



中国药学杂志
Chinese Pharmaceutical Journal
ISSN 1001-2494, CN 11-2162/R

《中国药学杂志》网络首发论文

题目：生物类似药说明书撰写的技术思考
作者：唐崇淇，钱思源，葛玉梅，宋丽娜，徐刚领，赵聪，韩鸿璨，谢松梅
网络首发日期：2022-11-14
引用格式：唐崇淇，钱思源，葛玉梅，宋丽娜，徐刚领，赵聪，韩鸿璨，谢松梅. 生物类似药说明书撰写的技术思考[J/OL]. 中国药学杂志.
<https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2162.R.20221114.0831.002.html>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

生物类似药说明书撰写的技术思考

唐崇淇, 钱思源, 葛玉梅, 宋丽娜, 徐刚领, 赵聪, 韩鸿璨, 谢松梅*
(国家食品药品监督管理局药品审评中心, 100022 北京)

【摘要】目的：探讨生物类似药说明书撰写的技术考虑。**方法：**调研国内外已发布的生物类似药说明书管理和技术要求，对比不同国家在监管方面考虑的异同，通过分析生物类似药本身的研发特点，并结合我国现有的说明书法律框架，形成生物类似药说明书撰写的技术考虑。**结果与结论：**生物类似药通过证明其与参照药具有相似性而支持其上市，因此，生物类似药说明书有效性和安全性信息应主要按照参照药说明书进行撰写。同时，考虑到生物大分子及适应症外推等因素的复杂性，在说明书中标明其为生物类似药、使用商品名加以区分、结合自身研究情况简述其药代、药效和临床比对试验设计和主要研究结果等，将有助于为生物类似药上市后风险控制、安全性监测及临床医生和患者合理用药等提供科学依据。

【关键词】 生物类似药；说明书；撰写；技术考虑；参照药

Technical Consideration on the Labels of Biosimilar Products

TANG Chong-qi, QIAN Si-yuan, GE Yu-mei, SONG Li-na, XU Gang-ling, ZHAO Cong,
HAN Hong-can, XIE Song-mei*

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, NMPA, Beijing 100022,
China)

【ABSTRACT】 OBJECTIVE: To explore the technical considerations on the labels of biosimilar products. **METHODS:** Investigate the guidances of biosimilar labeling at home and abroad, compare the similarities and differences on regulatory considerations in different countries, and form technical considerations on biosimilar labels by analyzing the research and development characteristics of biosimilars and combining with existing Chinese regulatory framework of labels. **RESULTS AND CONCLUSIONS:** Biosimilars support their marketing by demonstrating their similarity to the reference drug. Thus, the efficacy and safety information of the biosimilars should be written mainly according to the label of reference drug. Meanwhile, considering the complexity of biological macromolecules, marketing comparison studies, and extrapolation of indications, etc., it is recommended to mark them with a biosimilar statement in the label, Considering the

作者简介：唐崇淇, 女, 硕士, 研究员助理 研究方向: 新药技术审评

***通讯作者：**谢松梅, 女, 博士, 主任药师 研究方向: 新药技术审评

complexity of factors such as biological macromolecules and extrapolation of indications, mark them as biosimilars in the instructions, use trade names to distinguish them, and briefly describe their pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical comparison trial design based on their own research. and main research results, which will help provide scientific basis for biosimilar post-market risk control, safety monitoring, and rational drug use by clinicians and patients.

