

## 醫藥品國際法規科學動態新知簡介

王蓉君\*

### 前言

國際醫藥品法規科學動態迭替更新，去年歲末吾人曾就國內生技醫藥研發的進展與現況，配合經濟部技術處 ITIS 報告以及生技醫藥國家型科技計畫發展方向，撰述「醫藥品 2011 年國際法規科學動態新知簡介」概論，並將重點方向大致分類為生物相似性藥品的開發，幹細胞、基因和細胞治療醫藥品，藥物基因體學與基因生物標誌研發，癌症治療藥物研發，預防傳染性疾病的新疫苗，抗生素與抗傳染性疾病的藥物研發，學名藥等等。今將延續之前議題，擇要整理近期之醫藥品國際法規科學動態新知並概述如後。

### 一、生物相似性藥品、單株抗體和蛋白質藥物

近年來有許多與生物相似性藥品相關的法規公布，歐盟延續 2011 年底陸續發表多份較新的 biosimilar 法規；於 2011 年 10 月歐盟 EMA 公布的「Concept paper on the revision of the guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/572828/2011)」中，已建議加入以風險考量為基礎(risk-based)之試驗來設計適當的非臨床試驗，於執行 Phase I 的研究時對於 pharmacodynamic markers 的需求，以及執行 Phase III 的研究時考量加入已知的替代性療效指標之試驗設計<sup>(1)</sup>。

2011 年 11 月歐盟 EMA 公布「含 r-hFSH 的生物相似性藥品之非臨床和臨床研發過程」基準草案。Recombinant human FSH (r-hFSH) 為用於協助生殖醫學之賀爾蒙，此份法規草案針對含有 r-hFSH 並宣稱其為生物相似性藥品者，於申請查驗登記時所需執行之非臨床和臨床試驗提出建議，例如：於非臨床試驗部分著重於藥理毒理之所需；於藥效學上應執行 comparative in vitro bioassays 用以比較接受體的親和力與活性；在臨床試驗部分則以適當的藥效學、藥動學、療效、以及安全性以顯示兩個產品之間的可比較性(comparability)。藥動學上可以執行單一

---

\*財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

劑量 cross-over 研究以確定其特性；而藥效學試驗應當作為第三期臨床試驗的一部分；臨床療效上則至少要有一個隨機、具檢定力的平行分組試驗以顯示其可比較性，並重視風險管控計畫<sup>(2)</sup>。

歐盟 EMA 於 2012 年 1 月復提出「含 interferon beta 的生物相似性藥品」基準草案，徵詢公眾意見。在歐盟地區已有多項上市的 recombinant IFN- $\beta$  用於治療多發性硬化症(multiple sclerosis, MS)，但各自有不同的分子結構、注射途徑、投予劑量、以及對於不同疾病進展階段 MS 的適應症；此份基準草案提出宣稱具有生物相似性 recombinant IFN- $\beta$  藥品於非臨床試驗和臨床試驗之考量；非臨床試驗提及藥理毒理之要求，臨床試驗則要求 PK、PD、療效、安全性以及上市後的監測計畫，並同時考慮到證實於復發緩解型之多發性硬化症(relapsing-remitting MS, RRMS)具有療效與安全性的藥物，其適應症推論(extrapolation)之可行性<sup>(3)</sup>。

美國 FDA 對於治療性蛋白質產品(therapeutic protein product)則於 2012 年 2 月提出「與參考藥品具有生物相似性 (biosimilarity) 實證的科學考量」指引草案，並諮詢公眾意見。該指引提出證實 biosimilarity 的科學考量重點包括：藥品的結構，藥品的功能，動物毒性試驗，人體藥動學、藥效學，臨床之免疫性、安全性、及有效性的比較；法規單位以一般科學性原則考量，採以逐步的方式(stepwise approach)證實，並以 totality-of-the-evidence 方式加以審查<sup>(4)</sup>。

