

人類細胞治療產品臨床試驗 申請作業及審查基準（草案）

衛生福利部食品藥物管理署

中華民國一〇三年四月十六日修訂

目錄

第一章 總則	1
壹、目的	1
貳、定義	1
參、適用範圍	2
第二章 申請與審查作業程序	2
壹、申請資格	2
貳、申請程序與應檢附文件	2
參、審查作業與試驗管理	3
第三章 臨床試驗審查基準－製程與管控	4
壹、製造與特性資料	4
貳、產品測試	10
參、最終產品的放行標準測試（Final Product Release Testing）	14
肆、批次分析結果（Batch analysis）	14
伍、產品的安定性（Product Stability）	14
陸、其他議題（Other issues）	15
柒、人體細胞組織優良操作規範（Good Tissue Practice, GTP）	15
捌、藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範（PIC/S GMP）	15
第四章 臨床試驗審查基準－非臨床試驗	16
壹、藥理試驗（Pharmacodynamics）	16
貳、安全性藥理試驗（Safety pharmacology）	16
參、細胞的動力（kinetics），遷移（migration）及持續性（persistence）	16
肆、安全性試驗（Toxicology）	16
伍、藥物非臨床試驗優良操作規範（Good Laboratory Practice, GLP）	17
第五章 臨床試驗審查基準－臨床試驗設計考量	18
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	18
貳、試驗設計考量重點	18
參、細胞治療之特殊臨床議題	20
參考文獻	22

第六章 附件	23
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	24
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	26
附件二 申請人類細胞治療產品臨床試驗報告備查案應檢附資料	27
附件三 人類細胞治療產品臨床試驗計畫內容摘要表	28
附件四 人類細胞治療產品計畫書中文摘要	29
附件五 Protocol Synopsis (Cell Therapy)	32
附件六 人類細胞治療產品臨床試驗計畫書結構	35
附件七 研究人員學經歷	37
附件八 人類細胞治療產品臨床試驗受試者同意書範本	38
附件九 藥物不良反應通報表	42
附件十 貨品進口同意書申請書	43
附件十一 貨品出口同意書申請書	49
附件十二 人類細胞治療產品臨床試驗報告備查申請表	55
附件十三 試驗機構收案一覽表	56
附件十四 人類細胞治療產品相關的特殊傳染病控管	57
附件十五 人類細胞治療產品臨床試驗申請技術性資料審查重點表	58

第一章 總則

壹、目的

為確保人類細胞治療產品臨床試驗合乎科學性、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「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準」，說明人類細胞治療產品申請臨床試驗時所需檢附之相關資料內容，以作為計畫主持人準備臨床試驗申請資料之參據。

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。

貳、定義

人類細胞治療產品 (Human Cell Therapy Products)

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。

最小操作 (Minimal Manipulation)

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)。

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，而該細胞或組織物用在受試者的功能與捐贈者相同者稱之。

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。

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植入去核的卵細胞，或以其他方法複製人類個體。

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

第二章 申請與審查作業程序

壹、申請資格

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

貳、申請程序與應檢附文件

一、送件前諮詢

申請機構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。

- 二、申請者於送件前，必須至『台灣藥品臨床試驗資訊網（http://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/）』登錄該申請之臨床試驗計畫內容摘要，包括試驗委託者、試驗藥品名稱/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。

三、申請應檢附文件

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」）：

- （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。
- （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」（附件十五）。
- （三）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。
- （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。

參、審查作業與試驗管理

一、審查作業程序

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。

二、試驗施行期間之監督及嚴重不良事件之通報

臨床試驗執行期間，受試者如發生嚴重不良事件，應依「藥品優良臨床試驗準則」第一百零六條規定辦理通報。

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 E-mail(adr@tdrf.org.tw)方式，通報至全國藥物不良反應通報中心 (<http://medwatch.fda.gov.tw/>)。

三、試驗完成後之管理

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。

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）：

- 細胞來源：組織與細胞類型。
- Mobilization protocol：細胞是否在捐贈者體內mobilized或活化（activated）。
- 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。
- 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：

（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。

（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。

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。

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。

2. 細胞庫系統：

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)。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) 與外來污染物之測試 (testing for contaminating organisms) 結果。細胞庫系統的特性鑑定應包含表現型 (phenotypic)，基因型 (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 Products」和Q5A(R1)「Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin」。

(1) 種源細胞庫：

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

- 產品的微生物特性：包括無菌性、黴漿菌、及外來病毒類病原的體內 (*in vivo*) 與體外 (*in vitro*) 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、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。

