

出國報告（出國類別：其他－國際會議）

第 14 屆歐洲生物相似性藥品研討會

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：謝郁琦 薦任技士

派赴國家：英國

出國期間：105 年 4 月 27 日至 5 月 1 日

摘要

本次生物相似性藥品研討會有藥廠、學術、醫療及法規單位等與會，研討會內容涵蓋：生物相似性藥品之現況及造成之影響；生物相似性藥品應用之經驗分享；如何減少製造廠、醫療人員、病患及法規單位等相關各界間對於生物相似性藥品理解之誤差；增加生物相似性藥品於醫療機構之接受度；各國法規規範現況及經驗分享等。因此透過研討會可了解生物相似性藥品於國際上的使用現況、在應用時可能面臨哪些困難及該用何種方式去增進醫療人員與病患的接受度，並可從各國制定之規範指引方向，了解生物相似性藥品在上市前後審查及管理之重點，汲取相關經驗，獲益良多。

本次有包含台灣、美國、歐洲、韓國及日本等官方、學術、醫療單位、製造廠代表在內約100餘人參加，本次研討會內容涵蓋範圍十分廣泛，可了解生物相似性藥品於市場上、醫療使用上之角色及重要性，並可藉由其他國際經驗了解政府單位於推動生物相似性藥品及其品質管理之主要著力點，促進新興產品之發展。

目次

壹、目的.....	4
貳、過程.....	4
參、會議內容重點摘要.....	6
肆、心得及建議.....	21

壹、目的

近年來許多生物藥品專利陸續到期，生物相似性藥品之研發興起，因生物相似性藥品產製過程中可能產生不同於原產品之些微差異，不像學名藥以化學合成方式可產製完全相同的化合物，造成生物相似性藥品的上市前後品質安全管理、臨床應用上均與學名藥之概念不同，其差異與試驗之減免亦造成許多臨床使用上的疑慮。因此如何證明生物相似性藥品與參考藥品之間的”相似性”，及其間些微之差異是否對於產品品質安全造成影響，都是十分重要的議題。

因應此一國內外研發趨勢，本署針對運用新興科技進行蛋白質藥物及其生物相似性藥品之檢驗方法研究，期能提升新興產品之評估研究能力與檢驗水準。為了解國際上針對生物相似性藥品之品質安全要求規範、關注重點及其現況等趨勢，本次奉派參加歐洲藥品協會(Medicines for Europe)舉辦之「第 14 屆歐洲生物相似性藥品研討會」，於 105 年 4 月 28~29 日在英國倫敦舉辦，研討會內容包含生物相似性藥品之現況及造成之影響；生物相似性藥品應用之經驗分享、如何增加生物相似性藥品於醫療機構之接受度、各國法規規範現況、品質管理關注重點及相關經驗分享等，未來可將所獲相關知識應用於生物相似性藥品相關檢驗方法之開發研究及檢驗基準之建立，作為產品上市前後品質管制之參考，促進產業發展及確保國人用藥品質安全。

貳、過程

日期	過程
4 月 27 日	啟程與抵達英國 (臺北-泰國曼谷轉機-英國倫敦)
4 月 28 日	報到/參加第 14 屆歐洲生物相似性藥品研討會
4 月 29 日	參加第 14 屆歐洲生物相似性藥品研討會
4 月 30 日	返程 (英國倫敦-泰國曼谷轉機)
5 月 1 日	抵曼谷轉機返臺

參、會議內容重點摘要

一、生物相似性藥品市場現況

生物藥品的發展及其高單價持續對於醫療費用支付者(保險公司等)及醫藥機構造成很大的壓力，因此近十年來生物相似性藥品蓬勃發展，其對全球的醫療照護體系有很大的影響，越來越多產品核准上市，迄今 EMA 已核准 20 個以上的生物相似性藥品，市場上接受度也越來越高，以 G-CSF 的生物相似性藥品為例，已超過 50% 以上的市占率，而病患的使用經驗亦顯示使用生物相似性藥品之安全無虞，醫療機構亦可藉此節省藥品支出，以德國 2007-2011 年使用 EPO 之生物相似性藥品為例，估計節省了 55.1 億歐元的醫療支出，病患的使用率也持續提高。

於生物藥品與其生物相似性藥品間的競爭也觀察到幾個現象：

1. 現象一：競爭使產品價格降低。

增加的競爭不僅會影響其相對應的產品價格(生物相似性藥品及其參考藥品)，整體該類相關產品的價格均會受到衝擊，而若為了達到長期醫療降低的目標，有更多的競爭者是必須的，然而短期內價格降低的幅度太大則會使得願意進入市場參與競爭者減少，反而難以達到節省醫療支出之目標。

2. 現象二：生物相似性藥品 market share(MS)與價格降低之關聯並不顯著。

即使生物相似性藥品之 market share 是較低的，仍然可以達到高度的醫療支出節省，因為價格的降低可經由法規介入或是製造廠的商業考量而達成，因此即使生物相似性藥品並非為最終銷售端購買之產品，它的出現仍產生了一個競爭的環境，而導致整體醫療支出的價格降低。

3. 現象三：競爭亦可改變原創廠商(originator)之作為。

當生物相似性產品發展增多時，可發現 originator 可能會開發新型長效/pegylated 之產品，但相較於原短效產品並無增加產品價格，而是藉此改變相關治療模式及使用方式，而與生物相似性藥品有所區隔。除此之外，originator 亦可能因競爭而自行調降價格，甚至有 originator 之公司積極開

