



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：生物类似药质量相似性评价和技术要求
作者：宋丽娜，徐刚领，葛玉梅，唐崇淇，谢松梅
网络首发日期：2022-11-14
引用格式：宋丽娜，徐刚领，葛玉梅，唐崇淇，谢松梅. 生物类似药质量相似性评价和技术要求[J/OL]. 中国药学杂志.
<https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2162.R.20221111.1518.006.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。

生物类似药质量相似性评价和技术要求

宋丽娜¹, 徐刚领^{1,2}, 葛玉梅¹, 唐崇淇¹, 谢松梅¹

(1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022; 2. 中国食品药品检定研究院单克隆抗体产品室, 国家卫生健康委员会生物技术产品检定方法及其标准化重点实验室, 国家药品监督管理局生物制品质量研究与评价重点实验室, 北京 102629)

[摘要] **目的:** 探讨生物类似药质量相似性评价和技术要求。**方法:** 调研国内外生物类似药质量相似性研究和评价相关技术指南, 结合生物类似药的研发特点和审评实践, 形成生物类似药质量相似性评价和技术要求的基本考虑。**结果与结论:** 质量相似性研究是生物类似药整体相似性评价和适应症外推的基础, 其药学开发应围绕参照药的目标产品质量概况进行研究和设计。本研究详细阐述生物类似药药学研究的技术要求, 包括参照药和候选药的选择、关键质量属性的认知和评估、药学研究和评价要素等, 并侧重对生物类似药质量相似性研究和评价的科学考量展开详细讨论, 包括质量属性风险评估、质量相似性评价方法和标准、质量相似性研究结果评估以及支持生物类似药整体相似性和适应症外推的物质基础评价等, 为生物类似药质量相似性评价提供细化和规范的指导建议, 供工业界、研发者及监管机构参考。

[关键词] 生物类似药; 药学评价; 质量相似性

Quality Similarity Evaluation and Technical Requirement of Biosimilar Products

Song Li-na¹, Xu Gang-ling^{1,2}, Ge Yu-mei¹, Tang Chong-qi¹, Xie Song-mei¹

1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China;
2. Division of Monoclonal Antibodies, National Institutes for Food and Drug Control, NHC Key Laboratory of Research on Quality and Standardization of Biotech Products, NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Biological Products, Beijing 102629, China

[ABSTRACT]OBJECTIVE: To explore biosimilarity evaluation and technical requirement of biosimilar products per quality perspective. **METHODS:** Investigate

宋丽娜, 女, 硕士 高级工程师 研究方向: 生物制品药学评价和研究 Tel: (010)85243057

徐刚领, 男, 硕士 助理研究员 研究方向: 单克隆抗体质量控制评价和研究 Tel: (010)53852178

宋丽娜和徐刚领为共同第一作者。

the technical guidelines on quality similarity assessment and evaluation for biosimilar products both domestic and abroad, and form the general considerations for quality similarity evaluation and technical requirements based on the development characteristics and technical review practices of biosimilar products. **RESULTS and CONCLUSION:** Biosimilar products are therapeutic biologics which is similar to the marketed reference products in the perspective of quality, safety and efficacy. Quality biosimilarity study is the basis of biosimilar overall similarity evaluation and indication extrapolation. The pharmaceutical development of biosimilar products should focus on the research and design of the quality target product profile(QTPP) of reference products. In this article, it is expected to interpret in detail the technical requirements of pharmaceutical research and evaluation, including the choice of reference and candidate products, the assessment of critical quality attributes, the key elements of chemistry, manufacture and control(CMC) development and evaluation etc. Besides, the article is mainly focused on quality consideration on biosimilarity study and evaluation, including risk assessment of quality attributes, quality biosimilarity assessment approach and criteria, the result analysis of biosimilarity, the material basis to support the overall biosimilarity and indication extrapolation, in the purpose of providing detail and common advice to quality biosimilarity assessment to industry, researchers and regulatory agencies.

[Keywords] biosimilar products ; chemistry Manufacture and control (CMC) evaluation; quality biosimilarity

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。随着原研生物药专利和数据保护到期，国内外医药企业掀起了生物类似药开发的热潮，以更好地满足患者对于生物治疗药物的可及性和可负担性。与传统化学药物相比，生物药具有相对分子质量大、结构复杂、修饰类型和变体多样化、生物活性对空间结构依赖性强等特点，生产工艺的细微差异有可能带来产品质量的变化，因受制于原研药品生产工艺和质量控制信息获取

