

「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準」修正對照表

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
第一章 總則	第一章 總則	
貳、定義	貳、定義	
<p><b>人類細胞治療產品 (Human Cell Therapy Products)</b></p> <p>本基準所稱人類細胞治療產品 (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。</p> <p>異種異體 (xenogeneic) 之細胞治療不在此基準範圍內規範。</p>	<p><b><u>一、人類細胞治療產品 (Human Cell Therapy Products)</u></b></p> <p>本基準所稱人類細胞治療產品 (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。</p> <p><b><u>二、最小操作 (Minimal Manipulation)</u></b></p> <p><u>對於人類細胞治療產品的細胞製造或操作過程，不經體外細胞培養程序，且操作過程不改變細胞原有的生物特性，稱為最小操作 (Minimal manipulation)。</u></p> <p><u>裁切 (cutting)、研磨 (grinding)、塑型 (shaping)、離心 (centrifugation)、細胞分離 (cell separation)、濃縮 (concentration) 或純化 (purification)、選擇性移除週邊血之 B 細胞、T 細胞、癌細胞 (malignant cells)、紅血球 (red blood cells) 或血小板 (platelets)、浸潤於抗生素或抗菌液 (soaking in antibiotic or</u></p>	<p>1. 修改條號。</p> <p>2. 實際審查不因是否為最小操作或同源使用而有所差異。故僅針對細胞來源 (自體或同種異體) 進行定義區分，刪除有關細胞處理及使用目的之「最小操作」及「同源使用」定義。</p>

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
	<p><u>antimicrobial solutions)、滅菌 (sterilization)、輻射照射 (irradiation)、過濾 (filtering)、冷凍乾燥 (lyophilization)、冷凍 (freezing)、冷凍保存 (cryopreservation) 等操作程序仍屬於最小操作範圍。</u></p> <p><u>例如：</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><u>1. 自周邊血液幹細胞/前驅細胞選擇出 CD34+ 細胞，不經過體外細胞培養，即回輸回病人體內的操作程序。</u></li> <li><u>2. 自一細胞混合族群中以密度梯度分離移除特定細胞後，不經過體外細胞培養，即回輸回病人體內的操作程序。</u></li> </ol> <p><b><u>三、同源使用 (Homologous Use)</u></b></p> <p><u>捐贈者的細胞或組織物用來修護 (repair)、重建 (reconstruction)、替代 (replacement) 或補充 (supplementation) 受試者的細胞或組織物，而該細胞或組織物用在受試者的功能與捐贈者相同者稱之。</u></p> <p><u>例如：</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><u>1. 從病人自體取出髂嵴移植骨 (iliac crest bone autograft) 再放入病人之脊椎 (spine)，目的為使脊椎長出新的骨頭。</u></li> <li><u>2. 異體股骨 (allograft femur) 用來修復腰椎 (lumbar spine) 受損病人，目的為使腰椎</u></li> </ol>	

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
	<p><u>長出新的骨頭。</u></p> <p>3. <u>非同源使用 (Non-Homologous Use)：例如異體脂肪間葉幹細胞 (adipose derived stem cells, ADSC) 植入骨頭支架 (bone scaffold) 用來填充或修復因手術產生的骨裂縫間隙 (bony voids)。</u></p>	
參、適用範圍	參、適用範圍	
<p>一、人類細胞治療產品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產品使用於人體之安全性及療效較現行之治療方法更為優異，或此產品配合現行療法使用，預期可提升治療之效果。</p> <p>二、禁止進行涉及或會影響人類生殖遺傳功能之細胞療法，包括以個人的體細胞核<u>植</u>入去核的卵細胞，或以其他方法複製人類個體。</p> <p>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。</p> <p>四、<u>若申請人類細胞治療產品臨床試驗時，已有先前該產品的人體使用經驗，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</u></p>	<p>一、人類細胞治療產品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產品使用於人體之安全性及療效較現行之治療方法更為優異，或此產品配合現行療法使用，預期可提升治療之效果。</p> <p>二、禁止進行涉及或會影響人類生殖遺傳功能之細胞療法，包括以個人的體細胞核<u>殖</u>入去核的卵細胞，或以其他方法複製人類個體。</p> <p>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。</p>	<p>1. 酌修文字。</p> <p>2. 因應「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」之細胞治療技術管理政策實施而增訂說明。</p>

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p><u>產品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。</u></p>		
<p><b>第二章 申請與審查作業程序</b></p>	<p><b>第二章 申請與審查作業程序</b></p>	
<p>貳、申請程序與應檢附文件</p>	<p>貳、申請程序與應檢附文件</p>	
<p>一、送件前諮詢</p> <p>申請機構<u>得</u>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（11561 台北市南港區昆陽街 161-2 號，以下簡稱本署）提出申請，以避免因送件後資料不全而延宕案件審理時間。</p> <p>二、申請機構於送件前，必須至「台灣藥品臨床試驗資訊網 (<a href="http://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/">http://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/</a>)」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。</p> <p>三、申請應檢附文件</p> <p>申請執行人類細胞治療產品臨床試驗，原則與申</p>	<p>一、送件前諮詢</p> <p>申請機構<u>應</u>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（11561 台北市南港區昆陽街 161-2 號，以下簡稱本署）提出申請，以避免因送件後資料不全而延宕案件審理時間。</p> <p>二、申請機構於送件前，必須至「台灣藥品臨床試驗資訊網(<a href="http://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/">http://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/</a>)」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。</p> <p>三、申請應檢附文件</p> <p>申請執行人類細胞治療產品臨床試驗，原則與申請藥品臨床試驗計畫程序相同，請依本基準備齊</p>	<p>1. 依 106 年 1 月 17 日衛授食字第 1051413931 號公告修正人類細胞治療產品臨床試驗計畫申請程序修訂文字。</p> <p>2. 修正對應附件編號。</p> <p>3. 「感染性生物材料管理及傳染病人檢體採檢辦法」業於 103 年 3 月 10 日衛生福利部部授疾字第 1030100208 號令修正並更名為「感染性生物材料管理辦法」。</p>

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p>請藥品臨床試驗計畫程序相同，請依本基準備齊相關文件，向本署提出申請（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」）：</p> <p>（一）申請人類細胞治療產品臨床試驗計畫案應檢附資料詳如附件一。</p> <p>（二）人類細胞治療產品其「產品製程與管控」、「非臨床試驗」、及「臨床試驗資料」的準備，請參考本基準第三章至第五章規定，及「人類細胞治療產品臨床試驗申請技術性資料審查重點表」（附件<u>十四</u>）。</p> <p>（三）實驗室操作應遵守「<u>感染性生物材料管理辦法</u>」相關規定。</p> <p>（四）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。</p>	<p>相關文件，向本署提出申請（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」）：</p> <p>（一）申請人類細胞治療產品臨床試驗計畫案應檢附資料詳如附件一。</p> <p>（二）人類細胞治療產品其「產品製程與管控」、「非臨床試驗」、及「臨床試驗資料」的準備，請參考本基準第三章至第五章規定，及「人類細胞治療產品臨床試驗申請技術性資料審查重點表」（附件<u>十五</u>）。</p> <p>（三）實驗室操作應遵守「<u>感染性生物材料管理及傳染病人檢體採檢辦法</u>」相關規定。</p> <p>（四）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。</p>	
參、審查作業與試驗管理	參、審查作業與試驗管理	
<p>一、審查作業程序</p> <p>人類細胞治療產品臨床試驗計畫之申請及審查作業流程詳如附圖一。</p> <p><u>二</u>、試驗施行期間之監督及嚴重不良事件之通報</p> <p>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。</p> <p>通報方式：<u>請至全國藥物不良反應通報中心</u>（<a href="http://adr.fda.gov.tw/">http://adr.fda.gov.tw/</a>）進行通報，<u>相關通報須知</u></p>	<p>一、審查作業程序</p> <p>人類細胞治療產品臨床試驗計畫之申請及審查作業流程詳如附圖一。</p> <p><u>二</u>、<u>經本署認定同時符合以下四個條件之細胞治療產品，本署得調整審查程序，其餘細胞治療產品則應符合本基準規定。</u></p> <p><u>（一）符合最小操作定義；</u></p> <p><u>（二）同源使用；</u></p> <p><u>（三）不與其他產品合併使用（包含其他細胞、</u></p>	<p>1. 實際審查不因是否為最小操作或同源使用而有所差異。故刪除有關調整審查程序之說明。</p> <p>2. 全國藥物不良反應通報中心網址已更新，並以線上通報為主，故修訂說明文字。</p> <p>3. 修正對應附件編號。</p>

