



基因治療產品臨床研發策略 指導原則

第一版

中華民國 109 年 03 月 24 日

財團法人醫藥品查驗中心 著

目錄

1.	一般性考量	1
2.	藥物動力學試驗	2
3.	藥效學試驗	4
4.	劑量選用和時程	4
5.	免疫原性	4
6.	療效試驗	5
7.	臨床安全性考量	5
8.	病人安全監測	7
9.	長期追蹤觀察計畫撰寫原則之臨床考量	13
10.	參考資料	15

本指導原則係參考 EMA: Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products (March 2018)以及 US FDA: Draft guidance for industry: long term follow-up after administration of human gene therapy products; July 2018 規範，亦代表醫藥品查驗中心 (Center for Drug Evaluation, CDE)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，並非政府機關所發佈之法規。凡涉及政策方向及法規解釋與適用，仍應依衛生主管機關之指示為準。

若對此指導原則有任何疑問，歡迎來信寄至電郵 feedbackbox@cde.org.tw

1. 一般性考量

基因治療臨床試驗跟其他藥品的臨床試驗原則相同，皆須依照藥品優良臨床試驗準則執行，且須根據所宣稱之適應症特性與各研發階段目的來設計。

由於基因治療的複雜性與可能風險，開發新的基因治療產品時，其相對於現有傳統治療的可能優勢與相對風險，應分別討論與說明。

應依照野生型病毒/細菌的組織向性 (tropism)，合理說明選擇載體的理由，因為此選擇會受到適應症、治療概念以及目標器官/細胞的影響。

具有嵌入 (intergration)能力、基因編輯(genome editing)活性、載體具複製能力可造成持續感染，以及具潛伏性 (latency)或再活化(reactivation)特性之基因治療產品，造成延遲性不良反應的風險較高，也就是不良反應可能在臨床試驗的主動監視期過後才發生，需特別注意長期追蹤觀察(Long-Term Follow-Up observations, LTFU)之規劃。所有的臨床試驗都應有良好設計，以評估基因治療的可行性和風險。在無法進行隨機對照臨床試驗的情況下，可能可以接受其他替代方法 (如具有充足文獻之疾病自然史資料或讓病人做為自身的對照組)，但須提出適當的合理性說明，並討論使用這些替代方法的應注意事項。在臨床試驗設計中未使用對照組時，應根據試驗的目標、所欲探討之疾病和基因治療產品提供合理說明。

建議申請者在臨床開發的過程當中，盡早發展並於技術上驗證病人監測方法。使用替代性指標來監測臨床療效時 (如分泌蛋白質的被取代程度)，必須被證實具有臨床意義。

1.1. 病人篩選條件

基因治療產品的臨床試驗，原則上以特定病人為試驗對象。應該要在治療之前評估病人的免疫狀態，如免疫力不全或免疫力健全，以

及病人對該載體的既有免疫力。

1.2. 特殊族群

在開發基因治療產品時，應考慮到孩童或老年人等特殊族群。例如，孩童和成年病人可能對病毒載體擁有不同的免疫原性 (immunogenicity)，取決於他們是否先前已與該病毒有接觸。然而，由於基因治療產品的發展具有適應症和產品專一性，對於應從孩童和老年病人身上獲得多少資料，目前尚無特定準則可供參考。

目標族群可能特別脆弱，像是孕婦、兒童、老人和免疫不全病人。若基因治療產品在這些族群上有特別重要的潛在臨床價值，且有合適的動物模型存在時，則應提供非臨床開發計畫的有力證據，以支持在這些目標族群使用的安全性。臨床開發計畫需要考慮疾病的流行病學以及欲宣稱適應症族群的特殊性。

若基因治療產品的適應症特別針對孕婦，即在孕期中使用，應謹慎進行母體和胎兒的產前監測；此外，也應針對母親與孩子進行產後的長期性追蹤。

應特別考量孩童投予基因治療產品後的長期影響，並應進行適當的追蹤。

2. 藥物動力學試驗

傳統的藥物動力學試驗，也就是吸收、分布、代謝和排除等特性，通常不適用於基因治療產品的開發，但這些試驗在某些特定基因治療產品可能是必要的（例如該基因產品為分泌至血液循環中的蛋白質）。

