

副本

檔 號：

保存年限：

行政院衛生署食品藥物管理局 公告

11564

台北市南港區昆陽街161-2號

受文者：行政院衛生署食品藥物管理局(藥品及新興生技藥品組)

發文日期：中華民國99年12月22日

發文字號：FDA藥字第0991412941號

附件：「生物相似性藥品查驗登記技術性資料審查重點表」資料1份

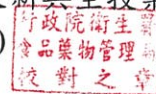


主旨：公告「生物相似性藥品查驗登記技術性資料審查重點表」。

公告事項：

- 一、公告機關：行政院衛生署食品藥物管理局。
- 二、「生物相似性藥品查驗登記技術性資料審查重點表」，如附件。本公告另載於衛生署食品藥物管理局網站(網址：<http://www.fda.gov.tw>)之「本局公告」網頁。

副本：台灣區製藥工業同業公會、中華民國製藥發展協會、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、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、台灣醫院協會、中華民國生物產業發展協會、財團法人醫藥品查驗中心、行政院衛生署食品藥物管理局(藥品及新興生技藥品組)、行政院衛生署食品藥物管理局(企劃及科技管理組)(均含附件)



局長 康熙洲

生物相似性藥品查驗登記技術性資料審查重點表

2010/12/21

技術性資料審查項目	備註*	說明**
化學製程管制(CMC ; Chemistry; Manufacturing and Controls)		
細胞庫之特性與試驗 (Characterization and test of cell banks)	R	請參考「藥品查驗登記審查準則-基因工程藥品之查驗登記」及 ICH Q5A、ICH Q5D。有關使用胎牛血清的安全性可參考 CPMP/BWP/1793/02。
攜帶表現基因載體之特性 (Characterization of expression vectors)	R	請參考「藥品查驗登記審查準則-基因工程藥品之查驗登記」及 ICH Q5B。
發酵製程 (Fermentation process)	S	請參考「藥品查驗登記審查準則-基因工程藥品之查驗登記」。
發酵製程之確效 (Validation of fermentation)	SB	請參考「藥品查驗登記審查準則-基因工程藥品之查驗登記」。
純化過程 (Purification process)	S	請參考「藥品查驗登記審查準則-基因工程藥品之查驗登記」。
純化過程確效 (Validation of purification)	SB	請參考「藥品查驗登記審查準則-基因工程藥品之查驗登記」。
病毒清除 (Viral clearance)	R	請參考 ICH Q5A。
證明生物相似性之比較性研究(Comparability)		請參考「藥品查驗登記審查準則-生物相似性藥品之查驗登記」。
分子結構 (Structures)	R	
結構異質性 (Heterogeneity)	R	
生物活性 (Potency)	R	
純度 (Purity)	R	列入放行試驗之分析方法須證明其適用性(一般指依據藥典之方法)及完成確效(尤其是非依據藥典之方法)。
不純物 (Impurity)	R	列入放行試驗之分析方法須證明其適用性(一般指依據藥典之方法)及完成確效(尤其是非依據藥典之方法)。
安定性 (Stability)	R	此試驗可協助偵測於特性分析比較時未察覺之較細部的差異。一般而言,加速及壓力條件可以更有效了解並比較兩者之降解產物是否相似。
關鍵性步驟管制 (Control of critical step)		
實地查核 (Inspection)	SB	
書面文件 (Documentation)	R	
關鍵性製程確效(Critical Process validation)		
實地查核 (Inspection)	SB	
書面文件 (Documentation)	R	