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p><u>請參照「臨床試驗通報表格填寫須知」(請至)本署網頁&gt;業務專區&gt;通報及安全監視專區&gt;通報表及通報須知&gt;藥品下載)。</u></p> <p><u>三、試驗完成後之管理</u></p> <p>申請機構於試驗完成時，應作成試驗報告，報請本署備查。申請人類細胞治療產品臨床試驗報告備查案應檢附資料，詳如附件<u>四</u>。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。</p>	<p><u>藥品與醫療器材…等)；</u></p> <p><u>(四)不會引起身體系統性影響 (a systemic effect) 或非藉由活細胞之代謝活性而產生作用；或雖有系統性影響，但細胞產品使用於自體、1 等或 2 等親屬或生殖使用。</u></p> <p><u>三、試驗施行期間之監督及嚴重不良事件之通報</u></p> <p>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。</p> <p>通報方式：<u>請填寫藥物不良反應通報表格 (附件九)，以線上通報或 E-mail (adr@tdrf.org.tw) 方式，通報至全國藥物不良反應通報中心 (<a href="http://medwatch.fda.gov.tw/">http://medwatch.fda.gov.tw/</a>)。</u></p> <p><u>四、試驗完成後之管理</u></p> <p>申請機構於試驗完成時，應作成試驗報告，報請本署備查。申請人類細胞治療產品臨床試驗報告備查案應檢附資料，詳如附件<u>二</u>。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。</p>	<p>4. 修改條號。</p>
<p><b>第三章 臨床試驗審查基準-製程與管控</b></p>	<p><b>第三章 臨床試驗審查基準-製程與管控</b></p>	<p>-</p>
<p>壹、製造與特性資料</p>	<p>壹、製造與特性資料</p>	<p>-</p>
<p>一、製造原料</p>	<p>一、製造原料</p>	<p>-</p>
<p>(一)細胞</p>	<p>(一)細胞</p>	<p>-</p>

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p>1.自體細胞 (autologous cells) 與 (或) 同種異體細胞 (allogeneic cells) :</p> <p><u>(1)</u> 細胞來源：組織與細胞類型。</p> <p><u>(2)</u> Mobilization protocol:細胞是否在捐贈者體內驅動 (mobilized) 或活化 (activated)。</p> <p><u>(3)</u> 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，需描述運送的條件。</p> <p><u>(4)</u> 捐贈者篩檢：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。<u>捐贈者應實施的特定病原篩選 (donor screening) 與檢驗 (donor testing) 項目，可參考並依循捐贈者合適性判定相關規範。選擇捐贈者細胞之標準及各項特定病原之檢驗如下列說明：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>自體細胞：</u> <u>使用自體的細胞因無傳染疾病給自身之虞，可不需進行捐贈者合適性判定，並非代表不需進行捐贈者篩選或檢測，這些資料係非作為「判定」捐贈者合適性之用，乃為保護接觸者的安全和製造環境的風險管控。是以仍</u></li> </ul>	<p>1.自體細胞 (autologous cells) 與 (或) 同種異體細胞 (allogeneic cells) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>細胞來源：組織與細胞類型。</u></li> <li>• <u>Mobilization protocol:細胞是否在捐贈者體內驅動 (mobilized) 或活化 (activated)。</u></li> <li>• <u>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，需描述運送的條件。</u></li> <li>• <u>捐贈者篩檢：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。選擇捐贈者細胞之標準及各項特定病原之檢驗的說明應包括 (但不限於) 下列項目：</u> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>(1) 自體細胞：</u> 若接受自體細胞治療之病人本身未實施特定病原篩選 (<u>donor screening</u>) 與檢驗 (<u>donor testing</u>) 或其檢體經<u>檢測</u>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</li> </ul> </li> </ul>	<p>1. 修改編號方式使前後文一致。</p> <p>2. 依現行「人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準」修訂，使內容一致。又為配合再生醫療製劑管理條例子法規修訂，故以「捐贈者合適性判定相關規範」說明。</p> <p>3. 修正對應附件編號。</p> <p>4. 酌修文字。</p>

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p><u>須進行捐贈者篩或檢測，以評估捐贈者細胞或組織是否有傳染疾病的風險，才能適當管理。</u></p> <p>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<u>檢驗</u>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。<u>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」。</u></p> <p>● <u>同種異體細胞：</u> 細胞來源為同種異體 (allogeneic) 之細胞或組織物，應記錄捐贈者的血清類型、診斷及臨床病史，應對捐贈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</p>	<p>細胞製造或操作者。</p> <p><u>(2) 同種異體細胞：</u> 細胞來源為同種異體 (allogeneic) 之細胞或組織物，應記錄捐贈者的血清類型、診斷及臨床病史，應對捐贈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) 感染與肝炎高危險率、退化性海綿狀腦病變 (CJD) 以及肺結核；檢驗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) <u>表面抗原 (HBsAg) 與核心抗原的抗體 (anti-HBc)</u>、C 型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV)、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、梅毒 (treponema pallidum) 以及其他相關特定病原，所需的特定項目，可參考<u>附件十四</u>「人類細胞治療產品相關特殊傳染病控管」。且應採用已核准上市之血液篩檢試劑及儀</p>	



107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p>(human immunodeficiency virus, HIV) 感染與肝炎高危險率、退化性海綿狀腦病變 (CJD) 以及肺結核；檢驗<b>病原</b>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)、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、梅毒 (treponema pallidum) 以及其他相關特定病原，<u>若捐贈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</u>。所需的特定項目，可參考「人類細胞治療產品相關特殊傳染病控管」(<u>附件十三</u>)。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。<u>若採用十大醫藥先進國核准，而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</u></p>	<p>器來進行此類特定病原的檢驗。 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，應對捐贈母親實施相關的檢驗。</p>	

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p><u>適用性。</u></p> <p>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。</p> <p>當使用臍帶血或其他源自於母體的組織時，應對捐贈母親實施相關的檢驗。</p>		

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p>2. 細胞庫系統：</p> <p>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<u>檢測</u> (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<u>檢測</u>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</p>	<p>2. 細胞庫系統：</p> <p>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<u>測試</u> (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<u>測試</u>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</p>	<p>修正說明</p> <p>酌修文字。</p>

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p>Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin」。</p> <p>(1) 種源細胞庫：</p> <p>應詳述種源細胞庫的特性，包括合適的<u>檢測</u>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<u>檢測</u>以證實下列事項：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 產品的微生物特性：包括無菌性、黴漿菌、及外來病毒的體內 (<i>in vivo</i>) 與體外 (<i>in vitro</i>) <u>檢測</u>。</li> <li>• 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，可參考附件十四「人類細胞治療產品相關特殊傳染病控管」。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<u>檢測</u>。</li> <li>• 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</li> </ul>	<p>Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin」。</p> <p>(1) 種源細胞庫：</p> <p>應詳述種源細胞庫的特性，包括合適的<u>測試</u>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<u>測試</u>以證實下列事項：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 產品的微生物特性：包括無菌性、黴漿菌、及外來病毒的體內 (<i>in vivo</i>) 與體外 (<i>in vitro</i>) <u>測試</u>。</li> <li>• 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，可參考附件十四「人類細胞治療產品相關特殊傳染病控管」。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<u>測試</u>。</li> <li>• 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</li> </ul>	

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p>(亦即表現型、基因型及其他標記) 的各項檢驗。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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。</li> <li>• 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)。</li> <li>• 其他對產品之安全性有影響的過程，包括： <ul style="list-style-type: none"> <li>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)。</li> <li>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。</li> <li>c. 種源細胞庫經多代後，應<u>檢測</u>基因型與表現型的安定性，及細胞經低溫冷凍後的存活率。</li> </ul> </li> </ul> <p>(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</p>	<p>(亦即表現型、基因型及其他標記) 的各項檢驗。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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。</li> <li>• 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)。</li> <li>• 其他對產品之安全性有影響的過程，包括： <ul style="list-style-type: none"> <li>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)。</li> <li>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。</li> <li>c. 種源細胞庫經多代後，應<u>測試</u>基因型與表現型的安定性，及細胞經低溫冷凍後的存活率。</li> </ul> </li> </ul> <p>(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</p>	

