



生物相似性藥品問答手冊

摘要

生技藥品的物化特性複雜，生物來源（細胞或組織）及製造過程易受微生物污染，藥品品質與製程息息相關，因此來自不同製造廠及製程的生物性藥品無法如化學學名藥般可以證明其是否具有相等性，而是根據蛋白質分子的特性證明其相似性。基於輔導產業發展的立場，醫藥品查驗中心結合生物性藥品的審查經驗及生物相似性藥品的特殊考量，整理成問答集，期望能加速業界研發安全有效的生物相似性藥品。內容分為一般性問題及化學製造管制、非臨床與臨床試驗相關問題。

前言

生物性藥品上市至今已二十多年，由於近年來這些生物性藥品的專利已陸續到期，目前全球有許多藥廠已紛紛投入生物相似性藥品的研發，歐盟、加拿大、世界衛生組織、韓國、新加坡、日本、美國等等也從 2005 年開始陸續公布生物相似性藥品相關法規，提供這類藥品的審查考量與建議給藥廠作為參考。為因應國內生物相似性藥品的研發能量，衛生福利部（舊稱衛生署）於民國 97 年公告「藥品查驗登記審查準則—生物相似性藥品之查驗登記」，其後台灣食品藥物管理署（舊稱食品藥物管理局）亦公告「生物相似性藥品查驗登記技術性資料審查重點表」、「生物相似性藥品查驗登記基準(草案)」及「生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準」。

生技藥品的物化特性複雜，生物來源（細胞或組織）及製造過程易受微生物污染，藥品品質與製程息息相關，因此來自不同製造廠及製程的生物性藥品無法如化學學名藥般可以證明其是否具有相等性，而是根據蛋白質分子的特性證明其相似性。基於輔導產業發展的立場，醫藥品查驗中心以過去生物性藥品的審查經驗，參照現今國際上對生物相似性藥品的科學性考量和法規要求，並以過去諮詢內容裡業者對此領域常有的疑問或不明之處，整理成問答集，做為業者在研發生物相似性藥品時的參考資料，期望能加速業界研發安全有效的生物相似性藥品。基本上由於生物相似性藥品範圍很廣，加以目前研發技術進展快速，國際法規面目前只有基本原則架構，因而此份問答集將隨著科學進展及研發經驗逐漸更新內容。



問答集內容

一、一般問題

1. 什麼是生物相似性藥品？

生物相似性藥品是指以生物技術衍生之生物藥品，於品質、安全及功效上，與作為參考並獲得我國上市許可之生物藥品相似。

2. 可適用於研發生物相似性藥品有哪些？

基本上，高純度的生物性藥品，因其特性可詳細分析，適用於生物相似性的比較研究。而性質上難以分析的生物技術衍生的藥品，不適用於生物相似性的研究，例如疫苗、從生物萃取的天然成分如過敏原產品、血液或血漿衍生製劑及其重組替代物，以及如基因或細胞治療產品，或是只具少數臨床試驗、執行法規案例不足的產品。

3. 生物相似性藥品是否可適用學名藥的研究方法？

由於生物相似性藥品的複雜性，學名藥研究方法並不完全適用於此類藥品，而應遵循比較性分析為基礎的研究方法。

4. 什麼是參考藥品？

參考藥品是指於研發生物相似性藥品時作為參考比較標準的藥品。

5. 什麼是比較性試驗？

比較性試驗是用來證明生物相似性的試驗，應利用合適的參考藥品與敏感的分析方法，於品質、安全及有效性上與所研發的藥品逐一詳細比較。

6. 是否可使用同一產品，但非來自原申請上市製造廠(即子廠)的參考藥品做對照？

為加速全球生物相似性藥品的研發，避免因製造廠不同而重覆執行臨床試驗，基本上可接受使用非來自原申請上市國內核准製造廠(子廠)的參考藥品，但應以所研發的生物相似性藥品、原申請上市製造廠(母廠)及非原申請上市製造廠(子廠)的參考藥品執行三方的結構特性比較性試驗，必要時執行臨床藥動學或藥效學比較性試驗。三者之間的相似性建立後，便可使用子廠的藥品與所研發的生物相似性藥品執行非臨床或臨床比較性試驗。

