

出國報告（出國類別：研習）

蛋白質藥品及生物相似性藥品之
品質管理規範研習

服務機關：行政院衛生署藥物食品檢驗局

姓名職稱：陳瑜絢 科長

派赴國家：美國

出國期間：98年11月7日至11月13日

報告日期：98年12月24日

摘要

為學習國際間對於新興生技藥品之品質管理規範與趨勢，赴美國參加由 IBC Life Sciences 主辦之 2009 年第 13 屆 Well Characterized Biologicals 研討會，會期自 11 月 9 日至 11 月 11 日共 3 天。本屆會議內容涵蓋複合蛋白結合物之特性分析、聚合物之分析策略、轉譯後之修飾作用、雙硫鍵之特性分析、生物分析法之發展、生物相似性藥品、不純物之特性分析與管控、新分析技術等相關議題，共進行 34 場專題報告，演講者包括目前任職於美國食品藥物管理局（FDA）的人員，生技製藥業者及學術研究人員等，於會中提出對於蛋白質藥品品質特性之最新的研究成果並進行交流討論。

由於近年來生技製藥產業發展快速，生物相似性藥品亦將陸續上市，本局負有對藥物品質及安全管理之責任，藉由參與此一國際研討會以獲取新知，瞭解世界各國對於生技藥品之品質管理現況與發展趨勢，將有助於提升國內對新興生技產品之審查檢驗與品質管理，並可提供制定相關規範之參考。

目次

摘要	2
一、目的	4
二、行程與工作紀要	5
三、研討會過程內容	6
四、心得與建議	10
附件	12

一、目的

隨者生物技術的快速發展，過去以傳統化學合成藥品治療疾病的方式，正逐漸被以基因工程等生物技術產製的藥品所取代。由於生技藥品佔醫藥市場的比列逐漸上升，而近年來有多項臨床療效明確且累積足夠使用經驗之生技藥品的專利陸續到期，例如生技藥品銷售額排名前幾名的紅血球生成素及人類生長激素等，基於釋出的龐大商機、醫療成本控制的需要，以及精確掌握生技藥品特性仿製科技的進步，生物相似性藥品遂獲得藥廠及先進國家政府相關單位的重視，成為生技相關產業發展的重要趨勢之一。

目前全球各醫藥先進國家，對生物相似性藥品產業的發展與上市管理，都保持高度關注的態度，亦陸續提出相對應的措施。我國為確保國人用藥安全及促進生技醫藥產業發展，衛生署已於 97 年 11 月公告「藥品查驗登記審查準則—生物相似性藥品之查驗登記」，除提供廠商申請生物相似性藥品上市審查的指引及參考依據外，亦一併將各類可能影響用藥安全的風險因子納入規範中，加以預防及管理。參與此次生技藥品國際性研討會，有助於瞭解蛋白質藥品與生物相似性藥品品質管理規範及趨勢，以作為國內規劃相關醫藥品管理制度之參考。

二、行程與工作紀要

日期	工作記要
11月7~8日	啓程(台北→美國洛杉磯轉機→美國華盛頓特區)
11月9日	報到、參加研討會
11月10日	參加研討會
11月11日	參加研討會
11月12~13日	返程(美國華盛頓特區→美國洛杉磯轉機→台北)

