
生物相似制剂的注册指南

版本 **2021 年 8 月**

香港药剂业及毒药管理局

目录

1. 前言.....	3
2. 目的与范围.....	3
3. 一般要求.....	4
4. 特定要求.....	5
5. 药物警戒要求.....	7
6. 标签要求.....	7
7. 备注.....	8
8. 免责声明.....	8

1. 前言

1.1 根据《药剂业及毒药规例》，所有药剂制品必须达到安全、素质(或品质)和效能(或成效)的标准，获药剂业及毒药管理局注册后，方可在香港销售。申请人的产品注册申请获批准时，必须符合药品/制品注册证明书所施加的任何条件。药剂制品的有效成分或物质可包括化学或「生物」材料。

1.2 根据世界卫生组织（世卫）的资料，生物制品与其他产品不同，生物制品源自于生物，其分子结构往往很复杂。由于原料的生物性质、制造过程及/或说明产品的不同批次的特征所需的测试方法，因此就该制品的品质需要特别考虑。

1.3 原厂生物制品¹的专利权及/或数据保护期因届满，而导致其他制造商利用仿制化学制品的相同途径，开发原厂产品的仿制版本，仿制药的制造商得到的好处是利用原厂药已获得的经验，提交减少安全和成效数据的注册申请。但是，在适用于生物制品的情况下，并考虑到第 1.2 段提及的特点，不能认为这些仿制生物产品与原厂产品完全相同，它们仅仅是与原厂产品「相似」，因为两者的分子结构不能避免地存在差异，而且不同的制造过程也必然导致产品的质量属性不同。这些仿制生物产品及后称为「生物相似」制剂。根据国际惯例和科学共识，生物相似制剂的注册不能只依赖于生物等效性和质量数据，需要额外要求安全和成效的资料以便与原厂产品的整套资料作出比较。

2. 目的与范围

2.1 本文件旨在阐明生物相似制剂注册时需要特别关注的事项。在适用时，申请人也应该阅读《[药剂制品/物质注册申请指南](#)》(《指南》)，以了解对新的生物制品的要求。由于生物制品（包括生物相似制剂）的复杂性，申请人可能需要提供《指南》要求以外的额外资料，以评估注册申请产品的安全、品质和成效。

2.2 本文件的适用范围限于纯度高并能在特征上彻底描述的生物制品（例如许多生物科技产品）。对于其他生物制品，本文件的相似原则亦可适用于其仿制品的开发及会在香港提交注册申请。然而，疫苗、血或血浆制品及其重组的类似物，以及过敏原产品、用于先进医疗的基因或细胞制品、在人体中应用的细胞和组织等其他生物制品由于性质复杂，因此在此阶段不会考虑其作为生物相似产品的注册申请。

¹ 此种药物由国家监管机构根据详尽的注册文件批准，即根据详尽的安全、品质和成效数据批准其适应症。

3. 一般要求

- 3.1** 生物相似制剂必须被证明是与一种已注册的原厂产品（即**参考产品**）的安全和成效相似。申请人必须提供支持申请所有方面的证据，从质量属性的说明和评估开始，然后是产品的非临床研究和临床研究结果。在质量方面的全面描述和比较，能作为减少提供非临床研究和临床研究数据的基础。
- 3.2** 如果在上述的全面描述和比较研究中发现生物相似制剂与参考产品有差别，出现差别的原因必须解释及有理据；而且申请人可能会被要求提供更多数据，以进一步证明比较相似性资料时出现这些差别可能会有的影响。
- 3.3** 为了注册可提供减少非临床和临床数据的生物相似制剂，须依赖于通过使用灵敏和特定的分析方法检测该产品和参考产品的潜在差别的比较性活动，证明这种产品与其参考产品的生物相似性。申请人提出申请时应该提交一份完整的质量档案，包括生物相似制剂的完整特征说明以及生产和净化过程。在质量部分，比对传统药剂制品包括以化学或生物材料作为活性成分或物质的完整质量档案，生物相似制剂与参考产品的可比较性活动是代表一种额外的元素。
- 3.4** 在以上第 3.3 段中叙述的质量层面的可比较性活动是作为减少非临床和临床数据要求的基础，应该显示生物相似制剂与参考产品有非常相似的质量属性。在质量层面的可比较性数据，是作为通常要求原厂产品提交一般数据的额外数据，可以展示为质量档案的独立部分。可比较性活动应该由非临床和临床研究完成，以提供综合的比较数据集。
- 3.5** 申请中的生物相似制剂必须至少从以下的一个参考机构获得营销授权：(i) 美国食品药品监督管理局、(ii) 欧洲药品管理局、(iii) 日本厚生劳动省、(iv) 澳洲药品管理局，以及(v) 加拿大卫生部，否则其注册为生物相似制剂的申请将不会受理，而会当作一种含有新的生物材料作为活性物质的药剂制品的注册申请处理，并需要提交《[药剂制品/物质注册申请指南](#)》中所述的相关文件。
- 3.6** 生物相似制剂和参考产品的活性物质的分子和生物方面必须相似。
- 3.7** 生物相似制剂和参考产品的剂型、强度、使用途径必须相同。
- 3.8** 生物相似制剂的适应症必须属于参考产品在香港准许使用的适应症范围内。

