



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  
臨床試驗階段之化學製造管制指  
導原則

第一版

中華民國 112 年 07 月 25 日

財團法人醫藥品查驗中心

# 序言

由獨特遺傳變異引起的嚴重衰弱或危及生命(severely debilitating or life-threatening, SDLT)之疾病，一直是臨床上急需解決的瓶頸。通常患有此類疾病的病人缺乏治療選擇，導致於短時間內造成早期死亡與/或衰弱，或不可逆的發病。然而，以寡核苷酸為基礎之療法(oligonucleotide(OGN)-based therapeutics)已為患有此類疾病的病人帶來一線曙光。有鑑於我國尚未發布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的指引，故制定本指導原則，期能提供製藥業者可遵循之方向。

## 【撰寫團隊】

郭怡吟審查員、莊秉澄小組長、廖姿雅小組長、葉嘉新小組長、陳可欣主秘、徐麗娟副執行長、林時宜執行長

## 目錄 (Table of Contents)

1	介紹 .....	3
1.1	前言 .....	3
1.2	指導原則適用範圍 .....	4
2	臨床試驗階段的化學製造管制 (Chemistry, Manufacturing, and Controls , CMC) 考量 .....	4
2.1	原料藥 .....	4
2.1.1	一般資料 .....	4
2.1.2	製造 .....	4
2.1.3	特徵及結構鑑定 .....	5
2.1.4	原料藥管制 .....	5
2.1.5	容器封蓋系統 .....	5
2.1.6	安定性 .....	5
2.2	成品 .....	6
2.2.1	成品性狀及配方組成 .....	6
2.2.2	藥劑開發/起源發現經過 .....	6
2.2.3	製造 .....	6
2.2.4	賦形劑管制 .....	6
2.2.5	成品管制 .....	6
2.2.6	容器封蓋系統 .....	7

2.2.7	安定性.....	7
2.3	安慰劑/對照藥/併用藥.....	7
2.4	標籤.....	7
3	參考文獻.....	7

本指導原則係參考美國 FDA “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” (2021)及國內相關的規範，亦代表醫藥品查驗中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 對此議題的當前想法。如果未來有相關的科學證據，則會進一步修訂此指導原則。本指導原則非審查基準，若有不同的研發方式，可透過諮詢管道與查驗中心討論。凡涉及政策方向及法規解釋與適用，仍應依中央衛生主管機關之指示為準。

## 1 介紹

### 1.1 前言

由獨特遺傳變異引起的嚴重衰弱或危及生命(severely debilitating or life-threatening, SDLT)之疾病，一直存在臨床治療上棘手且急需獲得突破的瓶頸。大多數情況下，患有此類疾病的病人缺乏其他治療選擇，且因病情發展迅速，導致在無法治療的情況下，於短時間內造成早期死亡與/或衰弱，或不可逆的發病。然而，以寡核苷酸為基礎之療法(oligonucleotide(OGN)-based therapeutics)已為患有此類疾病的病人帶來一線曙光。例如：美國 FDA 於 2016 年核准治療孩童與成人脊髓性肌肉萎縮症(spinal muscular atrophy, SMA)的反義寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASO)藥品 Spinraza<sup>®</sup> (nusinersen)，且我國亦於 2019 年核准該藥品，也讓世人看到這類藥品的無窮潛力。

自從 1990 年 Jorgensen 等人發現 RNA 干擾(RNA interference, RNAi)的現象以來，利用短鏈核酸調控基因表現的相關研究便如雨後春筍般的展開。以寡核苷酸為基礎之療法，亦逐漸受到科學界及醫學界的重視。廣義來說，寡核苷酸包含反義寡核苷酸、短干擾核糖核酸(short interfering RNAs, siRNAs)、微小核糖核酸(microRNA)及核酸適體(aptamer)等。其中，於寡核苷酸療法中，反義寡核苷酸為廣泛使用的平台，且其臨床發展始於 1990 年代初期。反義寡核苷酸為單股之核苷酸衍生物，一般長度為 15-20 個鹼基對，它們的序列(3'至 5')與標的 mRNA 是反義且為互補的(complementary)。當反義寡核苷酸藥品進入人體並與 mRNA 結合後，反義寡核苷酸能誘導核糖核酸酶 H (ribonuclease H)的活性，進而將標的 mRNA 分解，進而對基因的表現進行抑制。自 1998 年美國 FDA 核准第一個反義寡核苷酸藥品 Vitravene<sup>®</sup> (fomivirsen sodium intravitreal injectable)用於治療巨細胞病毒視網膜炎(cytomegalovirus retinitis)後，至 2021 年美國 FDA 已核准八個反義寡核苷酸藥品上市，同時亦有數十個新穎的反義寡核苷酸藥品正於臨床試驗階段進行試驗，其適應症涵蓋罕見疾病、神經退化性疾病與癌症等。

