

基因治療臨床試驗基準（草案）導讀

包中怡¹戴天慈²葉嘉新¹徐麗娟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)」¹。其中，基因治療臨床試驗基準(草案，以下簡稱本草案)的前身是衛生署醫事處所公告之「基因治療人體試驗申請與操作規範」²，係用於說明基因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，以確保基因治療臨床試驗計畫之執行合乎科學性、安全性及社會倫理性，並確保受試者之權益。本文就本草案之公告內容說明其主要精神與內容概要。

基因療法是為了利用特定的遺傳物質轉移到病人體內特定的細胞，目的希望可以防止或改變某種疾病的狀態。以目前的技術，已經可以把基因或/和 DNA 轉入病患體內而不使用任何載體媒介，也有多種技術被用來直接在體內修飾改變基因功能，而無須用到基因轉殖。基因治療甚至可以聯合反轉譯技術，如 RNA interference 技術，進一步增加了治療的應用面。

一般基因治療產品，大致可分為病毒載體、非病毒載體及含基因修飾載體的細胞。而基因治療所用的載體，通常是在細胞株內繁殖製備得來的，不論是細菌或是哺乳類動物細胞。所以本草案第壹章就細胞的製程與管控加以規範和說明，包含細胞的來源與收集、細胞庫的製備和品管檢測和細胞的培養與品管檢測。基因治療產品所使用的細胞與細胞庫的管控，與生物製劑生產時所用的細胞與細胞庫管理規範是相同的。

基因治療之載體

1. 質體載體

財團法人醫藥品查驗中心¹基礎醫學組²臨床組

載體部分，在本草案第參章中依據各種不同形式的載體，分別說明需要注意的事項。質體載體不但整個質體構造、來源與建構過程都要清楚的敘述，構造中調控功能序列如啟動子或篩選標示也要清楚的標誌出並且提供來源與功能等相關資料。整個質體必須定出全部序列，若是有未預期的片斷被讀出，也應藉由此序列與質體是否同源和與國際資料庫比對，來解釋有無生物活性意義。關於質體是否會嵌入染色體，質體的品質、臨床前試驗和過去的臨床經驗，包括給予的途徑與方法，還有質體與人類基因是否有類似序列片段，都是需要仔細考量與討論。在生產方面，生產過程中應有適當的檢測與管制，尤其在純化時，要有效的去除非產品的核酸產物，如宿主的 RNA、DNA、直線形或變性的質體等。當然宿主蛋白質、內毒素等相關的不純物也需要有適當的去除步驟，並且在規格中設定適當的容許量，而安定性試驗通常是以長期試驗的結果來設定儲架期。

2. 病毒載體

若是使用病毒載體，病毒母株的來源、歷史和生物特性都是需要提供的重要資訊，如果有重組基因或是插入或刪除病毒基因的部份也要說明，包括需要說明為何選擇此病毒載體的理由。目前大部分是利用複製缺陷的病毒載體，所以病毒是否會經由基因的重組或互補而重新取得複製能力，是安全上的重要考量。適當的在中間物與產物中檢測 replication competent virus 是否存在是必須的。另外，載體是否會在人體內與已知的反轉錄病毒分享外來同源的基因序列而造成重組的發生，或是載體所刪除的序列與致病菌是相關的？這些資訊都是在設計臨床前毒理試驗時重要的參考。

3. 非病毒載體

若使用非病毒載體如脂質體(liposomes)等，載體的物化性質或膠狀特性，包括大小、表面電荷等都可能都是影響轉染效果與體內分布狀況的因子，如果是利用配體-受體的給藥系統，結合的構造必須清楚說明，選擇專一性也需要有實際的數據支持。

基因治療非臨床試驗之安全性評估

如同其他生物製劑產品，非臨床試驗之安全性評估必須考量所選取的動物品種與其生理/疾病狀態和投藥的方式，包括劑量、給藥途徑、給藥的頻率與持續時間(duration)。在基因治療產品之非臨床試驗的特殊考量是未預期的基因轉殖結果，包括插入基因的突變、引發細胞的變異和載體 DNA 的 mobilization。例如使用反轉錄病毒載體或腺病毒載體，新基因嵌入(integration)宿主基因的可能性的評

估，雖然目前仍不清楚載體基因序列與人體基因序列相同的程度，會增加嵌入的可能性，但是根據 DNA 嵌入宿主基因的可能性與預計使用的臨床適應症，研究腫瘤形成的可能性或是影響正常基因的表現的試驗也許是必要的，有些基因治療產品使用的載體系統和給藥途徑，已經有相當的臨床和非臨床經驗，也可能可以利用相關的文獻資料來取代擬執行的試驗。

基因轉殖產品，通常也需要評估免疫原性，通常轉入的載體或是構造產生免疫反應，可能會減低其有效性，而改變毒理測試結果，例如被當作佐劑的腺病毒攜帶子(carrier)一般會產生免疫反應，造成對抗基因表現產物，還有在一些例子中，外來同源 (homologue)自體蛋白產物，自體免疫反應可能會造成自體耐受性被破壞，產生自體免疫或是額外產生免疫反應造成毒性。

基因治療臨床試驗的考量重點

本草案第陸章主要介紹基因治療臨床試驗之臨床考量，除第一節簡介一般考量原則外，後續簡述人體藥理學試驗(human pharmacology studies)與療效試驗原則，隨後四節主要分析和病人安全性相關議題，茲將各節主要精神與內容概要說明如下：

