

# 蛋白質科學 暨 技術服務 電子報

## 技術佈告欄 Technical Bulletin

### 抗體藥物異質性介紹與 分析方法

抗體異質性來自轉譯後修飾 (PTMs) 或是自然發生之化學降解途徑，使得結構或是電荷發生改變，造成抗體藥物含有微量異構物。抗體異構物可廣義分為...

值日生  
PSS

## 焦點新聞 News

- ◆ 2016明生生技蛋白質藥物開發  
專題研討會圓滿落幕!
- ◆ 2016 AOHUPO-演講邀請

### 市場焦點-

2016歐美生物藥品與生物相似藥核准現況

### 參展資訊-

2016 BioJapan 展會報導

2016 TAA 抗體藥物研究開發研討會

Main peak

Acidic  
Variants

Basic  
Variants

# 抗體藥物異質性介紹與分析方法

## (Heterogeneity assessment of monoclonal antibody)

### 前言

單株抗體 (monoclonal antibody、mAb) 因具有標靶藥物的特性，可提高療效並降低副作用，近年來被應用於自體免疫疾病與癌症治療上。抗體藥物在生產、純化或保存過程中，因蛋白質轉譯後修飾 (PTMs) 而產生結構之異質性 (Heterogeneity)，使抗體藥物呈現微量不均一性的異構物 (Variants)。這些異構物攸關生物活性 (Biological activity)、藥物半衰期 (Half-life) 和免疫原性 (Immunogenicity)，最終影響抗體藥物之有效性及安全性，嚴重者可能導致不良的免疫反應。相關的轉譯後修飾包括了雙硫鍵錯接 (Disulfide bond scrambling)、醣基化 (Glycosylation)、N端修飾 (N-terminal pyroglutamation)、脫醯胺化反應 (Deamidation)、氧化 (Oxidation) 等。在抗體藥物開發與生產過程中，除了部分轉譯後修飾被認為對藥品安全性或有效性影響較小外 (如C端之離胺酸截斷)，全面性地了解並鑑定異構物之種類，對於產品品質與有效性的監控十分重要。針對不同種類的異構物可使用不同的物理化學特性分析方法，這些方法亦能應用在生物相似藥與同序列之參考藥物的比對，或是不同批次之抗體藥物的品質確認上。

抗體異質性來自轉譯後修飾 (PTMs) 或是自然發生之化學降解途徑 (Chemical degradation)，如氧化、脫醯胺化、異構化或是抗體裂解使得結構或是電荷發生改變，造成抗體藥物含有微量異構物。抗體異構物可廣義分為四類：1. 序列異構物 (Sequence variants)、2. 醣基異構物 (Glycovariants)、3. 雙硫鍵異構物 (Cysteine-linked variants)、4. 電荷異構物 (Charge variants)。這些微量異構物可以用分離科學 (電泳或液相層析) 搭配質譜技術加以鑑定分析。

### A. 異構物類型：

#### 1. 序列異構物 (Sequence variants)

抗體於一級結構中胺基酸的序列發生變異，產生序列異構物，常見的有單點胺基酸置換以及C端離胺酸截斷等，如圖1<sup>[1]</sup>所示。而C端離胺酸截斷因其電荷變化也是電荷異構物的一種。一般

而言，當cDNA正確時，序列異構物的比例不會太高，通常會低於 0.1% 以下，或是不常見。

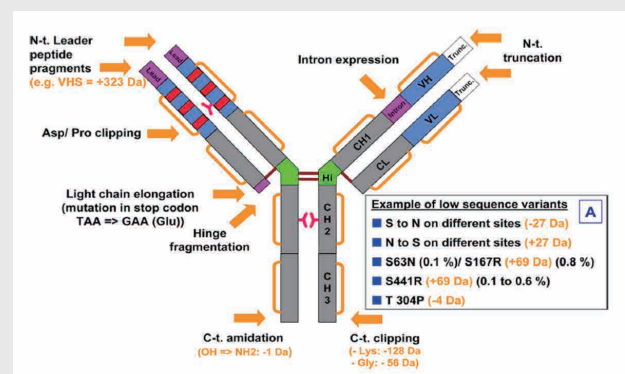


圖1. 序列異構物示意圖<sup>[1]</sup>(Anal. Chem., 2013, 85 (2), 715–736)。

#### 2. 醣基異構物 (Glycovariants)

抗體上醣類修飾的多樣性，可能會影響抗體藥物的補體依賴型細胞毒殺作用 (CDC) 及抗體依賴型細胞毒殺作用 (ADCC)，醣鏈結構與醣位點

的資訊對於生物藥品製造的品質管制相當重要，醣基異構物及相關分析方法詳細報導於「醣蛋白分析策略-單株抗體醣類分析簡介」之電子報 (2015, Vol. 1, No.2)<sup>[2]</sup>[http://www.mithracro.com/index.php?route=news/news\\_detail&news\\_id=22](http://www.mithracro.com/index.php?route=news/news_detail&news_id=22)。

