

生物技術/生物性藥品比較性試驗基準

2014 年 12 月 02 日訂定

一、前言

生物技術/生物性藥品(biotechnological/biological products)在開發過程或是上市核准後，經常會變更或改良產品製程，以增加生產規模、提高產品穩定性或符合法規之要求。變更製程時，廠商應整體評估產品相關品質屬性(quality attributes)，證明變更對產品的安全和療效沒有產生不良的影響。

為確保生物技術/生物性藥品之製程變更仍維持藥品之品質、安全及療效，並且依循國際醫藥法規協會(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use, ICH)之精神，特制定「生物技術/生物性藥品之比較性試驗基準(草案)」，作為執行生物技術/生物性藥品製程變更前後執行比較性試驗(comparability exercise)之參考依據。本基準並沒有提供任何特殊的分析、非臨床或臨床策略，主要強調品質方面的要求。

本基準僅代表中央主管機關目前對生物技術/生物性藥品比較性試驗之審查考量，如果有任何符合法規之替代方法或科學證據，可以檢具資料向中央主管機關提出個案討論，另外，中央主管機關亦保留額外要求技術性資料之權利。

二、適用範圍

本基準適用範圍為：蛋白質(protein)、多胜肽(polypeptides)之衍生物及其藥品，其利用重組(recombinant)或非重組細胞培養表現系統(cell-culture expression system)生產，能被高度純化並可被合適的分析方法鑑定。製程變更包括開發過程中或上市核准產品所進行的變更。

三、基本原則

比較性試驗的目的在於透過收集和評估各項相關資料，確保製程變更對藥品的品質、安全和療效不會產生不良影響。比較性試驗並不要求變更前後的產品在品質上需完全一致，但應是高度相似，

並且可充分預測，以確保品質屬性上的任何差異，對藥品的安全或療效，不會產生不良的影響。

比較性試驗應結合分析檢測(analytical testing)、生物測定(biological assays)，以及某些情況下的非臨床和臨床資料。如果透過分析研究(analytical studies)就可證明比較性試驗的可靠性，則變更後產品的非臨床或臨床研究可能沒有執行之必要性。然而，如果未建立產品之特定品質屬性和安全、療效的關係，以及變更前後產品之品質屬性有明顯差異，則比較性試驗應結合品質、非臨床和臨床研究。

為釐清製程變更對產品的影響，應對產品所有可預見的結果進行評估，並且應建立適當的標準，以確保變更後的產品與原核准產品具有高度相似性。一般而言，盡可能整合和評估所有收集到的資料，對產品變更前後的品質資料進行比較，例如：常規批次分析(routine batch analyses)、製程中管控(in-process control)、製程確效/評估資料(process validation/evaluation data)、產品特性(characterization)及安定性資料(stability)。比較性試驗結果應和先前所設定的標準進行客觀評估，以確定變更前後產品是可比較的。

對品質進行比較評估，可能得到以下結果，包括：

1. 依據相關品質屬性進行適當的比較，變更前後的產品具有高度相似(highly similar)且被認為是可比較的(comparable)，例如：無可預見的安全或療效之不良作用。
2. 雖然變更前後的產品似乎高度相似，但所用的分析方法並不能充分辨識會影響產品安全和療效的相關差別。應考慮用其他的檢測方法（例如：進一步定性）或是執行非臨床和/或臨床研究，以便得到正確的結論。
3. 雖然變更前後的產品似乎高度相似，但發現變更前後品質屬性具有某些差異，依據生產所累積的經驗或相關資料，可以證明差異對安全和療效沒有不良的影響。在這種情況下，可以認為變更前後的產品是可比較的。
4. 雖然變更前後的產品似乎高度相似，但發現變更前後品質屬性具有某些差異，並且不能排除差異可能對產品安全和療效產生不良的影響。在這種情況下，額外的品質屬性資料或分

