

团 体 标 准

T/SHPPA 028—2024

临床治疗用噬菌体制剂质量要求

Quality requirements of phage preparations used for
clinical therapy

2024-08-08 发布

2024-10-08 实施

上海医药行业协会 发 布

目 次

前言 II

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 检测条件 2

 4.1 环境 2

 4.2 仪器设备和试剂 2

5 检测项目、限度标准和检测方法 2

 5.1 鉴别 2

 5.2 酸碱度 2

 5.3 水分 2

 5.4 效价 2

 5.5 微生物限度 2

 5.6 细菌内毒素 3

 5.7 无菌 3

6 其他 3

 6.1 批次划分和批号编制 3

 6.2 取样 3

参考文献 4

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由上海市生物医药科技产业促进中心、创噬纪（上海）生物技术有限公司提出。

本文件由上海医药行业协会归口。

本文件起草单位：创噬纪（上海）生物技术有限公司、上海市生物医药科技产业促进中心、上海药品审评核查中心、复旦大学附属中山医院、上海交通大学、陆军军医大学、吉林大学、北京实安科技有限公司、上海医药行业协会。

本文件主要起草人：李积宗、吴楠楠、史彤、朱同玉、章华超、胡必杰、秦金红、李劲松、郭晓奎、乐率、顾敬敏、刘建方、程梦珺、梅妮、厉程、夷征宇、吴耀卫、朱蓓芬、周丽萍、李娜。

本文件首批执行单位：创噬纪（上海）生物技术有限公司、复旦大学附属中山医院、深圳市第三人民医院、北京实安科技有限公司、中科鑫飞（深圳）生物技术有限公司、武汉乐斯吉生物科技有限公司、北京诺安百汇医药科技有限公司、杭州云心质力生物科技有限公司。

临床治疗用噬菌体制剂质量要求

1 范围

本文件给出了人体治疗用裂解性噬菌体制剂（非上市药品）的质量要求，包括检测项目、限度标准和检测方法。

本文件适用于人体治疗用裂解性噬菌体制剂的质量评估，动物治疗用噬菌体制剂的质量评估可参照本文件。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB 19489—2008 实验室 生物安全通用要求

中华人民共和国药典（2020年版）通则<0631> pH值测定法

中华人民共和国药典（2020年版）通则<0832> 水分测定法

中华人民共和国药典（2020年版）通则<1105> 非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法

中华人民共和国药典（2020年版）通则<1106> 非无菌产品微生物限度检查：控制菌检查法

中华人民共和国药典（2020年版）通则<1107> 非无菌药品微生物限度标准

中华人民共和国药典（2020年版）通则<1143> 细菌内毒素检查法

中华人民共和国药典（2020年版）通则<1101> 无菌检查法

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

噬菌体 phage

感染细菌并依赖其细菌宿主进行复制的病毒。

3.2

裂解性噬菌体 lytic phage

在宿主细菌细胞内专一行使裂解性复制周期（lytic cycle）的噬菌体，能在短时间内连续完成吸附、进入、生物合成、装配和裂解释放子代噬菌体。

3.3

治疗用噬菌体制剂 therapeutic phage preparations

由单一或多种野生的或人工改造的裂解性噬菌体组成的制剂，用于治疗人类细菌感染或其他医学病症。

3.4

噬斑形成单位 plaque forming units, PFU

能够裂解宿主细胞并形成噬斑的病毒数量的量度。

3.5

效价 potency

单位体积或重量制剂中所含的裂解性噬菌体滴度（PFU/ml或PFU/mg）。

4 检测条件

4.1 环境

根据宿主细菌生物安全等级在相对应级别的生物安全实验室开展检测，实验室建设应符合 GB 19489-2008 的相关要求。

4.2 仪器设备和试剂

4.2.1 仪器设备

检测仪器设备一般包括：恒温微生物培养箱、低温冰箱、恒温振荡培养箱、pH 计（酸度计）、酶标仪。

4.2.2 试剂

4.2.2.1 检测试剂一般包括：LB 培养基（Luria broth medium）、BHI 培养基（Brain heart infusion medium）、琼脂、三羟甲基氨基甲烷-盐酸缓冲液（Tris-HCl buffer）、氢氧化钠、无菌生理盐水。

4.2.2.2 制备试液与缓冲液等可采用分析纯或化学纯试剂。也可购买商业化的产品。

5 检测项目、限度标准和检测方法

5.1 鉴别

通过基因型或表型标记物鉴别每种噬菌体。

5.2 酸碱度

适用时，应符合特定产品的限值。按照中华人民共和国药典（2020 年版）通则<0631> pH 值测定法的规定检测。

5.3 水分

适用时，噬菌体冻干制剂中含水分不得过 3%。按照中华人民共和国药典（2020 年版）通则<0832>水分测定法的规定检测。

5.4 效价

每种噬菌体的感染性效价通过噬斑试验或其他合适的方法检测，以 PFU/ml 或 PFU/mg 表示，推荐不低于 10^7 PFU/ml 或 10^6 PFU/mg。

5.5 微生物限度

对于非无菌制剂，按照中华人民共和国药典（2020 年版）通则<1105>微生物计数法、通则<1106>控制菌检查法、通则<1107>非无菌药品微生物限度标准的规定检查，应符合规定。

5.6 细菌内毒素

适用时，每 10^7 PFU效价的制剂中含内毒素的量应小于12.5EU。按照中华人民共和国药典（2020年版）通则<1143>细菌内毒素检查法的规定进行检测。

注：临床治疗时最终给药的噬菌体制剂中含内毒素的量应 $\leq 5\text{EU}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 。

5.7 无菌

对于无菌制剂，除另有规定外，取本品，按照中华人民共和国药典（2020 年版）通则<1101>无菌检查法的规定检查，应符合规定。

6 其他

6.1 批次划分和批号编制

6.1.1 应划分产品批次，每批产品应编制唯一的批号。

6.1.2 以同一批扩增生产的噬菌体制剂为一批次。

6.2 取样

6.2.1 取样量按照中华人民共和国药典（2020年版）通则<1101>无菌检查法的规定。

6.2.2 如批次产品量低于100个，按10%取样。

参 考 文 献

- [1] 秦金红, 郭晓奎, 吴楠楠, 童贻刚等 预防及治疗用噬菌体质量标准专家共识 [J] 中国生物工程杂志 2024 44(01) 152-158
 - [2] 胡福泉, 童贻刚主编 噬菌体学: 从理论到实践 科学出版社 2021年
 - [3] 欧洲药典35.2 人用和兽用噬菌体治疗活性物质和药品 (5.31) (Pharmeuropa 35.2: Phage therapy active substances and medicinal products for human and veterinary use (5.31))
-