### 3. 雙硫鍵異構物 (Cysteine-linked variants)

正確的雙硫鍵鍵結可以穩定抗體的典型Y型結構，一旦發生錯接，會直接影響到抗體藥物之功效，雙硫鍵鍵結之分析方法詳細報導於「分析雙硫鍵鍵結之質譜方法介紹」之電子報 (2016, Vol. 2, No.3)<sup>[3]</sup>[http://www.mithracro.com/index.php?route=news/news\\_detail&news\\_id=33](http://www.mithracro.com/index.php?route=news/news_detail&news_id=33)。

### 4. 電荷異構物 (Charge variants)

抗體分子因蛋白質轉譯後修飾變化造成攜帶電荷的差異，於抗體分子所帶電荷差異造成的異質性稱為電荷異構物 (Charge variants) (如圖2所示)<sup>[1]</sup>。更廣泛的定義則是在離子交換層析或等電點電泳分離上，能與主成分之層析峰分開的異構物，統稱電荷異構物。這些異構物可能會影響抗體藥物的穩定性、藥效、免疫原性或藥物動力學，特徵性地識別和分離電荷異構物是至關重要的。於前臨床試驗研究發現，抗體藥物產生電荷變化對藥效、藥物代謝等方面的影響如下：1. 當電荷變異超過一個pH單位時，會影響藥物在組織分佈及藥物動力學；2. 增加正電荷，會提高藥物於組織停留，降低血液中藥物清除的速度；3. 降低正電荷，會減少藥物於組織停留，提高血液中藥物的清除<sup>[4]</sup>。

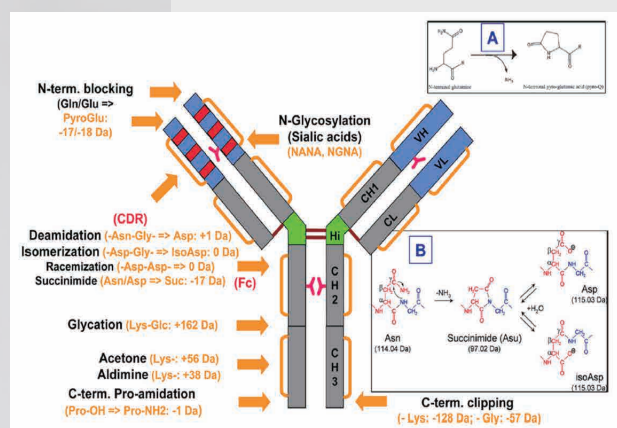


圖2. 修飾所形成之電荷異構物示意圖<sup>[1]</sup>(Anal. Chem., 2013, 85 (2), 715-736)。

以陽離子交換層析分離方法 (CEX) 為例，抗體藥物之主成分波峰為中心，出現在主成分波峰之前稱為酸性異構物 (Acidic variants)，主成分波峰之後稱為鹼性異構物 (Basic variants)，如圖3<sup>[5]</sup>所示，除了部分異構物來自結構變化而不帶有電荷差之外，一般酸性異構物有較低的pI值，鹼性異構物則相反，有較高的pI值，表1<sup>[6]</sup>列出因轉譯後修飾或是發生化學降解所形成之酸鹼異構物種類，相對的主成分為帶有1.C端之離胺酸截斷、2. N端 Pyroglutamine (Pyro-Glu)、3. CH<sub>2</sub>區域之Asn上有N-醣鏈 (N-linked glycans) 之抗體藥物。

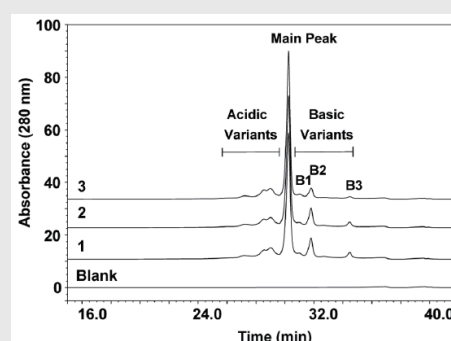


圖3. 酸性異構物和鹼性異構物於陽離子交換層析法出現之區域<sup>[5]</sup>(Mab. 2011, 3:6, 577-583)。

表1. 常見之修飾及化學降解所形成之酸性與鹼性異構物<sup>[6]</sup> (MAbs. 2012, 4(5), 578-585)。

酸性異構物 (Acidic variants)	鹼性異構物 (Basic variants)
Sialic acid	C-terminal Lys
Deamidation	N-terminal Gln
Non-classical disulfide linkage	Isomerization of Asp
Trisulfide bonds	Succinimide
High mannose	Met oxidation
Trisulfide bonds	Amidation
Glycation	Incomplete disulfide bonds
Modification by maleuric acid	Incomplete removal of leader sequence
Cysteinylation	Mutation from Ser to Arg
Reduced disulfide bonds	glycosylation
Non-reduced species	Fragments*
Fragments*	Aggregates

