

引用:郭梦慧,崔新宇,陈一,等.工艺变更后英夫利西单抗生物类似药(CMAB008)在健康中国男性参与者中的生物等效性研究[J].聊城大学学报(自然科学版),2026,39(5):756-766.

Citation:Guo Menghui,Cui Xinyu, Chen Yi,Wu Congyuan, Meng Di, Chenguang, Zhaou Chaoxin, Fan Wengiang, Ji Lusha, Qian Weizhu, Sun Ziqiao, Wang Xuekun, Zhang Dapeng, Xu Jin, Guo Yajun, Guo Qingcheng, Hou Sheng, Li Jun. A bioequivalence study of the post-change infliximab biosimilar CMAB008 in healthy Chinese male participants[J]. Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition), 2026,39(5): 756-766.

文章编号 1672-6634(2026)05-0756-11

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2026010008

工艺变更后英夫利西单抗生物类似药(CMAB008) 在健康中国男性参与者中的生物等效性研究

郭梦慧^{1,2,3,4},崔新宇^{1,2,3,4},陈一^{1,2,3,4},吴聪圆^{1,2,3,4},孟迪^{1,2,3,4},王晨光^{1,2,3,4},
周朝欣^{1,2,3,4},范文强^{1,2,3,4},冀芦沙^{1,2,3},钱卫珠^{1,2,3,4},孙梓乔^{1,2,3},
王学堃^{1,2,3},张大鹏^{1,2,3,4},徐进^{1,2,3},郭亚军^{1,2,3},
郭清城^{1,2,3},侯盛^{1,2,3,4},李军^{1,2,3}

- (1. 聊城大学 药学与食品工程学院 大分子药物与规模化制备全国重点实验室,山东 聊城 252059;2. 张江生物技术有限公司 大分子药物与规模化制备全国重点实验室,国家药品监督管理局治疗类单抗质量控制重点实验室,上海 201203;
3. 温州医科大学 药学院 大分子药物与规模化制备全国重点实验室,浙江 温州 325035;
4. 泰州迈博太科药业有限公司,江苏 泰州 225316)

摘要 为评价首个国产英夫利西单抗生物类似药 CMAB008(商品名:类停[®])生产工艺变更后的生物等效性,避免生物类似药工艺变更可能引发的质量漂移风险,本研究采用以原研药类克[®]为直接参比的随机、双盲、平行对照临床试验设计。试验共纳入 90 例健康中国男性参与者,按 1:1 随机分组,分别单次静脉输注 5 mg/kg 变更后 CMAB008 或原研药。结果显示,变更后 CMAB008 的药代动力学主要参数 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} 和 C_{max} 几何均值比的 90% 置信区间分别为 88.11%~103.32%、88.64%~102.92% 和 88.73%~100.19%,均位于 80.00%~125.00% 的生物等效性范围。两组不良事件发生率、抗药抗体及中和抗体的阳性率无显著差异。本研究表明,生产工艺变更后的 CMAB008 在健康中国男性受试者中与原研药英夫利西单抗具有生物等效性,且安全性及免疫原性特征相似,为该工艺变更的合理性与产品质量一致性提供了关键临床依据。

关键词 英夫利西单抗;生物等效性;健康参与者;药代动力学;工艺变更;生物类似药

中图分类号 R969.4

文献标志码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



A bioequivalence study of the post-change infliximab biosimilar CMAB008 in healthy Chinese male participants

收稿日期:2026-01-17

基金项目:国家自然科学基金项目(22304067);上海东方英才项目(CYQN2023031);光岳青年学者创新团队项目(LCUGYTD 2022-04);山东省自然科学基金(ZR2023QB257,ZR2023QB196)资助

通信作者:李军,男,汉族,博士,教授,研究方向:药物制剂与肿瘤免疫微环境,E-mail:think_a@163.com;侯盛,男,汉族,博士,副研究员,研究方向:抗体药物与靶向治疗,sheng.hou@mapharm.net。

GUO Menghui^{1,2,3,4}, CUI Xinyu^{1,2,3,4}, CHEN Yi^{1,2,3,4}, WU Congyuan^{1,2,3,4},
 MENG Di^{1,2,3,4}, WANG Chengguang^{1,2,3,4}, ZHOU Chaoxin^{1,2,3,4},
 FAN Wenqiang^{1,2,3,4}, JI Lusha^{1,2,3}, QIAN Weizhu^{1,2,3,4}, SUN Ziqiao^{1,2,3},
 WANG Xuekun^{1,2,3}, ZHANG Dapeng^{1,2,3,4}, XU Jin^{1,2,3},
 GUO Yajun^{1,2,3}, GUO Qingcheng^{1,2,3}, HOU Sheng^{1,2,3,4}, LI Jun^{1,2,3}

(1. State Key Laboratory of Macromolecular Drugs and Large-Scale Preparation, School of Pharmaceutical Sciences and Food Engineering, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China; 2. State Key Laboratory of Macromolecular Drugs and Large-Scale Preparation, NMPA Key Laboratory for Quality Control of Therapeutic Monoclonal Antibodies, Shanghai Zhangjiang Biotechnology Co., Ltd., Shanghai 201203, China; 3. State Key Laboratory of Macromolecular Drugs and Large-Scale Preparation, School of Pharmaceutical Sciences, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China; 4. Taizhou Mabtech Pharmaceuticals Co., Ltd., Taizhou 225316, China)

Abstract This study aimed to evaluate the bioequivalence of CMAB008 (trade name: Reminton[®]), the first domestically developed infliximab biosimilar in China, following post-approval manufacturing process changes. To directly assess the impact of process change and mitigate potential quality drift risks associated with biosimilar modifications, a randomized, double-blind, parallel-controlled clinical trial was designed with the originator product Remicade[®] as the reference. A total of 90 healthy Chinese male participants were enrolled and randomly assigned (1:1) to receive a single intravenous infusion of either 5 mg/kg of the post-change CMAB008 or the originator infliximab. The results demonstrated that the 90% confidence intervals for the geometric mean ratios of the primary pharmacokinetic parameters $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} , and C_{max} for the post-change CMAB008 were 88.11%~103.32%, 88.64%~102.92%, and 88.73%~100.19%, respectively, all falling within the bioequivalence range of 80.00%~125.00%. The incidence of adverse events, anti-drug antibodies or neutralizing antibodies showed no significant differences between the groups. These findings indicate that the post-change CMAB008 is bioequivalent to the originator infliximab in healthy Chinese male participants, with similar safety and immunogenicity profiles, thereby providing critical clinical evidence supporting the rationality of the manufacturing process change and the consistent quality of the biosimilar product.

