

正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：10341 臺北市塔城街36號

傳 真：(02)27877629

聯絡人及電話：林意筑 (02)27877447

電子郵件信箱：yclin@fda.gov.tw

10478

台北市中山區建國北路二段92號9樓

受文者：中華民國西藥代理商業同業公會

發文日期：中華民國102年9月4日

發文字號：部授食字第1021451569號

速別：

密等及解密條件或保密期限：

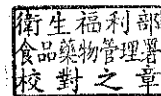
附件：「生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準」公告影本含附件1份

主旨：「生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準」業經本部於
102年9月4日部授食字第1021405531號公告，請 查照轉
知所屬。

說明：檢送「生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準」1份。

正本：台灣研發型生技新藥發展協會、台灣製藥工業同業公會、中華民國製藥發展協會、中華民國開發性製藥研究協會、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、中華民國生物產業發展協會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、中華民國學名藥協會、中華民國西藥代理商業同業公會、中華民國藥品行銷暨管理協會、財團法人醫藥品查驗中心、財團法人醫藥工業技術發展中心、財團法人生物技術開發中心、財團法人藥害救濟基金會

副本：經濟部、衛生福利部食品藥物管理署(企科組)



部長邱文達

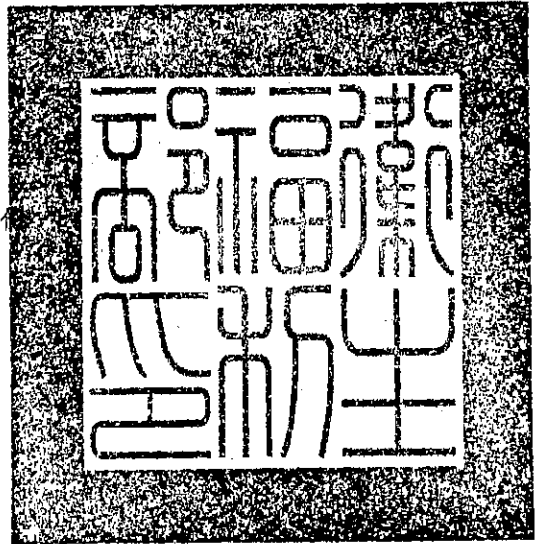
本案依分層負責規定授權署長決行

衛生福利部 公告

發文日期：中華民國102年9月4日

發文字號：部授食字第1021405531號

附件：「生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準」1份

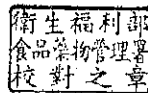


主旨：訂定「生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準」，並自即日起生效。

公告事項：

- 一、主管機關：衛生福利部
- 二、訂定「生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準」，如附件。本案另載於衛生福利部食品藥物管理署網站(網址：<http://www.fda.gov.tw>)之最新公告網頁。
- 三、基於目前生物相似性單株抗體藥品之發展尚屬於起步階段，對於此類藥品查驗登記之經驗有限，將隨時收集各界意見，必要時再予修訂。

副本：衛生福利部食品藥物管理署、本部法規會



部長邱文達

本案依分層負責規定授權署長決行

生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準

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，台灣衛生主管機關已於2008年公告生物相似性藥品查驗登記審查準則，前衛生署食品藥物管理局亦於2010年公告生物相似性藥品審查重點表，提供產業界研發生物相似性藥品之參考。由於單株抗體藥品(monoclonal antibody)治療領域從免疫系統疾病涵蓋到癌症治療，是目前產業界開發生物相似性藥品的重點，歐洲醫藥品管理局(European Medicine Agency, EMA)業於2012年12月01日公告「Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues」，除供產業界據以遵循，也作為其他法規單位審查該類產品之參考。

有鑑於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，實有制定專屬法規、科學策略與審查原則之需。食品藥物管理署(TFDA)基於促進國人健康福祉之需要，乃參考世界衛生組織(WHO)與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」，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，期望能藉此輔導我國生技製藥產業之發展，並提供醫師及病人更多元化之用藥選擇。

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，如與對照藥品相似者，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)與前項對照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、對照藥品之選擇

證明生物相似性之比較性研究，其對照藥品選擇如下：

- (一)我國核准上市之原開發廠單株抗體藥品。
- (二)未經我國核准上市之原開發廠子廠單株抗體藥品，需檢附與母廠單株抗體藥品之比較性試驗報告。
- (三)十大醫藥先進國家之其中一國核准上市之原開發廠單株抗體藥品，惟需檢附適當資料足以證明選用該產品之合理性，並事先經中央衛生主管機關同意者。

