

# 「生物相似性藥品查驗登記基準(草案)」修正前後對照表

## 修正前後對照表目錄

壹、總則 .....	2
貳、品質議題.....	13
參、非臨床及臨床議題.....	53
附錄一：特定生物相似藥品之產品基準.....	79
壹、重組人類生長激素.....	79
貳、重組人類胰島素與類胰島素.....	106
參、重組人類顆粒細胞群落刺激因子.....	149
肆、重組人類紅血球生成素.....	162
伍、重組人類 $\alpha$ -干擾素.....	187
陸：生物相似性單株抗體藥品.....	204
附錄二：參考文獻.....	261

## 壹、總則

### 三、基本原則

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
(一) 生物相似性研究的應用	(一) 生物相似性藥品	標題修改。
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 <u>比較分析為基礎</u> 。	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 <u>比較試驗 (comparability exercise) 為基礎，包含品質、非臨床、臨床議題。</u>	由於生物相似藥品應是全面性比較試驗，故包含品質、非臨床、臨床議題，文句修訂為”1. ...生物相似性藥品的研究方法應以全面性 <u>比較試驗 (comparability exercise) 為基礎，包含品質、非臨床、臨床議題。</u> ”。
2. 生物相似性藥品之比較分析，其科學原則係源自於生物技術/生物性藥品製程變更後之評估與比較 (ICH Q5E)。	<del>2. 生物相似性藥品之比較分析，其科學原則係源自於生物技術/生物性藥品製程變更後之評估與比較 (ICH Q5E)。</del>	本章節為基本原則之說明，應提供overview，故將此”2.”移至「貳、品質議題四、證明生物相似性之分析比較性研究(一)」。

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>3. <u>生物技術衍生藥品是否符合生物相似性藥品的資格，將依照現今科技水準(state of the art)分析技術的進展、生產製程、臨床及法規執行的經驗來判定(例如：界定相似性範圍的可能性；或出現高靈敏度臨床指標與合適的試驗模式)。</u></p>	<p>3. <u>2.生物相似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>標號調整及依【Guideline on similar biological medicinal products. EMA. 23 October 2014. CHMP/437/04 Rev 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P4/7 重新依原文翻譯”2.生物相似藥品的研究是否適用於某類生物藥品，...” ，原文如後”3.1. Application of the biosimilar approach. ...Whether the biosimilar approach would be applicable for a certain biological medicinal product depends on the state of the art of analytical methods, the manufacturing processes employed, as well as the availability of clinical models to evaluate comparability.”。</p>
<p>4.高純度的生物相似性藥品，因其特性可詳</p>	<p>4. <u>3. 高純度的生物藥品，如其特性可詳細</u></p>	<p>“5.”合併至”4.”並修訂為”3.... 高純度的生</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>細分析，適用於生物相似性的<u>比較</u>研究。</p> <p>5.性質上難以分析的<u>生物技術衍生的藥品</u>，不適用於生物相似性的研究。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</p>	<p>分析，<u>可適用於生物相似性藥品</u>的研究。性質上難以分析的<u>生物藥品</u>，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。</p>	<p>物藥品，...，<u>可適用於生物相似性藥品</u>的研究。性質上難以分析的<u>生物藥品</u>，.. 則不適用於生物相似性藥品的研究。...</p>
<p>8. 為了加強療效而做的<u>改變</u>，並不符合生物相似藥品的研發方式，其產品亦不屬於生物相似性藥品。</p>	<p>6. 為了加強療效而做的<u>改變</u>，並不符合生物相似藥品的研發方式，其產品亦不屬於生物相似性藥品。</p>	<p>標號調整及刪除贅字”<u>的</u>”。</p>
<p>10.為了幫助藥物安全監測的執行，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。</p>	<p><del>10.</del>8. 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。</p>	<p>依 111 年 4 月 15 日公告修正之「藥品安全監視管理辦法」修訂為「<u>藥品安全監視</u>」。</p>
	<p>9.<u>生物相似藥品之包裝主成分含量標示</u>，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</p>	<p>新增包裝主成分含量標示之要求。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p><u>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。</u></p>	
	<p><u>10. 生物相似藥品之容器封蓋系統 (container closure system) 或藥物傳輸裝置 (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(被認為是相同劑型)之上市許可，前提是生物相似藥品必須符合生物相似藥品之查驗登記標準，</u></p>	<p>新增容器封蓋系統之要求。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p><u>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)。</u></p>	
	<p><u>11. 生物相似藥品互換(Interchangeability)原則：互換是指以預期具有相同療效之藥品替換原藥品；如生物相似藥品已為國內核准上市，表示可替換參考藥品或是另一生物相似藥品(以相同參考藥品取得核准者)，反之亦然。處方醫師可依據最新之醫</u></p>	<p>新增互換(Interchangeability)原則。 依 2022 年 9 月 EMA 與 HMA 聯合聲明【 Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU】新增，原文如後” <i>Biosimilars approved in the EU are</i></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p><u>藥科學相關訊息，與病人充分討論及溝通後互換。</u></p>	<p><u>interchangeable. Interchangeability refers to the possibility of exchanging one medicine for another medicine that is expected to have the same clinical effect. HMA and EMA consider that once a biosimilar is approved in the EU it is interchangeable, which means the biosimilar can be used instead of its reference product (or vice versa) or one biosimilar can be replaced with another biosimilar of the same reference product. Decisions regarding substitution (the practice of dispensing one medicine instead of another medicine without consulting the prescriber), are not within the remit of the EMA and are managed by individual member states.”</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>(二) <u>參考藥品的選擇</u></p> <p>1. 參考藥品(R)的選擇有以下兩種方式，但生物相似藥品不得作為參考藥品：</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>(二) 參考藥品</p> <p>1. <u>參考藥品(R)須為國內已上市核准之藥品</u>，但生物相似藥品不得作為參考藥品。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(3) <u>參考藥品與生物相似藥之用法用量及投予途徑應相同。</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 依【Guideline on similar biological medicinal products. EMA. 23 October 2014. CHMP/437/04 Rev 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P5/7 修訂為”1. 參考藥品(R)須為<u>國內核准已上市之藥品</u>，...”，原文如後” 3.2. <i>Choice of Reference Product</i>. The reference medicinal product must be a medicinal product <u>authorised in the EEA</u>,...”。</li> <li>● 因(1)、(2)原內文提到”同主成分”易造成讀者誤解為主成分相同即可當參考藥品，因此新增”(3) 參考藥品與生物相似藥之用法用量及投予途徑應相同。”</li> </ul>



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<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<u>研究</u>。然在某些臨床試驗與非臨床試驗和於早期研發階段所建立的品質目標產品概況(Quality Target Product Profile, QTPP)，或許可使用與原開發廠商其他製造廠之產品(R')作為對照組，然R'必需經中央衛生主管機關認可國家核准上市。</p>	<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<u>試驗</u>。然在某些臨床試驗與非臨床試驗，或許可使用原開發廠商其他製造廠之產品(R')作為對照組，然(R')必需經中央衛生主管機關認可國家核准上市。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 依【 Guideline on similar biological medicinal products. EMA. 23 October 2014. CHMP/437/04 Rev 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P5/7 刪除” 和於早期研發階段所建立的品質目標產品概況(Quality Target Product Profile, QTPP)” ，原文如後” 3.2. Choice of Reference Product. A single reference medicinal product, defined on the basis of its marketing authorisation in the EEA, should be used as the comparator <u>throughout the comparability programme</u> for quality, safety and efficacy studies during the development of a biosimilar in order to</li> </ul>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>allow the generation of coherent data and conclusions. However, with the aim of facilitating the global development of biosimilars and to avoid unnecessary repetition of clinical trials, it may be possible for an Applicant to compare the biosimilar <u>in certain clinical studies and in in vivo non-clinical studies (where needed) with a non-EEA authorized comparator (i.e. a non-EEA authorised version of the reference medicinal product)</u> which will need to be authorised by a regulatory authority with similar scientific and regulatory standards as EMA (e.g. ICH countries). In addition, it</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>...</p> <p>(2) 在科學層面上，用來銜接的資料應包含品質的<u>分析比較性研究</u>，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、我國已核准上市的參考藥品(R)、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)。</p> <p>此外，若品質的<u>比較</u>結果有疑慮，可能還需要提供用來銜接上述三個產品的</p>	<p>...</p> <p>(2)在科學層面上，用來銜接的資料應包含品質的<u>分析比較性 (analytical comparability)研究</u>，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、我國已核准上市的參考藥品(R)、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)。</p> <p>此外，若品質的<u>分析比較性研究</u>結果有疑慮，可能還需要提供用來銜接上</p>	<p>will be the Applicant's responsibility to demonstrate that the comparator authorised outside the EEA is representative of the reference product authorised in the EEA.”。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 新增原文“(analytical comparability)”。</li> <li>● “...若品質的<u>比較</u>結果有疑慮...”修訂為”... 若品質的<u>分析比較性研究</u>結</li> </ul>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>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>(3)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<u>知</u>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。</p>	<p>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>(3)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<u>之</u>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。</p>	<p>果...”。</p> <p>“<u>知</u>”修訂為”<u>之</u>”。</p>
<p><b>四、範圍</b></p> <p>(二)本基準不適用範圍：疫苗、致敏原產品、血液或血漿衍生製劑及其<u>重組替代物</u>，以及<u>如</u>基因或細胞治療產品等其他未列入前</p>	<p><b>四、範圍</b></p> <p>(二)本基準不適用範圍：</p> <p>(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<u>製劑</u>等其他未列</p>	<p>● 重組藥品如果可以完整分析其品質特性，則可以申請生物相似藥品因此刪除”<u>及其重組替代物</u>”。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
項之生物醫藥產品	<p>入前項之生物醫藥產品。</p> <p><u>(2) 此基準並不包括更動特定產品製程的比較性研究，如上市許可後之製程變動。</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 「貳、品質議題 三、範圍」部分文句”此基準並不包括更動特定產品製程的比較性研究，如上市許可授權後之製程變動。”移至”2.”。</li> </ul>

## 貳、品質議題

### 一、說明

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>(一)生物相似性藥品之製造和品管，應根據其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<u>比較研究</u>之資料，建立該藥品之製程及品質管制流程。</p>	<p>(一)生物相似性藥品之製造和品管，應根據其<u>自身之</u>研發過程及相關最新資訊，例如：製造過程、產品特性、安定性和相關<u>分析比較性</u>研究之資料，建立該藥品之製程及品</p>	<p>依【Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA. 22 May 2014.</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	質管制流程。	EMA/CHMP/BWP/247713/2012. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P3/9 修訂為”(一)生物相似性藥品之製造和品管，應根據其 <u>自身之研發</u> 過程及相關最新資訊，...”’，原文如後”... Biosimilars are manufactured and controlled according to their <u>own development</u> , using state-of-the-art approaches and taking into account relevant and up-to-date information. ...。
(二)根據公佈的資料，例如：藥典中的專論或是其它已發表之科學數據，只能進行 <u>有限的比較試驗</u> ，難就活性成分和最終產品建立各項有關資訊以評估生物相似性。因此， <u>比較性研究(相似性研究)</u> 的工作必須廣	(二)只依據公開資料進行比較，例如： <u>依據藥典的專論或是其它已發表之科學數據</u> ，只能進行 <u>有限度的比較</u> ，難以建立各項有關資訊以評估生物相似性。因此， <u>分析比較性研究</u> 的工作必須廣泛，才足以證實生物	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 修訂為”(二)只依據公開資料進行比較，例如：<u>依據藥典的專論</u>...只能進行<u>有限度的比較</u>，難以建立各項有關資訊以評估生物相似性。”。</li> <li>● 本段落為 CMC 議題，CMC 的品質有</li> </ul>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>泛，才足以證實生物相似性藥品於品質、安全性和療效與參考藥品無臨床上有意義的<u>差異</u>。</p>	<p>相似性藥品<u>是否具備與參考藥品之相似品質特性</u>。</p>	<p>高度相似性，僅可以推測臨床之表現可能會與參考藥品相似，但如果沒有臨床試驗結果，應無法 ”足以證實生物相似藥品於安全性和療效與參考藥品無臨床上有意義的差異”。 故修訂為” ...才足以證實生物相似性藥品是<u>否具備與參考藥品之相似品質特性</u>。”。</p>
<p>(三)發展生物相似性藥品的廠商，事實上無法取得參考藥品<u>所有必需之資訊進行廣泛的比較性研究</u>。但仍應儘可能詳盡以得到確切的結論。</p>	<p>(三)發展生物相似性藥品的廠商，事實上無法取得參考藥品<u>所有必需之資訊</u>，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。</p>	<p>修訂為”(三)... 無法取得參考藥品<u>所有必需之資訊</u>，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。”。</p>
<p>(四)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</p>	<p>(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，<u>或可降低非臨床及臨床資料的要求</u> (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</p>	<p>修訂為”(四) <u>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...</u>”。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
臨床資料，然而仍需進行非臨床及臨床試驗。	及臨床資料，然而仍需進行非臨床及臨床試驗)。	

## 二、管理架構

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
(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 <u>測試藥品與參考藥品之相似性</u> 的資料。	(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 <u>生物相似藥品與參考藥品之分析可比較性</u> 的資料。	修訂為“(一)...包含可證明 <u>生物相似藥品與參考藥品之分析可比較性</u> 的資料。”。
(二)申請人應注意，上述為證明 <u>測試藥品與參考藥品相似性</u> 所進行之研究， <u>相對於一般的品質文件要求而言</u> ，是屬於附加性質，所以檢送資料時應於不同章節中敘明。	(二)申請人應注意， <u>相對於一般的品質文件要求而言</u> ，上述為證明 <u>生物相似藥品與參考藥品具高度相似性</u> 所進行之 <u>分析可比較性研究</u> ，是屬於附加性質，所以檢送資料時應於不同章節中敘明。	文句前後順序調整。



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p><u>三、範圍</u></p> <p><u>本章節旨在說明包括重組胜肽、重組蛋白質作為活性成分之生物相似性藥品，在進行比較性研究時，所面對的品質相關事項。此基準並不包括更動特定產品製程的比較性研究，如上市許可授權後之製程變動。</u></p>	<p><del>三、範圍</del></p> <p><del>本章節旨在說明包括重組胜肽、重組蛋白質作為活性成分之生物相似性藥品，在進行比較性研究(相仿性研究)時，所面對的品質相關事項。此基準並不包括更動特定產品製程的比較性研究(相仿性研究)，如上市許可授權後之製程變動。</del></p>	<p>刪除。</p> <p>與前「壹、總則 四、範圍」重複，因此刪除。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p><u>四、生物相似性藥品的製造過程</u></p> <p>生物相似性藥品的研發應包括：(1)<u>分子特性與品質屬性應與參考藥品相當</u>；(2) 自身製程的效能及一致性。 廠商應於研發早期即根據所收集參考藥品</p>	<p><del>四三、生物相似性藥品的製造過程</del></p> <p>生物相似性藥品的研發應包括：(1) <u>各項品質特性應與參考藥品具有可比較性</u>；(2) 自身製程的效能 (<u>performance</u>) 及一致性 (<u>consistency</u>)。廠商應於研發早期即根據所</p>	<p>標號調整。</p> <p>依【Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA. 22 May 2014.</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>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。</p>	<p>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並開發製程。</p>	<p>EMA/CHMP/BWP/247713/2012. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P4/9 修訂為”(1) <u>各項品質特性應與參考藥品具有可比較性</u>”及新增原文”(performance)、(consistency)”，原文如後” 4. <i>Manufacturing process of a similar biological medicinal product.</i> The development and documentation for biosimilars should cover two distinct aspects: i) <u>molecular characteristics and quality attributes (QA)</u> of the target product profile should be <u>comparable to</u> the reference medicinal product; ii) performance and consistency of the manufacturing process of the biosimilar on its own. “</p>

<p>(一)生物相似性藥品，<u>可以本身特殊製造過程所產製之活性成分和製劑加以定義。製造過程及最適產程的開發，應考量最新相關資訊</u>，例如：表現系統及細胞受質、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。</p> <p>(二)<u>製造過程可能產生相關之不純物。因此，生物相似性藥品可以由以下二項特性加以界定：(1)與該相似性藥品之分子特性相關之分子組成(包括：與產品相關之成分及不純物)，和(2)與製造過程相關(例如：會影響分子特性及包含製程相關的不純物)。</u>申請人需依據現行規範，證明其製程的一致性與耐變性。</p>	<p>(一)生物相似藥的<u>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</u>，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。</p> <p>(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。<u>申請人需依據現行規範，證明其製程的一致性與耐變性。</u></p>	<p>依【Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA. 22 May 2014. EMA/CHMP/BWP/247713/2012. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P5/9 修訂為”(一)生物相似藥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，...”、“(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...”及新增原文”(product-related substances) (product-related impurities)，原文如後” 4. <i>Manufacturing process of a similar biological medicinal product. A biosimilar is manufactured and</i></p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p><u>controlled according to its own development,</u> taking into account state-of-the-art information on <u>manufacturing processes and</u> <u>consequences on product characteristics.</u> As <u>for any biological medicinal product, the</u> <u>biosimilar medicinal product is defined by the</u> <u>molecular composition of the active substance</u> <u>resulting from its manufacturing process,</u> <u>which may introduce its own molecular</u> <u>variants, isoforms or other product-related</u> <u>substances as well as process-related</u> <u>impurities.</u> As a consequence, the manufacturing process should be appropriately designed to achieve the QTPP. The <u>expression system</u> should be carefully selected, taking into account</p>
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>expression system differences that may result in undesired consequences, such as atypical glycosylation pattern, higher variability or a different impurity profile, as compared to the reference medicinal product.” ◦</p>
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>(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，<u>以證明所採用劑型的適當性，包括：配方的安定性、活性成分的相容性(如能與賦形劑、稀釋劑和包裝材料相容)，以及活性成分的完整性(生物和物理化學變化)</u></p>	<p>(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，<u>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。</u></p>	<p>依【Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA. 22 May 2014. EMA/CHMP/BWP/247713/2012. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P5/9 修訂為”...<u>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。</u>”，原文如後” 4. <i>Manufacturing process of a similar biological medicinal product ...Regardless of the <u>formulation</u> selected, the suitability of the proposed formulation with regards to stability,</i></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		compatibility (i.e. interaction <u>with excipients, diluents and packaging materials</u> ), <u>integrity, activity and strength of the active substance</u> should be demonstrated....”。
(四)在開發期間因為變動製程而進行的 <u>比較性研究</u> ，應與相對於參考藥品所執行的 <u>比較性研究</u> 有所區隔。	(四)在開發期間因為變動製程而進行的 <u>分析比較性研究</u> ，應與相對於參考藥品所執行的 <u>分析比較性研究</u> 有所區隔。	修訂為” <u>分析比較性研究</u> ”。
	(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。	因應「生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準」併入本基準之「附錄一：特定生物相似藥品之產品基準」，原「生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準」之「第二章 品質議題 五、製程需考慮因素」文句「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。」移至此。

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>(五) 以最終製程所製造之產品進行<u>比較性研究</u>，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。</p>	<p>(<del>五</del>六) 應以最終製程所製造之產品進行<u>分析比較性研究</u>，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。</p>	<p>標號調整。 修訂為”<u>分析比較性研究</u>”。</p>
	<p>(<del>六</del>七) <u>生物相似藥品之安定性應根據 ICH Q5C 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。</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 標號調整。</li> <li>● 依【 Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA. 22 May 2014. EMA/CHMP/BWP/247713/2012. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】 P5/9 新增(六)，原文如後” 4. <i>Manufacturing process of a</i></li> </ul>



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p><i>similar biological medicinal product. <u>The stability of the biosimilar product should be determined according to ICH Q5C. Any claims with regard to stability and compatibility must be supported by data and cannot be extrapolated from the reference medicinal product.</u></i>”。</p>

## 五、證明生物相似性之分析比較性研究

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p><u>五、證明生物相似性之比較性研究</u></p>	<p><u>五四、證明生物相似性之分析比較性研究</u></p>	<p>標號調整及標題修訂為”<u>四、證明生物相似性之分析比較性研究</u>”。</p>
<p><u>(一)生物相似性藥品的品質，固然是比較性研究的主項，安全性和功效有關的考量也需列入。</u></p>	<p><u>(一)生物相似性藥品的品質，固然是比較性研究的主項，安全性和功效有關的考量也需列入。</u></p>	<p>本章節是講述 CMC 品質方面之分析比較性，品質高度相似或許可支持其安全性及功效，但為間接證據，故安全性和功效方面</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p>(一) <u>生物相似性藥品之分析可比較性 (analytical comparability)</u>，其科學原則可參考<u>生物技術/生物性藥品製程變更後之評估與比較 (ICH Q5E)</u>。</p>	<p>仍應由臨床章節來解釋，因此將原「壹、總則 三、基本原則 (一)生物相似性研究的應用 2.」取代此段落。</p>
<p>(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<u>產品及產品相關物質</u>具高度相似性。<u>任何品質特性上的差異應以實驗逐步釐清其對產品安全性和療效上的影響。</u></p>	<p>(二) 應以詳盡之特性分析證明生物相似性藥品與參考藥品具有高度相似性。<u>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藥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。</u></p>	<p>依【Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA. 22 May 2014. EMA/CHMP/BWP/247713/2012. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P6-7/9 原文重寫(二)，原文如後”5.2. <i>Biosimilar comparability exercise</i> An <u>extensive comparability exercise</u> will be required to demonstrate that the biosimilar has</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>a highly similar quality profile when compared to the reference medicinal product. This should include comprehensive analyses of the proposed biosimilar and reference medicinal product using sensitive and orthogonal methods to determine not only similarities but also potential differences in quality attributes. <u>These analyses should include side-by-side comparative studies</u> unless otherwise justified. .... 5.3. <i>Analytical considerations</i></p> <p>Extensive <u>state-of-the-art characterisation studies should be applied</u> to the biosimilar and reference medicinal products in parallel, to demonstrate with a high level of assurance that the quality of the biosimilar is comparable to</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>the reference medicinal product. It is the responsibility of the applicant to demonstrate that the selected methods used in the biosimilar comparability exercise would be able to <u>detect slight differences</u> in all aspects pertinent to the evaluation of quality (e.g. <u>ability to detect relevant variants with high sensitivity</u>)....”。</p>
<p>(三) <u>生物相似性藥品與參考藥品於品質特性上如有含量上的差異，應證明其與臨床表現無關；如有品質上的差異（例如：產品相關物質及不純物之出現或消失），則應以非臨床或臨床數據作詳細合理的說明。</u></p>	<p>(三) <del>生物相似性藥品與參考藥品於品質特性上如有含量上的差異，應證明不影響臨床表現；如有品質上的差異（例如：產品相關成分 product related substances 及不純物之出現或消失），則應以非臨床或臨床數據作詳細合理的說明。</del></p> <p>(三) 如果合適，分析比較性研究應對參考</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● “(三) <u>生物相似性藥品與參考藥品於品質特性上如有含量上的差異，...</u>”移至“(四)”。</li> <li>● 依【 Guideline on similar biological</li> </ul>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p><u>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，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。</u></p> <p><u>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。</u></p>	<p>medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA. 22 May 2014. EMA/CHMP/BWP/247713/2012.</p> <p>Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P6-7/9 原文重寫(三)，原文如後”5.2. Biosimilar comparability exercise. ...<u>Quantitative ranges should be established for the biosimilar comparability exercise, where possible. These ranges should be based primarily on the measured quality attribute ranges of the reference medicinal product and should not be</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p><u>wider than the range of variability of the representative reference medicinal product batches, unless otherwise justified. The relevance of the ranges should be discussed, taking into account the number of reference medicinal product lots tested, the quality attribute investigated, the age of the batches at the time of testing and the test method used.</u></p> <p><u>A descriptive statistical approach to establish ranges for quality attributes could be used, if appropriately justified....</u></p> <p><i>5.3.1. Physicochemical properties.....A physicochemical characterisation programme should</i></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>include a determination of the composition, physical properties, <u>primary and higher order structures of the biosimilar, using appropriate methodologies. The target amino acid sequence of the biosimilar should be confirmed and is expected to be the same as for the reference medicinal product. The N- and C-terminal amino acid sequences, free SH groups and disulfide bridges should be compared, as appropriate. ...</u>”。</p>
<p>(四) 生物相似性藥品之品質特性<u>無法</u>和參考藥品完全相同。<u>活性成分的細微結構</u>差異，例如：轉譯後修飾的變異，雖然可以接</p>	<p>(四)生物相似性藥品之品質特性<u>可能無法</u>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</p>	<p>“(三) <u>生物相似性藥品與參考藥品於品質</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p><u>受，但必須證明其合理性。</u></p>	<p><u>(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。</u></p>	<p><u>特性上如有含量上的差異，...</u>”移至此。</p>
<p>(五) 參考藥品本身亦可能由於製程變更而改變某些品質特性。因此，參考藥品變更前後之品質特性均可用以支持比較性研究。然若生物相似性藥品之品質屬性超出參考藥品之變異範圍，則應對於其可能造成安全、有效性之影響提出合理說明。</p>	<p><del>(五)參考藥品本身亦可能由於製程變更而改變某些品質特性。因此，參考藥品變更前後之品質特性均可用以支持比較性研究。然若生物相似性藥品之品質屬性超出參考藥品之變異範圍，則應對於其可能造成安全、有效性之影響提出合理說明。</del></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 前半段敘述“參考藥品本身亦可能因製程變更而改變某些品質特性。因此，參考藥品變更前後之品質特性均可用以支持比較性研究。”移至「六、生物相似藥品之參考藥品 (四)」之前半部。</li> <li>● 後半段敘述“然若生物相似性藥品之品質特性超出參考藥品之變異範圍，則應對於其可能造成安全、有效性之影響提出合理說明。”已由“(四)”涵蓋。</li> </ul>



## 六、生物相似性藥品之參考藥品

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p><b>六、生物相似性藥品之參考藥品</b></p> <p>(一)生物相似性藥品與參考藥品<u>比較研究</u>時，應分別針對最終產品及其活性成分加以說明。</p>	<p><b>六五、生物相似性藥品之參考藥品</b></p> <p>(一)生物相似性藥品與參考藥品<u>進行分析比較研究</u>時，應分別針對最終產品及其活性成分加以說明。</p>	<p>標號調整及修訂為”<u>進行分析比較研究</u>”。</p>
<p>(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。<u>比較研究品質、安全性和療效時，應使用相同的參考藥品。</u></p>	<p>(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。<u>分析比較性研究應使用相同的參考藥品。</u></p>	<p>修訂為”<u>分析比較研究</u>”。</p>
<p>(三)參考藥品的<u>商品名、藥物劑型、配方、用法用量和效價，必須清楚確認。參考藥品之保存期限是否影響其品質也應說明。</u></p>	<p>(三) <u>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]。</u></p>	<p>依【Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA. 22 May 2014. EMA/CHMP/BWP/247713/2012.</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p><u>參考藥品之保存期限是否影響其品質也應評估。</u></p>	<p>Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P5-6/9 修訂為”<u>應使用數批不同的參考藥品批次來進行分析比較性試驗。...</u>”，原文如後”5. <i>Comparability exercise versus reference medicinal product; quality aspects 5.1. Reference medicinal product</i></p> <p>The reference medicinal product used in the biosimilar comparability exercise at the quality level must be clearly identified (<u>e.g. brand name, pharmaceutical form, formulation, strength, origin of the reference medicinal product, number of batches, lot number, age of batches, use</u>). <u>Multiple different batches of the reference medicinal product should be used to provide robust</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p><u>comparability data</u> in order to generate a representative quality profile. Where several strengths or presentations are available, their selection should be appropriately justified. <u>The age of the different batches of reference medicinal product (relative to the expiry dates) should also be considered</u> when establishing the target quality profile....”。</p>
	<p><u>(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。</u></p>	<p>「五、證明生物相似性之分析比較性研究(五)」前半段文句移動至此，並修訂為””，原文如後” 5.2. <i>Biosimilar comparability exercise...</i> It is acknowledged that the <u>manufacturing process of the reference medicinal product evolves through its lifecycle, which may lead to detectable</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>differences in some quality attributes. Such events could occur during the development of a biosimilar medicinal product and may result in a development according to a QTPP which is no longer fully representative of the reference medicinal product available on the market. The ranges identified before and after the observed shift in quality profile could normally be used to support the biosimilar comparability exercise at the quality level, as either range is representative of the reference medicinal product....”。</p>
<p>(四)應針對<u>活性成分</u>進行一些合適的<u>比較性研究</u>，以確保生物相似性藥品與參考藥品在分子結構上具可比較性。<u>不純物的比</u></p>	<p>應針對<u>最終產品內之標的成分 (包括產品相關成分 product-related substance)</u> 進行一些合適的<u>分析比較性研究</u>，以確保生物相</p>	<p>修訂為”... <u>最終產品內之標的成分(包括產品相關成分 product-related substance)</u>”、”<u>產品相關之不純物 (product-related</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p><u>較分析(包括物化性質及生物學特性)也必須納入考量。如果能在最終產品階段，分析參考藥品活性成分的品質，則可以不需針對純化的活性成分進行測試。</u></p>	<p><u>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。</u></p>	<p><u>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製藥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。”及依原文新增”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。”，原文如後” The applicant should demonstrate that the <u>desired product (including product-related substances) present in the finished product of the biosimilar is similar to that of the reference medicinal product. In contrast, process-related impurities may differ between the originator and</u></u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p><u>biosimilar products, although these should be minimised.</u> It is preferable to rely on <u>purification processes to remove impurities</u> rather than to establish a non-clinical testing program for their qualification. Differences that may confer a safety advantage (e.g. lower levels of impurities) should be explained but are unlikely to preclude biosimilarity.</p>
<p>(六)生物相似性藥品之製造商，必須使用現行科技水準之分析方法，證明其比較研究的活性成分，足以代表參考藥品的活性成分。</p>	<p><del>(六)生物相似性藥品之製造商，必須使用現行科技水準之分析方法，證明其比較研究的活性成分，足以代表參考藥品的活性成分。</del></p>	<p>移至「四、證明生物相似性之分析比較性研究 (二)」。</p>
<p><u>(七)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，分離參考藥品中具代表性的活性成分，再針對活性</u></p>	<p><u>(六) 當分析方法無法直接比較藥品之活性成分時，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分析。這另</u></p>	<p>標號調整及修訂為”<u>(六)...，或可...提取之程序不會改變產品相關品質特性</u>”。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
成分進行比較分析。這另種技術應經適當的驗證，以證明 <u>活性成分分離過程的適當性</u> 。	種技術應經適當的驗證，以證明 <u>提取之程序不會改變產品相關品質特性</u> 。	