Keywords infliximab, bioequivalence, healthy participants, pharmacokinetics, process change, biosimilar

0 引言

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)和炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)是两种常见的慢性、系统性免疫介导的炎症性疾病,在全球范围内造成显著的疾病负担^[1-2]。RA以进行性关节破坏和功能障碍为主要特征,我国大陆地区患病率约0.42%,患者总数估计超过500万,且女性发病率显著高于男性^[3-4]。IBD主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),近年来在我国发病率快速上升,预计2030年患者总数将突破百万,已成为不容忽视的公共卫生问题^[5-6]。

TNF- α (肿瘤坏死因子 α)作为关键促炎因子,在IBD及RA疾病的发生发展中起到关键作用^[7-8]。其过度表达可驱动炎症级联反应,导致组织损伤与疾病进展。因此,靶向抑制TNF- α 成为治疗这类疾病的重要策略^[9]。英夫利西单抗(Infliximab)作为全球首个获批的重组抗TNF- α 人鼠嵌合单克隆抗体,通过高亲和力结合可溶性及跨膜型TNF- α ,有效阻断其生物学活性,并可能通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用清除表达TNF- α 的细胞^[10]。自1998年首次获批用于克罗恩病以来,其适应症已拓展至RA、强直性脊柱炎、银屑病关节炎等多种免疫炎症性疾病,积累了丰富的临床证据^[11-12]。

随着原研英夫利西单抗(商品名:类克[®], Remicade[®])专利到期,生物类似药的开发为提高药物可及性、

降低医疗成本提供了重要途径^[13-14]。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原研药具有高度相似性的治疗用生物制品。然而,生物制剂结构复杂,其生产工艺(如细胞系、培养条件、纯化工艺)的微小差异都可能影响产品的关键质量属性(Critical Quality Attributes, CQAs),进而潜在影响其临床疗效与安全性^[15]。因此,对生物类似药进行严格的全生命周期质量控制和生物等效性比对至关重要。

在生物类似药获批上市后,出于优化产能、提高工艺稳定性或适应监管新要求等目的,对其生产工艺进行变更是常见且必要的。然而,变更亦可能引入不确定性,存在“质量漂移”风险,即变更后产品在质量属性上发生微小但累积性偏离,最终可能影响其与原研药的相似性^[15-16]。为科学评估此类变更的临床影响,采用以原研药为直接参比、头对头比较的生物等效性研究,成为验证工艺变更合理性与产品质量一致性的一种合理选择。

CMAB008(商品名:类停[®])是我国首个自主研发并获批上市的英夫利西单抗生物类似药^[17-19],其氨基酸序列与原研药一致,但采用中国仓鼠卵巢(CHO)细胞表达系统生产,在糖基化修饰等方面具有自身特征^[20-21]。为持续优化生产并满足日益增长的市场需求,持有人对CMAB008的生产工艺进行了重要变更。前期药理学及临床前研究显示,新工艺产品与原批准工艺产品高度相似。为进一步确证此次工艺变更未改变CMAB008与原研药之间的生物等效性,并为变更的合理性与产品质量的一致性提供关键临床证据,本研究设计了以原研药类克[®]为直接参比的随机、双盲、平行对照I期临床试验,旨在健康中国男性参与者中,综合评价工艺变更后CMAB008与原研药在药代动力学、安全性和免疫原性方面的相似性。

1 材料与方法

1.1 研究设计

本研究是一项在健康中国男性参与者中开展的随机、双盲、平行对照、单次给药的I期临床试验。研究采用“变更后产品 vs 原研药”的直接比对设计,旨在比较工艺变更后的英夫利西单抗生物类似药CMAB008与原研药英夫利西单抗的药代动力学、安全性和免疫原性方面的生物等效性。该设计旨在直接验证变更后产品的关键质量属性,避免生物类似药在生命周期中因多次工艺变更可能引发的“质量漂移”风险。

主要研究终点为药代动力学参数 $AUC_{0-\infty}$ 。基于既往文献报道,英夫利西单抗在健康参与者中药代动力学参数的个体内变异系数(CV%)约为26%^[22-23]。设定显著性水平 $\alpha=0.05$ (单侧),检验效能 $1-\beta=0.90$,预设试验药物(变更后CMAB008)与对照药物(原研药)的几何均值比值(GMR)为0.95,等效性界限为80.00%~125.00%。根据上述假设进行样本量估算,每组需要至少40例可评估参与者。按照1:1随机分组,并考虑约10%的脱落率,计划共纳入90例健康中国男性参与者,随机分配至试验组及对照组,每组45例。所有参与者均接受单次5 mg/kg剂量的静脉输注。

1.2 受试者

本研究招募符合以下标准的健康中国男性参与者。纳入标准:签署知情同意书时年龄为18至45周岁(含);筛选期体重在50~80 kg范围内,身体质量指数(BMI)为19.0~26.0 kg/m²;经全面体格检查、病史询问、生命体征测量、12导联心电图及临床实验室检查确认健康状况良好,无具有临床意义的异常发现;能够理解研究的目的、程序及潜在风险,自愿签署知情同意书,并承诺遵守研究方案完成全部访视和检查。

排除标准:筛选前4周内接受过重大手术,或筛选前4周内使用过任何处方药、非处方药、中草药、保健品或生物制品;患有严重的系统性疾病或活动性感染(如乙型肝炎、结核病、新型冠状病毒感染等);有明确的药物或生物制剂过敏史,或已知对英夫利西单抗或其任何辅料过敏;有药物或酒精滥用史(筛选前6个月内平均每日吸烟量大于10支,或每周饮酒量大于14单位);筛选前3个月内献血或失血量不小于400 mL;在研究期间及末次给药后6个月内,本人或其伴侣有生育计划且不愿采取有效医学避孕措施;筛选期抗核抗体(ANA)检测结果为阳性;计划在研究期间接种任何疫苗;研究者判断存在任何可能影响研究结果评价、增加参与者风险或影响其依从性的其他情况(如依从性差、有剧烈运动限制等);本研究的研究中心工作人员及其直系亲属。

