

中图分类号: R95; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)13-0005-07

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.13.002



基于 QbD 理念的单克隆抗体生物类似药研发缺陷管理策略研究*

陈 昱, 陈玉文[△]

(沈阳药科大学工商管理学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要:目的 为生物类似药的早期研发管理提供参考。方法 在阿达木单抗克隆抗体生物类似药研发、申报实践基础上, 结合相关法规、指导原则的要求及审评案例, 以药事监管的视角分析单克隆抗体生物类似药研发过程中存在的药学研究缺陷。基于质量源于设计(QbD)理念, 从产品质量属性研究全面性、工艺过程控制科学性、外源因子安全性评估充分性、稳定性研究完整性、研究数据规范性五方面提出对应的缺陷管理策略。结果与结论 研究缺陷主要表现在药物质量属性研究不全面、工艺过程控制不科学、外源因子安全性评估不充分、稳定性研究不完整、研究数据不规范等方面。在充分研究产品质量属性的前提下, 通过产品设计-工艺控制-质量实现实施缺陷管理, 提高生物类似药的研发效率及产品研究和申报质量。

关键词:单克隆抗体; 生物类似药; 质量源于设计; 药品研发; 缺陷管理

Defect Management Strategies in the Research and Development of Monoclonal Antibody Biosimilars Based on QbD Concept

CHEN Gang, CHEN Yuwen

(School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning, China 110016)

Abstract: Objective To provide a reference for the early research and development (R & D) management of biosimilars. **Methods** Based on the R & D and application practice of Adalimumab monoclonal antibody biosimilars, combined with relevant regulations, guiding principles, and evaluation cases, the pharmaceutical research deficiencies in the R & D process of monoclonal antibody biosimilars were analyzed from the perspective of pharmaceutical supervision. Based on the concept of Quality by Design (QbD), corresponding defect management strategies were proposed for the comprehensiveness of product quality attribute research, scientificity of process control, adequacy of safety assessment of exogenous factors, completeness of stability research, and standardization of research data.

Results and Conclusion The research deficiencies mainly manifest in five aspects: incomplete research on drug quality attributes, unscientific process control, insufficient safety assessment of exogenous factors, incomplete stability research, and non-GXP compliant research data. On the premise of fully studying the product quality attributes, defect management is implemented through product design - process control - quality implementation to improve the R & D efficiency of biosimilars, and the quality of product research and application.

Key words: monoclonal antibody; biosimilar; quality by design; research and development of drugs; defect management

近年来, 国家日益重视药品监管的规范性, 逐步实现了药品的研发、生产、上市、上市后管理的全方位药事监管。随着药品研发和管理理念的不断更新, 已完成从“质量源于检验”向“质量源于设计(QbD)”的过渡。QbD理念是基于充分的科学知识和产品质量风险管理方法的系统性策略, 强调对药品质量、工艺的理解及工艺过程的控制。阿达木单抗注射液(商品名修美乐)是首个全人源化重组单克隆抗体药物, 于2003年上市, 已获批强直性脊柱炎、类风湿关节炎等适应证。本研究中以阿达木单抗克隆抗体药学开发为例, 采用文献分析法、实证分析法、描述分析法和比较分析法, 以药事监管的视角探讨阿达木单抗克隆抗体生物类似药研发过程中存

在的常见药学研究缺陷, 分析产品设计-工艺控制-质量实现间的关联性, 基于QbD理念对单克隆抗体生物类似药的早期研发管理提供参考。现报道如下。

1 研发管理中的常见问题与分析

1.1 质量属性研究

1.1.1 产品质量属性

单克隆抗体分子是通过二硫键连接的2条重链和2条轻链构成的“Y”字形结构, 其中2条重链和轻链之间又通过链内二硫键形成多个不同的结构域。通常单克隆抗体采用哺乳动物细胞表达, 表达后抗体分子上存在多种翻译后的修饰形式, 会直接导致分子呈明显不均一性。当工艺、生产地址发生变更后, 原研厂家生

*基金项目: 辽宁省经济社会发展研究课题[2020lsktyb-095]。

第一作者: 陈昱, 男, 硕士研究生, 研究方向为药事管理学, (电子信箱)chengang@hec.cn。

[△]通信作者: 陈玉文, 男, 博士研究生, 教授, 研究方向为药事管理学, (电子信箱)cywwyc@163.com。

产的抗体分子(即原研药物)的质量属性会发生变化,加大了生物类似药的开发难度。

1. 1. 2 对照药物质量属性研究

以阿达木单抗克隆抗体原研药为例,收集多批次原研药质量属性数据(见表1),并基于“生物类似药质量不低于对照药物”的原则确定生物类似药的目标质量属性范围。

表1 阿达木单抗克隆抗体原研药质量属性
Tab. 1 Quality attributes of the original - patented Adalimumab monoclonal antibody biosimilars