## 七、生物相似性藥品之分析方法

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>七、生物相似性藥品之分析方法</p> <p>(一)應針對生物相似性藥品和參考藥品之活性成分及最終產品進行廣泛比較性研究</p>	<p><del>七六、生物相似性藥品之分析方法</del></p> <p><del>(一)應針對生物相似性藥品和參考藥品之活性成分及最終產品進行廣泛比較性研究</del></p>	<p>標號調整及。</p> <p>因「貳、品質議題 一、說明」”(二)...<u>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之相似品質特性。</u>”及”(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<u>廣泛的分析比較性研究以得到確切的結論。</u>”已重複，因此刪除。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>(二)分析方法需考慮其適切性，整套的分析技術應能<u>反映現今科技水準</u>。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。</p>	<p>(二一)分析方法需考慮其適切性，整套的分析技術應能採用<u>當前科技水準(state-of-the-art)</u>。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。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 標號調整及新增原文修訂為”<u>(一)...當前科技水準(state-of-the-art)...</u>”。</li> </ul>
<p>(三)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，以說明其足以達成比較性研究的目的</p>	<p>(三二)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之目的</p>	
<p>(五)<u>在進行比較性研究的臨床試驗前</u>，產品放行測試應根據<u>國際醫藥法規協合組織規範</u> (The International Conference on</p>	<p>(五四) <u>生物相似性藥品之產品放行測試</u>應根據 <u>國際醫藥法規協和會</u> (The International Conference on Harmonisation of</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 標號調整</li> <li>● 依本署 111 年 2 月 24 日公告「國際醫藥法規協和會(ICH)指引採認清單」及</li> </ul>



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)的「<u>分析程序之驗證：定義和術語</u>」及「<u>分析程序之驗證：方法</u>」執行分析方法之驗證作業。分析方法之比對查核和驗證，建議使用如歐盟、世界衛生組織等之標準品。</p>	<p>Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 之「<u>分析確效作業方法 ICH Q2(R1)執行分析方法之確效</u>。</p>	<p>新增分析方法確效指引名稱，修訂為”(四) <u>生物相似性藥品之產品放行測試應根據國際醫藥法規協會.. 之「分析確效作業方法 ICH Q2(R1)執行分析方法之確效</u>。”。</p>

## 八、物理化學的特性

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p><b>八、物理化學的特性</b> (一)物理化學的<u>比較性研究</u>，應包括物理化學參數的評估，以及產品相關<u>物質</u>和不純物的<u>結構鑑別</u>；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。</p>	<p><b>六七、物理化學的特性</b> (一)物理化學的<u>分析比較性研究</u>，應包括物理化學參數的評估，以及產品相關<u>成分</u>和不純物的<u>鑑別</u>；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。</p>	<p>標號調整及修訂為”... <u>分析比較性研究</u>”。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>(二)物理化學特性分析計畫，應包括活性成分的組成、物理性質、<u>一級、二級及更高級結構的測定</u>。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。</p>	<p>(二)物理化學特性分析比較計畫，應包含活性成分的組成、物理性質、<u>一級結構及高級結構(higher order structure)的測定</u>。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。</p>	<p>依【Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA. 22 May 2014. EMA/CHMP/BWP/247713/2012. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P6-7/9 刪除原文未提及之”二級”及新增原文”higher order structure”，原文如後”5.3.1. Physicochemical properties.... The physicochemical comparison comprises the evaluation of physicochemical parameters and the structural identification of product-related substances and impurities. <u>A physicochemical characterisation programme</u> should include a determination of the</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		composition, physical properties, <u>primary and higher order structures of the biosimilar, using appropriate methodologies. The target amino acid sequence of the biosimilar should be confirmed and is expected to be the same as for the reference medicinal product. ...</u> ”。

## 九、生物活性

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p><b>九、生物活性</b></p> <p>(一)生物相似性藥品和參考藥品的<u>生物特性評估</u>，也應包括在<u>比較性研究</u>之內。不同產品的生物特性，應使用不同的方法比較生物活性。</p>	<p><b>九八、生物活性</b></p> <p>(一)生物相似性藥品和參考藥品的<u>生物活性評估</u>，也應包括在<u>分析比較性研究</u>之內。</p>	<p>標號調整及依【 Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA. 22 May 2014. EMA/CHMP/BWP/247713/2012.</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P8/9 修訂為”(一) 生物相似性藥品和參考藥品的<u>生物活性評估</u>，也應包括在<u>分析比較性研究</u>之內。”，原文如後”</p> <p>5.3.2. <i>Biological activity</i></p> <p>The biosimilar comparability exercise should <u>include an assessment of the biological properties</u> of the biosimilar and the reference medicinal product as an essential step in establishing a complete characterisation profile....”。</p>
	<p>(二) <u>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</u></p>	<p>新增(二)、(三)及(四)修訂為”(四)<u>應該證明生物測定方法有足夠的靈敏度、特異性及鑑別力。...</u>”，原文如後” 5.3.2. <i>Biological activity</i></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p><u>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。</u></p> <p>(三) <u>如果適合，應對「標的結合」(target binding)和「功能活性」(functional activities)分別測定。</u></p>	<p>...Biological assays <u>using different and complementary approaches to measure the biological activity</u> should be considered, as appropriate. Depending on the biological properties of the product, different assay formats can be used (e.g. <u>ligand or receptor binding assays, enzymatic assays, cell-based assays, functional assays</u>), taking into account their limitations. Complementary or orthogonal approaches should be followed to accommodate limitations regarding validation characteristics of single bioassays. If relevant, <u>separate assays should be employed to evaluate binding and activation of receptors.</u> Where appropriate, cross-reference to non-</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>(二)生物測定法之實驗結果，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。</p>	<p>(四) <u>應該證明生物測定方法有足夠的靈敏度、特異性及鑑別力。</u>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。</p>	<p>clinical and/or clinical section(s) of the dossier may be made. It should be demonstrated that the <u>biological assays are sensitive, specific and sufficiently discriminatory.</u> The results of relevant biological assay(s) should be provided and expressed in units of activity calibrated against an <u>international or national reference standard,</u> when available and appropriate. These assays should comply with appropriate European Pharmacopoeia requirements for biological assays, if applicable.”。</p>

## 十、純度和不純物

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>十、純度和不純物</p> <p>(一) <u>生物相似性藥品及其活性成分的純度和不純物特性</u>，應盡可能結合各種分析方法，展開定性和定量的評估。</p>	<p>十九、純度和不純物</p> <p>(一) 對於<u>生物相似性藥品與參考藥品的純度及不純物</u>，應盡可能結合各種分析方法，展開定性及定量的<u>比較</u>。</p>	<p>標號調整及依【Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA. 22 May 2014. EMA/CHMP/BWP/247713/2012. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P8/9 修訂為”(一)<u>對於生物相似性藥品與參考藥品...</u>”，原文如後”5.3.4. <i>Purity and impurities</i>...The purity and impurity profiles of the biosimilar and <u>the reference medicinal product should be compared both qualitatively and quantitatively by a combination of analytical procedures...</u>”。</p>
<p>(二) <u>生物相似性藥品製造商若無法取得參</u></p>	<p>(二) <u>生物相似性藥品製造商若無法取得參</u></p>	<p>比較性試驗應全面比較分析品質特性，而</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p><u>考藥品所有必要的資訊作詳盡的比較研究，至少必須明確鑑定參考藥品及生物相似性藥品二者之純度和產品相關不純物的特性。</u></p>	<p><u>考藥品所有必要的資訊作詳盡的比較研究，至少必須明確鑑定參考藥品及生物相似性藥品二者之純度和產品相關不純物的特性。</u></p>	<p>非至少比較純度及不純度，因此刪除。</p>
<p>(三)產品相關的主成分和不純物，除了應該清楚鑑別之外，也應使用現行科技與原國內已上市產品進行比較研究。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：<u>選擇性降解產物(如氧化、二聚化)等。</u></p>	<p>(三二) 對於產品相關的<u>成分和不純物 (product-related substance and impurities)</u> 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：<u>特定之降解途徑(如氧化、脫醯胺化、二聚化)等。</u></p>	<p>標號調整及依【 Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA. 22 May 2014. EMA/CHMP/BWP/247713/2012. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P8/9 修訂為”(二) 對於產品相關的<u>成分和不純物 (product-related substance and impurities)</u> 應採不同原理及符合當前科技水準(state-of-the-art)之分析</p>



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>方法來鑑別並定量比較。.. 特定之降解途徑(如氧化、脫醯胺化、二聚化)等。”，原文如後 ” 5.3.4. <i>Purity and impurities</i>...<u>Appropriate orthogonal and state-of-the-art methods should be used to identify and compare the product-related substances and impurities.</u> This comparison should take into account <u>specific degradation pathways (e.g. oxidation, deamidation, aggregation)</u> of the biosimilar product and potential post-translational modifications of the proteins. ...”</p>
<p>(六)製程相關的不純物，例如：<u>宿主細胞蛋白質、宿主細胞核酸、試劑、下游製程不純物(downstream impurities)</u>等，可因製</p>	<p>(六五)製程相關不純物 <u>process-related impurities</u> (如：<u>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</u></p>	<p>標號調整及修訂為”(五)製程相關不純物 <u>process-related impurities</u> (如：<u>宿主細胞蛋白質、宿主細胞核酸、細胞培養成分、下游製</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>程不同而產生特性上的差異。在比較性研究(相仿性研究)中，這些參數可能並不重要，但使用之分析技術，仍應依照現行法規和藥典之要求，而其影響也應藉由適當的非臨床及/或臨床試驗加以確認。</p>	<p>等)：在生物相似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。</p>	<p>程試劑等)：在生物相似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...”原文如後” 5.3.4. Purity and impurities...<u>Process-related impurities (e.g. host cell proteins, host cell DNA, reagents, downstream impurities, etc.) are expected to differ qualitatively from one process to another. Therefore, the qualitative comparison of these parameters may not be relevant in the biosimilar comparability exercise.</u> Nevertheless, state-of-the-art analytical technologies following existing guidelines and compendial requirements should be applied, and the potential risks related to these</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		identified impurities (e.g. immunogenicity) will have to be appropriately documented and justified.”。

### 十一、產品規格

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p><b>十一、產品規格</b></p> <p>(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<u>比較性研究之資料(品質、安全性和療效)</u>。</p>	<p><b>十一、產品規格</b></p> <p>(二)應建立允收標準，證明其合理性之資料應包括：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<u>分析比較性研究之資料</u>。</p>	<p>標號調整及修訂為”<u>分析比較性研究之資料</u>。”。</p>
<p>(三)<u>規格書之擬定，應根據此藥品之比較測試經驗(品質、安全性和療效)</u>，作為全面性</p>	<p>(三)<u>規格及其允收標準之擬定，其原則可參考 ICH Q6B</u>。</p>	<p>依【Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p><u>規格驗證的基礎。設定測試的極限值，除非能證明其合理性，不應超過參考物質的變化範圍。</u></p>		<p>proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA. 22 May 2014. EMA/CHMP/BWP/247713/2012.</p> <p>Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P9/9 修訂為參考 ICH 指引，原文如後” As for any biotechnology-derived product, the selection of tests to be included in the specifications (or control strategy) for both drug substance and drug product is product specific and <u>should be defined as described in ICH Q6B</u>. The rationale used to establish the proposed range of acceptance criteria for routine testing should be described....”。</p>

## 參、非臨床及臨床議題

### 一、說明

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p><b>一、說明</b></p> <p>(四)若適應症超過一種以上，須提出充分的解釋以說明生物相似性藥品對其宣稱之適應症具備相似的療效和安全性，必要時，須分別就每種宣稱適應症逐一證明。可由下述層面說明適應症外推的依據：臨床經驗、可用的文獻資料，以及各適應症所涉及之活性成分作用機轉(包含其確定程度)或受體。</p> <p>(五)由於細胞內訊息傳遞路徑之差異(例如：因細胞轉型所造成之差異)，即便是與相同的受器結合，在不同的標靶細胞中仍</p>	<p><b>一、說明</b></p> <p>(四)若適應症超過一種以上，須提出充分的解釋以說明生物相似性藥品對其宣稱之適應症具備相似的療效和安全性，必要時，須分別就每種宣稱適應症逐一證明。可由下述層面說明適應症外推的依據：臨床經驗、可用的文獻資料，以及各適應症所涉及之活性成分作用機轉(包含其確定程度)或受體。</p> <p>(五)由於細胞內訊息傳遞路徑之差異(例如：因細胞轉型所造成之差異)，即便是與相同的受器結合，在不同的標靶細胞中仍</p>	<p>因應「參、非臨床及臨床議題」依【Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.EMA. 18 December 2014. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】及【Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. U.S.FDA. April 2015.】新增「八、療效與安全性之外推(extrapolation)」，(四)-(七)已於「八、療效與安全性之外推</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>可能會產生截然不同的作用。然而在不同適應症中，若有證據顯示參考藥品具有不同的作用位置或受器，或是其安全特性出現差異，可能需要額外的資料來說明生物相似藥品在此外推適應症的療效及安全性。</p> <p>(六)為了外推生物相似藥品的安全性，申請廠商應考量與病人相關因素之差異，例如：併用藥物、併發症、免疫狀態，同時亦應考量疾病有關之因素，例如：標靶細胞的相關反應(例如：癌細胞溶解)。應從生物相似藥品的相似性證據及潛在不確定性，來整體思考這些資料對適應症外推之影響。</p> <p>(七)此外，不同的族群人種中，可能面臨的療效與安全性考量，也應說明。</p>	<p><del>可能會產生截然不同的作用。然而在不同適應症中，若有證據顯示參考藥品具有不同的作用位置或受器，或是其安全特性出現差異，可能需要額外的資料來說明生物相似藥品在此外推適應症的療效及安全性。</del></p> <p><del>(六)為了外推生物相似藥品的安全性，申請廠商應考量與病人相關因素之差異，例如：併用藥物、併發症、免疫狀態，同時亦應考量疾病有關之因素，例如：標靶細胞的相關反應(例如：癌細胞溶解)。應從生物相似藥品的相似性證據及潛在不確定性，來整體思考這些資料對適應症外推之影響。</del></p> <p><del>(七)此外，不同的族群人種中，可能面臨的療效與安全性考量，也應說明。</del></p>	<p>(extrapolation)」文句中涵蓋，因此刪除。</p>

## 五、臨床試驗

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p><b>五、臨床試驗</b></p> <p>(二) <u>建議以最終製程</u>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。</p>	<p><b>五、臨床試驗</b></p> <p>(二) <u>建議以欲上市製程 (commercial manufacturing process)</u>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。</p>	<p>依【Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.EMA. 18 December 2014. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P7/13 修訂為”(二) <u>建議以欲上市製程 (commercial manufacturing process)</u>...”及”(三)...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...”’，原文如後” 5. <i>Clinical studies</i></p> <p>It is acknowledged that the manufacturing process of the biosimilar product will be</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>(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)，可<u>足以證明臨床療效之相似性</u>，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。</p>	<p>(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(PK/PD)，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，<u>或可足以證明臨床療效之相似性</u>，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。</p>	<p>optimised during development. However, it is recommended to generate the clinical data required for the biosimilar comparability exercise with the biosimilar product derived from the <u>commercial manufacturing</u> process and therefore representing the quality profile of the batches to become commercialised....</p> <p>The clinical biosimilar comparability exercise is normally a <u>stepwise procedure</u> that should begin with <u>pharmacokinetic (PK)</u> and, if feasible, <u>pharmacodynamic (PD)</u> studies followed by <u>clinical efficacy and safety trial(s)</u> <b><u>or, in certain cases, confirmatory PK / PD studies for demonstrating clinical biosimilar comparability</u></b> .</p>



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>(四) 藥動學試驗</p> <p>1. 藥動學之<u>比較</u>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參數，來證明在最敏感族群的<u>臨床相似性</u>，且該試驗為<u>證明臨床相似性之不可或缺的一部份</u>。最敏感族群須具備個體間差異小之特性，通常為<u>健康自願者</u>。若健康受試者不可行，則可於病人身上執行。</p>	<p>(四) 藥動學試驗</p> <p>1. 藥動學之<u>比較性</u>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<u>藥動相似性</u>，且該試驗為<u>建立與參考藥品具臨床相似性不可或缺的一部份</u>。最敏感族群須具備個體間差異小之特性，通常為<u>健康受試者</u>。若健康受試者不可行，則可於病人身上執行。</p>	<p>依【Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.EMA. 18 December 2014. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P8/13 修訂為”1. 藥動學之<u>比較性</u>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<u>藥動相似性</u>，且該試驗為<u>建立與參考藥品具臨床相似性不可或缺的一部份</u>。最敏感族群須具備個體間差異小之特性，通常為<u>健康受試者</u>。...”原文如後” 5.1. <i>Pharmacokinetic studies</i></p> <p><u>Comparative pharmacokinetic (PK) studies</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>designed to demonstrate <u>similar PK profile</u> of the biosimilar and the reference medicinal product with regard to <u>key PK parameters</u> are an essential part of the biosimilar development programme.”。</p>
<p>2. 藥動學試驗時，應特別考量蛋白質固有的特性。</p>	<p>2. <u>進行藥動學試驗設計時</u>，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：<u>標靶介導的藥物佈向(Target-mediated drug disposition, TMDD)</u>、<u>線性/非線性藥動學</u>、<u>時間依賴性及半衰期等</u>。</p>	<p>修訂為”2. <u>進行藥動學試驗設計時</u>，... 及對照藥品已知的藥動學特性，例如：<u>標靶介導的藥物佈向 (Target-mediated drug disposition, TMDD)</u>、<u>線性/非線性藥動學</u>、<u>時間依賴性及半衰期等</u>。”，原文如後”5.1. <i>Pharmacokinetic studies...</i> The design of a PK study depends on various factors, including clinical context, safety, <u>PK characteristics of the reference product (target-mediated disposition, linear or non-linear PK, time-</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>3. <u>由於吸收/生體可用率之相似性並不是唯一需比較的參數</u>，因此藥動學之<u>比較研究設計</u>，不一定需參照標準的「<u>臨床比較研究</u>」設計。實際上，應探討二種產品之間排除特性的差異，例如：清除率和排除半衰期。</p>	<p>3. 由於吸收/生體可用率之<u>比較</u>，不是評估藥動相似性的<u>唯一參數</u>，因此藥動學之<u>比較性研究設計</u>，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：<u>分佈體積</u>、清除率和排除半衰期。</p>	<p>dependency, half-life, etc.)...”。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 修訂為”由於吸收/生體可用率之<u>比較</u>，不是評估藥動相似性的<u>唯一參數</u>...”。</li> <li>● 依【Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.EMA. 18 December 2014. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P8-9/13 新增”...因此藥動學之<u>比較性研究設計</u>，除了參考生體相等性試驗(BE study)設計的概念之外，..”及”..<u>分佈</u>..例如：<u>分</u></li> </ul>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>佈體積、...” ，原文如後” 5.1. <i>Pharmacokinetic studies</i> ...The biosimilar comparability limits for the main PK parameters should be defined and justified prior to conducting the study. The criteria used in standard <u>clinical bioequivalence studies</u>, initially developed for chemically derived, orally administered products, may be a <u>reasonable basis for planning comparative pharmacokinetic trials for biologicals</u> in the absence of specific criteria.... In a single dose PK study, the primary parameters are the AUC(0-inf) for intravenous administration and</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>AUC(0-inf) and usually Cmax for subcutaneous administration. Secondary parameters such as tmax, <u>volume of distribution</u>, and half-life, should also be estimated. ...”。</p>
<p>4. 申請人應針對<u>單一劑量的試驗、穩定狀態的研究，或是在治療期間重覆測定藥動學參數，說明所選擇實驗設計之合理性。</u></p>	<p>4. 申請人應針對<u>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。</u></p>	<p>修訂為”4. 申請人應針對<u>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。</u>”，原文如後” 5.1. <i>Pharmacokinetic studies</i> ...A single dose cross-over study with full characterisation of the PK profile, including the late elimination phase, is preferable. <u>A parallel group design may be necessary with substances with a long half-life and/or a high risk of immunogenicity.</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>The doses in the <u>single dose PK</u> biosimilar comparability study in healthy volunteers may be lower than the recommended therapeutic doses. <u>PK studies are not always feasible in healthy volunteers</u>. In this case, the PK needs to be studied in patients as part of a <u>multiple dose study</u>, if a single dose study is not feasible. A <u>sensitive model/population</u>, i.e. that has fewer factors that cause major inter-individual or time-dependent variation, should be explored.</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>5. 一般的交叉設計對於長半衰期的治療性蛋白質並不合適，<u>例如：治療性抗體和聚乙二醇化蛋白質，或遇有可能形成抗藥物抗體之蛋白質等情況。</u></p>	<p>5. 一般的交叉設計對於長半衰期的治療性蛋白質(<u>例如：治療性抗體和聚乙二醇化蛋白質</u>)，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。</p>	<p>修訂為”5. ...<u>(例如：治療性抗體和聚乙二醇化蛋白質)</u>，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。”，原文如後”</p> <p><u>5.1. Pharmacokinetic studies ... A parallel group design may be necessary with substances with a long half-life and/or a high risk of immunogenicity....</u>”。</p>
<p>(五) 藥效學試驗</p> <p>1. <u>選擇藥效學試驗的指標</u>，應依據該指標與該藥品<u>治療療效</u>的相關性。</p>	<p>(五) 藥效學試驗</p> <p>1. 藥效學試驗的指標(<u>PD endpoints</u>)，應依據該指標與該藥品<u>臨床療效</u>的相關性進行<u>選擇</u>。</p>	<p>依【Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.EMA. 18 December 2014. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P9/13 修訂為”1. 藥效學試驗</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>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。”，原文如後” 5.2. Pharmacodynamic studies. ...The PD markers should be selected on the basis of their relevance to the clinical outcome...”。</p>
<p>2. 測試藥品間的藥效學作用差異，應在最能顯現差異的族群中比較進行。</p>	<p>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。</p>	<p>為明確說明”藥品間”指得是生物相似藥品與對照品，因此修訂為”2. 為測試生物相似性藥品與參考藥品...”</p>
<p>3. 試驗的設計和作用觀察的期間，其合理性必須證明。</p>	<p>3. 試驗設計和藥效學作用的觀察期間，必須有其合理性。</p>	<p>為明確說明”作用觀察”為藥效學試驗，因此修訂為” 3. 試驗設計和藥效學作用的觀察期間，必須有其合理性。”。</p>
<p>4. 合併的藥動學及藥效學試驗，可了解暴露劑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。</p>	<p>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。</p>	<p>”暴露劑量”修訂為”劑量及暴露量..”，原文如後” 5.2. Pharmacodynamic studies. ...There may be PD-markers that are not established surrogates for efficacy but are</p>



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>relevant for the pharmacological action of the active substance and a clear <u>dose-response or a concentration-response relationship</u> has been demonstrated. In this case, a single or multiple <u>dose-exposure-response study</u> at two or more dose levels may be sufficient to waive a clinical efficacy study. This design would ensure that the biosimilar and the reference can be compared within the steep part of the dose response curve (assay sensitivity, see ICH topic E10)....”。</p>
<p>5. 多種劑量的試驗，有助於比較測試藥品之間藥效學上的差別。</p>	<p>5. 以多種劑量進行試驗，有助於比較測試藥品之間藥效學上的差別。</p>	<p>補充字句，文義不變。</p>
<p>(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</p>	<p>(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</p>	<p>● 依 【 Guideline on similar biological medicinal products containing</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>進行比較性療效試驗(comparative efficacy trials)。然而，<u>若以下所有條件皆能符合</u>，生物相似性藥品和參考藥品之藥動及藥效學的比較性研究，<u>就足以證明其臨床可比較性</u>：</p>	<p>進行比較性療效試驗(comparative efficacy trials)。然而，<u>在以下情況</u>，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，<u>可能就足以證明其臨床可比較性</u>：</p>	<p>biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.EMA. 18 December 2014. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】 P9/13 修訂為”1....然而，<u>在以下情況...</u>，<u>可能就足以證明 ... 。</u>”，原文如後” 5.2. <i>Pharmacodynamic studies</i> ...In certain cases, comparative PK/PD studies <u>may be sufficient to</u> demonstrate clinical comparability of the biosimilar and the reference medicinal product, provided that the following conditions are met:....”。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>(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。<u>但是</u>，生物藥品的作用機制，仍會因疾病而有不同。</p> <p>(2) 參考藥品的治療濃度反應曲線，即劑量及<u>曝露量</u>與反應及功效之間的關係，已被清楚了解。</p> <p>(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<u>已清楚瞭解</u>。</p> <p>(4) 若治療所引起的藥效學指標變化，足以解釋大規模的臨床結果時，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</p>	<p>(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。<u>但須注意</u>，生物藥品的作用機制，仍會因疾病而有不同。</p> <p>(2) 參考藥品的治療濃度反應曲線，即劑量及<u>暴露量</u>與反應及功效之間的關係，已被清楚了解。</p> <p>(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<u>已被清楚了解</u>。</p> <p>(4) 若治療所引起的藥效學指標變化，足以<u>大規模地解釋</u>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</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● “<u>但是</u>”修訂為” <u>但須注意</u>”。</li> <li>● “<u>曝露量</u>”修訂為” <u>暴露量</u>”。</li> <li>● “也<u>已清楚瞭解</u>”修訂為” 也<u>已被清楚了解</u>”。</li> <li>● “<u>解釋大規模的</u>”修訂為” <u>大規模地解釋</u>”。</li> <li>● 依「附錄一、特定生物相似性藥品之產品基準-伍、重組人類胰島素與類胰島</li> </ul>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>肝炎的早期病毒量之降低，評估 <math>\alpha</math> 干擾素的作用。</p>	<p>肝炎的早期病毒量之降低，評估 <math>\alpha</math> 干擾素的作用；<u>正常血糖鉗檢術 (euglycaemic clamp test)</u>用以比較 2 種胰島素。</p>	<p>素」，新增修訂胰島素生物相似藥例子修訂為”(4)...<u>正常血糖鉗檢術 (euglycaemic clamp test)</u>用以比較 2 種胰島素。”增加</p>
<p>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<u>測定試驗之靈敏度</u>。</p>	<p>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<u>該比對試驗之靈敏度</u>。</p>	<p>“<u>測定試驗之靈敏度</u>”修訂為”<u>該比對試驗之靈敏度</u>”。</p>
<p>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，<u>且必須</u>證明其合理性。</p>	<p>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，<u>且須</u>證明其合理性。</p>	<p>“<u>且必須</u>”修訂為”<u>且須</u>”。</p>