1.3 伦理学

本研究方案及相关文件在启动前已经提交并获得参与研究中心的独立伦理委员会审查批准。研究实施

严格遵循《赫尔辛基宣言》中关于人体医学研究的伦理原则以及中国国家药品监督管理局颁布的《药物临床试验质量管理规范》(GCP)的要求。在参与者入选前,研究者或其指定人员已使用参与者易于理解的语言,详细告知其研究目的、流程、预期获益、潜在风险、可能的不适、替代治疗方案、保密原则以及自愿参与和随时无条件退出的权利。所有参与者在充分知情并有机会提问后,签署书面的知情同意书。研究过程中,对参与者的所有个人信息和研究数据均予以严格保密,仅以编码化形式用于统计分析。本研究方案已通过上海市徐汇区中心医院伦理委员会的审批,审批号为:(2023)临审第(004)号。

1.4 研究药物

试验药物为生产工艺变更后的注射用英夫利西单抗(CMAB008,商品名:类停[®]),规格 100 mg/瓶,批号 1S20220103,由泰州迈博太科药业有限公司生产。对照药物为原研注射用英夫利西单抗(Remicade[®],商品名:类克[®]),规格 100 mg/瓶,批号 MDL96013,由 Cilag AG 生产。所有研究用药品在发放前均经生产商依据质量标准完成检验并出具合格报告。研究期间,药物的储存、配制和静脉输注均严格遵守试验方案、药品说明书及标准操作规程执行。本研究采用单一批次的试验药和对照药,以最大程度减少批间差异对研究结果的影响。

1.5 统计分析方法

药代动力学参数采用非房室模型进行分析,使用 WinNonlin8.2 软件进行计算,主要参数包括 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} 、 C_{max} 、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、CL 和 V_d 等。统计分析采用 SAS9.4 软件。统计显著性水平设定为 $\alpha=0.05$ 。

预先定义以下分析集:

药物浓度检测集(Pharmacokinetic Concentration Set, PKCS):包括所有随机分组、接受研究药物输注且至少有一个给药后有效血药浓度检测值的参与者。用于描述血药浓度-时间曲线。药代动力学参数集(Pharmacokinetic Parameter Set, PKPS):包括所有随机分组、接受了研究药物输注、至少有一个可评估的 PK 参数,且无严重影响 PK 参数评价的重大方案偏离的参与者。用于生物等效性主要分析。全分析集(Full Analysis Set, FAS):包括所有随机分组并接受研究药物输注的参与者。用于人口学特征和基线特征的分析。安全性分析集(Safety Set, SS):包括所有随机分组、接受了研究药物输注且至少进行一次安全性评估的参与者。用于安全性及免疫原性分析。

生物等效性评价基于 PKPS 集进行。对主要药代动力学参数 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} 、 C_{max} 进行自然对数转换后,采用以“治疗组别”为固定效应的方差分析模型进行分析。计算试验组(变更后 CMAB008)与对照组(原研药)GMR 及其 90% CI。CI 均完全落在 80.00%~125.00%的预设生物等效性范围内,则判定两药生物等效。

1.6 安全性分析

安全性分析基于 SS 集进行。全面收集从签署知情同意书至末次访视期间发生的所有不良事件,并根据其与研究的关联性、严重程度、转归等进行分类汇总,包括所有不良事件(AE),包括治疗后出现的不良事件(反应)(Treatment Emergent (Related) Adverse Event, TEAE/TRAE)、输注反应、严重不良事件(Serious Adverse Event, SAE)等。统计各类型不良事件的发生例次、例数及发生率。同时,对实验室检查、心电图、生命体征和体格检查结果进行系统性评估,按“正常”、“异常无临床意义(NCS)”、“异常有临床意义(CS)”进行分类,并分析其相对于基线的变化情况。

1.7 免疫原性分析

采用基于电化学发光检测技术的亲和捕获洗脱法,定性检测参与者血清中针对英夫利西单抗的抗药抗体(ADA)。血样采集时间点包括给药前(基线)及给药后第 15 天、第 29 天和第 71 天等关键访视点。对于 ADA 阳性样本,进一步检测其中和抗体(NAb)。分组统计各访视点 ADA 和 NAb 的阳性率,并基于 ADA 和 NAb 状态进行亚组分析,探讨免疫原性对药代动力学特征的可能影响。

2 结果与讨论

2.1 参与者特征及研究完成情况

本研究严格遵循预先设定的入排标准,共筛选 368 例志愿者,最终 90 例符合纳入标准的健康中国男性

参与者被随机分配至试验组(工艺变更后 CMAB008, $N=45$)和对照组(原研药类克[®], $N=45$)。所有参与者均完成单次 5 mg/kg 静脉输注。在研究期间,共 4 例参与者中途退出(每组各 2 例),退出原因主要为研究者判断不宜继续研究或失访,无参与者因不良事件退出或死亡,显示出良好的整体耐受性(图 1,表 1)。最终,86 例参与者完成全部研究流程。为评估潜在的入组时间或操作批次影响,研究采用分批入组设计(四批分别入组 25、24、19、22 例),未显示显著的批次效应。两组参与者在年龄、身高、体重、身体质量指数(BMI)等人口学特征及基线情况上均衡可比(表 2),有效降低了混杂偏倚,确保了后续药代动力学、安全性及免疫原性比较的可靠性。总体而言,本研究受试者招募、随机化及研究完成情况良好,为评价工艺变更后的生物等效性提供了高质量的数据基础。

