

**生物类似药相似性评价和适应症外推
技术指导原则**

二〇二一年二月

目 录

一、背景.....	1
二、定义及适用范围.....	1
三、相似性评价	2
(一) 一般考虑.....	2
(二) 药学相似性	3
(三) 非临床相似性.....	10
(四) 临床相似性	12
(五) 整体相似性	22
四、适应症外推	23
(一) 一般考虑.....	23
(二) 适应症外推的条件.....	23
(三) 综合评价.....	25
五、案例分析.....	26
六、名词解释.....	27

生物类似药相似性评价和适应症外推

技术指导原则

一、背景

近年来，国内外医药企业纷纷开展生物类似药研发，已有药品按生物类似药获准上市，可更好地满足患者临床用药的可及性。然而，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，因此，为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，本指导原则在《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》的基础上，进一步增补生物类似药相似性评价和适应症外推的指导性建议，旨在为工业界、研发者及监管机构提供技术参考。

生物类似药的研发和评价应当遵循本指导原则，并应符合国家药品管理相关规定。

二、定义及适用范围

本指导原则所述“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。“适应症外推”是指在候选药与参照药整体相似的基础上，当直接比对临床试验证明候选药在至少一个适应症上与参照药临床相似的，则可能通过拟外推适应症相关

的研究数据和信息的科学论证，以支持其用于参照药中国获批的其他未经直接研究的适应症。适应症外推不能直接获得，需根据药物作用机制特点、已研究适应症与拟外推适应症之间在发病机制、病理生理等方面的异同、以及相似性比对研究数据的充分性进行个案化考虑。

本指导原则适用于结构和功能明确的治疗用重组蛋白质制品。对聚乙二醇等修饰的产品及抗体偶联药物类产品等，按生物类似药研发时应慎重考虑。

三、相似性评价

（一）一般考虑

生物类似药相似性评价应对药学、非临床、临床比对研究设计和结果进行综合评价，以确定候选药与参照药的整体相似性。

生物类似药逐步递进研究的不同阶段均应开展相似性评价，非临床和临床研究应基于前期药学比对结果进行针对性设计，以解决候选药和参照药间的不确定性，进而支持整体相似性评价。

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/或临床研究检测到具有临床意义的差异时，则不能判定为相似。

（二）药学相似性

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研究的先决条件。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。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，并基于候选药生产企业自身的平台知识、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，由于生物制品结构的复杂性及其内在的异质性，应选择代表性批次开展候选药和参照药之间全面的质量比对研究。对于产品关键质量属性的识别和评估，理解产品质量属性、作用机制与临床风险获益之间的相关性，是质量属性风险评估和标准设定的重要依据，也有助于评估候选药和参照药质量属性之间的差异对临床安全性、有效性和免疫原性等方面的影响。

1. 参照药和候选药的选择

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。考虑到生物制品结构的异质性和批间的变异性，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。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。通常临床研究批次和商业化工艺验证批次应纳入进行比对研究。对于比对研究选择不同开发阶段候选药的，应充分评估产品开发期间药学变更（如有）对产品质量的影响。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。

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。早期开发时可结合对参照药的质量分析和评估，以及国内外公开的专利、文献、非临床和临床试验数据等，建立参照药的目标产品质量概况。随着对参照药质量研究的深入和认知的提升，进一步识别和评估产品关键质量属性与临床风险获益之间的相关性，建立合适的风险评估工具评判

质量属性的权重，并设定相似性评价标准。

候选药的开发应以尽可能减少候选药和参照药的质量差异为目标，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的质量风险控制体系。

3. 药学研究和评价要素

关于药学研究和评价的一般考虑、工艺研究、分析方法、特性分析、质量指标、稳定性研究，以及涉及宿主细胞、制剂处方、规格和内包装材料的其他研究，参见《生物类似药研发与评价技术指导原则》（试行）。

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。对候选药开发过程中工艺、规模、场地等发生改变的，应根据变更程度和风险谨慎评估对产品质量的影响。对候选药变更前后产品质量存在差异的，必要时还需重新评估与参照药的质量相似性。药学比对研究所使用的候选药应尽可能为商业化生产代表性工艺批次。原则上临床试验样品采用商业化工艺生产，可更充分地支持整体相似性评价物质基础的一致性。

