



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

美國 FDA 於 2023 年 3 月發表「以病毒病原體作為標的之單株抗體與其他治療性蛋白質的效價分析考量」指引草案

發表單位： 美國 FDA 摘要整理： 黃芳儀
發表時間： 2023/03/02 內容歸類： 生物製劑
類 別： 指引草案 關 鍵 字： potency assay, viral pathogens, therapeutic proteins

資料來源： [Potency Assay Considerations for Monoclonal Antibodies and Other Therapeutic Proteins Targeting Viral Pathogens Guidance for Industry-Draft Guidance](#)

重點內容：

1. 本指引草案旨揭提供申請者，以病毒病原體作為標的之單株抗體與其他治療性蛋白質進行效價分析的建議。效價分析方法乃屬產品的關鍵品質管控方式，目的為確保每批生產的產品，須具有臨床療效的效價，並且於藥品的架儲期內，維持既定的效價。
2. 效價分析考量，申請者開發單株抗體或其他治療性蛋白質，用於治療和/或預防病毒性感染時之效價分析，應依照產品生物特性設計效價分析方法，並於產品放行與安定性試驗中檢測，以證明產品之生物活性及潛在的作用機制。此外，申請者應發展製程管控策略，足以辨識產品是否因製造過程改變，而影響其已知或潛在的作用機轉及性能表現(performance)，並在執行臨床試驗第三期之前完成。此外，若單株抗體或其他治療性蛋白質，具有多重作用機轉(例如：病毒中和 (Neutralization) 及透過 Fc 效應功能 (Fc-effector function))，應開發多種檢測方式，來支持並確認生物製劑的效價管控策略。品質管控之放行檢測方法，應包含用於證明作用機轉的效價分析，且須證明該等方法用於檢測產品特性之合適性，並在申



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

請 BLA (Biologics license applications)時必須經過驗證。

3. 效價分析方法之測定方式及其注意事項

(1) 結合分析(Binding Assay)

結合力測定為量化單株抗體或其他治療性蛋白質，與其目標之間的結合測定。對於主要作用為抑制病毒蛋白與宿主細胞受體結合的產品，美國 FDA 建議採用一個較能夠反映產品作用機轉的效價測定法，而非直接結合試驗(direct binding assay)例如：ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)，或 SPR (surface plasma resonance)測定法。

(2) 病毒中和能力分析(Viral Neutralization Assay)

相較於結合分析方法，體外病毒中和測定更全面地確認單株抗體，或治療性蛋白質的作用機制 - 阻止病毒進入易感 (susceptible)細胞感染的效力。因此，建議在開發早期建立體外病毒中和測定。

評估單株抗體或治療性蛋白質抑制病毒結合，或進入宿主細胞的能力，主要是用細胞測定方法(cell-based assay)，使用的病毒類型可能有野生型病毒 (wildtype virus)、假病毒 (pseudotyped virus)或類病毒顆粒(pseudotyped virus-like particles, VLP)等。申請者應選擇最適合的方法，來管控產品在抑制病毒複製周期中扮演的角色及抑制能力。

A. 病毒中和能力分析

根據不同病毒類型來決定檢測方式，檢測方式有溶斑減少試驗法(plaque reduction)、TCID₅₀，和微量中和檢測 (microneutralization assay 等。若使用低限度培養代數 (minimally passaged)野生型病毒株或實驗室分離株 (lab-adapted isolate(s))，申請者應確認病毒效價及適當



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

地研發、分裝和儲存主病毒庫存和工作病毒庫存。如果使用實驗室分離株，申請者應向美國 FDA 提交所使用的分離株，並證明使用該分離株的合理性。申請者應提供使用於檢測中的病毒原液的生產、儲存條件和穩定性的詳細資訊。任何新工作庫的鑑定應包括病毒株的定序。

B. 假病毒或類病毒顆粒之分析法

除了以野生型病毒試驗，亦可選擇假病毒，在使用假病毒或 VLP 進行中和測定法開發過程中，申請者應提供數據說明藉由病毒表面(醣)蛋白進入細胞之情形，並描述這些假病毒或 VLP 的製程，包含：生成、分離、純化及濃縮等步驟來說明，使假病毒或類病毒顆粒批次間差異最小化之方式。

此外，申請者應描述測定中使用的關鍵試劑，包含：生產和目標細胞株、病毒體(virion)構築以及陽性、陰性對照組。當評估這些關鍵試劑時，應證明關鍵試劑之長期安定性，及與轉殖細胞株相關的可能的變異性。

C. 病毒表面醣蛋白介導的細胞-細胞融合之方法

此方法可作為假病毒或 VLP 檢測的替代方法，通常會使用報導基因(reporter gene)評估病毒表面(醣)蛋白表達細胞，和病毒受體細胞之間的融合程度。應說明使用的測試平台，且不論使用報導基因構築(reporter construct)、合胞體形成(syncytia formation)或染料轉移(dye transfer)來測量細胞-細胞融合，均應有明確的量化標準。應描述方法中使用陰性及陽性對照組、細胞株、報導基因構築，並應證明這些關鍵試劑之長期安定性以及與轉殖細胞株相關的可能變異性。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

(3) Fc 效應功能測定

申請者應評估單株抗體 Fc 的效應功能之活性，例如透過補體活性及與 Fcγ受體結合之活性，包含 FcγRIIIa 介導/自然殺手細胞抗體依賴性細胞毒性 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)，或抗體依賴性細胞吞噬作用 (antibody-dependent cellular phagocytosis)；美國 FDA 建議執行 ADCC，因該作用對醣基化變化最為敏感。另，對於經過改造而改變與 Fc 受體和補體結合的單株抗體，應進行一次特性分析，以說明成效符合預期。

4. 效價分析額外考量

申請者在開發效價分析時，應考量下列額外因素：

- (1) 在描述效價分析時，申請者應確保所使用的病毒分離株或病毒表面(醣)蛋白，反映了目前流行的常見分離株。申請者應說明如何選擇分離株或蛋白質，以及它們是否為當前正在傳播的病毒。申請者應提供分離株的完整基因組序列或 GenBank ID。
- (2) 無論使用野生型病毒、假病毒或 VLP，生產細胞的主細胞庫都應經過適當品質管制，並用於建立病毒生產細胞的工作庫。
- (3) 申請 BLA 時，應描述用於放行檢測及安定性檢測之方法，與早期開發過程中使用方法之任何差異，包含但不限於：試劑、測試地點、測試平台(如果適用)。
- (4) 效價分析應包含陽性與陰性對照組。
- (5) 對於以二種以上單株抗體，固定比例組成的單株抗體雞尾酒組合(mAb cocktails)，於放行檢測時，應包含各單株抗體分別鑑別與定量檢測，以確保各單株抗體組合成於批次間的比例具一致性。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life