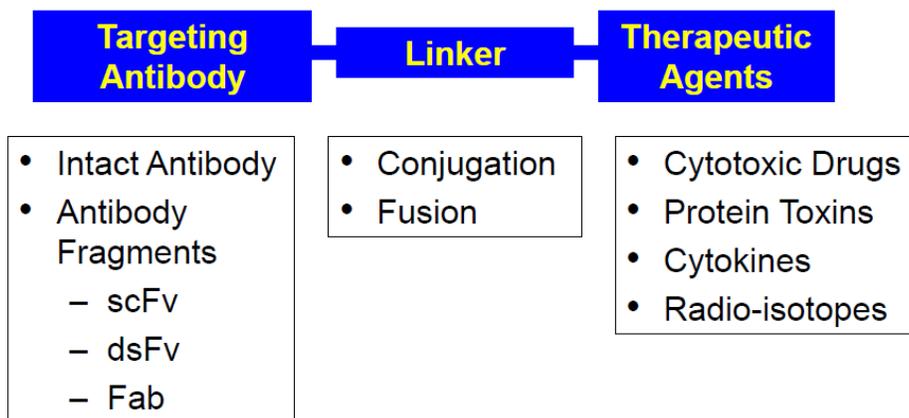
三、研討會過程內容

今年 IBC Life Sciences 主辦之第 13 屆 Well Characterized Biologicals 研討會，於美國華盛頓特區近郊的 Bethesda 舉行，會期自 11 月 9 日至 11 月 11 日共 3 天。本次會議共有約 150 位來自各國生技製藥相關產業界、政府主管單位及學術研究機構人員參與。會議內容涵蓋複合蛋白結合物之特性分析、聚合物之分析策略、轉譯後之修飾作用、雙硫鍵之特性分析、生物分析法之發展、生物相似性藥品、不純物之特性分析與管控、新分析技術等相關議題。以下對於蛋白質藥品品質管理及生物相似性藥品規範之研討內容重點簡略報告：

(一) 抗體免疫結合物之特性分析

抗體免疫結合物 (Antibody-Based Immunoconjugates) 於臨床上可用來協助傳輸診斷性或治療性藥物，例如細胞毒性藥物或放射性藥物。最佳的免疫結合物可使藥物在體內傳送到標的組織前，維持其無毒性，使藥物只作用於標的組織，避免正常細胞組織受傷害。有關抗體免疫結合物之製程管制項目包括不純物分析 (製程相關/產品相關)、負荷菌、內毒素、異構物分析、轉譯後修飾、免疫原性、毒性及效價分析等，以確保製程之一致性及產品之安全有效性。

Antibody-based Immunoconjugate



(二) 聚合物之分析策略

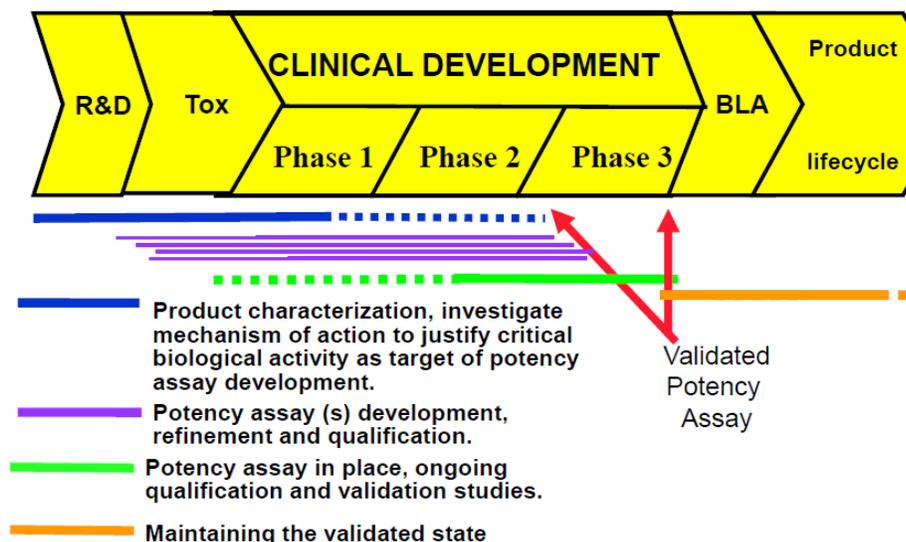
蛋白質藥物產生聚合物 (aggregates) 會影響產品的安全及有效性，因此蛋白質藥物之檢驗規格包含聚合物之分析。產品中的聚合物可能是 dimer、trimer、產品裂解產生的片段、製程中污染物等，這些聚合物的直徑大小可由 5-10 nm 至 20-50 μm ，製程中相關步驟均可能影響聚合物的形成。對於聚合物得分析方法包括 Size exclusion chromatography、Analytical Ultracentrifugation、Light Scattering、Field Flow Fractionation、Electrophoresis、Spectroscopy、Mass Spectrometry 等，製造廠應評估產品中之聚合物種類及可能的風險，訂定出聚合物的限量規格，列為品質管制之項目。

(三) 基因工程糖蛋白質之分析

Glycosylation 為蛋白質藥品常見的轉譯後糖基化修飾，形成糖蛋白。蛋白質糖基化會影響蛋白質的結構、裂解及訊息傳導作用等，蛋白質藥品製程所造成糖基化之間的差異，是產品大量生產 (scale ups) 及生物相似性藥品之重要評估因素之一，因此對於糖化蛋白質藥品之糖結構及糖基特性分析，必須訂定相關檢驗規格，可使用 CE、HPAEC、LC/MS 等方法進行分析檢測。

