



**HKU  
Med** LKS Faculty of Medicine  
Department of Pharmacology  
& Pharmacy  
香港大學藥理及藥劑學系



# 生物製劑的原理

周聖峰博士  
香港大學李嘉誠醫學院藥理及藥劑學系助理教授  
2019年12月14日



1. 甚麼是生物製劑？
2. 生物製劑的原理及應用
3. 生物相似性(Biosimilar)

# 你認識生物製劑嗎？

1. 有冇聽過生物製劑？
2. 有冇用過生物製劑？
3. 知唔知道咩係生物仿製藥？

# 甚麼是生物製劑？

化學藥 VS 生物製劑



疫苗



胰島素



單株抗體



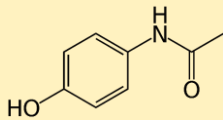
RNAi (核醣核酸干擾)



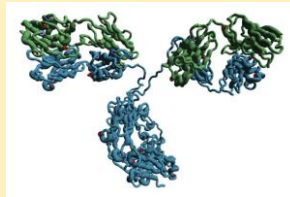
# 甚麼是生物製劑？

## 化學藥 VS 生物製劑

- 利用化學方法合成
- 分子結構較簡單，有固定化學結構
- 主要用於普通疾病
- 多用於口服
- 價錢較低
- 利用生物科技以生物源頭製成的藥物
- 結構較複雜，主要由蛋白質構成
- 較常用於免疫性疾病及難治疾病
- 以注射(IV, SC)/輸液(Infusion)為主
- 價錢較高



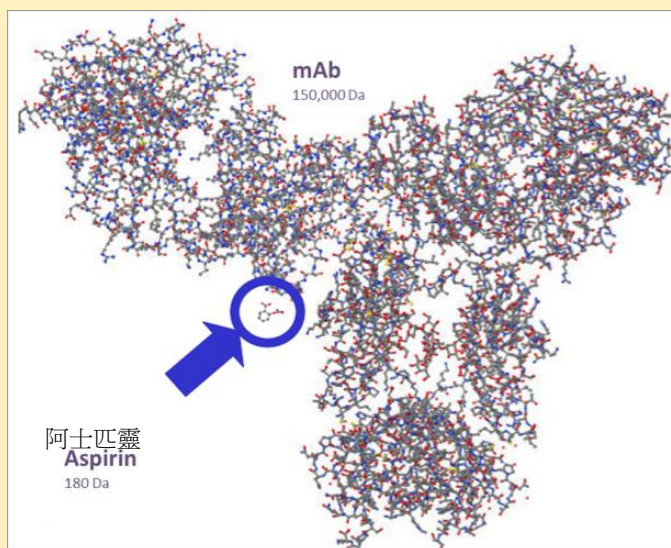
乙醯胺酚(Acetaminophen)  
又稱撲熱息痛 (Paracetamol)  
分子公式: C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>  
分子質量: 151.2 Da



阿達木單抗 (Adalimumab)  
分子公式: C<sub>6428</sub>H<sub>9912</sub>N<sub>1694</sub>O<sub>1987</sub>S<sub>46</sub>  
分子質量: ~144000 Da

# 甚麼是生物製劑？

## 化學藥 VS 生物製劑



# 甚麼是生物製劑？

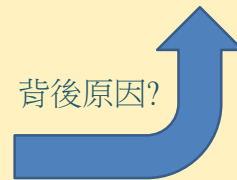
生物製劑的市場



- 生物製劑可有效針對免疫性疾疾病及其他嚴重疾病，為病人帶來希望
- 一般副作用較低
- 對自身產品有更強的市場保護

- 12種為生物製劑，包括Top 1,3,4和5
- 主要為單株抗體 (monoclonal antibody; -mab)

背後原因？



# 生物製劑的原理及應用

為何生物製劑可有效針對免疫性疾疾病及其他難治疾疾病？

1) 很多疾疾病是跟身體內特定蛋白的濃度不正常有關

- 胰臟分泌的胰島素不足引致糖尿病
- 腫瘤壞死因子α (TNF-α) 和白細胞介素 (Interleukin, IL) 生產的失調引致癌症，類風濕性關節炎，銀屑病等等

