

**ICH E16: 藥品或生物製劑研發相關之
生物標記資格認定：建議檢送資料之
內容、架構及格式指引（草案）
（ Biomarkers Related to Drug or
Biotechnology Product Development:
Context, Structure and Format of
Qualification Submissions ）**

衛生福利部食品藥物管理署

中華民國 111 年○○月

前言

國際醫藥法規協和會（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH）於 2010 年發布 ICH E16（Biomarkers Related to Drug or Biotechnology Product Development: Context, Structure and Format of Qualification Submissions）指引，提供藥品或生物製劑研發相關之生物標記資格認定，其檢送資料應符合 CTD 格式之相關建議，以加速申請與審查程序。

雖我國目前未有生物標記認定規範，本指引仍可作為業者在進行跨區域生物標記資格認定或檢送藥品查驗登記審查資料時有所依循。若在規劃生物標記時有疑義，可向衛生福利部食品藥物管理署函詢或向財團法人醫藥品查驗中心申請付費諮詢服務，以發展更安全有效的藥品與生物製劑，並幫助藥品早日上市。

目錄

一、 引言	4
(一)背景	4
(二)目標	4
(三)適用範圍	5
(四)通則	5
二、 生物標記資格認定檢送資料之架構	7
(一)第 1 節：地區性行政資料	8
(二)第 2 節：概要	8
1、生物標記資格認定總論	8
2、資料概要（視情形可為分析性、臨床、非臨床數據）	13
(三)第 3 節：品質報告	15
(四)第 4 節（非臨床研究報告）與第 5 節（臨床研究報告）	15
縮寫表	17

ICH E16：藥品或生物製劑研發相關之生物標記資格認定： 建議檢送資料之內容、架構及格式指引

一、 引言

(一)背景

生物標記的應用可以促進更安全有效的藥品與生物製劑之可用性、在選擇劑量時提供指引、並提升藥品與生物製劑的利益-風險比。本指引係以先前各地區檢送含有生物標記資料的經驗為基礎。這些檢送資料可為獨立的生物標記資格認定申請，或是醫藥產品上市之法規許可申請（NDAs/BLAs/MAAs）的一部分。制定一致的生物標記資格認定檢送資料格式有助於審查之便利，和各地區評估意見之交流。

(二)目標

本指引對基因生物標記（如ICH E15¹所定義）資格認定之法規檢送資料的內容、架構及格式等方面提出建議。所謂「資格認定」（Qualification）係指「在所指定的應用範圍內，利用生物標記的評估結果可以充分反映一個生物過程、反應或事件，並可支持該生物標記在藥品或生物製劑從發現至取得上市許可後（post-approval）的整個研發過程中的各階段使用」。若生物標記可直接或間接對法規決策有所助益，則可向主管機關檢送生物標記之資格認定申請。本指引的目標在於建立一個生物標記資格認定申請的統一整合架構，使各地區檢送之資料更為一致，並促進申請人與主管機關，以及各主管機關間之討論。此外，因統一格式將適用於所有ICH法規區域，將可減輕申請人的負擔。此建議格式亦可促進生物標記資料併入特定產品相關之申請。生物標記資格認定可於藥品或生物製劑研發過程中任一時間點（從發現階段至取得上市許可後）提出申請。本指引提供了將生物標記資格認定資料納入上市許可申請之通用技術文件（Common Technical Document, CTD）格式的概括性指引。當生物標記資料做為NDA、

¹ ICH 之 E15 指引將基因生物標記（genomic biomarker）定義為「一種可以測量的DNA 及／或RNA 特性，可作為正常生物過程、致病過程、對治療或其他介入的反應等各方面之指標。」

