

## 藥品查驗登記審查準則－生物相似性藥品之查驗登記草案總說明

生物相似性藥品，係指生物性及生物技術衍生的藥品，在品質、安全及功效上，與已獲得上市許可之原開發生物藥品相似。隨著生物科技之進步，以及生物藥品專利陸續到期，發展生物相似性藥品已是產業趨勢，為促進生物產業發展，爰制定本準則，以說明生物相似性藥品的觀念，及建立生物相似性藥品的審查規定，俾提供上市申請的指引，以作為生物科技業者參考依據。

藥品查驗登記審查準則—  
生物相似性藥品之查驗登記草案

## 目錄

第一章：總則	2
第二章：品質議題	4
第三章：非臨床及臨床議題	8
附錄一：特定生物相似性藥品之產品準則	
(一)、重組人類生長激素	13
(二)、重組人類胰島素	16
(三)、重組人類顆粒細胞群落刺激因子	19
(四)、重組人類紅血球生成素	22
附錄二：參考文獻	26

## 第一章、總則

### (一)、定義

生物相似性藥品，係指申請人所開發之生物性及生物技術衍生的藥品，在品質、安全及功效上，與原本作為參考並已獲得上市許可之藥品相似。

### (二)、制定本準則之目的：

- 1.說明生物相似性藥品的觀念；
- 2.概述生物相似性藥品的基本原則；
- 3.提供上市申請的導引，說明相關的科學資訊，藉以協助產業界證實其所宣稱的相似性。發展生物相似性藥品的公司，應依行政院衛生署單位之管理規定。

### (三)、基本原則

#### 1.生物相似性研究的應用

- (1)由於生物性及生物技術衍生的藥品的複雜性，學名藥研究方法並不完全適用於此類藥品，而應遵循比較性分析為基礎的研究方法。
- (2)高純度的生物性及生物技術衍生的藥品，因其特性可詳細分析，適用於生物相似性的比較研究。
- (3)性質上難以分析的生物性及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、執行法規案例不足的產品；基因和細胞治療產品即屬此類。
- (4)生物性及生物技術衍生的藥品是否適用於生物相似性研究，將視目前分析技術的進展、生產製程、臨床及法規執行的經驗而定。
- (5)對於產品安全性及功效的要求，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。
- (6)生物相似性藥品在定義上並非一般小分子/化學學名藥。目前的科技仍無法檢驗出不同廠商製造的生物相似性藥品之間或與參考藥品比較的細微差異。因此，給予病患的特定藥品，應該明確鑑別，並確實執行藥物安全監測。

#### 2.參考藥品的選擇

- (1)生物相似性藥品的活性成分，其分子結構及生物功能上，均應與我國目前批准上市之參考藥品相似。
- (2)生物相似性藥品之品質、安全性及功效等之比較性研究(相仿性研究)，應全程使用同一種參考藥品，以便獲得一致性的數據及結論。
- (3)生物相似性藥品的劑型、劑量及投藥途徑，應與參考藥品相同。倘若劑型、劑量或是投藥途徑任何一項不同時，必須具備適當的非臨床與臨床試驗資料，以證實生物相似性藥品的安全性及其功效。
- (4)生物相似性藥品若與參考藥品具任何的差異，都必須進行適當的個案研究，以判斷其妥善性。

#### (四)、範圍

- 1.本準則適用範圍：以重組胜肽、重組蛋白質為活性成分的生物性及生物技術衍生的藥品，如生長激素(growth hormone)、胰島素(insulin)、紅血球生成素(erythropoietin)、細胞激素(cytokine)、干擾素(interferon)、介白素(interleukin)、群落刺激因子(colony-stimulating factor)、腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor)等及單株抗體等。
- 2.本準則不適用範圍：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。

## 第二章、品質議題

### (一)、說明

- 1.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。
- 2.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。
- 3.發展生物相似性藥品的廠商，事實上無法取得所有必需之資訊，可以針對參考醫藥產品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。
- 4.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醫藥產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

- 1.申請人應依現行法規之要求，現行之生物製劑製造相關法規，提供包含可證明測試藥品與參考藥品之相似性的詳盡技術文件(common technical document, CTD)。
- 2.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。此準則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

