



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 非生物性複雜藥品(non-biological complex drug, NBCD)

### 審查相似性考量的重點

杜建龍<sup>1</sup> 徐立峰<sup>2</sup>

#### 前言

近年來伴隨著生物技術與藥物科技的發展，提供了更多元醫藥品的開發，亦促使許多結構複雜的新興藥品上市。而相較於傳統的小分子學名藥品以及大分子生物相似性藥品，其審查法規已漸趨完整，介於兩者之間的非生物性複雜藥品(non-biological complex drug, NBCD)，其後續產品(follow-on products)，又稱複雜學名藥(complex generics)的管理，則是未臻完備。因此本文將就美國及歐盟對於非生物性複雜藥品，審查相似性考量的重點進行介紹，以做為我國法規單位管理及製藥界研發此類產品的參考。

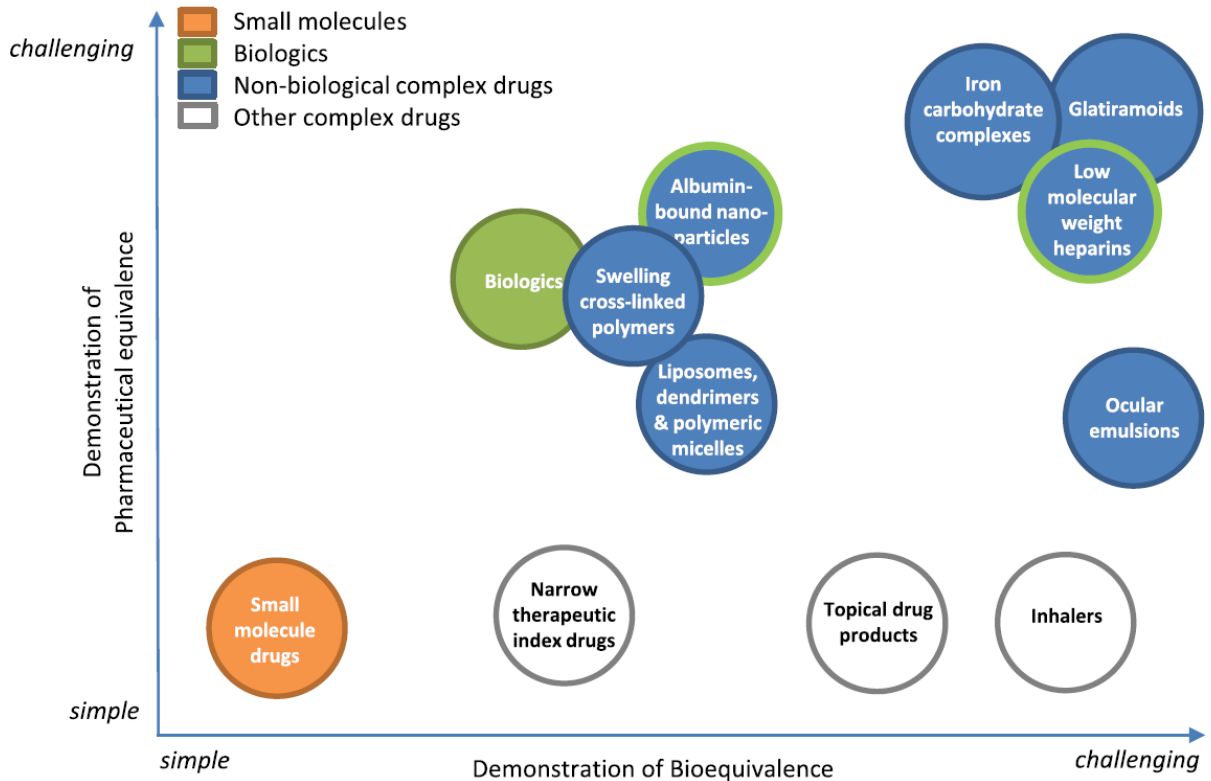
#### 非生物性複雜藥品

非生物性複雜藥品，此一名稱首先出現於 2011 年探討複雜性藥品療效相等性的文章中<sup>[1]</sup>，定義為擁有非生物性來源之活性成分，並具有非同質性分子(homo-molecular)結構，無法以物理化學分析方法完整分離、定量與定性之藥品，其臨床療效與結構物化特性的關聯性，目前尚不明確，惟其藥品的組成、品質以及體內活性、療效等，已被認定與其產品的製程以及劑型，具有高度的相關性<sup>[2]</sup>。此類產品包含了：liposomes、iron-carbohydrate drugs、glatiramoids 等。

相較於小分子學名藥品已可運用物化特性分析方法、以及生體相等性試驗，來證明其與原開發廠產品具有一致的藥劑學品質以及相似的療效，複雜性藥品(包含生物性及非生物性)，由於無法明確地分析物化特性，以及療效安全性與製程、劑型的高度相關性，其後續產品如何以藥劑相等性(pharmaceutical