

食品藥物管理署回應各大公協會針對「嵌合抗原受體(Chimeric Antigen Receptor, CAR)T 細胞製劑研發策略基準」草案之意見

序	對應草案	草案內容及修正	協會意見	本署回應
1	(第 5 頁) 第二章 化學製造與管制研發考量 壹、載體製造和測試	載體品質直接關係到 CAR T 細胞的品質和一致性。建議研發者描述載體結構 (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 (reference materials) 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、純度和效價的測定。評估轉殖基因生物活性(biological activity) 的效價測定可與 CAR T 細胞效價分析一起開發。早期臨床試驗可以轉殖基因表現作為效價測定標準，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) 測定。	【中華民國開發性製藥研究協會】 理由：讓描述更加完整。 擬修正：載體品質直接關係到 CAR T 細胞的品質和一致性。建議研發者描述載體結構 (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 (reference materials) 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、純度和效價的測定。評估轉殖基因生物活性(biological activity) 的效價測定可與 CAR T 細胞效價分析一起開發。<u>在早期臨床試驗開發時期，可以轉殖基因表現和／或力價 (vector titer) 作為效價測定標準，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開發階段，可能需要額外的生物效價 (biological potency) 測定原料 (transduced cell)或最終產品。</u>	不予採納。 - 僅進行載體力價 (vector titer) 分析難以充分評估轉殖基因生物活性 (biological activity)，於早期臨床試驗階段仍建議分析轉殖基因表現較適當。 - 若使用“臨床試驗開發時期”或“臨床試驗開發階段”一詞，可能造成誤解為“進入該臨床試驗之前”的研究開發階段，與本文欲表達之時間點不同。 - 在可能需要額外的生物效價 (biological potency) 測定部分，建議不特別規定須於產品製程的特定階段進行，以保留產品依不同製程

食品藥物管理署回應各大公協會針對「嵌合抗原受體(Chimeric Antigen Receptor, CAR)T 細胞製劑研發策略基準」草案之意見

序	對應草案	草案內容及修正	協會意見	本署回應
				設計，進行檢測時間點規劃之彈性。 • 綜上，爰不採納本段落文字之修正。
2	(第 7 頁) 第二章 化學製造與管制研發考量 參、CAR T 細胞的製造和測試 一、CAR T 細胞的製程管制	CAR T 細胞製造通常需要特定的輔助材料 (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。此類物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。建議人類或動物來源的成分不是源自有潛在病毒和/或傳染性海綿狀腦病 (transmissible spongiform encephalopathy) 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。建議透過檢疫 (quarantine)、檢驗成績書 (Certificate of Analysis) 和原產地證明書 (Certificate of Origin) 評估、外觀檢查 (visual inspection) 等和測	【中華民國開發性製藥研究協會】 理由： 讓描述更加完整。 擬修正： CAR T 細胞製造通常需要特定的輔助材料 (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。此類物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。建議人類或動物來源的成分不是源自有潛在病毒和/或傳染性海綿狀腦病 (transmissible spongiform encephalopathy) 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。建議透過檢疫 (quarantine)、檢驗成績書 (Certificate of Analysis) 和原產地證明書 (Certificate of Origin) 評估、外觀檢查 (visual	同意部分採納。 部分採納協會意見，同意必要時可對輔助材料進行額外檢測，如添加於製劑或與製劑直接接觸之材料得依風險檢測無菌性，並酌修文字以臻內容之明確性。