\*Fragments是酸性或鹼性異構物隨其序列特性而定

#### 4.1 酸性異構物 (Acidic variants)

常見的酸性異構物有：唾液酸 (Sialic acid)、脫醯胺化反應 (Deamidation)、非典型雙硫鍵連接 (Non-classical disulfide linkage)、高甘露醣型 (High mannose)、醣化異構物 (Glycation)。

##### • 唾液酸 (Sialic acid)

抗體上 Asn 殘基的末端醯胺上帶有 N-醣鏈 (N-linked glycans) 的修飾，通常發生於 N-X-S/T 胺基酸序列中 (其中 X 可為除了 Proline 外之任何胺基酸)。其醣基的核心結構為 Man-GalNAc-GalNAc，在其醣基末端帶有負電的 Sialic acid，Sialic acid 主要有兩個結構，分別為 Neu5Ac (以哺乳類細胞株表現之單株抗體為主) 與 Neu5Gc (以其它非人類細胞株表現之單株抗體為主)，如圖 4<sup>[7]</sup> 所示，此外研究指出 N-醣基末端若帶有 Sialic acid 將可延長抗體藥物之半衰期<sup>[7]</sup>。

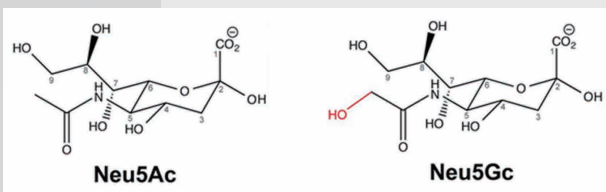


圖 4. Sialic acid 主要之兩種結構示意圖<sup>[7]</sup>(J. Virol. 2014, 88, 7696-7699)。

##### • 脫醯胺化反應 (Deamidation)

抗體藥物之天門冬醯胺酸 (Asn) 發生降解反應，被轉化為天門冬胺酸 (Asp) 或是異天門冬胺酸 (isoAsp)，天門冬醯胺酸具有之鹼性胺基酸側鏈含有氨基 (-NH<sub>2</sub>)，在抗體藥物製造和保存過程中，易失去氨基 (-NH<sub>2</sub>)、形成羧基 (-COOH)，由 -CONH<sub>2</sub> 轉變為 -COOH，穀氨醯胺 (Glutamine) 也有此種情況，反應過程如圖 5<sup>[8]</sup> 所示。抗體藥物之 CDR 區域如果發生脫醯胺化反應 (Deamidation) 可能會影響藥物的效力 (Potency) 或是抗原結合效率 (Binding efficiency)。

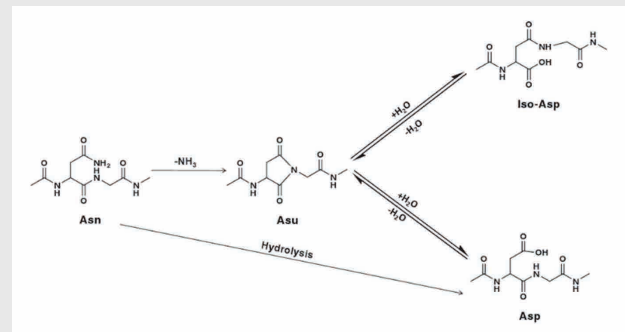


圖 5. 脫醯胺化反應 (Deamidation)<sup>[8]</sup>(Characterization of Protein Therapeutics using Mass Spectrometry, 163-206)。

##### • 醣化異構物 (Glycation)

醣化反應 (Glycation) 是抗體藥物於生產過程與培養基中之葡萄糖 (Glucose) 反應形成共價結合產物 (Covalent adducts) 之結果，此反應發生於還原醣與離胺酸 (Lysine) 殘基或是胜肽 N 端之一級胺基上，會形成酸性異構物之結構，如圖 6<sup>[9]</sup> 所示。