(四) 生物分析法之發展

Progressive Assay Implementation : Generalization



由於生物藥品複雜性高，不能只用化學檢驗方法測定其含量，尚須以生物分析法是檢測其生物活性及效價，效價分析方法包含 Binding assays、Bioassays (animal based; organ or tissue based; cell culture based)、Enzyme activity assays 等。生物藥品的效價分析方法，在產品研發及臨床前試驗階段即逐步建立，並隨著產品的進程而確認分析方法，並執行方法確效，用於評估產品安全性、有效性及製程之一致性。

(五) 生物相似性藥品

美國 FDA 目前尚未有生物相似性藥品之審查法規，生技藥品如紅血球生成素 (erythropoietin, EPO)、干擾素 (interferon)、t-PA 及單株抗體等，依公共健康服務法 (PHS Act 351) 規範之生物產品許可申請程序 (Biologics License Application, BLA)，其他如如胰島素 (insulin)、生長激素 (growth hormone) 及一些性腺激素等，則是依食品藥物與化粧品管理法 (FD&C Act) 規範之新藥申請程序 (New Drug Application, NDA) 辦理。FDA 於 2006 年核可第一件生物相似性藥品 Omintrope 屬生長激素，即是依循 FD&C Act 505(b)(2) 章節相關規範核准上市，但 FDA 強調對於類似申請案，仍須以個案進行評估審查可採行的核可途徑。生物相似性藥品的品質及相似性評估重點，包括化學製造與管控 (CMC)、藥動 (PK)、藥效 (PD)、免疫原性 (immunogenicity)、蛋白質之生化及生物特性、製程差異及產品相似性等，與原開發廠產品進行比較評估。

(六) Heparin 不純物之分析與管控

Heparin 是在 1916 年被發現，於 1930 年代核准上市，為臨床上經常使用的抗凝血劑，其原料來源主要是由豬的小腸黏膜組織萃取而得。於 2008 年 1 月，美國 FDA 接獲多起有關使用 Heparin 注射劑產生嚴重不良反應之報告，甚至有多件致死病例，FDA 要求緊急回收百特公司 (Baxter Healthcare Corporation, USA) 所生產之多批 Heparin sodium 注射劑，並對該產品及原料藥進行各項檢測，涵蓋豬來源病毒、毒素、peptides、蛋白質、核酸、組織胺、小分子、溶劑、重金屬

等，使用之檢測方法包括 GC、HPLC、ELISA、PCR、CE、H-1, C-13 and 2-D NMR、UV、IR、PAGE、nitrous acid degradation、enzymatic and monosaccharide analysis、precipitation、chromatography 等，最後發現其中含有 Oversulfated Chondroitin Sulfate (OSCS) 不純物，是造成藥物不良反應的原因。美國 FDA 在 2008 年 3 月於網站發布可檢測出 OSCS 的 Capillary Electrophoresis (CE) 及 H-1 NMR 兩種方法，美國藥典 (USP) 並於 2008 年 6 月發布修訂 Heparin sodium monograph 內容，於鑑別項加入 CE 及 H-1 NMR 檢驗規格，不得檢出有 OSCS 不純物。FDA 與 USP 對於 Heparin sodium 之品質與檢驗規格持續進行第二階段的評估研究，USP 於 2009 年 10 月再次更新 Heparin sodium monograph 內容，修訂檢驗方法及增列多項有關不純物之檢驗規格，以提升產品之品質與安全。

Revisions to USP Heparin Sodium Monograph

Procedure	Stage 1 Revisions	Stage 2 Revisions
Identification	¹ H NMR CE	- Expanded ¹ H NMR procedure - Replaced CE method with anion-exchange HPLC procedure - Added ratio of anti-factor Xa activity to anti-factor IIa potency
Potency	No revision	- Replaced sheep plasma clotting assay with chromogenic anti-factor IIa assay
Organic Impurities	No revision	- Added limit of total galactosamine in total hexosamine (a measure of dermatan sulfate and other galactosamines) - Revised protein impurities - Added nucleotidic impurities - Added residual solvents
Absence of OSCS	See Identification	-References Identification A and B