四、銜接性試驗評估

申請人應申請銜接性試驗評估。

五、階段性審查

申請人於臨床試驗執行前，得檢送化學製造管制之比較性研究資料，申請非臨床試驗項目減免之評估。

六、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、主要成分

相似性單株抗體主要成分(active substance)之分子結構及生物功能應能完整揭示或足以證明與對照藥品相似。兩者之主要成分若有部分差異，如少數氨基酸序列之變更，或轉譯後修飾之變異，申請人需證明差異不會對品質、安全、療效產生影響。

二、配方賦形劑

相似性單株抗體所使用之賦形劑，不論是否與對照藥品相同，皆應進行配方研究，以證明其適當性。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(product)相關與製程(process)相關所產生的不純物。如所含之不純物與對照藥品所含者不同，申請人應確認該不純物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、免疫化學性質、生物活性、純度、不純物及單株抗體含量等資料。

五、製程需考慮因素

相似性單株抗體之製造過程及最適合之產程，應考量表現系統(expression system)、細胞、培養、純化、病毒安全(viral safety)、賦形劑、劑型及包裝等因素對產品之影響。

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對照藥品之主要成分或最終產品為對象進行開發，比較性試驗範圍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、生體外活性試驗

(一) 執行非臨床試驗前，應執行之生體外活性試驗如下：

1. 結合至標的抗原之親和力試驗。
2. 結合至三種抗體固定區之伽瑪受體RI, RII及RIII (FcγRI、FcγRII及FcγRIII)、新生的固定區受體(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(如可溶性配體(ligand)之中和作用、受體活化或阻斷)。
4. 抗體固定區(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。

(二) 試驗之靈敏度應足以偵測相似性單株抗體與對照藥品間濃度活性關係之差異。如研發之單株抗體不適合執行前項所列試驗，申請人應適當說明。如研發之單株抗體非與細胞膜上

之標的結合，原則上不需執行抗體依賴型細胞毒殺作用及補體依賴型細胞毒殺作用等試驗。

八、規格

- (一) 申請人訂定相似性單株抗體之成品檢驗規格時，應以對照藥品之檢驗結果作為參考標準。如所定規格大於對照藥品之批次差異範圍時，申請人需說明其合理性。
- (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。

九、相似性單株抗體之發展

應檢附之相似性單株抗體發展資料如下：

- (一) 種細胞之特性。
- (二) 細胞提供者之歷史或來源依據。
- (三) 免疫原性。
- (四) 無限增生化(immortalization)之過程。
- (五) 篩選過程。
- (六) 細胞選殖之過程。

十、種細胞庫

應檢附之種細胞庫(Master Cell Bank ; MCB)資料如下：

- (一) 種細胞庫之製備及測試。
- (二) 建立日期、細胞庫存量、管制方法、儲存條件。
- (三) 鑑定種細胞庫之表現型標記。
- (四) 對細菌及病毒之測試。

十一、工作細胞庫

應檢附之工作細胞庫(Manufacture Working Cell Bank ; MWCB)資料如下：

- (一) 工作細胞庫之製備及測試。
- (二) 建立日期、細胞庫存量。
- (三) 由種細胞庫倍增之細胞代數及儲存條件。

十二、最終生產細胞

應檢附之最終生產細胞(End of Production Cell ; EPC)資料如下：

- (一) 最終生產細胞之特性。
- (二) 生產系統之安定性。
- (三) 證實其特性和純度之分析結果。
- (四) 支持沒有污染外來物之測試結果。

十三、批次紀錄及製程確效

- (一) 應檢附之批次紀錄資料如下：

1. 細胞接種、培養、採收及純化之過程，包括生產條件、批次大小、操作過程及所建立之管制參數等。
2. 前款細胞培養之管制參數，包括培養時間、細胞倍增時間、細胞培養純度、細胞存活率、酸鹼值、二氧化碳濃度等。
3. 培養基之組成。
4. 使用器材。
5. 培養基及器材之滅菌方式。
6. 將細胞釋放至環境時，所採取之細胞去活化過程。
7. 細胞培養上清液或細胞離心沉澱物之安定性資料。
8. 純化方法及其合理性，並說明擬移除之對象(如管柱污染物、內毒素、抗生素、宿主蛋白質、去氧核糖核酸及病毒等)。
9. 純化製程中對生物負荷及內毒素限制之管制。
10. 無菌充填之資料。
11. 防止外來物污染及交叉污染之資料。

(二) 前項製程應制定適當的管制參數，並執行製程確效，包含滅菌及無菌等操作過程之確效。

第三章 非臨床試驗

一、執行考量

如有下列情形之一者，申請人應考量所需之藥動、藥效及安全性資訊，依需求執行非臨床試驗：

- (一) 化學製造管制之比較性研究，未能完全證實相似性單株抗體及對照藥品之相似性。
- (二) 於定性分析時發現，相似性單株抗體及對照藥品之主要作用區域，具有不同之品質特性(quality attributes)。
- (三) 於定量分析時發現，相似性單株抗體及對照藥品相關品質特性之檢驗數據，具有顯著之差異。
- (四) 該相似性單株抗體藥品所使用之配方，可能造成療效或安全之疑慮。
- (五) 該相似性單株抗體之作用，無法完全經由體外試驗驗證，且已有合適之物種或試驗設計可作為動物試驗之模式(model)。