质量研究项目	质量属性
性状	装有澄明液体的预充式注射器
鉴别	1)在阳离子交换色谱项下记录的色谱图中,供试品电荷变异体液相色谱图应与参比品一致,与参比品赖氨酸变异体0号峰(Lys0)相对保留时间比值(RRT)应为0.9~1.1;2)与参比品单体峰的保留时间差异应不高于2%;3)非还原型毛细管凝胶电泳纯度分析(CE-SDS)图谱应与参比品一致
pH值	4.9~5.5
溶液颜色和澄清度	颜色应不深于棕色7号标准比色液;澄清度应不高于4号浊度标准液
可见异物	应符合规定
酸性峰	11.8%~16.2%
赖氨酸变异体总量	81.2%~85.8%
碱性峰(Lys1)	15.1%~19.1%
电荷异质性(主峰)	81.2%~85.8%
纯度[尺寸排阻高效液相色谱(SEC-HPLC)]多聚体	0.37%~0.51%
纯度(SEC-HPLC)单体峰	98.4%~99.5%
纯度(非还原型CE-SDS)	96.3%~98.2%
纯度(还原型CE-SDS)	98.4%~98.7%
不溶性微粒	≥10 μm:≤6 000粒;≥25 μm:≤600粒
渗透压摩尔浓度	285~340 mOsmol/kg
装量	应不低于标示量
无菌	应符合规定
细菌内毒素	不高于10 EU/mL
生物学活性	98%~115%
结合活性	65%~130%
异常毒性	应符合规定
含量	50.5~50.9 mg/mL
热稳定性(Tm)	Tm ₁ :72.45~72.53 °C;Tm ₂ :83.11~83.65 °C

1. 1. 3 质量参数分级体系

参照《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》^[1]及相应生物类似药相似性分析的评估策略指导原则,开展自研药物和原研药的质量相似性可比性研究,包括建立三级质量参数分级体系,通过分析单个质量参数(如一级结构、高级结构、颗粒和聚集物、产品相关物质和杂质、稳定性研究、一般性质分析、工艺相关

杂质分析、体外生物学活性分析)与产品潜在的安全性和有效性影响确定质量参数分级,按不同方法评估质量相似性。自研药物的相似性评估方法见表2。

表2 自研药物的相似性评估方法
Tab. 2 Similarity assessment methods for self - developed drugs

风险层级	级别评估	相似性评价标准
1	对临床有效性影响风险最高	等效验证法:90%置信区间处于对照药物的 $\bar{X} \pm 1.5s$ 范围内
2	对临床有效性影响风险适中	质量范围法:90%置信区间处于对照药物的 $\bar{X} \pm 3.0s$ 范围内
3	对临床有效性影响风险最低,或不可量化的质量参数	定性分析法:如图谱比对应;定量分析法:自研批次质量均一性分析;若有标准控制,则应符合可接受标准

1. 1. 4 药品的关键质量属性研究

生物制品的原液、半成品及制剂成品的质量控制应进行全过程的风险控制。科学的产品质量属性设计是生物类似药研发的基础。生物类似药的开发本质上是对已上市原研药的仿制,实现从药学、非临床及临床的全面相似。由于单克隆抗体分子是结构复杂的生物大分子,结构上呈显著不均一性,翻译后修饰等会进一步增加结构的复杂性。基于风险评估选择对药物的安全性和有效性有较大影响的质量属性进行充分研究,需借助系统的风险评估方法,科学的评估选择对药物的质量、安全性和有效性有较大影响的质量属性进行充分研究,即药品的关键质量属性(CQA)^[2]。

在前期风险评估过程中,应根据收集的研究数据和先验知识,并参考人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)Q9^[3](Quality Risk Management)中提供的预先危险性分析模型、风险分级和筛选模型等评估模型,评估质量属性可能导致的风险情况。通过风险评估,评估为中等或较高影响力的质量属性为CQA。

生物类似药开发中,原研药的研究至关重要,应引入QbD理念确定与原研药相似性评价的关键质量属性及其评价标准,分析并评估影响CQA的因素和风险,建立关键工艺参数(CPP)与CQA间的关系,确定CPP范围^[4]。在完整的研究数据基础上,建立特定产品质量相似性评价的标准及范围,以保证生物类似药与原研药的高度相似性。鉴于对照药物本身质量存在一定变化,建议不同研发阶段尽可能使用相同产地、来源的原研药。对于不能在国内获得的原研药,可通过一次性进口获得。开展临床试验对比研究所用对照药物,应选已在我国经批准、注册的原研药。选择与在我国获批进口注册或临床试验产地不一致的同一企业的原研药作为对照药物,应在开展不同产地原研药的比对研究并证明二者可比后,经国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)审评认可后,方可将未获批产地的原研药用于临

