

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/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、日本和美国的药品管理机构。

### Q5E 文件形成历史

首次编辑	经历	时间	2005 年 11 月最新编辑
Q5E	在第二阶段通过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/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 可比性试验应考虑的问题	3
2.2 质量的考虑	3
2.2.1 分析技术	4
2.2.2 鉴定	4
2.2.3 检定规程	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

本文件的目的是提供一个指导原则，用于评估原液或药物制剂的生物技术/生物制品生产工艺变更前后的可比性。因此，本指导原则的目的在于帮助收集相关技术信息，以便证明生产工艺的变更并没有对药物制剂的质量、安全性和有效性产生不利影响。本文件并没有提供任何特殊的检测分析、非临床或临床策略，主要强调的是质量方面的要求。

#### 1.2 背景

生物技术/生物制品在开发和获得批准后，其生产商<sup>1</sup>经常会变更产品<sup>3</sup>的生产工艺<sup>2</sup>，变更的原因包括改进生产工艺、增加规模、提高产品稳定性、以及根据法规要求进行变更。变更生产工艺时，生产商应总体评估产品的有关质量特性，从而证明该改变没有对制剂的安全性和有效性产生不利影响<sup>4</sup>。这样一份评估应该说明：是否还需要进行非临床和临床研究。

但 ICH 文件并没有特别强调产品变更前后的可比性研究中的考虑要点，一些 ICH 文件为提出上市申请的产品提供了关于技术信息和数据的指导原则，这些指导原则对评估生产工艺的变更（见 4.0 部分参考文献）也是有帮助的。本文件以之前发布的 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。
- 评估由于生产工艺变更对特定的产品质量带来的可检测到的差异，这些差异与产品的安全性和有效性相关。

- 
1. 为了方便，“生产商”一词包括任何拥有生产中间体、原液和制剂合同的第三方，并代表市场授权者（或开发商，如果先于市场授权）。
  2. 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、原液和药物制剂。
  4. 提高产品质量一直是期待和鼓励的。如果可比性实验结果表明，改进的产品质量能够显著提高有效性和/或安全性，生产工艺变更前后的产品可以是不可比的。然而，这项结果是否被接受，建议生产商到咨询适宜的地区药管当局。

### 1.3 范围

本文件所接受和解释的原则适用于<sup>5</sup>：

- 蛋白质和多肽及其衍生物，及其为成分的产品，例如偶联物。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，能被高度纯化并可被一套合适的分析方法进行结构表征。
- 生产工艺的变更由独立的生产商进行，包括合同生产商，他们能直接对生产工艺变更前后的产品检测结果进行比较。
- 生产工艺的变更是指开发过程中或上市后产品的变更。

本文件中所概括的原则也同样适用于其他类型的产品，如组织和体液中提取的蛋白质和多肽。建议生产商向适宜的地区药管当局咨询，以便确定其适用性。

### 1.4 基本原则

可比性试验的目的在于，确保生产工艺变更后药物制剂的质量、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药物制剂产生任何不良影响。

可比性研究并不意味着变更前后的产品在质量特性上是一致的，但它们应高度相似并且现有知识应能充分预测，以确保质量特性上的任何差别对药物制剂的安全性或有效性不会产生不利影响。

可比性结论应以分析检测、生物学测定以及某些情况下的非临床和临床数据为基础。如果生产商仅通过单独的分析研究就可以保证比较试验的可靠性，那么变更后产品的非临床或临床研究就不必进行了。但是，如果还没有建立特异的质量特性和安全性及有效性之间的关系，并且，观察到变更前后产品在质量特性上有差别时，可比性试验中就应包括质量、非临床和/或临床的对比研究。

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，并且应建立适宜的标准以定义变更后产品的高度相似性。

---

5. 这份文件适用于所列举的三种情况

一般情况下，应该有变更前后产品的质量研究数据，并整合和评估所有收集到的数据进行比较，如常规批次检验、生产过程控制、工艺验证/数据评估，如果适用，还应有结构确证和稳定性数据。针对先前所确定的标准，应对比较结果进行客观评估，以确定变更前后产品是否具有可比性。

