



生物相似性單株抗體藥品的對照藥品選擇之技術性資料要求

摘要

本文章主要內容為針對單株抗體藥品的對照藥品，所需檢附的技術性資料作一般性的探討，對照藥品可以分為三個項目：(一)我國核准上市之原開發廠單株抗體藥品，(二)未經我國核准上市之原開發廠子廠單株抗體藥品，(三)十大醫藥先進國家之其中一國核准上市之原開發廠單株抗體藥品。此三種對照藥品，因審查經驗與風險等級不同，所需檢附的技術性資料亦有所不同，本文將逐一說明。

前言

台灣食品藥物管理署在民國一〇二年九月四日公告「生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準」(部授食字第 1021405831 號)，作為產業界對生物相似性抗體藥品研發及查驗登記申請資料準備的參考。此篇報告僅就生物相似性單株抗體藥品在研發期間的對照藥品的選擇，及其所須檢附的技術性資料作一般性的探討，然而，因為不同種類單株抗體的結構特異性及作用機轉，細部技術性資料仍需依個案考量提供。

內容

根據「生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準」第一章總則第三點，對照藥品之選擇可分為三個項目：

(一) 我國核准上市之原開發廠單株抗體藥品

如果對照藥品是我國核准上市之原開發廠單株抗體藥品，則直接進行對照藥品與生物相似性藥品的比較性試驗。關於所需檢附的技術性資料，可以參閱「生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準」。

(二) 未經我國核准上市之原開發廠子廠單株抗體藥品，須檢附與母廠單株抗體藥品之比較性試驗報告

引用母子廠的對照藥品，是現行國際上的趨勢(我國核准登記的製造廠為母廠，其他未被我國核准但為原開發廠所擁有的製造廠為子廠)，在二零一三年八月查驗中心舉辦的「生物相似性藥品座談會」也已取得共識。目前，建議對照藥品的選擇應該以台灣核可的製造廠優先，若無法取得足夠批次，而須至國外購買子廠產品，則須提供比較性試驗確認母子廠產品的相似性，待母子廠與生物相似性藥品三者之間的相似性建立後，才可使用子廠藥品做為對照藥品。



一般而言，因藥品的行銷策略與不同市場的需求量考量，原開發廠在不同製造廠的製程細節或產品規格可能不盡相同，故僅提供母子廠的廠址資料在科學上是不足的。母子廠對照藥品的比較性試驗報告應由開發生物相似性藥品的廠商提供，所需提供的資料可以參考 ICH Q5E Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process，主要的項目應包括活性成分特性分析、批次放行試驗與安定性試驗(包括壓力試驗)。特性分析的範圍至少包括物理化學特性、生物活性、免疫化學活性、純度以及不純物等。批次放行試驗細項的評估大致上可包括鑑別、純度、效價、不純物(包括製程中不純物以及與產品相關的不純物)、醣化分布等。安定性試驗(包括壓力試驗)可依據單株抗體藥品的特性設定合適的壓力條件，進行結構、效價、純度與降解不純物的趨勢比對。藉著壓力試驗，將特性分析無法偵測出的細微差異表現出來。臨床試驗階段需要的對照藥品批次建議至少是第三批，以建立規格基本比較的基礎。下面表一至表三分別列出一般單株抗體藥品的特性與分析方法、放行規格與安定性試驗的檢測項目與方法，這些項目亦可以運用到生物相似性藥品的比較性試驗。

表一、特性與分析方法

Item	Method
Primary Sequence	
N-Terminal sequence	Edman degradation
C-terminal sequence	Peptide mapping & intact molecular mass analysis
Peptide mapping	Enzyme digestion and HPLC
Deamidation	Peptide mapping with MS detection
Oxidation	Peptide mapping with MS detection
Glycosylation site	Peptide mapping with MS detection
Disulfide bridges	Peptide mapping under non-reduced condition
Intact mass analysis	Mass spectrometric analysis
Secondary/Tertiary structure	Circular dichroism
Purity/product related impurity	RP-HPLC
	SE-HPLC
Heterogeneity	cIEF
Post-translation	
Neutral oligosaccharide profiling	Enzyme digestion and mass spectrometric analysis
N-glycan analysis	Enzyme digestion and mass spectrometric analysis
O-glycan analysis	Enzyme digestion and mass spectrometric analysis
Charge oligosaccharide	HPAEC-PAD
Sialic acid content	HPAEC-PAD
Immunological activity	



Binding activity	Enzyme immunoassay
Bioactivity	Cell based assay
Experimental extinction coefficient	Spectroscopic method
Process related impurity	
Host cell protein	ELISA
Residual DNA	PCR
Residual protein A	ELISA
Endotoxin	LAL

Note: HPAEC, High pH Anion exchange chromatograph-coupled amperometric detection

表二、放行規格之檢測項目與方法

Item	Method
Appearance	Appearance USP<631>
Identity	Peptide mapping
	SDS-PAGE
Purity/impurity	RP-HPLC
	SE-HPLC
Isoforms	cIEF
Glycan profile	Enzyme digestion and mass spectrometric analysis
Bioactivity	Cell based assay
Protein Concentration	A ₂₈₀
Endotoxin	LAL conform USP <85>
pH	Potentiometric conform <791>
Process related impurity: Host cell protein	ELISA