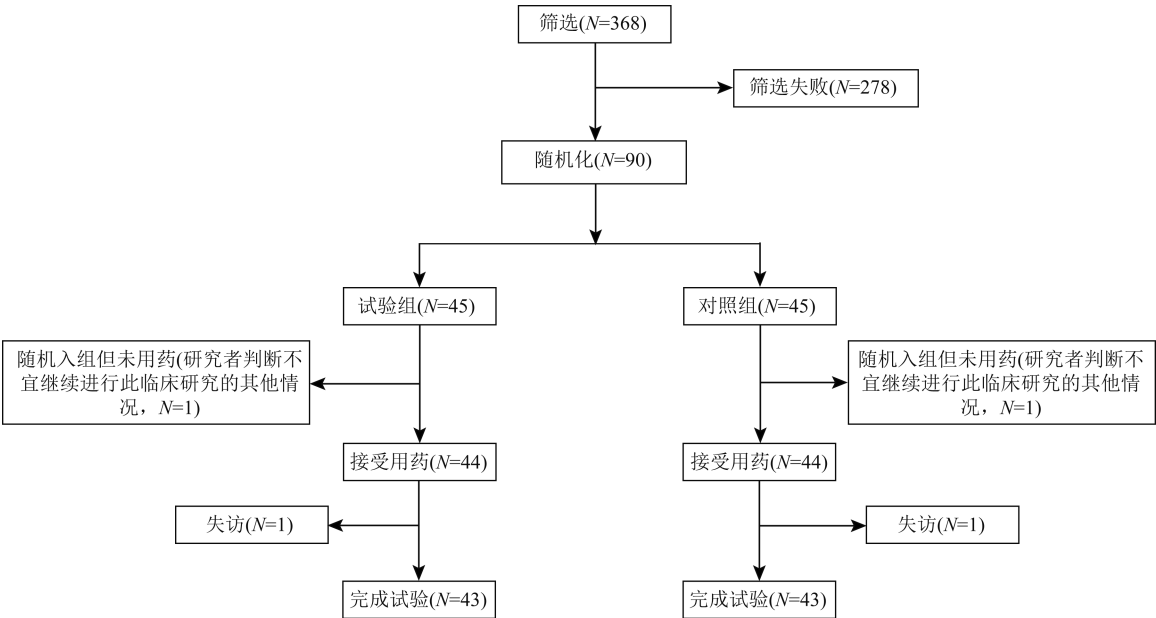


图 1 参与者分布流程图
Fig. 1 Flowchart of subject distribution

表 1 参与者完成试验情况(所有入组的参与者)

Tab. 1 Trial completion status for all randomized subjects

项目	试验组(N=45)	对照组(N=45)	合计(N=90)
完成试验 N(%)	43 (95.6)	43 (95.6)	86 (95.6)
试验期间中途退出 N(%)	2 (4.4)	2 (4.4)	4 (4.4)
试验中途发现受试者入选时不符合纳入标准、符合排除标准者	0	0	0
因为严重不良事件,必须停止试验	0	0	0
受试者不愿继续进行此临床研究自行退出	0	0	0
受试者依从性差,不能按时按量用药或不依从本试验研究程序	0	0	0
研究者判断不宜继续进行此临床研究的其他情况(%)	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (2.2)
失访(%)	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (2.2)
其他原因	0	0	0

表 2 人口学特征(FAS)

Tab. 2 Demographic characteristics (FAS)

Item	Treatment(N=44)	Control(N=44)
Ethnic(han/else)	43/1	42/2
Age (year, mean±SD)	30.1 (6.03)	29.5 (5.98)
Height (cm, mean±SD)	168.74 (5.955)	170.64 (5.113)
Weight (kg, mean±SD)	63.98 (7.213)	66.35 (6.497)
BMI (kg/m ² , mean±SD)	22.45 (2.070)	22.78 (1.874)

注: BMI=基础体重(千克) / 基础身高(米)²,其中基础体重和身高为首次给药前最后一次非缺失评估结果。

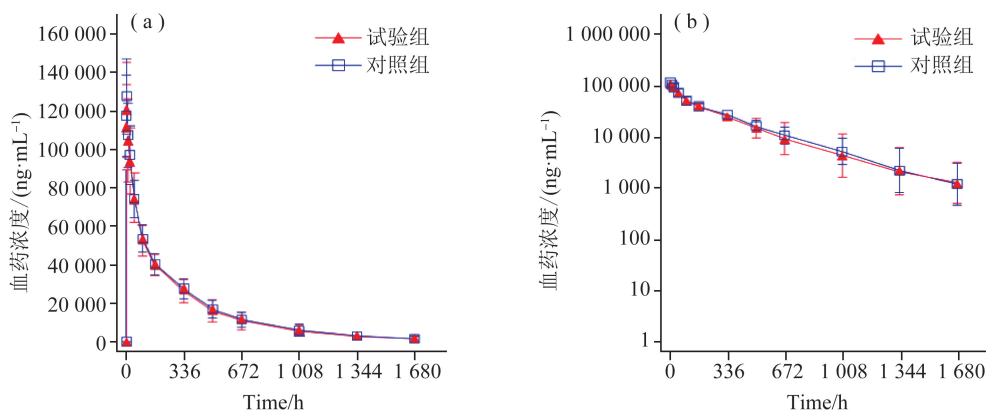
2.2 药代动力学相似性分析

基于药代动力学参数集(PKPS, $N=88$)的分析显示,单次静脉输注 5 mg/kg 后,工艺变更后 CMAB008 与原研药在健康男性体内展现出高度相似的药代动力学特征。两组关键药代动力学参数,包括终末半衰期($t_{1/2}$,约 298 h vs 304 h)、清除率(CL,约 12.32 mL/h vs 12.10 mL/h)及表观分布容积(V_d ,约 4 943 mL vs 5 080 mL)在两组间无临床显著差异(表 3)。血药浓度-时间曲线(图 2,3)及主要 PK 参数的箱型图(图 4)直观展示了两组曲线的重叠度高、参数分布相似,直观表明其吸收与消除动力学过程相似。生物等效性核心指标, $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} 和 C_{max} 的 GMR 的 90% CI 分别为 88.11%~103.32%、88.64%~102.92% 和 88.73%~100.19%,均完全落在预设的 80.00%~125.00% 等效范围内(表 3,图 4)。这一结果说明,本次生产工艺变更未显著改变 CMAB008 在人体内的全身暴露程度与速率,两者具有生物等效性。这与本品在上市前开展的 I 期临床研究结论一致^[19],也与国际上其他英夫利西单抗生物类似药的比对研究结果相符^[22]。

表 3 药代动力学参数汇总(PKPS)

