

副本

檔 號：

保存年限：

衛生福利部食品藥物管理署 公告

10571

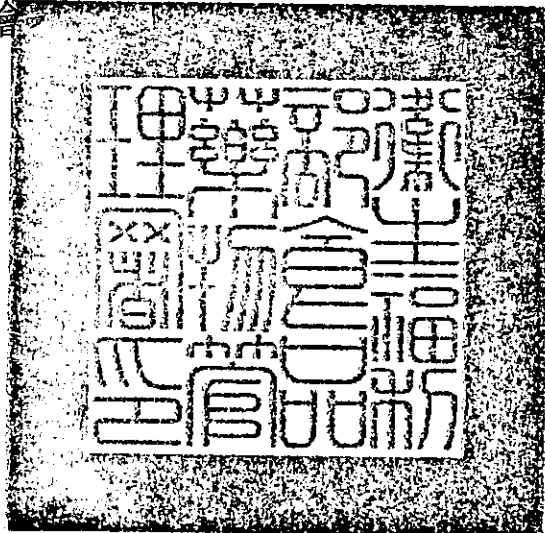
台北市松山區南京東路五段188號9F之8

受文者：中華民國開發性製藥研究協會

發文日期：中華民國104年6月12日

發文字號：FDA藥字第1041403614號

附件：如文



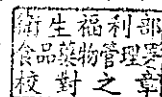
主旨：公告「生物相似性藥品查驗登記基準」。

公告事項：

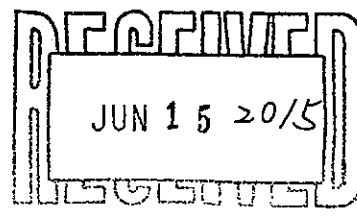
一、主管機關：衛生福利部食品藥物管理署。

二、公告「生物相似性藥品查驗登記基準」，詳如附件。本案另載於本署網站（網址：<http://www.fda.gov.tw/>）之「公告資訊」網頁。

副本：臺灣製藥工業同業公會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國西藥代理商業同業公會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、中華民國製藥發展協會、中華民國學名藥協會、中華民國藥品行銷暨管理協會、台北市進出口商業同業公會、台北市西藥代理商業同業公會、台灣研發型生技新藥發展協會、中華民國生物產業發展協會、財團法人生物技術開發中心、財團法人醫藥工業技術發展中心、財團法人醫藥品查驗中心、本署藥品組



署長 姜郁美



生物相似性藥品查驗登記基準

2015 年 06 月 12 日修正

前言

隨著生物科技及製藥技術之進步，發展生物相似性藥品已成國際趨勢，各國也陸續公告或更新該類藥品之管理及審查重點。食品藥物管理署基於促進國人健康福祉之需要，為提供醫師及病人更多元化之用藥選擇，乃參考國際醫藥先進國家相關管理規範，制訂「生物相似性藥品查驗登記基準」，說明本署對生物相似性藥品的審查原則及考量重點，作為研發生物相似性藥品之參考，並建立我國一致性及透明化之審查制度。業者在研發該類藥品時，也可以向本署提出法規科學諮詢。

本基準僅代表本署目前對於生物相似性藥品查驗登記基準之審查考量，如果有任何符合替代方法或科學證據，或是特別規定適用疑慮，得檢具資料向本署提出個案討論。另外，本署亦保留額外要求技術性資料之權利。

壹、總則

一、定義

生物相似性藥品為生物技術衍生之生物藥品，於品質、安全及療效，與我國核准之原開發廠商之生物藥品(或參考藥品)相似。

二、訂定本基準之目的

(一) 說明生物相似性藥品的觀念

(二) 概述生物相似性藥品的基本原則

(三) 提供生物相似性藥品查驗登記申請所需技術性資料的規範，說明相關的科學考量，藉以協助產業界證實其所宣稱的相似性。

三、基本原則

(一) 生物相似性研究的應用

1. 生物相似性藥品的複雜性較高，因此無法完全適用於化學名藥的研究方法。生物相似性藥品的研究方法應以全面性比較分析為基礎。
2. 生物相似性藥品之比較分析，其科學原則係源自於生物技術/生物性藥品製程變更後之評估與比較 (ICH Q5E)。
3. 生物技術衍生藥品是否符合生物相似性藥品的資格，將依照現今科技水準(state of the art)分析技術的進展、生產製程、臨床及法規執行的經驗來判定(例如：界定相似性範圍的可能性；或出現高靈敏度臨床指標與合適的試驗模式)。
4. 高純度的生物相似性藥品，因其特性可詳細分析，適用於生物相似性的比較研究。
5. 性質上難以分析的生物技術衍生的藥品，不適用於生物相似性的研究。例如：從生物萃取的天然成分；或是只具少數臨床試驗、法規上案例不足的產品。

6. 生物相似藥品的使用方法及投予途徑應與其參考藥品完全相同。若是生物相似藥品的劑型或賦形劑異於其參考藥品，則需要詳加說明或執行進一步的研究。
7. 為了加強療效而做的改變，並不符合生物相似藥品的研發方式。
8. 對於產品安全性及療效的要求，端視產品而定。因而，所需之非臨床及臨床試驗資料，應視個案而定
9. 為了幫助藥物安全監測的執行，應該明確鑑別與標示病患使用之藥品，尤其更應詳加記錄其商品名稱與製造批號。

(二) 參考藥品的選擇

1. 參考藥品(R)的選擇有以下兩種方式，但生物相似藥品不得作為參考藥品：
 - (1) 若同主成分在國內有多張許可證，則需選擇其中一張許可證作為參考藥品。
 - (2) 若同主成分在國內僅有一張許可證，則需選擇此許可證藥品作為參考藥品。
2. 選定參考藥品(R)後，應於生物相似性藥品研發過程中全程使用此選定的參考藥品進行比較性研究。然在某些臨床試驗與非臨床試驗和於早期研發階段所建立的品質目標產品概況(Quality Target Product Profile, QTPP)，或許可使用與原開發廠商其他製造廠之產品(R')作為對照組，然 R'必需經中央衛生主管機關認可國家核准上市。
 - (1) 申請廠商有義務確認所使用的非我國核准上市製造廠之參考藥品(R')可以代表我國已核准上市的參考藥品(R)。若開發階段中的某些特定試驗僅使用我國未核准上市製造廠的參考藥品(R')作為對照組，申請廠商應提供適當的數據或資訊，並合乎科學地說明這些試驗

數據與我國已核准上市參考藥品(R)之間的關聯性，且應提供適當的資料來銜接我國已核准上市的參考藥品(R)。

(2) 在科學層面上，用來銜接的資料應包含品質的比較，即需同時比較以下所述之三種產品，包括：擬申請的生物相似性藥品、我國已核准上市的參考藥品(R)、我國未核准上市製造廠的參考藥品(R'，即特定試驗的對照組)。此外，若品質的比較結果有疑慮，可能還需要提供用來銜接上述三個產品的臨床藥物動力學或藥效學研究資料。所有的比較均應符合該試驗方法的相似性允收標準，相似性允收標準應視個案或產品種類而定。

(3) 整體而言，這些特定試驗與銜接資料是否能被採納仍須視個案或產品種類而定，申請廠商應先行與法規單位進行諮詢討論，包括參考藥品(R 或 R')選擇知適當性。需注意，這些科學說明或銜接資料最後是否可被採用，在實際審查該申請案時才會做出定論。

四、範圍

(一)本基準適用範圍：以重組胜肽、重組蛋白質為活性成分的生物技術衍生的藥品。

(二)本基準不適用範圍：疫苗、致敏原產品、血液或血漿衍生製劑及其重組替代物，以及如基因或細胞治療產品等其他未列入前項之生物醫藥產品。

貳、品質議題

一、說明

- (一)生物相似性藥品之製造和品管，應根據其研發過程及相關之最新資訊，例如：製造過程、產品特性、安定性和相關比較研究之資料，建立該藥品之製程及品質管制流程。
- (二)根據公佈的資料，例如：藥典中的專論或是其它已發表之科學數據，只能進行有限的比較試驗，難就活性成分和最終產品建立各項有關資訊以評估生物相似性。因此，比較性研究(相仿性研究)的工作必須廣泛，才足以證實生物相似性藥品是否具備參考藥品之相似品質、安全性和功效。
- (三)發展生物相似性藥品的廠商，事實上無法取得參考藥品所有必需之資訊進行廣泛的比較性研究(相仿性研究)。但仍應儘可能詳盡以得到確切的結論。
- (四)利用比較性研究(相仿性研究)的方法，並藉高敏感度分析系統比較分析品質，可以降低非臨床及臨床資料的要求。生物相似性藥品雖可以引用早先參考藥品所執行之非臨床及臨床資料，然而仍需進行非臨床及臨床試驗。

二、管理架構

- (一)申請人應依現行法規及現行生物製劑製造相關規定之要求提供詳盡之技術文件(Common Technical Document, CTD)，包含可證明測試藥品與參考藥品之相似性的資料。
- (二)申請人應注意，上述為證明測試藥品與參考藥品相似性所進行之研究，相對於一般的品質文件要求而言，是屬於附加性質，所以檢送資料時應於不同章節中敘明。

三、範圍

本章節旨在說明包括重組胜肽、重組蛋白質作為活性成分之生物相似性藥品，在進行比較性研究(相仿性研究)時，所面對的品質相關事項。此基準並不包括更動特定產品製程的比較性研究(相仿性研究)，如上市許可授權後之製程變動。

四、生物相似性藥品的製造過程

生物相似性藥品的研發應包括：(1)分子特性與品質屬性應與參考藥品相當；(2) 自身製程的效能及一致性。

廠商應於研發早期即根據所收集參考藥品批次進行之特性分析，設定生物相似性藥品之目標品質及開發製程。

(一)生物相似性藥品，可以本身特殊製造過程所產製之活性成分和製劑加以定義。製造過程及最適產程的開發，應考量最新相關資訊，例如：表現系統及細胞受質、培養、純化、病毒安全、賦形劑、劑型、包裝與產品的主要交互作用等，及這些對產品特性的影響。

(二)製造過程可能產生相關之不純物。因此，生物相似性藥品可以由以下二項特性加以界定：(1)與該相似性藥品之分子特性相關之分子組成(包括：與產品相關之成分及不純物)，和(2)與製造過程相關(例如：會影響分子特性及包含製程相關的不純物)。申請人需依據現行規範，證明其製程的一致性與耐變性。

(三)生物相似性藥品所採用之賦形劑，不論是否與參考藥品相同，都應進行配方研究，以證明所採用劑型的適當性，包括：配方的安定性、活性成分的相容性(如能與賦形劑、稀釋劑和包裝材料相容)，以及活性成分的完整性(生物和物理化學變化)。

(四)在開發期間因為變動製程而進行的比較性研究(相仿性研究)，應與相對於參考藥品所執行的比較性研究有所區隔。

(五)以最終製程所製造之產品進行比較性研究(相仿性研究)，以獲得所需的臨床資料，並代表上市產品的品質特性。若無法以最終製程產品進行研究時，應該提出合理性說明及提供合適的支持性資料。

五、證明生物相似性之比較性研究(相仿性研究)