- 細胞的鑑別：包括經由細胞株的物理或化學特性，來鑑別所指定的細胞（亦即表現型、基因型及其他標記）的各項檢驗。
- 細胞庫細胞的純度：鑑定造成污染的細胞與估算其污染程度。
- 細胞之活性（例如：經活化的 lymphocytes、dopamine 的分泌、胰島素的分泌）及細胞成熟度（例如：dendritic cells）。
- 其他對產品之安全性有影響的過程，包括：
 - a. 培養的條件，包括製造時所使用的各種培養基、試劑／成分的文件，並附上相關檢驗成績書（COA）。
 - b. 種源細胞庫的低溫冷凍、儲存與復原：提供包括與細胞密度、冷凍的安瓶數、儲存溫度、及細胞庫地點等有關的資料。
 - c. 種源細胞庫經多代後，應測試基因型與表現型的安定性，及細胞經低溫冷凍後的存活率。

（2）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，生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：

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

如未建立細胞庫系統時，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、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）。

2. 判定各種試劑有從最終產品中移除：

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

3. 其他事項：

通常避免在製造過程中使用penicillin或其他beta-lactam類抗生素，以避免病患產生過敏反應。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），來處理病患可能的敏感性。或考慮是否使用別的抗生素來替代。

（三）賦形劑（Excipients）

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

二、人類細胞治療產品的製造與製程管控

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。計畫主持人可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測試。

（一）細胞之製備

計畫主持人在臨床試驗申請中應說明下列事項：

1. 細胞採集及處理程序：

應說明採集捐贈者器官/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材，包括密度梯度（density gradients）、磁珠（magnetic beads）、或螢光激發細胞分選儀（fluorescence activated cell sorting；FACS）。

2. 細胞培養：

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

3. 最終採收：

如果最終細胞採收有經離心處理，應描述其清洗條件及使用的介質。應確定細胞在調配後有無冷凍處理，或於調配後立即供病患使用。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。

4. 製程時間與中間物儲存：

應估算從細胞採集，至最終採收每個步驟所需時間。重要的是要知道每個製造步驟的時間限值，以判定是否需實施製程測試。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資料。應記錄細胞採收至最終採收間，儲存的時間與條件。應採取適當的程序，以確保大量採集時儲存的安定性。

5. 細胞修飾：

當給予細胞物理性及化學性處理或基因修飾時，應提供其處理方法。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)。

6. 複合性細胞產品：

當細胞生長於支架模板（matrix/device/scaffold）時，應考量該支架模板對細胞生長、功能及完整性之影響，且該支架模板若為生物材料，其降解速率為另一考量重點，故其細胞培養程序也應於第三期臨床試驗時執行確效試驗，以確保細胞培養製程的一致性。

7. 最終配方：

應詳細敘述最終產品的配方，並說明最終配方中有無包含生長因子或人類血清白蛋白等賦形劑，並指出其來源。應詳細敘述這些賦形劑的賣方，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。

8. 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。

貳、產品測試

人類細胞治療產品製程中的管制測試應包括但不限於微生物測試（包括無菌性、黴漿菌、及外來病毒性病原測試）以確保其安全性（safety），及對產品的特性如鑑別（identity）、純度（purity，包括內毒素）、存活率（viability）及效價（potency）。計畫主持人應於整個製造過程，包括製造細胞庫時，將會或已實施適當的測試，以評估製程本身，及各批產品的品質與一致性。如製程未實施管制，將很難製造每批號均一致的產品，而很難鑑定達成預期臨床效果的重要參數。

計畫主持人應描述中間物（intermediate）與最終產品放行標準（final product release criteria）所採用的規格。規格是用來確認產品製造時的產品與原料的品質標準，亦即測試、分析程序及可接受標準。可接受標準係指所述測試結果的數值限值或範圍，且應依據先前提供的測試結果，來評估可接受標準的合理性。產品放行測試與規格應包括，但不限於下列各項：

一、微生物測試（Microbiological Testing）

（一）無菌測試（Sterility Testing）

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（中華藥典、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直接接種法（direct 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）。 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：

於關鍵製造步驟應進行例行性製程中無菌測試。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測試。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。

測試結果應符合可接受標準（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，應在低溫保存前對產品實施測試，並在供病患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測試。

3. 產品放行之無菌測試結果

3.1 藥典之無菌測試法

如果細胞須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，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)48至72小時無菌測試結果及(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）。當持續實施的無菌測試的結果，顯示患者接受的產品受到污染時，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。

3.2 替代方法

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。

（二）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。當人類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，然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（Adventitious Agent Testing）

1. 體外病毒測試：

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）實施一次體外病毒測試。此測試應將測試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，視測試樣本的來源和種類（species of origin）而定。此測試應包括與產品製造所使用同種和同組織型的單層細胞、及易受人類病毒感染的人源及（或）非人源之靈長類動物細胞株。此外，此測試應包含測量有無致細胞病變病毒及附血性病毒（cytopathic and hemadsorbing viruses）。

