

# 生物类似药药学相似性研究的问题与解答

国家药品监督管理局药品审评中心

## 1 一、概述

2 目前，我国已有多类型、多品种的治疗用生物制品按照生物类似  
3 药途径申报并获得上市许可，产业持续发展的同时，也成为改善我国  
4 人民群众用药可及性的重要途径之一。

5 尽管已出台多项生物类似药研发和评价相关指导原则，如 2015  
6 年发布实施的《生物类似药研发和评价技术指导原则（试行）》<sup>1</sup>、2021  
7 年发布实施的《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》  
8 <sup>2</sup>和《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》<sup>3</sup>等，但生  
9 物类似药的药学研究相对复杂，候选药与参照药在质量属性和稳定性  
10 中的药学相似性研究和评价更是其中的重点与难点。因此，该产品  
11 在申报和审评过程中仍存在需要进一步明确的问题，如不同申报  
12 阶段参照药来源和批次的具体要求、多规格制剂相似性研究方案的设  
13 计、生物类似药上市后变更等。因此，为进一步指导和规范生物类似  
14 药的药学相似性研究，本文件在此前有关指导原则的基础上，总结常  
15 见问题，进一步明确技术要求，为不同申报阶段的药学研究和相似性  
16 研究提出指导性建议，供申请人/持有人参考。

17 本文适用于治疗用生物制品 3.3 类申报的产品。随着科学技术  
18 的发展和监管知识经验的积累，相关内容将不断完善与更新。

## 19 二、常见问题和技术要求

### 20 （一）研发和生产

#### 21 1. 生物类似药进行临床试验申请时，对于生产工艺和规模的要求？

22 基于质量源于设计的理念，应在全面、深入研究参照药质量，充  
23 分理解关键质量属性与生产工艺关系的基础上进行生物类似药的研  
24 发和生产。其中，生产工艺和规模是影响生物类似药质量的重要因素。  
25 临床试验申请时，应基于上述研究，合理确定生产工艺流程、关键工  
26 艺参数、中间控制项目及限度等，采用与预期商业化生产可对接的工  
27 艺和规模进行药学相似性研究和临床试验样品的生产，并采用商业化  
28 工艺和规模生产关键临床试验用样品。

29 如关键性临床试验后发生重大生产工艺变更，药学比对研究无法  
30 证明其质量可比性，存在较大不确定性或存在较高风险时，可能需要  
31 进一步开展非临床和/或临床桥接研究。

## 32 2. 候选药的制剂剂型、规格、制剂处方是否必须与参照药一致？

33 考虑对产品质量和稳定性的影响，以及参照药选择的合理性，原  
34 则上，候选药在剂型和规格上应与参照药一致。

35 制剂处方方面，建议候选药与参照药保持一致，确需不同的，应  
36 在证明其合理性的基础上，提供规范、完善的制剂处方开发研究和必  
37 要的风险评估资料，不得因制剂处方的改变而引入安全性风险，包括  
38 但不限于具有病毒污染风险辅料的使用、由辅料导致的潜在健康威胁  
39 或对制剂稳定性产生的不利影响等。

## 40 (二) 参照药的选择

### 41 1. 对药学相似性研究中参照药的来源如何要求？

42 药学比对研究各个阶段所使用的参照药，应尽可能选择中国（不  
43 含港澳台地区，下同）批准上市的原研药品，鼓励根据研发计划，尽  
44 早展开参照药的收集。

45 当获得参照药确有困难（如供应量不足/批次数较少）或计划进  
46 行全球申报时，可在确认不同国家/地区来源参照药具有可比性的前  
47 提下，组合使用其他来源的参照药进行药学相似性研究。

48 对于已在境外获批上市但在我国仅获准开展临床试验的参照药，  
49 允许在候选药的临床试验申请中采用其他国家/地区来源参照药进行  
50 药学相似性研究。

## 51 2. 针对不同来源的临床研究用参照药研究有何要求？

52 根据《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  
53 关事宜的公告（2019 年 第 44 号）》，可选择与已在我国获准开展临  
54 床试验或获批上市参照药产地不一致但由同一企业生产产品作为临  
55 床研究用参照药。此时，其可比性研究应在药学比对研究的基础上进  
56 一步涵盖非临床和/或临床研究，以证明不同来源参照药在 PK/PD 方  
57 面的可比性。

