

出國報告（出國類別：其他-研習）

2016 APEC 生物治療產品研討會
(2016 APEC Biotherapeutics CoE
Pilot Training)

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：陳琬瑜 技士

派赴國家：韓國

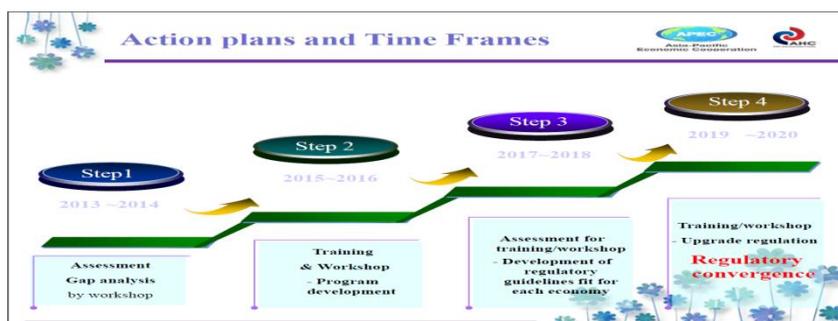
出國期間：105 年 11 月 7 日~105 年 11 月 12 日

報告日期：106 年 1 月

摘要

2016年APEC Biotherapeutics CoE Pilot Training為亞太經濟合作法規協和中心 (APEC Harmonization Center, AHC)與韓國首爾大學共同舉辦的生物治療產品訓練課程，本課程始於2011年APEC生命科學創新論壇推動小組提出「促進生物治療產品法規協和策略途徑圖」之系列活動(如下圖)的第二階段(2015~2016年)為期共4天，藉由第1階段(2013~2014年)針對各國生物治療產品法規管理之差異分析討論，規劃供法規單位人員之教育訓練課程，以期2020年達法規協和化。

本次與會者包括APEC會員國之法規人員，及邀請業界代表分享生物相似性藥品從研發到查驗登記各階段法規上及科學上所面臨挑戰及考量，讓法規人員從不同角度了解產業的脈動及國際間管理現況，訓練課程分為線上及實體課程，主題包含基礎知識、全生命週期的可比較性及臨床考量。藉此機會瞭解國際間對於生物相似性藥品之管理現況與發展趨勢，將有助於提升國內對生物相似性藥品之審查考量重點及方向，並可提供制定相關規範之參考。



目錄

摘要.....	2
目錄.....	3
壹、 行程表.....	4
貳、 內容	5
一、目的	5
二、內容摘要.....	6
參、心得及建議：	16
肆、附件(照片集錦).....	18

壹、行程表

日期	工作摘要
105.11.7	台北桃園-韓國首爾
105.11.8~105.11.9	參加「2016 APEC Biotherapeutics Center of Excellence Pilot Training」 Part I : Comparability Throughout the Life-Cycle
105.11.10~105.11.11	參加「2016 APEC Biotherapeutics Center of Excellence Pilot Training」 Part II : Clinical Considerations for the Assessment of Biosimilars
105.11.12	韓國首爾-台北桃園

貳、內容

一、目的

2016年APEC Biotherapeutics CoE Pilot Training為AHC與韓國首爾大學共同舉辦的生物治療產品訓練課程，本次課程係於2011年APEC生命科學創新論壇推動小組所提出促進生物治療產品法規協和策略途徑圖「Roadmap for Biotherapeutic Products」之系列活動之一，規劃由2013年起每2年一階段，分四階段至2020年達成生物藥品法規協和化之目的。本次研討會為第二階段為期共4天，係接續第1階段(2013~2014)針對各國生物治療產品之CMC、臨床前、臨床、生物相似性藥品、上市後監控及風險管理等法規管理差異分析，規劃教育課程供法規單位人員訓練用，課程中主要邀請業界代表分享生物相似性藥品從研發到查驗登記各階段所面臨挑戰及研發考量，讓法規人員從不同角度了解國際間管理現況及產業的脈動，課程主題包含生物相似性藥品基礎知識、全生命週期的可比較性及臨床考量。