[KEY WORDS] Biosimilar products; label; writing; technical consideration; reference drugs

生物类似药是指在质量、安全性和有效性方面与已获准注册的参照药具有相似性的治疗用生物制品。参照药的定义为已获批准注册的，在生物类似药研发过程中与之进行比对试验研究用的产品，包括生产用的或由成品中提取的活性成分，通常为原研产品^[1]。药品说明书是由药品上市许可持有人提出，经药品监管部门审核的重要法律性文件，是向医务人员、患者传达药品信息的重要载体。目前我国及多个国家监管机构均先后出台了生物类似药相关技术指导原则，其中，我国于2015年、2018年、2019年和2021年先后出台了《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》^[1]《生物制品通用命名指南》^[2]《生物类似药研发相关问题问与答》^[3]《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》^[4]4份指导性文件，并提出一些对生物类似药说明书撰写的建议。但是目前仍尚未出台专门针对生物类似药说明书撰写的技术规范，有待进一步细化完善。

1. 国外监管机构对生物类似药说明书的技术要求

通过系统调研梳理国外多个监管机构对生物类似药说明书管理及撰写的技术要求发现，各国监管机构相关要求基本一致，即：生物类似药说明书中【适应症】【用法用量】等有效性信息及【不良反应】【注意事项】【禁忌】等安全性信息应参考参照药的相关内容进行撰写，同时说明书中应标明其为生物类似药。但对于是否在说明书中纳入生物类似药和参照药之间的药代和临床比对试验数据，不同监管机构的考量有所不同。具体如下。

2018年7月美国出台了《生物类似药说明书行业指南》，主要建议包括：①说明书中标注生物相似性声明，即在脚注中声明某品种为某参照药的生物类似药，并对生物类似药的概念进行阐述；②在生物类似药说明书应纳入参照药的相关数据和信息。因为临床比对试验与参照药注册试验之间存在终点、研究人群不同等问题，不能证明生物类似药的安全性和有效性，所以认为生物类似药说明书不应包括为支持证明生物相似性而开展的临床试验的说明或数据；③说明书适应症、用法用量应在参照药已批准且可外推范围内与参照药保持一致；④不良反应等安全性信息应尽可能全面。生物类似药说明书的内容应与参照药说明书相似，还应包含针对该生物类似药所必需的信息，这种信息可以与参照药说明书的信息不同从而反映生物类似药和参照药之间的差异，另外，需注意避免产生未外推适应症已获批的误解，必要

时可以删改；⑤免疫原性信息应与参照药一致，置于不良反应项下，并建议作如下表述：与所有治疗性蛋白一样，本品可能有免疫原性。抗体形成的检测特别依赖于检测的敏感性和特异性。此外，在检测中所观察到的抗体（包括中和抗体）阳性检出率可能受多种因素影响，包括检测方法、样本处理、样本收集时间、合用药物以及潜在疾病。鉴于这些原因，抗体检出率与其他相关研究的比较可能产生误导；⑥生物类似药命名及说明书中名称使用方面，生物类似药的通用名命名采用在非专利名词后添加后缀，后缀为随机4位小写字母，没有任何意义，其中至少有3个不同字母作为区分。如果生物类似药没有商品名称，则应使用生物类似药的通用名。生物类似药的商品名用于针对生物类似药的描述性建议，包括适应症、用法用量、剂型、规格，且不限于黑框警告、禁忌、警告和注意事项以及药物相互作用等项目。当生物类似药说明书中描述来自参照药临床试验或数据时，应使用参照药的通用名，通常是在不良反应和临床试验项下。在同时适用于生物类似药和参照药的风险性信息中，宜在通用名后添加“制品”一词，以表明该部分内容既适用于生物类似药，也适用于参照药^[5]。

欧洲药品管理局发布的《生物类似药欧盟指导原则-健康专业人士》中对生物类似药的技术要求与美国要求类似：①说明书中应添加生物类似药声明，置于说明书的临床试验部分；②说明书中的安全有效性内容应按照参照药的说明书进行撰写，其中，对于生物类似药获批的适应症，其安全有效性内容应参照参照药说明书内容撰写，而对于生物类似药相对参照药尚未获批的适应症，不应纳入其有效性信息，但是应涵盖其安全性信息；③生物类似药命名及说明书中名称使用方面，生物类似药通用名与参照药相同。对于说明书中有关参照药的安全有效性信息，则仅提及通用名而不提及参照药的商品名^[6]。

