

人用药品注册技术要求国际协调会

ICH 三方协调指导原则

生物技术产品/生物制品在生产工艺变更前后的可比性

Q5E

2004年11月18日

现行第四阶段版本

按照 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，已递交管理部门磋商。在 ICH 第四阶段，最终草案推荐给欧盟、日本和美国的药品监管机构采纳。

Q5E 文件形成历史

首次编辑	历史	时间	2005 年 11 月最新编辑
Q5E	在第二阶段经筹划 指导委员会同意，后 经公开讨论	2003 年 11 月 13 日	Q5E

现行的第四阶段版本

Q5E	在第四阶段通过筹划 指导委员会同意，并 推荐给 ICH 三方协调 部门采纳	2004 年 11 月 18 日	Q5E
-----	--	------------------	-----

生物技术产品/生物制品在生产工艺变更前后的可比性

ICH 三方协调指导原则

2004 年 11 月 18 日举行的 ICH 筹划指导委员会会议上，ICH 进程已经到达第四阶段，本指导原则被推荐给 ICH 三方协调部门采纳。

目 录

1. 前言	
1.1 指导原则的目的	1
1.2 背景	1
1.3 范围	1
1.4 基本原则	2
2. 指导原则	2
2.1 可比性研究应考虑的问题	3
2.2 质量的考虑	3
2.2.1 分析技术	4
2.2.2 特性鉴定	4
2.2.3 质量标准	5
2.2.4 稳定性	7
2.3 生产工艺的考虑	7
2.4 开发过程中可比性的验证	8
2.5 非临床和临床的考虑	10
2.5.1 在设计非临床和临床研究中应考虑的因素	10
2.5.2 研究类型	11
3. 术语	11
4. 参考文献	12

生物技术/生物制品在生产工艺改变前后的可比性

1. 前言

1.1 指导原则的目的

本文的目的是, 为评价生物技术产品/生物制品原液或制剂生产工艺变更前后的可比性提供基本原则。因此, 本指导原则旨在帮助收集相关技术信息, 以证明生产工艺的变更将不会对产品的质量、安全性和有效性产生不利影响。本文并没有指定任何特定的检测分析、非临床或临床策略, 重点强调在质量方面。

1.2 背景

生物技术产品/生物制品的开发商¹经常会在开发期间和上市后变更产品³的生产工艺¹。变更的理由包括改进生产工艺、放大规模、提高产品的稳定性以及遵循法规要求的改变。当生产工艺变更时, 生产商一般通过产品有关质量特性的评估来证明该改进没有对药品的安全性和有效性产生不良影响⁴。此评估应该表明是否还需通过非临床和临床研究确证。

尽管 ICH 文件没有特别强调证明产品变更前后可比性的考虑要点, 一些 ICH 文件已经为递交上市申请提供了技术信息和数据指导原则, 对评估生产工艺的变更也有帮助(见第 4 章参考文献)。本文以之前发布的 ICH 指导原则为基础, 增加了以下的指导内容:

- 比较生产工艺变更前后的产品。

¹ 为了方便, “生产工艺”一词也包括那些因为可能影响关键工艺参数, 从而影响产品质量的厂房和设备。

³ 为了方便, 没有定语的“产品”一词, 指中间体、原液和制剂。

⁴ 提高产品质量通常是被期望和鼓励的, 如果可比性研究结果显示产品质量的提升能提示对安全性和/或有效性有明显益处, 则变更前后产品不可比, 但结果被认为可接受。建议生产商咨询相应的当地监管机构。

- 评估生产工艺变更给产品质量属性带来的可观测到差异的影响，这些影响与产品的安全性和有效性相关。

1.3 范围

本文所采纳和解释的原则⁵适用于：

- 蛋白质和多肽，及其衍生物，和含有它们成分的产品，如偶联物。这些蛋白质和多肽采用重组或非重组细胞培养表达体系生产，能被高度纯化并可用一系列合适的分析方法进行表征。
- 发生工艺变更的产品由能对变更前后产品结果直接进行比较的单独生产商生产，包括合同生产商。
- 生产工艺变更在药品开发阶段的或已上市的产品。