## 58 3. 多规格制剂中是否可以仅选择一种代表性规格参照药开展研究？

59 当不同规格参照药的蛋白质浓度、制剂处方组成、接触性包装材  
60 料一致，仅装量不同时，可采用一个代表性规格多批次参照药或采用  
61 多规格参照药组合开展质量属性相似性研究；稳定性相似性研究可在  
62 提供充分合理性依据的基础上简化研究方案，如采用括号法等。

63 当不同规格参照药在上述项目中存在差异时，则应选择对应规格  
64 制剂开展研究。

### 65 (三) 相似性研究

#### 66 1. 相似性研究应包括哪些方面？

67 总体上，候选药与参照药的相似性研究应至少包括质量属性相似  
68 性研究和稳定性相似性研究。质量属性相似性研究通常包括蛋白结构  
69 确证和理化特性、纯度和杂质、生物学活性、免疫学特性等。稳定性  
70 相似性研究通常包括强制降解比对研究和加速稳定性比对研究。

#### 71 2. 相似性研究中，候选药和参照药的生产日期的相关考量？

72 申请人应确保参照药在不影响其质量和稳定性的条件下运输、储  
73 存和使用。考虑贮存时长所带来的潜在影响，建议尽可能选择与参照  
74 药贮存时长相近的候选药开展头对头质量属性相似性研究，如不得不  
75 采用在更严苛条件（如长期冻存等）下保存的参照药开展质量属性相  
76 似性研究，则应提供充分的研究资料以证明该储存条件不会对产品质  
77 量产生影响；稳定性相似性研究中，可采用相近时间框数据进行比对  
78 分析和趋势分析。

#### 79 3. 不同申报阶段及不同类型产品对于候选药和参照药的具体批次要 80 求有何不同？

81 候选药和参照药的具体批次要求应结合品种具体情况、申报阶段、  
82 研究项目和分析方法的变异性综合确定。原则上，为充分了解候选药

83 和参照药的质量属性范围，避免个别批次引起的偏倚，满足统计学工  
84 具要求，应在合理范围内尽可能收集更多批次和更长时间跨度的样品  
85 数据。对于罕见病治疗用生物类似药或其他特殊情况，相似性研究中  
86 所使用参照药和候选药的批次数量可提前与监管机构进行沟通。

### 87 3.1 临床试验申请

88 临床试验申请时，原则上建议采用至少 3 批次拟申报工艺和规模  
89 生产的候选药进行质量属性相似性研究，如涉及开发批次，可在确认  
90 其代表性的基础上作为参考；参照药应至少包含 6 批次样品，其中部  
91 分结构确证类研究项目，包括：分子量、氨基酸序列覆盖率、圆二色  
92 谱、糖基化位点、热稳定性分析、红外光谱、荧光光谱，其检测结果  
93 取决于药物的氨基酸序列和空间结构，参照药可适当减少至 3 批次。  
94 建议采用至少 3 批次代表性批次候选药与参照药进行杂质谱对比研  
95 究。

96 稳定性相似性研究应采用至少 3 批次代表性批次候选药与 3 批  
97 参照药分别进行加速稳定性(6 个月)比对研究和强制降解比对研究。  
98 对于存在复杂给药过程或可以多次给药的制剂，还应开展模拟使用条  
99 件下的稳定性比对研究。

### 100 3.2 上市申请

101 上市申请时，对于纯度、异构体、糖基化修饰等受工艺影响波动  
102 较大的质量属性，候选药和参照药的批次数量应符合建立等效性模型  
103 的最低统计学要求，原则上建议采用至少 6 批次拟申报工艺和规模生

104 产的候选药和至少 10 批次参照药进行质量属性相似性研究。3.1 节  
105 中提及可减免批次的结构确证类研究项目参照药可减少至 6 批次。杂  
106 质谱研究和稳定相似性研究批次要求与临床试验申请相同。

## 107 4. 参照药和候选药的药学相似性评价中应注意哪些问题？

### 108 4.1 质量属性相似性研究

109 当相似性研究中采用了不同来源的参照药时，应在分析时将不同  
110 来源的参照药的实际检测结果和统计学范围分组列出。在各来源参照  
111 药之间未见显著差异的前提下，可将不同来源参照药的检测结果合并  
112 为一个数据集进行统计学分析。应重点关注临床试验中所使用参照药  
113 的质量属性范围，并作为相似性标准建立的重要依据。当候选药物的  
114 检测结果超出参照药实际检测结果范围时，应提供充分的支持性研究  
115 和分析资料，以证明差异不会对候选药的临床安全性、有效性产生不  
116 利影响。此外，还应关注研究项目的完整性，建议覆盖参照药制剂的  
117 关键质量属性，包括不溶性微粒水平等。