應使用數批不同的參考藥品批次來建立目標品質特性，但須考量不同批次參考藥品於不同時間製造所造成之不同降解情況。

(一)生物相似性藥品的品質，固然是比較性研究(相仿性研究)的主項，安全性和功效有關的考量也需列入。

(二)應以詳盡之特性分析證明生物相似性藥品與參考藥品之產品及產品相關物質具高度相似性。任何品質特性上的差異應以實驗逐步釐清其對產品安全性和療效上的影響。

(三)生物相似性藥品與參考藥品於品質特性上如有含量上的差異，應證明其與臨床表現無關；如有品質上的差異(例如：產品相關物質及不純物之出現或消失)，則應以非臨床或臨床數據作詳細合理的說明。

(四)生物相似性藥品之品質特性無法和參考藥品完全相同。活性成分的細微結構差異，例如：轉譯後修飾的變異，雖然可以接受，但必須證明其合理性。

(五)參考藥品本身亦可能由於製程變更而改變某些品質特性。因此，參考藥品變更前後之品質特性均可用以支持比較性研究。然若生物相似性藥品之品質屬性超出參考藥品之變異範圍，則應對於其可能造成安全、有效性之影響提出合理說明。

六、生物相似性藥品之參考藥品

(一)生物相似性藥品與參考藥品比較研究時，應分別針對最終產品及其活性成分加以說明。

(二)參考藥品應選擇已核准上市者。申請人應提出參考藥品的明確科學證據，尤其是重要參數和品質特性的說明。比較研究品質、安全性和療效時，應使用相同的參考藥品。

(三)參考藥品的商品名、藥物劑型、配方、用法用量和效價，必須清楚確認。參考藥品之保存期限是否影響其品質也應說

明。

- (四)應針對活性成分進行一些合適的比較性研究(相仿性研究)，以確保生物相似性藥品與參考藥品在分子結構上具可比較性(相仿性)。不純物的比較分析(包括物化性質及生物學特性)也必須納入考量。如果能在最終產品階段，分析參考藥品活性成分的品質，則可以不需針對純化的活性成分進行測試。
- (五)列於公開藥典如美國藥典、歐洲藥典或世界衛生組織等可以公開取得的標準品，由於其臨床使用的安全性與療效資料尚屬未知或並未確認，並不宜與生物相似性藥品中主成分做比較。
- (六)生物相似性藥品之製造商，必須使用現行科技水準之分析方法，證明其比較研究的活性成分，足以代表參考藥品的活性成分。
- (七)當分析方法無法直接比較藥品之活性成分時，申請人應使用另種技術，分離參考藥品中具代表性的活性成分，再針對活性成分進行比較分析。這另種技術應經適當的驗證，以證明活性成分分離過程的適當性。

七、生物相似性藥品之分析方法

- (一)應針對生物相似性藥品和參考藥品之活性成分及最終產品進行廣泛比較性研究(相仿性研究)。
- (二)分析方法需考慮其適切性，整套的分析技術應能反映現今科技水準。製造商有責任舉證其使用的分析方法，可以偵測出與品質評估有關的微小差異。
- (三)特性分析的方法是品質資料中必要部份，內容需含適當的驗證，以說明其足以達成比較性研究的目的。
- (四)如因活性成分濃度過低或產品中存在干擾分析方法的成分而須進行活性成分之萃取，則應評估萃取方法對活性成分的

影響。

(五)在進行比較性研究的臨床試驗前，產品放行測試應根據國際醫藥法規協合組織規範(The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)的「分析程序之驗證：定義和術語」及「分析程序之驗證：方法」執行分析方法之驗證作業。分析方法之比對查核和驗證，建議使用如歐盟、世界衛生組織等之標準品。

八、物理化學的特性

(一)物理化學的比較性研究(相仿性研究)，應包括物理化學參數的評估，以及產品相關物質和不純物的結構鑑別；這包括進行壓力及加速的安定性測試以測量產品之降解速度。

(二)物理化學特性分析計畫，應包括活性成分的組成、物理性質、一級、二級及更高級結構的測定。生物相似性藥品的氨基酸應加以確認並與參考藥品相同，任何差異應來自參考藥品本身亦存在之異質性。生物合成的過程中，蛋白質常呈現固有的結構異質性，因而，生物相似性藥品難免包含轉譯後不同形式之修飾產物，而相異於參考藥品，應分析並敘明其差異。

九、生物活性

(一)生物相似性藥品和參考藥品的生物特性評估，也應包括在比較性研究(相仿性研究)之內。不同產品的生物特性，應使用不同的方法比較生物活性。

(二)生物測定法之實驗結果，如果有國際或國內參考標準品且適合使用，應以經過國際或國內參考標準品校正後的活性單位表示；如果有合適的藥典分析方法，可以使用該方法測定。

十、純度和不純物

- (一)生物相似性藥品及其活性成分的純度和不純物特性，應盡可能結合各種分析方法，展開定性和定量的評估。
- (二)生物相似性藥品製造商若無法取得參考藥品所有必要的資訊作詳盡的比較研究，至少必須明確鑑定參考藥品及生物相似性藥品二者之純度和產品相關不純物的特性。
- (三)產品相關的主成分和不純物，除了應該清楚鑑別之外，也應使用現行科技與原國內已上市產品進行比較研究。此外，樣檢品於壓力條件下所產生的變化也應加以分析鑑定，包括：選擇性降解產物(如氧化、二聚化)等。
- (四)應根據各蛋白質特殊的降解途徑，以及可能的轉譯後之修飾，比較研究產品相關之成分及不純物。另外，參考藥品和生物相似性藥品之加速安定性試驗，也可界定及比較藥品安定性的資料。
- (五)在比較性研究時，應說明參考藥品之儲存期限並考量其對品質資料之影響。
- (六)製程相關的不純物，例如：宿主細胞蛋白質、宿主細胞核酸、試劑、下游製程不純物(downstream impurities)等，可因製程不同而產生特性上的差異。在比較性研究(相仿性研究)中，這些參數可能並不重要，但使用之分析技術，仍應依照現行法規和藥典之要求，而其影響也應藉由適當的非臨床及/或臨床試驗加以確認。

十一、產品規格

- (一)生物相似性藥品規格書中所選擇之測試項目，若依產品而異，則應說明擬定允收標準範圍的理論基礎。
- (二)應建立允收標準，其合理性證明資料應包括：來自用於非臨床及/或臨床研究的批次之資料、用於證明產品製造一致性的批次之資料、安定性試驗之資料、相關開發之資料和得自

比較性研究(相仿性研究)之資料(品質、安全性和功效)。

(三)規格書之擬定，應根據此藥品之比較測試經驗(品質、安全性和療效)，作為全面性規格驗證的基礎。設定測試的極限值，除非能證明其合理性，不應超過參考物質的變化範圍。

參、非臨床及臨床議題

一、說明

(一)藉高靈敏度分析系統之品質比較研究，可以將生物相似性藥品與參考藥品所得到之非臨床和臨床試驗資料，相互連結。

(二)參考品的特性與複雜度會影響非臨床與臨床試驗執行的深度與廣度，以便確認其生物相似性。在物理、化學與生物分析觀查到的差異，會影響後續非臨床與臨床試驗的設計。其他需要考慮的因素，包括：活性成分在所有核准適應症中作用模式(例如：參與的受器)，以及疾病的病理機轉(例如：不同適應症中相同的致病機轉)。

(三)申請者需藉由參考品的資料瞭解體外試驗/動物模式的預測程度、劑量/藥物暴露與藥效學的關聯，以及藥物動力學與臨床療效的相關性。若有合適的生物標記(biomarker)(例如：經臨床結果確效過之生物標記)或可減少所需的非臨床與臨床資料。依據參考藥品的安全特性，會決定生物相似性藥品在上市前與上市後所需的安全資料。

(四)若適應症超過一種以上，須提出充分的解釋以說明生物相似性藥品對其宣稱之適應症具備相似的療效和安全性，必要時，須分別就每種宣稱適應症逐一證明。可由下述層面說明適應症外推的依據：臨床經驗、可用的文獻資料，以及各適應症所涉及之活性成分作用機轉(包含其確定程度)或受體。

(五)由於細胞內訊息傳遞路徑之差異(例如：因細胞轉型所造成之

差異)，即便是與相同的受器結合，在不同的標靶細胞中仍可能會產生截然不同的作用。然而在不同適應症中，若有證據顯示參考藥品具有不同的作用位置或受器，或是其安全特性出現差異，可能需要額外的資料來說明生物相似藥品在此外推適應症的療效及安全性。

(六)為了外推生物相似藥品的安全性，申請廠商應考量與病人相關因素之差異，例如：併用藥物、併發症、免疫狀態，同時亦應考量疾病有關之因素，例如：標靶細胞的相關反應(例如：癌細胞溶解)。應從生物相似藥品的相似性證據及潛在不確定性，來整體思考這些資料對適應症外推之影響。

(七)此外，不同的族群人種中，可能面臨的療效與安全性考量，也應說明。

二、管理架構

生物相似性藥品的上市許可申請資料內，應提供完整的品質文件，此外，應使用適當的物理化學方法、體外生物測試、非臨床與臨床試驗，來呈現生物相似藥品與參考藥品的相似性。

三、範圍

本章節旨在說明包括重組蛋白質作為活性成分之生物相似性藥品，其非臨床和臨床研發及上市許可申請評估的一般原則。此基準不包括更動特定產品之製造過程的比較性研究。例如：上市許後之製程變動。

四、非臨床試驗

(一)在進行臨床開發前，應先執行非臨床試驗。應使用階段式的步驟來評估生物相似藥品與參考藥品之間的相似性。首先，應先進行體外試驗，然後依體外試驗之結果，再決定是否需要體內試驗，以及應該執行那些體內試驗。

(二)設計合適的非臨床試驗，需要先清楚瞭解產品的特性。同時，

在審視物理化學與生物特性的試驗結果(意即，生物相似藥品與參考藥品的相似性)時，應考慮其對療效和安全性產生的潛在衝擊。

(三)可參考下述的步驟，並以個案為基礎，量身打造特定產品的非臨床試驗。在非臨床試驗綜合概要說明中，應充分地解釋所採研究方法的適當性。

步驟一：體外試驗(*in vitro* studies)：

1. 為了仔細評估生物相似藥品與參考藥品在生物活性的差異，通常應提供一系列的體外比較性試驗資料，其中部分資料可引用品質相關分析(quality-related assays)之數據。
2. 體外試驗通常包含下列相關之測定項目：
 - 與作用目標的結合能力(作用目標應與參考藥品的藥毒理作用有關，例如：受體、抗原或酵素)
 - 訊息傳遞路徑與功能活性/細胞存活率(前述項目應與參考藥品的藥毒理作用有關)
3. 這些體外試驗的本質係在比較，並非單純探討其作用反應。體外試驗方法應具備足夠的靈敏度，得以評估個別參數之差異。應在體外試驗最靈敏的濃度範圍內，評估並比較生物相似藥品和參考藥品兩者的濃度-活性(或結合程度)關係。
4. 體外試驗的藥品批次數量應足以代表預計的臨床使用。整體來說，這些體外試驗應廣泛涵蓋參考藥品以及該藥品類別在藥毒理的各個相關層面。相較於動物試驗，體外試驗通常具有較高的專一性與靈敏度，也更容易鑑別出生物相似藥品與參考藥品之間的差異。因此，體外試驗通常被視為非臨床階段最主要的比較依據。
5. 申請廠商應說明所採用的體外試驗方法是否可用來預估藥品

