



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 國際基因治療產品開發研究與最新非臨床 藥毒理法規科學審查考量

簡文斌<sup>1</sup>

### 前言

自從 1990 年基因治療首次被應用於治療一位罹患嚴重複合免疫不全症(Severe Combined Immunodeficiency)之案例，各國科學家對於基因治療的研究熱潮隨之點燃，並認為此治療模式將為過去無法治癒的疾病，開啟無限可能之窗。然而這股研究熱潮直到 1999 年，美國一名 18 歲少年 Jesse Gelsinger，因罹患罕見遺傳病-鳥胺酸氨甲醯基轉移酶缺乏症(Ornithine Transcarbamylase deficiency, OTCD)，這種單基因遺傳疾病，破壞其身體蛋白質的利用與代謝能力。因此；若蛋白質攝取量太多，患者的身體將會迅速積累大量氨分子，這種蛋白質代謝的副產物，從而危及生命。Jesse Gelsinger 在美國賓州大學接受基因療法人體試驗後，死於多重器官衰竭，致使以正常基因來治癒遺傳缺陷的目標功虧一簣，此為基因治療首次發生之死亡案例，幾乎澆熄了從 1990 年開始，許多科學家對基因治療的狂熱追捧。

之後；對 Jesse Gelsinger 的死亡進行分析研究說明，乃是因輸入人體之基因治療產品，所使用之病毒載體所引發的強烈免疫反應 (IL-6 與 TNF- $\alpha$  扮演重要角色)，最終導致了 Jesse Gelsinger 的死亡。於此之後，基因治療又出現了幾例臨床試驗的失敗案例，這些失敗案例讓基因治療陷入了近十幾年的低潮期。然而科學家與大藥廠仍未放棄尋求治療的一線希望，並持續針對病毒載體之安全性和有效性進行改良。

過去基因治療多以轉殖基因送入體內，以表現具功能性蛋白(transgene product：轉基因產物)達到其治療目的。近年來許多新方法被開發出來，可直接於體外或體內針對細胞基因體進行修飾或編輯。2012 年歐盟核准了第一個基因治療藥品-Strimvelis，再加上近幾年基因編輯技術的興起，並衍生許多具討論熱度的議題等，基因治療熱度漸升。2017 年為象徵基因治療技術正式起飛的一年，因為美國 FDA 正式核准了 Kymriah (NOVARTIS)與 Yescarta(Kite Pharma)兩款 CAR-T 治療產品上市，兩項產品皆核准用於血液腫瘤的治療。面對此新興細胞結合基因治療技術產品的出現，查驗中心於去年

<sup>1</sup> 財團法人醫藥品查驗中心新藥科技組

致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

(2018)針對此類產品，在當代醫藥法規月刊第 94 期發表一篇以「CAR-T 治療產品之非臨床試驗審查考量」為主題之論文<sup>[1]</sup>，以作為國內業者研發此類產品之參考原則。包括 CAR-T 以及近期核准的基因治療產品-Zolgensma (美國核准；用於治療兩歲以下罹患罕疾脊髓性肌肉萎縮症；212.5 萬美金)、Zynteglo (歐洲核准；用於治療罕見遺傳性血液疾病；178 萬美金)，其共同特點除高技術門檻、高開發成本外，其售價更是屬於一般人難以負荷的天價，雖然目前國外已有保險公司，將此類產品納入保險給付項目中，但對於所伴隨增加之保費仍非一般民眾所能承擔。