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p>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<u>檢測</u>：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 無菌性：細菌與黴菌</li> <li>• 黴漿菌</li> <li>• 外來病毒性病原 (adventitious viral agent)</li> <li>• 適量的鑑別<u>檢測</u> (limited identity testing)</li> </ul> <p>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汙染之疑慮，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<u>檢測</u>。</p>	<p>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<u>測試</u>：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 無菌性：細菌與黴菌</li> <li>• 黴漿菌</li> <li>• 外來病毒性病原 (adventitious viral agent)</li> <li>• 適量的鑑別<u>測試</u> (limited identity testing)</li> </ul> <p>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汙染之疑慮，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<u>測試</u>。</p>	

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p>(二)試劑</p> <p>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）。</p> <p>1. 製造時使用試劑的表格：</p> <p>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：</p> <p>(1) 成分的最終濃度</p> <p>(2) 賣方 / 供應商</p> <p>(3) 來源：</p> <p>當成分是源自人類時，應提供成分之品質相關文件，以確保製造細胞產品的品質。對各種源自動物的成分，應描述下列事項：來源生物、供應商 / 賣方、來源國家、及製造階段。如使用餵養細胞株（feeder cell line）與人類細胞治療產品之細胞共同培養，應提供餵養細胞之品質相關文件。如使</p>	<p>(二)試劑</p> <p>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）。</p> <p>1. 製造時使用試劑的表格：</p> <p>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：</p> <p>(1) 成分的最終濃度</p> <p>(2) 賣方/供應商</p> <p>(3) 來源：</p> <p>當成分是源自人類時，應提供成分之品質相關文件，以確保製造細胞產品的品質。對各種源自動物的成分，應描述下列事項：來源生物、供應商 / 賣方、來源國家、及製造階段。如使用餵養細胞株（feeder cell line）與人類細胞治療產品之細胞共同培養，應提供餵養細胞之品質相關文件。如使</p>	<p>修正說明</p> <p>酌修文字。</p>

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p>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。</p> <p>(4) 試劑的品質： 產品製造使用之試劑，應盡可能採用藥典等級或臨床用等級之試劑，若不可行採用研究用等級試劑時，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<u>檢測</u>，以確保該試劑的品質。</p> <p>(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<u>檢測</u>項目包含安全性<u>檢測</u> (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</p>	<p>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。</p> <p>(4) 試劑的品質： 產品製造使用之試劑，應盡可能採用藥典等級或臨床用等級之試劑，若不可行採用研究用等級試劑時，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<u>測試</u>，以確保該試劑的品質。</p> <p>(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<u>測試</u>項目包含安全性<u>測試</u> (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</p>	



107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p>殘餘溶劑<u>檢測</u>)。</p> <p>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<u>檢測</u>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。</p> <p>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 <math>\beta</math>-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。</p>	<p>殘餘溶劑<u>測試</u>)。</p> <p>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<u>測試</u>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。</p> <p>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 <math>\beta</math>-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。</p>	
<p>二、人類細胞治療產品的製造與製程管控</p> <p>應對人類細胞治療產品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<u>應</u>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<u>檢測</u>。<u>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</u></p>	<p>二、人類細胞治療產品的製造與製程管控</p> <p>應對人類細胞治療產品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<u>可</u>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<u>測試</u>。</p>	<p>1. 依美國 FDA「Guidance for Industry: Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products (2017)」增修。</p> <p>2. 酌修文字。</p>

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<u>章第貳節之內容。</u>		
(一)細胞之製備	(一)細胞之製備	-
<p>5. 細胞修飾：</p> <p>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，並於製程管中監測製造及操作程序對細胞特性的改變程度。</p> <p>若細胞之基因經過基因修飾，其製造與管控應遵循<u>衛生福利部公告之基因治療相關管理規範</u>。</p>	<p>5. 細胞修飾：</p> <p>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，並於製程管中監測製造及操作程序對細胞特性的改變程度。</p> <p>若細胞之基因經過基因修飾，其製造與管控應遵循<u>基因治療相關規定，請參考衛生福利部公告之基因治療臨床試驗基準(草案)</u>。</p>	<p>因應近期再生醫療產品相關規定及未來基因治療產品臨床試驗相關規範修訂施行，酌修文字。</p>
<p>貳、<u>分析方法</u></p> <p><u>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。細胞產品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。</u></p>	<p>貳、<u>產品測試</u></p> <p><u>計畫主持人應於製造過程實施製程管控，訂定放行標準，並執行放行測試，以評估製程本身及各批次產品的品質與一致性。</u></p> <p><u>人類細胞治療產品製程管制之放行測試應包括但不限於：一、確保細胞治療產品安全性 (safety) 的微生物測試，二、確保產品特性的鑑別 (identity) 測試，三、純度 (purity)，四、效價 (potency)，五、存活率 (viability) 及六、細胞數量/劑量 (cell number/dose)。</u></p> <p><u>計畫主持人應提供製程中的中間物 (intermediate) 與最終產品的檢驗規格及測試結果。規格是用來確認產品製造時中間物與產品的品質標準，規格應包含測試項目、分析方法及允收標準 (acceptance criteria)。允收標準係</u></p>	<p>酌修並精簡文字避免與後文語意重複。</p>

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
	<p><u>指所述測試結果的數值限值或範圍，此允收標準是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。</u></p> <p><u>產品放行測試應包括，但不限於下列各項：</u></p>	
一、微生物 <u>檢測</u> (Microbiological Testing)	一、微生物 <u>測試</u> (Microbiological Testing)	酌修文字
(一)無菌試驗 (Sterility Testing)	(一)無菌試驗 (Sterility Testing)	-
<p>1. <u>檢測</u>方法：</p> <p>應詳細說明<u>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)細胞治療產品微生物檢驗方法。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。依前述細胞治療產品微生物檢驗方法進行檢品取樣時，針對單一容器之最終細胞產品，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最終細胞產品，亦應有合適的檢品取樣方式。必要</u></p>	<p>1. <u>測試</u>方法：</p> <p>應詳細說明<u>最終產品的無菌試驗方法及試驗結果等資料。適合的測試包括藥典(中華藥典、European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia)所述的無菌試驗(sterility tests)方法。如採用非藥典測試方法時，應說明此替代測試方法的適當性並提供確效資料。當產品製造時有使用抗生素，例如使用 Penicillins 或 Cephalosporins 等抗生素，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，應使用藥典無菌試驗所述的直接接種法(direct transfer method)進行無菌試驗，測試時須將硫醇乙酸鹽培養基及大豆分解蛋白質-乾酪素培養基以無菌操作方式加入適量之β-內醯胺酶(β-Lactamase)以去掉殘留抗生素的活性。β-內醯胺酶添加量須事先採用抑制細</u></p>	<p>1. 酌修文字。</p> <p>2. 有關微生物檢驗方法改為參照中華藥典第八版補篇(二)之「(7021)細胞治療產品之微生物檢驗方法」。</p> <p>3. 考量常見審查缺失，故將無菌試驗之採樣時間及放行時應有之規格結果作更明確說明。</p>

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p><u>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></p> <p><u>若考量快速偵測微生物的檢測方法可能靈敏度不足（例如革蘭氏染色），以及藥典的無菌試驗法須至少 14 天培養時間的限制，可以其他檢測法（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。</u></p> <p><u>若擬以其他微生物檢測法替代藥典方法作為細胞產品無菌性的放行檢測，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。</u></p>	<p><u>菌及抑制黴菌的確效測試（validation tests for bacteriostasis and fungistasis），來評估無菌分析法的效力。應實施此分析，以確保產品中殘餘的抗生素，不會影響無菌試驗的結果。</u></p>	
<p>2. <u>檢測時機：</u></p> <p><u>於關鍵製造步驟例如細胞純化製程、基因改造後或長時間細胞培養等，應進行例行製程中無菌試驗，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></p> <p><u>如果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，</u></p>	<p>2. <u>測試時機：</u></p> <p><u>於關鍵製造步驟應進行例行性製程中無菌試驗。例如，長時間細胞培養時或是活化細胞、變更細胞性質後，宜例行進行製程中無菌試驗。應敘述是否已實施製程中的測試，也應依據製造系統，來評估擬定的製程中測試是否適當。</u></p> <p><u>測試結果應符合允收標準（acceptance criteria），以作為最終產品規格的一部分。如最終產品在使用前是冷凍處理，應在低</u></p>	<p>同上</p>