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產業蓬勃發展，隨著科技技術發展成熟及臨床使用經驗累積，各國管理規範之建置亦更趨成熟，藉由參與此一訓練課程瞭解國際間對於生物相似性藥品之管理現況與發展趨勢，將有助於提升國內對生物相似性藥品之審查考量重點及方向，並可提供未來制定相關規範之參考。

二、內容摘要

本次研討會共 4 天，課程規劃分別為線上教學及實體教學，課程重點摘要如下：

◇ 線上教學：

在課程開始前一個月，舉辦單位先行提供線上課程供與會人員對生物相似性藥品有基礎知識，該課程規劃為韓國首爾大學與美國東北大學聯合開發，大約有 15 小時左右線上課程，介紹生物相似性藥品非同化學製劑之學名藥的基本認知及相關蛋白質藥物的生化知識，並得通過課前課後測驗，幫助與會者有基礎知識背景，得以順利銜接後續的訓練課程。

◇ 實體教學：

本次訓練課程提供多元化學習方式，包含儀器操作、藥廠觀摩及課程教學。

(一) 儀器操作

本次利用高效液相層析儀搭配高解析質譜儀儀器介紹如何分析生物藥品完整的分子量資訊及偵測聚合物，分析方法首先將藥品進行酵素水解，產生各種不同長短序列的胜肽鏈，再由高效液相層析儀搭配高解析質譜儀進行訊號分析，所得到的圖譜資訊經由資料庫比對後，

即可鑑定出蛋白質身分，而生物相似性藥品首要須確認胺基酸序列與參考藥品的胺基酸序列相同。液相層析條件將經過一系列重複性測試與確認，調整出最佳化的方法並將其應用在分析不同批次生產的蛋白質藥物，經由分析方法建立，批次與批次間的分析比對將不再需要逐次進行質譜分析確認，僅需針對差異性的訊號波峰進行質譜鑑定即可，因此可應用在不純物檢測、比較不同製程之產品等，作為批次之間品質管制之依據，更進一步適用於生物相似性藥品與原廠參考藥品之比較。另外，亦可分析蛋白質藥物聚合物產生的情形，產品中的聚合物可能是 dimer、trimer、產品裂解產生的片段、製程中污染物等，製程中相關步驟均可能影響聚合物的形成，進而影響產品之安全及療效。

(二) 參訪韓國生物藥品廠 Celltrion

Celltrion 成立於 2002 年，位於南韓仁川，該公司主要開發生物製劑及生物相似性藥品，且為韓國首家第一個以單株抗體生物相似性藥品(Remsima)核准上市之製造廠，Remsima 目前約於 75 個國家核准上市(包含美國及歐盟)。單株抗體之相似性藥品開發過程相較於分子量較小的蛋白質生物藥品困難度及複雜性都更高，因此所需投入的研發成本及時間更加耗費，在參訪這家公司發現其廠房及設備相當健全

及新穎，在製程中不管是培養、發酵、純化、充填至最終包裝等各階段之流程設計都非常精細且嚴謹，避免製程中產生交叉污染，從中看出該公司全力發展生物相似性藥品領域之野心，韓國在生物相似性藥品市場上的發展潛力陸續亦獲得國際間的廣泛認可，值得我國作為參考。

(三) 實體課程

主辦單位主要邀請產業界分享就生物相似性藥品從研發到查驗登記各階段所面臨挑戰及各國法規考量，讓與會的法規人員從不同角度了解國際間管理現況及產業的脈動，課程分為兩大部分，摘要重點如下：

➤ **Comparability throughout the Life-Cycle**

1. CMC 考量重點：

由於生物技術產製的蛋白質藥品複雜性高，生物來源及製造過程易受微生物污染，藥品的活性與製造過程息息相關，往往會因製程的些微不同，導致結構、純度、活性及有效性產生差異。生物相似性藥品之開發應全面性分析參考藥品之特性，以參考藥品特性分析 QTPP(Quality Target Product Profile)，利用最先進(ate of art)

