

**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>