- 1.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基質、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。
- 2.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(會影響分子特性及包含製程相關的不純物)。申請人需證明

其製程是依據現行規範，並且能維持其一貫性和完整性。

3. 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)，以及完整性(生物和物理化學變化)。
4. 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)，都應該清楚確認其結果，並說明該結果與參考藥品比較所展現的生物相似性。
5. 進行比較性研究(相仿性研究)時，應以最終製程所製造之產品為試驗品，如此所得之臨床試驗結果，才能代表上市後每批次生產之生物相似性藥品的品質特性。

#### (五)、證明生物相似性之比較性研究(相仿性研究)

1. 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。
2. 生物相似性藥品與參考藥品是否具任何品質特性上的差異，應以實驗逐步釐清，俾能澄清生物相似性藥品在產品安全性和功效上的疑慮。
3. 生物相似性藥品之品質特性，無法和參考藥品完全相同。例如，活性成分的結構，常呈微小差異，如果是轉譯後修飾的變異，雖然可以接受，但必須證明其合理性。
4. 生物相似性藥品和參考醫藥產品在不純物資料的差異，也應依個案提出說明，並且由比較性研究(相仿性研究)之數據，證明無礙產品安全性和功效之品質特性。不純物的差異和產品相關物質之重大差異，影響生物相似性藥品的安全性和功效，所需的非臨床及臨床實驗數量，也相對隨之改變。

#### (六)、生物相似性藥品之參考藥品

1. 生物相似性藥品與參考藥品比較研究時，應分別針對終產品及其活性成分加以說明。
2. 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、安全性和功效時，應使用相同的參考藥品。
3. 參考藥品的商品名、藥物劑型、配方和效價，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。
4. 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)。不純物的比較分析也必須納入考量。如果能在最終產品階段，分析參考醫藥品活性成分的品質，可以不需針對純化的活性成分進行測試。
5. 如以美國藥典、歐洲藥典、世界衛生組織等所列之公認標準品作為參考樣品，有時因該參考品無明確的安全和功效等特性資料，難以進行活性成分的比較性研究(相仿性研究)，而無法與生物相似性藥品之活性成分比較分析，亦應說明。
6. 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。
7. 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，取得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，

以證明樣品製備過程的適當性，包括比對測試及參考藥品間活性成分的研究資料。

#### (七)、生物相似性藥品之分析方法

- 1.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）。
- 2.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。
- 3.說明特性分析的方法，是品質資料中必要部份，內容需含適當的驗證，證明該法足以達成相互檢驗的目的。
- 4.進行產品比較驗證時，其臨床試驗前之產品放行測試，應根據 ICH 指導原則中的「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

- 1.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穩定性測試以測量產品之降解速度。
- 2.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、二級及三級結構的測定。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

- 1.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。
- 2.生物測定法之實驗結果，應以經過國際或國內參考標準品校正後的活性單位表示；並且應該遵照衛生署認可之藥典中生物測定法的相關要求。

#### (十)、純度和不純物

- 1.生物相似性藥品及其活性成分的純度和不純物特性，可藉由比較分析程序，展開定性和定量的評估。
- 2.製造商若無法取得所有必要的資訊，以便詳盡地比較研究，但至少必須明確鑑定純度和不純物的特性。
- 3.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上市產品進行比較研究。此外，在保存於壓力條件下，樣品經選擇性降解(如氧化、二聚化)後的分析資料，也可應用於鑑別工作。
- 4.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研究，也可界定及比較藥品安定性的資料。
- 5.製程相關的不純物，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。

6.製程相關不純物的影響，應經由適當的研究，包括非臨床及或臨床試驗，予以確認。

#### (十一)、產品規格

- 1.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。
- 2.應建立允收標準，其合理性證明資料應包括：批次產品之非臨床及或臨床研究資料、批次產品製造之一致性、安定性研究結果，及相關的開發和比較性研究(相仿性研究)結果(品質、安全性和功效)。
- 3.規格書之擬定，應根據此藥品之比較測試經驗(品質、安全性和功效)，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。