發生物相似性產品之趨勢。

生物相似性藥品的發展面臨許多挑戰尚待解決，其中相關各界對於生物相似性藥品的信任與信心是提升其使用率的最關鍵因素，法規單位應確立相關完備的法規使醫療人員可更明確的瞭解生物相似性藥品之使用，醫療人員當然必須深入了解生物相似性藥品並提供病患相關協助以使病患可安心使用相關產品，官方則可藉由強調生物相似性藥品的社會價值增進接受度，醫療費用支付者(保險公司等)及病友團體則扮演著教育醫療人員及病患之角色，製造廠亦必須提供相關科學基礎之相關資訊證明其產品之有效性及安全性，經由各界的努力從不同角度去改善對於生物相似性藥品之信任。

二、減少生物相似性藥品之相關各界資訊隔閡(丹麥經驗分享)

由於丹麥的醫療體制是免費，因此醫療院所中高價藥品之使用需經過委員會審議(RADS)，而藥品之採購也是透過共同招標採購。在此一背景下，丹麥藥物管理局(Danish Medicines Agency, DKMA)以Infliximab之使用為例，分享如何在生物相似性藥品發展應用中扮演消弭各界之資訊隔閡，增加對於生物相似性藥品的信心、信任及使用。

前述之委員會(RADS)發現Infliximab之原創產品—Remicade及生物相似性藥品—Remsima於療效及安全性上均一致，並因Remsima價格較便宜，建議用以取代Remicade，各地方政府亦開始準備實行此一建議，且於藥品採購中，Remsima得標而供應至所有的醫院及藥局，因此原使用Remicade治療之病患將替換為Remsima，而未曾使用過Infliximab之病患亦以Remsima作為起始治療。然而此一改變也引發相關的問題，包括病患對於新產品之疑慮、醫療人員對於解釋生物相似性藥品之困擾、病友團體組織開始向官方表達其考量，因此規劃了藥品安全監視計畫期能消弭這些疑慮。

官方亦積極與各界進行對話，了解不同角色間所考量的重點為何，其中病患主要考量的是治療後的生活品質、治療之穩定性、給藥途徑等，因此利用DKMA網頁、發送之傳單、DKMA網站及Youtube上的影片等方式與病患溝通以消除其對於使用生物相似性藥品之疑慮，其目的於告知病患關於生物藥品/生物相似性藥品之相關資訊、批次間差異及當進行替換時可能產生的預期反應，並讓病患知道若發生任何的不良反應，他們都能夠自行通報。病患透

過前述方式所可獲知的主要訊息為：生物相似性藥品之安全性及療效是與參考藥品相同的且其給藥途徑亦是相同的，而參考藥品與生物相似性藥品間的變異是與同產品間的批次差異概念類似的，因此若藥物間替換並不會造成任何治療反應的改變。

此外，對於與醫療人員之溝通，DKMA則是透過發給醫院CEO、地方政府之藥品審議委員會、相關醫學院等之電子郵件及相關內容之傳單(亦包括給病患之傳單)，以告知關於新的法規要求(記錄病患治療所使用的商品名及批號，必要時並提供於ADR報告中)及提高醫療人員對於患者因更換治療藥品而產生不確定感之關注。醫療人員透過前述方式所可獲知的主要訊息為：注意新的法規要求以電子紀錄記錄商品名及批號，以及發生不良反應時應提供相關資訊於ADR報告中，且須注意必須提供患者考量之相關資訊等。

透過相關的會議了解各界主要的考量及其資訊隔閡後，DKMA對於以前述的溝通方式是否能夠提供相關人員所需資訊以消除對於生物相似性藥品之疑慮，或是醫療人員是否得以給予患者更完善的解釋及依規定完成相關紀錄等，仍需要各界的回饋意見，尚未得知其影響效果，然而不論結果如何，中立的官方單位絕對是在各界溝通中一個非常重要的關鍵角色。

三、生物相似性藥品之各國法規審查經驗分享

(一) 國際法規協和及歐洲法規概述

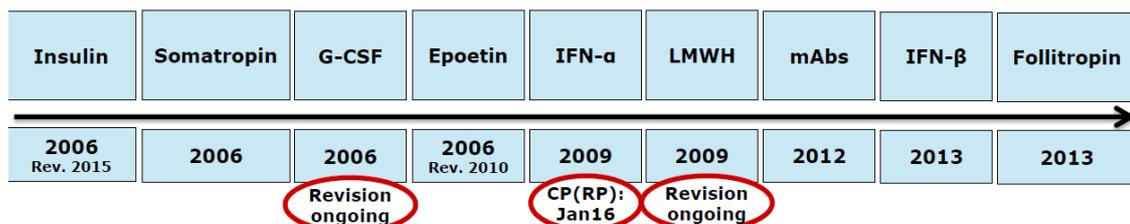
2000年代起EU及WHO公布生物相似性藥品相關指引，至2016年全球蓬勃發展生物相似性藥品，期間逐漸完備相關法規指引，各國均以WHO指引為標準發展相關規範指引，因此WHO在各國法規規範之協和扮演相當重要的角色，而WHO針對生物相似性藥品指引之施行，以下幾點為各國制定相關指引規範時之關鍵：

1. 生物相似性藥品(Biosimilars or Similar biotherapeutic products (SBPs))不等於學名藥：因此並無進行生體相等性(Bioequivalent, BE)試驗或重複的利益/風險評估。
2. 與參考藥品(Reference biotherapeutic products (RBPs))之比較：必須與參考藥品進行直接(head to head)比較。

