

生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準(草案)

104 年 8 月修訂版

前言

隨著生物藥品專利陸續到期，研發生物相似性藥品(biosimilar)已成為全球製藥業主力，各國衛生主管機關為因應審查需要，相繼公告生物相似性藥品相關管理規範，食品藥物管理署亦於 2015 年 6 月 12 日公告修正生物相似性藥品查驗登記審查基準，提供產業界研發生物相似性藥品之參考。

單株抗體藥品(monoclonal antibody)治療領域從免疫系統疾病涵蓋到癌症治療，治療範圍廣泛，然單株抗體藥品之特異性，使得生物相似性單株抗體(biosimilar mab)藥品的審查，有異於其他生物相似性藥品的法規要求，實有制定科學策略與審查原則之需。食品藥物管理署基於促進國人健康福祉之需要，乃參考國際醫藥先進國家相關管理規範，訂定「生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準(草案)」，除說明本署現階段對生物相似性單株抗體的審查原則及考量重點，以作為產業對此類藥品研發之參考，並規範內部審查人員據以遵循。

本基準僅代表本署目前對生物相似性單株抗體藥品之審查考量，如果有任何符合法規之替代方法或科學證據，可以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。

第一章 總則

一、適用藥品

- (一)生物相似性單株抗體藥品(以下簡稱相似性單株抗體)之品質、安全及療效，如與參考藥品相似者，得適用本基準之規定；本基準未詳盡說明之處，請依中央衛生主管機關其他相關規定辦理。
- (二)與前項參考藥品不相似者或非屬單株抗體藥品者，皆不適用本基準之規定。

二、名詞定義

本基準所稱生物相似性，指兩種生物藥品，於適當試驗設計下，進行比較性研究，研究結果證實兩藥品具有相似之品質、安全及療效。

三、參考藥品之選擇

依循 2015 年 6 月 12 日食品藥物管理署公告「生物相似性藥品查驗登記基準」。參考藥品的選擇：

- (一)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。

(二)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、銜接性試驗評估

申請人應申請銜接性試驗評估。

五、藥品之製造及變更

相似性單株抗體藥品之製造，應符合藥品優良製造規範。如藥品於開發期間曾進行細胞株、批量、製程、配方或製造廠之變更，應另檢具變更前後之比較性研究資料。

第二章 化學製造管制

一、主成分

相似性單株抗體主成分之分子結構及生物功能應以符合現今科學水準的方法進行詳盡特性分析以證明其與參考藥品相似。兩者主成分之胺基酸序列應相同，然而若些微的修飾，例如 N 端或 C 端部分少數胺基酸的截斷，通常可預期不會影響安全、純度或效價，惟申請人須提供資料說明該差異之合理性。

二、配方賦形劑

相似性單株抗體所使用之賦形劑，不論是否與參考藥品相同，皆應進行配方研究，以證明其適當性。不同配方應特別考量賦形劑相互作用以及直接的毒性。蛋白質對周圍的環境相當敏感，不同的賦形劑或直接包裝材料可能會影響蛋白質的降解或臨床的效用。因此，配方研究之範圍，應包括配方之安定性、主要成分與賦形劑及包裝材料之相容性。

三、不純物

申請人應鑑別與定量相似性單株抗體所含之不純物，包括藥品相關與製程相關所產生的不純物。與參考藥品相比之下，如相似性單株抗體之不純物含量較高或出現參考藥品所沒有的不純物，參考藥品，可能需額外的藥毒理試驗探討其對安全性及有效性之影響。

四、相似性單株抗體之品質特性

申請人應檢送相似性單株抗體以不同原理的方法分析之品質特性資料，如物理化學性質(例如：一級、二級或更高及結構、轉譯後修飾等等)、免疫化學性質、生物活性、純度及不純物等資料。用於特性分析的方法雖不一定須經過確效，然應依據科學並能提供可信及有再現性之分析結果。因此，申請人應提供特性分析方法是否足以分辨相似性單株抗體與參考藥品間差異之相關資料，以支持比較性試驗的結果。此外，申請人亦應執行生物相似性藥品與參考藥品之加速或壓力安定性試驗以比較兩者的降解產物。