BLA、MAA、其他取得上市許可後所須進行之程序或基於主管機關要求之文件的一部分時，應使用CTD格式。

(三)適用範圍

本指引適用範圍為藥品或生物製劑研發過程相關之臨床與非臨床基因生物標記資格認定檢送資料之內容、架構及格式，包括轉譯醫學（translational medicine）方法、藥物動力學（pharmacokinetics）、藥效學（pharmacodynamics）、療效（efficacy）及安全性（safety）等各層面。資格認定檢送資料可包含單一基因生物標記或作為分類器（classifier）的多基因生物標記之資料及其宣稱內容。雖然本指引並未明確涵蓋非基因生物標記，但所述之原則實可適用於各種類型之生物標記（如基因組[genomics]、蛋白質組[proteomics]、影像性生物標記等）以及其他與藥品或生物製劑研發有關之資格認定。生物標記組合（如基因生物標記搭配非基因生物標記）之資格認定檢送資料亦可適用本指引。因此，除非另行說明，本文後續內容將以生物標記（biomarker）之通用術語統稱之。

本指引亦涵蓋「可改善目前生物標記評估之新分析方法」驗證資料之檢送。本指引並未涉及各法規主管機關對於生物標記之資格認定程序或實證標準要求。

(四)通則

擬宣稱生物標記的應用情境應與其資格認定的支持資料相符。因此，檢附的資料中應清楚且詳細說明擬宣稱的應用情境，並應參考該生物標記於藥品或生物製劑研發過程中之具體用途。生物標記資格認定中的生物標記應用情境可寬可窄：生物標記可能只適用於單一藥品或生物製劑，或可能適用同一藥品類別下之數款藥品或生物製劑，甚至橫跨數個藥品類別。

不論擬宣稱之應用情境，其檢送的資料架構（structure）應具有一致性，但亦須具有足夠彈性以適合每個申請之特定屬性。此外，採用本指引所建議的架構對未來欲擴展該生物標記到新應用情境的資格認定檢送與審查過程亦有所裨益，例如：由非臨床之應用擴展至臨床應用。

生物標記資格認定的資料格式 (format) 可能依其應用情境而有顯著不同。因此，本指引僅能就生物標記資格認定檢送之資料格式提供概括性的原則。該格式應能支持對資料的評估，且可包含報告、表格、原始數據（若主管機關依現行規範如此要求）等形式。資料格式應與分析該生物標記之方法與平台相符，且應於適當處對所引用的標準及／或公認方法加以描述。

本指引所述之檔案 (dossier) 架構係用於已有足夠支持資料之生物標記資格認定檢送。然而，亦可考慮將此架構應用於生物標記資格認定檢送的支持資料實際產生前或產生期間，欲取得法規主管機關之科學性建議而檢附之資料。

為促進資料檢送與審查程序順利進行，建議的生物標記資格認定檢送格式與CTD一致。本文所述的生物標記資格認定檢送資料之建議整體組織架構與CTD格式所包含的五大模組（模組1-5）相符。生物標記資格認定檢送的各節 (section) 與其對應之CTD模組說明如下：ICHE-16第1節（地區性行政資料）對應至CTD模組1，含有資格認定程序之具體訊息；第2節（概要）對應至CTD模組2；第3節（品質報告）對應至CTD模組3；第4節（非臨床研究報告）對應至CTD模組4；第5節（臨床研究報告）對應至CTD模組5。更進一步細節可參閱ICH M4與其他相關指引。申請者若欲採用電子通用技術文件 (electronic common technical document, eCTD) 格式，應一併參閱ICH M2（法規資訊傳輸之電子標準）與其他相關指引，以及各國家或地區之法律、法規與建議等。

為促進生物標記在全球藥物與生物製劑研發之整合，建議應同時檢送資格認定申請至各相關法規主管機關。值得一提的是，若某生物標記已被法規主管機關認定為符合資格，則符合資格認定使用情境的生物標記資料無須在NDA、BLA或MAA等申請中再度檢送至該法規主管機關進行資格認定，僅需在NDA、BLA、MAA申請或其他相關法規程序中附上該機關之評估報告副本即可。

