

「生物相似性藥品查驗登記基準」修正草案對照表

113 年 4 月公告版	草案修改內容	說明
壹、總則		
三、基本原則		
(一)生物相似性藥品		
<p>2. <u>生物相似性藥品的研究是否適用於某類生物藥品，取決於當前科技水準 (state-of-the-art) 分析技術進展、使用之製程以及用來評估可比較性的臨床模式是否可行。</u></p>	<p>2. <u>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，以證實與參考藥品間具高度相似性。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。評估臨床數據縮減之可行性時，通</u></p>	<p>延伸 ICH Q5E 指引以「結構決定功能」作為生物藥品變更前後相似性評估之核心概念，當對生物藥品的分子結構與作用機轉之間的關係具備充分理解，並透過如高靈敏度的分析技術進行全面的品質分析等，證明與參考藥品在結構和功能上具有顯著可比較性時，該生物相似性藥品可能無須執行臨床療效比較試驗 (comparative efficacy studies, CES) 做為參考藥品療效相等之證據。是以，為增加生物相似性藥品之審查彈性，</p>

	<p><u>常視下列要素之綜合實證程度而定：</u></p> <p><u>(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。</u></p> <p><u>(2)分析方法是否足以偵測品質特性之微小變異。</u></p> <p><u>(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。</u></p> <p><u>(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性。</u></p> <p><u>(5)參考藥品本身是否為已知高風險 (例如參考藥品本身的免疫原性已知較高)。</u></p>	<p>並縮減其藥品研發成本及期程，加速上市，爰參考最新國際管理趨勢，以及 EMA 與 USFDA 提出最新規範，修訂本基準中有關臨床療效比較試驗之說明。</p> <p>目前 ICH M18 工作組刻正就生物相似性藥品執行臨床療效比較試驗的相關考量研擬指引，本署作為 ICH 正式會員及 M18 工作組成員，將持續關注指引研擬情形，未來該指引發布後亦將配合推行。</p> <p>參考資料：</p> <p>(1)IPRP Biosimilar Working Group (2026) Regulatory Perspective on the Utility of Comparative Efficacy Studies in Biosimilar Development Programs.</p> <p>(2)EMA (2026) Reflection Paper on a</p>
--	---	---

		<p>Tailored Clinical Approach in Biosimilar Development.</p> <p>(3)USFDA (2025) Guidance for Industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product: Updated Recommendations for Assessing the Need for Comparative Efficacy Studies. (Draft)</p> <p>(4)財團法人醫藥品查驗中心(2025) 生物相似性藥品之法規科學發展新趨勢。當代醫藥法規月刊, Vol.180</p>
<p>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<u>用法用量及投予途徑</u>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</p>	<p>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</p>	<p>台灣生物產業發展協會於 114 年 9 月 15 日來函建議酌予開放生物相似性藥品新增用法用量之限制。經評估，為增加審查彈性，鼓勵生物相似性藥品發展，本署擬部分採納協會意見，酌修本基準規定並採個案評估方式辦理。</p>

劑異於其參考藥品，則需要詳加說明或執行進一步的研究。	考藥品，則需要詳加說明或執行進一步的研究。	
(本項新增)	<p><u>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)，須有堅實的臨床試驗資料支持。</u></p>	
<u>5.</u> 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，...(下略)	<u>6.</u> 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，...(下略)	因應新增第 5 點，以下各編號遞延。
<u>6.</u> 為了加強療效而做改變，...(下略)	<u>7.</u> 為了加強療效而做改變，...(下略)	

7. 對於產品安全性及療效的要求，...(下略)	8. 對於產品安全性及療效的要求，...(下略)	
8. 為了幫助藥品安全監視的執行，...(下略)	9. 為了幫助藥品安全監視的執行，...(下略)	
9. 生物相似性藥品之包裝主成分含量標示，...(下略)	10. 生物相似性藥品之包裝主成分含量標示，...(下略)	
10. 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，...(下略)	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，...(下略)	
(二) 參考藥品		
1. 參考藥品(R)須為國內已上市核准之藥品， <u>但生物相似性藥品不得作為參考藥品。</u> <u>(1) 若同主成分在國內有多張許可證，則需選擇其中一張許可證作為參考藥品。</u>	1. 參考藥品(R) <u>原則上應為國內已上市核准之原開發廠商藥品</u> ，生物相似性藥品不得作為參考藥品。	因應修訂暨新增前述壹、(一)、第4及第5點規定，並依實際審查經驗與國際法規趨勢，修訂參考藥品選用基本原則。

<p><u>(2) 若同主成分在國內僅有一張許可證，則需選擇此許可證藥品作為參考藥品。</u></p> <p><u>(3) 參考藥品與生物相似性藥品之用法用量及投予途徑應相同。</u></p>		
<p>(本項新增)</p>	<p><u>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、用法用量和給藥途徑，均與國內已上市核准之參考藥品一致。</u></p>	

2. 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。然在某些臨床試驗與非臨床試驗，如使用與原開發廠商其他製造廠(我國未核准上市之製造廠)之產品(R')作為對照組，則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我國核准上市製造廠之參考藥品(R')可以代表我國已核准上市的參考藥品(R)。若開發階段中的某些特定試驗僅使用我國未核准上市製造廠的參考藥品(R')作為對照組，申請廠商應提供適當的數據或資訊，並合乎科學地說明這些試驗數據與我國已核准上市參考藥品(R)之間的關聯性，且應提