<p>(七)臨床療效試驗</p> <p>2. 試驗設計</p> <p>(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)。臨床可比較性(相似性)的臨界值(margin)，應事先界定，並針對臨床試驗背景，證明其合理性。</p> <p>...</p>	<p>(七)臨床療效試驗</p> <p>2. 試驗設計</p> <p>(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。</p> <p>...</p> <p>4. 臨床資料不能做為品質上重大差異之合理化依據。</p>	<p>依【Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.EMA. 18 December 2014. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P10/13 修訂為”(1)...，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。”及”4. 臨床資料不能做為品質上重大差異之合理化依據。”，原文如後” 5.3.2. <i>Efficacy endpoints</i></p> <p>...The applicant should justify that the chosen model is relevant and sensitive to detect potential differences with regard to efficacy</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p><u>and safety.</u> Nevertheless, deviations from endpoints recommended in disease-specific guidelines need to be scientifically justified. Differences detected between the efficacy of the biosimilar and reference products should always be discussed as to whether they are clinically relevant. Generally, <u>the aim of clinical data is to address slight differences observed at previous steps and to confirm comparable clinical performance</u> of the biosimilar and the reference product. <u>Clinical data cannot be used to justify substantial differences in quality attributes.</u>” °</p>
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>六、臨床安全性和藥物安全監測之要求</p> <p>(六)申請人應該提出藥物安全監測計畫，該計畫必須符合現行法規和藥物安全監測規範。藥物安全監測計畫中需考慮參考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，該藥物安全監測系統及程序，需已具備實施。申請人也應建立專屬的風險管理計畫，因應該藥品於非臨床或臨床研究出現的安全警訊，而且參考藥品/同類藥品相關之風險控管議題也要一併考慮。</p>	<p>六、臨床安全性和藥品安全監視之要求</p> <p>(六)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。藥品安全監視計畫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，該藥品安全監視系統及程序，需已具備實施。申請人也應建立專屬的風險管理計畫，因應該藥品於非臨床或臨床研究出現的安全警訊，而且參考藥品/同類藥品相關之風險控管議題也要一併考慮。</p> <p>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</p>	<p>依 111 年 4 月 15 日公告修正之「藥品安全監視管理辦法」修訂名稱為「藥品安全監視」。</p> <p>生物相似藥品須有藥物安全監測計畫 (pharmacovigilance)，而 risk minimization activities 只有在參考藥品有被要求執行風險管理計畫 (risk minimization activities)</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>(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測的責任。</p> <p>(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，或不良的藥物反應及相關的發生頻率。</p>	<p><u>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。</u></p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>時，生物相似性藥品才須比照執行，因此刪除”申請人也應建立專屬的風險管理計畫，因應該藥品於非臨床或臨床研究出現的安全警訊，而且參考藥品/同類藥品相關之風險控管議題也要一併考慮。”。</p> <p>依 111 年 4 月 15 日公告修正之「藥品安全監視管理辦法」修訂名稱為「<u>藥品安全監視</u>」。</p>
<p><b>七、免疫原性</b></p> <p>(五)發現免疫反應之臨床意義評估</p> <p>2. 若免疫反應較參考藥品為高，則可能影</p>	<p><b>七、免疫原性</b></p> <p>(五)發現免疫反應之臨床意義評估</p> <p>2. 若免疫反應較參考藥品為高，則可能影</p>	<p>依【Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and</p>



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>響利益風險評估，且<u>不符合生物相似性的原則</u>。反之若免疫反應較參考品為低，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。</p>	<p>響利益風險評估，且對於生物相似性的<u>特性產生疑慮</u>。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。</p>	<p>clinical issues.EMA. 18 December 2014. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P11/13 修訂為”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...”，原文如後 ” 5.4. <i>Clinical safety...Increased immunogenicity as compared to the reference product may become an issue for the benefit/risk analysis and would question biosimilarity ...</i>”。</p>
	<p><u>八、療效與安全性之外推(extrapolation)</u>  <u>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</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 依 【 Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active</li> </ul>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p><u>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:</u></p> <p>(一) <u>所有欲宣稱適應症之作用機轉 (mechanism of action)</u></p> <p>(二) <u>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)</u></p> <p>(三) <u>不同適應症及族群之免疫原性</u></p> <p>(四) <u>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)</u></p> <p>(五) <u>其他影響不同適應症及族群療效安全性之因子</u></p> <p><u>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。</u></p>	<p>substance: non-clinical and clinical issues.EMA. 18 December 2014. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】 P12/13 新增”<u>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”及”...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。”，原文如後”6. Extrapolation of efficacy and safety from one therapeutic indication to another. The</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p><u>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。</u></p>	<p><u>reference medicinal product may have more than one therapeutic indication. When biosimilar comparability has been demonstrated in one indication, extrapolation of clinical data to other indications of the reference product could be acceptable, but needs to be scientifically justified. In case it is unclear whether the safety and efficacy confirmed in one indication would be relevant for another indication, additional data will be required. Extrapolation should be considered in the light of the totality of data, i.e. quality, non-clinical and clinical data...</u>”。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 依 【 Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. U.S.FDA. April 2015.】 P21/27 新增”...<u>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)...(五)...</u>”，原文如後” 4. <i>Extrapolation of Clinical Data Across Indications.</i> ... The applicant may seek licensure of the proposed product for one or more additional conditions of use for which the reference product is licensed. However, <u>the applicant would need to provide sufficient scientific justification</u> for extrapolating clinical data to support a determination of</li> </ul>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p> <u>biosimilarity for each condition of use for which licensure is sought. Such scientific justification for extrapolation should address, for example, the following issues for the tested and extrapolated conditions of use: -The MOA(s) in each condition of use for which licensure is sought;...</u> </p> <p> <u>-The PK and bio-distribution of the product in different patient populations(Relevant PD measures may also provide important information on the MOA.).</u> </p> <p> <u>-The immunogenicity of the product in different patient populations.</u> </p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p><u>-Differences in expected toxicities in each condition of use and patient population (including whether expected toxicities are related to the pharmacological activity of the product or to off-target activities).</u></p> <p><u>-Any other factor that may affect the safety or efficacy of the product in each condition of use and patient population for which licensure is sought.”</u> ◦</p>

## 附錄一：特定生物相似藥品之產品基準

### 壹、重組人類生長激素

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
壹、重組人類生長激素	壹、重組人類生長激素 <u>一、簡介</u> <u>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。</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 依【Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guideline on similar medicinal products containing somatropin. EMA. 28 June 2018. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for</li> </ul>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>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。</p>	<p>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。<u>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。</u></p>	<p>Human Use (CHMP)】P4/7 新增”一、簡介”，原文如後” 1. <i>Introduction (background)</i> The Marketing Authorisation (MA) application <u>dossier of a new recombinant human growth hormone (rhGH, somatropin) claimed to be similar to a reference medicinal product already authorised shall provide the demonstration of comparability of the product applied for to a reference medicinal product authorised in the EU. . .</u>”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● “一、重組人類生長激素的定義 臨床上使用...”移至此段落。</li> </ul>



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>生長激素具有強效的合成作用、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。</p>	<p>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。</p>	<p>● 依【Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guideline on similar medicinal products containing somatropin. EMA. 28 June 2018. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P4/7 新增”代謝(anabolic)”及”...而 rhGH 據信也是透過相同受體來達成治療。”，原文如後”  <i>1. Introduction (background)...Growth hormone has potent anabolic, lipolytic and anti-insulin effects (acute insulin-like effect). The effects of GH are mediated both directly (e.g. on adipocytes and hepatocytes) and indirectly via stimulation of insulin-like growth factors (principally IGF-1). Somatropin-containing medicinal</i></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>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副作用。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。</p>	<p>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。</p>	<p>products are currently licensed for normalising or improving linear growth and/or body composition in GH-deficient and certain non GH-deficient states. <u>The same receptors are thought to be involved in all currently approved therapeutic indications of rhGHs...</u>”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 依【Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guideline on similar medicinal products containing somatropin. EMA. 28 June 2018. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P4/7 修訂副作用為“<u>反應</u>”，原文如後” 1. Introduction (background)...Somatropin has a wide therapeutic window in children during</li> </ul>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		the growth phase whereas adults may be more sensitive for certain <u>adverse effects</u> . Antibodies to somatropin have been described, including, very rarely, neutralising antibodies. ...”。
<p>一、重組人類生長激素的定義</p> <p>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。</p>	<p><del>一、重組人類生長激素的定義</del></p> <p><del>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。</del></p>	移至”一、簡介”。
<p>二、重組人類生長激素特性的分析</p> <p>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。<u>一些技術和生物分析可對活性成分及產品相關之成分/不純物(例如去胺基化和氧化形式及聚集物)作特性分析。</u></p>	<p>二、重組人類生長激素特性的分析</p> <p>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。<u>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)和氧化形式及聚集物(aggregates)]進行特性分</u></p>	依【Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guideline on similar medicinal products containing somatropin. EMA. 28 June 2018. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev. 1.

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	析。	<p>Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P4/7 修訂為”... <u>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)和氧化形式及聚集物(agggregates)]進行特性分析。</u>”，原文如後”<i>1. Introduction (background)... Several techniques and bioassays are available to characterise both the active substance and product-related substances/impurities such as deamidated and oxidized forms and agggregates....</i>”。</p>
<p>三、適應症</p> <p>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</p>	<p>三、適應症</p> <p>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</p>	<p>依【Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>些非生長激素缺乏的病症，以<u>促進</u>線性生長及或增加<u>軀體</u>組成，或使上述兩種指標恢復正常。<u>上述適應症之治療</u>，均經由相同受體發揮療效。</p>	<p>些非生長激素缺乏的病症，以<u>改善</u>線性生長 (<u>linear growth</u>) 及 / 或 <u>身體</u> 組成 (<u>body composition</u>)，或使上述兩種指標恢復正常；<u>目前核准的所有適應症</u>，均經由相同受體發揮療效。</p>	<p>issues. Guideline on similar medicinal products containing somatropin. EMA. 28 June 2018. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P4/7 修訂為”... 以<u>改善</u>線性生長 (<u>linear growth</u>) 及 / 或 <u>身體</u> 組成 (<u>body composition</u>)，或使上述兩種指標恢復正常；<u>目前核准的所有適應症</u>，...”’，原文如後”<i>1. Introduction (background)...The effects of GH are mediated both directly (e.g. on adipocytes and hepatocytes) and indirectly via stimulation of insulin-like growth factors (principally IGF-1). Somatropin-containing medicinal products are currently licensed for normalising or <u>improving linear growth and/or body composition</u> in GH-deficient and certain non GH-deficient states. The same receptors are thought to be <u>involved in all currently approved therapeutic indications</u> of rhGHs.....”。</i></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>四、適用範圍</p> <p><u>本章節主要在說明含重組人類生長激素的藥品，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。</u></p>	<p>四、適用範圍</p> <p><u>本章節說明重組人類生長激素在申請生物相性藥品時的非臨床和臨床的要求。</u></p>	<p>文句精簡修訂為”<u>本章節說明重組人類生長激素在申請生物相性藥品時的非臨床和臨床的要求。</u></p>

<p>五、非臨床試驗</p> <p><u>(一)在進入臨床開發之前，應進行非臨床試驗。</u></p> <p>1. <u>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。</u></p> <p>2. <u>在非臨床試驗概要中，應說明採用方法的適當性。</u></p>	<p>五、非臨床試驗</p> <p><u>有關重組人類生長激素之生物相似藥品的非臨床開發，應採取階段式的步驟來評估生物相似藥品和參考藥品之間的相似性。</u></p> <p><u>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。</u></p> <p>2. <u>在非臨床試驗概要中，應說明採用方法的適當性。</u></p>	<p>依【Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guideline on similar medicinal products containing somatropin. EMA. 28 June 2018. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P5/7 修訂為”<u>有關重組人類生長激素之生物相似藥品的非臨床開發，應採取階段式的步驟來評估生物相似藥品和參考藥品之間的相似性。...</u>”，原文如後”</p> <p>4. <u>Non-clinical studies As regards non-clinical development, a stepwise approach should be applied to evaluate the similarity of the biosimilar and reference medicinal product. Non-clinical studies should be performed before initiating clinical trials. In vitro studies should be conducted first and a decision then made as to the extent of what, if any, in vivo work will be required. General guidance on the stepwise approach is provided in the “Guideline on similar biological medicinal</u></p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues”. The approach taken will need to be fully justified in the non-clinical overview. °</p>
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



<p>(二)藥效學試驗</p> <p>1. <u>體外試驗：生物相似性藥品和參考藥品之間，任何反應性的差異，應由比較性生物測定的資料評估(如受體結合的研究、細胞增生試驗)。測定方法可取自與品質有關之生物測定法。</u></p> <p>2. <u>體內試驗：應利用適當的活體齧齒類動物的研究模式，以定量方式比較生物相似性藥品及參考藥品間之藥效學活性。例如，以腦下腺摘除的發育中大鼠，測定和比較其增重及或其脛骨增長而定。(與品質有關的生物測定可能已經提供相關的試驗數據)</u></p>	<p>(一)體外試驗</p> <p><u>為比較生物相似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)。</u></p> <p><u>若可達成，其分析方法應依據相關指引進行標準化及確效。</u></p> <p>(二)體內試驗</p> <p><u>一般而言，不建議進行動物體內試驗。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。</u></p> <p><u>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</u></p>	<p>依【Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guideline on similar medicinal products containing somatropin. EMA. 28 June 2018. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P5/7 修訂為”<u>(一)體外試驗為比較生物相似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)。...</u>”及”<u>(二)體內試驗 一般而言，不建議進行動物體內試驗。...</u>”，原文如後”<u>4.1. In vitro studies</u> <u>In order to compare differences in biological</u></p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p><u>理試驗。</u></p>	<p><u>activity between the similar and the reference medicinal product, data from comparative bioassays should be provided, including receptor-binding studies and functional assays (e.g. cell proliferation assays in human cell lines). Wherever possible, analytical methods should be standardised and validated according to relevant guidelines.”及” 4.2. <i>In vivo studies</i> Generally, <i>in vivo</i> studies in animals are not recommended. Measurement of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters is expected to be included in clinical studies and similar studies in animals are usually not expected to contribute additional relevant information to the biosimilarity exercise. Such studies as well as</u></p>
--	--------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p><u>toxicological studies should only be considered in specific cases, as explained in the “Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues”.</u> °</p>
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p><u>(三)毒理試驗</u></p> <p>1. 應提供至少一項在相關動物(如大鼠)所執行的重覆劑量毒性試驗的結果資料。試驗時間至少為 4 週，而且應包含適當的毒物動力學測量，並著重於免疫反應。</p> <p>2. 應提供至少由一種實驗動物所得到之局部耐受性資料。局部耐受性測試，宜納入上述之重覆劑量毒性研究中。</p> <p>3. 一般而言，無需進行其他常規的毒理試驗，如安全藥理試驗、生殖毒性試驗、致突變性和致癌性試驗。</p>	<p><del>(三)毒理試驗</del></p> <p>1. <del>應提供至少一項在相關動物(如大鼠)所執行的重覆劑量毒性試驗的結果資料。試驗時間至少為 4 週，而且應包含適當的毒物動力學測量，並著重於免疫反應。</del></p> <p>2. <del>應提供至少由一種實驗動物所得到之局部耐受性資料。局部耐受性測試，宜納入上述之重覆劑量毒性研究中。</del></p> <p>3. <del>一般而言，無需進行其他常規的毒理試驗，如安全藥理試驗、生殖毒性試驗、致突變性和致癌性試驗。</del></p>	<p>依【Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guideline on similar medicinal products containing somatropin. EMA. 28 June 2018. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P5/7 刪除“(三)毒理試驗”。</p>
<p>六、臨床試驗</p> <p>(一)藥動學試驗</p> <p>1. 應利用皮下注射單一劑量之交叉試驗設計之研究，<u>確定</u>生物相似性藥品和參考</p>	<p>六、臨床試驗</p> <p>(一)藥動學試驗</p> <p>1.應利用皮下注射單一劑量之交叉試驗設計之研究，<u>比較</u>生物相似性藥品和參考藥</p>	<p>依【Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guideline on similar medicinal</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
藥品之 <u>相對藥動學特性</u> 。	品之 <u>藥動學特性</u> 。	products containing somatropin. EMA. 28 June 2018. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P5/7 原文修訂為”.. <u>比較生物相似性藥品和參考藥品之藥動學特性</u> 。”，原文如後” 5.1. Pharmacokinetic (PK) studies <u>The relative pharmacokinetic properties of the similar biological medicinal product and the reference medicinal product should be determined in a single dose crossover study using subcutaneous administration....</u> ”。
3. 主要的藥物動力學參數是曲線下的總面積(AUC), 次要的藥物動力學參數是最高血中濃度(C <sub>max</sub> )和排除半衰期(T <sub>1/2</sub> )。	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 <sub>max</sub> )和排除半衰期(T <sub>1/2</sub> )。	格式修訂。

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>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。</p> <p>5. <u>可比較性的臨限值，主要是依臨床試驗背景而事先界定，不過需證明其合理性。</u></p>	<p>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。</p> <p>5. <del>可比較性的臨限值，主要是依臨床試驗背景而事先界定，不過需證明其合理性。</del></p>	<p>依【Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guideline on similar medicinal products containing somatropin. EMA. 28 June 2018. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P6/7 刪除第 5 點，且第 5 點要求與第 4 點意義重複，原文如後” 5.1. <i>Pharmacokinetic (PK) studies... Comparability margins have to be defined a priori and appropriately justified.</i>”。</p>

<p>(二)藥效學試驗</p> <p>1. 藥效學評估研究可為比較性藥物動力學之比較性研究的一部分，所選擇之劑量應位於劑量-反應曲線的直線上升的範圍。</p> <p>2. 重組人類生長激素活性之藥效標記，以類胰島素生長因子-1 較理想，宜用於比較性之藥效學研究之內。此外，其它標記如類胰島素生長因子結合蛋白-3，也可採用。</p> <p>3. 血清類胰島素生長因子-1 的含量和生長反應之間的關連性，目前並不清楚。所以，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。</p>	<p>(二)藥效學試驗</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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)。</p>	<p>依【Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guideline on similar medicinal products containing somatropin. EMA. 28 June 2018. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P6/7 修訂為”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，...”、”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)。...如類胰島素生長因子結合蛋白-3 (IGFBP-3)...”及”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，...替代性指標(surrogate marker)。”，原文如後” 5.2. Pharmacodynamic (PD) studies</p> <p>Pharmacodynamics should preferably be evaluated as part of the comparative</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p><u>pharmacokinetic study.</u> The selected dose should be in the linear ascending part of the dose-response curve. <u>IGF-1 is the preferred pharmacodynamic marker for the activity of somatropin and is recommended to be used in comparative pharmacodynamic studies.</u> In addition, other markers such as IGFBP-3 may be used. On the other hand, due to the <u>lack of a clear relationship between serum IGF-1 levels and growth response, IGF-1 is not a suitable surrogate marker for the efficacy of a somatropin in clinical trials.”</u> ◦</p>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



<p>(三)臨床療效試驗</p> <p>1. 臨床試驗中，應至少包括適當檢定力、<u>隨機取樣</u>、<u>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>2. 臨床<u>研究</u>最好採<u>雙盲</u>測試設計，以避免偏差；<u>如果難行，至少治療組的資料應保密，避免測量身高人員之測量偏差。</u></p> <p>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。<u>進行比較研究之臨床試驗前，應限制受試者之年齡/骨頭年齡，如必須處於青春之前，以免青春期的突然加速生長影響治療效果。研究起始基礎值的特徵，必須兩組完全相稱，以避免影響試驗靈敏度</u></p>	<p>(三)臨床療效試驗</p> <p>1. 臨床試驗中，應至少包括適當檢定力、<u>隨機分派</u>、<u>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>2. 臨床試驗最好採<u>雙盲</u>測試設計，以避免偏差；<u>如果難行，至少測量身高人員須維持盲性。</u></p> <p>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。<u>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</u></p>	<p>依【Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guideline on similar medicinal products containing somatropin. EMA. 28 June 2018. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P6/7 修訂為”1. 臨床試驗中，應至少包括適當檢定力、<u>隨機分派</u>、<u>平行..</u>”、“2. 臨床<u>試驗</u>最好採<u>雙盲</u>測試設計，以避免偏差；<u>如果難行，至少測量身高人員須維持盲性。</u>”、“3.... <u>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)，...</u>。在進入試驗時限制受試者之</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>和試驗指標的準確性。</p> <p>4. 從基礎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，<u>宜</u>作為主要療效指標；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。</p>	<p>的。研究起始<u>基值</u>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。</p> <p>4. 從<u>基期值</u>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<u>主要療效指標</u>；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。<u>對重組人類生長激素反應有影響之因子應與校正。</u></p>	<p><u>年齡/骨頭年齡，可達到此目的</u>。研究起始<u>基值</u>的特徵...。”及”4.從<u>基期值</u>...或身高增長速度標準偏差(height velocity standard deviation score)的變化，是為建議的<u>主要療效指標</u>；...”’，原文如後”5.3. <i>Clinical efficacy studies</i></p> <p>Clinical comparability efficacy between the similar biological medicinal product and the reference medicinal product should be demonstrated in at least one adequately powered, <u>randomised</u>, parallel group clinical trial. Clinical studies should be double-blind to avoid bias. If this is not possible, <u>at minimum the person performing height measurements should be effectively masked to treatment allocation.</u> ... <u>Study subjects should</u></p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p><u>be pre-pubertal before and during the comparative phase of the trial to avoid interference of the pubertal growth spurt with the treatment effect. This may be achieved e.g. by limiting the age/bone age at study entry.</u> It is important that the study groups are thoroughly balanced for <u>baseline characteristics</u>, as this will affect the sensitivity of the trial and the accuracy of the endpoints. (Change in) height velocity or <u>(change in) height velocity standard deviation score from baseline to the pre-specified end of the comparative phase of the trial is the recommended primary efficacy endpoint.</u> Height standard deviation score is a recommended secondary endpoint.</p>
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p><u>Adjustment for factors known to affect the growth response to somatropin should be considered.” ◦</u></p>
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>5. 測試之進行</p> <p>(2)測量身高的裝置，必須經過<u>法定驗證</u>；連續性的測量身高，必須作業標準化，即每天在同一時間點、同一位觀測人員、以同一的測量裝置測量。</p> <p>(3) 短期間內的生長，可能呈現明顯的變異；<u>測量方式的本身，可能也有生長季節的差異和測量的誤差</u>。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。</p> <p>(4) <u>藉較不敏感的試驗模式中進行研究，例如年齡或骨齡較年長、生長潛力減少的兒童，最好能長期觀察。</u></p> <p>(6)可比較性的臨界值應事先界定，並證明在臨床背景的適當性，<u>以使研究具有足夠</u></p>	<p>5. 測試之進行</p> <p>(2)測量身高的裝置，必須經過<u>認證</u>；連續性的測量身高，必須作業標準化，即每天在同一時間點、同一位觀測人員、以同一的測量裝置測量。<u>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。</u></p> <p>(3) 短期間內的生長，可能呈現明顯的變異；<u>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</u>。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。</p> <p>(4)<u>藉較不敏感的試驗模式中進行研究，例如年齡或骨齡較年長、生長潛力減少的兒童，最好能長期觀察。</u></p> <p>(6)可比較性的臨界值應事先界定，並證明在<u>臨床上的適當性</u>，<u>以做為檢定力之依據</u>。</p>	<p>依【Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guideline on similar medicinal products containing somatropin. EMA. 28 June 2018. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P6/7 修訂為”(2)測量身高的裝置，必須經過<u>認證</u>；.. <u>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。</u>”、”(3) 短期間內的生長，可能呈現明顯的變異；<u>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</u>。...”、”(6)可...並證明在<u>臨床上的適當性</u>，<u>以做為檢定力之依據</u>。”及刪除(4)，</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p><u>的檢定力。</u></p>		<p>原文如後” 5.3. <i>Clinical efficacy studies</i>... The use of a <u>validated</u> measuring device is mandatory. Consecutive height measurements should be standardised and performed approximately at the same time of the day, by the same measuring device and preferably by the same trained observer. These recommendations aim to reduce measurement errors and variability.</p> <p><u>For the determination of reliable baseline growth rates, it is important that also height measurements during the pre-treatment phase are obtained in a standardised manner using a validated measuring device.</u> Due to significant variability in short-term growth, <u>seasonal variability in growth and measurement errors</u></p>
---------------------	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p><u>inherent in short-term growth measurements,</u> the recommended duration of the comparative phase is at least 6 months and may have to be up to 12 months.</p> <p>...</p> <p>Comparability margins have to be pre-specified and appropriately justified, primarily on <u>clinical grounds,</u> and serve as the <u>basis for powering the study.</u>" °</p>
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>(四)臨床安全</p> <p>1. 從療效試驗<u>患者</u>得到的資料，通常足以提供上市前所需安全資料庫。</p>	<p>(四)臨床安全性</p> <p>1. 從療效試驗<u>病人</u>得到的資料，通常足以提供上市前所需安全資料庫。</p>	<p>修訂”患者”為”病人”。</p>
<p>2. 參與療效試驗<u>患者</u>，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<u>驗證</u>且具足夠的特異性和靈敏度。</p>	<p>2. 參與療效試驗<u>病人</u>，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<u>認證</u>且具足夠的特異性和靈敏度。</p>	<p>修訂”驗證”為”認證”。</p>
<p>3. <u>患者</u>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。</p>	<p>3. <u>病人</u>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。</p>	
<p>(五)藥物安全監測計畫</p> <p>1. 在核准程序中，申請人應該提出符合現行法規之<u>風險管理程序/藥物安全監測計畫</u>。</p>	<p>(五)藥品安全監視計畫</p> <p>1. 申請人應依<u>藥品安全監視管理辦法</u>訂定藥品安全監視計畫。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</p>	<p>依「參、非臨床及臨床議題. 六、臨床安全性及藥物安全監測之要求」修訂為”1....，申請人應依<u>藥品安全監視管理辦法</u>訂定藥品安全監視計畫。若參考藥品有被要求執</p>



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p><u>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。</u></p>	<p><u>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。</u>”。</p>
<p>2. 藥物安全監測計畫內，<u>應說明產品發展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。</u></p>	<p>2. 藥品安全監視計畫應包括產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。</p>	<p>修訂”應說明...”為”應包括產品研發過程...”。</p>
<p>七、擴增申請適應症應符合下述原則 (一)生物相似性藥品所聲稱之適應症，應已具備適當的療效和安全證明。 (二)如果作用模式相同，且可以依現今的科學知識提出合理證明，則該生物相似性藥品，可應用至另一項參考藥品所聲稱之適應症。</p>	<p><del>七、擴增申請適應症應符合下述原則 (一)生物相似性藥品所聲稱之適應症，應已具備適當的療效和安全證明。 (二)如果作用模式相同，且可以依現今的科學知識提出合理證明，則該生物相似性藥品，可應用至另一項參考藥品所聲稱之適應症。</del></p>	<p>適應症擴增回歸參考本基準本文「參、非臨床及臨床議題」新增之「八、療效與安全性之外推(extrapolation)」，因此刪除。</p>

