

## 关于地舒单抗生物类似药相似性评价的思考

阚红金, 韦 薇

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

**[摘要]** 随着地舒单抗原研药(Prolia®/Xgeva®)专利到期及原研药在我国上市,国内生物医药企业按照生物类似药路径开发的地舒单抗生物类似药逐渐增多。本文梳理了地舒单抗原研药及生物类似药国内外注册与研发现状,分析了地舒单抗相似性评价中的挑战及技术要求,结合审评实践对地舒单抗生物类似药的药学评价中常见问题进行分析探讨,以期为此类生物类似药的药学开发与评价提供帮助。

**[关键词]** 地舒单抗;生物类似药;相似性评价

**[中图分类号]** R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)24-2477-06

## Discussion on similarity assessment of denosumab biosimilars

KAN Hong-jin, WEI Wei

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

**[Abstract]** With the expiration of the patent of denosumab(Prolia®/Xgeva®) and its marketing in China, the number of denosumab biosimilars developed by domestic biological enterprises according to the path of biosimilars is gradually increasing. This paper reviews the domestic and foreign registration and research status of the original drug and biosimilars, clarifies the challenges and technical requirements in the similarity evaluation of denosumab, analyzes and discusses the common problems in the pharmaceutical evaluation of denosumab biosimilars in combination with the review practice, in order to provide a basis for the pharmaceutical development and evaluation of denosumab biosimilars.

**[Key words]** denosumab; biosimilar; similarity assessment

近年来,国内生物类似药申报及获批的品种不断增多,早年批准临床试验的多个品种已逐步完成关键临床试验,准备或已申报上市。目前已有多个单抗类生物类似药获批上市,包括阿达木单抗、利妥昔单抗、贝伐珠单抗、曲妥珠单抗等,地舒单抗成为目前研发热度最高的生物类似药之一。地舒单抗目前主要有2个适应证,其一是用于肿瘤适应证如骨巨细胞瘤、多发性骨髓瘤等,其二是用于治疗骨折高风险的绝经后妇女的骨质疏松症及骨折高风险的男性骨质疏松症,不同适应证的用法用量和规格不同。

地舒单抗注射液因具有大幅降低骨吸收的靶向作用机制和方便的给药方案(皮下注射,每6个月给药1次)而可潜在提高骨质疏松症治疗的有效性和依从性。目前国内已有2款地舒单抗(适应证:骨折高风险的绝经后妇女骨质疏松症及骨折高风险的男性骨质疏松症)批准上市,10余家在临床研究阶段。

本文在梳理地舒单抗原研品种、生物类似药注册及申报的基础上,结合药学审评经验及相关文献,对此类产品药学开发中的常见技术问题探讨。

## 1 地舒单抗及其生物类似药研发进展

### 1.1 地舒单抗原研产品注册与工艺变更情况

地舒单抗是由安进公司原研开发的一种全人源的IgG2型单克隆抗体,其作用机制为通过阻断

**[作者简介]** 阚红金,女,硕士,审评员,主要从事生物制品药学审评工作。联系电话:(010)80996157,E-mail: kanhj@cde.org.cn。

**[通讯作者]** 韦薇,女,博士,主审药师,主要从事生物制品药学审评工作。E-mail: weiw@cde.org.cn。

NF- $\kappa$ B 受体激活蛋白配体 (RANKL) 抑制破骨细胞的形成、功能和存活,从而降低骨重吸收以及增加骨皮质和骨松质的骨量和骨强度。地舒单抗最早于 2010 年首次上市,目前已在美国、欧洲、日本等多个国家或地区获准上市,包含 2 个规格,分别为 120 mg/1.7 mL·瓶<sup>-1</sup>规格和 60 mg/1.0 mL·支<sup>-1</sup>(预充式注射器,PFS)规格。国家药品监督管理局药品审评中心上市药品信息显示,在我国地舒单抗原研药于 2018 年纳入境外已上市临床急需新药名单,其中 120 mg/1.7 mL·瓶<sup>-1</sup>规格于 2019 年 5 月首次在我国有条件批准上市,用于骨巨细胞瘤患者,商品名为安加维 (Xgeva)。2020 年 11 月增加“用于多发性骨髓瘤患者和实体肿瘤骨转移患者中骨相关事件的预防”的适应证;60 mg/1.0 mL·支<sup>-1</sup>(预充式注射器)于 2020 年 6 月附条件批准,用于治疗骨折高风险的绝经后妇女的骨质疏松症,商品名为普罗力 (Prolia)。

