种系统。有人生病时，这两种方法被用于在临床实验室分离生物体，并实现快速获得分离、检测和抗生素敏感性结果，以便开始治疗。这种方法看起来也对无菌试验很有效。

然后，还有基于生物生存力的方法。

一些是基于人工制品,取决于生物产物检测的方法。最后一类是基于基因序列测定和聚合酶链式反应(PCR)的发展的基因组学方法。DPQ 还打算考虑来自美国应用生物系统公司 (ABI) 系统之一的方法。

幻灯片 24

接下来,我们来了解上文中提到的 4 种系统的更多细节。第一种是密理博公司研发的 ATP 生物发光技术系统。这种系统与当前的膜过滤技术兼容。在将样本过滤后,取出膜,在短时间内(可能为 1 天)将其放在介质上,然后使用释放 ATP 的混合物进行处理,随后,测量 ATP。你可以根据生物的生长情况对这些进行检测。一些生物体的生长速度很慢。CBER 能够在 5 天内检测到生长最慢的生物,而传统的无菌方法需要花费 10 天才能检测到生物的生长。

幻灯片 25

BacT-Alert 方法基于对生物体产生的二氧化碳的检测。在此幻灯片所示的培养基瓶的底部,有一个显示二氧化碳生成情况的指示器。该指示器的颜色随着二氧化碳的生成从蓝色/灰色变为黄色。

幻灯片 26

BACTEC 方法也基于类似的技术,即二氧化碳的检测,但检测器不同。该方法中使用的是基于荧光的 CO₂ 检测器,其灵敏度与 BacT-Alert 方法使用的指示器相似。

幻灯片 27

这是 DPQ 一直在研究的方法,这种方法看起来很有前途。该方法甚至可以从样品中识别和检测出单种细菌。这是一种基于聚合酶链反应的方法,你在获得样品后就可以对其进行制备,然后在 PCR 产物的基础上对其进行排序。因此,PCR 的引物位于细菌的 16-S 核糖体区、细菌的 16-S RNA 以及真菌的 D2 区。

一旦你得到 PCR 产物,系统就会对其进行排序。序列是有差异的,不同物种的序列是唯一的。CBER 有一个很大的数据库。你在完成对 PCR 产物的排序后,就可以浏览该数据库并获得相应生物体的标识。无菌试验的要求之一是,你不仅需要检测生物体,还需要对其进行分离和识别,而这种系统可以同时完成这两件事情。它可以在一天内检测生物体,并通过排序识别出生物体。

幻灯片 28

如前文所述,DPQ 正在研究支原体检测方法。可以使用传统的 CFR 法或欧洲的药典的方法,根据生物在介质上的生长情况来检测支原体,这些方法需要花费 4-5 周,至少 4 周。

还有指示细胞培养法,该方法需要花费 5 天,但不能检测出所有生物。因此,DPQ 正在研究一种可以检测出所有生物的快速方法,最好可以在 7 天内完成检测。这些方法都基于检测生物体中的核酸。

幻灯片 29

根据合约实验室 BioReliance 的描述,DPQ 还一直在研究一种混合方法。DPQ 从标准培养方法开始进行研究,根据《美国联邦法规》的规定,最初培养需要 14 天。14 天后,需要在固体培养基上再次培养 2-3 周。但是,在这种方法中,BioReliance 没有在固体培养基进行再次培养,而是开始进行聚合酶链式反应,因此可以在 14 天内获得结果。DPQ 正在评估这种方法,并将其与病毒制品处使用 MDCK 细胞和 PCR 检测技术开发的方法进行比较。DPQ 正在使用的方法包括在不同水平在不同类的支原体中插入 MDCK 细胞,然后在不同的日期进行取样并用 PCR 检测。现已发表了很多有关这种方法的信息。

这种方法具有检测出大量(几乎所有)迄今为止已被识别的支原体的潜力。CBER 将验证并确认该方法,还希望对该方法进行协作研究。CBER 举办了关于快速支原体检测方法的研讨会,许多来自不同制造商和其他监管机构的人员参与了该会议。在会议中,CBER 收到了许多有关如何进行协作研究的宝贵意见。

幻灯片 30

仅对 DPQ 进行的活动进行总结后，就可发现 DPQ 已完成许多需在许可批准前完成的工作。这意味着在对产品进行许可之前，DPQ 会协助审查《生物制品许可申请》的试验方法部分、方法验证部分和产品许可规范。根据这些审查，DPQ 建议并与 CMC 的审查人员一起提出支持该许可申请所需执行的任务清单。然后，DPQ 协助协商批签发协议的内容，并根据描述制定产品检测计划。在申请获得许可后，DPQ 会对批签发协议进行审查，实施并维护产品检测计划，并完成对特别是与方法有关的补充的审核。如前文所述，DPQ 还会进行 ASS-ay 质量控制，管理标准品和试剂，且正致力于为完成批签发而引入新的检测方法。

幻灯片 31

关于“产品质量处”的演示文稿到此结束。

在此感谢为其制作做出贡献的人员。

谢谢！