equivalence, PE)以及生體相等性(bioequivalence, BE)，來證明其與原開發廠產品具有療效相等性(therapeutic equivalence, TE)，為法規單位在管理上，以及製藥界在開發此類產品所面臨的主要挑戰，其中，尤以 NBCD 在 PE 以及 BE 的證明上最為艱難(圖一)<sup>[3]</sup>。

<sup>1</sup> 財團法人醫藥品查驗中心藥劑科技組

<sup>2</sup> 財團法人醫藥品查驗中心諮詢輔導中心



圖一、複雜性藥品達成 PE 與 BE 困難度分布圖<sup>[3]</sup>

目前，各國法規單位對於 NBCD 類型的學名藥，並未設立單獨的審查流程，而是依據既有之案件類別來進行科學性審查，例如 USFDA 是依據 Food, Drug & Cosmetics Act 將其列為 abbreviated new drug applications (ANDA) 案件審查(圖二(A))；而 EU EMA 則是適用 abridged applications (圖二(B))，以 centralized procedure 或者 national procedure，依據 Article 10(1) 或者 Article 10(3) 來進行審查，而 Article 10(1) 與 Article 10(3) 的差別在於療效相等性是否得以單一個生體相等性試驗作為支持，其中 Article 10(3) 需要提供其他臨床前或者臨床試驗資訊以作為審查的依據。

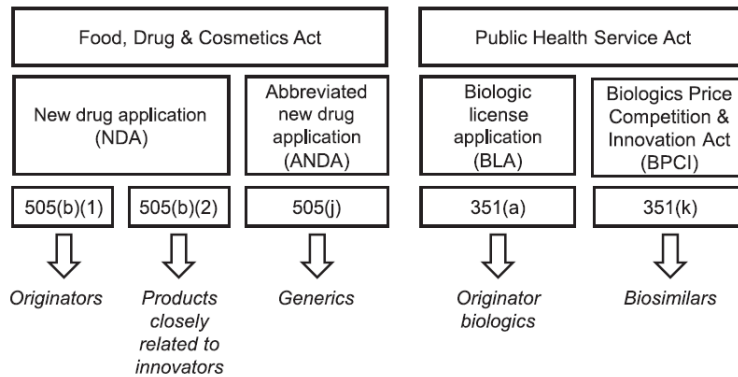
儘管 USFDA 以及 EU EMA 目前未將 NBCD 學名藥，與一般小分子學名藥在審查流程上進行區隔，惟基於 NBCD 有與生物性藥品具有複雜之結構，物化性質無法被完整定量、定性等的類似特性，目前 USFDA 以及 EU EMA 對其查驗登記技術性資料要求，則比照生物相似藥品，一般包括化學製造與品質管制、臨床前動物試驗以及人體臨床試驗等不同資料，惟實際要求仍視個別產品的特性而有所不同。其相關流程如圖三所示。