地舒单抗原研产品自上市以来发生了多次工艺变更。根据欧洲药监机构公布的公众评估报告 (European Public Assessment Report, EPAR) 所披露的信息,地舒单抗 2 个规格自 2010 年上市以来至少

进行了 90 次不同风险等级的变更,包括增加原液生产场地、变更检测方法及部分起始物料、包材供应商改变等。2016—2019 年,原研药先后在美国 FDA、欧洲 EMA 等官网更新了说明书,显示两规格先后在处方中增加了 0.01% 聚山梨酯 20。根据药品再注册和补充申请等受理情况分析,地舒单抗原研药 2 个规格在我国上市后变更包括部分检测方法优化,暂未发现其关键原材料、生产场地、生产工艺等方面发生变更。地舒单抗首次进口我国的原研处方中包含聚山梨酯 20,未见发生过处方变更。

## 1.2 国内外地舒单抗生物类似药研发进展

国内申报情况梳理:目前齐鲁制药有限公司、江苏泰康生物医药有限公司、浙江海正药业股份有限公司、山东博安生物技术有限公司、上海津曼特生物科技有限公司、华兰基因工程有限公司、珠海市丽珠单抗生物技术有限公司等多个厂家开发的与原研药序列相同的地舒单抗先后获批临床,其中山东博安生物技术有限公司、江苏泰康生物医药有限公司的地舒单抗 60 mg/1.0 mL·支<sup>-1</sup>(PFS)规格已获批上市,其质量研究符合与原研药相似性评价的技术要求,见表 1。

表 1 我国抗 RANKL 单克隆抗体/地舒单抗注册受理现状

注册时间及申报阶段	品名及规格	研发企业
已上市	地舒单抗注射液, 60 mg(1.0 mL)·支 <sup>-1</sup> (预充式注射器)	山东博安生物技术有限公司
	地舒单抗注射液, 60 mg(1.0 mL)·支 <sup>-1</sup> (预充式注射器)	江苏泰康生物医药有限公司
正申报上市	地舒单抗注射液, 60 mg(1.0 mL)·支 <sup>-1</sup> (预充式注射器)	菲洋生物科技(吉林)有限公司
	地舒单抗注射液, 60 mg(1.0 mL)·支 <sup>-1</sup> (预充式注射器)、120 mg: 1.7 mL	齐鲁制药有限公司
2015 年至今申报临床	重组抗 RANKL 全人源单克隆抗体注射液, 60 mg/1 mL·瓶 <sup>-1</sup>	上海翰森生物医药科技有限公司
	重组抗 RANKL 单抗注射液, 60 mg/1 mL·瓶 <sup>-1</sup>	江苏太平洋美诺克生物药业有限公司
	重组抗 RANKL 全人单克隆抗体注射液, 60 mg/1 mL·瓶 <sup>-1</sup>	上海复宏汉霖生物技术有限公司
	HS-20090 注射液, 120 mg/1.7 mL	江苏豪森药业集团有限公司/上海翰森生物医药科技有限公司
	重组抗 RANKL 全人源单克隆抗体注射液, 60 mg/1 mL	信立泰(成都)、信立泰(苏州)药业有限公司、深圳信立泰药业股份有限公司
	重组抗 RANKL 全人源单克隆抗体注射液, 60 mg(1 mL)·支 <sup>-1</sup>	昆药集团股份有限公司、上海昆恒医药科技有限公司
	重组全人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液, 120 mg:1.7 mL	苏州信达生物科技有限公司
	重组抗 RANKL 全人源单克隆抗体注射液, 120 mg/1.7 mL·瓶 <sup>-1</sup>	华兰基因工程有限公司
	重组全人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液, 140 mg/2 mL(70 mg·mL <sup>-1</sup> ), 1 类申报	珠海市丽珠单抗生物技术有限公司
	重组全人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液, 60 mg(1.0 mL)·支 <sup>-1</sup> (预充式注射器)	菲洋生物科技(吉林)有限公司和苏州康宁杰瑞生物科技有限公司

