

**治疗用重组生物技术产品病毒去除/灭活工艺
平台验证技术指导原则
(征求意见稿)**

**国家药品监督管理局药品审评中心
生物制品药学部**

目录

一、概述	1
二、适用范围	2
三、风险评估	2
1. 一般原则	2
2. 特殊考量	2
四、平台验证的建立	3
1. 生产用细胞基质	3
2. 指示病毒	4
3. 产品（工艺中间品）	4
4. 病毒去除/灭活工艺	4
5. 数据要求及检测方法	5
五、平台验证的应用	6
六、名词解释	7
参考文献	8

1 一、概述

2 治疗用重组生物技术产品的病毒污染可能来自于已受
3 污染的生产用原材料或生产过程的偶然引入，并进一步引发
4 安全性风险。因此，病毒污染风险控制是该类产品研发和生
5 产过程中的质控重点之一。生产工艺方面，在该类产品的原
6 液生产过程中引入病毒去除/灭活工艺步骤，并对相关步骤的
7 病毒去除/灭活能力进行评估或验证，是病毒安全控制的重要
8 保障之一。

9 既往，采用特定产品代表性批次工艺中间品和缩小模型
10 开展验证研究是确定实际生产工艺病毒去除/灭活能力有效
11 性和稳健性的主要途径。近年来，伴随病毒安全控制研究的
12 不断深入和先验知识的积累，采用病毒去除/灭活工艺平台验
13 证（以下简称平台验证，**Platform Validation, PV**），对采用
14 平台工艺生产并可良好表征的治疗用重组生物技术产品进
15 行病毒安全性评估逐步获得认可。本指导原则中平台验证系
16 指采用同类产品病毒去除/灭活工艺验证研究的内部经验，结
17 合适当的外部知识，对内部其他同类产品生产工艺中特定工
18 艺步骤病毒的去除/灭活能力进行评估的研究方法。

19 本指导原则系对已实施生物制品病毒安全控制相关指
20 导原则¹⁻³的补充，旨在为平台验证的应用提出科学建议和一
21 般性的技术要求，对具体品种的适用性应遵循具体问题具体

22 分析的原则。随着科学认知的深入、技术的发展和经验的积
23 累，本指导原则中的相关技术要求也将逐步进行修订和完善。

24 **二、适用范围**

25 本指导原则适用于采用哺乳动物细胞、昆虫细胞或其他
26 具有病毒污染风险的真核细胞生产的治疗用重组生物技术
27 产品，在临床试验申报阶段采用平台验证替代针对特定产品
28 开展的病毒去除/灭活步骤的工艺验证研究。

29 **三、风险评估**

30 **1. 一般原则**

31 平台验证应在申请人具备充分的内部研发和生产经验，
32 并适当结合文献调研等外部知识的前提下开展。相较于针对
33 特定产品开展的病毒去除/灭活工艺验证研究，平台验证对于
34 申请人的知识储备和技术能力要求更高。若平台验证研究尚
35 不充分，应参照已实施相关指导原则¹⁻³开展针对特定产品的
36 病毒去除/灭活工艺验证研究。

37 申请人应对临床试验用药物的安全性负责，鼓励申请人在
38 在采用平台验证研究进行申报前，与监管机构进行充分地沟
39 通交流，根据自身产品开发经验和先验知识选择合适的病毒
40 去除/灭活工艺验证方法和策略，确保受试者用药安全。

41 **2. 特殊考量**

42 在平台验证的実施中，一般应遵循以下要求：

43 了解平台验证中特定工艺步骤的病毒清除机制及影响病
44 毒清除效果的关键因素；

45 掌握特定工艺步骤中与病毒去除/灭活效果相关工艺参数
46 及其操作范围可能对病毒清除性能产生的影响；

47 明确产品（或工艺中间品）的组成，并充分评估其与指示
48 病毒间潜在的相互作用以及其对病毒去除/灭活效果产生的
49 潜在影响。

50 充分考虑病毒去除/灭活验证研究的一般局限性。

51 **四、平台验证的建立**

52 充分的病毒去除/灭活验证研究经验积累，以及生产工艺
53 开发、实践中科学数据和先验知识的储备是平台验证的基础。
54 工艺模块是平台验证建立的基本单元，其既可以基于对已开
55 展验证研究数据的科学分析和汇总而建立，也可以通过针对
56 性地开展多因素正交分析所形成的数据包而建立。

57 平台验证建立的目标是确保采用所建立工艺模块评估其
58 他同类产品生产工艺病毒去除/灭活能力的有效性和稳健性。
59 平台验证的建立过程中，应着重从以下方面展开研究。

60 **1. 生产用细胞基质**

61 考虑不同类型生产用细胞基质在外源病毒的易感性、内源
62 性病毒或病毒颗粒的特征和病毒载量水平、验证用指示病毒
63 和病毒清除工艺评价要求等方面的差异，工艺模块应基于采