有鑑於醫界對於獨特遺傳變異疾病治療之急迫性，且目前國內尚未公布個人化反義寡核苷酸藥品開發之相關指引，因此，遂參考美國 FDA 於 2021 年 12 月發表之「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」，並依據國內相關的藥品臨

床試驗規範制定本指導原則，期能提供製藥業者可遵循之方向。

## 1.2 指導原則適用範圍

本指導原則適用於首次使用於人體(first-in-human)的藥品臨床試驗，且係用於治療由獨特遺傳變異引起的嚴重衰弱或危及生命疾病之少數病人。本指導原則係參考美國 FDA 所發表之指引草案，並依據國內相關的藥品臨床試驗規範而制定，以作為個人化反義寡核苷酸藥品於臨床試驗階段之化學製造管制的法規考量及依據。

## 2 臨床試驗階段的化學製造管制(Chemistry, Manufacturing, and Controls, CMC)考量

反義寡核苷酸應為化學藥品，並以傳統方法製造而得，其劑型可為水溶液或給藥前須配製的凍乾粉末。藥品之非臨床試驗研究可支持試驗藥品臨床試驗之安全性，若臨床試驗使用之藥品批次與執行非臨床試驗之藥品批次於製造與管制上具差異性，則應討論該些差異是否影響試驗藥品之安全性。若兩藥品批次於製造與管制上無差異亦應予說明。一般而言，成品之組成或製程在臨床研究的進程中，因各種需求而有所改變，當這些改變可能影響藥品的安全性時，則應提供原料藥或/及成品改變前與改變後之相關資料(例如但不限於：批次分析資料等)，以說明改變前後藥品之品質與安全具相當性。以下說明申請臨床試驗時，試驗藥品之化學製造管制部分應提供的資料，並針對反義寡核苷酸藥品的特性，說明不同於化學小分子藥品之處。

### 2.1 原料藥

#### 2.1.1 一般資料

原料藥之一般資料應包括命名、結構與一般性質。原料藥之命名，例如但不限於：化學名、公司或廠內代碼等。原料藥之結構應包含結構式(包括立體結構)、分子式、分子量及含鹽之分子量(若適用)。此外，相較於一般化學小分子，亦應提供反義寡核苷酸原料藥之鹼基與骨架(backbone)、碳水化合物基團、核苷間(internucleoside)鍵結與相對離子(若適用)等。原料藥之一般性質應包含物理化學特性，其中，原料藥之物理性質包含溶解度、吸濕性與溶解溫度(若適用)等。

#### 2.1.2 製造

原料藥之製造應包含製造廠、製程及製程管制之描述與物料管制。原料藥之製造廠應涵蓋各製造廠，包括委託製造廠及所有涉及製造與檢驗之場所或設施之名稱、公司地址、廠址及責任範圍。原料藥的製程及製程管制之描述應包含流程圖與製程描述。其

中，流程圖應包括所有偶合(coupling)/鏈延長(chain elongation)、去保護、純化、減少或移除不純物(例如但不限於：層析、凍乾或移除溶劑、除鹽切向流過濾)；製程描述應包含起始物、中間體及副產物(若可行)之立體結構。此外，若製程為獨特或關鍵步驟，則應詳盡描述。對於無菌之原料藥，應描述滅菌製程(例如但不限於：蒸氣或乾熱最終滅菌、無菌過濾等)。原料藥之物料管制應列出原料藥製程中使用的各種物料，例如但不限於：起始物、試劑、溶劑及輔助(auxiliary)物料等。