Tab. 3 Summary of pharmacokinetic parameters(PKPS)

PK parameter(unit)	Treatment($N=44$)	Control($N=44$)
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL, mean±SD)	27 450 321.21(6 989 855.254)	28 415 466.32(5 720 174.595)
AUC_{0-t} (h*ng/mL, mean±SD)	26 651 222.93(6 494 869.687)	27 557 628.22(5 076 984.970)
C_{max} (ng/mL, mean±SD)	122 763.64(22 990.009)	129 481.82(20 403.389)
T_{max} (h, mean±SD)	3.71(0.678)	3.49(0.836)
CL (mL/h, mean±SD)	12.32(3.096)	12.10(2.488)
$t_{1/2}$ (h, mean±SD)	298.10(110.854)	304.44(90.672)
V_d (mL, mean±SD)	4 942.57(1 470.017)	5 079.93(1092.130)
λ_z (1/h, mean±SD)	0.002 8(0.0017)	0.002 5(0.0009)
$AUC_{-}\%Extrap$ (% , mean±SD)	2.60(2.360)	2.70(2.329)



注:(a) 线性-线性坐标;(b) 对数-线性坐标。

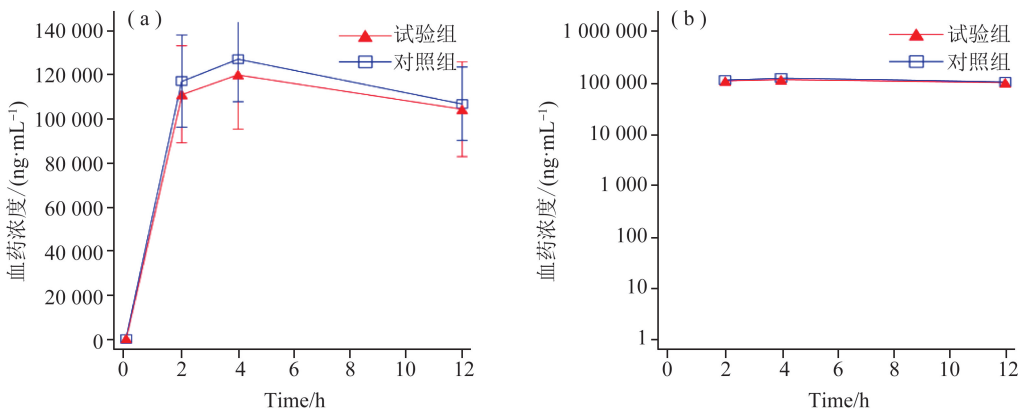
图 2 全部采血点平均血药浓度时间曲线(线性及半对数)(PKCS)

Fig. 2 Mean serum drug concentration-time profiles at all sampling points (Linear and semi-logarithmic scales) (PKCS)

这一结果有力地证实,尽管生产工艺发生了变更,但 CMAB008 的关键质量属性与原研药保持了高度的一致性。从机理上而言,单抗药物的 PK 特征受多重因素共同调控。一方面,其 Fc 段与 FcRn 的 pH 依赖性结合是决定药物长半衰期和低清除率的基础;另一方面,靶点介导的药物清除(TMDD)同样起着关键作用,药物与游离型及膜型 TNF- α 的结合不仅关乎药效,也会直接影响其体内分布和清除过程,导致非线性药代动力学行为。本研究观察到的相似 CL 和 $t_{1/2}$,表明了工艺变更未改变 CMAB008 的 Fc 段空间构象,因而其与 FcRn 的 pH 依赖性结合能力未受影响。同时,相似的 V_d 则证实其组织分布能力未变,这与其完整的 Fab

段结构和功能活性密切相关。因此,PK 等效性是产品关键质量属性高度相似在体内的直接反映。本品上市前及本次工艺变更后开展的非临床比对研究,采用大鼠模型也进一步证实了变更前后产品在 PK 暴露量和免疫原性上的相似性^[24],为本研究的临床发现提供了充分的体内外数据支持。

值得注意的是,尽管部分受试者产生了 ADA,但在 ADA 阳性这一更符合临床实际情况的主要亚组中($N=77$),变更后 CMAB008 与原研药的暴露量参数(AUC 与 $C_{\max}$)依然保持相似,提示免疫反应对两者 PK 特征的影响模式一致(表 4)。虽然 ADA 阴性或 NAb 阳性亚组样本量较小,限制其统计学比较效力,但现有数据模式与主要亚组一致(表 5)。上述结果从多角度证实,工艺变更并未引入可能影响药物体内行为的质量属性偏移。



注:(a) 线性-线性坐标; (b) 对数-线性坐标。

图 3 给药后第 1 天(Day1)平均血药浓度-时间曲线图(线性及半对数)(PKCS)

Fig. 3 Mean serum concentration-time profiles on Day 1 after infusion (Linear and semi-logarithmic) (PKCS)

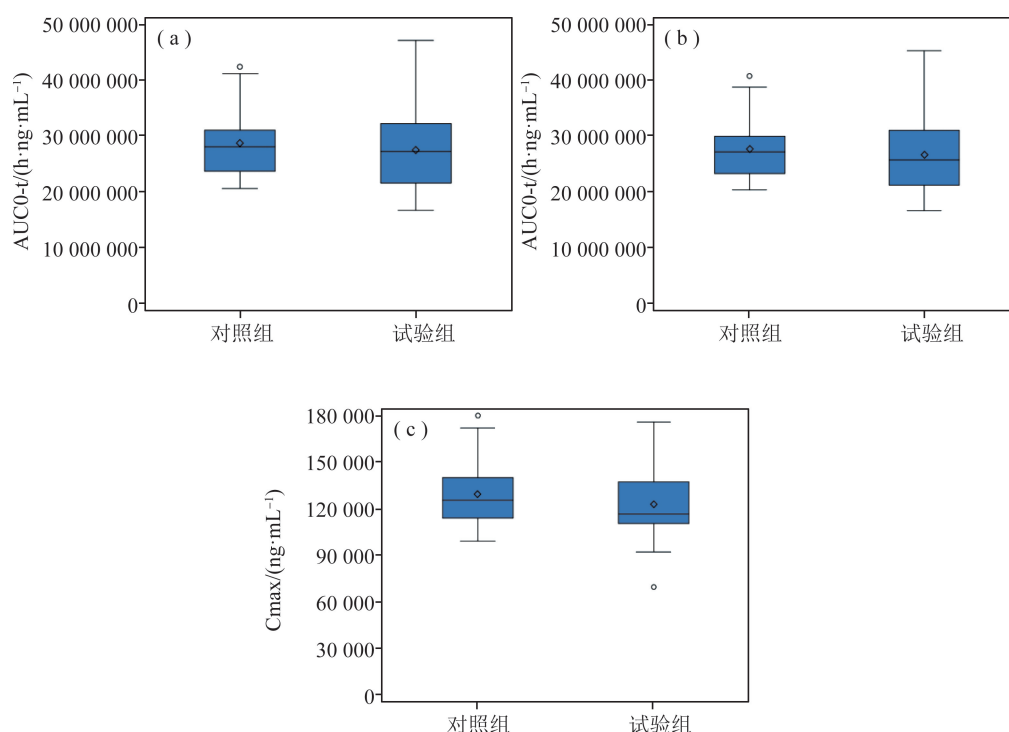
表 4 按 ADA 状态分组的药代动力学参数汇总(PKPS)

