



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 生物相似性藥品之臨床審查考量

陳紀勳<sup>1</sup> 詹明曉<sup>1</sup>

### 前言

生物相似性藥品係指以生物技術衍生之生物藥品，於品質、安全及療效上，與我國核准之原開發廠生物藥品(或參考藥品)相似者。我國已於民國 104 年 6 月公告「生物相似性藥品查驗登記基準」，並於民國 104 年 12 月公告更新版之「生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準」。

雖然生物相似性藥品之概念，源自於傳統小分子學名藥，但由於生物製劑結構龐大而複雜，且具有製程專一性（亦即當製程改變時，產品會有所不同），生物相似性藥品與參考藥品很難證明完全相同(identical)，因此無法比照傳統小分子學名藥，以生體相等性 (bioequivalence) 結果，來連結參考藥品之療效與安全性，必須以 state-of-the-art 方法，分別就品質(即 CMC)、藥理毒理、藥動藥效學及臨床等四個層面，與參考藥品作比較，以呈現相似性。因此生物相似性藥品之研發，並非直接證明其療效與安全性，而是建立於與參考藥品之相似性。

### 臨床功效比較性試驗

欲證明生物相似性藥品與參考藥品具有相似的療效，通常須要執行隨機、平行的療效比較性試驗，樣本數計算須有檢定力的考量，且以雙盲為佳。試驗族群應能代表參考品取得適應症的目標族群，且應具有足夠的靈敏度，以偵測生物相似性藥品與參考藥品間可能的差異。統計假設原則上應採用相等性設計(equivalence design)，並事先設定相等性臨界值(equivalence margin)，臨界值之設定須有科學上依據；若從科學上與機轉上，可明確排除療效增強的可能性，或可接受非劣性設計(non-inferiority design)。如同相等性試驗，非劣性試驗亦須確保試驗分析的靈敏度(assay sensitivity)。若欲採用非劣性試驗，須經中央衛生主管機關同意。安慰劑對照設計無法用以認定與參考藥品之相似性，不建議採用。

<sup>1</sup> 財團法人醫藥品查驗中心新藥科技組



生物相似性藥品的臨床試驗，重點不在於證明該品的療效，而在於探討該品與參考藥品間，是否具有明顯的療效差異。因此主要療效指標，可能與參考藥品之療效確認性試驗不同，宜採用最具靈敏度的療效指標。

在以下情況，藥動藥效學比較性試驗的結果，可能足以證明生物相似性藥品與參考藥品臨床療效之相似性：

- (1) 對參考藥品的藥效學特性已有足夠的知識，包括與目標受體的結合，以及其內在活性。
- (2) 參考藥品的治療濃度反應曲線，即劑量及曝露量與反應及功效之間的關係，已被清楚地了解。
- (3) 所使用之藥效指標(pharmacodynamics endpoints)，已被認定為臨床療效的替代性指標，且其與產品的劑量及暴露量的關係也已清楚地瞭解。

## 臨床安全性和藥品安全監測之要求

生物相似性藥品的臨床療效即使與參考藥品相似，仍可能具有不同的安全特性。安全性資料所需之受試者人數，應足以顯示試驗藥品及參考藥品之不良反應。輸注反應與免疫原性為生物相似性藥品特有且必須呈現之安全性項目，申請者必須以state-of-the-art 之技術為基礎，研發出生物相似性藥品與參考藥品之免疫原性檢測方法；且須提供免疫原性與療效、安全之關聯性分析。

上市前之臨床試驗，通常不足以識別出所有安全性差異。當藥品獲得上市許可後，申請者必須持續嚴密監測藥品之臨床安全性，包括持續進行利益風險評估。

申請者應提出藥品安全監測計畫，該計畫必須符合現行法規和藥物安全監測規範。藥品安全監測計畫須考量參考藥品已知與可能的風險，以及生物相似性藥品在研發過程中所發現之額外可能風險，並針對以上風險，說明上市後將如何追蹤與管控；此外，免疫原性亦須加以評估。當核准上市時，該藥品安全監測系統及程序，須已完備並可立即實施。申請者也應建立專屬的風險管理計畫，以因應該藥品於非臨床或臨床研究階段，曾出現的安全警訊，同時將參考藥品/同類藥品相關之風險控管議題一併納入考慮。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。藥品定期