候选药的氨基酸序列原则上应与参照药相同。对研发过程中采用不同于参照药所用的宿主细胞、表达体系等，需进行充分研究。由于宿主细胞和表达系统的改变可能会影响蛋白翻译后修饰（如糖基化），或引入新的工艺相关杂质等，需对产品安全性、有效性和免疫原性等的潜在影响进行充分论证。

鼓励采用先进的、敏感的、正交的技术和方法对候选药和参照药开展全面的质量比对研究，并尽可能使用不同原理的分析手段检测潜在的质量差异。比对研究首先考虑采用与参照药一致的分析方法，对采用其他技术和方法的，应充分评估所采用的分析方法的优势和局限性，结合分析方法确认和验证结果，确保所采用的分析方法适用于检测目的和相似性评价的要求。用于放行检测的分析方法应进行全面的方法学验证，用于特性鉴定的分析方法则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。

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。候选药质量标准的制定应基于对质量属性与临床风险获益相关性的认知和理解，结合分析方法的变异性、产品质量放行数据、稳定性数据、质量相似性比对结果，以及非临床和临床研究批次的质量检测结果等综合考虑。通常，可采用足够代表性批次参照药在货架

期内的质量变异范围作为拟定的依据。对于候选药和参照药存在质量微小差异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。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。

应参考生物制品稳定性研究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。选择敏感的条件（如加速、强制降解等）和适当的考察指标开展候选药和参照药的稳定性比对研究，加速和强制降解稳定性比对研究对评价降解途径和降解速率方面的异同具有重要的提示意义。

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

4.1 质量属性风险评估

质量相似性评价指标通常包括蛋白结构和理化特性、纯度和杂质、生物学活性、免疫学特性、稳定性等。基于对参照药质量属性的认知程度及其与临床风险获益的相关性，采用合适的风险评估工具对质量属性进行分级，对于质量属性

权重的评估应有合理的研究数据和公开文献支持。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。稳定性比对研究可不必进行风险分级，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

生物类似药药学比对研究以证明候选药和参照药质量相似为目的，并基于候选药生产企业对参照药的质量分析结果建立相似性评价可接受标准。结合质量属性风险评估结果，对于高风险和中风险质量属性，可采用质量范围方法进行定量评估。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。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。

质量相似性定量评估引入统计学分析方法有助于增强相似性判断的客观性，如有合理的理由和依据，也可采用其他评估方法（如实际检测数据范围）建立相似性评价标准。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。

候选药足够批次（如 90%以上）的检测结果显示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。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。

质量相似性评价中用于定性和定量评估的批次数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。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。

4.3 质量相似性研究结果的评估

对于候选药和参照药质量相似性的评估，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风险获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。

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。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。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、高甘露糖修饰与免疫原性之间的相关性，FcRn 结合活性、唾液酸修饰水平与药物体内代谢之间的相关性等，进一步在非临床和临床研究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。对质量差异与临床风险获益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。

（三）非临床相似性

1.非临床相似性评价的整体策略

生物类似药的研发为逐步递进式评价，参照药的性质及其复杂性将影响非临床相似性评价。对于候选药和参照药非临床相似性的评估，应建立在对参照药药学、非临床、临床特性充分了解的基础上，并根据前期药学比对试验结果，设计科学合理的比对性研究。对药学比对试验研究显示候选药和参照药无差异或很小差异的，可仅开展药效学、药代动力学和免疫原性的比对试验研究。对体外药效、药代和免疫原

性试验结果不能判定候选药和参照药相似的，应进一步开展体内药效和毒性的比对试验研究。关于非临床研究内容，包括药效学、药代动力学、免疫原性和毒理学研究，参见《生物类似药研发与评价技术指导原则》（试行）。

2.非临床相似性研究及结果评价

非临床相似性评价包括体外研究和体内研究。相似性评价研究不同于新药研究，重点在于比对性研究，因此，需在对参照药非临床特性充分了解的基础上，选择能代表且涵盖其药理毒理特性的方法进行非临床相似性研究。

体外试验为非临床相似性评价的重要组成部分，包括但不限于结合试验、生物学试验/功能试验、酶动力学试验等。体外试验方法应具有特异性和敏感性，且能检测到前期提示的质量属性的差异是否对非临床有效性和/或安全性的影响。