Tab. 4 Summary of pharmacokinetic parameters grouped by ADA status (PKPS)

PK 参数	统计量	试验组		对照组		合计	
		ADA 阴性($N=3$)	ADA 阳性($N=41$)	ADA 阴性($N=8$)	ADA 阳性($N=36$)	ADA 阴性($N=11$)	ADA 阳性($N=77$)
$AUC_{0-\infty}$ $/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$	Mean (SD)	32 066 675.21 (7 956 126.798)	27 112 539.21 (6 902 331.571)	33 931 491.92 (5 203 082.859)	27 189 682.85 (5 126 872.223)	33 422 905.55 (5 689 391.610)	27 148 606.37 (6 097 637.570)
AUC_{0-t} $/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$	Mean (SD)	30 094 342.45 (8 017 792.073)	26 399 287.36 (6 417 058.825)	32 193 219.95 (4 367 142.110)	26 527 496.72 (4 674 377.070)	31 620 798.81 (5 212 341.371)	26 459 229.40 (5 633 784.233)
$C_{\max}/(ng \cdot mL^{-1})$	Mean (SD)	116 766.67 (20 351.003)	123 202.44 (23 336.200)	126 000.00 (11 212.238)	130 255.56 (21 975.499)	123 481.82 (13 763.489)	126 500.00 (22 837.815)
$T_{\max}/h$	Mean (SD)	3.40 (1.046)	3.73 (0.657)	3.30 (0.964)	3.54 (0.814)	3.33 (0.933)	3.64 (0.736)
$CL/mL \cdot h^{-1}$	Mean (SD)	10.59 (2.941)	12.45 (3.104)	9.78 (1.711)	12.62 (2.347)	10.00 (1.981)	12.53 (2.759)
$t_{1/2}/h$	Mean (SD)	379.16 (117.714)	292.17 (109.493)	384.51 (55.954)	286.65 (87.654)	383.05 (70.492)	289.59 (99.277)
V_d/mL	Mean (SD)	5 658.10 (1 957.459)	4 890.22 (1 445.763)	5 358.28 (876.031)	5 018.08 (1 135.889)	5 440.05 (1 150.279)	4 950.00 (1 303.241)
$\lambda_z/1 \cdot h^{-1}$	Mean (SD)	0.002 0 (0.000 7)	0.002 9 (0.001 8)	0.001 8 (0.000 3)	0.002 7 (0.000 9)	0.001 9 (0.000 4)	0.002 8 (0.001 4)
$AUC/\%$	Mean (SD)	6.42 (1.695)	2.32 (2.162)	4.89 (1.952)	2.22 (2.137)	5.31 (1.936)	2.27 (2.137)

2.3 安全性评价

安全性分析集(SS, $N=88$)的数据显示,工艺变更后 CMAB008 在健康男性参与者中表现出良好的安全性和耐受性,其整体安全性特征与原研药相似。两组总体 TEAE 发生率接近(试验组 56.8% vs 对照组 65.9%),且绝大多数为 1~2 级轻度事件(表 6)。不良事件谱基本一致,主要集中于实验室检查异常,表现为淋巴细胞计数升高和中性粒细胞计数降低,这与 TNF- α 抑制剂的已知药理学作用及同类产品安全性特征相符^[25]。感染相关事件(如上呼吸道感染、COVID-19)在两组均有发生,且均未导致严重后果。对照组报告 1 例 SAE 及 1 例轻度输注反应,经研究者评估与研究药物可能无关或自行缓解。值得指出的是,试验组(变更后 CMAB008)未报告任何 SAE 或输注反应,且无不良事件导致给药中断或研究退出,和既往研究类似^[18,20]。生命体征、心电图及体格检查结果在两组间亦无具有临床意义的差异。以上结果共同表明,生产工艺变更未给 CMAB008 引入新的安全风险。



注:(a) $AUC_{0-\infty}$ 比较箱式图;(b) AUC_{0-t} 比较箱式图;(c) C_{max} 比较箱式图。

图4 试验组和对照组主要药代动力学参数箱型图比较(PKPS)

Fig. 4 Box plots comparing key pharmacokinetic parameters between the test and control groups (PKPS)

2.4 免疫原性评价

免疫原性是评价相似性及其潜在临床影响的关键。本研究通过动态监测给药后多时间点(第 15、29、71 天)的 ADA 与中和抗体(NAb)。结果显示,两组受试者在给药后不同时间点的 ADA 阳性率及第 71 天的 NAb 阳性率均无显著差异(例如,Day 71 ADA 阳性率:试验组 90.9% vs 对照组 77.3%;NAb 阳性率:试验组 15.0% vs 对照组 14.7%)。本研究观察到的免疫原性结果,与已发表的英夫利西单抗生物类似药的研究^[18,22]有高度可比性。例如,多项研究均报告在健康受试者中单次给药后,ADA 阳性率可达较高水平(大于 70%),且 NAb 阳性率在 10%~20%左右。部分受试者出现在随访期间 ADA 状态在阳性与阴性间波动,这可能与抗体滴度动态变化及检测方法的灵敏度阈值有关,且该波动模式在两组间相似,进一步提示两种药物诱导免疫反应的动力学特征可能相近。综合整个研究周期的免疫原性数据,工艺变更后的 CMAB008 与原研药在健康男性受试者中表现出相似的免疫原性特征。本品在上市前及工艺变更后开展的大鼠非临床比对研究也显示,变更前后产品的 ADA 阳性率无显著差异^[24],进一步佐证免疫原性的相似性。

