



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

美國 FDA 於 2022 年 3 月發表「包含人類基因編輯之人類基因治療藥品」指引草案

發表單位：美國 FDA

摘要整理：呂佳馨

發表時間：2022/03/21

內容歸類：化學製造管制、品質控管

類別：指引草案

關鍵字：Genome editing、gene therapy

資料來源：[Human Gene Therapy Products Incorporating Human Genome Editing-Draft Guidance for Industry](#)

重點內容：1. 本指引中，FDA 提供包含基因編輯技術在內之人類基因治療藥品 (Human gene therapy products incorporating genome editing) · 簡稱 Human GE products · 於臨床試驗申請時 (IND application) 之安全性、品質評估與潛在風險考量等建議。本文就指引之化學製造管制及品質控管部分進行介紹。

2. 於開發 Human GE products 時，一般考量如下：

(1) 基因編輯的技術

在選擇基因編輯技術時，應考量其作用機轉 (mechanism of action, MOA) · 是否能夠專一性標靶與編輯某段特定的 DNA 序列 (on-target editing) · 並考慮該方法是否有優化基因編輯元件之能力 (the ability to optimize the human GE components) · 以增進其效能、專一性或安定性。

(2) 基因修飾 (genomic modification) 的種類與程度

基因修飾種類為重要考量。許多基因編輯方法是藉由內在的 DNA 受損修復途徑，進行基因修飾。兩種常用的 DNA 受損修復途徑分別是同源基因引導修復 (homology directed repair,



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

HDR)和非同源基因之末端接合機制 (non-homologous end-joining, NHEJ)。儘管這些修復途徑絕大多數情況下都是準確的，但它們卻可能導致意外的 DNA 插入或缺失(unintended DNA insertions or deletions, indels)發生，進而伴隨無法預期之後果。另一個 FDA 建議於 Human GE products 開發階段即應考量的是基因修飾程度(換言之，治療修飾閾值 therapeutic modification threshold)。基因修飾程度多寡或閾值之設定應依據適應症不同、與預期的病人族群而定。某些情況下，可由已取得的臨床數據來支持其治療修飾閾值設定。Human GE products 的療效潛力(potential efficacy)取決於其是否能達到預設的治療修飾閾值(ability to achieve this therapeutic modification threshold)。如果以臨床數據來支持其治療修飾閾值設定無法取得時，FDA 建議廠商針對該產品可達到的治療修飾閾值，提供其潛在療效之合理性說明。

(3) 基因編輯元件的運送方法

Human GE product 執行基因編輯時，所需要的基因編輯元件可能含有 DNA、RNA、蛋白質或 CRISPR/Cas9 的核糖核蛋白(ribonucleoprotein complexes, RNPs)。在選擇基因編輯元件的合適運送方法時，應先考量每項方法的優點與侷限(例如，不同運送載體可承載的核酸數量、運送的效率以及基因編輯元件的持續性和穩定性)。此外，為了減少可能的脫靶編輯(off-target editing)，基因編輯元件的持續性時間，亦應盡可能縮短至基因編輯的所需時間即可。最終基因編輯元件的合適運送方法，應考量欲開發的 Human GE product 採用何種基因修飾法(離體或體內的基因修飾法)，較適合其目標適應症與病人族群。

採用離體(ex vivo)基因修飾法的 Human GE product，其基因編輯元件



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

的運送方式包含電穿孔(electroporation)或其他的物理方法(other mechanical methods)。運送方法選擇將依據攜帶基因編輯元件的載體是否能經電穿孔或其他轉導(transduced)方法，有效地被送入目標細胞內，以及經過電穿孔或其他轉導作用後，目標細胞的存活能力而定。

欲採用體內(in vivo)基因修飾法的 Human GE product，其基因編輯元件可以利用病毒載體或奈米粒子運送。較佳的運送方法選擇，主要應考量載體能否將相關基因編輯元件正確地運送至目標細胞或組織、減少基因編輯元件分佈於非目標組織，以及能否有效控制載體所遞送的基因編輯元件的表現（例如，使用組織特異性啟動子(promoter)或小分子抑制劑)。另外，應考量載體可能的毒性、基因編輯元件與載體所引起的免疫反應。廠商應依據預期的用途選擇合適的運送方式。

3. FDA 對 Human GE products 於臨床試驗申請時的化學製造管制與品質控管(Chemistry, Manufacturing and Controls, CMC)之建議，包含以下：

(1) 基因編輯元件的設計

建議廠商依據基因標靶(genomic target)和預期基因修飾種類，選擇最合適的基因編輯平台。臨床試驗申請時，應描述設計方法和篩選過程及基本原理，並且包含基因編輯元件的序列。建議減少脫靶基因修飾(off-target genome modification)的可能性，可以利用基因編輯技術優化負責編輯之元件(editor component)或標靶分子(targeting elements)，例如引導(guide) RNA，可以被優化以抑制其降解。詳細的優化方法描述，建議應於臨床試驗申請時提供。