7. 是否可在研發階段更換同產品，但來自不同製造廠(子廠)的參考藥品做對照？



基本上，目前參考藥品可以來自國內已領藥證產品之不同製造廠(子廠)，但無論是初期即採用此種參考藥品，或是研發階段因故欲更換為子廠的參考藥品做對照，均須證明不同製造廠(母子廠)產品之品質特性是相當的。

8. 生物相似性藥品是否與新藥研發一樣，可以在逐步進行完整特性分析及製程開發的同時進行動物藥毒理及臨床試驗？

生物相似性藥品的藥毒理及臨床試驗是用以填補品質的比較性研究無法確認的部份，屬於另一種銜接性的試驗，所以應先將品質相似性建立後再進行動物藥毒理及臨床試驗。基本上，品質的比較性試驗結果將用以評估擬研發之產品是否與參考藥品具有生物相似性，同時亦將影響之後動物及臨床試驗的規模。

9. 比較性試驗的參考藥品不易買到不同批次的產品，是否能只用一批？

應使用至少 3 批不同批次的參考藥品以得到參考藥品之批次差異性，並作為建立生物相似性藥品規格或接受標準的參考之一。越多批次越能有效建立參考藥品之批次差異性。因此，為有利於生物相似性藥品的製程開發，於研發早期便應盡可能收集不同年份製造的參考藥品，並建立合理的分析方法，針對所收集之多批次參考藥品進行研究以訂定相似性接受標準。

10. 生物相似性藥品的開發是否可允許使用與參考藥品不同的蛋白質表現系統 (expression system)？

使用不同的蛋白質表現系統需要審慎評估。對於某些分子，例如無糖化作用的蛋白質，複雜度可能較低。然對於高度糖化的蛋白質而言，不同生產細胞極可能導致不同的糖化反應和不同的不純物組成，進而影響與參考藥品間的生物相似性。

二、化學製造管制

● 特性分析與比較

1. 比較性研究是否執行藥典測試項目即可？

藥典所列只是基本的放行試驗，還須針對自己的製程去增加放行試驗項目。比較性研究應使用已建立之合理分析方法，其測試項目應與特性分析一樣完整，同時要使用不同分析原理的方法去探討同一個測試項目，以避免單一方法的極限與誤差。

2. 臨床試驗用樣品批次與研發所生產的 3 個批次 (其中 1 個批次為動物毒理研究用) 不同，如果使用相同的製程和相同的檢測方法，應進行什麼樣程度的樣品相似性研



究？如果使用不同的製程和相同的檢測方法，應進行什麼樣程度的樣品相似性研究？

一般而言，使用於特性分析比較的批次應能支持臨床試驗批次甚至上市批次的生物相似性。如生物相似性藥品進入早期臨床發展時尚未完成製程確效及證明製程一致性，則雖使用相同的製程和相同的檢測方法，仍建議對臨床試驗批次執行完整相似性研究以確認其生物相似性，並據以累積批次生產經驗以了解批次間之差異(variability)。

如果臨床試驗批次使用不同的製程，則除了針對品質特性再度執行多批次之完整相似性研究以確認是否仍維持生物相似性外，另須評估是否可沿用先前所完成的動物毒理研究，必要時有可能須另外執行比較性動物試驗。

3. 特性分析方法的開發如遇瓶頸時，是否可直接以活性分析佐證生物相似性？

比較性試驗中，以合理、高敏感度的物化分析方法進行品質特性之相似性證明是最重要的一環，活性分析則主要用以支持及確認結構特性分析的結果。考量活性分析方法的變異性較大，可能無法正確反映與參考藥品之間的差異，因此無法替代物化性質及結構之分析。

4. 比較性研究執行活性分析時，應注意那些事情？

如參考藥品有多重生物功效性 (functional activity)，則所研發之生物相似性藥品亦應與參考藥品進行整套之活性分析比較。此外，由於活性分析方法可能有確效參數方面的瓶頸 (例如變異性較大)，因此廠商應盡可能開發高敏感度的方法，並應以不同方法交相佐證，以期能有效評估與參考藥品間的相似性。活性分析應比較生物相似性藥品與參考藥品之劑量-反應曲線，並呈現於同一座標圖中以檢視兩者的重疊性。