二、 生物標記資格認定檢送資料之架構

生物標記資格認定檢送資料應包含以下章節：

(一)第1節：地區性行政資料 (Regional Administrative Information)
(二)第2節：概要 (Summaries) 1、生物標記資格認定總論 (Biomarker Qualification Overview)：簡介、擬宣稱之應用情境、高階資料說明、資料／方法之整合性嚴格評讀、來自進行中或預計執行研究之所需額外資料、擬宣稱應用情境內容之合理論述。 2、以下資料之整體概要 (如適用)：分析檢測 (Analytic assay) 資料、非臨床生物標記資料、臨床生物標記資料 ※若為NDA、BLA或MAA申請的一部分，第2節的內容應轉換為相應CTD模組2的章節(chapter)，如總論(Overview)及／或整體概要(Overall Summary)。
(三)第3節：品質報告 (Quality Reports) 用於生物標記資格認定研究的試驗用藥物之結構、製程、品質各方面特性 (如適用)。 ※此類資訊預期不會包含在NDA、BLA或MAA申請之外的獨立生物標記資格認定檢送資料中。
(四)第4節：非臨床報告 (Nonclinical Reports) 1、分析檢測研發報告 ² 2、分析檢測確效報告 ² 3、非臨床研究報告 (體外[in vitro]) 4、非臨床研究報告 (體內[in vivo]；特定物種)

² 對應於CTD 模組4 第4.2 或4.3 節

(五)第5節：臨床報告 (Clinical Reports)

- 1、分析檢測研發報告³
- 2、分析檢測確效報告³
- 3、臨床藥理研究報告
- 4、臨床療效及／或安全性研究報告

上述各節之建議內容進一步說明於下：

(一)第1節：地區性行政資料⁴

本節應包含特定於各區域的文件，如申請書 (application forms) 及/或申請信函 (cover letter)。本節之內容與格式可由相關法規主管機關自行規定。

(二)第2節：概要⁵

類比於CTD架構，生物標記資格認定檢送資料應包含生物標記總論，以探討並說明所檢附資料之優勢與限制，此生物標記總論應由個別的技术、臨床前和臨床之資料概要 (Data Summaries) 支持，且資料概要中應藉由文字、表格、圖示的形式，以詳細的事實總結來呈現研究資料。

1、生物標記資格認定總論

(1)簡介

本節應言簡意賅。其內容可包括對疾病及／或研究設定之描述、生物標記之定義（如在基因生物標記中，是屬於單核苷酸多型性[single-nucleotide polymorphism, SNP]、複製數變異[copy number variation, CNV]或差異表現基因[differential expression gene, DEG]標記）、及在藥品與生物製劑由發現至取得上市許可後的研發過程中使用該生物標記的合理性。本節應

³ 對應於 CTD 模組 5 第 5.3 節

⁴ 對應於 CTD 模組 1

⁵ 對應於 CTD 模組 2

總括該生物標記的關鍵特性，包含：

1. 優勢與限制（例如：與其他可取得的相對標準方法之比較、存在／缺乏相關物種／族群的資訊等）。
2. 其為單一或複合式生物標記。若為複合式生物標記，應定義其組成標記以及個別標記之選擇程序。
3. 支持其使用之研究的目標與設計，例如：前瞻性研究相對於回溯性研究設計、試驗對照組和樣本數等。

本節亦應對該生物標記擬宣稱之應用情境提出概述。更多的細節，包括應用情境的完整說明應在下一節提出。

(2) 應用情境

描述生物標記應用情境的要素應包含以下內容：「一般應用範圍」、「生物標記之具體用途」及「用以定義生物標記使用時機與使用方式之關鍵參數」。所述應用情境可以僅限於藥品或生物製劑之研發使用。擬進行資格認定之生物標記預期能促進藥品或生物製劑之研發計畫或使用，並可提供改善現有生物標記、安全性或療效指標（endpoint）評估的方式。

擬宣稱之生物標記應用情境應可由最初資格認定檢送檔案（dossier）所含的資料支持。若審查機關發現擬宣稱之應用情境與資料有不一致之處，可在審查機關同意下於審查程序中提供額外資料。

