

1

2

3

4

5

6

生物类似药临床药理学研究技术 指导原则

7

8

（征求意见稿）

9

10

11

12

13

14

15

16

2021 年 6 月

目 录

17		
18	一、概述.....	3
19	二、临床药理学研究目的	3
20	三、研究内容.....	4
21	(一) 药代动力学和药效动力学研究	4
22	1. 研究总体设计.....	4
23	2. 参照药	6
24	3. 研究人群	6
25	4. 剂量选择	7
26	5. 给药途径	7
27	6. 采样设计	8
28	7. 检测物质	9
29	8. 药代动力学评价指标.....	9
30	9. 药效动力学评价指标.....	10
31	10. 统计分析和接受标准.....	11
32	11. 建模与模拟技术的应用	11
33	(二) 安全性和免疫原性考虑.....	12
34	四、申报资料要求	13
35	五、参考文献.....	14
36		
37		

生物类似药临床药理学研究技术指导原则

一、概述

近年来，生物类似药的研发和申报日益增多。国内外已有药品按生物类似药获准上市，更好地满足患者临床用药需求和可及性。临床药理学研究是生物类似药比对研究中的重要内容，对于支持生物类似药与参照药有效安全性的相似性评价十分重要。为进一步规范和指导生物类似药的研发和评价，本指导原则在《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》和《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》的基础上，进一步提出生物类似药临床药理学研究的指导性建议，旨在为生物类似药的研发提供技术参考。

本指导原则所述生物类似药是指：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。

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。

二、临床药理学研究目的

生物类似药研发是以比对试验研究证明候选药与参照药的相似性为基础，支持其安全、有效和质量可控。生物类似药的临床药理学研究同样应遵循比对原则，通过证明候选

药与参照药不具有临床意义的差异，从而证明其与参照药的相似性，是生物类似药研究的关键步骤之一。临床药理学研究主要提供候选药与参照药在药代动力学(Pharmacokinetics, PK) 方面的相似性数据，还可通过药效动力学(Pharmacodynamics, PD) 研究(包括疗效和毒性两方面) 和定量药理学分析，用于评估候选药和参照药是否具有临床意义的差异。临床药理学研究可以解决前期分析评估后仍然存在的部分不确定性，增加相似性评价的整体证据，并可以指导后续临床试验的研究和设计。临床药理学研究结果也可能提示候选药与参照药存在临床意义的差异，从而指导进一步的研究设计，以评估这些潜在差异。基于潜在差异的程度可评估是否对候选药进行继续开发或还应开展哪些研究。临床药理学研究数据也是支持数据外推的重要科学依据。生物类似药拟开展的临床药理学研究种类应取决于相应研究可解决的不确定性，从而增加生物类似药研发的整体证据。

三、研究内容

(一) 药代动力学和药效动力学研究

1. 研究总体设计

生物类似药的临床药理学研究设计可以采用交叉设计或平行设计。

交叉设计：PK 比对研究通常首选单剂量、随机、交叉研究设计。对于半衰期短（如少于 5 天）、PD 反应迅速（如起

效、达到最大效应和消退时间与药物的暴露量基本同步)、预期免疫原性发生率低的产品,建议采用交叉设计。该研究设计对 PK 相似性的评估最为敏感,可以用最少的受试者例数进行药物暴露差异的可靠估计。当 PD 效应延迟较多或与单剂量的 PK 行为不平行时,PD 相似性评估可能需采用多剂量研究设计。交叉研究中,需充分考虑免疫原性的发生、消退时间及与清洗期的关系。

平行设计:部分生物制品具有较长的半衰期,并能引起免疫反应。平行设计适用于半衰期较长或重复暴露可能导致免疫反应增加从而影响 PK 和/或 PD 相似性评估的药物。该设计也适用于研究人群为患者,其药物暴露随病程呈时间相关变化的情况。