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p><u>或在培養基最後一次的餵養後，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細菌生長 (no-growth result)，且 (2) 最終產品的快速偵測微生物結果呈陰性，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，並且應調查導致汙染的原因。</u></p>	<p><u>溫保存前對產品實施測試，並在供病人使用前得到測試結果。然而如產品在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，可能需重複實施無菌試驗。</u></p>	
<p>(刪除)</p>	<p><u>3. 產品放行之無菌試驗結果</u>  <u>3.1 藥典之無菌試驗法</u>  <u>如果細胞須在取得無菌試驗結果的 14 天前供病人使用時，應確定在最終採集前 48 至 72 小時，或在培養基最後一次的餵養後，採取樣本實施無菌試驗。放行產品前應檢查培養物。縱使產品已供病人使用，此測試也應持續實施 14 天，另外應利用其他快速偵測微生物的檢驗方法檢測最終產品。為確保安全性，計畫主持人應採用：(1)</u></p>	<p>與前文合併，故予刪除。</p>

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
	<p><u>48 至 72 小時無菌試驗結果及(2) 快速偵測微生物的檢驗方法，如革蘭氏染色呈陰性反應，來做為放行標準 (release criteria)。當持續實施的無菌試驗的結果，顯示病人接受的产品受到污染時，也應詳細敘述將採取的措施，因為此類污染可能對受試者造成重大的風險。</u></p> <p><u>3.2 替代方法</u></p> <p><u>若考量快速偵測微生物的檢驗方法，如革蘭氏染色的靈敏度問題以及藥典的無菌試驗法須至少 14 天的培養時間的限制，可以其他快速偵測微生物法來偵測細菌及黴菌之生長（如自動血液培養儀器 BACTEC、BacT/ALERT、Rapid Milliflex 等）的檢驗結果替代藥典的無菌試驗法之檢驗結果。</u></p> <p><u>若擬以 BACTEC、BacT/ALERT、Rapid Milliflex 等方法替代藥典方法檢測無菌性，應執行分析方法確效試驗，以證明此替代方法使用的合適性，則產品放行測試時，可以 BACTEC、BacT/ALERT 及 Rapid Milliflex 等方法檢測細胞產品之無菌性。然此替代方法在供病人使用前仍應有無菌測試結</u></p>	

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p>(二) 黴漿菌 (Mycoplasma)</p> <p><u>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</u>，例如在培養基匯集但尚未實施沖洗時。此<u>檢測</u>應對細胞及 / 或上清液實施。在長期的培養程序中，應實施製程中的黴漿菌<u>檢測</u>。如<u>最終產品須快速放行供病人使用</u>，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<u>檢測</u> (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<u>檢測</u>，然應提供數據證明所使用的聚合酶鏈反應<u>檢測</u>法具有足夠的敏感度與<u>專一性</u>。</p>	<p><u>果，來做為放行標準 (release criteria)。</u></p> <p>(二) 黴漿菌 (Mycoplasma)</p> <p><u>應確認於偵測到污染的最佳機會點，對產品實施黴漿菌<u>測試</u></u>，例如在培養基匯集但尚未實施沖洗時。此<u>測試</u>應對細胞及上清液實施。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。在長期的培養程序中，應實施製程中的黴漿菌<u>測試</u>。<u>當人類細胞治療產品之貯架期有限</u>，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<u>測試</u> (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<u>分析</u>，然應提供數據來證明所使用的聚合酶鏈反應<u>測試</u>法，有足夠的敏感度與<u>精確度</u>。</p>	<p>增修文字以清楚描述。</p>
<p>(三) 外來病原<u>檢測</u> (Adventitious Agent Testing)</p>	<p>(三) 外來病原<u>測試</u> (Adventitious Agent Testing)</p>	<p>酌修文字</p>
<p>1. 體外病毒<u>檢測</u> (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<u>檢測</u>。此<u>檢測</u>應將<u>檢測</u>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<u>檢測</u>樣本的來源和種類 (species of origin) 而定。此<u>檢測</u>應包括</p>	<p>1. 體外病毒<u>測試</u> (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<u>測試</u>。此<u>測試</u>應將<u>測試</u>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<u>測試</u>樣本的來源和種類 (species of origin) 而定。此<u>測試</u>應包括</p>	<p>酌修文字</p>

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p>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<u>檢測</u>應包含測量有無致細胞病變病毒及附血性病毒 (cytopathic and hemadsorbing viruses)。</p>	<p>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<u>測試</u>應包含測量有無致細胞病變病毒及附血性病毒 (cytopathic and hemadsorbing viruses)。</p>	
<p>2. 體內病毒<u>檢測</u> (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<u>檢測</u>分析應將<u>檢測</u>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，可能需接種至天竺鼠、兔子或猴子體內進行<u>檢測</u>。此類分析的指標是測量受測動物有無出現疾病。</p> <p>3. 對特定物種實施特定外來病毒之<u>檢測</u> : 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<u>檢測</u>，及明確敘述使用的<u>檢測</u>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<u>檢測</u>。人類病毒可用聚合酶鏈反應 (PCR) 為基礎的<u>檢測</u>系統實施。應<u>檢測</u>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」(<u>附件十三</u>)及視情況而定的其他病毒。</p>	<p>2. 體內病毒<u>測試</u> (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<u>測試</u>分析應將<u>測試</u>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，可能需接種至天竺鼠、兔子或猴子體內進行<u>測試</u>。此類分析的指標是測量受測動物有無出現疾病。</p> <p>3. 對特定物種實施特定外來病毒之<u>測試</u> : 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<u>測試</u>，及明確敘述使用的<u>測試</u>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<u>測試</u>。人類病毒可用聚合酶鏈反應 (PCR) 為基礎的<u>測試</u>系統實施。應<u>測試</u>的人類病毒可參考<u>附件十四</u>「人類細胞治療產品相關特殊傳染病控管」及視情況而定的其他病毒。</p>	<p>1. 酌修文字。 2. 修正對應附件編號。</p>



107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p>二、鑑別 (Identity)</p> <p>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產品及在同一場區處理的其他種細胞產品。</p> <p>若最終產品中含有一種或多種細胞時，應證明有適當的<u>檢測</u>來區分這些細胞。此類<u>檢測</u>包括細胞表面標記分析，及基因多形性分析。</p>	<p>二、鑑別 (Identity)</p> <p>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產品及在同一場區處理的其他種細胞產品。</p> <p>若最終產品中含有一種或多種細胞時，應證明有適當的<u>測試</u>來區分這些細胞。此類<u>測試</u>包括細胞表面標記分析，及基因多形性分析。</p>	酌修文字
<p>三、純度 (Purity)</p> <p>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<u>檢測</u>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。</p>	<p>三、純度 (Purity)</p> <p>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<u>測試</u>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。</p>	酌修文字
<p>(一)殘留污染物 (Residual Contaminants)</p> <p>應對人類細胞治療產品所實施的純度<u>檢測</u>，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 <u>ICH Q3 有關不純物 (impurities) 的相關指引</u>。</p>	<p>(一)殘留污染物 (Residual Contaminants)</p> <p>應對人類細胞治療產品所實施的純度<u>測試</u>，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<u>國際醫藥法規協會(ICH)所頒布的指導準則 Q3「不純物」</u>。</p>	酌修文字
<p>(二)熱原性 / 內毒素 (Pyrogenicity/Endotoxin)</p> <p>於試驗初期，可用 Limulus Amebocyte Lysate</p>	<p>(二)熱原性 / 內毒素 (Pyrogenicity/Endotoxin)</p> <p>於試驗初期，可用 Limulus Amebocyte Lysate</p>	酌修文字