的分析技術，並列式進行廣泛的物化及生物活性之比對試驗，證明品質與參考藥品相似。CMC 的比較性考量主要有生物來源、製程、物化特性、生物活性、免疫源性、純度及安定性等。

2. 上市後變更

生物藥品研發過程中或上市後，為增進產品之品質及安全、確保供貨來源穩定等因素常會發生變更，例如細胞株來源變更、產地變更、製程放大、劑型變更等。不同的變更影響產品品質的程度也不同，須先分析變更前後對產品品質之風險程度，決定執行相當程度之比較性試驗，以證明兩者具可比較性。本課程藉由安排個案討論舉例來源變更及產地變更之風險程度差異，並決定執行比較性試驗之項目，依其結果分析來支持變更前後產品之品質無虞。不論是哪種變更，皆以品質上的比較性為主要比較基礎，運用不同的分析技術來證明藥品品質一致性，若品質上之比較性試驗不足以支持前後變更無差異，將進一步以非臨床及臨床試驗輔以支持。

3. 比較性試驗之重要性

由於在開發過程中，大部分產品都會涉及不同程度的製程變更，涉及製程變更都應依循 ICH Q5E 執行比較性試驗，項目包含物化結構分

析、生物效價分析、動物 PKPD、毒理試驗、人類 PKPD、安全性及療效性試驗等，以證明不會改變變更前後之品質、安全及療效。一開始進行比較性試驗，應在化學、物理和生物活性方面，以多批且全面並行分析方式，辨識出生物相似性藥品與參考藥品之潛在差異，以作為後續是否進一步執行其他比較性試驗之參考，亦可供研發者參考後續是否投入更多的時間成本於該產品上。

4. 可比較性試驗及相似性試驗之差異

可比較性試驗適用於原產品變更前後之比較，相似性的比較係指不同藥廠製造之產品間的比較，因此執行可比較性試驗及相似性試驗之目的及進行比較程度及方式也會不同，相對於可比較性試驗，相似性試驗因沒有原廠的產品資料，因此在研製過程中面臨到的挑戰及困難度會高很多。

➤ Clinical Consideration for the Assessment for Biosimilars

1. 管理現況摘要

生物相似性藥品的法規最早由歐盟(EMA)開始發展建置，於 2005 年公告「Guideline of similar Biological medicinal products」，並陸續公告特定產品基準供業界送件有所依循。有鑑於生物相似