本文中所概括的原则可能也适用于其他类型的产品，如从组织和体液中提取的蛋白和多肽。建议生产商向当地监管机构咨询，以确定其适用性。

1.4 基本原则

可比性研究的目标在于，确保生产工艺变更后产品的质量、安全性和有效性，通过收集和评估相关数据，确定生产工艺的变更是否对产品产生任何的不良影响。

证明可比并不一定意味着变更前后的产品在质量属性上是等同的，但它们应高度相似并且现有知识应能足以预测，以确保质量属性上的任何差异不会对产品的安全性或有效性产生不良影响。

做出可比性结论可结合分析检测，生物学检测，在某些情况下还需非临床和临床数据。如果生产商能够通过单独的分析研究证明可比性是有保障的，则无需进行变更后产品的非临床或临床研究。但当特定的质量属性与安全性及有效性之间的关系尚未建立，且变更前后产品在质量属性看到差异时，可比性研究结合质量、非临床和/或临床研究是合适的。

为了确认生产工艺变更的影响，应对产品所有可预期后果进行仔细评估，评估的考虑要点应建立适宜的标准以定义变更后产品的高度相似性。一般情况下，应该提供变更前后产品的质量研

⁵ 这份文件适用于所列举的三种情况

究数据，并通过整合和评估所有收集到的数据进行比较，如例行批检验、工艺过程控制、工艺验证/评估数据等。如适用，还应有特征分析和稳定性数据。通过将结果与预设标准进行比较，能客观地评估变更前后的产品是否可比。

在质量属性评估过程中，生产商可能会得到如下几种的结果，包括：

- 基于对有关质量属性相应的比较，变更前后的产品具高度相似性且被认为具有可比性，即可预测对产品安全性和有效性无不良影响；
- 虽然变更前后的产品看起来高度相似，但所用的分析方法并不足以识别能够影响产品安全性和有效性的差异。生产商应考虑采用拓展的检测手段（如进一步特性鉴定）或通过非临床和/或临床研究来得出确定性的结论；
- 虽然变更前后的产品看起来高度相似，但在变更前后的质量属性对比中已观察到了某些差异，不过根据生产商积累的经验、相关资料和数据，可以证明对安全性和有效性没有不利影响。这些情况下，可以认为变更前后的产品具有可比性；
- 虽然变更前后的产品看起来高度相似，但在质量属性比较中已经鉴定到差异且无法排除对产品安全性和有效性可能的不利影响。在这种情况下，仅提供有关质量属性的拓展数据分析可能无法帮助确定生产工艺改变前后的产品是否具有可比性。生产商应考虑进行非临床和/或临床研究；
- 质量属性差异非常显著，可确定产品并非高度相似，因此不具有可比较性。此项结果不包括在此文件范围内，不做进一步讨论。

2.指导原则

2.1 可比性研究应考虑的问题

可比性研究的目的是确认变更前后产品在质量、安全性和有效性方面是否具有可比性。为达到此目标，应对产品进行评估，在最适当的工艺步骤检测质量属性的变化。这可能有必要在生产多个阶段进行评估。比如：即使所有的变更都发生在原液生产阶段，某些情况下原液的工艺发生变更，制剂也会受到影响，因此，应当同时收集原液和制剂的数据以支持可比性的结论。通常可比性可依据单独的质量研究推断（有限的或综合性的分析，根据情况），但有时可能需通过可比性桥接研究的支持。证明可比性所需研究范围将依赖于：

- 发生变更的具体生产步骤；
- 变更对产品纯度以及理化和生物特性方面产生潜在的影响，特别应考虑产品的复杂性和对产品的认识程度（如杂质、产品相关物质）；
- 适宜的检测潜在产品修饰物及其研究结果的分析技术的可及性；
- 基于全面的非临床和临床经验，质量属性和安全性及有效性之间的关系。

考虑产品的可比性，生产商应评估如下内容：

- 与质量属性相关的理化和生物特征数据；
- 从适宜的生产工艺阶段抽取的相关样品（如中间体、原液和制剂）的分析结果；
- 必要的稳定性数据，包括加速或强制破坏条件下的稳定性数据，以更深刻理解产品在降解途径上的潜在差异，以及因此在产品相关物质和产品相关杂质上的潜在差异；
- 用于验证生产工艺一致性的批次；
- 在单独或一系列的生产工艺变更后，历史数据有助于深刻理解与安全性和有效性相关的质量属性的“漂移”。即，生产商应始终考虑变更的影响，从而确保对安全性和有效性方面没有产生不可接受的影响。

