

# 生物相似性藥品 Biosimilars

林治華<sup>1,2</sup> 李元鳳<sup>3</sup> 王蓉君<sup>2</sup>

## 前言

生物相似性藥品 (Similar Biological Medicinal Product, SBMP; informally “Biosimilar”) 係指以生物技術衍生之生物藥品，於品質、安全及療效上，與原本作為參考藥品並獲得該國上市許可 (authorised reference product) 之原開發生物藥品相似者。邁入 21 世紀以來，由於生物科技快速的發展，生技醫藥產品佔醫藥市場的比例近年來迅速攀升，多項臨床療效明確且累積足夠使用經驗之生技醫藥品諸如紅血球生成素、人類生長激素的專利陸續到期，因此生物相似性藥品的研製，遂獲得藥廠的重視，成為近年來生技產業發展的趨勢之一。

## 歐盟醫藥品管理局 Biosimilars 法規

歐盟 EMA 於 2004 年至 2007 年間，經由 Biosimilar Working Party 組織以及 Biosimilar Task Force 的運作，主導生物相似性藥品研究的相關規範。傳統上公認生物製劑具有製程專一特性 (process specificity)，亦即當製程改變時，產品也就有所不同；因此生物相似性藥品若欲證實其與原已上市的參考藥品 (authorised reference product) 的品質、安全、療效相似時，則必須對其進行高度的特性鑑定 (characterization)，並證實其具有相似的品質。在歐盟 EMA Guideline on Similar Biological Medicinal Products CHMP/437/04 中指出，依據 Article 10(4) Directive 2001/83/EC，生物相似性藥品必須執行比較性研究 (comparability studies) 來證實

---

財團法人醫藥品查驗中心<sup>1</sup> 資源發展組<sup>2</sup> 執行長室<sup>3</sup> 基礎醫學組

與原參考藥品相似的本質。由於生物相似性藥品查驗登記要求是一種如“減免部份法規科學要求 (abridged)”的生物製劑 (並非學名藥 generic) 概念，因此對於臨床前與臨床資料的要求將依個案適度的減免。目前歐盟 EMA 對於生物相似性藥品的法規指引分三類：(1) the overarching guideline：定義生物相似性藥品的原則；(2) 一般的指引 (general guideline)：對品質、安全、療效的評估原則；(3) 針對產品的特殊指引 (product type specific guidelines)：目前共有六類分別為：重組人類胰島素 (recombinant human insulin)、重組人類生長激素 (somatropin)、重組人類顆粒細胞群落刺激因子 (recombinant granulocyte colony stimulating factors)、重組人類紅血球生成素 (recombinant erythropoietins)、干擾素- $\alpha$  (interferon alpha)、低分子量肝素 (low molecular weight heparin)。

生物相似性藥品最重要的科學技術性資料為品質、安全和療效的比較性研究，比較性研究是以已上市的參考藥品作為對照，對生物相似性藥品於製程當中的差異變化進行評估，以降低製程改變所導致的不確定性 (process uncertainty)；但由於有時候生物相似性藥品製程中極微小的差異變化對臨床預後所造成的影響，必須等到有較多的使用經驗後才能獲知，因此對生物相似性藥品須有完善的上市後安全性監測計畫 (pharmacovigilance)。

生物相似性藥品除了上市前的比較性研究之外，於上市後的重點議題尚包括：風險管理計畫 (risk management plans, RMP)，安全性監測 (pharmacovigilance)，產品名稱 (role of product names)，產品的可互換性 (interchangeability)，以及產品的可替代性 (product substitution)。可互換性是生物相似性藥品得以進入市場機制行銷的基本要件。以生物相似性藥品替代原參考藥品後，須確認對生物相似性藥品可以持續追蹤 (臨床預後) 與進行安全性監測。雖然生物性相似藥品和原參考藥品均用以治療相同的疾病，但兩者並非完全一致，使用時仍宜遵從醫護人員的建議，而非自主性的任意替換，因重覆的替換 (repeated switching) 將會干擾生物性相似藥品的安全性監測。

## 日本醫藥品醫療器材總合機構之 Biosimilars 法規

日本獨立行政法人醫藥品醫療器材總合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA）生物相似性藥品的法規指引於 2009 年陸續完成，計有「Guidelines for the Quality, Safety and Efficacy Assurance of Biosimilar Products」、  
「Revision of marketing approval application」、與「Nonproprietary name and brand name of Biosimilars Products」；主要考量重點與歐盟 EMA 相同，為生物相似性藥品與已上市的參考藥品的品質、安全、療效的比較性研究。其所遵循的原則為：生物相似性藥品應建立獨立完整的製程，其品質應進行特性鑑定，與參考藥品之間品質的高度相似性應加以證實，並以臨床前和臨床試驗進行比較性研究，參考藥品則必須已取得在日本核准上市。