床试验^[5]。

生物类似药开发过程中最大的挑战是相似性判定。在质量研究过程中,应尽可能充分研究对照药物的各项质量属性,监管方在审评和审批时也需慎重对待质量研究中出现的“不相似”问题。研发企业和监管方应加强沟通,促进生物类似药的开发^[6]。

1.2 工艺过程控制

1.2.1 设计空间

基于 QbD 理念的生物类似药的研发是以对照药物为目标,要求研发人员对拟开发药品的质量属性和生产工艺均有充分了解和认知,需通过大量的时间和资源进行产品和工艺的设计才能实现。

在综合评价各项质量属性对药物的安全性和有效性的影响后,根据影响程度评估得到药物的 CQA。一旦确定 CQA,就需在生产过程中进行密切关注,确保各 CQA 可控制在科学、合理的范围内。在工艺研究过程中,生产用原材料和生产工艺参数也会影响产品质量属性,通过监控产品质量属性的变化和工艺参数的联系就可确定 CPP,然后通过工艺研究和验证进一步确认各 CPP 的可接受变化范围,即设计空间(DoE)^[7]。

各个参数可接受范围的有机组合就构成了目标产品的设计空间,在科学、合理的设计空间内可生产出符合质量属性要求的目标产品。早期研究的不充分或设计的不科学都可能导致产品质量的偏差,达不到生物类似药质量高度相似的要求^[8]。

1.2.2 过程控制

单克隆抗体分子的 CQA 通常由发酵过程决定,细胞株、细胞培养基均是关键起始原材料。在开发早期,生产用工程细胞株确认后需尽快确定培养基的种类和来源,降低因培养基变更而产生的临床研究安全性风险。细胞的培养工艺在一定程度上决定着产品的质量水平,特别是翻译后修饰水平^[9],故早期的发酵工艺过程控制尤为重要。

在工艺开发过程中,应不断优化并完善生产工艺和过程控制策略通过历史数据累积,如临床试验早期应重点关注安全性相关的控制;在关键性临床试验阶段,应明确各关键步骤和 CPP,生产场地、规模和工艺应与上市后商业化生产一致^[10]。临床试验期间若发生可能影响安全性和有效性的重大变更,应开展充分的可比性研究^[11]。

在临床研究阶段应具备相对成熟、稳定的制备工艺,体现工艺过程控制的科学性。为保障临床研究用样品的安全性,除产品放行检测外,还需重点关注临床样品生产过程中的质量控制,包括产品药物分子本身的质量属性及污染物(如病毒安全性、微生物安全性、无菌保障水平)等方面的控制。用于临床研究用样品的制

备,保证每批均进行相应的病毒安全性、支原体、微生物/无菌检测、细菌内毒素检测,并根据生产细胞系的种类和培养过程,必要时进行感染性逆转录病毒的检测,确保临床研究的安全性。

由于临床早期研究阶段生产工艺尚不成熟,除上述质量控制指标外,还应充分考虑工艺的特殊性和产品质量属性,制订科学、合理的生产过程质量控制策略,随着生产批次及认知的积累,应不断完善中间过程控制策略。产品的中间过程控制体系的完善伴随产品研发的各个阶段,包括上市生产阶段。药品的研发和生产是系统工程,成品检验固然重要,但过程控制的科学性是保证产品质量的前提。缺少这个前提,就会陷入“质量源于检验”的误区。阿达木单抗克隆抗体原液生产过程中的质量控制项目见表 3。

表 3 阿达木单抗克隆抗体原液生产过程中的质量控制项目
Tab.3 Quality control items during the production process of Adalimumab monoclonal antibody drug substance

样品名称	检测项目(方法)	样品名称	检测项目(方法)
发酵收获液	抗体浓度(Protein A-HPLC)		纯度(非还原型 CE-SDS)
	细胞活力		电荷异质性(CEX-HPLC)
	支原体	深层过滤收集液	抗体浓度(Protein A-HPLC)
	细菌内毒素		纯度(SEC-HPLC)
	纯度(SEC-HPLC)	层析二上样液	抗体浓度(Protein A-HPLC)
	纯度(非还原型 CE-SDS)		纯度(SEC-HPLC)
	电荷异质性(CEX-HPLC)		纯度(非还原型 CE-SDS)
	糖基化分布		电荷异质性(CEX-HPLC)
	病毒安全性检测	层析二收集液	抗体浓度(Protein A-HPLC)
离心上清液	抗体浓度(Protein A-HPLC)		纯度(SEC-HPLC)
层析一收集液	抗体浓度(Protein A-HPLC)		纯度(非还原型 CE-SDS)
	纯度(SEC-HPLC)		电荷异质性(CEX-HPLC)
	纯度(非还原型 CE-SDS)	超滤一收集液	抗体浓度(A280 消光系数)
	电荷异质性(CEX-HPLC)		纯度(SEC-HPLC)
	二甲基亚砜(DMSO)残留	除病毒过滤	抗体浓度(A280 消光系数)
	F68 残留	收集液	纯度(SEC-HPLC)
	消泡剂残留	超滤二收集液	抗体浓度(A280 消光系数)
			纯度(SEC-HPLC)
	氨失活收集液		
	抗体浓度(Protein A-HPLC)		
	纯度(SEC-HPLC)		

