

出國報告（出國類別：研習）

**2010 國家生物技術研討會(National  
Biotechnology Conference)**  
研習及訓練

服務機關：行政院衛生署食品藥物管理局

姓名職稱：許家銓副研究員

派赴國家：美國

出國期間：中華民國 99 年 5 月 15 日至 5 月 22 日

報告日期：中華民國 99 年 8 月 9 日

## 摘 要

本次於 99 年 5 月 16 日至 99 年 5 月 20 日赴美國加州舊金山參加研習及訓練，係由美國藥劑學家協會(American Association of Pharmaceutical Scientists，簡稱 AAPS)主辦之 2010 年國家生物技術研討會(National Biotechnology Conference，簡稱 NBC)，AAPS 的總會員數超過 1 萬人，會員的國籍涵蓋 70 個國家以上，該組織在國際頗具知名度與影響力，常吸引世界各地之學者、研發人員、製藥相關人員、檢驗分析人員及藥政管理人員共同參與，本次會中探討的主題是有關生物技術藥品，參與本研習將對生物藥品之審查與分析有莫大幫助。

2010 年的 NBC 包含為期 3 天的科學討論會(symposium)，會前同時有二天之免疫學訓練課程及一天半之藥物交互作用研討會，會後另有 2 場短期課程可供選擇，3 天討論會包含有多場與生物藥品有關之專題演講，22 場科學討論會，22 場圓桌討論會及數場贊助商提供之技術演講，並可發表壁報論文，以為資訊交流。本次除參加 3 天之討論會外，另參加一場研討會(題目為 Workshop on Strategies to Address Therapeutic Protein Drug Interactions during Clinical Development)及一場短期課程(題目為 Scientific and Regulatory Consideration for Assessing Comparability of Biopharmaceuticals Pre- and Post-approval)，並於會中發表壁報論文，題目為「Purity Analysis of Biopharmaceuticals by High Performance Lab-on-a-Chip and IEF Methods」。參與本會除可瞭解世界各國對生技藥品發展、分析及審查之趨勢，更因美國 FDA 的相關部門(CDER 與 CBER)官員也是其中講員，也能得到相關法規資訊，藉此暢通國際資訊，建立國際合作之管道。

## 目 次

一、目的-----	3
二、行程與工作紀要-----	4
三、研習內容重點	
(一) 研討會-----	5
(臨床上蛋白質藥物與小分子藥物交互作用之因應策略)	
(二) 肝素注射劑事件-----	8
(三) 生物分析法確效(Bioanalytical method validation)-----	9
(四) 短期課程-----	13
(生物藥品上市前及上市後科學面及法規面比較性評估)	
(五) 壁報論文及生物藥品管理與檢驗分析趨勢簡述-----	16
(六) 本局壁報論文簡述-----	21
四、心得-----	25
五、建議-----	26

## 一、目的

本次出國之目的，在於藉由參加美國藥劑學家協會(American Association of Pharmaceutical Scientists，簡稱 AAPS)舉辦之國家生物技術研討會(National Biotechnology Conference，簡稱 NBC)學習世界各國對生物技術藥品的開發、檢驗分析技術及管理趨勢，對本局執行生物藥品相關檢驗及文件審查有莫大助益。並於會中發表壁報論文，以為資訊交流，壁報論文題目為「Purity Analysis of Biopharmaceuticals by High Performance Lab-on-a-Chip and IEF Methods」，簡述以等電點聚焦電泳(IEF)及蛋白質分析儀(以晶片方式進行 SDS-PAGE)分析多種基因工程蛋白質藥品及單株抗體藥品的定性及純度分析結果。

該會議於每年 5 月在北美各地輪流舉辦，今年選在加州舊金山市區，會前有二天之訓練課程(Immunogenicity Training Course)及一天半之研討會(Workshop on Strategies to Address Therapeutic Protein Drug Interactions during Clinical Development)，會後有 2 場短期課程(Scientific and Regulatory Consideration for Assessing Comparability of Biopharmaceuticals Pre- and Post-approval 及 Preclinical Discovery and Development of Biotherapeutics)，3 天的大會同時舉辦有多場與生物藥品有關專題演講、科學討論會、圓桌討論會及數場贊助商提供之技術演講，上述課程及演講依舉辦時間及講題擇與本局相關者參加，另因美國 FDA 部門官員也是其中講員，除能得到法規資訊，並能藉此暢通國際資訊，建立國際合作之管道達到積極參與國際事務及國際交流之目的。

## 行程與工作紀要

日期	工作記要
五月十五日	啓程（臺北→舊金山）
五月十五日(美國時間)	抵達舊金山
五月十六日(美國時間)	研討會
五月十七日(美國時間)	AAPS NBC（發表壁報論文）
五月十八日(美國時間)	AAPS NBC
五月十九日(美國時間)	AAPS NBC
五月二十日(美國時間)	短期課程
五月二十一日(美國時間)	返程（舊金山→臺北）
五月二十二日(臺北時間)	抵達臺北

### 三、研習內容重點

#### (一) 研討會-臨床上蛋白質藥物與小分子藥物交互作用之因應策略 (Workshop on Strategies to Address Therapeutic Protein Drug Interactions during Clinical Development)

- 藥物與藥物交互作用(Drug-drug interaction, 簡稱 DDI)一般分成 4 種模式：  
Inhibition：A 藥物抑制代謝 B 藥物的酵素，導致 B 藥物濃度上升。  
Induction：A 藥物增加代謝 B 藥物的酵素，導致 B 藥物濃度下降。  
Perpetrator：A 藥物對不同藥物造成上述抑制或增加現象。  
Victim Drug：A 藥物本身被改變。
- 在臨床上，蛋白質藥物(包含單株抗體藥物)與小分子藥物常會被合併使用，因此蛋白質藥物與小分子藥物交互作用(Therapeutic Protein Drug Interaction, 簡稱 TPDI)的議題也逐漸受重視，一般來說，蛋白質藥物與小分子藥物無嚴重之交互作用產生，僅約 1/3 有臨床資料，大部分蛋白質藥物屬於上述之 Perpetrator 類藥物，會對小分子藥物產生抑制或增加現象，TPDI 應視個案來評估其安全性及有效性，並決定是否須做劑量之調整。
- 以抗體藥物為例，抗體藥物有四種以上代謝(Clearance)機制：1.非特異性(Non-specific)，如被蛋白酵素分解或與抗體之固定片段(Fc region)結合；2.特異性(Specific)，如與特異性之受體結合；3.免疫性，與抗藥物之抗體(Anti-antibody)結合；4.醣代謝，抗體上之醣類被代謝。以上 4 種方式以非特異性佔最大宗，且因抗體藥物代謝容量(Capacity)較大，而小分子藥物主要在肝臟以細胞色素(Cytochrom 450, 簡稱 CYP)來代謝，相對來說其代謝容量(Capacity)較小，因此當蛋白質藥物與小分子藥物合併使用時，小分子藥物受影響較大。
- 蛋白質藥物若會影響細胞色素的濃度，則會進一步影響小分子藥物之代謝，干擾素(Interferon, 簡稱 IFN)或細胞激素(Cytokines)類藥品會影響細胞色素的濃度，如附表一，大部分干擾素或細胞激素會導致各種細胞色素濃度降

