

人類基因治療製劑查驗登記審查基準 (草案)

衛生福利部食品藥物管理署

中華民國一一〇年〇月〇日

目錄

第一章 總則	1
壹、前言	1
貳、適用範圍	2
第二章 查驗登記審查基準－製程與管控	3
壹、原料藥	3
一、一般資訊	3
二、製造	5
三、特性分析	12
四、品質管制	15
五、對照標準品	19
六、容器封蓋系統	19
七、安定性	20
貳、產品	20
一、配方組成	20
二、開發/起源發現經過	21
三、製造	21
四、賦形劑	22
五、產品管制	22
六、對照標準品	23
七、容器封蓋系統	23
八、安定性	24
第三章 查驗登記審查基準－非臨床試驗	25
壹、藥理試驗	25

一、主藥效學試驗 (Primary pharmacodynamics)	26
二、次藥效學試驗 (Secondary pharmacodynamics)	26
三、安全性藥理試驗 (Safety pharmacology)	26
四、藥物動力學試驗	27
五、交互作用	27
貳、安全性試驗	27
一、單劑量及重覆劑量安全性試驗	27
二、局部耐受性試驗	28
三、其他安全性試驗	28
第四章 查驗登記審查基準—臨床研發	30
壹、一般性考量	30
一、病人篩選條件	31
二、特殊族群	31
貳、藥效學	32
參、藥動學	32
一、脫落試驗 (shedding studies)	33
二、生體分佈試驗	33
三、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	34
肆、劑量探索試驗	35
伍、免疫原性	35
陸、臨床療效	36
柒、臨床安全性	37
一、輸注相關反應及細胞激素的釋放	38
二、感染和發炎反應	38

三、免疫媒介之不良效應	38
四、過度表現	38
五、惡性腫瘤	38
六、組織的非預期轉導 (transduction)	39
七、留存樣品	39
捌、長期追蹤觀察 (Long-Term Follow-Up observations, LTFU)	39
參考文獻	41

第一章 總則

壹、前言

由於新興生物技術之快速發展，基因編輯、細胞培養和保存等技術逐漸成熟，國際上基因及細胞治療製劑陸續核准上市，對於傳統化學或生物製劑無法治癒之疾病，基因及細胞治療製劑應用於臨床，提供醫師及病人新穎且多元治療之選擇。

有鑑於基因治療製劑之特異性及複雜性，基因治療製劑的審查有異於其他藥品審查之要求，實有制訂專屬科學策略與審查原則之需。衛生福利部食品藥物管理署(以下簡稱本署)為促進國人健康福祉，符合國際基因治療製劑發展之潮流，爰參考國際醫藥先進國家相關管理規範，訂定「人類基因治療製劑查驗登記審查基準」，闡述現階段本署對此類製劑查驗登記之審查考量，確保製劑之品質、安全及療效。希望在保障民眾用藥安全前提下，完善健全基因治療製劑法規基準，帶動國內基因治療製劑發展。

本基準僅代表本署目前對人類基因治療製劑查驗登記之審查考量，如果有任何符合法規之替代方法或科學證據，可以檢具資料向本署提出個案討論，另外，本署亦保留額外要求技術性資料之權利。

貳、適用範圍

本基準適用於內含重組核酸序列之載體、基因修飾之微生物或病毒，以及含有基因修飾細胞（如CAR-T細胞）之基因治療製劑。本指引所描述的原則也適用於用來修飾這些細胞的載體。涉及細胞之相關考量，可一併參照「人類細胞治療製劑查驗登記審查基準」。

雖然基因治療製劑定義不包含具治療之化學合成序列，然而本指引多項關於試驗設計與安全性考量主題仍可沿用。

第二章 查驗登記審查基準－製程與管控

基因治療製劑的製造程序，可能無法依照一般生物藥品明確區分成原料藥和產品的兩個階段，但在審查上，品質管控之技術性資料仍應包含原料藥以及產品兩部分。

壹、原料藥

一、一般資訊

申請者應提供文字及圖表詳述基因治療製劑及其命名，並說明該產品之作用機轉及預期的臨床適應症。另應詳述主成分的分
子結構、生物活性、轉殖基因 (transgene) 及各個調控功能序列 (regulatory element)，以及基因載體 (vector) 設計與結構等。

(一) 轉殖基因

轉殖基因為基因治療製劑之基因構築 (gene construct) 中，達到治療效果之必要基因組成。申請者應以圖示輔助文字描述轉殖基因之構築，包含具功能性基因（例如：轉殖基因、篩選標記 (selection marker)）、調控功能序列（例如：啟動子 (promoter)、增強子 (enhancer) 和內含子 (intron) 等）、基因連接處 (junction region) 以及限制內切酶切點等資訊。若轉殖基因之序列係參考已發表之文獻資料，應特別說明與探討其適用性。若有修飾轉殖基因之原始序列，如：密碼子優化 (codon optimization)、位點特異性突變 (site-specific mutation)、刪除 (deletion) 和重新排列 (rearrangement) 等，則應說明其修飾目的。若利用轉錄因子

(transcription factor) 控制轉殖基因的表現與否（例如：暫時性或組織特異性的調控），應於特性分析時提供佐證並說明此轉殖基因如何達到預期的調控特性。

(二) 基因載體

基因載體為基因治療製劑中，協助轉殖基因之傳輸、轉導(transduction)或標靶至目標位置之成分。申請者應提供基因載體（質體、病毒或細菌）來源的相關文件，例如：原生(parental) 病毒或原生細菌的培養歷史和生物特性。另應提供基因載體適用性，例如：作用機轉、臨床適應症和給藥方法等考量，並說明該載體對目標細胞或組織的選擇性、轉導效率以及轉導後轉殖基因的表現及功能活性等。