生物製劑可以針對人體細胞運作的原理而設計，有效調節人體內的特定蛋白的水平

2) 生物製劑有較高專一性，藥效較好且造成的副作用通常亦較少

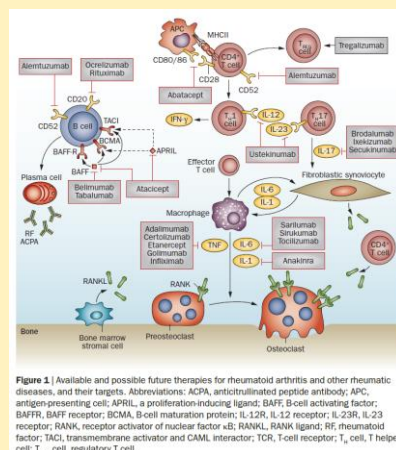


Figure 1 | Available and possible future therapies for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases, and their targets. Abbreviations: ACPA, anticitrullinated peptide antibody; APC, antigen-presenting cell; APRIL, a proliferation-inducing ligand; BAFF, B-cell activating factor; BAFFR, BAFF receptor; BCMA, B-cell maturation protein; IL-12R, IL-12 receptor; IL-23R, IL-23 receptor; RANK, receptor activator of nuclear factor-κB; RANKL, RANK ligand; RF, rheumatoid factor; TACI, transmembrane activator and CAML interactor; TCR, T-cell receptor; T<sub>H</sub> cell, T helper cell; T<sub>REG</sub> cell, regulatory T cell.

Her, M., & Kavanaugh, A. (2015). Advances in use of immunomodulatory agents—a rheumatology perspective. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 12(6), 363.

# 生物製劑的原理及應用

我們是如何製造生物製劑？

- 大多數的生物製劑都是由基因重組技術(Recombinant DNA Technology)生產 → 人工合成DNA → 特定蛋白

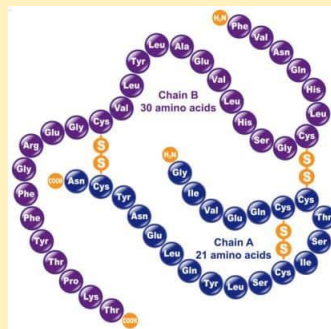
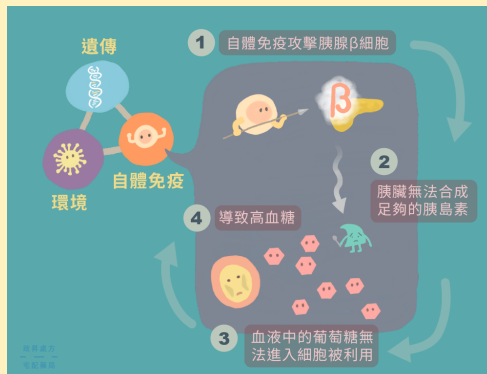


[https://www.hkpv.org/uploads/files/2016/education/02\\_Dragon\\_IAPO%20Briefing%20Paper-HKTC.pdf](https://www.hkpv.org/uploads/files/2016/education/02_Dragon_IAPO%20Briefing%20Paper-HKTC.pdf)

# 生物製劑的原理及應用

生物製劑的應用例子一：糖尿病

- 一型糖尿病屬於自體免疫性疾病
- 胰島素是一種蛋白質激素，可促使葡萄糖由血管進入細胞進行代謝，從而控制血糖平衡



人類胰島素由51個氨基酸組成  
\*氨基酸是構成蛋白質的基本單位

<https://www.ihealth.com.tw/article/%E7%AC%AC%E4%B8%80%E5%9E%8B%E7%B3%96%E5%B0%BF%E7%97%85/>