2. 體內病毒測試：

當使用細胞株時，應對種源細胞庫實施體內病毒分析。此類測試分析應將測試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測試。此類分析的指標是測量受測動物有無出現疾病。

3. 對特定物種實施特定外來病毒之測試：

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酶連鎖式反應（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件十四「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原。

二、鑑別（Identity）

計畫主持人應有能鑑定種源細胞庫、工作細胞庫及最終產品的鑑別分析方法。這些分析方法應用來區分本細胞產品及在同一場區處理的其他種細胞產品，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。

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。

三、純度 (Purity)

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

(一) 殘留污染物 (Residual Contaminants)

應對人類細胞治療產品所實施的純度測試，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。可參閱國際醫藥法規協合會 (ICH) 所頒布的指導準則Q3「不純物」。

(二) 熱原性／內毒素 (Pyrogenicity/Endotoxin)

於試驗初期，可用Limulus Amebocyte Lysate (LAL) assay 分析法來測量內毒素以替代熱原性測試。必要時，應證實所使用的LAL內毒素分析法與熱原性測試有同等的效度。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。應記錄內毒素測試的規格，並確認此測試是對最終產品實施，且在放行前已取得結果。

四、效價 (Potency)

適當的效價分析應是在測量及比較產品在生物性上的功能。此類分析應是定量分析 (quantitative assays)，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。這些分析方法應於申請產品上市前執行確效試驗以證明該方法的適用性。

五、存活率 (Viability)

應制訂存活率的最低放行標準 (minimum release criteria)。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。

六、細胞數量／劑量 (Cell Number/Dose)

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

參、最終產品的放行標準測試 (Final Product Release 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。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），但仍應完成重要的檢測項目，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。

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。

伍、產品的安定性 (Product Stability)

於人體試驗階段實施安定性測試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測試法不同。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」。

一、製程中的安定性測試

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。需對產品在冷凍前及解凍後進行

分析比較。產品在細胞低溫冷凍保存等階段也應在適當的時段實施安定性測試。

二、最終產品的安定性測試

應提供數據證明產品從調配至病患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測試。如果產品需由從製造地點運送至臨床試驗地點時，應敘述其運送時間與條件（亦即運送的包裝與溫度）。應有適當的安定性計畫來確定產品在其擬定的運送條件下，能保持完整性、無菌性與活性。

陸、其他議題 (Other issues)

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

應建立捐贈者與接受者間的完整追蹤系統。

二、比較性試驗 (Comparability)

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

柒、人體細胞組織優良操作規範 (Good Tissue Practice, GTP)

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、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)」。

捌、藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範 (PIC/S GMP)

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。

第四章 臨床試驗審查基準—非臨床試驗

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已發表的文獻取代非臨床試驗資料。支持臨床試驗進行的非臨床試驗審查重點，應以個案為考量。

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。

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。

二、局部耐受性試驗（Local tolerance studies）

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。

三、致腫瘤性試驗（Tumorigenicity）

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。

四、基因安全性試驗（Genotoxicity studies）

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。

五、生殖安全性試驗（Reproductive studies）

試驗的需要與否應依個案而定。

六、免疫生成性試驗（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。

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

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

第五章 臨床試驗審查基準－臨床試驗設計考量

前言

人類細胞治療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、人類細胞治療產品製程與特性資料、非臨床試驗研究資料的重要性

人類細胞治療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、劑量範圍及細胞在動物體內的分佈與產生的作用，或引用專業文獻資料來評估其可能的組織分佈，以及是否會影響臨床安全性。雖然人類細胞治療產品由動物資料來外推人類的參考性不若藥品為高，但因人類細胞治療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。

貳、試驗設計考量重點

一、試驗目的

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。

和藥品研發觀念一樣，建議早期臨床試驗在適合的試驗設計下，盡可能探討多種劑量的安全性和耐受性，不過需考量產品產能。對威脅生命適應症（例如癌症），藥品會尋找最大耐受劑量（maximal tolerated dose,

MTD)作為目標，但考量細胞治療通常短期毒性反應不明顯的特性，不一定會找到 MTD，此時可以考慮以找尋安全性可接受的最高劑量組為目標。

若細胞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，在劑量調昇試驗，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。

參、細胞治療之特殊臨床議題

一、客製化產品特性

人類細胞治療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。

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。

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

二、特殊安全性監控

有些人類細胞治療產品視其特性，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。

參考文獻

1. 人體細胞組織優良操作規範，衛署醫字第 0910078677 號公告，民國 91 年。
2. 藥物非臨床試驗優良操作規範，行政院衛生署，民國 95 年。
3. Guidance for human somatic cell and gene therapy, US FDA, 1998
4. 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
5. Guideline on human cell-based medicinal products, EU EMEA, 2006
6. Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products, EU EMEA, 2009
7. Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps), US FDA, 2009
8. Draft Guidance for Industry: Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products, US FDA, 2013

