
生物相似製劑的註冊指南

版本 **2021** 年 **8** 月

香港藥劑業及毒藥管理局

目錄

1. 前言	3
2. 目的與範圍	3
3. 一般要求.....	4
4. 特定要求.....	5
5. 藥物警戒要求.....	7
6. 標籤要求.....	7
7. 備註	8
8. 免責聲明.....	8

1. 前言

1.1 根據《藥劑業及毒藥規例》，所有藥劑製品必須達到安全、素質(或品質)和效能(或成效)的標準，獲藥劑業及毒藥管理局註冊後，方可在香港銷售。申請人的產品註冊申請獲批准時，必須符合藥品/製品註冊證明書所施加的任何條件。藥劑製品的有效成分或物質可包括化學或「生物」材料。

1.2 根據世界衛生組織（世衛）的資料，生物製品與其他產品不同，生物製品源自於生物，其分子結構往往很複雜。由於原料的生物性質、製造過程及/或說明產品的不同批次的特徵所需的測試方法，因此就該製品的品質需要特別考慮。

1.3 原廠生物製品¹的專利權及/或數據保護期因屆滿，而導致其他製造商利用仿製化學製品的相同途徑，開發原廠產品的仿製版本，仿製藥的製造商得到的好處是利用原廠藥已獲得的經驗，提交減少安全和成效數據的註冊申請。但是，在適用於生物製品的情況下，並考慮到第 1.2 段提及的特點，不能認為這些仿製生物產品與原廠產品完全相同，它們僅僅是與原廠產品「相似」，因為兩者的分子結構不能避免地存在差異，而且不同的製造過程也必然導致產品的質量屬性不同。這些仿製生物產品及後稱為「生物相似」製劑。根據國際慣例和科學共識，生物相似製劑的註冊不能只依賴於生物等效性和質量數據，需要額外要求安全和成效的資料以便與原廠產品的整套資料作出比較。

2. 目的與範圍

2.1 本文件旨在闡明生物相似製劑註冊時需要特別關注的事項。在適用時，申請人也應該閱讀《[藥劑製品/物質註冊申請指南](#)》（《指南》），以了解對新的生物製品的要求。由於生物製品（包括生物相似製劑）的複雜性，申請人可能需要提供《指南》要求以外的額外資料，以評估註冊申請產品的安全、品質和成效。

2.2 本文件的適用範圍限於純度高並能在特徵上徹底描述的生物製品（例如許多生物科技產品）。對於其他生物製品，本文件的相似原則亦可適用於其仿製品的開發及會在香港提交註冊申請。然而，疫苗、血或血漿製品及其重組的類似物，以及過敏原產品、用於先進醫療的基因或細胞製品、在人體中應用的細胞和組織等其他生物製品由於性質複雜，因此在此階段不會考慮其作為生物相似產品的註冊申請。

¹ 此種藥物由國家監管機構根據詳盡的註冊文件批准，即根據詳盡的安全、品質和成效數據批准其適應症。

3. 一般要求

3.1 生物相似製劑必須被證明是與一種已註冊的原廠產品（即**參考產品**）的安全和成效相似。申請人必須提供支持申請所有方面的證據，從質量屬性的說明和評估開始，然後是產品的非臨牀研究和臨牀研究結果。在質量方面的全面描述和比較，能作為減少提供非臨牀研究和臨牀研究數據的基礎。

3.2 如果在上述的全面描述和比較研究中發現生物相似製劑與參考產品有差別，出現差別的原因必須解釋及有理據；而且申請人可能會被要求提供更多數據，以進一步證明比較相似性資料時出現這些差別可能會有的影響。

3.3 為了註冊可提供減少非臨牀和臨牀數據的生物相似製劑，須依賴於通過使用靈敏和特定的分析方法檢測該產品和參考產品的潛在差別的比較性活動，證明這種產品與其參考產品的生物相似性。申請人提出申請時應該提交一份完整的質量檔案，包括生物相似製劑的完整特徵說明以及生產和淨化過程。在質量部分，比對傳統藥劑製品包括以化學或生物材料作為活性成分或物質的完整質量檔案，生物相似製劑與參考產品的可比較性活動是代表一種額外的元素。

3.4 在以上第 3.3 段中敘述的質量層面的可比較性活動是作為減少非臨牀和臨牀數據要求的基礎，應該顯示生物相似製劑與參考產品有非常相似的質量屬性。在質量層面的可比較性數據，是作為通常要求原廠產品提交一般數據的額外數據，可以展示為質量檔案的獨立部分。可比較性活動應該由非臨牀和臨牀研究完成，以提供綜合的比較數據集。