在體內的情況。若在早期的比較階段，即發現生物相似藥品與參考藥品間存有重大差異，而難以建立其生物相似性，廠商應考慮另以新藥模式進行開發。

步驟二、決定是否須進行體內試驗：

1. 一般而言，體外試驗仍被公認無法完全釐清生物技術衍生蛋白質在體內調控的所有作用。因此，為了提供完整資訊，仍有可能需要在適當物種及良好設計的體內模式中，進行體內試驗的非臨床評估。
2. 評估是否需要體內非臨床試驗時，可考量下列幾點：
 - 是否有未曾在參考藥品偵測到的相關品質特性(例如：新的轉譯後修飾結構)
 - 生物相似藥品與參考藥品在品質特性上是否出現顯著地量化上的差異
 - 配方組成上的相關差異(例如：使用了極少用於生物技術衍生蛋白質的賦形劑)
3. 雖然上述各議題未必一定需要依靠體內測試來釐清，仍應將這些因素納入整體考量，評估其造成的疑慮程度，以及體內試驗的需求。若由步驟一的體外試驗已可獲得令人滿意的比較結果，而且未有步驟二所列舉之各項疑慮，或是這些疑慮並不阻撓生物相似藥品進入人體試驗，則動物體內試驗可考慮予以免除。
4. 若產品固有特性會影響藥物動力學或體內分佈(例如：extensive glycosylation)，而且此特性無法在品質或體外試驗階段充分鑑別，則可能須要執行體內試驗。申請廠商應審慎考慮是否採用動物試驗，或是將其整併為臨床試驗的一部分(例如：健康受試者之試驗)，來評估這些特性所造成的影響。

5. 倘若需要額外的體內資訊時，應思考相關物種的取得或其他相關模式(例如：基因轉殖動物，或移植模式)在執行層面的可行性。若不可行，申請廠商或許可選擇直接進入人體試驗，但是須謹守降低任何潛在風險之原則。

步驟三、體內試驗(*in vivo* studies)：

1. 倘若需要進行體內試驗評估，體內試驗的重點(藥物動力學、藥效學，或安全性)應依照所需的額外資訊而定。設計動物試驗時，應遵守 3R 原則(取代、減量、精緻化)，並儘可能使動物試驗產出最大量的資訊。依據個別試驗的評估指標，未必需要在試驗結束時犧牲試驗動物。在決定試驗時程長短時，應考量生物技術衍生產品的藥動特性與臨床使用方式，申請廠商應解釋試驗時程長短(包含觀察期)的選擇依據。
2. 若體內試驗的條件允許，應將生物相似藥品與參考藥品的藥物動力學與藥效學資料數據化並互相比較，其中應包含人體治療劑量範圍內的濃度-反應關係之比較。
3. 安全性試驗可考慮使用較有彈性的試驗方法，尤其當非人類靈長類是唯一相關物種時。一般而言，不建議使用非人類靈長類動物來執行標準重覆劑量毒性試驗。
4. 在適當且合理的前提之下，可考慮使用精緻化設計的重覆劑量毒性試驗(例如：生物相似藥品與參考藥品僅使用單一劑量、或僅使用單一性別的動物、或未設計停藥後復原之組別)，或考慮僅評估動物存活時的安全參數(例如：臨床表徵、體重及重要維生功能)。不建議使用非相關物種來執行毒性試驗(意即，評估非特定的毒性。例如：不純物之毒性)。由於生物相似藥品與參考藥品所採用的製造過程不盡相同，可能會出現性質不同的製程相關不純物(例如：宿主細胞的蛋白質)，控制

這些風險的最佳策略，就是將這些不純物的量維持在最低程度。

5. 產品相關變數在性質或數量上的差異(例如：糖基化的模式、電荷的變化)可能會影響生物技術衍生蛋白質的生物功能，應使用適當的體外測定法來評估之。這些品質差異可能會影響免疫原性，並可能導致過敏反應。然而，一般而言，動物試驗在預測這些作用上面並不實用，應於臨床試驗時進一步評估。雖然動物試驗無法準確預估人體的免疫原性，但未來仍可能需要動物試驗的資料作為佐證。因此，體內試驗時應採集並保存血液樣本，以因應未來在評估時的需求。
6. 生物相似藥品不需進行其他常規之安全性試驗，例如：安全藥理試驗、生殖毒性試驗和致癌性試驗。
7. 一般而言，生物相似藥品亦無須執行局部耐受性試驗。然而，若使用了較少用於所擬臨床使用途徑的賦形劑，可能仍需要評估生物相似藥品的局部耐受性。若有需要執行其它體內試驗，可將局部耐受性併入其評估項目。

五、臨床試驗

- (一) 臨床試驗的要求，取決於生物相似性藥品的類型，以及其所宣稱的治療適應症。
- (二) 建議以最終製程所生產之產品進行比較性研究(相仿性研究)，以獲得所需的臨床資料，並代表上市產品的品質特性。若無法以最終製程產品進行研究時，應該提出合理性說明及提供合適的支持性資料。
- (三) 臨床比較性試驗，應採逐步進行的方式執行，建議先為藥動學及藥效學試驗，接著為臨床療效及安全性試驗。在特殊情況下，進行藥動學及藥效學試驗(PK/PD)，可足以證明臨床療效之相仿性。但此種狀況應提供適當的科學證據加以說

明。

(四) 藥動學試驗

1. 藥動學之比較研究設計，應藉由比較生物相似性藥品與參考藥品之間的重要參數，來證明在最敏感族群的臨床相仿性，且該試驗為證明臨床相仿性之不可或缺的一部份。最敏感族群須具備個體間差異小之特性，通常為健康自願者。若健康受試者不可行，則可於病人身上執行。
2. 藥動學試驗時，應特別考量蛋白質固有的特性。
3. 由於吸收/生體可用率之相似性並不是唯一需比較的參數，因此藥動學之比較研究設計，不一定需參照標準的「臨床比較研究」設計。實際上，應探討二種產品之間排除特性的差異，例如：清除率和排除半衰期。
4. 申請人應針對單一劑量的試驗、穩定狀態的研究，或是在治療期間重覆測定藥動學參數，說明所選擇實驗設計之合理性。
5. 一般的交叉設計對於長半衰期的治療性蛋白質並不合適，例如：治療性抗體和聚乙二醇化蛋白質，或遇有可能形成抗藥物抗體之蛋白質等情況。
6. 界定藥動學參數之臨床可比較性(相仿性)接受範圍時，應根據臨床評斷，考慮所有可利用的療效和安全性相關資訊。臨床可比較性(相仿性)的限值範圍，應在進行試驗前界定，並需證明其合理性。

(五) 藥效學試驗

1. 選擇藥效學試驗的指標，應依據該指標與該藥品治療療效的相關性。
2. 測試藥品間的藥效學作用差異，應在最能顯現差異的族群中比較進行。

3. 試驗的設計和作用觀察的期間，其合理性必須證明。
4. 合併的藥動學及藥效學試驗，可了解曝露劑量和作用反應之相關性。劑量的選擇，應參考劑量反應曲線，取斜率較為陡峭部份的劑量，並考量所選擇之試驗族群。
5. 多種劑量的試驗，有助於比較測試藥品之間藥效學上的差別。

(六) 確認性藥動學及藥效學試驗

1. 一般而言，欲證明臨床可比較性(相仿性)時，需進行比較性療效試驗(comparative efficacy trials)。然而，若以下所有條件皆能符合，生物相似性藥品和參考藥品之藥動及藥效學的比較性研究(相仿性研究)，就足以證明其臨床可比較性(相仿性)：
 - (1)參考藥品的藥效學特性已知之甚詳，包括：與目標受體的結合，以及其內在活性。但是，生物藥品的作用機制，仍會因疾病而有不同。
 - (2)參考藥品的治療濃度反應曲線，即劑量及曝露量與反應及功效之間的關係，已被清楚了解。
 - (3)至少一種藥效學指標可被認定為臨床療效的替代性指標，且其與產品的劑量及暴露量的關係，也已清楚瞭解。
 - (4)若治療所引起的藥效學指標變化，足以解釋大規模的臨床結果時，該藥效學指標，可視為療效上的替代性指標。例如：藉嗜中性白血球絕對值的變化，以評估顆粒細胞群落刺激因子的作用；利用慢性 C 型肝炎的早期病毒量之降低，評估 α 干擾素的作用。
2. 以藥動學及藥效學試驗證明生物製劑之相似性時，應謹慎選擇試驗劑量範圍，以證明測定試驗之靈敏度。

3. 試驗執行前，須先界定藥動學及藥效學參數具臨床可比較性(相仿性)的範圍，且必須證明其合理性。

(七) 臨床功效試驗

1. 在證實生物相似性藥品與參考品具有相似的療效時，通常需要執行隨機、平行的比較性療效試驗，且樣本數計算具檢定力考量，以雙盲為佳。試驗族群應可代表參考品取得的適應症，且具足夠的敏感度以偵測生物相似性藥品與參考品間可能的差異。

2. 試驗設計

- (1) 原則上應採相等性試驗(equivalence design)，並確保試驗的分析靈敏度(assay sensitivity)。臨床可比較性(相仿性)的臨界值(margin)，應事先界定，並針對臨床試驗背景，證明其合理性。
- (2) 若從科學上與機轉上可明確排除療效增強的可能性，則或可接受非劣性試驗。如同相等性試驗，非劣性試驗亦須確保試驗的分析靈敏度。若欲採用非劣性試驗，需經中央衛生主管機關同意。

3. 療效指標

- (1) 生物相似性藥品的臨床試驗重點不在於證實該品本身的療效，而在於探討該品與參考品間是否具有明顯的療效差異。
- (2) 中央衛生主管機關已公告特定生物相似性藥品之產品基準，詳參附錄一。
- (3) 若無特定生物相似性藥品之產品基準可供參考，則申請者應採用最敏感的療效指標。

六、臨床安全性和藥物安全監測之要求

- (一) 生物相似性藥品的臨床療效，即使與參考藥品相似，仍可能

具不同的安全特性(根據其本質、不良反應的嚴重性或發生率)。

(二)安全性資料所需之受試患者數量，應足以顯示測試藥品及參考藥品之不良影響。兩者常見的不良反應的類型、嚴重性和頻率，需經詳細比較後，才能考慮核發許可。

(三)申請者在送審文件中，應評估生物相似性藥品可能出現的特定風險，包括：輸注反應與免疫原性。。

(四)申請許可送審的臨床研究資料，通常不足以辨別所有差異。許可核准後，送審廠商必須持續嚴密監測生物相似性藥品之臨床安全性，包括：持續進行利益風險評估。

(五)送審文件中，須具備詳細的風險說明，包括：敘述與原廠藥品不同之製造過程，及其所造成藥品耐受度不同之相關安全性疑慮。

(六)申請人應該提出藥物安全監測計畫，該計畫必須符合現行法規和藥物安全監測規範。藥物安全監測計畫中需考慮參考品已知與可能的風險，以及生物相似性藥品在研發過程中所發現額外的可能風險，針對以上風險需說明上市後如何追蹤與管控；免疫原性亦需加以評估。當核准上市時，該藥物安全監測系統及程序，需已具備實施。申請人也應建立專屬的風險管理計畫，因應該藥品於非臨床或臨床研究出現的安全警訊，而且參考藥品/同類藥品相關之風險控管議題也要一併考慮。

