

心臟疾病細胞治療之臨床試驗簡介

王蓉君¹

前言

有關細胞治療與基因治療相關的法規科學指引的撰述，美國 FDA 約開始於 1991 年前後，在當時的法規重點考量「Point to Consider in Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy」中，提出使用細胞與基因治療應思考及注意的方向。其後陸續相關的撰述有：具活性的同種自體細胞（autologous cell）使用之考量（1996），異種移植（xenotransplantation）時之傳染性疾病議題（1996, 1997），以及細胞和組織產品之法規層面考量（1997）等相關的法規議題。1998 年於「Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy」中，首將細胞治療與基因治療，做了明確的定義：細胞治療為「Somatic cell therapy is the administration to humans of autologous, allogeneic, or xenogeneic living cells which have been manipulated or processed *ex vivo*.」，而基因治療「Gene therapy is a medical intervention based on modification of the genetic material of living cells.」。在 1998 年的這份 Guidance 與之後 2008 年修正增訂的「Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)」中，對於細胞與基因治療產品 CMC 的要求諸如 donor selection criteria、cell culture procedure (quality control procedures, culture media, adventitious agents in cell culture etc.)、cell banking system procedures 等，以及產品品質的要求包括細胞的鑑別 (cell identity)、效價 (potency)、存活率 (viability)、無菌性 (sterility)、

¹ 財團法人醫藥品查驗中心 執行長室

純度 (purity) 等，已做了相當詳盡的規範；並且在 2008 年的指引當中對於臨床前 (pre-clinical) 研究和臨床研究的要求有初步概要性的敘述。

生物科技的快速發展使得美國 FDA 於 2008 年至 2009 年間，在此領域有相當多的議題及法規的討論與延伸，例如：「Safety of Cell Therapies Derived from Human Embryonic Stem Cells」(OCTGT Advisory Committee meeting, April 2008)；「Next Generation Beta-Cell Transplantation」(workshop, Nov., 2009)；「Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)」(draft guidance, Jan. 2009)；「Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines」(draft guidance, Sep. 2009)；「Consideration for Allogeneic Pancreatic Islet Cell Products」(draft guidance, Sep. 2009)等。而針對特殊細胞治療產品的法規指引 (product-specific guidance)，FDA 則首次於 2010 年 10 月公布了「Guidance for Industry: Cellular Therapy for Cardiac Disease」，在此份指引中，針對心臟疾病患者使用細胞治療產品在臨床試驗設計的考量，提供了較為詳細的法規科學上的建議。

心臟疾病細胞治療之法規科學簡介

一、細胞產品特性與製造

用於心臟疾病細胞治療產品的 CMC 部分，主要用以確定產品的鑑別、品質、純度和效價。其 CMC 的要求包括：細胞來源、收集的方法、製造的方法、附加的物質、配方組成、檢測方法、產品放行的條件、貯藏/運送條件、安定性、預防污染的隔離步驟、容器仿單標示等。此外，在產品製造的過程應證明其不含外來的病原生物 (adventitious agents)，具有適當足以發揮其功能運作的品質，使用之篩選/細胞分離系統的安全性和品質也應加以證實。

二、臨床前試驗

1. 細胞產品之臨床前試驗

臨床前試驗的目的是用以證實細胞產品具有可被接受的安全性 (safety profile)，一般經由動物試驗加以證實。除了細胞產品本身以外，安全議題還包括細胞產品的傳輸系統 (delivery system)。

動物試驗通常用以評估：(1).對於細胞產品的生物反應性；(2).此生物反應的持久性；(3).細胞產品的潛在毒性，包括在心臟的局部不良反應、細胞產品逸出造成全身不良反應、和致腫瘤性或不當分化作用；以及(4).劑量（細胞數目）與反應（心臟修復/功能）的關係。由於細胞產品在生物體內的活性取決於其組織的來源、分化的程度、經製造過程的操作程度以及其置放在生物體內的細微環境狀態 (microenvironmental milieu)，而其中“生物體內的細微環境狀態”只能在動物心臟疾病的模式中加以評估之。

用於細胞產品的傳輸系統雖屬於醫材，在臨床前試驗中應評估並證實其醫材特殊的指標 (device-specific endpoints) 包括：(1).評估在使用傳輸系統過程中所造成之任何組織的受損（例如：主動脈 和/或 二尖瓣）的評估，以使用肉眼病理診斷與組織病理學方式評估為宜；(2).傳遞系統操作時宜注意的特質；(3).模擬使用 (simulated use) 狀態下傳遞系統是否會造成損壞。

