

生物相似性藥品查驗登記基準
(草案)

衛生福利部

中華民國 115 年○月

前言

衛生福利部食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)基於促進國人健康福祉之需要，為提供醫師及病人更多元化之用藥選擇，參考最新國際醫藥先進國家對於生物相似性藥品之管理規範，修訂「生物相似性藥品查驗登記基準」，說明食藥署對生物相似性藥品的審查原則及考量重點，作為研發生物相似性藥品之參考。

本基準僅代表食藥署目前對於生物相似性藥品查驗登記之審查考量，如果有任何符合替代方法或科學證據，或是特別規定適用疑慮，得檢具資料向食藥署提出個案討論。另外，食藥署亦保留額外要求技術性資料之權利。

目錄

壹、總則	3
貳、品質議題	7
參、非臨床及臨床議題	13
附錄一：特定生物相似性藥品之產品基準	27
壹、重組人類生長激素	27
貳、重組人類胰島素與類胰島素	32
參、重組人類顆粒細胞群落刺激因子	43
肆、重組人類紅血球生成素	48
伍、重組人類 α -干擾素	56
陸：生物相似性單株抗體藥品	62
附錄二：參考文獻	75

壹、總則

一、定義

生物相似性藥品為與我國核准之原開發廠商之生物藥品(或稱參考藥品)高度相似之生物製劑，於品質、安全、療效與參考藥品無臨床上有意義的差異(no clinically meaningful differences)。

二、訂定本基準之目的

- (一)說明生物相似性藥品的觀念
- (二)概述生物相似性藥品的基本原則
- (三)提供生物相似性藥品查驗登記申請所需技術性資料的規範，說明相關的科學考量，藉以協助產業界證實其所宣稱的相似性。

三、基本原則

(一)生物相似性藥品

1. 生物相似性藥品的複雜性較高，因此無法完全適用於化學名藥的研究方法。生物相似性藥品的研究方法應以全面性比較試驗 (comparability exercise)為基礎，包含品質、非臨床、臨床議題。
2. 生物相似性藥品透過涵蓋品質、非臨床與臨床範疇之廣泛比對評估，以證實與參考藥品兼具高度相似性。然而，非臨床與臨床數據之需求規模或必要性應採個案評估；若品質比較試驗之證據充分，且物理化學分析與功能活性數據對臨床結果具高度預測性，足以將「殘留不確定性」降至最低，則可據此合理縮減非臨床及臨床試驗之規模。評估臨床數據縮減可行性時，通常視下列要素之綜合實證程度而定：
 - (1) 參考藥品之品質特性與臨床療效間之關係(結構與功能活性之相關性)是否已被大致理解。
 - (2) 分析方法是否足以偵測品質特性之微小變異。

- (3) 功能活性檢測(如效價、受體結合測試等)能否直接反映活性成分之功能特性，並作為其分子高階結構(higher order structure)完整性之替代性評估指標。
- (4) 生物相似性藥品之製程與管制策略是否已經確效，並能確保未來生產之品質一致。(例：參考藥品本身的免疫原性已知較高)。
3. 高純度的生物藥品，如其可作詳細特性分析(characterization)，較適用於生物相似性藥品的研究。性質上難以作特性分析的生物藥品，則不適用於生物相似性藥品的研究。例如：從生物萃取的天然成分；或是只具少數臨床試驗、法規上案例不足的產品。
4. 生物相似性藥品所宣稱之適應症必須是參考藥品於我國已核准者。生物相似性藥品的投予途徑應與其參考藥品完全相同，且其產品本身所能提供之給藥方式須符合仿單用法用量之建議。若是生物相似性藥品的劑型或賦形劑異於其參考藥品，則需要詳加說明或執行進一步的研究。
5. 生物相似性藥品的用法用量原則上應與其參考藥品完全相同，若參考藥品已於十大醫藥先進國取得新增用法用量，然於國內尚未取得該用法用量核可時，申請者新增該用法用量，可提出相關證明及科學性/臨床說明資料，依個案審查。然針對新增較高風險的用法用量變更(例如提高劑量或加速藥物投與)，需有堅實的臨床試驗資料支持。
6. 若生物相似性藥品適應症或用法用量有涉及併用其他藥品，則仿單上敘述適應症或用法用量時該併用藥品以成分名呈現為原則；仿單臨床試驗段落得以實際執行藥品商品名併成分名呈現。
7. 為了加強療效而做改變，並不符合生物相似性藥品的研發方式，其產品亦不屬於生物相似性藥品。

8. 對於產品安全性及療效的要求，端視產品而定。因而，所需之非臨床及臨床試驗資料，應視個案而定
9. 為了幫助藥品安全監視的執行，應該明確鑑別與標示病患使用之藥品，尤其更應詳加記錄其商品名稱與製造批號。
10. 生物相似性藥品之包裝主成分含量標示，不應包含過量充填(overflow)部分，應以預定可使用之含量來標示。例如：預計每小瓶可使用量為 100 mg 主成分 A，稀釋後濃度為 5 mg/mL，為使抽取量不少於 100 mg，故每小瓶過量充填了 5 mg，使每瓶最終充填為 105 mg 主成分 A，然包裝含量仍應標示應為每小瓶 100 mg 主成分 A，而非 105 mg。
11. 生物相似性藥品之容器封蓋系統(container closure system)或藥品傳輸裝置(delivery device)有一些設計上的差異，或許是可以接受的，然而這些差異不應造成與參考藥品之核准使用條件不同(包含：劑型、單位劑量與給藥途徑等)。例如，即使參考藥品只有注射劑小瓶裝獲得上市許可，生物相似性藥品之申請人仍有可能獲得預充填注射針或預充填注射筆(屬相同劑型)之上市許可，前提是生物相似性藥品必須符合其查驗登記標準，並應提供容器封蓋系統及藥品傳輸裝置之充足相關數據(例如：相容性數據、安定性資料、功能性數據或是臨床藥物動力學、安全、有效性之可比較性資料等)。另若生物相似性藥品之容器封蓋系統或藥品傳輸裝置與參考藥品有差異，則此差異不能違背仿單建議之用法用量(例如：用法用量若是依體重計算劑量，則預充填注射針或預充填注射筆將無法給予精確劑量)。

(二)參考藥品

1. 參考藥品(R)原則上應為國內已上市核准之原開發廠商藥品，生物相似性藥品不得作為參考藥品。
2. 因參考藥品或其關聯性資料(例如製造廠比對資訊)取得受

限時，考量藥品之全球開發策略及對醫藥法規先進國審查評估結果之信賴，得接受美國或歐盟已上市核准且屬同一原開發廠商之藥品，作為參考藥品(R)之替代來源。惟申請者應提供相關資料說明所選用之參考藥品，其活性成分、劑型、配方組成、單位含量、用法用量及給藥途徑，均與國內已上市核准之參考藥品一致。

3. 選定參考藥品(R)後，應於生物相似性藥品研發過程中全程使用此選定的參考藥品進行比較性試驗。如在臨床試驗使用非國內已核准上市原開發廠藥品，且非前揭替代來源之藥品作為對照(即「對照藥品(R')」)，則該對照藥品(R')必需經中央衛生主管機關認可國家核准上市。

(1) 申請廠商有義務確認所使用的對照藥品(R')可以代表參考藥品(R)。若開發階段中的臨床試驗使用對照藥品(R')作為對照組，申請廠商應提供適當的資料來銜接參考藥品(R)。

(2) 在科學層面上，用來銜接的資料應包含品質的分析比較性(analytical comparability)研究，即需同時比較以下所述之三種產品，包括：擬申請的生物相似性藥品、參考藥品(R)、對照藥品(R')。所有的比較均應符合該試驗方法的相似性允收標準，相似性允收標準應視個案或產品種類而定。

(3) 建議申請廠商於藥品開發早期與法規單位進行諮詢討論，包括參考藥品(R)或對照藥品(R')選擇之適當性，並就橋接試驗設計達成共識，以降低研發風險與不確定性。需注意，這些科學說明或銜接資料最後是否可被採用，在實際審查該申請案時才會做出定論。

四、範圍

(一)本基準適用範圍：以重組胜肽、重組蛋白質為活性成分的生物

技術衍生的藥品。

(二)本基準不適用範圍：

1. 疫苗、致敏原產品、血液或血漿衍生製劑，以及基因或細胞治療製劑等其他未列入前項之生物藥品。
2. 生物相似藥品開發期間或上市許可後製程變動的比較性研究。此部分應參照國際醫藥法規協和會(The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)之 Q5E 指引與「生物技術/生物藥品比較性試驗基準」。

貳、品質議題

一、說明

- (一)生物相似性藥品之製造和品管，應根據其自身之研發過程及相關之最新資訊，例如：製造過程、產品特性、安定性和相關比較研究之資料，建立該藥品之製程及品質管制流程。
- (二)只依據公開資料進行比較，例如：藥典中的專論或是其它已發表之科學數據，只能進行有限度的比較，難以建立各項有關資訊以評估生物相似性。因此，分析比較性研究的工作必須廣泛，才足以證實生物相似性藥品是否具備與參考藥品相似之品質特性。
- (三)發展生物相似性藥品的廠商，事實上無法取得參考藥品所有必需之資訊。但仍應儘可能進行廣泛的分析比較性研究以得到確切的結論。
- (四)分析比較性研究如利用高敏感度分析工具來比較相關的品質特性，或可降低非臨床及臨床資料的要求（生物相似性藥品雖可以引用早先參考藥品所執行之非臨床及臨床資料，然而仍需進

行非臨床及臨床試驗)。

二、申請事項

- (一)申請人應依現行法規及現行生物製劑製造相關規定之要求提供詳盡之技術文件(Common Technical Document, CTD)，包含可證明生物相似性藥品與參考藥品之分析可比較性的資料。
- (二)申請人應注意，相對於一般的品質文件要求而言，上述為證明測試生物相似性藥品與參考藥品具高度相似性所進行之分析可比較性研究，相對於一般的品質文件要求而言，是屬於附加性質，所以檢送資料時應於不同章節中敘明。

三、生物相似性藥品的製造過程

生物相似性藥品的研發應包括：(1) 各項品質特性應與參考藥品具有可比較性；(2)自身製程的效能(performance)及一致性(consistency)。

廠商應於研發早期即根據所收集參考藥品批次進行之特性分析，設定生物相似性藥品之目標品質及開發製程。

- (一)生物相似性藥品的製造與管制是依據其自身的發展，並應考慮相關製造過程對產品特性的影響，例如：表現系統及細胞受質(cell substrate)、培養、純化、病毒安全、賦形劑、劑型、包裝與產品的主要交互作用等，及這些對產品特性的影響。
- (二)與一般生物藥品相同，生物相似性藥品是由其分子組成來定義，但其製造過程可能產生 (1)與該相似性藥品之分子特性相關之分子組成，包括與產品相關之成分(product-related substances)及不純物(product-related impurities)；和(2)與製造過程相關的不純物。申請人需依據現行規範，證明其製程的一致性與耐變性。
- (三)生物相似性藥品所採用之賦形劑，不論是否與參考藥品相同，都應進行配方研究，以證明配方的適當性，包括:安定性、相容性(如活性成分與賦形劑、稀釋劑和包裝材料相容)、活性成分之生物活性、配方之耐變性(formulation robustness)等。

- (四)在開發期間因為變動製程而進行的分析比較性研究，應與相對於參考藥品所執行的分析比較性研究有所區隔。
- (五)於完成品質比較性試驗或臨床試驗後如欲變更製程，將需要證明變更前後藥品品質特性具可比較性。
- (六)以最終製程所製造之產品進行分析比較性研究代表上市產品的品質特性，若無法以最終製程產品進行研究時，應該提出合理性說明及提供合適的支持性資料。
- (七)生物相似性藥品之安定性應根據 ICH Q5C 指引、「藥品安定性試驗基準：生物技術/生物性藥品之安定性試驗」與中華藥典(5150)等規範決定，任何關於安定性與相容性的聲明都必須有數據支持，不能從參考藥品外推；故應提供生物相似性藥品實際時間、實際狀況之安定性數據，以支持宣稱之架儲期。

四、證明生物相似性之比較性研究

應使用數批不同的參考藥品批次來建立目標品質特性，但須考量不同批次參考藥品於不同時間製造所造成之不同降解情況。

- (一)生物相似性藥品之分析比較性(analytical comparability)，其科學原則可參考 ICH Q5E 指引與「生物技術/生物性藥品比較性試驗基準」。
- (二)應以詳盡之特性分析證明生物相似性藥品與參考藥品之產品及產品相關物質具高度相似性。生物相似性藥品之製造商，應使用符合當前科技水準(state-of-the-art)之分析方法。這些分析應是一對一(side-by side)比較，並使用高敏感度與不同分析原理之檢測方法對生物相似性藥品和參考藥品進行綜合分析，以確定相似性及發覺可能之品質差異。
- (三)分析比較性研究應對參考藥品可定量之品質特性建立品質範圍，並應說明品質範圍合理性，品質範圍不應大於參考藥品批次之變異範圍，若超過，應論述其合理性，並應考慮參考藥品批次

的數量、品質特性之屬性、參考藥品於分析時的批次年齡和測試方法。如使用描述性統計方法(descriptive statistical approach)來建立品質範圍，則提供合理說明。對於無法定量的品質特性(如一級序列)，則可用原始數據、圖形來進行比較。

- (四)生物相似性藥品之品質特性可能無法和參考藥品完全相同。當生物相似性藥品之品質特性檢測出差異(不論是定性或是定量之品質屬性)，應證明這種差異是合理的，並適當地證明對產品的臨床上表現沒有影響(如：安全與療效)，這些證明亦可能包括額外的非臨床和/或臨床數據。

五、生物相似性藥品之參考藥品

- (一)生物相似性藥品與參考藥品進行分析比較研究時，應分別針對最終產品及其活性成分加以說明。
- (二)參考藥品應選擇已核准上市者。申請人應提出參考藥品的明確科學證據，尤其是重要參數和品質特性的說明。分析比較性研究應使用相同的參考藥品。
- (三)應使用數批不同的參考藥品批次來進行分析比較性試驗。參考藥品的資訊必須清楚確認 [例如：商品名、劑型、配方、單位劑量(strength)、參考藥品之來源(origin)、批號、批次年齡、使用]。參考藥品之保存期限是否影響其品質也應評估。
- (四)參考藥品本身亦可能由於製程演進而導致某些品質特性出現差異。此類事件可能發生在生物相似性藥品的開發過程中，並可能導致早期研發階段之目標品質(Quality Target Product Profile)不再完全代表市場上之參考藥品。然而參考藥品變更前、後之品質特性均可用以支持分析比較性研究。應針對最終產品內之標的成分(包括產品相關成分 product-related substance)進行一些合適的分析比較性研究，以確保生物相似性藥品與參考藥品具有可比較性。產品相關之不純物 (product-related impurities)之分析比較也必須納入考量(包括物化性質及生物學特性)。然而，生

物相似性藥品和參考藥品之間的製程相關不純物可能有所不同，但應盡量透過製程純化減少這些產品相關之不純物。

- (五)列於公開藥典如美國藥典、歐洲藥典或世界衛生組織等可以公開取得的標準品，由於其臨床使用的安全性與療效資料尚屬未知或並未確認，並不宜與生物相似性藥品中主成分做比較。
- (六)當分析方法無法直接比較藥品之活性成分時，申請人應使用另種技術，或可分離參考藥品中具代表性的活性成分，再針對活性成分進行比較分析。這另種技術應經適當的驗證，以證明提取之程序不會改變產品相關品質特性。

