

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段
488號

聯絡人：廖婉婷

聯絡電話：(02)2787-7426

傳真：(02)2653-2072

電子信箱：wanting618@fda.gov.tw

受文者：台灣藥物臨床研究協會

發文日期：中華民國109年5月1日

發文字號：衛授食字第1091401633號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

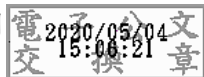
附件：

主旨：「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準」業經
本部於109年5月1日部授食字第1091401592號公告修正，
請查照。

說明：旨揭公告及本部回應各界意見，請至本部食品藥物管理署
網站(<http://www.fda.gov.tw>) / 業務專區 / 藥品 / 再生
醫療製劑管理專區 / 相關規範網頁自行下載。

正本：台灣藥學會、台灣細胞醫療協會、台灣幹細胞學會、台灣再生醫學學會、台灣臨
床研究倫理審查學會、財團法人醫學研究倫理基金會、高雄市西藥商業同業公
會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、中華民國學名藥協會、台灣醫藥品
法規學會、社團法人台灣藥物品質協會、台北市西藥商業同業公會、中華民國藥
師公會全國聯合會、台灣醫院協會、中華民國醫師公會全國聯合會、台灣藥物臨
床研究協會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國製藥發展協會、財團法人
生物技術開發中心、台灣研發型生技新藥發展協會、社團法人臺灣臨床藥學會、
財團法人醫藥品查驗中心、臺灣製藥工業同業公會、中華民國西藥代理商業同業
公會、台北市西藥代理商業同業公會、台灣藥品行銷暨管理協會、台北市進出口
商業同業公會、財團法人國家衛生研究院、財團法人醫藥工業技術發展中心

副本：衛生福利部醫事司



正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 公告

發文日期：中華民國109年5月1日
發文字號：衛授食字第1091401592號
附件：人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準



主旨：修正「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準」，並自即日起生效。

依據：行政程序法第165條。

說明：

- 一、本部業於103年9月17日部授食字第1031408234號公告「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準」，供申請者做為檢送細胞治療臨床試驗計畫及報告備查之參據。
- 二、配合本部107年9月6日衛部醫字第1071665803號令修正「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」並增列細胞治療技術管理規範，特修訂「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準」。

部長陳時中

裝

訂

線

**食品藥物管理署回應各界針對
「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準(草案)」之意見**

對應草案	草案內容	修正意見	本署回應
本基準	本基準	<p>➤ <u>中華民國醫師公會全國聯合會之建議</u>： 建議「人類細胞治療產品臨床試驗作業與審查基準」修正草案應與「再生醫療製劑管理條例」草案併案做通盤檢討，以獲得足夠之母法授權，應該重新審視該草案內容，並以兼顧安全與品質為前提下，提供國民對細胞治療與相關尖端治療的需求，並應有適度的管理制度，與合理收費規範方式後再擬具相關修正內容。</p>	<p>➤ 回應：說明如下。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本基準業於 103 年公告施行，為參考美歐等國細胞治療產品臨床試驗管理規範所制定，其內容主要說明申請於國內執行臨床試驗之程序、試驗產品製程管控、臨床前藥毒理及臨床試驗設計審查考量與應注意事項，使申請者與試驗執行者有所依循，並確保國內細胞治療臨床試驗品質，進而保障受試者權益。 2. 於再生醫療製劑管理條例草案尚未完成立法之前，本基準為國內細胞治療臨床試驗執行與申請之主要依據，其內容與時俱進實有必要。本修訂草案係參考最新國際規範及國內更新法規以及過去審查經驗，並強化案件申請程序說明，使試驗執行者了解審查考量，標準化送件資料，以提升審查效能。

對應草案	草案內容	修正意見	本署回應
第一章、 參、	二、禁止進行涉及或會影響人類遺傳表現之細胞或基因療法，包括以個人的體細胞核植入去核的卵細胞，或以其他方法複製人類個體。	<p>➤ <u>台灣生殖醫學會之建議</u>： 修改為「二、禁止以任何方法複製人類個體。」</p> <p>➤ <u>理由</u>：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 由於目前基因醫學及生殖醫學相關生物科技快速發展，很多相關技術都可能成為細胞治療的方式之一，原條文極可能限制台灣的生物技術的發展，與目前政府的產業政策有所違背，故建議修改原條文。 2. 修改後的條文依然可維持原條文禁止複製人的用意，至於原條文有關影響人類遺傳的憂慮，則建議交由衛福部聯合人體試驗委員會就個案審查，以保護受試者應有的權利。 	<p>➤ <u>回應</u>：酌修基準文字</p> <p>➤ <u>說明</u>：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本基準範疇係「細胞治療產品/製劑」，並非醫療技術，先予敘明。 2. 而貴會來文提出人工生殖技術相關研究範疇則尚待研議討論，建議有關試驗發起人可就臨床試驗計畫書併科學佐證資料，以及試驗風險評估管理規畫，向各人體試驗委員會及本部提出諮詢。 3. 原基準文字「以個人體細胞核植入去核的卵細胞」主要指如桃莉羊複製技術應用於複製人的情形，另外亦有如基因編輯技術等預先改變疾病或生理功能相關基因表現的技術，而改變子代基因表現的情形。若貿然開放此類改變人類基因遺傳表現的細胞或基因療法，將有難以管控受試者及其子代安全風險的疑慮，亦須審慎評估其社會影響。 <p>➤ <u>酌修文字如下</u>：</p> <p>二、禁止進行涉及或會影響人類<u>遺傳表現之細胞或基因療法</u>，包括以個人的體細胞核植入去核的卵細胞，或以其他方法複製人類個體。</p>

對應草案	草案內容	修正意見	本署回應
第一章、 參、	四、若申請人類細胞治療製劑臨床試驗時，已有先前該製劑的人體使用經驗，例如：依照「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」途徑所獲得的人體使用資料，臨床試驗審查時將評估其資料內容是否可作為申請此人類細胞治療製劑臨床試驗所需的技術性資料。視其可銜接程度，方能決定是否能夠適度引用先前的人體使用資料。	<p>➤ 長聖國際生技股份有限公司之建議： 依特管法所得之資料如何銜接至「人類細胞治療產品臨床試驗」，仍未明確規範。為利廠商/醫療院所於規劃特管法之細胞治療技術計畫時，能再之後順利與人類細胞治療產品臨床試驗銜接，期待 貴署能提供更細節之說明，如常見問題問答集、或相關函釋說明等。</p>	<p>➤ 回應：部分參採</p> <p>➤ 說明： 有關特管辦法細胞治療技術與人類細胞治療產品間臨床資料之銜接，其審查重點及應檢附資料，本署刻正研議中，並將另行公布。</p>
第三章、 壹、一、 (三)、	賦形劑： 最終產品活性成分外的非活性成分稱為賦形劑，如人類血清白蛋白(human serum albumin)或是 DMSO(dimethyl sulfoxide)等。應列出所有在最終產品內非活性成分與最終濃度，並提供檢驗成績書。如無人類使用經驗，則須提供完整之化學、製造與管制及非臨床試驗之科學性文件以支持其品質及安全性。	<p>➤ 財團法人醫藥工業技術發展中心之建議： 建議針對「賦形劑」一詞進行更明確之定義，以利後續審查作業。</p> <p>➤ 理由： 如細胞培養液中，膠原蛋白為必要添加物，所培養之纖維母細胞亦會分泌膠原蛋白，則難以分辨添加物或自然分泌物。</p>	<p>➤ 回應：維持原基準文字</p> <p>➤ 說明： 此處賦形劑與一般藥品定義之賦形劑相同。主要為保存、緩衝、調劑或儲存之目的所刻意添加，其不具有藥理特性或安全性疑慮之非活性成分。而製程中添加的成分則屬於試劑，故，貴中心所述之細胞培養過程中必要添加物(膠原蛋白)應為試劑，而非賦形劑。</p>

對應草案	草案內容	修正意見	本署回應
第三章、 壹、二、 (一)、	2. 細胞培養： 應提供培養條件及批次大小，如細胞培養的溫度、時間及培養的最大繼代數，並證明細胞培養程序的一致性及重複性，若有不同，應說明。當細胞培養過程添加生長因子 growth factors 時，須特別考量次細胞族群 cell subpopulations 是否因而獲得生長優勢。	<p>➤ 財團法人醫藥工業技術發展中心之建議： 建議將本基準針對終端產品之安全性強化審查，而非針對產品製造時之過程進行安全評估。</p> <p>➤ 理由： 由於細胞治療產品可能使用之生物試劑包含生長因子等種類繁多，且彼此之間可能產生不同交互作用，如本基準第三章，壹、製造與特性資料，二、人類細胞治療產品的製造與製程管控，(一)細胞之製備，2.細胞培養，針對單一生長因子評估意義不大。建議將審查重點改為確保終產品移除試劑，並保障終產品具備完整之功能性。</p>	<p>➤ 回應：維持原基準文字</p> <p>➤ 說明： 最終產品須根據製程中的處理方式對細胞特性影響程度來評估安全性風險。如同貴中心說明，由於生長因子等種類繁多，且彼此之間可能產生不同交互作用，故須藉由製程的評估與管控，探索複雜生長因子刺激下細胞是否有不正常增生狀態，進而了解該步驟是否有須管控之安全性風險。</p>
第三章、 壹、二、 (一)、	7. 最終配方： 應詳細敘述最終產品的配方，並說明最終配方中有無包含生長因子或人類血清白蛋白等賦形劑，並指出其來源。應詳細敘述這些賦形劑的賣方，及最終濃度。也應確定最終產品所使用的細胞密度或濃度。應對產品的運送條件加以描述，並確定產品於此運送條件下仍維持其品質。	<p>➤ 財團法人醫藥工業技術發展中心之建議： 針對本基準第三章，壹、製造與特性資料，二、人類細胞治療產品的製造與製程管控，(一)細胞之製備，7.最終配方，建議明訂成分檢測時間。</p> <p>➤ 理由： 基於細胞本身持續生長及代謝之特性，產品在包裝後經運輸至使用前其內含物可能產生變化，為避免不必要之困擾，建議將成分檢測訂於產品包裝前。</p>	<p>➤ 回應：維持原基準文字</p> <p>➤ 說明： 最終配方係指最終產品中，除細胞之活性成分以外，刻意添加之賦形劑成分及各成分之添加量(濃度)。最終產品於放行、儲存或運送過程無須再行檢測賦形劑含量。</p>

對應草案	草案內容	修正意見	本署回應
第三章、 貳、一、 (一)	1. 檢測方法： … 依前述微生物檢驗方法進行檢 品取樣時，針對單一容器之 <u>最終</u> 細 胞產品，若總體積介於 10 mL 至 1 L 時，應取總體積之 1% 進行檢測；若 總體積介於 1 mL 至 10 mL 時，應取 100 µL 進行檢測。其他體積或使用 多個分裝容器之 <u>最終</u> 細胞產品，亦 應有合適的檢品取樣方式。必要時， 細胞產品之無菌試驗應評估抽樣檢 品之代表性及取樣量之合適性。…	➤ <u>長聖國際生技股份有限公司之建議</u> ： 建議移除「最終」二字，容易與最終產品(DP) 混淆。單一容器之細胞產品的 DP 與安定性 試驗檢測細胞產品，中間物過程中的 DS 細 胞產品，無菌試驗之取樣體積應該也適用。	➤ 回應：部分參採 ➤ 說明： 考量此處無菌試驗檢測方法已說明應依中華藥 典(7001)及(7021)執行，為避免混淆，是以不再重 複敘述，故刪除第三章、貳、(一)、1.有關採樣 說明之以下文字：「依前述微生物檢驗方法進行 檢品取樣時，針對單一容器之 <u>最終</u> 細胞產品，若 總體積介於 10 mL 至 1 L 時，應取總體積之 1% 進行檢測；若總體積介於 1 mL 至 10 mL 時，應 取 100 µL 進行檢測。其他體積或使用多個分裝 容器之 <u>最終</u> 細胞產品，亦應有合適的檢品取樣方 式。必要時，細胞產品之無菌試驗應評估抽樣檢 品之代表性及取樣量之合適性。」
第三章、 貳、一、 (一)	2. 檢測時機： 於關鍵製程步驟例如細胞純化製 程、基因改造後或長時間細胞培養 等等，應進行例行性製程中無菌試 驗，並應敘明檢測時機與使用方法 進行檢測。所使用之檢測方法應能 確認產品的無菌性。…	➤ <u>長聖國際生技股份有限公司之建議</u> ： 現行關鍵製程與中間物細胞凍存過程，會進 行無菌試驗，以確保凍存產品之無菌性。建 議檢測時機乙段中，明述「中間物細胞凍存 過程(如當細胞均勻分散於凍存液時)」，應採 取樣本實施無菌試驗。	➤ 回應：部分參採 ➤ 說明： 原則同意修正建議。 ➤ 酌修文字如下： 檢測時機：於關鍵製程步驟例如細胞純化製程、 基因改造後、 <u>中間物細胞凍存過程</u> 或長時間細胞 培養等等，應進行例行性製程中無菌試驗，並應 敘明檢測時機與使用方法進行檢測。所使用之檢 測方法應能確認產品的無菌性。

對應草案	草案內容	修正意見	本署回應
第三章、 貳、一、 (二)	<p>黴漿菌： …應於可偵測到污染的最佳時機實施黴漿菌檢測，例如在培養基匯集但尚未實施沖洗時。此檢測應對細胞及/或上清液實施。…</p>	<p>➤ <u>長聖國際生技股份有限公司之建議：</u> 建議僅條文酌修，將「…此檢測應對細胞及/或上清液實施」修正為「…此檢測應對細胞或上清液實施」。 廠商製程開發時將訂定相關檢測流程，並訂定相關檢測之依據(e.g. 若僅取上清液作黴漿菌檢測，相關的文獻或依據為何)。 修訂條文內容如修正為「…細胞或上清液實施」，即包含對細胞或細胞培養基上清液之檢測。</p>	<p>➤ 回應：維持原基準草案文字並新增文字加以補充 ➤ 說明： 是否對細胞及上清液，或僅對其中之一進行黴漿菌檢測，應視製程所定義之檢測時機點而定。例如在尚未實施沖洗時，可僅對上清液進行檢測，但若檢測時機為實施沖洗後，則可能須對細胞及上清液實施檢測，故為使語意清楚，酌修文字如下。 ➤ 酌修文字如下： 黴漿菌：…應於可偵測到污染的最佳時機實施黴漿菌檢測，例如在培養基匯集但尚未實施沖洗時。此檢測應對細胞及/或上清液實施<u>(視檢測時機點而定)</u>。…</p>
第三章、 參、	<p>最終產品的放行檢測： …對每批最終產品應實施放行檢測，並以表格方式列出所擬定的最終產品規格，包括檢測項目、檢測方法及允收標準(acceptance criteria)。檢測項目應至少包括微生物檢測、純度、效價與鑑別，所使用之檢測方法應具敏感性(sensitivity)與特異性(specificity)等相關資訊…</p>	<p>➤ <u>長聖國際生技股份有限公司之建議：</u> 細胞產品已進行細胞產品的安定性測試，建議刪除效價與鑑別的檢測，以免延誤細胞產品的放行。</p>	<p>➤ 回應：維持原基準草案文字 ➤ 說明： 放行檢測之目的係以適當的分析方法確認將施打至病人體內之細胞製劑具有一定之品質、安全與療效。而鑑別與效價之分析為用於確保細胞具品質與療效之主要參數。為保障病人權益，將維持原基準文字。</p>