体内试验可用于药效学、药代动力学、免疫原性和/或毒性的比对性研究。根据前期药学比对结果和功能试验结果，选择合适的研究内容。

在结果评价时，应综合分析统计学意义和生物学意义，分析其前期显示出的药学差异对有效性和/或安全性的潜在影响，为后续临床比对性研究提供参考信息。

对于药效学比对性研究，部分体外试验，如生物学活性和免疫学特性研究可能已包含在药学相似性评价中，其评价

参考药理学评价标准。体内药理学试验，采用合适的统计学方法进行分析，评价其药效作用的相似性。

对于非临床药代/毒代比对性研究，对其药时曲线相似性进行分析，关注重要的药理学参数（如 C_{max} 、AUC、 $t_{1/2}$ ）并采用合适的统计分析方法进行分析，评价其药代特征相似性。

对于免疫原性比对性研究，关注抗药抗体阳性率的差异，必要时对产生时间、程度的差异进行分析。

对于毒理学比对性研究，关注毒性反应类型和程度的差异，尤其关注是否有新增毒性靶器官和毒性反应。

在对非临床研究相似性综合评估时，应根据与临床安全性和有效性的相关程度确定评判相似性的权重，在此基础上，作出非临床有效性和安全性是否相似的结论。

（四）临床相似性

1. 参照药临床特征认知和评估

应充分了解参照药用于所有批准适应症的作用机制、药代动力学、有效性、安全性及免疫原性特征。重点关注参照药所有获批适应症之间在发病机制和病理生理等方面的差别、参照药在不同适应症人群中作用靶点的异同、用药后相比安慰剂的疗效差值、以及免疫原性等相关安全性的差别。在综合上述因素的基础上，评估比对研究中是否选择了敏感

模型以助于相似性评价。

2. 临床研究设计和关键要素

2.1 临床研究的整体策略

临床研究的整体研发策略应在充分认知参照药临床特征的基础上综合考虑，应使候选药的整体研发设计足够敏感，以支持临床相似性充分评价，并助于后续适应症外推。

不同产品的整体研发策略应基于产品自身特点具体问题具体分析。生物制品的结构复杂性差异很大，申请人可基于其复杂性及药学相似性程度提出不同的临床比对试验策略。对于存在可预测临床终点的 PD 指标的产品，如重组粒细胞-集落细胞刺激因子等，可通过敏感人群的药代动力学（ Pharmacokinetics, PK ） 比对研究和药效动力学（ Pharmacodynamics, PD ） 或 PK/PD 比对研究支持临床相似性评价；对于缺乏 PD 指标的产品，如多数单抗类生物制品，通常需通过 PK 比对研究和随机对照临床比对研究进行临床相似性研究和评价。此外，整体研究设计还应结合安全性评价的需要进行综合考虑。

通常，健康受试者因变异性小而被视为 PK 研究最敏感人群，但当因伦理学等原因导致健康受试者无法参与人体 PK 研究时，则需在参照药批准适应症中选择相对具有均质性、变异性较小的，对观察 PK 差异足够敏感的人群进行 PK 和/

或 PK/PD 比对。在获得候选药与参照药的暴露量或暴露-效应比对数据后，针对性开展临床比对研究。临床研究应选择敏感模型设计进行比对，进而更好地支持临床相似性评价和适应症外推。

2.2 临床试验设计关键要素

临床试验设计应以考察候选药与参照药的临床差异为目的，选择合适的具有充分效力的敏感模型进行比对研究是发现差异并评估相似性的基础。

敏感模型是指基于参照药的临床特征，对研究人群、给药途径和剂量、有效性终点、有效性评价时间点、研究周期、安全性指标、免疫原性、等效性界值等一系列临床试验关键要素的敏感性进行综合权衡后确定的研究模型。选择敏感模型时需重点关注以下方面：

研究人群：

临床比对研究应根据参照药在获批适应症中的作用机制及临床特征，选择具有充分数据基础，且足够灵敏的能检测候选药与参照药之间潜在差异（包括有效性、安全性及免疫原性）的人群。通常，参照药相比安慰剂疗效差值足够大的适应症人群更易检测出参照药与候选药可能存在的差异。同时，如考虑到适应症外推和更广泛适应症的临床可比性，还应综合参照药不同适应症的病理生理、药物作用涉及的受

体或结合位点的差异选择敏感的研究人群。

需关注临床比对研究入选人群的基本特征，包括人口统计学、疾病程度进展阶段、以及治疗方案（包括之前是否接受过生物治疗、合并免疫抑制剂等治疗情况）等，尽量选择均质且非免疫功能异常的患者人群，以确保所观察到的临床效应由试验药物直接作用触发，而不受其他因素（如疾病状态、药物等）干扰。申请人应当提供所选人群的科学依据。