### 第三章、非臨床及臨床議題

#### (一)、說明

1. 生物相似性藥品根據其研發過程及相關之最新資訊，建立該藥品之製程及品質管制流程。應與參考藥品進行比較性研究(相仿性研究)，方能證明生物相似性藥品具有相似的品質、安全性和功效。
2. 生物相似性藥品進行品質、安全性和功效的比較性研究(相仿性研究)，均應使用相同的參考醫藥產品。
3. 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。
4. 生物相似性藥品若超過一種適應症時，必須證明其對每種的適應症都具備相似的功效和安全性。不然，需分別就每一種適應症加以證明。證明的方式包含臨床試驗、可用的文獻資料，以及所有適應症中所牽涉之作用或受體(不論是否具有相同機制)。此外，不同的族群人種中，可能面臨的安全性考量，也應說明。在某些情況下，生物相似性藥品對某一項適應症治療的相似性，可推論至參考藥品所治療之其它適應症。

#### (二)、管理架構

1. 申請人應依現行法規之要求，提供詳盡的品質文件，包括本準則所要求之比較性研究(相仿性研究)資料。
2. 生物相似性藥品與參考藥品所進行之比較研究，必須證明其與參考藥品具有相似之功效和安全性。
3. 在整體品質概述中，非臨床和臨床試驗之議題，應說明於不同章節內，以利審核及交互參照相關數據。

#### (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。此準則不包括更動特定產品之製造過程的比較性研究(相仿性研究)。例如，上市許可授權後之製程變動。

#### (四)、非臨床試驗

1. 非臨床試驗是特性的比較研究，實驗設計應能檢測出藥品之間是否存在反應上的差異，而非只是了解反應本身。
2. 設計合適的非臨床試驗，需要清楚了解產品的特性。同時，應就功效和安全性潛在影響的觀點，審視從物理化學和生物特性分析研究所得到的結果。

- 3.非臨床試驗應考慮使用新發展的技術，或可考慮下述方法，並依照特定個案，專門為某產品而設計。在非臨床試驗綜合概要說明中，應充分地解釋使用方法的適當性。
- 4.體外試驗：系列的受體結合研究或細胞試驗，進行活性的比較研究，及發覺無法進行比較研究時的可能因素。這些測試方法可取自與品質管控相關的生物測定法。
- 5.動物試驗：動物試驗之設計，應能獲得大量的資訊及詳細比較參考藥品及生物相似性藥品。實驗動物需使用已知的物種，並使用現今科技。
- 6.進行動物試驗時，應考慮監測下述試驗評估指標，
  - (1)與臨床試驗有關的藥效學作用及活性。
  - (2)非臨床毒性測試，至少需有一項重複劑量之毒性試驗，包含毒物動力學之測量。毒物動力學的測量，應包括抗體力價、交叉反應及中和能力。
  - (3)非臨床毒性試驗的時間長短，應足以鑑別可能的毒性及或免疫反應的差異為準。試驗時間之訂定，應說明其合理性。
  - (4)如果有特殊的安全考量，應在同一重複劑量毒性研究中，納入相關的觀察指標，如局部的耐受性。
  - (5)不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、致突變性和致癌性試驗，除非重複劑量的結果顯示有此需要。

#### (五)、臨床試驗

- 1.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。
- 2.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，以代表上市產品的品質特性。若無法執行，應該提供適當的附加資料，證實和支持其正當性。
- 3.臨床比較性試驗，應按標準程序執行，先為藥動學及藥效學試驗，次為臨床功效試驗。在某些情況下，應根據本準則確認的藥動學及藥效學規則，進行藥動學及藥效學試驗，以證明治療之等效性。
- 4.藥動學試驗
  - (1)藥動學之比較研究設計，應能鑑別藥動學的關鍵參數，以證明生物相似性藥品和參考藥品之間的臨床試驗。
  - (2)藥動學試驗時，應特別考量蛋白質固有的特性。
  - (3)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，也可研究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)在一般性的交叉設計，例如治療性抗體和聚乙烯二醇化蛋白質，或遇有可能形成抗藥物抗體之蛋白質等情況時，並不適合檢驗長半衰期的治療性蛋白質時應敘明。
  - (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，考慮所有可利用的功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。
- 5.藥效學試驗

- (1)選擇藥效學試驗的指標，應依據與該藥品治療功效的相關性。
- (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)研究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，可了解暴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。
- (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。