(七)上市許可的持有廠商必須遵循其保證的承諾，以及負起藥物安全監測的責任。

(八)藥品定期安全性報告中，上市許可持有廠商必須提出生物相似性藥品的耐受度報告，和其他相關資訊。這些報告或資訊，必須由上市許可持有廠商以科學方式評估及估計，以了

解不良事件的因果關係，或不良的藥物反應及相關的發生頻率。

(九)對於可能與生物藥品相關的不良反應，確認生物藥品的商品名與批號相當重要，應以適當方式取得以上資訊。

七、免疫原性

(一)影響免疫原性的因素

1. 治療性蛋白質產生的免疫反應，依產品不同而有所差異，例如：因藥品活性成分之性質、與產品和製程有關不純物、賦形劑、安定性、給藥途徑、用藥療程，以及接受治療的族群而產生差異。
2. 與患者相關的因素可能源自遺傳背景，例如：缺乏對正常內源性蛋白質的耐受性，或是因疾病或併用藥物而引起之後天性免疫抑制反應。
3. 抗體類別、親和性及特異性，個體間變異甚大；患者的數量及相關資料，需足夠供統計分析抗體反應之變異性。

(二)免疫反應的後果

1. 藥品所引起的免疫反應，對於臨床安全性和療效，可能具有顯著影響，例如：中和抗體可直接改變藥效學作用；任何結合性抗體也可能影響藥動學上的表現。
2. 因抗藥物抗體形成而產生的影響，可能包含藥動學、藥理學及安全性的變化。

(三)評估免疫原性的原則

1. 人體產生的抗體反應，通常無法從動物研究中預知。評估免疫原性時，需要擬定合適的抗體測試策略、分析免疫反應之特性，以及評估抗體和藥動學或藥效學之間的關聯性，及其對臨床安全性和療效的影響。
2. 針對不同的治療適應症，應分開考慮其免疫原性的風險。

3. 在比較生物相似性藥品與參考品的免疫原性時，應於具敏感之同質族群採臨床比較性試驗，使用同樣的分析方式與採樣時程。

(四)測試

1. 申請人提出的抗體測試策略，應說明其理論基礎。
2. 免疫原性測試，應利用最新測定法，其必需具有適當的特異性和靈敏度。
3. 篩檢測定法應經過驗證，證明其靈敏度足以檢測出低力價和低親和力的抗體。中和抗體之測定法，應能進一步分析所篩選之抗體的特性，並應依循標準方法或國際認可之標準方法執行。
4. 抗體測定法，應考慮血液內抗原所造成的干擾。取樣抗體測試時，也應說明取樣的週期性和時間點之適當性。
5. 免疫原性的起始和發生無法預計，因而應該預設固定期間的長期監測抗體計畫。用藥若為長期，則至少需要提供為期一年的追蹤資料供審核。

(五)發現免疫反應之臨床意義評估

1. 比較研究新藥品時，若發現與原本藥品不同的免疫反應，則必須分析抗體特性，並評估其對臨床安全性、功效和藥動學參數之潛在影響。
2. 若免疫反應較參考藥品為高，則可能影響利益風險評估，且不符合生物相似性的原則。反之若免疫反應較參考品為低，例如：產生中和抗體的比例降低，則建議在療效分析時額外分析未產生抗體的次族群。
3. 免疫反應可能嚴重影響內源性蛋白質及其生物功能，此點尤需特別注意。
4. 抗體測試應考慮納入所有的臨床試驗中。

5. 免疫原性對過敏反應、注射反應、自體免疫和臨床療效喪失的作用，也應考慮。
6. 應鼓勵重要不良事件的通報，包括：喪失療效。

附錄一：特定生物相似性藥品之產品基準

壹、重組人類生長激素

人類生長激素是在腦下腺前葉製造分泌，是由 191 個胺基酸的單鏈多胜肽所組成，無轉譯後的醣化修飾，分子量為 22 kD。生長激素具有強效的合成作用、分解脂肪和抗胰島素作用(急性的類胰島素作用)。生長激素的作用是直接(例如在脂肪細胞和肝細胞)及間接地透過刺激類胰島素生長因子(主要為類胰島素生長因子-1；insulin-like growth factor-1；IGF-1)分泌而來。重組人類生長激素對於生長兒童治療劑量範圍甚大，而成人則較易產生某些不良副作用。研究報告指出使用重組人類生長激素會產生抗體，包括中和抗體。這些問題涉及配方的純度及其安定性；至於與患者有關的免疫反應之風險因素，目前仍未詳知。

一、重組人類生長激素的定義

臨床上使用之重組人類生長激素，是利用 DNA 重組技術，藉大腸桿菌、哺乳動物細胞或酵母菌等表現系統生產而來，其具有與人類生長激素相同的胺基酸序列。

二、重組人類生長激素特性的分析

重組人類生長激素的結構和生物活性，應利用適當的物理化學和生物方法分析其特性。一些技術和生物分析可對活性成分及產品相關之成分/不純物(例如去胺基化和氧化形式及聚集物)作特性分析。

三、適應症

目前重組人類生長激素以皮下注射給藥，核准之適應症包括治療生長激素缺乏和某些非生長激素缺乏的病症，以促進線性生長及或增加軀體組成，或使上述兩種指標恢復正常。上述適應症之治療，均經由相同受體發揮療效。

四、適用範圍

本章節主要在說明含重組人類生長激素的藥品，宣稱其產品相似於已上市藥品時，在非臨床及臨床試驗的要求。

五、非臨床試驗

(一)在進入臨床開發之前，應進行非臨床試驗。

1. 非臨床試驗是特性的比較分析，實驗設計應能檢測出生物相似性藥品與參考藥品之間是否存在藥理-毒理反應上的差異，而非只是了解反應本身。
2. 在非臨床試驗概要中，應說明採用方法的適當性。

(二)藥效學試驗

1. 體外試驗：生物相似性藥品和參考藥品之間，任何反應性的差異，應由比較性生物測定的資料評估(如受體結合的研究、細胞增生試驗)。測定方法可取自與品質有關之生物測定法。
2. 體內試驗：應利用適當的活體啮齒類動物的研究模式，以定量方式比較生物相似性藥品及參考藥品間之藥效學活性。例如，以腦下腺摘除的發育中大鼠，測定和比較其增重及或其脛骨增長而定。(與品質有關的生物測定可能已經提供相關的試驗數據)

(三)毒理試驗

1. 應提供至少一項在相關動物(如大鼠)所執行的重覆劑量毒性試驗的結果資料。試驗時間至少為 4 週，而且應包含適當的毒物動力學測量，並著重於免疫反應。
2. 應提供至少由一種實驗動物所得之局部耐受性資料。局部耐受性測試，宜納入上述之重覆劑量毒性研究中。
3. 一般而言，無需進行其他常規的毒理試驗，如安全藥理試驗、生殖毒性試驗、致突變性和致癌性試驗。

六、臨床試驗

(一)藥動學試驗

1. 應利用皮下注射單一劑量之交叉試驗設計之研究，確定生物相似性藥品和參考藥品之相對藥動學特性。
2. 受試者以健康志願者較合適，應藉由使用生長抑制素類似物(analogue) 來抑制其內生性生長激素的合成。
3. 主要的藥物動力學參數是曲線下的總面積(AUC)，次要的藥物動力學參數是最高血中濃度(Cmax)和排除半衰期($T_{1/2}$)。
4. 在試驗執行前，必須先界定藥動和藥效參數在臨床相似性的範圍，且須證明其合理性。
5. 可比較性 (相仿性)的臨界值，主要是依臨床試驗背景而事先界定，不過需證明其合理性。

(二)藥效學試驗

1. 藥效學評估研究可為比較性藥物動力學之比較性研究的一部分，所選擇之劑量應位於劑量-反應曲線的直線上升的範圍。
2. 重組人類生長激素活性之藥效標記，以類胰島素生長因子-1 較理想，宜用於比較性之藥效學研究之內。此外，其它標記如類胰島素生長因子結合蛋白-3，也可採用。
3. 血清類胰島素生長因子-1 的含量和生長反應之間的關連性，目前並不清楚。所以，在臨床試驗中，類胰島素生長因子-1 不宜作為反映重組人類生長激素臨床療效的替代性指標。

(三)臨床療效試驗

1. 臨床試驗中，應至少包括適當檢定力、隨機取樣、平行對照組的設計，以證明生物相似性藥品和參考藥品間之

臨床療效的可比較性(相仿性)。

2. 臨床研究最好採雙盲測試設計，以避免偏差；如果難行，至少治療組的資料應保密，避免測量身高人員之測量偏差。
3. 重組人類生長激素作用的靈敏度，相對於生長激素未缺乏者而言，生長激素缺乏者較高。臨床試驗時，宜以生長激素缺乏、未曾接受生長激素治療的兒童為研究對象族群。進行比較研究之臨床試驗前，應限制受試者之年齡/骨頭年齡，如必須處於青春之前，以免青春期的突然加速生長影響治療效果。研究起始基礎值的特徵，必須兩組完全相稱，以避免影響試驗靈敏度和試驗指標的準確性。
4. 從基礎值到試驗比較階段之間，受試者身高增長速度(height velocity)的變化，或身高增長速度標準偏差(height velocity standard deviation score)的變化，宜作為主要療效指標；而身高數值標準偏差(height standard deviation score)的變化，則建議作為次要療效指標。
5. 測試之進行
 - (1) 每位受試者於每個測試時間點，應該至少測量站立身高 3 次，其平均值才納入分析。
 - (2) 測量身高的裝置，必須經過法定驗證；連續性的測量身高，必須作業標準化，即每天的同一時間點、同一位觀測人員、以同一的測量裝置測量。
 - (3) 短期間內的生長，可能呈現明顯的變異；測量方式的本身，可能也有生長季節的差異和測量的誤差。因而，比較階段的觀察期間，應為 6 個月以上，甚需長達 12 個月。

- (4) 藉較不敏感的試驗模式中進行研究，例如年齡或骨齡較年長、生長潛力減少的兒童，最好能長期觀察。
- (5) 治療前之生長之計算，應根據 6 個月以上 18 個月以內的觀察期。
- (6) 可比較性(相仿性)的臨界值應事先界定，並證明在臨床背景的適當性，以使研究具有足夠的檢定力。

(四)臨床安全

1. 從療效試驗患者得到的資料，通常足以提供上市前所需安全資料庫。
2. 參與療效試驗患者，其每隔 3 個月共 12 個月的免疫原性比較資料，應提供審查。免疫原性的檢測方法，需經驗證且具足夠的特異性和靈敏度。
3. 患者應進行完整的血液檢查，包括類胰島素生長因子-1、類胰島素生長因子結合蛋白-3 (insulin-like growth factor binding protein-3)、空腹胰島素和血糖。

