

生物製劑可比較性

Comparability of Biotechnological Products

李元鳳*

前言

藥品研發至上市的期間，尤其是生物製劑，為了增加產率、提升品質 (例如提高純度或減少不純物)、或改善安全性等目的，大部分皆會作一些變更，例如修改純化步驟，改變劑型、更換製造設施、或製造廠、甚至更換生產細胞株等。變更之後，為了要能夠沿用產品已有的資料 (例如安全性相關，甚或療效試驗數據)，變更後與變更前的產品需要進行一定程度的比較試驗(comparison)，以顯示兩者的可比較性(comparability)。可比較性的建立即有效的證明了變更後與變更前的產品具有高度相似的品質/安全性/與療效 (以下簡稱 Q/S/E)，也就是說，變更的步驟及/或程序並沒有影響產品的 Q/S/E。不論是何種程度的變更 (簡單的如物料來源，到複雜的製程，劑型改變等)，可比較性皆是以產品品質 (也就是法規上的 CMC) 為比較的基礎及出發點，加上藥動/藥效試驗 (動物或人體試驗)，甚至臨床試驗 (例如免疫原性) 來支持變更前後產品的可比較性。

可比較性(comparability) 及相似性(similarity)

可比較性(comparability) 的比較(comparison) 適用於原廠產品變更，因為原廠擁有完全的產品資料，包括 CMC 及臨床試驗數據，因此能夠直接比較變更前與變更後的產品 (包括產品特性與製造過程等的歷史數據)。相似性(similarity) 的比較則是指不同製造商的產品之間的比較，因為新廠沒有原廠產品的資料，因此新廠需要自己研發並分析建立原廠產品的數據，以作為兩者比較的依據。因此，可比較性與相似性的比較在程度及方法上皆有所不同，而證明不同廠商產品之間的相似性不論在技術上及法規層面，皆是較高的挑戰。

*財團法人醫藥品查驗中心基礎醫學組生物製劑小組

可比較性(comparability)的考量

今年 7 月 25 日由經濟部計畫支持，CDE 主辦的生物製劑可比較性研討會 (Comparability of biotechnological products)邀請到 Novo Nordisk executive director Dr. Andrew Chang 介紹「基因重組蛋白質藥品之可比較性」的法規及考量，對於可比較性的執行層面與案例，作了相當精采的介紹。會中提到關於比較試驗的設計及策略，如果經由產品的品質比較（包括規格的分析、物化/生物特性、包括加速、強迫降解、及儲存溫度的安定性試驗等）即能顯示變更前後產品的高度相似性，則可能不需要進一步的比較試驗。但是，有些狀況則應考慮佐以藥動/藥效，甚至臨床試驗來評估兩者是否相似，例如：

- 品質部份的比較結果顯示兩者不盡相同
- 分析方法尚未建立或確效或方法的敏感度不夠
- 主成分的結構及/或活性複雜，無法單以分析結果即能掌握其特性
- 變更的影響程度較大，例如配方及劑型改變
- 產品品質與安全及療效的關係沒有建立，例如在早期臨床試驗階段
- 產品有安全或療效上的考量，例如 narrow therapeutic index 及免疫原性等

比較(comparison)的程度與方式

比較的程度依照產品特性及改變的內容有所不同，例如廠房設施的改變，主要是產品品質(如上所述)的比較；製造過程的變更，除了產品品質製程及中間管控的比較，可能還需要毒性試驗及/或 PK/PD 的比較；如果是劑型的改變，則可能需要再加上臨床試驗。此外，如果為疫苗類產品，即使只是廠房的改變，法規上一般亦會建議佐以動物毒性及免疫原性試驗來支持可比較性。

產品分析數據的比較方式，可以分為兩種方式-與變更前產品原有的數據的比較(historical comparison)或是變更前後兩種產品同時分析的比較(head on comparison)。一般說來，如果分析的結果是可以定量化規範的，則可以使用前者，但是，如果分析的結果趨向於定性式的描述，例如 SDS-PAGE band distribution profile，或是分析方法本身差異性(variation)較大，例如某些 bioassay，則宜考慮後者。一般說來，歷史數據比較的前提是其分析方法可以定量及已確效完成。

歐美法規

在美國產品上市後，如果廠商評估產品的變更在 CMC 的範疇內，即可證明其可比較性，則可以先行提出計畫書(comparability protocol)說明比較試驗的設計及執行項目，經過審查核准後，由 FDA 決定試驗報告檢送的方式。

表一：美國上市後產品變更的申請

Category	Classification of change	Timing of report
Annual report (AR)	Minor changes	Report annually
Change-being effected supplement (CBE-0)	Changes have moderate potential to affect Q/S/E	Receive by FDA before, or concurrently with, distribution of the product
CBE-30	Changes have moderate potential to affect Q/S/E	Receive by FDA at least 30 days before distributing the product
Prior approval supplement (PAS)	Changes have a substantial potential to affect Q/S/E	Receive and approve by FDA before distributing product

表二：歐盟上市後產品變更的申請

Category	Classification of variation	Timing of notification
Type IA/IA _{IN}	Minor variation (極小或不會影響 Q/S/E)	Notification sent concurrently or within 12 months after implementation of variation
Type IB	介於 Type IA 及 Type II 之間的 minor variation	Notification received by EMA 30 days before implementation
Type II	Major variation (可能影響 Q/S/E)	Prior approval is required
Extension	Major variation (例如改變活性成分，劑型，給藥途徑等)	Prior approval is required 審查程序相當於新案

結論

不論是研發階段或上市後藥品的變更，皆是以產品品質 (也就是 CMC) 為比較的基礎，視改變程度，再決定是否需要藥動/藥效，甚至臨床試驗來支持變更前後產品的可比較性。雖然歐美對於上市後產品變更的可比較性有不同的法規，但皆是依據變更的內容對於產品 Q/S/E 影響的程度大小，作不同程度的管理。藥品早期研發階段，對於品質/管控的經驗較少，不容易完全依據 CMC 部分作比較，因此有賴 PK/PD 或臨床試驗的支持。研發晚期及上市後，CMC 部分累積經驗較多，尤其是分析方法的建立，因此比較的範圍可以以 CMC 為主，視變更的影響，再決定是否需要 PK/PD 或臨床試驗的支持。

參考資料

1. Concept paper "Comparability", 2010, European Biopharmaceutical Enterprises
2. ICH Q5E "Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process", 2004
3. "Variation regulations to marketing authorization of medicinal products for human use and veterinary medicinal products", Commission Regulation EC No 1234/2008-Nov 2008
4. "comparability protocols-protein drug products and biological products-chemistry, manufacturing, and controls information, draft guidance, FDA, 2003
5. CMC Strategy Forum Europe, Mar. 21, 2011
6. 生物製劑可比較性研討會(Comparability of biotechnological products), July 25th, 2011