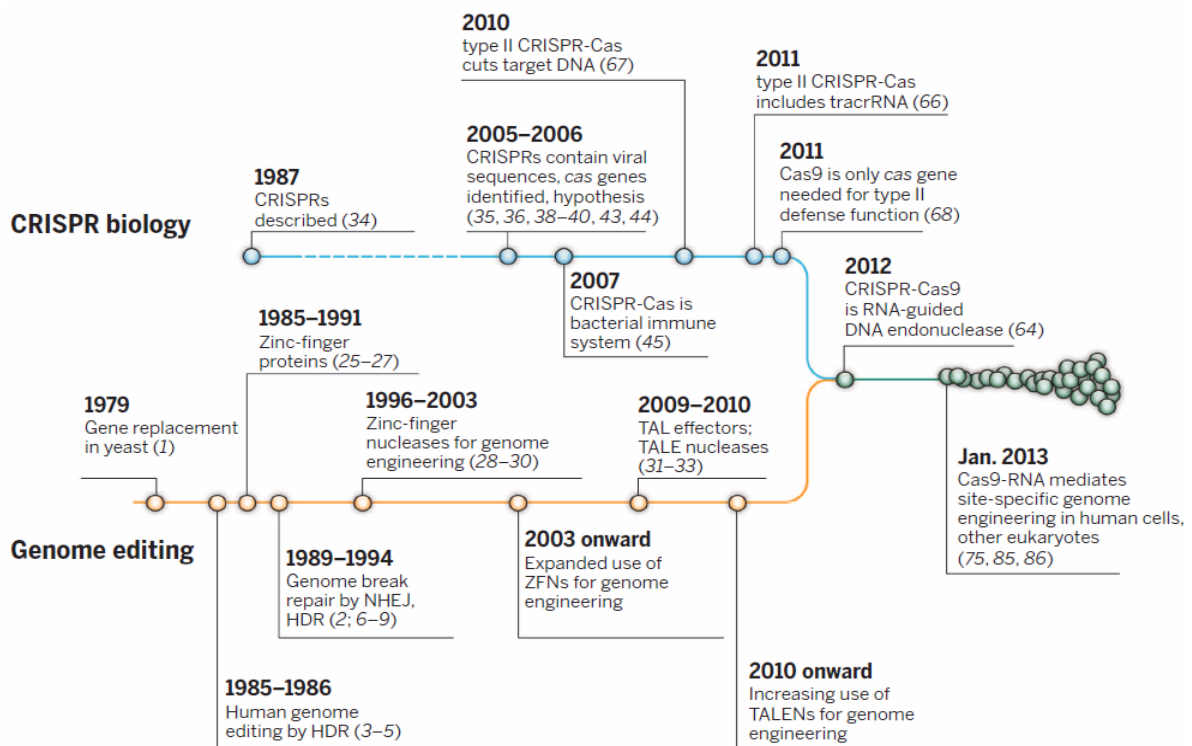
近年基因編輯技術討論最為熱烈的，乃是利用 CRISPR-Cas (clustered regularly interspaced short palindromic repeat/CRISPR-associated proteins)系統，此技術概念是來自於當細菌對抗外來質體(plasmid)；或噬菌體(phage)入侵時，細菌的免疫系統可以辨識、摧毀病毒的 DNA，當細菌存活後，會挑選一段病毒的 DNA 序列，於此 DNA 序列增加一段 Spacer 序列後，插入細菌自己的 CRISPR 序列，當相同病毒第二次入侵，細菌就能依靠 CRISPR 序列快速認出這種病毒，第一時間對該病毒進行反殺，提高存活率，作用類似後天免疫系統(adaptive immunity)。後來發現，許多細菌都有 CRISPR，它是細菌免疫系統的一種機制，可以記憶曾經來犯的病毒。2016 年唐獎生技醫藥獎頒發給發現 CRISPR-Cas9 機轉與應用的 3 位科學家：美國的珍妮佛·道納 (Jennifer A. Doudna)、法國的伊曼紐·夏彭提耶(Emmanuelle Charpentier)與華裔美籍的張鋒(Feng Zhang)，肯定其殊榮。然而此項技術的專利究竟屬於哪個研究團隊仍在持續討論中，從張鋒及其美國麻省理工學院 Broad 研究機構所申請的 CRISPR-Cas9 基因編輯專利，與加州大學伯克利分校 Jennifer Doudna 團隊的 CRISPR 研發成果，被判定各個專利擁有與使用並不存在衝突，主要依據乃因 Jennifer Doudna 團隊雖是首先於 2012 年發表 CRISPR-Cas9 基因編輯系統，然而；張鋒團隊則是第一個提出，將 CRISPR-Cas9 專利用於人類基因療法、基因轉殖作物、以及基因工程動物，因此；法官認為張鋒的發明並非簡單的擴展延伸或是改良，而是具有創新性，故而判定兩方各自擁有其專利<sup>[2]</sup>。基因編輯技術於 2018 年曾發生一件國際學術界關注的爭議事件，中國科學家賀建奎利用 CRISPR-Cas9 技術修改人類胚胎之 CCR5 基因，此基因被認為是 HIV 病毒感染人體細胞主要輔助受體之一，雖然，該基因被修改的胚胎所出生的嬰兒於當時是呈現健康狀態，且並未感染愛滋病，然而對於此嬰兒未來人生成長過程是否造成影響，風險未明，至今仍被科學界就其引發之倫理議題，廣泛地討論。