低，而 IFN+Ribavirin 則會有抑制或增加 CYP3A 與 CYP2D6 的濃度。

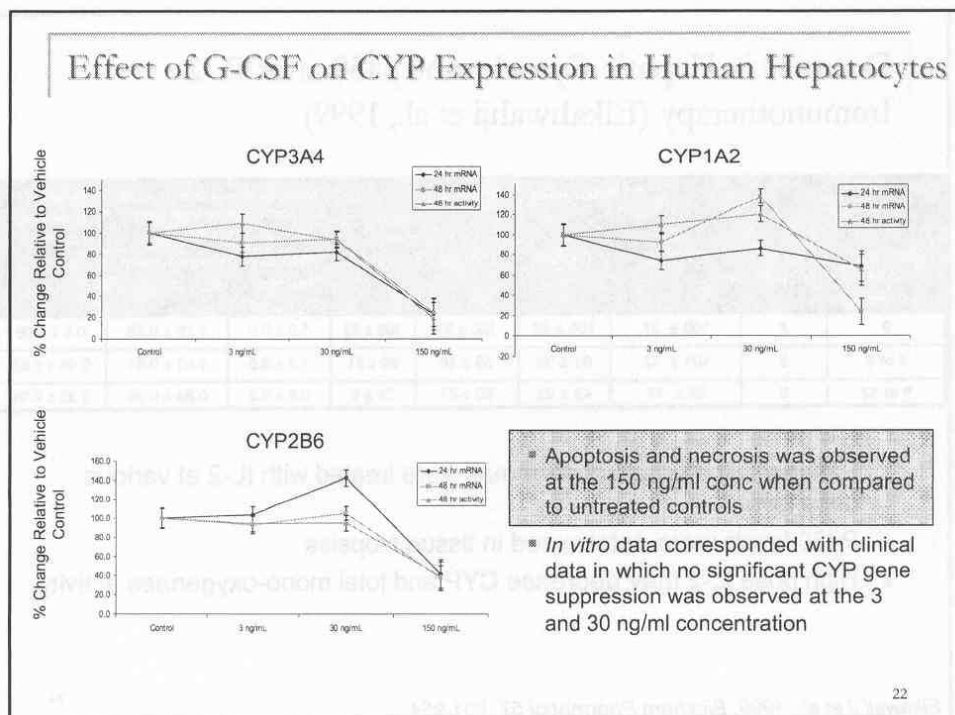
● 附表一：干擾素及細胞激素類藥品對細胞色素濃度的影響

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A	CYP2D6
IFN-a	33% ↓, ↔			↔	
IFN+Ribavirin	↔			112-167% ↑ 47-67% ↓	120-322% ↑ 42-93% ↓
IFN-a 2b	60% ↓	21% ↓	40% ↓	15% ↓	25% ↓
PEG IFN a 2a	25% ↓	↔	↔	↔, 10-15% ↓	↔
IFN-a	5-47% ↓		↔		↔
IFN-b	58% ↓				
PEG IFN-a 2b				15% ↓	
IL-2	37% ↓	45% ↓			39% ↓
IL-10	↔	↔		12% ↓	↔

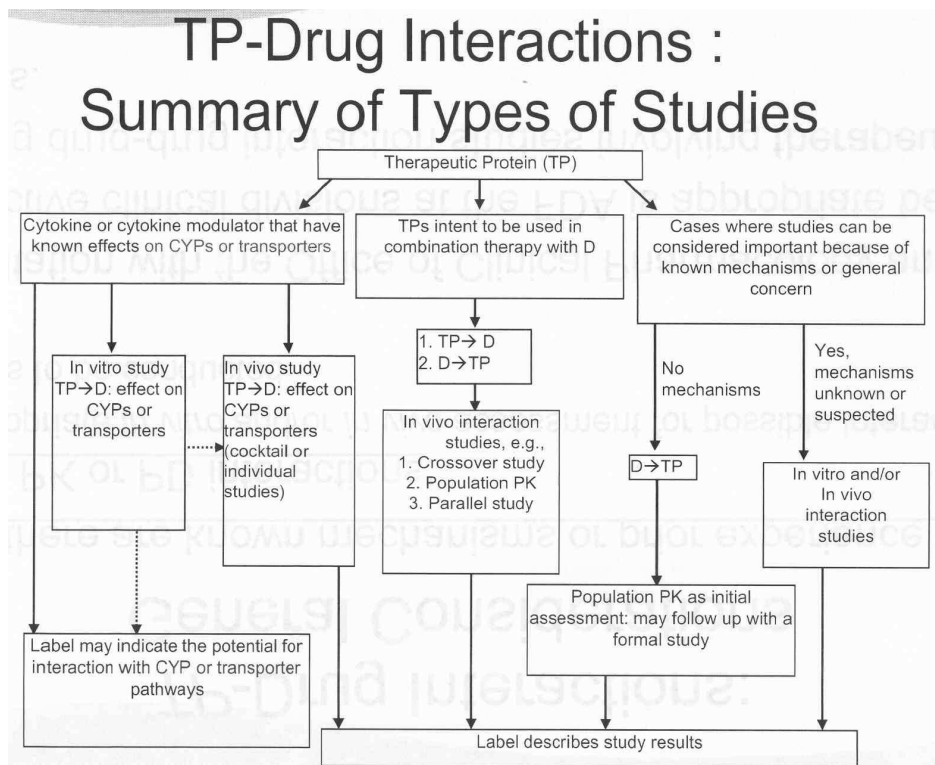
\*：↓表示減少，↑表示增加，↔表示無影響

- 從下圖一的實例中可以看出，在高濃度(150 ng/mL)的白血球生成素(G-CSF)下會導致 CYP3A4、CYP1A2 及 CYP2B6 等 3 種細胞色素的表現量減少，而對照組、濃度 3ng/mL 及 30ng/mL 則無影響，因此臨床上需注意 G-CSF 的使用劑量。

● 附圖一：干擾素及細胞激素類藥品對細胞色素濃度的影響



- 蛋白質藥物與小分子藥物交互作用(TPDI)在癌症的評估有下列注意事項：1. 執行時間：通常選擇在臨床試驗第一期及第二期(Phase I-II)之間，但此時期之病人較不健康且預後不佳；2. 適用群體及範圍：應包含各種類型癌症病人，但較健康者不願意參與試驗；3. 執行方式：連續式(Sequential，A 藥物先使用，之後一起使用 A+B 藥物)、平行式(Parallel，一組使用 A 藥物，另一組使用 A+B 藥物)及交互使用式(Cross over，二組交互使用 A+B 藥物)；4. 注射方式：劑量、注射頻率及蛋白質藥物與小分子藥物之注射順序；5. 樣本數：需要達到 90% 之信心水準(Confidence interval，CI)；6. 實驗終點：安全性、有效性，暴露量或可能的藥效學標記；7. 統計分析與評估。
- 2006.9.11 美國 FDA 公布如何進行藥物交互作用評估之文件草案(Draft guidance for industry：drug interaction studies-study design, data analysis, and implication for dosing and labeling)，目前尚在討論中，下圖二是 FDA 官員提出之評估模式，若評估結果會有交互作用，則應於藥品仿單中敘明。
- 附圖二：蛋白質藥物與小分子藥物交互作用評估方式