## 二、幹細胞、基因和細胞治療醫藥品

繼之歐盟 EMA 於 2010 年公布「Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells」關於基因和細胞治療產品相關的法規草案，美國 FDA 接續在 2011 年 2 月提出「Potency tests for cellular and gene therapy products」法規指引，對於基因和細胞治療產品同時具有多個活性成分及缺乏適當參考品的特性，提出建立效價試驗時所應執行的項目，以及設計與驗證此效力檢測所需考量因素等規範<sup>(5)</sup>。美國 FDA 近期於 2011 年 12 月進一步提出「Current Good Tissue Practice (CGTP) and additional requirements for manufacturers of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps)」法規指引，重申現階段組織優良試驗規範(CGTP)以及製造者生產組織和細胞治療產品時所須注意事項；其所撰述範圍則包括定義 CGTP requirements，符合 exemption 或替代選擇之申請原則，對於品質的要求，規範執行 HCT/P 的操作人員，操作步驟，設備，環境控制和監測，生產製造和過程管控，過程的變更及確效性，仿單的內容，貯存，運輸，紀錄等等之規範注意事項<sup>(6)</sup>。

### 三、藥物基因體學與基因生物標誌法規新知

藥物基因體學與基因生物標誌法規新知在 2011 年已有長足的進展。其應用於藥物研發上，尤以基因差異性影響藥物吸收、分布、代謝、排除 (ADME) 之藥動學表現，基因差異性影響藥物在標的之作用，以及使用生物標誌預測疾病的預後等方面表現最為顯著。歐盟 EMA 於今(2012)年 2 月所公布的「Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products」法規準則，再次闡明 pharmacogenetics (PG)於法規科學上之應用；此份基準著重在小分子化學藥物上(不含生物製劑)，用以說明評估新藥之藥動學時應用 PG 研究的需求，研議內容含：與 PG 有關的藥動學研究適宜執行的情況與時機，以與 PG 相關之藥動學研究進行藥物 ADME 基因多型性影響評估的建議，由臨床上的考量提出後續研究方案用以支持 subpopulations 的治療原則，對於研究的結果研議出可行的治療和仿單建議，與藥物交互作用間的特殊考量，以及將之應用於功能不全或器官發育未成熟受試者的研究和影響<sup>(7)</sup>。

### 四、癌症治療研發藥物

抗癌試驗藥物非臨床研發與評估之法規有法規協會公布之「ICH S9: Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals, current step 4 version」並已進入第四階段之執行，ICH S9 詳細闡述關於設計抗癌新藥的非臨床試驗，繼而用以支持研發抗癌新藥治療惡性轉移癌症末期病人的臨床試驗<sup>(8)</sup>。而繼 FDA 於 2011 年 6 月公布關於非小細胞肺癌臨床試驗的療效指標「Clinical trial endpoints for the approval of non-small cell lung cancer drugs and biologics」指引草案之後<sup>(9)</sup>，歐盟 EMA 於 2011 年 12 月亦提出「癌症治療醫藥品之評估基準」草案，並諮詢公眾意見；在此份 2011 年的修正版本之中，除了精簡細胞毒性藥物部分之外，並增加 5 類特殊情況的法規基準，包含：非小細胞肺癌、攝護腺癌、慢性骨髓性白血病、骨髓造血不良症候群(myelodysplastic syndrome)、以及造血幹細胞移植。修訂後的 rev.4 提供符合癌症治療藥物各階段臨床試驗所需之法規，例如在藥動學上建議執行 mass-balance studies，可協助瞭解與評估藥物交互作用和臨床藥理作用；建議經由執行少數第 III 期臨床試驗藥物血漿濃度分析之 population PK analyses，以達到評估內因性因素(intrinsic factors)之目的；生物標誌在早期探索性試驗階段須注意技術上、定量上的可信度；在確效性(證實性)研究時，生物標誌必須經由良好的臨床試驗設計進行嚴格之確效；早期探索性臨床試驗分別敘述細胞毒性(cytotoxic)藥物、非細胞毒性藥物(含癌症疫苗)、以及併用治療試驗的考量重點；晚期之第 III 期臨床試驗則詳述包括試驗設計、療效指標、緩和性療法、造血幹細胞移植、輔助治療、抗藥性 modifiers、預防腫瘤等特殊情況的法規考量，