致力法規科學  
守護生命健康  
Regulatory Science, Service for Life

## 基因編輯技術之發展、機轉與運用

基因編輯相關技術研究歷史中，CRISPR 在原核生物基因序列中的重複排列，於 1987 年日本首次於大腸桿菌的研究中發現，而後在 2000 年，相似的重複序列於其它真細菌和古細菌中被發現，且被命名為短間隔重複序列(Short Regularly Spaced Repeats, SRSR)；2010 年 type II CRISPR-Cas 被發現能具專一性的切割 DNA 序列，2012 年 Jennifer A. Doudna 與 Emmanuelle Charpentier 團隊共同發表目前最被廣泛使用的 CRISPR-Cas9 基因編輯系統，2013 年於人類細胞及其他真核生物細胞中探討 CRISPR-Cas9 系統之應用<sup>[3]</sup>，進一步開啟了此熱門研究技術的開發。(如圖一)



(Jennifer A. Doudna and Emmanuelle Charpentier, SCIENCE, vol.346, ISSUE 6213, 2014)<sup>[3]</sup>

圖一、CRISPR-Cas 與基因組工程相關研究技術發展史

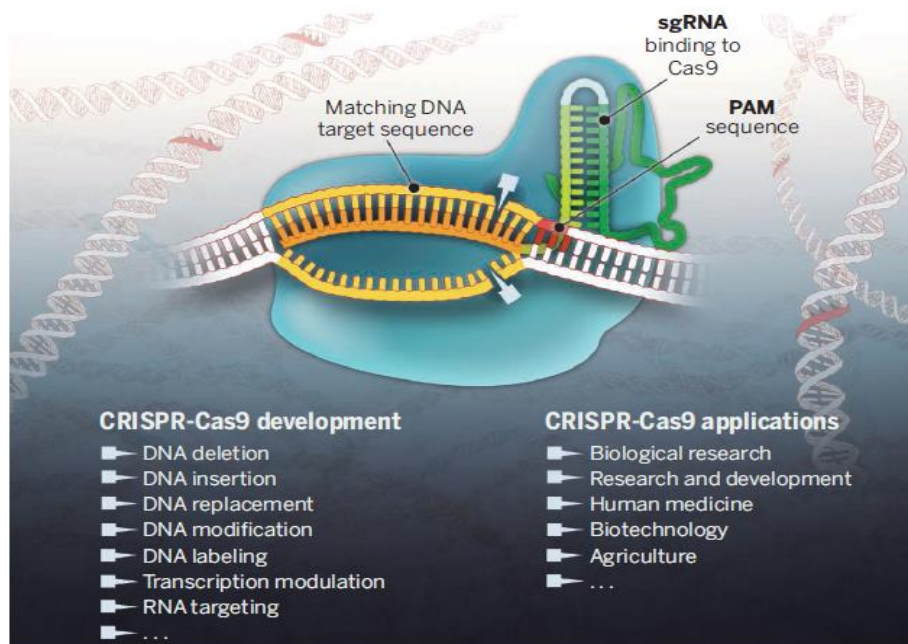
CRISPR-Cas 系統，這種原核生物與外來病毒(噬菌體)間生存的對抗機制，已演化出不同類型的 CRISPR 相關免疫系統。CRISPR 系統分類原則主要依據鄰近於 CRISPR array 之 CRISPR 相關[CRISPR-associated(Cas)]基因的結構進行，目前 CRISPR 系統大致上分為兩類，各類再分出不同的系統。第一類(Class 1)分為第一型與第三型(type I/III)