3. 名詞定義的重要性：必須明確定義何謂生物相似性藥品，例如：並非”生物學名藥”(Biogenerics)。
4. 品質為生物相似性藥品之重要基礎：品質為生物相似性藥品與參考藥品的關鍵連結。
5. 生物相似性為逐步達成：自品質確認開始，逐步累積相關證據證明其相似性(totality of evidence)。

對於各國法規之協和仍有許多需要持續努力的地方，因此成立有 International Pharmaceutical Regulators Forum (IPRF)之組織，其主要目的為創造一個可供藥品法規單位互相交流及合作之資訊交換環境，目前除了 Biosimilars Working Group，亦有 Cell Therapy Working Group、Gene Therapy Working Group及 Nanomedicines Working Group等，而成員均為國家法規單位，如：澳洲TGA、巴西Anvisa、加拿大Health Canada、日本厚生省及PMDA、韓國MFDS、美國FDA等，本署亦為其中Biosimilars Working Group之成員之一。

而目前歐盟的生物相似性藥品指引規範，是以 Guideline on Similar Biological Medicinal Products (CHMP/437/04 Rev. 1)為生物相似性藥品之總論，另有針對其臨床/非臨床試驗及品質之相關指引總論，亦有各類產品之臨床/非臨床試驗指引規範，並持續依現況修訂中(圖一)。

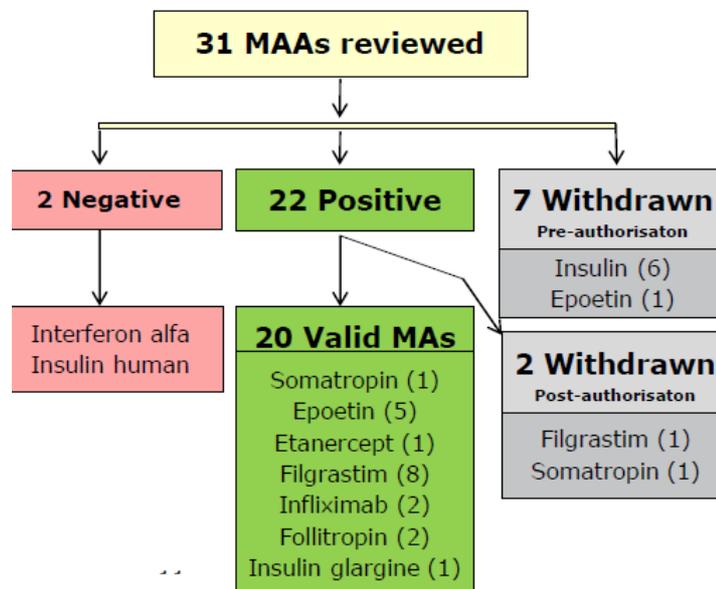


圖一、歐盟各類生物相似性藥品之臨床/非臨床試驗指引(資料來源：會議資料)

2016年3月9日Biosimilar Medicinal Products Working Party (BMWP)舉辦之研討會為共同討論蛋白質藥物免疫源性評估指引(immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins)之草案，該草案於2015年10月修訂完成，並公告4個月(至2016年1月止)接受外部意見，而研討會主要討論如何以相關試驗、方法評估蛋白質藥物之免疫源性。

此外，在前面所提到的IPRF組織，提出了生物相似性藥品評估摘要資訊(Public Assessment Summary Information for Biosimilar (PASIB))之模板供各國法規單位使用，其主要目的為協助國家法規單位將生物相似性藥品於該國申請之審查以一通用語言摘要並公開，因若法規單位在藥品審查後會於該國發布評估報告，而通常是以當地語言所發布而造成無法被廣泛(全球)地運用，因此為增進法規審查之透明度及縮短當地評估報告轉成英文摘要報告之過渡時期以供各國參考，IPRF目前已有PASIB的英文模板及指引，並有4個範例可供參考，包括MFDS核准之Herzuma、Remsima及EMA核准之Zarzio、Remsima。而在品質管制方面，除了PASIB中有產品品質評估之摘要外，EPAR (European public assessment reports)及FDA諮詢小組亦有公開產品品質相關之特性鑑定之評估報告摘要可供參考，易增進品質方面審查評估之透明度。

統計至2016年3月為止共有44件生物相似性藥品於歐盟申請查驗登記，其中31件產品已審查完畢，其中有2件不准登記，核准登記之22件產品中又有2件產品在核准後(變更登記)撤銷，另7件產品則於未核准前即自行撤銷申請，其產品分類及件數如下圖。



圖二、歐盟生物相似性藥品查驗登記之產品分類及件數(資料來源：會議資料)

(二) 美國FDA對於生物相似性藥品之相關指引規範現況

2016年4月5日FDA核准 Inflectra(Infliximab-dyyb)上市，其為 Remicade

(infliximab)之生物相似藥，Inflectra 於美國核准之適應症與先前 Remicade 核准之適應症均相同，除了治療幼兒潰瘍性結腸炎(pediatric ulcerative colitis) 為當時 Remicade 被核准為孤兒藥之特殊適應症，尚在專利保護期內，因此 FDA 並未核准 Inflectra 該項適應症。而目前美國關於生物相似性藥品的指引規範的編修現況如下，共有 4 篇已完成定稿，其餘仍由各界討論中：

1. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product (final, 2015) ;
2. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (final, 2015) ;
3. Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 (final, 2015) ;
4. Formal Meetings Between the FDA and Biosimilar Biological Product Sponsors or Applicants (final, 2015) ;
5. Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product (draft, 2014) ;
6. Biosimilars: Additional Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 (draft, 2015) ;
7. Nonproprietary Naming of Biological Products (draft, 2015) ;
8. Labeling for Biosimilar Products (draft, 2016) 。

由於生物藥品的可互換性(interchangeability)與學名藥不同，因此為了確保患者的用藥安全，FDA 對於生物藥品之命名非常慎重，並於 2015 年 8 月公告「Nonproprietary Naming of Biological Products」草案，該指引顯示 FDA 對於生物藥品的非商品名命名的考量與介入方式，其設計了一套命名方式，即為原學名後標 4 個小寫字母，其組成如下：

1. Core name：生物藥品主成分之名稱(如，filgrastim 及 epoetin alpha 等)；
2. 後標(Suffix)：四個獨特且無意義的小寫字母(如：-cznm 及-hixf 等)。

此一命名方式將適用於所有的生物藥品，包括過去核准及新核准的產品，不論是原研發產品(originator)、同主成分之相關產品(related product)或是生物相似性藥品之產品(biosimilar)均須使用此一命名方式，除非是已有法規定義其適當名稱之生物藥品(如血液製劑等)，或是已建立健全的辨識及回溯系統可確保安全的調劑及已有良好藥品安全監視(pharmacovigilance)之生物藥品，均不再此一指引的規範範圍內，而 FDA 接下來將研議可互換的產品(interchangeable product)應該使用獨特的後標字母或是與其參考產品(reference product)使用同樣的後標字母。

而此一命名方式的主要目標有：

1. 確保生物藥品的使用安全

- 利用 FDA 所設計的此一命名後標可避免無意間使用 FDA 尚未核准可互換的同主成分產品替代而造成錯誤的給藥。
- 可區分原研發產品(originator)、後續研發之同主成分產品(related product)或是生物相似性藥品之產品，因同主成分之相關產品(related product)可能會有不同的適應症，而生物相似性藥品之產品可能會比其參考藥品核有較少的適應症，或是有不同的給藥途徑及不同的藥物傳遞系統。

2. 強化生物藥品之藥品安全監視

- 許多主動及被動地藥品安全監視系統若因生物藥品共有相同的命名將會難以對不良事件回溯至對應之製造廠有所限制，因此使用 FDA 所設計的命名方式將可較精確的辨識出與不良反應相關的生物藥品，並對於此一安全問題有更進一步的了解。

而命名之後標原則應為 4 個小寫英文字母，每一組合均為獨特的，且應是無字面意義的字母組合；不應該有促銷意涵、不可含有臨床常用的縮寫，以免被誤以為是其他處方或醫囑的一部分、不應看起來與現有的上市產品名相似，也不可與其他產品的後標過於類似。

FDA 目前也持續建立生物相似性藥品其他相關的指引，2016 年 CDER Guidance Agenda 即規劃有關於與參考藥品之可互換性(Considerations in

Demonstrating Interchangeability to a Reference Product)及評估生物相似性分析數據之統計方式(Statistical Approaches to Evaluation of Analytical Similarity Data to Support a Demonstration of Biosimilarity)等指引。

(三) 韓國MFDS於生物相似性藥品之法規發展及IPRF生物相似性藥品工作小組

韓國對於生物相似性藥品之法規基礎源於2009年9月，MFDS (Ministry of Food and Drug Safety)公布「Guideline on Evaluation of Biosimilar Products」及「Questions & Answers regarding Biosimilar Guideline」之指引規範，而2014年也進行修訂以反應MFDS對於生物相似性藥品管理之新方向，除了通則指引外，MFDS也陸續增訂各類生物相似性藥品之指引：

1. Guideline on non-clinical and clinical evaluation of erythropoietin and somatropin biosimilar products (2011)；
2. Guideline on non-clinical and clinical evaluation of G-CSF biosimilar products (2012)；
3. Guideline on non-clinical and clinical evaluation of monoclonal antibody biosimilar products (2013)；
4. Guideline on non-clinical and clinical evaluation of insulin and insulin-analog biosimilar products (2015)。

而生物相似性藥品核准之基礎即在於如何證明其與參考藥品的相似性，在產品品質階段，全面且完整的特性鑑定(characterization)及可比性研究可作為減少非臨床及臨床試驗的評估基礎，並基於品質、安全及有效性之數據評估作最終核准與否之決定。而選擇進行比較之參考藥品須為在韓國已核准上市之產品，且有完整的研究數據支持其品質、安全及療效，若選擇非韓國上市之產品做為參考藥品亦是可能可被接受的，但必須要提供足夠的資訊證明該參考藥品與韓國已上市的參考藥品之可比性(comparability)。而在生物相似性藥品及參考藥品使用上之可互換性，在韓國也不允許如化學性學名藥之可自動互相替代。

其中關於品質研究應須有生物相似性藥品及參考藥品間完整的品質文件可比性資料，若發現任何對於品質可能造成影響之差異均需仔細評估，而在

於非臨床試驗之可比性研究應設計為可偵測生物相似性藥品及參考藥品間是否有顯著且重要影響之差異，如：

1. In vitro study：受體結合試驗及細胞試驗。
2. In vivo study：與臨床應用相關之生物/藥效學試驗。
3. Toxicity：重複劑量毒性試驗之比較，包括毒理動力學(toxicokinetic)及 anti-drug antibody 檢測。