(五)藥物安全監測計畫

1. 在核准程序中，申請人應該提出符合現行法規之風險管理程序/藥物安全監測計畫。
2. 藥物安全監測計畫內，應說明產品發展過程中辨別出的風險，以及潛在的可能風險，尤其是與免疫原性有關的風險。此外，上市後的追蹤計畫，以及風險處理方案，都需詳述。

七、擴增申請適應症的應符合下述原則

- (一) 生物相似性藥品所聲稱之適應症，應已具備適當的療效和安全證明。
- (二) 如果作用模式相同，且可以依現今的科學知識提出合理證明，則該生物相似性藥品，可應用至另一項參考藥品所聲稱

之適應症。

貳、重組人類胰島素與類胰島素

人類胰島素是由 51 個胺基酸組成、無轉譯後的醣化修飾，具有雙硫鍵的異二聚體。相較於人類胰島素，類胰島素通常有某些胺基酸遭到取代，或是具有其它化學變化，例如分子內添加了一條脂肪酸鏈。本附錄說明重組人類胰島素和類胰島素(均稱為胰島素)的非臨床和臨床的要求。

目前市面上已有許多胰島素製劑，其主要差別在於它們的動力學與藥效學特性，這些製劑通常可區分為：速效型(作用速度快於可溶性人類胰島素)、短效型(例如：可溶性人類胰島素)、中效型(例如：人類 isophane 胰島素=NPH insulin)、長效型(持續作用時間明顯較 NPH insulin 長)。這些製劑可能是單獨使用，亦可能是混搭使用，或是以各種比例預先調配成速效/短效型的胰島素與中效/長效型的胰島素來使用。

胰島素的作用主要係透過刺激胰島素受體而來，同時，胰島素也是類胰島素生長因子-1(IGF-1)受體的自然配體，但其結合能力較弱。使用胰島素治療的病人體內，通常可發現對抗胰島素的抗體，這主要是由交叉反應所引起，通常不會干擾胰島素的療效或安全性。胰島素產品及其不純物誘發專一性抗體產生的可能性，仍需要進一步評估；目前仍不知道這些免疫反應相關的患者風險因子。

一、重組人類可溶性胰島素的定義

臨床上使用重組人類可溶性胰島素，是利用 DNA 重組技術，以大腸桿菌及酵母菌表現系統生產而來，其胺基酸序列與人類胰島素相同，為含有雙硫鍵的異雙元體，無轉譯後的醣化修飾。

二、重組人類可溶性胰島素特性的分析

利用適當的物理化學和生物方法，可以鑑別重組人類可溶性胰島素分子的一級、二級和三級結構，以及體內及體外的受體親和力

和生物活性。然而，產品相關成分/不純物，以及製程相關的不純物，尤其值得關切。這些不純物衍生自表現載體，或是從移除羧基端-胜肽和重新形成三級結構之轉變中而形成，以去酰胺基形式或其它形式存在。

三、適應症

重組人類可溶性胰島素目前以皮下注射或靜脈注射方式給藥，核准適應症的作用機制，與胰島素的受體有關重組人類胰島素與類胰島素，主要經由刺激胰島素受體作用，然胰島素也會些微作用在 IGF-1 受體上。

四、適用範圍

本章節主要在說明含重組人類可溶性胰島素的藥品，宣稱其產品相似於已上市藥品時，在非臨床及臨床試驗的要求。

五、非臨床試驗

(一) 在進行臨床開發之前，應先執行非臨床試驗。

生物相似藥品非臨床試驗的本質是比較，試驗應設計具有適當的靈敏度，得以檢測出生物相似藥品與參考藥品是否存在有作用反應之差異，而並非單純瞭解其作用反應。

在非臨床試驗概要中，應說明採用研究方法的適當性。

(二) 藥效學試驗

1. 體外試驗：

(1) 為了評估生物相似產品與參考藥品是否具有任何性質上的差異，應使用比較性的體外試驗方法，比較其受體結合能力以及其他生物活性；部分資料可引用測量效價之生物測試數據。

(2) 用來比較的試驗方法，需具有足以檢測出任何相關差異的靈敏度。此外，為了建立完整的濃度-反應關係及時

間-反應關係，每個曲線需有各種稀釋濃度或時間點的試驗組，同時應具備足夠的組別數目與實驗重複次數。

應在同一試驗內，來比較生物相似產品與其參考產品(head-to-head comparison)。

(3)為了確認試驗方法的有效與適當性，所有測定方法皆應設有適當的控制組。

(4)比較生物相似產品與參考產品結合至受體的能力時，其測定受體應包含人類胰島素受體以及人類 IGF-1 受體，並提供其 on-off kinetics 資料。

(5)應在以下三個層面比較生物相似產品與參考產品的生物活性：

—受體自體磷酸化(receptor autophosphorylation):應注意其偵測方法的有效範圍不應過於狹窄，以免無法偵測到受體自體磷酸化的相關差異。

—代謝活性(metabolic activity):可使用多種細胞來測定，亦可偵測多種的評估指標，包含肝醣合成、脂質生成、抑制脂質分解，以及葡萄糖之運輸。只要試驗數據能清楚的比較生物相似產品與參考產品對於胰島素受體的致效作用，未必需要測定所有的評估指標。

—細胞增生活性(mitogenic activity):可在表現 IGF-1 受體的細胞，測定其促進細胞增生之能力，藉此比較生物相似產品與參考產品在 IGF-1 受體功能活性之差異。

(6)每種評估指標(受體自體磷酸化、代謝作用、細胞增生活性)均有其不同的試驗方法。因此，申請廠商應依據前述條件選擇合適的測定方法，並說明該測定方法的選擇依據。

2. 體內試驗：

藥效學體內試驗的靈敏度較低，通常無法檢測出體外測定法未發現的藥效差異。因此，藥效學體內試驗通常是無需納入比較性研究(相仿性研究)之中。

(三) 毒理試驗

1. 一般而言，胰島素生物相似藥品是不需要執行單獨的重覆劑量毒性試驗。但是在特殊情況下(例如，使用了新賦形劑)，仍應以風險評估方法來考慮執行額外毒理試驗的必要性。
2. 胰島素生物相似藥品不需進行其他常規之安全藥理試驗與生殖毒性試驗。
3. 一般而言，胰島素生物相似藥品亦無需執行局部耐受性試驗，然而，若使用了不常用於所擬臨床使用途徑的賦形劑，可能仍需要評估其局部耐受性。若有需要執行其它體內試驗，可將局部耐受性併入一併評估。
4. 雖然細胞增生活性係胰島素生物相似藥品與參考藥品的其中一種功能性比較項目，但胰島素生物相似藥品並不需要執行致癌性試驗。

六、臨床試驗

1. 應利用雙盲、皮下注射、單一劑量之交叉試驗設計之研究，確定生物相似性藥品和參考藥品之相對的藥動學與藥效學特性。建議可於正常血糖鉗定模式試驗(insulin clamp study)同時評估血中胰島素濃度經時變化(time-concentration profile)及以葡萄糖輸注速率(glucose infusion rate)取得的反應經時變化。
2. 健康受試者或第一型糖尿病患者均可納入試驗。若使用健康受試者執行試驗，則需注意內源性胰島素之干擾，若使用第

一型糖尿病患者執行試驗，則需於執行試驗前測定該受試者之血糖值做為基線。

3. 進行正常血糖鉗定模式前需禁食一晚(常為 10-12 小時)，速效及短效胰島素於試驗中常用劑量為 0.2-0.3 U/kg，中效胰島素於試驗中常用劑量為 0.3-0.4 U/kg，長效胰島素於試驗中常用劑量為 0.4-0.6 U/kg。
4. 在血糖鉗定模式研究作用的時間可被定義為從胰島素注射到 GIR 時間返回到基線或預先定義的數值。一般而言，對於速效胰島素為 8-10 小時，對於短效胰島素為 10-12 小時，對於中效及長效胰島素至少為 24 小時。

(一)藥動學試驗

1. 速效型及短效型胰島素的主要臨床試驗指標為時間零至最終採血點時間之曲線下總面積(AUC_{0-t})及最高血中濃度(C_{max})，而部分曲線下總面積(AUC_s)、使用藥物後到達最高濃度的時間(T_{max})及和排除半衰期($T_{1/2}$)作為次要臨床試驗指標。
2. 中效型胰島素主要臨床試驗指標為給藥間隔曲線下總面積($AUC_{0-\tau}$)及最高血中濃度(C_{max})，而時間零至最終採血點時間之曲線下總面積(AUC_{0-t})、時間零至無限大之曲線下總面積($AUC_{0-\infty}$)、使用藥物後到達最高濃度的時間(T_{max})及和排除半衰期($T_{1/2}$)作為次要臨床試驗指標。
3. 長效型胰島素主要臨床試驗指標為給藥間隔曲線下總面積($AUC_{0-\tau}$)及部分曲線下總面積(AUC_s) (如: $AUC_{0-\tau 50\%}$ 及 $AUC_{\tau 50\%-\tau}$)，而排除半衰期($T_{1/2}$)作為次要臨床試驗指標。
4. 主要臨床試驗指標長效的 insulin primary endpoint 沒有評估 C_{max} ，其試驗藥品與參考藥品之比值 90%信賴區間應遵循

藥品生體可用率及生體相等性準則，若無法符合規定，則須提出科學性資料支持。

(二)藥效學試驗

1. 速效型及短效型胰島素的主要臨床試驗指標為時間零至最終採血點時間之葡萄糖輸注速率曲線下總面積($GIR-AUC_{(0-t)}$)和最大葡萄糖輸注速率(GIR_{max})。
2. 中效型胰島素主要臨床試驗指標為給藥間隔之葡萄糖輸注速率曲線下總面積($AUC_{0-\tau}$)和最大葡萄糖輸注速率(GIR_{max})。
3. 長效型胰島素主要臨床試驗指標為給藥間隔之葡萄糖輸注速率曲線下總面積($AUC_{0-\tau}$)。
4. 其他所有 GIR-相關參數可以被定義為次臨床指標。然而，PD 結果應合理支持 PK 結果。
5. 所有 PD 參數應計算 95%信賴區間。對於主要 GIR 參數，相等性數值須先定義並說明理由。
6. 針對長效型胰島素之特殊要求
7. 因長效型胰島素所產生之時間-濃度分佈曲線接近生理胰島素分泌。因此，第一型糖尿病患者較適宜進行試驗，以免受內源性胰島素干擾。
8. 同一製造商具有相同有效成分的不同產品中之要求同一製造商的不同速效、短效、中效或長效型胰島素具有相同有效成分時，當滿足以下要求時，則不特別要求其他各別劑型之藥效學數據。
 - (1)可溶性胰島素(短效型胰島素)與參考藥品具有相似藥動學及藥效學的特性。
 - (2)在其他所有劑型與其參考藥品具有相似的藥動學特性，且在藥動學試驗中可收集藥效學數據者。