日本生物类似药说明书总体也参照参照药说明书进行撰写。生物类似药的不良反应、药代动力学、临床试验项要结合自身情况和研究结果撰写，其他各项基本与参照药一致^[7]。

根据加拿大健康管理局发布的《产品专著模板-附件 D-生物类似药》，生物类似药说明书一般包括3个部分，包括健康专业信息、科学信息和患者医疗信息。第一部分主要纳入生物类似药获准参照药相关适应症的信息，有具体差异的在相应部分适当注明。其中，在适应症部分注明生物类似药所获批的适应症是基于生物类似药与参照药的相似性。用法用量部分注明：为了帮助确保生物产品（包括生物仿制药）的可追溯性，卫生专业人员应认识到记录商品名和通用名以及其他特定标识，例如药品识别号（DIN）和所提供产品的批次/批号具有重要意义。禁忌和不良反应项下主要依据参照药的安全性信息，而且仅限于生物类似药获批参照药的适应症范围内的安全性信息。第二部分的药品信息主要基于生物类似药。其临床试验内容划分为两部分，一部分是临床试验，纳入的是参照药的确证性临床试验信息；另一部分是对比临床试验，纳入的是生物类似药与参照药进行药代比对和临床比对试验的信息。第三部分明确告知患者本品为生物类似药，生物类似药是根据其与已获批准的参照药的相似性而获批准的^[8]。

2.我国现有技术指南对生物类似药说明书的要求

2015年2月,我国食品药品监管总局发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》中提到,生物类似药说明书“应符合国家相关规定的要求,原则上内容应与参照药相同,包括适应症、用法用量、安全性信息等。当批准的适应症少于参照药时,可省略相关信息。说明书中应描述候选药所开展的临床试验的关键数据”^[1]。

2018年11月,国家药典委员会发布的《生物制品通用名称命名指南》中写道,“在我国现有药物警戒的追溯体系下,对于重组治疗性生物技术产品,参照国际上大多数国家的原则,现阶段对国内上市的原研生物制品以及具有相同活性成分结构和相同作用机理的非原研生物制品,均采用相同的通用名称,在符合国家相关法规的前提下,可通过申请不同的商品名作为进一步区分;为指导临床用药,对于非原研生物制品(包括生物类似药)需要在说明书中注明与原研药进行相似性比较的研究情况以及药物替换风险的说明”^[2]。

2019年7月,在国家药监局药品审评中心发布的《生物类似药研发相关问题问与答》中也提出了对生物类似药说明书的撰写要求:生物类似药说明书的撰写应当以不影响临床使用和有利于上市后安全性监测为基本考虑。目前,建议在说明书首页页眉添加,例如:“类似药商品名(×××单抗)是参照药商品名(×××单抗)的生物类似药”。首页页脚添加生物类似药定义:“生物类似药是指支持此生物制品获得上市批准的数据已证明该生物制品与国家药品监督管理局批准的参照药高度相似,并且没有临床意义上的差异。本品说明书与原研产品说明书保持一致。”生物类似药说明书中的临床试验数据应体现有效性和安全性,而不是体现相似性。生物类似药说明书中名称的使用需注意参照药商品名、类似药商品名与通用名的差别。在引用参照药临床研究数据时,建议使用参照药的通用名而非商品名^[3]。

由此可见,我国发布的多个生物类似药技术指导性文件中均对生物类似药说明书内容的撰写提出了一些要求,但尚待进一步细化完善,包括通用名和商品名的使用和表述,以及应如何充分体现安全性和有效性信息等方面,以更好地用于支持生物类似药上市后风险控制、安全性监测及医患合理用药。

3.我国生物类似药说明书撰写的思考和建议

3.1 生物类似药说明书撰写的总体思考

生物类似药的研发是基于逐步递进的原则,依赖从药学、非临床到临床的全面比对试验,确认其与参照药的相似性进而支持其上市。因此,生物类似药说明书有效性和安全性信息应考虑结合研究情况,参照参照药说明书内容进行撰写。与小分子化学药物不同,生物制品具有分子量大、结构复杂、生物活性对其结构完整性依赖性强、生产工艺复杂等特点^[9],所以