析試驗，可能無法驗證變更前後的產品是可比較的。應考慮執行非臨床和/或臨床研究。

5. 品質屬性具有顯著的差異，變更前後產品不是高度相似且不具可比較性。此項結果不在本基準範圍，不進一步討論。

四、執行重點

(一) 比較性試驗考量

比較性試驗的目的是確認變更前後的成品(drug product)在品質、安全和療效是可比較的(comparable)。為達此目的，應在生產過程對產品的品質屬性進行檢測及評估，且需要在生產過程的多個階段進行。例如：即使所有的變更均在原料藥(drug substance)的製程階段發生，但變更仍可能對成品產生影響，應當同時蒐集原料藥和成品的資料，以支持可比較性的結論。可比較性研究可能是執行單獨(有限或全面)的品質研究，但有時候則需透過比較性橋接研究(comparability bridging studies)。執行可比較性研究的範圍，依據以下重點決定：

1. 被變更的生產步驟。
2. 對產品的純度(purity)、物理化學(physicochemical)和生物特性(biological properties)產生潛在影響的變更，特別是考慮產品的複雜性和其認識程度(例如：不純物、產品相關物質)。
3. 是否有合適的分析技術以偵測潛在產品修飾物及其結果。
4. 品質屬性和安全及療效之間的關係，需依據全面的非臨床和臨床經驗。

考量產品的可比較性，應評估以下因素：

1. 品質屬性相關的物理化學和生物特性資料。
2. 製程各階段抽樣分析結果(例如：中間體、原料藥和成品)。
3. 安定性試驗資料，包括：加速(accelerated)或壓力(stress)條件之試驗，以瞭解產品在降解過程中可能產生的產品相關潛在差異。
4. 用於證明製程一致性的批次。

5. 任一或一系列的製程變更，其潛在漂移(drift)品質屬性影響安全和療效的歷史資料。也就是說，應考慮長久時間下，變更對安全和療效方面沒有產生不可接受的影響。

除了評估資料之外，還應該考量以下因素：

1. 製程中會影響產品特性的關鍵控制點，例如：製程變更對製程中物質的影響，以及對下游步驟的影響。
2. 充分的製程中管控 (in-process control)，包括：關鍵控制點 (critical control points) 和製程中的檢測，為維持產品的品質，應適當地確認、修正或建立變更後的製程中管控。
3. 成品和適應症的非臨床或臨床特性。

(二) 品質考量

1. 分析技術

應仔細篩選和設計比較性試驗，以最大的可能檢測出因變更而引起品質屬性的相關差異。為能驗證產品詳盡的物理化學或生物活性，應運用一種以上的分析方法評估同一品質屬性(例如：分子量、不純物、二級/三級結構)。在某些案例，每種分析方法應運用不同的物化或生物學的原理，來收集同一參數的資料，確保製程變更引起的產品差異可以盡可能的被檢驗出。

因檢測方法的局限性(例如：精密度、特異性和檢測極限)和分子異質性(heterogeneity)而產生的產品複雜性，所以很難確保選擇的檢測方法能夠檢測出變更前後的產品的變化。因此，應當確認：

1. 現有檢測方法是否仍然適用，或是應該進行改進。例如：因製程變更而在宿主細胞蛋白產生不同的不純物時，應證明定量這些不純物的檢測方法可以達到預期目的。為檢測新的不純物，可能需要改進現有的檢測方法。
2. 現有的檢測方法不能滿足要求時，需要增加新的檢測方法。也就是說，當品質屬性的特異變化被認為是因變更引起時(例如：新增新的原料、改進層析的純化步驟)，應

考慮開發新的檢測方法，例如：在原先鑑定或常規檢測方法，增加新的分析技術。

品質屬性的檢測方法並不需完全使用已被確效過的檢測方法，但檢測方法應要合理並能提供可信的結果。用於批次放行(batch release)的品質屬性的檢測方法應遵循 ICH 指導原則(ICHQ2A、Q2B、Q5C、Q6B)，進行適當的方法確效。

2. 特性鑑定

生物技術/生物性藥品的品質特性的鑑定應遵循 ICH Q6B 指導原則，包括：物理化學性質(physicochemical properties)、生物活性(biological activity)、免疫化學性質(immunochemical properties)、純度(purity)、不純物(impurities)、污染物(contaminants)和含量(quantity)。

當製程變更對產品品質屬性有潛在影響時，通常要求進行全面或有限的(但需合理)的重複驗證，以直接比較變更前後的產品。然而，在某些情況下會要求新增額外的鑑定試驗。例如：當製程變更導致產品特性已明顯不同於用在非臨床和臨床研究的材料，或是其他具代表性的材料(例如：對照標準品、上市批次)，應該評估這些變化的意義。關鍵臨床試驗中所用材料的全面鑑定結果可提供有用的參考要點給隨後的比較性試驗。