### 118 4.2 稳定性相似性研究

119 加速稳定性比对研究和强制降解研究是探索候选药和参照药质  
120 量变化趋势的有效研究手段。原则上，候选药与产品安全性、有效性  
121 密切相关的质量属性在加速条件下的变化速度不得显著快于参照药，  
122 否则，应进一步开展长期稳定性研究条件下的相似性研究。强制降解  
123 研究中，候选药的降解途径应与参照药一致。稳定性相似性研究的项

124 目应基于候选药拟定货架期标准，选择敏感的质量属性检项，全面反  
125 映候选药和参照药关键质量属性的变化情况。

126 强制降解研究应包含高温、光照、振荡、反复冻融等多种条件，  
127 以充分反映候选药和参照药在降解途径上的异同。必要时，其研究项  
128 目还需在已有质量标准检测项目的基础上额外增加对产品安全性、有  
129 效性具有影响的稳定性敏感指标，如特殊翻译后修饰等。

## 130 5. 杂质研究有何关注点？

### 131 5.1 产品相关杂质

132 对于各类生物类似药，均应开展候选药和参照药的杂质谱比对研  
133 究，分析评估杂质的种类、含量及其对产品安全性的潜在影响。原则  
134 上，对于可能影响安全性和/或免疫原性的杂质，候选药中的残留水  
135 平应不高于参照药。同时，由于生产用原材料、宿主细胞、生产工艺  
136 等方面的不同，候选药中可能发现参照药中不含的新杂质，或含量略  
137 高于参照药的已有杂质，应结合非临床和/或临床研究数据，开展充  
138 分分析，以证明其对产品的安全性和/或免疫原性不具有影响。

139 对于多肽类（含修饰产品）生物类似药，当产品中出现与参照药  
140 同时具有的同种杂质，其含量应不高于参照药。当产品中出现参照药  
141 中不存在的新杂质，需进行安全性评估，当其含量超出 0.1%时，应通  
142 过富集等方式进行定性或/和定量研究，并开展安全性评估

143 对于抗体、融合蛋白等分子量较大、结构和翻译后修饰较为复杂  
144 的产品，应对产品的分子大小异构体和电荷异构体酸碱组分进行富集

145 和分离鉴定，对其组成和生物学活性进行研究，并充分评估对产品安  
146 全性、有效性的潜在影响。

## 147 5.2 工艺相关杂质

148 由于候选药和参照药的生产工艺及宿主表达系统可能存在不同，  
149 因此需要结合现行版《中国药典》同类产品的控制限度、人体暴露量  
150 和安全性阈值等多方面因素进行安全性评估，合理拟定杂质的标准限  
151 度。

### 152 (四) 其它

#### 153 1. 候选药原液和制剂质量标准的拟定

154 生物类似药质量标准应基于参照药的质量研究结果，深入理解生  
155 产工艺和产品质量的关系，同时参考关键临床试验批次样品质量范围、  
156 代表性批次稳定性研究结果合理拟定。应采用先进、灵敏、稳健的分  
157 析方法进行质量控制，并在临床试验申请时基本完成方法学验证。原  
158 则上，所拟定候选药原液/原料药和制剂的质量标准应确保其质量控  
159 制能力不劣于参照药。当候选药质量标准与参照药不同时，应提供合  
160 理性依据。

#### 161 2. 生物类似药获批上市后发生重大变更时，开展可比性研究和/或 162 相似性研究有何考量？

163 生物类似药产品发生重大变更时，应在充分理解生产工艺和产品  
164 质量关系的基础上，评估变更对产品质量的潜在影响，依据《已上市

165 生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》、ICH Q5E 等指导原  
166 则进行风险评估和可比性研究。与参照药进行一定的相似性研究或与  
167 既往研究中获得的参照药检测结果进行相似性分析，可以作为变更研  
168 究的支持性数据。

### 169 3. 对于具有特殊辅料的生物类似药产品有何考量？

170 对于包含特殊辅料的产品，如重组透明质酸酶，建议对其开展全  
171 面的特征鉴定和稳定性研究，并制定完善的入厂/自检质量标准；对  
172 于组分复杂的功能性辅料，如硫酸鱼精蛋白，由于其来源和批次间的  
173 潜在质量差异，应分别采用多批次样品开展等相点等功能性研究。

174

## 参考文献

175

176

177

178

179

180

181

1. 药品审评中心. 《生物类似药研发和评价技术指导原则（试行）》. 2015
2. 药品审评中心. 《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》. 2021
3. 药品审评中心. 《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》. 2021