1.3 外源因子安全性评估

1.3.1 生产用原材料与辅料

生物制品因其制备工艺的特殊性,生产过程中使用的原材料(包括生产工程细胞、添加物等)均可能引入外源因子或病毒污染。同时,生产过程中通常不能进行终端灭菌,仅通过成品的质量控制会增加药物的安全性风险。因此,应对生产过程中使用的原材料和辅料进行严格控制。

为充分保障制品的安全性,在生产过程中应尽量

避免使用人源或动物源性的原材料。目前,由于技术的发展,绝大多数的单克隆抗体类药物的研发、生产已不需要添加任何人源或动物源性的原材料。但在某些特定情况下,一些细胞培养过程中仍需使用动物源性原材料,如动物源的血清、胰岛素、胰蛋白酶等,这就需要提供更多的安全性数据支持,并说明使用上述带有污染风险原材料的必要性,在后续的工艺过程及成品质量控制中应予以关注,并进行必要的检测和验证。

在早期临床试验阶段,应充分说明引入的人源或动物源性原材料的必要性,建议通过工艺优化和替代性研究,尽量替换高风险原材料。在关键性临床研究及上市申请阶段,应进行全面的原材料安全性风险评估。对于不得不得使用的高风险原材料,应进行全面的供应商审计和放行检测,同时说明高风险原材料使用的合理性和必要性,并进行完整的生产工艺验证。

应建立完整的生产用原材料内部质量控制体系。辅料作为生物制品的组成成分,使用过程中会直接进入人体,其质量控制策略应在生产用原材料的基础上更严格,其使用也应更慎重。如无特殊要求,辅料须使用药用级产品。

1.3.2 病毒去除/灭活工艺验证

在病毒的去除和灭活验证研究中,为保障制品的安全性,应采用灵敏度高、特异性强的分析方法进行外源因子和病毒的检测。建议对临床研究用样品进行充分的外源因子和病毒的检测。

以阿达木单克隆抗体原液的生产工艺为例,生产工艺过程中应包括2个原理不同且有效的病毒灭活/去除工艺步骤(如酸处理和除病毒过滤),同时所用层析工艺对病毒也有一定的去除效果。病毒清除验证包括酸处理、除病毒过滤、层析一和层析二四步工序,指示病毒即小鼠微小病毒、伪狂犬病毒和异嗜性小鼠白血病毒病的清除效果。验证过程中,将病毒加入工艺样品中,对病毒灭活/去除工艺步骤进行缩小规模的验证实验,考察病毒灭活/去除的效果。详见表4。

表4 阿达木单克隆抗体病毒灭活/去除工艺验证

Tab. 4 Validation test of Adalimumab monoclonal antibody virus inactivation / removal process		
工艺步骤	指示病毒	病毒感染性滴度减少值
酸处理	异嗜性小鼠白血病毒(X-Mulv)	> 4.25 lg
	伪狂犬病毒(PRV)	
除病毒过滤	小鼠微小病毒(MVM)	> 4.38 lg
	异嗜性小鼠白血病毒(X-Mulv)	
层析一	小鼠微小病毒(MVM)	> 2.82 lg
	异嗜性小鼠白血病毒(X-Mulv)	
层析二	小鼠微小病毒(MVM)	> 3.58 lg
	异嗜性小鼠白血病毒(X-Mulv)	

在产品工艺开发过程中,根据产品研发的不同阶段,应根据实际情况开展相应研究。建议在开展临床试验前就完成初步验证工作,在上市申请时完成全面验证,充分说明整体工艺对病毒污染的可控性。