在比較性試驗中，下面每一項指標都應該視為關鍵要點考慮：

(1) 物理化學性質

當設計或進行一項比較性試驗時，應依循 ICH Q6B 考量預期產品(及其變異體)的概念；也應考量分子本身的複雜性對於分子異質性(heterogeneity)程度的影響。製程變更後，應當設法鑑別產品的高級結構(二級、三級和四級結構)。如果不能獲得產品的高級結構資訊，相關生物活性測定可作為結構正確的引證(見下面的生物活性)。

(2) 生物活性

生物活性測定的結果能夠為產品品質屬性提供許多資訊，有助於特性鑑定和批次分析，在某些情況下，生物活性測定可連結到臨床活性。另外，也應考慮到生物活性測定的局限性，例如：高度變異性，可能會影響檢測出因製程變更而產生的差異。

在某些情況下，生物活性檢測也可協助物理化學性質分析。例如：使用合適精密和準確的生物活性測定，可以作為一種替代方法來確認製程變更後產品沒有發生特異的高級結構的變化。當物理化學或生物活性測定並不能充分地確認產品仍保持高級結構時，可能必須進行適當的非臨床或臨床研究。

當變更影響產品的多種生物活性時，應考慮進行一系列的功能性分析，以評估生物活性範圍。例如：某種具有同時表現酵素活性和受體調控(receptor-mediated)活性的多功能區蛋白質，應考慮對所有的相關功能的活性進行評估。

當眾多活性中的一種或多種活性與臨床的安全或療效的關係不是很充分，或是作用機轉不是很明確時，應證實變更後的產品沒有影響非臨床或臨床的活性。

(3) 免疫化學性質

當免疫化學性質是特性鑑定的一部分時(例如：抗體或抗體相關產品)，應當證實變更後的產品在免疫化學性質方面具有可比較性。

(4) 純度、不純物和污染物

所選擇分析方法應該能夠提供充足資料，以評估預期產品的純度是否發生了改變。

如果檢測出變更後產品在純度和不純物與變更前產品有差異，為了預測它們對安全和有效的潛在影響，應對這些差異進行評估。當製程變更產生新的不純物時，如果可能，應對新的不純物進行鑑定。依據不純物的種類和數量，必要時應執行非臨床或臨床研究，以確認對成品的安全或療效沒有產生不利影響。

污染物應嚴格避免或適當管控，如建立合適的製程中允收標準，或在原料藥或成品的行動限制對污染物進行恰當地控制。新的污染物應進行評估，以預測它們對產品品質、安全和療效的潛在影響。

3. 檢驗規格 (Specifications)

用於確定原料藥或成品檢驗規格所選用的測試和分析方法，只是確保產品常規品質而不是全面性的鑑定，所以通常並不考慮能否充分評估製程變更的影響。應保證製程變更後的檢驗規格可以確保產品品質。若檢驗結果在允收標準內，但在歷史紀錄外，意味著變更後的產品有差異，應當補充能夠證實這些差異的研究或分析。當資料顯示先前的測試不再與變更後產品的常規批次檢測相關時，應當修改、取消或增加檢測項目，例如：當細胞培養過程取消使用牛血清時，就不需要牛血清相關檢測。然而，除非證明變更之檢驗規格是合理的，否則放寬允收標準是不恰當的。在某些情況下，如果不純物在製程變更後有所不同，應增加對新不純物的檢測方法和允收標準。對變更後的產品評估測試方法和允收標準時，應考慮 Q6B 中關於設定檢驗規格的基本原則，例如：變更對已確效的製程、特性鑑定研究、批次分析資料、安定性資料、非臨床和臨床經驗的影響。

4. 安定性

某些製程變更，即使是微小的改變，也可能造成變更後產品安定性的變化。因為蛋白質非常敏感，任何改變都可能引起蛋白質結構或純度和不純物的變化，所以任何變更都應當評估對安定性的影響。例如：緩衝液組成、保藏和儲存條件、有機溶劑的使用。而且，安定性試驗能夠檢測出鑑定研究不容易檢測到的細微差異。例如：微量蛋白分解酶(protease)的存在，只能透過一段時間後產品的降解(degradation)才能檢測出。某些情況下，容器所游離之二價離子也可能改變產品的安定性，因為二價離子可能活化蛋白分解酶。因此製程變更所影響的即時/真實溫度的安定性研究(real-time/real temperature stability studies)，應當準確的進行。