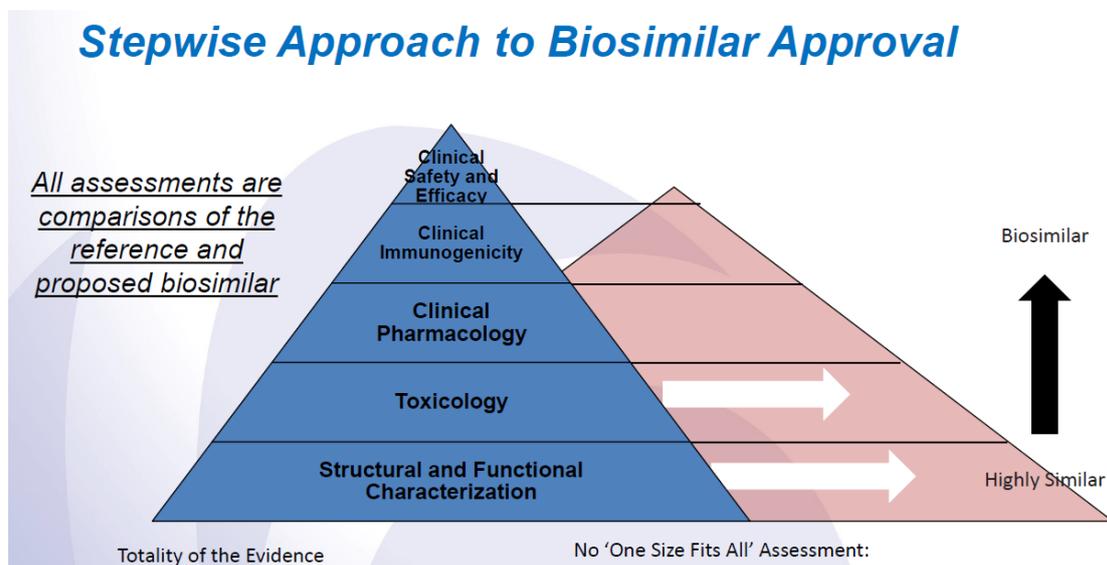
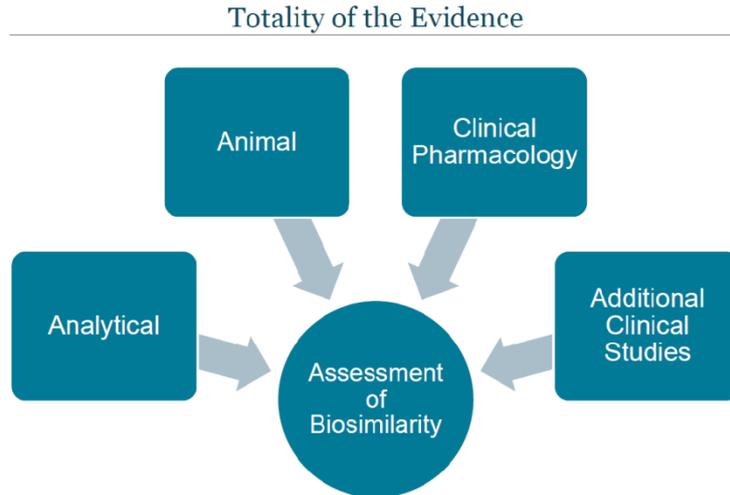
藥品蓬勃發展，WHO 為促各國法規協和化，於 2009 年發布「Guidelines On Evaluation Of Similar Biotherapeutic Products」，美國(FDA)法規建置較歐盟晚，遲至 2012 年才提出相關規範。截至 2016 年 10 月底，已有 23 個生物相似性藥品在歐盟核准上市，其中 2 個產品因市場考量下市，美國目前只有 4 個產品核准上市。其他國家後續多係參照歐盟及 WHO 建置生物相似性藥品相關法規，雖然各國對其予以之名稱定義及審查規範不全然一致，但管理方向及評估重點隨著生物技術及使用經驗逐漸成熟更趨相仿。簡言之，生物相似性藥品皆須與原已核准上市的參考藥品於品質、安全及療效皆具高度的相似性，並透過先進的分析技術及比較性研究證明本質具高度的相似性。以下為重要的參考規範：

- European Medicines Agency (EMA) - 11/23/2014
Guideline on Similar Biological Medicinal Products
- Food and Drug Administration (FDA) - 4/18/2015
Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product
- Health Canada (HC) - 3/5/2010
Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics
- Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) - 10/7/2015
Guidelines on the Evaluation of Biosimilar Products
- Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) - 4/19/2013
Guideline for the Quality, Safety, and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics

- World Health Organization (WHO) - 10/19-23/2009
Guidelines On Evaluation Of Similar Biotherapeutic Products

2. 審查考量

生物相似性藥品之審查主要以完整的特性鑑定如結構、物化特性、生物活性等證明與參考藥品之相似性，進而得視情況免除部分非臨床試驗及臨床試驗，為吸引藥廠投資因素之一。非臨床試驗主要包含動物之毒理、PK 及 PD 評估，臨床試驗包含人體之 PK、PD、免疫原性及安全療效的比較性試驗，臨床試驗得以免除程度視前端比較性試驗而定，若足夠證明生物相似性藥品與參考藥品之安全及療效達高度相似，則得以免除後期臨床試驗。這概念為美國 FDA 所提出 step-wise approach，以階段性比較性試驗由品質鑑別其相似性及差異性，若仍有不確定因子再以非臨床及臨床等比較性試驗進一步去分析，並以 totality of the evidence 整合各種類型的分析方法，進行整體評估生物相似性藥品與對照藥品之相似程度。另外美國有別於其他國家接受可互換性(interchangeable)的管理思維，即不需要經醫師處方證明，藥師則可互換同成分不同商品名的參考藥品，由於美國目前沒有相關審查標準之制定，可能依個案評估考量，因須更多資料證實互換後之安全及療效具高度相似性，美國亦尚未核准任一生物相似性藥品達可互換的標準。