依照目前常見的基因載體類型，建議申請者應提供但不限於以下資料：

1. 複合核酸 (complexed nucleic acid) 載體

複合核酸載體為轉殖基因構築於特定質體中，再與複合材料或媒介物 (vehicle) 進行混合或反應所製成之載體。例如：將帶有轉殖基因之質體與多價陽離子 (polycation)、蛋白質及聚合物形成複合物，或包覆至微脂體 (liposome) 中，或聯結至攜帶子 (carrier) 或金屬顆粒等。申請者應提供質體骨架、篩選標記和其所有調控基因表現的調控功能序列之完整序列資料，亦應說明所採用複合材料之一般特性與結構，以及該複合材料如何提高基因治療製劑的傳輸、調控或表現之相關佐證資訊與文獻。此外，亦應說明複合物的結構、帶負電荷 DNA 如何與媒介物交互作用。

2. 病毒載體

應提供病毒載體的來源、修飾、組成與病毒特性等資料，包含基因體（例如：單股或雙股、DNA 或 RNA、自身互補 (self-complementary) 等）、殼體 (capsid) 組成和包膜 (envelope) 構造、病毒學（例如：複製缺陷 (replication deficient)、具複製能力 (replication competent)、條件複製 (replication-conditional) 型、感染細胞或組織向性 (tropism)、抗病毒藥敏感性等）、生物物理（例如：分子量和顆粒大小）和生物化學等資訊。

3. 細菌載體

應提供細菌載體之物化特性、生長特性、染色體基因標記、篩選標記、限制酶圖譜等資料，以及如何篩選此載體。如有自然發生 (naturally occurring) 的質體應加以敘述，並說明如何於主細胞庫及最終產品分析其存在；若有導入任何外來基因或調控功能序列，應提供其所在位置與相關資料。

二、製造

(一) 製造廠

應提供原料藥製造廠的廠名與廠址，若有委外製造廠（含執行製造、檢測和儲存之場所）亦須提供其廠名與廠址，並說明各自所負責的製程內容。

(二) 製程及製程管制之描述

申請者應提供流程圖並闡述從細菌、病毒及（或）細胞庫或核酸來源到產出原料藥的整個製造過程，包含細胞培養、轉染、接種、發酵、擴增、收成 (harvesting)、澄清化 (clarification)、混合 (pooling)、純化、濃縮、充填，以及儲存運送條件等。另

應清楚定義主成分的批次，包含批次大小和生產規模的細節資料。若在製程中必須混合多批次之收成物或中間物，則建議混合前應進行品質檢測，以確保每批混合物具有一定之品質。

申請者應提供每個製程之步驟、參數與管制程序等資訊，包含製造規模（例如：生物反應器體積或製程操作容量等）、培養基、添加物和主要儀器設備，並提供各製程製造參數（例如：細胞密度、培養時間、貯留時間 (holding time)、細胞繼代數、pH 值、溶氧量 and 溫度等），以及製程中檢測項目（例如：病毒力價、產率、不純物、存活率、轉殖基因與載體之鑑別、內毒素和生物負荷量等）。

若基因物料 (genetic material) 係透過細胞內分子機制進行基因重組，而形成最終基因載體的基因組成時，應描述基因物料至最終載體之基因重組演變過程，並提供基因載體中間體和最終基因載體的基因圖譜。

若為複合核酸載體，則應提供所有複合材料的完整生產過程、製造參數以及管制項目。

若原料藥中添加稀釋劑、穩定劑或賦形劑時，應說明其添加目的及適當性。若原料藥將與其他產品製備成複合性產品，應提供該製程之完整資料。

(三) 物料管制

1. 起始物

基因治療製劑之起始物，依產品性質而有不同的考量：

- (1) 若產品為病毒載體，則起始物為製備病毒載體所用到的成分，包含包裝細胞 (packaging cells) 的細胞庫系統，以及病毒庫系統或轉染包裝細胞之質體。

- (2) 若產品為細菌載體，則起始物為質體和宿主細菌，或經重組後（攜帶質體）細菌的細胞庫系統。
- (3) 若產品為經基因修飾的細胞，則起始物為製備基因載體的起始物（可參考上述(1)或(2)），以及被修飾細胞的細胞來源。

製程中所有起始物都應列表，並提供其來源、品質和控管等相關資訊。若起始物之細胞、細菌或病毒可建立庫系統(banking system)，則建議以庫系統管控品質，並說明其來源、培養歷史和庫系統建置過程。若該起始物有經過基因修飾，則須提供基因修飾之相關資料。庫系統應進行特性分析和品質檢測，並確保無微生物、真菌及病毒之污染，亦須驗證在最初和最終培養製程下，庫系統之基因穩定性與生產效率一致性。相關規範可參考 ICH Q5A (R1) 「Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin」、Q5B 「Quality of biotechnological product: analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein products」和 Q5D 「Derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products」等指引之內容。

若起始物製備過程中使用動物來源試劑，則應檢測種系特異性病毒。若試劑源自反芻類動物，另應評估傳染性海綿樣腦病(Transmissible Spongiform Encephalopathy, TSE) 風險。

起始物應根據製備過程與生物特性採取合適的品質管制，可參考但不限於下列說明：

(1) 基因物料

基因物料如 RNA 載體、DNA 載體、質體或人工染色體等

檢測，可包含基因鑑別和基因完整性（含轉殖基因和調控功能序列）、無外來物質污染、無菌性、內毒素、純度（例如：質體超螺旋結構 (supercoiled structure) 的比率，以及宿主細胞 DNA、RNA 和蛋白質之殘留量）等。另應使用合適方法檢測特定基因特徵，例如：CpG 序列。若以基因物料為起始物，且整個基因治療製劑製程中，未採用庫系統或製程管制確保全序列正確性時，則應有合適的檢測及規格作為品質控管，確保用於製程之起始物具有批次間一致性。若該基因物料之序列正確性會影響或決定基因治療製劑中的基因組成、療效或安全性，則須確認該基因物料之全基因序列受到適當的管控。

(2) 病毒庫

主病毒庫的檢測應包含鑑別（基因和免疫學鑑別）、病毒濃度或感染力價 (infectious titer)、基因體完整性、轉殖基因的轉錄或表現、轉殖基因衍生之生物活性、無菌性、無黴漿菌（若為昆蟲細胞來源則為螺原體 (spiroplasma)）、無外來物質（含體外 (*in vitro*) 和體內 (*in vivo*) 試驗之病毒檢測，及種系特異性病毒檢測）污染等。如產品為複製缺陷或條件複製型病毒，應檢測證明無具複製能力之病毒 (replication competent virus)。為確保基因序列的正確性，關鍵基因（例如：治療基因及其毗鄰區域 (flanking regions)、調控相關基因，以及病毒載體中經過修飾或可能發生重組的區域序列）應完整定序；若可行，病毒載體應於申請查驗登記前進行全基因序列分析。基因定序應列入特性分析項目。