给药剂量：

候选药剂量的选择应在参照药批准的用量范围内，通常应采用最低治疗剂量。健康受试者 PK 比对研究中如果低于批准剂量的较小剂量能够更灵敏地检测差异，则该较小剂量可能是合理的，必要时可与监管机构沟通。

应考虑到靶点密度在健康志愿者和患者之间、不同治疗领域或疾病严重程度的患者之间均可能不同。必要时可在 PK 比对研究中对靶点和非靶点介导的消除进行评价。

有效性指标：

主要疗效终点的设计可考虑与参照药的关键支持性临床试验的终点一致，建议采用经过验证的更敏感的评价指标，并依据参照药给药后疗效随时间变化的曲线，选择疗效变化最显著的时间点进行评估，以更敏感地比对候选药和参照药之间的差异。

除主要有效性终点外，应参考参照药已知疗效特征全面评估候选药和参照药在主要疗效终点和所有次要疗效指标上的相似性。研究可选择敏感的 PD 指标作为次要疗效终点，PD 敏感指标的选择需要关注以下方面：给药后 PD 指标开始发生变化的时间和停药后恢复到基线的时间；PD 指标在药物暴露范围内的动态变化；PD 指标对候选药及参照药差异的敏感性；PD 指标与参照药已知作用机制的相关性；PD 指标检测的可靠性。必要时，选择这类指标应与监管机构沟通。

安全性指标：

基于参照药已知的安全性特征合理设定比对指标，同时关注免疫原性特征对有效性和安全性的潜在影响。

研究周期：

研究周期应综合安全性和有效性两方面相似性评价的需要进行考虑。研究周期应包含疗效评估时间，同时需参考参照药的重要安全性特征，如严重不良反应以及免疫原性相关事件暴露时间，制定安全性观察周期。而对罕见的或潜在的严重不良事件，可能还需要进行额外的长期安全性评估。

等效性界值：

所有比对试验都应符合统计学要求。PK 比对研究设计时，应确定主要 PK 参数的生物等效性界值，并论证合理性。

临床比对研究的统计模型应在研究开始前预先规定。应

参考参照药的绝对效应值，选取公认的等效性界值。在某些情况下，可使用上限更大的非对称区间以排除优效，或使用较低的下限区间排除劣效，例如，临床研究中使用的剂量接近剂量反应曲线的平稳期，并且几乎没有剂量相关效应（例如毒性）的可能性，那么使用非对称区间可能是合理的。

多数情况下，使用不对称区间可能需要的样本量更小。需根据整体研究的敏感性设计综合考虑，建议与监管机构沟通并阐述所选择界值的合理性及其科学依据。

2.3 临床相似性研究方法学评价

PK 比对研究中应使用具有代表性的候选药和参照药批次，并记录是如何选择产品批次的。应事先确定选定的候选药和参照产品批次的蛋白质含量，并使用相同的分析方法进行分析。

生物分析方法是 **PK** 研究的一个关键要素，生物样本分析使用的分析方法应适合其预期用途。分析方法除需具备在复杂生物基质中的检出和持续定量（母体药物和/或代谢物）能力外、同时还应满足特异度、灵敏度、准确度和精密度以及适当的定量范围等。

免疫原性比对研究中对抗体应答的采样时间应进行具体评估并证明其合理性，例如，末次给药与检测抗体之间是否有足够的时间间隔，为了尽量减少对分析的干扰，建议在

药物浓度较低（即 6-7 个半衰期后）且已经产生抗药抗体时进行样本采集。采样时间点的设计应能够区分持续阳性和暂时阳性的患者。治疗结束后样本采集的时间点取决于蛋白质的半衰期和抗药抗体分析方法的药物耐受性。在药物治疗期间检测抗体时，应对任何可能的分析干扰情况进行考察和讨论。应研究抗药抗体对蛋白质药物药代动力学的影响。