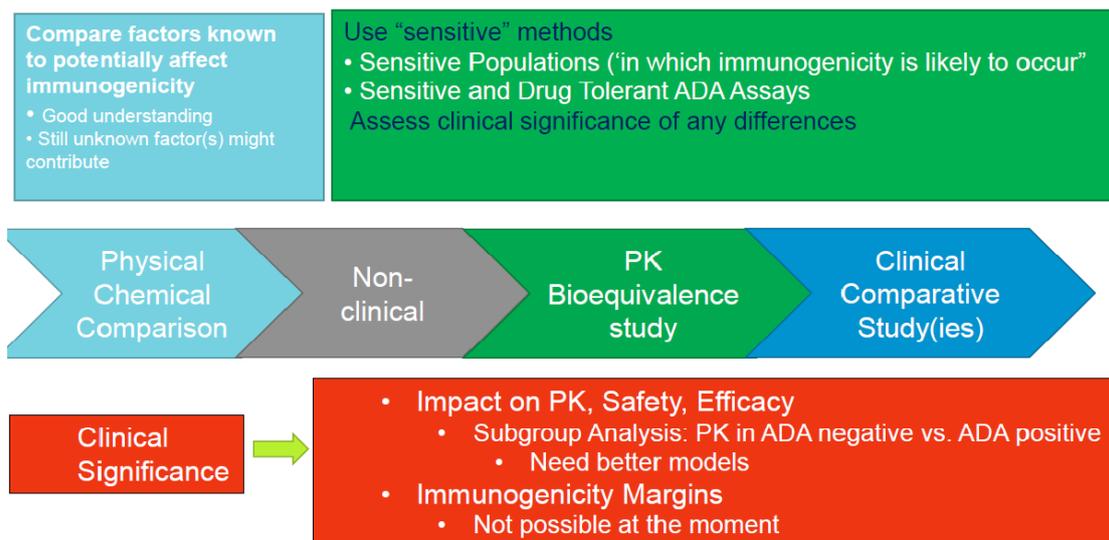


3 · 免疫源性之考量

生物相似性藥品與化學製劑另一個重要差別為免疫源性之議題，產品性質如活性成分、給藥途徑、製成相關不純物或病人本身先天及後天之免應反應等皆影響免疫源性產生的程度及時程不一，免應反應誘發人體的抗-藥物抗體（ADA），可能會中和內生性蛋白降低活性或改變體內 PK、甚至發生嚴重不良反應等，影響臨床使用之療效及安全，為降低潛在免疫原性的風險，應於生命週期各階段運用各種高靈敏度

的分析方法辨識生物相似性藥品與參考藥品的差異性，了解潛在引發免疫反應之特性，利用較具敏感性的方式進行比較，如所選取的受試族群、抗體測試方法等評估對臨床安全性及療效之影響。人體產生的免疫反應通常無法僅由非臨床試驗預知，建議申請者在所有臨床試驗包含人體藥動藥效學試驗收集免疫源性資料，若用藥為長期性則至少需要提供一年的追蹤資料以確保產品之安全及療效。

Regulatory Guidance to Assess Immunogenicity



4. 適應症外推

當生物相似性藥品有多項適應症時，其一適應症經核准，在有充分且適當的科學證據支持下，則可接受外推參考藥品其他核准之適應症，主要可避免重複臨床試驗。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，像是已執行試驗的受試者族群是否為最敏感的族

群、不同適應症涉及之作用機轉是否相同等，當療效或安全性的資料無法適用於外推的適應症時，則須提供更多的科學證據以支持外推適應症之核准，以下為 IFPMA 提供資料供參。

Overview of Indication Extrapolation Principles



Scientific justification should address the following issues:

1. Mechanism of Actions (MoAs) of the different therapeutic indications,¹⁻⁴

- Target/receptor(s) for each relevant activity/function of the product
- Binding, dose/concentration response, and pattern of molecular signaling upon engagement of target/receptor(s)
- Relationships between product structure and target/receptor interactions
- Location and expression of the target/receptor(s)

