

特管辦法細胞治療技術
銜接細胞治療製劑應檢附技術性資料
指引(草案)

衛生福利部食品藥物管理署
中華民國年一〇九年八月二十六日

目錄 (Table of Contents)

第一章 前言	4
第二章 以特管辦法細胞治療計畫資料銜接臨床試驗申請	5
壹、品質與製程管制之考量	5
一、通則	5
二、製造與特性資料	5
(一) 製造之原物料	5
(二) 人類細胞治療製劑之製造與製程管控	7
(三) 細胞治療製劑的特性分析	7
(四) 最終產品的檢測	8
(五) 批次分析結果	8
(六) 容器封蓋系統	9
(七) 產品的安定性	9
(八) 其他議題	9
貳、非臨床藥毒理考量	10
一、通則	10
二、藥理學試驗	11
三、細胞的動力學、遷移及持續性	11
四、安全性試驗	11
參、臨床考量	13

第三章 以特管辦法細胞治療計畫資料銜接查驗登記	14
壹、品質與製程管制之考量	14
一、通則	14
二、製造與特性資料	14
(一) 製造之原物料	14
(二) 人類細胞治療製劑之製造與製程管控	15
(三) 細胞治療製劑的特性分析	16
(四) 最終產品的檢測	17
(五) 批次分析結果	18
(六) 容器封蓋系統	18
(七) 安定性試驗	18
(八) 其他議題	19
貳、非臨床藥毒理考量	19
一、通則	19
二、藥理學試驗	20
三、細胞的動力學、遷移及持續性	20
四、安全性試驗	20
參、臨床考量	22
一、通則	22
二、直接銜接查驗登記	22

第四章 其他	24
壹、 參考文獻	24
貳、 附件	25
細胞治療製劑臨床試驗應檢附資料表	1
細胞治療製劑查驗登記應檢附資料表	1

第一章 前言

目前我國對於細胞治療之管理，分為兩種管理方式。一、以製劑管理：法源依據為藥事法；二、以醫療技術管理：法源依據為醫療法。

就製劑管理的審查原則，藥品的療效與安全性證據，通常是經由設計良好之臨床試驗證實之，進而獲得核准上市。細胞治療製劑亦遵循此原則。

另一方面，為使細胞治療可早日應用於有需要之國人，衛生福利部於民國107年9月6日，依醫療法第62條第2項規定，發布「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」修正條文(以下簡稱特管辦法)，以醫療技術管理之。醫療機構欲施行細胞治療技術，可擬訂施行計畫，向中央主管機關申請核准後，得以為之。隨著特管辦法實施，治療案例將陸續增加，亦會逐步累積細胞治療在臨床實務環境下之使用經驗。如何適當利用這些臨床實務環境下之使用經驗，以支持製劑產品化研發，實有制定科學策略與審查原則之需。

本指引將從製程與管控、非臨床及臨床面向，對於以特管辦法細胞治療計畫所得之資料，支持製劑產品化研發所需檢附技術性資料給予建議，使之能符合製劑管理的審查原則及法規要求。製劑研發過程各階段，技術性資料要求會有所不同。根據特管辦法細胞治療計畫資料之預期法規用途，例如擬作為支持性資料或是作為查驗登記之主要依據，於資料要求亦會有不同考量。本指引將依據所欲銜接之製劑研發階段分為兩部分，以特管辦法細胞治療計畫資料銜接臨床試驗申請及查驗登記，說明所應檢附之技術性資料要求。

本指引為法規單位現階段對於特管辦法細胞治療計畫銜接細胞治療製劑產

品化，所需檢附技術性資料之觀點及建議，並說明從製程與管控、非臨床及臨床面向之審查重要考量因子。本指引並非法規、不具強制力，申請者有責任選擇最適合於其製劑產品的研究方法，在符合本指引所提示的考量重點下，可使用其他適當的方法進行研究。

透過收集「特管辦法」細胞治療計畫所得到的療效與安全資訊，可算是一種真實世界數據資料(real-world data)的運用。針對此類真實世界數據資料以及據以產生的真實世界證據(real world evidence)，相關的資料收集與分析考量重點，應參考衛生福利部食品藥物管理署(下稱本署)109年7月22日FDA藥字第1091405905A號公告「真實世界證據支持藥品研發之基本考量」指引。

第二章 以特管辦法細胞治療計畫資料銜接臨床試驗申請

壹、品質與製程管制之考量

一、通則

已核准之「特管辦法」細胞治療計畫如欲申請人類細胞治療製劑臨床試驗，應依據本署公告之「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準」檢附製程與管控技術性資料。技術性資料建議以通用技術文件(Common Technical Document, CTD)格式撰寫，並參考該指引中第三章至第五章之相關規範及本指引附表，本章節則針對應檢附之資料提供摘要說明。

二、製造與特性資料

(一) 製造之原物料

1. 細胞：應說明細胞類型、性質與來源，並依據「人類細胞治療製劑捐贈者合適性判定基準」檢附捐贈者(donor)之篩選條件、特定病原檢驗項目及檢測試劑/套組之名稱與衛生主管機關核准字號等。
2. 試劑：
 - (1) 應說明製程中使用的所有試劑，包含：成分、使用濃度、來源(如：人類或動物來源)、試劑的品質(如：藥典等級)、檢驗成績書、供應商等。
 - (2) 試劑如源自人類、動物之成分或是試劑之製程有使用人類或動物來源之成分，應提供外來病原(adventitious agents)安全評估資料，例如：傳染性海綿狀腦病(transmissible spongiform encephalopathies, TSEs)、病毒安全性等資料。
 - (3) 應描述各種試劑在最終產品中的殘餘量，並評估是否應提供殘餘量的研究數據。
3. 賦形劑：
 - (1) 應說明所有使用之賦形劑，包含成分、品質相關資料(如：藥典等級)，並提供檢驗成績書。
 - (2) 若使用非藥典等級之賦形劑，且無人體使用經驗(如：臨床使用劑量、暴露持續時間或使用途徑等)可支持其安全性，則須提供完整之化學、製造與管制資料，並視情況應提供非臨床或臨床試驗資料以支持其品質及安全性。

4. 儀器設備：應表列出製造細胞治療製劑時使用的所有儀器設備，並檢附供應商與品質相關文件。

(二) 人類細胞治療製劑之製造與製程管控

申請臨床試驗時，提供之技術性資料應至少包含以下項目：

1. 製造廠：應提供製造廠資料，且應含委外製造廠及委外檢測廠商等。
2. 製程描述：應提供細胞治療製劑之製程流程圖，並對製造時的各種程序作詳細的描述，例如：細胞採集及處理程序、細胞培養(含培養條件與最大繼代數/最長培養時間等)、製程參數、製程中檢測(含允收標準)、最終採收之程序、製劑配製、充填、容器密封方法、冷凍保存步驟、製程時間(含留置時間 hold time)及中間物儲存等。
3. 細胞治療製劑配方：應詳細敘述細胞治療製劑之最終產品配方，包括細胞數目、製劑之總體積、賦形劑種類與賦形劑之濃度/含量等。
4. 關鍵製程與製程管控：應釐清製程之關鍵步驟或是關鍵中間產物，並提供該步驟或中間產物之相關管控(例如：操作參數、製程中檢測與允收標準)，藉由關鍵步驟的管控以確保製程的再現性和最終產品的一致性。
5. 製程設計依據及開發過程：原則上細胞治療製劑之製程與管控與特管辦法核准之細胞治療技術製程應相同，並應提供特管辦法核准之細胞製程之編號以供參照。如製程有變更，應說明變更理由，並應提供資料證明細胞治療製劑在變更前、後具有可比較性。

(三) 細胞治療製劑的特性分析

應對細胞治療製劑進行特性分析，例如：鑑別、生物標誌、細胞存活率、細胞數量、效價、純度、不純物、外來病原和致瘤性等。

(四) 最終產品的檢測

最終產品的定義為配製後之細胞治療製劑充填於容器包裝系統中而後用於病人的產品。

1. 應提供最終產品的檢測規格，並說明檢測方法及允收標準。檢測項目應包含：外來病原檢測(如：微生物、黴漿菌、病毒等)、鑑別、純度、不純物、效價(採用定量分析方法)、細胞存活率、細胞數量/劑量及其他產品相關的特性等。細胞治療製劑如含不同的細胞族群，且僅有特定細胞類型與臨床療效有關，則應考量分析最終產品中其它非療效相關細胞族群之數量/比例，並視情況作適當的管控。效價之定量分析方法可參考中華藥典(4041)生物測定法分析。
2. 應提供合適的資料證明分析方法的可達到其預定的分析目的。
3. 應說明最終產品規格訂定之合理性。
4. 在細胞治療製劑施用於病人前，應先取得最終產品的各項檢測結果。若最終產品尚無法取得完整的檢測結果就必須施用於病人時(例如：藥典的無菌試驗)，應提供相關的說明並清楚指出無法取得檢測結果之項目，且應有替代方式及說明施用於人體後如有不符允收標準時的處置。

(五) 批次分析結果

應提供細胞主成分(視個案檢附)及最終成品數個批次之檢測結果以驗

證不同批次之產品的品質具有一致性。與特管辦法核准之計畫相比，如臨床試驗之批次其製程有變更，也應提供變更前、後的批次分析結果。

(六) 容器封蓋系統

應描述所使用的容器與封蓋系統，並確認與細胞治療製劑的相容性。

(七) 產品的安定性

1. 對於擬保存之細胞中間物(視個案檢附)、細胞主成分(視個案檢附)及最終產品，應提供適當的安定性試驗計畫及安定性試驗數據，以確保臨床試驗期間細胞治療製劑之安定性。
2. 細胞如須冷凍保存時，通常須對冷凍前及解凍後進行分析比較。
3. 關於細胞治療製劑之運送，應描述其運送計畫(例如：運送包裝、溫度、時間、管控、允收標準等)，並應提供適當的安定性資料，以確定產品在擬定的運送條件下，能維持適當的細胞存活率與效價/活性並保持產品之無菌性。
4. 應提供適當的安定性資料，以支持在於預定的狀況使用細胞治療製劑之品質(例如：說明解凍溫度、在室溫狀況下於限定的期間內完成調配、暫存與病人施用)。
5. 應評估安定性分析方法，以判定其作為產品安定性分析的適當性。

(八) 其他議題

1. 可追溯性(traceability)：從捐贈者至細胞治療製劑的接收者，要求要能完整追溯。當血液成分在製造過程作為支持材料或原料使用時，可追溯性

的要求也同樣適用。

2. 比較性試驗(comparability)：臨床試驗批次如有涉及製程變更，應探討變更前、後之批次是否具可比較性，如無法證明變更前後的批次具有可比較性時，則應視情況提供非臨床試驗數據來佐證。

貳、非臨床藥毒理考量

一、通則

依據「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準」，申請者應檢附非臨床試驗之相關資料內容，以支持臨床試驗之設計與進行。申請人類細胞治療製劑臨床試驗須檢附之非臨床藥毒理試驗報告，如附表一所示。當申請者欲爰用「特管辦法」細胞治療計畫之人體經驗取代非臨床試驗項目時，應提供下列資料，並經主管機關審查同意後，方得免除特定非臨床試驗：

- (一) 提供臨床試驗擬用的細胞治療製劑與「特管辦法」細胞治療計畫曾用的細胞產品間之品質相當資料；
- (二) 妥善整理「特管辦法」細胞治療計畫中觀察和蒐集之臨床指標與結果；
- (三) 提出擬以「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗取代之特定非臨床試驗項目；
- (四) 說明「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗可取代特定非臨床試驗結果之合理性。

當特定非臨床試驗無法完全以「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗取代時，申請者應參考「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準」，規劃並執行足以支持臨床試驗設計之非臨床試驗；主管機關亦保留額外要求技術性資料之

權利。

二、藥理學試驗

關於主藥效學試驗，若「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗已可呈現該細胞治療製劑用於臨床宣稱適應症之有效性，且可提供細胞治療製劑用法用量及投予途徑等資訊，則申請者可使用「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗做為臨床試驗設計之依據。

關於次藥效學與安全性藥理學試驗，若「特管辦法」細胞治療計畫依細胞產品特性已妥善規劃並蒐集充足的臨床指標(例如：可包含針對中樞神經系統、心血管系統、呼吸系統與其他可能受細胞治療製劑影響之生理功能的觀察項目等)，「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗通常可提供一定程度的次藥效學與安全性藥理資訊。然而，「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗若出現對於生理功能之非預期影響，且該影響可使用非臨床試驗進行探討時，申請者仍應規劃適當的非臨床試驗以評估該非預期影響之風險。

三、細胞的動力學、遷移及持續性

一般而言，人體經驗難以完整地提供細胞治療製劑進入體內後的表現、組織分佈、存活率、持續性、移動等特性的變化。因此，「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗亦難以取代此試驗項目，申請者應規劃適當的非臨床試驗進行探討。

四、安全性試驗

關於單劑量及重覆劑量安全性試驗與局部耐受性試驗，若「特管辦法」細

胞治療計畫依細胞治療製劑特性已妥善規劃並蒐集充足的臨床指標(應參考「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準」),「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗通常可提供一定程度之安全性資訊。然而,「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗若出現非預期不良反應,且該不良反應可使用非臨床試驗進行探討時,申請者仍應規劃適當的非臨床試驗以評估該不良反應之風險。

關於致瘤性試驗,由於追蹤時間長度與致瘤之發生率等因素,「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗通常無法提供細胞治療製劑致瘤性之資訊。因此,當細胞治療製劑中含有幹細胞(例如:CD34⁺ selection 周邊血幹細胞、脂肪幹細胞、骨髓間質幹細胞或其他等)時,申請者應規劃適當的非臨床試驗以評估該細胞治療製劑是否具有致瘤風險。

關於基因安全性試驗與生殖安全性試驗,「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗難以提供此二非臨床試驗項目之資訊,然並非所有細胞治療製劑均有評估此二項目之必要,因此是否需要此非臨床資料須視產品之特性、適應症及臨床使用方式而定。

關於免疫原性及免疫毒性試驗,「特管辦法」細胞治療計畫若已依細胞治療製劑特性妥善規劃並蒐集充足的臨床指標(應參考「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準」),「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗通常可提供一定程度之免疫原性及免疫毒性資訊。若細胞治療製劑為未經特殊的處理、刺激或培養等程序之自體細胞,通常無須提供此項非臨床資料;某些免疫治療的細胞治療製劑可能有自體免疫性的疑慮,則須提供相關評估資料。

參、臨床考量

依照 109 年 5 月 1 日衛授食字第 1091401592 號公告的「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業與審查基準」，若申請人類細胞治療製劑臨床試驗時，已有先前該產品的人體使用經驗，例如：依照「特管辦法」細胞治療計畫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。援引時要考量細胞來源、適應症、給與途徑等的差異程度。

透過收集「特管辦法」細胞治療計畫所得到的真實世界證據，可用以精進及輔助臨床試驗的設計：

- 一、幫助傳統介入性(interventional)臨床試驗的假說檢定。
- 二、評估疾病重要的預後因子，以利決定臨床試驗中的分層(stratification)或是強化設計(enrichment design)。
- 三、評估臨床試驗受試者的納入排除條件是否可行。
- 四、選擇合適的醫院做為試驗中心，增加試驗的收案效率。
- 五、增加安全性監測與提供發生不良事件的處置建議。
- 六、協助選取適當的試驗療效指標。

原則上，細胞治療製劑的確認性試驗療效指標選擇要求，與一般藥物並無不同。若根據細胞治療製劑的特性，擬選擇其他療效指標，須有充分的理由，並說明此一療效指標改善的臨床意義。

七、支持細胞治療製劑劑量選擇以及併用治療的合理性。

第三章 以特管辦法細胞治療計畫資料銜接查驗登記

壹、品質與製程管制之考量

一、通則

已核准之「特管辦法」細胞治療計畫如欲申請人類細胞治療製劑查驗登記，其細胞或組織檢體的採集和製造，須符合「優良組織操作規範」以及「藥品優良製造準則之西藥藥品優良製造規範」。申請時應參考「人類細胞治療產品查驗登記審查基準」及本指引附表，檢附製程與管制之相關資料。製程與管制資料應以通用技術文件(Common Technical Document, CTD)格式撰寫。本章節則針對應檢附之資料提供摘要說明。

二、製造與特性資料

(一) 製造之原物料

1. 細胞：應說明細胞類型、性質與來源，並依據「人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準」檢附捐贈者(donor)之篩選條件、特定病原檢驗項目及檢測試劑/套組之名稱與衛生主管機關核准字號等。
2. 試劑：
 - (1) 應說明製程中使用的所有試劑，包含：成分、使用濃度、來源(如：人類或動物來源)、試劑的品質(如：藥典等級)、檢驗成績書、供應商等。

(2) 試劑如源自人類、動物之成分或是試劑之製程有使用人類或動物來源之成分，應提供外來病原(adventitious agents)安全評估資料，例如：傳染性海綿狀腦病(transmissible spongiform encephalopathies, TSEs)、病毒安全性等資料。

(3) 應描述各種試劑在最終產品中的殘餘量，並評估是否應提供殘餘量的研究數據。

3. 賦形劑：

(1) 應說明所有使用之賦形劑，包含成分、品質相關資料(如：藥典等級)，並提供檢驗成績書。

(2) 若使用非藥典等級之賦形劑，且無人體使用經驗(如：臨床使用劑量、暴露持續時間或使用途徑等)可支持其安全性，則須提供完整之化學、製造與管制資料，並視情況應提供非臨床或臨床試驗資料以支持其品質及安全性。

4. 儀器設備：應表列出製造細胞治療製劑時使用的所有儀器設備，並檢附供應商及品質相關文件。

(二) 人類細胞治療製劑之製造與製程管控

申請查驗登記時，提供之技術性資料應至少包含以下項目：

1. 製造廠：應提供製造廠資料，且應含委外製造廠及委外檢測廠商等。
2. 製程描述：應提供細胞治療製劑之製程流程圖，並對製造時的各種程序作詳細的描述，例如：細胞採集及處理程序、細胞培養(含培養條件與最

大繼代數/最長培養時間等)、製程參數、製程中檢測(含允收標準)、最終採收之程序、製劑配製、充填、容器密封方法、冷凍保存步驟、製程時間(含留置時間 hold time)及中間物儲存等。

3. 細胞治療製劑配方：應詳細敘述細胞治療製劑之最終產品配方，包括細胞數目、製劑之總體積、賦形劑種類與賦形劑之濃度/含量等。
4. 關鍵製程與製程管控：應釐清製程之關鍵步驟或是關鍵中間產物，並提供該步驟或中間產物之相關管控(例如：操作參數、製程中檢測與允收標準)，藉由關鍵步驟的管控以確保製程的再現性和最終產品的一致性。
5. 製程確效：細胞治療製劑的製程，應提供確效資料，包含：確效計畫書及確效結果，以說明製程設計、重要參數及允收標準的合適性。製程中預期的易變因子，例如：細胞來源、試劑供應商或是製程參數變異範圍等，都應納入製程確效中，以驗證製程的耐變性。一般而言，確效資料建議應以數批代表性批次，來驗證各製程所產出之細胞治療製劑的一致性。製程確效可參考西藥藥品優良製造規範-附則 15 驗證與確效。
6. 製程設計依據及開發過程：細胞治療製劑之製程與管控應與特管辦法核准之細胞治療技術製程相同，並應提供特管辦法核准之細胞製程之編號以供參照。與特管辦法核准之細胞製程相比，細胞治療製劑之製程與管控如有任何變更，建議應事先向主管機關進行相關諮詢。

(三) 細胞治療製劑的特性分析

應對細胞治療製劑進行特性分析，例如：鑑別、生物標誌、細胞存活率、

細胞數量、效價、純度/不純物(度)、外來病原或/和致瘤性。

(四) 最終產品的檢測

最終產品的定義為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。

1. 應提供最終產品的檢測規格，並說明檢測方法及允收標準。檢測項目應包含：外來病原檢測(如：微生物、黴漿菌、病毒等)、鑑別、純度、不純物、效價(採用定量分析方法)、細胞存活率、細胞數量/劑量及其他產品相關的特性等。細胞治療製劑如含不同的細胞族群，且僅有特定細胞類型與臨床療效有關，則應考量分析最終產品中其它非療效相關細胞族群之數量/比例，並視情況作適當的管控。效價之定量分析方法可參考中華藥典(4041)生物測定法分析。
2. 檢測分析方法應經確效/驗證(validated/qualified methods)，並應提供檢測方法確效/驗證報告。方法確效相關資訊請參考 ICH Q2R(1)、中華藥典<3068>或「現行藥品優良製造規範—分析確效作業指導手冊」等。
3. 應說明最終產品規格訂定之合理性(例如：根據臨床試驗經驗，提供文獻/參考資料，分析製程能力、批次分析結果及分析方法的變異程度等)。
4. 在細胞治療製劑施用於病人前，應先取得最終產品的各項檢測結果。若最終產品尚無法取得完整的檢測結果就必須施用於病人時(例如：藥典的無菌試驗)，應提供相關的說明並清楚指出無法取得檢測結果之項目，且應有替代方式及說明施用於人體後如有不符允收標準時的處置。

(五) 批次分析結果

應提供細胞主成分(視個案檢附)及最終成品數個批次之檢測結果以驗證不同批次之產品的品質具有一致性。

(六) 容器封蓋系統

應提供容器及封蓋的尺寸、規格、檢驗成績書與製造商等資訊，並應提供容器與封蓋對於細胞治療製劑之合適性評估，例如：容器封蓋系統完整性(integrity)試驗、滲出物(leachables)、生物測試或吸附細胞等。

(七) 安定性試驗

1. 對於擬保存之細胞中間製品(視個案檢附)、細胞主成分(視個案檢附)及最終產品，應提供安定性資料，並根據安定性資料訂定合適的儲存期限。
2. 應提供上市核准後之安定性試驗計畫書及承諾。
3. 細胞如須冷凍保存時，通常須對冷凍前及解凍後進行分析比較。
4. 關於細胞治療製劑之運送，應描述其運送條件(例如：運送包裝、溫度、時間、管控、允收標準等)，並應有適當的安定性資料，例如：運送安定性資料或運送驗證(shipping qualification)，以確定產品在擬定的運送條件下，能保持存活率、無菌性與效價/活性。
5. 應有適當的資料證明細胞治療製劑在使用中安定性，例如：應提供適當安定性數據，以支持在於適當條件下(例如：溫度與預定時限內)完成解凍、調配至病人施用。

6. 應評估安定性分析方法，以判定其作為產品安定性分析的適當性。

(八) 其他議題

可追溯性(traceability)：從捐贈者至細胞治療製劑的接收者，要求能完整追溯。當血液成分在製造過程作為支持材料或原料使用時，可追溯性的要求也同樣適用。

貳、非臨床藥毒理考量

一、通則

依據「人類細胞治療產品查驗登記審查基準」，申請者應檢附非臨床試驗之相關資料內容，以支持產品之臨床療效與安全性。申請人類細胞治療製劑查驗登記須檢附之非臨床藥毒理試驗報告，如附表二所示。當申請者欲爰用「特管辦法」細胞治療計畫之人體經驗取代非臨床試驗項目時，應提供下列資料，並經主管機關審查後，方得免除特定非臨床試驗：

- (一) 提供查驗登記擬用的細胞治療製劑與「特管辦法」細胞治療計畫曾用的細胞產品間之品質相當資料；
- (二) 妥善整理「特管辦法」細胞治療計畫中觀察和蒐集之臨床指標與結果；
- (三) 提出擬以「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗取代之特定非臨床試驗項目；
- (四) 說明「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗可取代特定非臨床試驗結果之合理性。

當特定非臨床試驗無法完全以「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗取代時，申請者應參考「人類細胞治療產品查驗登記審查基準」，規劃並執行足以支持臨

床試驗設計之非臨床試驗；主管機關亦保留額外要求技術性資料之權利。

二、藥理學試驗

關於主藥效學試驗，若「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗已可呈現該細胞治療製劑用於臨床宣稱適應症之有效性，且可提供細胞治療製劑用法用量及投予途徑等資訊，則申請者可使用「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗做為查驗登記之依據。

關於次藥效學、安全性藥理學試驗與交互作用，若「特管辦法」細胞治療計畫已依細胞治療製劑特性妥善規劃並蒐集充足的臨床指標(例如：可包含針對中樞神經系統、心血管系統、呼吸系統與其他可能受細胞治療製劑影響之生理功能的觀察項目等)，「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗通常可提供一定程度的次藥效學、安全性藥理學試驗與交互作用資訊。然而，「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗若出現對於生理功能之非預期影響，且該影響可使用非臨床試驗進行探討時，申請者仍應規劃適當的非臨床試驗以評估該非預期影響之風險。

三、細胞的動力學、遷移及持續性

一般而言，人體經驗難以完整地提供細胞治療製劑進入體內後的表現、組織分佈、存活率、持續性、移動等特性的變化。因此，「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗亦難以取代此試驗項目，申請者應規劃適當的非臨床試驗進行探討。

四、安全性試驗

關於單劑量及重覆劑量安全性試驗與局部耐受性試驗，若「特管辦法」細胞治療計畫已依細胞治療製劑特性妥善規劃並蒐集充足的臨床指標(應參考「人類

細胞治療產品查驗登記審查基準」),「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗通常可提供一定程度之安全性資訊。然而,「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗若出現非預期不良反應,且該不良反應可使用非臨床試驗進行探討時,申請者仍應規劃適當的非臨床試驗以評估該不良反應之風險。

關於致瘤性試驗,由於追蹤時間長度與致瘤之發生率等因素,「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗通常無法提供細胞治療製劑致瘤性之資訊。因此,當細胞治療製劑中含有幹細胞(例如:CD34⁺ selection 周邊血幹細胞、脂肪幹細胞、骨髓間質幹細胞或其他等)時,申請者應規劃適當的非臨床試驗以評估該細胞治療製劑是否具有致瘤風險。

關於基因安全性試驗與生殖安全性試驗,「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗難以提供此二非臨床試驗項目之資訊,然並非所有細胞治療製劑均有評估此二項目之必要,因此是否需要此非臨床資料須視產品之特性、適應症及其臨床使用方式而定。

關於免疫原性及免疫毒性試驗,「特管辦法」細胞治療計畫若已妥善規劃並蒐集充足的臨床指標(應參考「人類細胞治療產品查驗登記審查基準」),「特管辦法」細胞治療計畫人體經驗通常可提供一定程度之免疫原性及免疫毒性資訊。若細胞治療製劑為未經特殊的處理、刺激或培養等程序之自體細胞,通常無須提供此項非臨床資料;某些免疫治療的細胞治療製劑可能有自體免疫性的疑慮,則須提供相關評估資料。

參、臨床考量

一、通則

人類細胞治療製劑申請查驗登記，原則應依照本署公告之「人類細胞治療產品查驗登記審查基準」辦理。其臨床試驗要求與一般藥品的要求一致，包括：藥效學試驗、作用機轉之研究、劑量探索試驗、設計良好的隨機分配對照性臨床試驗。隨機分配對照性臨床試驗的設計，應符合現有審查基準之要求(包括：一般基準以及針對特別疾病所訂之臨床試驗考量重點)。除此之外，所有細胞治療製劑產品皆應採風險考量方式，在整個研發過程中，以風險分析的方式決定需要多少品質、非臨床及臨床資料。

細胞治療製劑的療效驗證性試驗(confirmatory trial)要求，與一般藥品相同，理想上需設立適當對照組，以客觀評估細胞治療製劑的療效及安全性。應檢附資料請參考附件二。

然而，由於在傳統的臨床試驗中往往會限縮收納的族群，透過收集「特管辦法」細胞治療計畫所得到的真實世界數據資料(real-world data)，並且經適當分析方法產生的真實世界證據(real world evidence)，可提供廣義性 (generalizability) 資訊，以補充臨床試驗有限的收納族群之外的療效或安全性資料，作為療效或安全性的輔助證據 (例如：長期使用的療效數據、發生率很低或是須長期追蹤才會發生的不良反應)。

二、直接銜接查驗登記

(一) 若直接使用「特管辦法」細胞治療計畫所得到的真實世界證據來輔助支持

細胞治療製劑的查驗登記，由於「特管辦法」細胞治療計畫僅有給予細胞治療，而無並行的隨機分配對照(concurrently randomized control)設計，欲評估其治療效果及安全性需仰賴外部資訊作為對照。疾病特性、產品特性與臨床數據須符合下列條件：

1. 有明確界定的疾病自然史(natural history)且執行傳統隨機分配對照性臨床試驗有困難的疾病或適應症對象族群，例如：發生率很低的疾病、具有可預測的高死亡率疾病(例如：某些特定的癌症)等。
2. 具適當之臨床客觀評估指標。
3. 屬於嚴重疾病之嚴重症狀；具有臨床上的優勢，可滿足醫療迫切需求，為醫療上主要進展(major advance)，在治療的臨床功效顯著優於現行方法。

此外，申請者應詳細探討此細胞治療製劑的作用機轉，建立治療與療效結果之間的因果關係。

(二) 採用外部對照組時，須注意外部對照組與根據「特管辦法」細胞治療計畫所得到的真實世界證據之間是否具有可比性，例如：是否有完整的病人人口學特徵、基期器官功能、疾病特性及治療史等資訊，以便選取條件相似的對照組；此外須考量外部對照組資料收集的時間及來源，因為不同的年代、不同的地區對於疾病的診斷標準以及常規治療可能不同。對於主要關切的反應變項，則應了解其定義與資料收集的方式，以評估是否可能在進行比較分析時造成偏差，例如若為無惡化存活期(progression free survival)

等與時間相關的變項，是否能合理定義開始及結束時間。外部對照組資料庫本身最好具有相當的規模，以便經由篩選後，仍能有合理的病人人數，使該外部對照組具有一定的代表性。此外，與不同來源的外部對照組相比較，須呈現相當一致而穩健的結果。而上述與外部對照組的比較結果須能顯示細胞治療製劑具有臨床上的優勢，在治療的臨床功效顯著優於現行方法。參照現行特管辦法附表三所列的適應症範圍，以血液惡性腫瘤項目為例，對於經多線治療後復發或治療無效的難治型急性白血病、或者是復發或頑固型週邊 T 細胞淋巴瘤，幾乎已無標準治療。過去曾有產品其確認性療效試驗雖採用單臂無對照組設計，但在廠商提供適當收集之外部對照組療效數據比較後，仍可判定其具有臨床效益而獲得核准。

(三) 在收集「特管辦法」細胞治療計畫所得到的真實世界數據，以支持細胞治療製劑的查驗登記前，應先制定研究計畫書，敘明研究設計、執行與採用的統計分析方法等重要細節，避免選擇性偏差。且需注意所收集數據之品質，包括完整性及正確性等。申請「特管辦法」細胞治療計畫前以及制定研究計畫書前，建議事先諮詢法規主管機關意見。

(四) 經由本機制核准上市之產品，有可能核予暫時性許可，法規單位得要求執行上市後療效及安全性試驗。

第四章 其他

壹、參考文獻

一、人類細胞治療產品查驗登記審查基準，FDA 藥字第 1041406449 號，民國

104 年 7 月 13 日。

二、人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準，FDA 藥字第 1041409729 號，104 年 10 月 2 日。

三、人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業與審查基準，衛授食字第 1091401592 號，民國 109 年 5 月 1 日。

四、真實世界證據支持藥品研發之基本考量，FDA 藥字第 1091405905A 號，民國 109 年 7 月 22 日。

五、US FDA. Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. Guidance for Industry (Draft). December 2019.

貳、附件

附件一、細胞治療製劑臨床試驗應檢附資料表

附件二、細胞治療製劑查驗登記應檢附資料表

細胞治療製劑臨床試驗應檢附資料表

- ：表示須檢附該項目之資料。
 ✕：表示不須檢附該項目之資料。
 △：表示視個案而檢附該項目之資料。

本表僅代表食品藥物管理署目前對於細胞治療製劑臨床試驗申請案之審查考量，如果有任何符合替代方法或科學證據，得檢具資料提出個案討論。另外，食品藥物管理署亦保留額外要求技術性資料之權利。

應檢送資料	探索性試驗 如 phase II	驗證性試驗 如 phase III
一、行政資料		
申請公文	○	○
規費或繳費證明	○	○
臨床試驗計畫內容摘要表(請至台灣藥品臨床試驗資訊網登錄試驗摘要)	○	○
人民申請案-案件類別表(請至食品藥物管理署網頁下載最新版)	○	○
人民申請案-案件基本資料表(請至食品藥物管理署網頁下載最新版)	○	○
送件前諮詢國內法規單位相關紀錄	△	△
藥商執照影本(試驗委託者與試驗申請者)或醫院開業證明影本	○	○
委託書(委由受託研究機構提出申請時)	△	△
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)	○	○
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	△	△
臨床試驗計畫書中文摘要	○	○
臨床試驗計畫書英文摘要	○	○
臨床試驗計畫書(加註版本日期且須試驗主持人簽名)	○	○
受試者同意書(加註版本日期且須試驗	○	○

附件一、細胞治療製劑臨床試驗應檢附資料表

	主持人簽名)		
	捐贈者同意書(加註版本日期且須試驗主持人簽名)	△	△
	試驗主持人與協同主持人之學、經歷，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。	○	○
	主持人手冊	○	○
	個案報告表	○	○
	製劑證明文件(請見三、品質段落)	○	○
	製劑外盒、標籤之印刷擬稿或實體	○	○
	臨床試驗可能之損害補償及相關文件	△	△
	貨品進出口同意書申請書及相關資料(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」)	△	△
二、技術性資料摘要			
	品質概要	×	×
	製劑名稱及劑型	×	×
	製劑性狀及配方組成	×	×
	製造廠資訊(含各分段製程及管制)	×	×
	製劑開發/起源發現經過	×	×
	製造及製程管制	×	×
	賦形劑管制	×	×
	成品管制	×	×
	對照標準品或對照物質	×	×
	容器封蓋系統	×	×
	安定性	×	×
	設備及儀器	×	×
	外來微生物污染之安全評估	×	×
	非臨床總論(於主持人手冊中提供)	○	○
	藥理學概要	○	○
	主要藥效學	○	○
	次要藥效學	○	○
	安全藥理學	○	○
	交互作用	△	△
	細胞治療製劑之動力學概要	○	○
	分析方法	○	○

附件一、細胞治療製劑臨床試驗應檢附資料表

		存活率及持續性	○	○
		組織分佈(及遷徙)	○	○
		交互作用	△	△
		毒理學概要	○	○
		單一劑量或重覆劑量毒性	○	○
		局部耐受性	○	○
		其他安全性	○	○
		基因毒性	○	○
		致癌(瘤)性	○	○
		生殖與發育毒性	○	○
		免疫原性及免疫毒性	○	○
		交互作用	△	△
		臨床總論(於主持人手冊中提供)	○	○
		人體使用經驗 所有臨床試驗表列，並且摘要說明 使用族群、劑量的選擇、投與方式 及治療時間等背景資訊	○	○
		臨床藥動學	△	△
		療效資料	△	○
		安全性資料	○	○
		參考文獻	○	○
三、品質				
		主成分		
		一般資料		
		來源	○	○
		名稱	○	○
		一般性質	○	○
		製造		
		製造廠	○	○
		製程及製程管制之描述	○	○
		物料管制	○	○
		關鍵步驟及中間體管制	△	△
		製程確效	×	×
		製程設計依據及開發過程	△	△
		特性分析		
		特性鑑定與活性分析	○	○

附件一、細胞治療製劑臨床試驗應檢附資料表

	不純物分析	○	○
	品質管制		
	規格	△	△
	分析方法	△	△
	分析方法驗證/確效	△	△
	批次分析	△	△
	規格合理性之依據	△	△
	對照標準品或對照物質	△	△
	容器封蓋系統	△	△
	安定性		
	安定性計畫書及承諾	△	△
	安定性試驗數據	△	△
	製劑		
	配方組成(包括主成分與賦形劑)	○	○
	開發/起源發現經過		
	配方開發	△	△
	製程開發	△	△
	容器封蓋系統	△	△
	相容性	△	△
	製造		
	製造廠	○	○
	批次配方	○	○
	製程及製程管制之描述	○	○
	關鍵步驟及半製品管制	△	△
	製程確效及評估	×	×
	賦形劑管制		
	規格	○	○
	分析方法	△	△
	分析方法確效	△	△
	規格合理性之依據	△	△
	人或動物來源賦形劑	△	△
	新賦形劑	△	△
	成品管制		
	規格	○	○
	分析方法	○	○
	分析方法驗證/確效	○△	○△

附件一、細胞治療製劑臨床試驗應檢附資料表

	批次分析	○	○
	不純物分析及鑑定	△	△
	規格合理性之依據	○	○
	對照標準品或對照物質	△	△
	容器封蓋系統	○	○
	安定性		
	安定性計畫書及承諾	○	○
	安定性試驗數據	○	○
	廠房設施及設備	○	○
	外來病原汙染評估	○	○
	製造管制標準書/批次製造紀錄	×	×
四、非臨床試驗報告			
	試驗報告		
	藥理學試驗		
	主要藥效學	△	△
	次要藥效學	△	△
	安全藥理學	△	△
	交互作用	△	△
	細胞治療製劑之動力學試驗		
	分析方法及確效	△	○
	存活率及持續性	△	○
	組織分佈(及遷徙)	△	○
	交互作用	△	△
	毒理學試驗		
	單一劑量或重覆劑量毒性	△	○
	局部耐受性	△	△
	其他安全性	△	△
	基因毒性	△	△
	致癌(瘤)性	△	△
	生殖及發育毒性	△	△
	免疫原性及免疫毒性	△	△
	交互作用	△	△
五、臨床資料			
	臨床試驗計畫書	○	○
	試驗之背景、理論基礎及預期價值	○	○
	試驗設計	○	○

附件一、細胞治療製劑臨床試驗應檢附資料表

	試驗納入及排除條件	○	○
	使用的細胞種類及收集細胞過程	○	○
	劑量的選擇、投與方式及治療時間	○	○
	受試者安全考量及維護	○	○
	併用藥物或治療	○	○
	試驗指標之選擇(Endpoints)	○	○
	其他研究	△	△

細胞治療製劑查驗登記應檢附資料表

- ：表示須檢附該項目之資料。
 ✕：表示不須檢附該項目之資料。
 △：表示視個案而檢附該項目之資料。

本表僅代表食品藥物管理署目前對於細胞治療製劑查驗登記申請案之審查考量，如果有任何符合替代方法或科學證據，得檢具資料提出個案討論。另外，食品藥物管理署亦保留額外要求技術性資料之權利。

應檢送資料 (請依據 ICH CTD 格式準備資料)	查驗登記
一、行政資料	
規費	○
人民申請案-案件類別表	○
查驗登記申請書正、副本	○
人民申請案-案件基本資料表	○
已揭露專利字號/案號切結書	○
資料專屬期及國內外臨床試驗資料表	○
切結書(甲)(乙)	○
仿單、外盒及標籤黏貼表二份	○
證照黏貼表：藥商許可執照、工廠登記證明文件(輸入製劑免附)、公司登記或商業登記之證明文件	○
委託契約書(委託輸入、製造或檢驗)	△
符合優良製造規範證明(PIC/S GMP)	○
符合優良運銷規範證明(PIC/S GDP)	○
符合人體細胞組織優良操作規範證明(GTP)	△
國內臨床試驗之優良臨床試驗(GCP)備查函或結案報告備查函	△
捐贈者同意書範本	△
捐贈者合適性判定計畫書	△
長期安全性監視計畫書	○
產品追蹤追溯計畫書	○
風險管理計畫書	○
送驗	△

附件二、細胞治療製劑查驗登記應檢附資料表

二、技術性資料摘要		
	品質概要	○
	製劑名稱及劑型	○
	製劑性狀及配方組成	○
	製造廠資訊(含各分段製程及管制)	○
	製劑開發/起源發現經過	○
	製造及製程管制	○
	賦形劑管制	○
	成品管制	○
	對照標準品或對照物質	△
	容器封蓋系統	○
	安定性	○
	廠房設施及設備	○
	外來病原污染之安全評估	○
	非臨床總論	○
	藥理學概要	○
	主要藥效學	○
	次要藥效學	○
	安全藥理學	○
	交互作用	△
	細胞治療製劑之動力學概要	○
	分析方法	○
	存活率及持續性	○
	組織分佈(及遷徙)	○
	交互作用	△
	毒理學概要	○
	單一劑量或重覆劑量毒性	○
	局部耐受性	○
	其他安全性	○
	基因毒性	○
	致癌(瘤)性	○
	生殖與發育毒性	○
	免疫原性及免疫毒性	○
	交互作用	△
	臨床總論	○
	產品開發的理論基礎	○

附件二、細胞治療製劑查驗登記應檢附資料表

	生物藥劑學總論	△
	臨床藥理學總論	○
	療效總論	○
	安全性總論	○
	利益與風險評估	○
	個別試驗結果概要	○
	試驗結果比較分析	○
三、品質		
	主成分	
	一般資料	
	來源	○
	名稱	○
	一般性質	○
	製造	
	製造廠	○
	製程及製程管制之描述	○
	物料管制	○
	關鍵步驟及中間體管制	○
	製程確效	○
	製程設計依據及開發過程	○
	特性分析	
	特性鑑定與活性分析	○
	不純物分析	○
	品質管制	
	規格	△
	分析方法	△
	分析方法驗證/確效	△
	批次分析	△
	規格合理性之依據	△
	對照標準品或對照物質	△
	容器封蓋系統	△
	安定性	
	安定性概要及結論	△
	核准後安定性試驗計畫書及承諾	△
	安定性試驗數據	△
	製劑	

附件二、細胞治療製劑查驗登記應檢附資料表

	配方組成(包括主成分與賦形劑)	○
	開發/起源發現經過	
	配方開發	○
	製程開發	○
	容器封蓋系統	○
	微生物屬性	○
	相容性	○
	製造	
	製造廠	○
	批次配方	○
	製程及製程管制之描述	○
	關鍵步驟及半製品管制	○
	製程確效及評估	○
	賦形劑管制	
	規格	○
	分析方法	△
	分析方法確效	△
	規格合理性之依據	△
	人或動物來源賦形劑	△
	新賦形劑	△
	成品管制	
	規格	○
	分析方法	○
	分析方法驗證/確效	○
	批次分析	○
	不純物特徵及鑑定	△
	規格合理性之依據	○
	對照標準品或對照物質	△
	容器封蓋系統	○
	安定性	
	安定性概要及結論	○
	核准後安定性試驗計畫書及承諾	○
	安定性試驗數據	○
	廠房設施及設備	○
	外來病原污染評估	○
	製造管制標準書/批次製造紀錄	○

附件二、細胞治療製劑查驗登記應檢附資料表

四、非臨床試驗報告		
	試驗報告	
	藥理學試驗	
	主要藥效學	○
	次要藥效學	△
	安全藥理學	△
	交互作用	△
	細胞治療製劑之動力學試驗	
	分析方法及確效	○
	存活率及持續性	○
	組織分佈(及遷徙)	○
	交互作用	△
	毒理學試驗	
	單一劑量或重覆劑量毒性	○
	局部耐受性	△
	其他安全性	△
	基因毒性	△
	致癌(瘤)性	△
	生殖與發育毒性	△
	免疫原性及免疫毒性	△
	交互作用	△
五、臨床試驗報告		
	所有臨床試驗表列	○
	臨床試驗報告及相關資訊	○
	生物藥劑試驗報告	△
	使用人體生物檢體之藥動試驗報告	△
	人體藥動學試驗報告	△
	人體藥效學試驗報告	○
	療效與安全性之試驗報告	○
	與宣稱適應症相關臨床研究	○
	其他臨床試驗報告	○
	人體使用經驗報告	○
	個案報告表及個別病人列表	○
	參考文獻	○