

**ICH Q6B: 生物技術／生物製劑檢驗程序
與允收標準之規格要求(草案)**

**(Specifications: Test Procedures and
Acceptance Criteria for
Biotechnological/Biological Products)**

衛生福利部食品藥物管理署

中華民國 110 年 10 月

前言

國際醫藥法規協和會 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 於 1999 年發布 ICH Q6B (Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products) 指引，針對重組或非重組細胞培養表現系統生產之蛋白質及多肽產品制定一般性原則，其討論議題涵蓋製程控制、原料成分、最終產品和安定性規格，並基於安全性、製程一致性、純度、分析方法、產品管理和臨床數據提供相關建議。

目錄

一、 引言	5
(一) 目的	5
(二) 背景	5
(三) 適用範圍	5
二、 制定規格要求時須考量的原則	6
(一) 特性分析	6
1、物化特性	6
2、生物活性	7
3、免疫特性	8
4、純度、不純物、汙染物	9
5、數量	10
(二) 分析上的考量	11
1、參考標準品與標準物質	11
2、分析程序的驗證	11
(三) 製程管制	11
1、製程相關的考量	11
2、製程中的允收標準與啟動門檻	12
3、原料與賦形劑的規格要求	12
(四) 藥典的規格需求	12
(五) 放行限度與架儲期限度	13
(六) 統計學概念	13
三、 規格要求的辯證	13
四、 規格要求	14
(一) 原料藥的規格要求	15
1、外觀敘述	15
2、鑑別	15
3、純度與不純物	15

4、效價	16
5、數量	16
(二) 成品的規格要求	16
1、外觀敘述	16
2、鑑別	17
3、純度與不純物	17
4、效價	17
5、數量	17
6、一般檢測	18
7、特殊劑型的額外檢測	18
五、名詞彙編	18
六、附錄	20
(一) 物化特性分析	20
1、結構分析與確認	20
2、物化特性	21
(二) 不純物	22
1、製程相關不純物與污染物	23
2、主成分相關不純物(包含降解產物)	23

Q6B：生物技術／生物製劑檢驗程序與允收標準之規格要求

一、引言

(一) 目的

本指引的目的係在可能範圍內對生物技術／生物製劑提供建立一致性國際規格要求以及進行辯證的通用性原則，以利上市許可申請。

(二) 背景

「規格要求」(specification) 一詞在此定義為一系列的檢測、分析流程的參考參數、適當的允收標準等，其內容為數據的極限或範圍，以及所作檢測的其他相關條件等。任一原料藥 (drug substance)、成品 (drug product)，以及其製造過程中所用的材料均須符合其規格要求所涵蓋的一整套基準方能依其預期用途作應用。所謂「符合規格要求」係指原料藥或成品依申請所列檢測程序作檢測時，其結果能符合允收標準。規格要求為關鍵性的品質標準，由製造廠提出並作辯證，再由主管機關批准作為審核條件。

規格要求是確保製劑品質與穩定性整體管控策略的一環。管控策略的其他環節包括開發期間對製劑進行完整的特性分析 (其後以所辨識之特性作為制定大部分規格要求的基礎)，以及符合藥品優良製造規範 (Good Manufacturing Practices)、採用確效的製程、原料檢測、製程中檢測 (in-process testing)、安定性試驗等。

制定規格要求係為了確認原料藥與成品的品質，故應著眼於找出針對驗證製劑安全性與療效 (efficacy) 有意義的分子或生物特徵分析，而非完整地建立製劑的特性分析。

(三) 適用範圍

本指引所提原則適用於蛋白質與多肽，以及其衍生物和成分中含有蛋白質或多肽的產物 (如共軛物)。這些蛋白質與多肽係由重組 (recombinant) 或非重組細胞表現系統所生成，可以進行高度純化並透過分析程序作特性分析。

本指引所列舉的原則亦適用於其他類型的產品，比如從組織與體液中分離而出之

蛋白質與多肽。製造廠應洽詢主管機關以確認本指引是否適用其產品。

本指引並未涵蓋抗生素、合成肽（synthetic peptide）與多肽、肝素、維生素、細胞代謝物、DNA產品、過敏原萃取液、傳統疫苗、細胞、全血、細胞血液成分等。化學物質的規格要求與其他條件由ICH指引「新原料藥與新成分藥品檢驗程序與允收標準之規格要求：化學物質」（Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drugs Substances and New Drug Products: Chemical Substances）另行規範之。

本指引並未對特定檢測程序或允收標準提出建議，亦不適用於規範臨床前及／或臨床試驗的材料。

二、制定規格要求時須考量的原則

（一）特性分析

以適當方式對一項生物技術／生物製劑作特性分析（characterization），包括確認其物化（physicochemical）性質、生物活性、免疫化學性質、純度、所含不純物等，對於制定相關規格要求有其必要性。允收標準應以臨床前試驗及／或臨床試驗所用製劑批次的數據、用以驗證製程穩定性之製劑批次的數據、安定性試驗的數據、相關開發數據等為基礎來制定。