5. 如研發階段變更製程以降低不純物含量，變更後的藥品是否只需檢測該不純物？

在研發階段如變更製程，應根據科學及對主成分特性的了解，針對所有可能受影響的 quality attributes 再度完整評估與參考藥品是否 comparable，而非只分析單一項目。如果修改製程後造成主成份異質性或純度/不純物改變，先前執行的非臨床或臨床試驗無法被引用，則這些改變應再度加以評估其對安全有效性的影響。

6. 如研發階段發生製程變更，是否只需比較製程變更前後的藥品？

使用於特性分析比較的批次應能支持臨床試驗批次甚至上市批次的生物相似性，如能使用最終製程的產品執行分析比較和(非臨床試驗)是最理想的。由於生物相似性藥品研發時程較短，廠商無法累積對製程、(非)臨床的完整開發經驗，便可能造成難以對製程變更的影響有正確的評估，因此，製程變更後的藥品仍應與參考藥品作特性比較以確



認其相似性。

7. 如與參考藥品配方相同，送件時是否可省略配方研究 (pharmaceutical development) 部分的內容？

基於生物性藥品的複雜度，再加上配方及容器可能直接影響到本身產品降解及臨床表現，即使所研發藥品配方與參考藥品完全相同，也無法完全引用參考藥品的研發資料，因此仍應有 pharmaceutical development 的相關研究。

8. 是否可直接在最終產品進行比較性研究？

基本上能證明打入人體的最終產品的相似性是最重要的。至於應以參考藥品的主成分或最終產品進行比較性研究，主要取決於分析方法是否會受配方影響。如會受影響，應以適當方式純化主成分做比較，並說明純化過程不會改變參考藥品主成分的特性。

9. 生物相似性藥品是否應與參考藥品有相同的 product-related substance 種類且含量相當？

基本上，生物相似性藥品應與參考藥品有相同的 variants 種類且含量相當。至於是否允許在含量上有差異，則視這些 variants 對於臨床上的意義而定，例如單株抗體的 terminal Lys-variants 的含量比例不同也許不影響生物活性、Fc 的醣化程度/組成對於某些無 effector function 的單株抗體藥理作用的影響較小等等。與參考藥品間在 product-related substance 有定性或定量上的差異可能影響生物活性時，應有適當的研究加以探討。

10. 生物相似性藥品是否應與參考藥品有相同的不純物種類且含量相當？

有關不純物可以分兩方面來探討。對於 product-related impurities (產品相關不純物)，應該要與參考藥品比較降解途徑(例如 oxidation、deamidation、aggregates 等等)及轉譯後修飾作用，並考慮到參考藥品經過一段時間儲存可能產生的降解產物，以多重分析方法證明其相似性。而對於 process-related impurities (製程相關不純物)，由於生物相似性藥品與參考藥品的製程不同，因此製程相關不純物會有定性或定量上的不同是可以預期的。製程相關不純物應透過製程手段管控以去除或降低到可接受的限量，而非以動物試驗說明其安全性。

11. 生物相似性藥品與參考藥品相比較，可以容許哪些程度的差異？

基本上，可接受的差異程度應基於這些差異對臨床安全有效性的影響程度而判斷。研發廠商應了解製程對產品品質特性的影響，任何的差異都必須進行適當的個案研究，



以最新的知識對整體比較性試驗的結果做風險評估。

12. 申請 IND 時對生物相似性藥品的生產規模、生產條件是否有要求？

申請 IND 時，對使用於特性分析比較的批次及臨床試驗批次之生產規模、生產條件無特別要求，但特性分析比較的批次須對於臨床試驗批次具有代表性，亦即兩者批次之品質特性須 comparable，並與對照藥品具相似性。因此，進入臨床前及臨床試驗後的製程變更，可能需要執行比較性試驗以審視變更後之藥品是否仍保有與參考藥品之生物相似性。