3.5 申請中的生物相似製劑必須至少從以下的一個參考機構獲得營銷授權：**(i)** 美國食品藥品監督管理局、**(ii)** 歐洲藥品管理局、**(iii)** 日本厚生勞動省、**(iv)** 澳洲藥品管理局，以及 **(v)** 加拿大衛生部，否則其註冊為生物相似製劑的申請將不會受理，而會當作一種含有新的生物材料作為活性物質的藥劑製品的註冊申請處理，並需要提交《[藥劑製品/物質註冊申請指南](#)》中所述的相關文件。

3.6 生物相似製劑和參考產品的活性物質的分子和生物方面必須相似。

3.7 生物相似製劑和參考產品的劑型、強度、使用途徑必須相同。

3.8 生物相似製劑的適應症必須屬於參考產品在香港准許使用的適應症範圍內。

參考產品

3.9 參考產品必須已經在香港註冊 8 年以上，否則不能以生物相似產品註冊申請受理。此外，申請生物相似製劑的新註冊時，不能選擇另一種已經註冊的生物相似製劑作為其參考產品。

3.10 為了支持生物相似製劑的註冊，生物相似製劑與參考產品的相似性必須通過“點對點”的直接比較顯示。在整個可比較性活動中，應該使用相同的參考產品，以證明生物相似製劑與參考產品的安全、品質和成效方面的相似。

4. 特定要求

品質文件

4.1 必須提交一個完整的品質檔案，包括活性物質和完成產品的(i) 全面特徵研究，以及 (ii) 開發過程、製造過程和品質控制。

4.2 必須提交獨立的品質檔案部分，是關於生物相似製劑與參考產品的活性物質和完成產品的可比性活動。如適用，申請人可以參考世衛的《**Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products**》，以了解研究要求的細節。

4.3 由於已了解生物相似製劑和參考產品的品質數據不會完全相同，因此申請人應就觀察到任何關於相互安全和成效造成潛在影響的差異提供理據。

4.4 品質數據的差異可能影響到要求多少非臨牀和臨牀數據，而且是將按個別情況作個別考慮。如果根據提交的品質數據不能證明生物相似製劑和參考產品有足夠的相似性，減少非臨牀和臨牀數據極有可能不足以確認其相似性，因此註冊為生物相似製劑的申請可能不獲接受。

非臨牀文件

4.5 申請人必須提交生物相似製劑的非臨牀數據，包括：(i) 體外研究（例如受體結合研究或基於細胞的分析等）以建立產品的反應的可比性、(ii) 有需要時的體內研究（例如與臨牀應用有關的生物或藥效的動物研究、由至少一項重複劑量毒性研究決定的非臨牀毒性研究，包括毒理動力學度量），以及 (iii) 有需要時的其他毒理研究（見下）。

4.6 一般而言，生物相似製劑的非臨牀常規毒理研究如安全藥理學、生殖毒理學、誘變性、致癌性等是不需要的，除非發現在品質層面及/或重複劑量毒性研究的結果的差異，或生物相

似製劑或參考產品的已知毒性。

4.7 非臨牀研究是整體可比較性活動的一部分。非臨牀研究的性質應該是比較的，應該設計來發現對生物相似製劑和參考產品的反應有何差異，而不是設計來發現對個別產品有何反應。對此方式的任何偏離必須加以解釋。

臨牀文件

4.8 申請人應該提交生物相似製劑的臨牀數據，包括以下的比較研究結果（這些研究能夠發現生物相似製劑和參考產品的潛在差異）：**(i)** 藥物動力學研究、**(ii)** 藥效學研究，以及 **(iii)** 臨牀成效和安全測試。

4.9 一般而言，要求臨牀數據是用以證明生物相似製劑和參考產品的臨牀可比較性。在某些情況下，如果滿足以下所有條件，則可比較的藥物動力學/藥效學研究結果可能足夠：

- 已經充分掌握參考產品的藥物動力學和藥效性質；
- 至少一種藥效指標被接受為成效的代替指標；
- 已經充足地掌握參考產品的劑量/暴露關係、有關的藥效指標，以及反應/成效。

4.10 在成效/等效性臨牀研究中，研究人群和劑量的敏感度能使研究察覺生物相似製劑和參考產品的潛在差異。臨牀可比較性邊界必須預先指定並主要以臨牀理由加以解釋。

4.11 如果參考產品有一個以上的註冊適應症，該生物相似製劑的每種建議適應症的效能和安全必須獨立證明。當生物相似製劑的可比較性已於一種適應症中徹底證明，其臨牀數據推斷到參考產品的其他適應症的情況可能獲接受，但必須提供科學理據解釋。如果不能確定一種適應症所確認的安全和效能理據與另一種適應症是否相關的時候，申請人必須提供額外數據資料。此外，免疫原性與多種因素有關，包括用藥途徑，劑量規則，病人相關因素，和疾病相關因素。因此，各種適應症可能有不同的免疫原性。將經研究的適應症或用藥途徑的免疫原性推斷到參考產品的其他用途的時候，申請人必須提供解釋（注意：另外，請參考下文第 **4.14** 段）。