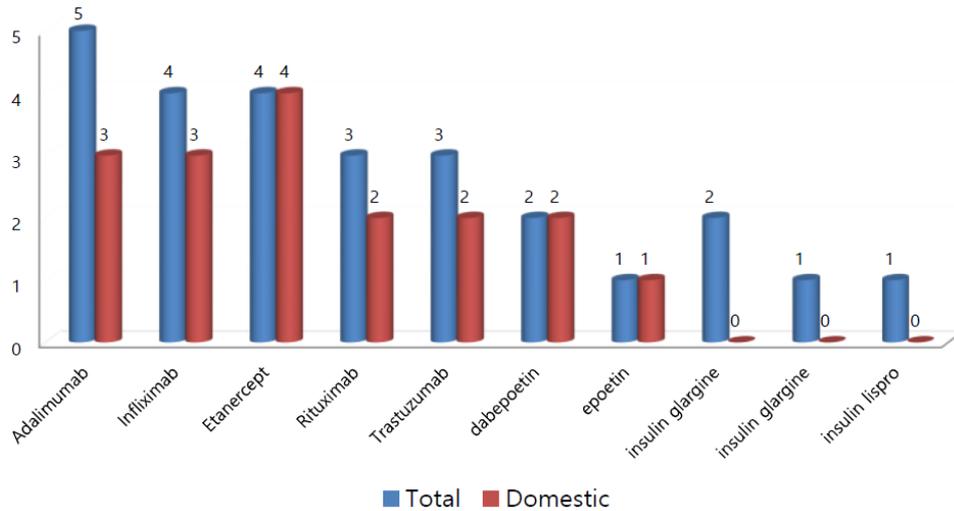
此外，對於臨床試驗之要求，可比性研究是需要的，包括藥動/藥效學試驗、臨床之療效及安全性試驗，在核准前足夠數量的病患及試驗期間之安全性試驗數據應供作比較兩者不良反應(包括免疫源性)發生之種類、嚴重度及發生頻率。

關於生物相似性藥品適應症之核准，若以下的狀況均符合，則可允許其外推臨床適應症(extrapolation of clinical indications)：

1. 使用可偵測出潛在差異之臨床試驗model；
2. 不同適應症間臨床相關之作用機轉(mechanism of action)及受體是相同的；
3. 安全性及免疫源性已被完整評估鑑定。

事實上，整體來說上市前之臨床試驗安全性數據是不足以辨識出所有潛在安全性問題的，因此生物相似性藥品被要求須有為期4年的上市後監測(post-marketing surveillance, PMS)，該監測計畫應於產品上市前向MFDS提交，而相關結果亦須定期向MFDS報告，以確保生物相似性藥品之安全及療效。

韓國生物相似性藥品之發展現況，最受歡迎的參考藥品為Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Rituximab, Trastuzumab，其生物相似藥之產品數如下圖，截至2015年，共有21個候選生物相似性藥品，其中12個為韓國國內自行研發，而目前已有4個韓國的生物相似性藥品核准上市，為Remsima (Infliximab, 2012.7.20)、Herzuma (Trastuzumab, 2013.1.15)、Benepali (Etanercept, 2015.9.7) 及Flixabi (Infliximab, 2015.12.4)。



圖三、目前韓國之候選生物相似性藥品分類數量(資料來源：會議資料)

而前面有提到的IPRF組織，其生物相似性藥品工作小組(Biosimilars Working Group)由11個國家及3個國際組織之32位法規審查人員組成(圖四)，除了前述提到之PASIB等工作外，目前也與WHO共同研擬供法規審查人員參考之手冊，其主題為「Analytical comparability of biosimilar monoclonal antibodies」，內容將包含有：生物相似性藥品之整體考量、品質、生物相似性、單株抗體可比性分析之品質關鍵管制項目(CQA)、相似性之確認、外推適應症之可比性分析及潛在影響、案例討論等。該手冊之草案將會在生物相似性藥品工作小組2016年6月的會議中完成，並預計於2016年底公告於IPRF及WHO的網站上。

Brazil, ANVISA Marcelo Moreira	Korea, MFDS Yeowon Sohn (Chair) Younjoo Park (Alternative Chair) IUng Oh Soo Kyung Suh	Mexico Adriana Hernandez Trejo
Canada, Health Canada Stephanie Hardy Bobby Chauhan	Saudi Arabia, Saudi FDA Ali Alhomaidan Ageel Alghamdi	East African Community (Uganda) Apollo Angole Mutyaba Michael Romeo (Kenya) Dominic M. Kariuki Anthony M. Toroitich (Tanzania) Rosemary Aaron (EAC) Jane H. Mashingia
Chinese Taipei, TFDA Po-Yu Wang Zuhan Huang	Singapore, HSA Dinesh Khokal Jalene Poh	PANDRH Maria Pombo
EU Martina Weise Andrea Laslop Peter Richardson (Co-chair) Birte van Elk	Switzerland, Swissmedic Anna Barbara Stalder Katrin Appenzeller	WHO Ivana Knezevic Hye Na Kang
Japan, PMDA Yasuhiro Kishioka Kenji Sawanobori	US, FDA Leah Christl Diane Maloney Steve Kozlowski	

圖四、IPRF生物相似性藥品工作小組之成員(資料來源：會議資料)