的局限性，给生物类似药研发和评价带来诸多困难和挑战。原国家食品药品监督管理总局于 2015 年发布了《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》^[1]，对生物类似药的研发、评价和管理工作具有重要意义，国内已有多个生物制品按照生物类似药研发申报并获批上市。为了进一步规范和指导生物类似药开发和评价，推动生物医药行业健康发展，国家药品监督管理局在该指导原则的基础上增补《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》（简称指导原则），旨在为工业界、研发者及监管机构提供技术参考。

生物类似药研发和评价的基本原则应遵循比对原则、逐步递进原则、一致性原则、相似性评价原则^[1]。药学比对研究是生物类似药研发和评价的基础和前提，是简化非临床和临床试验的先决条件。2015 年发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》中，药学研究和评价从一般考虑、工艺研究、分析方法、特性分析、质量指标、稳定性研究、药学研究相似性评价等方面进行阐述，仍适用于指导生物类似药开发和评价。2021 年发布的指导原则^[2]中的药学内容侧重并聚焦在如何进行生物类似药质量相似性评价，进一步阐明对候选药和参照药选择的基本考虑，强调对产品关键质量属性认知和评估的重要性，增补药学研究和评价要素的内容和基本考量，并对质量相似性评价中质量属性风险评估、质量相似性评价方法和标准、质量相似性研究结果评估以及支持生物类似药整体相似性和适应症外推的物质基础等展开详细的讨论，为生物类似药药学相似性研究和评价提供更为细化和规范的指导建议。本文重点对指导原则中药学相关内容进行介绍，并结合指导原则起草和审评实践探讨生物类似药药学评价的相关要求。

1 相似性定义

所述“相似性”是指候选药与已获准注册的参照药整体相似，且在质量、安全性及有效性方面不存在有临床意义的差别。美国 FDA 在 Public Health Service Act (PHS Act) section 351(i)中也对生物药“相似性”定义进行阐述，即生物类似药候选药与参照药应高度相似，尽管二者在临床上非活性组分之间具有微小差异，但在安全性、纯度和效力方面应不存在临床意义的差异。欧盟《生物类似药指南》^[3]中也强调基于全面的比对研究证明候选药在质量特性、生物学活性、安全性和有效性方面应与参照药具有相似性。因此，虽然不同监管机构对生物类似药相似性的表述不尽相同，但是生物类似药“相似性”的核心都是基于药学、非临

床和临床试验的整体证据链进行综合评估。

2 相似性评价的一般考虑

整体相似性评价是建立在候选药和参照药质量相似的基础上，针对药学比对研究中所观察到的候选药和参照药之间的质量差异，可进一步在后续非临床和临床试验中进行有针对性的设计和研究，评估该差异是否具有临床意义，以支持整体相似性评价和结论。不同于创新药阶段性、渐进性的研发模式，生物类似药可在与原研产品全面、深入、彻底的质量对比研究基础上，科学合理简化非临床和临床试验。指导原则中阐明了相似性判定的基本原则，前期药学研究结果显示，候选药与参照药之间存在微小差异，如后续针对性非临床和临床比对研究未检测到相关临床意义的差异时，则可认为候选药与参照药之间具有相似性。对于前期药学研究显示出现明显差异的，以及前期药学研究显示存在微小差异且后续非临床和/或临床试验检测到具有临床意义的差异时，则不能判定为相似。

3 药学相似性评价要求

生物类似药的药学开发应围绕参照药的目标产品质量概况进行设计和研究，药学比对研究应当以证明候选药与参照药的质量相似性为目的，进行科学合理的研究设计。生物治疗药物是由不同修饰类型的变体组成，批内异质性和批间微小差异与细胞培养过程、纯化工艺操作、生产过程控制、分析方法变异、制剂处方组成以及贮存运输条件等密切相关，而相关变体有可能对重组蛋白的生物学特性产生影响，进而影响免疫原性、体内代谢和临床疗效等。因此，原则上候选药应尽量选择与参照药相同的表达体系、生产工艺、制剂处方和包装材料等，上述存在差异时均有可能对产品安全性、有效性和免疫原性相关的质量属性产生影响，应进行严谨科学的评估。但是，生物类似药研发企业往往难以获得原研产品的工艺开发和质量控制信息，通常可基于对原研产品目标产品质量概况的理解、特性鉴定和质量研究建立的质量范围，以及关键质量属性与临床获益-风险之间的相关性认知等，有目标地进行生产工艺开发和设计，并根据自身的平台知识、分析技术和生产经验制定稳健的产品控制策略。

质量相似性研究贯穿在生物类似药开发的全过程，早期临床开发应初步建立候选药和参照药的质量相似性，临床期间持续积累参照药足够代表性批次的质量信息，以及候选药生产和开发经验，开展候选药和参照药之间全面的质量比对研