1. 一般考量原則

一般考量原則部分，簡介在臨床試驗階段，評估基因療法之安全性與有效性時主要取決因素，包括：基因治療特性、臨床應用、標的族群（例如：小兒，具生育能力之婦女）、預定給藥途徑與預定治療期間，申請者應藉由完整了解該基因治療作用機轉與特性來設計完整之臨床研發計畫，並於設計臨床試驗前，根據該基因治療先前臨床前藥毒理試驗結果，合理決定試驗之起始劑量和給予時間表，及預定給藥途徑，最重要的是依照該基因治療特性，給予合適之後續安全追蹤計畫。

2. 人體藥理學試驗

基因治療之人體藥理學試驗(human pharmacology studies)須要在臨床研發初期施行的主要目的，和一般新藥一樣，必須了解該基因治療用於人體適合之劑量給與時程及給藥途徑，而施行基因治療之人體藥理學試驗較一般新藥特殊之目的為：探討攜帶基因之載體進入人體後之生體分佈(Biodistribution)、確認載體是否具有對特定組織(器官)之專一性(Tissue/organ tropism)、是否具有在理想部位表現 transgene 之選擇性、評估 transgene 表現之程度，研究基因表現與標的細胞(組

織)功能性和藥效學參數之相關性、及評估該基因治療可能相關之短期副作用等；本段並簡介此類人體藥理學試驗設計原則。

3. 臨床療效試驗之設計

基因治療之療效試驗設計時應參考前述人體藥理學試驗所得之生物分佈(或藥動學)資訊與藥效學數據，根據初步安全性評估與體內治療性基因表現證據來決定選擇最佳劑量與投與時程，其餘試驗設計議題(療效指標選取、對照組選擇)則和一般新藥研發原則類似。

4. 臨床的安全性考量

由於基因治療目前屬於新興生技醫藥產品，尚存在許多未知問題，故基因治療之臨床安全性，在本草案以相當多篇幅(第陸章四至七節)來說明，主要參考美國FDA與歐盟EMA之基因治療相關規範，於臨床試驗進行時，須依照不同類型基因治療，收集一般性副作用與產品特定性副作用，不同類型產品之特殊考量請參見本草案第三章，希望有助於建立產品之臨床安全數據表(Clinical Safety Profile)，臨床試驗須特別對於以下安全性項目作考量：病毒安全監測非意圖之轉殖感染(unintended [ectopic] transfection)、過久之外來蛋白質表現、免疫系統監測、基因體嵌入(genomic integration)潛能、及投與過程應注意醫療照顧者之保護等。

基因治療臨床試驗對於病人之安全監測是很重要的議題，可分為短期監測和長期監測，短期監測應在前述人體藥理學試驗與療效試驗中，研究相關之早期毒性；而長期監測主要評估基因表現與基因移植過程之穩定性，並針對某些安全疑慮作追蹤，然而，因各類基因產品特性不同與受試者病況因素，無法對於所有的基因治療產品作相同之長期安全性追蹤要求，本章第五節特別整理臨床風險等級評估方式：“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)”，若依照本評估方式所列問題得到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計劃來減緩此風險；本節並整理一附表“目前常用於臨床試驗的基因治療載體，其嵌入的習性”，供申請者評估所申請之基因治療載體是否具嵌入的習性；本節規範對於申請基因治療臨床試驗相當重要，申請者申請前務必詳細閱讀。

若所申請之基因治療臨床試驗經前節規範判定須設計長期追蹤觀察計劃，則必須參照本章第六節長期安全監測計畫撰寫原則，將此監測計畫撰寫於計劃書中，本節亦說明若申請者能提供某些可能使法規單位判斷是否可適度考慮縮短觀

察期之資料，仍有彈性考量空間，並依照整體觀察期（15 年）分別描述前五年與後續十年之應注意事項，申請者亦須依照規範擬訂計畫、詳實記錄與通報。

本草案第六章最後一節特別針對高致癌風險性之嵌入性載體(integrating vector)之特殊考量作說明，申請者設計臨床試驗時，應參考本草案第三章第二節所述之監測方式，並於申請臨床試驗前，先諮詢本署食品藥物管理局，以評估所訂定長期追蹤觀察計畫是否合理，同時在受試者同意書中必須揭露類似載體之相關安全資訊。

結語

結論：目前我國受理基因治療臨床試驗案件數目尚不多，然此一新興生技產品治療方式未來可能對於一些缺乏有效標準治療的嚴重疾病提供另一種治療選擇，而基因治療和一般傳統治療方式又有一些特殊考量，因此，本草案參考歐美各國最新法規，闡述申請基因治療臨床試驗時所需之相關技術性資料，希望有志於國內申請基因治療臨床試驗之專家學者，能對於本草案向行政院衛生署食品藥物管理局提出寶貴意見。

參考資料：

1. [體細胞治療與基因治療臨床試驗暨申請與審查作業規範\(草案\)，行政院衛生署，民國 100 年](#)
2. 行政院衛生署於 2011 年 2 月預告「[體細胞及基因治療臨床試驗計畫申請與審查作業規範](#)」草案. RegMed 2011 Vol.6 p.23-24.