原則上在開發過程中應進行以下試驗：

- 基因治療產品的排除通常需要藉由脫落試驗 (shedding studies)來說明。除非根據產品類別提出合理理由，否則都應探討載體的脫落及傳播至第三者的風險，並進行環境風險評估。
- 若可行，建議可探討基因治療產品在體內的散播 (dissemination)，包括探討基因治療載體的持久性 (persistence)、清除 (clearance)和驅動 (mobilization)。另外也建議於生體分布 (biodistribution)試驗中額外評估造成種系傳遞(germline transmission)的風險。
- 應進行基因治療產品和轉殖基因產物（例如表現蛋白)的藥物動力學試驗。

2.1. 脫落試驗

應進行脫落試驗，探討基因治療產品的排除。若有觀察到載體脫落的情況時，必須探討載體傳播至第三者的可能性，特別是在相關的情況下（如使用具複製能力的載體/溶瘤病毒時），若不執行脫落試驗則需提出合理說明。這些臨床資料也有助於長期性追蹤計畫的適當規劃。

除了在一般臨床試驗中所要求的避孕措施之外，若有藉由精液脫落的風險，應建議使用兩種以上的避孕方式，其中一種為障礙物避孕法 (barrier contraception)，直到最後一次陽性精液採樣之後再經過一個精子生成周期以上為止。

2.2. 生體分布試驗

在設計生體散播試驗時（例如選擇目標和非目標器官/細胞/體液時），應考慮到細胞向性、投藥途徑、目標器官/細胞、載體類型、病毒血液動力學、適應症，以及臨床可行性和倫理可接受性。

若基因治療產品將使用在預期血腦障壁完整性可能受損的臨床情境時，則應特別留意基因治療產品通過血腦障壁所引發的可能風險。

侵入性技術（如切片、液體採集）不一定總是合乎倫理且可行。因此，在可能狀況下，使用侵入性較低的技術（如影像技術）來研究基因治療產品的散播，在某些案例可能會有幫助。

對於具有複製能力的基因治療產品，應特別注意散播的問題。在此情況下，應監測病人受到具複製能力載體活性感染 (productive infection) 的臨床症狀，或是預期外散播的症狀。

2.3. 轉殖基因產物(如表現蛋白或基因體標誌)之藥物動力學試驗

在適當情況下，應針對治療性的基因產物（即治療性的蛋白質）進行傳統藥物動力學試驗，至少應包括（血漿）濃度和半衰期檢測。在一些情況下，可能也需要對在非臨床研究中觀察到會於體內表現的其他載體基因進行評估。

應探討基因表現量及持續時間與臨床療效/安全性之間的關聯性。

對於以基因表現為機轉的產品，例如酵素和前驅藥品，應考量它們因為受試者基因多型性 (genetic polymorphism) 而造成在動力學和排除方面的差異。

當使用基因更正 (gene correction)或基因加成 (gene addition)策略來治療遺傳性疾病時，應考慮並探討基因治療產品對不同的致病性突變所帶來的治療效果，並應說明殘留之內源性蛋白質對治療性產品可能造成的干擾。例如，具有次形態突變 (hypomorphic mutation) 或顯性負向突變 (dominant negative mutation)的基因所表現之內源性蛋白質，可能會干擾其輸入基因所表現的蛋白產物的半衰期和功能，因此應謹慎考慮這些內源性蛋白質各自的作用。

3. 藥效學(pharmacodynamic)試驗

進行藥效學試驗是為了研究治療型核酸序列的功能和 (或)表現。在多數的基因治療產品案例中，藥效學試驗探究基因表現產物的表現和功能 (例如蛋白質或酵素，包括前驅藥受到治療性酵素的轉換或引發免疫反應)，而在其他狀況中，則可能檢視載體本身的作用 (例如重組溶瘤病毒)。

所選用的藥效學標記，應具足夠相關性以展現產品的療效；若欲以藥效學的作用做為療效的替代性指標 (surrogate endpoints)，則須提供合理說明。所提出的藥效學標記應與臨床效益 (clinical benefit)做連結。