2. 動物模式的選擇

臨床前試驗設計以及任何動物模式的選擇應足以反映出未來臨床上的用途。小型動物模式（例如：免疫功能缺陷或受抑制的齧齒動物）適用於評估在心肌梗塞發生後的心肌上，細胞產品發揮作用之存活和分化的潛能。大型動物模式

(例如：豬、羊、狗)，可以提供細胞產品和傳輸系統的安全性和活性的資訊，並得已進一步協助選擇第一期臨床試驗的安全起始劑量。此外，需執行額外的動物試驗，直接以心肌內注射方式給予細胞產品，用以探討導致心律不整的原因。

三、傳輸系統臨床前的評估

細胞產品的傳輸系統的資料應檢送審核。傳輸系統屬於醫材的法規管理範疇，法規考量著重於醫材的鑑別、安全資訊以及風險分析。在臨床前試驗中包括：生物體外測試、傳輸系統和病患之間的生物相容性 (delivery system-patient biocompatibility)、傳輸系統和細胞產品之間的生物相容性 (delivery system-product biocompatibility)、臨床前生物體內的研究、無菌性、以及儲藏壽命 (shelf life) 等等。

四、心臟疾病細胞治療的臨床試驗設計

臨床試驗設計必須考量細胞產品的作用機轉。臨床試驗設計的基本要件包括病人的選擇、試驗的細胞產品之給予、安全的監測、適當的療效指標和對照組的選擇等。在樞紐性臨床試驗送件之前，建議最好和法規單位之間多進行雙向的溝通互動。

1. 受試者族群

在心臟疾病患者接受細胞產品治療時，納入的受試者因疾病的病理與臨床表現不同，又可分為(1).難醫治的心絞痛/心肌缺氧 (refractory angina/ischemia) 患者；(2).急性心肌缺氧/心肌梗塞 (acute ischemia/infarction) 患者；(3).心臟衰竭 (heart failure) 患者族群。

納入受試者為難醫治的心絞痛患者時，應提供有關於病人的醫療以及心絞痛

頻率與嚴重程度的診斷標準和紀錄；接受最適宜醫療的標準應與現今實證醫學之「American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) guidelines」準則一致。受試者為難醫治的心肌缺氧患者時，應描述確認其心肌缺氧的方法（如 single photon emission computed tomography, SPECT）；以心電圖記錄的方式來記錄標準化測試（例如：運動耐受性測試）時心肌缺氧的發生。

當納入受試者為急性心肌缺氧/心肌梗塞患者，事件發生時應以清楚的定義（例如 ACC/AHA 標準化定義）描述。對於由症狀出現到細胞產品給予的時間間隔應詳實紀錄。病患的臨床試驗可以試驗的細胞產品單獨進行，或者與 stenting, angioplasty, coronary bypass grafting 合併進行。

當納入受試者為具有臨床症狀的心臟衰竭患者時，其疾病嚴重程度與治療方式應加以記錄，可參考 New York Heart Association classification 做為心臟衰竭疾病的分類。最適宜的治療方式則參考 ACC/AHA 準則並加以記錄。

此外，也應一併說明近期心臟病發作的定義（ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI, non-STEMI)）、事先心導管檢查的時間、同時罹患將會限制心臟功能的其他疾病、細胞產品注射部位的心肌厚度、注射部位有無疤痕組織、是否考量 drug-eluting coronary stent 的使用等等。

2. 細胞產品的給予

應詳細敘述給予細胞產品的方式。包括：選擇注射部位的方法；預計注射的次數；細胞產品的濃度、體積、流速；細胞產品給予的方式是否須經由醫材輔助等等。

3. 安全的監測

所有與治療步驟過程相關以及與細胞產品相關的不良的經驗（adverse experiences），包括立即性和長期性的不良經驗，均應詳實加以紀錄。長期性的併發症包括死亡、心律不整、神經學症狀以及細胞產品引起的不良經驗等。一般需要加以追蹤監測的項目包括：(1).心臟生物標誌（cardiac markers）；(2).心律不整和傳導異常（arrhythmias and conduction abnormalities）；(3).心肌穿孔/心包膜積水（myocardial perforation/pericardial effusion）；(4).特殊的監測要求（unique monitoring requirements）；(5).試驗的終止規則（stopping rules）；(6).追蹤持續的時間（duration of follow-up）。