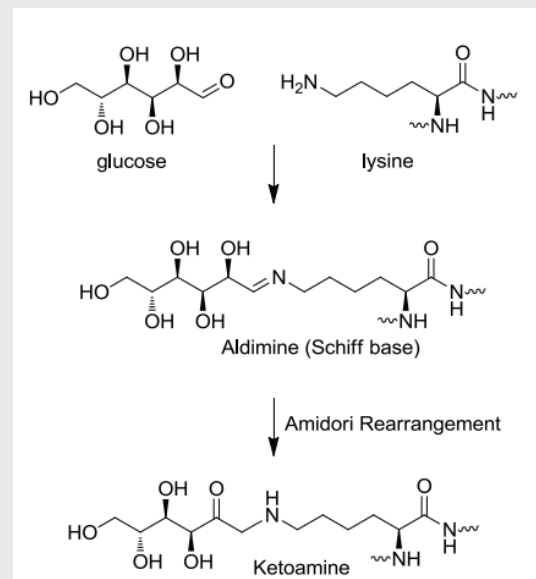


圖 6. 醣化反應 (Glycation) 示意圖<sup>[9]</sup>(J Pept Sci. 2006, 12(4), 291-6)。

##### • 其他酸性異構物

除了含有唾液酸 (Sialic acid) 及發生脫醯胺化反應 (Deamidation) 造成電荷差異產生酸性異構物外，在 CEX 上還可以發現其他因為構型差異而出現在主成分波峰之前的廣義酸性異構物，例如非典型雙硫鍵連接 (Non-classical disulfide linkage)

linkage)、三硫鍵形成 (Trissulfide bonds)、高甘露醣型 (High mannose) 之寡聚醣抗體異構物等。

#### 4.2 鹼性異構物 (Basic variants)

常見的鹼性異構物包含：C端之離胺酸不完全截斷 (Incomplete lysine clipping)、N端穀氨醯胺無環化 (Glutamine)、異構化反應 (Isomerization) 與琥珀醯亞胺 (Succinimide-Asu) 反應、氧化異構物 (Oxidation variants)。

##### • C端之離胺酸不完全截斷 (Incomplete lysine clipping)

抗體藥物C端之離胺酸截斷通常被認為不會影響抗體藥物之安全、純度或有效性，如果C端仍含有離胺酸或是離胺酸移除不完全，會使抗體容易帶有正電荷，形成鹼性異構物。

##### • N端穀氨醯胺 (Glutamine) 無環化

抗體藥物重鏈 (heavy chain) 或是輕鏈 (light chain) 之N端的穀氨醯胺 (Glutamine) 及穀胺酸 (Glutamic acid) 轉變為pyroglutamate，如圖7<sup>[10]</sup>所示，如此轉變有時會自然發生於抗體藥物的N端，此反應一般也被認為對抗體藥物之安全、純度或有效性之影響有限，抗體異構物未發生N端Pyroglutamate (Pyro-Glu) 環化反應時，N端為之穀氨醯胺 (Glutamine) 殘基，使異構物本身所帶之pI值較高，相對於完全環化之主成分分子，其為鹼性異構物。

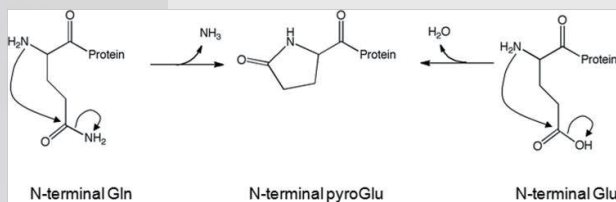


圖7. 穀氨醯胺 (Gln) 及穀胺酸 (Glu) 轉變為Pyroglutamate 示意圖<sup>[10]</sup>(J Biol Chem. 2011, Apr 1, 286(13), 11211–11217)。

##### • 異構化反應 (Isomerization) 與琥珀醯亞胺 (Succinimide-Asu) 反應

Asp經過Asu中間物轉變為isoAsp，其形成之Asu與IsoAsp異構物都是屬於鹼性異構物。

##### • 氧化異構物 (Oxidation variants)

氧化 (Oxidation) 為化學修飾，發生於Methionine (Met) 與Tryptophan (Trp) 胺基酸上，在抗體藥物之製造或是保存過程中，常見的氧化位點在Fc區域之Met252與Met428，而CDR區域之Met氧化則不常見。以氧化物誘導下的測試實驗發現，氧化會影響藥物的活性 (CDR區域之Trp氧化會加速活性的喪失) 及穩定度，進而影響到抗體藥物的半衰期。抗體藥物含有氧化的異構物通常出現在陽離子交換層析主成分波峰之後，屬於構型造成之鹼性異構物之一。

##### • 其他鹼性異構物

於表1所列之鹼性異構物，除了上述的電荷及化學修飾所形成的鹼性異構物，其它如：醯胺反應 (Amidation)、不完全雙硫鍵 (Incomplete disulfide bonds)、Ser 變異為 Arg 等，均有研究結果顯示這些修飾或是化學降解反應屬於鹼性異構物。

## B. 抗體異質性研究分析方法:

常用於鑑定異構物的結構特性分析 (Structural characterization) 方法有：1. 電泳 (Electrophoresis- IEF、cIEF、offgel-IEF與CE-SDS) 與液相層析技術 (Liquid chromatography- IEX、RP與HIC)、2. 質譜技術 (Mass spectrometry)。