4. 劑量選用和時程

原則上應評估劑量效應作用 (dose response effect)。劑量的選擇應根據品質和非臨床部分在產品開發過程中的發現，且應與產品的效力 (potency)連結。

若無法以傳統的方式取得劑量效應結果，最低有效劑量和最大耐受劑量或許可提供關於暴露量和效應作用之間相關性的資訊。欲使用的劑量應有科學性資料提供合理說明。

基因治療產品的投藥，應根據產品的特性、持續表現時間、生體分佈、與免疫反應等，提出投藥次數與時程的合理性說明。

5. 免疫原性

若受試者先前曾感染相關病毒，或曾施打相關病毒的疫苗，如腺病毒、痘病毒 (天花疫苗)，可能會影響基因治療產品的安全性和療效，因此若假定所選擇的載體可能存在既有免疫反應時，應在開始治療前先評估受試者對載體的既有免疫反應。這些資料可能也決定是否需要進行免疫抑制療程。

對轉殖基因產物的免疫反應可能最終會抵銷掉基因治療產品的療效，且可

能影響到安全性。因此，產品的臨床開發應包含評估病人對轉殖基因產物的免疫反應，也就是評估是否有對抗表現蛋白的抗體。

若預期會重複投予基因治療產品，應盡早著手考量最合適的載體（血清）類型，以及給予病人免疫抑制的必要性。必須全面評估病人對載體和轉殖基因產物的免疫反應，這包括評估對載體以及對轉殖基因產物的細胞免疫與體液免疫（如抗體的力價(titer)與結合性，以及該抗體是否為中和抗體）。此評估結果，應同時記錄與治療時間點的相關性，並應提供免疫原性和療效安全性之間相關性的資訊。

6. 療效試驗

試驗的設計（如指標的選擇、對照組的選取、納入/排除條件等等）應遵循現有針對特定治療領域的指引（如癌症、罕見疾病等等）。若有任何不符合指引規範之處，應有合理說明。

理想中應執行隨機分配、具對照的盲性驗證性試驗，然而此並不總是可行，而其他對照（如以歷史資料或病人自身作為對照組）可能可以接受。申請者應提供科學上的合理說明。

療效試驗的設計應能呈現基因治療產品在目標族群中的療效，以此支持所提出的劑量學，並評估該產品療效的持續時間。

一般而言，療效試驗都必須使用具臨床意義之評估指標來呈現藥品的療效，包括已驗證或普遍可接受的替代性指標（如血友病案例中凝血因子 IX 或 VIII 的臨界值）。某些狀況下，若其他指標有與具臨床意義之結果間的相關性，使用該指標也是可被接受的。然而，需要在長期性追蹤中研究具臨床意義之評估指標。

另外，療效評估的時間點也很重要，基因治療產品的評估時機可能跟傳統藥品不同，因此應訂定因應的臨床評估時程表。

如果治療的預期結果是轉殖基因產物的長期持續性和功能性（如遺傳性疾病），這應搭配適宜的追蹤期間。考慮到療效可能消失，應明確說明追蹤的設計和持續時間，若是在上市之後才完成追蹤，則應提供正當理由。

7. 臨床安全性考量

應建立安全資料庫，考慮基因治療產品的載體、轉殖基因產物以及基因轉殖機轉等，於其他產品曾經發生或相關的任何不良反應，列舉並整理於安全資料中，做為非臨床與臨床試驗必要的檢查追蹤項目。

在臨床安全性的議題上，應說明投藥程序的風險，包括投予基因治療產品的侵入性程序（如多次注射、腦內給藥）、全身或局部麻醉、免疫抑制和化學治療療法的使用等。

若使用醫療器材傳輸或植入合併之基因治療產品，則應特別注意到臨床試驗和風險評估的設計，且應針對基因治療產品的預期用途，評估醫療器材的作用。在仿單上應針對與基因治療產品一同使用的醫療器材加以說明。