六、生物相似性藥品之分析方法

- (一)分析方法需考慮其適切性，整套的分析技術應能符合當前科技水準(state-of-the-art)。製造商有責任舉證其使用的分析方法，可以偵測出與品質評估有關的微小差異。
- (二)特性分析的方法是品質資料中必要部份，內容需含適當的驗證，以說明其足以達成分析比較性研究的目的。
- (三)如因活性成分濃度過低或產品中存在干擾分析方法的成分而須進行活性成分之萃取，則應評估萃取方法對活性成分的影響。
- (四)生物相似性藥品之產品放行測試應根據ICH Q2(R2)指引與中華藥典(8226)執行分析方法之確效。

七、物理化學的特性

- (一)物理化學的分析比較性研究，應包括物理化學參數的評估，以及產品相關成分和不純物的結構鑑別；這包括進行壓力及加速的安定性測試以測量產品之降解速度。
- (二)物理化學特性分析比較計畫，應包括活性成分的組成、物理性質、一級結構及高級結構(higher order structure)的測定。生物相似性藥品的氨基酸應加以確認並與參考藥品相同，任何差異應

來自參考藥品本身亦存在之異質性。生物合成的過程中，蛋白質常呈現固有的結構異質性，因而，生物相似性藥品難免包含轉譯後不同形式之修飾產物，而相異於參考藥品，應分析並敘明其差異。

八、生物活性

- (一)生物相似性藥品和參考藥品的生物活性評估，也應包括在分析比較性研究之內。
- (二)如果參考藥品的臨床相關作用機制已知或是可以合理確認，則生物活性之測定應盡可能反映此類作用機制。用來測量生物活性之生物檢測方法應考慮使用不同且互補的方法，以克服單一生物檢測方法的對於特性驗證之限制。
- (三)如果適合，應對「標的結合」(target binding)和「功能活性」(functional activities)分別測定。
- (四)應該證明生物測定方法有足夠的靈敏度、特異性及鑑別力。測量生物活性之生物檢測方法，如果有國際或國內參考標準品且適合使用，應以經過國際或國內參考標準品校正後的活性單位表示；如果有合適的藥典分析方法，可以使用該方法測定。

九、純度和不純物

- (一)對於生物相似性藥品與參考藥品的純度和不純物特性，應盡可能結合各種分析方法，展開定性和定量的評估。
- (二)對於產品相關的成分和不純物(product-related substance and impurities)應採不同原理及符合當前科技水準(state-of-the-art)之分析方法來鑑別並定量比較。此外，樣檢品於壓力條件下所產生的變化也應加以分析鑑定，包括：特定之降解途徑，如氧化(oxidation)、脫醯胺化(deamination)、聚合化(aggregation)等。
- (三)應根據各蛋白質特殊的降解途徑，以及可能的轉譯後之修飾，比較研究產品相關之成分及不純物。另外，參考藥品和生物相

似性藥品之加速安定性試驗，也可界定及比較藥品安定性的資料。

(四)在比較性研究時，應說明參考藥品之儲存期限並考量其對品質資料之影響。

(五)製程相關不純物 process-related impurities (如：宿主細胞蛋白質、宿主細胞核酸、細胞培養成分、下游製程試劑等)：在生物相似性藥品中所觀察到的製程相關不純物預期會與參考藥品中所觀察到的不盡相同，因此不包括在分析比較性研究，但仍應使用當前科技水準(state-of-the-art)之分析技術來並遵循現行法規和藥典之要求，而其影響也必須有適當的非臨床及/或臨床試驗加以確認。

十、產品規格

(一)生物相似性藥品規格書中所選擇之測試項目，若依產品而異，則應說明擬定允收標準範圍的理論基礎。

(二)應建立允收標準，其合理性證明資料應包括：來自用於非臨床及/或臨床研究的批次之資料、用於證明產品製造一致性的批次之資料、安定性試驗之資料、相關開發之資料和得自分析比較性研究之資料。

(三)規格及其允收標準之擬定，其原則可參考 ICH Q6B 指引。

參、非臨床及臨床議題

一、說明

(一)藉高靈敏度分析系統之品質比較研究，可以將生物相似性藥品與參考藥品所得到之非臨床和臨床試驗資料，相互連結。

(二)參考藥品的特性與複雜度會影響非臨床與臨床試驗執行的深度與廣度，以便確認其生物相似性。在物理、化學與生物分析觀

查到的差異，會影響後續非臨床與臨床試驗的設計。其他需要考慮的因素，包括：活性成分在所有核准適應症中作用模式(例如：參與的受器)，以及疾病的病理機轉(例如：不同適應症中相同的致病機轉)。

(三)申請者需藉由參考藥品的資料瞭解體外試驗/動物模式的預測程度、劑量/藥物暴露與藥效學的關聯，以及藥物動力學與臨床療效的相關性。若有合適的生物標記(biomarker)(例如：經臨床結果確效過之生物標記)或可減少所需的非臨床與臨床資料。依據參考藥品的安全特性，會決定生物相似性藥品在上市前與上市後所需的安全資料。

二、申請事項

生物相似性藥品的上市許可申請資料內，應提供完整的品質文件，此外，應使用適當的物理化學方法、體外生物測試、非臨床與臨床試驗，來呈現生物相似性藥品與參考藥品的相似性。

三、範圍

本章節旨在說明包括重組蛋白質作為活性成分之生物相似性藥品，其非臨床和臨床研發及上市許可申請評估的一般原則。此基準不包括更動特定產品之製造過程的比較性研究。例如：上市許可後之製程變動。

四、非臨床試驗

(一)在進行臨床開發前，應先執行非臨床試驗。應使用階段式的步驟來評估生物相似性藥品與參考藥品之間的相似性。首先，應先進行體外試驗，然後依體外試驗之結果，再決定是否需要體內試驗，以及應該執行那些體內試驗。

(二)設計合適的非臨床試驗，需要先清楚瞭解產品的特性。同時，在審視物理化學與生物特性的試驗結果(意即，生物相似性藥品與參考藥品的相似性)時，應考慮其對療效和安全性產生的潛在

衝擊。

(三)可參考下述的步驟，並以個案為基礎，量身打造特定產品的非臨床試驗。在非臨床試驗綜合概要說明中，應充分地解釋所採研究方法的適當性。

步驟一：體外試驗(*in vitro* studies)：

1. 為了仔細評估生物相似性藥品與參考藥品在生物活性的差異，通常應提供一系列的體外比較性試驗資料，其中部分資料可引用品質相關分析(quality-related assays)之數據。
2. 體外試驗通常包含下列相關之測定項目：
 - 與作用目標的結合能力(作用目標應與參考藥品的藥毒理作用有關，例如：受體、抗原或酵素)
 - 訊息傳遞路徑與功能活性/細胞存活率(前述項目應與參考藥品的藥毒理作用有關)
3. 這些體外試驗的本質係在比較，並非單純探討其作用反應。體外試驗方法應具備足夠的靈敏度，得以評估個別參數之差異。應在體外試驗最靈敏的濃度範圍內，評估並比較生物相似性藥品和參考藥品兩者的濃度-活性(或結合程度)關係。
4. 體外試驗的藥品批次數量應足以代表預計的臨床使用。整體來說，這些體外試驗應廣泛涵蓋參考藥品以及該藥品類別在藥毒理的各個相關層面。相較於動物試驗，體外試驗通常具有較高的專一性與靈敏度，也更容易鑑別出生物相似性藥品與參考藥品之間的差異。因此，體外試驗通常被視為非臨床階段最主要的比較依據。
5. 申請廠商應說明所採用的體外試驗方法是否可用來預估藥品在體內的情況。若在早期的比較階段，即發現生物相似性藥品與參考藥品間存有重大差異，而難以建立其生物相似性，廠商應考慮另以新藥模式進行開發。

步驟二、決定是否須進行體內試驗：

1. 一般而言，體外試驗仍被公認無法完全釐清生物技術衍生蛋白質在體內調控的所有作用。因此，為了提供完整資訊，仍有可能需要在適當物種及良好設計的體內模式中，進行體內試驗的非臨床評估。
2. 評估是否需要體內非臨床試驗時，可考量下列幾點：
 - 是否有未曾在參考藥品偵測到的相關品質特性(例如：新的轉譯後修飾結構)
 - 生物相似性藥品與參考藥品在品質特性上是否出現顯著地量化上的差異
 - 配方組成上的相關差異(例如：使用了極少用於生物技術衍生蛋白質的賦形劑)
3. 雖然上述各議題未必一定需要依靠體內測試來釐清，仍應將這些因素納入整體考量，評估其造成的疑慮程度，以及體內試驗的需求。若由步驟一的體外試驗已可獲得令人滿意的比較結果，而且未有步驟二所列舉之各項疑慮，或是這些疑慮並不阻撓生物相似性藥品進入人體試驗，則動物體內試驗可考慮予以免除。
4. 若產品固有特性會影響藥物動力學或體內分佈(例如：extensive glycosylation)，而且此特性無法在品質或體外試驗階段充分鑑別，則可能須要執行體內試驗。申請廠商應審慎考慮是否採用動物試驗，或是將其整併為臨床試驗的一部分(例如：健康受試者之試驗)，來評估這些特性所造成的影響。
5. 倘若需要額外的體內資訊時，應思考相關物種的取得或其他相關模式(例如：基因轉殖動物，或移植模式)在執行層面的可行性。若不可行，申請廠商或許可選擇直接進入人體試驗，但是須謹守降低任何潛在風險之原則。

步驟三、體內試驗(*in vivo studies*)：

1. 倘若需要進行體內試驗評估，體內試驗的重點(藥物動力學、藥效學，或安全性)應依照所需的額外資訊而定。設計動物試驗時，應遵守 3R 原則(取代、減量、精緻化)，並儘可能使動物試驗產出最大量的資訊。依據個別試驗的評估指標，未必需要在試驗結束時犧牲試驗動物。在決定試驗時程長短時，應考量生物技術衍生產品的藥動特性與臨床使用方式，申請廠商應解釋試驗時程長短(包含觀察期)的選擇依據。
2. 若體內試驗的條件允許，應將生物相似性藥品與參考藥品的藥物動力學與藥效學資料數據化並互相比較，其中應包含人體治療劑量範圍內的濃度-反應關係之比較。
3. 安全性試驗可考慮使用較有彈性的試驗方法，尤其當非人類靈長類是唯一相關物種時。一般而言，不建議使用非人類靈長類動物來執行標準重覆劑量毒性試驗。
4. 在適當且合理的前提之下，可考慮使用精緻化設計的重覆劑量毒性試驗(例如：生物相似性藥品與參考藥品僅使用單一劑量、或僅使用單一性別的動物、或未設計停藥後復原之組別)，或考慮僅評估動物存活時的安全參數(例如：臨床表徵、體重及重要維生功能)。不建議使用非相關物種來執行毒性試驗(意即，評估非特定的毒性。例如：不純物之毒性)。由於生物相似性藥品與參考藥品所採用的製造過程不盡相同，可能會出現性質不同的製程相關不純物(例如：宿主細胞的蛋白質)，控制這些風險的最佳策略，就是將這些不純物的量維持在最低程度。
5. 產品相關變數在性質或數量上的差異(例如：醣基化的模式、電荷的變化)可能會影響生物技術衍生蛋白質的生物功能，應使用適當的體外測定法來評估之。這些品質差異可能會影響免疫原性，並可能導致過敏反應。然而，一般而言，動物試驗在預測這些作用上面並不實用，應於臨床試驗時進一步評估。雖然動物試驗無法準確預估人體的免疫原性，但未來仍可能需要動物試驗的資料作為佐證。因此，體內試驗時應採集並保存血液樣本，

以因應未來在評估時的需求。

6. 生物相似性藥品不需進行其他常規之安全性試驗，例如：安全藥理試驗、生殖毒性試驗和致癌性試驗。
7. 一般而言，生物相似性藥品亦無須執行局部耐受性試驗。然而，若使用了較少用於所擬臨床使用途徑的賦形劑，可能仍需要評估生物相似性藥品的局部耐受性。若有需要執行其它體內試驗，可將局部耐受性併入其評估項目。

五、臨床試驗

- (一) 臨床試驗的要求，取決於生物相似性藥品的類型，以及其所宣稱的治療適應症。
- (二) 建議以上市製程(commercial manufacturing process)所生產之產品進行比較性研究，以獲得所需的臨床資料，並代表上市產品的品質特性。若無法以最終製程產品進行研究時，應該提出合理性說明及提供合適的支持性資料。
- (三) 臨床比較性試驗，應採逐步進行的方式執行，建議先為藥動學及藥效學試驗，接著為臨床療效及安全性試驗。在特殊情況下，進行藥動學及藥效學試驗(PK/PD)，或可足以證明臨床療效之相似性，且與參考藥品無臨床上有意義的差異。但此種狀況應提供適當的科學證據加以說明。
- (四) 藥動學試驗
 1. 藥動學之比較性研究設計，應藉由比較生物相似性藥品與參考藥品之間的重要藥動參數，來證明在最敏感族群的藥動相似性，且該試驗為建立與參考藥品具臨床相似性之不可或缺的一部份。最敏感族群須具備個體間差異小之特性，通常為健康受試者。若健康受試者不可行，則可於病人身上執行。
 2. 進行藥動學試驗設計時，應特別考量蛋白質固有的特性及

對照藥品已知的藥動學特性，例如：標靶介導的藥物佈向 (Target-mediated drug disposition, TMDD)、線性/非線性藥動學、時間依賴性及半衰期等。

3. 由於吸收/生體可用率之比較，不是評估藥動相似性的唯一參數，因此藥動學之比較性研究設計，除了參考生體相等性試驗(BE study)設計的概念之外，實際上，也應探討二種產品之間分佈及排除特性的差異，例如：分佈體積、清除率和排除半衰期。
4. 申請人應針對選用單劑量或多劑量(穩定狀態)試驗、選用健康受試者或病人進行藥動比較性研究的試驗設計考量，說明其合理性。
5. 一般的交叉設計對於長半衰期的治療性蛋白質(例如：治療性抗體和聚乙二醇化蛋白質)，或具高風險免疫原性反應之治療性蛋白質並不合適，此時建議採用平行設計。
6. 界定藥動學參數之臨床可比較性接受範圍時，應根據臨床評斷，考慮所有可利用的療效和安全性相關資訊。臨床可比較性的限值範圍，應在進行試驗前界定，且須證明其合理性。

(五)藥效學試驗

1. 藥效學試驗的指標(PD endpoints)，應依據該指標與該藥品臨床療效的相關性進行選擇。
2. 為測試生物相似性藥品與參考藥品間藥效學作用的可能差異，應在最能顯現差異的敏感受試者族群中進行。
3. 試驗設計和藥效學作用的觀察期間，必須有其合理性。
4. 合併的藥動學及藥效學試驗，可了解劑量及暴露量和作用反應之相關性。劑量的選擇，應參考劑量反應曲線，取斜率較為陡峭部份的劑量，並考量所選擇之試驗族群。

