

## 生技藥品之模式病毒篩選

依據各國規範不論是來自於人體或動物體之生技藥品(重組醫藥用蛋白質、單株抗體、基因治療等)皆需進行嚴格的安全評估，其中最關鍵的考量在於病毒的污染。因此，欲確保產品之安全性，需於原料、製程、半成品及最終成品各階段執行病毒監測，並且必須針對純化製程各個步驟之病毒清除或不活化效力進行評估及驗證，其中病毒檢測方法的靈敏度、採樣技術與設計、新型或變種病毒之出現等都是執行此確效作業系統的一大挑戰。

如何選擇具有代表性之病毒來執行此項確效作業，一方面可遵循法規中之原則，至少應涵蓋 DNA/RNA 及具外套膜/不具外套膜等不同性質之病毒以保障確效計畫之完整性及客觀性。另一方面也可依據各產品來源，選擇特殊的模式病毒(model virus)來進行病毒清除確效作業。例如肝炎病毒(viral hepatitis)、後天免疫不全症病毒(human immunodeficiency virus)、人類 B19 型小病毒(human parvovirus B19)、人類 T 細胞淋巴瘤病毒(human T-cell lymphotropic virus)、巨大病毒(cytomegalovirus)、?疹病毒(human herpes virus)及腺病毒(adenovirus)等皆可經由血液感染，因此建議血液或血漿來源之生技製劑可選擇上述病毒作為模式病毒以評估製程之安全性。

來自動物細胞培養之重組蛋白質及單株抗體產品，除了應考慮可能蘊藏之內源性病毒外，若製程中使用了牛血清或豬胰蛋白酵素亦有潛在的病毒危機。例如下痢病毒(BVDV) 及囊腫病毒(BpyV)是牛血清中常見的污染原。而狂牛症(BSE)亦是近年來影響牛隻健康及造成人畜傳染之重大威脅。至於豬胰蛋白酵素則需注意豬小病毒(porcine parvovirus) 及豬環狀病毒(porcine circovirus)等之污染；因此細胞培養來源之藥品可選擇以上病毒作為模式病毒。近年轉殖動物衍生之醫藥產品亦陸續進入臨床試驗，根據報導來自基因轉殖山羊之醫藥品(tissue plasminogen activator/antithrombin III)是選用具外套膜病毒，如冠狀病毒、?疹病毒等及不具外套膜病毒，如藍舌病毒、腺病毒、痘病毒進行產品之病毒清除確效作業。

模式病毒庫及病毒檢測技術是病毒清除確效作業的重要關鍵之一，因此需符合下列相關規定：所有應用於確效作業之模式病毒應取自可提供身份證明之機構，模式病毒應例行檢測力價，並且制定使用之代數標準。另應將模式病毒進行階層式凍存，即製備主病毒庫(master virus bank)及操作病毒庫(working virus bank)。針對標準病毒庫需進行身份確認(identity)、純度(purity)及力價(potency)等分析。一般來說是以免疫法、細胞培養法及分子生物技術進行身份確認；純度方面是確定沒有其他種類病毒的污染；此外應進行各代數及凍存前後之力價評估。

針對檢測技術也應依據 USP XXIII 及 ICH Q2A 相關規定進行方法驗證。驗證範圍包括精密度(precision)、準確度(accuracy)、專一性(specificity)、靈敏度(limit of quantification)及線性範圍(linearity and range)等項目。

檢測技術的精密度可依據統計分析樣品重複測試 (intra-assay)及不同方法交叉檢測 (within-laboratory) 之再現性；依規定變異範圍需達平均值+0.5 log<sub>10</sub>。此外病毒檢測技術、宿主細胞甚至血清來源都可能影響力價評估之準確度，因此必須訂定標準操作程序，以測出模式病毒之標準力價，如此方可確保提供高品質之模式病毒以執行全面性之病毒清除確效作業。

(王仕蓉撰/周佑吉審)