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

系統，此類系統常於 Archaea(古細菌)中發現；第二類(Class 2)則包括第二、四、五、六型系統(type II/IV/V/VI)<sup>[4]</sup>，其中目前最廣泛被使用的 CRISPR-Cas 基因編輯系統為第二類中的第二型(Class 2/type 2)DNA 標靶內切酵素 - Cas9 與 CRISPR 序列組成的 CRISPR-Cas9 系統(見圖二)·此類系統來自 *Streptococcus pyogenes* (化膿性鏈球菌)·其作用需要 NGG PAM 序列參與·此系統是由 CRISPR RNA(淺綠)和 tracrRNA(深綠)兩段 RNA 與切割酵素酶蛋白(Cas9)(藍綠色部分)所組成的複合體·此複合體與標的基因 DNA 序列結合的是 chimeric single-guide RNA (sgRNA)·sgRNA 是源自於兩個結合的 CRISPR RNA(crRNA)與 trans-activating crRNA (tracrRNA)序列·其與 Cas9 蛋白結合·並穩定 Cas9 蛋白·當 sgRNA 上的 Protospacer 序列(17~20nt；圖二橘色)辨識互補的標的基因 DNA 序列(金色部分)並結合後·緊接在 Protospacer 互補序列之後的三個核苷酸(NGG)稱為 Protospacer adjacent motif(PAM)·Cas9 即辨識 PAM 並切割緊鄰的雙股 DNA(圖二、兩個切點位置)·進而利用非同源末端接合機制(non-homologous end joining, NHEJ)來修復 DNA 斷點 [此機制由於極易發生錯誤(缺失/插入)進而造成移碼突變·因此可以達到基因剔除的目的]；或是利用同源重組機制(homologous recombination)·針對斷點附近的基因序列進行序列置換(HDR, homology direct repair) (圖三)<sup>[3,4]</sup>。

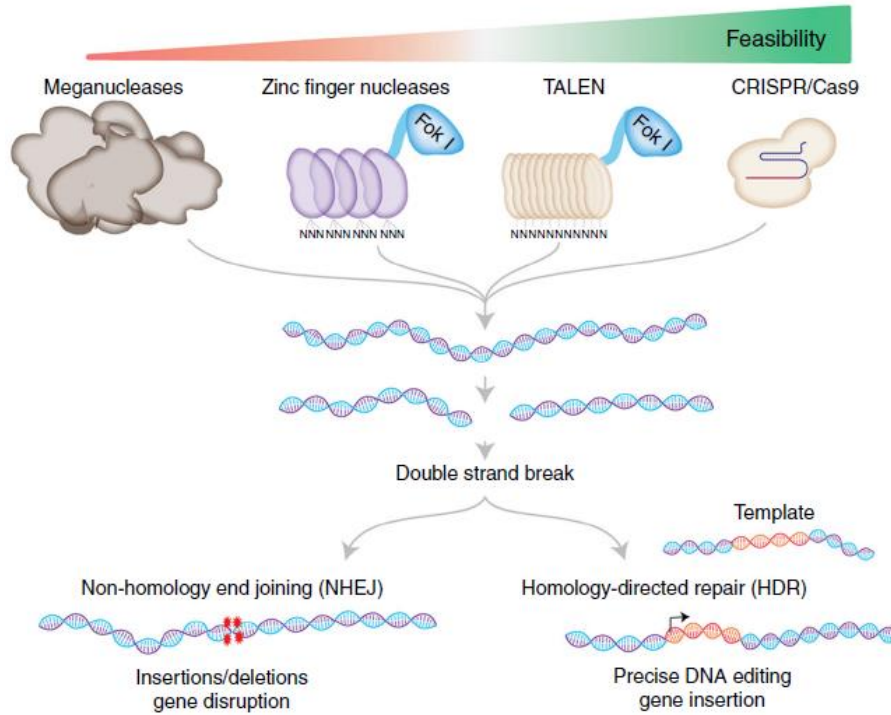


(Jennifer A. Doudna and Emmanuelle Charpentier, SCIENCE, vol.346, ISSUE 6213, 2014)<sup>[3]</sup>