3.临床相似性评价

3.1 PK 相似性评价

在单剂量 PK 研究中，血管外给药的主要终点指标为 C_{max} 和 $AUC_{(0-\infty)}$ ，血管内给药的主要终点指标为 $AUC_{(0-\infty)}$ 。对于开展多剂量 PK 研究的，主要终点指标为 $AUC_{0-\tau}$ ，次要终点指标为稳态下的 C_{max} 和 $C_{trough\ ss}$ 。同时也应该对次要终点指标如达峰时间（ T_{max} ）、表观分布容积（ Vd ）、半衰期（ $T_{1/2}$ ）等进行评估。应通过参照药了解候选药的药代动力学特征。通常，应绘制每个治疗组的个体 PK 曲线，以揭示在平均血浆浓度-时间曲线中可能掩盖的趋势。

通常，主要终点指标几何均值比的 90%置信区间（CI）应在 80%-125%范围内。然而，对于候选药的 PK 比对研究比化学小分子复杂，仅考虑候选药与参照药的 90%置信区间（CI）可能不够。在解释相似性时，还应考虑置信区间的位置和宽度。例如，90%CI 在接受范围内，但存在统计学上的显著差

异，需要解释和证明以排除因不相似造成的差异。需注意如果 90%CI 超过了预先指定的界限，建议解释这种差异并探索根本原因。在不明确的情况下，建议慎重开展后续的临床试验。

3.2 PD 和（或）PK/PD 相似性评价

如果可行，可在药代动力学研究中设置药效学（PD）指标。PD 指标的选择应基于参照药的研究结果以及其与临床终点的相关性进行选择。

在某些情况下，满足以下条件，PK/PD 比对研究可证明候选药和参照药相似：

- 选定的 PD 指标是疗效替代指标，与患者结局相关，则对 PD 指标的相似性证据将支持临床结局的相似性。

- 一些 PD 指标不能作为疗效的替代指标，但与活性物质的药理作用相关，并且参照药的研究结果已证明存在明确的剂量-效应或浓度-效应关系。在这种情况下，两个或多个剂量水平的单次或多次剂量-暴露效应关系研究有可能用于支持临床相似。建议在剂量-反应曲线的陡峭部分选择试验剂量。如采用此类指标应与监管机构沟通并提供科学依据。

3.3 有效性相似性评价

应首先对患者基线进行评估，如基线特征不均衡，需评估其对有效性和安全性的相似性判定的影响，必要时进行亚

组分析。在基线可比的情况下对疗效结果进行相似性评价，需关注起效时间、疗效强度以及疗效维持时间等差异，同时分析差异产生的原因，并评估差异的临床意义。如存在伴随用药情况，还应评估不同的伴随用药亚组人群中候选药与参照药的疗效相似性。

评价中除对主要和次要疗效指标进行评估外，还应关注有临床意义的生物学指标变化趋势，以更全面的评估候选药与参照药的相似性。此外，还需评估抗药抗体（anti-drug antibody, ADA）（如发生率和滴度等）对疗效的影响，同时比较与参照药的相似性。

3.4 安全性相似性评价

应结合药代、药效和临床比对研究数据进行总体安全性评价，包括比对不良反应类型、严重性以及频率，同时还应关注试验人群与参照药的注册试验人群特征的比对，从而分析其对安全性的影响。此外，免疫相关不良反应的差异（不良反应类型、发生频率、严重程度），应结合免疫原性相似性评估其对整体安全性的影响。

而对于特殊给药途径的药物，如玻璃体内、鞘内或者局部给药等，可能存在系统暴露的风险，因此需通过 PK 采样确认全身血药浓度，以评估候选药系统吸收与参照药的差异，进而评价潜在的系统暴露后的安全性。

3.5 免疫原性相似性评价

免疫原性的相似性应结合 PK、PD 或 PK/PD 及临床比对研究设计对于检测免疫原性差异的敏感性及相关免疫原性结果进行综合评价。ADA 检测应尽可能包括参照药和候选药的所有抗体，或应至少能检测针对候选药的所有抗体。

对于长期治疗药物，免疫原性的随访期应至少 6 个月，通常，需要更长的随访期以确定免疫反应的持续性和临床影响。

免疫原性评价主要关注 ADA 发生率、滴度、持续时间、中和活性以及 ADA 阳性和阴性受试人群之间疗效和安全性等差异。如出现差异，需调查免疫原性差异产生的根本原因。首先应重新评估 ADA 测定中可能的偏倚，如不存在测定相关技术问题，则应进一步分析产生差异的原因，如理化结构、杂质、辅料、包装、功能比较中观察到的所有差异，讨论其对免疫原性的可能影响，并结合患者和疾病相关的因素，如免疫系统状态、伴随的免疫治疗等综合评价免疫原性的相似性，以及对安全性和有效性的潜在影响。