工作病毒庫則至少應執行鑑別及微生物、病毒相關之檢測。

(3) 細菌細胞庫

細胞庫的檢測項目，可包含細菌鑑別（表現型和基因型），無其他細菌、真菌、質體及噬菌體的污染等。

若有插入或刪除影響安全性之序列應加以確認。

若細菌細胞庫是用以生產 DNA 質體，則應再檢測轉殖基因及關鍵基因序列（例如：轉殖及調控相關基因）之存在、轉殖基因的表現及活性、質體之限制酶鑑別圖譜、質體套數、含有質體的細胞百分比等。

若細菌細胞庫是用以生產細菌載體，則參考上述「一、(二) 基因載體」中有關細菌載體應提供之資料。

(4) 真核細胞庫

應說明細胞株來源及歷史。如細胞經過基因改造，應提供充分資料說明使用之所有物料不影響最終產品之安全性及純度。主細胞庫的檢測應包含鑑別、純度、細胞數量、細胞存活率、細胞株特性分析、基因型與表現型、質體與轉殖基因及輔助序列結構的驗證（例如：限制內切酶分析法或定序法）、基因穩定性、基因套數和完整性。外來物質檢測應包含外源性、內源性和種系特異性病毒（包括細胞株來源及製程物料）檢測，以及無細菌、真菌及黴漿菌（若使用昆蟲細胞來源則為螺原體）之污染。對於用以生產病毒載體之細胞株，應以反轉錄酶活性和電子顯微鏡檢測是否有反轉錄病毒。

(5) 複合材料或載體

用以製造複合核酸載體之複合材料（例如：奈米粒子或微脂粒等）的品質和純度對於基因治療製劑的品質十分重要，須依其預期用途加以管控，包含合適的製程中管制、特性分析和規格檢測。應提供的資訊取決於該複合材料及原料藥之性質，若複合材料取自多種來源（例如：動物、植物、合成物）或多個供應商，則須提供每項來源或供應商的資訊，並且應提供不同來源成分的特性分析，並進行比較評估，以說明不同來源或不同供應商之複合材料所製成原料藥批次之相等性（物理化學特性、純度及複合後基因產品之效能）。

2. 製程物料

製程物料係指原料藥製備過程使用的材料、試劑、耗材及設備，但不構成活性物質的一部份，例如：培養基、生長因子等。所有使用於製程之材料和試劑，應完整描述其來源、特性及相關檢測，並以表格方式整理材料名稱、供應商、品質等級（例如：研究等級、臨床等級或已有上市許可證等）、來源（例如：化學合成、人來源、動物來源等）和使用時機等，並依據材料與試劑之使用目的提供合適的品質證明文件（例如：規格與檢測結果、檢驗成績書、仿單）。

若製程有使用輔助病毒 (helper virus)，應詳述輔助病毒的設計、建構、生產和庫系統建置過程，提供輔助病毒之資料與品質管制項目應比照前述起始物的內容。

製程物料如由動物組織或體液所製備，或含有動物來源物質，或該物料於生產過程中與人類或動物來源材料接觸，皆應檢測微生物與種系特異性病毒，並評估傳染性海綿樣腦病的風

險。

特定製程物料（例如：盤尼西林、其他乙內醯胺類抗生素 (β -lactam antibiotics) 以及鏈黴素）可能會引起部分個體的過敏反應，應避免使用於製程中。製程中亦不應使用有毒試劑，例如：溴化乙錠 (ethidium bromide) 等。

應提供最終基因治療製劑中製程物料（或重要成分，如輔助病毒/包裝序列或培養基）殘留量之相關資料。

(四) 關鍵步驟及中間體管制

為確保原料藥有良好的管制與品質一致性，應於製程中之關鍵步驟和關鍵中間體設定合適之允收標準。

基因治療製劑的關鍵中間體可能是製備基因載體所需的 DNA 質體，應根據質體之製程和使用之物料設定適合的品質檢測，可包含無菌性、內毒素、純度（質體超螺旋的比率、宿主細胞 DNA、RNA 和蛋白質之殘留量）和鑑別（例如：限制內切酶圖譜等）。

收成物之品質管制，可包含鑑別（轉殖基因和載體部分）、純度、產量、微生物、內毒素和外來物質檢測。若外來物質檢測會受到基因載體干擾，則應使用中和載體的抗體移除干擾。亦應考慮以靈敏度高的分析方法（例如：核酸擴增法）測定特異性病毒之序列。

若收成物為病毒載體，則應再檢測病毒載體力價，或分析病毒顆粒對感染力的比值，並應訂定病毒量之最低允收標準。另外，若為複製缺陷型病毒載體和條件複製型病毒載體，應執行具複製能力病毒檢測。若為複製缺陷型病毒載體應於製程中之生產細胞上清液或病毒分層 (viral fraction) 步驟時，執行具複製能力

病毒檢測。

(五) 製程開發、製程確效及/或評估

應提供製程開發沿革及相關之比較性試驗，必要時可能須以體內試驗證明製程變更不影響產品的安全及有效性。原料藥最終製程確定時，應連續生產足夠代表批次，對整個商業規模的製程進行確效，以顯示生產製程的一致性。

三、特性分析

基因治療製劑的各個開發階段，可藉由原料藥的特性分析探討基因治療製劑的整體特性。進行原料藥特性分析時，應將起始物、中間體、原料藥及產品一併考量，並應清楚說明所使用之原料藥批次資訊（例如：開發、試製或實際生產規模等）。

原料藥特性分析應包含鑑別（基因型和表現型）、純度、效價、轉殖基因活性、感染性/轉染效率以及與預期作用相關的分析等。應以多個先進技術 (state-of-the-art) 進行特性分析，並可應用分子、生物或免疫等不同原理之方法來檢測。