表三、安定性試驗(例如壓力試驗)之檢測項目與方法

Item	Method
Appearance	Appearance USP<631>
Purity/impurity	RP-HPLC
	SE-HPLC
Isoforms	cIEF
Protein concentration	A ₂₈₀
Bioactivity	Cell based assay
Sub visible particle number ≥ 10um ≥ 25um	Particulate contamination conform Eur. Ph.<2.9.19>



Endotoxin	LAL
pH	Potentiometric conform <791>

(三) 十大醫藥先進國家之其中一國核准上市之原開發廠單株抗體藥品，惟需檢附適當資料足以證明選用該產品之合理性，並事先經中央衛生主管機關同意者

十大醫藥先進國家之其中一國核准上市之原開發廠單株抗體，並非皆可以用來作為對照藥品，法規中說明「需檢附適當資料足以證明選用該產品之合理性，並事先經中央衛生主管機關同意者」，因此，對照藥品的選擇需要事先經中央衛生主管機關同意，才可以認定所開發的抗體藥品是否可以屬於生物相似性藥品的範疇。雖然原開發廠單株抗體(對照藥品)已於十大醫藥先進國家之其中一國核准上市，因為未在台灣核可上市，故國內法規單位並無此對照藥品之審查經驗，建議廠商需事先盡量收集該對照藥品關於品質、非臨床及臨床的資料以提供中央衛生主管機關評估是否適合作為對照藥品，資料來源可包括十大醫藥先進國對該對照藥品的評估報告、具公信力期刊發表的文獻等。

如所開發的抗體藥品被中央主管機關認定為生物相似性藥品，則所需要提供之化學製造管制資料及藥毒理資料，可以依據公告「生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準」(部授食字第 1021405831 號)，提供生物相似性藥品完整的化學製造管制資料、對照藥品與生物相似性藥品的品質比較資料(包括詳盡的特性分析、放行試驗結果、加速及壓力安定性試驗)以及藥理毒理試驗的比較。

如中央衛生主管機關不同意對照藥品的選擇，例如因為文獻資料少、有效劑量範圍(therapeutic window)狹窄等，則建議開發之單株抗體藥品應以新藥的模式，提供化學製造管制與藥毒理試驗資料，以申請臨床試驗與查驗登記。在此前提下，藥毒理試驗的執行方式可能有兩種情況：

1. 原開發廠單株抗體可能已發表關於安全性及有效性之劑量資料，則擬開發的抗體藥品之藥毒理動物試驗便可能省去一些最適劑量探討的試驗。
2. 如擬開發的抗體藥品已進行與原開發廠藥品之化學製造管制與藥毒理比較性試驗，則可依據法規及科學性考量，除了減免最適劑量探討，亦可能依藥品特性及原開發廠藥品之藥毒理試驗結果，考慮減少動物試驗的規模。

上述兩種情形與全新藥品的研發在化學製造管制及藥毒理部分資料比較如下：

全新藥品	上述情況一	上述情況二
◆ 化學製造管制	◆ 化學製造管制	◆ 化學製造管制 ◆ 擬開發與原開發藥品化學製造管制的比較



<ul style="list-style-type: none"> ◆ 適合的動物模式 ◆ 藥理劑量研究 ◆ 藥理試驗 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 藥理試驗 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 藥理試驗 ◆ 擬開發與原開發藥品藥理的比較
<ul style="list-style-type: none"> ◆ 先導試驗，毒性劑量探討 ◆ 單一劑量毒性試驗 (依個案考量，1 或 2 種動物) ◆ 重覆劑量毒性試驗 ◆ 生殖與發育毒性試驗 ◆ 致癌性試驗 (依各案考量) 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 重覆劑量毒性試驗 (依個案考量，1 或 2 種動物) ◆ 生殖與發育毒性試驗 ◆ 致癌性試驗 (依個案考量) 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 重覆劑量毒性試驗 (依個案考量動物種類) ◆ 生殖與發育毒性試驗，參考原開發藥品資料 ◆ 致癌性試驗，參考原開發藥品資料

結論

上述所論及的內容為科學與技術層面上的考量，若是生物相似藥為國內第一家，在行政上是定位為生物藥品還是生物相似性藥品，在藥政法規管理部分仍須有合適的管理。開放十大醫藥先進國原開發廠的藥品作為對照藥品原為我國促進國內生技製藥發展的美意，但是基於市場自由競爭，國外進口的生物相似性藥品亦適用，此時若有來自法規較鬆地區的生物相似性藥品申請查驗登記，在品質、安全與療效上的管控將有相當的難度。

參考文獻

1. 生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準
2. 生物相似性藥品查驗登記基準(草案)
3. ICH Q5E Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process.
4. US FDA Guidance for Industry: Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product
5. US FDA Guidance for Industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product
6. US FDA Guidance for Industry: Biosimilars: Questions and answers regarding implementation of biologics price competition and innovation
7. EMA Guideline on similar biological medicinal products (draft)
8. Minister of Health(Canada): Guidance for sponsors: Information and submission requirements for subsequent entry biologics(SEBs)