製劑開發階段須詳細進行特性分析，且在製程有重大變更時亦須在必要處作關鍵分析。若有適當的參考標準可資應用，檢附的申請資料中須將製劑與該參考標準作比較。在可行而且有相關性的前提下，應將製劑與相似的天然產物相比較。此外，提出申請前製造廠須握有經適當特性分析的廠內（in-house）標準物質，以在量產製劑時供生物與物化檢測對比之用。分析技術不斷推陳出新，現有技術亦不斷改良，若符合所需可引入並應用。

1、物化特性

針對物化特性進行分析的計畫通常須涵蓋目標主成分的組成、物理性質、基本結構等方面。某些情形下，可透過適當的物化方法取得關於目標主成分的高級結構（higher-order structure）資料（其可信度一般係透過生物活性推斷之）。

活的有機體係透過生物合成途徑製造蛋白質，使得蛋白質在結構上具有一定程度

的異質性 (heterogeneity)。因此目標主成分可能呈現多種轉譯後修飾 (post-translational modification) 的型式，譬如醣型 (glycoform)。這些型式的蛋白質可能更具活性，也可能對主成分的安全性與療效無不良影響 (請參閱二(一)4.純度、不純物、汙染物)。製造廠須列舉申請的目標主成分有哪些異質型式，並證明其與臨床前和臨床試驗中所用的批次具一致性。若能證明目標主成分在異質型式方面具一致性，可無需對個別型式的活性、療效、安全性 (含免疫原性) 作評估。

原料藥的生產及／或存放過程也可能是目標主成分產生異質性的成因。因為目標主成分的異質性對品質有決定性的影響，所以有必要分析異質性的程度和變化以確保各批次的目標主成分具一致性。只要目標主成分的異質體在活性、療效、安全性等方面符合期望，即可視為主成分相關活性成分 (product-related substance)。若因為製程改變或降解等原因導致目標主成分的異質性與臨床前和臨床試驗中不同，則須評估此差異是否具顯著性。

物化特性的分析方法列於附錄之物化特性分析。分析技術不斷推陳出新，現有技術亦不斷改良，若符合所需可引入並應用。

針對批次放行的需求 (lot release；請參閱規格要求章節)，製造廠應挑選一組分析方法並辯證選擇該分析方法的理由。

2、生物活性

評估生物學性質也是完整進行特性分析的必要步驟。其中一項重要的性質是生物活性，亦即使製劑得以達成預期的生物學效果的特定能力。

製造廠須提出一項合格的生物分析法 (biological assay) 以測量生物活性。以下列舉數例：

- (1) 應用動物模式的生物分析法，即測量生物體對製劑的生物學反應。
- (2) 應用細胞培養物的生物分析法，即測量細胞層面的生物化學反應或生理反應。
- (3) 測量生物活性性質，比如酵素反應率或因免疫交互作用而起的生物學反應的生物分析法。

其他方法，譬如配體結合分析 (ligand binding assay) 與受體結合分析 (receptor binding assay)，也是可行的選擇。

效價 (potency; 須以有單位的數值表示) 乃是將製劑的相關生物學性質量化後所得之生物活性測量值, 而數量值 (quantity; 以質量單位表示) 則是蛋白質含量的物化 (physicochemical) 測量值。並非任何分析皆須模擬臨床情境下的生物活性, 但仍應以藥效動力或臨床試驗建立預期的臨床反應和生物分析法所測得的生物活性兩者間的相關性。

生物分析的結果須以適合採用的分析方法並符合國際或國家參考標準的活性單位來計數。若無可資依循的參考標準, 應選擇經過詳細特性分析的材料作為自訂的參考標準, 並將各批次製劑的分析結果以自訂的單位呈報。

在分子比較複雜的情況下, 雖然能取得豐富的物化資料, 卻往往難以對高級結構 (higher-order structure) 作確認。不過, 高級結構可由生物活性推測得知。此時, 以信賴界限 (confidence limits) 較大的生物分析結合特定的量化方法是可以接受的做法。須注意的是唯有下列情況可以用物化檢測取代生物分析, 以測量製劑的生物活性:

- (1) 可以透過物化分析充分取得關於該製劑包括高級結構在內的物化訊息, 並確認與生物活性間的相關性。
- (2) 該製劑已有完善的生產歷史。

若僅以 (具適當相關性的) 物化分析測量生物活性, 其結果應以質量表示。

針對批次放行的需求 (請參閱規格要求章節), 製造廠應挑選具相關性的量化分析方法 (生物分析及/或物化分析) 並辯證選擇的理由。

3、 免疫特性

若目標主成分屬於抗體類, 須對其免疫特性作完整分析。在可行的狀況下, 應以純化的抗原及抗原特定區位(region)執行結合分析(binding assay), 以確認其親和力、親留力、免疫反應性 (含交叉反應性) 等性質。此外在可行的情況下亦應以生物化學方式定義該標靶分子的結合表位(epitope)。