## (二) 肝素(Heparin)注射劑事件

- 肝素(Heparin)係 1950 年收載於美國藥典第 14 版(USP 14)的老藥，屬黏多糖硫酸酯，分子量約 12~15 KDa，臨床上用為抗凝血劑，以防止血栓的形成，因 2008 年美國食品藥物管理局(FDA)發佈產品回收才又引起大家注意，該事件早於 2007.11.19 在美國聖路易(St. Louis)小兒科醫院即發現肝素(Heparin)注射劑被某不純物污染，導致多起藥物不良反應產生。
- 美國 FDA 於 2008 年 1 月 25 日發佈緊急回收美國境內百特公司所生產之 9 批 Heparin sodium 注射液，肇因於嚴重的過敏反應，後續經詳細檢測後證實係受化學品過硫酸化軟骨素 (Over-sulfated chondroitin sulfate、OSCS)污染，該注射液製劑之原料係來自中國大陸的 Heparin sodium 原料藥製造廠，2007.1.1~2008.4.30 來自於 12 家中國受污染肝素原料藥的工廠被發現在 11 個國家(澳洲，加拿大，中國，丹麥，法國，德國，意大利，日本，荷蘭，紐西蘭和美國)中使用，並可能造成美國 81 人的死亡及德國數十起案例。
- 事件發生後美國藥典組成「肝素團隊」，於 2008.6.18 及 2009.3 進行第一階段及第二階段「肝素原料藥個論」修正，第一階段修正使用毛細管電泳分析法(CE)及氫核磁共振法(<sup>1</sup>H NMR)進行不純物 OSCS 的分析，同時發佈「肝素鑑別(Identification)用標準品」及「系統適用性(System suitability)標準品」，本次修正於 2008.8 生效，並收載於 2009 年美國藥典 32 版；第二階段進行 5 大項修正，詳如附表二，於 2009.10 生效，並收載於 2010 年美國藥典 33 版，美國藥典也預定進行第三階段修正，如加作脂質含量(lipid content)及平均分子量(Average molecular weight)。
- 上述事件發生後，肝素原料藥價格上漲，又因美國藥典第二階段修正發佈新的檢驗方法及標準品，原料藥製造廠需時間進行準備，進而導致肝素注射劑缺貨問題，有關「含量測定(Assay)用標準品」的修正有下列 3 個理由：1. 爲了要與國際單位(international unit, IU)協和化，美國藥典 Heparin 的含量單位上調 10% (Potency:10% ↑)，因此依新版藥典製造之肝素注射劑，臨床

用量也要增加 10%；2.比活性(Specific activity)由原來至少 140 U/mg，調高為至少 180 U/mg；3.含量測定改用較準確之酵素呈色反應法(Chromogenic assay)，取代再現性不佳之羊血凝固反應。

● 附表二：美國藥典 Heparin sodium 第二階段修正內容

鑑別項	修訂部份鑑別法，主要為以 anion-exchange HPLC(離子交換高效液相層析法)取代 CE(毛細管電泳法)及增加 anti-factor Xa to anti-factor IIa ratio
效價測定項	以 chromogenic anti-factor IIa assay 取代 sheep plasma clotting assay
有機不純物項	修正或增加 4 項不純物規格
OSCS 項	見鑑別項 A(1H NMR)及 B(Chromatographic identity)
對照標準品	發布 5 種新的 Heparin 相關對照標準品(heparin sodium for assay RS、OSCS RS、Dermatan sulfate RS、Galactosamine HCL RS、Glucosamine HCL RS)

(三) 生物分析法確效(Bioanalytical method validation)

- 早在2001年5月美國FDA即公佈生物分析法確效(Guidance for Industry：Bioanalytical Method Validation)，主要作為評估藥物動力學(Pharmacokinetics)與藥物效力學(Pharmacodynamics)時，適用於生物基質(Biological matrix，如血液檢體)樣品以液相層析法、氣相層析法或串聯質譜儀等檢驗方法進行藥物偵測之指引，而歐盟於2009年11月公告生物分析法確效指引(Guideline on validation of bioanalytical of methods)草案，該草案也敘明在特殊情況下(如生物基質很複雜)合格之可接受範圍可以放寬，但應有適當說明。
- 歐盟於生物分析法確效指引分成9大部分：1.選擇性(Selectivity)；2.殘留(Carry-over)；3.最低定量極限(Lower limit of quantitation，、簡稱LLOQ)；4.校正曲線(Calibration curve)；5.準確度(Accuracy)；6.精確度(Precision)；7.稀釋方式(Dilution integrity)；8.基質效應(Matrix effect)；9.安定性(Stability)；以下分別簡述。

- 標準品：應該使用內部標準品(internal control，簡稱IS)，但需證明可適用，不受干擾，而校正用標準品則應可靠且可追溯，以使用公定書有收載為宜，如使用歐洲藥典(European Pharmacopoeia Commission Reference Substance，EPCRS)、美國藥典及世界衛生組織(WHO)所提供之國家一級標準品，另有公司行號、非營利組織或實驗室自製(In house)之標準品，無論其供應商為何，應有分析證明書(Certificate of Analysis，簡稱COA)以確認標準品品質、安定性、儲存條件、有效期、批號及純度等相關資料。
- 選擇性(Selectivity)：該方法應能區分待測物(Analyte)、內部標準品及基質樣品內之其他組成，確效時應至少分析6個不同基質之空白樣品(Blank)，以評估是否有干擾，干擾物影響小於20%之LLOQ是可接受的，本法也應調查待測物之代謝物及降解物，共同治療藥物也應一並考慮，為防止代謝物回復(Back conversion)成原來待測物而影響檢驗，也應在空白樣品外加3倍濃度以上之代謝物，以評估是否產生Back conversion，而隨著藥物發展，選擇性應視實際情形再評估。
- 殘留(Carry-over)：殘留係指本次分析結果之準確度與精確度是否受前一個樣品分析之影響，在高濃度樣品或標準品後所注射之空白樣品，若顯示無法避免殘留，該分析方法應為適當之確效或修正，如進行樣品分析前，先注射空白樣品或適當清洗，以避免干擾。
- 最低定量極限(Lower limit of quantitation，LLOQ)：在可接受的準確度與精確度下之最低定量極限，LLOQ應可達到計畫書預期之濃度。
- 校正曲線(Calibration curve)：每次分析應有校正曲線，校正曲線的濃度應該大於設定的濃度範圍，包含有LLOQ，最高定量極限(Upper limit of quantitation，簡稱ULOQ)，除了空白樣品及0濃度樣品外，應包含至少6個不同濃度，計算時，校正曲線參數不包含空白樣品及0濃度樣品，依校正曲線計算各濃度之結果，與實際配製值相比，合格範圍為小於±15%，而LLOQ應小於±20%，至少75%的校正濃度符合上述標準，否則本次實驗無效，校正濃度一般以新鮮配製為宜，即使安定性資料顯示不需新鮮配製。

- 準確度(Accuracy)：使用或外加已知之濃度之待測物(稱品管樣品或QC樣品)以評估準確度，在校正曲線濃度內，至少選擇4種濃度(LLOQ、3倍LLOQ濃度、中間濃度與高濃度)，每個濃度至少配製5次，每次試驗至少進行1次QC樣品檢驗，同次分析內(within-run accuracy)，與實際配製值相比，合格範圍為小於 $\pm 15\%$ ，而LLOQ應小於 $\pm 20\%$ ，在至少2個不同天進行至少3次試驗(between-run accuracy)下，與實際配製值相比應小於 $\pm 15\%$ ，而LLOQ應小於 $\pm 20\%$ 。
- 精確度(Precision)：精確度係評估同一濃度分析之再線性，以變異係數(CV)表示，與準確度相分析相似，同次分析內(within-run)，合格範圍為小於15%，而LLOQ應小於20%，在至少2個不同天進行至少3次試驗(between-run accuracy)下，合格範圍應小於15%，而LLOQ應小於20%。
- 稀釋方式(Dilution integrity)：樣品稀釋方式不能干擾準確度與精確度，確效時，在基值樣品中加入高於ULOQ的濃度，然後進行稀釋，每個稀釋階應至少配製5次，準確度與精確度的結果應在設定之範圍(如 $\pm 15\%$ )內。
- 基質效應(Matrix effect)：確效時，應至少進行6批以上基質效應之分析，若可行時，應包含不同來源之基質並計算校正係數(Matrix factor, MF)，如比較在LLOQ濃度外加最大3倍萃取後之基質與不加基質之結果，即可得MF值，內部標準品經MF校正後，6批不同基質之內部標準品的CV值應小於15%，若有任一基質的CV大於20%，應調查原因，若配方中的賦型劑也有已知之基質效應，如聚山梨醇酯(Polysorbate)，也應一並評估。
- 安定性(Stability)：需涵蓋高濃度與低濃度QC樣品，在配製後應至少分析3次，新鮮配製與安定性試驗之結果誤差應小於15%，待測物與內部標準品，儲備溶液(Stock solution)與工作溶液(Working solution)安定性，冷凍與溶解(Freeze and thaw)安定性，冰箱中待測物安定性，室溫待測物安定性、長期安定性、樣品處理後之安定性及在自動進樣器之安定性等均應進行評估。
- 配體結合分析(Ligand binding assay, 簡稱LBA)因其對象為大分子，除上述規定應遵守外，有下列應特別注意事項：1.大分子蛋白質有其異質性，如蛋