倘使可能發生的預期風險包括晚發性事件（如致瘤性），應執行相關評估以偵測並實施降低該風險之措施。

此外，應特別注意到以下幾項安全相關議題：

7.1. 輸注相關反應及細胞激素的釋放

在投予基因治療產品之後的短期耐受度，例如對載體本身或產品中的任何物質發生輸注相關反應，包括細胞激素的釋放，應予以考量。

7.2. 感染和發炎反應

具複製能力病毒的出現、載體和野生型致病菌株的重配 (re-assortment) 和/或重組 (recombination)、組織向性的改變都可能造成感染或發炎反應。應小心監測病人是否出現感染的症狀與徵兆。

7.3. 免疫媒介之不良反應

對載體本身以及轉殖基因產物的免疫反應在一些情況下可能會導致臨床後續效應。外來轉殖基因產物的出現可能會產生免疫反應，造成相對應之內源性蛋白質的耐受性被破壞。

7.4. 過度表現

轉殖基因的過度表現（例如凝血因子 VIII）可能會導致嚴重的臨床後果。應監測轉殖基因的表現量，且若可行，應監測病人的臨床後續效應。

7.5. 惡性腫瘤

接受基因治療產品治療的病人，可能會因為一些因素導致腫瘤的形成。這些因素包括產品相關因素（如嵌入性突變改變宿主基因的表現）、轉殖基因產物本身（如生長因子）、治療程序相關因素（如免疫抑制療法或化學治療）等。如果惡性腫瘤是在治療之後發生，應探討其與基因治療產品的可能關聯，並同時考慮到基因治療產品的分子和生物特性。

7.6. 組織的非預期轉導(transduction)

雖然載體在本質上可能具有特定的組織/細胞向性，但仍有可能非預期地轉導至非目標組織。申請者應提供載體來源病毒的組織特異性相關資訊，根據載體類型和實際基因治療產品的生體分布，關注特定目標，並且提供相似基因治療產品的經驗。若產生非目標的特定組織向性，則應適切監測此轉導至非目標組織的臨床後果。

7.7. 留存樣品

在臨床試驗執行過程中，在治療前以及治療後特定時間點所收集的受試者血清和周邊單核血球樣品，應予儲存，以便在任何經由基因治療產品傳播之不預期感染發生時，可供進一步研究。儲存的時間取決於病人族群/疾病、所施打的基因治療產品以及儲存物質的完整性。應備妥同意書，且依照現行的人體生物資料庫相關法規/指引執行樣品的儲存。

8. 病人安全監測

一般而言，對於延遲性不良反應危險性較低之基因治療產品，並不一定會要求長期追蹤觀察 (Long-Term Follow-Up observations, LTFU)，廠商必須依照所有可取得之非臨床與臨床證據去評估此風險，例如自身產品與相似產品之所有試驗資訊，一旦累積資訊顯示有此風險，則須要變更試驗計畫書增加長期追蹤觀察。此風險評估為一個持續之過程，例如若有最新證據顯示具有被確認之風險 (identified risk)，則計畫書需要增加長期追蹤觀察計劃來減緩此風險；同樣的，若有累積足夠證據顯示某產品與延遲性不良反應危險性關聯性很低，則計畫書可能可以減少或刪去長期追蹤觀察計劃。參考相同載體種類 (vector class)，相同給藥途徑與相同適應症之使用經驗，對於評估風險很有幫助。

建議可依照以下一系列問題來做臨床風險等級評估，請一併參照「評估基因治療相關延遲性不良反應的發生風險步驟 (Framework to Assess the Risk of Gene Therapy-Related Delayed Adverse Events)」(圖一)，若依照下列問題所得答案，顯示發生延遲性不良反應危險性較低，則可能就不需要長期追蹤觀察來減緩此風險：

問題一：

基因治療產品是否使用基因編輯技術 (genome editing technology)？如果不是，請繼續回答第二題；如果是，在臨床試驗計劃書中應包含臨床長期追蹤觀察。

問題二：

載體是否僅用於離體外 (ex vivo) 修飾細胞？如果不是，請繼續回答第三題；如果是，請直接跳至第四題。

問題三：

非臨床試驗的結果，基因治療產品會持續表現？如果不是，產生基因治療相關的延遲性不良反應之風險較低，可能不一定需要長時間的持續觀察追蹤；如果會持續表現，請繼續回答第四題。