### 2.1.3 特徵及結構鑑定

原料藥的化學結構應依反義寡核苷酸藥品之特性以物理及化學方法證實，包含核苷酸定序(nucleotide sequencing)、熔解溫度及質譜分析等。應概述原料藥於製造、純化及儲存過程中，實際存在及潛在於原料藥的不純物。若適用時，可依據結構或相對滯留時間(relative retention time)將不純物進行分類。此外，應說明原料藥之元素不純物、殘餘溶劑與保護基等不純物的管控規格，或提供未管控該些不純物之合理性(例如但不限於：描述移除不純物的製程步驟等)。若臨床試驗使用的原料藥批次與執行非臨床試驗之原料藥批次不同時，應提供資料(例如但不限於：原料藥之 HPLC 圖譜等)以比較該些批次之品質(例如但不限於：均勻性與純度等)。

### 2.1.4 原料藥管制

原料藥管制應包含規格、分析方法、批次分析與規格合理性之依據。原料藥規格應包含檢測項目與允收標準，其中，檢測項目包括鑑別、鹽類形式之檢測(若適用)、殘餘溶劑、水含量、微生物試驗(微生物限量或無菌性)及細菌內毒素等。在含量的部分，若製程中可能存在 P=O 不純物，則應將其排除於含量計算之中。此外，考量反義寡核苷酸藥品之不純物通常較一般化學小分子複雜且難分離，除單一未確認不純物(individual unidentified impurities)及總不純物(total impurities)之含量管制外，亦應包含特定不純物(specified impurity)或群組不純物(grouped impurities)之含量管制。應簡述原料藥規格之分析方法，其中，原料藥之鑑別應使用兩種以上的分析方法，常見的分析方法包含定序與質譜分析，而其他的分析方法(例如但不限於：熔解溫度、HPLC 滯留時間等)亦可接受。應提供非臨床試驗批次與臨床試驗批次之原料藥檢驗成績書(Certificate of Analysis, CoA)。應提供原料藥之規格合理性依據，不純物之規格訂定應提供毒理試驗與文獻資料支持。

### 2.1.5 容器封蓋系統

應簡述原料藥之容器封蓋系統。

### 2.1.6 安定性

簡述安定性試驗儲存條件、檢測項目、分析方法與檢測結果，並提出儲存條件與暫定之再驗期/架儲期。應提供安定性試驗計畫書及承諾、預定執行之安定性試驗、儲存條件，及用以監測試驗用藥安定性之測試方法。另，應表列代表性批次之初期數據。

## 2.2 成品

### 2.2.1 成品性狀及配方組成

應描述成品之劑型與組成，組成包括各成分之名稱與單位含量。此外，亦應說明各成分之功能與品質參考標準(例如但不限於：中華藥典、USP、EP 等)。對於配方中使用，但於製程中去除的成分(例如但不限於：凍乾製劑於製程中使用的注射用水等)亦應列出。

### 2.2.2 藥劑開發/起源發現經過

應提供相關資料，如配方與製程等開發經過。若有顯著變更，應提供說明及討論。

### 2.2.3 製造

成品之製造應包含製造廠、批次配方、製程及製程管制之描述。成品之製造廠應涵蓋各製造廠，包括委託製造廠及包裝與檢驗之場所或設施之名稱、公司地址、廠址及責任範圍。成品之批次配方應以適當方式(例如但不限於：以表格的方式等)呈現各成分的使用量。成品的製程及製程管制之描述應包含流程圖及簡述，其中，應包括降低負荷菌及滅菌步驟(例如但不限於：無菌過濾、最終滅菌等)，且應描述成品製造場所之空氣等級(例如但不限於：100 級、A 級、ISO 5 級等)。必要時須提供製造管制標準書與批次製造紀錄。

### 2.2.4 賦形劑管制

賦形劑若為「藥品查驗登記審查準則」所指十大醫藥先進國發行之藥典收載，且依藥典規格進行管制，可僅檢送檢驗規格依據之版次；若使用新賦形劑，則應提供新賦形劑之製程、檢驗規格、分析方法及規格合理性之依據。

### 2.2.5 成品管制

成品管制應包含規格、分析方法、批次分析、不純物特徵及結構鑑定與規格合理性之依據。成品規格應包含檢測項目與允收標準，其中，應依成品劑型特性制定檢測項目，例如但不限於：鑑別、劑量(strength)、不純物/降解產物、外來顆粒物質、無菌性與細菌內毒素等。細菌內毒素之允收標準制定，應依據成品之最大劑量與給藥途徑。另，