(三)臨床療效試驗

因為臨床療效試驗中所採取的指標，通常為 Hba1c，並不具備足夠的敏感度以證實兩個胰島素產品的生物相似性，故不預期需執行特定的臨床療效試驗。

七、臨床安全性

(一)原則上，安全試驗需著重在免疫原性的評估。安全試驗需包括足夠人數的第 1 型糖尿病患者。若包含不同的族群，則需要依照糖尿病的種類以及是否存在抗胰島素抗體進行分層。盲性試驗在實際執行上有其困難度，然至少抗藥物抗體 (anti-drug antibody) 的檢測需在盲性下執行。因抗藥物抗體在用藥後不久即可能產生，故比較研究期間應至少六個月以評估生物相似性藥品和參考品的抗體發生率以及抗體濃度。然而，並不需要基於證實免疫原性的不劣性進行樣本數計算；樣本數的計算可依據療效相關指標，如 Hba1c。應評估抗藥物抗體所造成的影響，包括血糖的控制、胰島素的用量以及安全性，特別是局部與全身性的過敏反應。

(二)若試驗中除試驗藥品外，有併用其他胰島素，則在評估期間該胰島素應維持不變。若生物相似性藥品的製造商研發不同的劑型，如短效、中效或混合型，而活性成分均相同，則僅需選取其中一種劑型執行安全試驗。然若某個劑型所含的賦型劑其使用經驗相當有限，則針對此劑型應考慮額外執行安全性與免疫原性的試驗。

八、藥物安全監測計畫

(一)在核准程序中，申請人應該提出符合現行法規之風險管理程序/藥物安全監測計畫。

(二)藥物安全監測計畫內，應說明產品發展過程中辨別出的風

險，以及潛在的可能風險，尤其是與免疫原性有關的風險。

此外，上市後的追蹤計畫，以及風險處理方案，都需詳述。

九、適應症擴增

若生物相似性藥品與參考品間具有相似的藥動、藥效特性且於皮下給藥時無安全疑慮，則上述資料可外推至靜脈使用，亦可外推至參考品所取得的其他適應症與病患族群。若速效或短效胰島素預計採幫浦（pump）給藥，則可能需提供額外的安定性試驗資料。

參、重組人類顆粒細胞群落刺激因子

重組人類顆粒細胞群落刺激因子，是由 174 個胺基酸組成的多肽單鏈蛋白質，其中一個酰胺酸殘基經過氧原子端的醣化修飾。人類顆粒細胞群落刺激因子的作用，是藉由目標細胞的跨膜受體，在與配體結合後，形成同寡聚複合物。人類顆粒細胞群落刺激因子的受體，目前已鑑別出數種異構物，這是由於訊息 RNA 剪接時，其序列有所差異之結果，而且其中一種異構物還具水溶性。但是，這些異構物的配體結合結構區域，則彼此相同。因此，受體的單一親和力，調控了作用機制。目前，大腸桿菌所產製之人類顆粒細胞群落刺激因子已上市，但少見抗體產生報告；另對於療效或安全性亦無重大影響。

一、重組人類顆粒細胞群落刺激因子的定義

臨床上使用之重組人類顆粒細胞群落刺激因子，是利用 DNA 重組技術，以大腸桿菌、哺乳動物細胞等表現系統生產而來。該藥物具有與人類顆粒細胞群落刺激因子相同的胺基酸序列，以及一個游離的半胱胺醯殘基和二個雙硫鍵。大腸桿菌表現之人類顆粒細胞群落刺激因子，若相較於人類和哺乳動物細胞培養而衍生者，其含有額外一個氨基終端的甲硫胺酸，且無醣化修飾。

二、重組人類顆粒細胞群落刺激因子特性的分析

重組人類顆粒細胞群落刺激因子的結構和生物活性，應以現有可資運用之物理-化學及生物分析方法，予以分析

三、適應症

目前治療之適應症，包括促進造血幹細胞移植時的嗜中性白血球數的增加；癌症化學療法所引起之嗜中性白血球缺乏症；伴隨著骨髓發育不良症候群的嗜中性白血球減少症；先天性、特異性嗜中性白血球缺乏症；動員造血幹細胞至週邊血液中。人類顆粒細胞群落刺激因子所需的治療劑量，因適應症不同，也會有所差異。

四、適用範圍

本章節主要在說明含重組人類顆粒細胞群落刺激因子的藥品，宣稱其產品相似於已上市藥品時，在非臨床及臨床試驗的要求。

五、非臨床試驗

(一) 在進行臨床開發之前，應先執行非臨床試驗。

1. 非臨床試驗是特性的比較分析，實驗設計應能檢測出生物相似性藥品與參考藥品之間是否存在藥理-毒理反應上的差異，而非只是了解反應本身。
2. 在非臨床試驗概要中，應說明採用研究方法的適當性。

(二) 藥效學試驗

1. 體外試驗：生物相似性藥品和參考藥品之受體作用相似性，應藉由適當的體外以細胞為基礎之生物測試或受體結合測試法證明。部分資料可引用與品質有關的生物測定數據。比較性研究(相仿性研究)所使用的測試方法，需具有適當的靈敏度，以檢測出兩者之間的差異。此外，為了建立完整的濃度-反應關係，每個曲線需有各種不同稀釋濃度的試驗組，且稀釋數目需足夠。
2. 體內試驗：應使用缺乏或非缺乏嗜中性白血球的活體啮齒類動物模式，來比較生物相似性藥品和參考藥品之藥效學作用。

六、毒理試驗

(一)應提供至少一種在相關動物所執行的重覆劑量毒性試驗結果資料的數據。試驗時間至少為二十八天，試驗需包含

1. 藥效學測量
2. 適當的毒物動力學測量，且應特別研究試驗動物對產品的免疫反應。

(二)應提供至少一種在相關動物所執行之局部耐受性資料。若可

行，局部耐受性測試，可納入上述之重複劑量毒性研究中執行。

(三)其他常規之毒理試驗，如安全性藥理試驗、生殖毒性試驗、致突變性和致癌性試驗，一般並不需要。

七、臨床試驗

(一)藥動學試驗

1. 生物相似性藥品和參考藥品之相對藥動學特性，應藉皮下及靜脈注射單一劑量之交叉研究予以確定。
2. 曲線下總面積(AUC)為主要的藥動學參數；次要參數為最高血中濃度(C_{max}) 和排除半衰期(T_{1/2})。
3. 應遵循證明生體相等性的一般原則。

(二)藥效學試驗

1. 比較生物相似性藥品和參考藥品的藥效作用，應該選擇健康受試者。
2. 所選擇之劑量，應位於劑量-反應曲線直線上升的範圍。多種劑量的研究，將有助於了解重組產物的藥效。
3. 應以嗜中性白血球絕對計數(absolute neutrophil count, ANC)，作為重組人類顆粒細胞群落刺激因子活性的相關藥效指標，而以 CD34⁺ 細胞計數作為次要的藥效指標。
4. 可比較性 (相仿性)範圍之適當性，應證明之。

(三)臨床療效試驗

1. 比較驗證的臨床模式，應針對同一類型病患(如腫瘤種類、之前及已計畫的化學治療與疾病階段)，觀察其接受細胞毒性化療後，是否能預防嗜中性白血球嚴重減少的反應。化療應為熟知會導致嚴重嗜中性白血球減少症之療程。對於已知會造成嚴重嗜中性白血球減少(包括減少的頻率與期間)的化療，比較性試驗僅需二種治療組別。如

果使用其他化療，則可能需包括安慰劑在內的三種試驗組別。

2. 主要療效指標為嚴重嗜中性白血球減少(ANC 低於 $0.5 \times 10^9/L$)的期間，必須證明生物相似性藥品和參考藥品間的差異在可接受的範圍內。發熱性嗜中性白血球減少症之發生率、感染狀況，以及累計的重組人類顆粒細胞群落刺激因子劑量，均為次要指標；主要的觀察重點應於第一次化療週期。
3. 若以化療導致的嗜中性白血球減少症為臨床研究模式，來證明生物相似性藥品的臨床可比較性(相仿性)，則其結果可推論至參考藥品其它作用機制相同的適應症。
4. 其他可選擇的臨床試驗模式，包括健康受試者體內藥效學試驗，需證明該模式足以進行比較性研究(相仿性研究)。試驗委託者應尋求專家意見，包含研究設計和時間、劑量選擇、療效及藥效學指標，和可比較性(相仿性)的臨界值。

八、臨床安全性

臨床安全性的資料，應由比較性的臨床試驗中重複用藥的病患收集而來；總暴露量應相當於一般化學療法進行幾個週期的暴露量。患者的追蹤時間應至少 6 個月，患者數量應足以評估不良反應的特性，包括骨骼疼痛和實驗室檢測值的異常。應依照本基準前項所述收集其免疫原性資料。

九、藥物安全監測計畫

- (一)在核准程序中，申請人應該提出符合現行法規之風險管理程序/藥物安全監測計畫。
- (二)藥物安全監測計畫內，應注意免疫原性和潛在而罕見的嚴重不良事件，尤其是長期用藥之患者。針對療效不足的事件，特別是在進行造血前驅細胞(haematopoietic progenitor cell)

移植時，應該加以監控。

肆、重組人類紅血球生成素

人類紅血球生成素含有 165 個胺基酸，是腎臟中製造的醣蛋白，負責刺激紅血球生成。重組人類紅血球生成素可控制血紅素增加的量和速率，進而控制對骨髓的刺激，其治療劑量出入甚大，但患者都具相當的耐受性。不同患者間的血紅素增加速率，可能不止因重組人類紅血球生成素的使用劑量而產生差異；也與其它因素有關，如鐵的儲存量、基礎線的血紅素、紅血球生成素含量及同時出現的醫學症狀如發炎反應。患者過強烈的藥效反應，會導致高血壓和血栓性併發症。此外，在腎臟性貧血症患者中，經皮下注射重組人類紅血球生成素後，曾產生中和抗體反應，而導致單純性紅血球再生不良的案例。單純性紅血球再生不良事件，非常罕見，通常在重組人類紅血球生成素治療幾個月至幾年後才發生；因而，此種狀況很難在上市許可前的試驗期間內檢測出。此外，臨床試驗族群的選擇，也應注意紅血球生成素可能促進血管生成及腫瘤形成的作用。

一、重組人類紅血球生成素之定義

臨床上使用之重組人類紅血球生成素，是利用 DNA 重組技術，經哺乳動物細胞表現系統而產製，其具有與人類紅血球生成素相似的胺基酸序列，但醣化的模式不同。蛋白質之醣化變異，影響藥動學、藥物療效、安全性和免疫原性。

二、適應症

重組人類紅血球生成素以靜脈注射或皮下注射給藥，核准之適應症包括慢性腎衰竭患者之貧血症與癌症患者化療後的貧血症。上述適應症之治療，其作用機制皆相同，但是所需的有效劑量，則各自不同，以化療適應症的使用劑量最高。

三、適用範圍

本章節主要在說明含重組人類紅血球生成素的藥品，宣稱其產品

相似於已上市藥品時，在非臨床及臨床試驗的要求。

四、非臨床試驗

(一)在進行臨床開發之前，應進行非臨床試驗：非臨床試驗是特性的比較分析，實驗設計應能檢測出生物相似性藥品與參考藥品之間藥理-毒理反應的差異，而非只是了解反應本身。