食品藥物管理署回應各大公協會針對「嵌合抗原受體(Chimeric Antigen Receptor, CAR)T 細胞製劑研發策略基準」草案之意見

序	對應草案	草案內容及修正	協會意見	本署回應
		試 ，對輔助材料的品質、安全性和效價進行認證。 <u>必要時可能需要進行額外的檢測，以確保該輔助材料之品質。</u>	inspection) 和測試，對輔助材料的品質、安全性和效價進行認證。 <u>在某些情況下，可能需要進行額外的測試。</u>	
3	(第 9 頁) 第二章 化學製造與管制研發考量 參、CAR T 細胞的製造和測試 二、CAR T 細胞分析測試 (二) 載體拷貝數目	在沒有延長培養的情況下製造的 CAR T 細胞，於批次放行測試時確定穩定嵌入的 VCN 可能相當困難。在這個情況下，可能需要在批次放行時 <u>進行臨時 VCN 評估對 CAR T 細胞之 VCN 先行做評估</u> ，並對繼續培養的 CAR T 細胞進行後續 VCN 評估，以確定穩定嵌入的 VCN。 <u>應有關於 VCN 測試的時間點之合理性及嵌入穩定性相關支持性證據。</u>	【中華民國開發性製藥研究協會】 理由：對於產品放行測試，臨時 VCN 評估可能不可行或不切實際。 擬修正：在沒有延長培養的情況下製造的 CAR T 細胞，於批次放行測試時確定穩定嵌入的 VCN 可能相當困難。在這個情況下，可能需要在批次放行時進行臨時 VCN 評估，並對繼續培養的 CAR T 細胞進行後續 VCN 評估，以確定穩定嵌入的 VCN。<u>應針對選定 VCN 測試的時間點之合理性及嵌入穩定性提出支持性證據。</u>	同意部分採納。 部分採納協會建議，修正草案文字為可先行評估製劑之 VCN，而非於批次放行時進行臨時評估，並增訂需有 VCN 測試時間點與嵌入穩定性之支持證據。
4	第 10 頁 第二章 化學製造與管制研發考量 參、CAR T 細胞的製造和測	鑑別測試應充分地鑑別製劑，將其與同一設施中的其他製劑加以區別。建議 CAR T 細胞的鑑別測試，應包括轉殖基因存在的測定（例如以流式細胞技術分析 CAR 表現或以 PCR 進行基因檢測），以及最終製劑細胞組	【中華民國開發性製藥研究協會】 理由：只要測定方法足以將產品和同設施內的其他產品做出區別，採用一種鑑別測試應已足夠。 擬修正：鑑別測試應充分地鑑別製劑，將其與同一設施中的其他製劑加以區別。建	不予採納。 因僅執行測定轉殖基因存在或測定最終製劑細胞組成，無法充分且專一地鑑別特定製劑，尤其同一設施進行多項製

食品藥物管理署回應各大公協會針對「嵌合抗原受體(Chimeric Antigen Receptor, CAR)T 細胞製劑研發策略基準」草案之意見

序	對應草案	草案內容及修正	協會意見	本署回應
	試 二、CAR T 細胞分析測試 (三)鑑別 (Identity)	成的測定（例如細胞表面標記[cell surface markers]）。	議 CAR T 細胞的鑑別測試，應包括轉殖基因存在的測定（例如以流式細胞技術分析 CAR 表現或以 PCR 進行基因檢測）， <u>或</u> 最終製劑細胞組成的測定（例如細胞表面標記[cell surface markers]）。	劑生產的情形下，更須核實有無交叉污染之情形，故維持原案文字。
5	第 10 頁 第二章 化學製造與管制研發考量 參、CAR T 細胞的製造和測試 二、CAR T 細胞分析測試 (四)效價 (Potency)	... 如果 CAR T 細胞表現多重轉殖基因元件，應測量每個功能元件的活性 一 ， <u>除此之外，在合適的情況下，測量所有功能元件的累積協同活性。</u>	【中華民國開發性製藥研究協會】 理由：CAR 的功能元件可以協同作用而產生可量測結果，如：細胞激素釋放。因此，藉由定量細胞激素釋放之單一效力測定可能適於評估細胞外受體及鉸鏈區(hinge domain)、跨膜區域(transmembrane domain)，和其他細胞內訊息傳導及功能區域的功能。 擬修正： ... 如果 CAR T 細胞表現多重轉殖基因元件，應測量每個功能元件的活性，<u>或在合適的情況下，測量所有功能元件的累積協同活性。</u>	同意部分採納。 部分採納協會建議，原則上仍應測量每個功能元件的活性，倘若經適當評估，亦能接受測量所有功能元件呈現的累積協同活性，以增加對產品整體生物活性的了解及控管，故修正草案文字。
6	第 11 頁 第二章 化學製	當計劃進行變更時，建議研發者考量下列事項：	【中華民國開發性製藥研究協會】 理由：明確制定變更範圍是指製程。	不予採納。 考量此處的變更可能包