圖二、CRISPR-Cas9 作用機制簡介



致力法規科學  
守護生命健康  
Regulatory Science, Service for Life



(Adli et al., 2018)<sup>[4]</sup>

圖三、主要基因編輯技術之基本作用原理

以 CRISPR-Cas 系統為基礎的技術，除了使用於基因編輯外，已有被開發應用於基因調控、表觀基因編輯(epigenome editing)、染色質顯影(chromatin imaging)、染色質結構操作(chromatin topology)等<sup>[4]</sup>。目前已有數項臨床試驗進行，使用於血液相關疾病(例如，輸血依賴型地中海型貧血、嚴重鐮狀細胞疾病「SCD」)、眼睛黃斑部病變等目前仍無法獲得良好治療之疾病。CRISPR-Cas 系統與已知的酵素剪刀不同在於，過去酵素剪刀剪一種基因，需設計組裝一把酵素剪刀。然而，以 CRISPR-Cas9 為例，從頭到尾只用一把酵素剪刀 Cas9，加上一條引導 RNA，就能切割所有的 DNA。目標基因換了，訂購一條與目標基因互補的 RNA 序列就好，不需要重新設計複雜的酵素，因此大幅降低研究此領域的技術和價格門檻。只是在演化過程中，CRISPR 系統本來是細菌用來抵抗病毒感染的防禦機制，然而因病毒序列常產生突變，為此演化上 CRISPR 系統稍微不具專一性反而對於細菌防禦病毒機制在演化過程中會更具優勢。

另一方面，CRISPR-Cas 在基因編輯是扮演具專一性剪刀的角色，而將目標基因剪掉後之修復機制仍需靠生物體內的修復系統完成，然而不同類型細胞的修復機制亦不同，

台灣藥物法規  
資訊網法規公告台灣藥品  
臨床試驗資訊FDA  
TFDA 藥物  
食品安全週報致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

造成同一套 CRISPR-Cas 在不同類型細胞中進行基因剪輯之結果可能會產生差異<sup>[5,6]</sup>。因此使用此技術目前最大的疑慮，仍是脫靶效應(off-target effect)的風險，其來自於非預期性基因序列結合、修飾、切割與基因修補之正確性。與小分子或抗體等大分子藥品相比，Cas 核酸切割酵素若發生脫靶作用，通常會永久影響其基因作用，所造成的不良影響將更加嚴重，因此探討脫靶效應議題，為目前此技術開發面臨最大的挑戰，也是法規單位審查此類產品安全性與療效時最關心的重要議題之一。為改善與提高 CRISPR-Cas 系統之專一性，科學家目前主要透過提高核酸切割酵素系統之專一性(例如，藉由基因工程技術修飾 Cas 蛋白或 sgRNA 序列，以提高專一性)、運用具專一性的傳輸系統以及透過研究使更了解細胞 DNA 修補機制，以達到提高 CRISPR-Cas 系統作用專一性與降低脫靶作用之目的<sup>[7]</sup>。

## 美國、歐盟法規單位對於基因治療產品之定義與審查考量文件

在美國，人類基因治療產品(human gene therapy products)、細胞治療產品(cellular therapy products)，以及某些與基因或細胞治療相關的裝置/器材(certain devices related to cell and gene therapy)，是由 US FDA CBER 統一歸為一類別進行管理<sup>[8]</sup>。美國目前針對基因治療相關產品，以及此技術開發的特定適應症項目(包括：Hemophilia、Rare Diseases、Retinal Disorders 等)，分別提出各專長領域相關開發可參考之準則，供有志從事此類產品研發之開發者參考<sup>[9]</sup>。產品開發過程，於非臨床藥毒理部分相關參考準則，主要是參考「Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products (2013)」<sup>[10]</sup>，進行相關試驗設計、規劃與執行。

在歐盟，基因治療產品(gene therapy medicines)、體細胞(somatic-cell therapy medicines)及組織工程相關產品(tissue-engineered medicines)，共同被歸類為 Advanced therapy medicinal products (ATMPs)，此產品類別與台灣目前討論的「再生醫療製劑管理條例草案」所涵蓋之產品範圍相當。其中基因治療產品開發過程相關參考準則，主要可參考「Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products」<sup>[11]</sup>，其內容包括 CMC、non-clinical 及 clinical 各部分，對於基因治療產品開發之法規科學建議，此準則於 2015 發布草稿文件，查驗中心於當代醫藥月刊第 70 期(2016 年，8 月)<sup>[12]</sup>及第 75 期(2017 年，1 月)<sup>[13]</sup>分別參考





該草稿文件，針對非臨床藥毒理與化學製造管制兩部分發表法規科學性文章。

EMA 於 2018 年公告「Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products」之最終版本，其中有關非臨床藥毒理部分之法規審查考量建議內容，2018 年公告的最終版本與 2015 年公告的草稿文件相似；因此，有關歐盟對於基因治療產品之非臨床藥毒理之審查考量，可參考當代醫藥法規月刊第 70 期之法規科學文章內容<sup>[12]</sup>。近期 EMA 於 2019 年針對 ATMPs 產品臨床試驗之品質、非臨床及臨床試驗各部份之法規要求建議，提出一份草稿文件<sup>[14]</sup>，本草稿文件主要是針對試驗設計規劃與執行所需提供之技術性資料檔案內容提出建議，並對於相關試驗項目應提供之重點原則，以及時程規劃有明確的說明，提供開發者更明確之遵循規則，本草案文件<sup>[12]</sup>相關摘要重點，將於下一節摘要敘述。