建議在治療步驟之前以及治療步驟後監測並取得心臟生物標誌的測量；所取得心臟生物標誌的測量，應在試驗的終止規則中將之一併考量。在治療過程當中應以 EKG 紀錄心律變化，Holter monitoring 可協助辨識心律不整；接受骨骼或心臟成肌細胞（myoblasts）的受試者，應特別注意監測他們的心律。而為了瞭解受試者在接受細胞產品治療後，是否產生心包膜積水的現象，則宜使用治療後的心臟超音波檢查進行追蹤；實施心臟超音波檢查的時間以治療後立即執行以及治療後 4-6 小時後執行為宜。在受試者接受同種異體細胞（allogeneic cells）的細胞產品時，應監測是否產生細胞性或抗體性的免疫反應；由於患者接受同種異體細胞產品後可能需數週時間才會產生免疫反應，故應仔細評估檢測的時間點。

所有治療心臟疾病細胞產品的試驗計劃書均應提供試驗的終止規則，試驗的終止規則包括安全監測的考量以及細胞產品和傳輸系統的特殊考量。

治療心臟疾病之細胞產品的預期作用機轉，牽涉到組織的再造以及整合，因此長期追蹤是必要的。長期追蹤並可以藉此了解到晚發性的不良反應以及細胞產品之持續作用程度。在計畫書當中應提供長期追蹤的計畫。

4. 臨床試驗的療效指標

應仔細評量所預期之細胞產品的作用機轉以及適應症。於早期臨床試驗中，可同時檢視數個療效指標，藉以了解不同的評估方法以及細胞產品的差異性；此將有助於第三期臨床試驗中主要療效指標的選擇。

在難醫治的心絞痛/心肌缺氧的受試者中，若將以“增加運動耐受性”作為細胞產品的適應症，則以“運動耐受性測試”測量“運動的持續時間”，可以作為其主要療效指標。而在急性心肌缺氧/心肌梗塞的受試者，主要臨床指標選取可以是 mortality 或 number of subsequent cardiovascular hospitalizations。心臟衰竭的受試者其主要臨床指標選取可以是 mortality、the number of subsequent cardiovascular hospitalizations、cardiopulmonary exercise testing、six minute walk、change in ejection fraction、以及 the need for various interventions 等等。

此外，在細胞產品治療的臨床試驗設計中，所特有的主要指標考量尚包括：後續對受試者追蹤的持續時間，以及細胞產品差異性作用對於預後所產生的影響。由於特殊的作用機轉，細胞產品治療的效益功能可能需經過數個月後才顯現出來，因此在早期的臨床試驗亦應探尋於第三期臨床試驗最適當的療效指標評估時間點。

5. 對照組的選擇

在第三期的臨床試驗通常需要對照組。一般說來，對照組應接受現行的標準治療法，而試驗組可以單獨或以“add-on design”方式進行。在心臟疾病細胞治療的臨床試驗中，對照組又可分為 control for surgical administration 以及 controls for percutaneous administration 兩種情況。由醫學倫理的角度考量，通常並不建議僅僅為了從事細胞治療而來執行 surgical procedure。而當實施 percutaneous procedure 時，可能會考慮以“sham cardiac catheterization”作為對照組，然而因 sham surgical procedure 具有較高的風險性，因此其利益/風險評估與倫理考量須

審慎加以評估。

6. 長期追蹤觀察試驗之受試者同意書

長期的追蹤觀察將有助於全盤了解細胞產品對於心臟組織的整合和分化作用結果。受試者同意書應充分解釋“長期追蹤觀察”的目的和觀察的期間。

7. 統計的考量

所有參與的受試者不論是否給予細胞產品，均應進行安全性分析。主要療效分析應以 intent-to-treat 族群進行之。而所有的主要療效分析、次要療效分析、以及安全性分析與探索性分析的結果，都將被嚴謹的檢視，並用之作為判斷細胞產品是否得以上市的依據。

參考資料：

1. [Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy \(March 1998\).](#)
2. [Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control \(CMC\) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications \(INDs\) \(April 2008\)](#)
3. [Guidance for Industry and FDA Staff: Early Development Considerations for Innovative Combination Products \(September 2006\)](#)
4. [Guidance for Industry: Cellular Therapy for Cardiac Disease \(October 2010\)](#)