注册时间及申报阶段	品名及规格	研发企业
	重组抗 RANKL 全人源单克隆抗体注射液, 120 mg:1.7 mL	浙江海正药业股份有限公司、海正药业(杭州)有限公司
2015 年以前申报临床	重组抗 RANKL 全人源单克隆抗体注射液, 60 mg(1.0 mL)·支 <sup>-1</sup> (预充式注射器), 120 mg:1.7 mL	齐鲁制药有限公司
	重组全人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液, 60 mg(1.0 mL)·支 <sup>-1</sup> (预充式注射器), 120 mg:1.7 mL	江苏泰康生物医药有限公司

另外,在地舒单抗原研产品的基础上,研究者还进行了改造和优化。部分研究者<sup>[1]</sup>采用与原研地舒单抗相同的 Fab 区序列,但对重链铰链区氨基酸序列进行重构,以期增强产品稳定性;或将地舒单抗的 Fc 末端从免疫球蛋白(Ig)G2 替换为 IgG4 而开发<sup>[2]</sup>,且进行点突变,以期提高抗体的均匀性和稳定性。以上品种目前正处于临床试验或注册上市审评阶段。

国外申报情况梳理:印度 Reliance Life Sciences 公司研发的 R-TPR-045/DenosuRel 于 2022 年 2 月 1 日获得印度药监局(CDSCO)批准,用于治疗骨转移和绝经期后骨质疏松;诺华制药公司和山德士公司研发的 GP-2411 已完成 III 期临床试验<sup>[3]</sup>,2023 年 2 月向美国 FDA 提交上市申请,用于治疗骨质疏松症和绝经期后骨质疏松;Samsung Bioepis 公司的 SB-16<sup>[4]</sup>、Celltrion 公司的 CT-P41、以色列梯瓦制药工业有限公司的 TVB-009、Intas Biopharmaceuticals 公司的 M05BX04<sup>[5]</sup>、Mabxience Sa 公司的地舒单抗生物类似药(Mabxience)、匈牙利吉瑞大药厂的 RGB-14-P 目前正处于 III 期临床试验阶段,开发用于治疗绝经期后骨质疏松。而 Cephalon 公司研发的 CEP-37251 因多种原因已经于 2010 年 11 月中止了 I 期临床研究。

## 2 地舒单抗相似性评价的挑战

按照目前国内外相关指导原则要求,质量相似性研究是生物类似药评价的基础,是后续非临床、临床研究能否简化的前提条件。但是质量相似性研究并不是生物类似药对比研究的全部,特别是对于翻译后修饰比较复杂的生物制品,候选药与原研药的质量差异还需要结合体内研究的情况进行相似性的整体评价。

对按照生物类似药开发的地舒单抗,国内生物类似药开发企业早期研发时,因原研药的可获性问题导致质量相似性研究、临床试验等均无法采用我

国市场来源的原研药作为参照药进行研究,多采用国外市场来源的原研药进行比对,但随着研发进程的不断推进,逐步补充开展与我国市场来源原研药的对比研究,以满足相似性研究与评价的要求。地舒单抗原研药开发了 2 个规格分别对应 2 个不同适应证,在生产和质量研究方面,两规格处方、工艺、质量研究及相似性研究可能存在差异,研究过程中还需要给予关注。此外,因生物类似药的开发是以原研药的关键质量属性为目标,如何基于对有限批次的原研药表征数据定义“目标质量属性”或如何建立“相似性评价标准”是地舒单抗及其他生物类似药面临的相同问题<sup>[6]</sup>。