在台灣，於民國 91 年公告「基因治療人體試驗申請與操作規範」及民國 100 年公告「基因治療臨床試驗基準(草案)」以來，並無更新的法規公告出現。近期提出「再生醫療製劑管理條例(草案)」正在立法院中進行討論，所討論之條例管理範圍包括：

- (1) 以治療或預防人類疾病為目的，對細胞加工製成者。
- (2) 以治療或預防人類疾病為目的，使人體內含有重組基因者。
- (3) 以移植、修復或重建人類之組織或器官為目的，對細胞加工而使之具有組織結構或機能者。
- (4) 前三款與醫療器材屬性之結構材料嵌合者。

以下針對台灣、美國、歐盟對於基因治療相關產品之法源、準則以及定義列表作一比較：(如表一)

比較美國、歐盟與台灣目前對於基因治療(產品)的定義：歐盟說明將重組的基因進入人體產生治療作用，稱為基因治療產品。美國則是指可將細胞取出人體後，於活體外(ex vivo)對細胞中的基因相關物質進行修飾作用後，再植入體內(例如基因修飾細胞)；或者直接讓基因治療產品進入體內進行治療皆包括。在台灣，依「基因治療臨床試驗基準(草案)」定義是指利用基因或含該基因之細胞，輸入人體內，使人體內含有重組基因之產品之治療方法，而依「再生醫療製劑管理條例(草案)」定義是指以治療或預防人類疾病為目的，使人體內含有重組基因者。因此在基因治療定義說明上，台灣與美國較相似。



致力法規科學  
守護生命健康  
Regulatory Science, Service for Life

表一、台灣、美國和歐盟基因治療相關法規比較<sup>註1</sup>

項目	TFDA/CDE	US FDA	EMA
管理類別	細胞、基因與組織工程 治療產品	Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)	Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)
法源依據	<ul style="list-style-type: none"> <li>醫療法</li> <li>藥事法</li> <li>再生醫療製劑管理 條例(草案) (107.10.18; 送立法 院討論中)</li> </ul>	21 Code of Federal Registration 1271 (將 Section 351 of the PHS Act 規範之項目整 併至新法規)	Regulation (EC) No 1394/2007 (將 Directive 2001/83/EC 與 Directive 2003/63/EC 規範之項目整併至新法 規)
基準/準則	<ul style="list-style-type: none"> <li>基因治療人體試驗申 請與操作規範 (91.09.13)</li> <li>基因治療臨床試驗基 準 (草案) (100.02)</li> </ul>	Guidance for Industry-Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products (Final, 2013.11)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products (Final, 2018)</li> <li>Quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal <b>products in</b></li> </ul>

<sup>註1</sup> 感謝本中心諮詢輔導中心湯依寧醫師與新藥科技組藥毒理小組何昆瑾博士協助整理





致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

			clinical trials (Draft, 2019)
定義	<ul style="list-style-type: none"> <li>依「基因治療臨床試驗基準(草案)」定義：「基因治療」(gene therapy) 係指利用基因或含該基因之細胞，輸入人體內之治療方法，其目的在治療疾或恢復健康。</li> <li>依「再生醫療製劑管理條例(草案)」定義：以治療或預防人類疾病為目的，使人體內含有重組基因者。</li> </ul>	<p>Gene therapy is a medical intervention based on <u>modification</u> of the genetic material of living cells. <u>Cells may be modified ex vivo for subsequent administration to humans, or may be altered in vivo by gene therapy given directly to the subject.</u> When the genetic manipulation is performed ex vivo on cells which are then administered to the patient, this is also a form of somatic cell therapy. The genetic manipulation may be intended to have a therapeutic or prophylactic effect, or may provide a way</p>	<p>Gene therapy medicines: these contain genes that lead to a therapeutic, prophylactic or diagnostic effect. They work by <u>inserting</u> 'recombinant' genes into the body, usually to treat a variety of diseases, including genetic disorders, cancer or long-term diseases. A recombinant gene is a stretch of DNA that is created in the laboratory, bringing together DNA from different sources.</p>



