



美國 FDA 於 2014 年 4 月發表「核准低分子量肝素新藥及學名藥申請案之免疫誘發相關考量」指引草案

發表單位： 美國 FDA
發表時間： 2014/04/08
類 別： 指引草案

摘要整理： 林宜穎
內容歸類： 化學製造管制
關 鍵 字： Low molecular weight heparin、immunogenicity、heparin-induced thrombocytopenia

資料來源：[Immunogenicity-Related Considerations for the Approval of Low Molecular Weight Heparin for NDAs and ANDAs](#)

重點內容：**緣由**

低分子量肝素(low molecular weight heparin (LMWH))藥品為抗凝血劑，用以治療或預防血栓，為切斷肝素(heparin)多醣聚合鏈而製成之寡醣片段。但以肝素或低分子量肝素治療過程中，病人可能對藥物主成分(肝素或低分子量肝素)與血小板第四因子(platelet factor 4 (PF4))所形成之複合物產生抗體，引發不可逆之血小板凝集反應，耗盡血小板，此藥物不良反應具潛在致命性，故相關藥品須說明如何評估並處理此風險。

送件建議

1. 主成分特徵相等性(學名藥)

申請學名藥時，主成分特徵相等性為評估引發免疫反應風險之關鍵性資料，建議提供以下說明：

(1) 物理化學性質之相等性

須比較寡醣之分子量分布、相對含量、整體之化學組成是否與對照藥品相當。

(2) 肝素原料來源之相等性與切斷多醣聚合鏈之方法

應使用來源及品質與對照藥品相當之肝素原料(如：源自豬腸黏膜且符合美國藥典規格之肝素鈉)，並以與對照藥品相同之化學反應切斷多醣聚合鏈。

(3) 雙醣組成、斷片組成、寡醣序列之相等性

須比對雙醣、參醣、四醣及上述之修飾物的結構與含量、寡醣分子產生之分解斷片、部分寡醣分子組成(以短鏈為主)之單醣排序，是否與對照藥品相當。



- (4) 生物學和生化分析結果之相等性
以生物學和生化分析評估抗凝血活性(例如：activated partial thromboplastin time (aPPT)、Heptest prolongation time、抑制凝血因子 Xa 之程度、抑制凝血因子 IIa 之程度)是否與對照藥品相當。
 - (5) 體內藥效相等性
應參照 enoxaparin 與 dalteparin 之生體相等性指引進行人體試驗研究，確認體內抑制凝血因子 Xa 之效果、抑制凝血因子 IIa 之效果與對照藥品相當。
2. 不純物與其誘發免疫反應風險評估(新藥、學名藥及變更申請)
- (1) 研究評估 LMWH 與 PF4 之交互作用
研究涵蓋文獻中提及誘發免疫反應之不同濃度與比例條件下，LMWH 與 PF4 形成之各式複合物其體積與帶電量，與相關對照藥品之實驗分析結果，進行比較評估。該分析方法須進行分析方法確效，證實可偵測出 LMWH 之差異。
 - (2) 不純物特性
若有可能影響 LMWH 於免疫系統之辨識(detection)、吞噬(uptake)、處理(processing)、呈現(presentation)或與 PF4 形成之複合物形態之 LMWH 不純物(如：殘餘之蛋白質、核酸與脂質)，應能加以偵測定量。藥品應不含此類不純物，或此類不純物之含量和特性應與相關對照藥品相似。建議進行之方式如下：
 - 測試 LMWH、肝素原料與其他未加工處理原料所含之不純物
 - 評估製程移除潛在不純物之能力
 - 比較藥品與相關對照藥品中 LMWH 之不純物含量、特性選用之分析方法須進行確效，證實可偵測出不純物。另須提供藥品架儲期間容器包裝系統之可浸出物與可滲出物分析結果。
 - (3) 應用體內及體外免疫學研究模式
以 LMWH 誘發免疫反應，該反應之特徵與活化因子參數分析，可協助評估 LMWH 相較於相關對照藥品是否引起更顯著之免疫反應。選用之分析方法須進行確效，證實可偵測出藥品不純物及主成分變化。
 - (4) 進行免疫風險評估之批次選擇及其規格
進行免疫風險評估之藥品批次，應記錄其基本資料(如：名稱、製造日期、製造廠址、製程(若不只一種製程)、容器封蓋系統與成品放行、安定性試驗結果)，另須說明選用該批次之原因及代表性。