除了评估数据之外，生产商还应考虑：

- 生产工艺中能够影响产品特性的关键控制点，如：工艺变更对加工材料的影响，以及下游工艺步骤对来自上游细胞培养工艺变更的材料的容纳能力；
- 充分的过程控制，包括关键控制点和过程检验；为保持产品质量，应对工艺变更后的生产过程进行适当地确证、改进或创新；
- 制剂的非临床或临床特性及其适应症（见 2.5 部分）

2.2 质量的考虑

2.2.1 分析技术

应当谨慎选取和优化用于可比性研究的各项试验，以便最大程度的检测到生产工艺变更可能带来的产品质量属性的有关差异。为了全面展现理化或生物活性，建议采用一种以上的分析方法

评估同一质量属性（如分子量、杂质、二级/三级结构）。这些情况下，每种方法采用不同的理化或生物学原理来收集同一参数的数据，以最大程度检测到因工艺变更而产生的差异。

由于检测方法的局限性（如精密度、特异性和检测限度）以及分子异质性造成的产品复杂性，很难确保变更前产品所采用的系列检测方法能够检测出产品的变化。因此，生产商应当确定：

- 现有检测是否仍适应于其预期用途还是应改进。例如，由于生产工艺变更而产生不同宿主细胞蛋白杂质谱，生产商应证明用于定量这些杂质的测试方法仍然能够达到预期目的。为了检测到新的杂质，可能要调整现有的测定方法。
- 现有的方法不适应于检测质量属性的变化，需要增加新的检测方法。即，当质量属性的特异变化被预测到是工艺变更的结果时（如增加了新的原材料，或调整了层析纯化步骤），就需要开发新的检测方法，例如在原先结构确证或常规检验基础上增加新的分析技术。

特性鉴定中，质量属性的检测并不强制使用那些已被验证过的方法，但方法应该科学合理并能提供可信的结果。如适应，用于批放行的质量属性检测方法应该按照 ICH 指导原则（ICHQ2A、Q2B、Q5C、Q6B）验证。

2.2.2 特性鉴定

如 ICH Q6B 中所述，应通过适当的技术对生物技术/生物制品进行特性鉴定，包括理化性质、生物学活性、免疫化学性质（若有）、纯度、杂质、污染物和含量测定。

当生产工艺变更可能对质量属性产生影响时，通常要求在变更前后的产品中重复上市申请时进行的完整或部分（但合理）的特性鉴定研究。但是，在某些情况下需要进行额外的特性鉴定研究。例如，当工艺变更导致某一产品特征与用于非临床和临床研究用的样品或者其它具有代表性批次的样品（如对照品、上市批次）中所观察到的特征出现漂移时，应该评估这些变化的显著性。关键性临床试验中所用样品的全面鉴定结果可以为后续可比性研究提供有价值的参考。

在可比性研究中，下面的每一项标准都应该视为关键要点考虑。

理化性质

当设计并实施一项可比性研究时，生产商应按照 ICH Q6B 中的定义考虑预期产品（及其变异体）的概念。也应结合分子异质性程度考虑分子的复杂性。生产工艺变更后，生产商应尽量确定产品高级结构（二级、三级和四级结构）的维持。如果不能获得产品高级结构的有关信息，应进行相关生物活性测定（见下面的生物活性）以提示产品是否具有正确构象。

生物活性

生物学分析结果能够为产品质量属性的确证提供许多信息，这对特性鉴定和批检验很有帮助，并且在某些情况下，还能桥接临床活性。生产商应考虑到生物活性的局限性，如高变异性，这可能会限制检测出因生产工艺变更而产生的差异。

在某些情况下，生物活性也可作为理化分析的一种补充，例如，作为一种高级结构的替代分析，具有适宜精密度和准确度的相关生物活性测定，可以作为一种适宜的方法来确认生产工艺变更后产品没有发生特定的高级结构的变化。当理化或生物测定并不能充分地确认产品维持了高级结构时，建议进行非临床或临床研究。