食品藥物管理署回應各大公協會針對「嵌合抗原受體(Chimeric Antigen Receptor, CAR)T 細胞製劑研發策略基準」草案之意見

序	對應草案	草案內容及修正	協會意見	本署回應
	造與管制研發考量 肆、CAR T 細胞製劑生命週期期間之製造變更管理和可比性試驗評估		擬修正：當計劃進行製程變更時，建議研發者考量下列事項：	含 CAR T 細胞之設計、製程、細胞製造場所等，非僅指製程，故不予採納。
7	第 12 頁 第二章 化學製造與管制研發考量 肆、CAR T 細胞製劑生命週期期間之製造變更管理和可比性試驗評估 二、可比性研究設計	建議可比性研究設計包括合理說明所提出的測定法，適合偵測變更對製劑安全性和有效性的潛在影響。即使變更後所製造的製劑可滿足當前的批次放行標準，通常還是不足以建立可比性。可比性研究應使用適當的統計方法，並根據經證明為安全有效的批次所預設之允收標準進行分析。	【中華民國開發性製藥研究協會】 理由：讓描述更加完整。 擬修正：建議可比性研究設計包括合理說明所提出的測定法，適合偵測變更對製劑安全性和有效性的潛在影響。即使變更後所製造的製劑可滿足當前的批次放行標準，通常還是不足以建立可比性。可比性研究應使用適當的統計方法，並根據經證明為安全有效的批次所預設之允收標準進行分析。 <u>在早期開發階段，變更是常常需要的，因此提供代表性批次用於探索性臨床試驗至非臨床安全性試驗應是足夠的</u>	不予採納。 考量早期臨床試驗階段，評估變更對製劑安全性和有效性的潛在影響，仍應先從可比性研究著手，俾能有邏輯且合理地開發製程及偵測任何可能的風險，故不予採納。

食品藥物管理署回應各大公協會針對「嵌合抗原受體(Chimeric Antigen Receptor, CAR)T 細胞製劑研發策略基準」草案之意見

序	對應草案	草案內容及修正	協會意見	本署回應
			<u>在開發後期和樞紐試驗階段，預期需要完整的比對試驗。</u>	
8	第 15 頁 第三章 非臨床 研發考量 壹、轉殖基因 及其靶向目標	申請者應提供抗原辨識區域 (antigen recognition domain) 的非臨床評估資料，其中應包含對於靶向目標 (on-target) 的特異性和親和性之評估，以說明潛在的 (1) 腫瘤外之靶向目標毒性 (on-target/ off-tumor toxicity) 以及 (2) 脫靶毒性 (off-target toxicity)；前述 2 類毒性可能可以使用體外 (in vitro) 與體內 (in vivo) 試驗評估之，例如：(1) 使用具有相同抗原辨識區域的單株抗體或融合蛋白之組織交叉反應試驗 (tissue cross-reactivity study)、(2) 使用可代表各種器官／組織的人類初代細胞、細胞株或誘導多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell) 衍生之檢測系統等進行細胞毒性測試、(3) 蛋白質陣列 (array) 以及 (4) 相關動物模式。若申請者可提出具相同抗原辨識區域的 CAR 或單株抗體之臨	【中華民國開發性製藥研究協會】 理由： • 由於在某些情況下可能無法同時執行體外 (in vitro) 和體內 (in vivo) 試驗，因此建議毒性試驗可採其一，文字修飾為”或”。 • 文中應是毒性試驗(體外、體內)的例子，而非所有須執行的試驗，因此建議修飾文字成”及/或”，廠商可依產品特性執行。 • 若申請者可提出具相同抗原辨識區域的 CAR 或單株抗體之臨床經驗且其相關資料充足時，則可能可以減免額外的特異性與結合力試驗：是否表示若靶向目標 (recognition domains)與先前已完成的臨床經驗中的靶向目標相同(identical)，即可不需重複執行臨床試驗。 擬修正：申請者應提供抗原辨識區域 (antigen recognition domain) 的非臨床評估資料，其中應包含對於靶向目標 (on-target)	不予採納。 • CAR T 細胞製劑目前為新穎且變化性高之製劑，草案已敘明靶向目標毒性與脫靶毒性可能可以使用體外 (in vitro) 與體內 (in vivo) 試驗評估之，其精神為申請者應根據製劑特性，儘可能地以現有之分析技術進行相關評估。 • 若將舉例之各項試驗由「與」、「以及」調整為「或」，其語意恐使申請者誤以為列舉的試驗項目擇一執行即可，而未針對製劑特性執行相關試驗，導致無法進行完整地分析與評估。

