

《生物类似药非临床研究技术指导原则 (征求意见稿)》起草说明

为规范和指导生物类似药的非临床研究与评价，提供可参考的技术要求，国家药监局药品审评中心（以下简称“药审中心”）组织起草了《生物类似药非临床研究技术指导原则（征求意见稿）》。现将有关情况说明如下：

一、起草背景与目的

近年来，生物药快速发展并在治疗一些疾病方面显示出明显的临床优势。随着原研生物药专利到期及生物技术的不断发展，以原研生物药质量、安全性和有效性为基础的生物类似药的研发，有助于提高生物药的可及性和降低价格，满足群众用药需求。

为规范生物类似药的研发与评价，推动生物医药行业的健康发展，我国在 2015 年发布了《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》，基于当时的科学认知及监管经验，提出了该类药物研发与评价的基本原则、药学研究、非临床研究、临床研究的技术要求。该指导原则发布后，我们国内生物类似药研发迅速，2019 年国内首个生物类似药获批准上市，随后上市产品数量逐年增加，研发与审评经验持续积累。

近年来，国外药品监管机构（如欧盟 EMA、美国 FDA、英国 MHRA 等）对生物类似药的注册技术要求进行了调整

或更新，其中对非临床研究项目进行了简化或弱化。国际监管协调方面，ICH 于 2025 年 11 月份启动了一项生物类似药议题《M18: Framework for Determining the Utility of Comparative Efficacy Studies in Biosimilar Development Programs(生物类似药开发中比较疗效研究效用评估框架)》的协调工作。

在这种情况下，为更加科学合理地助力生物类似药的研发，促进我国生物类似药的高质量研发，有必要基于当前的科学认识及国内外研发与监管经验，对该类药物的非临床研究技术要求进行修订。药审中心药理毒理学部于 2026 年 3 月启动了生物类似药非临床研究技术要求专项研究并成立工作组，于 2026 年 3 月-4 月对生物类似药的国内外监管要求及国外上市产品案例进行了全面调研。在此基础上，药审中心于 2026 年 6 月启动了《生物类似药非临床研究技术指导原则》的起草工作。

二、起草过程

本指导原则于 2026 年 6 月立项，列入 2026 年中心指导原则制修订计划。根据中心指导原则制定工作程序以及本指导原则起草计划，指导原则课题组于 2026 年 7 月撰写形成指导原则初稿；于 2026 年 7 月 28 日召开了生物类似药非临床技术要求研讨会（初稿专家讨论会），邀请非临床研究专家以及从事生物类似药研发的企业代表参会，对指导原则初稿

进行了讨论。课题组进一步修订了指导原则初稿，并经药理学部部门技术委员会会议讨论审核，形成了指导原则征求意见稿。

三、起草思路

本指导原则是基于当前对生物类似药的科学认识及国内外研发与监管经验，对国内已发布的生物类似药相关指导原则中非临床研究技术要求的调整与更新，提出当前的生物类似药非临床研究要求。

四、主要内容

本指导原则的主要内容包括概述、生物类似药非临床研究要求两个部分。第一部分“概述”介绍了指导原则的起草背景及目的。第二部分“生物类似药非临床研究要求”介绍了总体原则、非临床研究内容的一般考虑、其他考虑。在“非临床研究内容的一般考虑”部分，针对三种不同情形的药学比对研究情况，阐述非临床比对研究策略；介绍了当需开展非临床比对试验时的关注点；提出了通常不推荐为证明相似性而开展专门的一般毒理学及特殊毒理学比对研究。在“其他考虑”部分，阐述了对非临床免疫原性比对研究的当前观点，介绍了制剂安全性、辅料安全性的技术要求。

五、需要说明的问题

本指导原则征求意见稿是在文献调研的基础上，基于当前认识提出生物类似药非临床研究的要求。在 2015 年发布

的《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》基础上，对非临床研究要求进行了大量简化。现更广泛征求意见，以形成符合生物类似药特点的非临床研究技术要求。

建议重点关注以下几方面内容：基于药学比对研究情况的三种不同情形的非临床研究策略是否科学合理，是否存在其它未考虑到的情形；关于毒性比对研究、动物免疫原性比对研究的考虑是否科学合理。

其中，关于非临床毒性比对研究的具体考虑如下：此前国内 2015 年版指导原则中提到当体外药效、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。但是，根据当前对生物类似药相似性的科学认识、国外上市产品案例分析及监管技术要求调整情况分析，生物药的毒性差异通常与其与靶点的结合/亲和力和相关生物学活性直接相关，生物学活性、免疫学特性等相关研究已能提供毒性相似性信息，通常无需为评价相似性而开展专门的动物毒理学比对研究。因此在本征求意见稿中提出，通常不推荐为证明相似性而开展专门的一般毒理学及特殊毒理学比对研究。

关于非临床免疫原性比对研究的具体考虑如下：动物免疫原性结果对于预测人体免疫原性价值有限，临床试验的免疫原性比对研究更有价值，因此不推荐为证明候选药与参照药的相似性而开展动物免疫原性对比研究。在前期调研和研

讨会中就采用体外免疫原性方法评价生物类似药相似性的议题进行了探讨，认为影响重组蛋白类生物药的免疫原性的因素复杂，目前尚没有单一或组合的成熟的体外免疫原性方法能够用于充分表征候选药与参照药的免疫原性相似性，因此本征求意见稿中未推荐体外免疫原性试验方法。但是考虑到未来可能出现合适的新方法，业界可就方法的构建原理、方法学验证、人体预测价值等逐渐积累数据，并通过适当方式反馈给药审中心；若后续出现稳健可靠的可用于预测人体免疫原性相似性的体外免疫原性新方法，则可能可为临床试验开展前的免疫原性相似性评价提供补充证据。