究。质量相似性研究和评价应结合产品特点个案化考虑，候选药和参照药之间质量相似性评价取决于对产品关键质量属性的识别和评估，以及理解产品质量属性、作用机制与临床获益-风险之间的相关性。此外，质量相似性评价在一定程度上还取决于灵敏、可靠的分析方法是否具备对蛋白相对分子质量、复杂程度（高级结构、翻译后修饰）、异质性、生物学功能、杂质谱和降解途径等进行表征鉴定的能力。如候选药和参照药在某些质量属性上存在差异，应结合临床作用机制，质量差异对临床安全性、有效性和免疫原性等方面的影响等进行综合评价。

3.1 参照药和候选药的选择

参照药是指已批准注册的，在生物类似药研发过程中与之进行比对研究用的产品，通常为原研产品^[1]。对参照药开展全面的特性鉴定和质量研究是建立生物类似药相似性评价标准的依据，也是候选药进行工艺开发、制定质量标准和产品控制策略的重要参考，因此在参照药选择方面应合理、谨慎。不同国家和地区生物类似药指导原则中均对参照药的选择和来源提出要求^[3-7]，通常建议采用当地监管机构批准的原研产品作为研究用参照药，为了促进生物类似药全球开发避免不必要的重复研究，在选择非当地监管机构批准的原研产品作为参照药时，则需要与当地监管机构批准的原研产品进行桥接研究，或证明可代表当地监管机构批准的原研产品。因此，指导原则中对药学比对研究用参照药的选择提出一般考虑，即药学比对研究各个阶段所使用的参照药，应尽可能选择中国批准上市的原研药品。对研发过程中选择同一上市许可持有人在其他国家和地区批准上市的原研药品作为参照药的，应与中国批准上市的原研药品进行质量桥接研究。上市申请时，应以中国批准上市的原研药品作为参照药建立与候选药的质量相似性。需要关注的是，对于开发罕见病药物的生物类似药，则建议就原研药的来源和批次要求与监管机构开展讨论。

药学相似性比对研究需要充分评估候选药和参照药的批间质量差异^[6]。以单克隆抗体为例，其潜在的降解片段、聚集体和修饰变体（如糖基化、赖氨酸剪切、天冬氨酸脱酰胺、蛋氨酸氧化等）在宏观上表现为分子大小异质体、电荷异质体、糖型异质体等，而上述变异体可能与细胞培养、纯化操作、过程控制、储存运输等密切相关，生产工艺条件和分析方法变异等因素也可能引入产品质量的批间差异。技术指南中要求药学比对研究应纳入足够代表性批次的参照药建立相似性评

价可接受范围，批次数量的要求取决于质量属性和分析方法的变异程度，应能对候选药和参照药的质量相似性进行有意义的比较。比如在批次数量上，美国 FDA 要求纳入至少 10 批次具有一定时间跨度的参照药与 6~10 批次商业化生产和临床试验用的候选药进行质量比对研究，以捕获参照药的质量属性变异范围以及充分理解和评估候选药的批间质量差异^[5]。

对于药学比对研究所使用的候选药，应尽可能选择商业化生产代表性工艺条件制备的批次，包括临床试验批次、工程批次、商业化工工艺验证批次等。生物类似药候选药临床开发过程中往往不可避免发生生产工艺变更、规模放大、场地转移等，应参考 ICH Q5E^[8]等相关技术指导原则充分评估不同工艺和规模下候选药质量的可比性。此外，重组蛋白制品的关键质量属性在很大程度上取决于原液生产工艺和过程控制，比对研究用候选药制剂应尽可能来源于不同的原液批次，以充分体现产品的批间变异性，所评估的制剂特定质量属性取决于制剂生产工艺的情况除外^[5]。

以 FDA 批准的辉瑞的阿达木单抗生物类似药 Abrilada（通用名：adalimumab-afzb）为例^[9]，上市申请时质量相似性评价纳入 68 批美国批准上市的原研药和 77 批欧盟批准上市的原研药，原研药在有效期内的时间跨度达 20 个月，并与 10 批独立批次候选药（包括 7 批商业化规模制剂、2 批商业化规模原液和 1 批开发批次原液）从结构鉴定、理化特性、生物学活性和功能、稳定性特征等方面进行比对研究。FDA 批准的 Mylan 公司的曲妥珠单抗生物类似药 Ogivri（通用名：trastuzumab-dkst）^[10]，质量相似性评价纳入 28 批美国批准上市的原研药和 38 批欧盟批准上市的原研药，原研药有效期的时间跨度长达 6 年，并与 16 批次候选药开展全面的比对研究，包括一级结构、蛋白含量、高级结构、分子大小/电荷异质体、糖基化修饰、生物学活性、Fc 受体结合活性等。