《血液制品去除灭活病毒技术方法及验证指导》^[12]中将病毒感染性滴度减少4 lg以上的工艺步骤定义为有效的病毒去除/灭活工艺步骤,当病毒感染性滴度减少不超过1 lg时,该步骤将不计入工艺的总去除指数内;对验证批次要求上,一般需提供连续3批中试规模样品的去除/灭活工艺验证资料。随着国内药品研发和国内的接轨,国内企业中美双报的案例越来越多,对于申报临床试验阶段的病毒去除/灭活工艺验证的要求也在发生变化,包括验证步骤、验证批次、病毒种类等。一般采用简化版病毒去除/灭活工艺验证方案,即考察1批临床试验用样品独立开展2次试验的验证方案,同时考察步骤为至少2个以上不同作用原理的正交试验步骤,每个步骤验证2种病毒,每种病毒至少验证2个工艺步骤。在研发过程中,如果临床试验期间发生场地、规模和工艺的变更,应重新评估病毒因子污染风险,并进行必要的放行检测^[13]。

1.4 稳定性研究

1.4.1 稳定性研究方案

在临床试验阶段,应采用可代表临床试验样品的批次进行稳定性研究,应能支持临床试验的开展。临床试验期间,如发生场地、规模、工艺等可能影响产品质量和安全性的重大变更,应进行必要的稳定性对比研究^[14]。在上市申请阶段需完成连续3批工艺验证批生产并进行全面的稳定性研究,包括影响因素、加速试验、长期试验、启封试验、运输稳定性试验等。

稳定性考察条件应基于产品自身特性设定,应充分考虑药物的储存、运输和使用情况。根据影响因素(如温度、相对湿度、光照、酸、碱、氧化、振动、冻融等)考察结果确定药物的敏感条件,并作为后续的加速试验、长期试验、强制降解试验等稳定性考察方案的依据。通常检测频率设定原则为第1年每3个月1次,第2年每6个月1次,第3年起每12个月1次。具体考察时间点可根据品种特性及历史稳定性考察情况酌情增加。对于有效期较短的品种,应根据尽可能全面、准确地呈现药品稳定性放置过程中的质量变化情况的原则,酌情增加考察时间点,否则可能导致药物的重大安全性风险。

生物制品通常需要全程冷链运输,对运输条件应进行确认性研究。考察过程中,应考虑运输的交通工具类型、时间、距离、运输条件(如相对湿度、温度、震动等)、包装情况、放置情况等。设计方案时,应考察最差运输条件及脱离冷链的时间、温度等突发情况下的稳定性。阿达木单克隆抗体原液和制剂稳定性研究见表5。

表 5 阿达木单抗抗体原液和制剂稳定性研究

Tab. 5 Stability studies of Adalimumab monoclonal antibody drug substance and drug product

样品	试验类型	试验条件	考察时间	考察项目
原液	高温	(5 ± 3)℃, (75 ± 5)%相对湿度	第 0, 7, 14, 21, 28 天	性状, pH 值, 电荷异质性 (CEX - HPLC), 纯度 (CE - SDS, SEC - HPLC), 可见异物, 颜色和澄清度, 不溶性微粒, 含量, 生物学活性, 氧化, 脱氨, 环化, 无菌, 细菌内毒素
	光照	(4 500 ± 500)lx, 紫外 ≥ 0.7 W / m ² , (5 ± 3)℃		
	反复冻融	(- 80 ± 10)℃ / (25 ± 5)℃	第 0, 3, 5 次	
	加速	(- 20 ± 5)℃	第 0, 1, 2, 3, 6 个月	
	长期	(- 80 ± 10)℃	第 0, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 个月	
制剂	高温	(40 ± 2)℃ / (75 ± 5)%相对湿度	第 0, 7, 14, 21, 28 天	
	光照	可见光 (4 500 ± 500)lx, 紫外 ≥ 0.7 W / m ² , (5 ± 3)℃		
	加速	(25 ± 2)℃ / (60 ± 5)%相对湿度	第 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 个月	
	长期	(5 ± 3)℃	第 0, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24 个月	
	模拟运输	(5 ± 3)℃, 150 r / min, 48 h → (1 ± 1)℃, 150 r / min, 96 h; (5 ± 3)℃, 150 r / min, 48 h → (25 ± 2)℃, 150 r / min, 96 h	第 0, 48, 96 小时	

表 6 数据完整性评估

Tab. 6 Data integrity assessment

风险层级	数据产生阶段	说明	举例
高	关键批次	申报资料中应完整呈现, 现场核查时重点关注的数据	药理批及临床批生产和检验记录, 稳定性数据, 杂质研究报告, 成品分析方法开发及验证报告, 结构确证报告, 对照品制备及标定报告
中	中期优化	申报资料中应完整呈现, 现场核查时通常关注的数据	产品关键质量属性和关键工艺参数相关数据, 早期理化性质数据, 早期稳定性数据等
低	早期开发	通常不需要列入申报资料, 现场核查时较少关注的数据	早期工艺未成熟时工艺开发和方法开发数据