有效成分檢驗規格與方法及成績書 (Specification of active substances)	R	請參考「藥品查驗登記審查準則-基因工程藥品之查驗登記」及 ICH Q6B。
有效成分安定性試驗 (Stability of active substance)	R	須檢附書面作業程序及其檢驗報告。請參考「藥品安定性試驗基準」。
分析方法確效 (Analytical validation)	R	請參考 ICH Q2(R1)。
配方劑型 (Formulation)	R	
賦形劑檢驗規格與方法及成績書 (Specification of non-API)	R	
成品檢驗規格與方法及成績書 (Specification of products)	R	請參考「藥品查驗登記審查準則-基因工程藥品之查驗登記」及 ICH Q6B。
有效成分與賦形劑相容性 (Compatibility of formulation excipients)	R	
成品製程控管 (In process control of product manufacture)	SB	
成品安定性試驗 (Stability of products)	R	須檢附書面作業程序及其檢驗報告。請參考「藥品安定性試驗基準」。
包裝材質相容性 (Container closure compatibility)	R	
核准後細胞株批號變更之審查 (Post-approval batch change review)	N	
非臨床議題(Non-clinical issue)		
一種與試驗藥物藥效相關的動物品種 (One relevant animal species)	R	試驗藥物必須在試驗動物品種上產生與人類相當之藥效者，為相關的試驗動物品種。
第二種動物品種 (Second animal species)	N	若無法證明試驗動物品種為與試驗藥物藥效相關，需提供 2 種動物品種需包括一種非啮齒類動物。
比較性藥效評估(Comparative efficacy evaluation)		
體外生物活性測試 (In vitro bioactivity and potency)	R	例如：結合試驗與/或細胞試驗等。
人類疾病動物模式 (Disease animal model)	N	若藥典有記載，依藥典敘述執行。
藥物劑量效應 (Dose-response)	B	若需提供，應在人類疾病動物模式試驗中進行比較，並獲得藥物劑量效應曲線圖(Dose-response curve)。
動物藥物動力學 (Animal pharmacokinetics)	B	例如：探討藥物吸收、分佈、代謝、排泄等性質。
比較性安全性試驗評估(Comparative safety evaluation)		
重覆劑量毒性試驗包括組織病理檢驗 (Repeated dose toxicity with histopathology)	R	試驗設計與執行須至少符合我國「藥品非臨床試驗安全性規範」，與「藥物非臨床試驗優良實驗室操作規範」之相關規定，提供完整報告供審。試驗期間若無特別指定，必須有足夠的給藥期間與停藥期來觀察毒性與免疫反應的產生，及其可回復性(reversibility)。
免疫原性試驗 (Immunogenicity)	R	可合併於重覆劑量毒性試驗進行。

局部耐受性 (Local tolerance)	R	
毒理動力學 (Toxicokinetics)	B	應能反映毒性試驗之暴露量。
生育力 (Reproductive performance)	N	若重覆劑量毒性或臨床試驗中發現有異於參考藥物之安全性疑慮時，需提供。
生殖與發育毒性 (Reprotoxicity and developmental toxicity)	N	
基因毒性 (Genotoxicity)	N	
致癌性 (Carcinogenicity)	N	
臨床議題(Clinical issue)		
藥動學試驗 (PK study)	R	原則上採單一劑量與對照參考品比較之藥動學試驗 (Single dose comparative PK study)。
藥效學試驗 (PD study)	B	得與藥動學試驗或臨床功效試驗之一合併評估。
安慰劑對照試驗 (Placebo-controlled trial)	R	須顯示與安慰劑之臨床藥效有統計學上的差異。如不宜與安慰劑比較之藥品，應執行下述之臨床功效試驗且不得在 102 年 12 月 31 前申請免除。
臨床功效試驗 (Efficacy study)	B	優先採相等性試驗 (Equivalence trail)。如採不劣於參考藥品試驗 (Non-inferiority trail)，新增適應症須另行提供本品之臨床資料。
上市後風險管理計畫(Postmarketing Risk management plan)		
臨床功效試驗計畫書 (Efficacy study protocol)	R	前項於 102 年 12 月 31 日前已檢送臨床功效試驗者，得免再送臨床功效試驗計畫書。
上市後風險管理計畫書(申請新藥上市許可時檢送) (RMP protocol submission in NDA)	R	
每一種適應症之本國族群風險資料 (Population risk data of each indication)	B	
嚴重藥物不良反應 (Serious ADR)	D	
未預期嚴重藥物不良反應 (Unexpected serious ADR)	B	
參考藥品(對照品)之藥物不良反應資料 (ADR of reference drug (published data))	R	
預期觀察追蹤案例數目 (Expected case number)	R	
期中及期末報告日期 (Final and midterm report date)	R	
報告之格式 (Report template)	R	
預定之查核時間及項目 (Pre-specified check points and date)	R	
發生未預期之藥物不良反應之管理計畫書 (Management plan of unexpected ADR)	R	
投與藥物第一週之人體細胞激素監測 (Cytokine monitor at 1 week)	D	
投與藥物第四週之人體淋巴球增生試驗	D	