13. 分析方法是否一定要比照藥典？

不一定，可使用自行研發的方法。用以特性分析的方法應 qualified，而用於放行試驗的方法應加以確效。如宣稱符合藥典標準，則須使用藥典標準品與分析方法，並依藥典證明系統適用性及合適的 qualification。所檢送的資料除了 data summary 之外，亦應提供重要分析方法的 method development 及 representative raw data。

三、非臨床試驗

● 藥毒理試驗

1. 如生物相似性藥品於品質部分已充分證明其相似性，是否可不必執行非臨床試驗？

利用比較性研究的方法，並藉高敏感度分析系統比較分析品質，可以降低非臨床資料的要求。生物相似性藥品雖可以引用參考藥品所執行之非臨床資料，仍需進行非臨床試驗。

2. 是否所有種類的生物相似性藥品，其非臨床試驗規模都相同？

基本上，非臨床試驗規模因個案而定。例如品質特性之比較性試驗結果發現與參考藥品有所差異或分析方法本身的限制以致無法偵測到差異時，如有合適的試驗動物模式，便可能需要執行較多的非臨床試驗。另外例如所欲研發藥物的複雜性較高，或是各適應症有不同作用機轉等等，亦可能需要執行較多的非臨床試驗。

3. 在大多數情形下，由於 in vitro 比較性試驗對偵測生物相似性藥品與參考藥品間差異的敏感度和專一性可能比 in vivo 試驗為高，是否可僅執行比較性 in vitro 試驗？

如欲僅執行 in vitro 比較性試驗，須有充分的理由與證據支持 in vitro 試驗能預測藥物在活體內的表現。而當 in vitro 試驗無法充分了解 in vivo 活性表現時(例如高度糖化可



能影響蛋白質分子的藥動性質或分布)便可能需要在合適的動物品種執行 in vivo 試驗。此外，當生物相似性藥品出現參考藥品所沒有的 quality attributes 或有含量上的差異、使用新的賦形劑、或是參考藥品本身已有安全性議題等情形亦須考慮 in vivo 試驗的必要性。

4. 執行 in vitro 比較性試驗時，應注意哪些？

in vitro 比較性試驗應以濃度-反應曲線評估最能偵測到生物相似性藥品與參考藥品間差異性的參數。一般而言，由於 in vitro 比較性試驗結果將做為是否執行 in vivo 試驗的參考之一，建議應以適當批次的生物相似性藥品與參考藥品執行詳細的研究。

5. 以單株抗體類生物相似性藥品為例，如其臨床藥理作用並不包括 Fc mediated effector 功能(即抗體依賴性細胞毒殺作用和補體依賴性細胞毒殺作用)，是否可不必要執行相關的 in vitro 比較性試驗？

比較性試驗的用意為探討生物相似性藥品與參考藥品間是否有差異，因此即使未參與臨床作用機轉的分子結構亦應加以比較。尤其有些單株抗體的 Fc 片段也許與其副作用有關，更應加以研究。

6. 由於蛋白質藥品多根據人體基因序列而設計，於動物體內常具有免疫原性而產生抗體，因此比較性試驗是否可不必要評估生物相似性藥品與參考藥品之免疫原性？

一般而言，即使根據人體基因而設計的蛋白質藥品常於動物體內引發抗體，導致動物試驗難以作為該藥品於人體內是否具免疫原性的參考，但由於產生抗體與否可用以輔助解釋毒理試驗的結果，因此仍應於重複劑量試驗中評估藥品的免疫原性。以生物相似性藥品的比較性試驗而言，由於製程不同所造成不純物在定性或定量上的差異，便可利用免疫原性試驗結果初步評估生物相似性藥品與參考藥品施打於人體的安全性。

● 藥物動力學/藥效試驗

1. 是否一定要執行非臨床藥動學及藥效學比較性試驗？

視情況而定。原則上盡可能減少不必要的非臨床試驗，但廠商應先於品質特性比較性試驗階段追求相似性最高的試驗產品。若品質特性比較性試驗之結果無法完全支持生物相似性藥品與參考藥品之相似性，恐有療效或安全疑慮，應考慮執行非臨床試驗。非臨床藥動學及藥效學試驗得接受單劑量設計，若可行，亦可考慮與藥毒理試驗同步執行藥動學及/或藥效學試驗，以提供未來進入人體試驗之參考數據。但非臨床藥動學及藥效學比較性試驗結果仍無法取代臨床藥動學及藥效學之比較性試驗。在合理的試驗設計下，