对于既可用于单药治疗又可用于与免疫抑制剂或化疗药物联合治疗的药物,单药治疗可使变异最小化,因此 PK 比对研究采用单药治疗可能更为敏感。某些情况下,如果需联合治疗时,建议选用引入变异因素较小的化疗方案及受试者,如采用一线治疗(患者临床状态相对稳定)或早期肿瘤患者(肿瘤负担较低)辅助治疗。

靶点介导的药物消除机制可能影响所需 PK 比对研究的数量。参照药的消除机理包含靶点介导和非靶点介导的消除时,需证明每种消除机理占主导时的 PK 相似性:推荐在健康受试者中开展一项研究证明非靶点介导消除占主导时的

相似性，并在患者中开展一项支持性研究，该研究可以是有效性试验的一部分，用于评估靶点介导的消除占主导时的相似性。如果无明显靶点介导消除，通常可开展一项 PK 对比研究。

如果某种药物在不同的治疗领域（如自身免疫和肿瘤）存在不同的靶点介导消除时，则可能需要分别开展 PK 研究。

2. 参照药

应按照《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》等相关政策法规要求选择参照药。

3. 研究人群

临床药理学研究需基于医学伦理要求，在能敏感区分候选药和参照药差异的健康志愿者或患者人群中开展。应提供充分证据说明临床药理研究所选人群的合理性。受试者样本量应确保 PK 和/或 PD 相似性评价具有足够的统计学效能。

一般认为，健康志愿者 PK 和 PD 变异较小，而患者往往存在混杂因素，如疾病状态、伴随疾病和合并用药等。如果药物在健康志愿者的安全性较好，或健康志愿者有与患者相同的可评估 PD 指标，建议临床 PK 和 PD 研究的人群优先选用健康志愿者。

对于某些药物，出于安全性和伦理等考虑需选用患者进行临床药理学研究。若在患者中无法采用单剂量给药研究，应开展多剂量给药研究。

若 PK 比对研究采用的人群和/或剂量与临床有效性比对研究不同，推荐在临床有效性比对试验中进行群体 PK 评估，这些数据可增加药物相似性的整体证据，可用于解释临床有效安全性比对研究的结果。

4. 剂量选择

剂量选择应结合研究人群是健康志愿者或患者，从敏感性和伦理等方面进行综合评估。为了评估候选药和参照药在 PK 和/或 PD 方面的差异，应选择敏感的给药剂量。所选剂量应最有可能提供阐明药物特性差异且有临床意义的研究数据。

若研究采用健康志愿者或检测 PD 指标，一般在暴露-效应关系曲线的陡峭范围内选择较低剂量开展研究。

若开展患者研究，建议采用最低治疗剂量。如果参照药获批剂量处于非线性 PK 特征区域或超出了产生最大 PD 效应的剂量，最好采用其他剂量方案，如慢性疾病患者的单次给药剂量或低于参照药已获批的剂量。剂量方案的选择取决于多方面的因素，如较低剂量是否与参照药已获批的剂量具有相同的 PD 效应，如果存在效应差异，伦理方面是否可行。

某些情况下，可能需采用多个剂量开展临床药理学研究，如参照药的浓度-效应关系变异较大的情况。

应提供充分证据说明剂量选择的合理性。

5. 给药途径

临床药理学研究中，候选药和参照药应采用相同的给药途径。若参照药获批的给药方式包括多种给药途径，如静脉给药和皮下给药，应采用对于检测药物差异最敏感的给药途径进行 PK 和 PD 相似性评价。多数情况下，皮下给药或其他血管外给药途径较为敏感，因为血管外给药途径既能评估分布相和消除相的差异，也能评估吸收相的潜在 PK 差异。此外，血管外给药途径还能更敏感地评估药物在免疫原性方面的差异。

6. 采样设计

6.1 PK 研究采样设计

在单剂量研究中，采样时间设计需能表征整个PK过程，包括末端消除相。对于某些需采用两剂或多剂给药的药物，应在研究中首剂和末剂给药后均进行采样，因为首剂给药后采样主要用于相似性评估，而末剂给药后采样可以评估最后消除相的差异，而该部分是首剂给药后无法观测到的。