四、心得與建議

- (一) 由於生物技術產製的蛋白質藥品複雜性高，生物來源（細胞或組織）及製造過程易受微生物污染，藥品的活性具有多元性並與製造過程息息相關，往往會因製程的些微不同，而導致結構、純度、活性及有效性產生相當程度的差異，因此對於其產品之品質、安全性、效能、安定性及製程一致性之要求必須更為嚴謹。有關品質管制之檢驗規格及檢測方法，是對於產品品質把關中重要的一環，各種生技藥品相關檢驗技術更是推陳出新。本研討會中討論多項關於蛋白質藥品分析檢測技術與方法，將可提供國內發展相關產品及審查管理之參考。
- (二) 隨著生物科技之進步帶動生技醫療產業快速發展，生技藥品佔醫藥市場的比例逐漸上升，而近年來有多項臨床療效明確且累積足夠使用經驗之生技藥品的專利陸續到期，基於釋出的龐大商機、醫療成本控制的需要，生物相似性藥品遂獲得藥廠及先進國家政府相關單位的重視，也成為我國生技醫藥產業另一個可能切入的領域。事實上，目前全球各醫藥先進國家，對生物相似性藥品的發展與上市管理，都保持高度關注的態度，亦陸續提出相對應的措施。歐盟醫藥品管理局（European Medicines Agency, EMEA）針對生物相似性藥品的上市管理，已頒佈一系列的相關指引原則，我國衛生署參考歐盟規範，於 97 年 11 月公告「藥品查驗登記審查準則—生物相似性藥品之查驗登記」，提供作為廠商申請生物相似性藥品上市審查的指引及參考依據。目前美國 FDA 尚未有生物相似性藥品之審查法規，對於類似產品之審查仍採取個案認定，已有一件生物相似性藥品於美國核准上市，FDA 亦規劃草擬相關規範，我們應持續密切關注歐美對於該類藥品管理規範之進展，逐步建立符合國際規範之審核與管理標準。
- (三) Heparin 不純物造成藥物不良反應的事件，在 2008 年於世界各地引發一連

串的連鎖效應，受到該 OSCS 不純物污染之 Heparin 注射劑影響的國家橫跨北美、西歐、東亞及澳洲多個國家。我國雖未受到波及，但也對該事件極為重視，立即對國內相關產品進行檢測，並未發現有該不純物污染情形，惟為確保產品安全性，我國衛生署於 98 年 4 月公告「Heparin 不純物之檢驗規格與方法相關事宜」，要求廠商所使用之 Heparin sodium 原料藥應依 USP 發布修訂 Heparin sodium monograph 規格進行檢測，不得檢出 OSCS 不純物，並應主動向衛生署申辦檢驗規格與方法變更。USP 於今年（2009 年）10 月再次更新 Heparin sodium monograph 內容，修訂檢驗方法及增列多項有關不純物之檢驗規格，我國也應修訂相關規範，並建議列入中華藥典編修之修訂品目，提供作為藥政管理及藥品檢驗之參考依據。