当具有多种生物活性的产品生产工艺发生变更时，生产商应考虑进行一系列相关的功能性分析以评估活性范围。例如，某种具有酶促和受体介导活性的多功能结构蛋白质。在这种情况下，生产商应考虑对所有的相关功能活性进行评估。

当一种或多种活性与临床安全性或有效性的关系不是很充分时，或对作用机制不了解时，生产商应证实，变更后的产品没有影响非临床或临床活性。

免疫化学性质

当免疫化学性质属于特性鉴定的一部分时（如抗体或基于抗体的产品），生产商应证实变更后的产品在特定特性方面具有可比性。

纯度、杂质和污染物

所选择的组合分析方法应能提供数据来评估预期产品的纯度谱是否发生了改变。

如果检测出变更后产品在纯度和杂质谱上与变更前产品有差异，应评估这些差异对安全性和有效性的潜在影响。当变更产生新杂质时，如可能，应对新杂质进行分离并鉴定。应根据杂质的种类和数量，进行适当的非临床或临床研究，以确认对产品的安全性或有效性没有产生不良影响。

应通过原液或制剂的过程控制可接受标准或行动限严格避免和/或适当控制污染物。应评估新污染物对产品质量、安全性和有效性的潜在影响。

2.2.3 质量标准

通常，仅通过原液或制剂质量标准中所使用的检测或分析方法不足以用来评估生产工艺变更的影响，因为它们被选择用于确认产品的常规质量而非全面鉴定，生产商应确认工艺变更后的质量标准是否仍适用于保证产品质量。如果检测结果在已确立的可接受标准内，但在生产历史控制趋势外，这可能提示变更前后的产品有差异，应进行额外的研究或分析。当分析数据表明以前的检测不再与变更后产品的常规批次检测相关时，应当修改、取消或增加检测项目（在质量标准中）。例如，当细胞培养过程去除牛血清时，就不再需要进行相关检测。但放宽可接受标准通常认为是不恰当的，除非证明这是合理的。在某些情况下，如果生产工艺变更后杂质谱发生变化，建议增加对特异新杂质的检测方法和可接受标准。评估变更后产品的测试方法和可接受标准时，考虑 Q6B 中关于质量标准设定的基本原则很重要，如变更对已验证的生产工艺、特性鉴定研究、批分析数据、稳定性数据、非临床和临床经验的影响。

2.2.4 稳定性

某些生产工艺的变更，即使是生产工艺的微小变更，也可能造成变更后产品稳定性的改变。因为蛋白质通常对工艺变更非常敏感，任何可能引起蛋白质结构或纯度和杂质谱改变的变更都应评估其对稳定性的影响，如缓冲液组成、加工和储存条件、有机溶剂的使用。而且，稳定性研究能够检测出那些通过结构确证研究不能检测到的细微差异。例如，痕量蛋白酶的存在只能够通过放置一段时间后的产品发生降解才能检测出；某些情况下，容器中浸出的二价离子激活了变更前稳定性研究产品中不存在的痕量蛋白酶会造成稳定性的改变。因此，比较恰当的是，建议对可能受变更影响的产品进行实时/实际温度的稳定性研究。

加速和强制降解稳定性研究对于建立产品降解趋势非常有用，并且能为变更前后的产品提供进一步的直接比较。因此所获的结果若能显示产品差异，这对工艺变更的评估是一个补充。同时也鉴定出生产工艺中需要采取的额外控制要求，以消除这些非预期差异。通过恰当的研究来确定适宜的储存条件，并选择合适的控制点。

变更前后产品相关数据所需的稳定性研究条件，可以参考 ICH Q5C 和 Q1A (R)。

2.3 生产工艺的考虑

一套明晰的生产工艺及相关的工艺过程控制可以确保可接受的产品在生产工艺一致的基础上生产。确认工艺变更的影响会随特定的工艺、产品、生产商对工艺的认识和经验以及所产生的开发数据而有所不同。生产商应确保改进工艺后的过程控制应与原来工艺提供至少相似或更加有效的产品质量控制。