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p>(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 5EU/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 <b>檢測</b> 的規格，並確認此 <b>檢測</b> 是對最終產品實施，且在放行前已取得結果。</p>	<p>(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 5EU/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 <b>測試</b> 的規格，並確認此 <b>測試</b> 是對最終產品實施，且在放行前已取得結果。</p>	
<p>四、效價 (Potency)</p> <p>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 <b>檢測</b> 或體外 <b>檢測</b> 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。</p>	<p>四、效價 (Potency)</p> <p>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 <b>測試</b> 或體外 <b>測試</b> 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。</p>	酌修文字
<p>五、存活率 (Viability)</p> <p>應於產品放行 <b>檢測</b> 及安定性試驗中 <b>檢測</b> 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。</p> <p>對人類細胞治療產品來說，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</p>	<p>五、存活率 (Viability)</p> <p>應於產品放行 <b>測試</b> 及安定性試驗中 <b>測試</b> 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。</p> <p>對人類細胞治療產品來說，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</p>	酌修文字

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p>供數據，來證明死細胞與細胞碎片，並不會影響施予產品的安全性與療效，以支持較低的存活率的規格。</p>	<p>供數據，來證明死細胞與細胞碎片，並不會影響施予產品的安全性與療效，以支持較低的存活率的規格。</p>	
<p>六、細胞數量 / 劑量 (Cell Number/Dose)          產品<u>檢測</u>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。</p>	<p>六、細胞數量 / 劑量 (Cell Number/Dose)          產品<u>測試</u>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。</p>	酌修文字
<p>參、最終產品的放行<u>檢測</u>(Final Product Release Testing)  <u>前言</u>          最終產品 (final product) 的定義是<u>細胞調配後之製劑填充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</u>以表格方式列出所擬定的最終產品規格，<u>包括檢測項目、檢測方法及允收標準 (acceptance criteria)。</u><u>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。</u>          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<u>檢測</u>的結果。若細胞治療產品在用於病人前無法取得完整放行<u>檢測</u>結果 (例如無菌試驗結果)，計畫主持人或製造</p>	<p>參、最終產品的放行<u>測試</u>(Final Product Release Testing)          最終產品 (final product) 的定義是<u>將用於病人的經調配的最終產品 (final formulated product)。</u><u>計畫主持人應</u>以表格方式列出所擬定的最終產品規格，<u>含測試項目、測試方法及允收標準 (acceptance criteria)，並包含測試方法的敏感度 (sensitivity) 與特异性 (specificity) 等相關資訊。</u><u>測試項目應至少包括安全性、純度、效價與鑑別。對每批最終產品應實施放行測試。</u>          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<u>測試</u>的結果。若細胞治療產品在用於病人前無法取得完整放行<u>測試</u>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<u>測試</u>項目，應提供因應方案，例如利用其他替代<u>測試</u>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。</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 酌修文字。</li> <li>2. 明確定義「最終產品」，並酌修文字使語意完整。</li> </ol>

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p>商應清楚指出在產品放行前無法取得結果的<u>檢測</u>項目，應提供因應方案，例如利用其他替代<u>檢測</u>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。</p>		
<p>肆、批次分析結果 (Batch Analysis) 應<u>以表格方式呈現各批次的分析結果，並比對評估批示間品質的變異狀況，以驗證不同批次間人類細胞治療產品之製程一致性</u>。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。</p>	<p>肆、批次分析結果 (Batch Analysis) 應驗證不同批次間人類細胞治療產品之製程一致性。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。</p>	<p>增訂文字敘述以詳述方法。</p>
<p>伍、產品的安定性 (Product Stability) 於人體試驗階段實施安定性<u>檢測</u>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<u>檢測</u>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 <u>ICH Q5C 「Stability Testing of Biotechnological/Biological Products」</u>。</p>	<p>伍、產品的安定性 (Product Stability) 於人體試驗階段實施安定性<u>測試</u>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<u>測試</u>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<u>國際醫藥法規協會 (ICH) 指導準則 Q5C 「生物科技產品之品質：生物科技產品／生物性產品之安定性測試」</u>。</p>	<p>1. 酌修文字。 2. 採用 ICH 指引原文名稱，以利檢索。</p>
<p>一、製程中的安定性<u>檢測</u> 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。<u>須</u>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</p>	<p>一、製程中的安定性<u>測試</u> 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。<u>需</u>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</p>	<p>酌修文字。</p>

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p>應在適當的時段實施安定性<u>檢測</u>。</p>	<p>應在適當的時段實施安定性<u>測試</u>。</p>	
<p>二、最終產品的安定性<u>檢測</u></p> <p>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<u>檢測</u>。如果產品<u>須</u>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。</p>	<p>二、最終產品的安定性<u>測試</u></p> <p>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<u>測試</u>。如果產品<u>需</u>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。</p>	<p>酌修文字。</p>
<p>(刪除)</p>	<p><u>捌、藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範(PIC/S GMP)</u></p> <p><u>若人類細胞治療產品擬商品化，依據藥事法第 57 條規定，其製造之廠房設施、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「藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範 (PIC/S GMP)」，並應於產品查驗登記階段，依藥物製造業者檢查辦法提出 GMP 檢查申請。</u></p>	<p>配合再生醫療製劑管理條例(草案)規劃，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。</p>
<p><b>第四章 臨床試驗審查基準－非臨床試驗</b></p> <p>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，<u>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</u></p>	<p><b>第四章 臨床試驗審查基準－非臨床試驗</b></p> <p>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<u>已發表的文獻取代非臨床試驗資料。支持臨床試驗進行</u></p>	<p>因應「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」之細胞治療技術管理政策實施而增訂說明。</p>

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p>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)，以申請免除非臨床試驗特定項目之執行。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。</p>	<p>的非臨床試驗審查重點，應以個案為考量。</p>	
<p>壹、藥理試驗 (Pharmacology)</p>	<p>壹、藥理試驗 (Pharmacology)</p>	
<p>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<u>恰</u>當的有效劑量。</p>	<p>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<u>恰</u>當的有效劑量。</p>	<p>酌修文字。</p>
<p>肆、安全性試驗 (Toxicology) 人類細胞治療產品安全性試驗的需要與否應依個案而定。細胞產品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產</p>	<p>肆、安全性試驗 (Toxicology) 人類細胞治療產品安全性試驗的需要與否應依個案而定。細胞產品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產</p>	<p>酌修文字使語意明確。</p>

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p>品有自體免疫性的疑慮，此外，應注意細胞產品引起的免疫原性是否會影響其療效。一般而言，人類細胞治療產品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，若其他的類似產品已有<u>相關</u>的人體使用經驗，亦可以<u>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</u>。</p>	<p>品有自體免疫性的疑慮，此外，應注意細胞產品引起的免疫原性是否會影響其療效。一般而言，人類細胞治療產品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，若其他的類似產品已有人體使用經驗，亦可以<u>提供文獻支持</u>安全性的評估。</p>	
<p>六、免疫原性<u>及免疫毒性</u>試驗（Immunogenicity and <u>Immunotoxicity</u>） 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。</p>	<p>六、免疫原性試驗（Immunogenicity） 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。</p>	酌修文字
<p><b>第五章 臨床試驗審查基準—臨床試驗設計考量</b></p>	<p><b>第五章 臨床試驗審查基準—臨床試驗設計考量</b></p>	
<p>貳、試驗設計考量重點</p>	<p>貳、試驗設計考量重點</p>	
<p>二、試驗族群的選擇 根據細胞產品的風險度和試驗目的，來選擇適當的試驗族群。 <u>理論上，在早期臨床試驗階段，如果細胞產品的作用時間短，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產品的風險胞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產品而言，納入健康成年人作為</u></p>	<p>二、試驗族群的選擇 根據細胞產品的風險度和試驗目的，來選擇適當的試驗族群，<u>其原則和藥品臨床試驗選擇受試者相同：若細胞產品風險度低，投予方法不須使用高侵入性程序，且為單一、低量投予，早期試驗可考慮以健康成人做為受試者。缺點是無法顯示病人族群的療效和安全性。當人類細胞治療產品風險度高或是不確定其風險度，以健康人為試驗對象則不適當。</u> 以病人為試驗族群，則需根據可能的作用機轉，</p>	酌修文字以作詳細說明。