如果不清楚產品的表現狀況，為了進行風險評估，建議先假設載體會持續表現，或是在合適的動物模式中執行非臨床試驗來評估載體在生物體內分佈與持續表現情形，對於此種動物試驗模型選擇或是試驗設計與觀察期間有疑問，請儘早諮詢法規單位。

問題四：

載體基因序列是嵌入式 (integrated) 的嗎？人體基因體會被改變嗎？如果不是，請繼續往下回答第五個問題，如果是，在臨床試驗計劃書中應包含臨床長期追蹤觀察。

問題五：

基因治療產品可能是潛伏性 (latency) 或再活化 (reactivation)？如果不是，發生基因治療有關的延遲性不良反應的風險較低，長期的追蹤觀察也許不一定需要。如果是潛伏性或有可能重新活化，臨床試驗計劃書中應包含臨床長期追蹤觀察。

相似產品的非臨床試驗結果與實驗室的數據，可以作為評估出現延遲性不良反應風險的佐證，如果有其它相似產品清楚明確的證據，也可以用於輔助評估申請臨床試驗產品的風險性。

當有以下情形時，建議在臨床試驗計劃書中訂定長期追蹤監控延遲性不良反應的計畫：

1. 非臨床毒理試驗顯示轉殖基因的表現可能會有延遲毒性產生。
2. 轉殖基因取代受試者原本沒有表現的基因，且轉殖基因的產物可能具有免疫原性。
3. 臨床試驗數據顯示基因治療產品會持續存在，雖然在非臨床試驗中顯示基因治療產品不會持續存在。
4. 臨床試驗數據顯示基因治療產品可能會有延遲毒性產生。

基因治療產品可能使用會修飾受試者基因的技術，例如具有嵌入式能力的載體〔 γ 反轉錄病毒 (gamma retrovirus)，慢病毒 (lentivirus)，泡沫病毒 (foamy virus)等〕，具潛伏性或再活化潛力之皰疹病毒 (herpesvirus)，以及基因編輯產品，這些都具有延遲毒性的風險。因此，這些產品通常會被要求在臨床試驗計劃書中應包含臨床長期追蹤觀察計劃。

將目前常用的基因治療產品/載體，其影響宿主基因的傾向(propensity)，列於表一。

表一：目前常用的基因治療產品/載體，其影響宿主基因的傾向

產品/載體	影響genome的傾向 ^{註1}	長期追蹤觀察 ^{註2}
質體 (Plasmid)	無	通常不需要
核糖核酸 (RNA)	無	通常不需要
痘病毒 (Pox Virus)	無	通常不需要
腺病毒 (Adenovirus)	無	通常不需要
腺相關病毒 (Adeno-associated virus) ^{註3}	無	視產品而定 (2-5年)
皰疹病毒 (Herpesvirus)	無，但也許會潛伏 (latency)或重新活化 (reactivation)	需要
γ 反轉錄病毒 (Gamma retrovirus)	有	需要
慢病毒 (Lentivirus)	有	需要
轉位子 (Transposon elements)	有	視產品而定
基因治療微生物載體 (MVGT: Microbial vectors for gene therapy)	無，但也許會持續或重新 活化	視產品而定
基因編輯產品 (Genome editing products)	有，宿主基因將有永久改 變 (permanent changes to the host genome)	需要

註 1. 根據產品設計 (例如缺乏會促進嵌入的機制或基因編輯) 和目前已累積的非臨床與臨床證據顯示不會嵌入/編輯基因, 或是嵌入/編輯基因的機率很低。

註 2. 當轉殖基因持續表現, 但是並非是嵌入受試者本身的基因之特殊狀況下, 長時間持續的追蹤觀察是減少受試者風險的方法。這種情況需要考慮更多其他的判斷準則, 例如轉殖基因的表現或是臨床的適應症。