对于按照 3.4 类申报的氨基酸序列与原研药一致的重组表达治疗类产品(如地舒单抗),为了准确判断且完整呈现其质量与原研药的异同,避免因质量差异引入临床使用风险,质量研究方面建议按照与生物类似药相似性研究相同的技术要求完成质量对比研究。

## 3 地舒单抗审评中常见问题探讨

### 3.1 二硫键异构体

地舒单抗原研药为 IgG2 分子,此类抗体通常以 3 种二硫键异构体形式存在(Ax 型:包含 A1 和 A2, B 型以及中间体形式 A/B 型)。据 Wypych 等<sup>[7]</sup>和 Dillon 等<sup>[8]</sup>报道,在体内各型别会逐渐转化(A 型→B 型)。研究显示,各型别的形成主要与细胞培养过程中抗体重链组合配对时会出现不同的二硫键连接形式有关,不同亚型二硫键的连接方式不同,可能会影响药物的生物学活性<sup>[8]</sup>,但 Guo 等<sup>[9]</sup>报道称,部分抗体在 IgG2-A 和 IgG2-B 之间并未表现出活性差异。

质量相似性研究中建议针对 IgG2 二硫键异构体进行必要的研究,结合研究结果说明候选药、参照药二硫键异构体各亚型含量、组成等的相似性,并建议分析各亚型可能对活性的影响。一般半胱氨酸/

胱氨酸孵育样品后采用 RP-HPLC, CEX-HPLC 等方法分离、富集二硫键异构体, 对其进行表征研究(如纯度), 分析各亚型对活性的影响。

### 3.2 高分子聚体

据 Moussa 等<sup>[10]</sup>报道, 抗体多聚体的存在可能影响药物的免疫原性, 目前多采用 SEC-HPLC 方法及其他原理互补的方法监测单抗中高分子聚体的情况。

地舒单抗质量研究中显示, 其含有一定量的高分子聚体, 因此建议对其进行定性和定量的研究。在收集聚体时, 常采用强降解方式(如高温、紫外)生成高分子聚体进行研究, 一般包括定性研究(分子量、翻译后修饰)、生物学活性和定量研究等。根据研究结果, 聚体中可能含有二聚体、三聚体和四聚体 3 种组分, 通常以二聚体为主。据 Kijanka 等<sup>[11]</sup>报道二聚体在动物实验中未显示出比单体更显著的免疫原性, 但是有研究结果显示, 聚体主要为抗体分子非共价结合而成, 翻译后比例(如氧化、焦谷氨酸环化)与单体相比略有差异, 生物学活性低于单体, 提示候选药的研究中需要对高分子聚体进行定性和定量的研究。

### 3.3 酸碱异构体

地舒单抗原研药生产细胞株为 CHO 细胞, 目前国内生物类似药开发通常采用 CHO 细胞株, 但是可能使用不同的亚型。由于宿主细胞及生产工艺等的差异, 候选药可能在电荷异构体分布上与原研药存在差异。据 Zhao 等<sup>[12]</sup>报道, 电荷异构体与抗体的生产工艺密切相关, 可能影响药物的体内功能活性和药动学(PK), 因此鼓励研究者开展深入的研究, 对候选药与原研参照药酸碱异构体进行定性和定量的研究, 采用敏感、正交方法从多方面考察各酸碱异构体的分子量、纯度、翻译后修饰组成和体外生物学活性等, 并结合体内作用分析其对体内的安全性、有效性、PK、药效学(PD)等的影响。