### 1. 電泳 (Electrophoresis) 及液相層析技術 (Liquid chromatography)

電泳 (Electrophoresis) 及離子交換液相層析技術 (Ion exchange chromatography) 分析方法是依蛋白質所帶之電荷或是構型改變來分離異構物，而抗體藥物因異構物的存在，使得分析所得到之數據或是層析圖譜並不是單一波峰，分離電荷異構物在等電聚焦電泳圖上可能會出現多個條帶 (Band)；或是在離子交換層析圖 (IEX) 主峰前後出現小波峰，如圖8<sup>[11]</sup>所示，分析方法是依抗體所帶之電荷 (Charge: IEF、CEX)、質量大小 (Size: SDS-PAGE、SEC、CE-SDS) 及疏水性

(Hydrophobicity: RP-HPLC) 的性質進行分離。其中陽離子交換層析(Cation exchange chromatography)是一常使用的分析技術，可以用來分離帶有電荷或構型差異的異構物，利用動相中鹽類離子強度或是pH的梯度變化來達到分離目的。CEX 可以於中性環境下進行微量異構物的分離，因此異構物並不會喪失其活性，可以收集這些微量異構物進行生物活性(Biological activity) 分析；此外，收集的微量異構物也可以進一步搭配質譜作修飾鑑定，所得到之數據可以與 CEX 的波峰位置相互驗證異構物的種類。

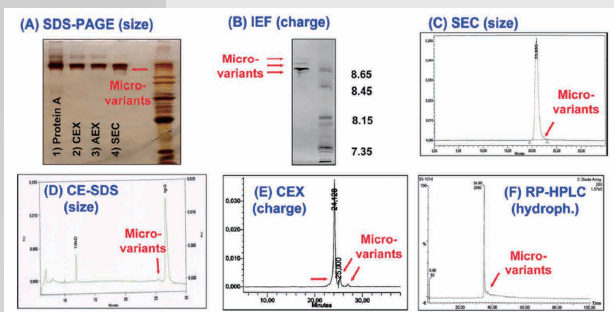


圖8. 電泳及離子交換液相層析圖<sup>[1]</sup>(Anal. Chem., 2013, 85 (2), 715–736)。

## 2. 高解析質譜儀 (High resolution MS)

以高解析質譜儀分析抗體藥物，依前處理的不同可分為蛋白質階段 (Protein level) 及胜肽階段 (Peptide level)，在這兩個階段可以分別得到不同之結構資訊。在蛋白質階段(Protein level) 的測試方法有 Top-down (Intact MW) 及 Middle-down (Subunit MW)；在胜肽階段 (Peptide level) 的測試方法有 Middle-up 及 Bottom-up (Peptide mapping)，如圖9<sup>[1]</sup> 所示。

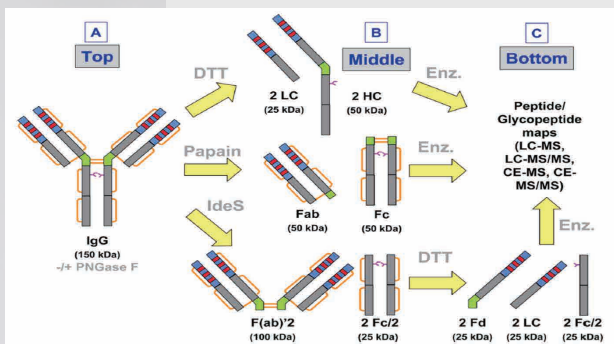


圖9. Top-down、Middle-down、Middle-up及Bottom-up 流程圖<sup>[1]</sup>(Anal. Chem., 2013, 85 (2), 715–736)。

## 2.1 蛋白質階段 (Protein level)

### • Top-down (Intact MW)

分子量的測定經常是蛋白質鑑定分析的第一步，對抗體藥物的品質確認來說相當重要。在蛋白質階段測試所具有的優點是蛋白質的樣品前處理相對少，可以保留蛋白質最完整的原始狀態，人為 (Artifact) 導入之修飾也較少。高解析質譜可以測得蛋白質分子量(Intact MW)，用以分析完整的抗體分子 (約150 kDa)，如圖10<sup>[11]</sup>所示；Top-down 指利用串聯質譜技術對完整蛋白質進行碎裂，其碎裂的方式有高能碰撞裂解(HCD)、電子轉移解離 (ETD)、電子捕捉解離 (ECD)、紅外線輔助解離 (IRMPD)，這些碎裂方法對於分析蛋白質上的修飾有很大的幫助，可透過完整蛋白質之分子量及其碎裂圖譜鑑定蛋白質特徵。

