

注射用奥马珠单抗生物类似药临床试验指导原则
(征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

2020年8月

目录

一、概述.....	3
二、注射用奥马珠单抗生物类似药的临床研究路径.....	4
三、注射用奥马珠单抗生物类似药的临床试验设计要点.....	5
(一) 健康受试者药代动力学比对试验.....	5
(二) 临床有效性比对研究.....	6
四、其他需要重点关注的问题.....	9
(一) 参照药.....	9
(二) 安全性和免疫原性.....	9
(三) 患者药代动力学研究.....	10
(四) 适应症外推.....	10
(五) 临床终点观察.....	11
五、小结.....	11
六、参考文献.....	12

1 一、概述

2 注射用奥马珠单抗（Omalizumab）是一种重组的人源化
3 抗 IgE（免疫球蛋白 E）单克隆抗体，是全球首个批准治疗
4 IgE 介导的中至重度过敏性哮喘的靶向生物制剂。原研药于
5 2002 年首先在澳大利亚上市，已在超过 90 个国家或地区获
6 得批准，包括美国、欧盟、日本等。我国于 2017 年批准进
7 口注射用奥马珠单抗原研药（商品名：茁乐/Xolair，剂型：
8 冻干粉针剂），用于 IgE 介导的中至重度过敏性哮喘^[1,2]。

9 注射用奥马珠单抗的活性成份专利已分别于 2016 年和
10 2018 年在中国和美国到期，已有多家企业申请按照生物类似
11 药路径进行研究。

12 为进一步明确临床研究技术要求，提高企业研发效率，
13 本文在原国家食品药品监督管理总局已发布的《生物类似药
14 研发与评价技术指导原则（试行）》基础上（以下简称《指
15 导原则》）^[3]，结合注射用奥马珠单抗的特点，阐述其生物类
16 似药临床研究策略和临床试验设计要点，为企业提供可参考
17 的研发路径。

18 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不
19 具有强制性的法律约束力。随着注射用奥马珠单抗生物类似
20 药相关研究的进展及实践经验的积累，将不断完善本指导原

21 则的内容。

22 二、注射用奥马珠单抗生物类似药的临床研究路径

23 根据《指导原则》，生物类似药研发总体思路是通过系统的
24 的比对试验证明候选药与参照药的相似性为基础，支持其安
25 全性、有效性和质量可控等方面与参照药的相似性。因此，
26 注射用奥马珠单抗生物类似药应依据逐步递进的原则，分阶
27 段进行药学、非临床、临床比对研究，通过前期药学和非临
28 床的全面比对试验证明候选药与参照药相似，在此基础上方
29 可按照生物类似药的路径开展药代动力学比对试验和临床
30 安全有效性比对试验。

31 原则上，药代动力学比对试验需要进行一项健康受试者
32 单次给药药代动力学生物等效性研究，验证候选药与原研药
33 **PK** 特征的相似性；临床有效性比对试验需要进行一项与参
34 照药“头对头”比较的临床等效性研究。

35 建议注射用奥马珠单抗生物类似药的药代动力学比对试
36 验设计为与参照药对比的 **PK** 生物等效性研究，临床有效性
37 比对试验可以采用以血清游离 **IgE** 和血清总 **IgE** 为主要终点
38 指标的药效学等效性研究。

39 三、注射用奥马珠单抗生物类似药的临床试验设计要点

40 (一) 健康受试者药代动力学比对试验

41 **试验设计:** 注射用奥马珠单抗半衰期约 26 天^[1], 且具有
42 潜在免疫原性, 建议采用以原研药为参照药, 单次给药的随
43 机、双盲、平行对照的试验设计, 评价其 PK 特征的生物等
44 效性。

45 **研究人群:** 选择健康志愿者是较为理想的均质性受试人
46 群, 能更好的反映出候选药与参照药之间 PK 特征的一致性。
47 由于研究主要目的是考察相似性, 无需考虑性别差异, 可以
48 仅选择男性受试者。