應提供成品規格之分析方法，例如但不限於：HPLC 使用之分離管柱、沖提緩衝液等；應提供臨床試驗批次之成品檢驗成績書。不純物之化學結構尚可不確定之，可使用代號表示，例如但不限於：以相對滯留時間表示；應提供成品的規格合理性之依據，不純物之規格訂定應提供毒理試驗或文獻資料來據以支持。

## 2.2.6 容器封蓋系統

應提供包裝材質、規格、分析方法及檢驗成績書等。當供應商之容器封蓋系統的組件為非無菌時，則應提供去除熱源及滅菌方法描述。

## 2.2.7 安定性

簡述安定性試驗儲存條件、檢測項目、分析方法與檢測結果，並提出儲存條件與暫定之架儲期。另，應提供安定性試驗計畫書及承諾、預定執行之安定性試驗、儲存條件，及用以監測成品安定性之測試方法；應表列代表性批次之初期數據。

對於使用前須進行調製、稀釋或非單一劑量包裝之成品，應檢附模擬實際使用情況之安定性試驗資料，試驗期間應達成品調製或開封後所宣稱之最長使用期間，測試項目應選擇因配製、稀釋、多次使用及儲存對於品質與安全或療效有影響之項目(例如但不限於：物理、化學、微生物屬性)。

## 2.3 安慰劑/對照藥/併用藥

應提供安慰劑之製造廠、組成及檢驗成績書。對照藥/併用藥若屬國內尚未上市，且未於國內其他已核准臨床試驗中使用，應參照「藥品臨床試驗計畫-技術性文件指引」檢送原料藥與成品之資料；若於「藥品查驗登記審查準則」所指之十大醫藥先進國家上市，則應提供藥品之上市證明、製造廠廠名及廠址、組成及檢驗成績書；若為國內已上市之藥品，則可提供許可證字號以免除上述應提供之資料。

## 2.4 標籤

應提供臨床試驗藥品(試驗用藥、安慰劑、對照藥及併用藥)之標籤。

## 3 參考文獻

1. US FDA : Guidance for Sponsor-Investigators – IND Submissions for Individualized Antisense Oligonucleotide Drug Products for Severely Debilitating or Life-Threatening Diseases: Clinical Recommendations; December 2021.

2. US FDA : SPINRAZA (nusinersen) injection, for intrathecal use; December 2016.
3. 仁愛藥訊季刊：淺談生命遺傳裡的沉默殺手-RNAi，游朝皓，2007。
4. A. Fire, S. Xu, M.K. Montgomery, S.A. Kostas, S.E. Driver, C.C. Mello; Potent and specific genetic interference by double-strand RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 1998, **391**, 806-811.
5. K. Gavrilov, W.M. Saltzman; Therapeutic siRNA: Principles, Challenges, and Strategies. *Yale J Biol Med*, 2012, **85**(2), 187-200.
6. R.R. Nikam, K.R. Gore; Journey of siRNA: Clinical Developments and Targeted Delivery. *Nucleic Acid Ther*, 2018, **28**(4), 209-224.
7. P.E. Saw, E.W. Song; siRNA therapeutics: a clinical reality. *Sci China Life Sci*, 2020, **63**(4), 485-500.
8. B. Hu, L. Zhong, Y. Weng, L. Peng, Y. Huang, Y. Zhao, X.J. Liang; Therapeutic siRNA: state of the art. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, **5**(1), 101-126.
9. X. Chi, P. Gatti, T. Papoian; Safety of antisense oligonucleotide and siRNA-based therapeutics. *Drug Discov Today*, 2017, **22**(5), 823-833.
10. S. Bajan, G. Hutvagner; RNA-Based Therapeutics: From Antisense Oligonucleotides to miRNAs. *Cells*, 2020, **9**(1), 137-164.
11. US FDA : VITRAVENE Injection (fomivirsen sodium intravitreal injectable); August 1998.
12. S.T. Crooke, X.H. Liang, B.F. Baker, R.M. Crooke; Antisense technology: A review. *J. Biol. Chem.*, 2021, **296**, 100416-100455.
13. US FDA : Guidance for Sponsor-Investigators – IND Submissions for Individualized Antisense Oligonucleotide Drug Products for Severely Debilitating or Life-Threatening Diseases: Chemistry, Manufacturing, and Controls Recommendations; December 2021.
14. 行政院衛生署：藥品查驗登記審查準則，中華民國 110 年。
15. 行政院衛生署：藥品臨床試驗計畫-技術文件指引，中華民國 104 年。