白質醱化的不同，2.抗體的特異性與方法選擇性是重要因子，因可能有內生性抗體(Endogenous compound，與待測之抗體不完全相同)產生，因此LBA應評估10批以上外加LLOQ的樣品，干擾不得大於20%，除此之外，應評估樣品基質與標準基質(標準品所用之基質)之一致性，若不一致，則應證明劑量反應關係(Dose-response relation)不因基質不同而有所影響，準確度之合格範圍應小於 $\pm 20\%$ ，LLOQ及ULOQ應小於 $\pm 25\%$ ，至少3個QC樣品同次分析(within-run)與至少2個不同天進行至少3次試驗(between-run)之精確度應之準確度應小於 $\pm 20\%$ ，總誤差應小於 $\pm 30\%$ ，LLOQ及ULOQ應小於 $\pm 40\%$ 。

- 樣品分析：每次分析應包含有空白樣品(blank，含基質)及0濃度樣品(Zero，含基質及IS)、6個濃度以上之標準品、至少高中低濃度QC樣品各2重複及待分析樣品，以上應按照標準作業程序進行樣品處理及操作，依校正曲線計算結果，標準品實際配製值與依校正曲線計算之濃度相比，合格範圍為小於 $\pm 15\%$ (LBA合格範圍為小於 $\pm 20\%$ )，而LLOQ應小於 $\pm 20\%$ (LBA合格範圍為小於 $\pm 25\%$ )，至少75%的校正濃度符合上述標準，但若某一濃度不符上述規定，應去除該濃度後再評估其校正曲線，若LLOQ或ULOQ被剔除，則LLOQ或ULOQ之次一階濃度為該次之有效校正曲線濃度範圍，另，QC樣品準確度應小於 $\pm 15\%$ (LBA合格範圍為小於 $\pm 20\%$ )，至少67%(3分之2)且每個濃度的QC樣品至少50%(2分之1)以上符合上述合格範圍，不同次分析之QC樣品，其準確度及精確度之合格範圍也應小於 $\pm 15\%$ 。
- 樣品再分析：應於分析方法標準作業程序中詳述何種狀況可進行重新試驗，如當次試驗QC樣品精確度與準確度不符規定，IS與原先預估的不同，儀器異常或進樣異常，濃度高於ULOQ或在LLOQ濃度不符規定下樣品分析濃度低於LLOQ，為了鑑別待測物及分析圖譜不佳等等，另，可保留樣品再分析(Incurred sample analysis，ISR)，以確認在保留期間內之準確度一致。

#### (四) 生物藥品上市前及上市後科學面及法規面比較性評估 (Scientific and Regulatory Consideration for Assessing Comparability of Biopharmaceuticals Pre- and Post-approval)

- 比較性(Comparability)係指同一製造廠產品之比較，要證明變更後新產品在品質、安全及有效性沒有衝擊，而相似性(Biosimilarity)係指不同家公司(製造廠)所製造之相同學名藥品之互相比較，因此有製程決定產品(The process defines the product)一說，表示各製造廠之產品因製程上之差異而使藥品本質上有些許不同，即高度相似，但不相同(highly similar not identical)，本次短期課程探討 Comparability，即探討變更前後檢驗結果、臨床前動物試驗及臨床試驗資料之異同。
- 講者提出生物安全比較性白皮書(Biosafe Comparability white paper)草案以評估在研發過程中生物藥品前後比較。該白皮書分成 11 章節：1.簡介及背景說明；2.簡述以設計呈現品質(Quality by design, QbD)，以 QbD 方式可減少變更後文件送審；3.變更形式可分 6 種，上游製程變更(如細胞株、發酵過程)，下游製程變更(如純化)，製造廠變更或產量放大之變更，配方變更，文件呈現方式變更及其他變更；4.在藥物發展各階段的風險評估；5.分析特性比較性之評估；6.藥物動力學(Pharmacokinetic，簡稱 PK)及藥物效力學(Pharmacodynamic，簡稱 PD)的角色；7.臨床前毒性試驗的角色；8.臨床有效性及安全性的角色；9.致免疫性(Immunogenicity)的角色；10.案例探討；11.大公司與小公司在藥品變更之策略探討。
- 美國 FDA 早在 1996 年即公佈人用生物藥品比較性法規，2003 公告比較性計畫(Comparability protocol)草案，2005 年在 ICH 之 Q5E 文件「Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process」中建議評估「品質系統」、「非臨床試驗」及「臨床試驗」等相關問題，包含安全性、一致性、純度、生物活性、病毒次組成(Virus subpopulation)及安定性等 6 大品質方面重大因素需特別注意。最後之結果評估有 3 種可能：1.產品是可比較的，改變不可區別，或對安全及有效性無衝

擊。2.產品是不可比較的，產品品質已不相同，純度及活性已經改變。3.資訊不足夠，則需進一步評估。

- 附表三係 ICH 之 Q5E 文件建議在進行分析特性比較 (Analytical comparability) 後，依分析結果及潛在對安全性及有效性之影響，決定是否進行藥動學分析。以劇本 1 為例，有好的檢驗方法及分析結果，若無安全上疑慮，則不需進行 PK/PD 分析。
- 影響比較性試驗之因素有下列 6 點：
  - 1.分析方法應能偵測及定量改變：方法可以偵測小的修飾，涵蓋整個物理、化學及生物特性，且在產品改變後仍然有效(Valid)。
  - 2 變更的範圍及特性：變更的型態、步驟、對安全性及有效性的可能衝擊，對品質關鍵因數的知識，臨床方面與品質系統的風險評估。
  - 3.產品發展階段：在第三階段臨床試驗後應作全套比較性試驗，在研發階段時，則依分析方法、產品製程、產品特性及臨床資訊等作適當處理。
  - 4.影響安全性及有效性之關鍵因數的相關資訊。
  - 5.對產品作用機轉的知識：可以減少生物活性分析的檢驗。
- 附表三：評估是否進行藥動學分析

Outcome/ scenario	Analytical method	Analytical results	Potential for adverse impacts on safety and efficacy	Need PK/PD comparability
1	Good	Highly similar	Noon foreseen	No
2	Insufficient	Highly similar	Can't be excluded	Yes
3	Good	Some differences	Noon foreseen	No
4	Good	Some differences	Can't be excluded	Yes
5	Good	Not similar	Can't be excluded	Not applicable

- 比較性評估一般有 5 種方式：1.分析特性評估(如比較變更前後產品放行檢驗、安定性試驗)；2.生物特性評估(如效價試驗)；3.臨床前評估(如動物毒理試驗，動物 PK/PD 試驗)；4.臨床 PK/PD 試驗；5.大規模臨床試驗(評估安全