#### 6. 確認性藥動學及藥效學試驗

- (1)證明臨床可比較性(相仿性)時，一般而言，需進行比較性臨床試驗。然而，若以下所有條件皆能符合，生物性相似藥品和參考藥品之藥動學及藥效學的比較性研究(相仿性研究)，就足以證明其可比較性(相仿性)：
  - (1.1)參考藥品的藥動學資料，已詳細分析清楚。
  - (1.2)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，生物性藥品的作用機制，仍會因疾病而有不同。
  - (1.3)參考藥品的治療濃度反應曲線，即劑量及暴露量與反應及功效之間的關係，已有合理之描述。
  - (1.4)某種認定的藥效學指標，或功效替代指標，其與產品的劑量及暴露量的關係，也已清楚瞭解。
  - (1.5)當治療反應指標的變化，可以解釋大規模的臨床結果時，該藥效學的指標，可視為功效上的替代性指標。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 $\alpha$ 干擾素的作用。
  - (1.6)藥動學及藥效學試驗中，所選擇的替代性指標之適當性，必須完整地證明。
- (2)研究生物相似性藥品之藥動學及藥效學時，必須提出合理的劑量範圍，以證明測定方法之靈敏度。
- (3)藥動學和藥效學參數之臨床可比較性(相仿性)，其極限值之界定，必須列為優先研究項目，且必須證明其合理性。

#### 7. 功效試驗

- (1)證明生物相似性藥品之臨床可比較性(相仿性)時，應進行比較性臨床試驗。
- (2)所有臨床可比較性(相仿性)試驗的設計，必須確保測定方法的靈敏度。臨床可比較性(相仿性)的極限值，應事先界定，並針對臨床試驗背景，證明其合理性。
- (3)當臨床可比較性(相仿性)試驗設計不可行時，應尋找其它試驗設計，且需與衛生主管機關討論其用途。

#### (六)、臨床安全性和藥物安全監測之要求

1. 生物相似性藥品的功效，即使可與參考藥品相互比擬，但其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)。
2. 安全性資料所需之測試患者數量，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。

- 3.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。
- 4.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。
- 5.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。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安全警訊，或同類型產品出現安全問題時，所衍生的安全管控。
- 6.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。
- 7.藥品安全性文件中，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。

#### (七)、免疫原性

##### 1.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，缺乏對正常內源性或外源性蛋白質的耐受性，或因疾病或療程而抑制患者的免疫反應。
- (3)抗體類別、親和性及特異性，可因個體間而變異甚大；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。

##### 2.免疫反應的後果

- (1)藥品所引起的免疫反應，可嚴重影響臨床安全性和功效，例如，中和抗體可直接改變藥效學作用；任何結合性抗體也能影響藥動學試驗。
- (2)抗藥物抗體所造成的藥品改變，可能是藥動學和藥理學組合變化的結果。抗體形成可改變治療性蛋白質的清除率，尤以增加最為常見。

##### 3.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功效的影響。
- (2)針對不同的治療適應症，應分開考慮其免疫原性的風險。

##### 4.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，也應考慮血液內抗原所造成的干擾。取樣抗體測試時，也應證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核定。

#### 5.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)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。

(3)抗體測試必須納入所有的臨床試驗中。

(4)免疫原性對過敏症、注射反應、自體免疫和功效喪失的作用，也應考慮。

(5)委託試驗時，應註明不良事件之可能性，包括與功效喪失有關的狀況，以便在相關報告能夠提出說明。

## 附錄一：特定生物相似性藥品之產品準則

### 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代謝、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，如活性成分、產品相關之成分，以及不純物特性(例如去胺基化和氧化形式及聚集物)之分析技術。

#### (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功效。

#### (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

1. 在進入臨床試驗之前，應進行非臨床研究。

(1) 非臨床試驗是特性的比較分析，實驗設計應能檢測出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。

2. 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)活體試驗：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。(本法可取自品質相關的生物測定法)

### 3.毒理試驗

(1)應提供至少一項相關的動物(如大鼠)實驗資料，顯示重複劑量毒性試驗所得到的結果。研究時間至少為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。試驗均應符合「藥品非臨床試驗安全規範」。