總的來說，生物相似性藥品之相關規範對於法規單位仍有許多科學及法規上的挑戰，仍需持續與時俱進，而其中如何證實生物相似性藥品及參考藥品間的高度相似性即為核准過程中最重要的關鍵，而因應全球化之趨勢，國際合作互相分享相關審查或法規資訊將是生物相似性藥品法規協和最具價值的部分。

(四) 日本PMDA經驗分享

日本亦於2009年起制定生物相似性藥品之相關指引規範：

1. Guideline for the Quality, Safety and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics (FOBs) (March 4, 2009)；
2. Marketing Approval Application for FOBs (March 4, 2009)；
3. Nonproprietary Name and Drug Name of FOBs (February 14, 2013)；
4. Questions & Answers regarding Guideline (July 21, 2009, March 31, 2010, Dec. 15, 2015)。

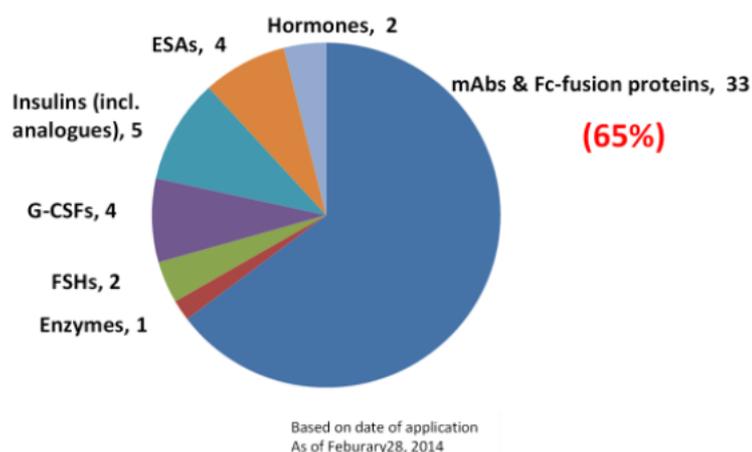
並開始有各項產品陸續上市(圖五)，目前已有Somatropin、Epoetin alpha、Filgrastim、Infliximab及Insulin glargine之生物相似性藥品核准上市。

Drug name	Japanese Accepted Name (JAN)	Manufacturer	Reference product	Approve year	Unit price example (YEN)	
					BS	Reference
Somatropin BS S.C. Injection 5mg [SANDOZ] etc.*	Somatropin (genetical recombination)	SANDOZ	Genotropin (Somatropin) (Pfizer)	2009.5	47,675 (10mg/cartridge)	90,304 (12mg/cartridge)
Epoetin alfa BS Injection 750 syringe [JCR] etc.*	Epoetin Kappa (genetical recombination) [Epoetin Alfa Biosimilar 1]	JCR Pharmaceuticals	Espo (Epoetin alfa) (Kyowa Hakko Kirin)	2010.1	1,691 (3,000IU/syringe)	2,057 (3,000IU/syringe)
Filgrastim BS Injection 75µg syringe [F] / [MOCHIDA] etc.*	Filgrastim (genetical recombination) [Filgrastim Biosimilar 1]	Fuji Pharma / Mochida Pharmaceuticals	Gran (Filgrastim) (Kyowa Hakko Kirin)	2012.11	15,093 (300mcg/syringe)	23,475 (300mcg/syringe)
Filgrastim BS Injection 75µg syringe [NK] / [TEVA] etc.*	Filgrastim (genetical recombination) [Filgrastim Biosimilar 2]	NIPPON KAYAKU / Teva Pharma Japan	Gran (Filgrastim) (Kyowa Hakko Kirin)	2013.2	15,093 (300mcg/syringe)	23,475 (300mcg/syringe)

Drug name	Japanese Accepted Name (JAN)	Manufacturer	Reference product	Approve year	Unit price example (YEN)	
					BS	Reference
Filgrastim BS Injection 75µg syringe [SANDOZ] etc.*	Filgrastim (genetical recombination) [Filgrastim Biosimilar 3]	SANDOZ	Gran (Filgrastim) (Kyowa Hakko Kirin)	2014.3	15,093 (300mcg/syringe)	23,475 (300mcg/syringe)
Infliximab BS I.V. infusion 100mg [NK] / [CTH]	Infliximab (genetical recombination) [Infliximab Biosimilar 1]	NIPPON KAYAKU / Celltrion	Remicade (Infliximab) (Mitsubishi Tanabe Pharma)	2014.7	59,814 (100mg bottle)	89,536 (100mg bottle)
Insulin glargine BS Injection [Lilly] etc.*	Insulin glargine (genetical recombination) [Insulin glargine Biosimilar 1]	Eli Lilly Japan	Lantus (Insulin glargine) (Sanofi)	2014.12	1,031 (300IU injectable)	1,834 (300IU injectable)
Insulin glargine BS Injection [FFP] etc.*	Insulin glargine (genetical recombination) [Insulin glargine Biosimilar 2]	FUJIFILM Pharma	Lantus (Insulin glargine) (Sanofi)	2016.3	Due in May or June	1,834 (300IU injectable)

圖五、目前日本上市之生物相似性藥品(資料來源：會議資料)

近年來向PMDA(Pharmaceuticals and Medical Device Agency)進行生物相似性藥品諮詢之案件有增加趨勢，其中65%為單株抗體及Fc-fusion protein類之生物相似性藥品之諮詢案件(圖六)，顯示目前日本生物相似性藥品之發展趨勢。