加速(accelerated)和壓力(stress)安定性試驗，對於建立降解模式(degradation profile)非常有用並可提供變更前後的產品

的進一步直接比較。所獲得的結果可顯示出需要額外評估的產品差異，同時為了消除這些無法預測的差異，應當在製程和儲存過程中增加控制點，透過合適的研究來確定適宜的儲存條件，並選擇合適的控制點。

比較變更前後產品相關安定性研究條件，可以參考 ICH Q5C 和 Q1A (R)。

(三) 製程的考量

明確的製程和其相關的製程管控，可以確保產品是在製程一致的基礎上製造。確認製程變更影響的方法隨著特定的製程、產品、對製程的認識程度和經驗，以及開發資料的不同而有所差異。在產品品質上，應確保改進製程的製程管控應與原來製程至少相似或更加有效。

嚴密思考計劃變更對其下游步驟與相關品質參數的潛在影響是非常重要的(例如：允收標準、製程中規格、製程中的檢測、製程中保存時間、操作限制和確效/評估)。這些分析將幫助確認比較性試驗中應進行哪些檢測，哪些製程中或批次放行的允收標準或分析方法應重新評估，以及哪些階段不受變更影響。例如：中間體的分析應該評估潛在差異，以確定現有用於檢測產品差異的方法的適用性。

當製程變更以及相關管控需要重新定義時，應確認變更前後產品具有可比性。例如：證明特異地中間體具有可比性，或是改進的製程具有將製程相關和產品相關不純物(包括製程變更引起的新不純物)去除的能力。上市產品的製程變更，通常需要上市規模批次(commercial-scale batches)的資料來支持。

製程評估應考慮諸多因素，例如：製程步驟和擬變更的重要性、變更的位置、變更對其它生產步驟的潛在影響、變更類型和程度等。通常可以從許多方面獲得有助於評估的資訊。這些來源包括製程開發過程中的資料、小規模的評估確校研究、早期製程變更的經驗、對相似設備的操作經驗、相似產品的相似生產製程的變更、文獻資料等。儘管外來的資訊在某種程度上是有用的，但是在特定的生產製程和特定的產品條件下，變更仍須進行評估。

當製程變更後，應該證明相關製程管控，包括任何新的管控點，能夠確保改進後的製程也能提供具有可比性的產品，最好是應重新評估和/或重新確效改進的製程步驟。製程中管控，包括關鍵控制點和生產過程中的檢測，應保證變更後的製程能被很好地控制，並保持產品的品質。如果沒有證據表明一項簡單的變更對後續(下游)製程階段，或對後續步驟產生的中間體品質有影響，重新評估/重新確效可以限制在被影響的製程步驟。當變更對多個步驟產生影響時，對變更進行更詳盡地分析和確效是比較適當的。

對改進/變更生產製程管控狀態的說明可包括下面內容，但並不局限於這些項目，但仍應視製程變更項目而定：

1. 對原料、起始物和試劑的檢驗規格的建立；
2. 變更後細胞庫的生物負荷/或病毒安全性檢測，用於生產的細胞體外代次的限制；
3. 外源性因子的清除；
4. 清除產品或製程相關不純物，例如：殘留宿主細胞 DNA 和蛋白質；
5. 純度水準的保持；

對於獲得許可的產品，應對合適批次的變更後產品進行分析，以證明製程的一致性。

為了支持對變更和管控策略的分析，應有一份對變更的說明，該說明應對變更前後的製程進行總結，用平行比較格式來明確強調製程的修改和控制點的變更。

(四) 開發過程中比較性試驗的說明

產品開發過程中將會有許多影響產品品質、安全和療效的製程變更。為了持續發展並最終獲得上市核准，比較性試驗的研究通常用於證明變更前產品的非臨床和臨床資料適用於變更後的產品。在開發階段進行的產品比較性研究可能受到產品開發進程、已確效的分析方法的可用性、對產品和製程的認識程度等的影響，這些資訊有時受到對製程經驗的限制。

