

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

2025年7月

目录

一、概述.....	1
二、常见问题和技术要求	1
(一) 研发和生产.....	1
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?	1
2. 候选药的剂型、规格、制剂处方是否必须与参照药一致?	2
(二) 参照药的选择.....	2
1. 对参照药的来源如何要求?	2
2. 多规格制剂中是否可以选择一种代表性规格参照药开展药学相似 性研究?	3
(三) 药学相似性研究.....	4
1. 药学相似性研究包括哪些方面?	4
2. 药学相似性研究中样品在贮存条件和时长方面的考量?	4
3. 药学相似性研究中对候选药和参照药的研究批次有什么要求? ..	5
4. 药学相似性研究中有哪些关注点?	7
5. 杂质研究有哪些关注点?	8
(四) 其他.....	9
1. 候选药的质量控制中有哪些关注点?	9
2. 候选药获批上市后发生生产工艺重大变更时, 开展可比性研究和 /或相似性研究有何要求?	10
3. 对于产品中包含的功能性辅料有何考量?	10

一、概述

目前，我国已有多种治疗用生物制品按照生物类似药申报并获得上市许可，产业持续发展的同时，也成为改善我国人民群众用药可及性的重要途径之一。

目前，已出台多项生物类似药研发和评价相关指导原则，如《生物类似药研发和评价技术指导原则（试行）》、《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》等，由于生物类似药的药学研究相对复杂，该产品在申报和审评过程中仍存在需要明确的共性问题。为指导和规范生物类似药的药学相似性研究，本文件基于现行评价体系，在相关指导原则的基础上，总结常见问题，为不同申报阶段的药学研究提出建议以供参考。

本问答适用于按治疗用生物制品 3.3 类申报的产品。随着科学技术的发展和监管知识经验的积累，相关产品的药学研究技术要求将不断完善与更新。

二、常见问题和技术要求

（一）研发和生产

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？

基于质量源于设计的理念，应在全面、深入研究参照药质量，充分理解候选药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，应基于所开展的研究，合理确定生产用原材料、生产工艺流程、关键工艺参数、中间控制项目及限度等。

建议采用预期的商业化工艺和规模进行临床试验申请中药学相似性研究样品和拟用于临床试验样品的生产。若生产计划无法达到该要求，则需采用与预期商业化生产可对接的工艺和规模进行生产以支持候选药的临床试验申请。即建议临床试验申请样品生产所采用的工艺流程和主要生产用原材料与预期的商业化生产保持一致，具体的工艺参数可进一步完善、调整；建议保持变更前、后候选药的药学可比，否则可能需进一步开展非临床和/或临床桥接研究。

强烈建议在关键临床试验开始前锁定商业化生产工艺和规模，并用于后续药学相似性研究和临床试验样品的生产，以支持候选药的上市申请。

2. 候选药的剂型、规格、制剂处方是否必须与参照药一致？

原则上，候选药的剂型和规格需与参照药一致。建议候选药的制剂处方（辅料种类与用量）与参照药保持一致，若不一致则应说明其合理性，并开展深入、规范、全面的制剂处方开发研究。

（二） 参照药的选择

1. 对参照药的来源如何要求？

药学比对研究各个阶段所使用的参照药，需尽可能选择中国境内批准上市的原研药品，鼓励根据研发计划，尽早展开参照药的收集。

当获得中国境内批准的参照药确有困难（如供应量不足、批次较少等）或计划进行全球申报时，可在确认不同国家（地区）来源参照药具有可比性的前提下，组合使用已在境外获批上市国家（地区）销售的参照药进行药学相似性研究。

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，候选药的临床试验申请中可以采用已在境外获批上市国家（地区）销售的参照药进行药学相似性研究。在提交候选药上市申请时，应结合参照药来源和比对研究结果，按照生物类似药相关技术要求，规范开展全面的药学相似性研究。

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关事宜的公告（2019年第44号）》，对申请人拟选择与在我国获批进口注册或临床试验产地不一致的同一企业的原研药品作为参照药的，在临床试验开始前，应提供不同产地原研药之间可比的证据或按照我国药品监管部门关于生物类似药研究与评价的相关技术指导原则要求，开展不同产地原研药品的比对研究并证明二者可比后，以补充申请方式提交国家药监局药品审评中心。此时，其可比性研究需在药学比对研究的基础上进一步涵盖非临床和/或临床研究，以证明不同来源参照药在 PK/PD 方面的可比性。