第六章 附件

- 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
- 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
- 附件二：申請人類細胞治療產品臨床試驗報告備查案應檢附資料
- 附件三：人類細胞治療產品臨床試驗計畫內容摘要表
- 附件四：計畫書中文摘要
- 附件五：計畫書英文摘要 Protocol Synopsis
- 附件六：人類細胞治療產品臨床試驗計畫書結構
- 附件七：研究人員學經歷
- 附件八：人類細胞治療產品臨床試驗計畫受試者同意書範本
- 附件九：藥物不良反應通報表
- 附件十：貨品進口同意書申請書
- 附件十一：貨品出口同意書申請書
- 附件十二：人類細胞治療產品臨床試驗報告備查申請表
- 附件十三：試驗機構收案一覽表
- 附件十四：人類細胞治療產品相關的特殊傳染病控管
- 附件十五：人類細胞治療產品臨床試驗申請技術性資料審查重點表

- ☐ 1. 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>業務專區>藥品>查驗登記專區>新藥查驗登記申請區>申請應備文件區下載）。
- ☐ 2. 供查驗登記用臨床試驗計畫案應繳交繳費證明。
- ☐ 3. 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）。
- ☐ 4. 人體試驗委員會同意臨床試驗證明書，或請說明是否為平行送審案。
- ☐ 5. 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）。
- ☐ 6. 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）。
- ☐ 7. 計畫書中文摘要（格式如附件四）。
- ☐ 8. 計畫書英文摘要（格式如附件五）。
- ☐ 9. 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）。
- ☐ 10. 試驗主持人與協同研究人員之資歷、著作及符合「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

