

## 生技藥品申請上市前之病毒安全評估

針對即將申請臨床試驗之生技藥品，歐盟近來公佈了新的規範，這份文件明確要求在進入臨床試驗前應進行病毒安全評估測試，特別是相關的確效試驗。儘管要確保生技藥品的病毒安全是一個複雜的過程，然而卻是生技藥物產品(Investigational medicinal product, IMP)是否能成功上市的關鍵之一。臨床試驗在歐盟是以 Directive 2001/20/EC 法規為基準，要求必須以優良製造規範(Good manufacture practice)來生產臨床試驗用藥；並以 ICH Q5A (The International Conference on Harmonisation)作為生技產品病毒安全評估的共同要求，但其中並未界定第一期至第三期不同階段臨床試驗用藥之病毒安全檢測程度。這份新規範涵蓋範圍包括單株抗體、重組醫藥蛋白，但不包括含有病毒之疫苗、源自融合瘤細胞之產品或利用病毒作細胞庫(working cell bank)可能會在第一期或第二期臨床試驗期才建立完成，一旦建立完成，就應依據 ICH Q5A 進行安全檢測，此階段僅需檢測無菌狀態、黴漿菌及細胞種源鑑定。此外，生產細胞之極限生長期，即終點生產細胞(end of production cell)亦應遵照規範進行病毒檢測。如果製程修改或是要延長細胞培養週期，則需重新進行檢測。針對收集後的細胞上清液，除了要進行黴漿菌檢測、體外及活體病毒檢測、無菌試驗之外，需以電子顯微鏡進行病毒顆粒定量檢測。產品在進入臨床試驗前，至少要有三批次的試驗資料以供查核，此階段亦需確認生產所使用的相關試劑、原物料皆無病毒污染。關於病毒檢測技術方面，目前已有利用驗證過的核酸擴增技術或細胞培養技術取代在嚙齒類動物進行之病毒抗體生成試驗，原則上使用的檢測技術需確效合格，方可經審查機關接受。

除了進行病毒檢測之外，還要求進行確效試驗。原因之一是驗證製程各步驟對於病毒清除能力之有效性，原因之二是確認完整製程的病毒清除效力。對於生技產品來說，通常會以個案方式討論決定各種細胞株或生產平台所應達到的清除效力。若是針對含有內源性反轉錄病毒或曾使用動物性原料之臨床試驗用藥，則會採取更嚴謹的態度來審查其清除效力。即使並無使用動物性原料或生產細胞株已進行完整的病毒檢測，仍必須執行病毒清除/去活化確效試驗，才足以說服審查機關。一般會建議製造商在確定製程步驟後即開始進行確效評估，且必須在第三期臨床試驗前完成所有的模式病毒的確效試驗。

在進入第一期臨床試驗前，需確認在細胞收集液(bulk harvest)中潛在的各式病毒，可被製程中的各步驟清除或去活化；例如針對含有內源性反轉錄病毒(Murine Leukemia Virus Entry, MuLV)之中國倉鼠卵巢癌細胞株(Chinese hamster ovary cell, CHO)細胞株，必

須優先證實製程中清除此病毒之有效性。新規範中建議生技藥品在第一期臨床試驗前，應至少完成一個含外套膜病毒及一個小型的不含外套膜病毒之確效試驗，且於製程中至少執行兩個獨立之病毒清除/去活化步驟。在設計確效計畫前，應先考量以下事項：(1)在細胞株選殖及培養過程，是否曾使用過動物性原料；(2)製程中是否使用了已發表可有效去活化/清除特定模式病毒的技術。舉例來說，具有相似生化特性的產品若使用類似的純化製程就可直接引用其病毒清除或去活化的方法；(3)若是選用奈米濾膜，應確認濾膜性質、承載極限、流速、壓力、中間產物組成濃度等之最適化條件；(4)若是選用層析管柱，則應確認管柱大小、直徑、容積、承載極限、緩衝液成分/濃度、流速、中間產物濃度等之最適化條件，方能達到最佳的病毒清除效力，也才能提供可信的確效數據。此外，關於層析管柱重複使用及清潔確效等作業，雖並未要求於第一期及第二期臨床試驗前要完成相關試驗，但在產品申請上市前應提報完整資料。進入第三期臨床試驗前，除了必須提出完整的病毒清除確效計畫與相關數據。另外，針對病毒檢測，若是依據歐洲藥典標準法，則不需再進行驗證作業；如為自行開發的技術則應檢附依據 ICHQ2B (The International Conference on Harmonisation) 進行之驗證資料(包括專一性、線性、測試範圍、準確性、重複性等分析)。

除了上述病毒檢測與病毒清除/去活化確效試驗之外，申請上市之生技藥品還應提出一份風險評估報告，此評估作業應考量適應症、投藥劑量、途徑與頻率、臨床試驗之人數與時效，特別要注意的是第一期臨床試驗受試者與第二期/第三期臨床試驗受試者之免疫反應可能出現的不同狀況，所造成的病毒感染之影響也不同。此外，風險評估作業應計算出單一劑量下之潛在病毒含量及所有製程中可能涵蓋的病毒總量。在產品開發初期，可依據習知經驗加以說明，而開始申請進入臨床試驗時，則應提報產品相關試驗數據(product-specific study data)加以佐證，方能與主管機關討論病毒安全議題。

(王仕蓉撰/張有勝審)