49 **剂量及给药途径:** 在上臂的三角肌区进行皮下注射给药。
50 每例受试者的给药时间点应尽量固定。根据参照药说明书剂
51 量表, 按照患者给药前血清总 IgE 水平 (IU/ml) 和体重 (kg)
52 决定给药剂量, 单次给药剂量范围为 75 - 600 mg (体重
53 30-90kg) ^[1]。通常, 给药剂量应能敏感地分辨候选药和参照
54 药 PK 特征差异, 并且, 从保护健康受试者及满足检测方法
55 最低定量下限要求考虑, 建议选择 75mg。

56 **PK 指标与等效性判定标准:** PK 比对研究主要终点指标的
57 选择是等效性评价的关键。根据生物等效性研究相关指导
58 原则, $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 是判断生物等效性的主要参数, 因此推

59 荐 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 作为主要终点指标, AUC_{0-t} 、 t_{max} 、 Vd 和 $t_{1/2}$
60 作为次要研究终点进行比较分析, 等效性界值建议设定为
61 80%-125%。需要测定血清中游离奥马珠单抗和与 IgE 结合的
62 奥马珠单抗 (奥马珠单抗-IgE 复合物)。

63 **样本量:** 通常 90%置信区间可接受的等效性判断界值为
64 80%-125%, 估算样本量时把握度至少取 80%。还应结合参
65 照药既往信息及药代参数变异情况综合考虑。

66 (二) 临床有效性比对研究

67 **试验设计:** 以原研药为参照药, 采用随机、双盲、两组、
68 平行对照的试验设计。

69 **研究人群:** 建议选择过敏性哮喘的患者, 要求年龄 18-65
70 岁, 体重在 40-90kg 之间, 基线血清总 IgE 水平在
71 30-300IU/mL 之间; 排除因非过敏性原因导致血清 IgE 升高
72 的患者, 排除正在服用影响 IgE 水平的药物的患者。

73 **剂量及给药途径:** 在上臂的三角肌区进行皮下注射给药。
74 每例受试者的给药时间点应尽量固定。给药剂量取决于受试
75 者基线血清总 IgE 水平和体重, 如下表所示, 对应给药剂量
76 为 150mg 或 300mg。

77 **按照受试者基线 IgE 水平和体重计算的给药剂量(单位:mg)**

血清总 IgE (IU/ml)	体重 (Kg)				
	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90
≥30-100	150	150	150	150	150
>100-200	300	300	300	300	300
>200-300	300	300	——	——	——

78 **主要终点指标与等效性判定标准：**主要终点指标应基于
79 能证明候选药与原研药临床相似且能敏感甄别出两者临床
80 疗效差异。可以选择血清游离 IgE 为主要终点指标，考虑如
81 下：(1) IgE 是过敏性哮喘气道炎症的核心，介导过敏性炎
82 症级联反应。注射用奥马珠单抗靶向血清游离 IgE，通过与
83 IgE 特异性结合，降低血清游离 IgE 水平，抑制 IgE 与效应
84 细胞结合，减少炎症细胞激活和炎性介质释放，从而阻断过
85 敏反应，发挥对过敏性哮喘的临床治疗作用。因此，血清游
86 离 IgE 是注射用奥马珠单抗靶点药理机制和体内药效过程的
87 核心^[5,6,7]。(2) 原研药临床研究证明，25ng/mL 是与临床疗
88 效相关的平均血清游离 IgE 水平，平均血清游离 IgE 水平降
89 至平均 25ng/mL 的目标时，能够确保至少 95% 的患者个体达
90 到低于 50ng/mL 的水平^[8,9]，根据 III 期试验结果，血清游离
91 IgE 水平达到 50ng/mL 的患者通常达到了过敏性哮喘的良好
92 控制^[7]。维持平均血清游离 IgE 水平低于 25 ng/mL 需要的注