性、有效性及致免疫性)；上述前 2 者是體外試驗(*In vitro*)，後 3 者是體內試驗(*In vivo*)，愈往後，變更所需花的經費愈多，但相對的，產品風險性愈低，因此，若能在 PK/PD 可以評估產品變更後之比較性，以避免進行臨床人體試驗，是各製造廠傾向 PK/PD 符合性的原因之一。

- PK 代表藥物血中濃度變化，若 PK 一致，可以假設藥物有相同代謝，即可能有相同的藥效；而 PD 指標係指藥物效應相同，可視為有相同的藥效，但實務上可能因分析方法等種種限制，產生 PK、PD 與臨床上不一致之結果，PK/PD 在比較性的合格範圍係以 80-125 法則為主，表示在 90%的信心水準下，變更前後比較值在 80~125%是可接受，在 1989 年美國 FDA 即以此評估小分子學名藥之身體相等性試驗(Bioequivalence，簡稱 BE)，近年因有效劑量範圍較窄之生物藥品不易達成上述合格範圍，所以有放寬之建議，亦即降低 90%的信心水準或放寬原 80~125%的合格範圍，但美國 FDA 經投票表決後，仍然予以否決，維持原案。因此，實務上對蛋白質藥物之 PK/PD 係以個案審查為主。
- 某家跨國性藥廠提出之比較性之評估策略如下：1.依據藥物作用機制、施予途徑、適應症、施予期間等評估風險；2.評估變更後對化學、製造與管制 (Chemical、manufacture、control，簡稱 CMC)的影響；3.試驗結果的評估；4.根據前 3 項結果評估是否進行動物實驗、臨床試驗等。
- 另一家生技大藥廠之評估策略附表四~五，依變更項目，選擇適當方式進行比較性評估，如製造廠之移轉(Site change)，只需進行 A 類評估，即進行 Basic comparability，如只需證明放行規格之檢驗結果在合格範圍內。
- 附表四：評估方式

Category	Components
A	Basic comparability
B	Biological characterization
C	Animal PK/PD studies
D	Clinical PK
E	Clinical experience or efficacy



- 附表五：變更種類

Process change	Comparability requirements
Site change	A
Cell culture changes, no changes in characteristics	A(+B)
Cell culture changes, with changes in charge distribution	A+B+C
Cell culture changes with changes in Fc region	A(+B) A+B+C if magnitude of change is high
Switch from lyophilized to liquid form	A+B+C+E
Formulation changes	A+B+C+D
New cell line, from original MCB or WCB	A+B+C+D
New cell line, from a new transfection	A+B+C+E

### (五) 壁報論文及生物藥品管理與檢驗分析趨勢簡述

- 本次大會主題是生物技術藥品(Biotechnology)，以討論蛋白質藥物及單株抗體藥物為主，3 天之壁報論文約有 250 餘篇，內容涵蓋檢驗分析方法 (Analytical methodology)、生物標記(Biomarkers)、臨床藥學及研究(Clinical Pharmacology and Translational research)、藥物開發 (Drug design and discovery)、法規(Regulatory affairs)、大分子藥物開發策略(Large molecule product development strategies)、藥物動力學 (Pharmacokinetics) 及製造 (Manufacturing) 等 8 大主題。
- 由於主辦單位-美國藥劑學家協會是藥學相關學會，所以其生技藥品研討會或發表之壁報論文主題著重在生技藥品之臨床應用，如檢驗血中的藥品待測物之分析方法確效，大部分仍使用免疫分析法(ELISA)，細胞生物分析法 (Cell based bioassay) 及液相層析(LC)或氣相層析串聯質譜(LC/MS，GC/MS) 做為儀器分析工具。

- 生物學名藥(Biosimilar product)或舊稱 follow on biologics 產品，係指與已核准的藥品有相似胺基酸序列之蛋白質或產品，是近來的熱門話題，因為已有包含生長激素及紅血球生成素之多種生物學名藥在歐洲上市。台灣也於 97 年 11 月 21 日公告「藥品查驗登記審查準則-生物相似性藥品之查驗登記」，內容包含胰島素(Insulin)、顆粒性白血球生長因數(G-CSF)、紅血球生成素(EPO)及生長激素(Somatropin)等 4 篇指導書。國外另有干擾素(Interferon)等生物學名藥的草案在研議中。
- 運送確效(Shipping validation)也是蛋白質藥物需要注意的一環，蛋白質藥物的製造從原料藥生產、製劑生產到包裝可能均由不同製造廠執行，並可能跨不同國家，因此製造廠應對運送產生之震動(Agitation)、壓力(Pressure)、溫度(Temperature)及冷凍與溶解程序(Freeze and thaw)等作適當評估，大多數蛋白質藥物為注射劑且需儲存於 2~8°C，因此要有類似疫苗類製劑之冷鏈管理系統(Cold chain management)，各國藥典均有收載相關(Shipping、Transportation 或 Distribution)文件，如美國藥典第 1079 篇個論為「Good Storage and Shipping Practices」，而世界衛生組織之文件編號 QAS/04.068/REV.2「Good distribution practices (GDP)」即敘明優良運送規範。
- 國際醫藥法規協和會(International Conference on Harmonization, ICH)是為統合美國、歐盟及日本三方的法規而成立，討論分 4 方面舉行：品質(Quality, Q)、安全(Safety, S)、有效(Efficacy, E)及其他類(Multidisciplinary, M)，有共識後會提出指導書(Guideline)供藥廠參考，目前各文件已出版到 Q10、S8、E15 及 M5，附表六列出品質相關文件 Q4E 的附件，已有收載微生物限量檢驗法、無菌試驗法及細菌內毒素試驗法，歐美日三方之國家藥典已在積極統合相關檢驗方法中，台灣也應持續更新中華藥典。
- 配方(Formulation)的變更應特別小心也要有風險評估概念，如紅血球生成素(EPO)的賦型劑由白蛋白(Albumin)變成聚山梨醇酯(Polysorbate)導致歐洲在 2001-2002 年發生多起施打 EPO，因產生抗體引起的再生性不良貧血(Pure

red cell aplasia, PRCA), 其他如玻璃瓶(Glass vial)會有溶出鋇(Barium)之可能性, 小瓶儲存溫度由室溫之 15-30°C 變成冷藏之 2-8°C, 從冷凍乾燥劑型(Lyophilization)變成液體配方(Liquid formulation)也可能釋出金屬, 以上種種變更需適當的評估, 應以統計分析、增加或改變檢驗分析方法來減少變更後之風險發生。