研究中, 一般采用 IEC-HPLC, CEX-HPLC, iCIEF 等方法开展酸碱变异体的研究, 也可以平行采用羧肽酶 B(CpB) 酶切后样品进行 CEX-HPLC 分析。若 CpB 酶切后候选药与原研药之间仍然存在电荷异质性差异, 需进一步结合定性、定量的质量研究、文献报道、非临床药效、PK 等分析差异可能对体内作用带来的影响。考虑到酶切前样品更能直接反映样品的质量, 建议选择非酶切法作为产品后续放行检测方法以便监测工艺稳健性。

### 3.4 相似性研究

**3.4.1 原研药批次和来源** 2015 和 2021 年国家药品监督管理局分别颁布了《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》<sup>[13]</sup>、《生物类似药相似性评价和适应证外推技术指导原则》<sup>[14]</sup>, 其中对于相似性研究批次数量描述为“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, 应对候选药和参照药的质量相似性进行有意义的比较”。实际审评过程中, 由于生物制品类型多、结构差异大, 不同产品研发风险不同, 技术要求因此不同, 且不同研发企业研发的策略不同(全球同步研发或仅国内上市等), 其用于相似性研究的批次也有差异。例如如果开发地舒单抗的策略是全球研发, 研究中将会纳入来自欧美国家多个来源的原研药批次, 而如果研发策略为仅中国注册上市, 则研究中将不会开展与欧美国家来源原研药的比较。对于中国注册上市的技术审评, 主要关注中国来源原研药批次的比对情况, 对于欧美国家的原研药可以作为参考或提供充分的研究数据支持其作为比对研究参照药。因此, 直接对比每个申报同类品种的研究批次而没有分析具体情况是不妥当的, 也不符合科学审评的理念。另外, 国际范围内尚没有监管机构明确提出适用于所有生物制品相似性研究具体的批次数量。据悉美国 FDA 正在进行相关讨论, 并在征求意见稿中初步制定了批次数量要求的范围<sup>[16]</sup>。我国药品审评部门也在积极推进该工作, 期望能够进一步明确规范相似性研究批次要求。

对于采用非中国市场来源原研药开展相似性研究的情况, 我国监管部门 2019 年第 44 号公告<sup>[17]</sup>明确了申报的路径和相关的要求。美国 FDA、欧洲 EMA 也在各相关技术指南<sup>[17-18]</sup>中明确了相关的技术要求。各国监管机构的技术要求理念基本一致, 即各阶段进行比对研究的参照药应尽可能选择当地监管机构批准上市的原研药品, 否则需要将用于比对研究的原研药与当地监管机构批准的原研药进行对比分析研究, 对比分析研究的内容可以包括质量对比研究及体内 PK 和 PD 研究等。

**3.4.2 稳定性研究** 开展稳定性对比研究时, 除常规开展长期稳定性研究外, 还需采用敏感的检测条件和检测项目, 定性和定量分析候选药和原研药的降解途径、降解趋势和降解速率的异同。一般通过

加速条件和强制降解条件进行研究。研究中需要通过预实验等方式,合理设计研究条件(如温度、震荡等),应能观察到降解变化并可以用于稳定性变化趋势的对比研究。如果候选药和原研药降解变化结果存在差异,需进行进一步分析研究。例如某单抗生物类似药,在与原研药进行稳定性对比研究时仅采用加速条件进行研究,且该加速条件下均未见候选药与原研药有明显降解趋势,此时无法判断候选药与原研药的降解途径、降解速率、敏感条件等是否一致,无法评价两者稳定性性能的异同。因此,需要按照上述要求优化研究条件,再进行对比分析研究。