應用情境可依下列分類方式作敘述：（參閱以下所舉範例）

1. 一般應用範圍（General Area）（包含但不限於）：非臨床／臨床（藥理學、毒理學、療效、安全性、疾病）	
2. 生物標記之具體用途（生物標記可用於廣泛目的，包含但不限於以下實例）	
2.1 病人／臨床試驗受試者之選擇	<ul style="list-style-type: none"> ■ 納入／排除條件 ■ 試驗強化（enrichment）或分層（stratification）
2.2 評估病況及／或預後（prognosis）	-
2.3 評估作用機轉	<ul style="list-style-type: none"> ■ 藥理作用模式之機轉 ■ 藥效之機轉 ■ 毒理／不良反應之機轉
2.4 劑量最佳化	<ul style="list-style-type: none"> ■ 動物模式無作用之最高劑量（no observed effect level，NOEL） ■ 動物模式無不良反應之最高劑量（no observed adverse effect level，NOAEL） ■ 以演算法為基礎的劑量決定（定量演算法給藥[quantitative algorithmic dosing]） ■ 決定可能的劑量範圍
2.5 藥品反應監測	<ul style="list-style-type: none"> ■ 監測藥品之安全性 ■ 監測藥品之療效
2.6 療效最大化	<ul style="list-style-type: none"> ■ 顯示／預測藥品之療效
2.7 毒性／不良反應最小化	<ul style="list-style-type: none"> ■ 顯示／預測藥品之毒性／不良反應 ■ 偵測／監測藥品毒性／不良反應之發作時間

	／可逆性
3. 應用情境之關鍵參數（包含但不限於）	
<ul style="list-style-type: none"> ■ 使用之特定藥品或生物製劑／使用之特定藥品分類／與特定藥品、生物製劑、藥品分類無關之用途 ■ 診斷疾病與其表現型（phenotype）、預後、分期（stage） ■ 樣本收集檢測規格（assay specifications） ■ 組織或生理／病理過程 ■ 物種 ■ 人口統計變項，含血統及／或地理區域 ■ 環境因子 	

生物標記應用情境之範例

生物標記測量可用於一個以上的應用情境，取決於單次檢送內的一般應用範圍及／或具體用途，如下列基因生物標記範例所示。雖然此處列舉基因生物標記的假設性案例，但其原則可適用於所有檢送資格認定的生物標記類型。

例1：非臨床安全性

腎損傷分子1 (kidney injury molecule 1, Kim-1) 及聚集素蛋白 (clusterin, Clu) 的信使核糖核酸 (messenger ribonucleic acid, mRNA) 數值可在大鼠毒理試驗中作為藥品或生物製劑引發急性腎小管毒性的基因生物標記。其生物標記資格認定申請檢送之應用情境可定義如下：

1. 一般應用範圍：非臨床安全性與毒理學
2. 生物標記之具體用途：在動物模型中評估毒理作用機制與劑量最佳化（評估NOAEL）
3. 應用情境之關鍵參數：
 - 使用之特定藥品或生物製劑：無

- 檢測規格：mRNA
- 處理的組織或生理／病理過程：腎
- 物種：褐鼠（Rattus norvegicus）

例2：臨床藥理／藥物代謝

細胞色素P450 2C9（cytochrome P450 2C9，CYP2C9）基因多型性會產生慢速代謝者（poor metabolizer，PM）與快速代謝者（extensive metabolizer）表現型，造成不同的藥物A暴露量。在已知屬於CYP2C9 PM型的病人／臨床試驗受試者中，會因代謝清除率下降而使藥物A的血漿濃度上升。其生物標記資格認定申請檢送之應用情境可定義如下：

1. 一般應用範圍：臨床藥理／藥物代謝及安全性
2. 生物標記之具體用途：病人／臨床試驗受試者的選擇（納入／排除條件、試驗分層或強化）、個別病人的劑量最佳化與預測不良反應／風險最小化
3. 應用情境之關鍵參數：
 - 使用之特定藥品或生物製劑：藥物A
 - 檢測規格：基因型分型（genotyping）
 - 物種：智人（Homo sapiens）
 - 人口統計變項，含血統及／或地理區域：族群特定之等位基因頻率（population-specific allele frequency）