(一) 特性鑑定與活性分析

可以定序及限制內切酶圖譜分析轉殖基因、調控功能序列與蛋白質編碼框 (open reading frame) 等，並確認其中無已知致癌/致腫瘤基因之序列。另應對基因序列完整性、同質性與基因穩定性進行分析。此外，其他物理化學特性例如：顆粒（分子）粒徑之平均值及分布，以及聚集 (aggregation) 程度等，亦應列入特性分析項目。依基因載體類型進行之特性分析，以下提供參考：

1. 複合核酸載體

應分析載體之攜帶子或支撐體 (support) 等材料與帶負電荷 DNA 之間的交互作用，並應於複合狀態下分析複合核酸載體的特性，包含形態、粒徑分布、表面電荷、在既定條件或生物環境下（例如：轉染步驟時之溶液）的穩定性，以及複合結構體中核酸含量的差異分布。此外，亦應證明複合核酸於生理狀態下具有預期傳輸之生化作用或生物反應。

2. 病毒載體

應分析組織向性、感染性（各類型細胞之感染力）、病毒性 (virulence)、複製能力、感染性與非感染性病毒顆粒的比值、免疫特性、平均粒徑以及聚集體 (aggregates) 等。若使用可嵌入基因體之病毒載體，應鑑別病毒載體嵌入基因體之位點，並詳盡評估嵌入突變 (insertional mutagenesis) 之可能性與其相關之風險。

3. 細菌載體

可以定序及限制內切酶圖譜分析細菌載體中之轉殖基因與調控功能序列，若有插入或刪除安全性相關之序列應加以確認，亦不可含有已知致癌/致腫瘤基因之序列。另應對基因序列完整性、同質性與基因穩定性進行分析。

轉形後之細菌則應進行鑑別（表現型和免疫鑑別），並分析轉殖基因與調控功能基因序列、質體套數以及含質體的細菌比率。

4. 質體

應在相關細胞類型中證明轉染效率和質體套數，分析質體環狀與線性形態的比例、複製起點的位置，以及證明與產品設計相關之 CpG 序列是否存在。

生物活性之驗證分析，應確認上述各種基因載體可將轉殖基因和調控功能序列傳輸至目標細胞，並達到預期作用機轉，例如：某個基因序列的調控、修復、取代、添加或刪除，亦應分析其後續的生物活性以及其持續性。

若基因治療製劑具組織選擇性，應提供相關資料，例如：病毒載體的宿主範圍和組織向性、複合核酸載體之傳輸或轉殖基因表現的選擇性等。

(二) 不純物

應根據載體本身特性和生產系統評估可能存在的不純物，而整個產品開發過程均應檢測不純物，再依據製程經驗制定原料藥或產品之不純物限量規格。

1. 產品相關不純物

此類不純物例如：轉導效率差的質體、因氧化或去聚合作用等造成降解的核酸複合體、缺陷病毒載體（具有刪除、重新排列、混合或突變序列）、外源 DNA 序列被共同包裝之載體、無感染力之病毒載體或不含目標序列之空殼病毒等等。如設計為複製缺陷或條件複製型之病毒載體，則另須證明無具複製能力的病毒。

2. 製程相關不純物

此類不純物例如：源自起始物的殘留物（殘餘之宿主 DNA 或蛋白質）、非預期之外來核酸序列、製程物料（抗生素、細胞激素、培養試劑、純化試劑、儀器材料、輔助病毒之殘留物（病毒、病毒 DNA 和蛋白質）、外來物質以及來自製程的可溶出物 (extractables) 與可浸出物 (leachables)。

若使用具致腫瘤或反轉錄病毒基因序列之生產或包裝細胞，

應將 DNA 片段大小儘可能降低至無法表現其生物活性，並降低 DNA 殘留量；如使用不具致腫瘤性的連續細胞株，建議每劑所含有之宿主 DNA 殘留量應小於 10 ng，其片段應小於 200 個鹼基對。若使用來自腫瘤或具有腫瘤細胞特性（例如：Hela 或 HEK293T 細胞株）或是有其他疑慮之生產或包裝細胞，應另於基因治療製劑設定相關轉形序列 (relevant transforming sequence) 之允收標準，以管控人體暴露量。以 HEK293T 細胞製備的基因治療製劑為例，應利用具有專一性及靈敏度的方法，檢測產品中腺病毒 E1 及 SV40 large T antigen 序列之含量。

若基因治療製劑為複合核酸載體，則應分析複合材料或載體在生產過程可能產生的不純物或副產物，並評估這些基因治療製劑的不純物或副產物在投予病人時對安全性及效能的影響。

四、品質管制

(一) 規格

應提供原料藥規格並說明規格訂定之合理依據。應提供規格表，內容包括品質屬性 (attributes)、分析方法和允收標準。

基因治療製劑之檢測項目因產品特性和製程而有所不同，其原料藥的規格（放行與架儲期）通常包括以下檢測：鑑別與完整性、含量 (content)、效價 (potency assay)、純度/不純物、外來感染原、具複製能力病毒（若原料藥為複製缺陷或條件複製型之病毒載體）、生物負荷量/無菌性、內毒素和黴漿菌等。

以下提供一般應執行的檢測項目，但不限於此，可依據個案考

量：

1. 鑑別和完整性

應鑑別轉殖基因和載體並確認其完整性，轉殖基因可用 DNA 定序或限制酶圖譜來分析；載體則可用免疫原理等方法分析。鑑別方法亦可透過分析載體感染/轉導能力以及偵測轉殖基因表現/活性來確認（詳見以下「3. 效價測定」之敘述）。

2. 含量

含量分析為可定量基因載體的分析方法。若為病毒載體，應分析感染力價、顆粒數（感染性/非感染性、空殼/含有基因體），若有必要，可根據原料藥的特性合併多個分析方法。若顆粒對感染力的比值與基因治療製劑的療效有關聯性，其應為原料藥含量分析方法之一。若為細菌載體，應分析菌落形成單位 (colony-forming units, CFU) 或細菌數（活細菌/死細菌）等。若為質體和其他形式的核酸（例如：複合核酸載體），可分析核酸量或濃度等。