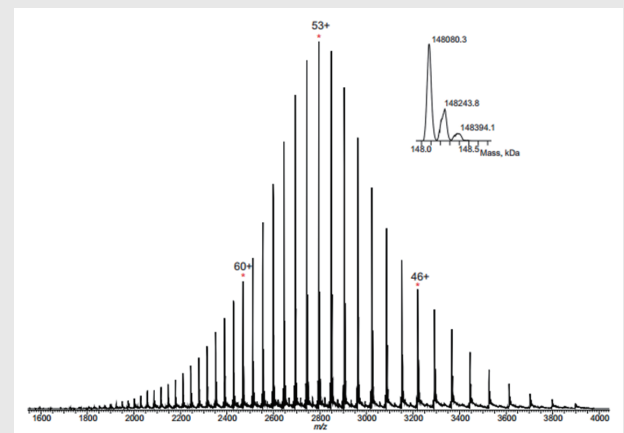


圖10. Human IgG 經質譜分析與 Deconvolution 運算後，可得到帶有G0F/G0F、G0F/G1F、G1F/G1F修飾<sup>[11]</sup>(Mol. Cell Proteomics. 2012 Dec, 11(12):1758-6)。

### • Middle-down (Subunit MW)

Middle-down 也屬於蛋白質階段 (Protein level) 的分析方法之一，與Top-down的不同在於先將完整蛋白質使用還原劑或是酵素水解為較小的subunit進行分子量測定。1.將蛋白質經過DTT 還原 (Reduction) 為輕鏈 (Light chain, 約25 kDa) 及重鏈 (Heavy chain, 約50 kDa)；2. 使用木瓜酵素 (Papain) 將完整之蛋白質切為 Fab (約50 kDa) 及 Fc (約50 kDa)，進行分子量測定；3. 使用 IdeS 酵素，專一性比木瓜酵素相

對好，可將完整之蛋白質切為 F(ab)'<sub>2</sub> (約 100 kDa) 及 2Fc/2 (約 25 kDa)，可進一步使用 DTT 還原，得到 Fd、Fc/2 及 LC (約 25 kDa)，如圖9 所示。使用 IdeS 搭配還原反應可得到三個約為 25 kDa 的片段，利用質譜分析可以得到精確分子量，其優點是可以鑑定到分子量差異非常小的修飾，如 Deamidation(+1Da)，當分子量大於 25 kDa 以上，差異小於 2Da 之修飾不容易區分。Middle-down 質譜方法為利用串聯質譜技術對分子量約為 25 kDa 的片段進行碎裂，可獲得蛋白質 N 端及 C 端序列資訊，此方法比 Edman degradation 速度快且樣品用量少，更重要的是，當 N 端帶有修飾時仍可以使用 Top-down 進行分析。

## 2.2 胜肽階段 (Peptide level)

### • Middle-up / Bottom-up

Middle-up 及 Bottom-up 屬於胜肽階段 (Peptide level) 之分析方法，將蛋白質使用還原劑或是酵素水解為 subunit 後，用酵素消化為更短之胜肽混合物，經過液相層析等技術將胜肽混合物分離，以質譜偵測得到一次及二次質譜圖，根據這些數據並搭配資料庫搜尋，得到胜肽正確的序列，Mascot 搜尋引擎可以進一步利用 Error tolerant search 的功能尋找蛋白質上未知的修飾或是胺基酸變異。在胜肽階段分析時獲得的吸收光譜圖 (UV) 或是質譜圖 (MS) 都可用以建立胜肽圖譜 (Peptide mapping) 做為抗體藥物生產每個批次 (Lot-to-lot QC) 之間的品質確認，並且監測胺基酸是否發生改變、是否有修飾或有化學降解異構物；此方法亦可用於生物相似藥物 (Biosimilar) 的比對性研究，如圖 11<sup>[12]</sup> 所示。

以蛋白質階段 (Protein level) 分析方法而言，其最大優點在於保留了原始的蛋白質狀態且不易因人為因素產生變異，但針對分子量差距小之變異或序列異構物則不易區分，因此可進一步使用胜肽階段 (Peptide level) 的方式鑑定這些差異非常小的分子量或是含量偏低之異構物身分；兩種測試方式通常可以得到互補的結果。一般

來說，異構物於蛋白質產品中含量相當低，鑑定不易，因此分析時利用電泳或是液相層析，分離並收集微量異構物後搭配高解析質譜儀做更詳細的鑑定是常見的分析方法。

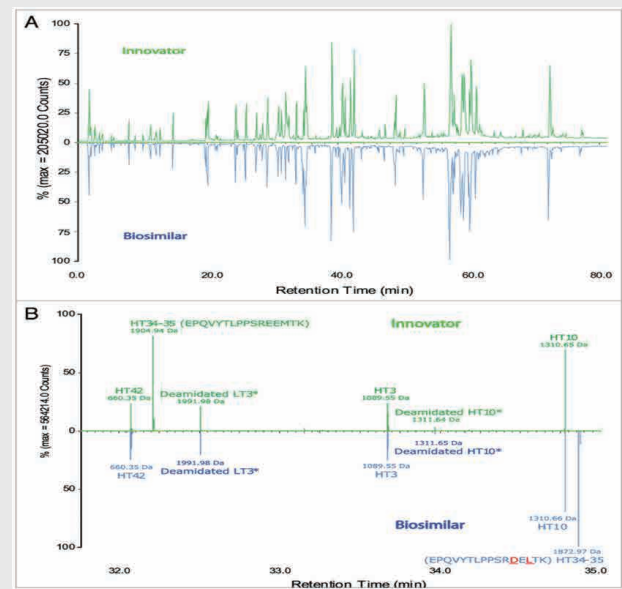


圖 11. 胜肽譜圖：單株抗體參考藥品及其生物相似藥之對照性比對<sup>[12]</sup>(MAbs. 2010, Jul-Aug, 2(4), 379-394)。