## 貳、重組人類胰島素與類胰島素

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>貳、重組人類胰島素與類胰島素</p>	<p>貳、重組人類胰島素與類胰島素</p> <p>一、簡介</p> <p><u>申請重組人類胰島素(recombinant human insulin)與類胰島素(insulin analogue)之生物相性藥品，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。</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 依【Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMA. 26 February 2015. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P4/12 新增“<u>一、簡介</u>”，原文如後”<i>1. Introduction The Marketing Authorisation (MA) application dossier of a recombinant human insulin or insulin analogue claimed to be similar to a reference medicinal product already authorised shall provide the demonstration of biosimilarity of the product applied for to this reference medicinal product.</i> °</li> </ul>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>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。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。<u>本附錄說明重組人類胰島素和類胰島素(均稱為胰島素)的非臨床和臨床的要求。</u></p>	<p>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。<u>本附錄說明重組人類胰島素和類胰島素(均稱為胰島素)的非臨床和臨床的要求。</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● “<u>本附錄說明重組人類胰島素和類胰島素(均稱為胰島素)的非臨床和臨床的要求。</u>”移至「三、適用範圍」。</li> </ul>
<p>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</p>	<p><u>目前之胰島素是以皮下注射或靜脈注射方式給藥。</u>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</p>	<p>依【Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMA. 26 February 2015. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P4/12 新增”<u>目前之胰島素是以皮下注射或靜脈注射方式給藥。</u>”，原文</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>者風險因子。</p>	<p>進一步評估；目前仍不知道這些免疫反應相關的病人風險因子。</p>	<p>如後” <i>1. Introduction ...<u>Currently available insulins are administered subcutaneously or intravenously.</u> The effects of insulin are mediated predominantly via stimulation of the insulin receptor but insulin is also a weak natural ligand of the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) receptor....</i>”。</p>
<p>一、重組人類可溶性胰島素的定義</p> <p><u>臨床上使用重組人類可溶性胰島素，是利用 DNA 重組技術，以大腸桿菌及酵母菌表現系統生產而來，其胺基酸序列與人類胰島素相同，為含有雙硫鍵的異雙元體，無轉譯後的醣化修飾。</u></p>	<p><del>一、重組人類可溶性胰島素的定義</del></p> <p><del>臨床上使用重組人類可溶性胰島素，是利用 DNA 重組技術，以大腸桿菌及酵母菌表現系統生產而來，其胺基酸序列與人類胰島素相同，為含有雙硫鍵的異雙元體，無轉譯後的醣化修飾。</del></p>	<p>原參考指引【Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMA. 26 February 2015. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】並無此段敘述因此刪除。</p>
<p>二、重組人類可溶性胰島素特性的分析</p>	<p>一、重組人類可溶性胰島素特性的分析</p>	<p>依【Guideline on non-clinical and clinical</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>利用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，以及體內及體外的受體親和力和生物活性。然而，<u>產品相關成分/不純物，以及製程相關的不純物，尤其值得關切。這些不純物衍生自表現載體，或是從移除羧基端-胜肽和重新形成三級結構之轉變中而形成，以去酰胺基形式或其它形式存在。</u></p>	<p>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(<i>in vivo</i>)及體外(<i>in vitro</i>)的受體親和力和生物活性。<u>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。</u></p>	<p>development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMA. 26 February 2015. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】 P4/12 新增”<u>(<i>in vivo</i>)...(in vitro)</u>”及修訂為”... <u>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。</u>”，原文如後”<i>1. Introduction ...Suitable physico-chemical and biological methods are available to comprehensively characterise the</i></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>primary, secondary and tertiary structures of the recombinant insulin molecule, as well as its receptor affinity and biological activity <u>in vitro</u> and <u>in vivo</u>. <u>Attention should be given to product related substances/impurities and process related impurities, and in particular to desamido forms, glycosylated forms and other forms that may derive from the expression system or arise from the conversion steps removing the C-peptide and regenerating the three-dimensional structure.</u>”。</p>
<p><u>三、適應症</u>  <u>重組人類可溶性胰島素目前以皮下注射或靜脈注射方式給藥，核准適應症的作用機制，與胰島素的受體有關重組人類胰島素</u></p>	<p><del>三、適應症</del>  <del>重組人類可溶性胰島素目前以皮下注射或靜脈注射方式給藥，核准適應症的作用機制，與胰島素的受體有關重組人類胰島素</del></p>	<p>原參考指引【Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMA. 26 February 2015. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1.</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p><u>與類胰島素，主要經由刺激胰島素受體作用，然胰島素也會些微作用在 IGF-1 受體上。</u></p>	<p><u>與類胰島素，主要經由刺激胰島素受體作用，然胰島素也會些微作用在 IGF-1 受體上。</u></p>	<p>Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】並無”適應症”段落，因此刪除，並將此段落原文句”重組人類可溶性胰島素目前以皮下注射或靜脈注射方式給藥”合併至”<u>一、簡介</u>”。</p> <p>原文句”...胰島素的受體有關重組人類胰島素與類胰島素，主要經由刺激胰島素受體作用，然胰島素也會些微作用在 IGF-1 受體上”與原”<u>一、簡介</u>...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”有相同文句。</p>
<p><u>四、適用範圍</u></p> <p>本章節主要在說明含重組人類可溶性胰島素的藥品，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。</p>	<p><u>四三、適用範圍</u></p> <p>本章節主要在說明<u>重組胰島素藥品在申請生物相性藥品時的非臨床及臨床試驗的要求。</u></p>	<p>標號調整及文句修訂為”...<u>重組胰島素藥品在申請生物相性藥品時的非臨床及臨床試驗的要求。</u>”。</p>
<p><u>五、非臨床試驗</u></p> <p>(二)藥效學試驗</p> <p>...</p>	<p><u>五四、非臨床試驗</u></p> <p>(二)藥效學試驗</p> <p>...</p>	<p>標號調整。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>(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，並提供其 on-off kinetics 資料。</p>	<p>(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。<u>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。</u></p>	<p>依【 Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMA. 26 February 2015. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P6/12 新增”(4)... <u>為此，可以使用以人為方式分別表達 IR-A 和 IR-B 的細胞。...</u>”，原文如後” 4. <i>Non-clinical studies...</i>Comparative receptor binding on both human insulin receptors (IR-A and IR-B), including on-off kinetics, should be shown. To this end, <u>either cells artificially expressing IR-A and IR-B, respectively, can be used. If cell</u></p>



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p><u>lines with endogenous expression of IR-A or IR-B are employed, it has to be demonstrated that indeed only one receptor subtype is present. Otherwise, interpretation of the binding results is difficult. If other state-of-the-art methods are used for determining binding, the choice of the method should be justified.</u> °</p>
<p>(5)應在以下三個層面比較生物相似產品與參考產品的生物活性：</p>	<p>(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，<u>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。</u></p>	<p>修訂為”(5) 應在以下<u>二個層面...一般而言，經由刺激 IGF-1 受體所調控之細胞增生活性(mitogenic activity)...</u>”，原文如後”4. <i>Non-clinical studies</i>... Biological activity should be compared at <u>two</u> levels: receptor autophosphorylation and metabolic activity. <u>In general, mitogenic activity mediated by IGF-1</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>- 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。</p>	<p>- 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。</p>	<p><u>receptor stimulation might not be relevant for human insulin and for most insulin analogues. However, if applicable, comparative IGF-1 receptor binding and an assay for functional activity can be included to cover this potential toxicological effect.</u></p>
<p>-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。<u>只要試驗數據能清楚的比較生物相似產品與參考產品對於胰島素受體的致效作用，未必需要測定所有的評估指標。</u></p>	<p>-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。<u>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藥品和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。</u></p>	<p>修訂為”...<u>至少應進行三種不同的代謝活性測定以進行確認。...</u>”，原文如後” 4. Non-clinical studies.... For metabolic endpoints, various assays are available including assays measuring glycogen formation, lipogenesis, inhibition of stimulated lipolysis as well as glucose transport, which can be studied in a variety of cells. <u>At least three different assays of metabolic activity should be performed for</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p><u>confirmation. The data should provide a clear view on how insulin receptor agonistic properties of the biosimilar and the reference product compare. The selection of the metabolic assays should be justified in light of the above mentioned criteria.”。</u></p>
<p><u>-細胞增生活性(mitogenic activity):可在表現 IGF-1 受體的細胞，測定其促進細胞增生之能力，藉此比較生物相似產品與參考產品在 IGF-1 受體功能活性之差異。</u></p>	<p><del>細胞增生活性(mitogenic activity):可在表現 IGF-1 受體的細胞，測定其促進細胞增生之能力，藉此比較生物相似產品與參考產品在 IGF-1 受體功能活性之差異。</del></p>	<p>與前” (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，<u>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。...</u>”文義衝突，因此刪除 ”<u>細胞增生活性 (mitogenic activity):...</u>”。</p>
<p><u>(6)每種評估指標(受體自體磷酸化、代謝作用、細胞增生活性)均有其不同的試驗方法。因此，申請廠商應依據前述條件選擇合適的測定方法，並說明該測定方法的選擇依據。</u></p>	<p><del>(6)每種評估指標(受體自體磷酸化、代謝作用、細胞增生活性)均有其不同的試驗方法。因此，申請廠商應依據前述條件選擇合適的測定方法，並說明該測定方法的選擇依據。</del></p>	<p>前” (5)”已要求須說明測定方法選擇的理由，因此刪除。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>(三) 毒理試驗</p> <p>1. 一般而言，胰島素生物相似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)，仍應以風險評估方法來考慮執行額外毒理試驗的必要性。</p>	<p>(三) 毒理試驗</p> <p>1. 一般而言，胰島素生物相似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<u>為基礎</u>的評估方法來考慮執行額外毒理試驗的必要性。</p>	<p>新增”... <u>為基礎</u>...”。</p>
<p>2. 胰島素生物相似藥品不需進行其他常規之安全藥理試驗與生殖毒性試驗。</p>	<p>2. 胰島素<u>或類胰島素</u>生物相似藥品不需進行其他常規之安全藥理試驗、生殖毒性試驗<u>及致癌性</u>。</p>	<p>依【 Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMA. 26 February 2015. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】 P6/12 修訂為”2. 胰島素<u>或類胰島素</u>生物相似藥品不需進行其他常規之</p>
<p>4. <u>雖然細胞增生活性係胰島素生物相似藥品與參考藥品的其中一種功能性比較項目，但胰島素生物相似藥品並不需要執行致癌性試驗。</u></p>	<p>4. <u>雖然細胞增生活性係胰島素生物相似藥品與參考藥品的其中一種功能性比較項目，但胰島素生物相似藥品並不需要執行致癌性試驗。</u></p>	

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>安全藥理試驗、生殖毒性試驗及致癌性。”及”4.. <u>不需要執行致癌性試驗</u>”合併至”2.”，原文如後” 4. <i>Non-clinical studies. Toxicological studies...</i>Studies regarding safety pharmacology, reproduction toxicology and <u>carcinogenicity</u> are not required for non-clinical testing of a biosimilar containing insulin <u>or insulin analogues</u>. Studies on local tolerance are not required unless excipients are introduced for which there is no or little experience with the intended route of administration. If other in vivo studies are performed, local tolerance may be evaluated as part of these studies. ◦”◦</p>
六、臨床試驗	<u>五</u> 、臨床試驗	標號調整。

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>1. 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模式試驗(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。</p>	<p><u>(一)藥動學及藥效學</u></p> <p><u>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。</u>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)。</p>	<p>為清楚描述對臨床試驗之要求，依【Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMA. 26 February 2015. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P7-9/12 進行全段落文句修訂，修訂為”<u>(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。...</u>”，原文如後”5. <i>Clinical studies</i> <i>Pharmacology studies</i> In addition to similar physicochemical and functional characteristics, <u>demonstration of similar pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p><u>(PD) profiles is considered the mainstay of proof of similar efficacy of the biosimilar and the reference insulin. ...The wash-out phase between study periods should take into account the duration of action of the investigated insulin preparation to avoid carry-over effects. ....”。</u></p>
<p>3. <u>健康受試者或第一型糖尿病患者均可納入試驗。若使用健康受試者執行試驗，則需注意內源性胰島素之干擾，若使用第一型糖尿病患者執行試驗，則需於執行試驗前測定該受試者之血糖值做為基線。</u></p>	<p>1. <u>受試者族群</u>  <u>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</u></p>	<p>修訂為”1. <u>受試者族群</u>  <u>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。...</u>”，原文如後” 5. <i>Clinical studies. Pharmacology studies... Study population ...Besides their better availability, healthy volunteers usually exhibit lower intra-individual variability compared to patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) but have the disadvantage of presence of endogenous insulin which cannot be distinguished from exogenously administered insulin by the</i></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p><u>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。</u></p>	<p>available assays, except for some insulin analogues.... <u>Patients with T1DM recruited into clamp studies should have their serum C-peptide concentration screened to ensure absence of relevant remaining endogenous insulin secretion. In order to achieve comparable baseline conditions in all experiments, it is important to establish stable and comparable baseline blood glucose and insulin levels for some time (ideally one hour) prior to the study intervention, which may be more difficult in patients with T1DM compared to healthy subjects. Clamp studies including either healthy subjects or patients with T1DM are considered appropriate for comparison of insulins with a short or intermediate duration of action, while patients with T1DM may be preferable for comparison</u></p>



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p><u>of long-acting insulins. Insulin sensitivity in women may vary during the menstrual cycle and it is unclear whether this may affect study results. Thus, inclusion of only men in the studies might be preferable.”。</u></p>
<p>2. <u>進行正常血糖鉗定模式前需禁食一晚(常為 10-12 小時)，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。</u></p>	<p>2. <u>正常血糖鉗定試驗 (insulin clamp study)</u>  <u>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</u></p>	<p>修訂為”2. <u>正常血糖鉗定試驗 (insulin clamp study)...</u>”，原文如後” 5. <i>Clinical studies. Pharmacology studies...Insulin clamp studies</i> There is general agreement that the <u>euglycaemic hyperinsulinaemic clamp technique is the best available method for the measurement of insulin action. In these clamp experiments, the plasma insulin concentration is raised (e.g. by subcutaneous injection of insulin) and the blood-glucose level maintained (“clamped”) at a pre-defined level</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p><u>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。</u></p>	<p><u>by means of a variable infusion of glucose. Different clamp methods and feedback algorithms for maintaining blood glucose levels exist. Clamp studies can be performed manually or by using an automated procedure. Both techniques require substantial experience. However, both methods have been reported to provide similar and reproducible results as long as there are no rapid changes in glucose requirements, which may not be recognised in time depending on the length of intervals between the blood glucose measurements during the manual clamp. A double-blind design is strongly recommended, especially for manual clamps which are more</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p><u>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(通常為 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</u></p>	<p><u>prone to bias by the examiner compared to automatic clamps. If this is not possible, other means should be applied to effectively reduce potential investigator-related bias.</u></p> <p><u>Test conditions for a comparative clamp study need to be standardised as much as possible to reduce variability. Study subjects should undergo the clamp experiments after an overnight fast (usually 10 to 12 hours) and remain fasting throughout the tests to avoid a confounding effect on study results. In patients with diabetes, carry-over effects from the participants' last pre-study insulin injection should be minimised. Ideally, the clamp glucose target should be reached at least one</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p><u>/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。</u></p>	<p><u>hour before study insulin administration without any glucose infusion during this last hour. Standardisation of clamp technique and factors influencing insulin sensitivity such as time of day, physical activity and food intake/diet, avoidance of alcohol, caffeinated drinks, smoking or medication other than the study medication and absence of intercurrent illness/infection or mental stress are important. In the test facility, the subjects should be allowed to adapt to the experimental situation to establish a comparable metabolic situation and should stay in a relaxed environment and avoid physical activity throughout the experiment. This highlights that even small</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p>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</p>	<p>details are important.</p> <p>When healthy volunteers are enrolled in the clamp studies, their endogenous insulin production may interfere with PK and/or PD measurements. For some insulin analogues, specific assays, capable of distinguishing between exogenous and endogenous insulin, exist. If available, the use of such assays should be considered. For evaluation of prandial insulins, the insulin bolus is expected to adequately suppress endogenous insulin for the duration of the clamp. Endogenous insulin can usually be sufficiently suppressed by clamping blood glucose levels below the subject's fasting glucose (see below). Alternatively, a</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p><u>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</u></p>	<p><u>priming dose of rapid- or short-acting insulin, followed by a basal rate (e.g., 0.10 to 0.15 mU/min/kg) can be used but the co-administration of basal insulin infusion has been shown to alter the late glucodynamic profile of NPH insulin and possibly and even more relevantly of long-acting insulin preparations, overestimating the effect of the study insulins. Somatostatin has been used for maximal suppression of endogenous insulin, glucagon and growth hormone during clamp studies but cannot be generally recommended due to tolerability issues. In addition, it should be noted that somatostatin reduces insulin clearance, thus prolonging the duration of</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p><u>致性，以確保試驗之可比較性。</u></p> <p><u>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</u></p>	<p><u>insulin action artificially. In clamp studies employing healthy volunteers, serum C-peptide should always be measured in parallel to insulin concentrations throughout the experiment to estimate the extent and consistency of suppression of endogenous insulin. In the absence of insulin suppression, C-peptide correction methods may be considered. Regardless which method is used, it should be justified and consistent throughout the clamp studies to ensure comparable test conditions.</u></p> <p><u>Frequently used insulin doses in clamp studies are 0.2 to 0.3 U/kg bodyweight for rapid-/short-acting insulins, 0.3 to 0.4 U/ kg</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p><u>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。</u></p> <p><u>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</u></p>	<p><u>bodyweight for intermediate-acting insulins and 0.4 to 0.6 U/kg for long-acting insulins. Doses in the upper range usually produce a more reliable PD response, thereby reducing PD variability. The resulting levels of hyperinsulinaemia are expected to lie on the steep part of the dose-response curve of insulin and can thus be expected to be highly sensitive to detect potential differences in the time-action profiles of two insulins. Injection site and injection technique should be standardised to decrease variability.</u></p> <p><u>In healthy subjects the blood glucose concentrations are usually clamped below (for example 0.3 mmol/L (5 mg/dL) or 10%) the</u></p>



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p><u>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)。</u></p>	<p><u>subjects fasting glucose or at 4.4-5.6 mmol/L (80-100 mg/dL). In patients with T1DM, blood glucose concentrations are typically clamped at 5.6 mmol/L (100 mg/dL). Acceptable deviations of blood sugar levels from this value during the clamp should be pre-defined. Glucose levels below approximately 3.3 mmol/L (60 mg/dL) should be avoided because they result in the stimulation of counter-regulatory hormones (epinephrine, glucagon, cortisol, growth hormone) to increase blood glucose concentrations and lead to a rapid and pronounced worsening of insulin sensitivity, thus influencing the estimated time-action profile of the investigated insulin preparation.</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>4. <u>在血糖鉗定模式研究作用的時間可被定義為從胰島素注射到 GIR 時間返回到基線或預先定義的數值。一般而言，對於速效胰島素為 8-10 小時，對於短效胰島素為 10-12 小時，對於中效及長效胰島素至少為 24 小時。</u></p>	<p><u>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；或在糖尿病患者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</u></p>	<p><u>The duration of the clamp studies needs to take into account the known duration of action of the investigated insulin preparation and its dose-dependency. The duration of action in glucose clamp studies may be defined as the time from insulin injection to GIR returning to baseline or to a predefined value (e.g. 0.5 mg/kg/min) or, in patients with diabetes, of blood glucose values exceeding a predefined threshold, e.g. 8.3 mmol/L (150 mg/dL). Typical clamp durations are 8 to 10 hours for rapid-acting and 10 to 12 hours for short-acting insulins. For intermediate and long-acting insulins, clamp durations of at least 24 hours are recommended. A rationale for the selection</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p><u>差異等。</u></p>	<p><u>of the clamp duration should always be provided taking into account the known effects of insulin dose and somatostatin use (if applicable) on duration of insulin action and ethnic differences in insulin clearance.”。</u></p>
<p>(一)藥動學試驗</p> <p>1. 速效型及短效型胰島素的主要臨床試驗指標為時間零至最終採血點時間之曲線下總面積(AUC<sub>0-t</sub>)及最高血中濃度(C<sub>max</sub>)，而部分曲線下總面積(AUC<sub>s</sub>)、使用藥物後到達最高濃度的時間(T<sub>max</sub>)及和排除半衰期(T<sub>1/2</sub>)作為次要臨床試驗指標。</p>	<p>3. <u>療效指標與統計分析</u></p> <p>(1) <u>藥動學</u></p> <p>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<sub>0-t</sub>)及最高血中濃度(C<sub>max</sub>)，而時間零至無限大之曲線下總面積(AUC<sub>0-inf</sub>)、部分曲線下總面積(partial AUC<sub>s</sub>)、使用藥物後到達最高濃度的時間(T<sub>max</sub>)及排除半衰期(T<sub>1/2</sub>)作為次要藥動學試驗指標。</p>	<p>標題修訂為”3. <u>療效指標與統計分析 (1) 藥動學</u>”。</p> <p>修訂為”<u>(1) 藥動學...主要藥動學試驗...而時間零至無限大之曲線下總面積(AUC<sub>0-inf</sub>)...次要藥動學試驗指標。</u>”，原文如後”5. <u>Clinical studies Pharmacology studies Endpoints/statistical analyses Pharmacokinetics (PK)</u></p> <p>In case of rapid- and short-acting insulins, <u>AUC(0-t)</u> and C<sub>max</sub> should be defined as primary endpoints and AUC(0-∞), partial AUCs (such that are meaningful for the</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		respective insulin), tmax and t1/2 as <u>secondary endpoints....</u> ”。
<p>2. 中效型胰島素主要<u>臨床試驗</u>指標為給藥間隔曲線下總面積(AUC<sub>0-τ</sub>)及最高血中濃度(C<sub>max</sub>)，而時間零至最終採血點時間之曲線下總面積(AUC<sub>0-t</sub>)、時間零至無限大之曲線下總面積(AUC<sub>0-∞</sub>)、使用藥物後到達最高濃度的時間(T<sub>max</sub>)及和排除半衰期(T<sub>1/2</sub>)作為次要<u>臨床試驗</u>指標。</p>	<p>中效型胰島素的主要<u>藥動學</u>試驗指標為給藥間隔曲線下總面積(AUC<sub>0-τ</sub>)及最高血中濃度(C<sub>max</sub>)，而時間零至最終採血點時間之曲線下總面積(AUC<sub>0-t</sub>)、時間零至無限大之曲線下總面積(AUC<sub>0-inf</sub>)、<u>部分曲線下總面積(partial AUCs)</u>、使用藥物後到達最高濃度的時間(T<sub>max</sub>)及和排除半衰期(T<sub>1/2</sub>)作為次要<u>藥動學</u>試驗指標。</p>	<p>修訂為”... 主要<u>藥動學</u>試驗指標.. 時間零至無限大之曲線下總面積(AUC<sub>0-inf</sub>)、<u>部分曲線下總面積(partial AUCs)</u>、作為次要<u>藥動學</u>試驗指標。”，原文如後”5. <i>Clinical studies Pharmacology studies</i> <u>Endpoints/statistical analyses Pharmacokinetics (PK)</u></p> <p>In case of intermediate-acting insulins, AUC(0-τ) and Cmax should be defined as primary endpoints and AUC(0-t), AUC(0-∞), <u>meaningful partial AUCs</u>, tmax and t1/2 as <u>secondary endpoints.</u>”。</p>
<p>3. 長效型胰島素主要<u>臨床試驗</u>指標為給藥間隔曲線下總面積(AUC<sub>0-τ</sub>)及<u>部分曲線下總面積(AUC<sub>s</sub>)</u> (如:AUC<sub>0-τ50%</sub>及</p>	<p><u>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<sub>max</sub>)和使用藥物後到達最高血中濃度的時間(T<sub>max</sub>)，且</u></p>	<p>新增”<u>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<sub>max</sub>)和使用藥物後到達最高血中濃度的時間</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>AUC<sub>τ50%-τ</sub>), 而排除半衰期(T<sub>1/2</sub>)作為次要臨床試驗指標。</p>	<p><u>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<sub>0-τ</sub>), 而部分曲線下總面積(partial AUCs) (如:AUC<sub>0-τ50%</sub>及 AUC<sub>τ50%-τ</sub>) 作為次要藥動學試驗指標。若可行, 也應測定排除半衰期(T<sub>1/2</sub>)。</u></p>	<p>(T<sub>max</sub>), 且上述參數的臨床意義也可能有限。”及修訂為”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<sub>0-τ</sub>), 而部分曲線下總面積(partial AUCs) (如:AUC<sub>0-τ50%</sub>及 AUC<sub>τ50%-τ</sub>)作為次要藥動學試驗指標。若可行, 也應測定排除半衰期(T<sub>1/2</sub>)。”，原文如後” 5. <i>Clinical studies Pharmacology studies</i> <u>Endpoints/statistical analyses Pharmacokinetics (PK) Long-acting insulins typically exhibit a flat PK profile. Therefore, in some cases, determination of C<sub>max</sub> and t<sub>max</sub> may not be possible and may be clinically meaningless. In such instances, AUC(0-τ) should be the primary endpoint and measures of partial AUCs, e.g. AUC(0-τ50%)</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>and AUC(<math>\tau</math>50%- <math>\tau</math>) the secondary endpoints.  <u>T1/2 should be determined where possible.”。</u></p>
<p>4. <u>主要臨床試驗指標長效的 insulin primary endpoint 沒有評估 Cmax，其試驗藥品與參考藥品之比值 90%信賴區間應遵循藥品生體可用率及生體相等性準則，若無法符合規定，則須提出科學性資料支持。</u></p>	<p><u>對於主要藥動學試驗指標，其試驗藥品與參考藥品參數比值之 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。</u></p>	<p>修訂為”<u>對於主要藥動學試驗指標，其試驗藥品與參考藥品參數比值之 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，...</u>”，原文如後” 5. <i>Clinical studies Pharmacology studies Endpoints/statistical analyses. Pharmacokinetics (PK). For the primary PK endpoints, the 90% confidence interval of the ratio test/reference should be contained within the pre-defined equivalence margins. In the absence of specific acceptance limits for biological medicinal products in general and for insulin specifically, the conventional acceptance range for bioequivalence, i.e. 80% to 125%, is recommended, unless otherwise</i></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p><u>justified. If high variability is anticipated, a replicate design study should be considered (e.g. 3-period cross-over design with replication of reference) to justify widening of the acceptance range (for details, reference is made to the Guideline on the investigation of bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1).”</u>。</p>
<p>(二)藥效學試驗</p> <p>1. 速效型及短效型胰島素的主要臨床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<sub>(0-t)</sub>)和最大葡萄糖輸注速率(GIR<sub>max</sub>)。</p>	<p>(2) 藥效學</p> <p>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<sub>(0-t)</sub>)和最大葡萄糖輸注速率(GIR<sub>max</sub>)。</p>	<p>標號調整及依【Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMA. 26 February 2015. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P9/12 修訂為”(2) 藥效學</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>...主要藥效學試驗指標...”，原文如後” 5. <i>Clinical studies Pharmacology studies</i> <u>Endpoints/statistical analyses.</u> <u>Pharmacodynamics (PD).</u> ...In general, GIR-AUC(0-t) and GIRmax should be measured as <u>primary endpoints</u> for rapid- and short-acting insulins,...”。</p>
<p>2. 中效型胰島素主要<u>臨床</u>試驗指標為給藥間隔之葡萄糖輸注速率曲線下總面積(AUC<sub>0-τ</sub>)和最大葡萄糖輸注速率(GIR<sub>max</sub>)。</p>	<p>中效型胰島素主要<u>藥效學</u>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<sub>0-τ</sub>)和最大葡萄糖輸注速率(GIR<sub>max</sub>)。</p>	<p>修訂為”...主要藥效學試驗指標...”。</p>
<p>3. 長效型胰島素主要<u>臨床</u>試驗指標為給藥間隔之葡萄糖輸注速率曲線下總面積(AUC<sub>0-τ</sub>)。</p>	<p>長效型胰島素主要<u>藥效學</u>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<sub>0-τ</sub>)。</p>	<p>修訂為”長效型胰島素主要藥效學試驗指標...葡萄糖輸注速率曲線下總面積(GIR-AUC<sub>0-τ</sub>)。”，原文如後” 5. <i>Clinical studies Pharmacology studies</i> Endpoints/statistical analyses. Pharmacodynamics (PD). ...In</p>



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>general, GIR-AUC(0-t) and GIRmax should be measured as <u>primary endpoints</u> for rapid- and short-acting insulins, GIR-AUC(0-<math>\tau</math>) and GIRmax for intermediate-acting insulins and <u>GIR-AUC(0-<math>\tau</math>) for long-acting insulins....</u>”。</p>
<p>4. <u>其他所有 GIR-相關參數可以被定義為次臨床指標。然而，PD 結果應合理支持 PK 結果。</u></p>	<p><u>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(<math>t_{GIRmax}</math>)，以及部分曲線下總面積(partial <math>GIR_{AUC}</math>)。</u></p>	<p>修訂為” <u>其他有意義的藥效學試驗指標... 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(<math>t_{GIRmax}</math>)，以及部分曲線下總面積(partial <math>GIR_{AUC}</math>)。</u>”，原文如後” 5. <i>Clinical studies Pharmacology studies Endpoints/statistical analyses. Pharmacodynamics (PD)....Other meaningful pharmacodynamic endpoints are time to onset of action and <math>t_{GIRmax}</math> for rapid-, short- and intermediate-acting insulins and partial <math>GIR_{AUC}</math> (such that are meaningful for the</i></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>5. 所有 PD 參數應計算 95%信賴區間。對於主要 GIR 參數，<u>相等性數值須先定義並說明理由。</u></p>	<p>所有 PD 參數應計算<u>其試驗藥品與參考藥品參數比值之 95%信賴區間</u>。對於主要 GIR 參數，<u>須事先定義相等性數值區間範圍，並說明其合理性。</u></p>	<p><u>respective insulin)...”。</u>  修訂為”所有 PD 參數應計算<u>其試驗藥品與參考藥品參數比值之 95%信賴區間</u>。對於主要 GIR 參數，<u>須事先定義相等性數值區間範圍，並說明其合理性。</u>，原文如後” 5. <i>Clinical studies Pharmacology studies Endpoints/statistical analyses. Pharmacodynamics (PD)...For primary PD parameters, the 95% confidence intervals of the ratio test/reference should be contained within the pre-defined equivalence margins. ...”。</i></p>
<p>8. <u>同一製造商具有相同有效成分的不同產品中之要求同一製造商的不同速效、短效、中效或長效型胰島素具有相同有效成分時，當滿足以下要求時，則不特別要求其他各別劑型之藥效學數</u></p>	<p><u>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</u></p>	<p>依【Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMA. 26 February 2015.</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<u>據。</u>	<u>考藥品具相似的療效：</u>	EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1.
(1)可溶性胰島素(短效型胰島素)與參考藥品具有相似藥動學及藥效學的特性。	1) 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。	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P10-11/12 修訂為” <u>當同一製造商開發具相同有效成分的不同製劑，例如</u>
(2)在其他所有劑型與其參考藥品具有相似的藥動學特性，且在藥動學試驗中可收集藥效學數據者。	2) 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。 <u>當藥動學試驗有收集藥效學數據時，也應一併提供。</u>	<u>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：1) 可溶性胰島素製劑...及藥效學曲線。2) 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。</u> ”，原文如後” 5. <i>Clinical studies Pharmacology studies. Requirements for different preparations containing the same active ingredient. In case a biosimilar manufacturer develops different preparations, e.g. short-</i>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>acting, intermediate-acting and <u>biphasic preparations</u> containing the same active ingredient, <u>PD data are not needed for all of these preparations. The following programme would be acceptable to show similar efficacy of such insulin preparations with their respective reference products:</u> 1) <u>Demonstration of similar PK and PD profiles for the soluble insulin preparation.</u> 2) <u>Demonstration of similar PK profiles of the other insulin preparations with their respective reference medicinal products. Any PD data collected during PK studies should be presented.</u></p>
<p>(三)臨床療效試驗</p> <p>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<u>不預期</u></p>	<p>(二)臨床療效</p> <p>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<u>預期不需</u></p>	<p>標號調整及修訂為”...HbA1c...故<u>預期不需</u>執行特定的臨床療效試驗。”。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
需執行特定的臨床療效試驗。	執行特定的臨床療效試驗。	
<p><u>七、臨床安全性</u></p> <p><u>(一)</u>原則上，安全試驗需著重在免疫原性的評估。安全試驗需包括足夠人數的第1型糖尿病<u>患者</u>。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；樣本數的計算可依據療效相關指</p>	<p><u>(三)</u>臨床安全性</p> <p>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</p>	<p>標號調整及修訂為”...，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...”。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>標，如 Hbalc。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。</p>	<p>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。</p>	
<p>(二)若試驗中除試驗藥品外，有併用其他胰島素，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，則僅需選取其中一種劑型執行安全試驗。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。</p>	<p>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。</p>	<p>依【Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMA. 26 February 2015. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P111/12 修訂為”...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)，...，則預期有最高免疫原性之劑型必須包括在安全試驗中。”，原文如後” 5. Clinical studies Pharmacology studies. Clinical safety...If a background</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p>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：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>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</u></li> </ol>	<p>insulin is given during the trial (<u>e.g. an approved prandial or basal insulin in addition to the test insulin</u>), the type and regimen of the background insulin should not be changed during the evaluation period. In case a biosimilar manufacturer develops different preparations, e.g. short-acting, intermediate-acting and biphasic preparations containing the same active ingredient, <u>the preparation with the highest expected immunogenic potential should be included (alone or in combination with the other preparations) in the safety study.</u>”。</p> <p>新增” 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:...”’，原文如後” 5. <i>Clinical studies Pharmacology studies. Clinical safety...</i> <u>In certain cases, a pre-licensing safety study including</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p><u>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。</u></p> <p>2. <u>生物相似性藥品之不純物與賦形劑不會造成疑慮。</u></p> <p>3. <u>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。</u></p>	<p><u>immunogenicity assessment may be waived.</u></p> <p><u>The following prerequisites apply: Firstly, biosimilarity between the biosimilar and the reference insulin can be convincingly concluded from the physicochemical and functional characterisation and comparison using sensitive, orthogonal and state-of-the-art analytical methods, and from the comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles. These data would already provide sufficient reassurance that adverse drug reactions which are related to exaggerated pharmacological effects (e.g. hypoglycaemia) can be expected at similar frequencies. Secondly, the impurity profile and the nature of excipients of the biosimilar do not give rise to concerns. Appropriate scientific justification for waiving a</u></p>