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p><u>受試者的風險效益比是無法接受的。</u></p> <p>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，亦需加予規範。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。</p>	<p>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，亦需加予規範。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。</p>	
<p>三、試驗劑量選擇</p> <p>此處的劑量指每次投予的細胞數、投予次數和頻率。</p> <p>對臨床使用經驗很少或闕如的人類細胞治療產品，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</p>	<p>三、試驗劑量選擇</p> <p>此處的劑量指每次投予的細胞數、投予次數和頻率。</p> <p>對臨床使用經驗很少或闕如的人類細胞治療產品，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，對</p>	<p>酌修文字。</p>



107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p>細胞產品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，最好和以動物給藥模式類似。另外若使用細胞產品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。</p> <p>若是初次人體使用試驗（first-in-human trial），<u>每位</u>受試者<u>接受</u>人類細胞治療產品時間需錯開（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。</p>	<p>因細胞產品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，最好和以動物給藥模式類似。另外若使用細胞產品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。</p> <p>若是初次人體使用試驗（first-in-human trial），受試者<u>投予</u>人類細胞治療產品時間需錯開（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。</p>	
參、細胞治療之特殊臨床議題	參、細胞治療之特殊臨床議題	-
<p>一、客製化產品特性</p> <p>人類細胞治療產品因常為客製化製造，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<u>為</u>是客製化產品，產品製程需確保其品質不會交<u>叉</u>影響，產品標示完<u>整</u>且正確；產</p>	<p>一、客製化產品特性</p> <p>人類細胞治療產品因常為客製化製造，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<u>位</u>是客製化產品，產品製程需確保其品質不會交<u>差</u>影響，產品標示完<u>全</u>且正確；產</p>	更正文字。

107 年修訂版(草案)	103 年版	修正說明
<p>品投予時需確定投藥者確實遵守標準作業流程。人類細胞治療產品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。</p> <p>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產品活性時間，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。</p> <p>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。</p>	<p>品投予時需確定投藥者確實遵守標準作業流程。人類細胞治療產品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。</p> <p>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產品活性時間，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。</p> <p>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。</p>	

107 年修訂版(草案)	103 年公告版	變更說明
<b>參考文獻</b>	<b>參考文獻</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <a href="#">醫療法，民國 107 年。</a></li> <li>2. <a href="#">人體試驗管理辦法，民國 105 年。</a></li> <li>3. <a href="#">藥品優良臨床試驗準則，民國 103 年。</a></li> <li>4. <a href="#">胚胎幹細胞研究的倫理規範，民國 91 年。</a></li> <li>5. <a href="#">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。</a></li> <li>6. <a href="#">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。</a></li> <li>7. <a href="#">藥品臨床試驗申請須知，FDA 藥字第 1021400521 號，民國 102 年。</a></li> <li>8. <a href="#">感染性生物材料管理辦法，民國 105 年。</a></li> <li>9. <a href="#">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。</a></li> <li>10. <a href="#">ICH Q5D (R1): Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products, 1997。</a></li> <li>11. <a href="#">ICH Q5A (R1): Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin, 1999。</a></li> <li>12. <a href="#">ICH Q5C: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products, 1995。</a></li> <li>13. <a href="#">人體細胞組織優良操作規範，衛署醫字第 0910078677 號，民國 91 年</a></li> <li>14. <a href="#">藥品非臨床試驗安全性規範 第五版，FDA 藥字第</a></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <a href="#">體細胞治療臨床試驗基準（草案），FDA 藥字第 1001400546 號，民國 100 年</a></li> <li>2. <a href="#">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</a></li> <li>3. <a href="#">人體細胞組織優良操作規範，衛署醫字第 0910078677 號，民國 91 年</a></li> <li>4. <a href="#">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</a></li> <li>5. <a href="#">Draft Guidance for Industry: Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products, US FDA, 2013</a></li> <li>6. <a href="#">Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products, US FDA, 2013</a></li> <li>7. <a href="#">Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps), US FDA, 2009</a></li> <li>8. <a href="#">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</a></li> <li>9. <a href="#">Guideline on human cell-based medicinal products, EU</a></li> </ol>	<p>彙整基準中所提法規及國際規範，並更新版本。</p>

<p>1031402844 號，民國 103 年。</p> <p><u>15.</u>Guidance for Industry: Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products, US FDA, <u>2017</u></p> <p><u>16.</u>Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products, US FDA, 2013</p> <p><u>17.</u>Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps), US FDA, 2007</p> <p><u>18.</u>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</p> <p><u>19.</u>Guideline on human cell-based medicinal products, EU EMA, 2008</p> <p><u>20.</u>Guidance for human somatic cell and gene therapy, US FDA, 1998</p> <p><u>21.</u> 〈 1046 〉 Cellular and tissue-based products, US Pharmacopeia 37, 2014</p> <p><u>22.</u> <u>(7001) 無菌試驗法，中華藥典第八版，民國 105 年。</u></p> <p><u>23.</u> <u>(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。</u></p> <p><u>24.</u>體細胞治療臨床試驗基準(草案)，FDA 藥字第</p>	<p>EMA, 2006</p> <p><u>10.</u>Guidance for human somatic cell and gene therapy, US FDA, 1998</p> <p><u>11.</u>〈 1046 〉 Cellular and tissue-based products, US Pharmacopeia 37, 2014</p>	
---	---	--

<p>1001400546 號，民國 100 年</p> <p><u>25.</u>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</p>		
---	--	--

107 年修訂版(草案)	103 年公告版	變更說明
<p>附圖一 人類細胞治療產品臨床試驗計畫申請及審查作業流程圖</p>	<p>附圖一 人類細胞治療產品臨床試驗計畫申請及審查作業流程圖</p>	
<p>#1：申請者<u>得</u>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。<u>詳見 106 年 1 月 17 日衛授食字第 1051413931 號公告。</u></p> <p>#2：基於風險管理原則，技術性資料審查後，將視個案風險高低，決定是否提送本署諮議小組討論。<u>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。</u></p>	<p>#1：申請者<u>應</u>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。</p> <p>#2：基於風險管理原則，技術性資料審查後，將視個案風險高低，決定是否提送本署諮議小組討論。</p>	<p>依 106 年 1 月 17 日衛授食字第 1051413931 號公告修正修正人類細胞治療產品臨床試驗計畫申請程序及 106 年 8 月 10 日衛授食字第 1061405535 號公告藥品臨床試驗審查精進措施修正內容。</p>

107 年修訂版(草案)	103 年公告版	變更說明
<p>附件一 申請人類細胞治療產品臨床試驗計畫案應檢附資料</p>	<p>附件一 申請人類細胞治療產品臨床試驗計畫案應檢附資料</p>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>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）。</u></li> <li>2. <u>人民申請案—案件類別表</u></li> <li>3. <u>人民申請案—案件基本資料表（請至本署網頁&gt;業務專區&gt;藥品&gt;臨床試驗（含 BE 試驗）專區&gt;臨床試驗相關表單及統計下載）。</u></li> <li>4. <u>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）。</u></li> <li>5. <u>人體研究倫理審查委員會同意臨床試驗證明書，或請說明是否為平行送審案。</u></li> <li>6. <u>若有國外上市證明或國外衛生主管機關或國外人體研究倫理審查委員會同意進行臨床試驗證明，請檢附之。</u></li> <li>7. <u>人類細胞治療產品臨床試驗計畫內容摘要表（格式如附件六）。</u></li> <li>8. <u>計畫書中、英文摘要（格式分別如附件七及附件八）。</u></li> <li>9. <u>臨床試驗計畫書，請依據藥品優良臨床試驗準則辦理，加註版本與日期，且須由試驗主持人簽章（格式如附件九）。</u></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>人民申請案-案件類別表及案件基本資料表（請至衛生福利部食品藥物管理署網頁&gt;業務專區&gt;藥品&gt;查驗登記專區&gt;新藥查驗登記申請區&gt;申請應備文件區下載）。</u></li> <li>2. <u>供查驗登記用臨床試驗計畫案應繳交繳費證明。</u></li> <li>3. <u>藥商執照影本（申請者若為醫院，請附醫院證明。申請者若為受託研究機構（CRO），請附受託研究機構執照及委託書）。</u></li> <li>4. <u>人體研究倫理審查委員會同意臨床試驗證明書，或請說明是否為平行送審案。</u></li> <li>5. <u>若有國外上市證明或國外衛生主管機關或國外人體試驗委員會同意進行臨床試驗證明，請檢附之（附註：如屬試驗中新藥，應說明其情況，並檢附原產國及其他國家核准進行臨床試驗之證明）。</u></li> <li>6. <u>人類細胞治療產品臨床試驗計畫內容摘要表（格式如附件三）。</u></li> <li>7. <u>計畫書中文摘要（格式如附件四）。</u></li> <li>8. <u>計畫書英文摘要（格式如附件五）。</u></li> <li>9. <u>臨床試驗計畫書，請依據藥品優良臨床試驗準則辦理，加註版本與日期，且須由試驗主持人簽章（格式如附件六）。</u></li> <li>10. <u>試驗主持人與協同研究人員之資歷、著作及符合</u></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>依實際審查經驗及需求，調整應檢附資料項目及說明。</u></li> <li>2. <u>配合 GTP 查核，明列應檢附資料。</u></li> </ol>