附件

IBC's 13th Annual
Well Characterized Biologicals

November 9-11, 2009 • Hyatt Regency Bethesda • Bethesda, MD

Monday, November 9, 2009

7:15	<i>Registration and Coffee</i>
8:15	<i>Chairperson's Welcome and Opening Remarks</i> Nadine M. Ritter, Ph.D., Senior CMC Consultant, Biologics Consulting Group, Inc.
CHARACTERIZATION OF COMPLEX PROTEIN CONJUGATES	
8:30	CASE STUDY CMC-Related Challenges for Development of Antibody-Based Immunoconjugates: An FDA Perspective Jun Park, Ph.D., Regulatory Quality Reviewer, Division of Monoclonal Antibodies, Office of Biotechnology Products, CDER, US FDA
9:00	Biochemical Characterization of Stability-Engineered IgG-Like Bispecific Antibodies Sharon Gao, Ph.D., Principle Scientist, Analytical Biochemistry, Biogen Idec
9:30	Protein Analytical Chemistry of Antibody Drug Conjugates Fred Jacobson, Ph.D., Senior Scientist, Protein Analytical Chemistry, Genentech, Inc.
10:00	<i>Networking Refreshment Break</i>
10:30	Analytical Characterization of a Three Antibody Mixture for Therapeutic Neutralization of C. Botulinum Neurotoxin A Joel Freeberg, Senior Director Manufacturing Sciences, XOMA
11:00	A Characterization Strategy for Recombinant Polyclonal Antibody Products Torben P. Frandsen, Ph.D., Director, Antibody Chemistry, Symphogen A/S
11:30	Characterization of PEGylated GSCF** Karen Miller, Ph.D., Director, Analytical and Formulation Sciences, Amgen **Presentation will be delivered live via telephone feed. Speaker will be at a remote location.
12:00	Q&A Panel Discussion with Morning Speakers
12:30	<i>Lunch on Your Own</i>
AGGREGATE CHARACTERIZATION STRATEGIES	
2:00	A Regulatory Perspective on Protein Aggregate Specifications Ruth Cordoba-Rodriguez, Ph.D., Product Quality Reviewer, Division of Monoclonal Antibodies, Office of Biotechnology Products, CDER, US FDA
2:30	CASE STUDY Single-Use BioProcess Containers for Storage of a Biopharmaceutical Drug Substance Richard Strong, Ph.D., Senior Scientist, Analytical Development, Biogen Idec
3:00	<i>Networking Refreshment Break</i>
3:30	CASE STUDY Characterization of Aggregates in Different Types of Biologicals Using Orthogonal Methods Qin (Chin) Zou, Ph.D., Senior Principal Scientist, Pfizer Inc.
4:00	CASE STUDY Predicting Large-Scale Drug Substance Stability at Small Scale Tom Patapoff, Ph.D., Senior Scientist, Early Stage Pharmaceutical Development, Genentech, Inc.
4:30	Q&A Panel Discussion with Afternoon Speakers
5:00	<i>Close of Day One; Attendee Happy Hour in the Lallique Suite. Drink specials and light appetizers provided.</i>

IBC's 13th Annual
Well Characterized Biologicals

November 9-11, 2009 • Hyatt Regency Bethesda • Bethesda, MD

Tuesday, November 10, 2009: Morning

7:30	<i>Coffee</i>
8:00	<i>Chairperson's Opening Remarks</i> Joseph Kutza, Ph.D., Associate Director, CMC Regulatory Affairs, MedImmune
POST-TRANSLATIONAL MODIFICATIONS	
8:15	Characterization of Asparagine Deamidation in Humanized IgG1 Antibody Marc J. Kirchmeier, Ph.D., Associate Director, Bioanalytical and Formulation Sciences, Merck Research Laboratories
8:45	Sequence Modifications that Led to High Level Glycation in a Recombinant Monoclonal Antibody Boyan Zhang, Ph.D., Scientist and Group Leader, Protein Analytical Chemistry, Genentech, Inc.
9:15	CASE STUDY Characterizing Carbohydrates on Recombinant Glycoproteins Reb J. Russell II, Ph.D., Associate Director, Biologics Process and Product Development, Bristol-Myers Squibb
9:45	<i>Networking Refreshment Break in Exhibit and Poster Hall</i>
10:15	CASE STUDY In Vitro Characterization of an Afucosylated Therapeutic Antibody Shan Chung, Ph.D., Scientist, Bioanalytical Research and Development, Genentech, Inc.
10:45	The Effect of Fc Glycan Forms on Human IgG2 Clearance in Humans** Gregory Flynn, Ph.D., Principal Scientist, Analytical and Formulation Sciences, Amgen ** Presentation will be delivered live via telephone feed. Speaker will be at a remote location.
DISULFIDE CHARACTERIZATION	
11:15	Understanding the Mechanism of Antibody Reduction in a CHO Production Process Yung Hsing Kao, Ph.D., Senior Scientist, Protein Analytical Chemistry, Genentech, Inc.
11:45	Trisulfides in Therapeutic Proteins Dingyi Wen, Ph.D., Principal Scientist, Analytical Biochemistry, Biogen Idec
12:15	<i>Luncheon in Exhibit and Poster Hall</i>