3.2 关键质量属性的认知和评估

对参照药关键质量属性的认知和评估，是药学比对研究的重要基础。可基于产品的临床作用机制，国内外公开的文献数据以及参照药质量和临床试验结果的相关性等，识别和判断参照药的关键质量属性。对参照药质量属性与临床获益-风险相关性的理解和研究越深入，越有助于建立参照药目标产品质量概况并对质量属性进行风险分级。

生物类似药的药学开发以尽可能减少候选药和参照药的质量差异为目标，因此生物类似药研究和开发的针对性和目标性更为明确。生物类似药研发单位需要基于自身的平台知识、分析技术和生产经验制定稳健的产品控制策略，因此对于药物开发所适用的 ICH Q8^[11]等相关技术指导原则的理念仍适用于生物类似药。采用质量源于设计的策略可提升生物类似药的开发效率，有助于建立稳健的质量控制方案，进而保证生物类似药产品生命周期中的可比性与相似性^[12]。因此，指导原则中提出鼓励采用先进的工艺开发方法理解候选药关键物料属性、关键工艺参数和关键质量属性之间的相关性，有针对性地开发工艺和制定产品控制策略，建立起综合物料、工艺、设施设备、过程控制、放行和稳定性检测等要素的有效质量风险控制体系。

3.3 药学研究和评价要素

2015 年发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》药学研究和评价要求仍适用于指导生物类似药开发，本指导原则起草过程中结合生物类似药审评实践和业界普遍关注的问题，进一步增补药学研究和评价要素的基本考虑，包括候选药临床开发期间药学变更研究和评价、改变宿主细胞和表达载体的潜在影响、分析方法的选择和验证要求、质量标准设定的依据和基本考虑、稳定性比对研究的意义，以及候选药上市后增加参照药新获批的适应症时，产品质量回顾分析对适应症外推的支持程度评估等。

生物类似药的药学研究思路不同于创新药循序渐进的特点，药学开发和优化以围绕参照药的目标产品质量概况开展。因此候选药在开发过程中可能会根据对参照药质量研究的结果优化和改进生产工艺，并根据开发阶段和生产要求适时进行规模放大或场地转移等，对于候选药开发期间的药学变更，可参照国内外生物制品药学变更相关技术指导原则开展变更前后可比性研究，根据变更程度和风险谨慎评估对产品质量的影响。生物类似药整体相似性评价是建立在质量、安全性及有效性相似的基础上，因此建议生物类似药在临床期间应尽可能减少药学变更，采用商业化工艺生产临床试验样品，以最大程度上减少生物类似药候选药开发的不确定性以及非临床/临床桥接研究。对于变更前后产品质量存在差异的，应关注变更后样品质量是否与参照药质量相似或存在质量差异，必要的情况下，还需要重新评估与参照药的质量相似性。

原则上生物类似药的氨基酸序列应与参照药相同，对于同种异型抗体，通常不宜按照生物类似药开发，有研究表明不同恒定区同种异型抗体会影响其 FcRn 亲和力和体内半衰期^[13]。此外，对采用不同于参照药所用的宿主细胞、表达体系等，也需进行充分研究。以靶向表皮生长因子受体（EGFR）的西妥昔单抗为例，原研药系采用 SP2/0 宿主细胞表达的人鼠嵌合抗体，其重链可变区存在糖基化位点，并且 Sp2/0 细胞表达的 α 1-3 半乳糖修饰和 N-羟乙酰神经氨酸（NGNA）也是造成临床上过敏反应的潜在原因^[13]。如变更宿主细胞和表达载体，则可能影响蛋白翻译后修饰（如糖基化），或引入新的工艺相关杂质^[5]，并且抗体糖基化修饰位点、种类和水平可能对产品安全性、有效性和免疫原性等产生潜在影响，应进行充分的研究和论证。WHO 生物类似药指南中也提出，如果糖基化修饰改变产品的人体分布特征，进而改变临床给药剂量，则不宜按照生物类似药开发^[7]。此外，如果采用“Biobetter”研发策略，如可变区糖基化位点突变/去除、人源化程度提高、亲和力优化等，此类改构氨基酸序列已不同于原研产品，则也不宜按照生物类似药的路径进行开发^[14]。

生物类似药质量相似性评价取决于对产品特性认知的深度和维度，所选择的质量对比分析方法是否可以符合预期的分析目的，以及是否采用先进、灵敏、正交的试验方法对候选药和参照药进行全面的质量比对研究，并针对同一质量属性采用不同原理的分析方法尽可能检测潜在的质量差异^[5]。对于分析方法优势和局限性的认知，有助于评估检测结果的变异性、产品批间质量差异以及候选药和参照药之间的质量差异。对于生物类似药放行检测的分析方法，上市申请时应参照 ICH Q6B^[15]的要求提供全面的分析方法描述和方法学验证结果。用于特性鉴定和结构表征的分析方法可不必进行全面的验证，但应确保其可适用于分析目的，分析结果具有可靠性和重现性^[5]。