稳定性研究批次方面,为准确、全面地研究稳定性的异同,建议采用至少3批我国市场来源的原研及拟上市商业化工艺生物类似药进行稳定性相似性分析。

**3.4.3 体外翻译后修饰质量差异的分析** 地舒单抗等抗体类生物类似药,由于发酵生产时间长,生产过程受到宿主细胞、培养基、培养条件、培养时间等的影响,常存在多种翻译后修饰变异体,尤其是糖谱、氧化、脱酰胺含量等方面,研究中需结合产品的作用机制、体内作用等分析其对产品安全性、有效性的影响。例如,已知高甘露糖含量增加可能增加药物的体内清除率从而影响药物的半衰期<sup>[19]</sup>,可导致抗体结合 Fc $\gamma$ R III A 的亲合力提高进而增强抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用(ADCC)效应<sup>[20]</sup>,还可引起抗体的稳定性降低<sup>[21]</sup>,如果候选药与原研药的高甘露糖含量存在差异,需要结合体外的 ADCC 及与 Fc $\gamma$ R III A 的亲合力等方面研究和体内的 PK 等研究分析差异对体内作用的影响,并进一步评估是否为关键质量属性,必要时纳入质量标准进行控制。

需要说明的是,重组表达的生物大分子物质(例如单克隆抗体)常由于翻译后修饰的复杂性和变异性导致候选药和原研药之间存在差异,成为生物类似药判断与评价的挑战<sup>[22-23]</sup>。通常情况下,在生物类似药开发过程中,需要通过工艺的优化与调整,获得与原研药质量更为接近或相似的候选药,在确保生产工艺稳定的前提下,再通过合理设计体内研究,分析质量的差异是否影响体内作用,进而进行整体相似性的判定。

### 3.5 候选药研发规律

候选药的研发过程一般遵循逐渐递进、不断优化与完善的规律,但生物类似药区别于创新药研发

的研发规律在于,为确保生物类似药临床期间及上市后产品质量的一致性且与原研药质量的相似性,建议尽早锁定商业化生产工艺,减少研发过程中和上市后发生可能影响质量的重大变更。如果发生重大变更,需要开展充分的质量对比研究,必要时还可能需要进行体内的桥接研究。例如某单抗生物类似药,临床试验期间发生原液场地伴随生产工艺变更等的重大变更,质量研究中未充分开展与原研药的头对头对比研究,且部分关键质量属性无法达到原研水平[如毛细管电泳-聚丙烯酰胺凝胶电泳(CE-SDS)纯度低于原研],因此无法说明变更后样品与原研以及变更前样品质量的一致性,需谨慎按照生物类似药继续开发研究。

## 4 结语

随着阿达木单抗、利妥昔单抗、贝伐珠单抗、曲妥珠单抗等生物类似药在国内获批上市,我国生物类似药研发已进入高速增长阶段<sup>[24-25]</sup>。地舒单抗生物类似药的开发对于提高国内患者用药可及性、降低用药成本具有重要作用。

本文基于对多个地舒单抗品种的审评实践经验,结合文献调研等对地舒单抗国内外注册、申报情况及其产品特异性的相似性评价及问题进行了全面阐述,以期为此类产品的研发提供帮助。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] 李强,李媛丽,孙见宇,等. 人 IgG2 抗体铰链区修饰体: 中国, CN104177496A [P]. 2014-12-03.
- [2] 刘劼. 全人源抗 RANKL 抗体: 中国, CN105085679A [P]. 2015-11-25.
- [3] ClinicalTrials. Study Investigating PK, PD, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Biosimilar Denosumab (GP2411) in Patients With Postmenopausal Osteoporosis ( COMPLETED ) [ EB/OL]. (2023-03-08). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03974100>.
- [4] LI HP, HUANG Y, CHEN ZD, et al. Efficacy and safety of denosumab biosimilar QL1206 versus denosumab in patients with bone metastases from solid tumors; a randomized phase III trial [J]. *BioDrugs*, 2023, 37(2): 259-269.
- [5] SINGH I, JOSE V, PATEL R, et al. Denosumab biosimilar in postmenopausal osteoporotic women; a randomized, assessor-blind, active-controlled clinical trial [J]. *Indian J Pharmacol*, 2021, 53(1): 6-12.
- [6] 刘伯宁, 阙红金, 白玉, 等. 关于利妥昔单抗生物类似药“质量相似性”评价标准的探讨 [J]. *药学报*, 2019, 54(11): 2118-2125.
- [7] WYPYCH J, LI M, GUO A, et al. Human IgG2 antibodies display disulfide-mediated structural isoforms [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(23): 16194-16205.
- [8] DILLON TM, RICCI MS, VEZINA C, et al. Structural and functional characterization of disulfide isoforms of the human IgG2 subclass [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(23): 16206-16215.