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。

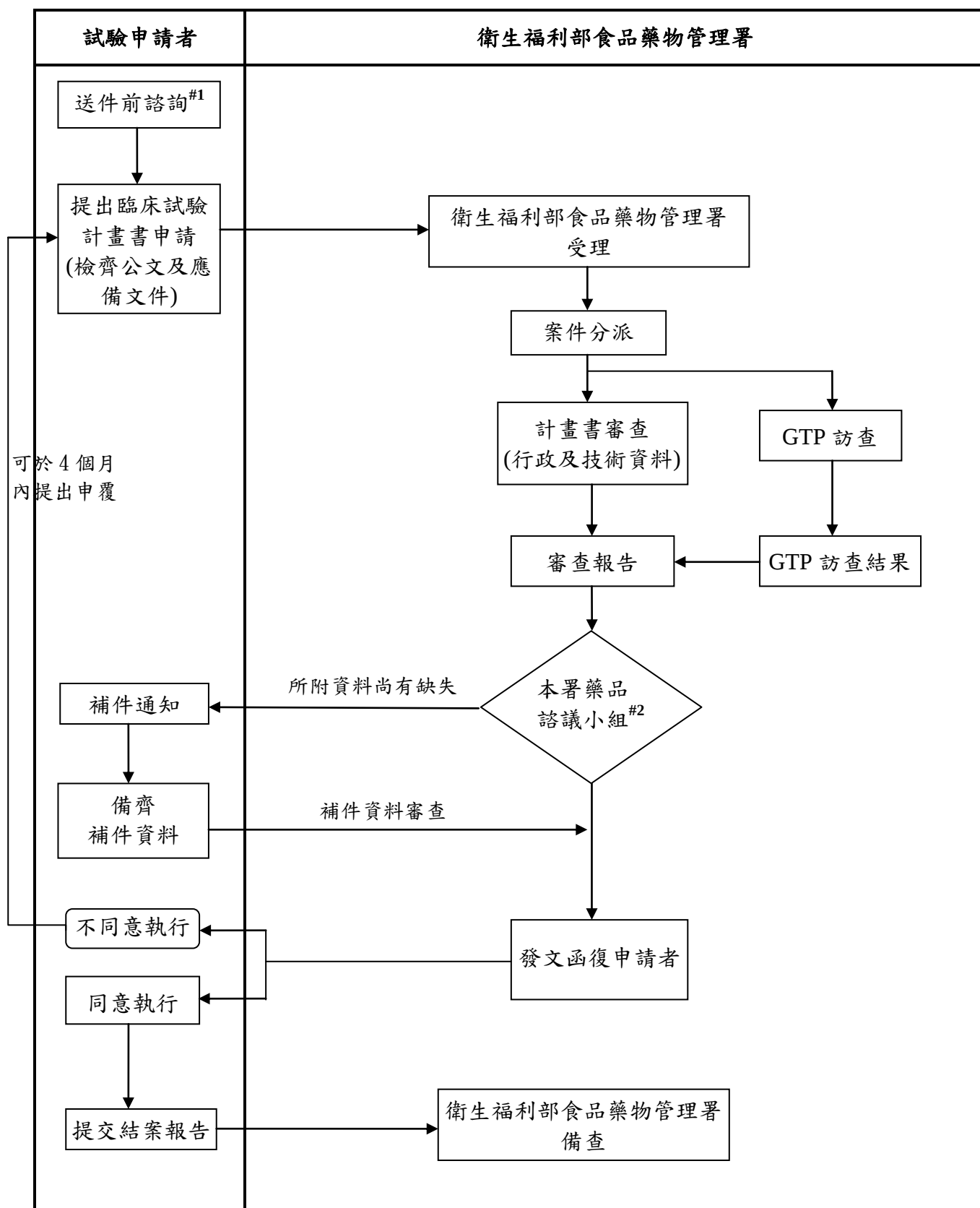
B. 份數

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。

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



#1：申請者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，再向食品藥物管理署提出申請。

#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，決定是否提送本署藥品諮議小組討論。

附件二

申請人類細胞治療產品臨床試驗報告備查案應檢附資料

- ☐ 1. 人民申請案-案件類別表（請至衛生福利部食品藥物管理署網頁>業務專區>藥品>查驗登記專區>新藥查驗登記申請區>申請應備文件區下載）。
- ☐ 2. 人類細胞治療產品臨床試驗報告備查申請表（格式如附件十二）。
- ☐ 3. 臨床試驗報告全文（請參考本署 92 年 2 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」）。
- ☐ 4. 臨床試驗報告摘要、台灣摘要報告（如為多國多中心試驗）。
- ☐ 5. 檢附試驗中有用於受試者的細胞產品之檢驗成績書。
- ☐ 6. 核准之原始臨床試驗計畫書及中英文計畫摘要、歷次修正前後對照表。
- ☐ 7. 衛生福利部及人體試驗委員會歷次核准公文影本。
- ☐ 8. 空白之受試者同意書（歷次核准版本）及個案報告表（Case Report Form，如有請提供）。
- ☐ 9. 試驗人類細胞治療產品外盒、標籤印刷實體或影本（如有請提供）。
- ☐ 10. 試驗機構收案一覽表（格式如附件十三）。
- ☐ 11. 供查驗登記用藥品臨床試驗報告應繳交繳費證明。

※備註：上述資料請檢送一式四份（含紙本資料及相同份數之電子檔光碟，一正三副）。

附件三

人類細胞治療產品臨床試驗計畫內容摘要表

試驗委託者：

計畫書編號：

申請日期：

產 品 資 料	
I 產品名稱、細胞種類、使用途徑、劑量(細胞數)	
II 試驗名稱	
III 製造廠、國別	
IV 本臨床試驗為 phase ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ 其他 ☐ First-in-human trial	
V ☐ 多國多中心 ☐ 台灣多中心 ☐ 台灣單中心	
VI 人類細胞治療產品類似品上市情形 國內： 上市日期 ☐ 查驗登記尚未申請 ☐ 查驗登記申請中(請描述試驗階段：) 原產國：上市日期 ☐ 查驗登記尚未申請 ☐ 查驗登記申請中(請描述試驗階段：) 其它國家： ☐ 尚未申請查驗登記 ☐ 查驗登記申請中(請描述試驗階段：)	
VII 本試驗用人類細胞治療產品屬 ☐ 自體(autologous) ☐ 同種異體(allogeneic) ☐ 同源使用(homologous use) ☐ 最小操作(minimal manipulation)	
VIII 本臨床試驗用途 ☐ 查驗登記用 ☐ 學術研究用	
IX ☐ 聯合人體試驗委員會審核通過 ☐ 醫院人體試驗委員會審核通過 ☐ 平行送審	
試 驗 內 容	
I 試驗醫院 試驗主持者 協同主持者	醫院/科別 姓名 姓名
II 試驗目的	
III 試驗預計執行期間	
IV 受試者數目 (預計人數/可評估人數) ☐ 全球總人數： ☐ 台灣總人數：	
V 試驗設計	☐ 對照(controlled) ☐ 非對照(non-controlled) ☐ 平行(parallel) ☐ 交叉(cross-over) ☐ 開放(open) ☐ 單盲(single blind) ☐ 雙盲(double blind) ☐ 隨機(randomized) ☐ 非隨機(non-randomized) ☐ 較優性(superiority) ☐ 不劣於(non-inferiority) ☐ 相等性(equivalence) ☐ 其他
VI 廠商聯絡人員/電話/傳真/E-Mail：	
VII 其他：	