五、製程需考慮因素

相似性單株抗體之製造過程開發應使其目標品質特性與參考藥品相當，並能達到品質一致性。目標品質特性的訂定乃基於針對參考藥品所執行之詳盡分析研究及其他公開可取得之資料。由於主成分特性(包括產品相關物質)、產品及製程相關不純物均取決於製程，因此，於製程開發時應考量細胞表現系統(expression system)、培養、純化、賦形劑、及包裝容器等因素對產品之影響。於完成品質比較性試驗或臨床試驗後如欲變更製程，將需要證明變更前後藥品品質特性具可比較性。

六、分析方法

執行比較性研究之分析方法，應以相似性單株抗體與參考藥品之主成分或最終產品為對象進行開發，比較性試驗應在合理的科學性考量的狀況下，儘量以最新的科學技術為之以期能偵測品質特性相關之差異。

七、規格

- (一) 申請人訂定相似性單株抗體之成品檢驗規格時，應以參考藥品之檢驗結果作為參考標準。如所定規格大於參考藥品之批次差異範圍時，申請人須說明其合理性。
- (二) 申請人應以用於非臨床試驗、臨床試驗、製程確效、安定性試驗及比較性研究之藥品批次所獲得之資料，說明規格之合理性。

第三章 非臨床試驗

一、執行考量

- (一)在進行臨床試驗前，應先執行非臨床試驗。
- (二)應使用階段式步驟來評估相似性單株抗體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。
- (三)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。

二、體外試驗

- (一) 為了仔細評估相似性單株抗體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。
- (二) 體外試驗的藥品批次數量應足以代表預計的臨床使用。
- (三) 體外試驗應包含下列相關之測定項目：
 - 1. 結合至標的抗原之親和力試驗。
 - 2. 結合至三種 Fc gamma 受體(Fc γ RI、Fc γ RII 及 Fc γ RIII)、neonatal Fc 受體(FcRn)，及補體 (C1q) 之親和力試驗。
 - 3. 抗原結合區(Fab)相關功能之試驗(例如，可溶性配體(soluble ligand)的中和作用、受體的活化或阻斷)。

4. 抗體可結晶區(Fc)相關功能之試驗，如抗體依賴型細胞毒殺作用(ADCC)、補體依賴型細胞毒殺作用(CDC)、補體活化作用。

(四) 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，得以評估並比較相似性單株抗體和參考藥品兩者的濃度-活性關係。

(五) 如研發之單株抗體並非與細胞膜上之標的結合，一般而言，無需執行抗體依賴型細胞毒殺作用(ADCC)及補體依賴型細胞毒殺作用(CDC)之試驗。

(六) 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功能上的各個相關層面，即便與其治療作用機轉無關。

(七) 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，也更容易鑑別出相似性單株抗體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。

(八) 若上述的體外比較試驗，發現相似性單株抗體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。

三、決定是否須進行體內試驗

(一) 體外試驗仍被公認無法完全釐清某些抗體所調控之作用。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。

(二) 評估是否需要體內非臨床試驗時，應考量下列幾點：

1. 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）。
2. 相似性單株抗體與參考藥品在品質特性上是否出現顯著地量化上的差異。
3. 配方組成上的相關差異（例如：使用了極少用於單株抗體的賦形劑）。

(三) 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，以及是否須執行體內試驗。若由體外試驗已可獲得令人滿意的比較結果，而且未有上述列舉之各項疑慮，或是這些疑慮並不相似性單株抗體進入人體試驗，則動物體內試驗可考慮予以免除。

(四) 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。由於單株抗體的專一性極高，大多數情況下，相關物種通常係非人類靈長類動物。無論何種情形，皆應考慮體內試驗的各種限制(例如，敏感度與變異性)。若相關物種或相關模式是不可行的，