- 在蛋白質藥物發展中, 配方(Formulation)的選擇關係到產品安定性, 且因蛋白質之複雜性導致上述步驟很耗時, 因此, 有多家廠商提出高效率之方式(High throughput formulation, 簡稱 HTF)來進行配方篩選, 該方式大致分成 2 個階段, 第 1 階段為樣品製備, 待測藥物搭配不同 pH 值及賦型劑分別注入 96 孔微量盤, 第 2 階段進行樣品分析, 選擇具特異性且可在 96 孔微量盤分析之方法, 如紫外光吸收法(UV)、影像分析法(如 MFI)、液相層析法等進行安定性分析, 如此可減少 40%傳統瓶裝藥品在配方選擇時之使用量。
- 微米影像分析儀(Micro-Flow Imaging), 係由加拿大公司所開發製造, 有許多壁報論文已使用該儀器進行蛋白質微粒影像分析, 以評估在蛋白質配方階段產品之安定性、是否有聚合體產生及其他不預期之粒子沉澱, 該法是目前能夠顯示微米顆粒/細胞的影像並可直接計算出顆粒/細胞數量的新型影像分析儀。廠商宣稱不但能顯示出微米大小的顆粒/細胞影像, 更可分析不同時間、尺寸大小、形狀與透明度的顆粒/細胞數量, 是一部結合影像與計數功能的分析儀器。
- 電化學冷光(Electrochemiluminescence, 簡稱 ECL)也是近來熱門的分析工具, 主要作為致免疫性分析(Immunogenicity), 有多篇壁報論文使用 ECL 來進行抗藥物抗體(Anti-drug-antibody, 簡稱 ADA)之分析方法確效, 與傳統方法比較, 該法有較佳之線性範圍、所需樣品量較少、分析時間較短、清洗步驟較少、稀釋步驟也較少等優點。
- 光散射分析(light scattering)是近 20 年來開發出的分析工具, 揮發性光散射偵測器 (Evaporative Light-Scattering Detection, ELSD) 已漸漸成為分離技術偵測器選擇上的主流之一。ELSD 能免除某些來自於光學偵測器的限制, 因

為它不局限於化合物必須具有紫外光吸收和免受移動相變化及梯度基線漂移的影響。與光學偵測器相比，ELSD 對於大部分的分析物不論其物理及化學性質都具有相似的偵測靈敏度。但 ELSD 偵測器也有靈敏度(Sensitivity)、線性(Linearity)、揮發(Volatility)方面的限制。

- 多重角度光散射系統分析(Multi-angle light scattering, MALS)可以得到波峰的特性偵測，作為分子量及聚合物得偵測，特性如下：不需聚合物標準品，具多角度雷射光光散儀器，光源穩定，確保結果之準確性與再現性，可獲得絕對分子量相關數據；應用範圍如下：化學合成聚合物，生物性聚合物，蛋白質結晶及溶解，抗原/抗體反應動力學與反應速率。
- 動態光散射分析 (Dynamic Light Scattering, 簡稱 DLS)是蛋白質粒子大小分析工具之一，由於待測蛋白質分子在溶液中不是固定不變的，所以測量的結果是所有分子在溶液中的集體平均效果，因此稱之為 dynamic。而蛋白質分子在溶液中的特性是以光照的方式，不同形狀及大小的分子對入射光都會有不同的折射(或 diffraction)效果來評估，因此稱之為 Dynamic Light Scattering。DLS 操作比穿透式電子顯微鏡(TEM)還要方便簡單得多。雖不能證明真正的 particle size 大小，但可與 TEM 的圖譜來相互佐證。
- 蛋白質藥物之品質由製程管制(In process control)及身份辨識(Characterization)組成，身份辨識有理化特性分析、生物活性分析、免疫化學性質、純度不純物污染物及含量測定等，每批蛋白質藥物放行檢驗只是其中之一環，若藥物開發時之對身份辨識了解愈多，則相對之風險就愈少。
- 附表六、ICH 之 Q4B Annex4 文件

Current code	Title	Previous code
Q4B Annex 4A	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Microbiological Examination of Non-Sterile Products: Microbial Enumeration Tests General Chapter	微生物限量檢驗法 2008.11.13
Q4B Annex 4B	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Microbiological	微生物限量檢驗法

	Examination of Non-Sterile Products: Tests for Specified Micro-organisms General Chapter	2008.11.13
Q4B Annex 4C	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Microbiological Examination of Non-Sterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use General Chapter	微生物限量 檢驗法 2008.11.13
Q4B Annex 5	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Disintegration Test General Chapter	
Q4B Annex 6	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Uniformity of Dosage Units General Chapter	
Q4B Annex 7	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Dissolution Test General Chapter	
Q4B Annex 8	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Test for Sterility General Chapter	無菌試驗法 2009.6.11
Q4B Annex 9	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Tablet Friability General Chapter	
Q4B Annex 10	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Polyacrylamide Gel Electrophoresis General Chapter	
Q4B Annex 11	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Capillary Electrophoresis General Chapter	
Q4B Annex 12	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Analytical Sieving General Chapter	
Q4B Annex 13	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Bulk Density and Tapped Density of Powders General Chapter	
Q4B Annex 14	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Bacterial Endotoxins Test General Chapter	細菌內毒素 試驗 2010.6.10

## (六) 壁報論文簡述

基因工程藥品係以重組 DNA 或融合瘤技術而得之蛋白質製品，包括基因工程製劑及單株抗體製劑，已上市產品有紅血球生成素、干擾素和胰島素等。上述產品純化過程、製程管制、主成分及最終產品的品質控管上有以十二酯鈉聚丙烯醯胺膠體電泳 (SDS-PAGE) 進行定性分析，需配合影像分析設備才可進行半定量，另有以等電點聚焦電泳 (Isoelectric focusing, IEF) 技術，利用蛋白質會在電場環境下泳動聚集於凝膠中的等電點位置，配合比對參考標準品 (reference standard)，快速鑑別基因工程藥品的純度、同質性以及穩定性。

Agilent Bioanalyzer 2100 係以晶片 (chip) 方式分析 DNA、RNA 及蛋白質之自動化儀器，可於 45 分鐘內進行快速分析，軟體會自動算出分子量及相對濃度，此儀器在蛋白質分析晶片分別有 5-80 及 14-230 kDa 二種分子量規格，本研究嘗試以此二種晶片進行不同基因工程藥品之分析，評估是否可代替傳統 SDS-PAGE，作為例行性檢驗分析工具。

GE PhastSystem 自動水平式電泳系統使用預製超薄凝膠，具有提供 2000V 高電壓的內部電源和高效冷卻的恆溫電泳床 (0°C – 70°C)，電泳時電壓可高達 500V/cm，在程序化自動電泳和染色操作下可在三小時內獲得可靠的結果，降低人為操作誤差，符合檢驗需求。

目前本實驗分別以 Bioanalyzer 2100 和 GE PhastSystem 進行 8 大類蛋白質藥品，共 19 個製劑(包含 15 個基因工程製劑及 4 個單株抗體製劑基因)之定性(鑑別)及純度分析。結果顯示，無論以 Bioanalyzer 2100 或 GE PhastSystem 在 Somatropin 等結構單純的蛋白質分析，其標準品與製劑的電泳區帶都出現在相同的位置。而醣化或 PEG 化的蛋白質藥物及抗體藥物在定性(分子量出現之區帶)就可能與標準品不同，另外，Bioanalyzer 2100 分析結果較 SDS-PAGE 穩定，精確度之 CV 值小於 2%，而 GE PhastSystem 的限制在於預

製凝膠之 pH 值範圍不如傳統電泳膠片寬。

未來工作將增加檢體種類以及分析各檢體的偵測極限，並進行分析方法的確效，以期此檢驗系統可作為基因工程製劑之常規檢驗項目。

附件：論文摘要英文版(第 22-23 頁)，壁報原文(第 24 頁)

附件一、論文摘要英文版

## **Purity Analysis of Biopharmaceuticals by High Performance Lab-on-a-Chip and IEF Methods**

J-C. Hsu<sup>1</sup>, B-Y. Lai<sup>1</sup>, Y-L. Chen<sup>1</sup>, Y-H. Chen<sup>1</sup>, H-F. Chen<sup>1</sup>

Food and Drug Administration, Department of Health, Executive Yuan, R.O.C.  
(Taiwan)

Purpose.

Identification of biopharmaceuticals by SDS-PAGE and isoelectric focusing (IEF) is labor intensive and tedious. To improve the efficiency of purity analysis of these protein drugs, two new analytical methods are conducted in this study. Both the lab-on-a-chip microfluidic electrophoresis system, which was used to verify the molecular weight of proteins, and the PhastSystem, which was used to examine the isoelectric point of proteins, provided a high performance capability for purity analysis of biopharmaceuticals.