圖六、日本生物相似性藥品諮詢之產品分類數量(資料來源：會議資料)

在生物相似性藥品的上市前審查過程中，常見的問題有：

1. 是否可以使用日本未核准生物藥品做為參考藥品？

- 依據指引規範參考藥品必須是已於日本核准上市之生物藥品，但若藥廠需要使用非日本核准之參考藥品進行與生物相似性藥品之可比性研究，則必須以足夠的分析試驗確認非日本核准的參考藥品可足以代表於日本上市之生物藥品。

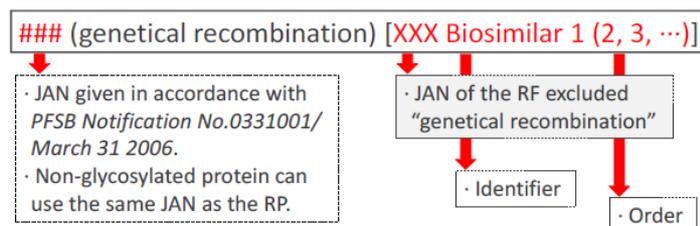
2. 重複劑量毒理試驗於生物相似性藥品的研發是必要的嗎？

- 基本上，依據 ICH S6 (R1) (Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals)，藥廠在進入臨床試驗前應以非臨床試驗評估候選生物相似性藥品之安全性，然而，若基於特性鑑定 (characterization)、物化與藥理性質之可比性研究顯示並無非臨床試驗安全性之疑慮，則 *in vivo* 之毒理試驗是不必要的。但 PMDA 也強調這應 *case-by-case* 做討論，藥廠可利用 PMDA 的諮詢窗口詢問。

3. 當設計療效評估之臨床試驗時，藥廠需要考慮的是？

- PMDA 認為藥廠應適當選擇具靈敏度之群體、(替代)(surrogate)終點 (endpoint) 以偵測生物相似性藥品與參考藥品間的差異，而原則上試驗設計應依照參考藥品核准之適應症、劑量及給藥途徑。臨床試驗設計之目的是為了確認與參考藥品的”相等性”，而非僅顯示生物相似性藥品相較於參考藥品其效果不比現存的差 (non-inferiority)。

日本對於生物相似性藥品之命名如下圖，以生物藥品之學名，即 Japanese Accepted Name, JAN + (genetical recombination) 字串 + [JAN Biosimilar + 序號]，舉例來說，日本已有 3 個 filgrastim 之生物相似性藥品，因此，此三個商品的命名分別依序為：Filgrastim (genetical recombination) [Filgrastim Biosimilar 1]、Filgrastim (genetical recombination) [Filgrastim Biosimilar 2]、Filgrastim (genetical recombination) [Filgrastim Biosimilar 3]。



圖七、日本生物相似性藥品之命名(資料來源：會議資料)

至於日本法規規範並無定義生物相似性藥品之互換性，但與韓國及美國相同的是日本亦並不允許在藥局端直接將原開立之藥品以生物相似性藥品替代，而日本法規並無禁止醫師將原藥品更換為生物相似性藥品，完全依醫師的決定是否更換。在外推適應症的部分，也類似於韓國及美國之規範，依據日本對於外推適應症之指引中提到，若生物相似性藥品的療效已於其中一適應症可證明與參考藥品之可比性，且其他適應症之藥理作用亦與其相同，則生物相似性藥品之適應症可外推至其他參考藥品之其他適應症。除此之外，PMDA針對外推適應症之決定，亦考量物化試驗及生物試驗等藥理試驗結果，並且若外推適應症之使用時其安全性為何。

(五) 歐洲(EMA)經驗分享

歐洲為生物相似性藥品發展之先驅，其有幾個重要的里程碑，2004年建立生物相似性藥品的上市法規基礎，並於隔(2005)年公布第一個相關規範指引，2006年第一個生物相似性藥品— Somatropin核准上市，隔年則核准第一個醣蛋白類之生物相似性藥品— Epoetin alfa，期間持續蓬勃發展，至2013年第一個生物相似性單株抗體藥品—Infliximab核准上市。而在這期間EMA持續從分析方法之進展、各項產品製程變更、上市審查、科學建議及與相關產業的互動中學習相關經驗，以增修訂相關指引規範，使法規環境更加完善。

對於品質資料的要求，除了要有完整的品質文件也必須要有與參考藥品對照之可比性試驗資料，而產品品質相關試驗必須使用新興、靈敏度高及正交(orthogonal)之分析工具，其中胺基酸序列必須完全相同，而於microheterogeneous的章節中的細微差異經評估可能是可接受的。藉由不同批次參考藥品之特性鑑定(characterization)建立”Quality Target Product Profile”(QTPP)，並選擇適當的expression system及調整製程相關條件以符合QTPP之品質要求，而除非另經核准，否則對於品質管制項目規格範圍之訂定不可比參考藥品批次間的差異範圍還要寬。

非臨床試驗主要重點則在於in vitro之可比性試驗用以確認及比較產品之功能及活性，通常較in vivo之試驗更具偵測差異之靈敏度，主要可了解作用機轉之target binding及訊息傳遞等。另若使用新興(或不常被廣泛使用)的expression system、賦形劑，或是品質檢測中有發現任何疑慮等情形都可以in vivo試驗做相關風險評估。通常生物相似性藥品是可以減免臨床試驗的，假如