對應草案	草案內容	修正意見	本署回應
第三章、 捌、	藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範(PIC/S GMP)	<p>➤ 宣捷細胞生物製藥股份有限公司之建議：</p> <p>貴署說明因應「再生醫療製劑管理條例」之立法，針對再生醫療製劑(含細胞治療產品)之製造運銷，將另訂規範，故此次修訂欲刪除「第三章 臨床試驗審查基準—製程與管控」中「捌、藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範(PIC/S GMP)」之說明。由於本節係要求對於人類細胞治療若擬商品化，應符合「藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範(PIC/S GMP)」，並應於藥品查驗登記階段，依藥物製造業者檢查辦法提出 GMP 檢查申請。若於此次修正中刪除此一描述，在等待新法立定之空窗期間，申請臨床試驗及查驗登記之機構/廠商只能依循人體細胞組織優良操作規範(GTP)。由於 GTP 與 PIC/S GMP 間存在廠房設施品質管系統要求等級不同之差異，可能會致使細胞產品在製造管理上出現風險(例如近日 Genetech, Inc.發生細胞產品污染事件[備註]。基於對品質與安全之考量，宣捷製藥建議保留原「捌、藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範(PIC/S GMP)」之說明，待新法正式公告後再行更正，俾利申請者遵循。</p>	<p>➤ 回應：部分參採</p> <p>➤ 說明：</p> <p>同意保留人類細胞治療若擬商品化，應符合 GMP 有關文字，但考量有關再生醫療製劑製造運銷規範名稱未定，是以改用「應符合中央衛生主管機關所訂定「藥物優良製造準則 (PIC/S GMP)」或針對細胞及基因治療製劑所訂定之製造及運銷規範」說明之。另考量國外已核准上市產品之製造廠已取得 GMP 認可，並將以相同製造廠所申請於我國執行臨床試驗之可能性，是以增加應於申請時一併檢附國外主管機關認可 GMP 證明文件之說明。</p> <p>➤ 修改後文字如下：</p> <p>柒、人體細胞治療製劑之製造與運送規範</p> <p>人類細胞治療製劑之製造方法、設施及管制措施，包括人體細胞組織提供者之篩選與檢驗、人體細胞組織物之採集、處理、貯存、標示、包裝及配送等過程，應符合「人體細胞組織優良操作規範 (Good Tissue Practice, GTP)」。若人類細胞治療製劑擬商品化，其製造之廠方設施、設備、組織與人事、生產、品質管制、儲存、運銷、客戶申訴及其他應遵行事項，應符合中央衛生主管機關所訂定「藥物優良製造準則 (PIC/S GMP)」</p>

對應草案	草案內容	修正意見	本署回應
		備註：FDA Warning Letter https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm628019.htm	或針對細胞及基因治療製劑所訂定之製造及運銷規範。 臨床試驗用人類細胞治療製劑之試驗與製程設計，必須符合前述 GTP 規範及 GMP 之精神。建議申請者應及早考量產品開發規劃，建構符合 GTP 及 GMP 規範之試驗設計與軟硬體設施。 若人類細胞治療製劑製造場所已取得國外主管機關認可之 GMP 證明文件，請於申請人體細胞治療製劑臨床試驗計畫案時一併檢附。
第四章	前言 若欲進行的人體試驗已有相關的臨床使用經驗，包含依「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」以細胞治療技術施用於病人之經驗，或有類似產品的人體試驗執行紀錄，則計畫主持人可以提供該產品或類似產品具一定品質之臨床安全及療效報告、臨床文獻(例如，經 peer-review 之期刊)，以及與試驗產品之銜接性資料(例如，細胞表面抗原的種類及表現量、活性、賦形劑...等)，以申請免除非臨	➤ <u>宣捷細胞生物製藥股份有限公司之建議</u> ： 貴署說明因應中華民國 107 年 9 月 6 日公告修正之「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法(以下簡稱「特管辦法」)，於本次臨床試驗申請作業與審查基準修正草案中欲修訂「第四章 臨床試驗審查基準—非臨床試驗」對於可以提供已發表的文獻取代非臨床試驗之說明，改已依特管辦法施用於病人之經驗，或有類似產品的人體試驗執行紀錄，則計畫主持人可以提供該產品或類似產品具一定品質之臨床安全及療效報告、臨床文獻，以及與試驗產品之銜接性資料，以申請免除	➤ 回應：部分參採 ➤ 說明： 是否為「類似產品」而引用其臨床療效安全資料，使試驗產品得免除非臨床試驗特定項目，應由申請者自行定義並舉證說明所引用資訊與申請臨床試驗產品之連結性。此類用以佐證之資料如基準草案中所列，包含一定品質之臨床安全及療效報告、臨床文獻(例如，經 peer-review 之期刊)，以及與試驗產品之銜接性資料(例如，細胞表面抗原的種類及表現量、活性、賦形劑...等) ➤ 修改說明如下： 有關以臨床使用安全、療效報告或臨床文獻申

對應草案	草案內容	修正意見	本署回應
	<p>床試驗特定項目之執行。</p>	<p>非臨床試驗特定項目之執行。雖然現行特管辦法主要開放自體細胞項目為特定醫療技術之一，但仍可申請規範以外之細胞治療技術，如同種異體細胞治療。然而考量自體與異體細胞取得或製造品質之要求不同，且即使同為異體之細胞，仍會因製程差異影響細胞品質，故關於是否能以特管辦法用於人體試驗之資料取代非臨床試驗之安全性評估，<u>鑒請貴署於「第四章 臨床試驗審查基準—非臨床試驗」中明確「類似產品」之定義，以避免因語意不明，而出現自、異體細胞或不同製程細胞可以相互引用等情形，以確保細胞產品的品質與安全性。</u></p> <p>➤ <u>長聖國際生技股份有限公司之建議：</u> 依特管法所得之資料如何銜接至「人類細胞治療產品臨床試驗」，仍未明確規範。為利廠商/醫療院所於規劃特管法之細胞治療技術計畫時，能再之後順利與人類細胞治療產品臨床試驗銜接，期待 貴署能提供更細節之說明，如常見問題問答集、或相關函釋說明等。</p>	<p>請免除非臨床試驗特定項目所應檢附之銜接性資料，本次修訂<u>新增附件十三「申請免除非臨床試驗特定項目應檢附資料」</u>供申請者參考。</p> <p>➤ 回應：部分參採 ➤ 說明： 有關特管辦法細胞治療技術與人類細胞治療產品間臨床資料之銜接，其審查重點及應檢附資料，本署刻正研議中，並將另行公布。</p>

人類細胞治療製劑臨床試驗
申請作業及審查基準

衛生福利部食品藥物管理署

中華民國一〇九年五月一日

目錄

第一章 總則	1
壹、前言.....	1
貳、定義.....	1
參、適用範圍.....	1
第二章 申請與審查作業程序	3
壹、申請資格.....	3
貳、申請程序與應檢附文件.....	3
參、審查作業與試驗管理.....	5
第三章 臨床試驗審查基準－製程與管控	7
壹、製造與特性資料.....	7
一、製造原料.....	7
二、人類細胞治療製劑的製造與製程管控.....	12
貳、分析方法.....	14
一、微生物檢測 (Microbiological Testing)	14
二、鑑別 (Identity)	16
三、純度 (Purity)	17
四、效價 (Potency)	17
五、存活率 (Viability)	17
六、細胞數量/劑量 (Cell Number/Dose).....	18
參、最終產品的放行檢測 (Final Product Release Testing)	18
肆、批次分析結果 (Batch Analysis).....	19
伍、產品的安定性 (Product Stability).....	19
一、製程中的安定性檢測.....	19
二、最終產品的安定性檢測.....	19
陸、其他議題 (Other Issues)	19
一、產品追蹤、標示 (Product Traceability and Labeling)	19
二、比較性試驗 (Comparability).....	20
柒、人體細胞治療製劑之製造與運送規範.....	20
第四章 臨床試驗審查基準－非臨床試驗	21
壹、藥理試驗 (Pharmacology)	21
一、主藥效學試驗 (Primary pharmacodynamics)	21
二、次藥效學試驗 (Secondary pharmacodynamics)	21

貳、安全性藥理試驗 (Safety Pharmacology)	22
參、細胞的動力學 (Kinetics) , 遷移 (Migration) 及持續性 (Persistence)	22
肆、安全性試驗 (Toxicology)	22
一、單劑量及重覆劑量安全性試驗 (Single and repeated dose toxicity studies)	22
二、局部耐受性試驗 (Local tolerance studies)	22
三、致瘤性試驗 (Tumorigenicity)	23
四、基因安全性試驗 (Genotoxicity studies)	23
五、生殖安全性試驗 (Reproductive studies)	23
六、免疫原性及免疫毒性試驗 (Immunogenicity and Immunotoxicity)	23
伍、藥物非臨床試驗優良操作規範 (Good Laboratory Practice, GLP)	23

第五章 臨床試驗審查基準—臨床試驗設計考量24

壹、人類細胞治療製劑製程與特性資料、非臨床試驗研究資料的重要性..	24
貳、試驗設計考量重點.....	24
一、試驗目的.....	24
二、試驗族群的選擇.....	25
三、試驗劑量選擇.....	26
四、試驗追蹤和監測.....	26
參、細胞治療之特殊臨床議題.....	27
一、客製化產品特性.....	27
二、特殊安全性監控.....	27
《參考文獻》	29

第六章 附件.....31

附圖一 人類細胞治療製劑臨床試驗計畫申請及審查作業流程圖	32
附圖二 人類細胞治療製劑臨床試驗計畫審查時程表	34
附件一 申請人類細胞治療製劑臨床試驗計畫案應檢附資料	35
附件二 申請人類細胞治療製劑臨床試驗計畫變更案應檢附資料	37
一、變更/修正計畫書	37
二、新增/修正受試者同意書	37
三、變更試驗委託者、試驗申請者.....	37
四、新增/變更/終止試驗中心、試驗主持人.....	38
五、變更/更新試驗產品 CMC 資料或製造品質相關文件.....	38
六、變更試驗目的.....	38
七、試驗相關通報 (如：通報試驗偏差、主持人信函、定期安全性評	

	估報告、獨立數據監測委員會審查結果、更新主持人手冊、通知中止/提前終止/終止試驗...等)	38
附件三	申請人類細胞治療製劑臨床試驗報告備查案應檢附資料	39
附件四	光碟電子檔目錄	40
附件五	人類細胞治療製劑臨床試驗計畫內容摘要表	42
附件六	人類細胞治療製劑計畫書中文摘要	44
附件七	人類細胞治療製劑計畫書英文摘要	47
附件八	人類細胞治療製劑臨床試驗計畫書結構	50
附件九	研究人員學經歷表	52
附件十	人類細胞治療製劑臨床試驗報告備查申請表	53
附件十一	試驗機構收案一覽表	55
附件十二	人類細胞治療製劑相關特殊傳染病控管	56
附件十三	申請免除非臨床試驗特定項目應檢附資料	57
附件十四	人類細胞治療製劑臨床試驗申請技術性資料審查重點表	58

第一章 總則

壹、前言

為確保人類細胞治療製劑臨床試驗合乎科學性、安全性及社會倫理性，並保障受試者之權益，爰制訂「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業與審查基準」，說明人類細胞治療製劑申請臨床試驗時所需檢附之相關資料內容，以作為計畫主持人準備臨床試驗申請資料之參據。

本基準第三章至第五章臨床試驗製程與管控、非臨床試驗、臨床試驗設計部分僅代表中央主管機關目前對人類細胞治療製劑臨床試驗之審查考量，如果有任何符合法規之替代方法或科學證據，可以檢具資料向中央主管機關提出個案討論，另外，中央主管機關亦保留額外要求技術性資料之權利。

執行人類細胞治療製劑臨床試驗另應符合醫療法、藥事法、人體試驗管理辦法及藥品優良臨床試驗準則等相關規定。

貳、定義

人類細胞治療製劑 (Human Cell Therapy Products)

本基準所稱人類細胞治療製劑 (Human cell therapy products)，係指使用取自人類自體 (autologous) 或同種異體 (allogeneic) 的細胞，施用於病人，以達到疾病治療或預防的目的。

異種異體 (xenogeneic) 之細胞治療不在此基準範圍內規範。

參、適用範圍

一、人類細胞治療製劑臨床試驗之適用範圍：

依據申請者執行的臨床前試驗結果或國內外研究成果及人體實際使用經驗，預測此人類細胞治療製劑使用於人體之安全性及療效較現行之治療方法更為優異，或此製劑配合現行療法使用，預期可提升治療之效果。

二、禁止進行涉及或會影響人類遺傳表現之細胞或基因療法，包括以個人的體細胞核植入去核的卵細胞，或以其他方法複製人類個體。

三、細胞來源為人類胚胎時，應符合衛生福利部 91 年 2 月 19 日公告之「胚胎幹細胞研究的倫理規範」及 96 年 8 月 9 日公告之「人類胚胎及胚胎幹細胞研

究倫理政策指引」規定。

- 四、若申請人類細胞治療製劑臨床試驗時，已有先前該製劑的人體使用經驗，例如：依照「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」途徑所獲得的人體使用資料，臨床試驗審查時將評估其資料內容是否可作為申請此人類細胞治療製劑臨床試驗所需的技術性資料。視其可銜接程度，方能決定是否能夠適度引用先前的人體使用資料。

第二章 申請與審查作業程序

壹、申請資格

- 一、申請機構為經衛生福利部會同教育部評鑑合格之教學醫院或藥商。
- 二、臨床試驗之試驗主持人及主要協同人員應接受適當之臨床試驗相關訓練（Good Clinical Practice, GCP）。試驗主持人並應具備人體試驗管理辦法第四條所定資格。

貳、申請程序與應檢附文件

一、送件前諮詢

申請機構得於臨床試驗計畫送件前，先向財團法人醫藥品查驗中心申請諮詢，確認檢附資料之完整性後，再檢具公文及應備文件，以郵寄方式向衛生福利部食品藥物管理署提出申請，以避免因送件後資料不全而延宕案件審理時間。

- 二、申請機構於送件前，必須至『台灣藥物臨床試驗資訊網（http://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/）』登錄該申請之臨床試驗計畫內容摘要，包括試驗委託者、試驗產品名稱/成分/劑量/劑型、試驗計畫編號、試驗計畫標題（名稱）、試驗目的、適應症、試驗醫院、試驗階段、試驗預計執行期間、試驗聯絡人姓名及聯絡電話、試驗主要的納入/排除條件、試驗人數及相關資訊等，並於七日內將臨床試驗計畫書紙本資料送達本署，方視為完成受理。上述已登錄之藥品臨床試驗計畫內容摘要，應依 107 年 3 月 29 日衛授食字第 1071401881 號函即時上網更新，以確保該網站資料之完整與正確。

三、申請應檢附文件：

申請執行人類細胞治療製劑臨床試驗程序，原則與申請藥品臨床試驗計畫相同，請依本基準備齊相關文件，遞送至衛生福利部食品藥物管理署（國家生技園區辦公室：11571 台北市南港區研究院路 1 段 130 巷 99 號 F 棟）提出申請（其他一般性規定另請參考本署公告之「藥品臨床試驗申請須知」）：

（一）申請人類細胞治療製劑臨床試驗計畫案應檢附資料詳如附件一。

- (二)申請人類細胞治療製劑臨床試驗計畫變更案應檢附資料如附件二。
- (三)申請人類細胞治療製劑臨床試驗報告備查應檢附資料如附件三。
- (四)人類細胞治療製劑之「產品製程與管控」、「非臨床試驗」、及「臨床試驗」等資料的準備，請參考本基準第三章至第五章規定，及「人類細胞治療製劑臨床試驗申請技術性資料審查重點表」(附件十四)。
- (五)實驗室操作應遵守「感染性生物材料管理辦法」相關規定。
- (六)臨床試驗涉及於人體施行新醫療器材者，應檢附產品之安全性與醫療效能證明文件。