1. 4. 2 研究样品的代表性

研究样品通常包括原液和制剂成品, 但使用过程中需使用稀释液或重悬液品种, 故稀释液或重悬液应开展相应的稳定性研究。稳定性研究的样品应至少选择 3 批具有代表性的样品, 且制剂应来源于不同批次的原液。稳定性研究使用的样品应选择与实际存储条件下相同的包装容器, 若存在不同规格的包装容器, 可选择材质和来源完全一致的小规格的包装容器进行考察。因装量差异形成的不同规格产品, 可合理设计简略的研究方案, 减少部分规格的稳定性考察; 因浓度差异形成的不同规格的产品, 原则上每个规格均应开展稳定性研究。

1. 5 研究数据

1. 5. 1 数据完整性

数据是指由原始数据直接或间接获得的信息, 为分析而采集的事实、数字等内容, 如 1 份研究报告的分析结果。数据完整性是指数据在其整个生命周期中真实、准确、完整且具有可追溯性, 包括原始数据记录、数据处理(分析、转化或迁移)、结果 / 使用、保存、检索、归档和最终销毁。数据完整性即意味着上述所有步骤均得到规范的管理、控制和记录。

药品研发过程中, 较常见的缺陷是研究数据缺失, 如早期工艺研究数据。由于项目转移、交接、管理不规范等, 项目研究早期阶段经常会造成数据缺失。如申报资料及申报单位的研究地点中均无相关研究数据; 工艺

过程中发生了重大变更, 关键性批次未开展稳定性研究、可比性研究等。无法证明缺失部分数据的真实性和规范性, 也会影响药品质量评价、审评质量和审评效率。因此, 完整、规范的数据体系是支持药品研发的基础。

数据通常可用风险优先度(RPN)法评估, 以风险评估的方法分类管理。其中, 严重程度(S)是考虑伤害程度、系统损坏等发生时可能导致的最坏后果; 发生概率(O)即对事件发生的可能性的数字化估算; 检出概率(D)是对失效情况发生前的预防或发现的数字化评估。药物研发过程中, 可从影响研发产品质量或法规符合性的角度进行考虑。数据完整性评估见表 6。

基于国内目前药品注册申报的现场核查政策, 早期临床试验申请阶段通常不需要核查, 且大量试验数据也未体现在申报资料中。但企业应确保高、中、低风险层级数据的完整性, 做好数据的管理和记录。

1. 5. 2 数据规范性

国内药品注册申请提交数据格式已基本和国际保持一致, 即参照 ICH 相关指导原则递交数据《M4: 人用药物注册申请通用技术文档(CTD)》^[15]等指南, 同时也对药品注册申请时提交的相关申请表格和申报资料的格式体例进行明确规定。

数据规范性是药品研发的重要环节, 会直接影响药品的审评和审批。相关缺陷主要体现在以下两方面: 一是相关研究资料未放在申报资料对应的模块章节位置, 或资料格式不符合申报资料格式体例要求, 资料中

研究内容的整体论述逻辑性较差,影响审评;二是资料中前后表述不一致,如产品相关信息在不同章节的论述不一致、研究数据不一致、注册申请表等文件与申报资料不一致、翻译不规范影响审评等情况。上述缺陷会直接影响审评人员对企业研发水平的整体评价,甚至会质疑研发数据的真实性,影响审评和审批。因此,规范的研发体系是保障药品审评和审批的必要条件。

提交药品注册申请时,均应在对应CTD模块章节中呈现相关研究数据,否则审评人员会误认为未开展相关研究而影响审评。

在药品研发和申报过程中,企业因研发管理水平差异对相关法规和指南的解读存在偏差,导致研发过程中的数据完整性和规范性易出现问题,直接影响审评效率和审评质量。为了加快研发进程,研发早期应重点关注研发数据,如研发方案的制订需经过充分讨论,试验数据的规范保存和分析等,坚决杜绝修改原始数据甚至杜撰试验数据的行为。

2 缺陷管理策略

2.1 产品质量属性

CQA 评估策略:基于药物的质量属性,结合风险评估工具失效模式与影响分析(FMEA)对药物的CQA进行评估。FMEA策略:1)确定风险评估范围;2)组建由学科专家组成的团队;3)制订质量目标产品特性和CQA;4)绘制各操作单元因果图,分解流程;5)分析各流程的故障模式和潜在原因;6)制订严重程度(S)、发生概率(O)、检出概率(D)的评级表;7)计算RPN, $RPN = S \times O \times D$;8)确定原材料及辅料的关键材料属性;9)进一步考察高RPN参数。