93 射用奥马珠单抗的剂量为每 4 周 0.016 (mg/kg) / (IU/mL)
94 [10]。因此, 根据每 4 周 0.016 (mg/kg) / (IU/mL) 标准制定
95 了给药剂量表, 以患者个体血清总 IgE 水平 (IU/mL) 和体
96 重 (kg) 来决定给药剂量 (mg), 以确保给药后患者可以达
97 到过敏性哮喘良好控制的血清游离 IgE 水平 50ng/mL。基于
98 原研药临床研究数据, 给药后 6 周至 8 周 (通常为给药 2 次
99 或 3 次) 后, 血清游离 IgE 水平接近 25ng/mL, 至少经过 12-16
100 周能显示出有效性^[1,7]。因此, 相同给药剂量下的血清游离 IgE
101 的降低程度是可比的, 且在给药 6 周至 8 周 (通常为给药 2
102 次或 3 次) 后, 可以达到与临床疗效相关的平均血清游离 IgE
103 水平 25ng/mL, 给药 12-16 周显示临床疗效。(3) 在原研药
104 的各剂型产品转换和儿童适应症扩展中, 使用了血清游离
105 IgE 和血清总 IgE 作为主要终点指标进行研究与分析, 已积
106 累了一定的实践经验^[11]。在公开发表的文献中, 也通过荟萃
107 分析的方法对血清 IgE 作为与临床疗效相关的血清学指标的
108 可行性进行了论证^[5,6,7,12]。

109 综上, 血清游离 IgE 和血清总 IgE 具备作为药效替代终
110 点用于评估注射用奥马珠单抗临床相似性的条件。因此, 建
111 议以血清游离 IgE 和血清总 IgE 作为有效性比对试验的主要
112 终点指标, 以连续 3 次给药后 (第 12 周) 的血清游离 IgE
113 谷浓度 (C_{\min} , IU/mL) 和血清总 IgE 峰浓度 (C_{\max} , IU/mL)
114 做等效性评估。

115 **样本量**：通常 90%置信区间可接受的等效性判断界值为
116 80%-125%，估算样本量时把握度可以取 80%。还应结合原
117 研药既往信息及药代参数变异情况综合考虑。

118 **检测方法学**：血清 IgE 水平的测定与检测方法的敏感性
119 和特异性高度相关。应对检测方法、方法验证、质控程序和
120 重要参数等进行规定。

121 四、其他需要重点关注的问题

122 （一）参照药

123 应尽可能选择中国市售产品作为参照药，临床研究用原
124 研参照药应符合《指导原则》^[3]、《关于生物类似药临床研
125 究用原研参照药进口有关事宜的公告》（2019 年第 44 号）^[4]
126 要求。

127 （二）安全性和免疫原性

128 收集试验中的安全性数据，包括：生命体征、体格检查、
129 实验室检查、心电图、不良事件和不良反应、免疫原性等。
130 需要对组间不良反应的发生类型、严重程度和发生频率等进
131 行比较，尤其是原研药已知的重要不良反应。

132 免疫原性研究应贯穿在生物大分子药物整个研发过程
133 中。免疫原性主要通过检测抗药抗体（anti-drugs antibodies,

134 ADA) 和中和抗体 (Nab) 的发生率来评价。免疫原性试验
135 结果与检测方法的敏感性, 特异性及药物耐受性高度相关,
136 并且可能受以下几种因素的影响: 血样的处理、取样的时间、
137 合并用药以及合并的疾病等。通常, 临床免疫原性考察研究
138 (包括 ADA 和 Nab) 与临床有效性比对研究在同一项临床
139 试验中进行。推荐所有受试者均应进行免疫原性的考察, 采
140 样时间点设置应至少包括首次给药前、半程治疗、及末次给
141 药后, 进而证实候选药在抗体阳性率、抗体滴度、抗体出现
142 时间和中和抗体发生率等方面不高于参照药。同时, 所涉及
143 研究应证明生物类似药与参照药在免疫原性方面应不具有
144 临床意义的差别。

145 (三) 患者药代动力学研究

146 建议在进行患者临床比对研究时同步开展多次给药 PK
147 研究, 以评估候选药与参照药在患者中的 PK 相似性。推荐
148 通过描述性统计, 比较药代动力学关键参数的相似性。

149 (四) 适应症外推

150 适应证外推 (extrapolation) 是指在生物类似药研发中批
151 准一个没有与原研药进行直接临床比对研究的适应症^[13]。如
152 果在原研药已批准适应症某一个人群中完成了生物类似药
153 的系统比对研究, 那么候选药就有可能基于已有的数据和信