生物类似药难以在结构、工艺、质量方面与参照药做到完全等同。因此，生物类似药说明书中应关注生物类似药相关标注、科学全面撰写其安全有效性信息等，以助于对其上市后安全有效使用及全生命周期评价具有重要指导作用。

临床比对试验设计时敏感模型的科学选择和设计对充分评估生物类似药与参照药之间疗效和安全性的相似性及适应症外推至关重要。根据《生物类似药相似性评价和适应症外推》指导原则^[4]，敏感模型的选择与新药研发的关键临床研究设计可能存在一些不同考量，包括研究人群、给药剂量、疗效指标、研究周期、免疫原性、采集方式、统计学方法等方面，其更侧重于如何检测出类似药与参照药之间安全性和有效性上的差异。因此，生物类似药临床试验项下内容应结合批准适应症范围参照参照药说明书相应内容进行撰写。但同时，应考虑将生物类似药与参照药的药代、药效和临床比对试验设计和结果的关键摘要信息纳入说明书中，可以使医务工作者和患者获知哪些适应症是以临床试验数据直接支持的，哪些适应症是通过外推数据间接支持的，进而帮助医患在外推适应症的用药选择、安全性监测及风险控制方面提供科学指导。因此，建议在生物类似药说明书中撰写药代和临床比对试验关键摘要信息，这与国内《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》中建议的“说明书中应描述候选药所开展的临床试验的关键数据”考虑一致^[1]。

3.2 生物类似药说明书撰写的建议

3.2.1 生物类似药声明

生物类似药并非与参照药一样通过自证有效性和安全性注册上市，而是通过临床比对试验证明与参照药的相似性，同时通过适应症外推获得参照药的其他相关适应症。因此，鉴于生物类似药的特殊性，确有必要在说明书中的醒目的位置明确指出本品为生物类似药，这在国家药品监督管理局药品审评中心发布的《生物类似药研发相关问题问与答》^[3]中已有要求。

3.2.2 产品名称

对于生物类似药的命名，国家药典委员会《生物制品通用名称命名指南》^[2]明确，生物类似药与参照药使用相同的通用名，生物类似药可申请商品名与同类产品进行区分，以更好地追溯生物类似药全生命周期药物警戒信息。国家药监局药品审评中心发布的《生物类似药研发相关问题问与答》中也提及，在说明书中引用参照药的有效性和安全性信息时，建议使用参照药的通用名而非商品名。此外，在描述生物类似药与参照药的药代和临床比对试验数据时，可考虑使用各自的商品名予以区分。

3.2.3 适应症和用法用量

生物类似药的适应症、用法用量应在参照药批准的适应症、用法用量范围内。生物类似

药的适应症外推应基于整体相似性评价及适应症外推的标准进行确认。对于未达到外推标准的适应症不应纳入生物类似药适应症范围内，须待后续提供相关证据支持该适应症的申报。用法用量部分建议按照已获批参照药的适应症所对应的用法用量进行撰写。

3.2.4 安全性和免疫原性

安全性信息主要包括【警示语】【不良反应】【禁忌】【注意事项】以及特殊人群等项下相关内容。安全性信息应考虑分为上市前和上市后两部分，大多数情况下生物类似药批准的适应症范围在参照药之内或与后者保持一致，安全性信息应参考参照药信息尽可能全面阐述。但对于参照药已批准但是生物类似药尚未获批的适应症人群特定的安全性信息，不建议列入其说明书中，以免带来误解。这些适应症相关的特定安全性信息应在后续提供试验证据并获得相关适应症批准时再考虑纳入。鉴于生物类似药上市前比对临床试验中获得的安全性信息有限，因此，上市许可持有人应提供生物类似药自身上市后更大样本和更长周期的安全性信息并不断纳入说明书中，以指导医患安全有效用药。

免疫原性信息应在安全性信息项下进行阐述，因此可在【不良反应】项下标注免疫原性声明：本品可能具有免疫原性。由于阳性抗体的检出率受检测方法、样本处理、样本收集时间、合用药物以及潜在疾病等多种因素影响，因此与其他相关研究的抗体检出率进行比较时有可能产生误导。