10. 試驗主持人與協同研究人員之學經歷表（格式不限，可參考如附件十格式。須由試驗主持人簽章）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。
11. 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統計）。
12. 個案報告表（Case Report Form，如有請提供）。
13. 臨床試驗可能之損害賠償及相關文件（如：保險證明文件）。
14. 主持人手冊（Investigator Brochure），內容包含人類細胞治療產品特性、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）。
15. 人類細胞治療產品品質證明文件（製造原料、最終產品檢驗規格成績書及產品安定性試驗，必要時得要求檢送製造管制標準書、批次製造紀錄）。
16. 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。
17. 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」）。

「人體試驗管理辦法」之相關訓練時數證明（須由試驗主持人簽章，格式如附件七）。

11. 受試者同意書，加註版本與日期，須由試驗主持人簽章（格式如附件八）。
12. 個案報告表（Case Report Form，如有請提供）。
13. 藥物不良反應通報表（格式如附件九）
14. 臨床試驗可能之傷害賠償及相關文件。
15. 主持人手冊（Investigator Brochure），內容包含人類細胞治療產品特性、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）。
16. 人類細胞治療產品品質證明文件（製造原料、最終產品檢驗規格成績書及產品安定性試驗，必要時得要求檢送製造管制標準書、批次製造紀錄）。
17. 若使用病人自行填寫之評估量表，須檢附經確效認定（validated）之中文版量表。
18. 貨品進出口同意書申請書及數量估算表（需申請進口藥物、醫療器材、醫療儀器者；一式三聯，請參考附件十、十一）。
19. 試驗人類細胞治療產品外盒、標籤印刷擬稿或實體（如有請提供）。
20. 若申請修正或變更，請檢附修改前後對照表。

※備註：

- (1) 本署得視需要，要求檢送其他相關資料。
- (2) 資料裝訂建議格式：
- A. 審查資料規格



18.試驗人類細胞治療產品外盒、標籤之彩色照片或印刷擬稿。(如有請提供)

19.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」)。

20.國內人體細胞組織優良操作規範查核作業自評表(請至衛生福利部食品藥物管理屬網頁>便民服務>下載專區>GTP 相關表單下載)。

21.國內人體細胞組織優良操作規範查核作業基本資料表(請至衛生福利部食品藥物管理屬網頁>便民服務>下載專區>GTP 相關表單下載)。

22.作業場所平面圖(請標示各操作室用途(含潔淨度分級)與設施設備,人流與物流(含物料試劑、人體細胞治療產品及廢棄物流向)動向及空氣流向圖示)。

23.光碟電子檔目錄(格式如附件二)。

※備註：

(1) 送審文件份數：紙本資料 1 份，光碟 7 份。本署得視需要，要求檢送其他相關資料。

(2) 資料裝訂建議格式：

A. 審查資料規格

- 以 A4 或 US Letter 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

以 A4 或 US Letter 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。

B. 份數

若以紙本送件，紙本文件份數原則：

- 臨床試驗申請新案：一正六副。
- 臨床試驗申請申復案：一正六副。
- 臨床試驗申請變更案：一正三副。
- 為加速收文/建檔作業，請另提供相同份數之電子檔光碟。

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;並以彩色格頁紙區隔。
- 檢附資料及放置順序,請依附件一所列應檢附資料順序排列。

**B. 電子檔資料**

- 以燒錄成光碟之形式檢送。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)。
- 檢附資料請一附件一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項資料夾中。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,請參考附件二格式。

107 年修訂版(草案)	103 年公告版	變更說明
<u>附件二 申請人類細胞治療產品臨床試驗計畫案光碟電子檔目錄</u>	無	新增
<u>(詳附件內容)</u>	無	為節能減碳，減少紙本送件，並使光碟內電子檔排序及命名格式標準化，利於審查，爰修訂光碟電子檔目錄，供申請者參照使用。

107 年修訂版(草案)	103 年公告版	變更說明
<u>附件三 申請人類細胞治療產品臨床試驗計畫變更案應檢附資料</u>	無	新增
<u>(詳附件內容)</u>	無	依常見臨床試驗計畫變更樣態，新增應檢附資料說明，使申請者有所依循。

107 年修訂版(草案)	103 年公告版	變更說明
<p><b>附件四</b> 申請人類細胞治療產品臨床試驗報告備查案應檢附資料</p>	<p><b>附件二</b> 申請人類細胞治療產品臨床試驗報告備查案應檢附資料</p>	<p>修改附件排序</p>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>申請公文。</u></li> <li>2. 人民申請案-案件類別表 (請至<u>本署網頁&gt;業務專區&gt;藥品&gt;臨床試驗(含 BE 試驗)專區&gt;臨床試驗相關表單及統計</u>下載)。</li> <li>3. 人類細胞治療產品臨床試驗報告備查申請表 (格式如附件<u>十一</u>)。</li> <li>4. <u>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)。</u></li> <li>5. 試驗機構收案一覽表 (格式如附件<u>十二</u>)</li> <li>6. 臨床試驗報告中、英文摘要 (<u>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」。</u>)</li> <li>7. 臨床試驗報告全文 (請參考本署 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」), <u>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。(報告中「附檔(Appendix)」及「所有受試者之原始資料列表(data listing)」得以電子檔提供, 惟報告主文仍請提供紙本一份)</u></li> <li>8. 衛生福利部及<u>人體研究倫理審查</u>委員會歷次核准公文影本 (含貨品進出口核准公文)。</li> <li>9. <u>歷次核准版本之</u>臨床試驗計畫書及計畫書中英文摘</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 人民申請案-案件類別表 (請至<u>衛生福利部食品藥物管理署網頁&gt;業務專區&gt;藥品&gt;查驗登記專區&gt;新藥查驗登記申請區&gt;申請應備文件區</u>下載)。</li> <li>2. 人類細胞治療產品臨床試驗報告備查申請表 (格式如附件<u>十二</u>)。</li> <li>3. 臨床試驗報告全文 (請參考本署 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」)。</li> <li>4. 臨床試驗報告摘要、<u>台灣摘要報告 (如為多國多中心試驗)。</u></li> <li>5. 檢附試驗中有用於受試者的細胞產品之檢驗成績書。</li> <li>6. <u>核准之原始</u>臨床試驗計畫書及中英文計畫摘要、歷次修正前後對照表。</li> <li>7. 衛生福利部及人體<u>試驗</u>委員會歷次核准公文影本。</li> <li>8. <u>空白</u>之受試者同意書 (<u>歷次核准版本</u>)及個案報告表 (Case Report Form, 如有請提供)。</li> <li>9. 試驗人類細胞治療產品外盒、標籤印刷實體或影本 (<u>如有請提供</u>)。</li> <li>10. 試驗機構收案一覽表 (格式如附件<u>十三</u>)。</li> <li>11. <u>供查驗登記用</u>藥品臨床試驗報告<u>應繳交</u>繳費證明。</li> </ol> <p>※備註：<u>上述資料請檢送一式四份 (含紙本資料及相同</u></p>	<p>依實際審查經驗及需求，調整應檢附資料項目及說明。</p>