(2)應提供至少由一種實驗動物所得到之局部耐受性資料。局部耐受性測試，宜納入上述之重複劑量毒性研究中。

(3)不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、致突變性和致癌性試驗。

## (六)、臨床試驗

### 1.藥動學試驗

(1)應利用皮下注射單一劑量之交叉研究，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，但其本身內源性生長激素製造是否已受到抑制，需要考慮，例如曾經使用過生長抑制素類似物。

(3)主要的藥物動力學參數是血中濃度對時間所作曲線下的面積(AUC)，次要的藥物動力學參數是血中最高濃度(C<sub>max</sub>)和半衰期(T<sub>1/2</sub>)。

(4)可比較性(相仿性)的極限值，主要是依臨床試驗背景而事先界定，不過需證明其合理性。

### 2.藥效學試驗

(1)藥效學評估研究應視為比較性藥物動力學研究的一部分，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不宜作為研究的替代指標，以反映重組人類生長激素的功效。

### 3.臨床功效試驗

(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功效的可比較性(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終點的準確性。

(4)從基礎值到試驗比較階段之間，受試者身高增長速度的標準偏差，宜作為主要療效指標；而身高數值標準偏差的變化，以及身高增長速度的變化，則建議作為次要療效指標。

(5)測試之進行

(5.1)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。

(5.2)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，即每天在同一時間點、同一位觀測人員、以同一的測量裝置測量。

(5.3)治療等效性之臨界值，其在臨床背景中的適當性，需予以證明；測定法的靈敏度，也需考量。

(5.4)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。

(5.5)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；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。

(5.6) 可比較性(相仿性)的極限值應事先界定，並證明在臨床背景的適當性，以作為檢定此研究之基礎。

#### 4.臨床安全

(1) 從功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)參與功效試驗患者，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)、禁食後胰島素和血液葡萄糖含量。

#### 5.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

1.生物相似性藥品所聲稱之適應症，應已具備適當的功效和安全證明。

2.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、重組人類可溶性胰島素

治療用胰島素是由 51 個胺基酸組成、含有雙硫鍵的異雙元體，無轉譯後的醣化修飾。胰島素的作用主要是刺激胰島素受體，也是類胰島素生長因子-1 受體的自然配體，但結合力較弱。治療用胰島素的來源包括動物組織萃取，化學半合成，以及利用不同的重組技術進行產製。抗人類重組胰島素的抗體，常見於接受治療病人的體內，主要是因交叉反應而引起，卻少有功效或安全上的影響。重組人類胰島素產品及其不純物，是否可能引發專一性抗體，仍需進一步評估；其與患者有關的免疫反應，以及可能的風險因素，目前仍未詳知。

### (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。

### (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

1.在開始進行臨床試驗之前，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藥品之間是否存在反應上的差異，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。

### 2.藥效學試驗

(1)體外試驗：應利用體外親和力測定法、胰島素和類胰島素生長因子-1 受體結合法，及內在活性測試，評估特性上的任何差異；部分資料可從測量效價之生物測定數據中引用。驗證可比較性(相仿性)之測定法時，要求其具有適當的靈敏度，足以檢測出微小差異。此外，每種濃度-反應曲線之稀釋劑量實驗，需有足夠樣品數，這樣才能說明整體濃度-反應的關係。

(2)活體試驗：藥效學的活體試驗，其靈敏度常不足以檢測出體外測定法未曾發現的非等效性，因而通常不需納入比較性研究(相仿性研究)中。

### 3. 毒理試驗

(1)應提供至少一項相關的動物(如大鼠)實驗資料，顯示重複劑量毒性試驗所得到的結果。研究時間至少為 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。試驗均應符合「藥品非臨床試驗安全規範」。

(2)應提供至少由一種實驗動物所得到之局部耐受性資料。局部耐受性測試，宜納入上述之重複劑量毒性研究中。試驗需符合「藥品非臨床試驗安全規範」

(3)不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、致突變性和致癌性試驗。

## (六)、臨床試驗

### 1 藥動學試驗

(1)應利用皮下注射單一劑量之交叉研究，確定生物相似性藥品和參考藥品之相對的藥動學特性。應以時間-濃度之特性，提出綜合性的比較資料，包括以血中濃度對時間所作曲線下的面積(AUC)作為主要臨床試驗指標，血中最高濃度(Cmax)、到達該濃度所須的時間(Tmax)及和半衰期( $T_{1/2}$ )作為次要臨床試驗指標

