



美國 FDA 於 2024 年 1 月發表「包含人類基因編輯之人類基因治療藥品」指引

發表單位： US FDA
發表時間： 01/31/2024
類別： 指引
摘要整理： 趙曉襄
內容歸類： 臨床研究
關鍵字： Genome editing, gene therapy

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

- 重點內容：
1. FDA 於 2022 年三月發表本指引草稿，於 2024 年一月定稿。本指引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 或 GE)，旨在對產品研發(CMC)、非臨床試驗與臨床試驗提供 FDA 觀點。本文就指引之臨床試驗 (clinical studies)部分進行介紹。指引草稿和定稿之間的差別主要於針對非臨床研究(non-clinical studies)對於脫靶(off-target)的評估之要求，臨床部分沒有更動。
 2. 概述：於設計或執行 Human GE products 臨床試驗時，應考量其專一性標靶編輯(on-target editing)所致的風險(risk)，另外，也應評估脫靶編輯(off-target editing)所致的結果(consequence)。臨床試驗設計應包括適當定義的患者群體 (appropriately-defined patient population)、有效且安全的產品管理方法 (包括基於數據的劑量 [data-based dosing]、劑量計劃 [dose schedule] 和治療計劃 [treatment plan])、足夠的安全性試驗族群監測(safety monitoring)以及適當的安全性和有效性臨床評估指標(safety and efficacy endpoint)。



3. 此外，FDA 並建議對接受人類 GE 產品的臨床試驗受試者進行長期隨訪追蹤(long-term follow-up)，以評估臨床安全性。

(1) 試驗族群(study population)

FDA 建議研究族群的選擇應根據產品的作用機制(mode of action, MOA)和研究原理(study rationale)，以及產品的潛在風險來做評估。鑒於人類基因工程產品可能具有重大風險和不確定的潛在效益。因此，涉及此類產品的首次人體試驗(first in human, FIH)，通常應僅招募沒有其他治療選擇可用並於科學上合理的受試者。選擇合適的試驗族群時，須考慮的因素應包括：

- A. 產品作用機轉，作用機轉須與適應症匹配。
- B. 治療益處(therapeutic benefit)的預期持續時間(duration)和程度(magnitude)。
- C. 病人群體之替代治療(alternative treatment options)方案的可能性(availability)、安全性、耐受性(tolerability)和有效性(effectiveness)。需選擇可能達到最大效益之試驗族群。
- D. 患有嚴重或晚期疾病的受試者可能更願意接受研究性人類基因工程產品的潛在風險。然而，這些受試者可能會經歷更多 AE 或同時接受其他伴隨治療(concomitant treatment)，這可能會使安全性或有效性數據難以判讀及解釋。因此，在某些情況下，患有較不晚期或較中度疾病的受試者可能較適合納入首次人體臨床研究。

(2) 劑量(dose)及劑量計畫(dose schedule)

FDA 認為「採用安全有效的產品投與(delivery)方法，以最大限度地減少與產品輸送至目標組織相關的潛在不良事件風險」非常重要。給藥途徑和建議的劑量方案均應具全面的非臨床數據(nonclinical data)支持，並且在可能的情況下，應以類似產品(包



括可能經過或未經過基因組編輯的細胞或基因治療產品)的先前臨床經驗為指導，評估人類新 GE 產品的臨床試驗的劑量和方案與其他細胞和基因治療產品的相似性。

(3) 治療計畫(treatment plan)

鑒於首次於人體執行之藥物臨床試驗(first in human, FIH)可能產生之風險，FDA 建議透過交錯受試者入組(staggered subject enrollment)來減輕與 Human GE products 產品相關的任何風險。FDA 也建議不論是 within cohort 或是 between cohort，對各別受試者間給藥時間點，應有指定的時間間隔(pre-specified time interval)使全體給藥時刻呈現交錯。此時間間隔長度應足以在下一位受試者，接受給藥前檢測急性(acute)和亞急性(subacute) AE。此間隔也應考慮人類 GE 產品的預期活性持續時間(expected duration of activity)。隊列入組人數(study cohort size)由潛在病人之人數，及預計產生的可接受的風險度(acceptable risk)來決定。

(4) 監測(monitors)及追蹤(follow-up)

A. 產品相關不良事件的評估(assessment of product-related adverse events)

FDA 認為應對任何脫靶編輯(Off-target editing)進行充分監測，並對脫靶編輯的結果和非臨床研究預期的脫靶編輯的後果進行充分評估(assessment)。監測之方法應可偵測並得知細胞(cellular)和染色體(chromosomal)的異常(aberrant)變化、免疫原性(immunogenicity)和致瘤性(tumorigenicity)等相關的不良事件。臨床試驗方案(clinical protocol)中，應描述產品相關的不良事件監測計畫以及毒性分級和管理策略。



B. 長期追蹤(long-term follow-up)

GE 產品對於預期的標靶編輯、脫靶編輯和非預期編輯的長期安全性和治療效果可能是未知的，因此 FDA 建議長期追蹤評估(long term follow-up, LTFU)須持續至多 15 年。

(5) 評估指標(study endpoint)

FDA 建議評估指標須基於申請者所提議的適應症。對於功效研究，主要評估指標也應反映 GE 產品對病人之主觀觀感(patients feel)、生活機能(function)或存活的臨床上有意義的影響。

(6) 涉及兒童的研究須特別考量(Special Considerations for Research Involving Children)

如果可能，臨床研究應只招募能夠理解並同意研究程序和風險的個人。在可行的情況下，應至少招募一群成年受試者，以獲得有關之安全性和可行性、生物活性(bioactivity)和初步療效(preliminary efficacy)的初步數據，以用於支持試驗之兒童的招募。如果根據獲益風險評估(benefit-risk assessment)證明收納兒童對象(enrollment)是合理的，那麼應根據試驗相關之特定疾病族群，在年齡較小的兒童(younger children)和嬰兒(infant)入組之前，先招募青少年。