参考产品

3.9 参考产品必须已经在香港注册 8 年以上，否则不能以生物相似产品注册申请受理。此外，申请生物相似制剂的新注册时，不能选择另一种已经注册的生物相似制剂作为其参考产品。

3.10 为了支持生物相似制剂的注册，生物相似制剂与参考产品的相似性必须通过“点对点”的直接比较显示。在整个可比较性活动中，应该使用相同的参考产品，以证明生物相似制剂与参考产品的安全、品质和成效方面的相似。

4. 特定要求

品质文件

4.1 必须提交一个完整的品质档案，包括活性物质和完成产品的(i) 全面特征研究，以及 (ii) 开发过程、制造过程和品质控制。

4.2 必须提交独立的品质档案部分，是关于生物相似制剂与参考产品的活性物质和完成产品的可比性活动。如适用，申请人可以参考世卫的《**Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products**》，以了解研究要求的细节。

4.3 由于已了解生物相似制剂和参考产品的品质数据不会完全相同，因此申请人应就观察到任何关于相互安全和成效造成潜在影响的差异提供理据。

4.4 品质数据的差异可能影响到要求多少非临床和临床数据，而且是将按个别情况作个别考虑。如果根据提交的品质数据不能证明生物相似制剂和参考产品有足够的相似性，减少非临床和临床数据极有可能不足以确认其相似性，因此注册为生物相似制剂的申请可能不获接受。

非临床文件

4.5 申请人必须提交生物相似制剂的非临床数据，包括：(i) 体外研究（例如受体结合研究或基于细胞的分析等）以建立产品的反应的可比性、(ii) 有需要时的体内研究（例如与临床应用有关的生物或药效的动物研究、由至少一项重复剂量毒性研究决定的非临床毒性研究，包括毒理动力学度量），以及 (iii) 有需要时的其他毒理研究（见下）。

4.6 一般而言，生物相似制剂的非临床常规毒理研究如安全药理学、生殖毒理学、诱变性、致癌性等是不需要的，除非发现在品质层面及/或重复剂量毒性研究的结果的差异，或生物相

似制剂或参考产品的已知毒性。

4.7 非临床研究是整体可比较性活动的一部分。非临床研究的性质应该是比较的，应该设计来发现对生物相似制剂和参考产品的反应有何差异，而不是设计来发现对个别产品有何反应。对此方式的任何偏离必须加以解释。

临床文件

4.8 申请人应该提交生物相似制剂的临床数据，包括以下的比较研究结果（这些研究能够发现生物相似制剂和参考产品的潜在差异）：(i) 药物动力学研究、(ii) 药效学研究，以及 (iii) 临床成效和安全测试。

4.9 一般而言，要求临床数据是用以证明生物相似制剂和参考产品的临床可比较性。在某些情况下，如果满足以下所有条件，则可比较的药物动力学/药效学研究结果可能足够：

- 已经充分掌握参考产品的药物动力学和药效性质；
- 至少一种药效指标被接受为成效的代替指标；
- 已经充足地掌握参考产品的剂量/暴露关系、有关的药效指标，以及反应/成效。

4.10 在成效/等效性临床研究中，研究人群和剂量的敏感度能使研究察觉生物相似制剂和参考产品的潜在差异。临床可比较性边界必须预先指定并主要以临床理由加以解释。

4.11 如果参考产品有一个以上的注册适应症，该生物相似制剂的每种建议适应症的效能和安全必须独立证明。当生物相似制剂的可比较性已于一种适应症中彻底证明，其临床数据推断到参考产品的其他适应症的情况可能获接受，但必须提供科学理据解释。如果不能确定一种适应症所确认的安全和效能理据与另一种适应症是否相关的时候，申请人必须提供额外数据资料。此外，免疫原性与多种因素有关，包括用药途径，剂量规则，病人相关因素，和疾病相关因素。因此，各种适应症可能有不同的免疫原性。将经研究的适应症或用药途径的免疫原性推断到参考产品的其他用途的时候，申请人必须提供解释（注意：另外，请参考下文第**4.14** 段）。