5. 以多種劑量進行試驗，有助於比較試驗藥品之間藥效學上的差別。

(六) 確認性藥動學及藥效學試驗

1. 一般而言，欲證明臨床可比較性時，需進行比較性療效試驗 (comparative efficacy trials)。然而，在以下情況，生物相似性藥品和參考藥品之藥動學及藥效學的比較性研究，可能就足以證明其臨床可比較性：
 - (1) 參考藥品的藥效學特性已知之甚詳，包括：與目標受體的結合，以及其內在活性。但須注意，生物藥品的作用機制，仍會因疾病而有不同。
 - (2) 參考藥品的治療濃度反應曲線，即劑量及暴露量與反應及療效之間的關係，已被清楚了解。
 - (3) 至少一種藥效學指標可被認定為臨床療效的替代性指標，且其與產品的劑量及暴露量的關係，也已被清楚了解。
 - (4) 若治療所引起的藥效學指標變化，足以大規模地解釋臨床結果時，該藥效學指標，可視為療效上的替代性指標。例如：藉嗜中性白血球絕對值的變化，以評估顆粒細胞群落刺激因子的作用；利用慢性 C 型肝炎的早期病毒量之降低，評估 α 干擾素的作用；正常血糖鉗檢術 (euglycaemic clamp test) 用以比較 2 種胰島素。
2. 以藥動學及藥效學試驗證明生物製劑之相似性時，應謹慎選擇試驗劑量範圍，以證明該比對試驗之靈敏度。
3. 試驗執行前，須先界定藥動學及藥效學參數具臨床可比較性的範圍，且須證明其合理性。

(七) 臨床療效比較試驗

在生物相似性藥品開發過程中，執行臨床療效比較試驗 (comparative efficacy studies, CES) 的目的是為解決其品質分析結果與參考藥品呈現之差異對臨床療效及安全性影響的不確定性。隨著生物相似性藥品開發與核准經驗的增加，開發廠商及各國法規主管機關已逐漸認同以符合當前科技水準(state-of-art) 之分析方法所執行的品質分析比較性(analytical comparability) 研究，比起臨床療效比較試驗對於鑑別生物相似性藥品與參考藥品之差異更具敏感性。目前國際間如美、歐等已提出相關規範之修訂，ICH 亦於 2025 年成立 M18 工作組，規劃就生物相似性藥品執行臨床療效比較研究的考量建立指引。因此，建議開發業者在生物相似性藥品研發計畫中，依據產品特性，審慎考量執行臨床療效比較試驗之目的及必要性。然在某些情境下，臨床療效比較試驗仍有其重要性。建議在生物相似性藥品研發階段及早與法規單位諮詢。

1. 臨床療效比較試驗通常為隨機、平行之設計，且樣本數計算具檢定力考量，以雙盲為佳。試驗族群應可代表參考藥品取得的適應症，且具足夠的敏感度以偵測生物相似性藥品與參考藥品間可能的差異。
2. 試驗設計
 - (1) 原則上應採相等性試驗(equivalence design)，並確保試驗的分析靈敏度(assay sensitivity)；臨界值(margin)，應事先界定，並針對臨床試驗背景，說明其合理性。試驗設計須具臨床相關性(relevant)，並具足夠的敏感度以偵測生物相似性藥品與參考藥品間的療效安全性差異。
 - (2) 若從科學上與機轉上可明確排除療效增強的可能性，則或可接受非劣性試驗。如同相等性試驗，非劣性試驗亦須確保試驗的分析靈敏度。若欲採用非劣性試驗，需經中央衛生主管機關同意。

3. 療效指標

- (1) 生物相似性藥品的臨床試驗重點不在於證實該品本身的療效，而在於探討該品與參考藥品間是否具有明顯的療效差異。
- (2) 中央衛生主管機關已公告特定生物相似性藥品之產品基準，詳參附錄一。
- (3) 若無特定生物相似性藥品之產品基準可供參考，則申請者應採用最敏感的療效指標。

4. 臨床資料不能做為品質上重大差異之合理化依據。

六、臨床安全性和藥品安全監視之要求

- (一) 生物相似性藥品的臨床療效，即使與參考藥品相似，仍可能具有不同的安全特性(根據其本質、不良反應的嚴重性或發生率)。
- (二) 安全性資料所需之受試患者數量，應足以顯示測試藥品及參考藥品之不良影響。兩者常見的不良反應的類型、嚴重性和頻率，需經詳細比較後，才能考慮核發許可。
- (三) 申請者在送審文件中，應評估生物相似性藥品可能出現的特定風險，包括：輸注反應與免疫原性。
- (四) 申請許可送審的臨床研究資料，通常不足以辨別所有差異。許可核准後，送審廠商必須持續嚴密監視生物相似性藥品之臨床安全性，包括：持續進行利益風險評估。
- (五) 送審文件中，須具備詳細的風險說明，包括：敘述與原廠藥品不同之製造過程，及其所造成藥品耐受度不同之相關安全性疑慮。
- (六) 申請人應依藥品安全監視管理辦法訂定藥品安全性監視計畫，並應就該藥品安全性建立風險管控措施。生物相似性藥品的風險管控措施中需考慮參考藥品已知與可能的風險，以及生物相

似性藥品在研發過程中所發現額外的可能風險，針對以上風險需說明上市後如何追蹤與管控；免疫原性亦需加以評估。當核准上市時，該藥品安全監視及風險管控系統及程序，需已具備實施。若參考藥品有被要求執行風險管理計畫，生物相似性藥品亦應比照執行。若生物相似性藥品本身有其特殊性而有執行風險管理計畫之必要，則亦有可能被要求執行風險管理計畫。

(七)上市許可的持有廠商必須遵循其保證的承諾，以及負起藥品安全監視的責任。

(八)藥品定期安全性報告中，上市許可持有廠商必須提出生物相似性藥品的耐受度報告和其他相關資訊。這些報告或資訊，必須由上市許可持有廠商以科學方式評估及估計，以了解不良事件的因果關係，或不良的藥品反應及相關的發生頻率。

(九)對於可能與生物藥品相關的不良反應，確認生物藥品的商品名與批號相當重要，應以適當方式取得以上資訊。

七、免疫原性

(一)影響免疫原性的因素

1. 治療性蛋白質產生的免疫反應，依產品不同而有所差異，例如：因藥品活性成分之性質、與產品和製程有關不純物、賦形劑、安定性、給藥途徑、用藥療程，以及接受治療的族群而產生差異。
2. 與患者相關的因素可能源自遺傳背景，例如：缺乏對正常內源性蛋白質的耐受性，或是因疾病或併用藥物而引起之後天性免疫抑制反應。
3. 抗體類別、親和性及特異性，個體間變異甚大；患者的數量及相關資料，需足夠供統計分析抗體反應之變異性。

(二)免疫反應的後果

1. 藥品所引起的免疫反應，對於臨床安全性和療效，可能具有顯著影響，例如：中和抗體可直接改變藥效學作用；任何結合性抗體也可能影響藥動學上的表現。
2. 因抗藥物抗體形成而產生的影響，可能包含藥動學、藥理學及安全性的變化。

(三)評估免疫原性的原則

1. 人體產生的抗體反應，通常無法從動物研究中預知。評估免疫原性時，需要擬定合適的抗體測試策略、分析免疫反應之特性，以及評估抗體和藥動學或藥效學之間的關聯性，及其對臨床安全性和療效的影響。
2. 針對不同的治療適應症，應分開考慮其免疫原性的風險。
3. 在比較生物相似性藥品與參考藥品的免疫原性時，應於具敏感之同質族群採臨床比較性試驗，使用同樣的分析方式與採樣時程。

(四)測試

1. 申請人提出的抗體測試策略，應說明其理論基礎。
2. 免疫原性測試，應利用最新測定法，其必需具有適當的特異性和靈敏度。
3. 篩檢測定法應經過驗證，證明其靈敏度足以檢測出低力價和低親和力的抗體。中和抗體之測定法，應能進一步分析所篩選之抗體的特性，並應依循標準方法或國際認可之標準方法執行。
4. 抗體測定法，應考慮血液內抗原所造成的干擾。取樣抗體測試時，也應說明取樣的週期性和時間點之適當性。
5. 免疫原性的起始和發生無法預計，因而應該預設固定期間的長期監測抗體計畫。用藥若為長期，則至少需要提供為期

一年的追蹤資料供審核。

(五)發現免疫反應之臨床意義評估

1. 比較研究新藥品時，若發現與原本藥品不同的免疫反應，則必須分析抗體特性，並評估其對臨床安全性、療效和藥動學參數之潛在影響。
2. 若免疫反應較參考藥品為高，則可能影響利益風險評估，且對於生物相似性的特性產生疑慮。反之若免疫反應較參考藥品為低，例如：產生中和抗體的比例降低，則建議在療效分析時額外分析未產生抗體的次族群。
3. 免疫反應可能嚴重影響內源性蛋白質及其生物功能，此點尤需特別注意。
4. 抗體測試應考慮納入所有的臨床試驗中。
5. 免疫原性對過敏反應、注射反應、自體免疫和臨床療效喪失的作用，也應考慮。
6. 應鼓勵重要不良事件的通報，包括：喪失療效。

八、療效與安全性之外推(extrapolation)

參考藥品可能有一個以上的適應症；當其中一個適應症已顯示具生物相似性時，其臨床資料得外推至他適應症，但必須提出論述以說明其合理性，論述之議題包括(但不限於)以下：

- (一)所有欲宣稱適應症之作用機轉(mechanism of action)
- (二)不同適應症及族群之藥動學(具關連性藥效學測量亦為作用機轉重要訊息)
- (三)不同適應症及族群之免疫原性
- (四)不同適應症及族群之預期毒性差異，包括產品本身的藥理作用或標靶外作用(off-target activities)

(五)其他影響不同適應症及族群療效安全性之因子。

若某適應症外推存在不確定性，則須要額外資料以宣稱該適應症。

適應症外推須考量整體數據及證據(totality of data and evidence)，包括品質、非臨床及臨床資料。

附錄一：特定生物相似性藥品之產品基準

壹、重組人類生長激素

一、簡介

申請重組人類生長激素 recombinant human growth hormone (rhGH, somatropin) 之生物相似性藥品，應提供資料證明其與我國已核准上市之參考藥品具有可比較性。

人類生長激素是在腦下腺前葉製造分泌，是由 191 個胺基酸的單鏈多胜肽所組成，無轉譯後的醣化修飾，分子量為 22 kD。臨床上使用之重組人類生長激素，是利用 DNA 重組技術，藉大腸桿菌、哺乳動物細胞或酵母菌等表現系統生產而來，其具有與人類生長激素相同的胺基酸序列。

生長激素具有強效的合成代謝(anabolic)作用、分解脂肪和抗胰島素作用(急性的類胰島素作用)。生長激素的作用是直接(例如在脂肪細胞和肝細胞)及間接地透過刺激類胰島素生長因子(主要為類胰島素生長因子-1；insulin-like growth factor-1；IGF-1)分泌而來。而 rhGH 據信也是透過相同受體來達成治療。

重組人類生長激素對於生長兒童治療劑量範圍甚大，而成人則較易產生某些不良反應。研究報告指出使用重組人類生長激素會產生抗體，包括中和抗體。這些問題涉及配方的純度及其安定性；至於與患者有關的免疫反應之風險因素，目前仍未詳知。

二、重組人類生長激素特性的分析

重組人類生長激素的結構和生物活性，應利用適當的物理化學和生物方法分析其特性。已有數種技術和生物活性測定方法(bioassay)可對活性成分及產品相關之成分/不純物[例如：脫醯胺(deamidated forms)和氧化形式及聚合物(agggregates)]進行特性分析。

三、適應症

目前重組人類生長激素以皮下注射給藥，核准之適應症包括治療生長激素缺乏和某些非生長激素缺乏的病症，以改善線性生長(linear growth)及/或身體組成(body composition)，或使上述兩種指標恢復正常；目前核准的所有適應症，均經由相同受體發揮療效。

四、適用範圍

本章節說明重組人類生長激素在申請生物相似性藥品時的非臨床和臨床的要求。

五、非臨床試驗

有關重組人類生長激素之生物相似性藥品的非臨床開發，應採取階段式的步驟來評估生物相似性藥品和參考藥品之間的相似性。在進入臨床開發之前，應進行非臨床試驗。應先進行體外試驗，然後決定是否需進行任何體內試驗及其範圍。有關階段式評估步驟的指引請參見「請參見「參、非臨床及臨床議題」，應於CTD中的非臨床概述(non-clinical overview)充分說明所採用的評估方法及其理由。

(一)體外試驗

為比較生物相似性藥品和參考藥品之間的生物活性差異，應提供比較性生物活性檢測之數據，比較性生物活性檢測包括受體結合研究和功能性檢測(例如，於人類細胞株進行的細胞增殖檢測)。若可達成，其分析方法應依據相關指引進行標準化及確效。

(二)體內試驗

1. 一般而言，不建議進行動物體內試驗。
2. 人體臨床試驗預期會納入藥物動力學及藥效學參數之量測，在動物進行類似的試驗，通常不預期能產出有助於比較生物相似性的額外相關資訊。
3. 只有在特定情況下(請參見「參、非臨床及臨床議題」)，才

需進行動物體內試驗及毒理試驗。

六、臨床試驗

(一)藥動學試驗

1. 應利用皮下注射單一劑量之交叉試驗設計之研究，比較生物相似性藥品和參考藥品之藥動學特性。
2. 受試者以健康志願者較合適，應藉由使用生長抑制素的類似物(somatostatin analogue) 來抑制其內生性生長激素的合成。
3. 主要的藥動學參數是曲線下的總面積(AUC)，次要的藥動學參數是最高血中濃度(C_{max})和排除半衰期($T_{1/2}$)。
4. 在試驗執行前，必須先界定藥動和藥效參數在臨床相似性的範圍，且須證明其合理性。

(二)藥效學試驗

1. 藥效學研究最好作為藥動學比較性試驗的一部分進行評估，所選擇之試驗劑量應位於劑量-反應曲線的直線上升範圍。
2. 在藥效學比較性試驗中，建議以類胰島素生長因子-1 (IGF-1) 作為重組人類生長激素活性之藥效學標記 (pharmacodynamic marker)。此外，其它標記，如類胰島素生長因子結合蛋白-3 (IGFBP-3)，也可採用。
3. 因類胰島素生長因子-1 的血清濃度和生長反應之間的關連性尚不明確。因此，在臨床試驗中，類胰島素生長因子-1 不宜作為反映重組人類生長激素臨床療效的替代性指標 (surrogate marker)。