食品藥物管理署回應各大公協會針對「嵌合抗原受體(Chimeric Antigen Receptor, CAR)T 細胞製劑研發策略基準」草案之意見

序	對應草案	草案內容及修正	協會意見	本署回應
		床經驗且其相關資料充足時，則可能可以減免額外的特異性與結合力試驗。 申請者應提供靶向目標的相關特性與資訊，以利了解 CAR T 製劑之安全性。例如：靶向目標的先前臨床經驗、以及其組織表現概況可提供 CAR T 製劑潛在腫瘤外之靶向目標的支持性資訊。	的特異性和親和性之評估，以說明潛在的 (1) 腫瘤外之靶向目標毒性 (ontarget/ off-tumor toxicity)以及 (2) 脫靶毒性(off-target toxicity);前述 2 類毒性可能可以使用體外 (in vitro) 與或體內 (in vivo) 試驗評估之，例如：(1) 使用具有相同抗原辨識區域的單株抗體或融合蛋白之組織交叉反應試驗 (tissue cross-reactivity study)、(2) 使用可代表各種器官／組織的人類初代細胞、細胞株或誘導多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell) 衍生之檢測系統等進行細胞毒性測試、(3) 蛋白質陣列 (array) 以及/或 (4) 相關動物模式。若申請者可提出具相同抗原辨識區域的 CAR 或單株抗體之臨床經驗且其相關資料充足時，則可能可以減免額外的特異性與結合力試驗。 申請者應提供靶向目標的相關特性與資訊，以利了解 CAR T 製劑之安全性。例如：靶向目標的先前臨床經驗、以及其組織表現概況可提供 CAR T 製劑潛在腫瘤外之靶向目標的支持性資訊。	綜上，爰不採納本段落文字之修正。

食品藥物管理署回應各大公協會針對「嵌合抗原受體(Chimeric Antigen Receptor, CAR)T 細胞製劑研發策略基準」草案之意見

序	對應草案	草案內容及修正	協會意見	本署回應
9	第 26 頁 第四章 臨床研發考量 參、臨床藥理學考量 一、藥物動力學	為了建立 CAR T 細胞的體內動力學特徵，PK 採樣的時程表應納入足夠的時間點，特別是在輸注之後前兩週左右的擴增階段期間。CAR T 細胞的持久性可透過測量轉殖基因和 CAR 的表現程度來監測。為了釐清 CAR T 細胞的暴露和反應之關聯性，研發者在可能的情況下應進行 CAR T 細胞的功能性分析（免疫分型 [immunophenotyping]）和細胞株特性分析（clonality analysis）。	【中華民國開發性製藥研究協會】 理由： - 建議增加使用細胞動力學 (cellular kinetics) 替代 PK 或併行。 - 建議增加測定方法來監測 CAR T 細胞的持久性。 擬修正：為了建立 CAR T 細胞的體內動力學特徵，PK 採樣的時程表應納入足夠的時間點，特別是在輸注之後前兩週左右的擴增階段期間。<u>可使用細胞動力學 (cellular kinetics) 替代 PK 或併行。CAR T 細胞的持久性</u>可透過測量轉殖基因和 CAR 的表現程度來監測，或是經由其他測定法(如：PCR 與流式細胞儀或僅 PCR)來監測 CAR T 細胞的持久性。為了釐清 CAR T 細胞的暴露和反應之關聯性，研發者在可能的情況下應進行 CAR T 細胞的功能性分析（免疫分型 [immunophenotyping]）和細胞株特性分析（clonality analysis）。	不予採納。 - 考量草案所述 CART 細胞的體內動力學檢測即為細胞動力學，不需要新增說明替代或併行，避免造成名詞混淆。 - 另，協會建議之測定法，包括 PCR 及流式細胞儀等，其目的即為測定轉殖基因和 CAR 的表現程度，與原有敘述重複。 - 綜上，爰不採納本段落文字之修正。