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

		of marking cells for later identification. Recombinant DNA materials used to transfer genetic material for such therapy are considered components of gene therapy and as such are subject to regulatory oversight.	
基準/準則 包括範圍	病毒載體；質體；體細胞與基因改造過的細胞治療等。	Non-viral vectors; Replication-deficient viral vectors; Replication-competent oncolytic vectors; Microbial vectors used for gene therapy; Ex vivo GM cells.	Viral vectors; DNA vectors; Bacterial vectors.
基準/準則 不包括範圍	無特別說明。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “361” products.</li> <li>• Biological products under CDER</li> <li>• Vaccines under OVR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GM cells.</li> <li>• Chemically synthesized therapeutic sequences.</li> </ul>

EMA 於 2019 年針對 ATMPs 產品送審臨床試驗時，對於產品之品質、非臨床及臨床各部份之法規要求建議提出之指引文件草稿<sup>[14]</sup>



本項 EMA 指引主要針對體細胞、基因以及組織工程相關產品這三類被歸類為 Advanced therapy medicinal products (ATMPs) 之產品，送審臨床試驗(尤其是早期探索性臨床試驗)時，所需之技術性資料送件格式與內容準備提供說明建議，並建議應隨著臨床試驗階段進行，除對於開發產品現有了解的資訊外(例如：細胞的來源、使用載體的類型、基因修飾的方法及產品製程)，應持續收集獲得之品質精進、非臨床與人體資訊，並更新於臨床試驗送件內容(例如 IMPD、主持人手冊及計畫書)。其中有關基因治療產品非臨床試驗部分的資料要求，例如非臨床試驗設計一般性考量、合適動物模式的選擇與替代方案考量、非臨床療效驗證/基因轉殖與表現/藥物動力學、生物分布與脫落評估、非臨床安全性(包括毒理)試驗執行與評估、非臨床安全性應遵循 GLP 規範或精神等觀點，原則上與 EMA 於 2018 年公告之「Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products」最終版本相似，因此閱讀本指引<sup>[14]</sup>時，可同時閱讀 EMA 2018 年公告之指引<sup>[11]</sup>以及查驗中心已發表於當代醫藥法規月刊之文章<sup>[12]</sup>，以清楚了解需送件資料項目及內容。

此外，本指引有一重點內容，即是明確說明 ATMPs 產品於首次進入人體臨床試驗前，應提供那些非臨床試驗資料。由於 ATMPs 產品之特性與一般小分子及大分子蛋白藥品不同，因此於 ICH M3(R2)與 ICH S6(R1)建議非臨床試驗規劃與執行，係隨著臨床試驗時期的進展，逐步增加應執行之非臨床試驗項目、數據與給藥期之原則，並不適用於 ATMPs 產品。原則上，ATMPs 於首次暴露人體之前，即需要完成並提供多項主要的非臨床試驗數據與報告送審，以支持首次人體試驗起始劑量之安全性、生物活性、給藥途徑與給藥策略設計之合理性，並提供臨床安全性監測設計之參考。內容亦說明須提供之主要非臨床試驗項目會隨著產品特性與風險高低，而有不同個案考量，對於因產品特性或開發適應症等科學性因素限制，而導致部分非臨床試驗無合適體外或體內模式可執行之情況，應提供科學合理之替代方案與法規單位進行討論。以下為參考本指引，針對基因治療產品首次進入人體試驗前，列出至少應提供之非臨床試驗項目<sup>[14]</sup>：