四、申請資料份數及資料裝訂建議格式

(一)送審文件份數：

1. 人類細胞治療製劑臨床試驗計畫新案：紙本資料 1 份，光碟 2 份。
2. 人類細胞治療製劑臨床試驗計畫變更案：紙本資料 1 份，光碟 2 份。
3. 人類細胞治療製劑臨床試驗計畫報告備查案：紙本資料 5 份，光碟 7 份。

※備註：必要時，本署得視需要，要求檢送其他相關資料或加送份數。

(二)審查資料規格、裝訂及包裝：

1. 紙本資料：

- 以 A4 規格紙張為主，可以在資料左側邊打孔或置於透明資料夾中；資料內容應清晰不可因裝訂而掩蓋部分資料內容。打孔者，注意打孔邊距，不可損壞資料全文完整性。
- 請選擇兩孔或三孔資料夾，裝約八分滿；書背及正面請依序標示試驗產品名稱及申請廠商名稱。
- 標籤紙/彩色隔頁紙：建議使用標籤紙貼於右側邊，標明單元資料內容；並以彩色隔頁紙區隔。
- 檢附資料及放置順序：請依本基準附件所列應檢附資料順序排列。

2. 電子檔資料

- 以燒錄成光碟之形式檢送。
- 電子檔資料內容須與紙本資料一致，倘資料內容缺失，本署得逕行退件不予受理。
- 文件電子檔除公文影本及相關證明函文可為掃描檔以外，其餘送

審文件之電子檔，請提供 word 檔或可供搜尋之 pdf 檔（檔案建議可設置目錄與書籤連結）。

- 檢附資料請依本基準附件所列應檢附資料順序，分項建立獨立之資料夾，再將相關文件電子檔置於各資料夾中。電子檔及資料夾之命名請清楚明確，使易於辨識各檔案內容。
- 有關光碟電子檔目錄及檔案編碼命名，請參考本基準附件格式。

參、審查作業與試驗管理

一、審查作業程序

1. 人類細胞治療製劑臨床試驗計畫之申請及審查作業流程詳如附圖一。
2. 人類細胞治療製劑臨床試驗計畫案件審查時程及提會原則（附圖二）：
 - (1) 適用「細胞治療/基因治療製劑臨床試驗計畫快審機制（106 年 8 月 10 日衛授食字第 1061405535 號公告）」之申請案件，原則上不提會，審查時間為 30 天。
 - (2) 不適用前述快審機制之申請案件，如經審查無須提會討論者（例如已申請送件前諮詢並依諮詢意見修正，且資料完整、審查無疑慮者），審查時間為 45 天；如經審查認為有提會討論必要者，審查時間為 150 天。

二、執行人類細胞治療製劑臨床試驗應注意事項，可參考本署公告之「藥品臨床試驗申請須知」有關說明。

三、試驗施行期間之監督及嚴重不良事件之通報

臨床試驗執行期間，受試者如發生嚴重不良事件，應依照「藥品優良臨床試驗準則」第 106 條規定辦理通報。

通報方式：請至藥品不良反應通報中心(<http://adr.fda.gov.tw/>)進行通報，相關通報須知請參照「臨床試驗通報表格填寫指引」（請至本署網頁>業務專區>通報及安全監視專區>通報表及通報須知>藥品下載）。

四、試驗完成後之管理

申請機構於試驗完成時，應作成試驗報告，報請本署備查。申請人類細胞治療製劑臨床試驗報告備查案應檢附資料，詳如附件三。在試驗計畫結束後，

受試者若產生長期性的效果或副作用，亦應報告本署。

考量細胞及基因治療臨床試驗風險性較高，為提升國內細胞及基因治療臨床試驗品質，並保障提供者與受試者權益，原則將不分學術研究用或查驗登記用目的，依試驗報告備查申請，逐案啟動國內 GCP 查核。

第三章 臨床試驗審查基準－製程與管控

壹、製造與特性資料

一、製造原料

對於製造細胞製劑時所使用的各種原料應詳細敘述其來源，及摘要列出對其原料所進行的檢驗。各種原料的說明應包括（但不限於）下列項目：

（一）細胞

1. 自體細胞（autologous cells）與（或）同種異體細胞（allogeneic cells）：

- (1) 細胞來源：組織與細胞類型。
- (2) Mobilization protocol：細胞是否在提供者（donor）體內驅動（mobilized）或活化（activated）。
- (3) 收集方法：描述取得細胞的程序，例如手術、白血球分離法（leukapheresis），及收集機構的名稱與地點。若產品須經過運送至其他機構進行處理，須描述運送的條件。
- (4) 提供者（donor）篩檢：所採用的篩檢程序應提供適當的安全性，並列出已實施的檢驗。提供者應實施的特定病原篩選（donor screening）與檢驗（donor testing）項目，可依循104年10月2日FDA藥字第1041409729號公告「人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準」及有關規定。選擇提供者細胞之標準及各項特定病原之檢驗如下列說明：

- 自體細胞：

使用自體的細胞因無傳染疾病給自身之虞，可不須進行提供者合適性判定結果，但仍須進行提供者篩選或檢測，藉之評估提供者細胞或組織是否有傳染疾病的風險，以保護接觸者的安全和並對製造環境進行適當之風險管控。

若接受自體細胞治療之病人本身未實施特定病原篩選與檢驗或其檢體經檢驗結果呈現陽性反應，應評估製造產品時所採用的細胞培養方法是否會增生病毒或外來病原（adventitious agents），而須採取必要的防禦措施，以避免

病毒或外來病原蔓延傳染至自體細胞接受者以外的其他人，例如細胞製造或操作者。若未完整執行篩選與檢驗，則須在檢體和產品上特別標註「未完整篩檢病原，請注意生物危害」；若特定病原檢驗結果呈現陽性，則須特別標註「本品有特定病原汙染，請注意生物危害」。

- 同種異體細胞：

細胞來源為同種異體 (allogeneic) 之細胞或組織物，應記錄提供者的血清類型、診斷及臨床病史，應對提供者實施特定病原的篩選 (donor screening) 與檢驗 (donor testing)。篩選項目包括人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染與肝炎、退化性海綿狀腦病變 (CJD) 以及肺結核；檢驗病原項目包括人類免疫缺乏病毒第一型與第二型、B型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)、C型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV)、梅毒 (treponema pallidum) 以及其他相關特定病原，若提供者係捐贈富含白血球之細胞或組織，例如：造血幹/前驅細胞或血液等等，則應額外檢驗巨細胞病毒 (cytomegalovirus, CMV)、人類T細胞白血病毒 (human T cell leukemia virus, HTLV) 第一型與第二型。所需執行的特定項目，可參考「人類細胞治療製劑相關特殊傳染病控管」(附件十二)，且應採用已核准上市之血液篩檢試劑及儀器來進行此類特定病原的檢驗。若採用我國未核准上市的血液篩檢試劑及儀器，則須提供其技術性文件證實其適用性。

對於同種異體細胞治療，應視排斥之情況，考量人類白血球抗原 (Human leukocyte antigen, HLA) 之基因多型性鑑定 (typing for polymorphisms) 之課題。

當使用臍帶血或其他源自於母體的組織時，應對提供臍帶血或組織之母體實施相關的檢驗。

2. 細胞庫系統：

細胞庫系統包含種源細胞庫 (master cell bank, MCB) 以及工作細胞庫 (working cell bank, WCB)。當需要建立細胞庫時，則應提供建立

細胞庫系統之細胞來源及歷史 (origin and history of cells)、培養過程 (procedures)、特性鑑定 (characterization) 與外來污染物之檢測 (testing for contaminating organisms) 結果。細胞庫系統的特性鑑定應包含細胞的生長動力學 (growth kinetics)、族群倍增時間 (population doubling time)、細胞型態 (cell morphology)、繼代培養細胞的滿度 (percent confluence at passage)、細胞數目 (cell counts)、存活率 (viability)、表現型 (phenotypic expression)、基因型 (genotype) 例如分子指紋 (molecular fingerprinting) 及染色體安定性 (chromosomal stability) 以及功能評估等。細胞庫系統的品質及特性鑑定檢測項目可參考 ICH Q5D (R1) 「Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products」和 Q5A (R1) 「Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin」。

(1) 種源細胞庫：

應詳述種源細胞庫的特性，包括合適的檢測來證實細胞的安全性、鑑別、純度及安定性。也應評估有無實施檢測以證實下列事項：

- 產品的微生物特性：包括無菌性、黴漿菌、及外來病毒的體內 (*in vivo*) 與體外 (*in vitro*) 檢測。
- 防止特定病原污染：對人類細胞應檢驗特定病原，如人類免疫缺乏病毒第一型與第二型、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、巨細胞病毒、人類T細胞白血病毒第一型與第二型、EB病毒 (Epstein-Barr virus, EBV)、B19微小病毒等。當細胞製造過程中曾使用源於牛或豬的成分 (血清、血清成分、胰蛋白酶等)，應對生產之細胞實施牛或豬的特定病毒檢測。
- 細胞的鑑別：包括經由細胞的物理或化學特性，來鑑別所指定的細胞 (亦即表現型、基因型及其他標記) 的各項檢驗。
- 細胞庫細胞的純度：鑑定造成污染的細胞與估算其污染程度。
- 細胞之活性 (例如：經活化的淋巴細胞、多巴胺的分泌、胰島素的分泌) 及細胞成熟度 (例如：樹突細胞)。
- 其他對產品之安全性有影響的過程，包括：
 - a. 培養的條件，包括製造時所使用的各種培養基、試劑/成分

的文件，並附上相關檢驗成績書（COA）。

- b. 種源細胞庫的低溫冷凍、儲存與復原：提供包括與細胞密度、冷凍的安瓿（ampules）數、儲存溫度、及細胞庫地點等有關的資料。
- c. 種源細胞庫經多代後，應檢測基因型與表現型的安定性，及細胞經低溫冷凍後的存活率。

(2) 工作細胞庫：

工作細胞庫可能源自種源細胞庫的一個或多個安瓿。如前所述，工作細胞庫所需提供確認其特性的資料量，會比種源細胞庫較少。如已建立兩段式細胞庫系統時，對工作細胞庫應實施下列各項檢測：

- 無菌性：細菌與黴菌
- 黴漿菌
- 外來病毒性病原（adventitious viral agent）
- 適量的鑑別檢測（limited identity testing）

如未建立細胞庫系統時，計畫主持人仍應評估生產之細胞有無外來病毒污染之疑慮，例如當細胞製造過程中曾使用源於牛或豬的成分（血清、血清成分、胰蛋白酶等），應對生產之細胞實施牛或豬的特定病毒檢測。

(二) 試劑

應列出製造產品時使用的所有試劑。包括對細胞生長、分化、選擇、純化或重要製造步驟所需，但不打算列為最終產品一部分的各種成分。這些試劑的例子包括：胎牛血清、胰蛋白酶、生長因子、細胞激素、單株抗體、抗生素及培養基與其成分。尤其是當這些試劑可能導入不純物或外來病原時，將會影響最終產品的安全性、效價（potency）與純度（purity）。

1. 製造時使用試劑的表格：

應表列出產品製造時使用的各種試劑，包括加入培養基內的試劑。

並提供各種試劑的下列資訊：

(1) 成分的最終濃度

(2) 供應商

(3) 來源：

當成分是源自人類時，應提供成分之品質相關文件，以確保製造細胞製劑的品質。對各種源自動物的成分，應描述下列事項：來源生物、供應商、來源國家、及製造階段。如使用餵養細胞株（feeder cell line）與人類細胞治療製劑之細胞共同培養，應提供餵養細胞之品質相關文件。如使用豬來源的試劑，應提供檢驗成績書，或豬來源試劑已進行檢驗的文件，來證實該產品不具豬小病毒（porcine parvovirus）、豬環狀病毒（porcine circovirus）或其他豬來源病毒。當某成分源自反芻動物時，應記錄是否來自發生牛海綿狀腦病變（bovine spongiform encephalopathy, BSE），或有相當風險存在有牛海綿狀腦病變的國家。有關BSE與其他動物衍生成分之管制，請參照行政院衛生福利部的最新公告。

(4) 試劑的品質：

製造試驗產品使用之試劑，應盡可能採用臨床用等級之試劑，若不可行時，除提供檢驗成績書以評估該試劑是否實施適當的檢驗，必要時可能需要實施額外的檢測，並說明選用合理性及依據，以佐證該試劑的品質。

(5) 檢驗成績書（COA）：

應提供檢驗成績書來證明試劑之品質。檢驗成績書之檢測項目包含安全性檢測（無菌試驗、內毒素、黴漿菌與外來病毒）、鑑定、功能分析、純度、及證實不含可能有害物質（例如殘餘溶劑檢測）。

2. 判定各種試劑已從最終產品中移除：

應描述對偵測最終產品中各種試劑殘餘量所實施的檢測程序。如這些試劑已知或可能具有毒性時，應評估是否應提供確效研究的數據，來證明這些試劑在開始進行臨床試驗前，已從最終產品中移除。

3. 其他事項：

通常避免在製造過程中使用盤尼西林 (penicillin) 或其他 β -內醯胺類 (beta-lactam) 抗生素，以避免病人產生過敏反應。如必須使用此類抗生素時，應於臨床試驗計畫書中放入適當的排除條件 (exclusion criteria) 及正確的受試者同意書 (informed consent)，來處理病人可能的敏感性，或考慮是否使用別的抗生素來替代。

(三) 賦形劑 (Excipients)

最終產品活性成分外的非活性成分稱為賦形劑，如人類血清白蛋白 (human serum albumin) 或是DMSO (dimethyl sulfoxide) 等。應列出所有在最終產品內非活性成分與最終濃度，並提供檢驗成績書。如無人類使用經驗，則須提供完整之化學、製造與管制及非臨床試驗之科學性文件以支持其品質及安全性。

(四) 儀器設備

應表列出製造細胞製劑時使用的所有儀器設備，例如細胞分離器材。若有衛生福利部食品藥物管理署核准上市的儀器設備，則可採用此儀器設備製備細胞製劑。若採用未核准上市的儀器設備，應於製程中執行製程確認 (Qualification)，以確保所製造的細胞品質，並提供各種儀器設備的下列資訊：

1. 供應商。
2. 品質相關文件。

二、人類細胞治療製劑的製造與製程管控

應對人類細胞治療製劑製造與純化時所使用的各種程序作詳細的描述。計畫主持人應提供製造過程的流程圖 (flow chart)，並在圖中指出生產與純化過程，及製程中與最終產品的檢測。應在製程中的關鍵步驟或中間物，設定製程中管控以管理整個製造程序，並說明製程中管控所使用的分析方法、允收標準及檢測結果，分析方法可參考本章第貳節之內容。

(一) 細胞之製備

計畫主持人在臨床試驗申請中應說明下列事項：

1. 細胞採集及處理程序：

應說明採集提供者 (donor) 器官/組織檢體的數量或組織大小，並描述處理步驟，例如使用機械器具 (instruments) 或酵素消化 (enzymatic digestion)，及使用的各種細胞選擇或分離器材，包括密度梯度 (density gradients)、磁珠 (magnetic beads)、或螢光激發細胞分選儀 (fluorescence activated cell sorting, FACS)。

2. 細胞培養：

應提供培養條件及批次大小，如細胞培養的溫度、時間及培養的最大繼代數，並證明細胞培養程序的一致性及其重複性，若有不同，應說明。當細胞培養過程添加生長因子 (growth factors) 時，須特別考量次細胞族群 (cell subpopulations) 是否因而獲得生長優勢。

3. 最終採收：

如果最終細胞採收有經離心處理，應描述其清洗條件及使用的介質。應確定細胞在調配後有無冷凍處理，或於調配後立即供病人使用。如果最終採收物有儲存的必要，應描述其儲存的條件與儲存時間。

4. 製程時間與中間物儲存：

應估算從細胞採集，至最終採收每個步驟所需時間。重要的是要知道每個製造步驟的時間限值，以判定是否須實施製程檢測。當細胞注入病人體內前有冷凍處理時，應納入此部分的資料，及各項安定性研究的資料。應記錄細胞採收至最終採收間，儲存的時間與條件。應採取適當的程序，以確保大量採集時儲存的安定性。