廠商可利用動物試驗結果來說明申請藥品與參考藥品之相似程度。

2. 執行非臨床藥動學及/或藥效學試驗時，應注意哪些？

應考量申請藥品之產品特性及相關動物品系之可用性，或其他相關模型(如轉殖動物或移植模型)與其敏感性，來進行非臨床藥動學及/或藥效學試驗。建議也應同時考量重複劑量毒性試驗之適用動物品系。原則上，進行非臨床比較性試驗時，應選擇與臨床相關之藥動學(pharmacokinetic endpoint)或藥效學指標(pharmacodynamic endpoint)，且申請藥品與參考藥品之藥動學及/或藥效學應被量化比較，給藥劑量應涵蓋人體治療劑量範圍，及其藥品濃度與反應之評估。

四、臨床試驗

1. 如何選擇臨床藥動學及藥效學比較性試驗之受試者族群？

執行藥動學或藥效學比較性試驗的主要目的，是希望在一個對藥品具充分靈敏度且性質相同之試驗族群中，評估生物相似性藥品與參考藥品在藥動學或藥效學方面之相似性。原則上，藥動學和藥效學可分開進行或是合併在同一個試驗中，但仍應考慮試驗族群之合適性與試驗執行之可行性，如下：

由於病人的藥動學參數可能因病況而改變，而健康受試者之藥動學參數及藥效學指標變異較小，因此如果可行，建議以健康受試者執行單劑量試驗，並提出說明健康受試者之藥效學參數是否具代表性，以提供生物相似性相關的重要資訊。

某些情況下，如藥品安全性不適合以健康受試者進行試驗，或是藥效指標在病人身上才看的出來，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，在這種情形下，應考慮將藥動學、藥效學比較性試驗和臨床療效試驗合併在一個試驗進行(即 Phase I/III 試驗)。

2. 如上題，若於臨床療效試驗中合併藥動學比較性試驗需注意哪些？

通常進行臨床療效比較性試驗前，應先證明具有相似的藥動學特性，不過若藥動參數變異性高或有治療倫理上的考量，可考慮在臨床試驗中一起比較藥動學特性(即 Phase I/III 試驗)。若於臨床試驗中合併藥動學試驗，而事前未執行正式的藥動學試驗，且在臨床前數據有限的情況下，可能會產生一些問題，例如治療倫理、療效設計、樣本數估計等等，因此在臨床療效試驗中，廠商應設計先以少數人資料進行探索性藥動學試驗並進行藥動學期中分析，以評估是否要繼續進行後續試驗。若此先導探索性藥動學試驗結果可支持試驗進行方才繼續。另外，若於 Phase I/III 試驗加入藥動學期中分析，將涉及解盲的問題，因此在試驗進行中，應由非試驗贊助者或非試驗主持人，即第三方獨立進行



藥動學期中分析，以免因藥動有顯著差異造成後續試驗有安全性、倫理或無法達成相等性等問題。必要時應修正試驗設計。為確保試驗統計的精確及完整性，Phase I/III 合併試驗應事先規劃好探索性藥動分析方法及試驗退場機制，最好事先與法規單位討論相關設計細節。

此外在規劃試驗時，仍需以臨床療效試驗所需的試驗條件為主要考量，需參照個別適應症所需的療效確認試驗設計要求來規畫病患族群、治療時間、觀察指標等等。

3. 如何計算藥動學及藥效學比較性試驗之受試者人數？

建議參考參考藥品之藥動特性且利用適當之檢定力計算（appropriate power calculations）評估受試者之人數。另，若該產品未來在查驗登記時欲符合我國法規的優惠條件，建議注意這些優惠對我國受試者人數的要求。