計畫書標號：

一、計畫名稱：

二、目的：

三、試驗產品：

1. 產品名：

2. 細胞種類：

3. 細胞來源：☐自體 ☐同種異體 ☐同源使用 ☐最小操作

4. 劑量(細胞數)：

5 用法：使用途徑： 頻次：

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

五、試驗設計：

1. ☐對照：☐安慰劑☐有效藥 (藥名、劑型、用法)☐其他☐非對照2. 盲性：☐開放 ☐評估者盲性 ☐單盲 ☐雙盲☐雙虛擬 ☐其他3. 隨機分派：☐是 ☐無4. ☐平行 ☐交叉 ☐其他

5. 治療期間： 日 週 月 年

6. 劑量調整：☐強制性 ☐選擇性 ☐無7. ☐多國多中心 ☐台灣多中心 ☐台灣單中心

六、評估指標：

1. 主要評估指標：

2. 次要評估指標：

七、參加試驗：

1. 主要納入條件：

2. 主要排除條件：

八、試驗程序：

九、併用治療：

1. 允許併用之醫療處置：

2. 禁止併用之醫療處置：

十、統計：

1. 主要試驗假說：☐較優性試驗
☐不劣於試驗
☐相等性試驗
☐其他

2. 樣本數： 納入試驗人數
可評估人數

3. 療效評估群體：☐意圖治療 ☐依計畫書 ☐其他

安全評估群體：☐意圖治療 ☐依計畫書 ☐其他

(附註：意圖治療：**ITT** ； 依計畫書：**PP**)

4. 療效/安全評估指標所採用之統計方法：

5. 期中分析：☐有 ☐無

十一、試驗流程圖及/或評估時程表（如有，請檢附）

I . Protocol title:**II . Objectives:****III. Test Product:**

1.Name:

2.Cell type:

3.Sources: ☐autologous ☐allogeneic ☐homologous use ☐minimal manipulation

4.Dose(s):

5.Dosing schedule: administrative route:
frequency:**IV. Developmental phase:** phase ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ Others ☐ First-in-human trial**V . Study design:**1. ☐Control: ☐placebo☐active (please specify name and dosage)☐other☐Uncontrolled2. Blinding: ☐open-label ☐evaluator blind ☐single blind ☐double blind☐double dummy ☐other3. Randomized: ☐yes ☐no4. ☐Parallel ☐Cross-over ☐Other

5. Duration of treatment: days weeks months years

6. Titration: ☐forced ☐optional ☐none7. ☐Multi-national ☐Multi-center(Taiwan) ☐Single center

VI. Endpoints

1. Primary endpoint(s):

2. Secondary endpoints:

VII. Selection criteria:

1. Main inclusion criteria:

2. Main exclusion criteria:

VIII. Study procedures:**IX. Concomitant treatment:**

1. Permitted:

2. Prohibited:

X. Statistics:

1. Primary hypothesis: ☐superiority ☐non-inferiority
 ☐equivalence ☐other
2. Sample size: enrolled
 evaluable
3. Efficacy population: ☐ITT ☐PP ☐other
Safety population: ☐ITT ☐PP ☐other
4. Statistical method(s) for efficacy/safety evaluations:
5. Planned interim analysis: ☐yes ☐no

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

附件六

*以下為建議基本架構，可視試驗設計和產品特性增減章節

人類細胞治療產品臨床試驗計畫書結構

第一章、封面頁

第二章、摘要

第三章、目錄

第四章、縮寫與名詞定義之目錄

第五章、簡介

第六章、試驗目的

第七章、試驗計畫

一、試驗整體設計與規劃概論

二、試驗設計之探討及對照組之選擇

第八章、試驗族群的選擇

一、 納入條件

二、 排除條件

三、 退出條件

第九章、 臨床處置

一、 臨床處置之執行

二、 人類細胞治療產品說明

三、 受試者接受臨床處置之分配方法

四、 人類細胞治療產品劑量之選擇

五、 個別受試者劑量之選擇及時間

六、 盲性作業

七、 以前及併用治療

第十章、療效及安全性指標

一、 療效指標

二、 安全性指標

三、 其他指標

第十一章、數據之品質保證

第十二章、試驗計畫書中規劃之統計方法及樣本數之決定

一、 統計與分析的規劃

二、 樣本數之決定

第十三章、倫理

一、臨床試驗執行之倫理考量

二、受試者資料及受試者同意書

第十四章、參考文獻

第十五章、附錄

※ 說明事項：

1. 計畫書及其他應附資料一式七份，並附電子檔。
2. 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。
3. 內容填寫說明可參考本署 92 年 2 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 (STRUCTURE AND CONTENT OF CLINICAL STUDY REPORTS)」。