(Lymphocyte proliferation test at 1 month)。		
教育訓練計畫書 (Education plan)	R	應給予醫護人員或病患及其照顧者衛教，詳細說明該藥品之相關資訊、注意事項及可能發生之不良反應。
藥品流向追蹤計畫書 (Traceability plan)	R	
隨定期安全性報告檢送每季藥物銷售報告 (Quarterly sales report with PSUR)	R	銷售至醫療院所記錄及藥品批號紀錄。
藥師調劑紀錄報告 (Pharmacist verification report)	D	藥品使用流向。
藥品使用登錄計畫書 (Registry plan)	D	處方醫師及接受治療病患之登錄及追蹤。
順從性監控計畫書 (Compliance monitoring plan)	R	監控執行此風險管理計畫之成效及完成度。
順從性監控修訂 (Compliance monitoring revision)	D	風險管理計畫中之執行策略落實程度未符合預期時，應提出修正計畫書以落實風險最小化之原則。
風險管理計畫之自我評估 (Self evaluation of the plan)	R	所擬各項管控計畫是否有效執行的評估方法。
上市後風險管理計畫執行人員之資格 (Qualification of RPM investigators)	R	人員之資格審核及教育訓練。代理人之資格審核，教育訓練及任務交班。
期中及(或)期末報告查核 (Final and/or midterm report inspection)	R	

*備註：

R：廠商須檢附該項目之資料提供審查。

B：廠商須檢附該項目之資料提供審查，但廠商若於 102 年 12 月 31 日前提出新藥上市許可之申請(NDA；New Drug Application)，得予寬限暫緩檢送該項目之資料提供審查。

N：(1)廠商提出人體臨床試驗 (IND；Investigational New Drug) 申請後，所申請藥品如有療效或安全之顧慮者，應依中央衛生主管機關要求，另檢送相關資料提供審查。

(2)針對特殊之品項，須檢附該項目之資料提供審查。

S：須完成查廠程序並提出符合藥品優良製造規範(GMP)之查廠證明文件。

SB：須完成查廠程序並提出符合藥品優良製造規範(GMP)之查廠證明文件，但廠商若於 102 年 12 月 31 日前提出新藥上市許可之申請(NDA)，得予寬限暫緩檢送。

D：(1)廠商提出新藥上市許可之申請(NDA)後，所申請藥品如有療效或安全之顧慮者，應依中央衛生主管機關要求，另檢送相關資料提供審查。

(2)針對特殊之品項，須檢附該項目之資料提供審查。

**說明：

(1) 其他未載於本表之資料，仍請依衛生署 94 年 01 月 07 日公告之「藥品查驗登記審查準則」、91 年 01 月 03 日公告之「藥品查驗登記審查準則-基因工程藥品之查驗登記」及 97 年 11 月 21 日公告之「藥品查驗登記審查準則—生物相似性藥品之查驗登記」辦理。

(2) 本文件僅代表本局目前對生物相似性藥品之審查考量，如果有任何符合法規之替代方法或科學證據，可檢具資料向本局提出申請。