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		safety/immunogenicity study should always be provided.”。
<p>八、<u>藥物安全監測計畫</u></p> <p>(一)在核准程序中，申請人應該提出符合現行法規之風險管理程序/<u>藥物安全監測計畫</u>。</p>	<p>六、<u>藥品安全監視計畫</u></p> <p>(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。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。</p>	<p>依「參、非臨床及臨床議題. 六、臨床安全性及藥物安全監測之要求」修訂為”(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。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。”。</p>
<p>(二)<u>藥物安全監測計畫</u>內，應說明產品發展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。</p>	<p>(二)<u>藥品安全監視計畫</u>內，應說明產品之已知風險，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。</p>	<p>依【 Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMA. 26 February 2015.</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) P10-11/12 修訂為”...應說明產品之<u>已知風險</u>”，原文如後” 6. <i>Pharmacovigilance plan. .... The risk management plan of the biosimilar should always take into account <u>identified and potential risks</u> associated with the use of the reference product...</i>”。</p>
<p>九、適應症擴增</p> <p>若生物相似性藥品與參考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，亦可外推至參考品所取得的其他適應症與病患族群。若速效或短效胰島素預計採幫浦</p>	<p>八、適應症擴增</p> <p>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患族群。若速效或短效胰島素預計採幫浦</p>	<p>標號調整及文句修訂為”參考藥品所取得的其他適應症與病患族群。”。</p> <p>因原參考指引【Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMA. 26</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>(pump) 給藥，則可能需提供額外的安定性試驗資料。</p>	<p>(pump) 給藥，則可能需提供額外的安定性試驗資料。</p>	<p>February 2015.            EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】中適應症擴增段落規範皮下給藥產品可外推至靜脈劑型之考量，因此不因「參、非臨床及臨床議題」新增之「八、療效與安全性之外推(extrapolation)」而刪除，原文如後” <u>7. Extrapolation of indication</u>            Demonstration of biosimilarity based on the physicochemical and functional characterisation, the pharmacokinetic and, where needed, pharmacodynamic profiles and absence of safety issues with subcutaneous use will allow extrapolation to intravenous use, if applicable, and to other indications and patient</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		populations licensed for the reference product.”。

## 參、重組人類顆粒細胞群落刺激因子

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
參、重組人類顆粒細胞群落刺激因子	<p>參、重組人類顆粒細胞群落刺激因子</p> <p><u>一、簡介</u></p> <p><u>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。</u></p>	<p>依【Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (rG-CSF). EMA. 26 July 2018. EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005 Rev 1. Committee for Medicinal Product for Human Use (CHMP)】P3/6 新增“<u>一、簡介...</u>”，原文如後”1. <i>INTRODUCTION</i></p> <p>The marketing authorisation application dossier of a new recombinant Granulocyte Colonystimulating Factor (rG-CSF)-containing medicinal product <u>claimed to be similar to a reference medicinal product already authorised</u> in the EU shall provide the demonstration of comparability of the product applied for to this reference medicinal product.”。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>重組人類顆粒細胞群落刺激因子，是由 174 個胺基酸組成的多胜肽單鏈蛋白質，其中一個酰胺酸殘基經過氧原子端的醣化修飾。</p>	<p>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。</p>	<p>將原“一、重組人類顆粒細胞群落刺激因子的定義”移至此段落並依【Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (rG-CSF). EMA. 26 July 2018. EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005 Rev 1. Committee for Medicinal Product for Human Use (CHMP)】P3/6 修訂為”...，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。”，原文如後” I. INTRODUCTION...Human G-CSF is a single polypeptide chain protein of 174 amino acids with O-glycosylation at one threonine residue. Recombinant G-CSFs produced in E. coli (filgrastim) and in CHO (lenograstim) are in</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>人類顆粒細胞群落刺激因子的作用，是藉由目標細胞的<u>跨膜受體</u>，在與配體結合後，形成同寡聚複合物。人類顆粒細胞群落刺激因子的受體，目前已鑑別出數種異構物，這是由於訊息 RNA 剪接時，其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，<u>受體的單一親和力</u>，<u>調控了作用機制</u>。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。</p>	<p>人類顆粒細胞群落刺激因子(<u>G-CSF</u>)的作用，是藉由與目標細胞上的<u>穿膜受體 (transmembrane receptor)</u> 結合後，形成同寡聚複合物(<u>homo-oligomeric complexes</u>)。目前已鑑別出數種 <u>G-CSF 的受體之異構物</u>，這些異構物是由於 <u>RNA 選擇性剪接 (alternative RNA splicing)</u>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，<u>rG-CSF 作用也是藉由單一親和力受體來達成作用</u>。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。</p>	<p><u>clinical use. Compared to the human and to the mammalian cell culture derived G-CSF, the E. coli protein has an additional amino-terminal methionine and no glycosylation. ....”</u> 。</p> <p>修訂為”人類顆粒細胞群落刺激因子(<u>G-CSF</u>)的作用，是藉由與目標細胞上的<u>穿膜受體(transmembrane receptor)</u> 結合後，形成同寡聚複合物 (<u>homo-oligomeric complexes</u>) 。目前已鑑別出數種 <u>G-CSF 的受體之異構物</u>，<u>這些異構物是由於 RNA 選擇性剪接(alternative RNA splicing)</u>造成細胞內序列有所差異之結果，...因此，<u>rG-CSF 作用也是藉由單一親和力受體來達成作用</u> 。”，原文如後” <i>1. INTRODUCTION...Effects of G-CSF on the target cells are mediated through its <u>transmembrane receptor</u> that forms homo-oligomeric complexes upon ligand binding. Several isoforms of the <u>G-CSF receptor</u> arising from alternative RNA splicing leading</i></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>to differences in the intracytoplasmic sequences have been isolated. One soluble isoform is known. However, the extracellular, ligand-binding domains of the known isoforms are identical. Consequently, <u>the effects of rG-CSF are mediated via a single affinity class of receptors.</u></p> <p>Antibodies to the currently marketed E. coli derived rG-CSF occur infrequently. These have not been described to have major consequences for efficacy or safety. RG-CSF is administered subcutaneously or intravenously. Possible patient-related risk factors of immune response are unknown.”。</p>
<p><u>一、重組人類顆粒細胞群落刺激因子的定義</u></p> <p><u>臨床上使用之重組人類顆粒細胞群落刺激因子，是利用 DNA 重組技術，以大腸桿菌、哺乳動物細胞等表現系統生產而來。該藥</u></p>	<p><del>一、重組人類顆粒細胞群落刺激因子的定義</del></p> <p><del>臨床上使用之重組人類顆粒細胞群落刺激因子，是利用 DNA 重組技術，以大腸桿菌、哺乳動物細胞等表現系統生產而來。該藥</del></p>	<p>移至”一、簡介”段落。</p>



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p><u>物具有與人類顆粒細胞群落刺激因子相同的胺基酸序列，以及一個游離的半胱胺醯殘基和二個雙硫鍵。大腸桿菌表現之人類顆粒細胞群落刺激因子，若相較於人類和哺乳動物細胞培養而衍生者，其含有額外一個氨基終端的甲硫胺酸，且無醣化修飾。</u></p>	<p><del>物具有與人類顆粒細胞群落刺激因子相同的胺基酸序列，以及一個游離的半胱胺醯殘基和二個雙硫鍵。大腸桿菌表現之人類顆粒細胞群落刺激因子，若相較於人類和哺乳動物細胞培養而衍生者，其含有額外一個氨基終端的甲硫胺酸，且無醣化修飾。</del></p>	
<p>五、非臨床試驗</p> <p>(二)藥效學試驗</p> <p>2. 體內試驗：應使用缺乏或非缺乏嗜中性白血球的<u>活體</u>啮齒類動物模式，來比較生物相似性藥品和參考藥品之藥效學作用。</p>	<p><del>五四、非臨床試驗</del></p> <p>(二)藥效學試驗</p> <p>2. 體內試驗：應使用缺乏或非缺乏嗜中性白血球的<u>體內</u>啮齒類動物模式，來比較生物相似性藥品和參考藥品之藥效學作用。</p>	<p>標號調整及依【 Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (rG-CSF). EMA. 26 July 2018. EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005 Rev 1. Committee for Medicinal Product for Human Use (CHMP)】 P3/6 修訂為”...嗜中性白血球的<u>體內</u>啮齒類動物模式...”，原文如後”4. MAIN GUIDELINE TEXT 4.1. NON-CLINICAL STUDIES. Pharmacodynamic studies. <i>In vivo studies:</i></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<i>In vivo</i> rodent models, neutropenic and non-neutropenic, should be used to compare the pharmacodynamic effects of the test and the reference medicinal product. “。
<p>六、毒理試驗</p> <p>(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<u>重複劑量</u>毒性研究中執行。</p>	<p>六五、毒理試驗</p> <p>(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<u>重覆劑量</u>毒性研究中執行。</p>	<p>標號調整及“<u>重複劑量</u>”修訂為“<u>重覆劑量</u>”。</p>
<p>七、臨床試驗</p> <p>(一)藥動學試驗</p> <p>1. <u>生物相似性藥品和參考藥品之相對藥動學特性</u>，應藉皮下及靜脈注射單一劑量之交叉研究予以確定。</p> <p>2. 曲線下總面積(AUC)為主要的藥動學參數；次要參數為最高血中濃度(C<sub>max</sub>)和排</p>	<p>七六、臨床試驗</p> <p>(一)藥動學試驗</p> <p>1. 應藉皮下及靜脈注射單一劑量之交叉試驗設計之研究，<u>比較生物相似性藥品和參考藥品之藥動學特性</u>。</p> <p>2. 曲線下總面積(AUC)為主要的藥動學參數；次要藥動學參數為最高血中濃度(C<sub>max</sub>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 標號調整及依【Annex to guideline on similar biological medicinal products Containing biotechnology-derived proteins as active substance:Non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing recombinant Granulocyte-colony stimulating factor. EMA. 22 February 2006. MEA/CHMP/BMWP/31329/2005</li> </ul>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>除半衰期(T<sub>1/2</sub>)。</p> <p>3. 應遵循證明生體相等性的一般原則。</p>	<p>和排除半衰期(T<sub>1/2</sub>)。</p> <p>3.證明生體相等性的一般原則應遵循藥品</p>	<p>Rev 1. Committee for Medicinal Product for Human Use (CHMP)】P4/6 修訂為”1. 應藉皮下及靜脈注射單一劑量之交叉試驗設計之研究，<u>比較生物相似性藥品和參考藥品之藥動學特性。</u>”，原文如後” 4.2. <i>CLINICAL STUDIES Pharmacokinetic studies</i> The <u>pharmacokinetic properties</u> of the similar biological medicinal product and the reference medicinal product should be compared in single dose crossover studies using subcutaneous and intravenous administration. The primary PK parameter is AUC and the secondary PK parameters are Cmax and T1/2. <u>The general principles for demonstration of bioequivalence are applicable.</u> 。</p> <p>● 修訂生體相等性遵循法規為”藥品生</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<u>生體可用率及生體相等性作業準則。</u>	體可用率及生體相等性試驗準則”。
(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，應該選擇健康受試者。	(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，應選擇健康人作為試驗受試者。	修訂為”(二)藥效學試驗 1...應選擇健康人作為試驗受試者。”、“2. 所選擇之試驗劑量，...了解不同劑量下的藥效反應。”、“3....
2. 所選擇之劑量，應位於劑量-反應曲線直線上升的範圍。多種劑量的研究，將有助於了解重組產物的藥效。	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。	而 CD34+細胞計數應作為次要的藥效學指標。”及”4. 應合理說明可比較性範圍之適當性。”，原文如後” 4.2. <i>CLINICAL STUDIES Pharmacodynamic studies...The</i>
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，而以 CD34+ 細胞計數作為次要的藥效指標。	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學指標，而 CD34+細胞計數應作為次要的藥效學指標。	absolute neutrophil count (ANC) is the relevant pharmacodynamic marker for the activity of r-GCSF.The pharmacodynamic effect of the test and the reference medicinal products should be compared
4. 可比較性範圍之適當性，應證明之。	4. 應合理說明可比較性範圍之適當性。	in <u>healthy volunteers</u> . The <u>selected dose</u> should be in the linear ascending part of the dose response curve. <u>Studies at more than one dose level may be useful</u> . The CD34+ cell

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p><u>count should be reported as a secondary PD endpoint. The comparability range should be justified.”。</u></p>
<p>(三)臨床療效試驗</p> <p>1. 比較<u>驗證</u>的臨床模式，應針對同一類型病患(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。<u>對於已知會造成嚴重嗜中性白血球減少(包括減少的頻率與期間)的化療</u>，比較性試驗僅需二種治療組別。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。</p>	<p>(三)臨床療效試驗</p> <p>1. 比較<u>性試驗</u>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。<u>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</u>，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<u>三個</u>試驗組別。</p>	<p>修訂為”(三)臨床療效試驗. 1. 比較<u>性試驗</u>的臨床模式，應針對同一類型病人...<u>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</u>，比較性試驗僅需二個治療組別。...<u>三個</u>試驗組別。”，原文如後” 4.2. <i>CLINICAL STUDIES Clinical efficacy studies...The recommended clinical model for <u>the demonstration of comparability</u> of the test and the reference medicinal product is the prophylaxis of severe neutropenia after cytotoxic chemotherapy in a homogenous patient group (e.g. tumour type, previous and planned chemotherapy as well as disease stage). This</i></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		model requires a chemotherapy regimen that is known to induce a severe neutropenia in patients. <u>A two-arm comparability study is sufficient in chemotherapy models with known frequency and duration of severe neutropenia.</u> If other chemotherapy regimens are used, a three arms trial, including placebo, may be needed.”。
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。	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( <u>febrile neutropenia</u> )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。	“發熱性嗜中性白血球減少症”新增原文”( <u>febrile neutropenia</u> )”。
3. 若以化療導致的嗜中性白血球減少症	3. 若以化療導致的嗜中性白血球減少症	修訂為”3. ...來證明生物相似性藥品的臨

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>為臨床研究模式，來證明生物相似性藥品的臨床可比較性，則其結果可推論至參考藥品其它作用機制相同的適應症。</p>	<p>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。</p>	<p>床可比較性(相似性)，則其結果可外推...”，原文如後” 4.2. <i>CLINICAL STUDIES Clinical efficacy studies...Demonstration of the <u>clinical comparability</u> in the chemotherapy-induced neutropenia model will <u>allow the extrapolation of the results</u> to the other indications of the reference medicinal product if the mechanism of action is the same....”。</i></p>
<p>4. 其他可選擇的臨床試驗模式，包括健康受試者體內藥效學試驗，需證明該模式足以進行比較性研究。試驗委託者應尋求專家意見，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。</p>	<p>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。申請者者應諮詢法規單位意見，包含研究設計和期間、劑量選擇、療效及藥效學指標，和可比較性的臨界值(margin)。</p>	<p>修訂為”4. ...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。申請者者應諮詢法規單位意見，...臨界值(margin)。”，原文如後” 4.2. <i>CLINICAL STUDIES Clinical efficacy studies...Alternative models, including pharmacodynamic studies in <u>healthy volunteers</u>, may be pursued for the</i></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<u>demonstration of comparability if justified. In such cases, the sponsor should seek for scientific advice for study design and duration, choice of doses, efficacy / pharmacodynamic endpoints, and comparability margins.”。</u>
<p>八、臨床安全性</p> <p>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患收集而來；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。</p>	<p><u>(四)臨床安全性</u></p> <p>臨床安全性的資料，應由比較性的臨床試驗中重複用藥的<u>病人</u>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。</p>	<p>標號調整及”病患”修訂為”病人”。</p>
<p>九、藥物安全監測計畫</p> <p><u>(一)在核准程序中，申請人應該提出符合現行法規之風險管理程序/藥物安全監測計</u></p>	<p><u>七、藥品安全監視計畫</u></p> <p><u>(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。若參考藥品有被要</u></p>	<p>標號調整及依「參、非臨床及臨床議題. 六、臨床安全性及藥物安全監測之要求」修訂為”(一)申請人應依藥品安全監視管理辦法</p>



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
畫。	<u>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。</u>	<u>訂定藥品安全監視計畫。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。”。</u>

## 肆、重組人類紅血球生成素

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>肆、重組人類紅血球生成素</p> <p>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</p>	<p>肆、重組人類紅血球生成素</p> <p>一、簡介</p> <p>申請重組人類紅血球生成素(recombinant human erythropoietin)之生物相性藥品，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。</p> <p>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</p>	<p>依【 Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins. EMA. 28 June 2018. EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】 P3/8 新增“一、簡介”，原文如後” 1. Introduction (background)...The Marketing Authorisation (MA) application dossier of a new epoetin claimed to be similar to a reference product already authorised, shall provide the demonstration of comparable quality, safety and efficacy of the product applied for to a reference product authorised in the EU....”。</p> <p>將“一、重組人類紅血球生成素之定義”移至此段落。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
成。	成。 <u>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。</u>	
<u>一、重組人類紅血球生成素之定義</u> <u>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，影響藥動學、藥物療效、安全性和免疫原性。</u>	<del>一、重組人類紅血球生成素之定義</del> <u>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，影響藥動學、藥物療效、安全性和免疫原性。</u>	移至”一、簡介”。
<u>三、適用範圍</u> <u>本章節主要在說明含重組人類紅血球生成素的藥品，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。</u>	<u>三、適用範圍</u> <u>本章節說明重組人類紅血球生成素，在申請生物相性藥品時的非臨床和臨床的要求。</u>	文句修訂為”本章節 <u>說明重組人類紅血球生成素，在申請生物相性藥品時的非臨床和臨床的要求。</u> ”。

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>四、非臨床試驗</p> <p><u>(一)在進行臨床開發之前，應進行非臨床試驗：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。</u></p>	<p>四、非臨床試驗</p> <p><u>有關重組人類紅血球生成素之生物相似藥品的非臨床開發，應採取階段式的步驟來評估生物相似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。</u></p>	<p>依【Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins. EMA. 28 June 2018. EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P4/8 修訂為”<u>有關重組人類紅血球生成素之生物相似藥品的非臨床開發，應採取階段式的步驟來評估生物相似藥品和參考藥品之間的相似性。...</u>”，原文如後” 4. <i>Non-clinical studies</i></p> <p><u>As regards non-clinical development, a stepwise approach should be applied to evaluate the similarity of the biosimilar and reference medicinal product. Non-clinical studies should be performed before initiating clinical trials. In vitro studies should be conducted first and a decision then made as to the extent of what, if any, in vivo work will be required. General guidance on the stepwise approach is provided in the “Guideline on</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues”. <u>The approach taken will need to be fully justified in the non-clinical overview.</u> 。
<p><u>(二)藥效學試驗</u></p> <p>1. <u>體外試驗：生物相似性藥品和參考藥品之間，任何反應性的改變，都需要藉由數種比較性生物測試所得到的資料(如受體結合的研究、細胞增生試驗)，仔細評估。；部分數據可引用與品質有關的生物測定數據。</u></p>	<p><u>(一)體外試驗</u></p> <p><u>為比較生物相似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)。</u></p> <p><u>若可達成，其分析方法應依據相關指引進行標準化及確效。</u></p>	<p>標號調整及修訂為”<u>(一)體外試驗</u></p> <p><u>為比較生物相似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)。</u></p> <p><u>若可達成，其分析方法應依據相關指引進行標準化及確效。</u>”，原文如後” 4. <i>Non-clinical studies...In vitro studies</i> <u>In order to compare differences in biological activity between the similar and the reference medicinal product, data from comparative bioassays should be provided, including receptor-binding studies and functional assays</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		(e.g. cell proliferation assays in human cell lines). Wherever possible, analytical methods should be standardised and validated according to relevant guidelines....”。
<p>2. <u>體內試驗：應該利用適當的動物試驗，來定量比較生物相似性藥品和參考藥品的紅血球再生作用。其它關於紅血球再生活性的資料，也可重覆劑量之毒性試驗收集，或其他的特定設計試驗(例如：中華藥典紅血球增多症說明，以及或正紅血球性貧血之小鼠測定法；部分數據可引用與品質有關的生物測定數據)。</u></p>	<p><u>(二)體內試驗</u></p> <p><u>一般而言，不建議進行比較性的動物體內試驗。</u></p> <p><u>品質相關之生物測定可能已有生物相似藥品的紅血球生成效力的量測資料。</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>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。</u></p>	<p>標號調整及修訂為”<u>(二)體內試驗</u></p> <p><u>一般而言，不建議進行比較性的動物體內試驗。...</u>”，原文如後” 4. <i>Non-clinical studies...In vivo studies</i></p> <p><u>Generally, comparative in vivo studies in animals are not recommended. Potency measurement of the erythrogenic effects of the similar biological medicinal product may already be available from quality-related bioassays (e.g. the European Pharmacopoeia normocythaemic mouse assay).</u></p> <p><u>Measurement of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters is expected to be included in clinical studies and similar</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p><u>studies in animals are usually not expected to contribute additional relevant information to the biosimilarity exercise. Such studies as well as toxicological studies should only be considered in specific cases, as explained in the “Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.”</u>。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p><u>(三)毒理試驗</u></p> <p>1. <u>必須提供至少一種在相關的動物(如大鼠)所執行的重覆劑量毒性試驗結果資料。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。</u></p> <p>2. <u>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。</u></p> <p>3. <u>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。</u></p>	<p><del>(三)毒理試驗</del></p> <p>1. <del>必須提供至少一種在相關的動物(如大鼠)所執行的重覆劑量毒性試驗結果資料。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。</del></p> <p>2. <del>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。</del></p> <p>3. <del>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。</del></p>	<p>已合併至前述”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。”</p>
<p>五、臨床試驗</p> <p>(一)藥動學試驗</p> <p>1. <u>生物相似性藥品和參考藥品之間，其彼此相對的藥動學特性，應以欲申請之給</u></p>	<p>五、臨床試驗</p> <p>(一)藥動學試驗</p> <p><u>應以欲申請之給藥途徑進行單一劑量之又試驗設計之研究，通常為皮下及靜脈注</u></p>	<p>依【Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins. EMA. 28 June 2018. EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human</p>



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p><u>藥途徑進行單一劑量之交叉研究，通常為皮下及靜脈注射給藥。</u></p>	<p><u>射給藥，以比較生物相似性藥品和參考藥品之藥動學特性。</u></p>	<p>Use (CHMP)】P4/8 修訂為”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。”，原文如後” 5. <i>Clinical studies</i>  5. 1 <i>Pharmacokinetic (PK) studies</i>  <u>The pharmacokinetic properties of the similar biological medicinal product and the reference product should be compared in single dose crossover studies for the routes of administration applied for, usually including both subcutaneous and intravenous administration. ° ...”</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>2. <u>臨床試驗受試者，以健康志願者較適。</u> 選擇的劑量應在劑量-反應曲線的敏感部分。藥物動力學參數為曲線下總面積(AUC)、最高血中濃度(C<sub>max</sub>) 和排除半衰期(T<sub>1/2</sub>)或清除率 (CL/F)。</p> <p>3. <u>事先界定等效性的臨界值，並針對臨床試驗背景，證明界定的合理性。</u></p> <p>4. 試驗設計時，應考量紅血球生成素於靜脈注射及皮下注射，<u>其排除半衰期(T<sub>1/2</sub>)及劑量依賴性清除率的差異。</u></p>	<p><u>健康人為較合適的試驗受試者。</u>選擇的試驗劑量應在劑量-反應曲線的敏感部分。應<u>評估藥動學參數包含曲線下總面積(AUC)、最高血中濃度(C<sub>max</sub>) 和排除半衰期(T<sub>1/2</sub>)或清除率 (CL/F)。</u></p> <p><u>應事先界定相等性區間範圍，並說明其合理性。</u></p> <p><u>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<sub>1/2</sub>)差異，以及具劑量依賴性之清除率特性。</u></p>	<p>修訂為”<u>健康人為較合適的試驗受試者。...應評估藥動學參數包含曲線下總面積...應事先界定相等性區間範圍，並說明其合理性。...</u>”，原文如後”” 5. <i>Clinical studies</i></p> <p>5. 1 <i>Pharmacokinetic (PK) studies</i> ...<u>Healthy volunteers are considered an appropriate study population.</u> The selected dose should be in the sensitive part of the dose-response curve. <u>The pharmacokinetic parameters of interest include AUC, C<sub>max</sub> and T<sub>1/2</sub> or CL/F. Equivalence margins have to be defined a priori and appropriately justified. Differences in T<sub>1/2</sub> for the IV and the SC route of administration and the dose dependence of clearance of epoetin should be taken into account when designing the studies.</u>”。</p>
(二)藥效學試驗：	(二)藥效學試驗：	依【Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>1. <u>最好納入藥效學研究於比較性藥物動力學研究中</u>，所選擇之劑量應位於劑量-反應曲線的直線上升的<u>區域</u>。</p> <p>2. <u>單一劑量之比較研究中紅血球生成素的活性測試</u>，應以網狀紅血球計數的藥效標記臨床試驗結果。</p> <p>3. <u>因網狀紅血球計數與臨床療效之關連性尚未建立</u>，因此僅能當作藥效標記，不適合做為臨床試驗之試驗指標。</p>	<p><u>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</u>，所選擇之試驗劑量應位於劑量-反應曲線的直線上升範圍。</p> <p><u>單一劑量之藥動學比較性試驗中</u>，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活性的藥效學標記。</p> <p><u>因網狀紅血球計數並非臨床療效的替代性指標(surrogate marker)</u>，因此不適合做為臨床試驗之試驗指標。</p>	<p>products containing recombinant erythropoietins. EMA. 28 June 2018. EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P5/8 修訂為”<u>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</u>，...<u>單一劑量之藥動學比較性試驗中</u>，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活性的藥效學標記。<u>因網狀紅血球計數並非臨床療效的替代性指標(surrogate marker)</u>，因此...”’，原文如後”</p> <p>5.2 Pharmacodynamic (PD) studies</p> <p><u>Pharmacodynamics should preferably be evaluated as part of the comparative pharmacokinetic studies.</u> The selected dose should be in the linear <u>ascending part</u> of the dose-response curve. In single dose studies, <u>reticulocyte count is the most relevant and</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p><u>therefore recommended pharmacodynamic marker</u> for assessment of the activity of epoetin. On the other hand, <u>reticulocyte count is not an established surrogate marker for efficacy of epoetin</u> and therefore not a suitable endpoint in clinical trials.”</p>
<p>(三)臨床療效試驗</p> <p>2. 療效驗證試驗應採雙盲設計以避免偏差；或至少<u>參與研究決策</u>(例如劑量調整)的人員，需對治療組別的資料保持盲性。</p> <p>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。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。</p>	<p>(三)臨床療效試驗</p> <p>2. 療效驗證試驗應採雙盲設計以避免偏差；或至少<u>負責決策</u>(例如劑量調整)的人員，需對治療組別的資料保持盲性</p> <p>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。<u>廠商</u>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。</p>	<p>● 依【Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins. EMA. 28 June 2018. EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P5/8 修訂為” 2....或至少<u>負責決策</u>“及”4....</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p><u>廠商可選...</u>”，原文如後” Confirmatory studies should preferably be double-blind to avoid bias. If this is not possible, <u>at minimum the person(s) involved in decision-making (e.g. dose adjustment)</u> should be effectively masked to treatment allocation.... The following sections present different options and recommendations on how to demonstrate similar efficacy of two epoetin-containing medicinal products. <u>A sponsor may</u> choose from these options or modify them but should always provide sound scientific justification for the approach taken.”。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>5. 在兩種投藥途徑均證實與參考藥品有類似的療效</p> <p>(1)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。</p> <p>— 在「劑量調校階段」(correction phase)採用皮下注射紅血球生成素(如透析前族群)，並在「劑量維持階段」(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。</p>	<p>(1) 在兩種投藥途徑均證實與參考藥品有類似的療效</p> <p>1)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。</p> <p>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。</p>	<p>“劑量調校階段”修訂為“<u>血紅素矯正階段</u>”及“劑量維持階段”修訂為“<u>維持治療階段</u>”，原文如後” 5.3 <i>Clinical efficacy studies. Demonstration of efficacy for both routes of administration.</i> a) Similar efficacy for both routes of administration may be demonstrated by performing two separate clinical trials.</p> <p>The combination of a ‘<u>correction phase</u>’ study using SC epoetin (e.g. in a pre-dialysis population) and a ‘<u>maintenance phase</u>’ study using IV epoetin (e.g. in a haemodialysis population) would be expected to provide a maximum of information on the biosimilar epoetin...”。</p>
<p>— 在劑量調校階段進行的試驗，可了解</p>	<p>在血紅素矯正階段進行的試驗，可了解藥</p>	<p>“劑量調校階段”修訂為“<u>血紅素矯正階</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>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特性。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。</p>	<p>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特性。該試驗應包括未曾接受治療的病人，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。</p>	<p>段”。</p>
<p>— 在劑量維持階段進行的試驗，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；雖然在劑量調校階段進行的試驗也可能足以分析兩者間的差異。在劑量維持階段進行的試驗，需儘可能減少基礎值之異質性，以及病患之前治療延續性的影響。受試者在進入劑量維持階段試驗之前，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</p>	<p>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(<u>baseline heterogeneity</u>)，以及病人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</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ”劑量維持階段”修訂為”維持治療階段”及“劑量調校階段”修訂為”血紅素矯正階段”。</li> <li>● 修訂為”...需儘可能減少<u>基值</u>之異質性(<u>baseline heterogeneity</u>)...”’，原文如後 ” 5.3 <i>Clinical efficacy studies. Demonstration of efficacy for both routes</i></li> </ul>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>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。</p>	<p>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。</p>	<p><i>of administration.... The study design for a maintenance phase study should <u>minimise baseline heterogeneity</u> and carry over effects of previous treatments. Patients included in a maintenance phase study should be optimally titrated on the reference product (stable haemoglobin in the target range on stable epoetin dose and regimen without transfusions) for a suitable duration of time (usually at least 3 months)....”。</i></p>
<p>— 此外，若有適當資料支持，可於劑量維持階段進行皮下注射與靜脈注射之試驗。</p>	<p>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。</p>	<p>”劑量維持階段”修訂為”維持治療階段”。</p>
<p>— 在劑量調校階段與劑量維持階段所進行的試驗，紅血球生成素的劑量應以逐步</p>	<p>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</p>	<p>● 修訂為”在血紅素矯正階段與維持治療階段所進行的試驗，...以達到(血紅</p>