2. 多规格制剂中是否可以选择一种代表性规格参照药开展药学相似性研究？

当不同规格参照药的蛋白质浓度和制剂处方组成一致，但装量不同时，可采用一个代表性规格多批次参照药或多规格参照药组合开展质量属性相似性研究。此时，需关注直接接触药品的包装材质对制剂质量的潜在影响；稳定性相似性研究可在提供充分合理性依据的基础上简化研究方案，如参考 ICH 相关指导原则采用括号法等。

当不同规格参照药的蛋白质浓度和制剂处方组成存在差异时，需选择对应规格制剂开展药学相似性研究。

（三） 药学相似性研究

1. 药学相似性研究包括哪些方面？

总体上，候选药与参照药的药学相似性研究包括质量属性相似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；结合产品稳定性研究情况和使用特性，可能还需要开展长期稳定性比对研究和模拟使用条件下的稳定性比对研究。

2. 药学相似性研究中样品在贮存条件和时长方面的考量？

应确保候选药和参照药在规定的条件下运输、贮存和使用。考虑贮存时长所带来的潜在影响，建议避免使用近效期参照药与新制备候选药开展药学相似性研究。

若针对候选药和参照药开展了长期稳定性比对研究，则建议采用相近时间框数据进行比对分析和趋势分析。

原则上不建议采用相较于说明书中给定贮存条件更低温度下贮存的参照药开展质量属性相似性研究，如不得不进行上述操作，则需说明理由，并提供充分的研究资料以证明该储存条件和时长不会对参照药质量产生不良影响。

3. 药学相似性研究中对候选药和参照药的研究批次有什么要求？

候选药和参照药的批次要求需结合品种具体情况、申报阶段、研究项目和分析方法的变异性综合确定。为充分了解候选药和参照药的质量属性范围，满足统计学工具要求，避免由个别批次引起的偏倚，建议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数据。对于罕见病治疗药品的生物类似药或其他特殊情况，药学相似性研究中所使用参照药和候选药的批次数可提前与审评机构进行沟通。

3.1 临床试验申请

基于现行评价体系，临床试验申请时，原则上应采用不少于 3 批次按照拟申报工艺和规模生产的候选药进行质量属性相似性研究，如涉及开发批次，可在确认其代表性的基础上作为参考；参照药需不少于 6 批次，其中部分结构确证类研究项目，包括：分子量（含糖及脱糖分子量）、氨基酸序列及覆盖率（二级质谱）、糖基化修饰位点、聚集体鉴别、圆二色谱、热稳定性分析、红外光谱（如涉及）、荧光光谱（如涉及）比对研究中参照药需不少于 3 批次。对于多肽类产品，

可采用傅里叶变换红外光谱、拉曼光谱、核磁共振波谱、晶体 X-射线衍射、分析超速离心或场流分离等方法进一步确认其结构正确性。

杂质研究中建议采用先进、灵敏、稳健的检测方法对不少于 3 批次按照拟申报工艺和规模生产的候选药与 3 批次参照药进行杂质谱的比对研究，如有更多批次数据应一并进行分析，并采用不少于各 1 批次样品进行必要的杂质富集及鉴定研究，例如各类异构体或候选药中出现的新杂质等。

稳定性相似性研究建议采用不少于 3 批次按照拟申报工艺和规模生产的候选药与 3 批次参照药进行加速稳定性比对研究，采用不少于各 1 批次样品进行强制降解比对研究。对于存在复杂给药过程或可以多次给药的制剂，还需采用不少于各 1 批次样品开展模拟使用条件下的稳定性比对研究。

3.2 上市许可申请

基于现行评价体系，上市许可申请时，对于纯度、异构体、糖基化修饰等受工艺影响波动较大的质量属性，候选药和参照药的批次数量需符合统计学要求，原则上建议采用不少于 6 批代表性批次候选药和 10 批次参照药进行质量属性相似性研究。对于 3.1 节中提及可减免批次的结构确证类研究项目，建议采用不少于各 3 批次样品开展比对研究。

杂质研究和稳定性相似性研究样品的批次要求与临床试验申请基本相同，但强制降解比对研究需采用不少于各 3 批次样品开展研究。研究所使用的候选药需为采用拟定商业化工艺和规模生产的样品。