另，由於 NBCD 產品在開發及製造過程中，相關製程的改變(例如批量放大或製程

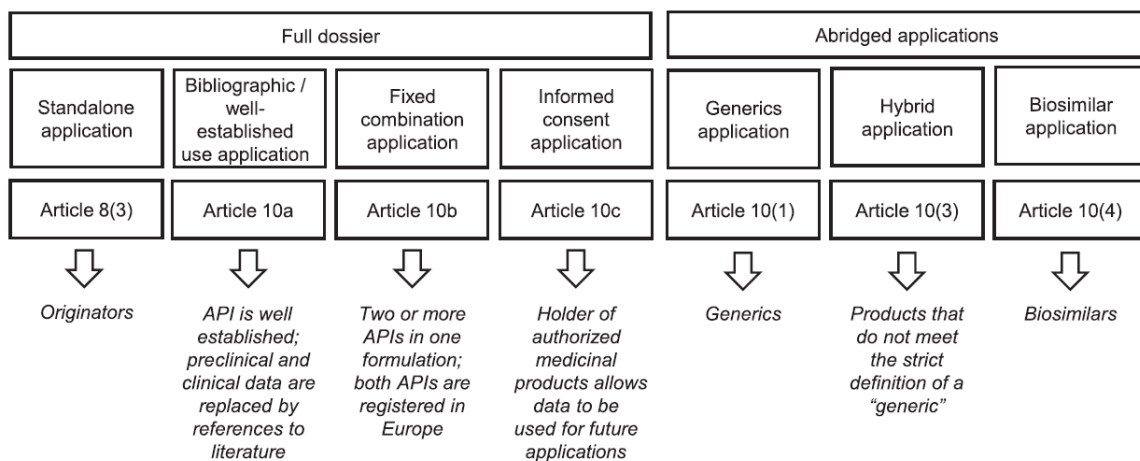


優化等)，亦會造成產品臨床安全性與療效性的不同，因此，不同批次產品間的可比較性(comparability)與相似性(similarity)，亦是法規單位與廠商所須考量的重點。此外，NBCD 藥品在臨床使用上的可替代性(substitution)及可互換性(interchangeability)，亦如生物相似性藥品，有以下的考量<sup>[4]</sup>：1) 不鼓勵病人自行作 NBCD 藥品間的替換，除非由醫療專業人員判斷病人用藥之可替代性；2) 對於特定 NBCD 產品，若病人之療效反應良好，除非在藥品無法取得的特殊狀況下，建議病人無須改變 NBCD 產品；及 3) 當進行 NBCD 產品的替換時，病人的療效及安全性反應皆須監測。

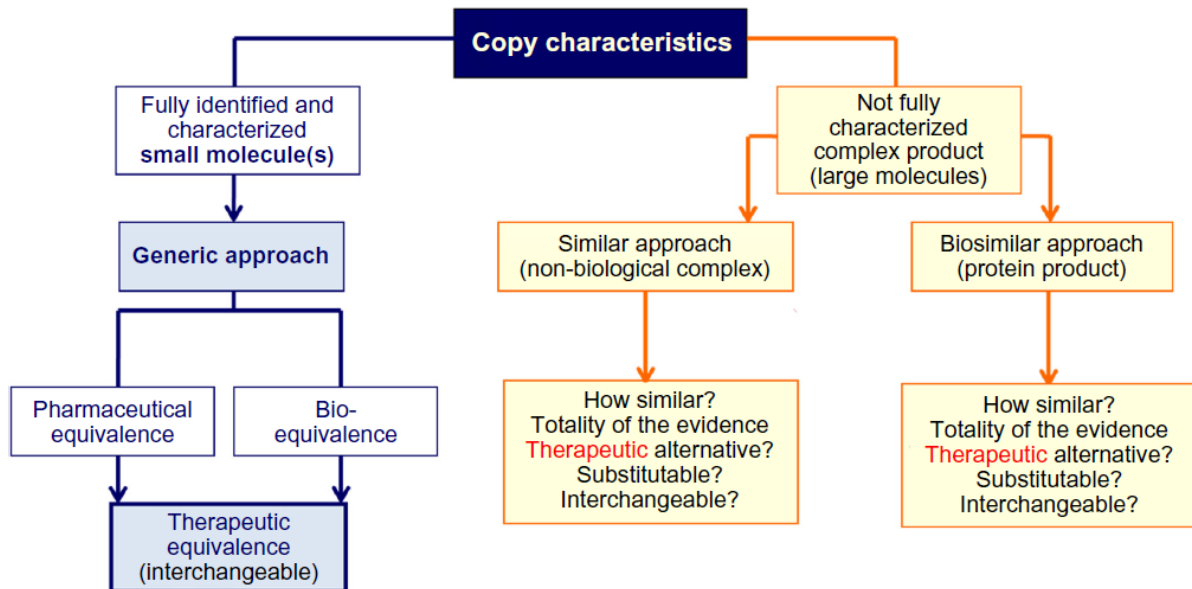
(A)