生物类似药候选药和参照药生物学活性和功能评估是质量相似性评价的重要内容，应采用特异、敏感、互补方法根据生物学特性（如配体/受体结合、酶促反应、抗原抗体结合、免疫学特性等）开展不同的分析研究。以阿达木单抗为例，根据潜在临床作用机制和适应症外推需要，生物学活性和功能分析可能包括可溶性 TNF 结合活性、膜型 TNF 结合活性、逆转信号传递、LT- α 结合试验、ADCC 活性、CDC 活性、巨噬细胞调节、Fc γ 受体结合试验、FcRn 受体结合活

性等^[9]。

质量标准是保证产品质量一致性控制策略的组成部分。生物类似药候选药质量指标的设定和标准应符合药品管理相应法规的要求，并尽可能与参照药一致^[1]。ICH Q6B^[15]关于生物技术产品及生物制品制定质量标准的原则、依据，以及相应的检测方法和验收标准均适用于生物类似药。由于生产工艺、质量属性认知和分析方法的差异，候选药和参照药质量标准在一定程度上可能存在差异^[16]。候选药质量标准检测项目的设定应基于对产品质量属性与风险活性的相关性认知和理解、关键质量属性评估以及药品管理相关法规的要求综合考虑。验收标准的建立和论证应依据从临床前和/或临床试验用批次中获得的数据、用于批间一致性研究的批次数据、稳定性研究数据和不同开发阶段的研究数据，同时应考虑分析方法的变异性，并结合质量相似性评价结果对标准设定的合理性进行论证。生物类似药候选药在拟定验收标准时应充分考虑足够代表性批次参照药在货架期内的质量变异范围。对于与临床作用机制直接相关的体外生物学活性项目，应尽可能设定与参照药一致的质量标准范围。对于候选药和参照药存在质量微小差异（如电荷异质体、糖基化修饰等）但具有整体相似性时，可依据候选药生产企业自身的生产经验和控制策略等制定合理质量标准限度范围。前提是候选药和参照药之间的质量差异经研究和论证被认为是可接受的，并且候选药质量标准对于其批间变异的控制水平，应确保不会对候选药和参照药的相似性产生具有临床意义的影响。

生物制品稳定性研究指导原则适用于生物类似药开发，可参照相关技术指导原则开展候选药稳定性研究，以支持产品生产、运输、贮存条件以及有效期。生物类似药候选药的有效期应基于实时、长期稳定性研究数据进行拟定^[4-5]。稳定性比对研究是质量相似性研究和评价的重要内容，加速、影响因素或强制降解稳定性头对头比对研究可了解候选药和参照药降解途径和降解速率的异同。影响因素实验可在不同降解条件下（如高温、冻融、光照、振荡等）、一定时间内开展相关研究^[5]。稳定性比对考察指标应选择相应研究条件下敏感的考察指标，在稳定性比对研究中所观察的降解方式的差异应对是否排除质量相似性进行评估和论证，必要时可结合候选药和参照药长期稳定性研究数据，以及在有效期末的稳定性实际检测数据对降解特征的相似性开展进一步评估。

生物类似药候选药与原研药在物质结构和功能等方面难以达到完全复制,选择不同的参照药以及上市后原研药和生物类似药各自的工艺优化,都可能导致优化前后的原研药之间或生物类似药之间、生物类似药与原研药之间、不同生物类似药之间相似性的漂移,进而可能在临床应用上带来一定风险和不利影响^[17-18]。因此,技术指导中指出生物类似药上市后增加原研药新获批的适应症时,应对其上市后积累的生产批次进行质量分析,重点对与适应症外推相关的关键产品质量属性进行回顾总结,以评估产品质量对适应症外推的支持程度。

4. 质量相似性评价

质量相似性评价是本指导原则药学内容的亮点和重点。质量相似性是生物类似药整体相似性的基础,也是适应症外推前提。如何科学研究和评价候选药和参照药质量相似性是业界和监管机构共同面临的挑战。起草小组结合国内外生物类似药开发经验和审评实践,推荐采用逐步递进的方式对生物类似药质量相似性进行评价^[5,19]。首先,根据对参照药结构、理化特性、生物学功能等质量属性与生物活性、PK/PD、安全性、有效性和免疫原性等相关性的认知,对质量属性进行风险评估和分级;其次,根据质量属性的特征和变异性以及风险分级情况,采用合适的分析方法进行定量和定性研究,建立相似性评价方法和标准;最后,对候选药和参照药之间的质量差异结合已有认知进行充分研究和评估,或在非临床/临床试验中进一步关注和评价质量差异是否具有临床意义,以支持生物类似药整体相似性的结论。