針對某些原料藥或成品有必要以免疫化學的方法 (例如ELISA、西方墨點法等) 進行檢驗, 透過能夠辨識蛋白分子上不同表位的抗體來檢測蛋白質的免疫特性如: 鑑別(identity)、均質性 (homogeneity)、純度 (purity), 或用以對該蛋白質進行定量。

若免疫特性包含批次放行的基準，須檢附所有與該抗體相關的資訊。

4、純度、不純物、汙染物

(1) 純度

在分析上，絕對純度以及相對純度的計算均有相當難度，而且所用的分析方法對結果影響極大。生物製劑的純度歷來是以比活度（specific activity，即每毫克生物製劑具多少單位的生物活性）來表示，而比活度亦受分析方法強烈影響。因此，原料藥或成品的純度須綜合數種分析方法作計算。

因為生物技術／生物製劑具有獨特的生物合成製程與分子特徵，其原料藥可能含有多種分子實體（molecular entity），或同一種分子實體的多種變體(variants)。若這些分子實體是透過預期的轉譯後修飾程序而得，即可視為目標主成分的一部份。若目標主成分在生產過程及／或儲存期間出現變體，且其變體具有與目標主成分可相比擬的特性，應將其變體視為主成分相關活性成分而非不純物（請參閱二(一)1.物化特性）。

主成分相關活性成分的個別及／或團體性允收標準，須酌情設定之。

針對批次放行的需求（請參閱規格要求章節），應選擇一組適當的分析方法計算純度，並辯證選擇的理由。

(2) 不純物

製造廠除計算原料藥及成品的純度外（該原料藥及成品或許含有目標主成分以及數種主成分相關活性成分），亦須對可能存在的不純物進行分析。存在的不純物可能與生產程序相關，亦可能與主成分相關。此外，不純物可能呈已知的結構，或僅經過部分特性分析，或完全未經鑑別。若產生一定量的不純物，應盡可能對不純物進行特性分析，並盡可能評估其生物活性。

製程相關的不純物包括在生產過程中生成的不純物，即細胞受質（例如宿主細胞蛋白、宿主細胞DNA）、細胞培養物（例如誘導物、抗生素、培養基的成分等）、下游加工的產物（請參閱六(二)1.製程相關不純物與汙染物）等。主成分相關的不純物（例如先驅物質、特定降解產物等）則是生產及／或儲存期間出現的分子變體，在活性、療效、安全性等方面與目標主成分不堪比擬者。

此外，不純物的允收標準須以用於臨床前與臨床試驗的批次所得的數據，以及評估量產一致性的批次所得的數據為基礎來制定。

不純物（製程相關與主成分相關）的個別及／或團體性允收標準，須酌情設定之。特定情況下可無須設定某些不純物的允收標準（請參閱二(三)製程管制）。

茲於附錄之不純物章節列舉數種可用於檢測不純物的分析方法。因為分析方法不斷推陳出新，而既有方法亦不斷改良，只要合適便可採用。

針對批次放行的需求（請參閱規格要求章節），應選擇一組適當的分析方法檢測不純物，並辯證選擇的理由。

(3) 污染物

污染物係指所有非作為生產過程一環的外來物質，例如化學或生生物質（如微生物蛋白酶）及／或微生物種等。製造廠須嚴格規避污染物，及／或在製程中以適當的允收標準或是針對原料藥或成品的規格要求設定適當的啟動門檻（action limits）加以控制（請參閱二(三)製程管制）。外源性病毒與黴漿菌污染屬於不適合啟動門檻的特例，應採用「生物技術／生物製劑之品質：人源或動物細胞衍生生物技術製劑之病毒安全性評估」（Quality of Biotechnological/Biological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Derived Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin）以及「生物技術／生物製劑之品質：生物技術／生物製劑所需細胞受質之取得與特性分析」（Quality of Biotechnological/Biological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products）兩部ICH指引所建議的方法。

5、數量

數量（quantity）通常以蛋白質含量表示。因為數量對生物技術／生物製劑極具重要性，故須以適當分析方法測量之（通常為物化方法）。在某些情況下，所得的定量值會與採用生物性分析方法所得的數值直接相關。若存在此關聯性，則諸如充填（filling）等生產過程中可以定量取代生物活性的測量值。