食品藥物管理署回應各大公協會針對「嵌合抗原受體(Chimeric Antigen Receptor, CAR)T 細胞製劑研發策略基準」草案之意見

序	對應草案	草案內容及修正	協會意見	本署回應
	第 26 頁 第四章 臨床研發考量 參、臨床藥理學考量 三、免疫原性	由於免疫原性對臨床結果具有潛在影響，因此免疫原性的評估相當重要。應在製劑研發期間開發用以偵測對 CAR T 細胞（CAR 和共同表現的轉殖基因，若適用）的體液免疫反應和細胞免疫反應分析方法。可能影響 CART 細胞免疫原性的病人相關和製劑相關因子二者皆應列入考量。病人相關因子包含遺傳學、年齡、性別、疾病狀態、整體免疫狀態、對抗 CART 細胞的既存抗體及併用藥物。製劑相關因子包含 CAR T 細胞來源（自體或異體）、CAR 分子結構和轉譯後修飾、轉殖基因的共同表現、製劑不純物、配方賦形劑和容器封蓋材料。	【中華民國製藥發展協會】 理由： • 依據 USFDA Guidance(2019) Immunogenicity Testing，ligand binding assays 和 cell-based bioassays，應是科學上擇一能證明免疫原性，合乎 fit-for-purpose 即可。 • Downstream processing 的亦為製造品質與可能引發免疫原性相當重要的環節。 擬修正：由於免疫原性對臨床結果具有潛在影響，因此免疫原性的評估相當重要。應在製劑研發期間開發用以偵測對 CAR T 細胞（CAR 和共同表現的轉殖基因，若適用）的體液免疫反應和或細胞免疫反應分析方法。可能影響 CART 細胞免疫原性的病人相關和製劑相關因子二者皆應列入考量。病人相關因子包含遺傳學、年齡、性別、疾病狀態、整體免疫狀態、對抗 CAR T 細胞的既存抗體及併用藥物。製劑相關因子包含 CAR T 細胞來源（自體或異體）、CAR 分子結構和轉譯後修飾、轉殖	不予採納。 • 查協會所提 USFDA guidance 之適用範圍為蛋白質製劑，而未涵蓋 CAR T 細胞，先行敘明。 • 再者，CAR T 細胞可能誘發體液免疫和細胞免疫，且均可能影響其療效安全性，因此仍應針對體液免疫及細胞免疫進行評估。 • 另，現有敘述已說明可能影響 CART 細胞免疫原性的製劑相關因子，包括下游加工過程添加的配方賦形劑和容器封蓋材料。 • 綜上，爰不採納本段落文字之修正。