3. 效價測定

應包含至少一種效價測定的規格，針對能反映預期作用機轉或藥理作用的品質參數進行分析。

效價分析一般應評估基因傳遞效率（感染力/轉導效率/傳輸效率）、轉殖基因的表現量或直接表現出來的活性。若可行，效價分析應測定轉殖基因的功能性或其產物，例如：以免疫化學法評估轉殖基因之蛋白質產物的完整性和表現量。

若以測量生物活性以外之替代方法（例如：核酸擴增方法）作為放行檢測，應提供替代方法與生物活性/臨床療效結果

的關聯性資料。若無合適體外 (*in vitro*) 試驗的效價測定方法，可考慮使用離體 (*ex vivo*) 的動物組織或動物試驗進行效價分析，例如：基因轉殖動物或移植人體組織的動物〔須為合適的異種移植模型 (*xenograft model*)〕。為了符合 3R 原則而減少動物的使用，在可能的情況下，首選應為經過確效的體外試驗。

應建立使用合適對照品的效價測定方法以呈現原料藥（載體）之效價。

4. 純度/不純物

應根據特性分析結果評估須管制之不純物，於規格中設定限量標準，並以臨床安全及有效性的觀點合理說明限量標準的訂定依據。應管制之製程相關不純物，包括內毒素、細胞來源污染物的殘留量（例如：宿主細胞蛋白質、來自細菌或包裝細胞株的 DNA）、製程所使用之物料的殘留量（例如：全能核酸酶 (*benzonase*)、動物血清蛋白（如牛血清白蛋白）或樹脂等），以及其他不純物（例如：載體製備時之外源性核酸或輔助病毒等）。而產品相關不純物則包括例如：無感染性病毒顆粒、空殼病毒、包裹非預期基因序列之病毒、不同形式的質體等等。

5. 具複製能力病毒之檢測（若原料藥為複製缺陷或條件複製型之病毒載體）

應以易受感染 (*permissive*) 或經設計之細胞株，於足夠的細胞培養時間或培養代數來擴增潛在之具複製能力病毒，再以設計或選擇合適的方法加以偵測，例如：指示細胞法、反轉錄酶產物增量分析法 (*product-enhanced reverse transcriptase*,

PERT)、核酸擴增分析法 (polymerase chain reaction, PCR) 或酵素結合免疫吸附分析法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 等。

檢測方法應有足夠的專一性、靈敏度與耐變性，以避免具複製能力病毒（如反轉錄病毒等）危害病人健康，並應根據病毒載體的類型評估基因治療製劑中具複製能力病毒的風險。儘管已有足夠科學或臨床資料支持其風險可評估或管控，亦應根據具複製能力病毒含量相近之批次所執行之非臨床和（或）臨床試驗的相關資料，訂定規格中具複製能力病毒允收標準的上限，並提供安全性評估與合理性說明。

6. 物理化學性質

pH 值和其他相關物理化學性質應訂定管控標準，例如：乳白光(opalescence)、折射率、顆粒數量和分子大小之平均值/分佈等。

7. 藥典方法

根據原料藥的本質，其他依據藥典的方法亦會用以執行某些放行檢測項目，例如：外來物質試驗法、無菌試驗法、內毒素和黴漿菌試驗法等。

(二) 分析方法與分析方法確效

應提供原料藥和產品批次放行的所有測試方法（包括藥典和非藥典），非藥典之測試方法應根據 ICH 指南進行完整確效並確認適合其目的。對於可能影響產品安全性的不純物相關的檢測，例如毒性不純物檢測和具複製能力病毒檢測，必須確定檢測的適用性和靈敏度。偵測極限 (limit of detection) 必須能確保載體產品的安全性。此外，用於測量具有複製能力病毒之偵測細胞

類型應具適當性。

(三) 批次分析

提供各批次相關資訊，例如：製程編號、製造批量，和批次用途等。

提供各批次放行檢測之分析結果與評估，建議結果以表格呈現。

(四) 規格合理性之依據

可依據文獻資料、製造管制資料、非臨床安全性資料和臨床試驗資料等，提供規格訂定的合理性說明。

(五) 製程確效及/或評估

於最終製程確認後，應執行確效以證明足夠數量之連續生產批次具有品質一致性。這些批次之生產應能代表上市批量，而批次數量的考量包括製程複雜性、變異性，以及對特定製程的經驗等等。亦應針對輔助病毒、重組 (hybrid) 病毒或具複製能力的病毒等，評估製程的清除或不活化效能；如以小規模製程執行確效，應合理說明其相對於上市規模製程之代表性。

五、對照標準品

應提供對照標準品之來源、批號及品質的完整資訊，且應建立標準品儲存條件與效期。若可行，內部生產之實驗用或產品特定對照標準品，應以國際公認的對照標準品校正。

六、容器封蓋系統

應提供容器封蓋系統的相關資訊（例如：供應商、材料和規格等），以及原料藥與容器封蓋系統之相容性試驗評估（例如：吸附和可溶出物等）。相容性試驗評估可藉由安定性試驗過程或過往使用經驗來說明。

七、安定性

應提供原料藥之容器封蓋系統、儲存條件、安定性試驗計畫書、建議的架儲期和安定性試驗結果。可參考ICH安定性試驗相關指引（特別是ICH Q5C）執行安定性試驗。應進行長期安定性試驗以支持特定儲存條件之架儲期。加速安定性試驗 (accelerated stability studies) 可協助評估產品安定性，例如提高溫度或其他強迫產品發生降解的壓力條件。這些試驗可提供降解產物的重要資訊有助於確認安定性指標項目 (stability indicating test)。

一般而言，架儲期規格衍生自放行規格，特別著重於安定性指標項目之檢測以及降解產物之限量。載體完整性、生物活性（包含轉導能力）及含量為產品之重要品質屬性，皆須納入安定性試驗規格。

貳、產品

對於原料藥的大部分考量都適用於產品，故此部分內容將著重於產品的特殊考量。

一、配方組成

應提供產品與配方組成之描述，除了應以表格方式呈現所有成分，亦應提供該成分於每單位產品中之含量、功能與試劑等級（例如：藥典個論或製造商規格）之相關說明。

二、開發/起源發現經過

提供產品的定義以及產品開發的描述，包括配方及製程開發。應考慮來源、鑑別、物理化學和功能的特性分析，以及產品中所有成分的預期功能。若於產品製造階段合併醫療器材，應分析合併後之產品特性。