在质量特性评估过程中，生产商可能会得到如下的结果，包括：

- 基于有关质量特性的适宜比较，变更前后的产品高度相似性，被认为具有可比性，也就是可以预期对产品安全性或有效性没有产生不利影响。
- 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能充分区别影响产品安全性和有效性的相关差别。生产商应考虑采用另外的检测手段（如进一步结构确证）或者应用非临床和/或临床研究以便得出正确的结论。
- 虽然变更前后的产品看起来高度相似，并观察到质量特性比较中的一些差别，但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，已确定质量特性中存在一些差别，但并不排除可能对产品安全性和有效性产生不利影响。在这种情况下，有关质量特性的附加数据以及对此进行的分析，并不能有助于确认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。
- 质量特性的差别非常显著，可以确定产品不是高度相似、并且不具有可比性。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 可比性试验应考虑的问题**

可比性试验的目的是确认变更前后制剂在质量、安全性和有效性方面是否具有可比性。为了达到此目的，应在生产过程的最适阶段对产品进行评估，以检测质量特性上的变化。这需要在生产的多个阶段进行。比如：原液的工艺发生变更，这种变化也会影响到制剂，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。通常可从单独的质量研究中来推知是否具有可比性（根据情况进行有限的或全面的检测），但是有时需通过比较桥接研究获得支持性数据。可比性研究的验证范围将依赖于：

- 发生变更的具体生产步骤；
- 对产品纯度以及理化和生物特性方面产生潜在影响的变更，特别考虑到复杂性和对产品的认识程度（如杂质、产品相关物质）；
- 检测潜在的产品修饰物的适宜分析技术的可获得性及其研究结果；
- 以全面的非临床和临床经验为基础的质量特性和安全性及有效性之间的关系。

考虑到产品的可比性，生产商应评估如下内容：

- 与质量特性相关的理化和生物特征的数据；
- 从适宜生产阶段抽检的相关样品的分析结果（例如中间体、原液和药物制剂）；
- 包括加速或强制破坏条件下的稳定性数据，以便了解产品在降解途径上的潜在差异，从而进一步证明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；
- 由于单一或者一系列生产工艺变更，为安全性和有效性相关的质量特性的潜在“漂移”提供历史数据。也就是，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，例如：生产过程中原材料质量的改变对工艺的影响，以及细胞培养工艺变更对下游工艺步骤的影响能力；
- 充分的过程控制，包括关键控制点和过程检验；为保证产品质量的一致性，应对工艺变更后的生产过程进行适当地确证、改进或创新；
- 药物制剂的非临床或临床特性和它的治疗说明（见 2.5 部分）

## **2.2 质量的考虑**

### **2.2.1 分析技术**

应当仔细选取和优化用于可比性研究的一组试验，以便最大程度的检测到生产工艺变更带来的产品质量特性的有关差异。

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特性（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检测同一参数，可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）以及分子异质性带来的产品复杂性，很难确保变更前产品所采用的检测方法能够检测出变更后产品的变化。因此，生产商应当进行如下的确认：

- 现有测试方法针对其预期使用是否仍然适用或者应进行调整。例如，由于生产工艺变更而在宿主细胞蛋白中产生不同杂质时，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的目的。为了检测到新的杂质，可能要调整现有的测定方法。
- 由于工艺变更而引起产品质量特性变化，现有的检测方法不能满足要求，因此需要增加新的检测方法。也就是，当质量特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。

结构确证中，质量特性的检测并不必需使用那些已被验证过的测定方法，但测定方法应该科学合理并能提供可信结果。但建议用于批次放行的质量特性的检测方法应该在与 ICH 指导原则（ICHQ2A、Q2B、Q5C、Q6B）一致的基础上进行验证。

### 2.2.2 鉴定

如 ICHQ6B 中的所述，通过合适的技术来鉴定生物技术/生物制品，包括理化性质、生物学活性、免疫化学性质（要是有的话）、纯度、杂质、污染物和含量测定。

当已经确认工艺变更对产品质量特性有潜在影响时，为了上市申请，通常要求进行全面的或有限的（但需合理）的重复性验证，以便直接比较变更前后的产品。但是，在某些情况下需要进行额外的结构确证研究。例如，当工艺变更导致某一产品特征不同于非临床和临床研究用样品或者其它合适的代表样品（如参比物质、上市批次）所观察到的特征时，应该评估这些变化是否重要变化。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试验提供有价值的参考。

在可比性试验中，下面的每一项标准都应该视为关键考虑要点。

### **理化性质**

当设计并实施一项可比性试验时，生产商应按照 ICHQ6B 中的界定考虑预期产品（及其变异体）的概念。也应考虑有关分子异质性程度的分子复杂性。生产工艺变更后，生产商应尝试测定产品的高级结构（二级、三级和四级结构）。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）为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特性中的构象研究提供许多信息，这对鉴定和批检验很有帮助，在某些情况下，还与临床活性相关。生产商也应考虑到生物学测定的局限性，如高变异性，这些局限性可能会阻止检测出因生产工艺变更而产生的差异。