附件七

研究人員學經歷

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

類 別	☐ 主持人 ☐ 主要協同人員			
姓 名		性 別		出生年月日
學歷（選其重要者填寫）				
學 校 名 稱	學 位	起 迄 年 月	科 技 專 長	
經歷（請按服務時間先後順序填寫與現提計畫有關之經歷）				
服 務 機 構 及 單 位		職 稱	起 迄 年 月	
現任：				
曾任：				
近五年內曾參與之 相關研究計畫	計 畫 名 稱	計畫內擔任工作	計畫支援機關	起 迄 年 月
執行中之相關 研究計畫	計 畫 名 稱	經 費	計畫支援機關	起 迄 年 月
申請中之相關 研究計畫	計 畫 名 稱	申 請 經 費	計畫支援機關	起 迄 年 月
近五年相關之著作及研究報告名稱：（另紙繕附，不得超過兩頁）				
主持人簽章：		填表人簽章：		

（篇幅不足，請自行複製）

附件八

人類細胞治療產品臨床試驗受試者同意書範本

計畫名稱：		
執行單位：	委託單位/藥廠：	
主要主持人：	職稱：	電話：
協同主持人：	職稱：	電話：
二十四小時緊急聯絡人電話：(填寫說明：須可直接聯絡到不須轉接)		
受試者姓名：		
性別：	出生日期：	
病歷號碼：		
通訊地址：		
聯絡電話：		
法定代理人/有同意權人姓名：		
與受試者關係：		
性別：	出生日期：	
身分證字號：		
通訊地址：		
聯絡電話：		
1. 人類細胞治療產品特性和使用經驗：		
填寫說明：本段落之敘述內容須說明		
(1)所使用的人類細胞治療產品來源、特性和用於治療此臨床試驗適應症的理由。若為異體，需說明產品來源以及相關品質控管。		
(2)所使用的人類細胞治療產品的使用經驗：包括動物和人體，應優先採用同一產品(指同製造公司)的資料，若是沒有可引用同類產品(指其他製造公司相同細胞)的資料，再其次可引用類似產品(如不同來源的間質幹細胞)的資料。若為第一次用於人體，須以粗黑字體直接敘明” 第一次用於人體 ”。		
2. 試驗目的：		
填寫說明：本段落之敘述內容須呈現藥品優良臨床試驗準則第二十二條第一款及第二款之意涵，亦即需清楚清楚說明臨床試驗為一種研究，並說明該試驗之目的。		
3. 試驗之主要納入與排除條件：		
填寫說明：建議和計劃書上所列的內容相同		

4. 試驗方法及相關檢驗： 填寫說明：本段落之敘述內容須能充分表達藥品優良臨床試驗準則第二十二條第三款、四款、六款、十九款及二十款所定之意涵，簡要說明以下各點： （第三款）試驗治療及每個治療之隨機分配機率。 （第四款）治療程序，包含所有侵入性行為。 （第六款）臨床試驗中尚在試驗中之部分。 （第十九款）受試者預計參與臨床試驗之時間。 （第二十款）大約受試者人數。
5. 可能產生之副作用、發生率及處理方法： 填寫說明：本段落之敘述內容須表達藥品優良臨床試驗準則第二十二條第十八款所定之意涵，適切說明受試者終止參與試驗之可預期情況及理由。 另對細胞治療的特殊臨床議題，如細胞製造失敗或細胞數不足導致無有效產品可用、細胞產品無菌風險、異位組織等應說明相關風險處理措施。
6. 其他替代療法及說明： 填寫說明：本段落之敘述內容須表達藥品優良臨床試驗準則第二十二條第九款所定之意涵，適切說明其他可能之治療方式或療程，及其重要好處及風險。
7. 試驗預期效益： 填寫說明：本段落之敘述內容須表達藥品優良臨床試驗準則第二十二條第八款所定之意涵，說明參與試驗可合理預期之臨床利益。建議盡量引用數據說明，對療效未確定者，避免使用暗示性敘述。
8. 試驗進行中受試者之禁忌、限制與應配合之事項： 填寫說明：本段落之敘述內容須表達藥品優良臨床試驗準則第二十二條第五款及第七款所定之意涵，適切說明受試者之責任，及對受試者或對胚胎、嬰兒或哺乳中幼兒之可預期危險或不便處。

9. 機密性：

填寫說明：本段落之敘述內容須適切表達藥品優良臨床試驗準則第二十二條第十四款及十五款所定之意涵。

（第十四款）經由簽署受試者同意書，受試者即同意其原始醫療紀錄可直接受監測者、稽核者、人體試驗委員會及主管機關檢閱，以確保臨床試驗過程與數據符合相關法律及法規要求，並承諾絕不違反受試者身分之機密性。