(B)



圖二、(A) USFDA 與 (B) EU EMA 藥品審查分類及適用法規<sup>[3]</sup>



圖三、非生物性複雜藥品之相似性決策樹狀圖<sup>[1]</sup>

以上簡單介紹 NBCD 學名藥的特性以及相關法規，接續將詳細說明 liposomes、iron-carbohydrate drugs 以及 glatiramoids 等三類 NBCD 學名藥產品，審查相似性之技術性資料要求。

### 微脂粒藥品 (liposomes)

微脂粒藥品為一擁有脂雙層疏水外層膜以及中央親水腔室載體之藥品，其藥品之安全性以及療效，會受其脂雙層之組成成分、大小、帶電量以及製程影響，因此相關化學製造與管制資料，與生體相等性試驗資料，皆為微脂粒學名藥品與原開發廠產品具有療效一致性的判別標準。以聚乙二醇化的 doxorubicin 微脂粒產品 (Doxil<sup>®</sup>/Caelyx<sup>®</sup>) 為例，其原開發廠近年所發表的文章顯示，儘管學名藥與原廠藥具有相似的藥物動力學特性，但不同的脂雙層成分，仍造成了抗癌效果的差異性<sup>[5]</sup>。

USFDA 目前針對 doxorubicin hydrochloride liposomes 學名藥品，審查相似性考量的重點，發表了 Product-Specific Guidances 草案，內容載明學名藥品須與原廠藥品進行至少三個批次的微脂粒物化性質體外比對試驗，包括了微脂粒顆粒大小散佈(liposome size distribution)、微脂粒顆粒成分(liposome composition)、活性成分包覆率(state of encapsulated drug)、微脂粒顆粒型態學(liposome morphology and number of lamellae)、表



面電荷(electrical surface potential or charge)、體外滲漏(*in vitro* leakage)等，並須提供活性成分包覆態(encapsulated)與未包覆態(free)之生體相等性試驗結果，以作為學名藥產品與原開發廠產品具有相似性的判別依據<sup>[6]</sup>。

而 EU EMA 近年針對 doxorubicin hydrochloride liposomes 產品公告了 Reflection Paper，要求微脂粒學名藥產品，須提供與原開發廠產品物化性質的體外比對資料，例如微脂粒顆粒大小散佈、微脂粒顆粒成分等與臨床療效安全性相關的特性資料，以及活性成分包覆態、未包覆態與總合態(total)的生體相等性試驗結果。此部分資料要求與 USFDA 相似。惟臨床療效與安全性部分，EU EMA 於法規中說明須視個案而定，例如若微脂粒顆粒成分不同，或者微脂粒上聚合物的接合方法不同，可能會要求額外的療效相等性試驗<sup>[7]</sup>，而 USFDA 則無相關要求。