64 用相同细胞基质表达并制备特定产品（工艺中间品）开展病
65 毒去除/灭活验证研究的结果而建立。

66 **2. 指示病毒**

67 指示病毒的种类应根据生产用细胞基质和目标建立工艺
68 模块的工艺特点进行选择，相同工艺模块采用的指示病毒应
69 保持一致。

70 **3. 产品（工艺中间品）**

71 用于工艺模块建立的各案例应在目的产物的整体结构和
72 理化性质方面具有相似性，例如均属于单克隆抗体或具有同
73 种特殊结构的重组蛋白等；特定工艺模块中所使用的工艺中
74 间品在目的产物纯度、杂质及有关物质组成、所使用的缓冲
75 液体系等方面应无显著性差异，且与指示病毒之间无特异性的
76 相互作用，或此类相互作用不会影响特定工艺步骤对病毒
77 的去除/灭活效果。

78 **4. 病毒去除/灭活工艺**

79 在治疗用重组生物技术产品常用病毒去除/灭活工艺中，
80 去污剂灭活、低 pH 病毒灭活和纳滤病毒去除工艺具有较好的
81 的病毒去除/灭活性能和工艺稳健性，适用于平台验证。

82 总体上，用于工艺模块建立的各个案例中，产品整体生产
83 工艺流程以及特定工艺步骤所处的位置应基本相似。所建立
84 工艺模块的病毒去除/灭活效果相关工艺参数应取各案例中
85 的最差条件，如表 1 所示。

表 1. 平台验证主要工艺参数

工艺模块	工艺参数
去污剂病毒灭活	在工艺流程中所处位置
	去污剂种类
	去污剂浓度 ^a
	时间 ^a
	温度 ^a
低pH病毒灭活	在工艺流程中所处位置
	缓冲液种类
	pH ^a
	时间 ^a
	温度 ^a
纳滤病毒去除 ^b	在工艺流程中所处位置
	滤器类型
	体积通量/蛋白载量 ^a
	跨膜压差 ^{a,c}

87 a. 该类工艺参数应取用于工艺模块建立各案例的最差条件或正

88 交分析中获得最差病毒去除/灭活效果的工艺参数组；

89 b. 该工艺前、后应满足滤膜完整性测试并符合要求；

90 c. 应根据所使用滤膜品牌、型号的不同确定最差条件。

91 5. 数据要求及检测方法

92 工艺模块的建立应至少基于 5 个具有相似特征属性和相
 93 同工艺生产的特定产品的验证研究结果。各产品在相同工艺
 94 模块的病毒去除/灭活效果研究中建议采用原理相同的检定

95 方法，如基于细胞的感染性测定或定量病毒核酸检测技术等。
96 病毒检测方法应参照《中国药典》或国际通行的技术指导原
97 则等规范性文件执行。

98 各工艺模块的病毒下降因子应取各案例或正交分析获得
99 的最差结果计；同时，仅下降因子 $\geq 4.0 \log$ s 的步骤可认定为
100 有效步骤，下降因子 $> 1.0 \log$ 的步骤可纳入工艺总体安全限
101 度的计算。

102 **五、平台验证的应用**

103 平台验证的应用是指利用经验证的、具有稳健病毒去除/
104 灭活性能的工艺模块，对拟申报产品制备工艺过程中特定工
105 艺步骤的病毒去除/灭活能力进行评估的过程。应用平台验证
106 前，应对工艺模块相较于拟申报产品和生产工艺的代表性进
107 行充分的评估。可采用一个或多个具有代表性的工艺模块支
108 持临床研究的开展。

109 平台验证应用的技术要求与平台验证建立阶段的技术要
110 求基本一致。工艺参数方面，特定工艺步骤中所拟定的关键
111 工艺参数应不超出对应工艺模块的最差条件，并对其它工艺
112 参数进行对比，以确保缩小模型的适用性。当在纳滤病毒去
113 除工艺步骤采用平台验证时，应至少采用细小病毒作为指示
114 病毒，进行一次特定产品的确认验证研究。

115

116 六、名词解释

117 **平台验证:**指采用同类产品病毒去除/灭活工艺验证研究的内
118 部经验,结合适当的外部知识,对内部其他同类产品生产工
119 艺中特定工艺步骤病毒的去除/灭活能力进行评估的研究方
120 法。

121 **工艺模块:**用于支持平台验证中,对特定工艺步骤病毒去除
122 /灭活效果开展评估的模型。

123 **工艺稳健性:**指工艺执行过程中,原材料或生产工艺参数的
124 适度变化不会对该工艺的病毒去除/灭活能力产生影响。

125 **病毒去除:**采用物理方法将病毒颗粒从产品中分离。

126 **病毒灭活:**采用物理或化学方法使病毒失去感染性。

127 **工艺中间品:**在生产过程中收集并用于特定工艺步骤病毒去
128 除/灭活能力验证研究的样品。

129 **特异性相互作用:**产品或工艺中间品与病毒之间发生可能改
130 变其物理状态的行为。

参考文献

131

132 1. 国家食品药品监督管理总局. 生物组织提取制品和真核细胞表达制品的病毒
133 安全性评价技术审评一般原则 [EB/OL]. [2005].

134 <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=71fc578fd703429e>

135 2. 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [S]. 2020 版. 北京: 中国医药科技
136 出版社, 2020.

137 3. ICH Q5A (R1) . Viral safety evaluation of biotechnology products derived from
138 cell lines of human or animal origin. [EB/OL]. [1999].

139 <https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/qualityguidelines.html>