免疫原性研究

4.12 動物研究也許不能預測生物相似製劑在人類出現的免疫反應，因此所有生物相似製劑批准註冊前，其免疫原性必須在人類進行（以比較方式）研究，即使在一些情況下不進行臨牀成效研究。

4.13 申請人必須提交生物相似製劑的免疫原性數據，包括：(i) 抗體測試策略、(ii) 觀察到的免疫反應的特徵說明、(iii) 抗體形成和藥物動力學或藥效學資料之間的關係的評估（此評估與安全和成效的所有方面有關），以及 (iv) 在不同治療適應症或病人群體中免疫原性風險的考慮。

4.14 申請人如欲從一種適應症的成效和安全數據推斷到參考產品的其他適應症，必須注意確保免疫原性研究是在免疫反應和與免疫有關的不良反應風險最高的病人群體中進行。

5. 藥物警戒要求

5.1 在生物相似製劑註冊批准前，申請人是需要執行以下的藥物警戒要求：

5.1.1 得悉與生物相似製劑有關的本地懷疑嚴重或非預期的藥物不良反應後，須盡快及在收到有關資料的 15 個曆日內呈報。在有需要時提交後續報告和更多資料。註冊證明書持有人需要評估藥物不良反應，向衛生署提交關於其發生頻率和因果的調查結果。呈報藥物不良反應的詳情，申請人應該參考衛生署藥物辦公室的《**Guidance for Pharmaceutical Industry – Adverse Drug Reaction Reporting Requirements**》。

5.1.2 在註冊批准後的最初 2 年的每 6 個月，並在及後 3 年的每年須提交生物相似製劑的定期安全性更新報告(定期受益-風險評估報告也可接受)。

5.1.3 如適用時，須提供其他參考機構要求對該生物相似製劑的風險管理計劃及/或風險評估及緩解策略，以及任何本地風險管理活動和風險緩解策略建議。制訂這些活動和策略時要考慮使用參考產品的已知和潛在的風險(如適用)，也要考慮在開發該生物相似製劑時發現的其他潛在風險，並必須提供詳情解釋如何在上市後跟進處理這些風險。註冊證明書持有人可能需要實施進一步的藥物警戒措施(如適用)。

5.1.4 為醫護人員預備關於生物相似製劑的具體風險及將其減低的措施的教育材料，以及供病人閱讀關於生物相似製劑的潛在風險的說明書，以及說明書要包含需要注意的徵兆和症狀以便向醫護人員報告。

6. 標籤要求

6.1 生物相似製劑的標籤必須提供有關向醫護人員和病人說明如何安全地使用該製劑的資訊。

6.2 生物相似製劑的標籤應該包括：(i) 註明其性質為生物相似製劑的字句；(ii) 產品名稱、製造商名稱和活性物質的發明名稱、通稱或學名；(iii) 生物相似製劑的註冊適應症；及有關生物相似製劑已進行過的臨牀研究，以及 (iv) 警告字句關於用生物相似製劑替代參考產品的

風險。

6.3 由於生物相似製劑與參考產品相似但不完全相同，標籤上不允許有任何關於生物相似製劑與參考產品的生物等效性或臨牀等效性的聲稱。

7. 備註

7.1 關於註冊生物相似製劑的更多參考資料，申請人可以參閱前述參考機構包括美國食品藥品監督管理局及歐洲藥品管理局發出生物相似製劑的相關指引。

7.2 生物相似製劑註冊批准後，註冊證書持有人有責任確保進口作銷售和供應的製劑與藥劑業及毒藥管理局註冊批准的製劑在所有方面完全相同。如果要作任何主要變化（例如生產地點和生產過程的更改），註冊證書持有人必須根據《[更改註冊藥劑製品/物質的註冊詳情指南](#)》，通知藥物辦公室並取得批准後才可實行有關更改。

8. 免責聲明

8.1 由於生物相似製劑與參考產品相似但不完全相同，生物相似製劑獲准註冊不表示其與參考產品有生物等效性或臨牀等效性。衛生署不認可以生物相似製劑替代參考產品。醫護人員應憑其專業判斷，並在有需要時通知其病人以生物相似製劑替代參考產品的風險。

[此指南的中文版本如與英文版本有任何相異之處，以英文版本為準。如中文版本內有任何不清楚的地方亦以英文版本為準。此中文版本不得翻譯成英文，以供比照或解釋英文版本。]