# 生物製劑的原理及應用

## 生物製劑的應用例子一：糖尿病

Search :  Results Per Page: 80

Page: 1 of 1 Go Record: 1 to 55 of 55 Last Updated: 02-Dec-2019

| No. | Name of Product   | Certificate Holder               | Reg. No  | Ingredients       | Click to navigate                     |
|-----|---|----------------------------------|----------|-------------------|---------------------------------------|
| 1   | ACTRAPID FLEXPEN SOLUTION FOR INJECTION IN PRE-FILLED PEN 100IU/ML        | NOVO NORDISK HONG KONG LTD.      | HK-66078 | insulin human     | <a href="#">Click to View Details</a> |
| 2   | ACTRAPID HM PENFILL NEUTRAL INJ 100IU/ML                                  | NOVO NORDISK HONG KONG LTD.      | HK-25781 | insulin human     | <a href="#">Click to View Details</a> |
| 3   | ACTRAPID PENFILL INJ 100IU/ML (BRAZIL)                                    | NOVO NORDISK HONG KONG LTD.      | HK-60290 | insulin human     | <a href="#">Click to View Details</a> |
| 4   | ACTRAPID SOLUTION FOR INJECTION 100IU/ML                                  | NOVO NORDISK HONG KONG LTD.      | HK-63758 | insulin human     | <a href="#">Click to View Details</a> |
| 5   | APIDRA SOLOSTAR SOLUTION FOR INJ 100 UNITS/ML (PRE-FILLED PEN)            | SANOFI-AVENTIS HONG KONG LIMITED | HK-56757 | insulin glulisine | <a href="#">Click to View Details</a> |
| 6   | BASAGLAR KWIKPEN SOLUTION FOR INJECTION IN A PRE-FILLED PEN 300 UNITS/3ML | ELI LILLY ASIA, INC.             | HK-65078 | insulin glargine  | <a href="#">Click to View Details</a> |
| 7   | BASAGLAR SOLUTION FOR INJECTION IN A CARTRIDGE 300 UNITS/3ML              | ELI LILLY ASIA, INC.             | HK-65079 | insulin glargine  | <a href="#">Click to View Details</a> |
| 8   | HUMALOG 100 U/ML KWIKPEN SOLUTION FOR INJECTION                           | ELI LILLY ASIA, INC.             | HK-60381 | insulin lispro    | <a href="#">Click to View Details</a> |
| 9   | HUMALOG INJ 100U/ML   | ELI LILLY ASIA, INC.             | HK-42866 | insulin lispro    | <a href="#">Click to View Details</a> |
| 10  | HUMALOG INJ 3ML CARTRIDGE 100U/ML   | ELI LILLY ASIA, INC.             | HK-42887 | insulin lispro    | <a href="#">Click to View Details</a> |

[https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/en/pharmaceutical\\_trade/home.html](https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/en/pharmaceutical_trade/home.html)

# 生物製劑的原理及應用

## 生物製劑的應用例子二：銀屑病

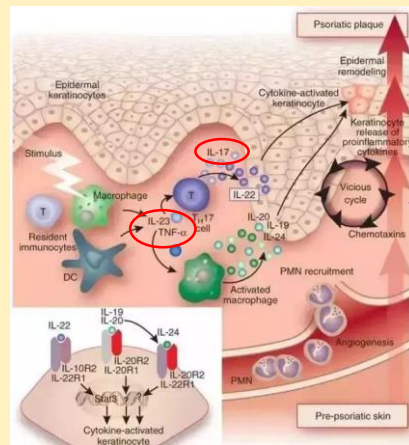
- 銀屑病(Psoriasis)又名「牛皮癬」，是一種慢性皮膚病
- 為自體免疫疾病並不具傳染性
- 與患者皮膚的TNF-α、IL-17、IL-23等細胞因子水平異常地高有關，以至皮膚細胞過度增生，引致出現乾燥、痕癢的厚鱗。



銀白色鱗屑覆蓋著皮膚表面



皮膚呈紅色斑塊狀



<https://knews.cc/zh-hk/health/nrp6ee3.html>

<https://www.am730.com.hk/news/%E5%81%A5%E5%BA%B7/%E5%AE%9A%E6%9C%9F%E6%AA%A2%E6%9F%A5%E9%8A%80%E5%B1%91%E7%97%85%E5%8F%A6%E6%97%A9%E7%99%BC%E7%8F%BE%E5%85%B1%E7%97%85-147418>