3.2.5 药代动力学和临床试验

【药代动力学】和【临床试验】项下应参照参照药的信息进行撰写。考虑到生物大分子及适应症外推等因素的复杂性，建议将生物相似性研究完整的药代比对和临床比对试验的关键摘要信息纳入【临床试验】项下，简要描述包括总体设计、研究人群、样本量、研究周期、主要疗效指标等关键信息及相应结果。临床比对试验数据同时纳入有效性、安全性和免疫原性终点。这样可以使临床医生和患者了解到该生物类似药临床对比研究设计，所获得相似性结果及适应症人群外推的数据基础，有助于临床使用时尤其外推人群使用时做好风险控制。

4. 展望

自 2015 年至今，我国药品监管机构已针对生物类似药研发和评价先后出台两项技术指导原则和一项技术问答，均对生物类似药说明书撰写提出了不同程度的指导性建议。然而，近年来，随着我国研发上市的生物类似药种类和数量的逐步增多，临床医生和患者急需充分了解已上市生物类似药的安全有效性特征以用于指导临床合理用药。同时，国内医生和患者对生物类似药的研发特点认知有限，因此，科学规范撰写生物类似药说明书至关重要。本文通过系统调研梳理国内外有关生物类似药说明书指导性意见和撰写情况，对我国生物类似药

说明书撰写提出细化建议，即：在有效性、安全性信息与参照药说明书基本保持一致的原则下，考虑到生物类似药结构的复杂性和相似性研究和适应症外推的特殊性，在说明书中增加生物类似药标识、简述生物类似药与参照药之间比对试验的概要信息等。期望这些细化建议将有助于医生和患者全面了解生物类似药的上市基础，在同类产品的不同生物类似药之间合理选择和使用；有助于工业界及医患针对性开展生物类似药全生命周期安全性监测和风险控制，不断优化此类药物临床获益和风险；有助于工业界科学规范撰写生物类似药说明书。

参考文献：

- [1] National Medical Products Administration. Technical guidelines for the development and evaluation of biosimilars (Draft) [EB/OL]. (2015-02-28) [2022-08-03]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300003.html>.
- [2] Chinese Pharmacopoeia Commission. Guidelines for naming common names of biological products [EB/OL].(2018-11-21) [2022-08-03]. <http://www.chp.org.cn/view/ff80808166ed5beb0167394c535879c1?a=BZSWZP>
- [3] Center for Drug Evaluation, NMPA. Questions and answers about biosimilar drug development [EB/OL] (2019-07-31) [2022-08-03]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=LargePage&id=bdcccc00bfc87e139>
- [4] Center for Drug Evaluation,NMPA. Technical Guidelines for Similarity Evaluation and Indication Extrapolation of Biosimilars [EB/OL] (2021-02-18) [2021-04-26]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=LargePage&id=8d7a496de07390b5>
- [5] FDA. Labeling for Biosimilar Products: Guidance for Industry[EB/OL]. (2018-07-18) [2022-08-03]. <http://www.fda.gov/media/96894/download>.
- [6] EMA. Biosimilars in the EU-Information Guide for Healthcare professional[EB/OL]. (2019-10-29) [2022-08-03]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf
- [7]Chen Y, Wang H B, Yu M, etc. Comparative study of the regulation of label for biosimilar drugs of different countries and recommendation on improvement for China [J].Drug & Clinic, 2018, 34 (4): 900-903.
- [8] Health Canada. Product monograph template-schedule D-biosimilar biologic drug [EB/OL]. (2017-05-15)[2021-04-26]. https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/monograph/pmappj_mpannj-eng.pdf
- [9] Xie S M,GAO C Y,BAI Y, etc. Considerations for Design and Evaluation of Clinical Similarity Comparison Trial of Biosimilars[J], Chin Pharm J(中国药学杂志),2015,50(6):490-493.