(二) 分析上的考量

1、 參考標準品與標準物質

新分子實體的藥品許可申請不大可能有國際或國家標準品可資依循。提出申請前，製造廠應握有經適當特性分析的廠內用基本標準物質（in-house primary reference material），其來源須為用於生產與臨床試驗物質中可資代表的批次。製造廠用以檢測生產批次的工作用標準物質須以此基本標準物質為基礎作校正。若有適當的國際或國家標準品可資依循，則依此校正標準物質。雖然生物分析與物化檢測最好使用相同的標準物質，在某些情形中有可能須分別準備標準物質。此外，有可能必須針對主成分相關活性成分、主成分相關的不純物、製程相關的不純物另行準備特定的基本標準物質。申請文件中應於適當處指出標準物質的製造廠及／或純化方法。另外亦須提供與標準物質的安定性相關的特性分析、存放條件、配方等資料。

2、 對分析程序的驗證

向主管機關提出申請前，申請人須依「驗證分析程序：定義與用詞」（Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology）以及「驗證分析程序：方法論」（Validation of Analytical Procedures: Methodology）兩套ICH指引驗證用以建立製劑規格要求的分析程序。若分析生物技術／生物製劑的特殊檢測方法涉及特定問題，則為例外。

(三) 製程管制

1、 製程相關的考量

適當的設計以及對生產能力的掌握可以使生產程序受到良好的控制且具可再現性，從而產出符合規格要求的原料藥或成品。有鑑於此，生產能力的極限應以完整生產過程，即由早期發展至商業化規模的量產為止，所得的關鍵資訊為基礎驗證之。

若能以合適的試驗證實可將特定不純物控制或移除至合理的含量範圍，則無須檢測該不純物，亦無必要納入原料藥及成品的允收規格。上述試驗可以是依據所屬區域的規定下執行商業規模的驗證。因為提出查驗登記申請時能掌握的數據或許

很有限，在符合該區域的規定允許下，此處所提的概念有時可於取得上市許可後再執行。

2、製程中的允收標準與啟動門檻

影響決策的關鍵生產步驟，以及需要數據確認原料藥或成品生產過程是否具一致性的生產步驟，即為執行製程檢測（in-process testing）的時機。製程檢測的結果可以設定為啟動門檻，亦可作為允收標準。執行製程檢測即可無須針對原料藥或成品執行檢測（請參閱二(三)1.製程相關的考量）。在細胞培養階段結束時，針對外源性病原進行製程檢測即是可資建立允收標準的範例。

製造廠在關鍵性較低的步驟自行設定啟動門檻以評估製程的一致性也是重要的做法。針對發展與驗證所生產的批次，其檢測數據可做為設定量產製程臨時性啟動門檻的依據。臨時性啟動門檻應由製造廠負責設定，且可做為研究調查或進一步行動的發軔。累積更多的生產經驗與製劑獲得許可取得更多數據後，須進一步改善臨時性啟動門檻。

3、原料與賦形劑的規格要求

用以生產原料藥（或成品）的原料，在品質上應合乎與其預期用途相符的標準。生物性的原料與試劑須經審慎分析後，方能確認是否存在有害內生或外源病原的存在。運用親合層析法的製程（比如使用單株抗體）須有適當的配套措施，確保因親合層析法而產生的製程相關不純物或潛在汙染物不至於危及原料藥或成品的品質與安全性。申請文件須檢附與該抗體相關的資料。

成品配方（原料藥在某些情形中亦同）所用的賦形劑，在品質上以及容器／封蓋系統上須符合藥典所定的適當標準（若有且合適的情況下）。否則，須就藥典未規定的賦形劑制定合宜的允收標準。

(四) 藥典的規格需求

藥典對特定分析流程與允收標準設有重大規定，可用於評估原料藥或成品的品質。這些適用於原料藥或成品的篇章，通常包括但不限於無菌性（sterility）、內毒素、微生物限度、容器內體積、劑量單位均一度（uniformity）、粒狀物質等檢

測。本指引的價值係於調和各藥典間所述之分析方法與允收標準。各藥典皆致力於發展相同的檢驗程序與允收標準，或對等的檢驗程序與允收標準。

(五) 放行限度與架儲期限度

放行限度 (release limits) 與架儲期限度 (shelf-life limits) 的概念可在恰當處應用之。此概念的重點在於原料藥或成品的放行限度須比架儲期限度嚴格。效價 (potency) 與降解產物即為適用此概念的範例。在某些地區，放行限度的概念僅適用於廠商自設的廠內限度，但不適用於依法規所設的架儲期限度。

(六) 統計學概念

申請文件中所列數據須在必要處有適當統計分析。所用分析方法，包括原理與辯證，須有完整闡述。此部分的敘述須清楚明白，以利獨立計算所呈報的結果。

三、規格要求的辯證

制定原料藥或成品的規格要求是整體控管策略的一環，而所謂控管策略包括控管原料與賦形劑、製程檢測、製程評估或驗證、遵守藥品優良製造規範、安定性檢測、批次一致性檢測等等。將以上項目整合起來可確保製劑的品質維持在適當水準。因為制定規格要求的目的是在於確認製劑的品質而非對製劑進行特性分析，製造廠應對執行及／或未執行特定品質項目的檢測提出理由與辯證。以下為建立在科學上具合理性的規格要求時須考量的重點。