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。

四、體內試驗

- (一) 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，應考量單株抗體的藥動特性與臨床用途，申請廠商應解釋試驗時程長短(包含觀察期)的選擇依據。
- (二) 若體內試驗的條件允許，應將相似性單株抗體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。
- (三) 一般而言，不建議使用非人類靈長類動物來執行重覆劑量毒性試驗。此外，亦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)。
- (四) 由於相似性單株抗體與參考藥品所採用的製造過程不盡相同，可能會出現不同性質的製程相關不純物(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。

(五) 產品相關變數在性質或數量上的差異(例如：醣基化的模式、電荷的變化)可能會影響單株抗體的生物功能，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。

(六) 相似性單株抗體不需進行其他常規之安全性試驗，例如：安全藥理試驗和生殖毒性試驗。

(七) 一般而言，相似性單株抗體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，可能仍需要評估相似性單株抗體的局部耐受性。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。

第四章 臨床試驗

一、試驗順序

- (一) 申請人應先執行藥動學及藥效學之比較性臨床試驗，接著為臨床療效及安全性的比較試驗。在特殊情況下，進行藥動學及藥效學的比較試驗，可足以證明臨床療效之相似性。但此種狀況應提供適當的科學證據加以說明。
- (二) 臨床試驗計畫之內容與性質，應視先前研究結果而定。

二、藥動學

- (一) 藥動學之比較性臨床試驗設計，應考量臨床背景、安全性、單株抗體之藥動性質（包含標的媒介清除率、線性或非線性藥動學、時間依變性、半衰期等），並參考藥品生體可用率及生體相等性試驗準則之規定。
- (二) 如有合理說明，建議可執行健康受試者的單劑量藥動試驗，以提供生物相似性相關的重要資訊。就藥動學之觀點而言，單劑量交叉試驗，並完整紀錄藥動曲線特徵，包括後期之排除相，為較建議採用之設計。惟單株抗體之半衰期較長，且有可能受免疫原性的影響時，則可能需要採取平行試驗設計。
- (三) 如不適合以健康受試者執行試驗，以病人進行試驗可能為較佳的選擇。假如單劑量試驗在病人不可行時，則應執行多劑量試驗。

在這種情形通常把藥動放在臨床療效試驗中進行為宜。

- (四) 生物檢體之分析，應建立合適之生體含量分析方法，並執行分析方法確效。
- (五) 進行藥動試驗所採用之族群可能與用以證實臨床療效者不同，得於臨床療效試驗中採樣，進行族群藥動之評估。其研究方法得採十大醫藥先進國家之標準。
- (六) 如果參考藥品具有靜脈和皮下注射兩種給藥途徑，且相似性單株抗體欲包含這兩種途徑時，最好兩種給藥途徑都要進行研究。然而，當皮下給藥的評估同時涵蓋吸收與排除，且吸收與排除的可比較性可藉由藥動參數，例如部分曲線下面積來證明相似性時，則可能可以免除靜脈給藥之評估。

三、藥動試驗採樣時間

- (一) 單劑量試驗之採樣時間，應以足可說明藥品於體內之吸收、分佈及排除為標準。
- (二) 多劑量試驗之採樣時間，應測量第一次給藥與最後一次給藥後血中濃度之變化。如無法測量最後一次給藥之血中濃度，其採樣時間至少需足以測定其穩定狀態之血中濃度。

四、藥動參數

- (一) 依試驗設計及給藥方式，應進行比較之主要藥動參數如下：

1. 如採單劑量試驗，以靜脈注射給藥時，主要參數為時間零至無限大之曲線下總面積($AUC_{0-\infty}$)，次要參數為最高血中濃度(C_{max})、到達最高血中濃度之時間(t_{max})、分布體積及半衰期等；如採單劑量試驗，以皮下注射給藥時，主要參數則應包括時間零至無限大之曲線下總面積及最高血中濃度，次要參數為到達最高血中濃度之時間、分布體積及半衰期。如無靜脈給藥之數據，應評估部分曲線下面積(partial AUCs)，以證明吸收相及排除相的相似性。

