

淺談生物製劑之發展

陳亭妤¹ 劉瑞芬²

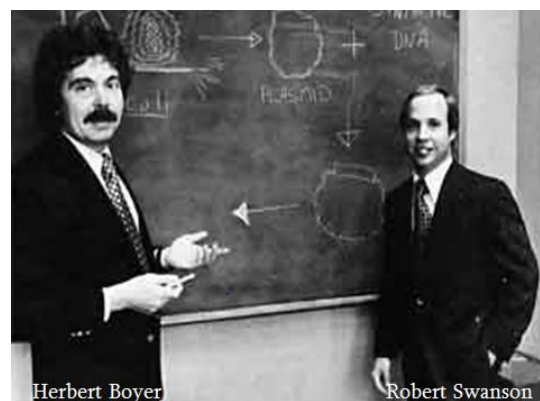
生物製劑藥品發展之進程

生物製劑 (biological products) 是由蛋白質組成，通常經由DNA重組技術 (recombinant DNA technology) 利用選定的細胞株 (cell line)，經過一系列細胞培養流程來大量生產所需的蛋白質，再經由一系列之分離與純化等過程取得純化之目標蛋白質。

近幾年來，從許多研發單位的研究成果，人們更加瞭解人體細胞內運作的細胞機轉與路徑，科學家得以找出許多疾病的生物學基礎。這些新知識已被運用於細胞路徑已改變疾病或基因缺損，研發特殊的治療方法。這些突變會以各種不同形式表現，但都會改變正常細胞的行為。

生物製劑的開發最早是由較小分子量的蛋白質開始，例如第一個生物製劑胰島素的分子量只有5.8KD，是在1921年由狗的胰臟分離出來的，後來也有從牛和豬的胰臟分離獲得胰島素，用以作為先天性胰島素缺乏的第一型糖尿病病患的替補療法，有效的改善了生理的缺陷。但畢竟動物胰島素在人體會被辨識為外來物質，很快的在某些病患身上發現了因為動物和人類胰島素的些微差異而引發的免疫反應，這個問題也隨著生物技術的進展，很快的藉由DNA重組技術而獲得解決。

DNA重組技術是在1973年由Herbert Boyer和Stanley Cohen研發而來，這個技術將人類基因插入到細菌基因內，藉由細菌可快速繁殖特性，因而提供了可由非人類物種幫忙生產人類蛋白質的技術，而且這個製造過程是可被放大的 (scalable)。一位風險資本家 (venture capitalist) Robert Swanson聽聞這件事之後，和Boyer見面討論合作事宜，後來成立了Genentech公司，致力於發展並應用這個新技術 (右圖截自Genentech公司網頁 <http://www.gene.com/about-us/leadership/our-founders>)。1982年，Genentech和Eli Lilly公司合作，成功的獲得了美國食品藥物管理局核准上市全世界第一個人類胰島素藥品Humulin。



¹資深藥事法規專員 羅氏大藥廠股份有限公司

²藥事法規處長 羅氏大藥廠股份有限公司

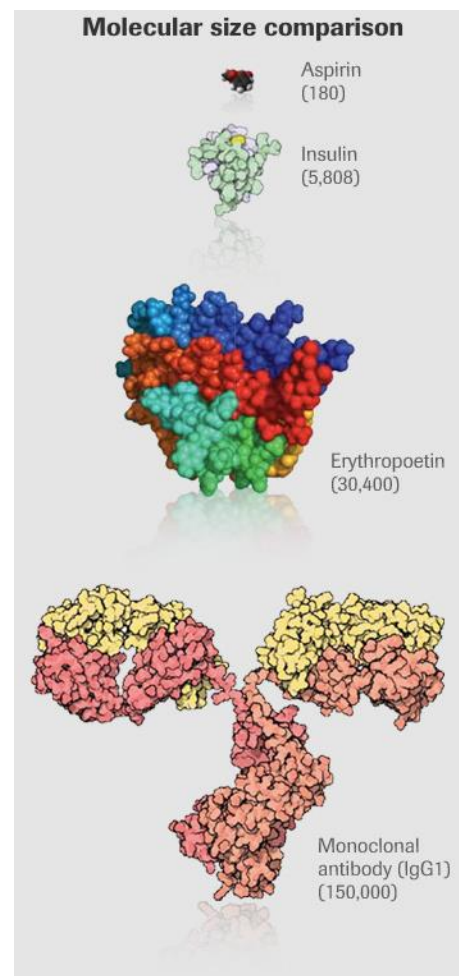
到了1984年，Georges Köhler、Nils Kai Jerne和César Milstein (1975年諾貝爾醫學獎得主) 將B淋巴細胞 (可製造抗體的白血球) 和從骨髓分離出的多發性骨髓瘤細胞 (myeloma cells) 融合在一起。這個新型的hybridoma細胞承襲了淋巴細胞製造抗體的能力，以及癌細胞不斷複製分裂的能力。經過仔細的分離並挑出真正可製造最多特定抗體的細胞之後，就可以有源源不絕針對特定抗原反應的抗體可供研究，這就是單株抗體的由來。