5. 細胞修飾：

當給予細胞物理性及化學性處理或基因修飾時，應提供其處理方法，並於製程管控中監測製造及操作程序對細胞特性的改變程度。

若細胞之基因經過基因修飾，其製造與管控應遵循衛生福利部公告之基因治療相關管理規範。

6. 複合性細胞製劑：

當細胞生長於支架模板 (matrix/device/scaffold) 時，應考量該支架模板對細胞生長、功能及完整性之影響，且該支架模板若為生物材料，其降解速率為另一考量重點，故其細胞培養程序也應於第三期臨床

試驗時執行確效試驗，以確保細胞培養製程的一致性。

7. 最終配方：

應詳細敘述最終產品的配方，並說明最終配方中有無包含生長因子或人類血清白蛋白等賦形劑，並指出其來源。應詳細敘述這些賦形劑的供應商，及最終濃度。也應確定最終產品所使用的細胞密度或濃度。應對產品的運送條件加以描述，並確定產品於此運送條件下仍維持其品質。

8. 放射線處理：

當自體細胞或異體細胞製劑在移植前，須經過放射線處理時，應提供數據證明這些細胞不具複製能力。並證實這些細胞在經放射線處理後，仍保有預期的特性。處理細胞的放射線儀器必須定期校正。

貳、分析方法

品質檢測的目的為驗證製程管控以及批次間一致性，因此，應釐清製程的關鍵參數以及重要細胞特性，並以合適的分析方法進行管控。細胞製劑應於各個階段進行適當的品質分析，例如製程中管制或最終產品，分析項目可包括：微生物檢測，以及確保細胞特性的鑑別檢測、純度、效價、存活率、細胞數量/劑量等等。

一、微生物檢測 (Microbiological Testing)

(一) 無菌試驗 (Sterility Testing)

1. 檢測方法：

應詳細說明使用之無菌試驗方法及試驗結果等資料。檢測方法包括中華藥典 (7001) 無菌試驗法及 (7021) 細胞治療產品之微生物檢驗。無菌試驗須進行方法適用性評估，包括培養基效能試驗，以及抑菌性與抑黴菌性確效試驗。例如當產品製造時使用抗生素，應確認在進行無菌試驗前已將抗生素移除；如抗生素無法移除，應於無菌試驗前先評估殘餘抗生素是否有抑制菌及抑黴菌的作用而影響無菌試驗結果。

若考量快速偵測微生物的檢驗方法可能靈敏度不足 (例如：革蘭氏染色)，以及中華藥典 (7001) 的無菌試驗法須至少14天培養時間的限

制，得採用其他檢測法〔可參照中華藥典（7021）細胞治療產品之微生物檢驗，例如：自動血液培養儀器BACTEC、BacT/ALERT、Rapid Milliflex等〕的檢測結果替代藥典無菌試驗法之檢測結果。

若擬以其他微生物檢測法替代藥典方法作為細胞製劑無菌性的放行檢測，應評估此替代方法的合適性以說明其與藥典方法有相當的檢測效力，並於研發過程逐步完成此分析方法之確效資料。

2. 檢測時機：

於關鍵製程步驟例如細胞純化製程、基因改造後、中間物細胞凍存過程或長時間細胞培養等等，應進行例行性製程中無菌試驗，並應敘明檢測時機與使用方法進行檢測。所使用之檢測方法應能確認製劑的無菌性。

如最終產品經冷凍儲存後才使用於人體，應於凍存前對產品實施檢測，並在供病人使用前得到檢測結果。然而如產品於解凍後有進行其他處理（例如沖洗或培養），尤其是在開放式系統實施此類程序時，可能須針對處理後之產品再度執行無菌試驗。

如最終產品須在取得無菌試驗結果前即供病人使用，可使用替代方法確保產品快速放行時之無菌性，應包括：（1）製程中無菌試驗，即在最終採集前48至72小時，採取樣本實施無菌試驗；（2）最終產品以快速偵測微生物的檢驗方法檢測，例如革蘭氏染色或其他檢測法；以及（3）最終產品以藥典無菌試驗法檢測。採用上述作法時，應以（1）製程中無菌試驗於培養48至72小時之初步結果顯示無微生物生長（no-growth result），且（2）最終產品的微生物快速偵測結果呈陰性，作為最終產品使用於人體前之接受標準。製程中無菌試驗以及最終產品的藥典無菌試驗仍應持續14天以取得無菌試驗結果。若無菌試驗的結果為陽性，則使用該產品之病人應有合適的醫療處置，並且應調查導致污染的原因。

（二）黴漿菌（Mycoplasma）

黴漿菌污染有數種可能的來源，其中兩種主要的來源為培養時使用動物血清產品及培養場所的環境，特別是開放式的培養系統。應於可偵測到污染的最佳時機實施黴漿菌檢測，例如在培養基匯集但尚未實施沖洗時。

此檢測應對細胞及/或上清液實施（視檢測時機點而定）。在長期的培養程序中，應實施製程中的黴漿菌檢測。如最終產品須快速放行供病人使用，實施以培養基為基礎的直接培養法以及指示細胞培養法為放行檢測（release testing）並不可行時，可以接受於產品研發階段採以聚合酶鏈反應（PCR）為基礎的黴漿菌檢測，然應提供數據證明所使用的聚合酶鏈反應檢測法具有足夠的敏感度與專一性。

（三）外來病原檢測（Adventitious Agent Testing）

1. 體外病毒檢測（*in vitro* virus testing）：

當使用細胞株時，應在種源細胞庫及最終生產細胞（end of production cells）實施一次體外病毒檢測。此檢測應將檢測樣本接種至可提供病毒生長之細胞株共同培養。使用細胞的選擇，視檢測樣本的來源和種類（species of origin）而定。此檢測應包括與產品製造所使用同種和同組織型的單層細胞、及易受人類病毒感染的人源及（或）非人源之靈長類動物細胞株。此外，此檢測應包含測量有無致細胞病變病毒及附血性病毒（cytopathic and hemadsorbing viruses）。

2. 體內病毒檢測（*in vivo* virus testing）：

當使用細胞株時，應對種源細胞庫實施體內病毒分析。此類檢測分析應將檢測樣本接種至成鼠及乳鼠（adult and suckling mice），及雞胚胎蛋（embryonated hen eggs）內的方式實施。有些案例，可能須接種至天竺鼠、兔子或猴子體內進行檢測。此類分析的指標是測量受測動物有無出現疾病。

3. 對特定物種實施特定外來病毒之檢測：

應於製造的各個階段（例如細胞庫、最終產品），實施特定外來病毒的檢測，及明確敘述使用的檢測方法。因為治療產品是使用人類細胞，所以應對各種人類病原進行檢測。人類病毒可用聚合酶鏈反應（PCR）為基礎的檢測系統實施。應檢測的人類病毒可參考「人類細胞治療產品相關特殊傳染病控管」（附件十二）及視情況而定的其他病毒。

二、鑑別（Identity）

計畫主持人應有能鑑定種源細胞庫、工作細胞庫及最終產品的鑑別分析方法。這些分析方法應用來區分本細胞製劑及在同一廠區處理的其他種細胞

製劑。

若最終產品中含有一種或多種細胞時，應證明有適當的檢測來區分這些細胞。此類檢測包括細胞表面標記分析，及基因多形性分析。

三、純度 (Purity)

產品的純度可定義為除了製造過程中無法避免的物質外，應不含其他的物質。純度的檢測包括熱原性/內毒素 (pyrogenicity/endotoxin)、用來刺激或調節細胞生長的蛋白質或胜肽殘餘物、及製造過程中所使用之試劑成分等，例如細胞激素、生長因子、抗體、血清、及未預期的細胞性狀 (unintended cellular phenotypes) 的分析。

(一) 殘留污染物 (Residual Contaminants)

應對人類細胞治療製劑所實施的純度檢測，包括製造時使用的胜肽、蛋白質及試劑，例如細胞激素、生長因子、抗體及血清等殘留量的分析。此部分也應包括測量污染的細胞或細胞碎片。可參閱ICH Q3有關不純物 (impurities) 的相關指引。

(二) 熱原性/內毒素 (Pyrogenicity/Endotoxin)

於試驗初期，可用Limulus Amebocyte Lysate (LAL) assay 分析法來測量內毒素以替代熱原試驗法。必要時，應證實所使用的LAL內毒素分析法與熱原試驗法有同等的效度。對非經腸道給予的 (parenteral) 藥物，建議內毒素的上限為5 EU/公斤體重/小時；而以椎管內 (intrathecal) 注射的藥物，內毒素的上限較低，為 0.2 EU/公斤體重/小時。但規格應以計畫主持人的數據為依據。應記錄內毒素檢測的規格，並確認此檢測是對最終產品實施，且在放行前已取得結果。

四、效價 (Potency)

適當的效價分析應是在測量及比較產品在生物性上的功能。此類分析應是定量分析 (quantitative assays)。於第二期人體試驗結束時，應實施一個包含體內檢測或體外檢測的效價分析，來測量適當的生物活性。這些分析方法應於申請產品上市前執行確效試驗以證明該方法的適用性。

五、存活率 (Viability)

應於產品放行檢測及安定性試驗中檢測細胞存活率，存活率允收標準（acceptance criteria）的制訂應依照廠商批次生產紀錄、安定性試驗結果、使用於臨床前動物試驗以及臨床試驗批次的安全及有效性結果來訂定。

對人類細胞治療製劑來說，可被接受的最低存活率為70%。如未能達到此標準，計畫主持人應提供數據，來證明死細胞與細胞碎片，並不會影響施予製劑的安全性與療效，以支持較低的存活率的規格。

六、細胞數量/劑量 (Cell Number/Dose)

產品檢測和放行條件中，應包括產品中存活細胞、及有效細胞的最低數目。也應記載是否已經制訂臨床使用時容許植入的最大劑量，以及此劑量的制訂依據。

參、最終產品的放行檢測 (Final Product Release Testing)

最終產品 (final product) 的定義是細胞調配後之產品充填於容器包裝系統而用於病人的最終產品。對每批最終產品應實施放行檢測，並以表格方式列出所擬定的最終產品規格，包括檢測項目、檢測方法及允收標準 (acceptance criteria)。檢測項目應至少包括微生物檢測、純度、效價與鑑別，所使用之檢測方法應具敏感性 (sensitivity) 與特异性 (specificity) 等相關資訊。允收標準應根據研發過程的批次生產紀錄、安定性試驗結果、使用於臨床前動物試驗以及臨床試驗批次的安全及有效性結果來訂定。放行檢測方法請參考本章第貳節之內容。

依製造過程而定，在某些情況下，每劑產品可視為單一批號。在產品用於病人前，應先取得最終產品放行檢測的結果。若細胞治療產品在用於病人前無法取得完整放行檢測結果（例如無菌試驗結果），計畫主持人或製造商應清楚指出在產品放行前無法取得結果的檢測項目，應提供因應方案，例如利用其他替代檢測方法檢測最終產品，且應描述使用於人體之後，如有不符合規格之允收標準時的通報過程。

肆、批次分析結果 (Batch Analysis)

應以表格方式呈現各批次的分析結果，並比對評估批次間品質的變異狀況，以驗證不同批次間人類細胞治療製劑之製程一致性。對於早期之臨床試驗，採取較為彈性之作法，可提供預試驗之結果來證明製程再現性。

伍、產品的安定性 (Product Stability)

於人體試驗階段實施安定性檢測的目的是在證實產品的安定性可以滿足此人體試驗的需求。於人體試驗案中，應記錄及評估產品研發計畫，以判定於目前的人體試驗階段，需提供多少安定性的數據。這些安定性分析方法也許與最終產品放行標準所使用的檢測法不同。安定性分析方法應進行評估，以判定其作為產品安定性指標的適當性。所採取的安定性措施應能支持人體試驗研究。此部分詳細的資料，可參閱 ICH Q5C 「Stability Testing of Biotechnological/Biological Products」。

一、製程中的安定性檢測

細胞經低溫冷凍保存時，應制訂安定性計畫及測量前述的各項參數，以確保產品於低溫冷凍保存期間可保持安定。須對產品在冷凍前及解凍後進行分析比較。產品在細胞低溫冷凍保存等階段也應在適當的時段實施安定性檢測。

二、最終產品的安定性檢測

應提供數據證明產品從調配至病人使用期間可保持安定，以建立有效期限。產品應在於適當的溫度與所預定的儲存期限的時間點來進行檢測。如果產品須由從製造地點運送至臨床試驗地點時，應敘述其運送時間與條件（亦即運送的包裝與溫度）。應有適當的安定性計畫來確定產品在其擬定的運送條件下，能保持完整性、無菌性與活性。

陸、其他議題 (Other Issues)

一、產品追蹤、標示 (Product Traceability and Labeling)

應建立提供者 (donor) 與接受者間的完整追蹤系統。

二、比較性試驗 (Comparability)

臨床試驗批次如有涉及製程變更，應探討批次間是否具相當的品質，而一旦產品無法以品質來證明其可比性時，必要時須以非臨床試驗或臨床數據來佐證。

柒、人體細胞治療製劑之製造與運送規範

人類細胞治療製劑之製造方法、設施及管制措施，包括人體細胞組織提供者之篩選與檢驗、人體細胞組織物之採集、處理、貯存、標示、包裝及配送等過程應符合「人體細胞組織優良操作規範 (Good Tissue Practice, GTP)」。

若人類細胞治療製劑擬商品化，其製造之廠方設施、設備、組織與人事、生產、品質管制、儲存、運銷、客戶申訴及其他應遵行事項，應符合中央衛生主管機關所訂定「藥物優良製造準則 (PIC/S GMP)」或針對細胞及基因治療製劑所訂定之製造及運銷規範。

臨床試驗用人類細胞治療製劑之試驗與製程設計，必須符合前述 GTP 規範及 GMP 之精神。建議申請者應及早考量產品開發規劃，建構符合 GTP 及 GMP 規範之試驗設計與軟硬體設施。

若人類細胞治療製劑製造場所已取得國外主管機關認可之 GMP 證明文件，請於申請人體細胞治療製劑臨床試驗計畫案時一併檢附。

第四章 臨床試驗審查基準－非臨床試驗

前言

試驗計畫主持人應提供非臨床試驗資料以評估產品的活性 (activity)、療效 (efficacy) 與安全性 (safety)，這些資料應以各項體外 (*in vitro*) 試驗、動物體內 (*in vivo*) 有效性試驗及安全性試驗所得的實驗數據為主。

若欲進行的人體試驗已有相關的臨床使用經驗，包含依「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」以細胞治療技術施用於病人之經驗，或有類似產品的人體試驗執行紀錄，則計畫主持人可以提供該製劑或類似產品具一定品質之臨床安全及療效報告、臨床文獻(例如，經 peer-review 之期刊)，以及與試驗產品之銜接性資料(例如，細胞表面抗原的種類及表現量、活性、賦形劑...等)，以申請免除非臨床試驗特定項目之執行。前述銜接性資料建議得參照附件十三，清楚舉證說明所引用資訊與欲申請臨床試驗之連結性。

主管機關將視申請者所提出臨床試驗之設計與規模、可能風險、檢送資料完整性，以及試驗產品特性與執行非臨床試驗之可行性，個案評估以臨床文獻或臨床報告合理取代之非臨床試驗項目及程度。若評估後認為所檢送資料不足以支持所請，仍將要求申請者補齊必要之非臨床試驗項目。為避免延宕臨床試驗審查時效並增加研發成本，建議申請者可於正式申請臨床試驗前即向主管機關提出諮詢。

壹、藥理試驗 (Pharmacology)

一、主藥效學試驗 (Primary pharmacodynamics)