对于观察到的 ADA 阳性率或滴度（包括中和抗体）差异，应通过 PK 比对研究、记录相关症状复合物（如过敏或自身免疫）、以及比较候选药和参照药在相关临床研究中的累积药物剂量来探讨 ADA 反应的持续性和可能的临床相关

性。

通常，候选药的免疫原性不应高于参照药，但即使候选药的免疫原性较低，也应关注因此而产生的暴露量增加的可能及其影响。

（五）整体相似性

整体相似性评价应根据药学、非临床及临床比对试验结果综合评价。当前期研究中发现候选药与参照药存在差异，但该差异对安全有效性影响尚不确定的，应结合后续研究中其对药物安全性、有效性和免疫原性的影响进行综合评价，以确定观察到的差异是否具有临床意义。

如候选药和参照药微小的质量差异未发现对安全性、有效性和免疫原性等存在影响的，则可认为候选药与参照药整体相似。

如候选药和参照药存在质量差异，且该差异对安全性、有效性和免疫原性等影响存在不确定性的；或体外生物学活性评价模型对体内行为和药效预测有限的，经后续针对性药学比对试验，以及必要的非临床和（或）临床比对试验，证明该质量差异不影响有效性和安全性，则可认为候选药与参照药具有整体相似性。例如，体外生物活性测定可能无法完全反应蛋白质的临床活性，而这些情况可能影响 PD 和临床表现，因此，如发现可能影响候选药功能的糖型或翻译修饰

的微小差异，应结合非临床和临床比对数据论证该差异是否具有临床意义，进而评价整体相似性。

如候选药和参照药间的质量差异对临床安全性和有效性产生影响，则不宜按生物类似药进行研发。

四、适应症外推

（一）一般考虑

适应症外推是在候选药和参照药整体相似的基础上，当直接比对临床试验能证明候选药在至少一个适应症上与参照药临床相似的，则可能通过拟外推适应症相关的研究数据和信息的科学论证，支持候选药直接用于参照药中国获批的其他适应症。

生物类似药不能自动外推参照药的全部适应症，应充分论证候选药与参照药在未经直接研究的适应症人群中，是否存在作用机制、PK、PD、有效性、安全性及免疫原性的差异。如不存在以上差异，则可支持将生物类似药用于其他未经研究的适应症人群。

（二）适应症外推的条件

适应症外推应根据产品的特点和目标适应症特点个案化考虑，不同产品结构 and 功能的复杂程度、不同适应症间及其作用特点的潜在差别等，均对适应症外推支持性数据的要求程度有所不同。通常，适应症外推需同时满足以下条件：

1.完成的比对研究已使用敏感的临床试验模型，且未检测出临床差异

应结合比对研究设计的敏感性，评估在拟外推的适应症人群中是否存在影响有效性和安全性的差异。如从一个疾病组到另一个疾病组（如自身免疫性疾病到癌症），疾病病理生理机制差别较大，其中 PK 和给药方案（剂量、频率、周期）等可能不同，这时可能需要额外的 PK/PD 研究或临床试验解决不确定性后方可支持外推。

2.临床相关的作用机制和/或相关受体相同

药物对直接比对研究的适应症和拟外推适应症的主要作用机制应尽可能一致，对于具有多重生物学活性或功能的药物（如单克隆抗体可通过抗原结合片段（**fragment antigen binding, Fab**）端发挥结合或中和生物学活性，通过可结晶片段(**fragment crystallizable, Fc**)端发挥免疫学功能），应充分理解和评估药物在不同适应症之间作用机制的异同。

对于不同适应症中药物作用机制不同的情形，应充分探索其生物学活性或体外功能的异同，某些情况下，需要使用不同的靶细胞和效应细胞以更好的模拟目标适应症的病理状态进行评价。必要时需开展额外的非临床或临床比对试验数据来支持适应症外推。体外功能试验对于检测适应症相关差异更为敏感。