- [9] GUO A, HAN M, MARTINEZ T, *et al.* Electrophoretic evidence for the presence of structural isoforms specific for the IgG2 isotype[J]. *Electrophoresis*, 2008, 29(12): 2550–2556.
- [10] MOUSSA EM, PANCHAL JP, MOORTHY BS, *et al.* Immunogenicity of therapeutic protein aggregates[J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(2): 417–430.
- [11] KIJANKA G, BEE JS, SCHENERMAN MA, *et al.* Monoclonal antibody dimers induced by low pH, heat, or light exposure are not immunogenic upon subcutaneous administration in a mouse model[J]. *J Pharm Sci*, 2020, 109(1): 730–738.
- [12] ZHAO YY, WANG N, LIU WH, *et al.* Charge variants of an avastin biosimilar isolation, characterization, *in vitro* properties and pharmacokinetics in rat[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151874.
- [13] NMPA. 生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2015-02-28). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/gtg/ypgg/gtg/ypq/gtg/20150228155701114.html>.
- [14] NMPA. 生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则[EB/OL]. (2021-02-18). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/gtg/ypgg/gtg/ypq/gtg/20210219165541194.html>.
- [15] FDA. Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations Guidance for Industry[EB/OL]. (2019-05). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-therapeutic-protein-biosimilars-comparative-analytical-assessment-and-other-quality>.
- [16] NMPA. 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[EB/OL]. (2019-05-28). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/gtg/ypgg/gtg/ypq/gtg/20190528171701827.html>.
- [17] FDA. Questions and Answers on Biosimilar Development and the BPCI Act Guidance for Industry[EB/OL]. (2021-09). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/questions-and-answers-biosimilar-development-and-bpci-act-guidance-industry>.
- [18] EMA. Similar biological medicinal products[EB/OL]. (2014-10-29). <https://www.ema.europa.eu/similar-biological-medicinal-products>.
- [19] YU M, BROWN D, REED C, *et al.* Production, characterization, and pharmacokinetic properties of antibodies with N-linked mannose-5 glycans[J]. *MAbs*, 2012, 4(4): 475–487.
- [20] LIU LM. Antibody glycosylation and its impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins[J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(6): 1866–1884.
- [21] FANG J, RICHARDSON J, DU ZM, *et al.* Effect of Fc-glycan structure on the conformational stability of IgG revealed by hydrogen/deuterium exchange and limited proteolysis[J]. *Biochemistry*, 2016, 55(6): 860–868.
- [22] 李思鹏, 张仲理, 许圣昌, 等. 单抗生物类似药与原研药质量相似性研究解析[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(6): 523–531.
- [23] 何欣, 庄丽萍, 黎绮珊, 等. 利妥昔单抗原研药与生物类似药在 CHOP 联用方案中疗效及不良反应的回顾性分析[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(11): 1080–1084.
- [24] 贾哲, 郭莎, 王文波, 等. 阿达木单抗生物学活性质控方法的建立和验证[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(14): 1423–1431.
- [25] 杨昌缘, 陈海韬, 邓为上, 等. 利妥昔单抗生物类似药与原研药治疗非霍奇金淋巴瘤的有效性、安全性、免疫原性系统评价[J]. 今日药学, 2022, 32(4): 297–305.

编辑:杨青/接受日期:2023-11-27