4.1 质量属性风险评估

对产品质量属性进行风险评估应具体产品具体分析。鼓励申办单位结合质量属性与药物作用机制和生物学功能之间的相关性,开发合适的风险评估工具对质量属性进行风险分级,质量属性评分或排序应与患者临床获益-风险相关。在对质量属性与临床表现之间的关系进行评估时,应结合某一特定质量属性对生物活性、PK/PD、安全性、有效性和免疫原性等的潜在影响进行评估。对质量属性权重评估应有申办方对参照药的研究数据和公开的文献支持。如质量属性与临床表现之间的相关性存在不确定性时,其质量风险应评估为更高的等级^[5]。此外,由稳定性比对研究评估产品降解速率和降解产物可不比进行风险分级,但应体现在质量相似性评价中。

4.2 质量相似性评价方法和标准

建立生物类似药质量相似性评价方法和标准是生物类似药药学研究和评价的重要内容。需要关注的是，相似性评价可接受标准是基于候选药生产企业对参照药的质量分析结果建立的^[5]，因此采用灵敏、特异、正交的分析方法对参照药结构功能和变异程度进行充分表征是建立相似性评价标准的基础和前提。根据对产品质量风险的评估和认知，通常对于高风险和中风险质量属性，可采用质量范围的方法进行定量评估。对低风险和无法采用定量方法评价的质量属性（如一级结构、高级结构），可采用头对头定性比对或图谱比对的方法进行评估。值得关注的是，即使对于某些无法采用定量分析方法进行研究的质量属性（如氨基酸序列、高级结构等），对生物类似药评价而言也是非常关键的质量指标，是维持产品生物学活性和功能的结构基础。由于候选药和参照药在表达宿主、生产工艺和过程控制等方面差异，二者在工艺相关杂质方面可能存在差异，申办方应优先依赖产品纯化工艺对杂质进行去除，而非采用非临床试验的路径证实杂质的安全性^[4]。对于某些已知质量属性（如聚集体、杂质等）的丰度与临床风险呈正相关时，对其限度的确定应结合参照药和候选药在货架期内的检测结果，以及临床使用风险等进行合理论证。如候选药杂质水平被证实较参照药更低，在合理解释的情况下通常不会排除相似性。

对于可定量分析的质量属性，相似性评价可接受标准取决于质量属性本身特性、所采用的分析方法、参照药批次数量及其检测时在效期内的时间点等^[4]。定量评估范围可采用申办方实际检测所获得的参照药的质量属性变异范围，引入统计学分析方法在合理论证的前提下，有助于增强相似性判断的客观性。根据 FDA 发布的治疗用蛋白生物类似药相似性评价的质量考虑指南^[5]，通常情况下，用于定量评估的质量范围定义为 $(\mu_R - X\sigma_R, \mu_R + X\sigma_R)$ ，其中 μ_R 为检测样本的平均值， σ_R 为标准偏差，系数 X 的设定应根据质量属性的风险等级进行科学论证。对于高风险质量属性可适当收紧质量相似性评价可接受范围。容忍区间一般不推荐用于建立定量质量属性的相似性可接受标准，因为需要大量批次数据用于建立有意义的区间范围^[5]。对于和产品作用机制或临床表现直接相关的质量属性（如生物学活性），可根据质量风险分级和相似性评价目标，采用其他统计方法进行数据分析，如等效性检验^[19]。

质量相似性评价的目的是证实候选药和参照药质量属性之间具有相似性的检测均值和标准偏差^[5]，因此通常情况下，候选药足够批次（如 90%以上）的检测结果落在参照药质量范围内，则认为该质量属性与参照药相似。此外，还应关注参照药与候选药检测结果的平均值及标准偏差的异同，也可根据研究需要对实际检测数据以恰当的方式（如散点图）进行直观对比，如检测数据分布存在差异的，应提供科学合理的解释或相关研究证据支持相似性结论。

