

體細胞治療臨床試驗基準（草案）導讀

戴天慈¹ 包中怡² 徐麗娟¹ 葉嘉新²

前言

行政院衛生署食品藥物管理局（TFDA）於民國 100 年 2 月 22 日，依據行政程序法第一百五十四條，FDA 藥字第 1001400546 號發文公告「體細胞治療臨床試驗基準（草案）、體細胞及基因治療臨床試驗計畫申請作業流程（草案）、基因治療臨床試驗（草案）」，並期各界對公告內容有任何意見或修正建議者，於公告次日起 14 日內向食品藥物管理局陳述意見或洽詢。其目的為確保基因治療、體細胞治療臨床試驗計畫之審查合乎科學性、安全性及社會倫理性，並確保受試者之權益，特擬訂旨揭草案，說明基因治療、體細胞治療產品申請臨床試驗時所需之相關技術性資料內容，以作為教學醫院及藥商準備相關案件申請資料之參據。本文先就體細胞治療臨床試驗基準（草案）說明其主要精神與內容概要。

體細胞治療臨床試驗基準（草案）的前身是體細胞治療人體試驗申請與操作規範，為因應申請與操作規範中相關的行政程序變更，以及讓申請計畫之試驗主持人更加清楚了解申請時所需檢附的資料與試驗執行中所應注意的事項，故參考美國食品藥物管理局（US FDA）與歐盟藥物局（EMA）與體細胞治療相關法規，重新制定體細胞治療臨床試驗基準（草案）。

近 20-30 年來細胞治療快速發展，細胞治療已經變成一種可行的新治療模式，不論是基因缺陷、癌症、糖尿病、心臟病等，細胞治療已從過去偏向研究與臨床試驗的角色，轉而有商品化的更大發展性。細胞治療簡單而言就是某些細胞最終可成為治療的工具，用以進行更換、修復功能，或重建各種組織。以目前的製造技術應可以提供無限數量合乎標準的細胞供作移植，然而對於細胞產品，要解決生物體的異質性（heterogeneity）、變異性（variability），和不完整的細胞的定義，唯有依靠精確嚴密的特性描述。對於體細胞治療產品的基本考量是(1)避免污染的組織或細胞散佈傳染疾病，(2)避免錯誤的處理程序造成組織或細胞的汙染，(3)確保臨床的安全與有效性。

臨床前試驗資料

財團法人醫藥品查驗中心¹ 臨床組² 基礎醫學組

一、製程與管控

本草案比照其他臨床試驗基準的格式，分為臨床前資料與臨床試驗考量二個部份，臨床前又分為製程與管控和非臨床試驗二個部份。在製程與管控部分，為避免污染的組織或細胞散佈傳染疾病，細胞的來源和對於捐贈者的篩檢與檢驗就需要有清楚的說明，同時為避免錯誤的處理程序造成組織或細胞的汙染，所以細胞庫的建立、細胞產品的製備過程與最終細胞的放行，都要確保細胞產品無微生物等外來病源的汙染。處理過程所需使用的試劑或是最終細胞產品的賦型劑也與安全性相關，所以應使用藥品製造或可使用於人體的等級。如果有使用含動物來源的試劑，更要注意來源與相關的病毒檢測結果。同時試劑殘留量與造成的影響也必須評估，這些都算是不純物之一。

為了確實證明細胞或組織沒有受到微生物的汙染，微生物測試方法就相形重要，一般而言最好使用符合藥典的測試方法，例如無菌試驗的微孔濾膜過濾法。但是因為細胞產品常必須在得到無菌測試結果前就提供病患使用，也可以利用經過確效驗證的微生物生長快速偵測系統，或是同時執行下列方法以確保產品不受汙染：(1)在最終採集前 48 至 72 小時，或在培養基最後一次的餵養後，採取樣本實施無菌測試。(2)放行細胞產品前也仍應執行無菌測試，並且照藥典方法持續培養十四天。(3)利用其他快速偵測微生物的檢驗方法，如革蘭氏染色 (gram stain) 等檢測最終產品。

通常在人體試驗階段實施安定性測試的目的是在證實產品的安定性可以滿足此人體試驗的需求。細胞從製程到至病患使用時的各種狀況的安定性都是考量點，例如有經過低溫冷凍保存，除了確定在低溫冷凍保存期間可保持細胞原有的特性與存活率之外，冷凍前及解凍後也應進行分析比較。如果最終細胞產品需要經過調配才可供病患使用，和產品需由從製造地點運送至臨床試驗地點時，也應該評估細胞產品是否能保持完整性、無菌性與活性。因為細胞治療產品可能是為個人化的醫療產品，細胞產品的追蹤、隔離系統和標籤的設計也很重要，這也是人體細胞組織優良操作規範 (GTP) 中的一環。