4. 藥動比較性試驗應如何設計為佳？

應考量參考藥品之臨床背景、安全性、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。如果可行，建議以健康受試者執行單劑量且採交叉試驗設計(crossover design)為佳，並完整記錄藥動曲線特徵，包括後期(terminal phase)之排除相，為較建議採用之設計。另外，治療性蛋白質之半衰期較長，例如單株抗體、聚乙烯二醇化蛋白質或可能形成抗藥物抗體之蛋白質等，且有免疫原性的潛在風險時，可能需要採取平行試驗設計。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。分析方法確效應符合藥品生體可用率及生體相等性試驗準則之相關規定。

5. 如何選擇藥動學比較性試驗之投與劑量及批次？

原則上，不需要所有的治療劑量都執行藥動學或藥效學比較性試驗，但應提出合理說明並選擇最具靈敏度之劑量來評估生物相似性藥品與參考藥品在藥動學或藥效學方面的差異。生物藥品常因批次或批量不同，品質可能有一些變化，建議生物相似性藥品與參考藥品皆應盡量使用與品質特性比較性試驗相同批次之產品。

6. 設計藥動試驗採樣時間時，應考量哪些因素？

單劑量試驗之採樣時間，應以足可說明藥品於體內之吸收、分布及排除為標準。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(宜於穩定狀態)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。藥品的分布或排除動力學若具濃度、時間依賴性或與免疫原性具關聯性，皆可能改變多劑量給藥下之藥動學特性，應一併納入研究設計考量。



7. 藥動比較性試驗應比較哪些藥動學參數?

原則上，以血中濃度對時間所作曲線下面積為主要藥動學指標 (primary pharmacokinetic endpoint)，次要指標 (secondary pharmacokinetic endpoint) 包括最高血中濃度 (C_{max}) 及半衰期 (T_{1/2})。對生物相似性藥品來說，吸收/生體可用率之相似性並非唯一的關切因素，應探討兩種產品之間排除特性的差異，例如清除率和排除半衰期。若皮下注射給藥且採單劑量試驗，建議主要參數為時間零至無限大之曲線下總面積 (AUC_{0-inf}) 及最高血中濃度 (C_{max})，次要參數應包含到達最高血中濃度之時間 (T_{max})、分布體積及半衰期等。若靜脈注射給藥且採單劑量試驗，建議主要參數為時間零至無限大之曲線下總面積 (AUC_{0-inf})，次要參數則包含最高血中濃度 (C_{max})、分布體積及半衰期等。不論靜脈快速給藥或輸注給藥，在注射結束時，即可預期到達最高血中濃度。一般會在靜脈輸注期間及結束給藥後，設計適宜的採血時間點，並將最高血中濃度之時間 (T_{max}) 設定為次要參數。另外，若有必要，可能需以部分曲線下面積 (partial AUCs) 個別評估吸收相與排除相的相似性。若採多劑量試驗，原則上主要參數為第一次給藥至第二次給藥間之截取曲線下面積 (AUC_{0-τ}) 及穩定狀態下給藥間隔時間之曲線下面積 (AUC_{τ,ss})，次要參數為達穩定狀態之給藥前血中濃度 (C_{trough}) 和最高血中濃度 (C_{max})。

8. 藥動學指標之相等性臨界值應如何設定?

生物相似性之臨界值 (acceptance criteria) 應事先定義，通常藥動學部份即參考藥品生體可用率及生體相等性試驗準則，其生體相等性之規範：參與統計分析之參數，應取對數值先進行變異數分析 (ANOVA)，其 α 值設定為零點零五，再計算藥品效應 (treatment effect) 之百分之九十信賴區間 (90% confidence interval)。原則上主要參數應於零點八至一點二五之間。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。若在某特定適應症具高變異性，則可能需要於該臨床試驗中，另設計探索性之藥動學比較性試驗，並據以放寬相等性臨界值。

9. 如何選擇藥效指標 (pharmacodynamics endpoint)?