應依照臨床宣稱的適應症選擇適當的動物或相關的疾病模式 (disease model) 來進行，如果沒有適當的動物模式，則以體外 (*in vitro*) 試驗為主，針對細胞的特性、功能及標的等進行試驗。在可行的範圍內，應尋找最低或最恰當的有效劑量。

二、次藥效學試驗 (Secondary pharmacodynamics)

此外，細胞製劑亦可能因為分布至目標以外的其他器官或分泌其他生物活性物質而造成非預期的生理作用，這些可能性皆應於適當的動物模式來評估。

貳、安全性藥理試驗 (Safety Pharmacology)

試驗的需要與否依個案而定。某些細胞的特性或移植部位可能會影響重要的生理功能。

參、細胞的動力學 (Kinetics)，遷移 (Migration) 及持續性 (Persistence)

一般小分子藥動學探討的吸收、分佈、代謝、排泄 (ADME) 研究並不完全適用於人類細胞治療製劑，但是，仍應探討細胞進入體內後的表現、組織分佈、存活率、持續性、trafficking 等特性的變化。一般說來，小型動物較容易偵測到細胞在體內的分布狀況。

肆、安全性試驗 (Toxicology)

人類細胞治療製劑安全性試驗的需要與否應依個案而定。細胞製劑的安全性疑慮可能來自製造過程中細胞活性的改變、殘餘物料或產品組成成分、併用的佐劑或細胞激素 (cytokine) 或藥品等，某些免疫治療的細胞製劑有自體免疫性的疑慮，此外，應注意細胞製劑引起的免疫原性是否會影響其療效。一般而言，人類細胞治療製劑的安全性試驗包括一般安全性 (general toxicity) 試驗與局部耐受性 (local tolerance) 試驗。原則上，安全性試驗應模擬預計人體使用情形來進行，若其他類似產品已有相關的人體使用經驗，亦可以整理臨床文獻的安全性資訊並提供臨床文獻全文，以此加強試驗產品的安全性評估。

一、單劑量及重覆劑量安全性試驗 (Single and repeated dose toxicity studies)

應選擇適當的動物模式來進行安全性試驗。如果試驗動物體內沒有立即排斥人類的細胞製劑，則可以整合安全性藥理、局部耐受性、或藥理試驗的設計同時進行。當臨床上需要多劑量使用時，需要重覆劑量試驗，否則單劑量試驗即可。不過，因為細胞作用的時間長，單劑量試驗可能需要比一般藥品的單劑量試驗的觀察期長。

二、局部耐受性試驗 (Local tolerance studies)

試驗的需要與否應依個案而定。通常可以於單劑量或重覆劑量安全性試驗

中一併評估細胞製劑的局部耐受性。

三、致瘤性試驗 (Tumorigenicity)

若臨床試驗使用含有成體幹細胞的試驗產品，應考慮其可能致瘤性 (tumorigenicity) 的疑慮。致瘤性試驗使用的細胞，其培養代數應等於或超過細胞製劑的培養代數。細胞或其活性物質的組織分布研究結果若有特定的發現時，則致瘤性試驗評估時應注意此組織的變化。

四、基因安全性試驗 (Genotoxicity studies)

一般的人類細胞治療製劑不必執行此試驗，除非細胞產生的活性物質與DNA直接作用。

五、生殖安全性試驗 (Reproductive studies)

試驗的需要與否應依個案而定。

六、免疫原性及免疫毒性試驗 (Immunogenicity and Immunotoxicity)

若臨床試驗所使用的細胞為同種異體細胞，則應針對抗原性與免疫毒性進行非臨床安全性試驗與評估。

伍、藥物非臨床試驗優良操作規範 (Good Laboratory Practice, GLP)

執行動物安全性藥理試驗 (Safety pharmacology studies) 及安全性試驗 (Toxicology studies) 應符合「藥物非臨床試驗優良操作規範 (Good Laboratory Practice, GLP)」之規定。

第五章 臨床試驗審查基準－臨床試驗設計考量

前言

人類細胞治療製劑臨床試驗基本上需納入考量的要素和藥品臨床試驗是一樣的，只是加上根據人類細胞治療製劑的特色如來源、產量、活性等，稍微調整試驗設計，但整體思考模式仍為相同，因此在此沿用藥品研發臨床試驗的概念，而就人類細胞治療製劑臨床試驗所需另行考慮之處加以說明。此外因人類細胞治療製劑屬新興範疇，故僅著墨早期臨床試驗的試驗設計考量。

壹、人類細胞治療製劑製程與特性資料、非臨床試驗研究資料的重要性

人類細胞治療製劑的製程與特性會影響試驗設計、流程以及試驗的風險效益評估，例如若細胞製劑為異體使用，則試驗設計必須考慮配對與否；若細胞製劑活性時間有限制，則需考慮使用時間來選擇操作地點或程序；若細胞製劑產能不太穩定或是現今製程有極限（limits），則需考慮試驗時的劑量調升是否可行、調升劑量範圍。

動物試驗資料可包括適當的動物、適當的動物疾病模式、引起的不良反應、動物模式研究數據是否具有參考的效力、劑量範圍及細胞在動物體內的分佈與產生的作用，或引用專業文獻資料來評估其可能的組織分佈，以及是否會影響臨床安全性。雖然人類細胞治療製劑由動物資料來外推人類的參考性不若藥品為高，但因人類細胞治療製劑進入人體後追蹤測量困難，且有些特殊安全性考量如致瘤性，動物資料仍有其價值，請參考前章內容。

貳、試驗設計考量重點

一、試驗目的

根據人類細胞治療製劑的使用經驗，設定適當的試驗目的，確定臨床試驗目的後，再進行試驗設計和流程。若臨床使用經驗很少或闕如，則應比照藥品的早期臨床試驗設計，以安全性評估為主要試驗目的，探討試驗中不良

反應的內容和頻率、不良反應和劑量是否有相關等等。除此之外，可附加評估產品使用流程如dosing regimen是否可行，以及初步治療反應。

和藥品研發觀念一樣，建議早期臨床試驗在適合的試驗設計下，盡可能探討多種劑量的安全性和耐受性，不過需考量產品產能。對威脅生命適應症（例如癌症），藥品會尋找最大耐受劑量（maximal tolerated dose, MTD）作為目標，但考量細胞治療通常短期毒性反應不明顯的特性，不一定會找到MTD，此時可以考慮以找尋安全性可接受的最高劑量組為目標。

若細胞製劑的人體使用經驗可支持以Proof-of-concept為試驗目標，則需援引人體使用經驗來說明試驗設計是否適當，援引時要考量細胞來源、適應症、給予途徑等的差異程度。Proof-of-concept時，可考慮多劑量組設計，亦可設置對照組（安慰劑或現行治療），但需注意維護受試者權益，例如若需侵入性的組織採集以製造細胞、投予途徑屬侵入性，或細胞治療需要併用毒性較強的藥物，安慰劑對照就不可行。

二、試驗族群的選擇

根據細胞製劑的風險度和試驗目的，來選擇適當的試驗族群。

理論上，在早期臨床試驗階段，如果細胞製劑的作用時間短，且已有充分了解其安全性資料的同類產品，以健康成年人作為受試者或許是合理的。但實際上，現行大多數細胞治療製劑的風險包括了延遲或是永久影響的可能性，以及為了投予產品而採取的侵入性程序帶來的危險，因此對於大部分的細胞製劑而言，納入健康成年人作為受試者的風險效益比是無法接受的。

以病人為試驗族群，則需根據可能的作用機轉，試驗的預期風險，選擇適當的疾病和嚴重度。除考慮試驗對象是否有現行治療之外，尚需將受試病人目標器官功能的保留(reserve)程度納入考量，尤其是重要器官(vital organs)。一般而言，潛在療效高低不是早期臨床試驗考量的重點，試驗風險才是首要考量，但是當某些情況時，例如非常高風險的投予方法/途徑，或是有罕見但致死性的風險，需將潛在療效的可能性強度納入考量。

計畫書對受試者的納入排除條件需有明確的規範，疾病需有明確的診斷標準，疾病嚴重度需有明確的標準來定義，對曾接受過治療種類、品項、距今間隔等是否設限亦需有所規範，對受試者其他會增加參與的風險或是影響療效評估的身心疾病，亦需加以規範。考慮受試者在試驗中病情或身心狀況有可能改變，不適合繼續試驗，應訂定合理退出條件(withdrawal criteria)

以保障其權益。

三、試驗劑量選擇

此處的劑量指每次投予的細胞數、投予次數和頻率。

對臨床使用經驗很少或闕如的人類細胞治療製劑，應根據動物試驗資料來決定起始劑量，並說明其推估方法。原則以單次給予為優先，多次給予是否適當，需視情形而定。若需多次給予，因細胞製劑通常可在體內保持活性一段時間，且常需一段時間方能顯示效果或引發療效相關反應，需有適當間隔，並對次數加以規範。如何決定間隔時間和投予次數應加以說明，若有動物資料，最好和動物給藥模式類似。另外若使用細胞製劑前後須配合其他藥物（例如化療藥物）時，對此併用藥物也須說明其使用根據和劑量選擇理由。

若是初次人體使用試驗（first-in-human trial），每位受試者接受人類細胞治療製劑時間需錯開（staggering），前一位受試者投予後需有足夠的追蹤期間，確認風險為可接受的範圍，才進行下一位受試者投藥，切忌密集給藥。同樣的，在劑量調升試驗，完成一組（cohort）後，也需有一段時間間隔再進入較高劑量的下一組。計畫書需對組內（intra-cohort）和組間（inter-cohort）的錯開時間間隔加以規範，可參考動物試驗觀察到的急性和亞急性不良事件的發生時程來決定。

四、試驗追蹤和監測

和藥品臨床試驗一樣，試驗需有明確的追蹤時程和監測項目，其目的分別為安全性和初步療效評估。安全性監測範圍應要能涵蓋預期和非預期的安全性疑慮，建議可根據動物資料、先前人體使用經驗和類似細胞製劑經驗來制訂其內容、時程和時間長短，建議至少追蹤一年，對不確定其活性在體內會持續多久或是作用範圍不確定的細胞製劑，應考慮更長期的追蹤時間。初步療效反應可以用替代性生物指標來顯示疾病病程的改變或是細胞製劑作用機轉相關的生物活性（bioactivity）變化。

對安全性具有高度不確定性的細胞製劑，在早期臨床試驗中應制訂試驗中止條件（stopping rules），定義當試驗（非單一受試者）發生何種情形（例如未預期的死亡達幾例）時，對試驗進行需做何種處置（例如暫停收案、暫停用藥、中止試驗等等），以免讓更多受試者暴露風險。例如：當有急性輸注反應發生且造成嚴重不良反應時多少例時，需暫停試驗用藥（dosing），

待分析資料釐清是否有相關風險因子時再重新開始用藥。一般早期臨床試驗規模不大，並不一定要設置獨立數據監測委員會（Data and Safety Monitoring Board, DSMB），但建議應有定期檢視整體試驗結果（尤其是安全性）的機制，才能即時掌握狀況並做出適當處置。

參、細胞治療之特殊臨床議題

一、客製化產品特性

人類細胞治療製劑因常為客製化製造，因此使用上和製程有莫大關聯，在幾個層面會影響試驗，包括安全性評估、可行性評估和受試者權益。安全性方面，因為是客製化產品，產品製程需確保其品質不會交叉影響，產品標示完整且正確；產品投予時需確定投藥者確實遵守標準作業流程。人類細胞治療製劑因使用有即時性限制，因此部分產品品質檢驗報告不一定會在給藥前確認（例如無菌試驗），因此計畫書對此類風險應製訂合理風險處理措施，並應事先告知受試者此類風險。例如當無菌試驗為陽性時，應立即通知試驗主持人、和受試者聯絡並安排追蹤事宜。

可行性評估是指預定的dosing regimen是否可行。dosing regimen需配合製程所需時間、產能和人類細胞治療製劑活性時間，因此試驗進行中可依據進行情況進行產品可行性評估來決定試驗是否需要修改。例如試驗進行時若發現在試驗族群，其細胞製造無法達到最高劑量組的劑量，可考慮修改劑量設計；若給藥失敗率（failure-to-treat）太高，可能要先暫停試驗等。

有時客製化產品製造需時較久或過程較複雜，會增加變數，有幾種可能，常見的是製造失敗沒細胞可用，影響受試者權益，若製造需較長時間，建議製程應設幾個時間點監控產品品質，若未達標準應及早告知受試者。另一種可能性是受試者在製造期間病情惡化不適合接受治療（不符納入排除條件），此時可考慮修改試驗設計，是否要分別設定不同的參加條件。

二、特殊安全性監控

有些人類細胞治療製劑視其特性，會有其需特別監控的安全性議題，如輸注反應、免疫原性（immunogenicity）、自體免疫、排斥反應、疾病傳染、產生新癌症或異位組織新生等等，若細胞製劑有需特殊監控的安全議題，或目前資料對前述安全性考量的不確定性很高，應制定相對的監控措施，例

如受試者的追蹤以收集資料，和綜合性的資料分析以釐清產品風險。

《參考文獻》

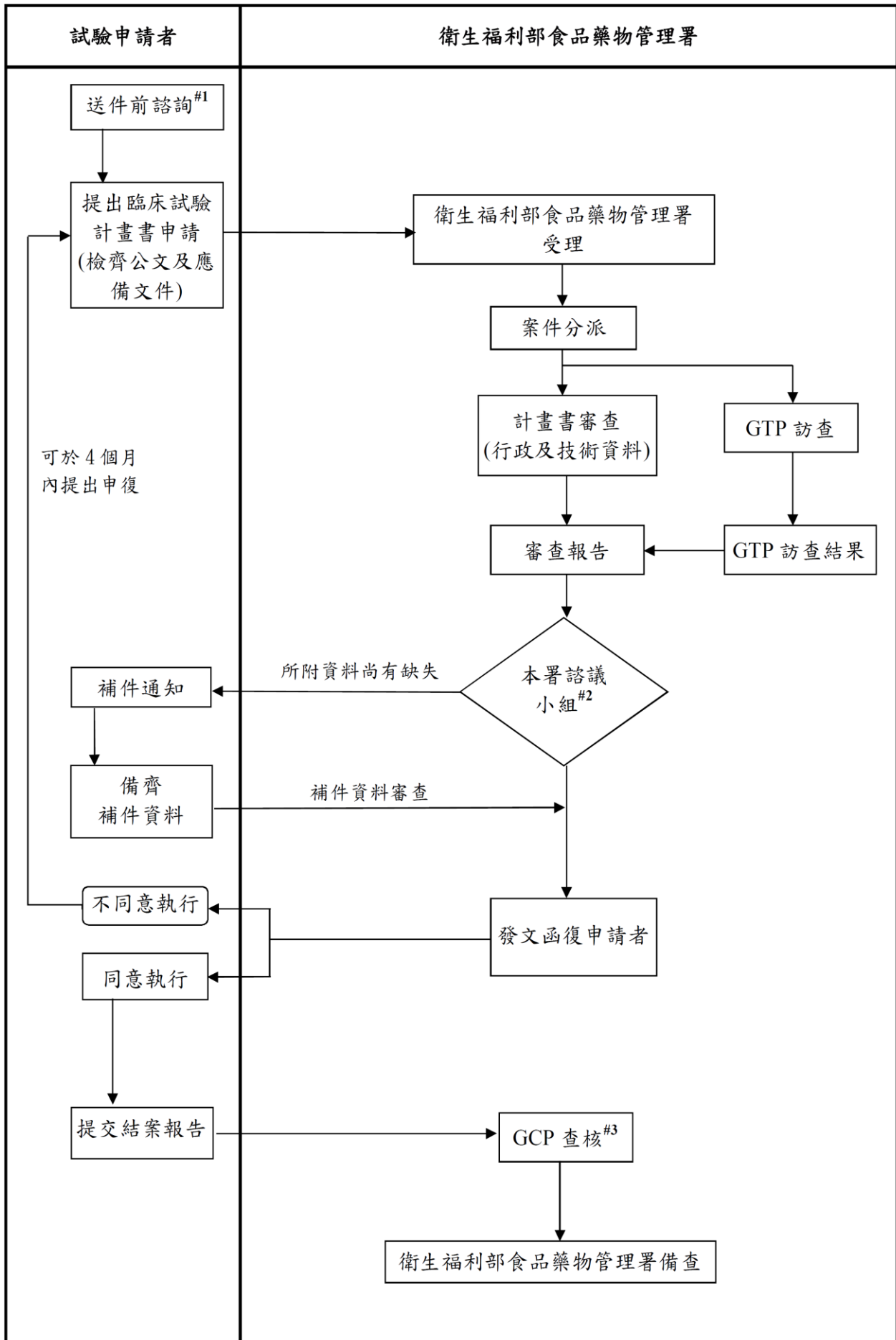
1. 醫療法，民國 107 年。
2. 人體試驗管理辦法，民國 105 年。
3. 藥品優良臨床試驗準則，民國 103 年。
4. 胚胎幹細胞研究的倫理規範，民國 91 年。
5. 人類胚胎及胚胎幹細胞研究倫理政策指引，衛署醫字第 0960223086 號，民國 96 年。
6. 特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法，民國 107 年。
7. 藥品臨床試驗申請須知，FDA 藥字第 1021400521 號，民國 102 年。
8. 感染性生物材料管理辦法，民國 105 年。
9. 人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準，FDA 藥字第 1041409729 號，民國 104 年。
10. ICH Q5D (R1): Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products, 1997。
11. ICH Q5A (R1): Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin, 1999。
12. ICH Q5C: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products, 1995。
13. 人體細胞組織優良操作規範，衛署醫字第 0910078677 號，民國 91 年
14. 藥品非臨床試驗安全性規範 第五版，FDA 藥字第 1031402844 號，民國 103 年。
15. Guidance for Industry: Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products, US FDA, 2017
16. Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products, US FDA, 2013
17. Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps), US FDA, 2007
18. Guidance for FDA reviewers and sponsors: content and review of chemistry, manufacturing, and control (CMC) information for human somatic cell therapy investigational new drug applications (INDs), US FDA, 2008
19. Guideline on human cell-based medicinal products, EU EMA, 2008