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>調整的方式進行，以達到<u>(調校階段試驗)或維持(維持階段試驗)目標血紅素的含量</u>。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。</p>	<p>整的方式進行，以達到<u>(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</u>。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。</p>	<p><u>素矯正階段試驗)或維持(維持治療階段試驗)血紅素目標值</u>。”，原文如後”</p> <p>5.3 Clinical efficacy studies. Demonstration of efficacy for both routes of administration....In the course of both studies, epoetin doses should be closely titrated to <u>achieve (correction phase study) or maintain (maintenance phase study) target haemoglobin concentrations</u>. The titration algorithm should be the same for both treatment groups and be in accordance with current clinical practise....”。</p>
<p>— 在劑量調校階段試驗中，「病人的血紅素目標達成率」(haemoglobin responder</p>	<p>在<u>血紅素矯正階段試驗</u>中，「病人的血紅素目標達成率」(haemoglobin responder</p>	<p>● ”劑量維持階段”修訂為”<u>維持治療階段</u>”及“劑量調校階段”修訂為”<u>血紅素</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>rate)(在沒有輸血的情況下，達到預先指定之血紅素目標的比例)，或「血紅素的改變」，是較好的主要療效指標。在劑量維持階段試驗中，「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。因此在劑量調校階段試驗與劑量維持階段試驗中，紅血球生成素的劑量均應列為共同主要療效指標。</p>	<p>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)。</p>	<p><u>矯正階段</u>”。</p> <p>● 新增原文”(co-primary endpoint)”。</p>
<p>— 計算主要療效指標所需之資料，應於適當評估期間內收集。在劑量調校階段試</p>	<p>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</p>	<p>”劑量維持階段”修訂為”維持治療階段”及“劑量調校階段”修訂為”血紅素矯正階</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>驗與劑量維持試驗中，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。</p>	<p>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。</p>	<p>段”。</p>
<p>— 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±0.5g/dl。病患輸血的需要，應列為重要的次要療效指標。</p>	<p>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±0.5g/dl。病人輸血的需要，應列為重要的次要療效指標。</p>	<p>“病患”修訂為“病人”。</p>
<p>(2) 另一個證明在兩種投藥途徑均有類似療效的方式為：</p> <p>— 在一種投藥途徑執行可比較性的臨床</p>	<p>2) 另一個證明在兩種投藥途徑均有類似療效的方式為：</p> <p>在一種投藥途徑執行比較性的臨床試驗；</p>	<p>依【Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>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<u>可比較的單劑量與多劑量(multiple dose)藥動/藥效試驗</u>。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」。</p>	<p>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<u>單劑量與多劑量(multiple dose)藥動/藥效比較性試驗相似性結果</u>。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」。</p>	<p>erythropoietins. EMA. 28 June 2018. EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P6/8 修訂為”修訂為”... 在一種投藥途徑執行<u>比較性的臨床試驗</u>...以另一種投藥途徑執行之<u>單劑量與多劑量(multiple dose)藥動/藥效比較性試驗相似性結果</u>。”，原文如後” 5.3 <i>Clinical efficacy studies. Demonstration of efficacy for both routes of administration...</i>b) Another approach to demonstrate similar efficacy for both routes of administration would be to show comparable efficacy for one route of administration in a <u>comparative clinical trial</u> and provide comparative <u>single dose and</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p><u>multiple dose PK/PD bridging data</u> in an epoetin-sensitive population (e.g. healthy volunteers) for the other route of administration. The multiple dose PK/PD study should be at least 4 weeks in duration using a fixed epoetin dosage within the therapeutic range and change in haemoglobin as primary PD endpoint....”。</p>
<p>— 由於採皮下注射的給藥方法需提供可比較性的免疫原性資料，故上述方式可採皮下注射進行可比較性的臨床試驗，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<u>比較性免疫原性</u>資料(參考「臨床安</p>	<p>由於採皮下注射的給藥方法需提供<u>免疫原性的比較性資料</u>，故上述方式可採皮下注射進行<u>比較性臨床試驗</u>，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<u>免疫原性比較性</u>資料(參考「臨床安全性」段)。在第 12 個月後，原先接受參考藥</p>	<p>修訂為”... <u>免疫原性的比較性資料</u>，故上述方式可採皮下注射進行<u>比較性臨床試驗</u>，...以取得 12 個月之<u>免疫原性比較性</u>資料...均與前 1)段所述相同。”，原文如後”  <i>5.3 Clinical efficacy studies. Demonstration of efficacy for both routes of administration....</i>  Since <u>comparative immunogenicity data</u> will always be required for SC use, if applied for,</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>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(1)段所述相同。</p>	<p>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 1)段所述相同。</p>	<p>the most reasonable approach in this alternative scenario would be to perform a clinical trial using SC epoetin and to provide PK/PD bridging data for the IV route.</p> <p>In this case, patients included in a SC study should be treated with test or reference ideally for a total of 12 months to obtain 12-month <u>comparative immunogenicity data</u> (see section 5.4 below). At this point patients on the reference medicinal product should be switched to the test product and all patients followed, e.g. for another 6 months, ...”。</p>
<p>6. 在一種投藥途徑證實與參考藥品有類似的療效： (1)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</p>	<p>(2) 在一種投藥途徑證實與參考藥品有類似的療效： 1)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</p>	<p>● 標號調整。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>試驗與<u>可比較性的臨床試驗</u>(可在<u>劑量調校階段或劑量維持階段</u>執行)。關於試驗設計、收納族群與療效指標的考量，均與 5.(1)段所述相同。</p>	<p><u>比較性臨床試驗</u>(可在<u>血紅素矯正階段或維持治療階段</u>執行)。關於試驗設計、收納族群與療效指標的考量，均與(1).1)段所述相同。</p>	<p>● “<u>可比較性的臨床試驗</u>”修訂為”<u>比較性臨床試驗</u>”，”<u>劑量維持階段</u>”修訂為”<u>維持治療階段</u>”及“<u>劑量調校階段</u>”修訂為”<u>血紅素矯正階段</u>”。</p>
<p>(2)在仿單中<u>將會清楚</u>陳述缺乏另一個給藥途徑的資料。</p>	<p>2)在仿單中<u>須清楚</u>陳述缺乏另一個給藥途徑的資料。</p>	<p>“<u>將會清楚</u>”修訂為”<u>須清楚</u>”。</p>
<p>六、臨床安全性</p> <p>(二)申請人提供的資料，應包括重組人類紅血球生成素治療<u>病患</u>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</p>	<p>六、臨床安全性</p> <p>(二)申請人提供的資料，應包括重組人類紅血球生成素治療<u>病人</u>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</p>	<p>“<u>病患</u>”修訂為”<u>病人</u>”。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
疑慮。	會引發較多的疑慮。	
<p>(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「劑量調校階段」和「劑量維持階段」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。</p>	<p>(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。</p>	<p>”劑量維持階段”修訂為”維持治療階段”及“劑量調校階段”修訂為”血紅素矯正階段”。</p>
七、藥物安全監測計畫	七、藥品安全監視計畫	● ”(二)...應特別注重罕見的嚴重不良事



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>(一)在核准程序中，申請人應提出符合現行法規之風險管理程序/藥物安全監測計畫。</p> <p>(二)風險管理計畫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。</p>	<p>(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，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。</p>	<p>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。”合併至(一)。</p> <p>● 依「參、非臨床及臨床議題. 六、臨床安全性及藥物安全監測之要求」及，修訂為”(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..。”及</p>
	<p>(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。</p>	<p>新增”(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。”。</p>
<p>八、適應症的擴增</p> <p>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；故若申請人</p>	<p>八、適應症的擴增 (<u>Extrapolation of indications</u>)</p> <p>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</p>	<p>依「參、非臨床及臨床議題. 八、療效與安全性之外推(extrapolation of indications)」修訂為”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</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p><u>可證明生物相似性藥品在腎性貧血之療效與安全性，則允許擴增至參考藥品同樣給藥途徑下的其他適應症。</u></p>	<p>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。</p>	<p><u>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。”。</u></p>

## 伍、重組人類 $\alpha$ -干擾素

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>伍、重組人類 <math>\alpha</math>-干擾素</p> <p><u>人類 <math>\alpha</math>-干擾素 2 或人類 <math>\alpha</math>-干擾素 2b</u> 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 1 與 98 之間，另一個位於半胱氨酸殘基 29 與 138 之間，<u>胺基酸序列包含可作為氧原子端醣化修飾的位置。</u></p> <p><u>重組 <math>\alpha</math>-干擾素 2 或 <math>\alpha</math>-干擾素 2b</u> 在臨床上應用相當廣泛，可單獨使用或作為合併</p>	<p>伍、重組人類 <math>\alpha</math>-干擾素</p> <p>一、簡介</p> <p><u>申請重組人類 <math>\alpha</math>-干擾素 2a 或 2 b (Recombinant human Interferonalfa 2a or 2b)之生物相性藥品，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。</u></p> <p><u>人類 <math>\alpha</math>-干擾素 2a 或 2b</u> 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 Da，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。<u>另外胺基酸序列也包含可能的 O-glycosylation 之醣化修飾的位置。</u></p> <p><u>重組 <math>\alpha</math>-干擾素 2a 或 2b</u> 在臨床上應用相當</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 與前述特定生物相似藥品附錄一致強調應提供資料證明可比性，因此新增”<u>一、簡介 申請重組人類 <math>\alpha</math>-干擾素 2a 或 2 b (Recombinant human Interferonalfa 2a or 2b)之生物相性藥品，應提供資料證明其與我國已核准之上市之參考藥品具有可比較性。</u>”。</li> <li>● 依【reflection paper. Non-clinical and clinical development of similar medicinal Products containing recombinant interferon alfa. EMA. 23 April 2009. EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P4/7 修訂為”<u>人</u></li> </ul>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
療法使用。	廣泛，可單獨使用或作為合併療法使用	<p>類 <math>\alpha</math>-干擾素 2a 或 2b...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。</p> <p>另外胺基酸序列也包含可能的 O-glycosylation 之醣化修飾的位置。重組 <math>\alpha</math>-干擾素 2a 或 2b 在臨床上應用...”，原文如後” 1. INTRODUCTION</p> <p><u>Human interferon-alfa 2a or 2b</u> are well-known and characterized proteins consisting of 165 amino acids. The non-glycosylated protein has a molecular weight of approx. 19,240 D. It contains two disulfide bonds, <u>one between the cysteine residues 1 and 98</u>, and the other</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p>between the cysteine residues 29 and 138. The sequence <u>contains potential O-glycosylation sites</u>. Physico-chemical and biological methods are available for characterisation of the proteins. <u>Recombinant Interferonalfa 2a or 2b</u> is approved in a wide variety of conditions...”。</p>
<p><u>一、重組人類 α-干擾素之定義</u>  <u>臨床上使用重組人類 α-干擾素，是利用 DNA 重組技術，以特定表現系統生產而來 (如:大腸桿菌)。</u></p>	<p><del>一、重組人類 α-干擾素之定義</del>  <del>臨床上使用重組人類 α-干擾素，是利用 DNA 重組技術，以特定表現系統生產而來 (如:大腸桿菌)。</del></p>	<p>依【reflection paper. Non-clinical and clinical development of similar medicinal Products containing recombinant interferon alfa. EMA. 23 April 2009. EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】並無此段敘述因此刪除。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>三、適應症</p> <p>重組人類 <math>\alpha</math>-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 <math>\alpha</math>-干擾素 2a 和 <math>\alpha</math>-干擾素 2b 各有不同用途，目前 <math>\alpha</math>-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。</p>	<p>三、適應症</p> <p>重組人類 <math>\alpha</math>-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 <math>\alpha</math>-干擾素 2a 和 <math>\alpha</math>-干擾素 2b 各有不同用途，目前 <math>\alpha</math>-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。</p>	<p>依【reflection paper. Non-clinical and clinical development of similar medicinal Products containing recombinant interferon alfa. EMA. 23 April 2009. EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P3/6 刪除”...”’，原文如後”1. INTRODUCTION...Recombinant Interferonalfa 2a or 2b is approved in a wide variety of conditions such as <u>viral hepatitis B and C, leukaemia, lymphoma, renal cell carcinoma and multiple myeloma.</u> The sub-types Interferons alfa 2a and 2b have different clinical uses. IFN-alfa is used alone or in combination. Interferon alfa may have</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>四、適用範圍</p> <p>本章節主要在說明含重組人類 <math>\alpha</math>-干擾素的藥品，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。</p>	<p>四、適用範圍</p> <p>本章節主要在說明含重組人類 <math>\alpha</math>-干擾素的藥品(<u>non-pegylated interferon</u>)，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。</p>	<p>several pharmacodynamic effects....”。</p> <p>新增補充說明”(non-pegylated interferon)”，原文如後” 2. SCOPE</p> <p>This product specific reflection paper presents the current view of the CHMP on the non-clinical and clinical data for demonstration of comparability of two recombinant, <u>non-pegylated</u>, Interferon alfa containing medicinal products and should be read in conjunction with the requirements laid down in the EU Pharmaceutical legislation and other relevant CHMP guidelines (see References).”。</p>
<p>五、非臨床試驗</p> <p>(二)藥效學試驗</p> <p>1. 體外試驗：</p> <p>(1) <u>生物相似性藥品和參考藥品之間，任何</u></p>	<p>五、非臨床試驗</p> <p>(二)藥效學試驗</p> <p>1. 體外試驗：</p> <p>(1) <u>可藉由數種比較性生物測試所得到的</u></p>	<p>依【reflection paper. Non-clinical and clinical development of similar medicinal Products containing recombinant interferon alfa. EMA. 23 April 2009.</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p><u>生物活性的差異，都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。部分數據可引用與品質有關的生物測定數據。若可能，應依據相關指引來標準化分析方法，並確效之。</u></p>	<p><u>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。</u></p>	<p>EMA/CHMP/BMWP/102046/2006. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P4/6 修訂為”(1) <u>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)...</u>”，原文如後” 4. <i>NON-CLINICAL STUDIES.</i> <i>Pharmacodynamics studies.</i> <i>In vitro studies: <u>In order to compare differences in biological activity between the similar and the reference medicinal product, data from a number of comparative bioassays could be provided (e.g. receptor-binding studies, antiviral effects in cell culture, antiproliferative effects on human tumour cell</u></i></p>



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p><u>lines), many of which may already be available from bioassays submitted as part of the quality dossier. Wherever possible, analytical methods should be standardised and validated according to relevant guidelines.”。</u></p>
<p>(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<u>無法與臨床反應做充分對照</u>。若可能，<u>應使用標準與精確校的分析方法來測量其活性與效度</u>。</p>	<p>(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<u>與臨床反應的相關性不佳</u>。若可能，<u>應使用標準化且經確效的分析方法來測量其活性與效度</u>。</p>	<p>修訂為”... 應了解其結果與臨床反應的<u>相關性不佳</u>。若可能，<u>應使用標準化且經確效的分析方法來測量其活性與效度</u>。”，原文如後 ” 4. <i>NON-CLINICAL STUDIES. Pharmacodynamics studies.... The limitations of studying anti-viral effects in cell culture systems expressing HCV, however, should be recognised, as <u>the results do not correlate well with clinical response.</u> Wherever</i></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		possible, <u>standardised and validated assays should be used to measure activity and potency.</u> ”。
<p>2.體內試驗：</p> <p>為利於支持臨床適應症的比較性研究，<u>可定量性的比較生物相似性藥品和參考藥品之藥效活性在：</u></p> <p>(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；</p> <p>(2)一個適合的動物腫瘤模型 (如帶有人類腫瘤的裸鼠)。或者；</p> <p>(3)一個適合的動物抗病毒模型。</p>	<p>2.體內試驗：</p> <p>為利於支持臨床適應症的比較性研究，<u>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：</u></p> <p>(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；</p> <p>(2)一個適合的動物腫瘤模型 (如帶有人類腫瘤的裸鼠)。或者；</p> <p>(3)一個適合的動物抗病毒模型。</p>	<p>修訂為”<u>，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：</u>”，原文如後” 4. <i>NON-CLINICAL STUDIES. Pharmacodynamics studies ...In vivo studies: To support the comparability exercise for the sought clinical indications, <u>the pharmacodynamic activity of the similar and the reference medicinal product could be quantitatively compared in:...</u>”。</i></p>
六、臨床試驗	六、臨床試驗	依【reflection paper. Non-clinical and clinical

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>(一)藥動學試驗：</p> <p>1. 可於健康受試者，<u>以單劑量皮下注射及靜脈給藥之交叉試驗，評估生物相似性藥品與對照藥品的藥動學特性比較。</u></p> <p>2. 主要評估參數為曲線下總面積(AUC)，次要參數為最高血中濃度(C<sub>max</sub>)及排除半衰期 T<sub>1/2</sub> 或清除率。</p> <p>3. <u>事先界定等效性的臨界值，並針對臨床試驗背景，證明界定的合理性。</u></p>	<p>(一)藥動學試驗：</p> <p>1.可於健康受試者，<u>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。</u></p> <p>2. 主要評估<u>藥動學參數</u>為曲線下總面積(AUC)，次要<u>藥動學參數</u>為最高血中濃度(C<sub>max</sub>)及排除半衰期 T<sub>1/2</sub> 或清除率。</p> <p>3. <u>應事先界定相等性區間範圍，並說明其合理。</u></p>	<p>development of similar medicinal Products containing recombinant interferon alfa. EMA. 23 April 2009. EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P4/6 修訂為”1. ...<u>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。</u>”、“” 2. 主要評估<u>藥動學參數...</u>”及” 3. <u>應事先界定相等性區間範圍，並說明其合理。</u>”，原文如後” 5. <i>CLINICAL STUDIES. Pharmacokinetic studies. The pharmacokinetic properties of the similar and the reference medicinal product could be compared in single dose crossover studies</i></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		<p><u>using subcutaneous and intravenous administration in healthy volunteers. The recommended primary pharmacokinetic parameter is AUC and the secondary parameters are Cmax and T1/2 or CL/F. Equivalence margins have to be defined a priori and appropriately justified.</u></p>
<p>(二)藥效學試驗：</p> <p>1. <u>2-細球蛋白 (2-microglobulin)、新喋呤 (neopterin)、2',5'-oligoadenylate 合成酶 (2',5'-oligoadenylate synthetase) 活性與 <math>\alpha</math>-干擾素及免疫系統間之交互作用具有相關性，因此可作為藥效標記。</u></p> <p>2. <u>應選擇位於劑量-反應曲線的直線上升區域作為試驗劑量。</u></p>	<p>(二)藥效學試驗：</p> <p>1. <u>有多種藥效學標記，例如：<math>\beta</math>2-細球蛋白 (<math>\beta</math>2-microglobulin)、新喋呤 (neopterin)、2',5'-oligoadenylate 合成酶 (2',5'-oligoadenylate synthetase) 活性被認為與 <math>\alpha</math>-干擾素及免疫系統間之交互作用具有相關性。</u></p> <p>2. <u>所選擇之試驗劑量應位於劑量-反應曲線的直線上升範圍。</u></p>	<p>修訂為” 1. <u>有多種藥效學標記，例如：<math>\beta</math>2-細球蛋白 (<math>\beta</math>2-microglobulin)...活性被認為與 <math>\alpha</math>-干擾素及免疫系統間之交互作用具有相關性。</u>”、”2. <u>所選擇之試驗劑量應位於劑量-反應曲線的直線上升範圍。</u>”及”3. 鑒於<u>每種藥效學標記於不同適應症之重要性尚不明確</u>，因此給予生物相似性藥品與參考藥品後，<u>透過全面性地比較藥效學標</u></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>3. 鑒於不清楚<u>每種藥效標記於不同適應症之相關性</u>，因此給予生物相似性藥品與參考藥品後，<u>廣泛地比較每種藥效標記</u>可提供有用的支持性數據。</p>	<p>3. 鑒於<u>每種藥效學標記於不同適應症之重要性尚不明確</u>，因此給予生物相似性藥品與參考藥品後，<u>透過全面性地比較藥效學標記</u>，可提供有用的支持性數據。</p>	<p>記，...”’，原文如後” 5. <i>CLINICAL STUDIES. Pharmacodynamic studies. There are a number of PD markers, such as <math>\beta</math>2 microglobulin, neopterin and serum 2', 5'-oligoadenylate synthetase activity, which are relevant to the interaction between Interferon-<math>\alpha</math> and the immune system. The selected doses should be in the linear ascending part of the dose-response curve. Whereas the relative importance of these effects in the different therapeutic indications is unknown a comprehensive comparative evaluation of such markers following administration of test and reference products could provide useful supporting data.”。</i></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<p>(三)臨床療效試驗</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須藉由試驗來證明具有<u>相仿</u>的臨床療效。</p> <p>1. <u>病患</u>族群：</p> <p>(1)試驗<u>病患</u>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<u>病患</u>來進行比較性療效試驗。</p>	<p>(三)臨床療效試驗</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須藉由試驗來證明具有<u>相似</u>的臨床療效。</p> <p>1. <u>病人</u>族群：</p> <p>(1)試驗<u>病人</u>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<u>病人</u>來進行比較性療效試驗。</p>	<p>“<u>病患</u>”修訂為“<u>病人</u>”。</p>
<p>(2)試驗<u>病患</u>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。</p>	<p>(2)試驗<u>病人</u>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。</p>	<p>“<u>病患</u>”修訂為“<u>病人</u>”。</p>
<p>2. 試驗設計與試驗期間：</p> <p>(1)臨床試驗建議採<u>隨機</u>、平行、以參考藥</p>	<p>2. 試驗設計與試驗期間：</p> <p>(1)臨床試驗建議採<u>隨機分派</u>、平行、以參</p>	<p>“<u>隨機</u>”修訂為“<u>隨機分派</u>”。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
品為對照組之試驗設計，試驗期間至少 48 週。	考藥品為對照組之試驗設計，試驗期間至少 48 週。	
<p>3. 療效指標：</p> <p>(1)主要療效指標：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— 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)。</li> <li>— 用來檢測 C 型肝炎病毒 RNA 的測試方法及其判定的<u>臨界值</u>皆須經過驗證。</li> <li>— 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)。</li> </ul>	<p>3. 療效指標：</p> <p>(1)主要療效指標：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— 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人測不到病毒量)。</li> <li>— 用來檢測 C 型肝炎病毒 RNA 的測試方法及其判定的<u>閾值(cut-off)</u>皆須經過驗證並<u>論述其合理性</u>。</li> <li>— 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)。</li> </ul>	<p>依【reflection paper. Non-clinical and clinical development of similar medicinal Products containing recombinant interferon alfa. EMA. 23 April 2009. EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P5/6 修訂為”—— 用來檢測 C 型肝炎病毒 RNA 的測試方法及其判定的<u>閾值(cut-off)</u>皆須經過驗證並<u>論述其合理性</u>。”，原文如後” 5. <i>CLINICAL STUDIES. EFFICACY. Endpoints. Primary: Virologic response as measured by the proportion of patients with undetectable levels of HCV</i></p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		RNA by quantitative PCR at week 12. The assay used to measure HCV RNA and the <u>cut-off applied should be justified</u> . A 2-log decrease in viral load may be a co-primary endpoint....”。
七、臨床安全性 (一)臨床安全性資料，由比較性療效試驗中重複用藥的病患收集而來。	七、臨床安全性 (一)臨床安全性資料， <u>是</u> 由比較性療效試驗中重複用藥的 <u>病人</u> 收集而來。	“ <u>病患</u> ”修訂為“ <u>病人</u> ”。
(二)安全性資料收集時間須包括治療期間並加上 24 週的追蹤時間， <u>其數量應</u> 足以評估不良反應的特性。	(二)安全性資料收集時間須包括治療期間並加上 <u>後續</u> 24 週的追蹤時間， <u>受試者人數</u> 須足以評估不良反應的特性。	依【reflection paper. Non-clinical and clinical development of similar medicinal Products containing recombinant interferon alfa. EMA. 23 April 2009. EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P5/6 修訂為“(二)... <u>後續</u> 24 週的追蹤時間， <u>受試者人數</u> 須...”，原文如後”



2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
		5. <i>CLINICAL STUDIES. EFFICACY. SAFETY.</i> Safety data should be collected from patients after repeated dosing in a comparative clinical trial over the treatment period <u>plus 24 weeks of follow-up.</u> <u>The number of patients</u> should be sufficient for the comparative evaluation of the adverse effect profile...”。
(四)針對常見不良事件(例如類流感病症、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 <u>相仿</u> 的安全特性。	(四)針對常見不良事件(例如類似流感的 <u>症狀</u> 、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 <u>相似</u> 的安全特性。	“病症”修訂為”症狀”。 “相仿”修訂為”相似”。
(五)免疫原性： 1. 應提供可比較性的免疫原性資料(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 24 週的追蹤時間。	(五)免疫原性： 1. 應提供 <u>免疫原性的比較性</u> 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 <u>後續 24 週</u> 的追蹤時間。	“ <u>可比較性的免疫原性資料</u> ”修訂為” <u>免疫原性的比較性資料</u> ”。
3. 對於發生以下情形的受試 <u>病患</u> ，皆應仔細評估其免疫原性：	3. 對於發生以下情形的受試 <u>者</u> ，皆應仔細評估其免疫原性：	“受試 <u>病患</u> ”修訂為”受試 <u>者</u> ”。