表 5 按 NAb 状态分组的药代动力学参数汇总(PKPS)

Tab. 5 Summary of pharmacokinetic parameters grouped by NAb status (PKPS)

PK 参数	统计量	试验组		对照组		合计	
		NAb 阴性(N=38)	NAb 阳性(N=6)	NAb 阴性(N=38)	NAb 阳性(N=6)	NAb 阴性(N=77)	NAb 阳性(N=11)
$AUC_{0-\infty}$ /h·ng·mL ⁻¹	Mean (SD)	28 838 635.36 (6 480 749.462)	18 657 664.91 (1 399 031.177)	29 076 712.50 (5 725 942.866)	23 257 746.08 (1 660 576.655)	28 959 219.89 (6 070 830.980)	20 748 610.90 (2 802 278.149)
AUC_{0-t} /h·ng·mL ⁻¹	Mean (SD)	27 926 263.18 (6 044 116.005)	18 575 968.01 (1 355 556.528)	28 123 630.35 (5 096 891.314)	23 142 811.62 (1 676 002.527)	28 026 228.37 (5 548 333.903)	20 651 806.01 (2 780 355.561)
C_{max} /ng·mL ⁻¹	Mean (SD)	124 918.42 (23 963.800)	109 116.67 (6 092.755)	129 517.95 (20 597.379)	129 200.00 (21 087.911)	127 248.05 (22 294.828)	118 245.45 (17 505.506)
T_{max} /h	Mean (SD)	3.66 (0.720)	4.00 (0.002)	3.52 (0.820)	3.25 (1.022)	3.59 (0.770)	3.66 (0.755)
CL/mL·h ⁻¹	Mean (SD)	11.68 (2.666)	16.36 (2.683)	11.72 (2.324)	15.11 (1.571)	11.70 (2.482)	15.79 (2.239)
$t_{1/2}$ /h	Mean (SD)	321.93 (95.451)	147.19 (81.331)	320.40 (81.460)	179.96 (59.058)	321.16 (88.057)	162.08 (70.678)
V_d /mL	Mean (SD)	5 205.32 (1 313.971)	3 278.49 (1 400.086)	5 229.90 (994.111)	3 910.20 (1 226.370)	5 217.77 (1 155.346)	3 565.63 (1 300.211)
λ_z /h ⁻¹	Mean (SD)	0.002 4 (0.000 8)	0.005 9 (0.002 9)	0.002 3 (0.000 6)	0.004 1 (0.001 1)	0.002 3 (0.000 7)	0.005 1 (0.002 4)
AUC/%	Mean (SD)	2.94 (2.355)	0.42 (0.531)	2.98 (2.323)	0.50 (0.443)	2.97 (2.324)	0.46 (0.470)

表 6 不良事件总结(SS)

Tab. 6 Summary of adverse events (SS)

项目	试验组(N=44)			对照组(N=44)		
	例次	例数	发生率/%	例次	例数	发生率/%
所有不良事件	41	25	56.8	56	29	65.9
所有 TEAE	41	25	56.8	56	29	65.9
SAE	0	0	0.0	1	1	2.3
输注反应	0	0	0.0	1	1	2.3
严重程度级别不小于 3 的 TEAE	0	0	0.0	3	3	6.8
导致药物中断的 TEAE	0	0	0.0	0	0	0.0
导致退出试验的 TEAE	0	0	0.0	0	0	0.0
导致死亡的 TEAE	0	0	0.0	0	0	0.0
采取治疗措施的 TEAE	9	8	18.2	15	8	18.2
所有 TRAE	24	17	38.6	35	22	50.0
药物相关的 SAE	0	0	0.0	0	0	0.0
严重程度级别不小于 3 的 TRAE	0	0	0.0	2	2	4.5
导致药物中断的 TRAE	0	0	0.0	0	0	0.0
导致退出试验的 TRAE	0	0	0.0	0	0	0.0
导致死亡的 TRAE	0	0	0.0	0	0	0.0
采取治疗措施的 TRAE	6	6	13.6	6	5	11.4

3 结论

本研究首次在中国健康男性受试者中,以原研药英夫利西单抗为直接对照,系统评估了生产工艺变更后

英夫利西单抗生物类似药 CMAB008 的药代动力学、安全性及免疫原性相似性。研究结果显示,变更后 CMAB008 与原研药具有生物等效性,且安全性与免疫原性特征高度相似,为该关键生产工艺变更的合理性及产品质量的一致性提供了关键临床证据。

药代动力学等效性得到确证。主要药代动力学参数 $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} 和 C_{max} 几何均值比的 90% 置信区间均完全落在 80.00%~125.00% 的预设等效范围内。两组受试者的血药浓度-时间曲线高度重叠,关键药动学参数如清除率、分布容积及终末半衰期均无临床显著差异。即使在更符合临床实际的 ADA 阳性受试者亚组中,两药的暴露量参数仍保持相似,表明工艺变更未引起药物体内处置行为的改变。

安全性特征与原研药高度一致。两组总体治疗期不良事件发生率及类型分布相似,主要为一过性的实验室检查异常,如淋巴细胞计数升高及中性粒细胞计数降低,与 TNF- α 抑制剂的已知药理作用相符。未发现由工艺变更引入的新的安全性信号,且变更后 CMAB008 组未报告严重不良事件或输注反应,显示出良好的耐受性。

免疫原性特征相似。两组受试者 ADA 与 NAb 的阳性率及动态变化模式具有相似性。这表明变更后的生产工艺未对产品的免疫原性产生具有临床意义的影响。

综上,本研究通过严谨的头对头比对设计,直接证实了生产工艺优化后的 CMAB008 与原研英夫利西单抗在健康中国男性受试者中达到生物等效,且具有相似的安全性与免疫原性谱。这一结果为该生物类似药在生命周期内实施关键工艺变更提供了扎实的科学依据,确保了变更后产品可与原研药持续保持临床相似性,对保障我国患者获得高质量、可及的治疗选择具有积极意义。未来可在患者人群中进一步开展疗效等效性研究,以全面确认其在真实治疗情境下的表现。