(2)建議以第一型糖尿病的病患進行研究。任何導致藥動學變化的因素，都應納入考量中，如胰島素的劑量和注射部位，以及皮下脂肪的厚度。

### 2 藥效學試驗

重組人類可溶性胰島素的臨床活性，依低血糖反應的時間-作用特性而定。低血糖反應，是藥效學和藥動學的結合變化。在證明可比較性(相仿性)時，以藥效學研究資料最為重要；雙盲、交叉的高胰島素血症，以及和正常葡萄糖血症之鉗定模式，兩者皆適合該項特性分析。葡萄糖輸注率數據，以及血清游離胰島素濃度之比較性的資料，都是必備。同時，研究的族群和研究的時間，其選擇的適當性，也應證明。

### 3 臨床功效試驗

若從藥動學和藥效學的資料，即可推斷臨床的可比較性(相仿性)，則中間產物或臨床變異體的功效試驗，即不需要。。

## (七)、臨床安全性

### 1. 免疫原性

皮下注射給藥至少需 12 個月，方能清楚免疫原性的問題；因而，比較研究期間，應至少為 6 個月，並在上市核准前完成。12 個月的臨床結果，則可作為上市後資料的一部分。。生物相似性藥品和參考藥品產生抗體的頻率，應為主要測量值。試驗計畫應考慮研究族群之適當性，包括是否曾經接受過胰島素治療之病史，以及先期分析免

疫原性對臨床研究的影響(糖血症的控制、胰島素的劑量需求、局部和全身性過敏反應)。

## 2.局部反應

非臨床和短期臨床試驗中，若發現任何安全性的疑慮時，則需進行另外局部耐受性評估後方能上市。否則，應於免疫原性試驗中，嚴密監控並且詳細記錄安全性。

### (八)、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。

## 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 個胺基酸組成的多胜肽單鏈蛋白質，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，但未見抗體產生報告；在功效或安全性的試驗中，未曾偵測到抗體。

### (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，包括癌症化療後，或進行骨髓移植前之骨髓摧毀性療法(myeloablative therapy)後，可縮短患者的嗜中性白細胞減少症(neutropenia)的期間；活化周邊血液先驅細胞(peripheral blood progenitor cells, PBPCs)；治療嚴重的先天性、週期性或後天性嗜中性白血球減少症；人類免疫缺陷病毒(HIV)感染末期之患者，治療其持續性嗜中性白血球減少症。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

- 1.非臨床試驗是特性的比較分析，實驗設計應能檢測出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。

### 3. 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，應藉由適當的體外受體結合測定法證明。比較性研究(相仿性研究)所使用的測定法，需具有適當的靈敏度，可檢測出兩者之間的差異。同時，每一個稀釋劑量都需有足夠樣品數，才能完整地呈現濃度-反應之間的整體關係。
- (2) 體內試驗：缺乏或非缺乏嗜中性白血球的活體啮齒類動物，都是比較生物相似性藥品和參考藥品之藥效學作用的研究模式。

### (六) 毒理試驗

1. 相關的動物驗資料，包括測試重複劑量毒性的數據，必須提供送審。動物研究期間至少為 28 天；試驗需包含(1)藥效學測量及(2)適當的毒物動力學測量，且以免疫反應為測定主項。請參照「藥品非臨床試驗安全規範」。
2. 動物局部耐受性資料，必須提供送審；局部耐受性測試，也可納入重複劑量毒性試驗中。請參照「藥品非臨床試驗安全規範」。
3. 其他常規之毒理試驗並不需要，如安全性藥理試驗、生殖毒性試驗、致突變性和致癌性試驗。

### (七)、臨床試驗

#### 1. 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) 血中濃度對時間所作曲線下的面積(AUC)為主要的藥動學參數；次要參數為血中最高濃度( $C_{max}$ ) 和半衰期( $T_{1/2}$ )。
- (3) 應遵循證明生體相等性的一般原則。

