



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

美國 FDA 於 2019 年 5 月發表「治療性蛋白質生物相似性藥品的開發：比較分析評估和其他品質相關的考量因素(草案)」

發表單位：美國 FDA

摘要整理：張瑩徹

發表時間：2019/05/21

內容歸類：化學製造管制

類別：指引草案

關鍵字：Biosimilars

資料來源：[Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations. Guidance for Industry \(DRAFT GUIDANCE\)](#)

- 重點內容：
1. 本指引草案針對治療性蛋白質生物相似性藥品，說明如何利用比較分析試驗來評估預定藥品 (proposed product)與參考藥品 (reference product)是否具有生物相似性，並針對預定藥品申請 BLA 有關化學製造管制(CMC)部分之科學性及技術性資料，提供建議。
 2. 進行比較分析評估時應考量以下因素：
 - (1) 表現系統(expression system): 宿主細胞及表現構築(expression construct)的差異，可能會影響到製程及產品相關之成分(process-and product-related substances)、不純物及汙染物(包含外來病源)的種類。
 - (2) 製程：對於每個製程步驟如何影響預定藥品的品質特性，應要通盤的了解。如製程有變更，廠商必須提供變更前、後品質之可比性證據。
 - (3) 物理化學性質：應比較蛋白質產物所有相關的特性，例如：一級、二級、三級和四級結構、轉譯後修飾和功能活性。通常需要使用一種以上檢測方法，或結合互補的分析方法。
 - (4) 功能活性：如果參考藥品臨床相關的作用機制為已知或能夠合理地推斷，則功能活性的測定應盡可能的反映此作用機制。如果蛋白質呈現具有多種功能活性，應執行一系列適當的檢測，來評估



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



FDA
TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

多種活性。對於可以一種以上的參數來測量的功能活性(如：酵素動力學)，每個參數也都應有比較分析評估。此外須考量體外(in vitro)生物活性測定，可能無法完全反映蛋白質的臨床活性。

- (5) 標的結合(Target Binding): 如果預定藥品與特定分子的結合能力為蛋白質活性所需，應測量該性質並用於比較分析評估中。可用的方法，例如：Surface Plasmon Resonance 等。
- (6) 不純物(Impurities)：「製程相關不純物」(process-related impurities)並不會包含在比較分析評估中，因為預定藥品與參考藥品中的「製程相關不純物」通常不盡相同，但對於「產品相關不純物」(product-related impurities)，則應進行特性分析、鑑定和量化。如果開發的製程引入了新的「產品相關不純物」或是「產品相關不純物」的含量高於參考藥品，則可能需要進行額外的藥/毒理試驗或是其他的研究。
- (7) 參考藥品及對照標準品(reference standards)：
 - A. 一般而言是以參考藥品之成品來進行比較分析評估，如果從參考藥品成品中萃取出原料藥來進行比較分析評估，則應描述萃取程序，並證明萃取程序並不會改變產品相關的品質特性。
 - B. 關於對照標準品，廠商應建立具有適當資格的初級和工作對照標準品，這些對照標準品要能代表用於臨床研究中預定藥品批次。
 - C. 對於分析方法，如果其分析結果是「相對於對照標準品」，則該分析結果應要被包含在一個可接受的範圍內，並且確保品質漂移有被管控。例如：相對效價之平均值及其 95% 雙尾信賴區間(two sided confidence interval, CI)要被包含在足夠窄的範圍內(例如，90 -110%)。
- (8) 成品：應考量賦形劑或是初級包裝的差異可能會影響產品安定性和/或臨床效能。須要有適當的數據及合理根據，來支持這些差異是否可以接受，並評估是否需要或是如何進行後續臨床研究。
- (9) 安定性：使用加速性和壓力安定性試驗以及強制降解試驗



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



FDA
TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

(forced degradation studies) · 以了解蛋白質降解情形 · 並藉此資料來比較預定藥品與參考藥品之安定性。這些比較性試驗/研究應在多種壓力條件下進行(例如：高溫 · 凍融 · 光照和震盪) · 以發掘可能的產品差異。