对照药物选择的控制策略:1)不同研究阶段所用对照药物应尽可能使用相同产地、来源的产品;2)不能在国内获得的对照药物可通过一次性进口;3)应选择已在我国批准的对照药物用于临床对比研究;4)通常情况下,研究中应采用相同的对照药物;5)原则上候选药物和对照药物的规格和包装应一致;6)按生物类似药批准的产品原则上不可用作参照药;7)在可比性研究中需使用对照药物活性成分的可采用合适的方法对其进行分离,应考虑分离方法对活性成分的结构、功能等质量特性的影响;8)应尽可能获取多批次对照药物的相关质量数据,建议应至少使用10批次对照药物。

质量研究策略:1)细胞株筛选。以对照药物的CQA作为克隆筛选的首要指标,同时兼顾细胞的表达量,着重考察细胞克隆的传代稳定性、安全性,最终确认原始细胞株。2)糖基化。原则上应与对照药物一致,通过工艺参数调整及培养基的组分调整不断筛选克隆。3)通过电荷异质性和分子大小指标筛选克隆,须确证碱性组分归属。4)相似性研究。应尽量充分研究对照药物的

各项质量属性,选择合适的分析方法。5)样品选择。应考虑批次数量、原材料和辅料、生产工艺、生产规模、生产厂址等的影响。6)分析方法。应开发准确可靠、灵敏度合适的方法。

2.2 工艺过程控制

设计空间的控制策略:1)确定关键工艺步骤。建立工艺参数和质量属性的关联性档案。2)风险评估。利用先验知识和工艺表征研究,对原材料及工艺参数进行风险评估,建立原材料属性和工艺参数间的量化模型。3)确定设计空间的边界。随着生产经验及数据的积累,不断优化和完善设计空间。

生产过程控制策略:1)生产用工程细胞株。生产用工程细胞株是抗体药物生产工艺开发的关键起始原材料,须开发稳定、高产的生产用工程细胞株。2)发酵工艺。单克隆抗体分子的CQA通常由发酵过程决定,稳定的发酵工艺至关重要。3)细胞培养基。培养基是生产过程中的关键原材料,其质量和适用性将直接影响终产品的质量和安全性,同时也直接影响生产成本。4)过程控制的检测项目和可接受标准。生产工艺和过程控制策略应是不断优化、完善的,通过历史数据不断累积并完善过程控制。5)不同研究阶段的控制策略。如临床试验的早期,应重点关注安全性相关的控制;关键性临床试验阶段,应明确各关键步骤和关键工艺参数,生产场地、规模和工艺应尽可能与上市后商业化生产一致,减少关键性指标临床后的重大变更。

2.3 外源因子安全性评估

生产用细胞/原材料的控制策略:1)细胞基质。应提供充分的细胞系建立和病毒因子污染检测档案。2)人源或动物源性原材料。应充分检测,并提供使用的必要性说明。3)在临床试验申请前应完成病毒安全性评估研究。4)生产用原材料和辅料应满足药用要求。

病毒清除验证策略:1)缩小规模模型考察,应可代表商业化生产规模的病毒清除工艺。2)应提供评价病毒清除的原理和方法,以及病毒清除研究的结果和评价。3)病毒的去除和灭活验证,应采用灵敏度高、特异性强的外源因子和病毒的检测方法。4)发酵收获液应进行病毒检测。5)临床研究用样品使用前应完成病毒安全性检测。

2.4 稳定性研究

稳定性研究方案的设计策略:1)稳定性考察方案应包括考察条件、检测项目、可接受标准、考察时间等。2)稳定性考察方案中应明确考察批次的批号、生产日期、生产地点、规模/批量、工艺版本、包装形式等。3)临床试验阶段的稳定性方案设计,应基于临床试验过程中的药物实际使用情况。4)对于稳定性考察过程中出现的异常情况,应及时调查,不断完善产品质量属性和工艺的关联性。

研究用样品的选择策略:1)不同研发阶段的代表性样品均应进行相应的稳定性研究。2)应充分评估非临床研究批次及临床研究批次的工艺与质量差异,结合产品的工艺、包装、规格等差异情况,开展充分的稳定性考察。3)在临床试验阶段,各阶段的临床试验用样品均应进行必要的稳定性研究。4)临床试验期间如发生场地、规模、工艺等可能影响产品质量和安全性的变更,应进行必要的稳定性对比研究。5)在上市申请阶段,应以可代表上市后商业化生产的样品批次,内包材应与上市后包材一致。6)连续3批工艺验证批应进行全面的稳定性研究。