## 結論

抗體藥物於製造或是保存的過程中，會因修飾或是化學降解產生異構物，使得抗體藥物會有異質性 (Heterogeneity)，而異質性是蛋白質重要的特性之一，無可避免。如醣基化 (Glycosylation) 為天然且必要的修飾，抗體的醣基化會影響抗體依賴型細胞毒殺作用 (ADCC)，因此如何鑑定抗體藥物的特徵以及分析抗體藥物中含量稀少的異構物是非常重要的。部分修飾已被認為不影響抗體藥物的有效性，但許多變異對個別的抗體藥物的影響尚未清楚，一般而言，法規單位會要求蛋白質藥物在生產開發過程中，必須使用適當的分析方法對其物化特性與產品相關的異構物有全面性的了解，以確保蛋白質藥物的安全性與有效性。

## 參考文獻：

1. Alain Beck, Elsa Wagner-Rousset, Daniel Ayoub, Alain Van Dorsseleer, and Sarah Sanglier-Cianf é rani. Characterization of Therapeutic Antibodies and Related Products. *Anal. Chem.*, 2013, 85 (2), 715–736
2. 醣蛋白分析策略-單株抗體醣類分析簡介, 明生生物科技電子報 2015, Vol.1, No.2
3. 分析雙硫鍵鍵結之質譜方法介紹, 明生生物科技電子報 2016, Vol.2, No.3
4. Boswell CA, Tesar DB, Mukhyala K. Effects of charge on antibody tissue distribution and pharmacokinetics. *Bioconj Chem*, 2010, 21(12), 2153-2163
5. Timothy Kaschak, Daniel Boyd, Franklin Lu, Gayle Derfus, Brian Kluck, Bartek Nogal, Craig Emery, Christie Summers, Kai Zheng, Robert Bayer, Ashraf Amanullah and Boxu Yan. Characterization of the basic charge variants of human IgG1. *Mab*. 2011, 3:6, 577-583
6. Yi Du, Alison Walsh, Robin Ehrick, Wei Xu, Kimberly May and Hongcheng Liu. Chromatographic analysis of the acidic and basic species of recombinant monoclonal antibodies, *MAbs*. 2012, 4(5), 578-585
7. Thilo Stehle, and Zaigham M. Khan. Rules and Exceptions: Sialic Acid Variants and Their in Determining Viral Tropism, *J. Virol.* 2014, 88, 7696-7699
8. Jingjie Mo, Asrienne A. Tymiak and Guodong Chen. Characterization of Protein Therapeutics using Mass Spectrometry, 163-206
9. Mennella C, Visciano M, Napolitano A, Del Castillo MD, Fogliano V. Glycation of lysine-containing dipeptides. *J Pept Sci.* 2006, 12(4), 291-6
10. Y. Diana Liu, Andrew M. Goetze, Randal B. Bass, and Gregory C. Flynn. N-terminal Glutamate Pyroglutamate Conversion in Vivo for Human IgG2 Antibodies. *J Biol Chem.* 2011, Apr 1, 286(13), 11211–11217
11. Luca Fornelli, Eugen Damoc, Paul M. Thomas, Neil L. Kelleher, Konstantin Aizikov, Eduard Denisov, Alexander Makarov, and Yury O. Tsybin. Analysis of Intact Monoclonal Antibody IgG1 by Electron Transfer Dissociation Orbitrap FTMS. *Mol Cell Proteomics.* 2012 Dec, 11(12): 1758-67

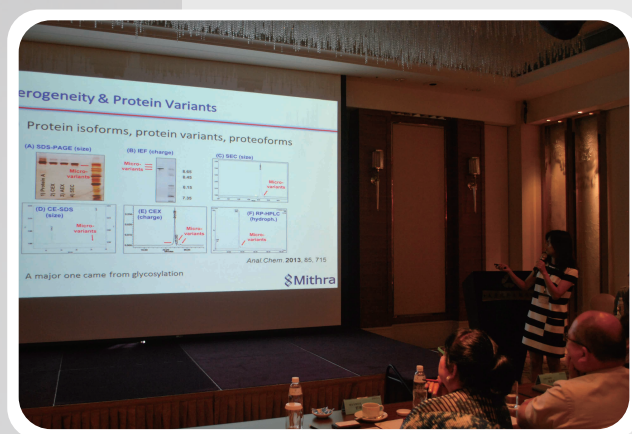


12. Hongwei Xie, Asish Chakraborty, Joomi Ahn, Ying Qing Yu, Deepalakshmi P. Dakshinamoorthy, Martin Gilar,1 Weibin Chen, St. John Skilton and Jeffery R. Mazzeo. Rapid comparison of a candidate biosimilar to an innovator monoclonal antibody with advanced liquid chromatography and mass spectrometry technologies. *MAbs*. 2010, Jul-Aug, 2(4), 379–394