#### 2. 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) 選擇使用劑量時，應就劑量-反應曲線直線上升段為參考標準。多劑量的研究，將有助於了解重組產物的藥效。
- (3) 應以嗜中性白血球計數(absolute neutrophil count, ANC)的絕對值，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。

#### 3. 臨床功效試驗

- (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，嗜中性白血球嚴重減少的反應，是否能緩和或預防。化療應為熟知會導致嚴重嗜中性白血球減少症之療程。化療模式的可比較性(相仿性)研究，僅需二種治療組別即可。如果使用其他化療療程，則應包括安慰劑在內的三種試驗組別。
- (2) 主要功效的變異，以及嚴重嗜中性白血球減少( $ANC$ 低於  $0.5 \times 10^9/L$ )的時間，其在

可比較性(相仿性)誤差範圍上，是否仍可接受，必須證明。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，這皆是次要因素；主要的觀察重點應於第一次化療週期。

(3)化療導致的嗜中性白血球減少症，若為臨床研究模式，以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)。試驗委託者應尋專家意見，包含研究設計和時間、劑量選擇、功效及藥效學指標，和可比較性(相仿性)的極限值。

#### (八)、臨床安全性

臨床安全性的資料，應由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，其數量應足以評估不良副作用的特性，包括骨骼疼痛和實驗室檢測值的異常。

#### (九)、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。針對缺乏功效的事件，特別是在患者進行血液原始祖細胞(haematopoietic progenitor cell)移植，必須加以監控。

## 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 and 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、藥物功效和安全性，尤其是免疫原性。

### (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、癌症患者化療後的貧血症，以及以自身輸血備用之患者。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

1. 在進行臨床試驗之前，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。

2. 藥效學試驗

(1)體外試驗：生物相似性藥品和參考藥品之間，任何反應性的變化，都需要藉比較性生物測定所得到的資料(如受體結合的研究、細胞增生試驗)，仔細評估。測定的方法，可引用與品質監控相關之生物測定法。

(2)活體試驗：生物相似性藥品和參考藥品之間，其彼此的紅血球再生作用評估，應該利用適當的動物實驗定量比較(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；或可以從品質相關的生物測定法中取得資料)。其它關於紅血球再生活性的資料，則需抑賴重複劑量之毒性試驗收集。

### 3. 毒理試驗

(1)至少一種相關的動物(如大鼠)試驗結果，包括測試重複劑量毒性的資料，必須提供送審。試驗期間至少為4週；(2)適當的毒物動力學測量，測定的重點是免疫反應。

(2)至少一種相關動物局部耐受性的資料，此測試也可納入重複劑量毒性試驗中。

(3)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，並不需要。

## (五)、臨床試驗

### 1. 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，應由皮下及靜脈注射單一劑量之交叉研究確定之。

(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。主要的藥物動力學參數為血中濃度對時間所作曲線下的面積(AUC)，且次要的藥物動力學參數為血中最高濃度( $C_{max}$ )和半衰期( $T_{1/2}$ )或清除率/生體可用率(CL/F)。

(3)事先界定等效性的極限值，並針對臨床試驗背景，證明界定的合理性。

(4)試驗設計應考量靜脈注射及皮下注射時，紅血球生成素在半衰期( $T_{1/2}$ )及劑量依賴性清除率的差異。

### 2. 藥效學試驗：

(1)藥效學研究可視為比較性藥物動力學研究的一部分，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. 臨床功效試驗

(1)生物相似性藥品和參考藥品之間，彼此臨床上可比較性(相仿性)之證明，至少需2種適當檢定力、隨機化、平行對照組之臨床試驗。

(2)臨床試驗應以雙盲測試展開，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)臨床試驗宜藉目前最敏感的模式，例如，以腎臟性貧血症的病患作為研究目標。同時應排除造成貧血的其他因素。試驗應分為貧血症治療過程中的「劑量調控階段」(correction phase)研究，以及病患接受重組人類紅血球生成素之「劑量維持階段」(maintenance phase)研究。貧血症治療階段期間，測定動力學反應和劑量之「劑量