在某些情况下，生物学活性也可作为理化分析的一种补充，例如，作为一种用于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，可以作为一种合适的方法来确认生产工艺变更后产品是否发生特异高级结构的变化。当理化或生物测定并不能充分地确认产品仍其高级结构时，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的相关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，或者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**

当免疫化学性质作为鉴定的一部分时（如抗体或抗体相关产品），生产商应证实变更后的产品在具体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, 如果可能, 应对新杂质进行鉴定。应根据杂质的种类和数量, 进行适宜的非临床或临床研究, 以确认对制剂的安全性或有效性没有产生不利影响。

通过生产过程中建立可接受标准或在原液和制剂中对其进行活性控制, 来严格控制污染物。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 检定规程**

单独用于确定原液或制剂检定规程所选用的检测和分析方法, 由于只是确保产品常规质量而不是全面鉴定, 所以通常并不考虑能否充分评估生产工艺变更的影响。生产商应确认, 工艺变更后的规程是否仍适用于保证产品质量。如果检测结果在已建立的认可标准内, 但在生产历史控制趋势外, 这就提示: 变更前后的产品有差异, 应进行额外的研究或分析。当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(如在规程中)。例如, 当细胞培养过程取消牛血清时, 就不再需要对残余牛血清进行检测。但通常认为放宽可接受标准是不恰当的, 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 中关于规程设定的基本原则很重要, 如考虑变更对已验证的生产工艺、结构确证研究、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, 即使是微小变更, 也可能造成变更后产品稳定性的变化。因为蛋白质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、保藏和储存条件、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有通过放置一段时间后的产品发生了降解才能检测出; 某些情况下, 因为二价离子能够激活变更前产品中未检测出的痕量蛋白酶, 所以密闭容器系统泄漏的二价离子也能改变产品稳定性。因此, 建议进行实时/真实温度地稳定性研究。

加速和强制破坏稳定性研究对于建立产品降解趋势和对变更前后的产品提供进一步的直接比较有益。所获结果能够显示产品差异，这对工艺变更的评估是一个补充。同时结构确证条件表明，为了消除这些无法预测的差异，应在生产工艺和储存过程中增加控制点。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。

变更前后产品比较应提供哪些相关数据的稳定性研究，可以参考 ICHQ5C 和 QIA (R)。

### 2.3 生产工艺的考虑

一套明确的生产工艺及相关的工艺控制，可以确保可接受产品生产工艺的一致性。应确认工艺变更的影响是否随特定的工艺、产品、生产商对工艺的认识和经验，以及所产生的研究数据而有所不同。在产品质量上，生产商应确保改进工艺后的过程控制应与原来工艺至少相似或更加有效的控制产品质量。

仔细考虑预期的变更对下游和相关质量参数的潜在影响是极其重要的（例如可接受标准、生产过程规范、生产过程中的检验、生产过程中保存时间、操作限制和验证/评估）。这些分析将帮助确定，可比性试验中应进行哪些检测，哪些生产过程中的或批次放行的可接受标准或分析方法应重新评估以及哪些阶段不受变更影响。例如，对中间体的检测提示，应评估这些潜在差异以确定现有的用于检测产品差异的试验方法的适用性。应该证明不接受某些工艺的合理性。

当生产工艺变更以及重新确定相关控制时，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是有益的：证明特异地中间体具有可比性或者改进的工艺可以将工艺相关和产品相关杂质（包括生产工艺变更引入的新杂质）去除到合适水平的能力。为了支持对获得批准产品的工艺变更，通常需要获得商业规模批次的的数据。

进行工艺评估应考虑诸多因素，如工艺步骤和预期变更的风险控制线、变更的产地、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资料，包括工艺开发过程中的资料、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、文献资料等。尽管在某种程度上可以使用外来信息，但是仍需要在特定的生产工艺和特定的产品条件下，对变更进行评估。

如果有生产工艺变更，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。建议重新评估和/或重新验证改进的工艺步骤。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。如果没有证据表明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，重新评估/重新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结果验证。