20. Guidance for human somatic cell and gene therapy, US FDA, 1998
21. 〈1046〉 Cellular and tissue-based products, US Pharmacopeia 37, 2014
22. (7001) 無菌試驗法，中華藥典第八版，民國 105 年。
23. (6041) 用於生產細胞治療與基因治療產品之生物原料，中華藥典第八版補篇（二），民國 108 年。
24. (7021) 細胞治療產品之微生物檢驗方法，中華藥典第八版補篇（二），民國 108 年。
25. 體細胞治療臨床試驗基準（草案），FDA 藥字第 1001400546 號，民國 100 年
26. 體細胞治療及基因治療臨床試驗計畫申請與審查作業規範（草案），FDA 藥字第 1001400546 號，民國 100 年

第六章 附件

- 附圖一：人類細胞治療製劑臨床試驗計畫申請及審查作業流程圖
- 附圖二：人類細胞治療製劑臨床試驗計畫審查時程表
- 附件一：申請人類細胞治療製劑臨床試驗計畫案應檢附資料
- 附件二：申請人類細胞治療製劑臨床試驗計畫變更案應檢附資料
- 附件三：申請人類細胞治療製劑臨床試驗報告備查案應檢附資料
- 附件四：光碟電子檔目錄
- 附件五：人類細胞治療製劑臨床試驗計畫內容摘要表
- 附件六：人類細胞治療製劑計畫書中文摘要
- 附件七：人類細胞治療製劑計畫書英文摘要
- 附件八：人類細胞治療製劑臨床試驗計畫書結構
- 附件九：研究人員學經歷表
- 附件十：人類細胞治療製劑臨床試驗報告備查申請表
- 附件十一：試驗機構收案一覽表
- 附件十二：人類細胞治療製劑相關特殊傳染病控管
- 附件十三：申請免除非臨床試驗特定項目應檢附資料
- 附件十四：人類細胞治療製劑臨床試驗申請技術性資料審查重點表

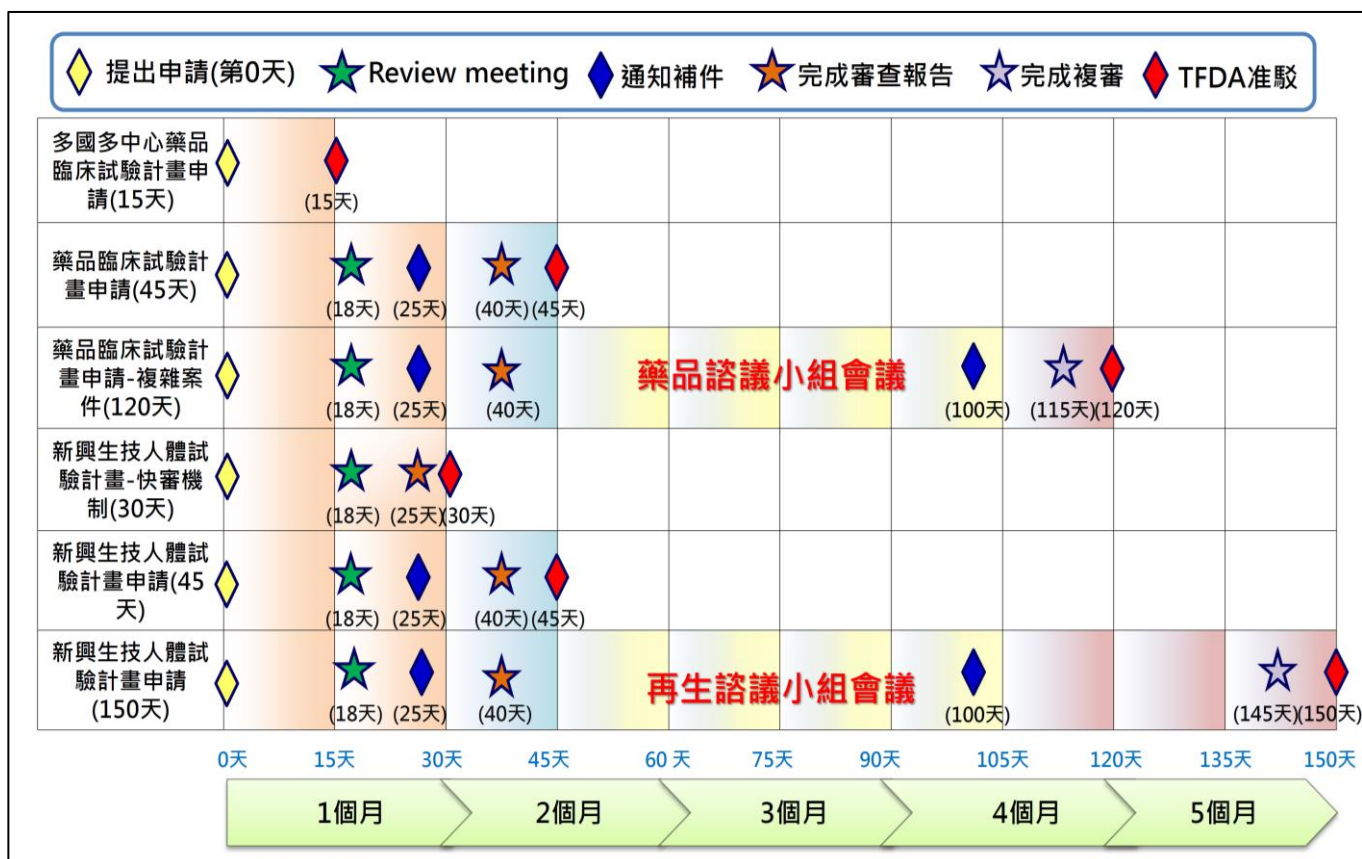
附圖一 人類細胞治療製劑臨床試驗計畫申請及審查作業流程圖



- #1：申請者得於臨床試驗計畫送件前，先向財團法人醫藥品查驗中心申請諮詢，確認檢附資料之完整性後，再向食品藥物管理署提出申請。詳見 106 年 1 月 17 日衛授食字第 1051413931 號公告。
- #2：基於風險管理原則，技術性資料審查後，將視個案複雜度及風險高低，決定是否提送本署諮議小組討論。有關細胞治療產品臨床試驗計畫快審機制適用對象及說明，詳見 106 年 8 月 10 日衛授食字第 1061405535 號公告。
- #3：考量試驗風險程度及為確保受試者權益，人類細胞治療臨床試驗結案報告備查案，以逐案執行 GCP 實地查核為原則。必要時本署亦將視情況於試驗報告完成前啟動 GCP 實地查核。
- #4：人類細胞治療臨床試驗申請時應檢附國內人體細胞組織優良操作規範查核作業以一併排定 GTP 訪查，GTP 訪查結果如未及併臨床試驗計畫同意執行函核發，將另行函復。惟申請者應注意須待 GTP 訪查結果通過後始得於該受訪查場所執行該臨床試驗之細胞操作。

附圖二 人類細胞治療製劑臨床試驗計畫審查時程表

- 各類型藥品臨床試驗計畫申請審查時程如下圖所示（人類細胞治療/基因治療製劑臨床試驗計畫案，依新興生技人體試驗計畫案辦理）：



※上表所示天數不包含補件時間。

※審查時間將視諮詢委員進度及案件資料完整性彈性調整。

附件一 申請人類細胞治療製劑臨床試驗計畫案應檢附資料

- 1. 申請公文（公文應敘明申請事由、試驗計畫資訊，含試驗醫院、試驗主持人、試驗名稱、計畫書編號、試驗類別（學術研究或查驗登記用）等，並載明所檢送文件內容及各項文件之版本日期）。
- 2. 人民申請案—案件類別表。
- 3. 人民申請案—案件基本資料表（案件類別表及案件基本資料表請至本署網頁>業務專區>藥品>臨床試驗(含 BE 試驗)專區>臨床試驗相關表單及清單統計下載）。
- 4. 光碟電子檔目錄（格式如附件四）。
- 5. 藥商執照影本（申請者若為醫院，請附醫院證明。若委由受託研究機構提出申請，須檢附試驗委託者之藥商執照影本及委託書）。
- 6. 倫理審查委員會同意臨床試驗證明文件，或請說明是否為平行送審案。
- 7. 若有國外上市證明，或國外衛生主管機關、國外倫理審查委員會同意進行臨床試驗證明，請檢附之。
- 8. 送件前諮詢國內法規單位相關紀錄（如有請提供）
- 9. 人類細胞治療製劑臨床試驗計畫內容摘要表（格式如附件五）。
- 10. 計畫書中文摘要（格式如附件六）。
- 11. 計畫書英文摘要（格式如附件七）。
- 12. 臨床試驗計畫書，請依據藥品優良臨床試驗準則辦理，須加註版本與日期，且須由試驗主持人簽名（格式如附件八）。
- 13. 提供者（donor）同意書，須加註版本與日期（如有請檢附）。
- 14. 受試者同意書，須加註版本與日期，且須由試驗主持人簽名（請參照 106 年 8 月 22 日衛授食字第 1061407372 號公告「藥品臨床試驗受試者同意書格式」，檔案下載請至本署網頁>業務專區>藥品>臨床試驗(含 BE 試驗)專區>臨床試驗相關表單及清單統計下載）。
- 15. 個案報告表（Case Report Form）。
- 16. 試驗主持人與協同研究人員之學經歷表（格式不限，可參考如附件九格式。須由試驗主持人簽名）及試驗主持人符合「人體試驗管理辦法」之相關訓練時數證明。
- 17. 臨床試驗可能之損害補償及相關文件（如：保險證明文件）。
- 18. 主持人手冊（Investigator Brochure），內容包含人類細胞治療製劑特性、製程與管控、非臨床試驗及臨床試驗資料、有關文獻報告等（資料準備請參考本基準第三章至第五章）。
- 19. 人類細胞治療製劑品質證明文件（如製造原料、最終產品檢驗規格成績書及產品安定性試驗等，必要時得要求檢送製造管制標準書、批次製造紀錄等，詳見本基準第三章及附件十四說明）。
- 20. 若為療效確認性試驗使用受試者自行填寫之評估量表作為主要療效指標，須檢附經確效認定（validated）之中文版量表。
- 21. 貨品進出口同意書申請書、查檢表及相關資料（需申請進口藥物、醫療器材、醫療儀器者；申請文件請詳見「藥品臨床試驗計畫之試驗用藥物進出口申請資料查檢表暨申請指引」）。

- 22.試驗用人體細胞治療製劑外盒、標籤之彩色照片或印刷擬稿。(如有請提供)
- 23.藥品臨床試驗計畫書審核規費(依「西藥及醫療器材查驗登記審查費收費標準」辦理)。
- 24.國內人體細胞組織優良操作規範查核作業自評表(請至本署網頁>便民服務>下載專區>GTP 相關表單下載)。
- 25.國內人體細胞組織優良操作規範查核作業基本資料表(請至本署網頁>便民服務>下載專區>GTP 相關表單下載)。
- 26.作業場所平面圖〔請標示各操作室用圖(含潔淨度分級)與設施設備、人流與物流(含物料試劑、人體細胞治療製劑及廢棄物流向)動向及空氣流向圖示〕。
- 27.國外主管機關認可之 GMP 證明文件。(如有請提供)

※備註：送審文件份數：紙本資料 1 份，光碟 2 份。

本署得視需要，要求檢送其他相關資料或加送份數。

有關紙本資料及電子檔資料之規格、裝訂及包裝建議，請詳見第二章「四、申請資料份數及資料裝訂建議格式」。

附件二 申請人類細胞治療製劑臨床試驗計畫變更案應檢附資料

◎ 說明：由於臨床試驗計畫變更案件類型繁多，以下僅列舉常見變更案件類型應檢附資料，未列載者，仍須依個案計畫實際變更內容辦理變更申請。必要時可能要求檢送其他相關資料或加送份數。

一、變更/修正計畫書

- 1. 申請公文，於公文中敘明變更或修正原由。
- 2. 人民申請案－案件類別表。
- 3. 人類細胞治療製劑臨床試驗計畫內容摘要表（如有修正）。
- 4. 變更摘要、緣由及可以辨識修改前後文字內容之比較文件（如：變更前後對照表）。
- 5. 新版計畫書（須由試驗主持人簽名）、新版計畫書中英文摘要（如有修正）。
- 6. 其他相關資料。
- 7. 藥品臨床試驗變更審查規費。

※資料份數：紙本資料 1 份、光碟 2 份

二、新增/修正受試者同意書

★依據 107 年 11 月 13 日衛授食字第 1071409079 號「公告委託中山醫學大學附設醫院等 35 家機構／法人辦理新藥品人體試驗計畫之審核」，受試者同意書修正案非經本部公告委託之機構／法人審核通過者，仍請依下列項目檢齊資料後送本署審查。

- 1. 申請公文（如有）、受試者同意書修正案申請表一式 2 聯（檔案下載請至本署網頁>業務專區>藥品>臨床試驗(含 BE 試驗)專區>臨床試驗相關表單及清單統計下載）。
- 2. 人民申請案－案件類別表。
- 3. 受試者同意書修正案檢核表（檔案下載請至本署網頁>業務專區>藥品>臨床試驗(含 BE 試驗)專區>臨床試驗相關表單及清單統計下載）。
- 4. 變更前後對照表。
- 5. 新版受試者同意書（附試驗主持人簽名）
- 6. 倫理審查委員會同意函（如有請提供）。
- 7. 其他參考資料。
- 8. 藥品臨床試驗變更審查規費。