(三)臨床療效比較試驗

1. 若執行臨床療效比較試驗，期試驗須為隨機分派、平行對照組之設計，且須具適當檢定力，以證明生物相似性藥品和參

考藥品間之臨床療效的可比較性。

2. 臨床試驗最好採雙盲測試設計，以避免偏差；如果難行，至少測量身高人員須維持盲性。
3. 重組人類生長激素作用的靈敏度，相對於生長激素未缺乏者而言，生長激素缺乏者較高。臨床試驗時，宜以生長激素缺乏、未曾接受生長激素治療的兒童為研究對象族群。臨床試驗比較階段(comparative phase) 前及比較階段期間，受試者必須處於青春之前(pre-pubertal)，以免青春期的突然加速生長影響治療效果。在進入試驗時限制受試者之年齡/骨頭年齡，可達到此目的。研究起始基值的特徵，必須兩組完全相稱，以避免影響試驗靈敏度和試驗指標的準確性。
4. 從基值到試驗比較階段之間，受試者身高增長速度(height velocity)的變化，或身高增長速度標準偏差(height velocity standard deviation score)的變化，是為建議的主要療效指標；而身高數值標準偏差(height standard deviation score)的變化，則建議作為次要療效指標。對重組人類生長激素反應有影響之因子應與校正。
5. 測試之進行
 - (1) 每位受試者於每個測試時間點，應該至少測量站立身高 3 次，其平均值才納入分析。
 - (2) 測量身高的裝置，必須經過認證；連續性的測量身高，必須作業標準化，即每天的同一時間點、同一位觀測人員、以同一的測量裝置測量。為了紀錄可考的基期生長速度，治療前的測量亦應使用已認證之裝置及標準化作業。
 - (3) 短期間內的生長，可能呈現明顯的變異；短期間的測量，可能受生長季節的差異和測量的誤差的影響。因而，比較階段的觀察期間，應為 6 個月以上，甚需長達 12 個

月。

(4) 治療前之生長之計算，應根據 6 個月以上 18 個月以內的觀察期。

(5) 可比較性的臨界值應事先界定，並證明在臨床上的適當性，以使研究具有足夠的檢定力。

(四) 臨床安全性

1. 從療效試驗病人得到的資料，通常足以提供上市前所需安全資料庫。
2. 參與療效試驗病人，其每隔 3 個月共 12 個月的免疫原性比較資料，應提供審查。免疫原性的檢測方法，需經認證且具足夠的特異性和靈敏度。
3. 病人應進行完整的血液檢查，包括類胰島素生長因子-1、類胰島素生長因子結合蛋白-3 (insulin-like growth factor binding protein-3)、空腹胰島素和血糖。

(五) 藥品安全監視及風險管控

1. 申請人應依藥品安全監視管理辦法訂定藥品安全性監視計畫，並應就該藥品安全性建立風險管控措施。若參考藥品有被要求執行風險管理計畫，生物相似性藥品亦應比照執行。若生物相似性藥品本身有其特殊性而有執行風險管理計畫之必要，則亦有可能被要求執行風險管理計畫。
2. 上述藥品風險管控措施內，應包括藥品研發過程中辨別出的風險，以及潛在的可能風險，尤其是與免疫原性有關的風險。此外，上市後的追蹤計畫以及風險處理方案，都需詳述。

貳、重組人類胰島素與類胰島素

一、簡介

申請重組人類胰島素(recombinant human insulin)與類胰島素(insulin analogue)之生物相似性藥品，應提供資料證明其與我國已核准上市之參考藥品具有可比較性。

人類胰島素是由 51 個胺基酸組成、無轉譯後的醣化修飾，具有雙硫鍵的異二聚體(heterodimer)。相較於人類胰島素，類胰島素通常有某些胺基酸遭到取代，或是具有其它化學變化，例如分子內添加了一條脂肪酸鏈。

目前市面上已有許多胰島素製劑，其主要差別在於它們的動力學與藥效學特性，這些製劑通常可區分為：速效型(作用速度快於可溶性人類胰島素)、短效型(例如：可溶性人類胰島素)、中效型(例如：人類 isophane 胰島素=NPH insulin)、長效型(持續作用時間明顯較 NPH insulin 長)。這些製劑可能是單獨使用，亦可能是混搭使用，或是以各種比例預先調配成速效/短效型的胰島素與中效/長效型的胰島素來使用。

目前之胰島素是以皮下注射或靜脈注射方式給藥。胰島素的作用主要係透過刺激胰島素受體而來，同時，胰島素也是類胰島素生長因子-1(IGF-1)受體的自然配體，但其結合能力較弱。使用胰島素治療的病人體內，通常可發現對抗胰島素的抗體，這主要是由交叉反應所引起，通常不會干擾胰島素的療效或安全性。胰島素產品及其不純物誘發專一性抗體產生的可能性，仍需要進一步評估；目前仍不知道這些免疫反應相關的患者風險因子。

二、重組人類可溶性胰島素特性的分析

已有適當的物理化學和生物方法，可以鑑別重組人類可溶性胰島素分子的一級、二級和三級結構，以及體內(*in vivo*)及體外(*in vitro*)的受體親和力和生物活性。應注意產品相關成分/不純物，以及製程相關的不純物，例如：脫醯氨(desamido)、醣化(glycosylated)、來自

表現系統的不純物，或是在移除 C-peptide 步驟和重新形成三級結構步驟時所產出之不純物等。

三、適用範圍

本章節主要在說明含重組胰島素的藥品在申請生物相似性藥品時的非臨床及臨床試驗的要求。

四、非臨床試驗

(一)在進行臨床開發之前，應先執行非臨床試驗。

生物相似性藥品非臨床試驗的本質是比較，試驗應設計具有適當的靈敏度，得以檢測出生物相似性藥品與參考藥品是否存有作用反應之差異，而並非單純瞭解其作用反應。

在非臨床試驗概要中，應說明採用研究方法的適當性。

(二)藥效學試驗

1. 體外試驗：

(1) 為了評估生物相似產品與參考藥品是否具有任何性質上的差異，應使用比較性的體外試驗方法，比較其受體結合能力以及其他生物活性；部分資料可引用測量效價之生物測試數據。

(2) 用來比較的試驗方法，需具有足以檢測出任何相關差異的靈敏度。此外，為了建立完整的濃度-反應關係及時間-反應關係，每個曲線需有各種稀釋濃度或時間點的試驗組，同時應具備足夠的組別數目與實驗重複次數。應在同一試驗內，來比較生物相似產品與其參考產品(head-to-head comparison)。

(3) 為了確認試驗方法的有效與適當性，所有測定方法皆應設有適當的控制組。

(4) 比較生物相似產品與參考產品結合至受體的能力時，其

測定受體應包含人類胰島素受體以及人類 IGF-1 受體 (IR-A 與 IR-B)，並提供其 on-off kinetics 資料。為此，可以使用以人為方式分別表達 IR-A 和 IR-B 的細胞。如果使用內生性即會表達 IR-A 或 IR-B 的細胞系，則必須證明該細胞確實只存在一種受體亞型。否則，所得到的結合試驗結果將難以解釋。如果使用其他當前技術水準之測定方法來量測其結合能力，則應充分說明選用該方法的合理性。

(5) 應在以下二個層面比較生物相似產品與參考產品的生物活性，一般而言，經由刺激 IGF-1 受體所調控之細胞增生活性(mitogenic activity)可能與人類胰島素或類胰島素的關聯性不大。然而，若可行，可針對 IGF-1 受體進行比較性之結合能力測試及功能性活性檢測以涵蓋此潛在毒性作用。

- 受體自體磷酸化(receptor autophosphorylation):應注意其偵測方法的有效範圍不應過於狹窄，以免無法偵測到受體自體磷酸化的相關差異。
- 代謝活性(metabolic activity):可使用多種細胞來測定，亦可偵測多種的評估指標，包含肝醣合成、脂質生成、抑制脂質分解，以及葡萄糖之運輸。至少應進行三種不同的代謝活性測定以進行確認。所得到的數據應該要能清楚地說明生物相似性藥品和相比較之參考產品對於胰島素受體之活化特性。應根據上述標準說明所選用代謝活性測定方法的理由。

2. 體內試驗：

藥效學體內試驗的靈敏度較低，通常無法檢測出體外測定法未發現的藥效差異。因此，藥效學體內試驗通常是無需納

入比較性研究之中。

(三) 毒理試驗

1. 一般而言，胰島素生物相似性藥品是不需要執行單獨的重覆劑量毒性試驗。但是在特殊情況下(例如，使用了新賦形劑)，仍應以風險為基礎的評估方法來考慮執行額外毒理試驗的必要性。
2. 胰島素或類胰島素生物相似性藥品不需進行其他常規之安全藥理試驗、生殖毒性試驗及致癌性。
3. 一般而言，胰島素生物相似性藥品亦無需執行局部耐受性試驗，然而，若使用了不常用於所擬臨床使用途徑的賦形劑，可能仍需要評估其局部耐受性。若有需要執行其它體內試驗，可將局部耐受性併入一併評估。

五、臨床試驗

(一) 藥動學及藥效學

藥動學及藥效學資料為證實胰島素生物相似性藥品與參考藥品療效相似之重要依據。應利用雙盲、皮下注射、單一劑量之交叉試驗設計之研究，確定生物相似性藥品和參考藥品之相對的藥動學與藥效學特性。建議可於正常血糖鉗定試驗(insulin clamp study)同時評估血中胰島素濃度經時變化(time-concentration profile)及以葡萄糖輸注速率(glucose infusion rate)取得的反應經時變化(time-action profile)。交叉試驗須考量藥品洗除期間(wash-out period)以避免殘餘效應(carry-over effects)。

1. 受試者族群

正常體重的健康受試者或第一型糖尿病病人均可納入試驗。健康受試者具有較低之個體內變異(intra-individual variability)，但需注意內生性胰島素(endogenous insulin)之干擾。若以第一型糖尿病病人為受試者，則須先測定血清

C 蛋白(C-peptide)濃度，以確認其體內無內生性胰島素分泌。試驗前確認各組受試者的基期穩定且具相當的血糖與胰島素濃度極為重要，而這對第一型糖尿病病人而言較為困難。健康受試者或第一型糖尿病病人皆適合作為短效及中效胰島素之正常血糖鉗定試驗受試者；然進行長效胰島素之比對時，則以第一型糖尿病病人做為試驗受試者較為合適。女性在生理期對胰島素的敏感度會有變化，這是否會對試驗結果有影響仍未知，因此只收納男性受試者或為較佳的方式。

2. 正常血糖鉗定試驗(insulin clamp study)

正常血糖-高胰島素鉗定(euglycemic hyperinsulinemic clamp)技術是公認測定胰島素作用的最佳方法。在此試驗中藉由注射胰島素使血中胰島素濃度上升，再以輸注葡萄糖將血糖維持在事先設定之一定濃度內。鉗定試驗可以人為手動或儀器自動操作，兩者皆須要有實務經驗，但只要葡萄糖的須求量不要迅速改變，則兩者可得到相似且具再現性的結果；葡萄糖須求量的迅速改變在人為手動操作時可能無法被即時辨識，這與測量血糖的間隔長度有關。強烈建議試驗採雙盲設計，尤其是採用人為手動操作之試驗。因人為手動操作容易存在操作者偏差(bias)，而此偏差較不會發生在儀器自動操作；若雙盲不可行，須採其他方法以減少操作者之偏差。

鉗定試驗須盡可能將測試條件(test conditions)標準化，以減少變異性。受試者進行正常血糖鉗定試驗前需禁食一晚(常為 10-12 小時)，且試驗期間亦須禁食。若受試者為糖尿病病人，則應將試驗前最後一次注射胰島素所造成的殘餘效應最小化。鉗定的目標血糖值最好在給予試驗胰島素前 1 小時達到，且期間未給予葡萄糖輸注。鉗定技術的標準化及影響胰島素敏感度的因子極為重要，這些因子包括時間點、體

能活動、飲食、避免酒精/咖啡/吸菸/藥物，及未有併存之疾病/感染/心理壓力等。在試驗場所，應讓受試者們適應環境以建立相近的新陳代謝狀態，並在試驗進行期間讓受試者處於輕鬆的環境且避免體能活動；由上述顯示，即使僅是細節，仍對試驗具重要性。若健康受試者參與試驗，其內生性胰島素會影響藥動學及/或藥效學之測量。某些類胰島素經由特定的分析方法，可區分內生性及外生性胰島素；若可行，應考慮採用此種分析方法。對於餐前胰島素(prandial insulins)之研究，透過單次注射快速作用的胰島素(insulin bolus)，預期可在正常血糖鉗定試驗期間充分地抑制內生性胰島素。透過將血糖值鉗定在低於受試者飯前血糖值之方法，通常足以抑制內生性胰島素；或者，可採用投與一個初始劑量(priming dose)的速效型或短效型胰島素後，再以基礎速率(basal rate，例如 0.10 到 0.15 mU/min/kg)接續輸注的方法。然而，同時輸注基礎胰島素(basal insulin)，已顯示會改變 NPH insulin 的晚期血糖動力學曲線，且可能對於長效型胰島素製劑更具相關性之影響，導致高估欲研究之胰島素的作用。生長抑制素(somatostatin)曾在鉗定試驗用來抑制內生性胰島素、升糖激素(glucagon)及生長激素，但由於耐受性問題不建議使用，且生長抑制素會降低胰島素的清除率，使胰島素的作用被延長。以健康受試者執行鉗定試驗時，於試驗全程的胰島素濃度測量點，應同時附帶測量血清 C 蛋白(C-peptide)，以檢測內生性胰島素之抑制程度及一致性。在沒有內生性胰島素抑制下，可考慮 C 蛋白校正法。無論使用何種方法，都必須合理解釋並在鉗定試驗全程維持一致性，以確保試驗之可比較性。

速效及短效胰島素於試驗中常用劑量為 0.2-0.3 U/kg，中效胰島素於試驗中常用劑量為 0.3-0.4 U/kg，長效胰島素於試驗中常用劑量為 0.4-0.6 U/kg。較高的劑量通常會得到較可靠的藥效學反應且減少變異性。過高的胰島素血中濃度

(hyperinsulinaemia)結果，預期會落於劑量-反應曲線的陡峭部位，因而在分辨 2 種胰島素之時間-作用分佈曲線(time-action profiles)的差異時，可具備高度敏感性。注射部位及注射技術須標準化以減少變異性。

對健康受試者，血糖濃度通常鉗定在飯前血糖值以下(例如比飯前血糖基值低 0.3 mmol/L，即 5 mg/dL 或 10%)，或是鉗定在 4.4-5.6 mmol/L (80-100 mg/dL)。對第一型糖尿病人，血糖濃度通常鉗定在 5.6 mmol/L (100 mg/dL)。若要使用其他可接受的血糖值，則須事先界定。血糖值須避免低於 3.3 mmol/L (60 mg/dL)，因為這會導致胰島素反調節賀爾蒙(counter-regulatory hormones，例如 epinephrine，glucagon，cortisol，growth hormone)之刺激而使血糖增高，進而迅速使胰島素敏感度明顯惡化，因此影響欲研究之胰島素製劑的時間-作用分佈曲線(time-action profiles)。

鉗定試驗之時間長短取決於欲研究之胰島素製劑的作用時間長短及其劑量依賴性(dose-dependency)。血糖鉗定試驗中之作用時間長短(duration)可定義為自胰島素注射至 GIR (葡萄糖輸注速率)回復至基線(baseline)之時間或回復至事先之設定值(例如 0.5 mg/kg/min)之時間；或在糖尿病病人其血糖值超過事先設定的閾值(例如 8.3 mmol/L，即 150 mg/dL)之時間。速效胰島素典型的鉗定時間長短為 8-10 小時，短效胰島素為 10-12 小時，中效及長效胰島素則建議至少 24 小時。鉗定試驗之時間長短的選定須有合理論述，包含考量胰島素劑量的已知作用效果、生長抑制素對胰島素作用時間長短、及胰島素清除率之種族差異等。