三、製造

(一) 製造廠

應提供製造廠的廠名與廠址，若有委外製造廠（含執行製造、檢測和儲存之場所）亦須提供其廠名與廠址，並說明各自所負責的製程內容。

(二) 批次配方

應提供批次配方，其中包括所有劑量成分資訊和每批的數量等資訊。

(三) 製程及製程管制之描述

應清楚描述產品的製造程序以及製程中所採取的管制措施，並提供流程圖以說明從原料藥至最終產品的整個製造過程，包含配方、過濾、充填以及冷凍乾燥或冷凍（若有使用）步驟。此外，應提供產品製程各階段的相關資訊，例如：貯留時間、溫度以及其他品質相關參數等，並應定義製程中間體以及製程參數/步驟，以確保生產條件一致性。

應設立合理的品質管控策略，包括品質檢測和關鍵製程步驟。

製程之設置應考量如何將微生物污染的風險降至最低。

(四) 關鍵步驟及中間體管制

若有中間體應明確定義。

為確保產品有良好的管控與品質一致性，應於製程之關鍵步驟和關鍵中間體設定合適之檢測與接受標準。

(五) 製程確效及/或評估

當成品最終製程確定時，應連續生產足夠代表性批次，對整個商業規模的製程進行確效，以顯示生產製程的一致性。

四、賦形劑

應提供所有賦形劑的規格，若為人類或動物來源，試劑應有相關病毒檢測資料；若為反芻動物來源，試劑應評估傳染性海綿樣腦病風險。若使用新賦形劑，請依「藥品新賦形劑品質技術文件送件指引」檢送相關文件。

五、品質管制

(一) 規格

若欲以主成分放行檢測結果代表產品階段之品質管制，應說明其合理性。一般產品放行規格的檢測項目預期包括如下：

1. 主成分的品質屬性，包括鑑別、含量和效價（感染力/轉導效率）。
2. 產品的外觀和物理化學特性（例如：pH 值、乳白光、折射率、滲透壓等）。
3. 無菌性、內毒素、微粒物質 (particulate matter)，以及其他藥典所收載方法且適合納入產品規格之檢測項目，例如：可提取量 (extractable volume) 或殘留水分 (residual moisture)。
4. 依據風險考量訂定合適的允收標準（例如：具複製能力病毒之檢測），以確保產品的安全性。
5. 重要的賦形劑（例如：白蛋白或複合材料），特別是該賦形

劑之含量與載體之生物活性或安定性有關，應有合適的測定方法檢測其含量。

6. 產品階段之製程相關不純物，應評估是否納入規格管控。

7. 如果產品包含器材（例如：注射器），則可能需要進行特定的放行檢測，包括各種相關的功能性檢測。

(二) 分析方法與分析方法確效

產品分析方法的相關要求可參考本基準第二章第壹節「原料藥」之「四、(二) 分析方法與分析方法確效」之內容。

(三) 批次分析

提供各批次相關資訊，例如：製程編號、製造批量、和製造用途等。

提供各批次放行檢測之分析結果與評估，建議結果以表格呈現。

(四) 規格合理性之依據

可依據文獻資料、製造管制資料、非臨床安全性資料和臨床試驗資料等，提供規格訂定的合理性說明。

六、對照標準品

應提供對照標準品之來源、批號及品質的完整資訊，且應建立標準品儲存條件與效期。若可行，內部生產之實驗用或產品特定對照標準品，應以國際公認的對照標準品校正。

七、容器封蓋系統

應提供容器封蓋系統的相關資訊（例如：供應商、材料和規格等），以及原料藥與容器封蓋系統之相容性試驗評估（例如：吸附和可溶出物等）。相容性試驗評估可藉由安定性試驗過程

或過往使用經驗來說明。

八、安定性

成品安定性審查原則同原料藥安定性，請參考本基準第二章第壹節「原料藥」之「七、安定性」。

若產品製劑使用攜帶子和支撐材料，應探討與主成分組成複合物的安定性。若有必要，應執行使用中安定性試驗 (in-use stability)，包括探討產品與稀釋劑間之相容性。

第三章 查驗登記審查基準－非臨床試驗

申請者應提供基因治療製劑之非臨床試驗資料，以評估其活性 (activity)、療效 (efficacy) 與安全性 (safety)。這些資料應以各項體外 (*in vitro*) 試驗、動物體內 (*in vivo*) 有效性試驗及安全性試驗所得的實驗數據為主。當基因治療製劑與醫療器材結合使用時，醫療器材部分之資料要求應參照醫療器材適用之相關法規。

非臨床試驗使用之基因治療製劑應經過充分的特性分析，以確保非臨床試驗所使用的試驗物質足以代表未來用於人體之製劑產品。在開發過程中，任何製造過程和試驗物質的變動，都應說明其對於未來使用非臨床試驗結果推論人體風險時的潛在影響；本署將視變動之程度，可能要求額外的安全性試驗或評估。

申請者應說明非臨床試驗分析方法之選擇依據以及其專一性和敏感性。分析方法應以適當的確效程序，訂立其敏感性限制範圍。

樞紐性非臨床安全性試驗 (Pivotal non-clinical safety studies) 之執行應遵循非臨床試驗優良操作規範 (Good Laboratory Practices for Nonclinical Laboratory Studies，以下簡稱 GLP 規範)；當因科學上之限制無法符合 GLP 規範時，申請者應提供說明，且應以合理的替代方式進行該安全性項目之評估。

壹、藥理試驗

一、主藥效學試驗 (Primary pharmacodynamics)