由於使用變更後的產品進行的非臨床和臨床研究視為開發製程的一部分，所以非臨床試驗前的變更通常不需要進行比較性試驗評估。在非臨床和臨床研究的早期階段，比較性試驗通常不像對核准的產品那樣廣泛。隨著知識和資訊的累積、分析工具的發展，比較性試驗會因為可利用到的資訊變多而變得更加全面。如果製程變更是在開發的後期引入，而且沒有進行額外的臨床研究來支持上市核准的計畫，此時應視如上市產品的階段來進行全面及徹底的比較性實驗。品質屬性比較性研究的一些結果可能會導致必須進行更多的非臨床或臨床研究。

對於研發階段的比較性試驗，應使用合適的評估工具。開發階段使用的分析方法可以不進行確效，但應符合科學並提供可靠及可重複的結果。由於早期臨床開發階段分析工具的限制，只用物理化學和生物學試驗來確定可比性是不夠充分的，因此需恰當的結合非臨床和/或臨床研究。

(五) 非臨床和臨床的考慮

1. 在設計非臨床和臨床研究中應考慮的因素

如果是依照本基準建議的分析研究來確認可比較性，產品可較比性的確定可以僅基於品質的考量（見 2.2 部分）。當品質資料不足以確定可比較性時，應從非臨床或臨床研究中獲得補充證據。非臨床和臨床研究的範圍和性質將依據個案考量各種因素，包括：

(1) 品質研究結果

- 成品，製程變更前後產品差異的類型、性質和範圍，包括產品相關物質、不純物、安定性和賦型劑的品質屬性。例如：產生新不純物可能需要進一步的毒理學研究。
- 新製程的評估/確效研究結果，包括相關製程中測試結果。
- 用於可比性研究的試驗的可用性、性能和局限性。

(2) 對產品認識的性質和程度

- 產品複雜性，包括異質性和高級結構。物理化學及體外生物學測定可能無法檢測結構和/或功能上的所有差異。

- 結構與活性關係，安全、療效與濃度之間的關係。
 - 治療性蛋白與內源性蛋白和免疫原性之間的關係。
 - 作用方式(未知 vs. 已知，單一 vs. 多個活性位點)
- (3) 在產品使用和產品種類方面，與產品相關的現有非臨床和臨床資料
- 治療適應症/目標病人-可能差異的影響在不同病人之間可能會不同，例如：對非計畫內免疫原性的風險。對每項適應症最好都能分別考慮結果；
 - 劑量學，例如：劑量方案，給藥途徑。與短期給藥相比，長期給藥對某種差異可能帶來的後果風險將更高，例如：免疫原性，皮下注射比靜脈注射通常更能引起免疫原性；
 - 療效區間/劑量反應曲線，具有寬的療效區間的產品與擁有較狹窄療效區間的產品相比，對某一變化的影響可能會不同。具有陡峭或鐘型劑量反應曲線的產品，在安全或療效方面，細微變更都會影響產品的藥動力學或受體結合；
 - 先前的經驗，例如：免疫原性，安全性與原產品或同類其它產品的經驗可能相關，特別是有關罕見的副作用如免疫原性的結果。
 - PK/PD 關係，分佈，清除。

2. 研究類型

根據情況的不同，本基準涉及的非臨床和臨床研究可能包含 PK 研究、PD 研究、PK/PD 研究、臨床有效性研究、特殊安全性研究、免疫原性研究和藥物上市後安全監視研究 (pharmacovigilance)。這些研究的目的是使變更前後的產品能夠進行比較。合適的情況下，應當對這些研究進行直接比較。

五、參考資料

1. Comparability of Biotechnological/Biological products subject to Changes in Their Manufacturing Process (Q5E)

2. Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin (Q5A)
3. Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products (Q5B)
4. Stability Testing of Biotechnological/Biological Products (Q5C)
5. Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products (Q5D)
6. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (Q6B)
7. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (Q7A)
8. Validation of Analytical Procedures (Q2A)
9. Validation of Analytical Procedures: Methodology (Q2B)
10. Common Technical Document (M4Q)
11. Stability Testing of New Drug Substances and Products (Q1A) (Second Revision)
12. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals (S6)
13. Statistical Principles for Clinical Trials (E9)
14. Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (E10)