3. 療效指標與統計分析

(1) 藥動學

速效型及短效型胰島素的主要藥動學試驗指標為時間

零至最終採血點時間之曲線下總面積(AUC_{0-t})及最高血中濃度(C_{max})，而時間零至無限大之曲線下總面積(AUC_{0-inf})、部分曲線下總面積(partial AUCs)、使用藥物後到達最高濃度的時間(T_{max})及排除半衰期($T_{1/2}$)作為次要藥動學試驗指標。

中效型胰島素的主要藥動學試驗指標為給藥間隔曲線下總面積($AUC_{0-\tau}$)及最高血中濃度(C_{max})，而時間零至最終採血點時間之曲線下總面積(AUC_{0-t})、時間零至無限大之曲線下總面積(AUC_{0-inf})、部分曲線下總面積(partial AUCs)、使用藥物後到達最高濃度的時間(T_{max})及和排除半衰期($T_{1/2}$)作為次要臨床試驗指標。

因長效型胰島素常呈現平坦的藥動曲線，有時難以測定最高血中濃度(C_{max})和使用藥物後到達最高血中濃度的時間(T_{max})，且上述參數的臨床意義也可能有限。長效型胰島素主要藥動學試驗指標為給藥間隔曲線下總面積($AUC_{0-\tau}$)，而及部分曲線下總面積 (partial AUCs) (如: $AUC_{0-\tau 50\%}$ 及 $AUC_{\tau 50\%-\tau}$)作為次要藥動學試驗指標。若可行，也應測定排除半衰期($T_{1/2}$)。

對於主要藥動學試驗指標長效，其試驗藥品與參考藥品參數比之 90%信賴區間應遵循藥品生體可用率及生體相等性作業準則之規定，若無法符合規定，則須提出科學性資料支持。

(2) 藥效學

速效型及短效型胰島素的主要藥效學試驗指標為時間零至最終採血點時間之葡萄糖輸注速率曲線下總面積($GIR-AUC_{(0-t)}$)和最大葡萄糖輸注速率(GIR_{max})。

中效型胰島素主要藥效學試驗指標為給藥間隔之葡萄糖輸注速率曲線下總面積($GIR-AUC_{0-\tau}$)和最大葡萄糖輸

注速率(GIR_{max})。

長效型胰島素主要藥效學試驗指標為給藥間隔之葡萄糖輸注速率曲線下總面積($GIR-AUC_{0-\tau}$)。

其他有意義的藥效學試驗指標包含對速效型、短效型及中效型胰島素使用藥物後到開始作用(onset of action)和到達最大葡萄糖輸注速率的時間(t_{GIRmax})，以及部分曲線下總面積(partial GIR_{AUC})。

所有 PD 參數應計算其試驗藥品與參考藥品參數比值之 95%信賴區間。對於主要 GIR 參數，須事先定義相等性數值區間範圍，並說明其合理性。

針對長效型胰島素之特殊要求

長效型胰島素所產生之時間-濃度分佈曲線接近生理胰島素分泌。因此，第一型糖尿病患者較適宜進行試驗，以免受內生性胰島素干擾。

當同一製造商開發具相同有效成分的不同製劑，例如速效、短效和雙相型(biphasic)胰島素具有相同有效成分時，則可視情況免除部分產品之藥效學數據。可藉以下評估方式，來證明此類胰島素製劑與對應的參考藥品具相似的療效：

- a. 可溶性胰島素製劑與參考藥品具有相似藥動學及藥效學曲線。
- b. 其他胰島素製劑與其對應的參考藥品具有相似的藥動學曲線。當藥動學試驗有收集藥效學數據時，也應一併提供。

(二)臨床療效

因為臨床療效試驗中所採取的指標，通常為 HbA1c，並不具備

足夠的敏感度以證實兩個胰島素產品的生物相似性，故不預期需執行特定的臨床療效試驗。

(三)臨床安全性

原則上，安全試驗需執行且著重在免疫原性的評估。安全性試驗需包括足夠人數的第 1 型糖尿病病人。若包含不同的族群，則需要依照糖尿病的種類以及是否存在抗胰島素抗體進行分層。盲性試驗在實際執行上有其困難度，然至少抗藥物抗體(anti-drug antibody)的檢測需在盲性下執行。因抗藥物抗體在用藥後不久即可能產生，故比較研究期間應至少六個月以評估生物相似性藥品和參考藥品的抗體發生率以及抗體濃度。然而，並不需要基於證實免疫原性的不劣性進行樣本數計算；樣本數須足以排除免疫源性在臨床上有意義之差異。應評估抗藥物抗體所造成的影響，包括血糖的控制、胰島素的用量以及安全性，特別是局部與全身性的過敏反應。

若試驗中除試驗藥品外，有併用其他胰島素(例如已核准之餐前胰島素或基礎胰島素)，則在評估期間該胰島素應維持不變。若生物相似性藥品的製造商研發不同的劑型，如短效、中效或混合型，而活性成分均相同，則預期有最高免疫原性之劑型必須包括在安全試驗中。然若某個劑型所含的賦型劑其使用經驗相當有限，則針對此劑型應考慮額外執行安全性與免疫原性的試驗。

在某些個案，上市前安全性及免疫原性試驗可免除，但先決條件如下：

1. 以最敏感最先進之分析方法比較生物相似性胰島素與參考藥品胰島素之物理化學結構(physicochemical)及功能(functional)特性，加上藥動藥效之比較，其相似性具信服力。此相似性資料已足以確認極端的不良反應(例如低血糖)發生之頻率相似。

2. 生物相似性藥品之不純物與賦形劑不會造成疑慮。

3. 申請者須提出科學論述以說明免除上市前安全性及免疫原性試驗之正當性。

六、藥品安全監視及風險管控

(一)申請人應依藥品安全監視管理辦法訂定藥品安全性監視計畫，並應就該藥品安全性建立風險管控措施。若參考藥品有被要求執行風險管理計畫，生物相似性藥品亦應比照執行。若生物相似性藥品本身有其特殊性而有執行風險管理計畫之必要，則亦有可能被要求執行風險管理計畫。

(二)上述藥品風險管控措施內，應包括藥品研發過程中辨別出的風險，以及潛在的可能風險，尤其是與免疫原性有關的風險。此外，上市後的追蹤計畫以及風險處理方案，都需詳述。

七、適應症擴增(Extrapolation of indications)

若生物相似性藥品與參考藥品間具有相似的藥動、藥效特性且於皮下給藥時無安全疑慮，則上述資料可外推至靜脈使用，亦可外推至參考藥品所取得的其他適應症與病人族群。若速效或短效胰島素預計採幫浦 (pump) 給藥，則可能需提供額外的安定性試驗資料。

參、重組人類顆粒細胞群落刺激因子

一、簡介

申請重組人類顆粒細胞群落刺激因子(recombinant Granulocyte colony stimulating Factor; rG-CSF)之生物相似性藥品，應提供資料證明其與我國已核准上市之參考藥品具有可比較性。

人類顆粒細胞群落刺激因子(human G-CSF)，是由 174 個胺基酸組成的多胜肽單鏈蛋白質，其中一個蘇胺酸(threonine)上帶有 O-glycosylation 醣化修飾。目前利用 DNA 重組技術，以大腸桿菌、哺乳動物細胞等表現系統生產之 rG-CSF 已在臨床上使用。相較於人類和哺乳動物細胞培養而得的 rG-CSF，大腸桿菌表現之 rG-CSF 其含有額外一個氨基終端的甲硫胺酸，且無醣化修飾。

人類顆粒細胞群落刺激因子(G-CSF)的作用，是藉由與目標細胞上的的穿膜受體(transmembrane receptor)結合後，形成同寡聚複合物(homo-oligomeric complexes)。目前已鑑別出數種 G-CSF 的受體之異構物，這些異構物是由於 RNA 選擇性剪接(alternative RNA splicing)造成細胞內序列有所差異之結果，，而且其中一種異構物還具水溶性。但是，這些異構物的配體結合結構區域，則彼此相同。因此，rG-CSF 作用也是藉由單一種親和力受體來達成作用。目前，大腸桿菌所產製之人類顆粒細胞群落刺激因子已上市，但少見抗體產生報告；另對於療效或安全性亦無重大影響。

二、適應症

目前治療之適應症，包括促進造血幹細胞移植時的嗜中性白血球數的增加；癌症化學療法所引起之嗜中性白血球缺乏症；伴隨著骨髓發育不良症候群的嗜中性白血球減少症；先天性、特異性嗜中性白血球缺乏症；動員造血幹細胞至週邊血液中。人類顆粒細胞群落刺激因子所需的治療劑量，因適應症不同，也會有所差異。

三、適用範圍

本章節主要在說明含重組人類顆粒細胞群落刺激因子的藥品，宣稱其產品相似於已上市藥品時，在非臨床及臨床試驗的要求。

四、非臨床試驗

(一)在進行臨床開發之前，應先執行非臨床試驗。

1. 非臨床試驗是特性的比較分析，實驗設計應能檢測出生物相似性藥品與參考藥品之間是否存在藥理-毒理反應上的差異，而非只是了解反應本身。
2. 在非臨床試驗概要中，應說明採用研究方法的適當性。

(二)藥效學試驗

1. 體外試驗：生物相似性藥品和參考藥品之受體作用相似性，應藉由適當的體外以細胞為基礎之生物測試或受體結合測試法證明。部分資料可引用與品質有關的生物測定數據。比較性研究所使用的測試方法，需具有適當的靈敏度，以檢測出兩者之間的差異。此外，為了建立完整的濃度-反應關係，每個曲線需有各種不同稀釋濃度的試驗組，且稀釋數目需足夠。
2. 體內試驗：應使用缺乏或非缺乏嗜中性白血球的體內嚙齒類動物模式，來比較生物相似性藥品和參考藥品之藥效學作用。

五、毒理試驗

(一)應提供至少一種在相關動物所執行的重覆劑量毒性試驗結果資料的數據。試驗時間至少為二十八天，試驗需包含

1. 藥效學測量
2. 適當的毒物動力學測量，且應特別研究試驗動物對產品的免疫反應。

(二)應提供至少一種在相關動物所執行之局部耐受性資料。若可行，

局部耐受性測試，可納入上述之重覆劑量毒性研究中執行。

(三)其他常規之毒理試驗，如安全性藥理試驗、生殖毒性試驗、致突變性和致癌性試驗，一般並不需要。

六、臨床試驗

(一)藥動學試驗

1. 應藉皮下及靜脈注射單一劑量之交叉試驗設計之研究，比較生物相似性藥品和參考藥品之藥動學特性。
2. 曲線下總面積(AUC)為主要的藥動學參數；次要藥動參數為最高血中濃度(C_{max}) 和排除半衰期($T_{1/2}$)。
3. 證明生體相等性的一般原則應遵循藥品生體可用率及生體相等性作業準則。

(二)藥效學試驗

1. 比較生物相似性藥品和參考藥品的藥效作用，應該選擇健康人作為試驗受試者。
2. 所選擇之試驗劑量，應位於劑量-反應曲線直線上升的範圍。多種劑量的研究，將有助於了解不同劑量下的藥效反應。
3. 應以嗜中性白血球絕對計數(absolute neutrophil count, ANC)，作為重組人類顆粒細胞群落刺激因子活性的相關藥效指標，CD34+細胞計數應作為次要的藥效學指標。
4. 應合理說明可比較性範圍之適當性。

(三)臨床療效比較試驗

1. 如執行臨床療效比較試驗，應針對同一類型病人(如腫瘤種類、之前及已計畫的化學治療與疾病階段)，觀察其接受細胞毒性化療後，是否能預防嗜中性白血球嚴重減少的反應。化療應為熟知會導致嚴重嗜中性白血球減少症之療程。對

於嚴重嗜中性白血球減少發生頻率及期間(duartion)已知的化療臨床模式，比較性試驗僅需二個治療組別。如果使用其他化療，則可能需包括安慰劑在內的三種試驗組別。

2. 主要療效指標為嚴重嗜中性白血球減少(ANC 低於 $0.5 \times 10^9/L$)的期間，必須證明生物相似性藥品和參考藥品間的差異(delta)在可接受的範圍內。發熱性嗜中性白血球減少症之發生率、感染狀況，以及累計的重組人類顆粒細胞群落刺激因子劑量，均為次要指標；主要的觀察重點應於第一次化療週期。
3. 若以化療導致的嗜中性白血球減少症為臨床研究模式，來證明生物相似性藥品的臨床可比較性(相似性)，則其結果可外推至參考藥品其它作用機轉相同的適應症。
4. 其他可選擇的臨床試驗模式，包括健康受試者之藥效學試驗，需說明該模式進行比較性研究之合理性。申請者應諮詢法規單位意見，包含研究設計和時間、劑量選擇、療效及藥效學指標，和可比較性的臨界值(margin)。

(四)臨床安全性

臨床安全性的資料，應由比較性的臨床試驗中重複用藥的病人收集而來；總暴露量應相當於一般化學療法進行幾個週期的暴露量。患者的追蹤時間應至少 6 個月，患者數量應足以評估不良反應的特性，包括骨骼疼痛和實驗室檢測值的異常。應依照本基準前項所述收集其免疫原性資料。

七、藥品安全監視及風險管控

- (一)申請人應依藥品安全監視管理辦法訂定藥品安全性監視計畫，並應就該藥品安全性建立風險管控措施。若參考藥品有被要求執行風險管理計畫，生物相似性藥品亦應比照執行。若生物相似性藥品本身有其特殊性而有執行風險管理計畫之必要，則亦有可能被要求執行風險管理計畫。

(二)上述藥品風險管控措施內，應包括藥品研發過程中辨別出的風險，以及潛在的可能風險。應注意免疫原性和潛在而罕見的嚴重不良事件，尤其是長期用藥之患者。針對療效不足的事件，特別是在進行造血前驅細胞(haematopoietic progenitor cell)移植時，應該加以監控。

肆、重組人類紅血球生成素

一、簡介

申請重組人類紅血球生成素(recombinant human erythropoietin)之生物相似性藥品，應提供資料證明其與我國已核准上市之參考藥品具有可比較性。

人類紅血球生成素含有 165 個胺基酸，是腎臟中製造的醣蛋白，負責刺激紅血球生成。臨床上使用之重組人類紅血球生成素，是利用 DNA 重組技術，經哺乳動物細胞表現系統而產製，其具有與人類紅血球生成素相似的胺基酸序列，但醣化的模式不同。蛋白質之醣化變異，可能會影響藥動學、藥物療效、安全性和免疫原性。

重組人類紅血球生成素可控制血紅素增加的量 and 速率，進而控制對骨髓的刺激，其治療劑量出入甚大，但患者都具相當的耐受性。不同患者間的血紅素增加速率，可能不止因重組人類紅血球生成素的使用劑量而產生差異；也與其它因素有關，如鐵的儲存量、基礎線的血紅素、紅血球生成素含量及同時出現的醫學症狀如發炎反應。患者過強烈的藥效反應，會導致高血壓和血栓性併發症。此外，在腎臟性貧血症患者中，經皮下注射重組人類紅血球生成素後，曾產生中和抗體反應，而導致單純性紅血球再生不良的案例。單純性紅血球再生不良事件，非常罕見，通常在重組人類紅血球生成素治療幾個月至幾年後才發生；因而，此種狀況很難在上市許可前的試驗期間內檢測出。此外，臨床試驗族群的選擇，也應注意紅血球生成素可能促進血管生成及腫瘤形成的作用。