免疫原性研究

4.12 动物研究也许不能预测生物相似制剂在人类出现的免疫反应，因此所有生物相似制剂批准注册前，其免疫原性必须在人类进行（以比较方式）研究，即使在一些情况下不进行临床成效研究。

4.13 申请人必须提交生物相似制剂的免疫原性数据，包括：(i) 抗体测试策略、(ii) 观察到的免疫反应的特征说明、(iii) 抗体形成和药物动力学或药效学数据之间的关系的评估（此评估与安全和成效的所有方面有关），以及 (iv) 在不同治疗适应症或病人群体中免疫原性风险的考虑。

4.14 申请人如欲从一种适应症的成效和安全数据推断到参考产品的其他适应症，必须注意确保免疫原性研究是在免疫反应和与免疫有关的不良反应风险最高的病人群体中进行。

5. 药物警戒要求

5.1 在生物相似制剂注册批准前，申请人是需要执行以下的药物警戒要求：

5.1.1 得悉与生物相似制剂有关的本地怀疑严重或非预期的药物不良反应后，须尽快及在收到有关资料的 15 个历日内呈报。在有需要时提交后续报告和更多资料。注册证明书持有人需要评估药物不良反应，向卫生署提交关于其发生频率和因果的调查结果。呈报药物不良反应的详情，申请人应该参考卫生署药物办公室的《**Guidance for Pharmaceutical Industry – Adverse Drug Reaction Reporting Requirements**》。

5.1.2 在注册批准后的最初 2 年的每 6 个月，并在及后 3 年的每年须提交生物相似制剂的定期安全性更新报告(定期受益-风险评估报告也可接受)。

5.1.3 如适用时，须提供其他参考机构要求对该生物相似制剂的风险管理计划及/或风险评估及缓解策略，以及任何本地风险管理活动和风险缓解策略建议。制订这些活动和策略时要考虑使用参考产品的已知和潜在的风险(如适用)，也要考虑在开发该生物相似制剂时发现的其他潜在风险，并必须提供详情解释如何在上市后跟进处理这些风险。注册证明书持有人可能需要实施进一步的药物警戒措施(如适用)。

5.1.4 为医护人员预备关于生物相似制剂的具体风险及将其减低的措施的教育材料，以及供病人阅读关于生物相似制剂的潜在风险的说明书，以及说明书要包含需要注意的征兆和症状以便向医护人员报告。

6. 标签要求

6.1 生物相似制剂的标签必须提供有关向医护人员和病人说明如何安全地使用该制剂的资讯。

6.2 生物相似制剂的标签应该包括：(i) 注明其性质为生物相似制剂的字句；(ii) 产品名称、制造商名称和活性物质的发明名称、通称或学名；(iii) 生物相似制剂的注册适应症；及有关生物相似制剂已进行过的临床研究，以及 (iv) 警告字句关于用生物相似制剂替代参考产品的

风险。

6.3 由于生物相似制剂与参考产品相似但不完全相同，标签上不允许有任何关于生物相似制剂与参考产品的生物等效性或临床等效性的声称。

7. 备注

7.1 关于注册生物相似制剂的更多参考资料，申请人可以参阅前述参考机构包括美国食品药品监督管理局及欧洲药品管理局发出生物相似制剂的相关指引。

7.2 生物相似制剂注册批准后，注册证书持有人有责任确保进口作销售和供应的制剂与药剂业及毒药管理局注册批准的制剂在所有方面完全相同。如果要作任何主要变化（例如生产地点和生产过程的更改），注册证书持有人必须根据《[更改注册药剂制品/物质的注册详情指南](#)》，通知药物办公室并取得批准后才可实行有关更改。

8. 免责声明

8.1 由于生物相似制剂与参考产品相似但不完全相同，生物相似制剂获准注册不表示其与参考产品有生物等效性或临床等效性。卫生署不认可以生物相似制剂替代参考产品。医护人员应凭其专业判断，并在有需要时通知其病人以生物相似制剂替代参考产品的风险。

[此指南的中文版本如与英文版本有任何相异之处，以英文版本为准。如中文版本内有任何不清楚的地方亦以英文版本为准。此中文版本不得翻译成英文，以供比照或解释英文版本。]