<https://zhuannan.zhihu.com/p/26440511>

# 生物製劑的原理及應用

## 生物製劑的應用例子二：銀屑病

### TNF- $\alpha$ 抑制劑的藥物

- Humira – Adalimumab
- Enbrel – Etanercept
- Remicade – Infliximab



### IL-17抗體的藥物

- Cosentyx – Secukinumab
- Taltz – Ixekizumab



### IL-23抗體的藥物

- Stelara – Ustekinumab
- Tremfya – Guselkumab



# 生物製劑的原理及應用

## 使用生物製劑的潛在風險及注意事項

- 由於生物製劑結構複雜亦較大，會較易被身體辨認為外來物質而引起免疫反應 → 如出現，應盡早匯報醫護人員
- 病人決定選用生物製劑前，應細心聆聽醫生的意見和充分了解其效用及潛在不良反應，選用後亦應按指示完成整個療程和跟進方案。
- 由於原廠和仿製生物製劑的學名相同，應原研發產品還是仿製生物製劑？



# 生物相似性 (Biosimilar)

生產「複製」的藥物

- 藥物廠商一般享有特定時間的專利保護（一般都為20年）。但當專利屆滿的時候，市場可容許其他競爭者，生產「複製」的藥物。

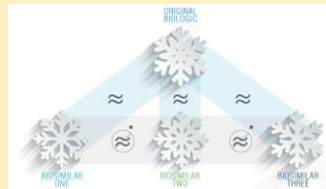
## 化學藥

- 原研發產品 VS 仿製藥 (Generic)
- 仿製藥與原研發產品中的藥物化學結構必須完全一致
- 一般會以生物等效性測試(一期臨床試驗)證明兩者在藥物的吸收程度和安全性沒有重大差異



## 生物製劑

- 原研發產品 VS 生物相似製劑 (biosimilar product/follow-on biologic)
- 生物相似製劑中的有效成分不一定與原研發產品完全相同
- 一般需要一期及三期臨床試驗數據以證明兩者在藥效(Efficacy)，安全性(Safety) 和免疫原性(Immunogenicity) 沒有臨床重大差異



# 生物相似性 (Biosimilar)

生物相似製劑可否與原研發產品互相轉換(substitution/interchangeability)呢？



| 產品名稱  | 註冊持有人                                  | 註冊編號     | 成分         | 藥物詳情                                  |
|---|--|----------|------------|---------------------------------------|
| 1 REMICADE FOR INJ 100MG  | JOHNSON & JOHNSON (HONG KONG) LTD.     | HK-54964 | infliximab | <a href="#">Click to View Details</a> |
| 2 REMSIMA POWDER FOR CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 100MG (KOREA)  | CELLTRION HEALTHCARE HONG KONG LIMITED | HK-65013 | infliximab | <a href="#">Click to View Details</a> |
| 3 REMSIMA POWDER FOR CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 100MG (TURKEY) | CELLTRION HEALTHCARE HONG KONG LIMITED | HK-65014 | infliximab | <a href="#">Click to View Details</a> |

[https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/tc/consumer/search\\_drug\\_database.html](https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/tc/consumer/search_drug_database.html)



## 生物相似性 (Biosimilar)

生物相似製劑可否與原研發產品互相轉換  
(substitution/interchangeability)呢？

### 衛生署藥物辦公室:

當病人已開始接受某一特定品牌的生物藥治療時，則不建議轉換至另一牌品；除非在臨牀上的理由充分，及已與病人討論。若情況不確切，建議可諮詢「首次開處方」的醫生，及適當評估潛在的風險。

[https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/tc/consumer/news\\_informations/dm\\_39.html#d](https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/tc/consumer/news_informations/dm_39.html#d)

## 參考連結及其他有用資料

### 衛生署藥物辦公室

[https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/tc/consumer/news\\_informations/dm\\_39.html](https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/tc/consumer/news_informations/dm_39.html)