以及統計方法和特殊族群等<sup>(10)</sup>。此外，歐盟 EMA 於 12 月同步提出「癌症治療醫藥品之評估基準」的附錄(appendix 1)裡，對於在確效性(證實性)的臨床試驗中，使用無疾病進展存活期 (progression-free survival, PFS) 或無疾病存活期 (disease-free survival, DFS) 作為臨床療效指標的研究，亦提出方法學上的討論及考量重點，包括 PFS 的定義、informative censoring、主要分析、敏感度分析、期中分析、評估的頻率和方法等等<sup>(11)</sup>。

## 五、預防傳染性疾病的新疫苗

歐盟 EMA 於去年 9 月公布「Concept paper on the revision of guidelines for influenza vaccines (EMA/CHMP/VWP/734330/2011)」，目的是對於流感疫苗的免疫力以及現有新研發製造技術諸如重組蛋白(recombinant proteins)、類病毒顆粒(virus-like particles, VLPs)、DNA 或病毒載體(DNA or live viral vectors)等所產生相對應的法規議題，提出具體建議並經由增補修訂出適用於各種類型流感疫苗的新準則<sup>(12)</sup>。爾後，美國 FDA 於 12 月提出「General principles for the development of vaccines to protect against global infectious diseases」法規指引並即刻落實執行；此份法規指引闡明預防全球傳染性疾病(例如：肺結核、瘧疾、愛滋病等)或是非美國地區流行的傳染病(例如：A 型肝炎、日本腦炎等)之疫苗研發重點，以及於美國 FDA 申請上市許可所需，亦即針對廠商研發之疫苗產品欲申請美國 licensure 的法規程序提供建議，指出廠商可以在美國境外所執行的臨床試驗結果送審並取得研發的疫苗上市許可<sup>(13)</sup>。

## 六、抗生素與抗傳染性疾病的藥物

歐盟 EMA 於 2012 年 1 月公告修訂後之評估細菌性感染治療藥品「Note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 rev 2)」法規指引<sup>(14)</sup>。關於治療細菌性感染的藥物研發，歐盟 EMA 稍早於 2010 年 3 月曾提出「Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 rev 2)」草案供各界參考，內容包含藥物抗菌活性以及藥動/藥效關係等的微生物學研究、治療和預防細菌性感染之臨床試驗設計、在兒童和青少年的臨床試驗設計、以及仿單撰寫的內容項目等等<sup>(15)</sup>；於 2011 年 10 月之「評估細菌性感染治療藥品之概念文件(EMA/CHMP/EWP/736904/2011)」，則敘述草案之附錄中特殊適應症所需檢附的臨床資料，並建議附錄宜增加評估嚴重感染主要適應症時病人納入試驗的條件、主要療效指標、評估的時間點、不劣性試驗的限界(margin)、以安慰劑做為對照組之適用性、特殊試驗設計、臨床實證仿單

記載、以及具特殊性質之新抗菌性藥物的考量等<sup>(16)</sup>。

2012年1月歐盟EMA公告修訂之「細菌性感染治療藥品之評估」法規指引新版，在非臨床部分特別強調微生物評估之重要性，包括治療作用機轉之確認、抗藥性菌種活性研究、cross-resistance的探討，藥動學/藥效學的分析；臨床試驗設計則考量藥物的治療、預防、以及於兒童和青少年所執行的試驗，和藥物安全的評估；臨床部分除了明確定義治療族群之外，須至少兩個以上隨機對照試驗用以支持所宣稱適應症及用法用量，惟在符合特定適應症CHMP基準情況下一個樞紐試驗也可能被接受；多數試驗設計採用不劣性設計並以最佳治療藥物做為對照組，不劣性設計的限界必須符合基準要求；考量以安慰劑做為對照組之適用性等<sup>(14)</sup>。