食品藥物管理署回應各大公協會針對「嵌合抗原受體(Chimeric Antigen Receptor, CAR)T 細胞製劑研發策略基準」草案之意見

序	對應草案	草案內容及修正	協會意見	本署回應
			基因的共同表現、製劑不純物、配方賦形劑、 <u>Downstream processing(下游加工過程)</u> 和容器封蓋材料。	
10	第 27 頁 第四章 臨床研發考量 肆、安全性評估和監測 一、 臨床監測	臨床試驗計畫書應包含足以保護受試者安全的詳細監測計畫。監測計畫的要素、程序和時間表應根據現有的資訊為基礎，包含擬研發之製劑或相關製劑的非臨床和先前臨床經驗。對於 FIH 的製劑或先前人體經驗有限的製劑，為了使受試者暴露在無法接受毒性的可能性降到最低，應考量錯開受試者的納入時間。 CAR T 細胞毒性的一項特殊考量為 CRS，針對已接受 CAR T 細胞治療之病人，應清楚描述在基礎期和預先訂定時間點監測細胞激素濃度及降低 CRS 風險的計畫，包括測量細胞激素的方法，以取得細胞激素釋放的動力學資料。 CAR 結構為非天然發生、由基因改造工程修改的基因，因此含有非接受者	【中華民國開發性製藥研究協會】 理由：CRS 是 CAR T 細胞療法的一個主要考量。 擬修正：臨床試驗計畫書應包含足以保護受試者安全的詳細監測計畫。監測計畫的要素、程序和時間表應根據現有的資訊為基礎，包含擬研發之製劑或相關製劑的非臨床和先前臨床經驗。對於 FIH 的製劑或先前人體經驗有限的製劑，為了使受試者暴露在無法接受毒性的可能性降到最低，應考量錯開受試者的納入時間。 CAR T 細胞毒性的一項特殊考量為 CRS，針對已接受 CAR T 細胞治療之病人，應清楚描述在基礎期和預先訂定時間點監測細胞激素濃度及降低 CRS 風險的計畫，<u>包括測量細胞激素的方法</u>，以取得細胞激素釋放的動力學資料。CAR 結構為非天然發生、由基因改造工程修改的基因，因此含有非接	同意部分採納。 部分採納協會建議，臨床試驗計畫書中應有降低 Cytokine release syndrome(CRS)風險的計畫，然而，細胞激素的測量方式不同，可能影響判讀或不同測量方式之間的比較結果，因此試驗計畫書中仍應包括說明測量細胞激素的方法。

食品藥物管理署回應各大公協會針對「嵌合抗原受體(Chimeric Antigen Receptor, CAR)T 細胞製劑研發策略基準」草案之意見

序	對應草案	草案內容及修正	協會意見	本署回應
		內源性的成分。在給藥時，這些外源性成分可能會誘發免疫反應，並有影響 CAR T 細胞持久性的潛在可能，或抵銷再次輸注 CAR T 細胞的作用（包括抗腫瘤活性或毒性）。 應監測對 CAR 反應的免疫反應。例如，某些 CAR T 細胞可能包含鼠源性序列，因此可能會產生人類抗小鼠抗體（human anti-mouse antibody, HAMA）。應描述對於該類監測的計畫和適當檢測方法，及該類監測結果的處理計畫。	受者內源性的成分。在給藥時，這些外源性成分可能會誘發免疫反應，並有影響 CAR T 細胞持久性的潛在可能，或抵銷再次輸注 CAR T 細胞的作用（包括抗腫瘤活性或毒性）。應監測對 CAR 反應的免疫反應。例如，某些 CAR T 細胞可能包含鼠源性序列，因此可能會產生人類抗小鼠抗體（human anti-mouse antibody, HAMA）。應描述對於該類監測的計畫和適當檢測方法，及該類監測結果的處理計畫。	
11	第 28 頁 第四章 臨床研發考量 肆、安全性評估和監測 二、 毒性分級	在臨床試驗計畫書中應包含毒性分級系統以提供決策資訊，例如劑量遞增和病人處理。可使用美國國家癌症研究院（National Cancer Institute, NCI）的不良事件通用術語標準（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）來對毒性進行分級。此外應詳細描述面臨這些毒性的處理流程。CRS 和 <u>神經毒性包括</u> ICANS	【中華民國開發性製藥研究協會】 理由：包括 ICANS 在內的神經毒性也是 CAR T 細胞療法的一個主要考量。 擬修正：在臨床試驗計畫書中應包含毒性分級系統以提供決策資訊，例如劑量遞增和病人處理。可使用美國國家癌症研究院（National Cancer Institute, NCI）的不良事件通用術語標準（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）來對	同意採納。 採納協會建議，認同修正文字後可涵蓋較廣的神經毒性定義，故修正文字。