註 3. 僅限於不複製 (replication negative) 的載體

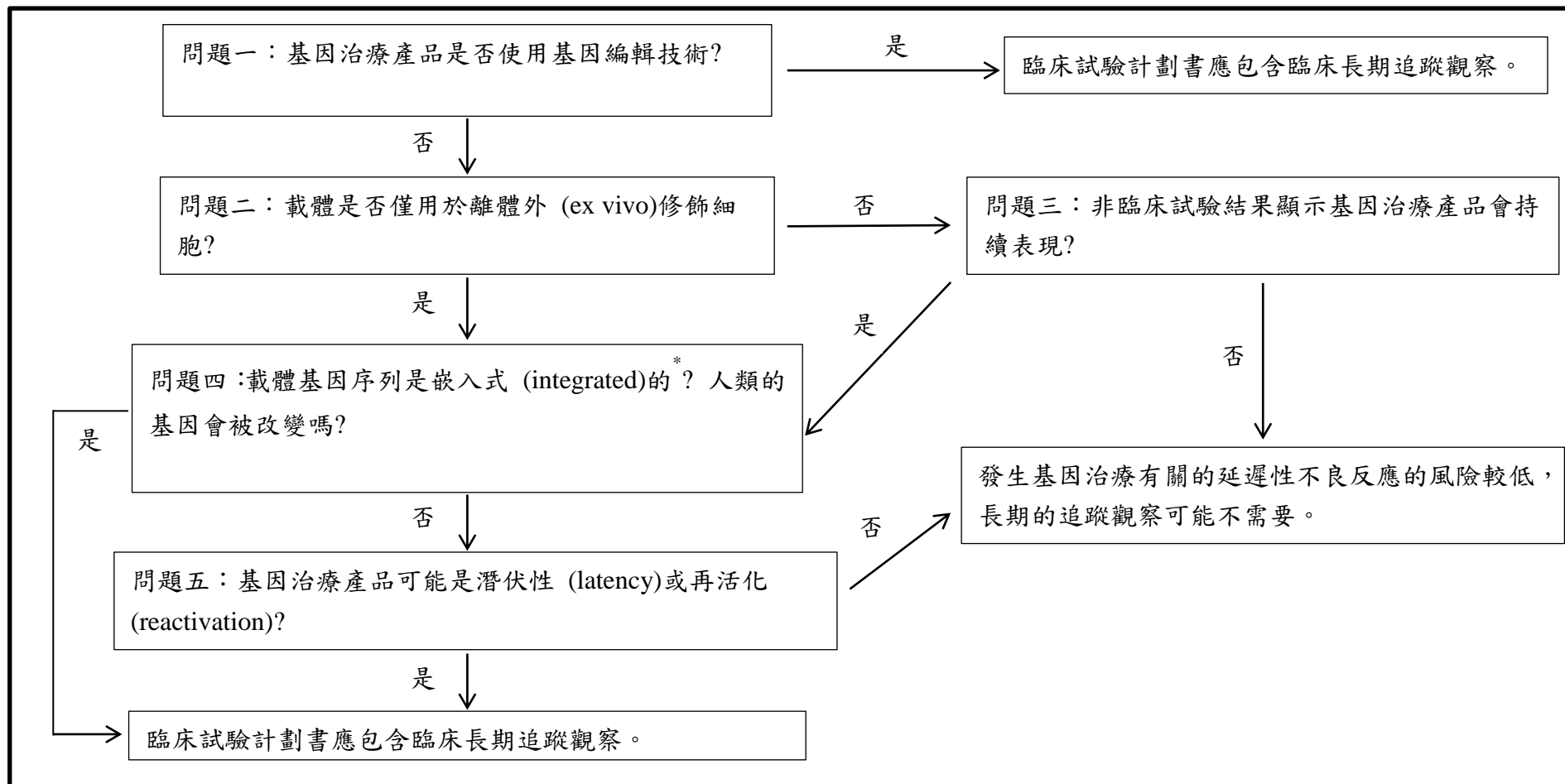
有時載體嵌入的能力會因為要增加其作為基因治療之應用性時被修改 (modified), 例如載體可以被修改誘發其DNA之嵌入; 另一個例子為, 改變質體DNA載體進入細胞之方式, 可以導致較高頻率之嵌入; 上述這些對於基因治療系統之修改, 皆可能改變基因之持續性或嵌入特性, 故建議於非臨床研究以適當的動物模型評估載體持續性, 並依照不同的評估結果, 採取對應的措施:

1. 若載體不具持續性, 則與延遲性不良反應危險性關聯性預期較低, 則計畫書可能不須包含長期追蹤觀察計畫。
2. 載體具持續性, 則需進行載體嵌入及潛伏性、再活化之非臨床研究。
3. 承上, 若非臨床研究未顯示因為基因物質嵌入或發展為潛伏期之持續性, 則與延遲性不良反應危險性關聯性預期較低, 則計畫書可能不須包含長期追蹤觀察計畫。
4. 承上, 若非臨床研究雖未顯示基因物質嵌入, 但潛伏期與再活化試驗未能得出結論或無法進行, 或甚至顯示具潛伏性或再活化之潛力, 則發生延遲性不良反應危險性無法確認, 可能要求在臨床試驗計畫書中訂定長期追蹤監控延遲性不良反應的計畫。
5. 承上, 若載體嵌入之非臨床研究無法執行, 或若發生基因物質嵌入, 或若載體表現出於潛伏期之持續性且可能再活化, 則發生延遲性不良反應危險性為高或未知, 將要求在臨床試驗計畫書中訂定長期追蹤監控延遲性不良反應的計畫。
6. 若載體嵌入之非臨床研究並未執行, 建議廠商提供其他證據, 以支持評估該載體並未具有發生延遲性不良反應之高危險性, 必須至少包括以下資訊:
 - (1) 為何未執行載體嵌入之非臨床研究。

- (2) 可用以支持評估該載體並未具發生延遲性不良反應之高危險性的證據。

以質體、痘病毒、腺病毒、腺相關病毒為載體的基因治療產品，因未具基因嵌入習性，或較不易於潛伏後再活化，目前被視為發生基因治療相關延遲性不良反應危險性較低，且從2006年起已有相關的長期監控臨床研究結果支持。然而針對產品或載體的修改可能改變其風險層級，例如將質體修改為攜帶基因編輯成分 (genome editing components)。相反的，有些目前被視為具較高發生基因治療相關延遲性不良反應危險性之載體，可能在未來因為被修改而減低其危險性。申請人 (廠商)若有此方面資料，可提供該新型載體 (novel vector)的相關資料來協助評估是否可支持其降低發生基因治療相關延遲性不良反應危險性之宣稱，進而評估是否可減免長期追蹤監控延遲性不良反應的計畫。

圖一：評估基因治療相關延遲性不良反應的發生風險步驟。



* 如果證明基因治療使用的載體是有嵌入傾向或是經過設計促進嵌入，則答案為「是」

9. 長期追蹤觀察計畫撰寫原則之臨床考量

9.1. 於計畫書中，應根據前節所述原則，說明基因治療產品發生基因治療相關延遲性不良反應危險性之評估，決定該臨床試驗是否應進行長期追蹤觀察計畫。

9.2. 於計畫書中，應分析本試驗所收納之族群，是否適合進行長期追蹤觀察計畫，應考慮因素如：預期壽命很短，病人合併多種病症 (multiple co-morbidities)或是受試者同時暴露在其他也會造成延遲不良反應之治療 (例如放射線療法或是化學治療)下。相反的，對於疾病較不嚴重或是處於無疾病狀態的病人，以及合併較少病症，或較少曝露在其他也會造成延遲不良反應之治療下之受試族群，長期追蹤觀察計畫可能提供很高之價值。

9.3. 關於長期追蹤觀察計畫的期間，依照不同的基因治療產品而定，

建議申請者提供下列資料，以評估合理的長期追蹤觀察時間：

1. 觀察到的體內產品持續性時間 (in vivo product persistence)。
2. 觀察到的體內轉殖基因表現持續時間 (in vivo transgene expression)。
3. 於活體中觀察到的產品特性。
4. 使用途徑。
5. 試驗族群之預期存活率以及所關注事件 (event of interest)在該族群的背景發生率。
6. 其他會影響長期追蹤觀察計畫可行性或科學價值之因素，例如此產品臨床療效的持久性。