(二)藥效學試驗

1. 體外試驗：生物相似性藥品和參考藥品之間，任何反應性的改變，都需要藉由數種比較性生物測試所得到的資料(如受體結合的研究、細胞增生試驗)，仔細評估。；部分數據可引用與品質有關的生物測定數據。
2. 體內試驗：應該利用適當的動物試驗，來定量比較生物相似性藥品和參考藥品的紅血球再生作用。其它關於紅血球再生活性的資料，也可重覆劑量之毒性試驗收集，或其他的特定設計試驗(例如：中華藥典紅血球增多症說明，以及或正紅血球性貧血之小鼠測定法；部分數據可引用與品質有關的生物測定數據)。

(三)毒理試驗

1. 必須提供至少一種在相關的動物(如大鼠)所執行的重覆劑量毒性試驗結果資料。試驗期間至少為 4 週；其中應包含適當的毒物動力學測量與抗體生成之免疫反應。
2. 必須提供至少在一種相關動物局部耐受性的資料，此測試也可納入重覆劑量毒性試驗中。
3. 一般而言，無需進行其他常規之毒理測試，如安全藥理試驗、生殖毒性試驗、致突變性試驗和致癌性試驗。

五、臨床試驗

(一)藥動學試驗

1. 生物相似性藥品和參考藥品之間，其彼此相對的藥動學

特性，應以欲申請之給藥途徑進行單一劑量之交叉研究，通常為皮下及靜脈注射給藥。

2. 臨床試驗受試者，以健康志願者較適。選擇的劑量應在劑量-反應曲線的敏感部分。藥物動力學參數為曲線下總面積(AUC)、最高血中濃度(C_{max}) 和排除半衰期(T_{1/2})或清除率 (CL/F)。
3. 事先界定等效性的臨界值，並針對臨床試驗背景，證明界定的合理性。
4. 試驗設計時，應考量紅血球生成素於靜脈注射及皮下注射，其排除半衰期(T_{1/2})及劑量依賴性清除率的差異。

(二)藥效學試驗：

1. 最好納入藥效學研究於比較性藥物動力學研究中，所選擇之劑量應位於劑量-反應曲線的直線上升的區域。
2. 單一劑量之比較研究中紅血球生成素的活性測試，應以網狀紅血球計數的藥效標記臨床試驗結果。
3. 因網狀紅血球計數與臨床療效之關連性尚未建立，因此僅能當作藥效標記，不適合做為臨床試驗之試驗指標。

(三)臨床療效試驗

1. 應於適當檢定力、隨機、平行對照之臨床試驗中，證實生物相似性藥品和參考藥品具有類似的臨床療效。由於靜脈和皮下注射兩者的藥動學特性及劑量多有差異，應於兩種投藥途徑中均確認生物相似性藥品和參考藥品具有類似的療效。可於兩種投藥途徑分別執行臨床試驗；或是在其中一個給藥途徑進行臨床試驗，並提供適當資料以銜接另一個給藥途徑。
2. 療效驗證試驗應採雙盲設計以避免偏差；或至少參與研究決策(例如劑量調整)的人員，需對治療組別的資料保

持盲性。

3. 紅血球生成素缺乏的患者，相較於紅血球生成素未缺乏者，對紅血球生成素具有較高的敏感度；對紅血球生成素的敏感度亦與骨髓的反應有關。故建議試驗族群採腎性貧血且無重大併發症者(例如嚴重或慢性感染、出血、或鋁中毒)；同時應排除造成貧血的其他因素。腎臟病患在血液透析前，和已例行接受血液透析，對於達到或維持目標血紅素值兩者所需之紅血球生成素劑量通常有差異，這兩種族群應分別進行研究。
4. 對於如何證明重組人類紅血球生成素生物相似性藥品和參考藥品具有類似的療效，以下提供不同的建議方式。可選擇下列建議的方式；若修改建議方式，應有足夠的科學證據支持。
5. 在兩種投藥途徑均證實與參考藥品有類似的療效。
 - (1)可於兩種投藥途徑分別執行臨床試驗，以證實生物相似性藥品與參考藥品具有類似的療效。
 - 在「劑量調校階段」(correction phase)採用皮下注射紅血球生成素(如透析前族群)，並在「劑量維持階段」(maintenance phase)採用靜脈注射紅血球生成素(如血液透析族群)，上述試驗方式可提供重組人類紅血球生成素生物相似性藥品最多的資訊。
 - 在劑量調校階段進行的試驗，可了解藥效反應，且特別適合探討生物相似性藥品與藥效學相關的安全特性。該試驗應包括未曾接受治療的病患，或曾接受治療，但有一段期間(至少3個月)無接受紅血球生成素治療且未輸血。

若先前所使用的紅血球生成素為長效劑型，則可能需要更長的無紅血球生成素治療期。

- 在劑量維持階段進行的試驗，對於偵測生物相似性藥品與參考藥品間的生物活性差異，可能更為敏感；雖然在劑量調校階段進行的試驗也可能足以分析兩者間的差異。在劑量維持階段進行的試驗，需儘可能減少基礎值之異質性，以及病患之前治療延續性的影響。受試者在進入劑量維持階段試驗之前，應先接受參考藥品適當治療(在穩定的紅血球生成素劑量且未輸血的情形下，血紅素值可穩定的維持在目標範圍內)，期間通常在三個月以上。之後，受試者再隨機接受生物相似性藥品或參考藥品治療，紅血球生成素的劑量與給藥途徑需與隨機分配前相同。
- 此外，若有適當資料支持，可於劑量維持階段進行皮下注射與靜脈注射之試驗。
- 在劑量調校階段與劑量維持階段所進行的試驗，紅血球生成素的劑量應以逐步調整的方式進行，以達到(調校階段試驗)或維持(維持階段試驗)目標血紅素的含量。兩治療組所使用的劑量調整法則(algorithm)應相同，且與當今臨床慣例相符。
- 在劑量調校階段試驗中，「病人的血紅素目標達成率」(haemoglobin responder rate)(在沒有輸血的情況下，達到預先指定之血紅素目標的比例)，或「血紅素的改變」，是較好的主要

療效指標。在劑量維持階段試驗中，「血紅素維持率」(haemoglobin maintenance rate)(在沒有輸血的情況下，維持血紅素於預先指定範圍內的比例)，或「血紅素的改變」，是較好的主要療效指標。因為紅血球生成素的劑量是可依血紅素目標調整，故在使用血紅素相關的指標來探討生物相似性藥品與參考藥品間的差異時，敏感度會降低。因此在劑量調校階段試驗與劑量維持階段試驗中，紅血球生成素的劑量均應列為共同主要療效指標。

- 計算主要療效指標所需之資料，應於適當評估期間內收集。在劑量調校階段試驗與劑量維持試驗中，於試驗第 5-6 個月選取 4 週之評估期間，可避免先前治療延續性的影響，且可評估在穩定的血紅素值與紅血球生成素劑量下，治療組別間可能的差異。若於較早的時間點評估主要療效指標，則須證明該時間點足以偵測可能出現的療效差異。

- 共同主要療效指標的等效性臨界值 (equivalence margin) 應事先定義並合理說明，且應依此計算樣本數，以使試驗具足夠檢定力。若「血紅素的改變」為主要療效指標，則建議等效性臨界值為 $\pm 0.5\text{g/dl}$ 。病患輸血的需要，應列為重要的次要療效指標。

(2) 另一個證明在兩種投藥途徑均有類似療效的方式為：

- 在一種投藥途徑執行可比較性的臨床試驗；

並提供在紅血球生成素敏感的族群(如健康受試者)，以另一種投藥途徑執行之可比較的單劑量與多劑量(multiple dose)藥動/藥效試驗。該多劑量藥動/藥效試驗應為期至少 4 週，並使用固定紅血球生成素劑量(該劑量介於治療範圍)，且主要藥效指標為「血紅素的改變」。

- 由於採皮下注射的給藥方法需提供可比較性的免疫原性資料，故上述方式可採皮下注射進行可比較性的臨床試驗，並提供靜脈注射之藥動/藥效資料。在這樣的情形下，納入皮下注射試驗的受試者應接受生物相似性藥品或參考藥品至少 12 個月，以取得 12 個月之比較性免疫原性資料(參考「臨床安全性」段)。在第 12 個月後，原先接受參考藥品之受試者應改接受生物相似性藥品治療，所有受試者再額外追蹤一段期間(如 6 個月)，以增加生物相似性藥品的安全與免疫原性資料。此外，關於試驗設計、收納族群與療效指標的考量，均與前(1)段所述相同。

6. 在一種投藥途徑證實與參考藥品有類似的療效：

- (1)若僅申請一種給藥途徑，則應提供以該給藥途徑所執行之單一劑量藥動/藥效試驗與可比較性的臨床試驗(可在劑量調校階段或劑量維持階段執行)。關於試驗設計、收納族群與療效指標的考量，均與 5. (1)段所述相同。

- (2)在仿單中將會清楚陳述缺乏另一個給藥途徑的資

料。

六、臨床安全性

- (一)從療效試驗之比較性安全資料通常足以提供適當的上市前安全性資料庫。需特別注意的不良反應包括高血壓、高血壓的惡化與栓塞事件。
- (二)申請人提供的資料，應包括重組人類紅血球生成素治療病患至少 12 個月上市前的比較性免疫原性資料。在缺乏標準分析方法的情形下，需同時提供參考藥品的免疫原性資料，方能適當判讀結果。可供比較的期間最好包含完整的 12 個月評估期。若可供比較的期間較短，申請人需提出適當證據以說明，對於生物相似性藥品免疫原性的評估，較短的比較期間不會引發較多的疑慮。
- (三)需採用經驗證且高敏感度的抗體分析方法，可同時偵測早期(低親合性抗體，特別是 IgM 類)與晚期(高親合性抗體)免疫反應。所偵測到的抗體需進一步分析，包括是否具中和能力。建議保留「劑量調校階段」和「劑量維持階段」試驗的樣本。由於中和性抗體或單純性紅血球再生不良(PRCA)十分罕見，所以很難在上市前的資料中偵測到；若在上市前的資料即發現，則會是重大的安全疑慮。雖然非中和性抗體的臨床意義不明，但生物相似性藥品若產生較多的非中和性抗體，仍會引發安全疑慮，且抵觸生物相似性的假設。
- (四)由於皮下注射通常較靜脈投與易引發免疫反應，且腎性貧血患者有產生抗體並導致單純性紅血球再生不良的風險；故免疫原性的資料庫中，採皮下注射治療的腎性貧血患者人數應足夠，除非不在腎性貧血患者申請皮下注射的給藥方式。

七、藥物安全監測計畫

- (一)在核准程序中，申請人應提出符合現行法規之風險管理程

序/藥物安全監測計畫。

(二)風險管理計畫應特別注重罕見的嚴重不良事件如免疫相關之單純性紅血球再生不良與腫瘤增生的可能性。

八、適應症的擴增

對現有紅血球生成素核准的適應症，紅血球生成素作用的機轉均相同，且現今只有一已知的紅血球生成素受體；故若申請人可證明生物相似性藥品在腎性貧血之療效與安全性，則允許擴增至參考藥品同樣給藥途徑下的其他適應症。