### 奈米性鐵-醣藥品 (iron-carbohydrate nanoparticle drugs)

奈米性鐵-醣藥品為被醣分子包圍的多核性三價鐵(III)，其臨床適應症為急、慢性失血、貧血、手術後鐵質缺乏症等。由於為鐵-醣複合性複雜藥品，故其臨床安全性與療效性，與奈米大小、三價鐵(III)還原至二價鐵(II)的可能性、以及醣分子與鐵間的作用力大小等物化性質有關。

FDA 針對此類產品學名藥的相似性審查，目前已研擬 iron sucrose、ferumoxytol、ferric carboxymaltose 等個別產品的試驗指引，要求學名藥須與原廠藥進行至少三個批次包含顆粒大小散佈(particle size distribution)、顆粒結構特性(iron core characterizations)、顆粒成分(composition of carbohydrate shell and surface properties)、顆粒型態學(particle morphology)、三價鐵生理穩定性(labile iron determination under physiologically relevant conditions)等之體外比對試驗，並提供 total iron 及 transferrin-bound iron 的生體相等性試驗資料<sup>[8][9][10]</sup>。

而 EU EMA 則於奈米性鐵-醣學名藥品的非臨床試驗指引中，除了要求與 USFDA 相同的體外物化性質比對資料，例如游離鐵比例(fraction of free iron)、奈米顆粒安定性(stability of the nano-particles)等，亦要求提供鐵-醣奈米性藥品在 reticuloendothelial system (RES)以及目標組織的釋放、分佈及降解等試驗數據(表一)，以了解學名藥品與原開發產品在上述組織的藥毒理以及藥動-藥效學差異<sup>[11]</sup>。

表一、EU EMA 對於奈米性鐵-醣學名藥品須執行非臨床試驗的組織器官要求<sup>[11]</sup>

1. 血漿
2. 內質網系統：巨噬細胞 例如：脾臟、淋巴結、肝臟
3. 目標組織 3.1 藥理學 例如：骨髓 3.2 毒理學 例如：腎臟、肝臟、肺臟、心臟

## 多胜肽鏈藥品(polypeptide)

人工合成的多胜肽鏈藥品，因非為生物性來源，且具有複雜結構等特性，其後續產品與一般小分子學名藥品有所不同，亦屬於 NBCD 範疇之內。例如 glatiramoids 為一個具有四種胺基酸(L-glutamic acid, L-alanine, L-lysine 以及 L-tyrosine)之人工合成聚合物，用於多發性硬化症病人的免疫調節，其分子包含上千至萬個的多胜肽序列，分子大小介於 1.5-550 nm，屬膠體溶液，故其臨床療效與安全性，主要受到產品製程與物化特性的影響，而生物性藥品亦有相似之特性。

由於 glatiramoids 分子結構的物化性質，以目前的分析技術，仍無法完整定量定性其結構，以及其藥理作用機轉尚不清楚，缺少合適的藥效學試驗指標，生體相等性試驗亦尚無法據以認定此類產品的療效相等性。因此，儘管已有不少學名藥廠商宣稱其產品分子量分佈以及胺基酸含量，與原開發廠相同而申請上市，惟原開發廠為文指出，此等學名藥與其原開發廠藥品，於初級與次級結構、疏水性、細胞免疫<sup>[12]</sup>以及免疫調節機制等特性<sup>[13]</sup>仍有明顯不同，甚至副作用亦有差異，因而要求學名藥廠須透過臨床試驗來證明兩者療效的相等性。由於此等因素，目前各國法規單位對於 glatiramoids 學名藥品的審查標準，仍無一致性的定論。

然而於 2016 年，USFDA 基於 glatiramoids 相關產品的臨床使用經驗，研擬了 glatiramoids 學名藥產品相似性試驗指引草案，以 pharmaceutical ingredient (API) 審查的概念來進行相關資料的審查。要求 glatiramoids 學名藥廠商須提供至少三批與原開發廠