(一) 規格要求須與生產程序相聯結

規格要求應以用來驗證製程一致性的批次所產生的數據為基礎。將規格要求與製程相聯結極為重要，尤其是關於主成分相關活性成分、主成分相關的不純物、製程相關的不純物等方面的規格要求。製程上的改變以及儲存期間發生的降解，皆有可能使製劑與臨床前以及臨床試驗中所用的批次有所差異。這些變化的意涵須有適當評估。

(二) 規格要求須顧及原料藥與成品的安定性

制定規格要求時須考量原料藥與成品在儲存期間所可能發生的降解。由於製劑本身的複雜性，目前尚無法依靠單一的檢驗方法或參數來顯示製劑的安定性。因此，製造廠應提出可顯示製劑安定性的表現譜（profile），作為有能力偵得製劑品質變化的保證。規格要求須包含哪些檢測項目隨製劑而異。建議製造廠參閱ICH指引「生物技術／生物製劑安定性試驗」（Stability Testing of Biotechnological/Biological Products）。

(三) 規格要求須與臨床前和臨床試驗相連結

規格要求應以用於臨床前與臨床試驗的批次所產生的數據為基礎。商業規模量產所用的材料須具有足夠的代表性能在品質方面代表臨床前與臨床試驗所用批次。

(四) 規格要求須與分析流程相連結

品質方面的關鍵項目包括效價以及主成分相關活性成分、主成分相關不純物、製程相關不純物的性質與數量。這些屬性可以透過多種分析流程作評估，每一種分析流程都會產出不同結果。在製劑開發的過程中，分析技術隨製劑一同演變的情形並不罕見。因此，務須確認開發期間所產出的數據以及提出上市許可申請時所產出的數據兩者間具有關聯性。

四、規格要求

將那些檢測項目納入規格要求依製劑而異。允收標準的範圍在制定上有何論據必須作出說明。允收標準必須以臨床前及／或臨床試驗所用批次所產出的數據、用以展現製程一致性的批次所產出的數據、安定性試驗的數據、其他相關開發數據等為基礎制定並驗證。

在某些情況下，不在原料藥或成品階段作檢測而改在量產階段作檢測是恰當且可接受的做法。此時，檢測結果須視為製程中（in-process）的允收標準，並依當地主管機關規定納入原料藥或成品的規格要求中。

(一) 原料藥的規格要求

整體而言，下列檢測與允收標準對所有的原料藥一體適用（分析程序須參閱二(二)2.分析程序的驗證）。藥典所載之試驗（例如內毒素檢測），其適用者亦應實施。此外，或許有可能須針對原料藥添加特定的允收標準。

1、外觀敘述

對原料藥的物理狀態（例如固體、液體）與色澤提出質性的敘述。

2、鑑別

原料藥的鑑別（identity）試驗必須有高度專一性，並應以其獨特的分子結構及／或其他特殊性質為基礎。欲完成鑑別有可能須要執行一項以上的檢測（物化檢測、生物學檢測，及／或免役化學檢測）。鑑別試驗本質上是質性試驗。制定規格要求時須考量的原則之特性分析與附錄之物化特性分析章節中所敘述的方法通常係用以進行特性分析，但有一部分亦可直接或經適當修改後用以進行鑑別試驗。

3、純度與不純物

生物技術／生物製劑的絕對純度在計算上有相當難度，而且所用的方法對結果影響極大（請參閱二(一)4.純度、不純物、汙染物）。因此，原料藥純度的計算通常須結合多種檢測方法。對分析流程進行選擇與優化時，應側重於將目標主成分自主成分相關活性成分與不純物中分離而出。

製劑中存在的不純物可分為製程相關與主成分相關兩類：

- (1) 原料藥中的製程相關不純物包括細胞培養基、宿主細胞蛋白、DNA、用於純化的單株抗體或層析介質、溶劑、緩衝液成分等等（請參閱二(一)4.純度、不純物、汙染物）。須以適當且有良好控制的生產程序將上述不純物降至最低。
- (2) 原料藥中的主成分相關不純物是目標主成分在生產與儲存期間所發生的分子變體，在性質上與原本的目標主成分呈現差異（請參閱二(一)4.純度、不純

物、汙染物)。

對分析流程進行選擇與優化時，應側重於將目標主成分與主成分相關活性成分自不純物中分離而出。不純物的個別及／或團體性允收標準須酌情設定之。特定情況下可無須設定某些不純物的允收標準（請參閱二(三)製程管制）。