- (1) 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，得以生體外測試方法之評估資料替代。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。
- (2) 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份，以證實生物相似性藥品及參考藥品間具有生物相似性。
- (3) 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，須充分說明其適當性。



- (4) 若參考藥品適應症的作用機轉不同或不清楚，應提供資料以涵蓋所有適應症的藥效學，建議尋求關於試驗設計、試驗期間、劑量選擇、療效/藥效指標及其臨床相關性與相似性極限值等科學建議。

10. 何種情況下，藥效指標可做為相似性之樞紐證據？

若該藥效指標，可和疾病長期的預後結果有明確的關聯性存在，或是該藥效指標較臨床療效指標敏感(例如抗癌藥物的反應率較存活率敏感)，比較能顯示出不同藥品間的療效差異，可用藥效指標的結果做為支持臨床療效。但提醒廠商，因為藥效指標通常在短時間、用藥次數少或少數人的試驗即可顯現，在沒有臨床療效試驗時，查驗登記時仍需提供足夠安全性資料，此點在擬定研發計畫時亦需納入。

11. 能否不先執行藥動學或藥效學比較性試驗，直接進入臨床比較性試驗？

為維護受試者權益，必須有資料支持某種程度上的生物相似性，視資料強度來決定可用在多大範圍的試驗，此為循序性評估的基本精神。藥動學或藥效學比較性試驗通常為該藥品的首次人體使用臨床試驗，不但能提供生物相似性的重要資訊，也能提供安全性資料，並參考其試驗結果評估臨床相似性之可能性。若廠商計劃直接進入臨床比較性試驗，在同一試驗中進行藥動學或藥效學比較性試驗，則其臨床前資料在各方面，包括藥品品質、藥毒理、動物藥動/藥效，都必須能支持其相似性，此設計才有根據，對受試病患權益才有保障，執行時才有成功機會。另外建議先進行探索性藥動學分析，以評估是否要繼續進行後續試驗。請參照第 2 點說明。

12. 能否接受藥動學或藥效學比較性試驗結果不相似，但臨床比較性試驗結果相似？

建議廠商在未釐清藥動學或藥效學比較性試驗結果不相似之原因前，不要貿然投入大量資金進行臨床比較性試驗，同時在研發過程中，建議同時尋求法規單位之科學建議。若遇到藥動學或藥效學比較性試驗結果不相似，應先釐清導致藥動學或藥效學特性不相似的因素為何，體外部分之比較結果是否可能造成藥動學或藥效學特性的落差，或是試驗族群和藥效指標選取是否恰當等等。若前述可能因素已釐清，接下來需評估這些因素是否可能有臨床相關性，是否需改變臨床比較性試驗設計，或是修正藥動學或藥效學比較性試驗設計後，再合併於臨床比較性試驗(即 Phase I/III)。若藥動學或藥效學比較性試驗結果不相似，經證實其落差並無臨床相關性，仍是接受的。

13. 若參考藥品有多個核准適應症時，要如何選擇藥動比較性試驗所採用的病人族群？是否需要各適應症的病人族群都進行藥動試驗？

生物相似藥品研發的目的在證實“相似”，因此理論上若在最敏感的病人族群能證實其藥動學或藥效學相似性，則在其他較不敏感族群藥動應同程度之相似性，所以若參考



藥品有多個核准適應症時，藥動學比較性試驗應在最敏感的病人族群進行。但以何種病人族群執行藥動比較性試驗，應有充分合理之解釋。原則上，需對科學文獻進行完整的調查，包括研究病人對藥品之靈敏度，及推論試驗結果至參考藥品其他適應症之可能性。另外，若藥動比較性試驗和臨床療效試驗的病人族群不同時，建議在臨床療效試驗增加族群藥動學試驗，可提供資訊支持相似性。進行族群藥動學試驗時，其研究方法應採十大醫藥先進國家之標準。

14. 若欲取得數種適應症，是否需研究其所有的藥動特性或臨床療效？

廠商應蒐集完整資料並提出科學性理由支持適應症外推之可能性。原則上，得以現今的科學知識提出合理說明，並不需要評估所有核准適應症的藥動參數或/和臨床療效，以避免不必要的臨床試驗。通常類似致病機轉的適應症，如類風濕性關節炎和僵直性關節炎和克隆氏症，可視做類似致病機轉，只需以其中一個的技術性資料證實其生物相似性，則其他適應症可一併取得上市許可。但若適應症涉及不同治療領域(例如:自體免疫與腫瘤)、致病機轉不同無法類比，或在不同疾病狀態下，藥動學特性可能不同(例如非線性藥動學特性或分布排除方式改變)，那可能需要分別執行藥動試驗或/和臨床療效，需視藥品特性和適應症疾病特性而定。