## 焦點新聞-

### ◆ 2016明生生技蛋白質藥物開發專題研討會圓滿落幕!

明生公司9月26日於大倉久和大飯店主辦蛋白質藥物開發專題研討會已圓滿落幕，此次研討會特別感謝金樺 陳佩君博士、聯亞 陳郁鴻經理、永昕 溫國蘭博士，與來賓分享他們在蛋白質藥物開發過程中，專業領域項目的開發經驗與歷程；明生生物科技 黃聖聿博士為大家介紹蛋白質藥品異質性研究的分析策略，是藥物品質監控的必要項目。感謝講者們寶貴的經驗分享與精彩的演說，同時也要感謝蒞臨嘉賓給予的各項建議與指教，我們會持續地努力與精進，提供更全面性的蛋白質藥品分析解決方案。此次研討會有逾百位嘉賓參與，集合了國內重要生技研發單位，與超過40家的生技公司及蛋白質藥廠的同仁共襄盛舉；會中討論的氣氛熱絡，落幕後的合作交流也逐漸開啟，相信生技界的夥伴都相當期待，國內廠商開發的蛋白質藥品獲得藥證成功上市，為生技醫藥發展寫下新頁。



### ◆ 2016 AOHUPO-演講邀請

明生生技蛋白質科技處黃聖聿 處長應邀於9月22-23日在南投日月潭舉辦之第八屆AOHUPO研討會進行專題演講。黃博士在AOHUPO Initiative - Proteomics at Pharma蛋白質體學藥物分析議程中，介紹新穎性蛋白質雙硫鍵分析，題目為Automatic Disulfide Bond Analysis for Biopharmaceutical Characterization and Venomic Study。內容介紹近年PSS團隊於分析化學期刊所發表之多篇雙硫鍵分析技術，可應用在新穎性蛋白質或是蛋白質藥品的結構鑑定分析，有效率地判斷蛋白質藥物的品質。



## 市場焦點-

### ◆ 2016 歐美生物藥品與生物相似藥核准現況

FDA今年度已核准了18個新藥，其中6個是單株抗體藥物，EMA亦核准了6個抗體新藥與數個蛋白質新藥；在生物相似藥方面，FDA核准了3個生物相似藥，包含單株抗體藥物(infliximab, adalimumab)與Enbrel(etanercept)之生物相似藥，EMA則核准2個生物相似藥:單株抗體infliximab與etanercept。依目前生物藥品臨床試驗，藥證申請與核准件數來看，蛋白質新藥的開發趨勢成長相當顯著，同時間各大藥廠在挾著過去開發生產的經驗，套用在生物相似藥的研發上，迅速地仿製各項專利到期的暢銷藥物，無論是韓國大藥廠的積極投產，或是歐美大廠間的相互仿製，一再顯見蛋白質藥品將是未來製藥界著重的項目。雖然成功案例不少，但也有遭到審查單位不予核准的例子，近日FDA拒絕了Sandoz的Neulasta生物相似藥(原廠藥由Amgen開發製造)申請，代表著即使生物相似藥開發成功上市的機會較新藥為高，仍需證明其與原廠藥在臨床上無顯著差異，才能符合法規單位對生物相似藥的要求。

## 參展資訊-

### ◆ 2016 BioJapan 展會報導

明生公司於10月12-14日遠赴日本參加於橫濱舉辦之BioJapan 2016展會，會場內看到許多日本國內與國際大藥廠的展出，參觀人潮絡繹不絕。日本是相當重要的藥品開發與消費市場，展會吸引多家國際藥廠與藥品開發商參訪。明生亦積極透過國際間委託案的合作，瞭解國際藥品市場趨勢，同時數據文件經國外法規單位認可，維持實驗室對高品質的要求。



### ◆ 2016 TAA 抗體藥物研究開發研討會

明生公司本次參與台灣抗體協會主辦之研討會(Oct. 12, 2016)，於會場上展示明生蛋白質分析完整的服務項目。會中國內外講者分享抗體藥物開發的成果，無論在新標的藥物篩選，產程的開發優化，或是臨床前試驗的設計規劃等，說明生物藥品的開發過程需嚴密的規畫，且產品的品質與物化特性分析等，又是必要的關鍵因素之一。此次展出的攤位活動，提供實驗室各項專業服務的領域介紹，與完整的藥品分析服務的解決方案，感謝與會者的蒞臨與指教。