表一：日本醫藥品醫療器材總合機構之生物相似性藥品檢送的 Data Package

		生物相似性藥品	化學新藥	化學學名藥
品質	製程(process)	○	○	△
	特性鑑定(characterization)	○	○	—
	專一特性(specification)	○	○	○
安定性	長期測試(long term test)	○	○	—
	壓力測試(stress test)	△	○	—
	加速測試(accelerated test)	△	○	○
藥效學 (PD)	主要藥效學(primary PD)	○	○	—
	安全性藥效學(safety PD)	—	○	—
	其他(others)	—	△	—
藥動學 (PK)	吸收分布代謝排除(ADME)	△	○	—
	生物相等性(BE)	—	—	○
	其他	△	△	—
毒理學	單一劑量毒性	△	○	—
	重複劑量毒性	○	○	—
	基因毒性	—	○	—
	致癌性	—	△	—
	生殖和發育毒性	—	○	—
	局部耐受性	△	△	—
	其他	△	△	—
臨床	臨床試驗	○	○	—

○：必須； △：視個案而定； —：不需要

表二：歐盟和日本之臨床比較性研究

	歐盟	日本
藥動學研究	比較性藥動學研究為必須的	應執行比較性藥動學研究
藥效學研究	應選擇與臨床療效相關的 PD markers	若可行，選擇與臨床療效相關的 PD markers，並以之作比較性研究
臨床療效研究	通常需要臨床試驗用以證實臨床上的可比較性；有時候，比較性的 PK/PD 研究可能已足以證實臨床的可比較性	應執行臨床試驗進行比較性的研究；若 PK/PD 研究足以確定臨床療效指標，則額外的臨床試驗可以免除
免疫力研究	必須評估免疫力；並於適當間隔期對抗體進行長期監測	在適當的臨床階段，應評估抗體形成以及其他免疫力

## 美國食品與藥物管理局 Biosimilars 法規

美國 FDA 對於生物相似性藥品早已進行多年的評估審核與核可上市，但一直到 2010 年 3 月 23 日，才有生物相似性藥品相關的法源依據 PHS Act 351(K)，PPAC Act Title VII (Patient Protection and Affordable Care Act)。相較於歐盟或日本，FDA 對於生物相似性藥品採取兩個步驟進行階段式評估：(1)為取得核准 (approvability)，生物相似性藥品需要分析檢測其品質具有高度的相似性 “highly similar”，並進行臨床前和臨床 (含免疫力) 的研究，但任何一者可經由 FDA 減免 (waived)；(2)評估是否為可交換性 (interchangeability) 時，生物相似性藥品需執行 switching studies。如同其他的生物製劑，FDA 要求生物相似性藥品須具備有藥品風險評估暨管控計畫 (Risk Evaluation and Mitigation Strategies, REMS)。

由於比較性研究具有科學的基礎，因此美國 FDA 也是遵循 ICH Q5E 對於比較性研究的要求，執行項目包括含安定性試驗在內的分析測試、生物效價分析、動物 PK/PD 研究、人體 PK/PD 研究、動物毒理試驗、以及人體安全性和療效性試驗等。至於何時需要執行品質分析測試，何時需要進行動物或人體試驗以做為比較性研究的評估，FDA 目前還沒有制定特定的流程。

## 結語

美國 FDA 和歐盟 EMA 於 2006 年先後分別核准通過其第一個生物相似性藥品—重組人類生長激素 Omintrope。我國衛生署則於 2008 年 11 月公告「藥品查驗登記審查準則—生物相似性藥品之查驗登記」，並於 2010 年 4 月 30 日發布其核准的第一張生物相似性藥品許可證，主成分為人類生長激素（somatropin）。由於原開發藥物專利的陸續到期，可預期未來生物相似性藥品將會成為生技醫藥發展的新趨勢之一。

參考資料：[DIA 46<sup>th</sup> Annual Meeting, June 18, 2010, Washington DC, USA](#)  
(2010-12-21)

延伸閱讀：

1. [生物相似性藥品規範定版.pdf](#)
2. [生物相似性藥品查驗登記技術性資料審查重點表.pdf](#) (2010-12-22 公告)
3. [ICH Topic Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products, 2005; CPMP/ICH/5721/03](#)
4. [Guideline on Similar Biological Medicinal Products CHMP/437/04](#)
5. [Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues CHMP/BWP/49348/05](#)
6. [Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues CHMP/BMWP/42832/05](#)