



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 美國 FDA 於 2021 年 1 月發佈「神經退化性疾病的基因治療產品研發」產業指引草案

發表單位：美國 FDA                      摘要整理：劉翁銘  
發表時間：2021/01/05                    內容歸類：臨床研究  
類 別：指引草案                        關 鍵 字：Gene therapy (GT) 、  
Neurodegenerative  
Disease

資料來源：[Human Gene Therapy for Neurodegenerative Disease Draft Guidance for Industry](#)

- 重點內容：
1. 本指引為 US FDA 針對神經退化性疾病的基因治療產品研發、臨床前試驗與臨床試驗設計之考量，內容包含此類基因治療產品之加速上市許可機制。以下摘述各章節內容，詳細資訊請參閱該指引。
  2. 化學製造管制(CMC)：  
CMC 部分原則上建議參考 [US FDA 對於基因及細胞治療產品相關指引](#)。考量神經退化性疾病的基因治療產品在載體(vector)及產品本身的特異性，US FDA 鼓勵申請者在檢送 IND 前的研發階段，可與 CBER (Center of Biologics Evaluation and Research)的 OTAT (Office of Tissues and Advanced Therapies)部門進行諮詢討論，針對此類產品的 CMC 考量包含：
    - (1) 盡可能減少產品誘發免疫發炎反應以及長期的慢性發炎反應，避免產品含有非治療目的之其他基因。
    - (2) 在早期研發階段應注意基因治療產品的純度(包含檢測產品和製程相關不純物)。在非常早期的研發階段即應確立產品的身份特性(identity)，並在臨床試驗前建立好產品之鑑別分析方法。



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

- (3) 由於基因治療產品可能透過多重作用機制來治療神經退化性疾病，建議可進行多種效價分析 (potency assays)，並於進入臨床試驗前確立分析方法適用性。
- (4) 若涉及製程變更，應有相對應的比較性試驗。
- (5) 若產品需配合醫療器材給藥，建議於第一期試驗前確認產品與投藥醫材的相容性。

### 3. 臨床前期試驗：

應包含療效驗證 (proof of concept, POC) 試驗(以確認有效劑量及臨床療效潛力)、生體分布試驗，毒理試驗。動物試驗方面，與一般動物試驗較為不同的是，可能會需要特定的基因轉殖或基因剔除動物來進行非臨床試驗。此外，由於治療目標是神經退化性疾病，POC 試驗結果也需包含動物的神經功能性評估，應選定可以代表疾病模式以及可觀察治療結果的動物模型和試驗設計。

### 4. 臨床試驗：

- (1) US FDA 建議仍需以設計控制良好的對照隨機雙盲試驗為主。若為極罕見疾病以致收案困難，才可考慮引用回顧性文獻資料作為對照。
- (2) 若產品為基因替代治療，受試者納入條件應包含基因診斷。若沒有可用的基因診斷方法，建議可同步研發伴隨式診斷 (companion diagnostic) 以確認受試者是否罹患該疾病。
- (3) 雖然許多基因遺傳的神經退化性疾病涵蓋小兒族群，但仍建議受試者招攬初期要從大人開始，待安全性確立後，再擴增到小兒族群。若在沒有人體使用經驗下計畫進行兒童試驗，應提供無法在成人進行試驗的理由。
- (4) 誘發免疫反應為基因治療產品重要的安全性考量，除了可能造成自體免疫反應外，也可能造成產品被抗體中和而影響療效，此外產品很可能只有在第一次使用會產生效力，因此在劑量的選擇上應選擇足夠且適用各種族群的劑量。