2. 如採多劑量試驗時，主要參數為在第一次給藥至第二次給藥間之截取曲線下面積(AUC_{0-t})及穩定狀態下給藥間隔時間之曲線下面積($AUC_{\tau,ss}$)，次要參數為穩定狀態下的最高血中濃度($C_{max,ss}$)以及最低血中濃度($C_{trough,ss}$)。

(二) 如發生對抗單株抗體之抗體(抗藥抗體)反應，應列入藥動評估之中，惟應注意最適當之採樣時間點。

五、相等性之評估

(一) 生體相等性之臨界值應事先定義。參與統計分析之參數，應取對數值先進行變異數分析(ANOVA)，其 α 值設定為零點零五，再計算藥品效應(Treatment Effect)之百分之九十信賴區間(90% Confidence Interval)。原則上主要參數之百分之九十信賴區間應

於零點八至一點二五之間。如主要參數之相等性臨界值較零點八至一點二五(80-125%)寬鬆，需充分證明其適當性。

- (二) 如相似性單株抗體之藥動性質，在特定適應症具有高變異性，則可能需要於該臨床療效試驗中，另設計探索性之藥動參數比較性試驗，並據以放寬相等性臨界值。

六、藥效指標

- (一) 藥效指標對某些單株抗體或適應症而言，有助於相似性的比較。

依不同的單株抗體與藥效指標的可行性，下列方案就理論而言是可行的：

- (二) 以藥效指標作為臨床療效相似性的支持性資料：

1. 若可行，藥動試驗可結合藥效指標，有助於整體相似性的比較。

若藥效指標可被精確的測量，且具足夠的靈敏度以偵測微小的差異，則可提供相當有意義的比較資料。若可行，建議同時採用多個藥效指標進行評估。

2. 在藥效評估方面，通常缺乏明確專一的藥效指標，可能需要將重點放在非臨床藥效評估，如體外試驗。

- (三) 以藥效指標作為臨床療效相似性的主要依據：

1. 申請者應嘗試探討劑量-濃度-反應的相關性，或時間-反應的相關性。此試驗中若選擇的劑量位於劑量-反應曲線的線性部分，

該資料將可能提供強而有力的證據，可做為生物相似性的重要依據。

2. 欲以藥效指標作為臨床療效相似性的主要依據，需符合下述兩個先決要件，若無法同時符合下述兩要件，則需執行臨床療效的比較性試驗：

(1) 已清楚瞭解劑量-反應的相關性。

(2) 至少一個藥效指標已被認定為可接受的臨床替代指標 (surrogate marker)，而且可以反映病人的臨床表現。此藥效指標所顯示之相似性結果須能用以確認相似性單株抗體藥品亦可與參考藥品達到相似的臨床效果 (clinical outcomes)。

3. 若欲採取藥效指標作為臨床療效相似性的主要依據，建議先與法規單位討論。討論時，請說明相等性臨界值範圍設定的合理性，以及該範圍所代表的差異不具臨床意義。

4. 須注意以下事項：

進行單劑量或重複劑量試驗比較試驗時，若選用的劑量落於劑量-濃度-反應曲線飽和範圍，即便有差異存在，亦難以區分不同的活性；然而，若採用劑量-反應曲線線性範圍的劑量可能導致給予病患過低的劑量。不可否認的是，單株抗體參考藥品

可能沒有劑量-反應的資料，而使病患暴露在相對低劑量的單株抗體下，可能導致病患更容易產生拮抗單株抗體的抗體，而使單株抗體的治療無效。

七、臨床療效

(一) 相似性單株抗體原則上應檢送我國或十大醫藥先進國所執行之相等性試驗(equivalence trial)，以證實其臨床療效之相似性。如有適當理由，經中央衛生主管機關事先同意，得以非劣性試驗(non-inferiority trial)取代之。