二、非臨床試驗

關於非臨床試驗的部份，因為體細胞產品的多樣化，常必須以個案為考量。在適當動物模式，以臨床所使用的劑量與使用途徑所進行的試驗是為概念驗證 (proof of concept) 試驗。若欲進行的人體試驗已有先前相關的臨床使用經驗，或其他相似的人體試驗已經進行過，已發表的文獻也可作為取代非臨床試驗資料。其他特殊的毒性試驗的執行則依產品特性來考量，例如幹細胞的試驗產品，

要考慮致腫瘤性 (tumorigenicity) 的疑慮，或是同種異體細胞，是否應評估抗原性與免疫毒性。

臨床試驗的資料

一、臨床試驗考量重點

臨床試驗部分，與本試驗基準草案同時公告之“體細胞及基因治療臨床試驗計畫申請作業流程(草案)”附件二“體細胞治療臨床試驗計畫書填寫說明”，已經揭櫫整份計畫書撰寫各段落的重點，包括試驗主題、目的、學術背景、研究方法與試驗預期效果等，而本基準草案之臨床部分主要是延續上述填寫說明，進一步闡述各項目之審查重點，在學術背景之臨床審查方面，主要著重於是否具完整非臨床資料及有無人體相關使用經驗，申請人須儘可能提供詳細之非臨床試驗資料以利判斷是否會影響其臨床安全性，若有相同或相似之細胞治療人體使用經驗之文獻資料，申請人可用以支持本試驗用於人體之安全性或作為劑量選擇依據等，皆應儘可能詳細說明並提供參考資料，若能依照本基準草案第參章第二點(二)所述之考量重點(如：和本細胞治療之相似度、給藥途徑、使用器材與安全起始劑量及劑量範圍與安全資料等)，進一步分析所參考其他相同或相似之人體使用經驗之資料，更有助於審查申請人所提細胞治療臨床試驗之安全性。

二、體細胞治療之臨床試驗設計

而試驗設計方面，則應根據試驗目的、倫理及科學性選擇合適之設計方案，由於細胞治療目前屬於高度實驗性質，故原則上適用範圍僅限於威脅生命或明顯影響生活品質之疾病，收納族群條件之審查考量重點在於選擇受試病人的適當性及族群代表性，並考量是否該類受試者已有效果不錯之標準治療，若進入本試驗是否損及其接受標準治療之權益等；至於其他與細胞治療相關之臨床議題則有包括細胞來源？細胞經過何種程度之處理？是否為 autologous？若非 autologous，則捐贈者是否經過適當篩檢等等？此外，在受試者安全之考量及維護方面，特別著重是否有完整之計劃，主持人是否熟知相關可能之不良事件？預期可能發生之風險相較於預期可能獲得之利益，是否在可接受之範圍內？另須針對個別受試者發生可預期之不良反應，訂定處置方式(包括症狀處理，劑量暫停，後續劑量調整或停止治療，退出試驗等)，明確之受試者退出試驗條件及試驗終止條件(劑量調升試驗之 stopping rule 或一般試驗 early termination rule 等)。安全監測計畫之完整性與合理性(監測頻率、次數與項目等)及追蹤期間是否足夠等，亦為重要之審查考量；若屬高風險細胞治療(相對早期，缺乏人體使用經驗等)臨床試

驗，試驗收案應採一次一位病人收納 (sequential enrollment) 方式，不同個案收案時間點之間並應有適當間隔的觀察，以維護受試者安全。若需使用併用藥物，應依照本基準草案所述，詳實描述相關使用規範，並納入安全監測計畫中；若有其他附帶研究 (如追蹤細胞在體內的分佈與細胞功能持續時間的研究)，亦應於計畫書載明研究方法與步驟。

結語

本篇導讀主要簡介體細胞治療臨床試驗基準 (草案)，其法規沿革與重點概述，希望讀者藉由本篇導讀，能夠快速掌握本基準草案之基本架構、法規制定精神與規範重點，盼能對有興趣從事相關體細胞治療臨床試驗之研究者，在準備相關資料及設計試驗計畫書時有所助益。