



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

載體為 CAR T 細胞治療疾病的藥理活性關鍵成分。FDA 建議對含嵌入型載體(integrating vectors)的產品進行長期追蹤，因為嵌入型載體可能增加延遲性不良事件(delayed adverse events) 的風險。對於非嵌入型載體 (non-integrating vectors)，發生延遲性不良事件的風險較低，一般來說不需要長期追蹤。另外，載體中應避免納入非必要的轉殖基因。

(3) 細胞起始原料(Cellular Starting Material)

製造 CAR T 細胞的起始原料，通常是血液取自病患（自體產品）或健康捐贈者（同種異體產品），藉由白血球分離術(leukapheresis)而得。自體或同種異體產品兩者之安全性和法規考量不相同。另外，若起始原料取自曾輸注 CAR T 細胞的病患，建議評估先前給予的 CAR T 細胞在起始原料中的含量。另外，於先前給予的 CAR T 細胞的載體拷貝數目(vector copy number, VCN)可測量的情況下，建議檢測最終產品中新導入和先前已給予的 CAR T 細胞兩者之載體拷貝數目。

(4) 新鮮或冷凍保存的最終產品(Fresh or Cryopreserved Final Products)

CAR T 細胞可以配製為新鮮輸液或以冷凍保存作為日後給藥之用。應提供安定性資料以支持產品於儲存、裝運和使用中可保持安定。

3. 化學製造與管制建議事項

(1) 載體製造和測試(Vector Manufacturing and Testing)

建議描述載體結構(vector structure)、主細胞庫和工作細胞庫(Master and Working Cell Banks)的特性分析和測試、對照物質的特性分析、載體製造和測試，以及載體安定性。載體批次放行測試應包含安全性、鑑別、純度和效價分析。早期臨床



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

試驗可以轉殖基因表現作為效價測量標準，然而，對於旨在提供有效性的主要證據以支持上市申請的臨床試驗，可能需要額外的生物效價(biological potency)測量。載體安全性測試應包含微生物測試，例如無菌性、黴漿菌、內毒素與外來病原測試(adventitious agent testing)。

(2) 細胞起始原料的收集、處理和測試 (Collection, Handling, and Testing of Cellular Starting Material)

有關起始原料從採集到製程開始的處理程序的描述，應包括清洗、冷凍保存和裝運條件，並應執行適當管制。同種異體之起始原料，須有捐贈者合適性判定、篩選和測試資料。

(3) CAR T 細胞的製造和測試(CAR T Cell Manufacturing and Testing)

A. CAR T 細胞的製程管制(CAR T cell manufacturing process control)

建議對製程進行良好的管制，包括使用有品質的物料、製程中關鍵製程參數 (critical process parameters, CPPs) 的管制、製程中試驗(in-process testing) ，以及中間產物和最終產品之關鍵品質屬性 (critical quality attributes, CQA) 的測試。

CAR T 細胞製造通常需要專門的輔助材料(ancillary materials) ，包含篩選試劑(selection reagents)、活化試劑(activation reagents)、抗體、細胞激素、血清和生長因子。此類材料的安全性和品質，可能因來源或供應商等因素，而有很大差異。例如，FDA 建議人類或動物來源的成分，不可源自有潛在病毒和 / 或傳染性海綿狀腦病(transmissible spongiform encephalopathy, TSE)病原



污染的地理區域，且對該成分進行適當的外來病原測試。試劑批次間變異性和安定性也可能造成問題，FDA 建議研發者透過供應商認證計畫 (vendor qualification programs) 和進料認證計畫 (incoming material qualification programs)，包含檢疫 (quarantine)、檢驗成績書 (Certificate of Analysis, COA) 和原產地證明書 (Certificate of Origin, COO) 評估、外觀檢查 (visual inspection) 和檢測，來對輔助材料的品質、安全性和效價進行認證。

B. CAR T 細胞分析測試 (CAR T cell analytical testing)

建議在早期研發階段開始進行分析方法的開發，並使用各種方法來分析其產品特性。分析測試包含利用流式細胞技術評估製程中多種的 CAR T 細胞屬性 (例如細胞存活率、鑑別、純度和單位含量)，與載體拷貝數目、鑑別和效價分析。

C. CAR T 細胞的標示

建議在電子通用技術文件 (CTD) 模組 1 中納入樣品或模型標籤。

(4) CAR T 細胞產品生命週期期間之製造變更管理和可比性評估 (Managing Manufacturing Changes and Assessing Comparability During the CAR T Cell Product Life Cycle)

CAR T 細胞設計、製程或製造設施 (manufacturing facility) 在產品研發期間或核准後可能會變更，當計劃進行變更時，FDA 建議研發者考量下列事項：

A. 應執行可比性研究以支持載體製程重大變更。

B. 可比性評估的複雜程度，可能取決於 CAR T 細胞製程的



變更程度。

- C. CAR T 細胞或載體之製造設施變更，應確定製造設施之間的可比性。

於實施任何變更之前，應進行風險評估，以評估變更對產品品質和安全性的潛在影響。且可比性研究設計應說明偵測這些潛在影響的分析方法之適當性。

- (5) 單一場所或多場所製造 (Single-Site or Multisite Manufacturing)

- A. 單一場所製造

單一場所製造可減少因不同設施之間的差異導致產品變異的可能性。然而，可能須考量關於細胞起始原料、最終 CAR T 細胞和測試檢品的冷凍保存或裝運的物流問題。

- B. 多場所製造

製造設施之間的差異可能造成產品變異。應證明每個製造設施製造的產品皆具有可比性，以支持臨床試驗結果的分析。

- C. 多場所測試

建議使用分析方法轉移計畫書 (assay transfer protocol)，以確保非藥典測試方法在所有的測試場所具有再現性。對於藥典測試方法，不須要證明測試場所之間的再現性，然而，應驗證每個場所皆能執行測試。