(二) 相似性單株抗體原則上得以現今的科學知識提出合理證明以申請擴增(extrapolation)適應症。

八、臨床安全

(一) 臨床安全應從藥動學或藥效學評估期間，即開始密切注意。應謹慎比較相似性單株抗體及參考藥品所產生不良反應之種類、嚴重度與頻率，尤其是參考藥品已知之不良反應。

(二) 對於沒有標準定義之安全參數，宜引用參考藥品於研發初期所採用之定義，或是參考藥品於安全監視期間所採用之定義。

(三) 申請人對於臨床安全之相似性，需提供充分之確認，包含免疫原性。且活性對照(actively controlled)之安全數據，通常應於上市前即進行收集，視單株抗體之性質、使用病人之數目及治療期間

而定。申請人在上市前需合理說明，未來安全監視期是否需再延長，並考慮是否將臨床試驗延伸至上市後之追蹤，以達到完整之治療週期。

(四) 若欲擴增(extrapolation)適應症，可能需額外提供安全性試驗結果(包括免疫原性)。

(五) 如欲以藥動及藥效學之比較性研究取代臨床療效之比較性臨床試驗，則應另外提供臨床安全性(包括免疫原性)之相似性資料。

九、臨床免疫原性

(一) 免疫原性之評估應採系統性與比較性之分析。如情況允許，不宜納入曾經以參考藥品治療之病人，或將此類病人列入次族群之分析，以研究先前的治療是否會影響免疫原性。

(二) 如相似性單株抗體之表現系統與參考藥品不同時，應檢送非預期免疫反應之比較性資料。

(三) 研究單株抗體藥品之免疫原性時，需視其藥品特性，選擇適當族群和劑量，進行研究。在符合人體試驗倫理規範之前提下，可考慮以健康成年人為受試者，或以較低劑量執行試驗。

(四) 如整體分析顯示相似性單株抗體較參考藥品，具較高之免疫原性時，申請人應進一步對試驗中未產生抗藥抗體反應之病人族群，就療效及安全性方面進行探索性次族群之分析，以證明不受免疫

反應影響時，相似性單株抗體及參考藥品之療效仍具相似性。

(五) 抗藥抗體之測定應執行生體含量分析方法確效。

(六) 由於抗藥抗體可能影響單株抗體之藥動及藥效學特性，可於進行臨床療效及安全比較性試驗之群體藥動及藥效學分析時，一併評估抗藥抗體對藥動及藥效的影響。

第五章 藥品安全監視

(一) 在查驗登記程序中，申請者應該提出風險管理計畫/藥品安全監視計畫，應檢附資料如下：

1. 依第四章第七項檢送文獻申請擴增適應症者，應提供該適應症之安全性資料，包括長期安全性資料，除非另有資料可證明不需檢附。
2. 依據參考藥品之藥理學，描述及預測其罕見與特別嚴重不良事件之發生率。藥品安全監視計畫應呈現所有已知之潛在風險，除需提供相似性單株抗體之相關資訊外，亦應告知有關參考藥品之安全規格。
3. 新安全訊號之偵測資料。
4. 長期臨床免疫原性資料。
5. 其他經中央衛生主管機關要求檢附之資料。

(二) 藥品安全監視計畫之適當性，需將生物相似性研究所得之整體數據，及參考藥品已知之安全性資訊納入評估，並考量是否進行風險最小化之措施(risk minimization activities)。對疑似與藥品相關之不良反應，應明示藥品名稱與批號，並明確鑑別是否與該批藥品之製造過程有關。

參考資料

1. 生物相似性藥品查驗登記基準, 2015 年 06 月 12 日
2. 相似性生物醫藥產品基準(EMA/CHMP/437/04 Rev 1)
3. 相似性單株抗體生物醫藥產品基準(草案)(EMA/CHMP/BMWP/403543/10)
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：品質議題(EMA/CHMP/BWP/247713/12)
5. 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/42832/05 Rev 1)
6. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product (FDA, 2015)
7. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product (FDA, 2015)