若預估新適應症病患族群的藥動學特性可能發生改變，建議同樣依循序性評估的基本精神，先執行藥動學或藥效學比較性試驗，以探討生物相似性藥品與參考藥品是否在新適應症下仍維持其相似性。再評估原臨床療效試驗結果是否仍適用於新適應症，若有需要則應針對新適應症重行設計臨床療效比較性試驗。建議事先與法規單位討論並同時尋求法規單位之科學建議。

15. 若欲取得數種給藥途徑，是否需研究其所有的藥動特性？

如果參考藥品具有靜脈和皮下投藥兩種給藥途徑，且相似性藥品也欲包含這兩個投藥途徑時，最好兩種給藥途徑都要進行研究。然而，當皮下投藥的評估同時涵蓋吸收與排除時，且吸收與排除之相似性可藉由藥動參數，如部分曲線下面積 (partial AUCs) 來證明生物相似性時，則可能可以免除靜脈投藥之評估。

16. 評估臨床免疫原性時，應注意哪些？

免疫原性評估的目的是確定是否會產生抗藥抗體，以及此抗藥抗體是否會影響療效(如中和藥品降低療效)或安全性(例如引起或加劇急性輸注反應)。因此抗藥抗體之測定應執行生體含量分析方法確效。除定量抗藥抗體之外，也需探討抗藥抗體是否可能影響生物相似性藥品之藥動/藥效學特性。建議可於進行臨床療效/安全比較性試驗之群體藥動/藥效學分析時，一併收集前述資料，以評估抗藥抗體對藥動/藥效的影響(影響療效或是安全性)。若要在臨床療效/安全比較性試驗評估免疫原性，試驗設計盡量不採交叉試



驗設計(需視藥品特性而定)，避免影響抗藥抗體評估。如欲以藥動/藥效學之比較性研究取代臨床療效及安全性之比較性臨床試驗時，則應另外針對免疫原性進行評估，因為一般免疫原性評估需要以較多次用藥和較長時間追蹤的資料，所以藥動/藥效學比較性研究的資料通常不足以用於免疫原性評估。

17. 臨床療效試驗若採安慰劑對照設計，其優劣點為何？

生物相似性藥品研發精神是“相似度”，因此原則上皆是採比較性設計，即生物相似性藥品和參考藥品平行直接比較，若採安慰劑對照，設計試驗時需特別注意(如採 add-on design 並設有明確療效不足提前退出機制)並選擇合適病患族群(如重度者不合適)，以維護病患權益。事後需引用參考藥品和安慰劑比較的歷史資料做間接性比較(indirect comparison)，間接性比較因為時空和受試病患等諸多試驗條件不同，有許多方法學上的注意事項和解讀上的限制。安慰劑對照設計所需病患人數較活性藥對照少，相對減少試驗費用，但因為非比較性試驗，無法同時進行藥動學/藥效學和免疫原性比較；且因為現行醫療已有同成分藥品可用，研發時在招募病患上比較困難。提醒廠商，目前沒有一個國家接受生物相似性藥品只有安慰劑對照的療效試驗資料就能上市，就算是我國，也僅是得以安慰劑對照試驗申請查驗登記，後續仍需完成比較性試驗。在著眼海外生物相似性藥品市場時需特別注意。

參考文獻

1. 生物相似性藥品查驗登記基準(草案)
2. 單株抗體生物相似性藥品查驗登記基準
3. Guideline on similar biological medicinal products; CHMP/437/04
4. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues; CHMP/BWP/49348/2005
5. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1); EMA/CHMP/BWP/247713/2012
6. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (draft); EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1
7. USFDA Guidance for Industry: scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product (draft)
8. USFDA Guidance for Industry: quality considerations in demonstrating biosimilarity to a reference protein product (draft)
9. WHO Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)