## 七、國際法規協合之藥品非臨床安全性試驗與藥品基因毒性試驗

國際法規協合會 (International Conference on Harmonization, ICH) 於1997年公布制定之藥品非臨床安全性試驗法規ICH M3準則，經過2000年ICH M3(R1)和2009年ICH M3(R2)兩次修訂後，ICH M3(R2)於初期執行衍生之Q&A經彙整後並於2011年底公布於ICH的網頁上，而美國FDA亦於2012年2月公告這一份法規指引「ICH M3 (R2): Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals Q&As」。ICH M3(R2)內容有多處的增訂與修編，修訂部份包括減少急性毒性、基因毒性及局部耐受性試驗要求，執行一般毒性試驗時間之修訂並協合，對於需納入具生育能力婦女族群之生殖毒性試驗要求進行協合，及要求增加支持兒童族群臨床試驗進行的說明等；新增部份包含藥毒理試驗高劑量選擇，說明人體起始劑量之推估計算，建議特殊安全性試驗的執行如免疫毒性、光安全性測試等，執行探索性臨床試驗之非臨床安全試驗之要求<sup>(17-19)</sup>。

歐盟EMA另於2011年12月公告一份經國際法規協合會修訂後的「ICH S2 (R1): 藥品基因毒性試驗」法規指引。基因毒性因為會對遺傳基因造成不可逆轉的變化甚至引起癌症之可能性，因此藥品需要嚴格測試以降低其風險；本指引ICH S2 (R1)彙整並取代原來的ICH S2A和S2B，使基因毒理學的標準測試更趨完善，用以評估藥物致癌作用的風險鑑定以及預測對於人體的潛在風險，並說明國際間法規協議對於後續基因毒性測試之策略<sup>(20)</sup>。

## 八、學名藥

化學藥物之學名藥，在原廠藥物專利到期之後已成為醫藥產業界的另一發展重點，而學名藥主要以生體相等性和製程中不純物為法規考量重點。美國 FDA 曾於 2011 年 5 月公布「Submission of summary bioequivalence data for abbreviated new drug applications」作為學名藥檢送生體相等性資料的指引，內容含適用 BE data rule 之學名藥檢送類型，以及建議的生體相等性報告格式<sup>(21)</sup>。美國 FDA 於今 (2012) 年 1 月再公布「ANDA filing checklist for completeness and acceptability」，做為學名藥申請時的核對用清單，其中包含 Module 1 中的行政資料(含 type II & III DMF)，Module 2 中對於品質的綜合性摘要，Module 2.7 之臨床部分摘要，Module 3 中 3.2.S 之 drug substance、3.2.P 之 drug product、以及 3.2.R 之 regional information 要求，Module 5 之臨床試驗報告等之詳細列表項目，可作為國內制定相關規範的參考資料<sup>(22)</sup>。FDA 稍後於 2 月，經由學名藥部門(office of generic drugs, OGD)發表一份以 quality by design (QbD) 概念之 modified release dosage form 的學名藥物研發，藉此案例說明學名藥物可以執行 QbD 的研發過程<sup>(23,24)</sup>。

## 九、醫療器材之 510(k) 實質等同性評估法規指引

美國 FDA 於 2011 年 12 月公布「510(k) 實質等同性評估」指引草案，藉以協助醫療器材業者了解有關於上市前通知 (Pre-Market Notification, PMN or 510(k)) 申請，以及美國 FDA 對於 510(k) 實質等同性(substantial equivalence) 的評估思維。該法規草案中提供建議如：上市前申請之審查標準、審查流程、類似品、適應症、技術特性要求、執行功能資料(performance data) 要求、申請內容摘要等，以協助醫療器材業者通過產品上市的審核申請<sup>(25)</sup>。

## 結語

由於科技的發展與進步，對於新技術所衍生相對應的醫藥法規亦時有新增與修訂，法規單位從業人員則必須時時精進，藉由了解先進的技術並掌握新知，提供並協助研發單位與產業界之所需，以達成促成國內醫藥產業經濟的發展。