4. 药学相似性研究中有哪些关注点？

4.1 质量属性相似性研究

当质量属性相似性研究中采用了不同来源的参照药，建议在分析时将不同来源的参照药的实际检测结果和统计学范围分组列出。在各来源参照药之间具有可比性的前提下，可将不同来源参照药的检测结果合并为一个数据集进行统计学分析。同时，临床试验用参照药批次应同步纳入质量属性相似性研究。当质量属性相似性研究样品批次满足要求数量时，建议参照《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》，依据参照药质量属性的风险等级建立相应的相似性可接受标准。原则上，当采用等效性验证或质量范围法验证时，其标准偏差前的系数一般应 ≤ 3.0 ，对于与产品作用机制直接相关的生物学活性检测，该系数需要进一步收紧，如仍存在其他特殊情况可提前与审评机构进行沟通。候选药的实际检测结果应落入采用统计学工具建立的相似性标准范围内。

为充分分析候选药和参照药之间的潜在差异并评估其影响，当候选药的检测结果超出参照药检测结果范围时，需提供支持性分析资料，以证明差异不会对候选药的临床安全性、有效性产生不利影响。

当候选药中与产品作用机制相关的多个关键质量属性(如翻译后修饰、亲和活性、细胞生物学活性)与参照药存在显著差异,需谨慎考虑按照生物类似药研发的可行性。此外,还需关注研究项目的完整性,建议覆盖与产品安全性、有效性密切相关的检项,如不溶性微粒水平等。

4.2 稳定性相似性研究

强制降解和加速稳定性比对研究是分析候选药和参照药质量变化趋势的有效研究手段,其研究项目需基于候选药拟定的货架期标准,并增加对产品安全性、有效性具有影响的敏感指标,如特殊翻译后修饰等,以全面反映候选药和参照药关键质量属性的变化情况。强制降解研究中建议包含高温、光照、振荡等多种敏感条件。

原则上,在候选药和参照药的强制降解和加速稳定性比对研究中,与产品安全性、有效性密切相关质量属性所表现的敏感条件、降解途径、降解速率不应存在显著差异。

5. 杂质研究有哪些关注点?

5.1 产品相关杂质

对于各类生物类似药,均需开展候选药和参照药的杂质谱比对研究,分析评估杂质的种类、含量及其对产品安全性(含免疫原性)和有效性的潜在影响。原则上,对于可能影响上述方面的杂质,其在候选药中的含量应不高于参照药。同时,由于生产用原材料、生产工艺等方面的不同,候选药中可能含有参照药中不含的杂质种类,或含量

略高于参照药的已有杂质。此时，应充分分析原因，并结合非临床和/或临床研究数据进行评估，必要时进行优化以保证对产品的安全性（含免疫原性）和有效性无不良影响。

对于分子量较大、结构和翻译后修饰较为复杂的生物类似药，需对电荷异构体、分子大小变异体、疏水异构体等基于不同质量属性分离得到的不同组分进行分离、鉴定。如有必要，需进一步富集，并对其组成和生物学活性进行研究，充分评估对产品安全性、有效性的潜在影响。

对于利拉鲁肽、特立帕肽等多肽类生物类似药，当候选药中出现参照药中不存在的新杂质，且当其含量超出 0.10% 时，应通过富集等方式进行定性或/和定量研究。

5.2 工艺相关杂质

由于候选药和参照药的宿主表达系统、生产工艺等方面可能存在不同，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度。

（四）其他

1. 候选药的质量控制中有哪些关注点？

候选药质量标准需基于质量研究结果，深入理解生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、代表性批次

稳定性研究结果合理拟定。建议采用先进、灵敏、稳健的分析方法进行质量控制，并在临床试验申请时提供规范、完善的方法学研究资料。原则上，所拟定候选药原液和制剂的质量标准需确保其质量控制能力不劣于参照药。

2. 候选药获批上市后发生生产工艺重大变更时，开展可比性研究和/或相似性研究有何要求？

候选药获批上市后发生生产工艺重大变更时，应依据《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》、ICH Q5E 等指导原则进行风险评估和可比性研究。在充分理解生产工艺和产品质量关系的基础上，若评估认为变更事项可能对候选药质量具有潜在影响，则需与参照药进行相似性研究，并与既往研究中获得的参照药检测结果进行比对分析，以作为支持性数据。

3. 对于产品中包含的功能性辅料有何考量？

对于功能性辅料，需结合其自身特性开展必要的质量、稳定性和功能性研究，制定完善的入厂检测质量标准，并对其在候选药和参照药中的功能活性开展比对研究。如透明质酸酶需关注其翻译后修饰水平对其生物学活性的影响，硫酸鱼精蛋白需采用多批次样品开展等相点研究等。