※資料份數：紙本資料 1 份、光碟 1 份

三、變更試驗委託者、試驗申請者

- 1. 申請公文，由原試驗申請者提出或移轉前後雙方共同提出申請，並於公文中敘明移轉前後之對象。
- 2. 人民申請案－案件類別表。
- 3. 轉移委託關係證明文件，例如授權書或合約。
- 4. 涉及試驗委託者變更者，須檢附變更後試驗委託者之藥商執照影本。
- 5. 其他併辦變更資料（如有）。

6. 藥品臨床試驗變更審查規費。

※資料份數：紙本資料 1 份、光碟 2 份

四、新增/變更/終止試驗中心、試驗主持人

1. 申請公文。新增/變更試驗中心如有分院，請載明試驗實際執行地點(例如:○○醫院 XX 分院)；終止試驗中心請於公文中敘明原因。

2. 人民申請案－案件類別表。

3. 新試驗主持人之學經歷表及符合「人體試驗管理辦法」之相關訓練時數證明（終止試驗中心免附）。

4. 新試驗主持人於試驗計畫書之簽名頁（終止試驗中心免附）。

5. 其他併辦變更資料（如有）。

6. 藥品臨床試驗變更審查規費。

※資料份數：紙本資料 1 份、光碟 2 份

五、變更/更新試驗產品 CMC 資料或製造品質相關文件

1. 申請公文，於公文中載明該次變更案件類型，及是否涉及新增或變更成品製造廠場所。

2. 人民申請案－案件類別表。

3. 變更摘要、緣由及可以辨識修改前後文字內容之比較文件（如：變更前後對照表）。

4. 變更後之試驗產品相關技術性文件。

5. 藥品臨床試驗變更審查規費。

※資料份數：紙本資料 1 份、光碟 2 份

六、變更試驗目的

1. 申請公文，於公文中載明變更原因（例如：為查驗登記用變更為學術研究用，請於公文中說明未來是否不用於查驗登記申請）。

2. 人民申請案－案件類別表。

※資料份數：紙本資料 1 份、光碟 2 份

七、試驗相關通報（如：通報試驗偏差、主持人信函、定期安全性評估報告、獨立數據監測委員會審查結果、更新主持人手冊、通知中止/提前終止/終止試驗...等）

1. 申請公文。通報試驗中止或提前終止，請於公文中敘明原因。

2. 人民申請案－案件類別表。

3. 通報文件。

※資料份數：紙本資料 1 份、光碟 1 份

附件三 申請人類細胞治療製劑臨床試驗報告備查案應檢附資料

- 1.申請公文。
- 2.人民申請案-案件類別表（請至本署網頁>業務專區>藥品>臨床試驗(含 BE 試驗)專區>臨床試驗相關表單及清單統計下載）。
- 3.人類細胞治療製劑臨床試驗報告備查申請表（格式如附件十）。
- 4.光碟電子檔目錄（格式如附件四）。
- 5.台灣藥品臨床試驗資訊網狀態更新證明（如：狀態更新後之網頁列印頁面）。
- 6.試驗機構收案一覽表（格式如附件十一）
- 7.臨床試驗報告中、英文摘要（摘要報告格式可參考本署 92 年 4 月 14 日衛署藥字第 0920318552 號公告之「臨床試驗報告之格式及內容基準」）。
- 8.臨床試驗報告全文（請參考上述「臨床試驗報告之格式及內容基準」），須包含報告中所有表格、圖表、附檔（Appendix）、所有受試者之原始資料列表（data listing）及各試驗中心主持人或試驗委託者醫學負責人簽名頁。
- 9.衛生福利部及倫理審查委員會歷次核准公文影本（含貨品進出口核准公文）。
- 10.歷次核准版本之臨床試驗計畫書、計畫書中英文摘要及歷次修正前後對照表。
- 11.歷次使用版本之提供者（donor）同意書。（如有請提供）
- 12.歷次核准版本之受試者同意書。
- 13.歷次使用版本之個案報告表（Case Report Form）。
- 14.檢附試驗中使用於受試者的試驗產品檢驗成績書。
- 15.試驗產品外盒、標籤之實體彩色照片（含直接與間接包裝，且能清楚辨識標示內容）。
- 16.藥品臨床試驗報告書審查規費。

※備註：送審文件份數：紙本資料 5 份，光碟 7 份。

項目 8 試驗報告本文以外部分，以及項目 10-14 僅需檢送電子檔。

本署得視需要，要求檢送其他相關資料或加送份數。

有關紙本資料及電子檔資料之規格、裝訂及包裝建議，請詳見第二章「四、申請資料份數及資料裝訂建議格式」。

附件四 光碟電子檔目錄

一、 申請人類細胞治療製劑臨床試驗計畫案

※如有多個檔案者，請設資料夾

資料夾*或檔案名稱	第二層資料名稱	檔案備註
01_申請公文		
02_案件類別表		
03_案件基本資料表		
04_光碟電子檔目錄		
05_藥商執照影本	(舉例) 05-1 藥商執照影本 05-2 委託書	
06_倫理審查委員會核准證明文件	(舉例) 06-1 XX 醫院 IRB 核准函 06-2 ○○醫院 IRB 核准函	
07_國外核准證明文件		
08_人類細胞治療製劑臨床試驗計畫內容摘要表		
09_計畫書中文摘要		
10_計畫書英文摘要		
11_臨床試驗計畫書		
12_提供者 (donor) 同意書		
13_受試者同意書版本	(舉例) 13-1 ○○醫院 ICF_version1_Jan01_2018	
14_個案報告表		
15_試驗主持人與協同研究人員資格證明文件	(舉例) 15-1 ○○醫師 CV 15-2 ○○醫師 GCP 時數證明	
16_損害補償文件		
17_主持人手冊		
18_試驗產品品質證明文件		
19_受試者評估量表		
20_貨品進口同意書相關		
21_試驗產品外盒標籤		
22_繳費證明		
23_GTP 資料	23-1 自評表 23-2 基本資料表 23-3 作業場所平面圖 23-4 GMP 證明文件	

二、 申請人類細胞治療製劑臨床試驗報告備查案

※如有多個檔案者，請設資料夾

資料夾*或檔案名稱	第二層資料名稱	檔案備註
01_申請公文		
02_案件類別表		
03_人類細胞治療製劑臨床試驗報告備查申請表		
04_光碟電子檔目錄		
05_台灣藥品臨床試驗資訊網更新資訊證明		
06_試驗機構收案一覽表		
07_臨床試驗報告中英文摘要		
08_臨床試驗報告全文	(舉例) 08-1 臨床試驗報告本文 08-2 Appendix 08-3 Data listing	
09_衛生福利部及人體研究倫理審查委員會歷次核准公文影本		
10_歷次核准版本之計畫書及中英文摘要	(舉例) 10-1 歷次修正對照表 10-2 計畫書及摘要 version1_Jan01_2018 10-3 計畫書及摘要 version2_Feb02_2018	
11_歷次使用版本之提供者 (donor) 同意書		
12_歷次核准版本之受試者同意書	(舉例) 12-1 ○○醫院 ICF_version1_Jan01_2018	
13_歷次使用版本之個案報告表		
14_試驗產品之檢驗成績書		
15_試驗產品外盒標籤		
16_繳費證明		

附件五 人類細胞治療製劑臨床試驗計畫內容摘要表

試驗委託者：

計畫書編號：

申請日期：

產 品 資 料	
I 製劑名稱、細胞種類、使用途徑、劑量(細胞數)	
II 試驗名稱	
III 製造廠、國別	
IV 本臨床試驗為 <input type="checkbox"/> First-in-human trial Phase <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 其他	
V <input type="checkbox"/> 多國多中心 <input type="checkbox"/> 台灣多中心 <input type="checkbox"/> 台灣單中心	
VI 人類細胞治療製劑類似品上市情形 國內： <input type="checkbox"/> 已上市 (品名： 、上市日期： 、適應症：) <input type="checkbox"/> 查驗登記尚未申請 <input type="checkbox"/> 查驗登記申請中(請描述試驗階段：) 原產國： <input type="checkbox"/> 已上市 (品名： 、上市日期： 、適應症：) <input type="checkbox"/> 查驗登記尚未申請 <input type="checkbox"/> 查驗登記申請中(請描述試驗階段：) 其它國家： <input type="checkbox"/> 已上市 (品名： 、上市日期： 、適應症：) <input type="checkbox"/> 查驗登記尚未申請 <input type="checkbox"/> 查驗登記申請中(請描述試驗階段：)	
VII 本試驗用人類細胞治療製劑屬 <input type="checkbox"/> 自體(autologous) <input type="checkbox"/> 同種異體(allogeneic) <input type="checkbox"/> 新成分新藥 <input type="checkbox"/> 新適應症	
VIII 本臨床試驗用途 <input type="checkbox"/> 查驗登記用 <input type="checkbox"/> 學術研究用	
IX <input type="checkbox"/> 聯合人體研究倫理審查委員會審核通過 <input type="checkbox"/> 醫院人體研究倫理審查委員會審核通過 <input type="checkbox"/> 平行送審	
試 驗 內 容	
I 試驗醫院 試驗主持者 協同主持者	醫院/科別 姓名 姓名
II 試驗目的	
III 試驗預計執行期間	

IV 受試者數目 (預計人數/可評估人數) <input type="checkbox"/> 全球總人數：	
<input type="checkbox"/> 台灣總人數：	
V 試驗設計	<input type="checkbox"/> 對照(controlled) <input type="checkbox"/> 非對照(non-controlled) <input type="checkbox"/> 平行(parallel) <input type="checkbox"/> 交叉(cross-over) <input type="checkbox"/> 開放(open) <input type="checkbox"/> 單盲(single blind) <input type="checkbox"/> 雙盲(double blind) <input type="checkbox"/> 隨機(randomized) <input type="checkbox"/> 非隨機(non-randomized) <input type="checkbox"/> 較優性(superiority) <input type="checkbox"/> 不劣於(non-inferiority) <input type="checkbox"/> 相等性(equivalence) <input type="checkbox"/> 其他
VI 廠商聯絡人員/電話/傳真/E-Mail：	
VII 其他：	

附件六 人類細胞治療製劑計畫書中文摘要

計畫書編號：

一、計畫名稱：

二、目的：

三、試驗產品：

新成分新藥 新適應症

1. 製劑名稱：

2. 細胞種類：

3. 細胞來源：自體 同種異體

4. 劑量(細胞數)：

5 用法：使用途徑： 頻次：

四、產品發展階段：First-in-human trial Phase I II III IV 其他

五、試驗設計：

1. 對照：安慰劑
有效藥 (藥名、劑型、用法)
其他

非對照

2. 盲性：開放 評估者盲性 單盲 雙盲
雙虛擬 其他

3. 隨機分派：是 無

4. 平行 交叉 其他

5. 治療期間： 日 週 月 年

6. 劑量調整：強制性 選擇性 無

7. 多國多中心 台灣多中心 台灣單中心

六、評估指標：

1. 主要評估指標：

2. 次要評估指標：

七、參加試驗：

1. 主要納入條件：

2. 主要排除條件：

八、試驗程序：

九、併用治療：

1. 允許併用之醫療處置：

2. 禁止併用之醫療處置：

十、統計：

1. 主要試驗假說：較優性試驗
不劣於試驗
相等性試驗
其他

2. 樣本數： 納入試驗人數：
可評估人數：

3. 療效評估群體：意圖治療 依計畫書 其他
安全評估群體：意圖治療 依計畫書 其他
(附註：意圖治療：ITT ； 依計畫書：PP)
4. 療效/安全評估指標所採用之統計方法：

5. 期中分析：有 無

十一、試驗流程圖及/或評估時程表 (如有，請檢附)

Protocol Synopsis (Cell Therapy)

I. Protocol title:

II. Objectives:

III. Test Product:

1. Name:
2. Cell type:
3. Sources: autologous allogeneic
4. Dose(s):
5. Dosing schedule: administrative route:
frequency:

IV. Developmental phase: First-in-human trial Phase I II III IV Others

V. Study design:

1. Control: Placebo
 active (please specify name and dosage)
 Other
 Uncontrolled
2. Blinding: open-label evaluator blind single blind double blind
 double blind Other
3. Randomized: yes no
4. Parallel Cross-over Other
5. Duration of treatment: days weeks months years
6. Titration: forced optional none
7. Multi-national Multi-center (Taiwan) Single center

VI. Endpoints

1. Primary endpoint(s):

2. Secondary endpoints:

VII. Selection criteria:

1. Main inclusion criteria:

2. Main exclusion criteria:

VIII. Study procedures:

IX. Concomitant treatment:

1. Permitted:

2. Prohibited:

X. Statistics:

1. Primary hypothesis: superiority non-inferiority
equivalence other

2. Sample size: enrolled:
evaluable:

3. Efficacy population: ITT PP Others
Safety population: ITT PPOthers

4. Statistical method(s) for efficacy/safety evaluations:

5. Planned interim analysis: yes no

XI. Please attach flow chart and/or assessment schedule, if available.

附件八 人類細胞治療製劑臨床試驗計畫書結構

*以下為建議基本架構，可視試驗設計和產品特性增減章節

第一章、封面頁

第二章、摘要

第三章、目錄

第四章、縮寫與名詞定義之目錄

第五章、簡介

第六章、試驗目的

第七章、試驗計畫

一、試驗整體設計與規劃概論

二、試驗設計之探討及對照組之選擇

第八章、試驗族群的選擇

一、納入條件

二、排除條件

三、退出條件

第九章、臨床處置

一、臨床處置之執行

二、人類細胞治療製劑說明

三、受試者接受臨床處置之分配方法

四、人類細胞治療製劑劑量之選擇

五、個別受試者劑量之選擇及時間

六、盲性作業

七、以前及併用治療

第十章、療效及安全性指標

一、療效指標

二、安全性指標

三、其他指標

第十一章、數據之品質保證

第十二章、試驗計畫書中規劃之統計方法及樣本數之決定

一、統計與分析的規劃

二、樣本數之決定

第十三章、倫理

一、臨床試驗執行之倫理考量

二、受試者資料及受試者同意書

第十四章、參考文獻

第十五章、附錄

※ 說明事項：

1. 計畫書撰寫可以中文為主，專有名詞使用英文，亦可通篇以英文撰寫，英文計畫書必須有較詳細之中文摘要。可視試驗本身增減內容，例如若開放性試驗則可刪除盲性相關內容。
2. 內容填寫說明可參考本署 92 年 4 月 14 日衛署藥字第 0920318552 號公告之「臨床試驗報告之格式及內容基準」。

附件九 研究人員學經歷表

(參考使用)

臨床試驗計畫主持人及主要協同人員之學、經歷及其所受訓練之背景資料，每人填寫乙份。

類 別	<input type="checkbox"/> 主持人 <input type="checkbox"/> 主要協同人員				
姓 名		性 別		出生年月日	
學歷 (選其重要者填寫)					
學 校 名 稱	學 位	起 迄 年 月	科 技 專 長		
經歷 (請按服務時間先後順序填寫與現提計畫有關之經歷)					
服 務 機 構 及 單 位		職 稱	起 迄 年 月		
現任：					
曾任：					
近五年內曾參與之	相 關 研 究 計 畫	計 畫 名 稱	計 畫 內 擔 任 工 作	計 畫 支 援 機 關	起 迄 年 月
執行中之相關	研 究 計 畫	計 畫 名 稱	經 費	計 畫 支 援 機 關	起 迄 年 月
申請中之相關	研 究 計 畫	計 畫 名 稱	申 請 經 費	計 畫 支 援 機 關	起 迄 年 月
近五年相關之著作及研究報告名稱：(另紙繕附，不得超過兩頁)					
主持人簽章：			填表人簽章：		

(篇幅不足，請自行複製)