2.5 研究数据完整性与规范性

1)企业在研发早期就应重点关注研发数据的完整性、科学性、规范性。2)研发方案的制订需经过充分讨论后确定,试验数据应规范保存和分析,坚决杜绝修改原始数据甚至杜撰试验数据的行为。3)需要研发、生产、质量保证(QA)、质量控制(QC)等多部门协同配合,以保障数据完整。4)国内监管机构已发布并更新了电子申报资料制作软件,药品注册申请人须严格按相关要求准备资料,企业应持续关注官方的最新要求,在药品研发和申报过程中及时更新。5)相应研究资料应规范放在指定模块,递交前应充分自查,确保格式规范。6)资料整体逻辑性应连贯,前后表述应保持一致。7)加强研发人员和资料撰写人员的专业能力培养,提高其研发技术文件和资料撰写的专业水平。

3 结语

生物类似药在结构和生物活性上很难与原研药完全一致,导致其在临床应用过程中作为互换用药的有效性、安全性存在不确定性^[16]。QbD理念的引入可有效提高生物类似药的研发效率,有助于建立科学的工艺和质量控制方案,有效保证生物类似药产品全生命周期的质量可比性。我国生物类似药的研发虽起步较晚,但目前国内参与生物类似药研发的企业众多。生物类似药研发企业应不断加强药品研发和管理水平,坚持QbD理念,应在充分研究产品质量属性的前提下,不断完善工艺过程控制,加强外源因子安全性评估,同时开展全面的稳定性研究,科学、规范地管理研究数据,持续完善对产品和工艺的理解,提高生物类似药的研发效率^[17]。监管机构应充分借鉴国外先进的审评和管理经验,采取以审评为核心,集审评、核查和检验为一体的审评模式^[18-19],基于审评情况开展核查与检验,有针对性地解决审评的实际问题。

参考文献

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)[A/OL]. (2015-02-28)[2023-11-13]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo>?

zdyzIdCODE=f044cdf4b7d7286aa12ffb85fc81a74c.

- [2] 谢力琦,曹婷,沈朋程,等. 基于质量源于设计策略的单抗生物类似药开发和质量研究[J]. 临床药物治疗杂志,2020,18(5):26-30.
- [3] The International Council for Harmonisation. Q9: Quality Risk Management[EB/OL]. (2023-01-18)[2023-11-13]. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/downloadAtt/1/523a5f81fd6b4c90d7cbf28da80f7487>.
- [4] The International Council for Harmonisation. Q8(R2): Pharmaceutical Development[EB/OL]. [2023-11-13]. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/downloadAtt/1/bd54e8ade484969a32ba7a6abeb486d5>.
- [5] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于生物类似药临床研究用原研参照药进口有关事宜的公告(2019年第44号)[A/OL]. (2019-05-27)[2023-11-13]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20190528171701827.html>.
- [6] 中华人民共和国国务院. 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见[A/OL]. (2015-08-18)[2023-11-13]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm.
- [7] 李晨奕. 基于QBD理论的单克隆抗体流加培养工艺的开发及放大[D]. 上海:上海交通大学,2018.
- [8] 唐嘉悦,吕明鑫,殷朝阳,等. QbD理念在药品质量控制中的应用[J]. 赤峰学院学报(自然科学版),2022,38(11):50-53.
- [9] 刘伯宁. 用于重组抗体生产的细胞大规模培养技术[J]. 中国生物工程杂志,2013,33(7):103-111.
- [10] 车越,何珊,陈玉文. 我国单克隆抗体抗肿瘤药物研发流程研究[J]. 中国药业,2014,23(19):1-4.
- [11] 刘伯宁. 治疗性单抗与抗体产业关键技术[J]. 中国生物工程杂志,2013,33(5):132-138.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 血液制品去除灭活病毒技术方法及验证指导[A/OL]. (2008-09-04)[2023-11-13]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?zdyzIdCODE=1df43aa707869a9c8bc11afe1ed48ff1>.
- [13] 刘伯宁,罗建辉. 关于创新型抗体药物药学评价的思考[J]. 药科学报,2017,52(12):1811-1819.
- [14] 佟笑,何燕钰,陈玉文. 新药研发风险管理的国内研究现状[J]. 中国药事,2017,31(12):1434-1439.
- [15] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于适用国际人用药品注册技术协调会二级指导原则的公告(2018年第10号)[A/OL]. (2018-01-25)[2023-11-13]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20180125175101686.html>.
- [16] 刘丹丹. 人源化单克隆抗体药物临床前研发风险管理研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学,2020.
- [17] 蔡扬帆. 我国药事管理新政策的启示[J]. 中医药管理杂志,2018,26(3):193-195.
- [18] 樊玉录,陈玉文. 中国高技术产业研发产出影响因素实证研究[J]. 科技管理研究,2018,38(19):131-138.
- [19] 杨悦,李野,苏怀德. 美国药事管理学科发展及其启示[J]. 中国药房,2004,15(11):698-701.

(收稿日期:2023-11-16;修回日期:2024-02-03)