要、歷次修正前後對照表。

10.歷次核准版本之受試者同意書。

11.歷次核准版本之個案報告表（Case Report Form，如有請提供）。

12.檢附試驗中有助於受試者的細胞產品之檢驗成績書。

13.試驗人類細胞治療產品外盒、標籤印刷之實體、彩色照片或影本。

14.藥品臨床試驗報告繳費證明。

15.光碟電子檔目錄（格式如附件五）。

※備註：

(1)送審文件份數：紙本資料1份，光碟4份。本署得視需要，要求檢送其他相關資料或加送份數。

(2)審查資料規格、裝訂及包裝：

A. 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：請依附件四所列應檢附資料順序排列。

份數之電子檔光碟，一正三副）。

<p><b>B. 電子檔資料</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>以燒錄成光碟之形式檢送。文件電子檔除公文影本及相關證明文件可為掃描檔以外，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）。</u></li> <li>• <u>檢附資料請依附件四所列應檢附資料順序，分項建立獨立之資料夾（資料夾名稱同附件一所列），再將相關文件電子檔置於各資料夾中。電子檔之命名請清楚明確，使易於辨識個檔案內容。</u></li> <li>• <u>有關光碟電子檔目錄及檔案編碼命名，請參考附件五格式。</u></li> </ul>		
--	--	--

107 年修訂版(草案)	103 年公告版	變更說明
<p><u>附件五 申請人類細胞治療產品臨床試驗報告備查案光碟電子檔目錄</u></p>	<p><u>無</u></p>	<p>新增</p>
<p><u>(詳附件內容)</u></p>	<p><u>無</u></p>	<p>為節能減碳，減少紙本送件，並使光碟內電子檔排序及命名格式標準化，利於審查，爰修訂光碟電子檔目錄，供申請者參照使用。</p>

107 年修訂版(草案)	103 年公告版	變更說明
<u>附件六</u> 申請人類細胞治療產品臨床試驗計畫內容摘要表	<u>附件三</u> 申請人類細胞治療產品臨床試驗計畫內容摘要表	修改附件排序
VII 本試驗用人類細胞治療產品屬 <input type="checkbox"/> 自體(autologous) <input type="checkbox"/> 同種異體(allogenic)	VII 本試驗用人類細胞治療產品屬 <input type="checkbox"/> 自體(autologous) <input type="checkbox"/> 同種異體(allogenic) <u><input type="checkbox"/>同源使用(homologous)</u> <u><input type="checkbox"/>最小操作(minimal manipulation)</u>	實際審查不因是否為最小操作或同源使用而有所差異。故僅針對細胞來源(自體或同種異體)進行區分,刪除有關細胞處理及使用目的之「最小操作」及「同源使用」。

107 年修訂版(草案)	103 年公告版	變更說明
<u>附件七</u> 人類細胞治療產品計畫書中文摘要	<u>附件四</u> 人類細胞治療產品計畫書中文摘要	修改附件排序
三、試驗產品： <input type="checkbox"/> 新成分新藥 <input type="checkbox"/> 新適應症 1. 產品名： 2. 細胞種類： 3. 細胞來源： <input type="checkbox"/> 自體 <input type="checkbox"/> 同種異體 4. 劑量(細胞數)： 5. 用法：使用途徑：                      頻次：	三、試驗產品： 1. 產品名： 2. 細胞種類： 3. 細胞來源： <input type="checkbox"/> 自體 <input type="checkbox"/> 同種異體 <u><input type="checkbox"/>同源使用<input type="checkbox"/>最小操作</u> 4. 劑量(細胞數)： 5. 用法：使用途徑：                      頻次：	1. 新增載明是否為新成分新藥或新適應症之類別選項。 2. 實際審查不因是否為最小操作或同源使用而有所差異。故僅針對細胞來源(自體或同種異體)進行區分,刪除有關細胞處理及使用目的之「最小操作」及「同源使用」。

107 年修訂版(草案)	103 年公告版	變更說明
<u>附件八</u> 人類細胞治療產品計畫書英文摘要	<u>附件五 Protocol Synopsis (Cell Therapy)</u>	修改附件排序及名稱
III. Test Product :	III. Test Product :	實際審查不因是否為最小操

1.Name : 2.Cell type : 3.Sources : <input type="checkbox"/> autologus <input type="checkbox"/> allogenic 4.Dose(s) : 5.Dosing Schedule: administrative route: frequency :	1.Name : 2.Cell type : 3.Sources : <input type="checkbox"/> autologus <input type="checkbox"/> allogenic <input type="checkbox"/> homologous use <input type="checkbox"/> minimal manipulation 4.Dose(s) : 5.Dosing Schedule: administrative route: frequency :	作或同源使用而有所差異。故僅針對細胞來源（自體或同種異體）進行區分，刪除有關細胞處理及使用目的之「最小操作」及「同源使用」。
--	--	--

107 年修訂版(草案)	103 年公告版	變更說明
<b><u>附件九</u> 人類細胞治療產品臨床試驗計畫書結構</b>	<b><u>附件九</u> 人類細胞治療產品臨床試驗計畫書結構</b>	修改附件排序
※ 說明事項： <u>1.</u> 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。 <u>2.</u> 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」。	※ 說明事項： <u>1. 計畫書及其他應附資料一式七份，並附電子檔。</u> <u>2.</u> 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。 <u>3.</u> 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」 <u>(STRUCTURE AND CONTENT OF CLINICAL STUDY REPORTS)</u> 」。	酌修文字。

107 年修訂版(草案)	103 年公告版	變更說明
<b><u>附件十</u> 研究人員學經歷表</b>	<b><u>附件七</u> 研究人員學經歷</b>	修改附件排序及名稱



107 年修訂版(草案)	103 年公告版	變更說明
<u>附件十一</u> 人類細胞治療產品臨床試驗報告備查申請表	<u>附件十二</u> 人類細胞治療產品臨床試驗報告備查申請表	修改附件排序
VII、本試驗用人類細胞治療產品： <input type="checkbox"/> 新成分新藥 <input type="checkbox"/> 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：	VII、本試驗用人類細胞治療產品： 1.細胞種類： 2.細胞來源： <input type="checkbox"/> 自體 <input type="checkbox"/> 同種異體 <input type="checkbox"/> 同源使用 <input type="checkbox"/> 最小操作 3.劑量(細胞數)： 4.用法：使用途徑：                    頻次：	1.新增載明是否為新成分新藥或新適應症之類別選項。 2.實際審查不因是否為最小操作或同源使用而有所差異。故僅針對細胞來源(自體或同種異體)進行區分，刪除有關細胞處理及使用目的之「最小操作」及「同源使用」。

107 年修訂版(草案)	103 年公告版	變更說明
<u>附件十二</u> 試驗機構收案一覽表	<u>附件十三</u> 試驗機構收案一覽表	修改附件排序

107 年修訂版(草案)	103 年公告版	變更說明
<u>附件十三</u> 人類細胞治療產品相關特殊傳染病控管 (詳見表格內容)	<u>附件十四</u> 人類細胞治療產品相關特殊傳染病控管 (詳見表格內容)	修改附件排序

107 年修訂版(草案)	103 年公告版	變更說明
<u>附件十四</u> 人類細胞治療產品臨床試驗申請技術性資料 審查重點表	<u>附件十五</u> 人類細胞治療產品臨床試驗申請技術性資料 審查重點表	修改附件排序

107 年修訂版(草案)	103 年公告版	變更說明
(刪除)	<u>附件八</u> 人類細胞治療產品臨床試驗受試者同意書範本	1. 「藥品臨床試驗受試者

	<p><u>附件九 藥物不良反應通報表</u></p> <p><u>附件十 貨品進口同意書申請書</u></p> <p><u>附件十一 貨品出口同意書申請書</u></p>	<p>同意書格式」業於 106 年 8 月 22 日衛授食字第 1061407372 號公告，以另於附件一應檢附資料中載明下載方式。</p> <p>2. 有關藥物不良反應通報方式已於本基準第二章載明，以線上通報方式為主，故不另增列附件。</p> <p>3. 有關貨品進出口申請方法及應注意事項，可參照「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」，不另於本基準中增列附件。</p>
--	--	--