從1994到1996年，製造單株抗體的技術來到了可產生部分老鼠、部分人類的chimera單株抗體的階段，例如rituximab (MabThera®) 和cetuximab (Eribitux®)；後來，humanized大分子單株抗體 (有非常少量的non-human胺基酸) 也被合成出來，例如trastuzumab (Herceptin®) 和bevacizumab (Avastin®)。2002年，第一個完全humanized、治療性質的單株抗體藥物adalimumab (Humira®) 被核准上市。至今，已有超過155種生物藥品和疫苗可提供病患治療的選擇、四百多個生物製劑正在研發階段、可供治療超過100種以上的疾病，包含癌症、感染性疾病、免疫疾病、AIDS/HIV以及其他種類的疾病。據統計，目前全球有超過三分之二以上的藥品研發是屬於生物製劑藥品。

生物製劑和一般化學藥品之差異

化學藥品是經由一系列化學合成步驟產生，其分子量相較於蛋白質的分子量小了非常多，舉例來說，阿斯匹靈 (Aspirin) 的分子量為180 Daltons；較小型的生物製劑，如胰島素，分子量大約有5,808 Daltons，這已經是阿斯匹靈的30倍大；更複雜的紅血球生成素 (erythropoietin) 為胰島素的5倍左右，約有30,400 Daltons；單株抗體則大約有150,000 Daltons (右圖截自CPJ/RPC· May/June 2010·Vol. 143, No. 3)。化學藥品除了分子小而簡單，其定性與定量的分析技術多半已相當成熟，且這些成分多數已被藥典收載，分析檢驗方法與規格可有所依循，因此容易被複製而產生學名藥。近代科學發展也顯示，小分子化學藥學名藥可以用生體相等性試驗取代大規模的療效與安全性臨床試驗，取得上市許可。

反觀生物製劑，因為分子量大且複雜，其立體結構易受外在環境影響而不同，但這些蛋白質需要有正確的立體結構，才能露出適當的反應部





位進行反應，進而達到生理上和藥理上的作用。除此之外，蛋白質上常常有一些轉譯後修飾 (post-translational modifications)，例如 glycoproteins，對生物製劑的療效有很大的影響。對於製造生物製劑，有七個重要的步驟須完成：宿主細胞的研發 (host cell development)、種細胞庫的篩選與建立、生產蛋白質與工作細胞庫的放大、反覆的分離與純化、分析、做成最終製劑、最後是儲存與使用。每個步驟所需品質特性 (Quality Attributes) 的分析研究，都需要投入龐大時間與心力，才能對該生物製劑的品質管控有足夠的了解，並且透過製程的手段加以控制產品的穩定性與批次間的一致性。因此，製造生物製劑需要更嚴格與更多的管理。通常生物製劑與化學藥品的產品品質檢驗 (product quality tests) 項目分別為>2000與<100；關鍵性製造步驟 (critical process steps) 分別為>5000與<100；製程資料輸入 (process data entries) 分別為>60,000與<4000。這幾千個關鍵步驟裡若有任何一個小小的變異，都有可能會大大的改變了最終產品的組成，也可能導致產品性質和臨床療效的改變。除了這些基本的品質特性的探討，還得再經過各種非臨床試驗的研究，了解基本的細胞親和能力或動物體內的藥物動力學等，最後以人體臨床試驗確認其實際上使用在人體的療效與安全性。