质量相似性评价中用于定性和定量评估的批次数量应结合质量属性和分析方法的变异程度进行合理研判，并兼顾统计学原则和要求。通常情况下，在上市申请时应开展候选药和参照药之间至少各 3 批头对头的药学比对研究，对于需要在一定时间跨度内收集参照药检测结果的质量属性（如纯度）、检测方法变异性较大的质量属性（如生物学活性）以及产品批间变异性较大的质量属性（如电荷异质体、糖基化修饰变体等），尽可能纳入多批次参照药建立质量相似性评价可接受范围。以 FDA 批准的辉瑞的阿达木单抗生物类似药 ABRILADAv（通用名：adalimumab-afzb）为例^[9]，氨基酸序列分析纳入 10 批候选药、5 批美国来源参照药和 18 批欧洲来源参照药，而纯度、糖型、电荷异质体、制剂蛋白含量以及及产品作用机制直接相关的细胞凋亡抑制生物学活性等质量指标，均纳入 10 批候选药、68 批美国来源参照药和 77 批欧洲来源参照药进行比对研究。因此，不同质量属性根据其本身变异性和评价权重的不同，所纳入批次数量也不同。如特定批次被排除某项研究时，应有充足的理由和依据。此外，还应考虑某些质量属性（如纯度）随时间推移的变化情况，结合候选药和参照药在分析检测时所处于效期内的时间点进行评估。研发单位还可以根据多批次参照药的实际检测结果和检测时所处于效期内的时间点作图进行趋势分析，来预测和评价参照药在效期内的稳定性变化情况。

4.3 质量相似性研究结果的评估

质量相似性研究和评价取决于产品结构的复杂程度和分析鉴定的难易程度，应建立在对产品质量属性进行充分表征和比对研究的基础上，对产品质量属性与临床获益-风险益相关性的认知程度，以及质量相似性研究的深度、广度和维度是评判质量相似性的重要考量因素。需要关注的是，质量相似性评价还应考虑适应症外推时，如增加或改变药物临床作用机制，则质量属性风险评级和权重可能

会需要进行相应调整，质量差异所带来的临床获益-风险也需要重新进行评估。以阿达木单抗为例，支持产品注册的直接对比临床试验适应症是以结合可溶性 TNF α 为主要作用机制，如外推至相似作用机制的适应症（如类风湿性关节炎、银屑病、强制性脊柱炎等），应开展全面的生物学活性和功能评估，包括 sTNF α 介导与所有适应症有效性相关的功能活性，例如 sTNF α 结合活性、sTNF α 亲和力、细胞凋亡抑制、细胞因子释放抑制等；如外推至以结合膜型 TNF α 、ADCC 或 CDC 等为潜在作用机制的适应症时（如炎症性肠病、克罗恩氏病等），还应关注和评估 tmTNF α 介导的可能与外推适应症有效性相关的功能活性，包括 tmTNF α 结合活性、ADCC、CDC 等生物学活性，以及与 PK、免疫系统调节相关的 Fc 相关亲和力等，必要时可调整上述相关生物学活性和功能检测项目的权重和评分，并根据所外推适应症的临床病理特征考虑设计相应的体外生物学活性和功能分析方法。

上市申请时应基于整体的药学比对研究结果对候选药和参照药之间的质量相似性进行综合评估，并重点分析二者之间的质量差异是否支持整体相似性的结论。针对质量相似性研究中所观察到的候选药和参照药之间的质量差异，可结合产品不同质量属性之间相关性的已有认知进行评估，如糖基化修饰水平的差异是否影响体外生物学活性和免疫学特性等。以对单抗隆抗体类药物的现有认知，其去岩藻糖基化修饰、高甘露糖修饰水平可能与 Fc γ RIII 亲和力和 ADCC 活性相关，半乳糖修饰水平与 CDC 活性相关，而 C 末端赖氨酸修饰水平差异则通常不会影响其生物学活性和功能^[20]。此外，还可根据质量属性与临床安全性、有效性和免疫原性之间相关性的已有认知，如抗体聚集体、高甘露糖、唾液酸(NGNA)等变体或修饰水平与免疫原性相关，高甘露糖、唾液酸修饰、FcRn 相关受体结合活性与血清清除相关进而可能影响体内代谢等，因此研发单位可首先结合候选药和参照药之间的质量差异是否影响体外生物学活性和功能进行分析，如有必要可进一步在非临床和临床试验中重点关注质量差异是否对产品安全性、有效性和免疫原性等产生影响。对质量差异与临床获益-风险之间的相关性认知尚不充分或存在不确定性的，需结合非临床和/或临床证据科学论证质量差异是否具有临床意义。值得关注的是，生物类似药候选药一旦获批上市，则原研药和生物类似药按照各自的产品生命周期管理，持证商均有责任在整个生命周期内确保药学变

更前后产品质量的可比性，不会对临床获益-风险产生明显的影响。

5. 结语

我国生物类似药的研发和上市对于提高生物药物的可及性和可负担性发挥重要作用，国内已有多个生物制品按照生物类似药研发申报并获批上市。生物类似药的质量相似性研究是证明产品安全性、有效性和质量可控性的基础，是临床前研究和临床试验设计与开展的依据，也是决定产品是否可以参照生物类似物研发途径开发的关键^[21]。《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》的发布和出台，可进一步规范和指导生物类似药药学相似性研究和评价，本文通过结合生物类似药的研发特点和审评实践，详细阐述该指导原则中药学相关内容和评价要求，并侧重对如何进行生物类似药质量相似性研究和评价进行解读，以帮助工业界和研发者参考指导原则的要求设计和开展相关药学工作。希望通过生物类似药的研发和申报途径，我国能够有更多的具有临床价值的生物药物获批上市，乃至走向国际市场，满足公众对高质量生物药的用药需求。