慎重考虑预期的变更对后续步骤和相关质控参数的潜在影响是极其重要的（如可接受标准、过程控制标准、在线检验、在线保持时间、可接受限和验证/评估，如适用）。这些分析将有助于识别可比性研究中应进行哪些检测，哪些在线或批放行的可接受标准或分析方法应重新评估以及哪些步骤不受该拟定变更的影响。例如，对中间体的分析可能有潜在差异，应评估确定现有的检测对于观测这些差异的的适用性。应该证明不接受某些工艺的合理性。

当生产工艺变更并重新确定相关过程控制时，生产商应确证变更前后产品具有可比性。例如，为了支持可比性进行如下研究通常是有益的：证明特定的中间体具有可比性或者改进的工艺有能力将工艺相关和产品相关杂质（包括生产工艺变更新引入的杂质）去除到恰当的水平。为了支持已上市产品的工艺变更，通常需要获得商业规模批次的数据。

进行工艺评估应考虑诸多因素，如工艺步骤和预期变更的临界点、变更的位置、变更对其它生产步骤的潜在影响、变更类型和程度等。通常可以从许多方面获得有助于评估的信息，包括工艺开发研究中获得的知识、小规模的评价/验证、早期工艺变更的经验、对设备的相似操作经验、相似产品相似生产工艺的变更和文献资料等。尽管在某种程度上可以使用外来信息，但仍需要在特定的生产工艺和特定的产品中，对变更进行评估。

当实施生产工艺变更时，生产商应该证明，包括任何新的控制点在内的相关工艺控制能够确保改进后的生产工艺能提供具有可比性的产品。改进的工艺步骤也应进行适当的再评估和/或再验证。生产过程中的控制，包括关键控制点和生产过程中的检测，应保证能很好地控制变更后的工艺、并保持产品的质量。如果没有证据提示一项简单的变更对后续（下游）工艺阶段，或对后续步骤产生的中间体质量有影响，再评估/再验证可以限制在被影响的工艺步骤内进行。当变更对多个步骤产生影响时，建议对变更进行更广泛地分析和相应的验证。

对改进/变更生产工艺控制状态的验证应包括下面的内容，但并不局限于这些项目：

- 建立原材料、起始物料和试剂的修订标准；
- 对变更后的细胞库和用于生产的体外限代代次细胞进行生物负荷/或病毒安全性检测；
- 外源因子的清除；
- 产品或工艺相关杂质的清除，例如残留宿主细胞 DNA 和蛋白质；
- 纯度水平的保持。

对于已上市的产品，应对恰当批次进行变更后产品的分析，以证明工艺的一致性。

为了支持对变更和控制策略的分析，生产商应准备一份变更说明，对变更前后的生产工艺进行总结，并用平行比较格式来明确和强调工艺的改进和控制点的变更。

2.4 开发过程中可比性的论证

产品开发过程中，可预期会有许多工艺变更，可能会影响药品质量、安全和有效性。可比性研究通常用于证明变更前的非临床和临床数据适用于变更后的产品，以推进开发并最终支持其获得上市批准。在开发阶段进行的产品可比性研究可能受到产品开发进程、已验证的分析方法的适用性、对产品和工艺的认识程度等影响，这些信息有时受到生产者对工艺应用经验的限制。

当开发期间的变更发生在非临床研究前，由于生产商是采用变更后产品作为开发工艺的一部分而进行后续非临床和临床研究，所以通常不需要进行可比性评估。在非临床和临床研究的早期阶段的可比性研究通常不像对已获得批准的产品那样广泛。随着知识和信息的积累、分析

工具的发展，可比性研究应当使用可利用到的信息，这通常会变得更加全面。当工艺变更在开发后期引入，且没有计划进行附加的临床研究以支持其上市，可比性研究应按照已上市产品全面、完整地进行。某些质量属性可比性研究的结果可能导致额外的非临床或临床研究。

开发阶段可比性研究应使用合适的评价工具。开发阶段使用的分析方法可以不进行验证，但应科学合理并且得出的结果应可靠和可重复。由于受早期临床开发阶段分析方法的限制，单一理化和生物学测试对于确定可比性是不充分的，因此恰如其分的桥接非临床和/或临床研究可能是需要的。