参 考 文 献

- [1] Luo H. Global burden and cross-country inequalities in six major immune-mediated inflammatory diseases from 1990 to 2021: a systemic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2024, 23(10):103639.
- [2] Huang M Y, Ma Z L, Luo X, et al. Epidemiological assessment of six major immune-mediated inflammatory diseases based on the Global Burden of Disease Study 2021: analyses of age-standardized incidence, prevalence, mortality, and disability-adjusted life years[J]. *Journal of Translational Autoimmunity*, 2025, 11:100330.
- [3] 姜泉. 国际中医临床实践指南 类风湿关节炎[J]. *世界中医药*, 2020, 15(20):3160-3168.
- [4] Jiang N, Li Q, Li H B, et al. Chinese registry of rheumatoid arthritis (CREDIT) V: sex impacts rheumatoid arthritis in Chinese patients [J]. *Chinese Medical Journal*, 2022, 135(18):2210-2217.
- [5] Yu Z Q, Ruan G C, Bai X Y, et al. Growing burden of inflammatory bowel disease in China: findings from the Global Burden of Disease Study 2021 and predictions to 2035[J]. *Chinese Medical Journal*, 2024, 137(23): 2851-2859.
- [6] Qiu Y, Ren W, Liu Y, et al. Disease burden of inflammatory bowel disease in China from 1990 to 2017: findings from the Global Burden of Diseases Study 2017[J]. *EClinicalMedicine*, 2020, 27:100544.
- [7] Siegel S A, Shealy D J, Nakada M T, et al. The mouse/human chimeric monoclonal antibody CA2 neutralizes TNF *in vitro* and protects transgenic mice from *Cachexia* and TNF lethality *in vivo* [J]. *Cytokine*, 1995, 7(1):15-25.
- [8] Chu C Q, Field M, Feldmann M, et al. Localization of tumor necrosis factor alpha in synovial tissues and at the cartilage-Panmus junction in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis and Rheumatism*, 1991, 34(9):1125-1132.
- [9] Feldmann M, Maini R N. Erratum: TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases[J]. *Nature Medicine*, 2003, 9(11):1433.
- [10] Liang S Y, Dai J X, Hou S, et al. Structural basis for treating tumor necrosis factor α (TNF α)-associated diseases with the therapeutic antibody infliximab[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288(19):13799-13807.
- [11] Pisupati K, Tian Y W, Okbazghi S, et al. A multidimensional analytical comparison of remicade and the biosimilar remsima[J]. *Analytical Chemistry*, 2017, 89(9): 4838-4846.
- [12] Rahman M U, Strusberg I, Geusens P, et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2007, 66(9): 1233-1238.
- [13] Peng K, Blais J E, Pratt N L, et al. Impact of introducing infliximab biosimilars on total infliximab consumption and originator inflix-

- imab prices in eight regions; an interrupted time-series analysis[J]. *BioDrugs*, 2023, 37(3): 409-420.
- [14] Feng K, Russo M, Maini L, et al. Patient out-of-pocket costs for biologic drugs after biosimilar competition[J]. *JAMA Health Forum*, 2024, 5(3): e235429.
- [15] Xu M J, Xu M M, Liu T, et al. Feasibility of rapid regulatory differentiation of TNF receptor 2-fc fusion protein products from various manufacturers in the Chinese market using a novel mass spectrometry-based multi-attribute method (MAM)[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2025, 36(10): 2059-2071.
- [16] Alsamil A M, Giezen T J, Egberts T C, et al. Nature and timing of post-approval manufacturing changes of tumour necrosis factor α inhibitor products: a 20-year follow-up study of originators and biosimilars[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2022, 175: 106227.
- [17] Su Y, Li J, Wang C G, et al. Population pharmacokinetics of CMAB008 (an infliximab biosimilar) and remicade © in healthy subjects and patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis[J]. *Advances in Therapy*, 2023, 40(3): 1005-1018.
- [18] Ye H, Liu S Y, Xu J, et al. Efficacy and safety of CMAB008 compared with innovator infliximab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a randomized, double-blind, multi-center, phase III non-inferiority study[J]. *Rheumatology and Therapy*, 2023, 10(3): 757-773.
- [19] Zhou R R, Chen Q, Hou S, et al. A randomized, double-blind, parallel controlled, single-dose phase I study comparing the pharmacokinetics, safety, and immunogenicity of the infliximab biosimilar CMAB008 and the reference product in healthy Chinese male subjects[J]. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 2022, 11(9): 1028-1035.
- [20] An Q, Zheng Y X, Zhao Y R, et al. Physicochemical characterization and phase I study of CMAB008, an infliximab biosimilar produced by a different expression system[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2019, 13: 791-805.
- [21] 徐梦娇, 刘涛, 徐进, 等. 英夫利西单抗糖化方法开发验证及其在抗体药物中的普适性[J]. *聊城大学学报(自然科学版)*, 2024, 37(5): 155-168.
- [22] Lambert J, Wyand M, Lassen C, et al. Bioavailability, safety and immunogenicity of biosimilar infliximab (BOW015) compared to reference infliximab[J]. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2016, 54(4): 315-322.
- [23] Palaparthi R, Udata C, Hua S Y, et al. A randomized study comparing the pharmacokinetics of the potential biosimilar PF-06438179/GP1111 with Remicade © (infliximab) in healthy subjects (REFLECTIONS B537-01)[J]. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2018, 14(4): 329-336.
- [24] 王晨光, 孙思思, 陈夕园. 以英夫利西单抗上市后变更为例说明生物类似药非临床相似性评估中动物种属选择的考量[J]. *中国新药杂志*, 2024, 33(15): 1551-1556.
- [25] Albayrak H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, neutrophil-to-monocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and systemic immune-inflammation index in psoriasis patients: response to treatment with biological drugs[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2023, 12(17): 5452.

(责任编辑:刘庆松)