参考文献：

[1]Former State Food and Drug Administration. Guideline of Development and Evaluation for Biosimilar Products(2015, Number 7)[EB/OL]. Beijing: Former State Food and Drug Administration. 2015-02-28 [2021-03-02].

<https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20150228155701114.html>

[2]Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guideline of biosimilarity assessment and indication extrapolation for biosimilar products(2021,Number 18) [EB/OL]. Beijing:Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration.

2021-02-18[2021-03-02].

<http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=0781c768db1dbe43>

[3]EMA.Guideline on similar biological medicinal products(Rev.1)[EB/OL]. London: EMA. 2014-10-29[2021-03-02]. <https://www.ema.europa.eu/en/similar-biological-medicinal-products>

[4]EMA.Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)[EB/OL]. London: EMA.2014-03-06[2021-03-02].

<https://www.ema.europa.eu/en/similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-de>

rived-proteins-active-substance

[5]FDA.Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations. Draft Guidance[EB/OL]. Silver Spring: FDA. May 2019[2021-03-02].

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-therapeutic-protein-biosimilars-comparative-analytical-assessment-and-other-quality>

[6]FDA.Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. [EB/OL]. Silver Spring: FDA. April 2015[2021-03-02].

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/scientific-considerations-demonstrating-biosimilarity-reference-product>

[7]WHO. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products(Annex 2)[EB/OL]. Geneva:WHO.Technical Report Series,No.977,2009[2021-03-02].

https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf

[8] ICH. Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process. ICH Q5E,Current Step 4 Version [EB/OL].Swiss:ICH.2004-11-18[2021-03-02].<https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E%20Guideline.pdf>

[9]FDA.Drug Approval Package: ABRILADA. Product Quality Review[EB/OL]. Silver Spring: FDA.2019-11-15[2021-03-02].

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761118Orig1s000ChemR.pdf.

[10] FDA.Drug Approval Package: OGIVRI. Product Quality Review[EB/OL]. Silver Spring: FDA. 2017-12-01[2021-03-02].

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761074Orig1s000ChemR.pdf.

[11]ICH. ICH Q8:Pharmaceutical Development(R2).2009. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>.

[12]XIE L Q, CAO T, SHEN P C, *et al.* Quality by design based development and quality study of biosimilar monoclonal antibody drug[J]. *Clinl Med J*(临床药物治疗杂志), 2020,18(5):26-30.

[13] TERNANT D, ARNOULT C, PUGNIERE M, *et al.* IgG1 allotype influence the pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibody through FcRn binding[J]. *J Immunol*,

2016,196(2):607-613.

[14] LIU B, BAI Y, LUO J H. Biosimilarity study regarding product quality of candidate recombinant monoclonal antibody as biosimilar[J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志),2017, 52(13):1194-1200.

[15]ICH. Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products.ICH Q6B[EB/OL].Swiss:ICH.1999-03-10[2021-03-02].
<https://database.ich.org/sites/default/files/Q6B%20Guideline.pdf>

[16]WHO. WHO Questions and Answers: similar biotherapeutic products.Complementary document to the WHO Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) [EB/OL]. Geneva:WHO.2018[2021-03-02].

https://www.who.int/biologicals/expert_committee/QA_for_SBPs_ECBS_2018.pdf?ua=1

[17]GUO Z P. Current situation and development in research on biotherapeutic and biosimilars[J]. *Clin Med J*(临床药物治疗杂志), 2020,18(5):1-6.

[18]KIM S, SONG J,PARK S, *et al*. Drifts in ADCC-related quality attributes of Herceptin:Impact on development of a trastuzumab biosimilar[J]. *mAbs*,2017,9(4):704-714.

[19]TSONG Y, DONG X Y,SHEN M Y. Development of statistical methods for analytical similarity assessment[J]. *J Biopharm Stat*, 2017,27(2):197-205.

[20]WHO. Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs) (Annex 2)[EB/OL]. Geneva:WHO.Technical Report Series,No.1004,2016[2021-03-02].
https://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/WHO_TRS_1004_web_Annex_2.pdf?ua=1

[21]WEI W, LUO J H, BAI Y. General considerations of quality study for biosimilar products containing recombinant monoclonal antibodies[J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2014, 49(18):1670-1674.