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
<ul style="list-style-type: none"> <li>— 對治療沒有反應</li> <li>— 初始治療期間失去治療反應</li> <li>— 發生未預期的不良反應或已知的免疫性反應</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— 對治療沒有反應</li> <li>— 初始治療期間失去治療反應</li> <li>— 發生未預期的不良反應或已知的免疫性反應</li> </ul>	
<p>八、藥物安全監測計畫：</p> <p>(一)在核准程序中，申請人應該提出符合現行法規之風險管理程序/藥物安全監測計畫。</p>	<p>八、藥品安全監視計畫：</p> <p>(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。</p>	<p>依「參、非臨床及臨床議題. 六、臨床安全性及藥物安全監測之要求」修訂為”(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。”及”(三)若參考藥品有被</p>
<p>(二)藥物安全監測計畫內，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。</p>	<p>(二)藥品安全監視計畫內，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。</p> <p>(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</p>	<p>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。”。</p>

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<u>風險管理計畫。</u>	
<p>九、適應症的擴增應符合下述原則：</p> <p>(一)如果作用機轉相同，且可提出合理說明，則允許擴增至其他適應症。</p> <p>(二)如果作用機轉不同，擬進一步擴增其他適應症，則須依現今的科學知識提出合理證明。</p>	<p><del>九、適應症的擴增應符合下述原則：—</del></p> <p><del>(一)如果作用機轉相同，且可提出合理說明，則允許擴增至其他適應症。—</del></p> <p><del>(二)如果作用機轉不同，擬進一步擴增其他適應症，則須依現今的科學知識提出合理證明。—</del></p>	<p>適應症擴增回歸參考本基準本文「參、非臨床及臨床議題」新增之「八、療效與安全性之外推(extrapolation)」，因此刪除。</p>

## 陸：生物相似性單株抗體藥品

104年12月公告修訂「生物相似單株抗體藥品查驗登記基準」因與110年10月「生物相似藥品查驗登記基準」內文多處重複，因此將重複處(詳見下表變更前後對照表)刪除回歸「生物相似藥品查驗登記基準」參考相關章節，且將未重複章節以「陸、生物相似單株抗體藥品」形式併入生物相似藥品基準之「附錄一：特定生物相似藥品之產品基準」。

104年12月修訂版	草案修改內容	說明
<u>生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準</u> 前言...	<u>陸：生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準</u> 前言... 目錄...	因應併入「生物相似藥品查驗登記基準」之「附錄一：特定生物相似藥品之產品基準」，修訂標題為「 <u>陸：生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準</u> 」及刪除前言。
<u>第一章、總則</u>	<u>第一章、總則</u> 一、 <u>簡介</u> <u>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。</u>	為與其它附錄格式一致，新增此段落。
<u>第二章、品質議題</u>	<u>第二章、品質議題</u> 二、 <u>相似性單株抗體特性的分析</u>	● 為與其它附錄格式一致，標號、格式及小標題文字調整。

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p>一、 主成分</p> <p>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相似。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：<u>N 端或 C 端部分少數胺基酸的截斷(例如：常見於單株抗體 C 端離胺酸 Lysine 之異質性)</u>，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。</p>	<p>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：<u>N 端谷氨酸環化 (pyroglutamate)或 C 端離胺酸(Lysine)截斷</u>，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。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 依「壹、總則 三、基本原則 (二)參考藥品“(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...”」，將”... 參考藥品相似...”修訂為”... 具分析可比較性...”。</li> <li>● 補充說明”N 端”胺基酸修飾，修訂為”... 例如：<u>N 端谷氨酸環化 (pyroglutamate)或 C 端離胺酸(Lysine)截斷</u>...”。</li> </ul>
	<p>三、 適應症</p> <p><u>單株抗體藥品治療領域從免疫系統疾病涵蓋到癌症治療，治療範圍應泛，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。</u></p>	<p>為與其它附錄格式一致，參考「生物相似單株抗體藥品查驗登記基準」之前言，新增此段落。</p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p><b>第一章、總則</b></p> <p>一、 <u>適用藥品</u></p> <p>(一) 生物相似性單株抗體藥品(以下簡稱相似性單株抗體)之品質、安全及療效，如與參考藥品相似者，得適用本<u>基準</u>之規定；本基準 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。</p> <p>(二)與前項參考藥品不相似者或非屬單株抗體藥品者，皆不適用本基準之規定。</p>	<p><b>第一章、總則</b></p> <p>一四、 <u>適用藥品範圍</u></p> <p>(一)生物相似性單株抗體藥品(以下簡稱相似性單株抗體)之品質、安全及療效，如與參考藥品相似者，得適用本<u>基準</u>章節之規定；本<u>章節</u>基準未詳盡說明之處，請依中央衛生主管機關其他相關規定辦理。</p> <p>(二)非屬單株抗體藥品者或與前項參考藥品不相似者，皆不適用本<u>基準</u>章節之規定。 <u>例：與參考藥品相比，相似性單株抗體在結構和/或功能的改變 [例：醣化修飾之人為改造 (glyco-engineered)，使抗體有更高之活性/效價]，以改進或實現不同的臨床性能，不適用本<u>章節</u>之規定。</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 為與其它附錄格式一致，修訂標題名稱“適用藥品”為”適用<u>範圍</u>”，調整標號。</li> <li>● 依【 Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. EMA. 30 May 2012. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】P4/16 新增”... <u>例：與參考藥品相比，相似性單株抗體在結構和/或功能的改變 [例：醣化修飾之人為改造 (glyco-engineered)，使抗體有更高之活性/效價]，以改進或實現不同的臨床性能，不適用本<u>章節</u>基</u></li> </ul>

104 年 12 月 修 訂 版	草 案 修 改 內 容	說 明
		<p><u>準之規定。</u>”，原文如後” 2. Scope...Next-generation mAbs, defined as mAbs that are <u>structurally and/or functionally altered (for example, glyco-engineered mAbs with higher potency), in comparison to already licensed reference medicinal products, to achieve an improved or different clinical performance, are not biosimilars and therefore beyond the scope of this guideline</u>”。</p>

<p><b>二、 名詞定義</b></p> <p><u>本基準所稱生物相似性，指兩種生物藥品，於適當試驗設計下，進行比較性研究，研究結果證實兩藥品具有相似之品質、安全及療效。</u></p> <p><b>三、 參考藥品之選擇</b></p> <p><u>依循 2015 年 6 月 12 日食品藥物管理署公告「生物相似性藥品查驗登記基準」。參考藥品的選擇：</u></p> <p><u>(一) 參考藥品(R)的選擇有以下兩種方式，但生物相似藥品不得作為參考藥品的選擇：</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><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></li> <li><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></li> </ol>	<p><del><b>二、 名詞定義</b></del></p> <p><del><u>本基準所稱生物相似性，指兩種生物藥品，於適當試驗設計下，進行比較性研究，研究結果證實兩藥品具有相似之品質、安全及療效。</u></del></p> <p><del><b>三、 參考藥品之選擇</b></del></p> <p><del><u>依循 2015 年 6 月 12 日食品藥物管理署公告「生物相似性藥品查驗登記基準」。參考藥品的選擇：</u></del></p> <p><del><u>(一) 參考藥品(R)的選擇有以下兩種方式，但生物相似藥品不得作為參考藥品的選擇：</u></del></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><del><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></del></li> <li><del><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></del></li> </ol>	<p>與「壹、總則 一、定義、三、基本原則(二) 參考藥品」重複，因此刪除。</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------



(二) 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研究。然在某些臨床試驗與非臨床試驗和於早期研發階段所建立的品質目標產品概況(Quality Target Product Profile, QTPP)，或許可使用與原開發廠商其他製造廠之產品(R')作為對照組，然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非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

~~(四) 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研究。然在某些臨床試驗與非臨床試驗和於早期研發階段所建立的品質目標產品概況(Quality Target Product Profile, QTPP)，或許可使用與原開發廠商其他製造廠之產品(R')作為對照組，然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非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~~

<p>應提供適當的資料來銜接我國已核准上市的參考藥品(R)。</p> <p>2. <u>在科學層面上，用來銜接的資料應包含品質的比較，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、我國已核准上市的參考藥品(R)、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)。此外，若品質的比較結果有疑慮，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。</u></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，</u></p>	<p>提供適當的資料來銜接我國已核准上市的參考藥品(R)。</p> <p><del>2. 在科學層面上，用來銜接的資料應包含品質的比較，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、我國已核准上市的參考藥品(R)、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)。此外，若品質的比較結果有疑慮，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。</del></p> <p><del>3. 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，</del></p>	
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

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。

~~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。~~

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p>四、 <u>銜接性試驗評估</u> 申請人應申請銜接性試驗評估。</p>	<p><del>四、<u>銜接性試驗評估</u> 申請人應申請銜接性試驗評估。</del></p>	<p>依【藥品查驗登記審查準則】第 22-1 條，生物相似性藥品毋須檢送銜接性試驗評估”刪除。</p>
<p>五、 <u>藥品之製造及變更</u> 相似性單株抗體藥品之製造，應符合藥品優良製造規範。如藥品於開發期間曾進行細胞株、批量、製程、配方或製造廠之變更，應另檢具變更前後之比較性研究資料。</p>	<p><del>五、<u>藥品之製造及變更</u> 相似性單株抗體藥品之製造，應符合藥品優良製造規範。如藥品於開發期間曾進行細胞株、批量、製程、配方或製造廠之變更，應另檢具變更前後之比較性研究資料。</del></p>	<p>與「貳、品質議題 三、生物相似性藥品的製造過程」重複，因此刪除。</p>
<p><u>第二章、品質議題</u> <u>二、<u>配方賦形劑</u></u> 相似性單株抗體所使用之賦形劑，不論是否與參考藥品相同，皆應進行配方研究，以證明其適當性。不同配方應特別考量賦形劑相互作用以及直接的毒性。蛋白質對周圍的環境相當敏感，不同的賦形劑或直接包裝材料可能會影響蛋白質的降解或臨床的效用。因此，配方研究之範圍，應包括配方之安定性、主要成分與賦形劑及包裝材</p>	<p><del><u>第二章、品質議題</u> <u>二、<u>配方賦形劑</u></u> 相似性單株抗體所使用之賦形劑，不論是否與參考藥品相同，皆應進行配方研究，以證明其適當性。不同配方應特別考量賦形劑相互作用以及直接的毒性。蛋白質對周圍的環境相當敏感，不同的賦形劑或直接包裝材料可能會影響蛋白質的降解或臨床的效用。因此，配方研究之範圍，應包括配</del></p>	<p>與「貳、品質議題 三、生物相似性藥品的製造過程 (三)」重複，因此刪除。</p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
料之相容性。	料之相容性。	
<p><b>三、 不純物</b></p> <p>申請人應鑑別與定量相似性單株抗體所含之不純物，包括藥品相關與製程相關所產生的不純物。與參考藥品相比之下，如相似性單株抗體之產品相關不純物含量較高或出現參考藥品所沒有的不純物，可能需額外的藥毒理試驗探討其對安全性及有效性之影響。而製程相關不純物應盡可能於製程設計時將其減低並以先進方法偵測至符合藥典、法規或一般可接受之限量以下，必要時應有相關資料評估其對安全性之影響。</p>	<p><b>三、——不純物</b></p> <p>申請人應鑑別與定量相似性單株抗體所含之不純物，包括藥品相關與製程相關所產生的不純物。與參考藥品相比之下，如相似性單株抗體之產品相關不純物含量較高或出現參考藥品所沒有的不純物，可能需額外的藥毒理試驗探討其對安全性及有效性之影響。而製程相關不純物應盡可能於製程設計時將其減低並以先進方法偵測至符合藥典、法規或一般可接受之限量以下，必要時應有相關資料評估其對安全性之影響。</p>	與「貳、品質議題 九、純度和不純物」重複，因此刪除。
<p><b>四、 相似性單株抗體之品質特性</b></p> <p>申請人應檢送相似性單株抗體以不同原理的方法分析之品質特性資料，如物理化學性質(例如：一級、二級或更高及結構、轉譯後修飾等等)、免疫化學性質、生物活性、純度及不純物等資料。用於特性分析的方</p>	<p><b>四、——相似性單株抗體之品質特性</b></p> <p>申請人應檢送相似性單株抗體以不同原理的方法分析之品質特性資料，如物理化學性質(例如：一級、二級或更高及結構、轉譯後修飾等等)、免疫化學性質、生物活性、純度及不純物等資料。用於特性分析的方</p>	與「貳、品質議題 七、物理化學的特性」重複，因此刪除。

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p><u>法雖不一定須經過確效，然應依據科學並能提供可信及有再現性之分析結果。因此，申請人應提供特性分析方法是否足以分辨相似性單株抗體與參考藥品間差異之相關資料，以支持比較性試驗的結果。</u></p> <p><u>此外，申請人亦應執行生物相似性藥品與參考藥品之加速或壓力安定性試驗以比較兩者的降解產物。</u></p>	<p><u>法雖不一定須經過確效，然應依據科學並能提供可信及有再現性之分析結果。因此，申請人應提供特性分析方法是否足以分辨相似性單株抗體與參考藥品間差異之相關資料，以支持比較性試驗的結果。</u></p> <p><u>此外，申請人亦應執行生物相似性藥品與參考藥品之加速或壓力安定性試驗以比較兩者的降解產物。</u></p>	
<p><b>五、製程需考慮因素</b></p> <p><u>相似性單株抗體之製造過程開發應使其目標品質特性與參考藥品相當，並能達到品質一致性。目標品質特性的訂定乃基於針對參考藥品所執行之詳盡分析研究及其他公開可取得之資料。由於主成分特性（包括產品相關物質）、產品及製程相關不純物均取決於製程，因此，於製程開發時應考量細胞表現系統(expression system)、培養、純化、賦形劑、及包裝容器等因素對產品之影響。於完成品質比較性試驗或臨床試驗</u></p>	<p><b>五、製程需考慮因素</b></p> <p><u>相似性單株抗體之製造過程開發應使其目標品質特性與參考藥品相當，並能達到品質一致性。目標品質特性的訂定乃基於針對參考藥品所執行之詳盡分析研究及其他公開可取得之資料。由於主成分特性（包括產品相關物質）、產品及製程相關不純物均取決於製程，因此，於製程開發時應考量細胞表現系統(expression system)、培養、純化、賦形劑、及包裝容器等因素對產品之影響。於完成品質比較性試驗或臨床試驗</u></p>	<p>與「貳、品質議題 三、生物相似性藥品的製造過程」重複，因此刪除。</p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<u>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。</u>	<del>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。</del>	
<p><b>六、<u>分析</u>方法</b></p> <p><u>執行比較性研究之分析方法，應以相似性單株抗體與參考藥品之主成分或最終產品為對象進行開發，比較性試驗應在合理的科學性考量的狀況下，儘量以最新的科學技術為之以期能偵測品質特性相關之差異。</u></p>	<p><del>六、<u>分析</u>方法</del></p> <p><del>執行比較性研究之分析方法，應以相似性單株抗體與參考藥品之主成分或最終產品為對象進行開發，比較性試驗應在合理的科學性考量的狀況下，儘量以最新的科學技術為之以期能偵測品質特性相關之差異。</del></p>	與「貳、品質議題 六、分析方法」重複，因此刪除。
<p><b>七、<u>規格</u></b></p> <p><u>(一) 申請人訂定相似性單株抗體之成品檢驗規格時，應以參考藥品之檢驗結果作為參考標準。如所定規格明顯大於參考藥品之批次及架儲期內之差異範圍時，應說明其合理性。相似性單株抗體之檢驗規格應依據 ICH Q6B 及比較性研究所獲得之批次特性分析資料來訂定。</u></p> <p><u>(二) 申請人應以用於非臨床試驗、臨床試</u></p>	<p><del>七、<u>規格</u></del></p> <p><del>(一) 申請人訂定相似性單株抗體之成品檢驗規格時，應以參考藥品之檢驗結果作為參考標準。如所定規格明顯大於參考藥品之批次及架儲期內之差異範圍時，應說明其合理性。相似性單株抗體之檢驗規格應依據 ICH Q6B 及比較性研究所獲得之批次特性分析資料來訂定。</del></p> <p><del>(二) 申請人應以用於非臨床試驗、臨床試</del></p>	與「貳、品質議題 十、規格」重複，因此刪除。

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p><u>驗、製程確效、安定性試驗及比較性研究之藥品批次所獲得之資料，說明規格之合理性。</u></p>	<p><del>驗、製程確效、安定性試驗及比較性研究之藥品批次所獲得之資料，說明規格之合理性。</del></p>	
<p><b>第三章、非臨床試驗</b></p> <p><b>一、執行考量</b></p> <p>(一) <u>在進行臨床試驗前，應先執行非臨床試驗。</u></p> <p>(二) <u>應使用階段式步驟來評估相似性單株抗體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。</u></p> <p>(三) <u>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。</u></p>	<p><b>第三章四、非臨床試驗</b></p> <p><del>一、執行考量</del></p> <p><del>(一) 在進行臨床試驗前，應先執行非臨床試驗。</del></p> <p><del>(二) 應使用階段式步驟來評估相似性單株抗體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。</del></p> <p><del>(三) 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。</del></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 標號調整。</li> <li>● 與「參、非臨床及臨床議題 四、非臨床試驗」重複，因此刪除”一、執行考量”。</li> </ul>
<p><b>二、體外試驗</b></p> <p>(一) <u>為了仔細評估相似性單株抗體與參考藥品在生物活性的差異，通常應</u></p>	<p><b>二、體外試驗</b></p> <p><del>(一) 為了仔細評估相似性單株抗體與參考藥品在生物活性的差異，通常應</del></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 與「參、非臨床及臨床議題 四、非臨床試驗 步驟一：體外試驗(in vitro studies)」重複，刪除”(一)、(二)”。</li> </ul>



104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p><u>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。</u></p> <p><u>(二) 體外試驗應以適當批次數量的藥品來執行，且應能代表臨床試驗擬使用批次之品質。</u></p>	<p><del>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。</del></p> <p><del>(二) 體外試驗應以適當批次數量的藥品來執行，且應能代表臨床試驗擬使用批次之品質。</del></p>	
<p><u>(三) 體外試驗應包含下列相關之測定項目：</u></p> <p>…</p> <p><u>5. 如有科學上必要時，須執行額外的試驗。</u></p>	<p><del>(三)</del>、體外試驗應包含下列相關之測定項目：</p> <p>…</p> <p>5. <del>如有</del>科學上必要時，須執行額外的試驗。。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 標號調整。</li> <li>● 刪除贅字“<u>如有</u>”。</li> </ul>

<p>三、 <u>決定是否須進行體內試驗</u></p> <p>(一) <u>體外試驗仍被公認無法完全釐清某些抗體所調控之作用。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。</u></p> <p>(二) <u>評估是否需要體內非臨床試驗時，應考量下列幾點：</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>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)。</u></li> <li>2. <u>相似性單株抗體與參考藥品在品質特性上是否出現數量上的顯著差異。</u></li> <li>3. <u>配方組成的相關差異(例如：使用了極少用於單株抗體的賦形劑)。</u></li> </ol> <p>(三) <u>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</u></p>	<p><del>三、——決定是否須進行體內試驗</del></p> <p><del>(一) 體外試驗仍被公認無法完全釐清某些抗體所調控之作用。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。</del></p> <p><del>(二) 評估是否需要體內非臨床試驗時，應考量下列幾點：</del></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><del>1. 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)。</del></li> <li><del>2. 相似性單株抗體與參考藥品在品質特性上是否出現數量上的顯著差異。</del></li> <li><del>3. 配方組成的相關差異(例如：使用了極少用於單株抗體的賦形劑)。</del></li> </ol> <p><del>(三) 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</del></p>	<p>與「參、非臨床及臨床議題 四、非臨床試驗 步驟二、決定是否須進行體內試驗」重複，因此刪除。</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------

慮程度，以及是否須執行體內試驗。若由體外試驗已可獲得令人滿意的比較結果，而且未有上述列舉之各項疑慮，或是這些疑慮並不阻撓相似性單株抗體進入人體試驗，則動物體內試驗可考慮予以免除。

(四) 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。由於單株抗體的專一性極高，大多數情況下，相關物種通常係非人類靈長類動物。無論何種情形，皆應考慮體內試驗的各種限制(例如，敏感度與變異性)。若相關物種或相關模式是不可行的，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。

~~慮程度，以及是否須執行體內試驗。若由體外試驗已可獲得令人滿意的比較結果，而且未有上述列舉之各項疑慮，或是這些疑慮並不阻撓相似性單株抗體進入人體試驗，則動物體內試驗可考慮予以免除。~~

~~(四) 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。由於單株抗體的專一性極高，大多數情況下，相關物種通常係非人類靈長類動物。無論何種情形，皆應考慮體內試驗的各種限制(例如，敏感度與變異性)。若相關物種或相關模式是不可行的，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。~~

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p><b>四、<u>體內試驗</u></b></p> <p>(一) <u>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，應考量單株抗體的藥動特性與臨床用途，申請廠商應解釋試驗時程長短(包含觀察期)的選擇依據。</u></p> <p>(二) <u>若體內試驗的條件允許，應將相似性單株抗體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。</u></p> <p>(三) <u>一般而言，不建議使用非人類靈長類動物來執行重覆劑量毒性試驗。此外，</u></p>	<p><b>四、<del>——</del>體內試驗</b></p> <p><del>(一) 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，應考量單株抗體的藥動特性與臨床用途，申請廠商應解釋試驗時程長短(包含觀察期)的選擇依據。</del></p> <p><del>(二) 若體內試驗的條件允許，應將相似性單株抗體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。</del></p> <p><del>(三) 一般而言，不建議使用非人類靈長類動物來執行重覆劑量毒性試驗。此外，</del></p>	<p>與「參、非臨床及臨床議題 四、非臨床試驗 步驟 三、體內試驗(in vivo studies)」重複，因此刪除。</p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p><u>亦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)。</u></p> <p>(四) <u>由於相似性單株抗體與參考藥品所採用的製程不盡相同，可能會出現不同性質的製程相關不純物(例如：宿主細胞的蛋白質)，而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。</u></p> <p>(五) <u>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)可能會影響單株抗體的生物功能，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</u></p>	<p><del>亦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)。</del></p> <p><del>(四) 由於相似性單株抗體與參考藥品所採用的製程不盡相同，可能會出現不同性質的製程相關不純物(例如：宿主細胞的蛋白質)，而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。</del></p> <p><del>(五) 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)可能會影響單株抗體的生物功能，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</del></p>	

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p><u>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。</u></p> <p>(六) <u>相似性單株抗體不需進行其他常規之安全性試驗，例如：安全藥理試驗和生殖毒性試驗。</u></p> <p>(七) <u>一般而言，相似性單株抗體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，可能仍需要評估相似性單株抗體的局部耐受性。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。</u></p>	<p><del>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。</del></p> <p><del>(六) 相似性單株抗體不需進行其他常規之安全性試驗，例如：安全藥理試驗和生殖毒性試驗。</del></p> <p><del>(七) 一般而言，相似性單株抗體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，可能仍需要評估相似性單株抗體的局部耐受性。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。</del></p>	
<p><b>第四章 臨床試驗</b></p> <p><b>一、試驗順序</b></p> <p>(一) <u>申請人應先執行藥動學及藥效學之比較性臨床試驗，接著為臨床療效及安全性的比較試驗。在特殊情況下，進行藥動學及藥效學的比較試驗，可足以證明臨床療效之相似性。但此種狀況應提供適當的科學證據加以說明。</u></p>	<p><del>肆五、臨床試驗</del></p> <p><del>一、試驗順序</del></p> <p><del>(一) 申請人應先執行藥動學及藥效學之比較性臨床試驗，接著為臨床療效及安全性的比較試驗。在特殊情況下，進行藥動學及藥效學的比較試驗，可足以證明臨床療效之相似性。但此種狀況應提供適當的科學證據加以說明。</del></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 標號調整。</li> <li>● 與「參、非臨床及臨床議題 五、臨床試驗 (三)」重複，因此刪除”一、試驗順序”。</li> </ul>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
(二) <u>臨床試驗計畫之內容與性質，應視先前研究結果而定。</u>	(二) <u>臨床試驗計畫之內容與性質，應視先前研究結果而定。</u>	
<p><b>二、 藥動學</b></p> <p>(一) 藥動學之<u>比較性臨床試驗設計</u>，應考量臨床背景、安全性、單株抗體之藥動性質(包含標的媒介清除率、線性或非線性藥動學、時間依變性、半衰期等)，並參考藥品生體可用率及生體相等性試驗準則之規定</p>	<p><b>二(一)、藥動學</b></p> <p>(一)1. 藥動學之<u>比較性試驗設計</u>，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)，並參考藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則之規定。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 標號及其格式調整。</li> <li>● 依「參、非臨床及臨床議題 五、臨床試驗 (四)藥動學試驗 1.及 2.」修訂為”1. 藥動學之<u>比較性試驗設計</u>... 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)...及生體相等性試驗作業準則之規定。”。</li> </ul>
(二) <u>如有合理說明，建議可執行健康受試者的單劑量藥動試驗，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。</u>	(二)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， <u>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</u>	標號格式調整及依【Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. EMA. 30 May 2012. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】Page 8/16 修訂為”2. 因健康受試者在藥動的個體間變異性相對較小，

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
	<p>平行試驗設計。</p>	<p><u>因此，若可行，建議在健康受試者執行單劑量藥動學試驗，...</u>”，原文如後” 5. <i>Clinical studies. 5.1.1. Study design....</i> <u>Healthy volunteers are likely to have less variability in PK as target-mediated clearance may be less important than in patients. Hence, if feasible, a single dose study in healthy volunteers is recommended, which could provide important information on biosimilarity....</u>”。</p>
<p>(三) <u>如不適合以健康受試者執行試驗，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。在這種情形通常把藥動放在臨床療效試驗中進行為宜。</u></p>	<p><del>(三)</del>3. <u>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。</u></p>	<p>標號格式調整及修訂為”3. <u>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，...</u>。在此情形下，<u>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。</u>”，原文如後” 5. <i>Clinical studies. 5.1.1. Study design....</i><u>A study in healthy volunteers may not be possible in case of a toxic mechanism of action, or in case the information obtained would not be sufficient to establish</u></p>