產品進行 API 特性的直接比較(head-to-head comparison)·包含 equivalence of fundamental reaction scheme、equivalence of physicochemical properties including compositions、equivalence of structural signatures for polymerization and depolymerization、及 equivalence of biological assay results 等·以供審查<sup>[14]</sup>。

而 EU EMA·儘管目前尚未針對 glatiramoids 學名藥產品發表相關的指引·惟其審查流程主要仍依據 Article 10(3)之 hybrid applications 標準進行審查。例如 2016 年·glatiramoids 學名藥廠—Synthon B.V·即以提供完整的化學製造與管制、臨床前試驗以及臨床試驗資料而獲得上市<sup>[15]</sup>。

## 結語

非生物性複雜藥品由於特殊的分子結構與物理化學性質·以致於其臨床療效與安全性·和產品製程、劑型·具有高度的相關性。相較於小分子學名藥品以及大分子生物相似性藥品之相關法規成熟度·此類產品的學名藥管理法規仍未臻完善。儘管各國法規單位目前仍未將其獨立出一個專門的審查流程·惟可預期將會朝著生物相似性藥品的管理模式·並依據各產品的特性·分別有不同的審查資料要求·以為療效相等性判定的標準。本文概述美國及歐盟目前對於非生物性複雜學名藥品審查相似性考量的重點·希望提供政府相關單位及製藥業者·研擬相關法規及研發此類產品的參考。

## 參考文獻

1. Schellekens H, Klinger E, Muhlebach S, Brin JF, Storm G, *et al.* The therapeutic equivalence of complex drugs. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2011;59(1):176-183.
2. Crommelin, D.J.A., De Vlieger, J.S.B., Weinstein, V., Mühlebach, S., Shah, V.P., *et al.* Different pharmaceutical products need similar terminology. *AAPS J.* 2014;16(1):11-14.
3. Hussaarts L, Muhlebach S, Shah VP, McNeil S, Borchard G, *et al.* Equivalence of complex drug products: advances in and challenges for current regulatory frameworks. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2017. doi:10.1111/nyas.13347.
4. Schellekens H, Stegemann S, Weinstein V, De Vlieger, J.S.B., Flühmann B, *et al.* How to regulate nonbiological complex drugs (NBCD) and their follow-on versions: points to consider. *AAPS J.* 2014;16(1):15-21.
5. Mamidi RNVS, Weng S, Stellar S, Wang C, Yu N, Huang T, *et al.* Pharmacokinetics, efficacy and toxicity of different pegylated liposomal doxorubicin formulations in preclinical models: is a conventional bioequivalence approach sufficient to ensure



- therapeutic equivalence of pegylated liposomal doxorubicin products? *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2010;66:1173–84.
6. USFDA. Draft guidance on doxorubicin hydrochloride. Apr.2017.
  7. EU EMA. Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product. Feb.2013.
  8. USFDA. Draft guidance on iron sucrose. Nov.2013.
  9. USFDA. Draft guidance on ferumoxytol. Dec.2012.
  10. USFDA. Draft guidance on ferric carboxymaltose. Apr.2016.
  11. EU EMA. Reflection paper on non-clinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications. Mar.2011.
  12. Nicholas JM. Complex drugs and biologics: scientific and regulatory challenges for follow-on products. *Drug Inf. J.* 2012;46(197).
  13. Bakshi S, Chalifa-Caspi V, Plaschkes I, Perevozkin I, Gurevich M, *et al.* Gene expression analysis reveals functional pathways of glatiramer acetate activation. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2013;17(4):351–62.
  14. USFDA. Draft guidance on glatiramer acetate injection. Apr.2016.
  15. Netherlands. Public assessment report of Brabio 20 mg/mL. NL/H/3211/001/DC. Jun.2016.