Methods.

Microfluidic electrophoresis system: The chip-based protein analysis was performed on the Bioanalyzer 2100 with the Protein 80/230 Plus LabChip kit. Biopharmaceuticals samples were as follows: human growth hormone (hGH), interferon (IFN alpha-2b), granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), erythropoietin (EPO), tissue plasminogen activator (tPA), and monoclonal antibody. All samples and reference standards were adjusted to the proper concentration and then operated as the official manual suggested.

SDS-PAGE: Samples were separated in reducing or non-reducing condition by 4-20% pre-casting gel at 120 volts for 1 hour, stained with Coomassie blue and then analyzed by image analysis software.

PhastSystem: Three different pH range of the separation medias (pH 3-9, pH 5-8 pre-casting gels and pH 3.5-5.5 urea gel) were chosen for electrophoresis depending on the isoelectric point of the reference material. The electrophoresis was performed automatically according to the separation programs as indication in results. All gels were followed by silver staining and analyzed after air drying.

#### Results.

All of the tested biopharmaceuticals showed identical patterns to the corresponded reference standards in both the molecular weight and the isoelectric point. The identification of molecular weight analyzed by the microfluidic electrophoresis system also indicated a more precise result than the traditional SDS-PAGE method did. Despite the protein glycosylation and pegylation increased the difficulties of purity analysis, the microfluidic electrophoresis system and the PhastSystem performed automatically provided a faster and more stable experimental condition than the traditional methods, which were more susceptible to the operation difference.

#### Conclusion.

Our results suggested that both microfluidic electrophoresis system and PhastSystem are useful, high efficiency and accurate tools for purity analysis of biopharmaceuticals.



**Introduction**

Quality control is one of the most important issues in biopharmaceutical manufacturing. Sensitive and specific protein purification and detection (SIP-ND) and nucleic acid detection (NAD) which separate protein on the basis of their molecular weight or isoelectric point, are both critical and useful tools to monitor the identity and purity of recombinant protein drugs. Although these methods are well accepted, it does have a number of disadvantages, such as labor-intensive, time-consuming, and the need for specialized equipment, such as HPLC, SDS-PAGE, and IEF. In addition, the use of hazardous chemical reagents, such as SDS, urea, and formaldehyde, is required. In this study, we set up the analysis protocols for eight types of biopharmaceuticals with the real-time SIP-ND approach on the identification of protein molecular weight.

The commercial Lab-on-a-chip (LoC) microfluidic CE system, the Agilent Bioanalyzer 2100, allows for rapid and automated separation of proteins. Microfluidic separation systems in general provide advantages in the small sample volumes required, reduced reagent consumption, and enhanced mass detection. The analytical figures of merit such as band resolution, speed of analysis, and separation repeatability for each are typically superior to traditional SDS-PAGE. In addition, the transfer protein into analysis, eliminating the need for reagents or fluorescent transfer prior to data analysis.

The CE Bioanalyzer is a well-developed equipment which provides a fast and reliable desalination capability for isoelectric focusing. The pre-focusing needs and to separate protein under automated separation and staining programs can reduce variability and save time. In addition, it also provides dry wells for user to arrange the formulation of samples in the gel and obtain the optimal protein separation systems. In this study, we set up the analysis protocols for eight types of biopharmaceuticals with the real-time SIP-ND approach on the identification of protein molecular weight.

**Materials and Methods**

**Species of recombinant human protein and recombinant antibody drugs**

- I. Somatropin, recombinant human growth hormone
  - (1) somatropin X, 11 mg/ml; (2) somatropin Y, 4 mg/ml; (3) somatropin Z, 6.7 mg/ml.
- II. Interferon, IFN
  - (1) IFN- $\alpha$ 2b, 27.29 mg/ml; (2) IFN- $\alpha$ 2b, 200 mg/ml; (3) IFN- $\alpha$ 2a, 128 mg/ml.
- III. Granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF
  - (1) filgrastim, 428.57 mg/ml; (2) filgrastim, 250 mg/ml.
- V. Erythropoietin, EPO
  - (1) epoetin  $\alpha$ , 216 mg/ml; (2) epoetin  $\alpha$ , 60 mg/ml; (3) epoetin  $\beta$ , 100 mg/ml; (4) epoetin  $\beta$ , 100 mg/ml.
- VI. Tissue plasminogen activator, t-PA, 1 mg/ml
- VII. Human factor VIII, albumin, 1 mg/ml
- VIII. Monoclonal antibody, mAb
  - (1) trastuzumab, 1 mg/ml; (2) trastuzumab, 1 mg/ml; (3) cetuximab, 1 mg/ml; (4) trastuzumab, 1 mg/ml.

**SDS-PAGE**

The SDS-PAGE was performed by reducing form with 4-20% of pre-cast polyacrylamide gel at 120 volt/2hr/1 hour. The gels were then stained with silver and analyzed by ImageQuant TL software.