### 香港病人政策連線 – 生物制劑及生物仿製藥

[https://www.hkpv.org/uploads/files/2016/education/02\\_Dragon\\_IAPO%20Briefing%20Paper-HKTC.pdf](https://www.hkpv.org/uploads/files/2016/education/02_Dragon_IAPO%20Briefing%20Paper-HKTC.pdf)

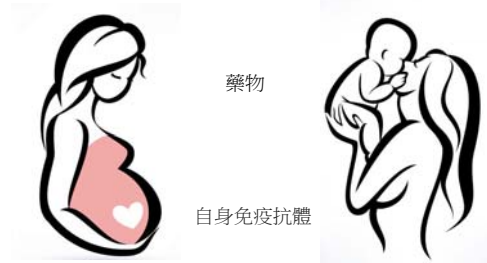
### Immunology wars: Monoclonal antibodies

<https://youtu.be/5AXApBbj1ps>

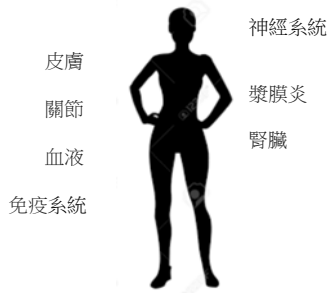
# 系統性紅斑狼瘡病的藥物治療及生物製劑

莫慕賢醫生  
風濕病及免疫學專科

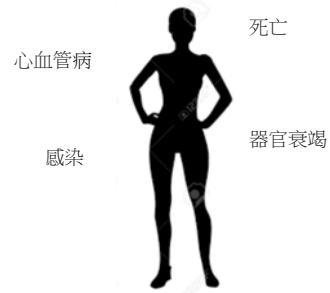
## 系統性紅斑狼瘡病 - 妊娠與生育



## 系統性紅斑狼瘡病 - 不常見但重要的自身免疫性疾病



## 系統性紅斑狼瘡病 - 長期併發症



## 系統性紅斑狼瘡病

- 多器官受累
- 復發與緩解
- 嚴重器官影響

## 系統性紅斑狼瘡病 - 藥物治療



皮質類固醇  
Prednisolone

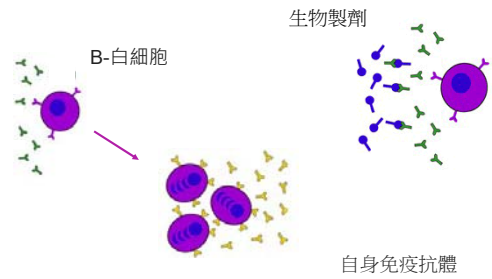
免疫抑制劑  
Hydroxychloroquine  
Cyclophosphamide  
Mycophenolate mofetil

### 系統性紅斑狼瘡病 - 藥物 副作用



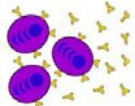
情緒  
失眠  
糖尿病  
高血壓  
白內障  
骨質疏鬆  
卵巢功能衰竭

### 系統性紅斑狼瘡病 - 生物製劑



### 系統性紅斑狼瘡病 - 生物製劑

B-白細胞



自身免疫抗體

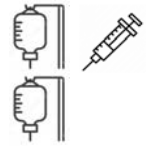
### 系統性紅斑狼瘡病 - 針對B-白細胞的標靶治療

美國食品藥品管理局批准 - Belimumab (2011)

標籤外使用 - Rituximab

美國食品藥品管理局批准

1997 - B-白細胞淋巴瘤  
2006 - 中度至嚴重類風濕關節炎  
2011 - 脈管炎  
2019 - 小兒 脈管炎



### 自身免疫抗體及影響

- 抗雙鏈 DNA抗體
  - 狼瘡性腎炎
- 抗Ro, La抗體
  - 乾燥綜合症, 新生兒狼瘡 (皮疹, 心臟傳導阻滯)
- 抗磷脂抗體
  - 中風

### 系統性紅斑狼瘡病的治療 - 總結

- 現代治療方案使用生物製劑的趨勢
- 提供高療效低副作用的治療選擇
- 主要針對B細胞標靶對付自身免疫抗體的產生
- 針對其他免疫細胞的標靶治療研究中
- 為患者改善生活質量