例3：臨床安全性

人類白血球抗原-B*1502（human leukocyte antigen-B*1502，HLA-B*1502）等位基因與漢族華人使用藥物B後發生史蒂芬強森症候群（Stevens-Johnson Syndrome）的風險增加有關。

1. 一般應用範圍：臨床安全性
2. 生物標記之具體用途：病人選擇（納入／排除條件）、預測安全性與不良反應／毒性之機轉

3. 應用情境之關鍵參數：

- 使用之特定藥品或生物製劑：藥物B
- 檢測規格：基因型分型
- 物種：智人（Homo sapiens）
- 人口統計變項，含血統及／或地理區域：漢族華人

(3)方法學與結果概要

本節應適當的使用表格和圖示對試驗方法與結果提供跨試驗的總結說明。完整回顧後應對整體結果提出批判性的評估與解讀，包含對擬宣稱應用情境的研究發現進行討論與詮釋。本節應說明所申請的生物標記資格認證計畫與試驗結果的優勢與限制，分析該生物標記對其應用情境的益處，並說明研究結果如何支持該生物標記適用於擬宣稱之應用情境。

本節亦應包含對資料來源的重要觀察、已辨識的缺失、這些問題與擬宣稱應用情境的關係和如何在未來檢送資料時解決問題的概述。此外亦應提及欲討論的關鍵主題。

(4)結論

結論應：

1. 根據相關研究的結果，對所申請的生物標記之預期效益提供評估，包括解釋該生物標記的效能如何支持其在擬宣稱應用情境中的使用。
2. 提及生物標記資格認證研究中所遭遇的問題，並解釋如何評估和解決這些問題。
3. 指出尚未解決的問題，並說明為何不需將其視為該生物標記用於擬宣稱應用情境取得資格認證的障礙及／或描述解決這些問題的計畫（若適用）。

2、資料概要（視情形可為分析性、臨床、非臨床數據）

資料概要應包括來自分析（檢測研發）或其他技術資訊、非臨床或臨床研

究資訊（若有）的詳細事實總結，包括對生物標記資格認證研究和個別研究概述（synopses）的整合性分析。以上內容應使用表格或適合的圖示提供跨研究的結果。

為達成上述目標，本節應：

1. 敘述並解釋生物標記資格認證計畫的整體方法，包含：研究設計的方法與相關面向、技術性與生物性重複（replication）、統計分析，包括假說陳述、指標（endpoints）和樣本數計算的正當性等。此處應陳述在生物標記資格認定中選擇之族群樣本的合理性並討論因此所產生的限制，如族群或病況相關的限制。
2. 包含決定樣本適用性之條件（例如樣本的類型、數量及／或年齡、去氧核糖核酸產量（deoxyribonucleic acid [DNA] yield）等）。
3. 敘述檢測方法的分析性能特徵（例如體外[in vitro]檢測的準確度、精密度，以及其他標準參數），包括對樣本處理、存放、品質要求之任何特定建議。
4. 敘述支持該生物標記應用於臨床／非臨床情境的結果（例如與表現型／後果[outcome]的前瞻性或回溯性之相關性）。
5. 於內文中輔以圖示或表格，可促進法規審查過程順利進行。在他處已完整收錄之內容可無須於此章節複述，反之，可適當交叉連結至試驗報告或其他文件（第4、5節）中收錄的更詳細內容。

2.1、個別研究之概述

本節應提供資格認證申請檔案中所包含之個別研究的概述。若資格認證檢送的內容主要基於科學刊物，則取自科學刊物的摘要和圖表可使用於本章節中。這些概述應總結從每項研究中所獲得的資訊，而這些研究報告及／或原稿則收錄在第4、5節中。各段概述的篇幅可根據要傳達的訊息而定。