二、適應症

重組人類紅血球生成素以靜脈注射或皮下注射給藥，核准之適應症包括慢性腎衰竭患者之貧血症與癌症患者化療後的貧血症。上述適應症之治療，其作用機制皆相同，但是所需的有效劑量，則各自不同，以化療適應症的使用劑量最高。

三、適用範圍

本章節說明重組人類紅血球生成素，在申請生物相似性藥品時的非臨床和臨床的要求。

四、非臨床試驗

有關重組人類紅血球生成素之生物相似性藥品的非臨床開發，應採取階段式的步驟來評估生物相似性藥品和參考藥品之間的相似性。在進入臨床開發之前，應進行非臨床試驗。應先進行體外試驗，然後決定是否需進行任何體內試驗及其範圍。有關階段式評估步驟的指引請參見「參、非臨床及臨床議題」，應於CTD中的非臨床概述(non-clinical overview)充分說明所採用的評估方法及其理由。

(一)體外試驗

為比較生物相似性藥品和參考藥品之間的生物活性差異，應提供比較性生物活性檢測之數據，比較性生物活性檢測包括受體結合研究和功能性檢測(例如，於人類細胞株進行的細胞增殖檢測)。

若可達成，其分析方法應依據相關指引進行標準化及確效。

(二)體內試驗

一般而言，不建議進行比較性的動物體內試驗。

品質相關之生物測定可能已有生物相似性藥品的紅血球生成效力的量測資料。

人體臨床試驗預期會納入藥物動力學及藥效學參數之量測，在動物進行類似的試驗，通常不預期能產出有助於比較生物相似性的額外相關資訊。

只有在特定情況下(請參見「參、非臨床及臨床議題」)，才需進行動物體內試驗及毒理試驗。

五、臨床試驗

(一)藥動學試驗

1. 應以欲申請之給藥途徑進行單一劑量之交叉試驗設計之研究，通常為皮下及靜脈注射給藥，以比較生物相似性藥品和參考藥品之藥動學特性。
2. 健康人為較合適的試驗受試者。選擇的試驗劑量應在劑量-反應曲線的敏感部分。應評估藥動學參數包含曲線下總面積(AUC)、最高血中濃度(C_{max}) 和排除半衰期($T_{1/2}$)或清除率(CL/F)。
3. 應事先界定相等性區間範圍，並針對臨床試驗背景，證明界定的合理性。
4. 進行試驗設計時，應考量紅血球生成素在透過靜脈注射與皮下注射之間的排除半衰期($T_{1/2}$)差異，以及具劑量依賴性之清除率特性。

(二)藥效學試驗

1. 藥效學研究最好作為藥動學比較性試驗的一部分進行評估，所選擇之試驗劑量應位於劑量-反應曲線的直線上升範圍。
2. 單一劑量之藥動學比較性試驗中，網狀紅血球計數為最具相關性且建議用於評估紅血球生成素的活性的藥效學標記。
3. 因網狀紅血球計數並非臨床療效的替代性指標(surrogate marker)，因此不適合做為臨床試驗之試驗指標。

(三)臨床療效比較試驗

1. 若執行臨床療效比較試驗，其試驗須為隨機、平行對照之設計，且須具適當檢定力，以證實生物相似性藥品和參考藥品具有類似的臨床療效。由於靜脈和皮下注射兩者的藥動學特性及劑量多有差異，應於兩種投藥途徑中均確認生物相似性藥品和參考藥品具有類似的療效。可於兩種投藥途徑分別執行臨床試驗；或是在其中一個給藥途徑進行臨床試驗，並提供適當資料以銜接另一個給藥途徑。

2. 療效驗證試驗應採雙盲設計以避免偏差；或至少負責決策(例如劑量調整)的人員，需對治療組別的資料保持盲性。
3. 紅血球生成素缺乏的患者，相較於紅血球生成素未缺乏者，對紅血球生成素具有較高的敏感度；對紅血球生成素的敏感度亦與骨髓的反應有關。故建議試驗族群採腎性貧血且無重大併發症者(例如嚴重或慢性感染、出血、或鋁中毒)；同時應排除造成貧血的其他因素。腎臟病患在血液透析前，和已例行接受血液透析，對於達到或維持目標血紅素值兩者所需之紅血球生成素劑量通常有差異，這兩種族群應分別進行研究。
4. 對於如何證明重組人類紅血球生成素生物相似性藥品和參考藥品具有類似的療效，以下提供不同的建議方式。廠商可選擇下列建議的方式；若修改建議方式，應有足夠的科學證據支持。

(1) 在兩種投藥途徑均證實與參考藥品有類似的療效

- a. 可於兩種投藥途徑分別執行臨床試驗，以證實生物相似性藥品與參考藥品具有類似的療效。

在「血紅素矯正階段」(correction phase)採用皮下注射紅血球生成素(如透析前族群)，以及在「維持治療階段」(maintenance phase)採用靜脈注射紅血球生成素(如血液透析族群)，上述 2 種試驗方式可提供重組人類紅血球生成素生物相似性藥品最多的資訊。

在血紅素矯正階段進行的試驗，可了解藥效反應，且特別適合探討生物相似性藥品與藥效學相關的安全性。該試驗應包括未曾接受治療的病患，或曾接受治療，但有一段期間(至少 3 個月)無接受紅血球生成素治療且未輸血。若先前所使用的紅血球生成素為長效劑型，則可能需要更長的無紅血球生成素治療期。

在維持治療階段進行的試驗，對於偵測生物相似性藥品與參考藥品間的生物活性差異，可能更為敏感；雖然在血紅素矯正階段進行的試驗也可能足以分析兩者間的差異。在維持治療階段進行的試驗，需儘可能減少基值之異質性(baseline heterogeneity)，以及病患之前治療延續性的影響。受試者在進入維持治療階段試驗之前，應先接受參考藥品適當治療(在穩定的紅血球生成素劑量且未輸血的情形下，血紅素值可穩定的維持在目標範圍內)，期間通常在三個月以上。之後，受試者再隨機接受生物相似性藥品或參考藥品治療，紅血球生成素的劑量與給藥途徑需與隨機分配前相同。

此外，若有適當資料支持，可於維持治療階段進行皮下注射與靜脈注射之試驗。

在血紅素矯正階段與維持治療階段所進行的試驗，紅血球生成素的劑量應以逐步調整的方式進行，以達到(血紅素矯正階段試驗)或維持(維持治療階段試驗)血紅素目標值。兩治療組所使用的劑量調整法則(algorithm)應相同，且與當今臨床慣例相符。

在血紅素矯正階段試驗中，「病人的血紅素目標達成率」(haemoglobin responder rate)(在沒有輸血的情況下，達到預先指定之血紅素目標值的比例)，或「血紅素的改變」，是較好的主要療效指標。在維持治療階段試驗中，「血紅素維持率」(haemoglobin maintenance rate)(在沒有輸血的情況下，維持血紅素於預先指定範圍內的比例)，或「血紅素的改變」，是較好的主要療效指標。因為紅血球生成素的劑量是可依血紅素目標調整，故在使用血紅素相關的指標來探討生物相似性藥品與參考藥品間的差異時，敏感度會降低。因此在血紅素

矯正階段試驗以及維持治療階段試驗中，紅血球生成素的劑量應列為共同主要療效指標 (co-primary endpoint)。

計算主要療效指標所需之資料，應於適當評估期間內收集。在血紅素矯正階段試驗與維持治療試驗中，於試驗第 5-6 個月選取 4 週之評估期間，可避免先前治療延續性的影響，且可評估在穩定的血紅素值與紅血球生成素劑量下，治療組別間可能的差異。若於較早的時間點評估主要療效指標，則須證明該時間點足以偵測可能出現的療效差異。

共同主要療效指標的等效性臨界值 (equivalence margin) 應事先定義並合理說明，且應依此計算樣本數，以使試驗具足夠檢定力。若「血紅素的改變」為主要療效指標，則建議等效性臨界值為 $\pm 0.5\text{g/dl}$ 。病人輸血的需要，應列為重要的次要療效指標。

b. 另一個證明在兩種投藥途徑均有類似療效的方式為：

在一種投藥途徑執行比較性的臨床試驗；並提供在紅血球生成素敏感的族群(如健康受試者)，以另一種投藥途徑執行之單劑量與多劑量 (multiple dose) 藥動/藥效比較性試驗相似性結果。該多劑量藥動/藥效試驗應為期至少 4 週，並使用固定紅血球生成素劑量(該劑量介於治療範圍)，且主要藥效指標為「血紅素的改變」。

由於採皮下注射的給藥方法需提供免疫原性資料，故上述方式可採皮下注射進行比較性臨床試驗，並提供靜脈注射之藥動/藥效資料。在這樣的情形下，納入皮下注射試驗的受試者應接受生物相似性藥品或參考藥品至少 12 個月，以取得 12 個月之免疫原性比較性資料(參考「臨床安全性」段)。在第 12 個月後，原先

接受參考藥品之受試者應改接受生物相似性藥品治療，所有受試者再額外追蹤一段期間(如 6 個月)，以增加生物相似性藥品的安全與免疫原性資料。此外，關於試驗設計、收納族群與療效指標的考量，均與前 a.段所述相同。

(2) 在一種投藥途徑證實與參考藥品有類似的療效：

a. 若僅申請一種給藥途徑，則應提供以該給藥途徑所執行之單一劑量藥動/藥效試驗與比較性臨床試驗(可在血紅素矯正階段或維持治療階段執行)。關於試驗設計、收納族群與療效指標的考量，均與(1) a.段所述相同

b. 在仿單中須清楚陳述缺乏另一個給藥途徑的資料。

六、臨床安全性

(一)從療效試驗之比較性安全資料通常足以提供適當的上市前安全性資料庫。需特別注意的不良反應包括高血壓、高血壓的惡化與栓塞事件。

(二)申請人提供的資料，應包括重組人類紅血球生成素治療病人至少 12 個月上市前的比較性免疫原性資料。在缺乏標準分析方法的情形下，需同時提供參考藥品的免疫原性資料，方能適當判讀結果。可供比較的期間最好包含完整的 12 個月評估期。若可供比較的期間較短，申請人需提出適當證據以說明，對於紅血球生成素生物相似性藥品免疫原性的評估，較短的比較期間不會引發較多的疑慮。

(三)需採用經驗證且高敏感度的抗體分析方法，可同時偵測早期(低親合性抗體，特別是 IgM 類)與晚期(高親合性抗體)免疫反應。所偵測到的抗體需進一步分析，包括是否具中和能力。建議保留「血紅素矯正階段」和「維持治療階段」試驗的樣本。由於中和性抗體或單純性紅血球再生不良(PRCA)十分罕見，所以很

難在上市前的資料中偵測到；若在上市前的資料即發現，則會是重大的安全疑慮。雖然非中和性抗體的臨床意義不明，但生物相似性藥品若產生較多的非中和性抗體，仍會引發安全疑慮，且抵觸生物相似性的假設。

(四)由於皮下注射通常較靜脈投與易引發免疫反應，且腎性貧血患者有產生抗體並導致單純性紅血球再生不良的風險；故免疫原性的資料庫中，採皮下注射治療的腎性貧血患者人數應足夠，除非不在腎性貧血患者申請皮下注射的給藥方式。

七、藥品安全監視及風險管控

(一)申請人應依藥品安全監視管理辦法訂定藥品安全性監視計畫，並應就該藥品安全性建立風險管控措施，內容應特別注重罕見的嚴重不良事件如免疫相關之單純性紅血球再生不良與腫瘤增生的可能性。

(二)若參考藥品有被要求執行風險管理計畫，生物相似性藥品亦應比照執行。若生物相似性藥品本身有其特殊性而有執行風險管理計畫之必要，則亦有可能被要求執行風險管理計畫。

八、適應症擴增(Extrapolation of indications)

對現有紅血球生成素核准的適應症，紅血球生成素作用的機轉均相同，且現今只有一已知的紅血球生成素受體；故申請人須再說明不同適應症及族群之藥動學，免疫原性，預期毒性及其他影響療效安全性之因子，以做為與參考藥品同樣給藥途徑下適應症擴增合理性之論述。

伍、重組人類 α -干擾素

一、簡介

申請重組人類 α -干擾素 2a 或 2b (Recombinant human Interferon alfa 2a or 2b) 之生物相似性藥品，應提供資料證明其與我國已核准上市之參考藥品具有可比較性。

人類 α -干擾素 2a 或 2b 由 165 個胺基酸組成，未經醣化修飾的蛋白質分子量約為 19,240 D，含有兩個雙硫鍵，一個位於半胱氨酸殘基(Cysteine residues) 1 與 98 之間，另一個位於半胱氨酸殘基(Cysteine residues) 29 與 138 之間。另外，胺基酸序列也包含可能的 O-glycosylation 之醣化修飾位置。

重組 α -干擾素 2a 或 2b 在臨床上應用相當廣泛，可單獨使用或作為合併療法使用。

α -干擾素治療可導致一些不良反應包括類流感病症、疲倦及肌肉酸痛；此外， α -干擾素治療也與精神方面副作用、血液方面副作用及腎臟方面副作用有相關。 α -干擾素 2a 或 α -干擾素 2b 治療可能誘發自體抗體產生，包括非中和抗體與中和抗體，在臨床上也曾觀察到以 α -干擾素治療後發生各種的免疫疾病例如：甲狀腺疾病、類風濕性關節炎、紅斑性狼瘡、神經病變及血管炎。

二、重組人類 α -干擾素特性的分析

重組人類 α -干擾素的結構和生物活性，應利用適當的物理化學和生物方法分析其特性。

三、適應症

重組人類 α -干擾素雖然可使用肌肉注射或靜脈注射投與，但通常是以皮下注射給藥，核准的適應症包括慢性 B 型肝炎、慢性 C 型肝炎、白血病、淋巴瘤、腎細胞癌及多發性骨髓癌等。臨床上 α -干擾素 2a 和 α -干擾素 2b 各有不同用途，目前 α -干擾素在癌症治療方面的應用減少許多，已被其他治療所取代。治療劑量及所要達到的

治療反應，因適應症不同，也會有所差異。

四、適用範圍

本章節主要在說明含重組人類 α -干擾素的藥品(不包括聚乙二醇干擾素，即 non-pegylated interferon)，宣稱其產品相似於已上市藥品時，在非臨床及臨床試驗的要求。

五、非臨床試驗

(一)在進行臨床開發之前，應進行非臨床試驗。

1. 非臨床試驗是特性的比較分析，實驗設計應能檢測出生物相似性藥品與參考藥品之間藥理-毒理反應的差異，而非只是了解反應本身。
2. 在非臨床試驗概要中，應說明採用方法的適當性。

(二)藥效學試驗

1. 體外試驗：

- (1) 可藉由數種比較性生物測試所得到的資料(例如：受體結合的研究、細胞培養的抗病毒效果、抗人類腫瘤細胞株增生作用)，仔細評估生物相似性藥品和參考藥品之間的任何生物活性的差異。部分數據可引用與品質有關的生物測定數據。若可能，應依據相關指引來進行分析方法的標準化與確效。
- (2) 在細胞培養系統表現人類 C 型肝炎病毒(HCV)中研究抗病毒作用具有其侷限性，應了解其結果與臨床反應的相關性不佳。若可能，應使用標準化且經確效的分析方法來測量其活性與效度。