(2) 基因編輯元件之製造和檢測

FDA 建議相關的基因編輯元件製造過程和製程管控內容，應包含流程圖和詳細說明。建議廠商提供製程中所使用的試劑清單



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

和檢驗證明書。基因編輯元件之製造場所說明內容，應在臨床試驗申請時提供以下之敘述：

- A. 品質管控和品質保證計劃
- B. 確保產品的追蹤和區隔(segregation)之程序
- C. 用於製造過程中預防、檢測和修正的缺陷之程序
- D. 將基因編輯元件從製造地點運送到最終產品製造地點之程序

FDA 建議對基因編輯元件進行適當的檢測。除了評估無菌性、特性、純度、功能性和適用性，應依據製造過程進行其他檢測，例如製程殘留物的檢測。臨床試驗申請時文件內容應具體呈現基因編輯元件的分析方法原理、分析方法的靈敏度和專一性說明，及概述製程中的檢測以確保元件的品質。基因編輯元件應進行安定性評估，包含關鍵產品特性之安定性檢測，例如可能會在儲存期間受到影響的產品純度和功能性。

(3) Human GE products 的製造與檢測

臨床試驗申請時文件內容應包含 Human GE products 的製造過程與製程管控，建議有流程圖與詳細的敘述，並提供製程中的使用試劑清單和檢驗證明書。如果藥品不能進行最終滅菌，廠商應提供詳細的檢測資料以確保其無菌性。臨床試驗申請時應有藥品檢驗計畫的詳細描述，其計畫應評估製造過程或在臨床前研究期間的任何安全考量。廠商應詳細描述藥品的檢驗方法，包含檢驗方法準確度、精密度、靈敏度和專一性，及對照組與標準品。

依據廠商所採用的基因修飾法種類不同，FDA 初步將 Human GE products 分成兩大類，並就其類型應提供的 CMC 技術文件內容，建議如下：

- A. 體內運作的(In vivo-administered) human GE products



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

如果基因編輯元件是透過質體或病毒載體於病人體內表現或執行功能，其最終產品的質體/載體被認為是藥品，應在臨床試驗申請時完整描述質體/載體的製造和檢測。若基因編輯元件是藉由奈米粒子給藥(administered)，臨床試驗申請時應提供奈米粒子的配方、奈米粒子與藥品的製程及檢測方法，其方法應包含基因編輯元件與奈米粒子結合之效能檢測。此類型產品的效價檢測方法，FDA 建議應以基因編輯元件在目標細胞或組織內所執行的分子遺傳修飾、以及其下游生物功能的修飾結果，作為 In vivo-administered human GE products 的效價檢測。此外，藥品安定性研究檢驗項目亦建議包含效價檢測。

B. 離體修飾的(Ex vivo-modified) human GE products

應提供 Ex vivo-modified human GE products 製程敘述，其關鍵步驟應包含製程的管控和檢測，並提供允收標準或限制及合理性說明。Ex vivo-modified human GE products 檢測應包括以下的評估：

- a. 標靶(on-target)編輯的效率，包括在標靶點發生的基因編輯事件之特性分析結果；
- b. 脫靶(Off-target)編輯的發生頻率；
- c. 染色體重組；
- d. 殘留的基因編輯元件
- e. 基因編輯後的細胞總數量。

建議 Ex vivo-modified human GE products 的安定性檢測，應監測基因編輯後的細胞數量或基因編輯的頻率。建立 Ex vivo-modified human GE products 的效價檢測時，建議應檢測基因編輯後的細胞特性和其預期之功能。例如，基因編輯後的 CD34⁺ 造血幹/前趨細胞(progenitor cell)產品的效價檢測，可測量幹/前趨細胞的活性和基因編輯後所影響的



功能。在某些情況下，是可以接受替代的效價檢測；然而，其數據須能支持替代的效價檢測結果與基因編輯的功能之相關性。

如果 Ex vivo-modified human GE products 是同種異體(allogeneic)的人類細胞產品，其中一個產品批次可治療多位患者，則須要進行額外的檢測及建立允收標準。例如：除了符合美國聯邦法規(21 CFR Part 1271, Subpart C)概述的捐贈者資格篩選和測試標準外，可能需要額外的捐贈者篩選和檢測。此外，另須針對以下幾點提供說明，包含發生在靶點(on-target)和脫靶點(off-target)的基因編輯應進行更廣泛的分析、增加外來病原檢測，並為同種反應性(alloreactive)淋巴細胞的數量和其異常生長(absence of aberrant growth)建立嚴格的允收標準。對於更加複雜的產品(例如多次基因組編輯或建立多個細胞庫的產品)，其製程中則須要進行更多的批次放行檢測和特性分析。