品質、PK及PD均顯示療效及安全之相似性，且其不純物profile及賦形劑並未引起任何疑慮，則是不需要進行臨床試驗的，但若有意要外推適應症，通常可選擇進行一臨床試驗，而外推適應症應考量整體證據是否足以支持產品之生物相似性，若不同適應症之作用機轉(如active site不同或作用在不同受體等)不相同，或是當療效及/或安全性(特別是免疫源性)的資料並無法套用於外推的適應症時，則均必須再有其他更多的數據資料以支持外推適應症之核准。因生物相似性藥品得減免相關非臨床及臨床試驗，而為確保病患用藥之安全性及有效性，完整的產品上市後監測計畫及風險管理計畫都是必要的，因此產品的追溯性是非常重要的，永遠必須清楚記錄產品名稱及批號，相關調查顯示使用商品名作為紀錄較容易辨識(避免學名之混淆)。

簡言之，在歐洲這10年使用之經驗顯示其療效及安全性並無任何疑慮，新興分析儀器設備之靈敏度增加亦使得生物相似性藥品有足夠證據顯示其相似性，得以減少臨床試驗，歐洲生物相似性藥品指引規範之完善使其帶動生物相似性藥品之發展。

心得及建議

一、生物相似性藥品相關指引規範之建立

近年來許多新興生物藥品的專利陸續到期，使得生物相似性藥品研發蓬勃發展，歐洲已有 20 個以上的產品核准上市，並有完善且明確的法規環境；美國自 2015 年 3 月核准第一個生物相似性藥品後，今(2016)年亦核准單株抗體之生物相似性藥品，並持續增修訂生物相似性藥品之規範指引，因具指標性且市場商機大，FDA 於生物相似性藥品相關規範之方向備受關注；韓國與日本亦有趨於完備之生物相似性藥品指引規範，並有國產產品核准上市，其指引規範除與國際接軌外，亦從其國內之審查諮詢案件汲取相關經驗，持續完善其法規環境，促進生物相似性藥品之發展。目前我國國內生技公司亦積極投入此一領域之研發，惟我國相對於歐美日韓等先進國家尚須持續逐步建立完善之法規環境，本署已為 IPRF 中生物相似性藥品工作小組成員之一，應持續參與相關國際組織或會議，汲取相關經驗，並持續增修訂生物相似性藥品之指引規範與國際接軌，完善我國法規環境，保障國人用藥健康，並可促進我國相關產業發展。

二、生物相似性藥品相關分析技術之研究

生物相似性藥品主要是以完整的特性鑑定(characterization)去證明其與參考藥品之相似性，進而得以視情況免除一些非臨床試驗及臨床試驗。而分析技術之進步可能使得更多細微的差異被鑑定出來，此時如何認定兩者間的”相似性”及這些細微差異對於產品之品質安全是否造成影響亦成為重要的議題，通常若存在有不確定之細微差異，將透過非臨床試驗及臨床試驗去證實其對於療效及安全性無影響，而因臨床試驗之減免，生物相似性藥品之上市後監視亦是非常重要的。因此，藉由相關新興分析技術之研究與建立，可了解物化特性的細微差異與生物活性間的關係，並甚至可藉由產品上市後監視所發現之不良反應或免疫源性等探討是否與產品之 variation 有關，進一步可作為相關產品基準/指引建立之參考依據，增進用藥安全。

三、各單位之分工與整合

生物相似性藥品之定義與學名藥不同，因此不論在產品之上市審查核准、上市後安全監視、醫師處方用藥及病患教育等各層面均需要許多單位分工執行，使得醫療人員及病患均能夠了解生物相似性藥品，並信任其療效及安全性並無異於原產品，增加生物相似性藥品之使用，進而可逐步減少醫療成本之支出。在這之間政府單位扮演非常重要的角色，可應用國際相關經驗，擬定相關計畫整合各管理單位，除整合各單位之專業以針對不同面向進行產品品質安全及上市核准之評估，亦進行各項教育及宣導，確保生物相似性藥品之品質安全，並得以達成其最佳運用。

四、產官學等各界交流會議之舉辦。

本次研討會內容除包含生物相似性藥品之法規管理層面，亦包含臨床應用層面及如何增進對其之信任與了解等，由於生物相似性藥品與其參考藥品間可能存在之差異情況不盡相通，因此許多仍須視為個案討論，即使如歐洲發展生物相似性藥品已久，仍持續藉由產品上市審查、製程變更及與各界之交流互動，了解相關指引規範所需完善之處。目前我國僅有一項生物相似性藥品核准上市，尚缺乏相關經驗，因應國內此類產品之研發趨勢，研討會即為一個非常好的討論交流平台，製造廠分享目前研發之現況、面臨之挑戰或尚待協助之處，法規單位提供目前指引規範之方向，醫療人員亦可分享在臨床使用上面臨的疑慮等，透過此一交流溝通，法規單位可知道目前製造廠研發趨勢、所面臨的問題及須加強管理之處，進而完善法規環境，製造廠亦可了解法規單位之管理方向，在研發產品時可朝相關面向進行加強並預作準備，增進研發量能，並與政府單位共同提供相關教育概念予醫療人員及病患。如此可使各界在此一新興產品有所共識，未來共同發展出一套完善之品質管理政策及增進其接受度，國內即可透過舉辦交流研討會，針對生物相似性藥品廣召國內外法規單位、製造廠及學術單位共同交流討論，透過溝通與經驗分享促進新興產品之發展。