3.已对候选药的安全性和免疫原性进行了充分评估，并且拟外推的适应症没有特殊或额外的安全性问题

结合比对研究的敏感性，评估在拟外推的适应症人群中，是否可能存在潜在影响安全性的风险。如存在可能影响安全性的不确定性，还应在上市后对潜在的罕见不良反应等进行监测。

不同疾病所致的免疫系统受损可使药物免疫原性不同，通常，如果在完整的免疫系统为特征的适应症中显示出候选药与参照药类似的免疫原性，那么可推断在免疫抑制的人群中具有相似的免疫原性。同时还需关注免疫原性特征（如ADA升高或降低）在拟外推的适应症人群产生暴露量差异的可能，以及其对有效性及安全性的潜在影响。必要时需上市后研究以评估潜在的免疫原性相关并发症。

（三）综合评价

整体相似性是适应症外推的基础，应对完整的相似性证据链进行整体评估，药学、非临床及临床的相似性证据之间应相互验证、相互支持。适应症外推时应考虑疾病因素的复杂性，并结合认知的深入进行科学考量。

通常，使用敏感模型开展临床比对研究的，其结果可用于支持适应症外推。对于作用机制不完全相同的适应症，外推时需额外的研究数据支持。

五、案例分析

某抗肿瘤坏死因子 α (抗 TNF- α) 药物在国内外获准用于多个适应症，该药物对不同适应症的作用机制不同。对于强直性脊柱炎、类风湿关节炎、斑块型银屑病、银屑病性关节炎、幼年特发性关节炎、葡萄膜炎，该药主要通过结合和中和可溶性肿瘤坏死因子- α (sTNF- α) 发挥作用。而在克罗恩病和溃疡性结肠炎中，该药除结合 sTNF 外，还通过结合跨膜肿瘤坏死因子- α (tmTNF- α) 发挥作用。

基于相似性评价和适应症外推的目的，在制定临床整体研究策略时，应尽可能选择健康人群进行 PK 比对，并选择敏感模型进行临床比对研究。如不适合选择健康人群进行 PK 比对的，建议在 PK 与临床研究中分别选择不同的适应症人群进行比对，以充分评估候选药与参照药的临床相似性。

关于敏感模型选择，根据参照药临床试验数据，该药物治疗斑块型银屑病的疗效最强，在强直性脊柱炎、类风湿关节炎、葡萄膜炎、炎症性肠病等适应症中疗效依次递减，其在主要疗效终点相比安慰剂的疗效差值依次约为 61%、37%、35%(伴甲氨蝶呤)/18%(不伴甲氨蝶呤)、16%、7%-14%(诱导缓解)/4-23%(维持缓解)。该药物在斑块型银屑病、强直性脊柱炎、类风湿关节炎患者的抗体检出率分别为 8.4%、8.6%、0.6%(伴甲氨蝶呤)/12.4%(不伴甲氨蝶呤)，合并免

疫抑制剂甲氨蝶呤治疗的抗体检出率明显下降，难以充分反映药物免疫原性特点。结合疗效强度及免疫原性充分暴露的考虑，斑块型银屑病患者可作为更敏感的人群。如选择需合并免疫抑制剂治疗的适应症，应在整体研发策略中关注其对于免疫原性差异评估的影响。

关于适应症外推，根据参照药的特征，该药在不同适应症中疗效存在差异，其中炎症性肠病患者的疗效最低，且该药对炎症性肠病的作用机制与其它适应症不完全一致，因此在外推炎症性肠病相关适应症时，不仅应评估是否针对不同适应症已知或潜在作用机制开展了全面的生物功能及活性研究，包括 sTNF α 介导与所有适应症有效性相关的功能活性，包括 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；还应评估 tmTNF α 介导的可能与 CD 和 UC 的有效性相关的功能活性，包括 tmTNF α 结合活性、抗体依赖的细胞介导的细胞毒性、补体依赖的细胞毒性、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。因单克隆抗体多具有多重生物学活性和功能，应根据与临床效果的相关程度确定评判相似性的权重，并设定标准以助于评价。必要时，可通过额外的体内研究支持外推。

六、名词解释

相似性：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。

适应症外推：在候选药与参照药整体相似的基础上，当直接比对临床试验证明候选药在至少一个适应症上与参照药临床相似的，则可能通过拟外推适应症相关的研究数据和信息的科学论证，以支持其用于参照药中国获批的其他未经直接研究的适应症。

敏感模型：基于参照药的临床特征，对研究人群、给药途径和剂量、研究终点、研究周期、安全性指标、免疫原性、等效性界值等一系列临床试验关键要素的敏感性进行综合权衡后确定的研究模型。