如果在患者中采用多剂量研究评估候选药与参照药的相似性，或无法表征末剂给药后的消除特征，采样设计应能表征首剂给药后和后续给药（最好是稳态）的PK特征。在参照药表现为非线性PK的情况下（如：许多具有细胞靶点的抗肿瘤mAbs在分布和消除动力学上，表现出剂量或时间依赖性PK，或存在免疫原性相关的变化），表征稳态下的完整血药浓度-时间曲线尤为重要。

6.2 PD研究采样设计

PD 生物标志物采样时间点和采样时长的选择取决于 PD 指标本身的特征（如：给药后 PD 的反应时间）。当开始给药后 PD 反应滞后时，多剂量给药至稳态的研究非常重要，特别对于临床治疗方案为长期用药的药物。PD 变化可能与 PK 变化不同步。PD 指标的最佳采样方案可能不同于 PK 指标的采样方案，这种情况下，PD 采样方案应进行充分论证。如果一项临床药理学研究同时收集 PK 和 PD 数据，采样方案应基于 PK 和 PD 两方面指标进行优化。

7. 检测物质

在进行PK及PD比对研究时，可能需要考察多种不同的检测物质。例如PK比对的检测物质可能包括游离药物、与药物靶点结合形成的复合物及总药物浓度。建议尽可能采用对评价候选药和参照药之间药理活性差异最敏感的检测物质进行定量分析，并使用经验证的生物分析方法。应按照相关技术要求进行检测。

8. 药代动力学评价指标

对于单剂量研究，静脉给药时， $AUC_{0-\infty}$ 为主要评价指标；皮下给药时， C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均为主要评价指标，如果未提供静脉给药数据，建议根据具体情况同时对截取的 AUC (partial AUC) 进行评估，应基于药物特征和作用机制等选择截取时间段，以确保吸收和消除方面的可比性。 C_{max} 应采用未经外

推的实测数据。

对于多剂量研究，主要评价指标为首次给药后至第二次给药前的截取 $AUC(AUC_{0-t})$ 和稳态下两次给药间隔之间的 $AUC(AUC_{\tau})$ 。药物谷浓度 ($C_{trough\ ss}$) 和/或峰浓度 ($C_{max\ ss}$) 为次要评价指标。

9. 药效动力学评价指标

当 PD 指标在 PK 研究所获得的药物浓度范围内具有较宽的动态范围时，应基于可反映药物作用机理的生物标志物的 PD 相似性评估药物的相似性。即使 PK/PD 研究中的人体 PD 数据不足以评估候选药和参照药是否具有临床意义的差异，人体 PD 数据仍可为后续安全性和有效性试验的设计和 data 收集方案提供支持。候选药和参照药之间 PD 指标的比对应通过效应曲线下面积 (AUEC) 进行评价。如因 PD 标志物本身特征仅检测一个 PD 指标时，该指标应与同期检测的药物浓度指标进行关联，并应将药物浓度和 PD 标志物的相关性作为候选药与参照药比对的基础。

使用单一 PD 指标或多个相关 PD 指标开展研究，能降低候选药和参照药相似性评价的不确定性，并显著增加药物相似性的整体证据。推荐采用多个 PD 标志物（如存在）进行评估。使用能捕获多种药理作用的更广泛生物标志物（如进行蛋白质或 mRNA 芯片分析）进行研究，也可以增加相应的研究价值。

如果可行且适用，临床药理学研究中临床终点相关数据也能为评估药物之间是否具有临床意义的差异提供有价值的信息。

10. 统计分析和接受标准

候选药和参照药在临床药理方面是否具有相似性，需基于统计学方法进行评估。推荐采用经对数转换后的暴露量参数进行统计分析。无论是重复设计研究还是非重复设计研究，均应采用平均生物等效性统计方法进行 PK 和 PD 参数的比较。平均生物等效性研究方法需计算候选药和参照药相应参数几何均值比值的 90% 置信区间。相似性评价时，置信区间应落在接受限度范围内。置信区间和接受限度的选择可因药物而异，需事前定义相似性区间并适当证明其合理性。一般情况下，置信区间的接受限度通常设置为 80%-125%；如果采用其他接受限度，应对其进行充分论证，包括对临床疗效和安全性的潜在影响的评估。