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

<p>供適當的資料來銜接<u>我國已核准上市</u>的參考藥品(R)。</p> <p>(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：<u>擬申請的生物相似性藥品</u>、<u>我國已核准上市</u>的參考藥品(R)、<u>我國未核准上市製造廠的參考藥品(R’，即特定試驗的對照組)</u>。此外，若品質的分析比較性研究結果有疑慮，可能還需要提供用來銜接上述三個產品的臨床藥物動力學或藥效學研究資料。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。</p>	<p>需同時比較以下所述之三種產品，包括：<u>擬申請的生物相似性藥品</u>、<u>參考藥品(R)</u>、<u>對照藥品(R’)</u>。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。</p> <p>(3)<u>建議申請廠商於藥品開發早期與法規單位進行諮詢討論</u>，包括參考藥品(R)或對照藥品(R’)選擇之適當性，<u>並就橋接試驗設計達成共識，以降低研發風險與不確定性。</u>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。</p>	
---	---	--

<p>(3) <u>整體而言，這些特定試驗與銜接資料是否能被採納仍須視個案或產品種類而定，申請廠商應先行與法規單位進行諮詢討論，包括參考藥品(R或R')選擇知適當性。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。</u></p>		
<p>參、非臨床及臨床議題</p>		
<p>五、臨床試驗</p>		
<p>(七) 臨床療效試驗</p>	<p>(七)臨床療效<u>比較試驗</u></p>	<p>酌修文字</p>
<p>(新增段落)</p>	<p><u>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</u></p>	<p>為增加生物相似性藥品之審查彈性，並縮減其藥品研發成本及期程，加速上市，爰參考最新國際管理趨勢，以及 EMA 與 USFDA 提出最新規範，修訂本基準中有關臨床療效比較試驗之說明。</p>

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。

<p>1. <u>在證實生物相似性藥品與參考藥品具有相似的療效時</u>，通常需要執行<u>隨機、平行的比較性療效試驗</u>，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。</p>	<p>1. <u>臨床療效比較試驗通常為隨機、平行之設計</u>，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。</p>	<p>酌修文字</p>
<p>附錄一：特定生物相似性藥品之產品基準</p>		
<p>壹、重組人類生長激素</p>		
<p>六、臨床試驗</p>		
<p>(三)臨床療效試驗</p>	<p>(三)臨床療效比較試驗</p>	<p>酌修文字</p>
<p>1. <u>臨床試驗中</u>，應至少包括<u>適當檢定力、隨機分派、平行對照組</u>的設計，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。</p>	<p>1. 若執行<u>臨床療效比較試驗</u>，其試驗須為<u>隨機分派、平行對照組</u>之設計，且須具<u>適當檢定力</u>，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。</p>	<p>為增加生物相似性藥品之審查彈性，並縮減其藥品研發成本及期程，加速上市，爰參考最新國際管理趨勢，以及 EMA 與 USFDA 提出最新規範，修訂本基準中有關臨床療效比較試驗之說明。</p>

參、重組人類顆粒細胞群落刺激因子		
六、臨床試驗		
(三)臨床療效試驗	(三)臨床療效比較試驗	酌修文字
1. 比較驗證的臨床模式，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。	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。	為增加生物相似性藥品之審查彈性，並縮減其藥品研發成本及期程，加速上市，爰參考最新國際管理趨勢，以及 EMA 與 USFDA 提出最新規範，修訂本基準中有關臨床療效比較試驗之說明。
肆、重組人類紅血球生成素		

五、臨床試驗		
(三)臨床療效試驗	(三)臨床療效比較試驗	酌修文字
1. 應於 <u>適當檢定力</u> 、隨機、平行對照之臨床試驗中，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。	1. 若執行 <u>臨床療效比較試驗</u> ，其試驗須為隨機、平行對照之設計，且須具 <u>適當檢定力</u> ，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。	為增加生物相似性藥品之審查彈性，並縮減其藥品研發成本及期程，加速上市，爰參考最新國際管理趨勢，以及 EMA 與 USFDA 提出最新規範，修訂本基準中有關臨床療效比較試驗之說明。
伍、重組人類 α-干擾素		
六、臨床試驗		
(三)臨床療效試驗	(三)臨床療效比較試驗	酌修文字

<p>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<u>須</u>藉由試驗來證明具有相似的臨床療效。</p>	<p>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<u>可</u>藉由試驗來證明具有相似的臨床療效。</p>	<p>為增加生物相似性藥品之審查彈性，並縮減其藥品研發成本及期程，加速上市，爰參考最新國際管理趨勢，以及 EMA 與 USFDA 提出最新規範，修訂本基準中有關臨床療效比較試驗之說明。</p>
<p>陸、生物相似性單株抗體藥品</p>		
<p>六、臨床試驗</p>		
<p>(一)藥動學</p>		
<p>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<u>參考</u>藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則之規定。</p>	<p>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<u>依循</u>藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則或<u>參考 ICH M13A 指引</u>之規定。</p>	<p>因應最新國際規範更新內容。 ICH M13A Guideline: Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms</p>

(四)相等性之評估		
<p>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(80-125%)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。</p>	<p>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。</p>	酌修文字
(六)臨床療效	(六)臨床療效比較試驗	酌修文字
<p>1. 一般原則 相似性單株抗體原則上應執行相等性試驗(equivalence trial)，以證實其臨</p>	<p>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</p>	<p>為增加生物相似性藥品之審查彈性，並縮減其藥品研發成本及期程，加速上市，爰參考最新國際管理趨勢，以</p>

<p>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。</p> <p>(下略)</p>	<p>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。</p> <p>(下略)</p>	<p>及 EMA 與 USFDA 提出最新規範，修訂本基準中有關臨床療效比較試驗之說明。</p>
--	--	--