2. 體內試驗：

為利於支持臨床適應症的比較性研究，可使用下列體內試驗，定量地比較生物相似性藥品和參考藥品之藥效活性：

- (1) 一個適當的藥效動物模型(如評估對於藥效指標，例如血清 2',5'-oligoadenylate 合成酶活性的影響)。若可行，這些測量可成為下面所敘述毒理試驗的一部份。或者；
- (2) 一個適合的動物腫瘤模型 (如帶有人類腫瘤的裸鼠)。或者；
- (3) 一個適合的動物抗病毒模型。

(三)毒理試驗

1. 應考慮提供至少一種在相關的動物所執行的重覆劑量毒性試驗結果資料(例如，人類 Interferon alfa 可在 Syrian golden hamster 展現活性)。試驗期間至少為 4 週，其中應包含適當的毒物動力學測量與抗體生成之免疫反應。
2. 必須提供至少在一種相關動物局部耐受性的資料，此測試也可納入重覆劑量毒性試驗中。
3. 一般而言，無需進行其他常規之毒理測試，如安全藥理試驗、生殖毒性試驗、致突變性試驗和致癌性試驗。

六、臨床試驗

(一)藥動學試驗

1. 可於健康受試者，進行以單劑量皮下注射及靜脈給藥之交叉試驗設計之研究，比較生物相似性藥品與對照藥品的藥動學特性。
2. 主要評估藥動學參數為曲線下總面積(AUC)，次要藥動學參數為最高血中濃度(C_{max})及排除半衰期($T_{1/2}$)或清除率。
3. 應事先界定相等性區間範圍，並說明其合理性。

(二)藥效學試驗

1. 有多種藥效學標記，例如： β 2-細球蛋白(β 2-microglobulin)、

新喋呤 (neopterin)、2',5'-oligoadenylate 合成酶 (2',5'-oligoadenylate synthetase) 活性被認為與 α -干擾素及免疫系統間之交互作用具有相關性。

2. 所選擇之試驗劑量應位於劑量-反應曲線的直線上升範圍。
3. 鑒於每種藥效標記於不同適應症之重要性尚不明確，因此給予生物相似性藥品與參考藥品後，透過全面性地比較每種藥效標記可提供有用的支持性數據。

(三) 臨床療效比較試驗

干擾素的作用機轉由許多不同且不相關聯的作用所構成，生物相似性藥品和參考藥品之間可藉由試驗來證明具有相似的臨床療效。

1. 病人族群：

- (1) 試驗病人族群的選擇須視參考藥品的適應症而定，若是參考藥品核准用於治療慢性 C 型肝炎，則可選擇未經治療的慢性 C 型肝炎病患來進行比較性療效試驗。
- (2) 試驗病人族群建議以同源群體為佳(如:感染到單一基因型的 C 型肝炎病毒)；然而若試驗族群為混合群體，則應作適當的分層處理。

2. 試驗設計與試驗期間：

- (1) 臨床試驗建議採隨機分派、平行、以參考藥品為對照組之試驗設計，試驗期間至少 48 週。
- (2) 若可行，臨床試驗應採雙盲測試設計，以避免偏差。若不可行，則應說明無法執行雙盲試驗的理由，並提出其他減少試驗偏差的方法。
- (3) 生物相似性藥品的用法用量(即包括劑量、給藥途徑及給藥方法)應與參考藥品相同。舉例來說:若進行慢性 C

型肝炎的比較性療效試驗， α -干擾素用法用量應與目前慢性 C 型肝炎標準治療一致，且與參考藥品仿單相符。

(4) 根據建議的療效指標，應於進入臨床試驗第 12 週執行主要療效分析。

3. 療效指標：

(1) 主要療效指標：

- 治療 12 週的病毒反應(以定量 PCR 的方法檢測 C 型肝炎病毒 RNA，在治療 12 週後共有多少比例的病患測不到病毒量)。
- 用來檢測 C 型肝炎病毒 RNA 的測試方法及其判定的閾值(cut-off)皆須經過驗證並論述其合理性。
- 病毒量降低兩個對數的治療反應也可作為共同的主要療效指標(co-primary endpoint)。

(2) 次要療效指標：

- 治療 4 週及治療結束後的病毒反應。
- 持續病毒反應(於治療完成後 24 週檢測)。
- 肝功能的變化。

七、臨床安全性

(一)臨床安全性資料，是由比較性療效試驗中重複用藥的病患收集而來。

(二)安全性資料收集時間須包括治療期間並加上後續 24 週的追蹤時間，受試者人數須足以評估不良反應的特性。

(三)安全性資料收集也應包括免疫疾病相關的異常實驗室檢查數據。

(四)針對常見不良事件(例如類似流感的症狀、落髮、肌肉酸痛、白

血球低下、貧血及血小板低下...等)，生物相似性藥品和參考藥品，應有相似的安全特性。

(五) 免疫原性

1. 應提供免疫原性的比較性資料(抗體測試數值)，數據資料的收集時間須包括治療期間並加上後續 24 週的追蹤時間。
2. 若有抗體產生，須進一步評估免疫反應特性(例如：是否具中和能力以及是否影響 α -干擾素的臨床療效)。此外，也應分析對於內生性干擾素是否產生中和作用(即產生自體免疫反應)。
3. 對於發生以下情形的受試者，皆應仔細評估其免疫原性：
 - 對治療沒有反應
 - 初始治療期間失去治療反應
 - 發生未預期的不良反應或已知的免疫性反應

八、藥品安全監視及風險管控

- (一)申請人應依藥品安全監視管理辦法訂定藥品安全監視計畫，並經就該藥品安全性建立風險管控措施。
- (二)上述藥品風險管控措施內，應注意免疫原性和潛在而罕見的嚴重不良事件，尤其是長期用藥之患者，安全性資料應收集來自所有已核准適應症之病人。
- (三)若參考藥品有被要求執行風險管理計畫，生物相似性藥品亦應比照執行。若生物相似性藥品本身有其特殊性而有執行風險管理計畫之必要，則亦有可能被要求執行風險管理計畫。

陸：生物相似性單株抗體藥品

一、簡介

申請生物相似性單株抗體藥品(以下簡稱相似性單株抗體)，應提供資料佐證其與我國已核准上市之參考藥品具有可比性。

二、相似性單株抗體特性的分析

相似性單株抗體主成分之分子結構及生物功能應以符合現今科學水準的方法進行詳盡特性分析以證明其與參考藥品具分析可比較性。兩者主成分之胺基酸序列應相同，然而某些轉譯後修飾，例如：N 端谷氨酸環化 (pyroglutamate)或 C 端離胺酸(Lysine)截斷，通常可預期不會影響安全、純度或效價，惟申請人須提供資料說明該差異之合理性。另外，一級結構一般亦應包括自由硫氫基和雙硫鍵之分析比較。

三、適應症

單株抗體藥品治療領域從免疫系統疾病涵蓋到癌症治療，治療範圍廣泛，相似性單株抗體藥品所宣稱之適應症必須是參考藥品於我國已核准者。

四、適用範圍

- (一)相似性單株抗體之品質、安全及療效，如與參考藥品相似者，得適用本章節之規定；本章節未詳盡說明之處，請依中央衛生主管機關其他相關規定辦理。
- (二)非屬單株抗體藥品者或與參考藥品不相似者，皆不適用本章節之規定。例：相似性單株抗體為改進或實現不同的臨床性能，在結構和/或功能進行改變 [例：醣化修飾之人為改造 (glyco-engineered)，使抗體有更高之活性/效價]，致與參考藥品在品質、安全或療效上不相似時，不適用本基準之規定。

五、非臨床試驗

(一)體外試驗應包含下列相關之測定項目：

1. 結合至標的抗原之親和力試驗。
2. 結合至三種 Fc gamma 受體(Fc γ RI、Fc γ RII 及 Fc γ RIII)、neonatal Fc 受體(FcRn) ，及補體(C1q)之親和力試驗。
3. 抗原結合區(Fab)相關功能之試驗(例如，可溶性配體(soluble ligand)的中和作用、受體的活化或阻斷)。
4. 抗體可結晶區(Fc)相關功能之試驗，如抗體依賴型細胞毒殺作用(ADCC)、補體依賴型細胞毒殺作用(CDC)、補體活化作用。
5. 科學上必要時，須執行額外的試驗。

(二)這些體外試驗的本質係在比較相似性單株抗體與參考藥品的差異，並非單純探討其作用反應。體外試驗方法應具備足夠的靈敏度，得以評估並比較相似性單株抗體和參考藥品兩者的濃度-活性關係。

(三)如研發之單株抗體並非與細胞膜上之標的結合，一般而言，無需執行抗體依賴型細胞毒殺作用(ADCC)及補體依賴型細胞毒殺作用(CDC)之試驗。

(四)整體來說，這些體外試驗應廣泛涵蓋參考藥品以及該藥品類別在功能上的各個相關層面，即便與其治療作用機轉無關。

(五)相較於動物試驗，體外試驗通常具有較高的專一性與靈敏度，也更容易鑑別出相似性單株抗體與參考藥品之間的差異。因此，體外試驗通常被視為非臨床階段最主要的比較依據。

(六)若上述的體外比較試驗，發現相似性單株抗體與參考藥品間存有重大差異，而難以建立其生物相似性，廠商應考慮另以新藥模式進行開發。

六、臨床試驗

(一) 藥動學

1. 藥動學之比較性試驗設計，應考量臨床背景、安全性、單株抗體之藥動性質(包含標靶介導的藥物佈向(target-mediated drug disposition)、線性或非線性藥動學、時間依變性及半衰期等)，並依循藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則或參考 ICH M13A 指引之規定。
2. 因健康受試者在藥動的個體間變異性相對較小，因此，若可行，建議在健康受試者執行單劑量藥動學試驗，以提供生物相似性相關的重要資訊。就藥動學之觀點而言，單劑量交叉試驗，並完整紀錄藥動曲線特徵，包括後期之排除相，為較建議採用之設計。惟單株抗體之半衰期較長，且有可能受免疫原性的影響時，則可能需要採取平行試驗設計。
3. 如因安全性考量或資訊取得不足之故以致無法於健康受試者建立藥動相似性時，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。在此情形下，可考慮把藥動學比較性研究放在臨床療效比較性試驗中一併進行。
4. 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，相關建議可參考 ICH M10 指引。
5. 進行藥動學比較性試驗所採用之受試者族群可能與用以證實臨床相似療效者不同。因此，得於臨床療效比較性試驗中也進行藥動採樣，並進行群體藥動學(population PK)評估，以取得相關數據支持藥動相似性。其研究方法得採十大醫藥先進國家之標準。
6. 如果參考藥品具有靜脈和皮下注射兩種給藥途徑，且相似性單株抗體欲申請這兩種途徑用法時，最好兩種給藥途徑都要進行研究。然而，因皮下給藥的評估同時涵蓋吸收與排除，若吸收與排除的可比較性可藉由藥動參數，例如部分曲

線下面積來證明相似性時，則可能可以免除靜脈給藥之評估。

(二) 藥動試驗採樣時間

1. 單劑量試驗之採樣時間，應以足可說明藥品於體內之吸收、分佈及排除為標準。
2. 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血中濃度經時曲線。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之血中濃度。

(三) 藥動參數

1. 依試驗設計及給藥方式，應進行比較之主要藥動參數如下：
 - (1) 如採單劑量試驗，以靜脈注射給藥時，主要參數為時間零至無限大之曲線下總面積(AUC_{0-inf})，次要參數為最高血中濃度 (C_{max})、到達最高血中濃度之時間(t_{max})、分佈體積及半衰期等；如採單劑量試驗，以皮下注射給藥時，主要參數則應包括 AUC_{0-inf} 及 C_{max} ，次要參數為 t_{max} 、分佈體積及半衰期。如無靜脈給藥之數據，應評估部分曲線下面積(partial AUCs)，以證明吸收相及排除相的相似性。
 - (2) 如採多劑量試驗時，主要參數為在第一次給藥至第二次給藥間之給藥間隔時間之曲線下面積(AUC_{0-t})及穩定狀態下給藥間隔時間之曲線下面積($AUC_{\tau-ss}$)，次要參數為穩定狀態下的最高血中濃度($C_{max,ss}$)以及最低血中濃度($C_{trough,ss}$)。
2. 如發生免疫原性反應 (抗藥抗體)反應，應在最適當之採樣時間點一併列入藥動評估。

(四) 相等性之評估

1. 生體相等性之臨界值應事先定義。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)。原則上主要參數之百分之九十信賴區間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(80.00-125.00%)寬鬆，需充分證明其適當性，包括對於評估臨床安全性及療效的影響。
2. 如單株抗體之藥動性質，在特定適應症具有高變異性，則可能需要於該臨床療效比較性試驗中，另設計探索性之藥動參數比較性試驗，並據以放寬相等性臨界值。

(五)藥效指標

藥效指標對某些單株抗體或適應症而言，有助於相似性的比較。依不同的單株抗體與藥效指標的可行性，下列方案就理論而言是可行的：

1. 以藥效指標作為臨床療效相似性的支持性資料：
 - (1) 若可行，藥動學試驗可結合藥效指標，有助於整體相似性的比較。若藥效指標可被精確地測量，且具足夠的靈敏度偵測微小的差異，可提供相當有意義的比較資料。若可行，建議同時採用多個藥效指標進行評估。
 - (2) 在藥效學評估方面，通常缺乏具明確專一性的藥效指標，因此可能需要將重點放在非臨床藥效評估，如體外試驗。
2. 以藥效指標作為臨床療效相似性的主要依據：
 - (1) 申請者應嘗試探討劑量-濃度-反應的相關性，或時間-反應的相關性。此試驗中若選擇的劑量位於劑量-反應曲線的線性部分，該資料將可能提供強而有力的證據，可做為生物相似性的重要依據。

(2) 欲以藥效指標作為臨床療效相似性的主要依據，需符合下述兩個先決要件，若無法同時符合下述兩要件，則需執行臨床療效的比較性試驗：

- a. 劑量-反應的相關性已被清楚瞭解。
- b. 至少一個藥效指標已被認定為可接受的臨床替代指標 (surrogate marker)，而且可以反映病人的臨床表現。此藥效指標所顯示之相似性結果須能用以確認相似性單株抗體藥品亦可與參考藥品達到相似的臨床效果(clinical outcomes)。

(3) 若欲採取藥效指標作為臨床療效相似性的主要依據，建議先與法規單位討論。討論時，請說明相等性臨界值範圍設定的合理性，以及該範圍所代表的差異不具臨床意義。

(4) 須注意以下事項

進行單劑量或重複劑量試驗比較試驗時，若選用的劑量落於劑量-濃度-反應曲線飽和範圍，即便有差異存在，亦難以區分不同的活性；然而，若採用劑量-反應曲線線性範圍的劑量則可能導致給予病人過低的劑量。不可否認的是，單株抗體參考藥品可能沒有劑量-反應的資料，而使病人暴露在相對低劑量的單株抗體下，可能導致病人更容易產生抗藥抗體，而使單株抗體的治療無效。然而，針對部分的單株抗體，可能存有執行此類試驗設計的可行性。