应按照事先预定的分析计划进行数据分析，任何事后统计分析都是探索性的。

如果采用多中心研究，建议采用相同的研究方案，如在某些方面存在差异，需在数据分析时充分评估上述差异对 PK、PD、安全性和免疫原性相似性的影响。

11. 建模与模拟技术的应用

建模与模拟技术的应用可能有助于 PK 和/或 PD 研究设

计。例如，可帮助选择最佳剂量用于评估 PD 相似性。当采用生物标志物数据进行候选药和参照药的比对时，最好选择参照药剂量-效应曲线陡峭部分的剂量开展研究。应提供数据证明所选剂量是处于剂量-效应曲线的陡峭部分，而不是处于剂量-效应曲线的平台期。采用模型模拟的方法，可以基于参照药已知的剂量（或暴露量）-效应关系，对 PK 和/或 PD 研究所选剂量的合理性进行论证。

若无法获知参照药的暴露-效应关系数据，可通过开展一项探索性研究确定这些信息，从而选择最佳剂量（如：达到参照药最大效应 50% 的剂量[ED₅₀]）开展比对研究。探索性研究可以评估多个剂量水平（如：已获批的低、中、高剂量）下的 PK/PD 关系，以获得参照药的剂量-效应或暴露-效应关系数据。除此之外，也可采用能观察到清晰剂量-效应关系的低剂量、中剂量以及获批的最高剂量开展候选药和参照药的 PK/PD 比对研究。如果用于指导多剂量研究，应对 PK/PD 参数如 EC₅₀、最大 PD 效应（E_{max}）以及浓度-效应关系的斜率进行相似性评价。生物标志物与临床终点的关系以及建模与模拟数据也能用于定义 PD 相似性的限度。

（二）安全性和免疫原性考虑

当免疫原性导致药物的 PK 行为改变、PD 效应降低，或疗效丢失（如：中和抗体），或产生免疫介导的不良反应时，应对相关反应的发生频率和强度进行评估。应收集并评估临

床药理学研究中的安全性和免疫原性数据，并将临床药理学研究收集到的安全性和免疫原性数据同时提交到临床整体安全性和免疫原性数据集中，进行综合评估。

在评估临床药理学研究中的安全性和免疫原性数据时，应充分考虑参照药已知的安全性和免疫原性信息。例如，若参照药存在潜在的免疫原性，建议提前开发用于检测抗药抗体（或中和抗体）的分析方法，确保可及时评估 PK 和 PD 研究中的免疫原性样本。

评估从临床药理学研究收集的安全性和免疫原性数据时，应充分了解安全性信号或免疫反应的发生和消退时间。候选药 PK 特征和参照药公开的 PK 数据等，可用于判断安全性和免疫原性的随访时间。

四、申报资料要求

除常规申报资料要求外，临床药理学研究资料中，需提交研究方案和研究总结报告等必要文件。应提供相似性评价的接受标准的科学合理依据。

应提供全面的 PK 参数，包括但不限于 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ 比值、 C_{max} 、 t_{max} 、表观分布容积、清除率和消除半衰期等。

PD 比对研究计划应详细阐述关键研究设计如研究剂量、采样设计、检测物质等。需说明 PD 指标与临床终点的相关

性，并提供科学依据。需充分分析 PK/PD 关系，分析是否存在 PD 效应延迟等特殊情况。

采用建模与模拟方法进行研究方案关键设计时，需提交详细的建模模拟相关资料，可参考《模型引导的药物研发技术指导原则》和《群体药代动力学研究技术指导原则》等。

五、参考文献

1. U.S. FDA. Guidance for Industry - Clinical pharmacology data to support a demonstration of biosimilarity to a reference product. Dec. 2016.

2. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies - non-clinical and clinical issues. May. 2012.

3. （原）国家食品药品监督管理总局.《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》. 2015 年 2 月.

4. 国家药品监督管理局药品审评中心.《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》. 2021 年 2 月.