



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

美國 FDA 於 2021 年 12 月發表「用於治療嚴重衰弱或危及生命疾病之個人化反義寡核苷酸藥品於臨床試驗(IND)申請案的化學製造與管制(CMC)建議」指引草案

發表單位： FDA

摘要整理： 莊秉澄

發表時間： 2021/12/21

內容歸類： 化學製造與管制

類別： 指引草案

關鍵字： Antisense oligonucleotide、
ASO、severely debilitating or life-threatening、SDLT、
investigational new drug、IND

資料來源：
[Investigational New Drug Application Submissions for Individualized Antisense Oligonucleotide Drug Products for Severely Debilitating or Life-Threatening Diseases: Chemistry, Manufacturing, and Controls Recommendations, Guidance for Sponsor-Investigators](#)

- 重點內容：
1. 本指引之目的為提供個人化反義寡核苷酸 (Antisense oligonucleotide, ASO) 藥品申請 IND 時的化學製造與管制 (Chemistry, Manufacturing, and Controls, CMC)建議。這類藥品用於治療獨特遺傳變異，引起的嚴重衰弱或危及生命 (Severely Debilitating or Life-Threatening, SDLT) 疾病。本指引適用於個人化 ASO 藥品的首次人體給藥 (first-in-human exposure)，但不適用於個人化 ASO 藥品的持續及長期給藥、非 SDLT 疾病，或超出預期數量 (通常為一至兩位) 的患者族群。本指引亦不適用個人化 ASO 藥品的 CMC 商業開發要求。
 2. 個人化 ASO 藥品為非結合的 (unconjugated)，以傳統方法製造，配方為簡單水溶液或給藥前須配製的凍乾粉末。
 3. 原料藥 CMC 資料：
 - (1) 原料藥的一般性質，包括結構、命名、分子式、分子量及含鹽之分



子量(若適用)。此外，應提供鹼基對及骨架特性、碳水化合物基團、核苷內(internucleoside)鍵結、相對離子(counter ion)之描述(若適用)及物理特性資料，例如：吸濕性、水溶液溶解度及解鏈溫度(melting temperature, T_m)(若有相關)。

- (2) 完整的原料藥製造廠廠址(包括任何委託製造廠及檢測實驗室)。
- (3) 原料藥製程的流程圖及完整描述，包括純化步驟等。製程流程圖應包含所有偶合(coupling)/鏈延長(chain elongation)、去保護及純化、不純物移除等步驟。製程描述資料應提供化學結構及構型，包含起始物、中間體及副產物(若可行)之立體結構。此外，若某步驟為製程之獨特或關鍵步驟，應詳盡描述之。製程之物料清單(例如：起始物、試劑、溶媒及輔助(auxiliary)物料)亦應提供。對於無菌之原料藥，應描述滅菌製程(例如：蒸氣或乾熱最終滅菌、無菌過濾)，但尚不須提供滅菌製程確效資料。
- (4) 原料藥的化學結構應以物理及化學方法證實，包括核苷酸序列、解鏈溫度及質譜分析。應說明原料藥的序列如何決定，若申請 IND 時尚無法提供上述資料，應檢附合理性說明並盡快以變更(amendment)之形式補齊資料。原料藥於製造、純化及儲存期間可能生成之真實及潛在不純物資訊亦應提供。建議以結構或相對滯留時間對不純物進行分類。此外，應說明如何管制非 ASO 相關之不純物(例如：元素不純物、殘餘溶劑及保護基)，並提供其規格，或未管控之合理性(例如：製程中已建立移除該些不純物的步驟)。若臨床及非臨床試驗使用不同之原料藥批次，應提供資料(例如：HPLC 圖譜)來比較該些批次之品質(例如：均勻性(homogeneity)和純度之比較)。
- (5) 原料藥規格應包含鑑別、鹽類形式之檢測(若適用)、含量(應排除 P=O 不純物(若適用))、特定不純物(specified impurity)或群組不純物(grouped impurities)含量、單一未確認不純物(individual unidentified impurities)含量、總不純物(total impurities)含量、殘餘溶劑、水分含量、微生物試驗(例如：微生物限量或無菌性)及細菌內毒素。



(6) 原料藥的安定性資料，包含安定性試驗數據及安定性試驗計畫書。安定性試驗之初步數據應以表格形式呈現。原料藥之容器封蓋系統亦應進行描述。

4. 成品 CMC 資料：

(1) 應提供成品的各組成成分清單，包括用於製程中但最終並未出現於成品的成分。賦形劑之藥典參考依據(例如：USP)亦應說明(若適用)，或檢送供應商的賦形劑檢驗成績書。

(2) 應以表格之形式，摘要說明成品之組成。對於製程中使用之加工助劑(processing aid or aids)(例如：製造凍乾製劑時使用的注射用水)，應說明其於製程中的用量及被移除的量。

(3) 完整的成品製造廠廠址(包括任何委託製造廠及檢測實驗室)。

(4) 成品製程流程圖及簡易之製程描述，包括降低負荷菌及滅菌之步驟(例如：過濾滅菌、最終滅菌)。上述滅菌製程之描述亦應包含各區域之空氣清淨度等級(例如：class 100、grade A 或 ISO 5)。

(5) 成品規格應包含鑑別、劑量(strength)、不純物/降解產物(包含鑑別、含量及任何僅出現於成品之新不純物的允收標準訂定合理性)、外來顆粒物質、無菌性、細菌內毒素，以及其他適用於該劑型之特定檢測項目。

(6) 應描述成品之容器封蓋系統，包括初級包裝各組件之材質(例如：USP 第一類玻璃瓶、溴化丁基橡膠塞、鋁蓋)。此外，應提供各組件之規格或製造商的檢驗成績書。任何非無菌組件的除熱源及滅菌方法亦應說明。

(7) 安定性

A. 成品之安定性應進行監測，試驗應在預計的儲存條件下執行，且成品應以預計使用之容器封蓋系統盛裝。應提供臨床試驗批次的安定性試驗計畫書，包括對安定性試驗及分析方法的簡易描述，以及在整個成品使用期間均須監測其安定性之承諾(commitment)。初期之安定性試驗數據應以表格方式呈現。若無法獲得數據，應提供其他支持性的安定性試驗資料(例如：其他非臨床試驗批次的數據、實驗室批次的數據等)。



- B. 經配製或稀釋後的成品(例如：盛裝於輸注袋(infusion bag)中)不應於室溫下保存超過 4 小時或冷藏超過 24 小時，以減少微生物汙染之風險。
 - C. 若上述情況無法避免，應依 ICH Q8(R2)及 Q1A(R2)執行微生物試驗以支持配製/稀釋後的儲存時間(如標籤所宣稱)，該試驗應以最小可計數之接種菌(≤ 100 cfu/mL)模擬成品配製/稀釋時潛在的微生物汙染，並檢送分析方法描述及檢測結果。測試條件及稀釋液之選擇應有合理性說明。
5. 應提供試驗用藥之標籤，並標示「注意：試驗用新藥—受聯邦(或美國)法律規範，僅供臨床試驗使用」。