一般而言，針對不同的產品種類，建議的長期追蹤觀察時間如下：

- (1) 對於具有嵌入能力的載體，例如 γ 反轉錄病毒、慢病毒載體及轉位子等，合理的長期追蹤觀察計畫為15年。
- (2) 基因編輯產品最長為15年。
- (3) 腺相關病毒載體最長為5年。

9.4. 試驗主持人必須準備和維持適當和準確的個案病史，並記錄所有接受基因治療產品以及對照治療病人之觀察與其他相關檢測結果。進入試驗前之基礎病史，包括所有疾病與不正常之觀測值等皆要記錄，最好是能建立一個系統平台，以利參與試驗人員來記錄通報給主持人，對於計畫書排定之訪視，亦要小心記錄相關資訊與載體序列持續性 (persistent vector sequence)之檢測結果，若是該類檢測較為侵襲性，亦可選用替代性

(surrogate)檢測方法來測試載體序列持續性。

9.5. 長期追蹤觀察計畫之前五年（或更長，適當期間根據不同產品而定），應至少注意下列事項：

1. 導入偵測基因治療相關延遲性不良反應之方法學。
2. 確保主持人維持詳細病史紀錄，須包括暴露在所有可能致突變之物質或其他治療產品之情況，並須能取得受試者不良反應資料。
3. 設計計畫書排定之訪視以觀察並記錄每位受試者新的發現（包括病史，身體檢查，實驗室檢測等）。
4. 建立主持人記錄下列事件之方法學：
 - (1) 新發現之惡性腫瘤 (New malignancies)
 - (2) 已存在神經性疾患惡化或產生新的事件 (New incidence or exacerbation of a re-existing neurologic disorder)
 - (3) 已存在風濕性或其他自體免疫疾患惡化或產生新的事件 (New incidence or exacerbation of a prior rheumatologic or other autoimmune disorder)
 - (4) 產生新的血液性疾患 (New incidence of a hematologic disorder)
5. 設計與受試者及其醫療照顧提供者合作進行延遲不良反應之通報機制，包括未預期疾患與住院。

9.6. 長期追蹤觀察計畫之後續十年（對於適用此種追蹤觀察計畫期間的產品而言），應至少注意下列事項：

1. 每年聯絡受試者至少一次，除非有特定額外實驗室之外篩檢，可採用電話或書面問卷取代返診訪視。
2. 對於先前檢測顯示具有載體持續性之個案，持續追蹤其載體序列狀態，在長期追蹤期間，至少每年檢測一次載體持續性，直到它們變為偵測不到為止。選用之偵測方法必須對載體序列具足夠敏感性，建議採檢可能被轉導之細胞群，以避免對受試者過度侵襲性，例如採檢週邊血液替代骨髓切片來檢測造血幹細胞；但某些情況，可能需要較侵襲方式才能取得轉導細胞，則建議採取可代表載體持續性之替代測試，例如所偵測產生轉殖基因產物之量或是其臨床反應。若所得之資訊顯示皆無可偵測之載體時，廠商可以檢送試驗計畫書變更，修改長期追蹤觀察計畫，若有此情形，必須同時送交整體風險評估分析報告。

9.7. 針對以具有複製能力之反轉錄病毒 (replication competent retrovirus, RCR)為載體的基因治療產品，在病人監控方式部份有關於檢測的額外要求，例如：應針對接受治療之病人分別於治療前與治療後 3、6、12 個月，以及之後每年度進行 RCR 追蹤檢測，最

長達 15 年。若第一年度之所有監測結果皆為 RCR 陰性，可考慮免除後續每年度的臨床樣品之收集；反之，若有任何 RCR 陽性之結果，應進一步分析 RCR 並需要有更密集的追蹤計畫。

10. 參考資料

- (1) EMA: Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products; March 2018.
- (2) EMA: Draft guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials; February 2019.
- (3) US FDA: Draft guidance for industry: long term follow-up after administration of human gene therapy products; July 2018.