申請者應以適當的物種或模式執行體外或體內試驗，並對下列項目進行探討：

- (一) 所設計之核酸序列是否表現出正確的轉殖基因產物、表現時間、生物活性、作用機制等相關治療作用，以及藥理學之有效劑量範圍（即最小有效劑量和最佳生物劑量）。
- (二) 基因治療製劑到達作用目標部位、組織、細胞及其表現程度與調控。
- (三) 給藥途徑。
- (四) 相對於疾病進程所設計之合理給藥時機與給藥方案設計。
- (五) 基因治療製劑之基因表現程度、功能活性與療效，提出可做為選擇並測試與疾病和安全性相關之評估指標等項目。
- (六) 人體生理反應對基因治療製劑療效與安全性之可能影響。

二、次藥效學試驗 (Secondary pharmacodynamics)

基因治療製劑可能會因為分佈至目標以外的其他解剖部位/組織/細胞，產生其他生物活性物質或合成出非預期的基因產物而造成非預期的生理作用，這些可能性皆應進行適當之評估。如果基因治療製劑合成出異常或非預期之基因產物，且無法由品質管控方式排除，則應探討此異常或非預期產生之基因產物可能之生物影響。

三、安全性藥理試驗 (Safety pharmacology)

申請者應以基因治療製劑執行安全性藥理學試驗，以探討基因治療製劑潛在的不良藥效作用對生理功能的影響，此生理功能包括中樞神經系統、心血管系統、呼吸系統和其他與基因治療

製劑生體分佈相關的系統。若未執行，申請者應提出科學性說明，以供本署審查並判定試驗減免之合理性。

四、藥動學試驗

基因治療製劑之藥動學試驗包含以下類型之試驗，在適當的試驗設計下，藥動學試驗可合併於非臨床安全性試驗中進行分析與評估。

(一) 脫落 (Shedding) 試驗

(二) 生體分佈 (Biodistribution) 試驗

包含生體分佈、持久性和清除，預期之基因體嵌入與種系傳遞 (Germline transmission) 之風險等。

(三) 依基因治療製劑特性而定之其他試驗

例如：探討醫療器材對基因治療製劑的藥動學特性影響之試驗等。

五、交互作用

試驗的需要與否應依個案而定。

貳、安全性試驗

一、單劑量及重覆劑量安全性試驗

申請者應以基因治療製劑執行單劑量或重覆劑量安全性試驗，並提供試驗設計之合理性說明。申請者應評估基因治療製劑和轉殖基因產物之安全性；若可行，應評估其引發之免疫反應和非預期藥理作用。申請者亦應評估潛在不純物（例如：任何非

預期的異常基因產物和載體轉譯蛋白或其他等)之安全性。

若基因治療製劑的臨床使用方式為單次投藥，應進行延伸性(extended)單劑量安全性試驗，適當延長投藥後的觀察時間，並納入「重覆劑量安全性試驗」的所有評估指標；若基因治療製劑的臨床使用方式為多次投藥，則應進行重覆劑量安全性試驗，給藥的模式和時程規劃應適當地反映臨床之給藥方式。

預定與基因治療製劑結合使用之醫療器材，應於試驗中一併評估其安全性。若未能於試驗中評估，申請者應提供合理性說明。

二、局部耐受性試驗

試驗的需要與否應依個案而定。通常可以於單劑量或重覆劑量安全性試驗中一併評估基因治療製劑的局部耐受性。

三、其他安全性試驗

(一) 致瘤性試驗

基因治療製劑通常不須進行嚙齒類全生命週期之標準致癌性試驗。然而，根據基因治療製劑之特性，申請者仍應藉由相關的體內/體外模式進行試驗或評估，說明基因治療製劑致瘤和致癌的潛在風險。

(二) 基因安全性試驗

試驗的需要與否應依個案而定。當須以基因治療製劑執行基因安全性試驗時，應針對下列項目進行探討：

1. 評估是否發生基因體修飾之現象，並偵測後續任何異常的細胞行為。
2. 評估嵌入性突變所導致的毒性反應與造成該毒性的作用機轉，以及脫靶修飾(off-target modifications)導致的相關毒性。

3. 鑑別並描述基因體嵌入位點之特性，並評估轉殖基因和鄰近序列可能產生的交互作用。

當預期不會發生嵌入之基因治療製劑出現特定訊號（例如：轉殖基因產物的表現具長時間之持久性等）時，申請者應提供基因安全性試驗或評估。

當須釐清基因治療製劑之特定不純物或醫療器材中成分（例如：複合材料）的基因毒性風險疑慮時，視個案情況，可能須執行標準的整套基因安全性試驗。

(三) 生殖安全性試驗

申請者應以基因治療製劑執行生殖安全性試驗，包含胚胎發育和週產期前後之安全性試驗，以及種系傳遞試驗。若未執行，申請者應提出科學性說明，以供本署審查並判定試驗減免之合理性。

申請者應根據生殖安全性試驗結果、製劑產品類型、作用機制、藥物動力學特性以及臨床使用族群等面向，對生殖安全性進行綜合評估。

(四) 免疫原性及免疫毒性試驗

申請者應依據基因治療製劑之特性與其他安全性試驗之結果，進行免疫原性及免疫毒性試驗或評估。

第四章 查驗登記審查基準—臨床研發

壹、一般性考量

一般而言，基因治療跟其他藥品的臨床研發原則相同，現有針對特定治療領域之指引，也同樣適用於基因治療。若擬採用不同於指引之研發方式，須有充分的理由及說明。對於新的治療適應症或病症，可能沒有或僅有有限的指引可依循，建議可諮詢法規單位，就臨床研發計畫（包括驗證性試驗等）尋求科學性的建議。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。

由於基因治療的複雜性與可能風險，開發新的基因治療製劑時，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。

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) 特性之基因治療製劑，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，需特別注意長期監測，因此制定對有效性和安全性的長期追蹤觀察 (Long-Term Follow-Up observations, LTFU) 計畫是必要的。長期追蹤研究需有適當設計（例如：採樣計畫、樣本處理、分析方法以及評估指標等）以獲得最佳資訊，尤其是需使用侵入性方式檢測時。當基因治療製劑擬提供終生持續性之生物活性及治療效果（例如：遺傳疾病），此長期監測規劃更具重要性。

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（例如：分泌蛋白質的被取代程度），必須被證實具有臨床意義。