154 息寻求原研药已批准其他相同作用机制适应症的获批。目前，
155 注射用奥马珠单抗原研药在境外除批准用于过敏性哮喘之
156 外，还批准用于慢性特发性荨麻疹，但是，慢性特发性荨麻
157 疹尚未获批用于我国患者。在我国未批准原研药用于慢性特
158 发性荨麻疹适应症之前，按照生物类似药研发路径完成研究
159 并通过技术审评的品种，仅可获得与原研药相同的过敏性哮
160 喘相关适应症。

161 (五) 临床终点观察

162 在以血清游离 IgE 为主要终点指标的有效性比对试验中，
163 建议同时对肺功能和哮喘急性发作等过敏性哮喘常用临床
164 观察指标进行观察，并作为次要终点指标进行统计分析，辅
165 助临床疗效相似性的判断。

166 五、小结

167 注射用奥马珠单抗生物类似药研发路径应遵循生物类
168 似药临床相似性评价的一般原则，即应当在有合理科学依据
169 的前提下尽可能的简化，以能证实候选药与参照药相似性为
170 目标，同时兼顾该品种的特性，进行有针对性的临床比对研
171 究设计。

172 鉴于全球尚无产品按照注射用奥马珠单抗生物类似药
173 的临床研发路径获得上市批准，临床试验设计与实施的经验

174 有限，鼓励企业积极与药审中心进行沟通，以建立更广泛的
175 共识。

176 六、参考文献

- 177 1. 国家药品监督管理局. 注射用奥马珠单抗说明书. 2018
- 178 2. 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 2018 注射用奥马珠
179 单抗治疗过敏性哮喘的中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂
180 志, 2018 (3) .
- 181 3. 国家食品药品监督管理总局.生物类似药研发与评价技术
182 指导原则（试行） [EB/OL].(2015-02-28).
183 <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/115103.html>.
- 184 4. 国家药品监督管理局.关于生物类似药临床研究用原研参
185 照药进口有关事宜的公告（2019 年第 44 号）(2019-05-27).
186 <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/338047.html>.
- 187 5. Rivière G, Yeh CM, Reynolds C, et al (2011), Bioequivalence
188 of a Novel Omalizumab Solution for Injection Compared with
189 the Standard Lyophilized Power Formulation. Bioequiv Availab;
190 3(6):144-150.
- 191 6. Lowe PJ, Tannenbaum S, Gautier A, Jimenez P (2009) ,
192 Relationship between omalizumab pharmacokinetics, IgE
193 pharmacodynamics and symptoms in patients with severe
194 persistent allergic (IgE-mediated) asthma. Br J Clin Pharmacol

195 68: 61-76.

196 7. Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, Martin C, Blogg M, et
197 al. (2009), Asthma symptoms re-emergence after omalizumab
198 withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing
199 pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 123:
200 107-113.

201 8. Hochhaus G, Brookman L, Fox H, et al (2003),
202 Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimised
203 dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic
204 asthma. *Curr Med Res Opin*; 19:491-498.

205 9. Ädelroth E, Rak S, Haahtela T, et al(2000). Recombinant
206 humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced
207 seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*; 106;253-9

208 10. European Medicines Agency. Xolair: EPAR-Scientific
209 Discussion[EB/OL]. (2005-11-25).

210 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/
211 xolair-epar-scientific-discussion_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/xolair-epar-scientific-discussion_en.pdf).

212 11. European Medicines Agency. Xolair-H-C-606-0018:
213 EPAR-Assessment Report-Variation[EB/OL]. (2009-08-13).
214 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xolair
215 -h-c-606-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xolair-h-c-606-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf).

216 12. Odajima H, Ebisawa M, Nagakura T, et al (2015),

217 Omalizumab in Japanese children with severe allergic asthma
218 uncontrolled with standard therapy. *Allergology International*
219 64 (2015) 364-370.

220 13. U.S. Food and Drug Administration. Biosimilar Product
221 Regulatory Review and Approval[EB/OL].
222 [https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalpro](https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/biosimilars/ucm581309.pdf)
223 [cess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/t](https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/biosimilars/ucm581309.pdf)
224 [herapeuticbiologicapplications/biosimilars/ucm581309.pdf](https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/biosimilars/ucm581309.pdf).