4、效價

生物技術／生物製劑的原料藥及／或成品必須在規格要求中納入一項有具相關性且經過驗證的效價分析方法（請參閱二(一)2.生物活性）。若成品有適當的效價分析方法（四(二)4.效價），則原料藥階段的量性分析可改採替代性的方法（物化及／或生物性法）即已足夠。在某些情形下，特定活性的量測能額外提供有用的資訊。

5、數量

原料藥的數量通常是以蛋白質含量（質量）表示，且應以適當的分析方法測量。定量的方法可能無須參考標準品或物質。若製劑係以效價為基礎進行生產，或許能無須另行計算數量。

(二) 成品的規格要求

整體而言，下列檢測與允收標準對所有的成品一體適用。每一節的內容（請參閱四(二)1.外觀敘述至5.數量）均可與原料藥之下的章節對照。藥典所載之要求適用於相關的劑型（dosage form）。藥典所載之試驗包含但不限於無菌性、內毒素、微生物限度、容器內體積、粒狀物質、劑量單位均一度、冷凍狀態下的含水量等檢測。此外，在適當的情形下，劑量單位均一度檢測可作為製程中管控，並設立相對應的允收標準。

1、外觀敘述

對成品的物理狀態（例如固體、液體）、色澤、澄明度（clarity）提出質性的敘述。

2、 鑑別

成品的鑑別試驗必須有高度專一性，並應以其獨特的分子結構及／或其他特殊性質為基礎。鑑別試驗本質上是質性試驗。雖然多數情形下僅執行一項檢測即已足夠，某些成品有可能須要一項以上的檢測（物化檢測、生物學檢測，及／或免役化學檢測）。制定規格要求時須考量的原則之特性分析與附錄之物化特性分析章節中所敘述的方法通常係用以進行特性分析，但有一部分亦可直接或經適當修改後，用以進行鑑別試驗。

3、 純度與不純物

成品在生產及／或儲存期間均有可能生成不純物或發生不純物增多的情形。這些不純物的種類有可能原料藥的情形相同，即與製程相關，或僅限在成品成形或儲存時發生降解而生。若不純物在性質及數量上（即相對數量及／或濃度）兩方面均與原料藥的不純物相同，則可無須進行檢測。若不純物係在生產過程或儲存成品時被帶入或形成，則必須定量該不純物含量並設定允收標準。

允收標準與分析流程須以對成品所累積的經驗為基礎設定並驗證，以測量原料藥在成品生產及／或儲存期間發生的變化。

對分析流程進行選擇與優化時，應側重於將目標主成分與主成分相關活性成分自不純物（含降解的主成分）與賦形劑中分離而出。

4、 效價

生物技術／生物製劑的原料藥及／或成品必須在規格要求中納入一項具相關性且經過驗證的效價分析方法（請參閱二(一)2.生物活性）。若原料藥有適當的效價分析方法，則成品階段的量化分析可改採替代性的方法（物化及／或生物性法）。然而，作此選擇須提出合理解釋。

5、 數量

成品中原料藥的數量通常是以蛋白質含量（質量）表示，且應以適當的分析方法測量之。若製劑係以效價為基礎進行生產，或許能無須另行計算數量。

6、一般檢測

物理性的敘述以及對其他品質屬性所做的測量往往對成品的功能評估有其重要性。此類檢測的例子有pH值與容積滲透濃度（osmolarity）。

7、特殊劑型的額外檢測

須注意某些特殊的劑型所須進行的檢測有可能不僅限於以上所列。

五、名詞彙編

允收標準（acceptance criteria）

原料藥、成品，以及其製程各階段所用材料的分析結果所應符合的數據限度、範圍，或適當測量值。

啟動門檻（action limit）

藥廠內部（in-house）在重要性較低的步驟中，用以評估一致性的數值。

生物活性（biological activity）

製劑達到預期生物性效果的能力。生物活性量化後的測量值即效價（potency）。

汙染物（contaminants）

不應進入原料藥或成品製程的外來物質（例如化學物質、生生物質、微生物等）。

降解產物（degradation products）

分子變體係由目標主成分或主成分相關活性成分隨時間，且／或光、溫度、酸鹼值以及水的作用，且／或與賦形劑、直接容器／封蓋系統產生反應而產生。也可能發生在製造及儲存的過程中，如：去醯胺化(deamidation)、氧化(oxidation)、聚合(aggregation)、蛋白水解(proteolysis)等。降解產物可能為主成分相關活性成分或主成分相關不純物。

目標主成分（desired product）

(1) 具備預期結構的蛋白質，或(2) 預期藉由DNA序列與轉譯後修飾（含糖型），以及藉由產生活性生物分子的下游修飾，所產生的蛋白質。

成品(製劑) (drug product ; dosage form ; finished product)