(三)第3節：品質報告⁶

在NDA、BLA、MAA申請之外的獨立生物標記資格認證檢送資料不預期會有藥品或生物製劑的品質與製造數據。

(四)第4節⁷（非臨床研究報告）與第5節⁸（臨床研究報告）

在這兩節裡應提供生物標記資格認定的完整研究報告，並依主管機關之要求提供原始數據。另外，符合優良臨床試驗規範（Good Clinical Practices，GCP）的佐證資料亦可收錄在此。研究報告可在適當情況下遵循相關之ICH指引（例如E3、E15、M4E、M4S等）進行編寫。研究報告中，資料的適當格式將取決於所申請生物標記量測的特徵（例如基因生物標記、SNP、CNV）以及採用的方法（例如對基因生物標記採微陣列法[microarray]及／或聚合酶連鎖反應法[Polymerase Chain Reaction，PCR]）而定。

無論研究的生物標記或使用技術為何，選擇族群樣本（例如物種、年齡、性別等）以及與研究表現型相關的其他變數之合理性均應清楚說明。用以產生生物標記資格認定申請資料的研究報告應指明關鍵變數，包含但不限於以下範例：

1. 參與生物標記研究之病人／受試者的數量與類別，以及具有可評估的生物標記資料之病人／受試者的數量與類別。
2. 所使用的生物標記檢測之功能特性（Performance characteristics），此乃取決於與臨床及／或非臨床指標資料之前瞻性或回溯性關聯性。這些報告應該包括方法學和研究設計的描述，及已執行的任何功能性研究的結果。
3. 可能會影響所選擇檢測之有效性（validity）和有助於詮釋研究結果的變數：所用硬體與平台、所選技術之現行國際認可之標準、可能有助於詮釋研究結果的臨床變數，如飲食、運動、測量時程等。

⁶ 對應於 CTD 模組 3

⁷ 對應於 CTD 模組 4

⁸ 對應於 CTD 模組 5

4. 用於分析原始數據之方法與軟體。

舉例而言，對於基因生物標記，額外的關鍵參數可包含：

1. 決定樣本品質的條件（例如樣本年齡、DNA產量等）。
2. 用於決定基因表現或DNA序列，及其他結構特性的方法，包括修飾過的DNA鹼基（如5-甲基胞嘧啶的表觀遺傳(epigenetic)標記）。
3. 若欲採用候選基因的方式，則包括選擇候選基因的條件（依據位置、功能、表現譜資料（expression profiling data）等進行選擇）。
4. 基因生物標記之分析結果，所有結果都應依現行國際公認標準敘述（如適用）。

其他可用以支持生物標記資格認證檢送申請的文件附本，非臨床資料應在第4節提供或臨床資料應在第5節提供。此類文件包括但不限於與第2、4、5節相關的參考資料副本。該參考資料可包括但不限於以下內容：

1. 發表在同儕審查（peer-reviewed）期刊上的文章（包括統合分析 [meta-analyses]）。
2. 由學術或商業機構、病人組織、公／私協會（consortium）、醫療實踐監督委員會等發佈用以指引生物標記應用的專家聲明。
3. 法規主管機關發佈的評估報告或其他相關文件（例如相關科學建議報告等）。
4. 製造商針對市售生物標記檢測之技術說明（若適用）。

縮寫表

BLA	Biologics License Application，美國食品藥品監督管理局 (FDA) 所轄之生物製品許可申請。
CNV	Copy Number Variation，複製數變異。
DNA	Deoxyribonucleic Acid，去氧核糖核酸。
MAA	Market Authorization Application，歐洲藥品管理局 (EMA) 所轄之上市申請。
NDA	New Drug Application，美國食品藥品監督管理局所轄之新藥申請。日本厚生勞動省醫藥品醫療機器綜合機構 (MHLW/PMDA) 所轄之新藥申請。
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level，無不良反應之最高劑量。
NOEL	No Observed Effect Level，無作用之最高劑量。
PM	Poor Metabolizer，弱代謝者。
RNA	Ribonucleic Acid，核糖核酸。
SNPs	Single Nucleotide Polymorphisms，單核苷酸多型性。