參考資料

1. EMA, Concept paper on the revision of the guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/572828/2011) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/10/WC500115611.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/10/WC500115611.pdf) accessed 2012/01/09
2. EMA, Draft guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH) (EMA/CHMP/BMWP/671292/2010) [http://www.ema.europa.eu/ema/doc\\_index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500117986&murl=menus/document\\_library/document\\_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/doc_index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500117986&murl=menus/document_library/document_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc) accessed 2012/01/09
3. EMA, Scientific guideline: Draft guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta, draft: consultation open. [http://www.ema.europa.eu/ema/doc\\_index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500120652&murl=menus/document\\_library/document\\_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/doc_index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500120652&murl=menus/document_library/document_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc) accessed 2012/01/19
4. FDA, Guidance for Industry: Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. [www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf) accessed 2012/02/09
5. FDA, Guidance for Industry: Potency tests for cellular and gene therapy products. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM243392.pdf>. accessed 2012/03/20
6. FDA, Guidance for Industry: Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps). accessed 2012/02/28
7. EMA, [Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/02/WC500037646.pdf) (EMA/CHMP/37646/2009) accessed 2012/02/02
8. ICH S9: Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals, current step 4 version. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S9/Step4/S9\\_Step4\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S9/Step4/S9_Step4_Guideline.pdf). accessed 2012/01/18.
9. FDA, Guidance for Industry: Clinical trial endpoints for the approval of non-small

- cell lung cancer drugs and biologics.  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM259421.pdf> accessed 2012/03/20
10. EMA, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/rev.4) accessed 2012/01/22
  11. EMA, Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man accessed 2012/02/22
  12. EMA, Concept paper on the revision of guidelines for influenza vaccines (EMA/CHMP/VWP/734330/2011)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/10/WC500115612.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/10/WC500115612.pdf). accessed 2012/01/09
  13. FDA, Guidance for Industry: General Principles for the Development of Vaccines to Protect Against Global Infectious Diseases accessed 2012/01/09
  14. EMA, Note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections ( CPMP/EWP/558/95 rev 2 ) accessed 2012/03/20
  15. EMA, Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections CPMP/EWP/558/95 rev 2.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/03/WC500079928.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500079928.pdf). accessed 2012/03/20
  16. EMA, Concept paper on an addendum to the note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections to address indication-specific clinical data requirements EMA/CHMP/EWP/736904/2011.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/10/WC500115830.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/10/WC500115830.pdf). accessed 2012/03/20
  17. FDA, Guidance for Industry: M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals Questions and Answers (PDF - 172KB) accessed 2012/2/17
  18. ICH M3 (R2) Q&As R1: Questions & Answers: Guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals M3 (R2) Q&As. (2011).  
<http://www.ich.org/products/guidelines/multidisciplinary/article/multidisciplinary-guidelines.html> accessed 2012/01/12.
  19. 簡文斌、汪徽五、張為元等. 藥品非臨床安全性試驗法規發展：ICH M3(R1) 及 ICH M3(R2)之差異比較. 當代醫藥法規 RegMed 2012;(16):1-6.  
<http://www.cde.org.tw/epaper/RegMed/pages/RegMed-V16.aspx> accessed 2012/03/20
  20. EMA, European Medicines Agency issues revised guidance on genotoxicity



testing of medicines.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2011/12/news\\_detail\\_001414.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/12/news_detail_001414.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true)  
accessed 2012/3/20

21. FDA, Submission of summary bioequivalence data for abbreviated new drug applications.  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM134846.pdf>. accessed 2012/01/03
22. FDA, ANDA Filing Checklist for Completeness and Acceptability accessed 2012/01/03
23. FDA, Generic Drugs: Information for Industry  
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm142112.htm> accessed 2012/03/55
24. FDA, Quality by Design (QbD): An Example Pharmaceutical Development Report for a Modified Release (MR) Dosage Form accessed 2012/01/03
25. FDA, Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff--The 510(k) Program: Evaluating Substantial Equivalence in Premarket Notifications [510(k)] accessed 2012/03/20