一種含有原料藥，且一般而言同時含有賦形劑的藥品產品類型。

原料藥 (drug substance ; bulk material)

與賦形劑一起用於製作成品的材料。原料藥可由目標主成分、主成分相關活性成分、主成分／製程相關不純物等構成。原料藥亦可能含有諸如緩衝劑之類的賦形劑。

賦形劑 (excipient)

刻意加入原料藥中的成分。其含量尚不至於產生藥理效果。

不純物 (impurity)

原料藥或成品中任何非目標主成分，或主成分相關活性成分，或賦形劑（含緩衝劑成分）的物質。不純物可能與主成分或製程程序有關。

廠內用基本標準物質 (in-house primary reference material)

製造廠由具代表性的批次取出經適當特性分析的物質，作為後續批次之生物分析與物化檢測之用。此外亦做為廠內工作用標準物質校正之用。

廠內工作用標準物質 (in-house working reference material)

相似於基本標準物質，但僅作為後續批次個別屬性分析與對照之用的物質。廠內工作用標準物質務必以廠內用基本標準物質作校正。

效價 (potency)

以適當的量性生物分析法（亦稱效價分析或生物檢定）基於製劑與相關生物特性有關聯的屬性項目所測得之生物活性測量值。

製程相關不純物 (process-related impurities)

因為製程程序而產生的不純物。可能源自細胞受質（例如宿主細胞蛋白、宿主細胞DNA）、細胞培養物（例如誘導物、抗生素、培養基的成分等）、下游加工的產物（例如加工用試劑、管柱的可浸出物等）等。

主成分相關不純物 (product-related impurities)

目標主成分的分體變體（例如先驅物質、生產及／或儲存期間產生的特定降解產物等），在活性、療效、安全性等方面與目標主成分不堪比擬者

主成分相關活性成分 (product-related substances)

目標主成分在生產過程及／或儲存期間出現分子變體，具有活性且對成品之安全性與療效無不良影響者。這些變體具有與目標主成分可相比擬的特性，因此不視為不純物。

參考標準(品) (reference standards)

指符合國際或國家標準之參考標準(品)。

規格要求 (specification)

規格要求在此定義為一系列的檢測、分析流程的參考參數、適當的允收標準等，其內容為數據的極限值或範圍，以及所作檢測的其他相關條件等等。任一原料藥、成品，以及其產製過程中所用的材料均須符合其規格要求所涵蓋的一整套基準，方能依其預期用途作應用。所謂「符合規格要求」(conformance to specification)係指原料藥或成品依申請所列檢測程序作檢測時，其結果能符合允收標準。規格要求即關鍵性的品質標準，由製造廠提出並作辯證，再由主管機關批准作為審核條件。

六、附錄

(一) 物化特性分析

本節列舉目標主成分、原料藥、成品的結構分析以及評估和確認其物化特性的技術性作法。所採用的技術性作法應隨製劑而異，且在許多情形中均可採用此處未列舉之替代性作法。分析技術不斷推陳出新，現有技術亦不斷改良，若符合所需可引入應用之。

1、結構分析與確認

(1) 胺基酸序列

目標主成分的胺基酸序列應以比如2至5所列舉的方法盡量詳細確認，再與由目標主成分的基因序列所推算之胺基酸序列相比較。

(2) 胺基酸組成

整體胺基酸組成可透過數種水解與分析程序來確認，再與由目標主成分的基因序列所推算之胺基酸組成相比較。若有必要，亦可與天然產生的目標主成分相比較。在許多情形中，胺基酸組成分析可提供肽與小分子蛋白的有用結構資料，但通常對大分子蛋白較缺乏準確性。定量胺基酸的分析數據在許多情形下亦可用以計算蛋白質含量。

(3) 末端胺基酸序列

末端胺基酸分析可用以確認胺基末端與羧基末端胺基酸的性質與均質性。若目標主成分的末端胺基酸具異質性，則須以適當分析方法計算各變體的相對量。這些胺基酸的序列須與由目標主成分的基因序列所推算之胺基酸序列相比較。

(4) 肽圖譜 (peptide map)

透過適當的酶或化學物質將製劑選擇性碎裂為離散狀的肽，並利用HPLC或其他適當的分析程序作分析。肽碎片須以胺基酸組成分析、N端定序、質譜法等方式盡量分辨。以經過適當驗證的程序取得原料藥或成品的肽圖譜是批次放行時確認目標主成分結構的常用方法。

(5) 硫氫基與雙硫鍵

若依目標主成分的基因序列而預期有半胱胺酸殘留物，則須盡量確認所有自由硫氫基及／或雙硫鍵的數量與位置。肽圖譜（還原與非還原狀態）、質譜法，或其他適當的方法均可作此分析。