食品藥物管理署回應各大公協會針對「嵌合抗原受體(Chimeric Antigen Receptor, CAR)T 細胞製劑研發策略基準」草案之意見

序	對應草案	草案內容及修正	協會意見	本署回應
		是與 CART 細胞相關的主要毒性。這些反應可能是會威脅生命和致命的。因此，對於 CRS 和 <u>神經毒性包括 ICANS</u> 的快速辨識和適當處理是臨床試驗設計中不可或缺的。應考慮使用已有共識的 CRS 和 <u>神經毒性包括 ICANS</u> 分級標準，或提供對所選分級標準的合理性論述。	毒性進行分級。此外應詳細描述面臨這些毒性的處理流程。CRS 和 <u>神經毒性包括 ICANS</u> 是與 CART 細胞相關的主要毒性。這些反應可能是會威脅生命和致命的。因此，對於 CRS 和 <u>神經毒性包括 ICANS</u> 的快速辨識和適當處理是臨床試驗設計中不可或缺的。應考慮使用已有共識的 CRS 和 <u>神經毒性包括 ICANS</u> 分級標準，或提供對所選分級標準的合理性論述。	
12	第 28-29 頁 第四章 臨床研發考量 肆、安全性評估和監測 三、劑量限制毒性 (DLT)、停止規則和歸因 (attribution) (一) DLT 定義	臨床試驗計畫書中應對 DLT 有完整的定義，定義應包含 CRS 毒性。下列為 CART 細胞 DLT 的例子： - 任何治療後發生的第 4 或第 5 級 CRS 或 <u>神經毒性包括 ICANS</u>。 - 任何治療後發生的第 3 級，且未在 7 天內緩解至≤第 2 級的 CRS 或 <u>神經毒性包括 ICANS</u>。 - 任何治療後發生的≥第 3 級的自體免疫毒性。 - 與細胞輸注相關的≥第 3 級過敏反應。	【中華民國開發性製藥研究協會】 理由：<u>包括 ICANS 在內的神經毒性也是 CART 細胞療法的一個主要考量。</u> 擬修正：臨床試驗計畫書中應對 DLT 有完整的定義，定義應包含 CRS 毒性。下列為 CART 細胞 DLT 的例子： - 任何治療後發生的第 4 或第 5 級 CRS 或 <u>神經毒性包括 ICANS</u>。 - 任何治療後發生的第 3 級，且未在 7 天內緩解至≤第 2 級的 CRS 或 <u>神經毒性包括 ICANS</u>。 - 任何治療後發生的≥第 3 級的自體免	同意採納。 採納協會建議，認同修正文字後可涵蓋較廣的神經毒性定義，故修正文字。

食品藥物管理署回應各大公協會針對「嵌合抗原受體(Chimeric Antigen Receptor, CAR)T 細胞製劑研發策略基準」草案之意見

序	對應草案	草案內容及修正	協會意見	本署回應
		非既有或非由原本惡性腫瘤造成，且在細胞輸注後 30 天內發生的≥第 3 級器官毒性(心臟、皮膚、腸胃、肝臟、肺臟、腎臟／生殖泌尿或神經)。 DLT 的定義可能因許多因子而改變，例如潛在的疾病和 CAR T 細胞特徵。任何排除或例外於 DLT 定義的治療後發生之毒性都應清楚地描述，並說明排除在 DLT 外的合理性。此外，DLT 的觀察期間應足夠長到可擷取急性和延遲的毒性。	疫毒性。 - 與細胞輸注相關的≥第 3 級過敏反應。 - 非既有或非由原本惡性腫瘤造成，且在細胞輸注後 30 天內發生的≥第 3 級器官毒性(心臟、皮膚、腸胃、肝臟、肺臟、腎臟／生殖泌尿或神經)。 DLT 的定義可能因許多因子而改變，例如潛在的疾病和 CAR T 細胞特徵。任何排除或例外於 DLT 定義的治療後發生之毒性都應清楚地描述，並說明排除在 DLT 外的合理性。此外，DLT 的觀察期間應足夠長到可擷取急性和延遲的毒性。	