

## 基因轉殖家畜乳所產製醫藥蛋白首度上市

歐盟醫藥署(European Medicines Agency, EMEA)今(2006)年八月正式通過GTC Biotherapeutics 公司出品之抗凝血劑—ATryn (學名為 antithrombin- $\alpha$ )上市申請，這是全世界第一個，利用基因轉殖家畜乳所產製，人用醫藥蛋白核准上市案例。先前於今年二月，歐盟醫藥署駁回 ATryn 上市申請；此案其實無關其動物來源，主要理由係申請公司並沒有提供足夠資料，供評估其是否可能誘發病人免疫反應(immunogenicity)。

ATryn 係於1993年開始研發，主要目的是治療「遺傳性抗凝血 (antithrombin)缺乏症」；其罹病比例約3,000-5,000人中有一人；因容易凝血常會造成靜脈栓塞(thrombosis)。過去數年，雖然ATryn 已經使用在200位以上的病人，不過2004年元月僅提給歐盟醫藥署14例，惟14例中僅有5例被認可，未達歐盟醫藥署規定最少須有12例，因此駁回上市申請。

GTC Biotherapeutics 公司對此結果不服，隨後提出上訴，並尋求在美國上市；目前在臨床第三期(phase 3)測試階段。今年六月，歐盟人用醫藥用品委員會(Committee for Medicinal Products for Human Use)重新審查本案，並予以正面意見；歐盟醫藥署因此於八月

核准。

基因轉殖家畜(例如乳牛、乳山羊、豬)奶所產製的人用醫藥蛋白，經常有醣化作用(glycosylation，在蛋白質中胺基酸側鏈加上不等糖分子，使半生期(half-life)較長且具特殊免疫特性)與天然蛋白質(native protein)不同的問題；惟此並不意謂功能與藥理特性(pharmacological properties)會與天然蛋白質不同。ATryn 有醣化作用與天然蛋白質均不同的問題，在病人血中半生期較傳統 antithrombin- $\alpha$  (純化自牛血漿)低 7-10 倍，因此使用時必須以點滴方式為之才有較佳效果，而傳統者肌肉注射即可。惟此並非歐盟醫藥署主要審查重點，其最主要的考慮重點之一是，ATryn 潛在的誘發免疫反應為何？GTC Biotherapeutics 公司宣稱：200 位使用者並無任何人有此問題。

事實上，因為醣化作用與天然蛋白質不同，而可能誘發使用者免疫反應的問題，不僅只是 ATryn 個案，也是所有基因轉殖家畜乳所產製人用醫藥蛋白共同的重要問題。GTC Biotherapeutics 公司採取乳用山羊乳產製 antithrombin- $\alpha$ ，蛋白質醣化作用後經常含有 N-glycolylneuraminic acid (NGNA)，而此物並不存在於天然蛋白質。此外，乳中高濃度蛋白質(約每公升以克計)的醣化作用，可能超出乳腺功能上限而使反應不完全。目前所知，兔及雞(用雞蛋生產人

用醫藥蛋白質)對蛋白質的醣化作用(含 N-acetylneuraminic acid)較接近人(more human-like)。

沒有醣化作用的蛋白質，以微生物培養系統量產，技術已經非常成熟，價格相對便宜。可是「複雜」蛋白質以微生物培養系統，因為不具醣化作用或不完全，所得蛋白無法達到藥品級規格；目前只能從血液、尿液等純化，其產量低、價格非常昂貴。以基因轉殖家畜乳所產製的人用醫藥「複雜」蛋白，量產容易、價格「可能」相對便宜，惟經常有醣化作用與天然蛋白質不同，而可能誘發免疫反應的共同問題。因此，假如後續純化或醣化處理無法有效解決，整個系統前景仍不明朗；所幸 Atryn 通過上市申請，已為此注入一劑強心針。

(李坤雄編譯 / 杜清富審 Nature Biotechnology, 24:368, 2006、 doi:10.1038/nbt0406-368b. 2006、 <http://www.gtcbio.com/pressreleases/Pr080206.html>)