一、病人篩選條件

除符合疾病診斷條件之外，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。

二、特殊族群

在開發基因治療製劑時，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，由於基因治療製劑的發展需依照適應症和產品做個別考量，對於應有多少孩童和老年病人資料，目前尚無特定準則可供參考。

目標族群可能為易受傷害族群，像是孕婦、兒童、老人和免疫力不全病人。若基因治療製劑在這些族群上可能有重要臨床價值，且有合適的動物模型存在時，則應提供非臨床資料的有力證據，以支持在這些目標族群使用的安全性。臨床研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。

若基因治療製劑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製劑後的長期影響，並應進行適當的追蹤。

貳、藥效學

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。在多數的基因治療製劑案例中，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) 作連結。

參、藥動學

傳統的藥物動力學試驗，也就是吸收、分佈、代謝和排泄等特性，通常不適用於基因治療製劑的開發，但這些試驗在某些特定基因治療製劑可能是必要的（例如：該基因產品為排泄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：(1) 基因治療製劑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方的風險，

並進行環境風險評估。(2) 若可行，建議可探討基因治療製劑在體內的散播 (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佈試驗中額外評估造成種系傳遞的風險。

一、脫落試驗 (shedding studies)

應進行脫落試驗，探討基因治療製劑的排泄。若有觀察到載體脫落的情況時，必須探討載體傳播至第三方的可能性，特別是在相關的情況下（例如：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。

二、生體分佈試驗

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。

若基因治療製劑將使用在預期血腦障壁的完整性可能受損的臨床情境時，則應特別留意基因治療製劑通過血腦障壁所引發的可能風險。

侵入性技術（例如：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（例如：

影像技術) 來研究基因治療製劑的散播，在某些案例可能會有幫助。

對於具有複製能力的基因治療製劑，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，或是非預期性散播 (unwanted dissemination) 的症狀。

三、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) 進行傳統藥動學試驗，至少應包括 (血漿) 濃度和半衰期檢測。在一些情況下，對於在非臨床研究中觀察到會於體內表現的其他載體基因可能也須進行上述評估。

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製劑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質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。

肆、劑量探索試驗

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，且應與產品的效價 (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。

伍、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製劑的安全性和療效，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基因治療製劑的療效，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製劑，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（例如：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。

陸、臨床療效

臨床試驗的設計（例如：指標的選擇、對照組的選取、納入/排除條件等）應遵循現有針對特定治療領域的指引（例如：癌症、罕見疾病等）。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（例如：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製劑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（例如：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，基因治療製劑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），則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。

柒、臨床安全性

應建立安全資料庫，包括基因治療製劑的載體、轉殖基因產物以及基因轉殖機轉相關的任何不良事件。

在臨床安全性的議題上，應說明投藥程序的風險，包括投予基因治療製劑的侵入性程序（例如：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製劑，則應特別注意到臨床試驗和風險評估的設計，且應針對基因治療製劑的預期用途，評估醫療器材的作用。在仿單上應針對與基因治療製劑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（例如：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：

一、輸注相關反應及細胞激素的釋放

在投予基因治療製劑之後的短期耐受度，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。

二、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。

三、免疫媒介之不良效應

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。

四、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。

五、惡性腫瘤

接受基因治療製劑治療的病人，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（例如：嵌入性突變改變

宿主基因的表現）、轉殖基因產物本身（例如：生長因子）、治療程序相關因素（例如：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製劑的可能關聯，並同時考慮到基因治療製劑的分子和生物特性。

六、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製劑的生體分佈，關注特定目標，並且提供相似基因治療製劑經驗。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。

七、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製劑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、所施打的基因治療製劑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。

捌、長期追蹤觀察（Long-Term Follow-Up observations, LTFU）

接受基因治療製劑治療的病人，於長期追蹤時，應特別注意是

否有缺乏療效的情況發生。缺乏療效可能由各種原因造成，這些原因應於臨床研發過程中評估探討，例如：轉殖基因表現不足、預先存在對抗轉殖基因產品之免疫力。此外，治療效果也可能隨著時間進展而下降，例如：從載體攜帶之轉殖基因表現下降或存在有載體之細胞數量減少。

關於延遲性不良反應之長期追蹤，請參考「人類基因治療製劑臨床試驗審查基準」第四章第捌節「病人安全監測」及第玖節「長期追蹤觀察計畫撰寫原則之臨床考量」。

於申請新藥查驗登記審查時，若針對該基因治療製劑擬提出或依規定須執行上市後研究或臨床試驗，建議一併檢送其計畫書、統計分析計劃以及預期之計畫進度時程表。研究計畫書應包括擬評估的特定不良事件 (specific adverse events of interest)，以及所有參與上市後研究的病人其觀察持續時間與期程規劃。

參考文獻

1. 「人類基因治療製劑臨床試驗審查基準（草案）」
2. EMA: Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products; March 2018.
3. EMA: Draft guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials; February 2019.
4. US FDA: Guidance for industry: testing of retroviral vector-based human gene therapy products for replication competent retrovirus during product manufacture and patient follow-up; January 2020.
5. US FDA: Guidance for industry: long term follow-up after administration of human gene therapy products; January 2020.
6. US FDA: Guidance for industry: preclinical assessment of investigational cellular and gene therapy products; November 2013.
7. US FDA: Guidance for industry: chemistry, manufacturing, and control (CMC) information for human gene therapy investigational new drug applications (INDs); January 2020.
8. ICH Q5A (R1): Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin; September 1999.
9. ICH Q5B: Quality of biotechnological products: analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein products; November 1995.
10. ICH Q5C: Quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological /biological products; November 1995.
11. ICH Q5D: Derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products; July 1997.
12. ICH S1A: Guideline on the need for carcinogenicity studies of

- pharmaceuticals; November 1995.
13. ICH S1B: Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals; July 1997.
 14. ICH S1C (R2): Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals; March 2008.
 15. ICH S2 (R1): Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use; November 2011.
 16. ICH S5 (R2): Detection of toxicity to reproduction for medicinal products & toxicity to male fertility; November 2000.
 17. ICH S5 (R3): Detection of toxicity to reproduction for human pharmaceuticals; August 2017.
 18. ICH S6 (R1): Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals; June 2011.
 19. ICH S7A: Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals; November 2000.