調校階段」研究研究，應只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)未接受重組人類紅血球生成素治療或沒有接受輸血的病患。建議比較階段應至少 6 個月，在病患維持固定血紅素量及紅血球生成素劑量時，以建立相似的和參考藥品之間臨床功效的可比較性(相仿性)。若為較短期之研究，則應證明其合理性。「劑量維持階段」之研究設計，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。接受參考藥品劑量三個月的病患(在穩定的重組人類紅血球生長素劑量和未接受輸血的療程，其穩定的血紅素量介於目標範圍內)，應隨機分配至兩比較組。之後，將研究受試者隨機分配至各治療組別，並追蹤至少三個月，理想上是 6 個月以避免之前治療效果的影響。

在這兩種研究過程中，重組人類紅血球生成素劑量應以逐步調校方式進行，以達到(調校階段研究)和維持(維持階段研究)目標血紅素的含量，並應清楚地制訂出，需要改變重組人類紅血球生成素劑量的法則(algorithm)，血紅素的目標範圍與調校時程應符合當今的臨床慣例。

- (4) 在劑量調校階段的研究中，「病人血紅素增加之反應速率」(haemoglobin responder rate)，(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。在劑量維持階段的研究中，「血紅素維持率」(haemoglobin maintenance rate)(病人在沒有輸血的情況下，維持血紅素於預先指定之範圍內的比例)或血紅素的改變，是較好的主要療效指標。而重組人類紅血球生成素劑量，應該同列此二種研究的共同主要療效指標。當在偵測治療效應的可能差異時，紅血球生成素調校至可達到預期反應的劑量，會降低血紅素相關療效指標的敏感度。二者共同主要療效指標的等效極限值須事先指定，並適當的評估做為檢定研究的基礎。病患輸血的需要，則可視為次要療效指標。
- (5) 腎臟病患在血液透析前，和已例行接受血液透析，兩者所需恢復血紅素量的重組人類紅血球生成素之劑量不同，這兩種試驗族群應分別進行研究。
- (6) 皮下注射及靜脈注射兩種給藥途徑的治療等效性，應分別證明，並在上述兩種試驗族群中分開進行研究(如在透析前族群中，以皮下注射紅血球生成素進行調校階段研究，或在血液透析族群中，以靜脈注射紅血球生成素進行維持階段研究)。

#### (六)、臨床安全性

1. 從功效試驗之比較性安全資料即足以提供適當的上市前安全性資料庫。
2. 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，並建議保留「調校階段」和「劑量維持階段」研究的樣本。
3. 偵測抗紅血球生成素抗體的檢測方法，其是否具足夠的特異性和靈敏度，應經驗證。

#### (七)、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. 為了進一步研究生物相似性藥品之安全性資料，特別是罕見的嚴重不良事件，如免疫造成的 PRCA，安全性資料應收集來自所有已核准適應症之病人。

(八)、適應症的擴增應符合下述原則

若申請人可適度證明應用在腎性貧血之功效與安全性，則允許擴增至參考藥品之其他適應症。

附錄二：參考文獻

1. 藥品非臨床試驗安全規範
2. 以生物科技衍生的蛋白質作為活性成分之醫藥產品的比較性指南：品質議題
3. 以生物科技衍生的蛋白質作為活性成分之醫藥產品的比較性指南：非臨床和臨床議題
4. 相似性生物醫藥產品準則 (CHMP/437/04)
5. 以生物科技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/4348/05)
6. 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/42832/05)
7. ICH Q2B 「分析程序之驗證：定義和術語」及「分析程序之驗證：方法」 (CPMP/ICH/285/95)
8. 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 (CPMP/ICH/365/99)
9. 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 (CPMP/ICH/384/95)
10. ICH S6：生物技術衍生之藥物的非臨床安全評估指南之備註(CPMP /ICH /302 /95)
11. 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(CPMP /ICH /363/96)
12. ICH E10：在臨床試驗中選擇控制組指南之備註(CPMP/ICH/364/96)
13. 治療性蛋白質之藥動學的臨床研究指南(EMA/CHMP/89249/04/in pre)
14. 重複劑量毒性指南之備註(CPMP/SWP/1042/99)
15. 醫藥產品之非臨床局部耐受性測試指南之備註(CPMP/SWP/2145/00)
16. 治療糖尿病之醫藥產品的臨床研究指南之備註(CPMP/EWP/1080/02)