(六) 臨床療效比較試驗

1. 一般原則

若執行臨床療效比較試驗，應採相等性試驗(equivalence trial)設計，以證實其臨床療效之相似性。如有適當理由，經

中央衛生主管機關事先同意，得以非劣性試驗 (non-inferiority trial)取代之。

參考藥品在各適應症所執行之確認性臨床試驗之設計通常是依據國際準則；然而為了呈現相似性，相似性單株抗體之臨床試驗設計在某些情況下會與這些國際準則有所偏異 (deviation)，例如療效指標，療效分析之時間點，及併用藥物之劑量，此偏異須要有科學上的合理性，此合理性是建立在為了呈現藥效指標/臨床反應相似性之目的基礎上。試驗設計的原則是為了證實與參考藥品的相似性，而非確立生物相似性藥品本身的療效安全性，因為療效安全性已在參考藥品確立了。因此應選擇最敏感受試者族群及療效指標以區分產品間的差異，並應降低病人及疾病本身的因素至最小以使數據解讀簡化且精準。例如，不同疾病嚴重性及不同先前治療方式的病人將預期對試驗用藥的反應不同，因而組別間的結果差異將難以解讀，無法確定此差異是來自於病人及疾病亦或來自於相似性單株抗體與參考藥品間之不同。

應以科學上最敏感的臨床模式 (clinical model) 及試驗情境 (無論此情境是否在參考藥品是否有被核准) 執行臨床試驗以呈現可比較性，對於此模式與療效安全性之相關性及對所申請的適應症在呈現可比較性上之敏感度，申請者須提出論述以說明其合理性。受試者的安全性保護不應因比較性試驗的設計而受到妥協，受試者在此試驗所接受之治療與處置須符合醫療上的正當性。若無具敏感度的療效指標以區分相關的差異，申請者須要有額外的措施以使整體臨床數據具足夠的敏感度。例如申請者可加上多劑量試驗，或除了臨床指標外再測量藥效學指標以建立可比較性。

特殊族群如小兒及老人通常不須要做臨床試驗，因為研發計畫目的是在建立可比較性，因此主要試驗族群之原則為均一性與具敏感性。

若無內因性差異，收納非我國受試者是可行的，但會增加異質性。為了事先設定相等性臨界值(margin)，參考藥品在特定區域療效安全性之知識可能為必須。為了呈現不同區域結果的一致性，通常會執行分層(stratification)及次族群分析。執行試驗之各區域診斷及治療策略須類似，以避免外因性的影響。

2. 單株抗體於抗腫瘤適應症之額外考量

建立生物相似性藥品與參考藥品之療效安全性在單株抗體抗腫瘤領域尤具挑戰性。在新藥，progression free / disease free survival (PFS / DFS) 或 overall survival (OS)是確認療效的重要指標；但在建立相似性單株抗體與參考藥品之可比較性(相似性)時，這些療效指標可能不可行或不夠敏感，這是因為會受到與產品間差異無關的許多因子影響，這些因子包括腫瘤大小，體能狀況，之前的治療，目前臨床狀況，及後續治療；因此不適合用於建立相似性單株抗體與參考藥品療效相似性。

同樣地，臨床比較試驗之重點在於呈現與參考藥品在療效安全性之相似性，而非呈現對病人的利益，因為療效安全性已在參考藥品確立了。一般來說，應選擇最敏感受試者族群及療效指標以區分產品間的差異，並應降低病人及疾病本身的因素至最小以增進精準。可考量執行一個收納均一族群並以一個測量臨床活性指標為主要療效指標的臨床試驗。例如以整體反應率(overall response rate，即 complete response rate 加 partial response rate)為主要療效指標；此一指標可以是在某時間點所測得之整體反應率，或與基期相較之腫瘤大小變化率，或(在某些情境下)病理學之完全反應

率(pathological complete response)。廠商應盡力將評估方式標準化並給予療效指標明確定義，受試者評估間隔須恰當。無惡化存活率(progression free survival, PFS)及整體存活率(overall survival, OS)若可行亦須紀錄。須注意的是存活率的解讀須小心，因為有單株抗體(生物相似性藥品或參考藥品)以外之多種因素會影響存活率；但若 PFS 是較 overall response rate 敏感的案件還是要選擇 PFS 療效指標，即使如此會使試驗時間延長。

新穎的療效指標(例如達到反應的時間，time to response)可為探索性，用以佐證相似性。

(七)臨床安全性

1. 臨床安全性數據應從藥動學或藥效學評估期間，即開始收集。應謹慎比較相似性單株抗體及參考藥品所產生不良反應之種類、嚴重度與頻率，尤其是參考藥品已知之不良反應。
2. 對於沒有標準定義之安全參數(例如心臟毒性)，宜引用參考藥品於研發時期所採用之定義，或是參考藥品於上市後安全追蹤期間所採用之定義。藥理學上介導的不良反應(例如心臟毒性)，意即安全性相關的藥效學標記(PD marker)，亦可做為臨床相似性之佐證，可比照療效相關的標記之分析方式探討。
3. 當具有高敏感度藥效學比較試驗可提供臨床療效相等性樞紐證據時，廠商亦須充分確認相似的安全性(包括免疫原性)。活性對照安全性數據通常須在上市前收集，考量的因素包括單株抗體本身，曝藥之病人數量及治療時間長短。上市前安全性追蹤時間長短須有合理說明。申請人在上市前需合理說明，未來安全監視期是否需再延長，並考慮是否將臨床試驗延伸至上市後之追蹤，以達到完整之治療週期。
4. 部份安全性資料或額外安全性資料在以下情況下或可於上

市後收集：罕見不良反應，例如 progressive multifocal leukoencephalopathy 這不良反應在上市前不大可能收集，因此廠商須提出上市後藥物安全監視計畫及/或風險管理計畫，通常須比照參考藥品之藥物安全監視計畫；然並非要與參考藥品直接比較，因為罕見不良反應事件之比較數據難以解讀且無法精確估計其差異。

5. 廠商須考量如何處理重新治療的病人；對於重複曝藥的病人如何做系統性安全性監測須有陳述，例如在腫瘤適應症病人接受數次的治療週期。強烈建議臨床試驗在上市後繼續執行追蹤至完整治療週期。

(八)臨床免疫原性

1. 系統性與比較性分析免疫原性是相當重要的，因可能與臨床使用後失去療效或對參考品單株抗體產生抗藥性有關。如情況允許，不宜納入曾經以參考藥品治療之病人，或將此類病人列入次族群之分析。先前的治療產生抗藥抗體可能會影響安全性數據的解讀而降低了偵測差異的敏感度。生物相似性藥品及參考藥品之免疫反應比較通常於臨床療效安全性比較試驗中執行。將臨床比對性試驗中取得的稀疏藥動採血點(sparse sampling)資訊，透過群體藥動學分析來評估抗藥抗體的生成與否對於藥物濃度的影響，為可接受的方法。然而在某些單株抗體，其免疫原性(抗體)在健康受試者較易被偵測，在給予單一劑量後數日內即產生強烈的免疫反應。單株抗體的劑量是重要的考量因子，某些單株抗體在高劑量會抑制抗體的生成，因此在低劑量執行試驗比較生物相似性藥品及參考藥品之免疫反應較具敏感性。
2. 當生物相似性藥品採用與參考藥品不同表現系統(expression system)時，免疫原性研究尤其重要，例如產生參考藥品所沒有但會導致較強免疫原性的 relevant quality attributes (例如新的 post-translational modification structure)，

尤其是當此表現系統在人類經驗有限時特別重要，建議事先與法規單位討論。

3. 與參考藥品相較，若相似性單株抗體的免疫原性較高，可能會影響利益/風險評估，同時會質疑是否有達到生物相似性。相似性單株抗體的免疫原性亦可能較參考藥品為低，這種情況並不排除生物相似性的成立。整體族群的療效分析可能顯示相似性單株抗體更具療效(因產生免疫原性的患者較少，故使用相似性單株抗體的患者可能有較多比例可顯現出療效)。建議對於未產生抗藥抗體者，事先定義療效與安全性的次族群分析。此次族群的分析可協助確認在不受免疫反應影響的情況下，相似性單株抗體的療效與參考藥品相似。額外的長期免疫原性及安全性資料可能會被要求上市後提供，例如當臨床療效比較試驗的時間很短的情況。
4. 在考量藥品之風險管控措施時，需討論額外建立長期免疫原性及安全性資料之必要性，若屬必要，則廠商須在常規藥品安全監視(routine pharmacovigilance)外執行上市後安全性研究。個別欲宣稱適應症之免疫原性及安全性可能不同，上市後可能須提供個別適應症之安全性資料。
5. 抗藥抗體之測定應執行免疫原性測定方法確效。
6. 由於抗藥抗體可能影響單株抗體之藥動學及藥效學特性，可於進行臨床療效及安全比較性試驗之群體藥動學及藥效學分析時，一併評估抗藥抗體對藥動及藥效的影響。

(九)適應症擴增(Extrapolation of indications)

1. 對於相似性單株抗體，若在研發過程中未針對參考藥品其餘的適應症進行臨床試驗，則藉由整體相似性的比較以及足夠適當合理性論述，將相似性單株抗體的適應症擴增至參考藥品其餘的適應症是有可能的。
2. 若相似性的主要依據來自於藥效學指標(pharmacodynamics)

的比較，且欲擴增的適應症和此藥效指標所支持的適應症兩者機轉不同(或機轉未明)，則申請者需提供足夠的資料以支持適應症擴增的合理性。所提供的資料中，需包括對相關受體與作用機轉完整的討論與文獻整理。

3. 如果相似性單株抗體參考藥品所取得的適應症包括免疫調節與癌症治療，則由免疫調節的適應症擴增至癌症治療的適應症具有相當的挑戰性，反之亦然。上述適應症的擴增需具備完整的品質與非臨床資料，包括相關的藥理活性分析與體外試驗，以及足夠的臨床資料。
4. 將安全性資料(包括免疫原性)外推至其他適應症時，需相當謹慎，可能需執行更多特定的試驗。
5. 在作用機轉方面，以免疫細胞耗盡(the depletion of immune cell)為例，不同臨床狀況可能涉及多種作用機轉。例如：相較於其他適應症，抗體依賴型細胞毒殺(ADCC)可能在某些適應症是較重要的藥理作用。為了更進一步提供作用機轉的證據，例如：當單株抗體參考藥品對於細胞內訊息傳遞的抑制，特別是直接誘導細胞凋亡，無法由 ADCC/CDC 細胞毒殺測試所涵蓋時，藉由文獻搜尋以確認目前已知的資訊可能也是有幫助的，這些資訊可以在潛在的數據解讀上提供更多知識，有助於在分子層次上支持生物藥品的可比較性。

七、藥品安全監視及風險管控

(一)申請者應依藥品安全監視管理辦法訂定藥品安全性監視計畫，並應就該藥品安全性建立風險管控措施：

1. 依「五、臨床試驗 (九)」檢送文獻申請擴增適應症者，應涵蓋該適應症之安全性資料，包括長期安全性資料，除非另有資料可證明不需監視。
2. 依據參考藥品之藥理學，描述及預測其罕見與特別嚴重不

良事件之發生率。藥品風險管控措施應考量所有已知之潛在風險，除需提供相似性單株抗體之相關資訊外，亦應告知有關參考藥品之安全規格。

3. 新安全訊號之偵測資料。
4. 若有須要，應訂定取得額外臨床免疫原性資料之措施。
5. 其他經中央衛生主管機關要求監視之資料。

(二)藥品風險管控措施不僅只有常規藥品安全監視，可能須要有主動藥品安全監視措施（例如登錄或使用大族群資料庫），如此才可以標準化方式保證取得正確及一致性資料以供審查。此外，建議加入既有之登錄計畫並將之列入藥品風險管控措施。藥品風險管控措施之適當性，取決於核准當時之安全性資料、生物相似性研究所得之整體數據及參考藥品已知之安全性資訊。對疑似與藥品相關之不良反應通報，應明示藥品名稱與批號，並明確鑑別是否與該批藥品之製造過程有關。上市後，生物相似性藥品與參考藥品之互換使用有可能發生，廠商須將此議題納入藥品風險管控措施中。

(三)若參考藥品有被要求執行風險管理計畫，生物相似性藥品亦應比照執行。若生物相似性藥品本身有其特殊性而有執行風險管理計畫之必要，則亦有可能被要求執行風險管理計畫。

附錄二：參考文獻

1. Statement on the Scientific Rationale Supporting Interchangeability of Biosimilar Medicines in the EU. EMA and HMA, April 2023.
2. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. EMA, October 2014.
3. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. US FDA, April 2015.
4. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance: Quality Issues (Revision 1). EMA, May 2014.
5. Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessments and Other Quality-Related Considerations Guidance for Industry. US FDA, September 2025.
6. 中華藥典第九版(8226)分析方法確效指引。衛生福利部，110年8月。
7. ICH Q2(R2) Guideline: Validation of Analytical Procedures. ICH, November 2023.
8. ICH M10 Guideline: Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis. ICH, May 2022.
9. ICH Q6B Guideline: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products. ICH, March 1999.
10. ICH Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process. ICH, November 2004.
11. 生物技術/生物性藥品比較性試驗基準。衛生福利部食品藥物管理署，103年12月2日FDA藥字第1031412408號公告。
12. ICH Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products. ICH, November 1995.
13. 中華藥典第九版(5150)生物技術產品品質：生物技術/生物藥品安定性試驗。衛生福利部，110年8月。
14. 藥品安定性試驗基準：生物技術/生物性藥品之安定性試驗。衛生福利部，92年12月11日衛署藥字第0920331936號公告。
15. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance: Non-clinical and Clinical Issues. EMA, December 2014.

16. ICH S6(R1) Guideline: Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals. ICH, July 1997.
17. 藥品非臨床試驗安全性規範(第五版)。衛生福利部食品藥物管理署，103年7月7日 FDA 藥字第 1031405812 號公告。
18. ICH S3A Guideline: Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies. ICH, October 1994.
19. Guideline on Repeated Dose Toxicity. EMA, March 2010.
20. Guideline on Non-clinical Local Tolerance Testing of Medicinal Products. EMA, October 2015.
21. Guideline on the Clinical Investigation of the Pharmacokinetics of Therapeutic Proteins. EMA, January 2007.
22. Guideline on Immunogenicity Assessment of Therapeutic Proteins. EMA, May 2017.
23. Regulatory Perspectives on the Utility of Comparative Efficacy Studies in Biosimilar Development Programs. IPRP Biosimilar Working Group, February 2026.
24. Reflection Paper on a Tailored Clinical Approach in Biosimilar Development. EMA, March 2026.
25. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product: Updated Recommendations for Assessing the Need for Comparative Efficacy Studies (Draft). US FDA, October 2025.
26. 藥品安全監視管理辦法。衛生福利部，111年4月15日衛授食字第 1111401681 號令修正發布。
27. Guideline on Similar Medicinal Products Containing Somatropin. EMA, June 2018.
28. Guideline on Non-clinical and Clinical Development of Similar Biological Medicinal Products Containing Recombinant Human Insulin and Insulin Analogues. EMA, February 2015.
29. Guidance on Similar Medicinal Products Containing Recombinant Granulocyte-colony Stimulating Factor. EMA, February 2006.
30. Guideline on Non-clinical and Clinical Development of Similar Biological Medicinal Products Containing Recombinant Erythropoietins. EMA, June 2018.
31. Reflection Paper: Non-clinical and Clinical Development of Similar Medicinal Products Containing Recombinant Interferon Alfa. EMA, April 2009.

32. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies – Non-clinical and Clinical Issues. EMA, May 2012.