伍、重組人類 α -干擾素

人類 α -干擾素 2 α 或人類 α -干擾素 2b 由 165 個胺基酸組成，未經醣化修飾的蛋白質分子量約為 19,240 D，含有兩個雙硫鍵，一個位於半胱氨酸殘基 1 與 98 之間，另一個位於半胱氨酸殘基 29 與 138 之間，胺基酸序列包含可作為氧原子端醣化修飾的位置。重組 α -干擾素 2 α 或 α -干擾素 2b 在臨床上應用相當廣泛，可單獨使用或作為合併療法使用。

α -干擾素治療可導致一些不良反應包括類流感病症、疲倦及肌肉酸痛；此外， α -干擾素治療也與精神方面副作用、血液方面副作用及腎臟方面副作用有相關。 α -干擾素 2a 或 α -干擾素 2b 治療可能誘發自體抗體產生，包括非中和抗體與中和抗體，在臨床上也曾觀察到以 α -干擾素治療後發生各種的免疫疾病例如：甲狀腺疾病、類風濕性關節炎、紅斑性狼瘡、神經病變及血管炎。

一、重組人類 α -干擾素之定義

臨床上使用重組人類 α -干擾素，是利用 DNA 重組技術，以特定表現系統生產而來(如:大腸桿菌)。

二、重組人類 α -干擾素特性的分析

重組人類 α -干擾素的結構和生物活性，應利用適當的物理化學和生物方法分析其特性。

三、適應症

重組人類 α -干擾素雖然可使用肌肉注射或靜脈注射投與，但通常是以皮下注射給藥，核准的適應症包括慢性 B 型肝炎、慢性 C 型肝炎、白血病、淋巴瘤、腎細胞癌及多發性骨髓癌...等。臨床上 α -干擾素 2a 和 α -干擾素 2b 各有不同用途，目前 α -干擾素在癌症治療方面的應用減少許多，已被其他治療所取代。治療劑量及所要達到的治療反應，因適應症不同，也會有所差異。

四、適用範圍

本章節主要在說明含重組人類 α -干擾素的藥品，宣稱其產品相似於已上市藥品時，在非臨床及臨床試驗的要求。

五、非臨床試驗

(一)在進行臨床開發之前，應進行非臨床試驗。

1. 非臨床試驗是特性的比較分析，實驗設計應能檢測出生物相似性藥品與參考藥品之間藥理-毒理反應的差異，而非只是了解反應本身。
2. 在非臨床試驗概要中，應說明採用方法的適當性。

(二)藥效學試驗

1. 體外試驗：

- (1) 生物相似性藥品和參考藥品之間，任何生物活性的差異，都可藉由數種比較性生物測試所得到的資料(例如：受體結合的研究、細胞培養的抗病毒效果、抗人類腫瘤細胞株增生作用)，仔細評估。部分數據可引用與品質有關的生物測定數據。若可能，應依據相關指引來標準化分析方法，並確效之。
- (2) 在細胞培養系統表現人類 C 型肝炎病毒(HCV)中研究抗病毒作用具有其侷限性，應了解其結果無法與臨床反應做充分對照。若可能，應使用標準與精確校的分析方法來測量其活性與效度。

2. 體內試驗：

為利於支持臨床適應症的比較性研究，可定量性的比較生物相似性藥品和參考藥品之藥效活性在：

- (1)一個適當的藥效動物模型(如評估對於藥效指標，例如血清 2', 5'-oligoadenylate 合成酶活性的影響。若可行，這些測量可成為下面所敘述毒理試驗的一部份。

或者；

(2)一個適合的動物腫瘤模型 (如帶有人類腫瘤的裸鼠)。

或者；

(3)一個適合的動物抗病毒模型。

(三)毒理試驗

1. 應考慮提供至少一種在相關的動物所執行的重覆劑量毒性試驗結果資料(例如，人類 Interferon alfa 可在 Syrian golden hamster 展現活性)。試驗期間至少為 4 週，其中應包含適當的毒物動力學測量與抗體生成之免疫反應。
2. 必須提供至少在一種相關動物局部耐受性的資料，此測試也可納入重覆劑量毒性試驗中。
3. 一般而言，無需進行其他常規之毒理測試，如安全藥理試驗、生殖毒性試驗、致突變性試驗和致癌性試驗。

六、臨床試驗

(一)藥動學試驗：

1. 可於健康受試者，以單劑量皮下注射及靜脈給藥之交叉試驗，評估生物相似性藥品與對照藥品的藥動學特性比較。
2. 主要評估參數為曲線下總面積(AUC)，次要參數為最高血中濃度(C_{max})及排除半衰期 $T_{1/2}$ 或清除率。
3. 事先界定等效性的臨界值，並針對臨床試驗背景，證明界定的合理性。

(二)藥效學試驗：

1. 2-細球蛋白 (2-microglobulin)、新喋呤 (neopterin)、2',5'-oligoadenylate 合成酶 (2',5'-oligoadenylate synthetase) 活性與 α -干擾素及免疫系統間之交互作用具有相關性，因此可作為藥效標記。
2. 應選擇位於劑量-反應曲線的直線上升區域作為試驗劑

量。

3. 鑒於不清楚每種藥效標記於不同適應症之相關性，因此給予生物相似性藥品與參考藥品後，廣泛地比較每種藥效標記可提供有用的支持性數據。

(三)臨床療效試驗

干擾素的作用機轉由許多不同且不相關聯的作用所構成，生物相似性藥品和參考藥品之間須藉由試驗來證明具有相仿的臨床療效。

1. 病患族群：

- (1)試驗病患族群的選擇須視參考藥品的適應症而定，若是參考藥品核准用於治療慢性C型肝炎，則可選擇未經治療的慢性C型肝炎病患來進行比較性療效試驗。
- (2)試驗病患族群建議以同源群體為佳(如:感染到單一基因型的C型肝炎病毒)；然而若試驗族群為混合群體，則應作適當的分層處理。

2. 試驗設計與試驗期間：

- (1)臨床試驗建議採隨機、平行、以參考藥品為對照組之試驗設計，試驗期間至少48週。
- (2)若可行，臨床試驗應採雙盲測試設計，以避免偏差。若不可行，則應說明無法執行雙盲試驗的理由，並提出其他減少試驗偏差的方法。
- (3)生物相似性藥品的用法用量(即包括劑量、給藥途徑及給藥方法)應與參考藥品相同。舉例來說:若進行慢性C型肝炎的比較性療效試驗， α -干擾素用法用量應與目前慢性C型肝炎標準治療一致，且與參考藥品仿單相符。
- (4)根據建議的療效指標，應於進入臨床試驗第12週執行

主要療效分析。

3. 療效指標：

(1)主要療效指標：

- 治療 12 週的病毒反應(以定量 PCR 的方法檢測 C 型肝炎病毒 RNA，在治療 12 週後共有多少比例的病患測不到病毒量)。
- 用來檢測 C 型肝炎病毒 RNA 的測試方法及其判定的臨界值皆須經過驗證。
- 病毒量降低兩個對數的治療反應也可作為共同的主要療效指標(co-primary endpoint)。

(2)次要療效指標：

- 治療 4 週及治療結束後的病毒反應。
- 持續病毒反應(於治療完成後 24 週檢測)。
- 肝功能的變化。

七、臨床安全性

(一)臨床安全性資料，由比較性療效試驗中重複用藥的病患收集而來。

(二)安全性資料收集時間須包括治療期間並加上 24 週的追蹤時間，其數量應足以評估不良反應的特性。

(三)安全性資料收集也應包括免疫疾病相關的異常實驗室檢查數據。

(四)針對常見不良事件(例如類流感病症、落髮、肌肉酸痛、白血球低下、貧血及血小板低下...等)，生物相似性藥品和參考藥品，應有相仿的安全特性。

(五)免疫原性：

1. 應提供可比較性的免疫原性資料(抗體測試數值)，數據資料的收集時間須包括治療期間並加上 24 週的追蹤時

間。

2. 若有抗體產生，須進一步評估免疫反應特性(例如：是否具中和能力以及是否影響 α -干擾素的臨床療效)。此外，也應分析對於內源性干擾素是否產生中和作用(即產生自體免疫反應)。
3. 對於發生以下情形的受試病患，皆應仔細評估其免疫原性：
 - 對治療沒有反應
 - 初始治療期間失去治療反應
 - 發生未預期的不良反應或已知的免疫性反應

八、藥物安全監測計畫：

- (一)在核准程序中，申請人應該提出符合現行法規之風險管理程序/藥物安全監測計畫。
- (二)藥物安全監測計畫內，應注意免疫原性和潛在而罕見的嚴重不良事件，尤其是長期用藥之患者，安全性資料應收集來自所有已核准適應症之病人。

九、適應症的擴增應符合下述原則：

- (一)如果作用機轉相同，且可提出合理說明，則允許擴增至其他適應症。
- (二)如果作用機轉不同，擬進一步擴增其他適應症，則須依現今的科學知識提出合理證明。

附錄二：參考文獻

1. 藥品非臨床試驗安全性規範(第五版), 2014 年 07 月 07 日
2. 相似性生物醫藥產品基準(EMA/CHMP/437/04 Rev 1, 2014)
3. 以生物技術衍生的蛋白質作為活性成分之相似的生物醫藥產品規範：品質議題(EMA/CHMP/BWP/247713/2012)
4. 以生物技術衍生的蛋白質作為活性成分之相似的生物醫藥產品規範：非臨床和臨床議題(EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1)
5. 相似性生物醫藥產品基準：生長激素
(EMA/CHMP/BMWP/94528/2005)
6. 相似性生物醫藥產品基準：重組人類胰島素與類胰島素
(EMA/CHMP/BMWP/32775/2005 Rev. 2)
7. 相似性生物醫藥產品基準：重組顆粒細胞群落刺激因子
(EMA/CHMP/BMWP/31329/2005)
8. 相似性生物醫藥產品基準：重組紅血球生成素
(EMA/CHMP/BMWP/301636/08)
9. 相似性生物醫藥產品基準：重組 α 干擾素
(EMA/CHMP/BMWP/102046/2006)
10. ICH Q2B「分析程序之驗證：定義和術語」及「分析程序之驗證：方法」(EMA/CPMP/ICH/285/95)
11. ICH Q6B：規格指南之備註：生物科技/生物性產品之測試程序和驗收標準 (EMA/CPMP/ICH/365/99)
12. ICH S3A 毒物動力學指南之備註：毒理學研究中，評估全身性暴露量之指南 (EMA/CPMP/ICH/384/95)
13. ICH S6：生物技術衍生之藥物的非臨床安全評估指南之備註
(EMA/CPMP /ICH /302 /95)
14. ICH E9：臨床試驗之統計原則-臨床試驗之統計原則指南之備註

(EMA/CPMP /ICH /363/96)

15. ICH E10：在臨床試驗中選擇控制組指南之備註

(EMA/CPMP/ICH/364/96)

16. 治療性蛋白質之藥動學的臨床研究指南

(EMA/CHMP/89249/04/in pre)

17. 重覆劑量毒性指南之備註 (EMA/CPMP/SWP/1042/99)

18. 醫藥產品之非臨床局部耐受性測試指南之備註

(EMA/ CPMP/SWP/2145/00)

19. 治療糖尿病之醫藥產品的臨床研究指南之備註

(EMA/CPMP/EWP/1080/02)