2.5 非临床和临床的考虑

2.5.1 在设计非临床和临床研究中应考虑的因素

如果生产商能通过本文推荐的分析研究方法来提高可比性保证，产品可比性的确定可以仅以质量研究为基础（见 2.2 部分）。当质量分析数据不足以确定可比性时，考虑从非临床或临床研究中获得补充证据是恰当的。基于不同因素考虑，非临床和临床研究的范围和类型应基于具体问题具体分析的原则确定，其中包括：

质量研究结果

- 制剂——工艺变更前后产品类型、性质和范围的差异性，包括产品相关物质、杂质谱、稳定性和赋形剂在内的质量属性。

例如，新杂质可能需要进一步的毒理学研究。

- 包括相关生产过程中测试结果在内的新工艺评估/验证的结果。
- 用于可比性研究试验的可及性、性能和局限性。

对产品的认知能力和水平

- 产品的复杂性，包括异质性和高级结构——理化及体外生物学测定或许都不能观测到所有结构和/或功能上的差异；
- 结构—活性的关系以及产品质量属性与安全性和有效性相关性的强度
- 治疗性蛋白、内源性蛋白和免疫原性后果之间的关系；
- 作用方式（未知 vs. 已知，单一 vs. 多个活性位点）。

在产品使用和产品分类方面，现有的与产品相关的非临床和临床数据

- 治疗适应症/目标人群—在不同患者人群之间可能会产生不同的影响，例如，非预期的免疫原性风险。对每个适应症分别考虑可能是合适的；
- 剂量学，例如，给药方案、给药途径—与短期给药相比，长期给药对某种差异可能带来的风险会更高，例如免疫原性；皮下注射比静脉注射通常更易引起免疫原性；
- 治疗窗口/剂量反应曲线—那些有宽的治疗窗口的产品与有较窄治疗窗口的产品相比，某一变化对其的影响可能会不同。具有陡峭或钟型剂量—反应曲线的产品在安全性或有效性方面都会被产品的药代动力学或受体结合能力微小的变化所影响；
- 先前的经验，如免疫原性，安全性—与最初的产品或同类其它产品的经验可能有相关性，特别是就罕见的不良事件而言，如有关免疫原性的知识。
- PK/PD 关联性、分布、清除。

2.5.2 研究的类别

根据不同情况，本文涉及的非临床和临床研究可能包含：PK 研究、PD 研究、PK/PD 研究、临床有效性研究、特异的安全性研究、免疫原性研究和药物安全警戒研究。这些研究的目的是能够比较变更前后的产品。可行的话，这些研究应该是直接的比较性研究。

3. 术语

可比性桥接研究：

通过提供非临床或临床研究数据，允许用以当前工艺生产药品的现有数据外推到变更工艺生产的药品中。

可比性：

是指生产工艺变更前后产品质量属性具有高度相似性，对当前的药品安全性或有效性，包括免疫原性没有负面影响。这一结论以产品质量属性分析为基础。在某些情况下，非临床或临床数据能支持得出这一结论。

可比性研究：

包括试验设计、研究实施和数据评估在内的活动，设计研究产品是否具有可比性。

质量属性：

被选取有助于表明产品质量的一种分子或产品特性。质量属性为鉴别、纯度、效价、产品稳定性和外源性因子相关安全性的总体定义。质量标准中只是选择了质量属性的一部分检测。

4. 参考文献

源于人或动物细胞系的生物技术产品的病毒安全性评价（Q5A）

用于生产重组 DNA 来源蛋白制品的细胞表达构建分析（Q5B）

生物技术产品及生物制品的稳定性试验（Q5C）

生物技术产品及生物制品生产用细胞基质的来源和鉴定（Q5D）

质量标准：生物技术产品及生物制品的检测方法和可接受标准（Q6B）

活性药物成分 GMP 指导原则（Q7A）

分析方法的验证（Q2A）

分析方法的验证：方法学（Q2B）

通用技术文档（CTD）（M4Q）

新原料药和制剂的稳定性试验（Q1A）（第二版）

生物技术产品的临床前安全性评价（S6）

临床试验的统计学指导原则（E9）

临床试验中对照组的选择（E10）