由於消化系統會將蛋白質分解成胺基酸，若口服生物製劑，就會失去生物製劑的功效，因此生物製劑通常都是肌肉注射、皮下注射、鼻腔噴劑或是靜脈注射劑型。對於其安定性，以單株抗體為例，如果處理不當，這些蛋白質就會很快降解，因此通常冷藏是很重要的。這些也是生物製劑和化學藥品很大的不同點。

生物相似性藥品之開發

目前生物製劑發展最熱門的話題，莫過於生物相似性藥品之開發。據估計，到2015年全球生物相似性藥品之銷售金額，預期將由2011年上半年之3.78億美金上升至20億美金左右，因此吸引了許多藥廠競相投入生物相似性藥品之開發。

藥品的專利或市場專屬權過期後，學名藥就會被開發。同樣的，現在也有跟隨原開發生物製劑發展出的生物相似性藥品。生物相似性藥品的開發目的，是為了在原開發廠生物製劑之外，提供價位較低的替代選擇。

如同前段文章所述，要複製由化學合成的小分子相對來說較為簡單，而複製生物製劑則非常困難，因為其分子結構大而複雜，而且是以製程極為繁複的方式由活生物體取得。由於種細胞庫的不同、用於分析生物製劑的分析方法不如小分子化學藥的方法成熟，所以想要完整定性生物製劑所需的分析方法與非臨床試驗皆有其限制、製程中有太多需要控制的參數、各個參數可以容許的誤差值以及沒有藥典可依循等眾多因素，複製生物製劑完全不同於複製化學藥品。故複製的生物製劑產品不能宣稱與原開發廠生物製劑「相



同」或「一樣」(the same)，僅能宣稱與原開發廠生物製劑「相似」(similar)，即是所謂的生物相似性藥品。而且因為無法完全仰賴分析的方式來達到確認生物相似性藥品與參考藥品的相似度，因此生物相似性藥品仍需要有人體臨床試驗資料，以證實其分子特性、療效與安全性皆與參考藥品相似，上市後也需要完整與持續的資料收集，以進一步確認長時間且更大量病患的使用上安全無虞。

由於生物相似性藥品必須達到與參考藥品在各種不同層面（化學製造管制、非臨床與臨床試驗）的相似，以至於整個研發生物相似性藥品的過程就是在不斷的與參考藥品相比較，以試圖找出不同之處加以改進與研究，期待達到相似並排除這些不同處對療效與安全性的影響，進而證實最終的療效與安全性仍可宣稱與參考藥品相似。

由於研發生物相似性藥品相當不容易，必須審慎評估其療效與風險並加以監測，因此必須要有適當、明確定義且透明的法規架構，用以規範研發、核准與許可上市後之程序。歐洲醫藥管理局 (European Medicines Agency, EMA) 是最早開始研擬生物相似性藥品相關法規的先進國家，在2005年10月30日正式公告了第一個適用於生物相似性藥品的總法規 (Guideline on Similar Biological Products)；2006年6月1日又公告了品質、臨床和非臨床議題的法規，並且在同年陸續公告了許多特殊產品指引，例如G-CSF、hGH、insulin、EPO；2009年公告interferon- α 和low molecular weight heparin生物相似性藥品產品指引；2011年公告FSH和interferon- α 的生物相似性藥品產品指引草案；2012年公告單株抗體生物相似性藥品產品指引。

EMA對於生物相似性藥品中最為複雜的單株抗體生物相似性藥品的法規制定相當審慎，這可由該法規的制定與頒布過程窺見一二。從2010年11月18日公告單株抗體生物相似性藥品的非臨床與臨床議題法規草案開始蒐集各方意見，到2011年5月31日截止總共有6個月的時間廣納建議，之後再經過不斷的討論與修改，一直到2012年5月30日才公布最終版本，並於2012年12月1日生效。

美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration, US-FDA) 則是在2006年核准了第一個也是目前美國唯一核准的生物相似性藥品Omnitrope，後來在同年，US-FDA也決定在生物相似性藥品法規正式出爐之前，他們不會再核准任何一個生物相似性藥品。目前美國的生物相似性藥品相關法規都還處於草案階段，尚未正式公告生效。