二、不純物及變異物質

申請人應依現今科技水準設法將製程相關之不純物降至最低，再執行非臨床試驗。與產品相關之變異物質(如糖化型態變異、電荷變異)，如質化及量化之差異可能影響相似性單株抗體之生物功能，應以適當之體外測量方法進行評估。

三、試驗建議

- (一) 申請藥品如經判定應執行非臨床試驗，包含藥動、藥效及安全觀察試驗等，得執行單劑量試驗。
- (二) 非臨床試驗所採用之動物物種，一般而言，因齧齒類動物不具代表性，應以非人靈長類動物執行試驗。考量替代、改進及減量(replacement、refinement、reduction；3Rs)的原則，所使用之動物數目不宜過多，適當數目如公、母猴各四隻。試驗所需時間應合理，需將對照藥品之藥動性質及臨床使用情形納入考量。
- (三) 安全觀察試驗應評估活體動物之安全參數(如臨床徵象、體重及生命功能等)，如無必要，試驗結束後原則上不需將動物犧牲。執行藥動及藥效試驗，應將藥品之藥動及藥效性質量化比較，且給藥劑量應涵蓋臨床治療之劑量範圍，以進行藥品濃度及反應之評估。

四、非臨床免疫原性

如非臨床試驗結果可能受免疫原性影響，應執行動物之免疫原性試驗，並收集及適當保存血液檢品，以備必要時之評估。惟應注意動物試驗之結果無法預測人體之免疫原性，應於臨床試驗時進一步評估。

五、其他試驗項目

相似性單株抗體之非臨床試驗，原則上不需執行安全藥理試驗及生殖毒性試驗；如所使用賦形劑之給藥途徑缺乏臨床使用經驗，應執行局部耐受性試驗。

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，如藥動學與藥效學之比較性研究已能充分證明生物相似性，得申請臨床療效及安全性之比較性臨床試驗項目減免之評估。
- (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(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)及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。惟相似性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，以進行族群藥動(population pharmacokinetics)之評估。其研究方法得採十大醫藥先進國家之標準。
- (六) 如果對照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(steady state)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，主要參數為時間零至無限大之曲線下總面積($AUC_{0-\infty}$)及最高血中濃度(C_{max})，如無靜脈給藥之數據，應評估部分曲線下面積(partial AUCs)。
- 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($AUC_{0-\tau}$)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}) 以及最低血中濃度(C_{trough})。

- (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，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) 申請人應以臨床上具專一性之藥效指標進行評估，如無合適之藥效指標可供使用，申請人得以生體外測試方法之評估資料替代之。藥效評估指標應具足夠靈敏度，測量方法應具足夠精確度，並宜同時以多個藥效評估指標進行評估。
- (二) 應評估劑量、濃度及反應間之關係，或是時間及反應間之關係，選定之劑量宜落於劑量及反應曲線之線性部分，以證實相似性單株抗體及對照藥品間具有生物相似性。
- (三) 相等性臨界值範圍之設定，以及如何定義臨床上無意義的差異，申請人需充分說明其適當性。
- (四) 若無合適的藥效指標或藥效試驗結果未能顯示明確之劑量及反應關係，則應執行臨床療效之比較性臨床試驗。

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)，以證實其臨床之療效。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) 經中央衛生主管機關(如衛生福利部食品藥物管理署藥品專業諮詢輔導要點)輔導研發製造之相似性單株抗體，原則上得先以安慰劑對照試驗(placebo-control trial)申請查驗登記，惟在中央衛生主管機關規定期限內仍應完成相等性或非劣性試驗。
- (三) 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申請增加適應症。

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對照藥品所產生不良反應之種類、嚴重度與頻率，尤其是對照藥品已知之不良反應。
- (二) 對於沒有標準定義之安全參數，宜引用對照藥品於研發初期所採用之定義，或是對照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。主動監測之安全數據，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。

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，不宜納入曾經以對照藥品治療之病人，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對照藥品不同時，應檢送非預期免疫反應之比較性資料。
- (三) 如需研究單株抗體藥品之免疫原性，在符合人體試驗倫理規範之前提下，得以健康成年人為受試者，並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對照藥品，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，相似性單株抗體及對照藥品之療效仍具相似性。

第五章 藥品安全監視

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增加適應症者，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. 依據對照藥品之藥理學，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，亦應告知有關對照藥品之安全規格。
 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，及對照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行動。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。