#### 基因治療產品首次人體臨床試驗申請應提供之非臨床試驗資料

1. 概念驗證試驗。
2. 安全性藥理試驗或評估 (中樞神經、心血管、呼吸系統)。可合併於毒理試驗中同時評估安全性藥理相關之觀察終點。





致力法規科學  
守護生命健康  
Regulatory Science, Service for Life

3. **生體分布試驗 (包括生體分布、持久性和清除)**。雖然在早期臨床階段，可接受所使用之偵測方法尚未經過確效，但仍須提供可支持此方法具專一性及敏感性之資訊。
4. **脫落試驗或評估**。對於新穎的基因治療產品，針對本品之脫落試驗須於首次進入人體前提供。
5. **單/重覆劑量毒性試驗**。可接受於設計良好之概念驗證試驗中同時納入合適的安全性觀察指標，同時觀察。若欲規劃於概念驗證試驗中同時觀察安全性，建議與法規單位申請諮詢，經同意後再執行為佳。
6. **基因毒性試驗**：應提供嵌入性突變試驗或評估。
7. **致腫瘤性試驗或評估**。傳統標準的嚙齒類動物終身致癌性試驗可能不適用於基因治療產品。然而於早期臨床須依產品特性，提供合適的致腫瘤風險評估。
8. **免疫原性和免疫毒性**。

上述試驗或評估項目為基因治療產品首次進入人體試驗前必要提供資料，除此之外，其他非臨床試驗項目會依個案考量原則與臨床試驗進展而進行要求；或者須於臨床試驗階段設計合適的保護措施。原則上，於早期臨床試驗階段未執行完成之非臨床試驗，需於執行樞紐性臨床試驗前提供完整試驗報告，或者提供合理的評估，並經法規單位審查同意是否得以減免，並且應於臨床試驗計畫與仿單資訊中提供相關安全性資訊與保護措施。

## 結語

包括基因治療之再生醫療領域為目前醫藥領域進展最快速之部分，此領域進展，除使人類對於一些目前無法獲得良好治療之疾病，具高度期待性同時亦具高度風險。目前我們正進行「基因治療臨床試驗基準(草案)」編修，內容將以 EMA guideline(2018/2019)<sup>[11,14]</sup>為主要參考版本，同時將美國基因治療相關準則<sup>[10]</sup>內容納入考量，除使我國基因治療相關法規能更符合國際趨勢與要求，期待幫助此領域的研發者有其明確的遵循原則之依據。

## 參考文獻



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

1. 簡文斌：CAR-T 治療產品之非臨床試驗審查考量。當代醫藥法規月刊(第 94 期), 2018.
2. 李淑蓮：CRISPR 基因編輯專利世紀之戰暫告落幕。北美智權報, 2017 年 2 月 22 日。  
[http://www.naipo.com/Portals/1/web\\_tw/Knowledge\\_Center/Infringement\\_Case/IPNC\\_170222\\_0501.htm](http://www.naipo.com/Portals/1/web_tw/Knowledge_Center/Infringement_Case/IPNC_170222_0501.htm)
3. Jennifer A. Doudna and Emmanuelle Charpentier, The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. Science, vol.346, ISSUE 6213, 2014.  
<https://science.sciencemag.org/content/346/6213/1258096/tab-pdf>
4. Mazhar Adli, The CRISPR tool kit for genome editing and beyond. Nature Communications, vol. 9:1911, 2018.  
<https://www.nature.com/articles/s41467-018-04252-2.pdf>
5. 凌嘉鴻:人體基因編輯是在編什麼？五分鐘搞懂基因神剪 CRISPR。  
<http://research.sinica.edu.tw/gene-editing-crispr-lin-chia-hung/>
6. 凌嘉鴻：隨心所欲編輯人體基因的時代來了？  
<https://news.cnyes.com/news/id/4306783>
7. Gavin J. Knott and Jennifer A. Doudna, CRISPR-Cas guides the future of genetic engineering. Science, vol.361, 866-869, 2018.  
<https://science.sciencemag.org/content/361/6405/866>
8. US FDA, Cellular & Gene Therapy Products 管理相關法規資訊：  
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products>
9. US FDA, Cellular & Gene Therapy Guidances：  
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-guidances/cellular-gene-therapy-guidances>
10. US FDA: Guidance for Industry：Preclinical Assessment of Investigational



Cellular and Gene Therapy Products (2013) :

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/preclinical-assessment-investigational-cellular-and-gene-therapy-products>

11. EMA: Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. EMA guideline, 2018  
<https://www.ema.europa.eu/en/quality-preclinical-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products>
12. 周家璋：基因治療產品臨床前藥毒理法規研究。當代醫藥法規月刊(第 70 期), 2016.
13. 盧青佑：癌症基因治療產品臨床試驗法規考量。當代醫藥法規月刊(第 75 期), 2017.
14. EMA (Draft): Guideline on quality, non-clinical clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trial. 2019  
<https://www.ema.europa.eu/en/guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy-medicinal>