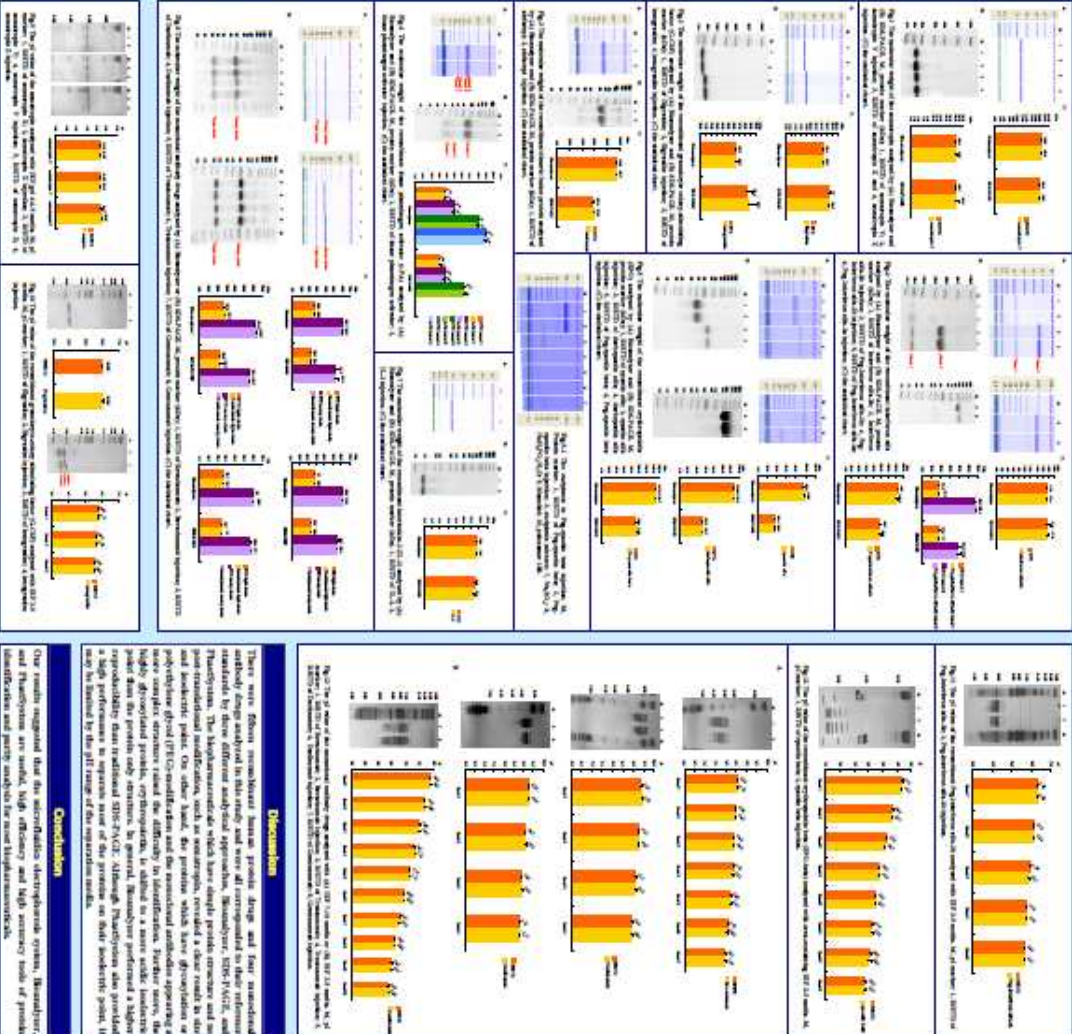
**Bioanalyzer**

The chip-based protein analysis was performed on the Agilent Bioanalyzer 2100<sup>®</sup> in combination with the Protein 9000<sup>™</sup> P100 LAMBDA-300. All samples and reference standards were adjusted to the proper concentration and then spotted at the official positions.

**Biocolumns**

The isoelectric focusing electrophoresis was performed on the CE Phorosystem<sup>®</sup> 4. The protein samples were separated on the Phorosystem<sup>®</sup> 4. The Phorosystem<sup>®</sup> 4 gels and IEF 3A3 miniaturized IEF range with dimensions 100  $\mu$ m x 100  $\mu$ m x 0.25 mm on the isoelectric point of the reference standard. Samples were collected by centrifugation. If necessary, and adjusted to proper concentration before electrophoresis. The electrophoresis was performed automatically under the optimal separation programs. All gels were then either stained and analyzed by ImageQuant TL<sup>®</sup> software after de-frying.

**Results**



**Discussion**

There were eight recombinant human protein drugs and four monoclonal antibodies in this study and were all analyzed with the real-time SIP-ND and Phorosystem. The biocolumns which have simple protein structure and no post-translational modification, such as somatropin, revealed a clear result in size and isoelectric point. On other hand, the proteins which have glycosylation or polyhydroxy glycol (PEG)-modification and the monoclonal antibodies appearing a more complex structure revealed the difficulty in identification. Further more, the higher glycosylation or PEG modification, the more difficult to identify. The results are comparable to those obtained by traditional SDS-PAGE. Although Phorosystem also provided a high performance in separation sense of the proteins on their isoelectric point, it may be limited by the pH range of the separation wells.

**Conclusion**

Our results suggested that the microfluidic desalination system, Bioanalyzer, and Phorosystem are simple, high-efficient and high-accuracy tools of protein identification and purity analysis for most biopharmaceuticals.

#### 四、心得

- (一) 本次會中發表題目為「Purity Analysis of Biopharmaceuticals by High Performance Lab-on-a-Chip and IEF Methods」之壁報論文，獲大會接受，此可增加我國之國際交流機會，有利相關業務推展，此可展現本局在生物藥品檢驗上的努力。
- (二) 本次 2010 年 AAPS NBC 係由會前訓練課程、研討會、3 天的科學議程及會後 2 場短期課程組成，3 天科學議程包含有 22 個與生物藥品有關的演講，22 場研討會(分成 4 個時段同時舉行)，及數場贊助商提供之技術演講，內容多元，由於部分研討會時間重疊，只能選擇部分參與，但仍收穫豐富。
- (三) 美國民間學會舉辦的大型會議常常有政府官員、大型生技藥廠及儀器原廠技術人員及醫藥研發外包公司(Contract Research Organization，CRO)出席，因此可以得到較新的法規草案、儀器設備之發展及技術新知等；在台灣，大多數的藥學年會都以舉辦基礎的科學研究為主，地點均選在大學校園內，沒有外國大藥廠及儀器商之贊助，另外，台灣因為市場相對日本及中國大陸為小，儀器商有時不願意進口國外已上市且相當先進的儀器，售後之維修處理也是一大問題。
- (四) 美國的生物科技發展日新月異，生技製藥業、儀器設備商及 CRO 公司眾多，產官學相互合作及競爭，造成現今成功的產業，然而台灣目前尚無所謂真正的蛋白質生物製劑一貫化藥廠(包含研發、臨床試驗、原料藥製造及成品製造)，很多是在研發階段就將藥品相關專利授權給國外廠商，並無從最源頭的藥品開發到臨床試驗都是完全由台灣廠商獨立完成，上、中、下游產業鏈仍不成熟，台灣生物技術產業還有很大的進步空間。

## 五、建議

- (一) 國外大型生物製劑廠因研發經費充足，蛋白質藥物開發上用到的所有儀器一應俱全，像是 NMR、MALDI-TOF 等等均是醣類分析、三級結構分析等重要儀器，本局因囿於經費預算並無購置上述儀器，2 年前 Heparin 注射劑污染事件即有以 NMR 進行檢測，本局無相關設備，需委請台大等學術單位進行檢驗，而本組現有之質譜分析也非生物藥品分析專用，建議大型貴重儀器之採購應有整體規劃，以發揮最大效用，並應妥善利用外部資源，以期能迅速因應突發事件。
- (二) 為加速發展台灣之生技製藥業，政府發佈相關指導手冊是其必要，本署於民國 89 年即發布「分析方法確效指導手冊」，惟在前言中已詳述「生物製品與生物技術製品因具有錯綜複雜的特質，其分析方法可以採用異於本手冊所述的方法來確效」，然之後並無訂定適用於「生物分析方法確效指導手冊」，建議根據美國 FDA 及歐盟的 Bioanalytical method validation，供台灣藥廠在藥動學之分析方法開發。
- (三) 愈來愈多產品出現問題並進行主動性回收已是近年趨勢及刻不容緩的議題，如在 2001-2002 年歐洲發生多起施打 EPO 因產生抗體引起的再生性不良貧血(pure red cell aplasia, PRCA)、2008 年 Heparin 的 OSCS 污染事件及今年的抗體藥物 Mylotarg 因風險(Risk)大於利益(Benefit)而下市，糖尿病藥梵帝雅對心臟的副作業等，再再顯示產品上市後監測之重要，另外，生物藥品不能單從成品檢驗規格著手，製程嚴格管制及原料藥之檢驗也是重要的一環。本局除持續蒐集資料，應發揮及健全「不良反應通報系統」(Adverse drug reaction, ADR)的功能，期許早期發現，快速因應。
- (四) 各國生物學名藥已陸續上市，台灣也已於 97 年 11 月 21 日公告「藥品查驗登記審查準則-生物相似性藥品之查驗登記」，包含胰島素、生長激素、紅血球生成素、白血球生成素等 4 種生物相似性藥品申請許可證之相關規定，截至目前為止已發出 1 張生物相似性藥品許可證，係由歐洲廠商製造，台灣也有業者宣稱已送件申請臨床試驗，因此政府應幫助本土藥廠加

速審查流程，期使至少有 2 家以上之自製生物藥品製造廠，才能刺激相關產業之發展及大企業之投入。

- (五) 國際醫藥法規協和會(ICH)已出版「微生物限量檢驗法」、「無菌試驗法」及「細菌內毒素試驗法」等相關生物分析法，而美國藥典系每年改版 1 次，中華藥典目前係 5 年才改版 1 次，相關個論及檢驗法也更新較慢，建議應持續更新中華藥典，並每年出版補篇，以使台灣在法規上能與世界同步接軌。