安全性報告中，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，和其他相關的資訊。

## 適應症及用法用量

參考藥品於全球各法規單位所核准之適應症及用法用量，可能不完全相同，此差異可能導因於全球各法規單位不同之審查觀點、送審資料不同或族群差異的考量。

由於生物相似性藥品之研發，並非直接證明藥品本身之療效與安全，而是藉由證明與參考藥品之相似性，以連結參考藥品之療效與安全。因此，原則上生物相似性藥品所欲宣稱之適應症，不得超出參考藥品於我國核准之適應症範圍。適應症的敘述，亦應儘可能與參考藥品核准的仿單相同，惟所欲宣稱之適應症能否被核准，仍須視審查結果而定(詳見「**適應症外推**」章節)。

生物相似性藥品針對特定適應症所建議之用法用量，須比照參考藥品於我國核准之用法用量。生物製劑給藥途徑通常為靜脈注射或皮下注射，生物相似性藥品所建議之給藥途徑，須比照參考藥品於我國核准之給藥途徑。

## 適應症外推 (extrapolation of efficacy/safety from one indication to another)

若參考藥品於我國核准之適應症多於一個，而申請者僅執行其中一個適應症之臨床功效比較性試驗，卻欲宣稱參考藥品之其他核准適應症，則廠商須針對適應症外推之科學合理性有所論述，其論述的重點(points to consider)如下：

- 臨床經驗
- 現有文獻資料
- 作用機轉(mode of action)：
  - i. 目標(target)、受體(receptor)
  - ii. 接合(binding)、劑量/濃度反應關係、訊息傳遞(signal transduction)
  - iii. 結構(structure)與目標/受體之關係
- 藥物動力學及在不同族群之分佈
- 不同族群之致免疫性



- 顯示之生物相似性整體證據

適應症若外推至截然不同的臨床治療領域，將是個挑戰。舉例來說，如果一個相似性單株抗體參考藥品已取得的適應症包括「免疫調節」與「癌症治療」，則由「免疫調節」的適應症擴增至「癌症治療」的適應症，將有相當的挑戰性，反之亦然。若適應症外推，論述其科學合理性相當困難時，建議針對外推的適應症，再執行一臨床功效比較性試驗。

## 劑型及單位含量

生物相似性藥品之劑型(例如注射筆或 vial)及單位含量，原則上須比照我國核准之參考藥品。由於注射筆的設計，通常只能給予固定劑量，若參考藥品之用法用量非固定時(例如依體重計算劑量)，則注射筆將無法滿足所有病患之需求。另若生物相似性藥品之單位含量(濃度)與我國核准之參考藥品不同，則在臨床實務上，會造成醫療人員混淆，而失去生物相似性之基本精神，且可能會有安全性之疑慮(例如生物相似性藥品之濃度較參考藥品為高)。若生物相似性藥品之劑型及單位含量，與我國核准之參考藥品不同，則申請者須提供額外之比較性資料，或說明此一差異不致於產生臨床有意義的影響。

## 生物相似性藥品之仿單

生物相似性藥品之仿單，原則上應比照我國核准之參考藥品仿單。為了讓使用者能立即辨識生物相似性藥品，建議於適應症欄位加註：

「XXXXXXX」(生物相似性藥品之商品名) 為「YYYYYYY」(參考藥品之商品名) 之生物相似性藥品，核准之適應症如下： .....

療效比較性試驗之結果，原則上不宜呈現於仿單，除非該訊息極為重要，且有助於醫療人員之醫療決策。

## 臨床實務 - 生物相似性藥品之處方與藥局管理

建議醫師開立處方時(無論是生物相似性藥品或參考藥品)使用商品名，由於國際間對生物相似性藥品之成分名尚未統一，若以成分名開立處方，將會造成混淆，且有礙於上市後藥物安全監測。藥師調劑生物相似性藥品或參考藥品時，若能記錄批號，將有利



於追蹤及藥物安全監視，雖然在目前法規尚無此要求。

## 臨床實務 - 生物相似性藥品與參考藥品之互換

生物相似性藥品與參考藥品很難證明完全相同，只能顯示彼此相似，因此無法完全適用小分子學名藥與原廠藥互換之原則。依據美國法規，生物相似性藥品申請者，必須執行生物相似性藥品與參考藥品彼此互換多次之臨床試驗，且證明無療效安全性疑慮，方能在仿單上宣稱藥品之互換性(interchangeability)。雖然我國目前法規並無相關規定，但在生物相似性藥品仿單並不能有相關用詞隱喻任何互換性，醫師開方時、藥師調劑時應該要有正確認知。