104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
		<p><u>biosimilarity</u>. Under these circumstances a study in patients may be a better option. If a single dose study is not feasible in patients, a multiple dose study should be conducted....”。</p>
<p>(四) 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。</p>	<p>(四)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，<u>相關建議可參考 ICH M10</u>。</p>	<p>標號格式調整及新增參考指引 ICH M10。</p>
<p>(五) 進行<u>藥動試驗</u>所採用之<u>族群</u>可能與用以證實<u>臨床療效</u>者不同，得於<u>臨床療效試驗</u>中採樣，進行<u>族群藥動</u>之評估。其研究方法得採十大醫藥先進國家之標準。</p>	<p>(五)5. 進行<u>藥動學比較性試驗</u>所採用之<u>受試者族群</u>可能與用以證實<u>臨床相似療效</u>者不同。因此，得於<u>臨床療效比較性試驗</u>中也進行<u>藥動採樣</u>，並進行<u>群體藥動學 (population PK)</u>評估，以取得相關數據支持<u>藥動相似性</u>。其研究方法得採十大醫藥先進國家之標準。</p>	<p>標號格式調整及修訂為”5. 進行<u>藥動學比較性試驗</u>所採用之<u>受試者族群</u>可能與用以證實<u>臨床相似療效</u>者不同。因此，得於<u>臨床療效比較性試驗</u>中也進行<u>藥動採樣</u>，並進行<u>群體藥動學 (population PK)</u>評估，以取得相關數據支持<u>藥動相似性</u>。...”，原文如後” 5. <i>Clinical studies</i>. 5.1.1. <i>Study design</i>...It may be necessary to perform the <u>PK study</u> in a different <u>population from that selected</u> to establish <u>similar clinical efficacy</u>, since the most sensitive population where PK characteristics can be compared</p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
		<p>may not be the same as the most sensitive population where similar efficacy and safety can be demonstrated. In such scenarios, <u>population PK measurements during the clinical efficacy trial are recommended</u> since such data may add <u>relevant data to the overall database to claim comparability.</u> °</p>
<p>(六) 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<u>包含這兩種途徑時</u>，最好兩種給藥途徑都要進行研究。然而，<u>當皮下給藥的評估同時涵蓋吸收與排除，且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</u>，則可能可以免除靜脈給藥之評估。</p>	<p>(六)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<u>申請這兩種途徑用法時</u>，最好兩種給藥途徑都要進行研究。然而，<u>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</u>，則可能可以免除靜脈給藥之評估。</p>	<p>標號格式調整及修訂為“...相似性單株抗體欲<u>包含這兩種途徑時</u>...”修訂為”... 相似性單株抗體欲<u>申請這兩種途徑用法時</u>，...”。</p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p><b>三、 藥動試驗採樣時間</b></p> <p>(二)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之血中濃度。</p>	<p><b>三(二)、 藥動試驗採樣時間</b></p> <p>(二)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。</p>	<p>標號格式調整及修訂為”(三)...血中濃度經時曲線...”，原文如後” 5. <i>Clinical studies</i>. 5.1.2. <i>Sampling times</i>... If a multiple dose PK study in patients is used to show similarity between the biosimilar and reference medicinal product and if elimination after the last dose cannot be characterised, sampling should normally be undertaken to characterise the <u>concentration-time profile</u> both after the first dose and later, preferably at steady state....”。</p>
<p><b>四、 藥動參數</b></p> <p>(一) 依試驗設計及給藥方式，應進行比較之主要藥動參數如下：</p> <p>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<sub>0-inf</sub>)，次要參數為最高血中濃度 (C<sub>max</sub>)、到達最高血中濃度之時間(t<sub>max</sub>)、</p>	<p><b>四(三)、 藥動參數</b></p> <p>(一) 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：</p> <p>1.(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<sub>0-inf</sub>)，次要參數為最高血中濃度 (C<sub>max</sub>)、到達最高血中濃度之時間(t<sub>max</sub>)、分佈體積及半衰期等；如採單劑量試驗，以</p>	<p>標號調整。</p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p>分布體積及半衰期等；如採單劑量試驗，以皮下注射給藥時，主要參數則應包括<u>時間零至無限大之曲線下總面積及最高血中濃度</u>，次要參數為<u>到達最高血中濃度之時間、分布體積及半衰期</u>。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。</p>	<p>皮下注射給藥時，主要參數則應包括 <u>AUC<sub>0-inf</sub> 及 C<sub>max</sub></u>，次要參數為 <u>t<sub>max</sub></u>、<u>分佈體積及半衰期</u>。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。</p>	<p>本段落前半段已呈現藥動學參數之中英文，重複出現時精簡修訂為僅呈現英文”<u>AUC<sub>0-inf</sub> 及 C<sub>max</sub></u>，次要參數為 <u>t<sub>max</sub></u>”呈現。</p>
<p>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<u>截取曲線下面積(AUC<sub>0-0-τ</sub>)</u>及穩定狀態下給藥間隔時間之曲線下面積(AUC<sub>τ-ss</sub>)，次要參數為穩定狀態下的最高血中濃度(C<sub>max,ss</sub>)以及最低血中濃度(C<sub>trough,ss</sub>)。</p>	<p>2.(2) 如採多劑量試驗時，主要參數為在第一次給藥後至第二次給藥間之<u>給藥間隔時間之曲線下面積(AUC<sub>0-t</sub>)</u>及穩定狀態下給藥間隔時間之曲線下面積(AUC<sub>τ-ss</sub>)，次要參數為穩定狀態下的最高血中濃度(C<sub>max,ss</sub>)以及最低血中濃度(C<sub>trough,ss</sub>)。</p>	<p>標號格式調整及依【Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. EMA. 30 May 2012. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】Page 10/16 修訂為”2. ...在第一次給藥至第二次給藥間之<u>給藥間隔時間之曲線下面積(AUC<sub>0-t</sub>)...</u>”，原文如後”5. <i>Clinical studies. 5.1.3. PK parameters of</i></p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
		<p><i>interest. ...In a multiple dose study, the primary parameters should be the <u>truncated AUC</u> after the first administration until the second administration (<u>AUC<sub>0-t</sub></u>) and AUC over a dosage interval at steady state (<u>AUC<sub>τ</sub></u>). Secondary parameters are C<sub>max</sub> and C<sub>trough</sub> at steady state....”。</i></p>
<p><u>(二) 如發生對抗單株抗體之抗體(抗藥抗體)反應，應列入藥動評估之中，惟應注意最適當之採樣時間點。</u></p>	<p><u>(二) 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。</u></p>	<p>標號格式調整及修訂為”2. ...<u>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。</u>”，原文如後” 5. <i>Clinical studies. 5.1.3. PK parameters of interest. ... <u>Anti-drug antibodies should be measured in parallel of PK assessment using the most appropriate sampling time points....”。</u></i></p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p><b>五、 相等性之評估</b></p> <p>(二) 如<u>相似性單株抗體</u>之藥動性質，在特定適應症具有高變異性，則可能需要於該<u>臨床療效試驗</u>中，另設計探索性之藥動參數比較性試驗，<u>並據以放寬相等性臨界值</u>。</p>	<p><b>五(四)、相等性之評估</b></p> <p>(二)2.如<u>單株抗體</u>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<u>比較性試驗</u>中，另設計探索性之藥動參數比較性試驗。</p>	<p>標號格式調整及修訂為”2. 如<u>單株抗體</u>之藥動性質 ... 該臨床療效<u>比較性試驗</u>中，...”’，原文如後”5. <i>Clinical studies. 5.1.3. PK parameters of interest. .... For some reference mAbs, inter-subject variability for some parameters was reported to be considerable....</i>”。</p>

104 年 12 月 修 訂 版	草 案 修 改 內 容	說 明
<p>六、藥效指標</p> <p>(一) 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：</p> <p>(二) 以藥效指標作為臨床療效相似性的支持性資料：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 若可行，<u>藥動試驗</u>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的測量，且具足夠的靈敏度以偵測微小的差異，則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。</li> <li>2. 在<u>藥效評估</u>方面，通常缺乏明確專一的藥效指標，可能需要將重點放在非臨床藥效評估，如體外試驗。</li> </ol>	<p>六(五)、藥效指標</p> <p>(一)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：</p> <p>(二)1.以藥效指標作為臨床療效相似性的支持性資料：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1-(1)若可行，<u>藥動學</u>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。</li> <li>2-(2)在<u>藥效學</u>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。</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 標號調整。</li> <li>● 標號格式調整及修訂為”(1)若可行，<u>藥動學</u>試驗可結合藥效指標...可被精確地測量，...”。</li> <li>● 標號格式調整及修訂為”(2)在<u>藥效學</u>評估方面，通常缺乏具明確專一性的藥效指標，因此可能...”。</li> </ul>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p>(三) 以藥效指標作為臨床療效相似性的主要依據：</p> <p>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：</p> <p>(1) <u>已清楚瞭解劑量-反應的相關性。</u></p>	<p>(三)2. 以藥效指標作為臨床療效相似性的主要依據：</p> <p><del>2-</del>(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：</p> <p>(1)i. <u>劑量-反應的相關性已被清楚瞭解。</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 標號格式調整。</li> <li>● 標號格式調整及修訂為” i. <u>劑量-反應的相關性已被清楚瞭解。</u>”。</li> </ul>
<p>4. 須注意以下事項</p> <p>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可能導致給予病患過低的劑量。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，而使病患暴露在相對低劑量的單株抗體下，可能導致病患更容</p>	<p>4-(4)須注意以下事項</p> <p>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，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</p>	<p>標號格式調整。</p> <p>依【Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. 30 May 2012. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】 Page 11/16 修訂為” ...。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。”，原文如後”</p> <p>5. Clinical studies. 5.2.2. PD markers as pivotal proof of comparability...dose-</p>



104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p>易產生拮抗單株抗體的抗體，而使單株抗體的治療無效。</p>	<p>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。</p>	<p>response data may not exist for the reference mAb, and that exposing patients to a relatively low dose of the mAbs, in a worst case scenario, might also sensitize them to <u>develop anti-mAb antibodies, and, consequently, may make them treatment resistant. However, for some reference mAbs clinical conditions may exist where such studies are feasible.</u>”。</p>
<p><b>七、 臨床療效</b></p> <p>(一) 相似性單株抗體原則上應檢送我國或十大醫藥先進國所執行之相等性試驗 (<u>equivalence trial</u>)，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。</p>	<p><b>七(六)、 臨床療效</b></p> <p>(一) 1. <u>一般原則</u></p> <p>相似性單株抗體原則上應執行相等性試驗 (<u>equivalence trial</u>)，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。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 標號調整。</li> <li>● 依【 Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. 30 May 2012. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】Page 12/16 修訂為”... 應執行相等性試驗(<u>equivalence trial</u>)....” ，原文如後” 5.3. <i>Clinical Efficacy – step 2...similar clinical</i></li> </ul>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
	<p><u>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</u></p>	<p>efficacy between the similar and the reference product <u>should be demonstrated in adequately powered, randomised, parallel group comparative clinical trial(s), preferably double-blind, normally equivalence trials....</u>。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 新增”<u>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；...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。</u>”，原文如後”<u>5.3. Clinical Efficacy – step 2...For most of the clinical conditions that are licensed for mAbs, specific CHMP guidance on the clinical requirements to demonstrate efficacy exists. However, to establish comparability, deviations from these guidelines (choice of endpoint,</u></li> </ul>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
	<p><u>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。</u></p>	<p><u>timepoint of analysis of endpoint, nature or dose of concomitant therapy, etc) will be warranted in some circumstances. Such deviations need to be scientifically justified on the basis that the proposed clinical concept is designed to establish biosimilarity by employing PD markers, clinical outcomes, or both. The guiding principle is to demonstrate similar efficacy and safety compared to the reference medicinal product, not patient benefit per se, which has already been established by the reference medicinal product. Therefore, in general the most sensitive patient population and clinical endpoint is preferred to be able to detect product-related differences, if present and, at the same time, to reduce patient and disease-related factors to a minimum</u></p>

104 年 12 月 修訂版	草案修改內容	說明
	<p><u>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 (相似性), 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 (相似性) 上之敏感度, 申請者須提出論</u></p>	<p><u>in order to increase precision and to simplify interpretation. For example, patients with different disease severity and with different previous lines of treatment might be expected to respond differently, and thus differences between the study arms may be difficult to interpret, and it may remain uncertain whether such differences would be attributable to patient or disease related factors rather than to differences between the biosimilar mAb and reference mAb.”</u>。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 新增” <u>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 (相似性), ... 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</u></li> </ul>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
	<p><u>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(相似性)。</u></p>	<p><u>指標以建立可比較性(相似性)。”，原文如後” 5.3. <i>Clinical Efficacy – step 2...Comparability should be demonstrated in scientifically appropriately sensitive clinical models and study conditions (whether licensed or not), and the applicant should justify that the model is relevant as regards efficacy and safety, and sensitive to demonstrate comparability in the indication(s) applied for. The safety of patients should not be compromised by a comparability exercise, and patients should only be treated as medically warranted. In case there are no endpoints that are sufficiently sensitive to detect relevant differences, applicants need to implement additional measures to enable sufficient sensitivity of the overall</i></u></p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
	<p><u>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(相似性)，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。</u></p>	<p><u>clinical dataset obtained from the clinical study. For example, the study could be combined with a multiple dose study, or applicants could measure pharmacodynamic markers in addition to clinical endpoints in order to further establish comparability.”。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>新增”特殊族群如小兒及老人通常不須要做臨床試驗，...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。”，原文如後”5.3. Clinical Efficacy – step 2...Clinical studies in special populations like the paediatric population or the elderly are normally not required since the overall objective of the development programme is to establish comparability, and therefore the selection of the primary patient population is driven by the need for</u></li> </ul>

104 年 12 月 修 訂 版	草 案 修 改 內 容	說 明
		<p><u>homogeneity and sensitivity. The inclusion of patients from non-European countries is generally possible if there are no intrinsic differences, but it may increase heterogeneity. Knowledge of efficacy and safety of the reference mAb in a particular region may be necessary in order to prospectively define an equivalence margin. Stratification and appropriate subgroup analyses are normally expected if patients from different global regions are included in order to demonstrate consistency with the overall effect. Diagnostic and treatment strategies should be comparable in order to prevent the influence of extrinsic factors.”</u>。</p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p>(二) 相似性單株抗體原則上得以現今的科學知識提出合理證明以申請擴增(extrapolation)適應症。</p>	<p><del>(二) 相似性單株抗體原則上得以現今的科學知識提出合理證明以申請擴增(extrapolation)適應症。</del></p> <p>2. 單株抗體於抗腫瘤適應症之額外考量  <u>建立生物相似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。</u></p>	<p>依【Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. 30 May 2012. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】Page 12/16 新增”2. 單株抗體於抗腫瘤適應症之額外考量...”，原文如後”5.3.1. Additional considerations for mAbs licensed in anticancer indications...Establishing similar clinical efficacy and safety of biosimilar and reference mAb may be particularly challenging in an anticancer setting: According to the “Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man” (CHMP/EWP/205/95) the preferred endpoint to prove efficacy in cancer indications would be either progression free / disease free survival (PFS / DFS) or overall survival (OS).</p>



104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
	<p><u>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</u></p>	<p><u>Such endpoints are important to establish patient benefit for a new anticancer drug, but may not be feasible or sensitive enough for establishing comparability of a biosimilar mAb to a reference mAb, since they may be influenced by various factors not attributable to differences between the biosimilar mAb and the reference mAb, but by factors like tumour burden, performance status, previous lines of treatments, underlying clinical conditions, subsequent lines of treatment (for OS), etc. They may therefore not be suitable to establish similar efficacy of the biosimilar and the reference mAb.</u></p> <p><u>Again, the focus of the comparability exercise is to demonstrate similar efficacy and safety compared to the reference medicinal product, not patient benefit per se, which has already been established by the reference medicinal</u></p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
	<p>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</p>	<p>product. In general the most sensitive patient population and clinical endpoint is preferred to be able to detect product-related differences, if present and, at the same time, to reduce patient and disease-related factors to a minimum in order to increase precision. A clinical trial in a homogeneous patient population with a clinical endpoint that measures activity as primary endpoint may be considered. An example may be Overall Response Rate (ORR, proportion of patients in whom a Complete Response (CR) or Partial Response (PR) was observed). It may also be worthwhile to explore ORR measured at a certain timepoint (i.e., ORR at x months) or percentage change in tumour mass from baseline or pathological Complete Response (pCR) in certain clinical settings.</p> <p>Applicants should engage in efforts for a</p>

104 年 12 月 修訂 版	草案 修改 內容	說明
	<p><u>時間延長。</u></p> <p><u>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。</u></p>	<p><u>standardized assessment and clear definitions of endpoints with patients evaluated at appropriate intervals. PFS and OS should be recorded, where feasible. It is acknowledged that data on survival may have to be interpreted with caution due to numerous factors influencing survival beyond the performance of the biosimilar mAb or the reference mAb. However, in case PFS is likely to be more sensitive than ORR as outcome measure, this is the preferred option even though this will prolong the clinical study.</u></p> <p><u>Novel endpoints may be tested on an exploratory basis (e.g. time to response) and may add supportive evidence for biosimilarity.”</u></p>
八、臨床安全	A(七)、 <u>臨床安全性</u>	● 標號調整

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p>(一) 臨床安全應從藥動學或藥效學評估期間，<u>即開始密切注意</u>。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。</p> <p>(二) 對於沒有標準定義之安全參數，宜引用參考藥品於研發<u>初期</u>所採用之定義，或是參考藥品於安全監視期間所採用之定義。</p>	<p>(一)1. 臨床<u>安全性數據</u>應從藥動學或藥效學評估期間，<u>即開始收集</u>。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。</p> <p>(二)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。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 修訂為”1. 臨床<u>安全性數據</u>應從藥動學...，<u>即開始收集</u>。”。</li> <li>● 依【Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. 30 May 2012. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】Page 13/16 修訂為”2. ...安全參數(例如心臟毒性)，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</li> </ul>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p>(三) <u>申請人對於臨床安全之相似性，需提供充分之確認，包含免疫原性。且活性對照(actively controlled)之安全數據，通常應於上市前即進行收集，視單株抗體之性質、使用病人之數目及治療期間而定。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</u></p>	<p>(三)3. <u>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</u></p>	<p><u>標記之分析方式探討。”，原文如後”</u>  5.4. <i>Clinical Safety</i>...Where no homogeneous definition exists for safety parameters (e.g., <u>measurement of cardiotoxicity</u>) it is recommended to use the same definitions as that used for the reference mAb in its <u>original development programme</u> (if known) or the definitions used during post-authorisation follow-up. Comparison of <u>pharmacologically mediated adverse reactions</u> (e.g., <u>cardiotoxicity</u>), i.e., <u>safety-related pharmacodynamic markers</u>, could also be used as further <u>supportive evidence for clinical comparability</u>, and could be analysed in a similar way to that discussed for <u>efficacy-related PD markers.</u>”。</p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p>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。</p>	<p><u>間長短須有合理說明。</u>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。</p>	<p>● 修訂為”3. <u>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。</u>”，原文如後”5.4. <i>Clinical Safety...</i><u>In cases where comparative and highly sensitive PD studies are suitable to provide the pivotal evidence for equivalence in clinical efficacy, applicants will have to provide sufficient reassurance of similar clinical safety, including immunogenicity. Actively controlled safety data should normally be collected pre-authorisation, depending on the mAb and the number of exposed patients, and duration of</u></p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p>(四) <u>若欲擴增(extrapolation)適應症，可能需額外提供安全性試驗結果(包括免疫原性)。</u></p>	<p><u><del>(四)</del>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。</u></p>	<p><u>treatment. The duration of safety follow up pre authorisation should be justified.”。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 修訂為”<u>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：...</u>”，原文如後”<u>5.4. Clinical Safety...It might be decided to collect part of the safety data, or also additional safety data, in the postauthorisation setting as described below. Rare events such as progressive multifocal leukencephalopathy are unlikely to be detected in a pre-authorisation setting. Therefore, applicants need to propose pharmacovigilance and risk management activities for the post-authorisation phase at the time of the marketing authorisation application (see section 7). Usually,</u></li> </ul>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p>(五) 如欲以藥動及藥效學之比較性研究取代臨床療效之比較性臨床試驗，則應另外提供臨床安全性(包括免疫原性)之相似性資料。</p>	<p><u>(五)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。</u></p>	<p><u>similar pharmacovigilance activities as those of the reference medicinal product would be required, rather than a direct comparison with the reference medicinal product, since comparative data will most likely be difficult to interpret due to their rarity of occurrence and consequent lack of precision for estimated differences.”。</u></p> <p>● 修訂為”<u>5. 廠商須考量如何處理重新治療的病人；...</u>”，原文如後”<u>5.4. Clinical Safety...Applicants should reflect upon how re-treatment of patients would be handled. Concepts should be presented at the time of marketing authorisation application on how to systematically measure safety of repeat exposure of patients, for example in</u></p>



104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
		<p><u>oncological indications where patients undergo several treatment cycles. It is highly encouraged to extend the clinical study as a post-authorisation follow-up study to a full treatment cycle, where relevant and feasible.”</u>。</p>
<p><b>九、 臨床免疫原性</b></p> <p>(一) <u>免疫原性之評估應採系統性與比較性之分析。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，以研究先前的治療是否會影響免疫原性。</u></p>	<p><b>九(八)、 臨床免疫原性</b></p> <p><u>(一)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</u></p>	<p>標號調整及依【Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. 30 May 2012. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】Page 14/16 修訂為”<u>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。...。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。...</u>”，原文如後” 5.4. <i>Clinical Safety...Systematicand</i></p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
	<p><u>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形成，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。</u></p>	<p><u>comparative evaluation and discussion of immunogenicity is important, due to clinical consequences like loss of efficacy and also likely resistance against further treatment with thereference mAb.... as previous treatment could have resulted in an anti-drug antibody response that could hamper interpretation of the safety data and thus also decrease sensitivity for detecting differences. Comparative assessment of unwanted immune responses against the biosimilar and the reference mAb are normally undertaken as part of the clinical study establishing similar clinical efficacy and safety, using the same validated assay(s) (see relevant CHMP guidelines on immunogenicity assessment). A population PK approach with sparse sampling and determination of drug concentration together with anti-drug antibody detection is</u></p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
	<p><u>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</u></p>	<p><u>acceptable. However, for some mAbs, antibodies can be better detected in healthy volunteers, who develop a strong immune response after a single dose within a few days. The dose of mAb administered is also an important factor to consider when investigating immunogenicity: some mAbs inhibit antibody formation when administered at high doses, and therefore studies conducted with low doses, if medically possible, are more sensitive to compare the immune response of the biosimilar and reference medicinal products.</u></p> <p><u>Investigation of unwanted immunogenicity is especially important when a different expression system is employed for the biosimilar mAb compared to the reference mAb which might, for example, yield in relevant quality attributes that have not been</u></p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p>(二) <u>如相似性單株抗體之表現系統與參考藥品不同時，應檢送非預期免疫反應之比較性資料。</u></p> <p>(三) <u>研究單株抗體藥品之免疫原性時，需視其藥品特性，選擇適當族群和劑量，進行研究。在符合人體試驗倫理規範之前提下，可考慮以健康成年人為受試者，或以較低劑量執行試驗。</u></p>	<p>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。</p> <p>(二)如相似性單株抗體之表現系統與參考藥品不同時，應檢送非預期免疫反應之比較性資料。</p> <p>(三)研究單株抗體藥品之免疫原性時，需視其藥品特性，選擇適當族群和劑量，進行研究。在符合人體試驗倫理規範之前提下，可考慮以健康成年人為受試者，或以較低劑量執行試驗。</p>	<p><u>detected in the reference product (e.g. new posttranslational modification structure) that could result in a higher immunogenicity. This is particularly important if there is limited experience with this expression system in humans. It is recommended that such approaches are discussed in advance with regulatory authorities.”</u></p>
<p>(四) <u>相似性單株抗體的免疫原性可能與參考藥品有差異：</u></p> <p>1. 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。</p>	<p>(四)相似性單株抗體的免疫原性可能與參考藥品有差異：</p> <p>2.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，然而這種</p>	<p>● 標號及內文格式調整。</p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p>2. 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。</p>	<p>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。</p>	
	<p>3. <u>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。額外的長期免疫原性及安全性資料之必要性須在藥品安全監視計畫中討論，若確實是必要，則廠商須在常規</u></p>	<p>依【Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. 30 May 2012. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】Page 14/16 新增”3. 額外的</p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
	<p><u>藥物安全監視 (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。</u></p>	<p><u>長期免疫原性及安全性資料可能會被要求上市後提供，...”</u>，原文如後” 5.4. <i>Clinical Safety...Additional long-term immunogenicity and safety data might be required post-authorisation, e.g. in situations where the study duration for establishing similar clinical efficacy is rather short. The need for additional long-term immunogenicity and safety data should be discussed in the risk management plan and, if considered needed, applicants should go beyond routine pharmacovigilance and perform postauthorisation safety studies. As regards safety and immunogenicity across different indications licensed for the reference mAb and claimed by the biosimilar mAb, a post-authorisation concept for obtaining further indication-specific safety data may be needed as described in section 7.”。</i></p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
(五) 抗藥抗體之測定應執行 <u>生體含量分析</u> 方法確效。	<del>(五)</del> 4. 抗藥抗體之測定應執行 <u>免疫原性測定方法</u> 確效。	標號格式調整及修訂分析方法名稱為” <u>免疫原性測定方法</u> ”。
(六) 由於抗藥抗體可能影響單株抗體之 <u>藥動及藥效學特性</u> ，可於進行臨床療效及安全比較性試驗之 <u>群體藥動及藥效學</u> 分析時，一併評估抗藥抗體對藥動及藥效的影響。	<del>(六)</del> 5. 由於抗藥抗體可能影響單株抗體之 <u>藥動學及藥效學特性</u> ，可於進行臨床療效及安全比較性試驗之 <u>群體藥動學及藥效學</u> 分析時，一併評估抗藥抗體對藥動及藥效的影響。	標號格式調整及修訂為” <u>藥動學</u> ”。
<p>十、 <b>適應症擴增</b></p> <p>(一) 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的<u>連結合理性</u>，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。</p>	<p><del>十</del>(九)、<b>適應症擴增</b> (<u>Extrapolation of indications</u>)</p> <p>(一)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<u>合理性論述</u>，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。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 標號調整及新增原文。</li> <li>● 修訂為”<u>適當合理性論述</u>，...”’，原文如後” 6. <i>Extrapolation of indications.</i> Extrapolation of clinical efficacy and safety data to other indications of the reference mAb, not specifically studied during the clinical development of the biosimilar mAb, is possible based on the overall evidence of comparability</li> </ul>

104 年 12 月 修 訂 版	草 案 修 改 內 容	說 明
		provided from the comparability exercise and <u>with adequate justification....</u> ”。
<p>(二) 若相似性的主要依據來自於<u>藥效指標</u>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。</p>	<p>(二)2. 若相似性的主要依據來自於 <u>藥 效 學 指 標 (pharmacodynamics)</u>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。</p>	<p>“<u>藥效指標</u>”修訂為”<u>藥效學指標(pharmacodynamics)</u>”。</p>
<p><b>第五章、藥品安全監視</b></p> <p>(一) <u>在查驗登記程序中</u>，申請者應該提出<u>風險管理計畫/藥品安全監視計畫</u>，應檢附資料如下：</p> <p>1. 依第四章第七項檢送文獻申請擴增適應症者，應提供該適應症之</p>	<p><b>第五章六、藥品安全監視計畫</b></p> <p>(一) 申請者應依<u>藥品安全監視管理辦法</u>訂定<u>藥品安全監視計畫</u>，應涵蓋資料如下：</p> <p>1. 依「<u>五、臨床試驗 (九)</u>」檢送文獻申請擴增適應症者，應<u>包含該</u></p>	<p>● 標號調整及與其他附錄特定產品基準標題一致修訂為”<b>五、藥品安全監視計畫</b>”。</p>



104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
<p>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檢附。</p> <p>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。藥品安全監視計畫應呈現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。</p> <p>3. 新安全訊號之偵測資料。</p> <p>4. <u>長期臨床免疫原性資料。</u></p> <p>5. 其他經中央衛生主管機關要求檢附之資料。</p>	<p>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<u>監視</u>。</p> <p>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。藥品安全監視計畫應呈現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。</p> <p>3. 新安全訊號之偵測資料。</p> <p>4. <u>若有須要，應訂定取得額外臨床免疫原性資料之措施。</u></p> <p>5. 其他經中央衛生主管機關要求<u>監視</u>之資料。</p>	<p>● 依【 Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. 30 May 2012. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】 Page 15/16 修訂為” 4. <u>若有須要，提供取得額外臨床</u></p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
		<p><u>免疫原性資料之措施。</u>”，原文如後” 7. <i>Pharmacovigilance...Activities</i> _____ to obtain additional immunogenicity data, if considered needed.”。</p>
<p>(二) <u>藥品安全監視計畫之適當性，需將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納入評估，並考量是否進行風險最小化之措施 (risk minimization activities)。</u>對疑似與藥品相關之不良反應，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。</p>	<p>(二) <u>藥品安全監視計畫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安全監視計畫。藥品安全監視計畫之適當性，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</u></p>	<p>依【Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. 30 May 2012. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】Page 15-16/16 修訂為”(二)藥品安全監視計畫不僅只有常規藥物安全監視，可能須要有主動藥物安全監視措施 (例如登錄或使用大族群資料庫)，...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安全監視計畫中。”，原文如後” 7. <i>Pharmacovigilance...The concept is likely to have to exceed routine pharmacovigilance, and may have to involve more proactive</i></p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
	<p><u>互換使用有可能發生，廠商須將此議題納入藥品安全監視計畫中。</u></p>	<p><u>pharmacovigilance activities, e.g. where possible, registries or large population based databases, in which data is captured in a standardised way to ensure accurate and consistent data capture/ review. In addition, participation in already existing registries is recommended and should be presented as part of the Risk Management Plan. The adequacy of such proposals will have to be assessed in the context of the safety data at the time of approval, the overall data from the comparability exercise, and the known safety profile of the reference mAb.... Depending on the handling of biosimilars and reference medicinal products in clinical practice at national level, ‘switching’ and ‘interchanging’ of medicines that contain a given mAb might occur. Thus, applicants are recommended to follow further development in the field and</u></p>

104 年 12 月修訂版	草案修改內容	說明
		<u>consider these aspects as part of the risk management plan.”。</u>
	(三) <u>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。</u>	依「參、非臨床及臨床議題. 六、臨床安全性及藥物安全監測之要求」新增“(三)、 <u>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。...</u> ”。
參考資料	<del>參考資料</del>	併入「附錄二：參考文獻」。

## 附錄二：參考文獻

2021/10/21 公告版	草案修改內容	說明
	<p><u>20. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. U.S. FDA. APRIL 2015. Docket Number: FDA-2011-D-0605.</u></p> <p><u>21. 生物相似性單株抗體醫藥產品基準(Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies-non-clinical and clinical issues ) (EMA/CHMP/BMWP/403543/10).</u></p> <p><u>22. Development of therapeutic protein biosimilar: comparative analytical assessment and other quality-related considerations (FDA, 2019)</u></p> <p><u>23. ICH guideline M10 on bioanalytical method validation and study sample analysis.(EMA/CHMP/ICH/172948/2019, 2023)</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 因應「參、非臨床及臨床議題」新增「八、療效與安全性之外推(extrapolation)」，新增其參考文獻 20.</li> <li>● 因應「生物相似單株抗體藥品查驗登記基準」併入「生物相似藥品查驗登記基準」之「附錄一：特定生物相似藥品之產品基準」，將其參考文獻 21.-23.併入。</li> </ul>