3. 比較分析試驗評估

(1) 參考藥品及生物相似性藥品的考量：

A. 參考藥品：各開發時期皆應收集多批次的參考藥品來進行分析。而參考藥品批次的最終數量，要足以反映參考藥品本身的異質性及批次間的變異性，目前 FDA 建議應至少包含 10 批次的參考藥品(收集批次之架儲期要橫跨數年)。如果可取得的參考藥品批次數量有限(如罕藥)，應準備替代的評估計畫並與主管機關討論。

B. 預定藥品：FDA 建議比較分析評估應至少包含 6-10 批次的預定藥品，並盡可能選擇由不同批次之原料藥(drug substance)產出的成品，以充分了解製程造成的變異。用來比較的批次應可代表上市量產的製程，但生產規模可包含研究規模(investigational scale)、量產規模(commercial scale)甚或工程批次(engineering lot)。如果需要，也可以包括獨立的原料藥批次(如果原料藥不用於製造成品)，以獲得足夠數量的批次來進行比較分析評估。

(2) 參考藥品及預定藥品的說明：上市申請時應提供所有參考藥品及預定藥品批次的資料，例如：某項物理化學、功能活性、動物和臨床研究是使用哪些批次。如果某項研究納入或是排除某些特定的批次應提供理由。通常超過架儲期的參考藥品不會納入比較分析評估，但如果能提供數據證明在長期儲存條件下並不會影響產品品質，則比較分析評估可納入已超過架儲期的批次。

(3) 參考藥品與非美國上市之對照品(comparator)：如果在某些研究中欲使用非美國上市的對照品，廠商應提供成對(pairwise)比較分析的數據(美國上市產品與預定藥品之比較、非美國上市的對照品與預定藥品之比較，以及美國上市產品與非美國上市的對照品之



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



FDA
TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

比較)。另外在評估相似性時，如果組合來自參考藥品和「非美國上市的對照品」的數據，並以此來決定允收標準(acceptance criteria)，可能導致更大範圍和更廣的相似性允收標準，因此組合來自參考藥品和「非美國上市的對照品」的數據是不被接受的。

(4) 資料分析時的考量：FDA 建議採用逐步法(stepwise approach)來制定比較分析評估計畫。第一步是分析參考藥的結構/物理化學特性及功能性，來確認參考藥品的品質特性。下一步分析品質特性對於臨床的影響進行風險評估並給予排序。最後，使用定量或定性分析評估特性，並考慮各個特性的風險等級以及其他因素。廠商應制定比較分析評估計畫，並儘早與主管機關進行討論，最終的比較分析評估計畫，應在開始最終分析評估之前提交給主管機關。

A. 風險評估：根據各個品質特性對於臨床表現的可能影響(活性、PK/PD、安全性、療效和免疫原性的影響)，以及品質特性的不確定度(the degree of uncertainty)來評估品質特性的風險層級。

B. 定量與定性資料分析：應使用描述性的品質範圍(quality ranges (QR))，來評估高風險與中等風險之可定量的品質特性。QR 應定義為 $(\hat{\mu}_R - X \hat{\sigma}_R, \hat{\mu}_R + X \hat{\sigma}_R)$ ，其中 $\hat{\mu}_R$ 是參考藥品的樣本平均值； $\hat{\sigma}_R$ 是參考藥品的樣本標準偏差。而對於乘數(X)應說明科學合理性，如為高風險等級的特性，FDA 建議設定較低的乘數。通常以是否有足夠百分比的測試量值(例如 90%)落入該特性的品質範圍，來證明具有分析相似性。另外以原始數據/圖形比較來評估風險等級最低或是無法定量的品質特性(如一級序列)。除風險等級外，還應考慮其他因素包含：品質特性的性質(例：相較於“未知但有潛在高風險”的特性，應優先考量“已知是高風險”的特性)、品質特性的分佈(例：相對於參考藥品，預定藥品分佈是否偏向一側)、品質特性的豐度(abundance)，如聚集(aggregation)或氧化的百分比；低含量可能意謂風險較低)、分析方法的靈敏度、品



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

質特性/分析方法的類型(定量或是定性)、公開資訊。

4. 比較分析評估之結論：FDA 會根據總體情況來評估，如果特定測定的結果不符合預先訂定的標準，廠商可以提供額外的科學性資料(風險評估和其他數據)和理由，說明這些差異並不影響產品高度相似性。