

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）》¹、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 ²和《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》³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共性问题，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