2. PK and bio-distribution of the product in different patient populations¹

3. Efficacy Tested indication should be adequately sensitive to detect clinically meaningful differences in safety and effectiveness^{1,3}

4. Immunogenicity in different patient populations¹⁻³

5. Differences in expected safety profiles for each condition of use¹⁻⁴

- Caution should be observed with respect to the extrapolation of safety risk profiles across indications, because patient populations for different indications may have different comorbidities and receive different concomitant medications⁵

5. 上市後監視

生物藥品龐大的結構及製程相對於一般化學藥品更具複雜性，因此各批次間及不同製造廠生產過程中具有較高的變異性，製程中些微的差異及變化都可能嚴重影響藥品之品質及安全，然而有些需要更長時間才會發現，因此生物藥品非常強調上市後藥品監測的重要性。生物藥品的上市後監測議題與一般化學製劑大致相同，但有幾項議題需要更進一步去考量，包含免疫原性、製程變異性、安定性及 cold chain 及批次追蹤。另外因生物相似性藥品得以減免部分臨床試驗，免疫源

性影響藥品之安全性無法在臨床試驗階段完全掌握需上市後長時間
間監測。為加強產品上市後的安全及療效，法規單位通常會要求藥商
執行上市後的風險管理計畫中藥應詳載偵測免疫源性的議題，且應有
適當機制區分該不良反應是與參考藥品或生物相似性藥品相關。

參、心得及建議：

一、 持續關注國際法規發展並建立相關指引規範

本次很榮幸參與此一系列訓練課程，讓我更完整了解生物相似性藥品之研發過程及管理思維，開發一個生物相似性藥品不管在技術上或法規上所面臨的挑戰及難度都比想像中複雜許多。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蓬勃發展，隨著科技技術發展成熟及使用經驗逐漸累積，各國法規管理更趨成熟，我國亦於2015年6月公告修正「生物相似性藥品查驗登記審查基準」及12月修訂「生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準」，建議持續關注先進國家之發展方向，建置符合國際潮流相關規範，供我國產業研發參考之依據，有助推動及扶植國內生技產業發展。

二、 舉辦產官學等各界交流研討會

透過本次訓練課程，法規單位更能掌握目前製造廠研發趨勢、面臨挑戰及須加強管理之處，進而完善法規環境。建議可透過舉辦生物相似性藥品之研討會，廣召國內外法規單位、製造廠及學術單位共同交流討論，有助國內製造廠了解法規單位之管理方向及審查考量，增進研發量能，藉此促進各界在此一新興產品領域有所共識，以期國內研發第一個生物相似性藥品及早上市。

三、加強藥物上市後管理

考量生物相似性藥品審查過程得視情況減免部分非臨床及臨床試驗，為確保病患用藥之安全性及有效性，目前國際間非常強調上市後監視的重要性，產品上市後臨床經驗報告及風險管理計畫都被視為必要審查文件，主要可供後續追蹤產品安全及療效之依據。另一方面建議對醫療機構及廠商加強宣導上市後產品之不良反應通報，且通報時應清楚記錄產品之商品名及批號，以利追蹤產品來源以避免與其他同類藥品混淆。

四、宣導醫療人員及病人對生物相似性藥品之認知

生物相似性藥品之定義及管理概念不同於學名藥，因此除了產品在上市前後之審查應確實把關其療效及安全外，建議針對不同面向進行

各項教育及宣導，在臨床使用上應針對醫師處方用藥及病患等宣導教育生物相似性藥品的基本認知，提升信任其療效及安全性無異於原產品，避免醫師及病人使用誤解，進而增加生物相似性藥品之使用，得逐步減少醫療成本之支出。

肆、附件(照片集錦)

➤ 2016 APEC Harmonization Center Biotherapeutics CoE Training





➤ 分組案例討論



➤ 儀器教學



➤ 藥廠 Celltrion 內部介紹



➤ 參訪韓國生物藥品廠 Celltrion