附件十 人類細胞治療製劑臨床試驗報告備查申請表

試驗委託者：

計畫書編號：

申請日期：

產 品 資 料		
I 製劑名稱		
II 試驗計畫名稱		
III 製造廠、國別		
IV 本署核准相關文件	本署發文日期及文號	計畫書編號
(一)臨床試驗計畫書核准文件		
(二)臨床試驗計畫書變更核准文件		
(三)本案查驗登記案號及現況		
V 本臨床試驗為 Phase <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 其他； 是否為 <input type="checkbox"/> 樞紐性試驗 或 <input type="checkbox"/> First in human 試驗		
VI 人類細胞治療製劑類似品上市情形		
國內： <input type="checkbox"/> 已上市 (品名： 、上市日期： 、適應症：)		
<input type="checkbox"/> 查驗登記尚未申請		
<input type="checkbox"/> 查驗登記申請中(請描述試驗階段：)		
原產國： <input type="checkbox"/> 已上市 (品名： 、上市日期： 、適應症：)		
<input type="checkbox"/> 查驗登記尚未申請		
<input type="checkbox"/> 查驗登記申請中(請描述試驗階段：)		
其它國家： <input type="checkbox"/> 已上市 (品名 、上市日期： 、適應症：)		
<input type="checkbox"/> 查驗登記尚未申請		
<input type="checkbox"/> 查驗登記申請中(請描述試驗階段：)		
VII 本試驗用人類細胞治療製劑		
<input type="checkbox"/> 屬新成分新藥 <input type="checkbox"/> 屬新適應症		
1.細胞種類：		
2.細胞來源： <input type="checkbox"/> 自體 <input type="checkbox"/> 同種異體		
3.劑量(細胞數)：		
4.用法：使用途徑： 頻次：		
試 驗 內 容		

I <input type="checkbox"/> 多國多中心 <input type="checkbox"/> 台灣多中心 <input type="checkbox"/> 台灣單中心	
II 試驗醫院	醫院/科別
試驗主持者	姓名
協同主持者	姓名
III 試驗目的	
VI 試驗執行期間	
IV 受試者數目（預計人數/可評估人數） <input type="checkbox"/> 全球總人數：	
<input type="checkbox"/> 台灣總人數：	
VI 試驗結果	
VII 嚴重不良反應通報件數及其摘要：	
VIII 廠商聯絡人員/電話/傳真/E-Mail：	
IX 其他：	

附件十一 試驗機構收案一覽表

計畫編號							
計畫名稱							
試驗委託者							
受託研究機構							
項目 試驗機構 (機構代碼)	受試者 篩選人數	受試者 納入人數	受試者 完成人數	受試者 中途退出 人數	不良事件(AE) 發生件數 (共 x 件/x 人)	嚴重不良事件 (SAE)發生件 數 (共 x 件/x 人)	未預期嚴重 藥品不良反 應(SUSAR)發 生件數 (共 x 件/x 人)
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
6.							
7.							
8.							
總計							

附件十二 人類細胞治療製劑相關特殊傳染病控管

	檢 驗 (Testing)								篩 選 (Screening)		
	人類免疫缺乏病毒 (HIV)	C型肝炎病毒 (HCV)	B型肝炎病毒 (HBV)	人類T細胞白血病毒 (HTLV)	巨細胞病毒 (Cytomegalo virus)	梅毒螺旋菌 (Treponema pallidum)	披衣菌 (Chlamydia trachomatis)	淋病球菌 (Neisseria gonorrhoea)	HIV 與肝炎高危險率	退化性海綿狀腦病變 (CJD screen)	肺結核篩檢 (TB screen)
一、人類自體細胞	△	△	△	△					△		
二、同種異體細胞											
1. 體細胞/幹細胞	○	○	○	△	△	○			○	○	○
2. 其他生殖組織 (包括 donor)	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○

○：必須執行

△：視情況而定。例如：若富含白血球活細胞之細胞或組織，應檢測細胞相關傳染性病原體，包括人類嗜T淋巴球病毒、巨細胞病毒。自體細胞若無檢驗需標明「未完整篩檢病原，請注意生物危害」。

附件十三 申請免除非臨床試驗特定項目應檢附資料

若欲進行的人類細胞治療製劑臨床試驗已有相關的臨床使用經驗，包含依「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」以細胞治療技術施用於病人之經驗，或有類似產品的人體試驗執行紀錄，則計畫主持人可以提供該製劑或類似產品具一定品質之臨床安全及療效報告、臨床文獻(例如，經 peer-review 之期刊)，以及與試驗產品之銜接性資料(例如，細胞表面抗原的種類及表現量、活性、賦形劑...等)，以申請免除非臨床試驗特定項目之執行。前述銜接性資料建議應參照下表清楚說明：

項目	說明
文獻基本資訊	編號
	文獻標題(Title)
	期刊名稱(Journal)
	刊登年份(Year)
	文獻被引用次數(Citation number)
細胞基本資訊	來源器官/組織
	自體/異體
	表面標記
	純度
	體外培養
	體外培養代數
試驗基本資訊	受試者人數
	劑量
	療程
	投予途徑
	安全性資訊
	療效資訊
申請者自評	細胞相似度(0~100%)
	評估細胞相似度之依據及論述
	試驗相似程度(0~100%)
	評估試驗相似程度之依據及論述
	欲取代/支持的非臨床藥毒理資訊

附件十四 人類細胞治療製劑臨床試驗申請技術性資料審查重點表

技術性資料審查項目	備註	說明
第三章、製程與管控 (Quality and Manufacturing Aspects)		
壹、製造與特性資料		
一、製造原料 (Starting and raw materials)		
(一) 細胞 (Cells)	○	<ol style="list-style-type: none"> 1. 應說明細胞之種類，例如體細胞、成體幹細胞或胚胎幹細胞。 2. 提供細胞來源說明，例如自體細胞或同種異體細胞；造血幹細胞、神經細胞或T細胞...等。 3. 應檢附提供者 (donor) 同意書，以確保來源合法性。 4. 應檢附提供者合適性證明，例如提供者之篩檢結果。其所須進行之篩選及檢驗項目，請參考本基準附件十二「人類細胞治療製劑相關特殊傳染病控管」。
(一) 2.細胞庫系統 (Cell banking system for established cell lines)	△	<p>細胞庫系統包含種源細胞庫(Master Cell Bank)以及工作細胞庫(Working Cell Bank)。</p> <p>當需要建立細胞庫時，則應提供使用在產品製造時之細胞庫系統之來源、培養歷史、變異、特性鑑定與外來汙染物之檢測結果。</p>
(二) 試劑 (Reagents)	○	<p>應提供製造產品時使用的所有試劑之下列資訊：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 成分的最終濃度 • 來源：供應商 • 試劑的品質： <ul style="list-style-type: none"> 應使用臨床用(clinical grade)或藥典等級，若無臨床用(clinical grade)或藥典等級，請說明理由並檢附檢驗成績書(COA)，必要時可能要求額外之品質檢測 • 檢驗成績書COA

技術性資料審查項目	備註	說明
		<ul style="list-style-type: none"> • 人類與動物來源成分之品質管控
(三) 賦形劑 (Excipients)	○	<ol style="list-style-type: none"> 1. 列出所有在最終產品內非活性成分(賦形劑)與其最終濃度。 2. 應使用藥典等級之賦形劑。 3. 應提供檢驗規格、分析方法以及檢驗成績書。 4. 如無人體使用經驗，則須提供完整之化學、製造與管制以及臨床前藥毒理相關科學性文件，以支持人體使用之安全性及有效性。
(四) 儀器設備 (Equipment)	○	<p>應表列出製造細胞製劑時使用的所有儀器設備，例如細胞分離器材。並提供各種儀器設備的下列資訊：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 供應商 • 品質相關文件
二、人類細胞治療製劑的製造與製程管控 (Manufacturing process and in process control)		
(一) 細胞之製備 (Cell preparation procedures)	○	<p>應提供產品的製造程序，包含：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 細胞採集及處理程序 2. 細胞培養 3. 最終採收 4. 製程時間(細胞採集至最終採收所使用之時間)與中間物儲存時間及條件(若細胞製劑使用於病人前先經冷凍保存程序) 5. 細胞修飾(若包含可能的物理、化學或基因修飾等程序) 6. 複合性細胞製劑(若細胞合併 device/scaffold..等) 7. 最終配方 8. 放射線處理
貳、分析方法		

技術性資料審查項目	備註	說明
一、微生物檢測(Microbiological Testing)	○	1. 無菌試驗(Sterility) 2. 黴漿菌(Mycoplasma) 3. 外來病原檢測(Adventitious agent testing)，詳細之檢測項目請參考本基準說明。
二、鑑別 (Identity)	○	應鑑別其細胞基因型(genotype)以及表現型(phenotype)。對於複合性細胞製劑，非細胞之組成如支架等也應根據其原料特性執行鑑別檢測。
三、純度 (Cell purity)	○	1. 與效能相關的細胞族群、其他細胞汙染物、活細胞/死細胞比例應列入細胞製劑放行規格中，並訂定可以接受之標準。 2. 不純物(Impurities) <ul style="list-style-type: none"> • 產品本身的細胞聚集(aggregates)、細胞死亡(dead cells)或細胞降解的碎片(degradation)。 • 製程中所產生的不純物，例如製程中所使用之外加試劑成分之殘留量。 • 不純物允收標準(acceptable criteria)：若藥典有規定就依照藥典，若藥典無相關規定，由申請者自行檢測及提供訂定此允收標準的合理性說明。
四、效價 (Potency)	○	應實施一個體內檢測(<i>in vivo</i> assay)或體外檢測(<i>in vitro</i> assay)的效價分析，來測量適當的生物活性。且這些分析方法應經過確效。
五、存活率 (Viability)	○	應制訂存活率的最低放行標準(minimum release criteria)。
六、細胞數量/劑量 (Cell Number/Dose)	○	產品檢測和放行條件中，應包括產品中存活細胞、及有效細胞的最低數目。
七、致瘤性 (Tumorigenicity)	△	1. 細胞不經繼代培養或雖經繼代培養但已有長久之人體使用經驗證明其無致瘤性，可視情形免除此一評估。 2. 當細胞製劑在體外繼代培養時，可能導致基因的不穩定性而產生致瘤性風險，應於早期臨床試驗階段證明其無致瘤性風險。 3. 幹細胞製劑進行細胞擴增或分化時，其分化的效率無法達到百分之百且純化過程無法

技術性資料審查項目	備註	說明
		有效移除未分化之細胞，這些未分化完全的細胞植入體內可能導致形成腫瘤。故應於早期臨床試驗階段證明其無致瘤性風險。
參、最終產品的放行檢測 (Final Product Release Testing)	○	計畫主持人應對每批產品應實施最終產品放行檢測。計畫主持人應以表格方式列出所擬定的最終產品規格，含檢測項目、檢測方法及允收標準(acceptance criteria)。檢測項目應至少包括安全性、純度、效價與鑑別。
肆、批次分析結果 (Batch Analysis)	○	應驗證不同批次間人類細胞治療製劑之製程一致性。對於早期之臨床試驗，採取較為彈性之作法，可提供預試驗之結果來證明製程再現性。
伍、產品的安定性試驗 (Product Stability)		
一、製程中的安定性檢測 (In-process stability testing)	△	若細胞製劑經低溫冷凍保存階段應在適當的時段實施安定性檢測。
二、最終產品的安定性檢測 (Final product stability testing)	○	應提供數據證明產品從調配至病人使用期間可保持安定，以建立有效期限。
陸、其他議題 (Other Issues)		
一、產品追蹤、標示 (Product Traceability and Labeling)	○	應建立提供者 (donor) 與接受者間的完整追蹤系統。
二、比較性試驗 (Comparability)	△	臨床試驗批次如有涉及製程變更，應探討批次間是否具相當的品質，而一旦產品無法以品質來證明其可比性時，必要時須以非臨床試驗或臨床數據來佐證。
柒、人體細胞治療製劑之製造與運送規範 (GTP/GMP)	○	人類細胞治療製劑之檢體採集及製造場所製造作業應符合人體細胞組織優良操作規範。
第四章、非臨床試驗 (Nonclinical Studies)		
壹、藥理試驗 (Pharmacology)	○	應針對細胞的特性、功能及標的等進行檢測。

技術性資料審查項目	備註	說明
主藥效學試驗 (Primary pharmacodynamics) 次藥效學試驗 (Secondary pharmacodynamics)		動物體內有效性試驗應選擇適當的動物或相關的疾病模式 (disease model) 來進行療效驗證 (proof of concept)。 若欲進行的人體試驗已有先前相關的臨床使用經驗，或其相似的人體試驗已經進行過，則計畫主持人可以提供已發表的文獻取代非臨床試驗資料，其應檢附資料詳附件十三。
貳、安全性藥理試驗 (Safety pharmacology)	△	某些細胞的特性或移植部位可能會影響重要的生理功能，然若欲進行的人體試驗已有先前相關的臨床使用經驗，或其相似的人體試驗已經進行過，顯示不會影響重要的生理功能，則計畫主持人可以提供已發表的文獻取代非臨床安全性藥理試驗資料。
參、細胞的動力學、遷移及持續性 (Kinetics, Migration, Persistence)	△	一般小分子藥動探討的 ADME 研究並不完全適用於人類細胞治療製劑，但仍應探討細胞進入體內後的表現、組織分布、存活率、持續性以及植入後與組織器官之相互作用等特性的變化。
肆、安全性試驗 (Toxicology)		
單劑量及重複劑量安全性試驗 (Single and repeated dose toxicity studies)	○	臨床前安全性評估，應依預期人體治療方式選擇適當的動物模式來執行單次或重複劑量投予之安全性評估。 若欲進行的人體試驗已有先前相關的臨床使用經驗，或其相似的人體試驗已經進行過，則計畫主持人可以提供已發表的文獻取代非臨床安全性試驗資料。
局部耐受性試驗 (Local tolerance studies)	△	試驗的需要與否應依個案而定。
致瘤性試驗 (Tumorigenicity)	△	若人體試驗使用含有幹細胞的試驗產品，應考慮其可能致瘤性 (tumorigenicity) 的疑慮。
基因安全性試驗 (Genotoxicity studies)	△	一般的人類細胞治療製劑不必執行此試驗，除非細胞產生的活性物質與 DNA 直接作用。
生殖安全性試驗	△	試驗的需要與否應依個案而定。

技術性資料審查項目	備註	說明
(Reproductive studies)		
免疫原性及免疫毒性試驗 (Immunogenicity and Immunotoxicity)	△	除非是自體之體細胞治療，若人體試驗所使用的細胞為同種異體細胞，皆應針對抗原性與免疫毒性進行非臨床安全性試驗與評估。
第五章、臨床 (Clinical)		
1. 試驗之背景、理論基礎及預期價值	○	執行人體試驗前，應提供適當的非臨床試驗研究資料。若已有相關人體試驗或使用經驗的資料，也應提供。
2. 試驗設計	○	此部分審查除試驗可行性及合理性外，亦著重在受試者之權益維護。
3. 試驗族群	○	應符合我國細胞治療法規之適用範圍。
4. 納入及排除條件	○	
5. 使用細胞的種類與收集細胞過程	○	應載明細胞收集方法及是否牽涉新醫療技術或新醫療器材的使用。
6. 劑量之選用、投與方式及治療時間	○	應說明用法用量的理論基礎與依據。
7. 受試者安全考量及維護	○	包括安全性評估與維護受試者安全的完整計畫
8. 併用藥物或治療	○	如:是否需要併用免疫抑制劑，併用藥物或治療有無伴隨之安全性考量。
9. 試驗指標之選擇 (Endpoints)	○	視試驗目的及研發階段角色而定，包含療效與安全性指標。
10. 其他研究	△	如:是否附加追蹤體內細胞的分佈與細胞功能持續時間的研究。
*備註		
○：需檢附資料 △：是否需檢附資料視個案而定		