在我國，食品藥物管理局於2008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」法規、2010年12月22日公告「生物相似性藥品查驗登記技術性資料審查重點」、2012年1月6日公告「生物相似性藥品查驗登記基準(草案)」，並於最近2013年2月20日公告「單株抗體生物相似性藥品查驗登記基準(草案)」，目前這個草案正在局裡討論是否需要修改某些條文當中。



抗體藥品複合體 (Antibody-Drug Conjugate, ADC)

除了生物相似性藥品，抗體藥品複合體也是目前科學家致力研發的方向。抗體藥品複合體顧名思義是結合抗體與藥品於一體的新型標靶治療藥品，其作用原理就如同導彈一般，利用抗體將這個ADC送達鎖定的細胞，如癌細胞，然後讓ADC在到達鎖定的細胞後進入到細胞內，將ADC中之藥品釋出以對鎖定的細胞造成傷害。由於這個鎖定作用可以減少藥品對其他細胞的傷害，因此可使該結合藥品的療效區間(therapeutic window)變寬。

第一個ADC藥品是惠氏藥廠研發用以治療急性骨髓性白血病的Mylotarg，它是一個gemtuzumab單株抗體結合calicheamicin細胞毒性化學分子的ADC。然而因為後來有臨床試驗結果發現這個ADC與傳統癌症治療方式相比沒有更好的利益，且發現有增加病患死亡的現象，所以在2000年上市後已於2010年下市。

另外還有一個治療何杰金淋巴瘤與間變性大細胞淋巴瘤的ADC叫做Adcetris，是由美國Seattle Genetics研發並在2011年上市的藥品；羅氏大藥廠亦於2013年2月22日獲得美國食品藥物管理局許可上市一個治療Her2(+) 轉移性乳癌的ADC藥品，名為Kadcyla，為一個trastuzumab單株抗體結合maytansinoid細胞毒性化學分子的ADC。目前已知許多藥廠亦著手研發各種不同單株抗體與化學小分子的排列組合，希望能找到更多對某些疾病能有更好治療成效與更低副作用的ADC藥品。

結語

隨著分析方法與基因工程技術之逐日演進，人們對生物製劑之掌握度也會越來越佳，相信在醫藥界與衛生主管機關攜手努力之下，將來可以開發出更多安全有效的治療方式來嘉惠病患。

參考資料：

1. Leigh Revers and Eva Furczon, An introduction to biologics and biosimilars. Part I: Biologics:What are they and where do they come from? *CPJ/RPC*· May/June 2010·Vol. 143, No. 3
2. Leigh Revers and Eva Furczon, An introduction to biologics and biosimilars. Part II: Biologics:What are they and where do they come from? *CPJ/RPC*· July/August 2010·Vol. 143, No. 4
3. Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. *Nat Med*2005;11 Supp 4:S5-11
4. Sneader W. History of insulin. *Encyclopedia of life sciences* 2001 April 25



5. Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem* 2002;48(12):2270-88.
6. Strettona AO. The first sequence: Fred Sanger and insulin. *Genetics* 2002;162(2):527-32.
7. Cohen SN, Chang AC, Boyer HW, Helling RB. Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70(11):3240-4.
8. Goeddel DV, Levinson AD. Obituary: Robert A. Swanson (1947–99). *Nature* 2000;403(6767):264.
9. Abate T. The birth of biotech: how the germ of an idea became the genius of Genentech. *San Francisco Chronicle*. 2001 April 1
10. Sharma B. Immunogenicity of therapeutic proteins. Part 3: impact of manufacturing changes. *Biotechnol Advances* 2007;3(25):325-31.
11. Casadevall N, Eckardt K, Rossert J. Epoetin-induced autoimmune pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(1 Suppl):S67-9.
12. Schellekens H. Biosimilar epoetins: how similar are they? *Eur J Hosp Pharm Sci* 2004;3:43-7.
13. Schellekens H. Manufacture and quality control of biopharmaceuticals. www.economiadelasalud.com/ediciones/66/08_pdf/manufacture.pdf
14. Sadamoto R, Nishimura S. Glycosylation engineering of glycoproteins. Japan: Springer Berlin Heidelberg; 2008.
15. Emerging health care issues: follow-on biologics drug competition. Federal Trade Commission Report, 2009
16. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies – non-Clinical and Clinical Issues (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf