

人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準（草案）

修正對照表

103.04.16 updated

修正條文	現行條文		說明
	100.2.22 公告 體細胞治療臨床試驗基準(草案)	100.2.22 公告 體細胞及基因治療臨床試驗計畫申請與審查作業規範(草案)	
法規標題： <u>人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準(草案)</u>	法規標題： 體細胞治療臨床試驗基準(草案)	法規標題： 體細胞及基因治療臨床試驗計畫申請與審查作業規範(草案)	1. 整併「體細胞及基因治療臨床試驗計畫申請與審查作業規範(草案)」、「體細胞治療臨床試驗基準(草案)」及「基因治療臨床試驗基準(草案)」內容，並依照產品類型屬細胞治療或基因治療產品，分別訂定對應之申請作業及審查基準，以利申請人參閱。 2. 由於近年人類細胞治療產品臨床試驗計畫申請件數遠多於基因治療產品，故優先公告之。
第一章 總則 壹、目的 為確保 <u>人類細胞治療產品臨床</u> 試驗合乎科學性、安全性及社會倫理性，並確保受試者之權益，爰依據藥事法第四十四條，制訂「 <u>人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準</u> 」，說明 <u>人類細胞治療產品</u> 申請臨床試驗時所需檢附之 <u>相關</u> 資料內容，以作為計畫主持人準備臨床試驗申請資料之	前言 為確保 <u>體細胞</u> 臨床試驗合乎科學性、安全性及社會倫理性，並確保接受試驗者之權益，爰依據藥事法第四十四條，制定「 <u>體細胞治療臨床試驗基準</u> 」，說明 <u>體細胞治療產品</u> 申請臨床試驗時所需之 <u>相關技術性</u> 資料內容， <u>包括：產品製程與管控、非臨床試驗及臨床試驗資料</u> ，以作為計畫主持人	第一章 總則 一、目的 為確保 <u>體細胞治療、基因治療</u> 人體試驗合乎科學性、安全性及社會倫理性，並確保受試者之權益，特定訂本規範。	

<u>參據。</u> <u>執行人類細胞治療產品臨床試驗另應符合醫療法、人體試驗管理辦法及藥品優良臨床試驗準則等相關規定。</u> <u>貳、定義</u> <u>人類細胞治療產品 (Human Cell Therapy Products)</u> <u>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，施用於病患，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。</u> <u>最小操作 (Minimal manipulation)</u> <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> <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 antimicrobial solutions)、滅</u>	<u>準備臨床試驗申請資料之參考。</u> 本規範所稱體細胞療法 (somatic cell therapy) 係指使用取自同種自體 (autologous)、同種異體 (allogeneic) 或異種異體 (xenogeneic) 或其他經中央主管機關核准之體細胞或幹細胞，經體外培養或處理後，施用於病患人體，以達到疾病治療、診斷或預防的目的。	二、定義 (一) 本規範所稱體細胞治療 (somatic cell therapy) 係指使用取自病患同種自體 (Autologous)、同種異體 (Allogeneic) 或異種異體 (Xenogeneic) 或其他經中央主管機關核准之體細胞或幹細胞，並經體外培養後所衍生的細胞，以達到疾病治療、診斷或預防目的之醫療技術。	1. 細胞治療相關研究可能使用體細胞或幹細胞，而細胞治療所用之細胞以產品方式管理乃現行國際管理趨勢，爰將「體細胞療法(治療)」修正為「人類細胞治療產品」，並酌修正定義，以切合本基準規範之範圍。 2. 增訂「最小操作」定義： 各國法規單位均有明確的定義，故本基準修正案增加對最小操作的定義。 根據美國聯邦法規 21CFR1271.3 Minimal manipulation means: (1) For structural tissue, processing that does not alter the original relevant characteristics of the tissue relating to the tissue's utility for reconstruction, repair, or replacement; and (2) For cells or nonstructural tissues, processing that does not alter the relevant biological characteristics of cells or tissues.
--	---	--	--

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。

例如：

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。
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。

同源使用 (Homologous Use)

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，而該細胞或組織物在受試者執行的功能與捐贈者相同者稱之。

(本段刪除)

(二) 本規範所稱基因治療 (gene therapy) 係指利用基因或含該基因之細胞，輸入人體內之治療方法，其目的在治療疾病或恢復健康。

3. 增訂「同源使用(Homologous Use)」定義：
各國法規單位均有明確的定義，故本基準修正案增加對同源使用的定義。
根據美國聯邦法規 21CFR1271.3
Homologous use means the repair, reconstruction, replacement, or supplementation of a recipient's cells or tissues with an HCT/P that performs the same basic function or functions in the recipient as in the donor.
4. 基因治療產品之申請作業及審查基準將另行公告，故刪除之。

參、適用範圍

一、人類細胞治療產品臨床試驗之適用範圍：

依據申請者自行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，可提升治療之效果。

(本段刪除)

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殖入去核的卵細胞，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。

(本段刪除)

三、適用範圍

(一) 體細胞治療與基因治療臨床試驗之適用範圍，僅限於：

1. 威脅生命或明顯影響生活品質之疾病。
2. 依據臨床前學術研究成果或國外研究經驗，預測此療法之治療效果較現行之治療方法更為優異，或此療法配合現行療法使用，可提升治療之效果。
3. 有充分的科學根據，可預測此療法對受試者是利多於弊之治療方式。
4. 針對病患之體細胞組織、器官或系統所施用之療法。

(二)禁止施行於人類生殖細胞或可能造成人類生殖細胞遺傳性改變之基因治療。

(三)絕對禁止進行涉及或會影響人類生殖遺傳功能之細胞療法；包括以個人的體或幹細胞核轉殖入去核的卵細胞，或以其他方法複製人類個體。

四、受試者之權益維護

(一) 受試者之選擇

5. 刪除僅限於威脅生命或明顯影響生活品質之疾病之臨床試驗限制，以促進此類新興生技產品之研究發展。

6. 基因治療產品不在本基準內規範。

7. 使用人類胚胎細胞，因涉及胚胎研究之倫理爭議，為避免不當製造及使用人類胚胎及胚胎幹細胞，應另符合相關規範。

8. 有關受試者之權益維護，請逕依醫療法、人體試驗管理辦法及藥品優

		基於尊重個人尊嚴並維護人權，在選擇接受試驗者時，除考量臨床研究所必要之科學條件外，並應慎重考慮可能接受試驗者之病況、年齡與決定能力等因素。 (二) 受試者同意書 1. 人體試驗開始前，試驗主持人應取得人體試驗委員會對受試者同意書和提供受試者之任何其他書面資料之核准。本項核准，應以書面為之。 2. 受試者同意書及提供受試者之任何其他書面資料，不得有任何會造成受試者、法定代理人放棄其法定權利，或免除試驗主持人、試驗機構之記載。記載違背規定，無效。 3. 有關試驗計畫之口頭及書面資料，包括受試者同意書，皆應使用口語化及非技術性之語言，且為受試者、法定代理人所能理解者。 4. 受試者同意書，應由受試者、法定代理人於參加試驗前，親筆簽名並載明日期。 5. 取得受試者同意書前，試驗主持人或其指定之人員，應給予接受試驗者、法定代理人充分時間與機會，以詢問	良臨床試驗準則等相關規定辦理。
--	--	---	------------------------

		人體試驗之細節。試驗主持人或其指定之人員應於接受試驗者同意書簽名。 6. 受試者者、法定代理人皆無法閱讀時，應由見證人在場參與所有有關受試者同意書之討論。受試者、法定代理人，仍應於接受試驗者同意書親筆簽名並載明日期，但得以指印代替簽名。試驗相關人員不得為見證人。 7. 其他有關受試者者之權益維護，請參考民國 99 年 7 月 19 日本署修正公告之「藥品優良臨床試驗準則」第二章受試者保護之相關規定辦理。 (三) 醫院人體試驗委員會 1. 醫院應依「醫療機構人體試驗委員會組織及作業基準」之規定設置人體試驗委員會，辦理下列事項： (1) 審查試驗計畫之技術全性、醫療效能、受試者保護、合法性、有無倫理或社會爭議、環境生態及生物安全性 (biosafety) 等事項，計畫變更時亦同。 (2) 試驗計畫經行政院衛生署(以下簡稱本署)核准後，監督其確實依核定之	
--	--	--	--

		計畫施行，並監測其有無發生異常或不良事件。 2. 試驗機構未組成人體試驗委員會，或其人體試驗委員會經本署認定不得審查人體試驗計畫者，得委託其他醫療機構之人體試驗委員會或經本署認可之聯合人體試驗委員會審查。 3. 醫院人體試驗審議委員會之設置不符規定或功能不彰時，於其改善前，本署得停止審查或不受理該醫院之申請。	
第二章 申請與審查作業程序 壹、申請資格 一、申請機構為經<u>衛生福利部</u>會同教育部評鑑合格之教學醫院或藥商。 二、<u>臨床</u>試驗之試驗主持人及主要協同人員應<u>接受適當之臨床試驗相關訓練</u>（Good Clinical Practice, GCP）。試驗主持人<u>並應具備人體試驗管理辦法第四條所定資格</u>。		第二章 申請程序 一、申請資格 （一）申請機構為經本署會同教育部評鑑合格之教學醫院（以下簡稱醫院）或藥商。 （二）人體試驗之試驗主持人及主要協同人員應曾接受人體試驗相關訓練（Good Clinical Practice, GCP）。試驗主持人並應至少符合以下條件： 1. 領有職業執照並從事臨床醫療五年以上之醫師與牙醫師或中醫師。 2. 三年內未受醫師法第二十五條醫師懲戒之確定處份。 3. 三年內未曾於擔任試驗主	1. 原草案第二章至第五章合併為一章，以簡化之。並依據本署現行申請與審查實務現況，修正人類細胞治療產品臨床試驗計畫之申請程序、應檢附文件及審查作業程序等相關內容。

(本段刪除) 貳、申請<u>程序與應檢附</u>文件 一、<u>送件前諮詢</u> <u>申請機構應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。</u> 二、<u>申請者於送件前，必須至『台</u>		持人時，重大或持續違反本作業規範者。 4. 最近六年研習醫學倫理相關課程九小時以上。 5. 受過人體細胞組織優良操作規範（Good Tissue Practice, GTP）之訓練，且最近六年曾受人體試驗相關訓練達三十五小時以上。 (三) 所使用之實驗室應符合人體細胞組織優良操作規範（GTP）。執行動物實驗之場所需符合非臨床試驗優良操作規範（Good Laboratory Practice, GLP）之規定。 二、申請作業與必要文件	2. 移列至本基準修正案第三章及第四章段落作說明。 3. 為避免申請單位因對此類產品相關法規及技術性文件準備經驗之不足而影響案件審查時間，申請者應先向 CDE 申請送件前諮詢，以提高臨床試驗申請案之通過率。
--	--	---	---

<u>灣藥品臨床試驗資訊網</u> <u>(http://www1.cde.org.tw/ct_ta</u> <u>iwan/)</u>』登錄該申請之臨床試 <u>驗計畫內容摘要，包括試驗</u> <u>委託者、試驗藥品名稱/成分</u> <u>/劑量/劑型、試驗計畫編號、</u> <u>試驗計畫標題(名稱)、試驗</u> <u>目的、適應症、試驗醫院、</u> <u>試驗階段、試驗預計執行期</u> <u>間、試驗聯絡人姓名及聯絡</u> <u>電話、試驗主要的納入/排除</u> <u>條件、試驗人數及相關資訊</u> <u>等，並於七日內將臨床試驗</u> <u>計畫書紙本資料送達本署，</u> <u>方視為完成受理。</u> 三、<u>申請應檢附文件</u> <u>申請執行人類細胞治療產品</u> <u>臨床試驗，原則與申請藥品</u> <u>臨床試驗計畫程序相同，請</u> <u>依本基準備齊相關文件，向</u> <u>本署提出申請(其他一般性</u> <u>規定另請參考本署公告之</u> <u>「藥品臨床試驗申請須</u> <u>知」)：</u> (一)<u>申請人類細胞治療產品</u> <u>臨床試驗計畫案應檢附</u> <u>資料詳如附件一。</u> (二)<u>人類細胞治療產品其</u> <u>「產品製程與管控」、</u> <u>「非臨床試驗」、及「臨</u> <u>床試驗資料」的準備，</u>		申請施行體細胞治療與基因治療 臨床試驗，應提經醫院人體試驗 委員會審議通過，並依醫療法相 關規定及本作業規範檢具下列文 件後，向本署食品藥物管理局(以 下簡稱本局)提出臨床試驗計畫書 之申請： (一) 試驗計畫書(格式如附件 一，填寫說明如附件二、 三)。 (二) 非臨床試驗報告。 (三) 醫院人體試驗委員會審查 通過之證明文件或說明是 否平行送審。 (四) 受試者同意書(格式如附件 四，填寫說明如附件五、 六)。	4. 申請人類細胞治療產品臨床試驗計 畫案應檢附資料詳列於附件一，可 作為申請人提出臨床試驗計畫申請 時之查檢表。另本署目前對此類產 品技術性資料之審查考量彙整如附 件十五。
--	--	--	---

<u>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」(附件十五)。</u> (三) <u>實驗室操作應遵守「感染性生物材料管理及傳染病病人檢體採檢辦法」相關規定。</u> (四) <u>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。</u>		(五) 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。 (六) 涉及體細胞治療或基因治療之臨床試驗，應檢附相關產品品質證明文件。 (七) 體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「體細胞治療臨床試驗基準」與「基因治療臨床試驗基準」。 (八) 基因治療實驗室操作應遵守「基因重組實驗守則」，其臨床試驗並應參照臨床前實驗操作準則。 (九) 實驗室操作應遵守「感染性生物材料管理及傳染病病人檢體採檢辦法」相關規定。	
<u>參、審查作業與試驗管理</u> (本段前移) <u>一、 審查作業程序</u> <u>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。</u>		第三章 審查作業(申請與審查作業流程詳如附件七) 一、申請送件前諮詢 申請機構應於送件前向本局審查辦公室申請進行諮詢，確認檢附資料完整性後，再行申請送件審查。 二、行政初審 (一) 由本局審查申請者及計畫主持人之資格是否適當、提出之文件資料是否齊備。	1. 將申請及審查作業流程以圖示表示，以簡化內容與便於瞭解。

(本段刪除) (本段刪除) (本段刪除)		(二) 審查申請醫院所提出之計畫是否為體細胞與基因治療臨床試驗範圍，如非屬該試驗範圍則不予受理。 三、實驗室訪查 (一) 本局就申請醫院所提出之計畫，進行實驗室實地訪查。 (二) 實驗室訪查如發現缺失，應於函文通知後二個月內改善。 四、計畫初審 (一) 本局就申請醫院提出之計畫內容，委請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）進行計畫初審。 (二) 不包括計畫修正時間，查驗中心計畫初審時間為 30 天，並以書面評審意見回覆本局。 五、本局藥品諮議小組審核 (一) 本局於實驗室訪查結果及初審審查報告收齊後，應即提送本局食品藥物化粧品審查委員會藥品諮議小組（以下簡稱藥品諮議小組）審查。 (二) 本局藥品諮議小組應參酌實驗室訪查及計畫初審結果，審查醫療法施行細則第五十四條所定人體試驗計畫應載明事項，並審查計畫	
---	--	---	--

(本段刪除)

之技術安全性、醫療效能、受試者保護、合法性、有無倫理或社會爭議、環境生態及生物安全性（Biosafety）等事項，並慎重考量該計畫對我國特殊疾病問題、醫學研究之推展及醫療科技企業之重要性，及其研究結果可能之倫理、法律、社會衝擊。

（三） 本局藥品諮議小組必要時得邀請計畫主持人及主要研究人員列席說明並答覆問題。本局參與實驗室訪查及查驗中心擔任計畫初審之專家同仁，亦得列席提供意見並參加討論。

六、審查重點

（一）體細胞治療審查重點如下：

1. 採集檢體是否符合「研究用人體檢體採集與使用注意事項」規定，以確保研究用檢體之正當採集及使用，保障檢體提供者之權益。
2. 實驗室操作是否遵守「感染性生物材料管理及傳染病人檢體採檢辦法」相關規定。產品追蹤、標示、容器或封閉系統及製程與場所之確效與資格是否符合人體細胞組織優良操作

2. 審查重點已詳載於本基準修正案第三章至第五章，故刪除之。

		規範（GTP）。 3. 體細胞治療產品申請臨床試驗時審查所需之相關技術性審查資料內容，包括：產品製程與管控、非臨床試驗、及臨床試驗資料的審查重點，請參考「體細胞治療臨床試驗基準」。 4. 研究人員及主持人之資歷及專業訓練經驗是否足以執行該細胞療法臨床試驗，確保不會偏離預期成果，以保護受試者之權益及安全。 5. 受試者同意書之內容是否合理、充分。 （二）基因治療審查重點如下： 1. 實驗室操作是否遵守「基因重組實驗守則」及「感染性生物材料管理及傳染病人檢體採檢辦法」相關規定。 2. 基因治療之臨床前研究階段，研究人員是否確實遵守「基因治療臨床試驗基準」，並應受機構內之人體試驗審議委員會的監督，以確保在臨床試驗時受試者有最大的安全保障。 3. 產品製程若涉及細胞，其追蹤、標示、容器或封閉系統及製程與場所之確效與	
--	--	--	--

(本段刪除)

資格是否符合人體細胞組織優良操作規範（GTP）。

4. 研究人員及主持人之資歷及專業訓練經驗是否足以執行該臨床試驗，確保不會偏離預期成果，以保護受試者之權益及安全。
5. 是否會對生殖細胞造成影響，使基因變異傳至後代。
6. 受試者同意書之內容是否合理、充分。

七、體細胞治療及基因治療安全性的要求

（一）體細胞治療重點如下：

1. 體細胞療法之療效性確認，必須有充分的學術理論以及臨床前臨床試驗的實驗數據，證明可能具有療效性和安全性，或經中央主管機關認定之國家，所核准進行人體試驗之體細胞療法或相關細胞組織的醫療方法。
2. 重視受試者之安全包括篩檢同種異體或異種異體的細胞可能含帶之感染病原與免疫障礙性，並應確實遵守保護受試者之相關規範（參閱附件相關法規）。
3. 施行避免體細胞在體外運送、保存或培養中，可能遭受病原污染之措施，包

3. 同上，已詳載於本基準修正案第三章至第五章，故刪除之。

		括優良實驗室之操作與設備。 4.絕對禁止進行涉及或會影響人類生殖遺傳功能之體細胞療術，包括以個人的體細胞核轉殖入去核的卵細胞，或以其他方法複製人類個體。又，直接採取受孕十四天以上之人類胚胎為原料繁殖分化，成為特殊細胞組織而使用於病人之體細胞治療亦絕對禁止。 5.確保生物安全性及公共衛生：絕對避免體細胞療法引發傳染疾病之散，或產生能夠傳染人類之新病原的可能性，包括同種異體（Allogeneic human）或異種異體（Xenogeneic animal）之體細胞使用，或以這些細胞培養過程或使用中，可能引發內源病毒基因體（Endogenous virus like genome）之表現（例如豬細胞內含反轉錄病毒），或直接或經由基因組合之機制而產生會感染人類之病原，應有事先防範，以及確保研究人員工作環境及週圍之安全。 （二）基因治療重點如下：	
--	--	---	--

(本段刪除)		1. 施行基因治療確實遵守保護受試者之相關規範。 2. 基因治療所使用之製品，應依其試驗之階段及製品之性質，符合相關優良操作或製造規範（GLP、GMP或GTP）或類似之規範。 3. 基因治療所使用之實驗室應符合人體細胞組織優良操作規範（GTP）及非臨床試驗優良操作規範（GLP）之規定。 4. 施行基因治療，應注意生態環境保護及生物安全性（Biosafety），實驗室操作應遵守基因重組實驗守則。 八、審查結果通知： （一）臨床試驗計畫經本局審查完成後，應依下列審查結果通知申請者。 1. 審查通過，核准施行臨床試驗。 2. 如依審查意見修正臨床試驗計畫後，核准施行臨床試驗。 3. 審查不通過，不同意施行臨床試驗，並通知審查不通過之理由。 （二）前項第一款及第二款情形，本局得附帶要求醫院於試驗施行期間，應將相關研究數據資料，報告該院人體試驗審議委	4. 申請及審查作業流程詳如附圖一。
---------------	--	---	---------------------------

<u>二、試驗施行期間之監督及嚴重不良事件之通報</u> <u>臨床試驗執行期間，受試者如發生嚴重不良事件，應依「藥品優良臨床試驗準則」第一百零六條規定辦理通報。</u> <u>通報方式：請填寫藥物不良反應通報表格(附件九)，以線上通報或</u> <u>E-mail(adr@tdrf.org.tw)方式，通報至全國藥物不良反</u>		員會審查，或報告指定專業機構評估。 第四章 試驗施行期間之監督及嚴重不良反應事件 一、申請機構於臨床試驗施行期間，應督導所屬人員確實依核定之計畫實施，並監測有無發生異常或不良事件。 二、申請機構於臨床試驗施行期間，應每年向本局提出施行執行情形報告（報告格式如附件八、九）。人體試驗具較高危險性及爭議性者，本局得將其報告委請專業機構評估。 三、臨床試驗施行期間，本局得定期委請專家實地調查試驗施行情形，並訪查受試者。 四、臨床試驗施行期間，有危害受試者安全之疑慮時，並經本局評估有確信證明時，得令該院停止該項試驗。 五、臨床試驗施行期間，因本試驗之施行致發生下列嚴重不良事件時，計畫主持人應立即通知醫院人體試驗審查委員會。醫院並應依下列期限，向本局或本局委託之機構提出書面報告。 （一）嚴重不良事件： 1. 死亡。 2. 危及生命。 3. 造成永久性殘疾。 4. 胎嬰兒先天性畸形。	1. 有關試驗施行期間之監督管理，請逕依醫療法、人體試驗管理辦法及藥品優良臨床試驗準則等相關規定辦理。
--	--	--	--

<u>應通報中心</u> (http://medwatch.fda.gov.tw/)		5. 導致病人住院或延長病人住院時間。 6. 其他可能導致永久性傷害需做處置者。 (二) 報告期限： 1. 死亡或危及生命之嚴重不良事件，醫院應於事件發生之日起七日內報告，並於十五日內提出完整報告資料。 2. 其他嚴重不良事件發生時，醫院應於事件發生之日起十五日內報告，並於三十日內提出完整報告資料。	
<u>三、 試驗完成後之管理</u> <u>試驗主持人於試驗完成後三個月內，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，詳如附件二。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。</u>		<u>第五章 試驗完成後之管理</u> <u>申請機構於試驗計畫期程結束後三個月內，應備妥執行成果報告書乙式四份，函送本局核備（成果報告書格式如附件十一）。在試驗計畫結束後，受試者若產生長期性的效果或副作用，亦應報告本局。</u>	1. 修正試驗報告備查案應檢附資料，以符合實務。

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

對於製造細胞產品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)：

……………(節略，未修正)

(1) 自體細胞：

若接受自體細胞治療之病患本身未實施特定病原篩檢與檢驗或其檢體經篩檢與檢測結果呈現陽性反應，應評估製造產品時所採用細胞培養方法否會增生病毒外來病原 (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。

第壹章 製程與管控

一、製造與特性資料

(一) 製造原料

如果細胞來源為同種異體 (allogeneic)，應對其捐贈者 (donor) 實施特定病原的篩檢與檢驗。對於製造細胞產品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：

1. 細胞

(1) 同種自體 (autologous) 與（或）細胞同種異體：

……………(節略，未修正)

a. 同種自體細胞：

當捐贈者對特定病原，例如人類免疫缺陷病毒 (human Immunodeficiency virus, HIV) 及巨噬病毒 (cytomegalovirus, CMV) 等呈現陽性反應，或捐贈者未實施篩檢時，應評估製造產品時所採用的組織培養方法是否會增生病毒或外來病原 (adventitious agents)、或蔓延至自體細胞接受者以外的其他人。

(2) 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檢與檢驗。篩檢項目包括人類免疫缺陷病毒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陷病毒 (human Immunodeficiency virus, HIV) 第一型與第二型、B型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 表面抗原與核心抗原、C型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV)、巨噬病毒 (cytomegalovirus, CMV)、人類T細胞白血病病毒 (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，可參考附件十四「人類細胞治療產品」相關特殊傳染病控管」。且應採

b. 同種異體細胞：

應對捐贈者實施特定病原的篩檢與檢驗，包括檢驗人類免疫缺陷病毒 (human Immunodeficiency virus, HIV) 第一型與第二型、B型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 表面抗原與核心抗原、C型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV)、梅毒 (Treponema pallidum) 以及篩檢退化性腦軟症 (CJD)，其他相關特定病原所需的特定項目，可參考附錄二、「細胞療法技術」相關的特殊傳染病控管。此外，應採用已核准，或發照的檢驗儀器來進行此類病原的偵測分析時。應記錄從捐贈者處取得的血清類型、診斷及臨床病史。應考量細胞多形性的類型 (typing for Polymorphisms) 及重要組織相容性複合物 (major Histocompatibility complex, MHC) 配對等其他課題。當使用臍帶血或其他源自於母體的組織時，應對捐贈母

用已核准<u>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> <u>對於同種異體細胞治療，應考量細胞的多型性（typing for polymorphisms）及主要組織相容性複合物（major Histocompatibility complex, MHC）配對等課題。</u> 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。 <u>2. 細胞庫系統：</u> <u>細胞庫系統包含種源細胞庫（Master Cell Bank, MCB）以及生產細胞庫（Working Cell Bank, WCB）。</u>當需要建立細胞庫時，則<u>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)與外來汙染物之測試 (testing for contaminating organisms) 結果。</u>細胞庫系統的特性鑑定應包含<u>表現型(phenotypic)，基因</u>	親實施相關的檢驗。 (2) 細胞庫系統： 當需要建立細胞庫時，則需描述使用在產品製造時之細胞庫系統的相關資料，例如每個種源細胞庫（master cell bank）及生產細胞庫（working cell bank）的歷史、來源、<u>變異</u>、特性與測試頻率。如使用源於動物的飼養細胞株（feeder cell line）亦即人類與動物（非人類）細胞共同培養時，則最終產品屬於異種移植（xenotransplantation）產品的		
---	---	--	--

<u>(genotypic)以及功能的評估。細胞庫系統的品質及特性鑑定測試項目可參考ICH Q5D(R1)「Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production Of Biotechnological Biological Product」和 Q5A(R1)「Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin」。</u> <u>(1) 種源細胞庫：</u> (節略，未修正) ● 產品的微生物特性：包括無菌性、黴漿菌、及外來病毒類病原的體內<u>(in vivo)</u>與<u>體外(in vitro)</u>檢驗。 ● 防止特定病原污染：對人類細胞應檢驗特定病原，如人類免疫缺陷病毒第一型與第二型、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、巨噬病毒、人類T細胞白血病毒第一型與第二型、<u>人類疱疹病毒第四型(Epstein-Barr virus,</u>	<u>定義範圍。</u> a. 種源細胞庫： (節略，未修正) ● 產品的微生物特性：包括無菌性、黴漿菌、及外來病毒類病原的體內與<u>試管</u>檢驗。 ● 防止特定病原污染：對人類細胞應檢驗特定病原，如人類免疫缺陷病毒（human Immunodeficiency virus, HIV）第一型與第二型、B型肝炎病毒（hepatitis B viruse）、C型肝炎病毒（hepatitis Cviruse）、巨噬病毒		
---	--	--	--

<u>EBV</u>、B19微小病毒等，可參考<u>附件十四</u>「<u>人類細胞治療產品</u>相關特殊傳染病控管」。當細胞株與源於牛或豬的成份（例如血清、血清成份、trypsin）接觸過後，應檢測牛或豬的外來病原。（節略，未修正） <u>(2)</u> 生產細胞庫： 生產細胞庫可能源自種源細胞庫的一個或多個安瓶（ampules）。如前所述，產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，對生產細胞庫應實施下列各項測試： ● <u>無菌性：細菌與黴菌</u> ● 黴漿菌 ● 外來病毒性病原（adventitious viral agent） ● 適量的鑑別測試（limited identity testing） 如未建立<u>細胞庫系統</u>	（cytomegalovirus, CMV）、人類T白血病毒（HTLV）第一型與第二型、EBV、B19微小病毒等，可參考附錄二、「細胞療法技術相關的特殊傳染病控管」。當細胞株與源於牛或豬的成份（例如血清、血清成份、trypsin）接觸過後，應檢測牛或豬的外來病原。（節略，未修正） b. 生產細胞庫： 生產細胞庫可能源自種源細胞庫的一個或多個安瓶（ampules）。如前所述，產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，對生產細胞庫應實施下列各項測試： ● <u>細菌與黴菌的無菌性</u> ● 黴漿菌 ● 外來病毒性病原（adventitious viral agent） ● 適量的鑑別測試（limited identity testing） 如未建立<u>兩段式細胞庫系</u>		
---	---	--	--

時，計畫主持人應對生產之細胞實施詳細的測試，例如檢驗有無外來病毒性病原。

(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份。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、細胞分離器材、及培養基與其成份。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) 賣方／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、

統時，計畫主持人應對生產細胞庫實施更詳細的測試，例如檢驗有無外來病毒性病原。

2. 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份。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、細胞分離器材、及培養基與其成份。尤其是當這些試劑可能導入外來病原時，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：

a. 成分的最終濃度

b. 賣方／供應商

c. 來源：

當成分是源自人類時，應採取適當的程序，以確保在製造或製備產品中不使用被回收的批號。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

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) 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樣腦炎病 (bovine spongiform encephalopathy) 或有相當風險存在有牛海綿樣腦炎病的國家。有關BSE與其他動物衍生成份之管制，請參照行政院衛生福利部的最新公告。

(4) 試劑的品質：

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測試，以確保該試劑的品質。

(5) 檢驗成績書 (COA)：

應提供檢驗成績書(COA)來證明試劑之品質。檢驗成績

家、及製造階段。如使用豬的產品，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)。當某成分源自反芻動物時，應記錄是否來自發生牛海綿樣腦炎病 (bovine spongiform encephalopathy) 或有相當風險存在有牛海綿樣腦炎病的國家。有關BSE與其他動物衍生成份之管制，請參照行政院衛生署的最新公告。

d. 試劑的品質：

所用的試劑可能需要實施額外的測試，以確保該試劑的安全性與品質。其測試包含安全性測試 (無菌測試、內毒素、黴漿菌與外來病原)、功能分析、純度、及證實不含可能有害物質 (例如殘餘溶劑測試)。測試的程度應依照試劑的製造系統而定。

e. 檢驗成績書 (COA)：

當使用研究級試劑為製造過程的一部分時，應提供資料證明

<u>書之測試項目包含安全性測試（無菌測試、內毒素、黴漿菌與外來病原）、鑑定、功能分析、純度、及證實不含可能有害物質（例如殘餘溶劑測試）。</u> (節略，未修正) <u>(三) 賦形劑 (Excipients)</u> <u>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。</u> <u>二、人類細胞治療產品的製造與製程管控</u> (節略，未修正) <u>(一) 細胞之製備</u> 計畫主持人在臨床試驗申請中應說明下列事項： <u>1. 細胞採集及處理程序：</u> <u>應說明採集捐贈者器官/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</u>	該試劑的來源、安全性與性能。試驗主持人應就供應商提供的檢驗成績書，評估該試劑是否已實施適當的檢驗，以符合所需的品質。 (節略，未修正) 3. 賦形劑 (Excipients) 應列出所有在最終產品中所含的成分及其來源與最終濃度，如人類血清白蛋白 (human serum albumin) 或是DMSO (Dimethyl sulfoxide) 等。 (二) 產品的製造程序 (節略，未修正) 1. <u>同種自體或同種異體細胞之製備</u> 計畫主持人在臨床試驗申請中應說明下列事項： (1) <u>細胞採集法、處理及培養條件：</u> <u>應確定採集細胞的量與數目。應納入使用的處理步驟，如使用機械器具或酵素消化 (enzymatic digestion)，及使用的各種細胞選擇或分離器材，包括 density gradients、</u>		
---	---	--	--

材，包括<u>密度梯度</u>(density gradients)、<u>磁珠</u>(magnetic beads)、或<u>螢光激發細胞分選儀</u>(fluorescence activated cell sorting；FACS)。 <u>2. 細胞培養:</u> 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<u>次細胞族群</u>(cell subpopulations)是否因而獲得生長優勢。 <u>3. 最終採收:</u> 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患使用。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。 <u>4. 製程時間與中間物儲存:</u> 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，以判定是否需實施製程測試。當細胞注入病患體內前有冷凍處理時，應納入此部	magnetic beads、或 fluorescence activated cell sorting (FACS)。應納入培養系統的描述，及指出此系統是密閉式或開放式。應列出各種製程中的測試。 2. 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患使用。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。 1. (3) 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，以判定是否需實施製程測試。當細胞注入病患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		
--	---	--	--

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。 <u>5. 細胞修飾:</u> <u>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。若細胞之基因經過基因修飾，其製造與管控應遵循基因治療相關規定，請參考衛生福利部公告之基因治療臨床試驗基準(草案)。</u> <u>6. 複合性細胞產品:</u> <u>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。</u> <u>7. 最終配方:</u> 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	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。 3. 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		
--	---	--	--

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。 <u>8. 放射線處理：</u> 當自體細胞或異體細胞產品在移植前，需經過放射線處理時，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。 <u>貳、產品測試</u> (節略，未修正) <u>一、微生物測試(Microbiological Testing)</u> <u>(一) 無菌測試(Sterility Testing)</u> <u>1. 測試方法：</u> 應詳細說明最終產品的無菌測試方法及試驗結果等資料。適合的測試包括藥典(<u>中華藥典</u>、European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia) 所述的無菌測試 (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，應確認在進行無菌測試前，有將抗生素移除。如抗生素無法移除，應使用藥典無菌測試所述的 <u>直接接種法(direct</u>	以描述，並確定產品於此運送條件下仍維持其品質。 1. (2) 放射線處理： 當自體細胞或異體細胞產品在移植前，需經過放射線處理時，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。 二、產品測試 (節略，未修正) (一) 微生物測試 1. 無菌測試 (細菌與黴菌測試) (1) 測試方法： 應詳細說明最終產品的無菌測試方法及試驗結果等資料。適合的測試包括藥典 (European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia) 所述的無菌測試 (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，應確認在進行無菌測試前，有將抗生素移除。如抗生素無法移除，應使用藥典無菌測試所述的抑制細菌及抑制黴菌的確效測試 (validation		
--	--	--	--

<u>transfer method)進行無菌測試，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)。</u>β-內醯胺酶添加量須事先採用抑制細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，不會影響無菌測試的結果。 2. 測試時機：(節略，未修正) 3. 產品放行之無菌測試結果 3.1 藥典之無菌測試法 如果細胞<u>須</u>在取得無菌測試結果的十四天前供病患使用時，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，採取樣本實施無菌測試。放行產品前應檢查培養物。縱使產品已供病患使用，此測試也應持續實施十四天，<u>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。</u>為確保安全性，計畫主持人應採用：<u>(1)</u> 48至72小時無	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，不會影響無菌測試的結果。 (2) 測試時機：(節略，未修正) 如果細胞<u>需</u>在取得無菌測試結果的十四天前供病患使用時，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，採取樣本實施無菌測試。放行產品前應檢查培養物。縱使產品已供病患使用，此測試也應持續實施十四天。<u>當在供病患使用前，若未能取得此十四天無菌測試的結果，應利用其他快速偵測微生物的檢驗方法，如革蘭氏染色(gram stain)等檢測最終產品。</u>為確保安全性，計畫主持人應採用		
--	---	--	--

菌測試結果及<u>(2)快速偵測微生物的檢驗方法</u>，如革蘭氏染色呈陰性反應，來做為放行標準（release criteria）。當持續實施的無菌測試的結果，顯示患者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>3.2 替代方法</u> <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測試法須至少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等）的檢驗結果替代藥典的無菌測試法之檢驗結果。若擬以BACTEC、BacT/ALERT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。</u> <u>(二) 黴漿菌（Mycoplasma）</u> 應確認於偵測到污染的最佳機會點，對產品實施黴漿菌測試，例如在培養基匯集但尚未實施沖洗時。此測試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	48 至 72 小時無菌測試結果及革蘭氏染色呈陰性反應，來做為放行標準（release criteria）。當持續實施的無菌測試的結果，顯示患者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。 2. 黴漿菌（mycoplasma） 應確認於偵測到污染的最佳機會點，對產品實施黴漿菌測試，例如在培養基匯集但尚未實施沖洗時。此測試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		
--	--	--	--

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測試。當<u>人類</u>細胞治療產品之貯架期有限，實施以培養基為基礎的直接培養分析方法為放行測試（release testing）並不可行時，可以接受於產品研發階段採以聚合酶鏈式反應（PCR）為基礎的黴漿菌分析，<u>然</u>應提供數據來證明所使用的聚合酶鏈式反應測試法，有足夠的敏感度與精確度。 （三）外來病原測試（<u>A</u>dventitious <u>A</u>gent <u>T</u>esting） (本句刪除) (節略，未修正) <u>3.</u> 對特定物種實施特定外來病毒之測試： 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測試，及明確敘述使用的測試方法。因為治療產品是使用人類細胞株，所以應對各種人類病原進行測試。人類病毒性病原可用聚合<u>酶</u>鏈<u>鎖</u>式反應（PCR）為基礎的測試系統實施。應測試的人類病毒性病原可參考<u>附件十四</u>「<u>人類細胞治療產品</u>相關特殊傳染病控管」及視情況而定的其	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測試。當細胞治療產品之貯架期有限，實施以培養基為基礎的直接培養分析方法為放行測試（release testing）並不可行時，可以接受於產品研發階段採以聚合酶鏈式反應（PCR）為基礎的黴漿菌分析，且應提供數據來證明所使用的聚合酶鏈式反應測試法，有足夠的敏感度與精確度。 3. 外來病原測試（adventitious agent testing） <u>這部分是針對由「人類或動物細胞株」衍生出來的產品。</u>(節略，未修正) （3）對特定物種實施特定外來病毒之測試： 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測試，及明確敘述使用的測試方法。因為治療產品是使用人類細胞株，所以應對各種人類病原進行測試。人類病毒性病原可用聚合<u>酶</u>鏈式反應（PCR）為基礎的測試系統實施。應測試的人類病毒性病原可參考附錄二、「細胞療法技術相關的特殊傳染病控管」及視情況而定的其他病原。		
---	--	--	--

他病原。 <u>二、鑑別 (Identity)</u> 計畫主持人應有能鑑定種源細胞庫、<u>工作細胞庫</u>及最終產品的鑑別分析方法。這些分析方法應用來區分<u>本細胞</u>產品及在同一場區處理的其他種<u>細胞</u>產品，<u>對最終產品來說，實施鑑別測試來確保安瓶中的成份有適當地被標示是相當重要的。</u> 若最終產品中含有一種或多種細胞株時，應證明有適當的測試來區分這些細胞株。此類測試包括細胞表面標記分析，及基因多形性分析。 <u>三、純度 (Purity)</u>(節略，未修正) <u>四、效價 (Potency)</u> 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)，但也可包括定性的生物分析 (qualitative biological assays)。於第二期人體試驗結束時，應實施一個包含體內測試或體外測試的效價分析，來測量適當的生物活性。這些分析方法應<u>於申請產品上市前執行確效，試驗以證明該方法的適用性。</u> <u>五、存活率 (Viability)</u> 應制訂存活率的最低放行標準 (minimum release criteria)。對	(二) 鑑別 (identity) 計畫主持人應有能鑑定種源細胞庫及最終產品鑑別的分析方法。這些分析方法應用來區分產品及在同一場區處理的<u>其他種</u>產品。如最終產品中含有一種或多種細胞株時，應證明有適當的測試來區分這些細胞株。<u>種源細胞庫的鑑別測試應包括能區分製造最終產品所使用的多種細胞株的測試。</u>此類測試包括細胞表面標記分析，及基因多形性分析。<u>對最終產品來說，實施鑑別測試來確保安瓶中的成份有適當地被標示是相當重要的。</u> (三) 純度 (purity)(節略，未修正) (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)，但也可包括定性的生物分析 (qualitative biological assays)。於第二期人體試驗結束時，應實施一個包含體內測試或體外測試的效價分析，來測量適當的生物活性。這些分析方法應經過確效。 (五) 其他 1. 存活率 (viability) 應制訂存活率的最低放行標準 (minimum release criteria)。對體細胞治療產品來說，可被接受		
---	---	--	--

<u>人類細胞</u>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。 <u>六、細胞數量／劑量 (Cell Number/Dose)</u>(節略，未修正) <u>參、最終產品的放行標準測試 (Final Product Release Criteria Testing)</u> 最終產品 (final product) 的定義是將用於病患的經調配的最終產品 (final formulated product)。計畫主持人應以表格方式列出所擬定的規格：例如測試種類、採用的測試方法及可接受標準 (acceptance criteria)，並包含最終產品測試方法的敏感度 (sensitivity) 與 特 異 性 (specificity)。測試應包括確保產品安全性、純度、效價與鑑別。對每批最終產品應實施最終產品放行標準測試。依製造過程而定，在某些情況下，每劑產品可視為單一批號。在產品用於病患前，應先取得最終產品放行標準測試的結果。<u>某些產品可能在用於病患前無法取得完整放行試驗結果 (例如純化後立即使用的自體細胞產品)</u>，但仍應完成重要	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，並不會影響施予產品的安全性與療效，以支持較低的存活率的規格。 2. 細胞數量／劑量(節略，未修正) 三、最終產品的放行標準測試 (final product release criteria testing) 最終產品 (final product) 的定義是將用於病患的經調配的最終產品 (final formulated product)。計畫主持人應以表格方式列出所擬定的規格：例如測試種類、採用的測試方法及可接受標準 (acceptance criteria)，並包含最終產品測試方法的敏感度 (sensitivity) 與特異性 (specificity)。測試應包括確保產品安全性、純度、效價與鑑別。對每批最終產品應實施最終產品放行標準測試。依製造過程而定，在某些情況下，每劑產品可視為單一批號。在產品用於病患前，應先取得最終產品放行標準測試的結果。應清楚指出在產品放行前無法取得結果的最終產品測試項目及其規格，且應描述如有不符合可接受標準時的通報過程。		
--	---	--	--

<u>的檢測項目，並應清楚指出在產品放行前無法取得結果的最終產品測試項目及其規格，且應描述使用於人體之後，如有不符合規格之可接受標準時的通報過程。</u> <u>肆、批次分析結果 (Batch analysis)</u> <u>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。</u> <u>伍、產品的安定性(Product Stability)</u> (節略，未修正) <u>陸、其他議題(Other issues)</u> <u>一、產品追蹤、標示(Product Traceability and labeling)</u> <u>應建立捐贈者與接受者間的完整追蹤系統。</u> <u>二、比較性試驗 (Comparability)</u> <u>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。</u> <u>柒、人體細胞組織優良操作規範 (Good Tissue Practice, GTP)</u> <u>人類細胞治療產品之製造方法、設施及管制措施，包括人體細胞組織提供者之篩檢與檢驗、人體細胞組織物之採集、處理、貯存、</u>	四、產品的安定性 (節略，未修正) 五、其他議題 產品追蹤、標示、容器或封閉系統及製程與場所之確效與資格需符合「人體細胞組織優良操作規範」(GTP)。		
---	--	--	--

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)」。 <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> <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「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</u>			
--	--	--	--

第四章 臨床試驗審查基準—非臨床試驗

.....(節略，未修正)

(本段刪除)

壹、藥理試驗(Pharmacodynamics)：

應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。此外，細胞產品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)：

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

第貳章 非臨床試驗

.....(節略，未修正)

一、有效性試驗

(一) 體外試驗：

應針對細胞的特性、功能及標的等進行測試。

(二) 體內有效性試驗：

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)。

參、細胞的動力(kinetics)，遷移(migration)及持續性(persistence)

一般藥動的 ADME 研究並不完全適用於人類細胞治療產品，但是，仍應探討細胞進入體內後的表現、組織分布、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、併用的佐劑或細胞素(cytokine)或藥品等，某些免疫治療的細胞產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，亦可以提供文獻支持安全性的評估。

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

應選擇適當的動物模式來進行安

二、安全性試驗

應至少包括一般毒性 (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，且在有臨床安全性疑慮時，應增加產品細胞在動物體組織內的分布情形的試驗研究，試驗申請者得以利用專業文獻資料來評估。

<u>全性試驗。如果試驗動物體內沒有立即排斥人類的細胞產品，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，需要重複劑量試驗，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。</u> <u>二、局部耐受性試驗（Local tolerance studies）</u> <u>試驗的需要與否應依各案而定。通常可以於單劑量或重複劑量安全性試驗中一併評估細胞產品的局部耐受性。</u> <u>三、致腫瘤性試驗（Tumorigenicity）</u> <u>若臨床試驗使用含有體細胞幹細胞的試驗產品，應考慮其可能致腫瘤性（tumorigenicity）的疑慮。致瘤性試驗使用的細胞應是等於或超過細胞產品的細胞培養極限。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。</u> <u>四、基因安全性試驗（Genotoxicity studies）</u> <u>一般的人類細胞治療產品不必執行此試驗，除非細胞產生的活性物質與DNA直接作用。</u> <u>五、生殖安全性試驗（Reproductive</u>	三、致腫瘤性（tumorigenicity） 若人體試驗使用含有體細胞幹細胞的試驗產品，應考慮其可能致腫瘤性（tumorigenicity）的疑慮。		
---	--	--	--

<u>studies)</u> <u>試驗的需要與否應依個案而定。</u> <u>六、免疫生成性試驗</u> <u>(Immunogenicity)</u> 若<u>臨床</u>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。 <u>伍、藥物非臨床試驗優良操作規範</u> <u>(Good Laboratory Practice, GLP)</u> <u>執行動物安全性藥理試驗</u> <u>(Safety pharmacology studies)</u>及 <u>安全性試驗 (Toxicology studies)</u> <u>應符合「藥物非臨床試驗優良操作規範 (Good Laboratory Practice, GLP)」之規定。</u>	四、免疫毒性試驗 若人體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。		
--	--	--	--

第五章 臨床試驗審查基準－臨床試驗設計考量

前言

人類細胞治療產品臨床試驗基本上所需納入考量的要素和藥品臨床試驗是一樣的，只是加上根據因人類細胞治療產品的特色如來源、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，另就人類細胞治療產品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產品屬新興範疇，故僅著墨早期臨床試驗的試驗設計考量。

壹、細胞產品製程與特性資料、非臨床試驗研究資料的重要性

細胞產品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，例如若細胞產品為異體使用，則試驗設計必須考慮配對與否；若細胞產品活性時間有限制，則需考慮使用時間來選擇操作地點或程序；若細胞產品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昇是否可行、調昇劑量範圍。

動物試驗的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、動物模式研究的數據是否具有參考的效力、劑量範

第參章 臨床試驗

一、執行人體試驗之前，必須有充分非臨床試驗研究的資料。

動物試驗的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、動物模式研究的數據是否具有參考的效力、安全起始劑量或劑量範圍、經由器材給予細胞時，使用之器材是否影響細胞活性、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。

二、相關人體試驗或使用經驗的資料

(一) 審查細胞治療人體試驗最重要是病人安全，其次才考慮預期價值。因各種細胞治療所使用的細胞種類與給予方式差異甚大，風險評估經常必須視個案而定。

(二) 已有其他人體試驗或使用經驗資料，應考慮下列要項：

1. 使用的細胞產品是否相同或非常相似。
2. 細胞治療的給藥途徑（包括使用的器材）。
3. 安全起始劑量或劑量範圍。
4. 發生何種不良反應，是否發生嚴重不良反應，不良反應的嚴重度是否可以接受。
5. 研究的追蹤時間是否夠長，

1. 參考美國 FDA Draft Guidance for Industry: Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products, US FDA, 2013 修訂

<u>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。雖然細胞治療產品由動物資料來外推人類的參考性不若藥品為高，但因細胞治療產品進入人體後追蹤測量困難，且有些特殊安全性考量如致腫瘤性，動物資料仍有其價值，請參考前章內容。</u> <u>貳、試驗設計考量重點</u> <u>一、試驗目的</u> <u>根據人類細胞治療產品的使用經驗，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。</u> <u>和藥品研發觀念一樣，建議早</u>	足以發現潛在急性（與給予方式及細胞作用有關）與慢性的不良反應（與細胞產生的作用有關）。 （三）已有足夠人體試驗報告的細胞治療，如骨髓造血幹細胞使用於冠狀動脈疾病的治療，審查重點應在於使用於人體的安全性及療效。 （四）高度實驗性質的人體試驗，如：embryonic stem cell, multipotent adult stem cell, 基因改良體細胞等，尤需提供人體試驗或使用經驗的資料。 三、試驗設計 （一）隨機或非隨機。 （二）開放或盲性。 （三）單組或有對照組。 （四）對照組：是否使用安慰性（placebo）治療為對照組、安慰性治療對病人權益與安全的影響。		
---	--	--	--

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。

若人類細胞治療產品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

根據細胞產品的風險度和試驗目的，來選擇適當的試驗族群，其原則和藥品臨床試驗選擇受試者相同；若細胞產品風

四、納入及排除條件之臨床考量

- (一) 受試族群是否適當，是否具醫療尚無法滿足的需求(unmet medical need)。
- (二) 納入條件的病人是否已無證實有效之標準治療或對其他治療方法無效。
- (三) 宜考量由本試驗收納族群所得的結果是否可推論至臨床使用

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。缺點是無法顯示病患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。

以病患為試驗族群，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，尚需將受試病患目標器官功能的 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

之族群。

五、細胞治療之給與的臨床議題

(一) 使用細胞的種類：如骨髓細胞、mesenchymal stem cells、臍帶血幹細胞、周邊血幹細胞、活化 T-淋巴球或殺手細胞、及其他體細胞等，是否經過選擇？是否培養？是否經過實驗室操作而改變生物特性？來源是否屬於 autologous? 若非由 autologous 而來，其捐贈者 (donor) 之 eligibility 如何? (是否經過適當 donor screening test → 針對 “relevant communicable disease agents and diseases” 作篩檢，可參考 FDA CBER: Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/PS) 2007)，收集細胞過程是否為現行常用之臨床標準作業? 或是需要特殊器材作收集?

(二) 劑量的選取是否適當? 若為初次在人體使用，則須說明起始劑量選擇理論依據及劑量上升方案 (dose escalation scheme) 之設計原理，對於與藥品甚為相異之細胞治療作用機轉，建議依作用機轉檢測欲達到之臨床

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。

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。

若是初次人體使用試驗（first-in-human trial），受試者投予人類細胞治療產品時間需錯開 staggering，前一位受試者

目標(可用 surrogate endpoint)以尋找 optimal biologically effective dose range，若有可能，仍可嘗試以 clinical safety study 探索 MTD (maximal tolerated dose)。

- (三) 給藥途徑與細胞移植的標的是否適當?。Dose schedule 設定是否合理?
- (四) 只有對標的器官局部作用、或對其他器官也有作用。

六、受試者安全之考量及維護

應提供維護受試者安全的完整計畫

- (一) 依據動物實驗或其他臨床試驗的結果，預先設定可能發生的不良事件，並將完整資訊整理於主持人手冊及書面告知受試者並取得書面同意，建議可特別將其中特殊需注意之不良事件(Event of interest)整理出來，試驗主持人必須熟悉這些類型之不良事件，以利監測受試者於試驗中發生之各類狀況。
- (二) 應特別注意是否有產生腫瘤或致癌的可能性。
- (三) 預期可能發生的不良事件之本質嚴重程度與發生比率相對於受試者參與試驗可能獲得之利益而言，必須在可接受的範圍。
- (四) 對預期可能發生的不良事件，應敘明治療處置的方法，包括

授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產品經驗來制訂其內容、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產品，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產品作用機轉相關的 bioactivity 變化。

對安全性具有高度不確定性的

症狀處理，劑量暫停，後續劑量調整或停止治療，退出試驗等。

- (五) 訂定個別病人停止試驗的條件 (Withdrawal Criteria)。
- (六) 界定終止本試驗的規則，包括劑量調升試驗之停止規則 (Stoppingrule)，或一般試驗之早期終止原則 Early termination rule，若牽涉到期中分析，則須說明其採用之統計方法；若判定 early termination 由 DSMB 或 iDMC 者，則須將早期終止原則運作方式記載於 DSMB 或 iDMC Charter 中。
- (七) 監測預期與非預期的不良事件，監測的時點、與監測的頻率是否合理。
- (八) 體細胞治療屬新興生物藥品，應特別考慮其長期安全性，建議執行長期追蹤。
- (九) 高危險細胞治療採一次一位病人收納(sequential enrollment)，經過適當間隔的觀察，無安全疑慮再收納下一位病人。

七、併用藥物

是否需要使用免疫抑制劑? 若有，須注意是長期使用或是短期使用? 單獨使用一種免疫抑制劑或是合併使用多種? 使用之 dose

<u>細胞產品，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 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。</u> <u>參、細胞治療之特殊臨床議題</u> <u>一、客製化產品特性</u> <u>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，因位是客製化產品，產品製程需確保其品質不會交差影響，產品標示完全且正確；產品投予時需確定投藥者確實遵守標準作業流程。人類細胞治療產品因使用有即時性限</u>	schedule 是否合理？並將此併用藥物所可能伴隨之安全性問題加入試驗之安全監測計畫中。 八、其他附帶研究 是否附加追蹤細胞在體內的分佈與細胞功能持續時間的研究。		
---	---	--	--

<u>制，因此部分產品品質檢驗報告不一定會在給藥前確認（例如無菌測試），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。例如當無菌測試為陽性時，應立即通知試驗主持人、和受試者者聯絡並安排追蹤事宜。</u> <u>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。</u> <u>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</u>			
--	--	--	--

<u>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。</u> <u>二、特殊安全性監控</u> <u>有些人類細胞治療產品視其特性，會有其需特需監控的安全性議題，如輸注反應、免疫生成性、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，若細胞產品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。</u>			
第六章 附件 附件一：<u>申請人類細胞治療產品臨床試驗計畫案應檢附資料</u> 附圖一：<u>人類細胞治療產品臨床試驗計畫申請及審查作業流程圖</u> 附件二：<u>申請人類細胞治療產品臨床試驗報告備查案應檢附資料</u> 附件三：<u>人類細胞治療產品臨床試驗計畫內容摘要表</u> 附件四：<u>計畫書中文摘要</u> 附件五：<u>計畫書英文摘要</u> 附件六：<u>人類細胞治療產品臨床試驗計畫書結構</u>		附件： 附件一：體細胞治療及基因治療臨床試驗計畫書 附件二：體細胞治療臨床試驗計畫書填寫說明 附件三：基因治療臨床試驗計畫書填寫說明 附件四：體細胞治療及基因治療臨床試驗計畫接受試驗者同意書 附件五：體細胞治療臨床試驗計畫受試者同意書填寫說明 附件六：基因治療臨床試驗計畫受試者者同意書填寫說	

附件七：<u>研究人員學經歷</u> 附件八：<u>人類細胞治療產品臨床試驗計畫受試者同意書</u> 附件九：<u>藥物不良反應通報表</u> 附件十：<u>貨品進口同意書申請書</u> 附件十一：<u>貨品出口同意書申請書</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</u> 附件十三：<u>試驗機構收案一覽表</u> 附件十四：<u>人類細胞治療產品相關的特殊傳染病控管</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</u>		明 附件七：體細胞治療及基因治療臨床試驗計畫申請與審查作業流程 附件八：體細胞治療及基因治療臨床試驗計畫執行情形表 附件九：體細胞治療及基因治療臨床試驗計畫執行報告表 附件十：體細胞治療及基因治療臨床試驗計畫成果報告書 附表一：體細胞治療臨床試驗資料查檢表 附表二：基因治療臨床試驗資料查檢表	
--	--	---	--