IBC's 13th Annual
Well Characterized Biologicals

November 9-11, 2009 • Hyatt Regency Bethesda • Bethesda, MD

Tuesday, November 10, 2009: Afternoon

1:30	Structural and Functional Characterization of Disulfide Isoforms of the IGG2 Subclass Tom Dillon, <i>Scientist, Formulation and Analytical Resources, Amgen</i>
2:00	Disulfide Structural Variants of the IgG2 Antibody Subtype Jette Wypych, <i>Principal Scientist, Analytical and Formulation Sciences, Amgen</i>
DEVELOPMENT OF BIOASSAYS	
2:30	CASE STUDY Characterization and Potency of IgG2 Disulfide Isomers: A Case Study Michael R. Schlittler, <i>Principal Scientist, Pfizer Inc.</i>
3:00	Stage-Specific Requirements (Phase 1, 2, 3, 4) for Characterization of Bioassays Chana Fuchs, Ph.D., <i>Team Leader, Division of Monoclonal Antibodies, Office of Biotechnology Products, CDER, US FDA</i>
3:30	<i>Networking Refreshment Break in Exhibit and Poster Hall</i>
COMPARABILITY	
4:00	FDA's Perspective on Demonstrating Similarity for Biosimilar Products Emily Shacter, Ph.D., <i>Chief Laboratory of Biotechnology, Division of Therapeutic Proteins, Office of Biotechnology Products, CDER, US FDA</i>
4:30	CASE STUDY Comparability through the Product Lifecycle: Strategies & Lessons Learned Ron Taticek, Ph.D., <i>Director, Regulatory CMC, Genentech, Inc.</i>
5:00	CASE STUDY Establishing and Maintaining Analytical Stewardship for Outsourced Commercial Bioprocesses Jo Ann Henry, <i>Research Scientist, Manufacturing Science and Technology, Eli Lilly and Company</i>
5:30	Strategies for Technology Transfer Christian Cimander, Ph.D., <i>CMC Project Manager, Genmab A/S, Denmark</i>
6:00	<i>Close of Day Two</i>

IBC's 13th Annual
Well Characterized Biologicals

November 9-11, 2009 • Hyatt Regency Bethesda • Bethesda, MD

Wednesday, November 11, 2009

8:30	<i>Coffee</i>
9:00	<i>Chairperson's Opening Remarks</i> Ned Mozier, Ph.D. , Director, Analytical Sciences, Global Biologics Research and Development, Pfizer Inc.
IMPURITY CHARACTERIZATION AND CONTROL	
9:15	Product-Related Impurities and their Impact on Product Quality/Safety-An FDA Perspective and Recommendations Laurie Graham , Product Reviewer, Division of Monoclonal Antibodies, CDER, US FDA
9:45	CASE STUDY Proteomic Host Cell Protein Identification and Characterization to Improve a Bioprocess Xing Wang, Ph.D. , Senior Principal Scientist, Pfizer Global Research and Development
10:15	<i>Networking Refreshment Break in Exhibit and Poster Hall</i>
10:45	Structure and Function of Heparin Polysaccharide Chains: Recent Contamination Issues Ali Al-Hakim, Ph.D. , Branch Chief and Heparin Expert, Office of New Drug Quality Assessment, CDER, US FDA
11:15	Q&A Panel Discussion with Morning Speakers: Impurity and Virus Control Strategies
12:00	<i>Luncheon in Exhibit and Poster Hall</i>
1:15	<i>Afternoon Chairperson's Remarks</i> Reed Harris , Director, Analytical Development, Genentech, Inc.
DISULFIDE CHARACTERIZATION	
1:30	Innovative Mass Spectrometry for Protein Characterization Donald F. Hunt, Ph.D. , University Professor of Chemistry and Pathology, University of Virginia
2:00	CASE STUDY Characterization of Particles in Protein Solutions Alla Polozova, Ph.D. , Senior Scientist, Analytical Biochemistry, MedImmune, Inc.
2:30	Managing Low Level Heterogeneity Reed Harris , Director, Analytical Development, Genentech, Inc.
3:00	<i>Networking Refreshment Break and Last Chance for Exhibit and Poster Hall Viewing</i>
3:30	Fast Oligosaccharide Analysis for IgGs using Waters UPLC Glycan Column Jihong Wang, Ph.D. , Senior Scientist, Analytical Biochemistry, MedImmune, Inc.
4:00	Comprehensive Epitope Characterization of a Recombinant Protein Based Vaccine: Key Comparability Analyses for Gardasil® Qinjian Zhao, Ph.D. , Distinguished Senior Investigator, Bioprocess Analytical and Formulation Sciences, Merck Research Laboratories
4:30	HTRF in Antibody Development Esohe Idusogie, Ph.D. , Senior Scientist, Group Leader, Process Development, OncoMed Pharmaceuticals
5:00	Q&A Panel Discussion with Afternoon Speakers
5:30	<i>Close of Conference</i>