对改进/变更生产工艺控制状态的验证应包括以下内容，但并不局限于这些项目：

- 对原材料、起始物和试剂的修订规程的建立；
- 变更后细胞库的生物负荷/或病毒安全性检测，用于生产的细胞体外代次的限制；
- 外源性因子清除；
- 清除产品或工艺相关杂质，例如残留宿主细胞 DNA 和蛋白质；
- 纯度水平的保持；

对于已批准的产品，应对适宜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的说明，该说明应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验证**

产品开发过程中将会有许多影响药品质量、安全性和有效性的工艺变更。为便于进一步开发并最终支持其获得上市批准，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。在开发阶段进行的产品比较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商对工艺应用经验的限制。

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，可比性试验通常并不象对已获得批准的产品那样广泛开展。随着知识和信息的积累、分析工具的发展，可比性试验应当使用可获得的各种信息，这会更加全面。如果工艺变更是在开发后期引入的，而且没有计划进行补充临床研究以支持其上市许可，此时应该进行全面的可比性试验，并完全按照产品获批进行试验。质量特性可比较性研究的一些结果可能需要补充进行非临床或临床研究。

对于研发阶段的可比性试验，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，但应科学合理并且提供的结果也应可靠和可重复。由于受早期临床开发阶段分析方法的限制，单独的理化和生物学实验对于确定可比性是不充分的，因此建议结合非临床和/或临床研究。

## **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件推荐的分析研究方法来保证可比性，产品可比性的确定可以仅以质量研究为基础（见 2.2 部分）。当质量数据对确定可比性不充分时，恰当地是从非临床或临床研究中获得补充证据。非临床和临床研究的范围和类型将基于不同因素进行具体问题具体分析，其中包括：

#### ***质量研究结果***

- 药物制剂---工艺变更前后产品差异的类型、性质和范围，包括产品相关物质、杂质谱、稳定性和赋形剂在内的质量特性。

例如，新杂质可能需要进一步的毒理学研究。

- 新工艺，包括相关生产过程中测试结果在内的评估/验证的结果。
- 用于可比性研究的实验的可用性、性能和局限性。

#### ***对产品的认知水平***

- 产品复杂性，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检测结构和/或功能上的所有差异。
- 和安全性及有效性相关的产品质量与结构—活性和规格的关系；
- 治疗性蛋白、内源性蛋白和后续免疫原性之间的关系；
- 作用方式（未知 vs.已知，单一 vs.多个活性位点）

### **在产品应用和产品分类方面，与产品相关的现有非临床和临床数据**

- 治疗适应症/目标人群——对可能差异的影响在不同患者之间可能会不同，例如，对预期免疫原性的风险。建议对每个适应症分别考虑结果；
- 剂量学，例如，剂量方案，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地细微变更都会影响产品的药代动力学或受体结合；
- 之前的经验，例如，免疫原性，安全性——与最初产品或同类中其它产品的经验可能相关，特别是有关罕见的不良事件。如免疫原性结果的知识。
- PK/PD 关系，分布，清除。

### **2.5.2 研究类型**

根据不同情况，本文件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警戒研究。这些研究的目的是使变更前后的产品能够进行比较。合适的情况下，应当对这些研究进行直接比较。

## **3.术语**

### **可比性桥接研究：**

提供非临床或临床研究数据，这些数据允许从根据现有工艺生产的药物制剂外推到工艺变更后的制剂中。

### **可比性：**

该结论是指生产工艺变更前后产品在质量上具有高度相似性，对药物制剂安全性或有效性，包括免疫原性没有产生负面影响。这一结论以产品质量特性分析为基础。某些情况下，非临床或临床数据能促进得出这一结论。

### **比较性试验：**

包括试验设计、研究实施和数据评估在内的活动，用于调查产品是否具有可比性。

## 质量特性:

因能表明产品质量而被选取的一种分子或产品性质。总之,质量特性定义为鉴别、纯度、效力、产品稳定性和关于外源性因子的安全性。规程中检测的只是质量特性的一部分。

## 4.参考文献

人或动物来源的细胞系衍生的生物技术产品的病毒安全性评价 (Q5A)

对用于生产 rDNA 来源蛋白质产品的细胞表达构建分析 (Q5B)

生物技术/生物制品的稳定性试验 (Q5C)

用于生物技术产品及生物制品生产的细胞基质的来源和鉴定 (Q5D)

规范: 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)

共同技术资料 (CTD) (M4Q)

新原液和制剂的稳定试验 (Q1A) (第二版)

生物技术产品的临床前安全性评价 (S6)

临床试验的统计原则 (E9)

临床实验中对照组的选择和相关问题 (E10)