(6) 碳水化合物結構

醣蛋白的碳水化合物（中性醣、胺醣、唾液酸等）含量須經計算。此外，多肽的碳水化合物鏈結構、寡糖型態（分歧型態）、醣基化位點須盡可能詳細作分析。

2、物化特性

(1) 分子量或分子大小

分子量（或分子大小）可利用粒徑篩析層析法、十二烷基硫酸鈉-聚丙烯醯胺凝膠電泳法(SDS-polyacrylamide gel electrophoresis)（還原且／或非還原

狀態)、質譜法，以及其他適當的方法計算之。

(2) 亞型分布 (isoform pattern)

可透過等電位聚焦法或其他適當方法求取。

(3) 消光係數 (或莫耳吸收率)

許多情形下均須計算目標主成分在特定UV / 可見光波長 (如280 nm) 時的消光係數 (或莫耳吸收率)。消光係數可透過在已知蛋白質含量的主成分溶液應用UV / 可見光光譜法來求得，而蛋白質含量則可透過諸如胺基酸組成分析或氮測定等方法計算。若以UV吸收率測量蛋白質含量，應使用該主成分的消光係數。

(4) 電泳圖型

鑑別、均質性、純度等的電泳圖型與數據可透過聚丙烯醯胺凝膠電泳法、等電聚焦法、十二烷基硫酸鈉-聚丙烯醯胺凝膠電泳法、西方墨點法、毛細管電泳法，以及其他適當的方法求取。

(5) 液相層析色譜

鑑別、均質性、純度等的層析色譜與數據可透過粒徑篩析層析法、反相色譜法、離子交換層析法、親合層析法，以及其他適當的方法求取。

(6) 光譜圖型

視需要可求取UV與可見光的吸收光譜。主成分的高級結構可視需求透過圓偏光二色性、核磁共振以及其他適當方法求取。

(二) 不純物

本節列舉潛在的不純物，包括其來源以及偵測方法的例子。不純物與所採用的技術性作法，比如物化分析，應隨主成分而異，且在許多情形中均可採用此處未列舉之替代性作法。分析技術不斷推陳出新，現有技術亦不斷改良，若符合所需可引入並應用之。

1、製程相關不純物與污染物

製程相關不純物與污染物源自生產的過程（請參閱二(一)4.純度、不純物、污染物）且可分為三大類：源自細胞受質、源自細胞培養物、源自下游製程。

- (1) 源自細胞受質的不純物包含但不限於取自宿主有機體的蛋白質以及核酸（宿主細胞基因組、載體、總DNA）。若對象為宿主細胞蛋白，通常是使用較敏感而且蛋白質不純物偵測範圍較廣的分析方法，如免疫分析法。進行免疫分析時，所用的多株抗體是將不帶主成分編碼基因的細胞株、融合細胞株，或其他適當細胞株的生產細胞進行免疫接種後而得。宿主細胞DNA的層次可藉由直接分析製劑（例如雜交技術）而偵得。若執行清除試驗（包含實驗室規模的添加樣本試驗(spike experiment)），並證實已將源自細胞受質之不純物(例如核酸與宿主細胞蛋白)移除，則或許無須建立上述不純物之允收規格。
- (2) 源自細胞培養物的不純物包含但不限於誘導性抗生素、血清，以及其他培養基成分等。
- (3) 源自下游製程的不純物包含但不限於酶、化學與生化加工用試劑（例如溴化氰、胍、氧化劑、還原劑等）、無機鹽（例如重金屬、砷、非金屬離子等）、溶劑、載體、配體（例如單株抗體），以及其他可浸出物。

對於刻意導入的內生性與外源性病毒，須依「人源或動物細胞衍生生物技術製劑之病毒安全性評估」（Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin）該部ICH規範所述的方式展示製程是否有能力將該病毒予以移除及／或不活化。

2、主成分相關不純物(包含降解產物)

以下列舉最常見的目標主成分分子變體以及相關的分析方法。這些變體有可能需要大費周章進行分離與特性分析才能確認變形種類。製程及／或儲存中大量產生的降解產物必須進行檢測並依完善的允收標準作監測。

- (1) 截斷型（truncated）：水解酶或化學物可能會催化肽鑑的裂解。這些物質可以利用HPLC或SDS-PAGE作偵測。依變體的性質，肽圖譜或許有其用處。

- (2) 其他變形：脫醯胺化、異構化、不匹配S-S鍵結、氧化或變共軛型態（例如醣基化、磷酸化）可以利用層析、電泳圖型，及／或其他相關分析方法偵測並分析（例如HPLC、毛細管電泳法、質譜法、圓偏光二色性等）。
- (3) 聚合物：此分類包括目標主成分的二聚體以及多聚體。這些通常來自目標主成分與主成分相關活性成分，且須以適當分析方法予以量化（例如粒徑篩析層析法、毛細管電泳法等。）