（第十五款）辨認受試者身分之紀錄應保密，且在相關法律及法規要求下將不公開。如果發表試驗結果，受試者之身分仍將保密。

10. 損害補償與保險：

- 如依本研究所訂臨床試驗計畫，因發生不良反應造成損害，由 000 公司（或與 000 醫院共同）負補償責任（詳參附件補償說明，如保單及/或院訂補償要點）。但本受試者同意書上所記載之可預期不良反應，不予補償。
- 如依本研究所訂臨床試驗計畫，因而發生不良反應或損害，本醫院願意提供專業醫療照顧及醫療諮詢。您不必負擔治療不良反應或損害之必要醫療費用。
- 除前二項補償及醫療照顧外，本研究不提供其他形式之補償。若您不願意接受這樣的風險，請勿參加試驗。
- 您不會因為簽署本同意書，而喪失在法律上的任何權利。
- （本研究有投保責任保險。本研究未投保責任保險。）（註：是否記載保險有關事項，由試驗委託者及試驗機構自行決定）。

填寫說明：本段落之敘述內容須適切表達藥品優良臨床試驗準則第二十二條第十款、十一款及十二款所定之意涵。

（第十款）試驗相關損害發生時，受試者可得到之補償或治療。

（第十一款）如有可獲得之補助，應告知參與臨床試驗之受試者。

（第十二款）如有應支付之費用，應告知參與臨床試驗之受試者。

11. 受試者權利：

- A. 試驗過程中，與你(妳)的健康或是疾病有關，可能影響你(妳)繼續接受臨床試驗意願的任何重大發現，都將即時提供給你(妳)。
- B. 如果你(妳)在試驗過程中對試驗工作性質產生疑問，對身為患者之權利有意見或懷疑因參與研究而受害時，可與本院之臨床試驗審查委員會聯絡請求諮詢，其電話號碼為：_____。
- C. 為進行試驗工作，你(妳)必須接受_____醫師的照顧。如果你(妳)現在或於試驗期間有任何問題或狀況，請不必客氣，可與在_____醫院_____部科的_____醫師聯絡（24 小時聯繫電話：_____）。

本同意書一式2份，醫師已將同意書副本交給你(妳)，並已完整說明本研究之性質與目的。醫師已回答您有關試驗產品與研究的問題。

填寫說明：本段落之敘述內容須適切表達藥品優良臨床試驗準則第二十二條第十六款及十七款所定之意涵。

(第十六款) 若新資訊可能影響受試者繼續參與臨床試驗之意願，受試者、法定代理人或有同意權之人會被立即告知。

(第十七款) 進一步獲知有關試驗之資訊和受試者權利之聯絡人，及與試驗相關之傷害發生時之聯絡人。

12. 試驗之退出與中止：

您可自由決定是否參加本試驗；試驗過程中也可隨時撤銷同意，退出試驗，不需任何理由，且不會引起任何不愉快或影響其日後醫師對您的醫療照顧。試驗主持人或贊助廠商亦可能於必要時中止該試驗之進行。

填寫說明：本段落之敘述內容須表達藥品優良臨床試驗準則第二十二條第十三款所定之意涵，適切說明受試者為自願性參與試驗，可不同意參與試驗或隨時退出試驗，而不受到處罰或損及其應得之利益。

13. 簽名

A. 主要主持人、或協同主持人已詳細解釋有關本研究

計畫中上述研究方法的性質與目的，及可能產生的危險與利益。

主要主持人/協同主持人簽名：

日期：□□□□年□□月□□日

B. 受試者已詳細瞭解上述研究方法及其所可能產生的危險與利益，有關本試驗計畫的疑問，業經計畫主持人詳細予以解釋。

本人同意接受為臨床試驗計畫的自願受試者。

受試者簽名：

法定代理人簽名：

日期：□□□□年□□月□□日

有同意權人簽名：

日期：□□□□年□□月□□日

C. 見證人：

姓名：

身分證字號：□□□□□□□□□□ 聯絡電話：

□□□□□□□□□□

通訊地址：

簽名：

日期：□□□□年□□月□□日

附件九 藥物不良反應通報表 行政院衛生福利部 電話：(02) 2396-0100 傳真：(02) 2358-4100 台北市中正區羅斯福路一段 32 號 2 樓 網址：https://adr.fda.gov.tw 電子信箱：adr@tdrf.org.tw	1. 發生日期： 年 月 日	2. 通報者獲知日期： 年 月 日	
	3. 通報中心接獲通報日期： 年 月 日 (由通報中心填寫)		
	4. 通報者 姓名：_____ 電話：_____ 電子郵件信箱：_____ 服務機構：_____ 地址：_____ 屬性： ☐ 醫療人員，職稱：_____ ☐ 廠商		5. 案例來源： ☐ 國外，_____(國家) ☐ 國內，試驗醫院：_____ 試驗醫師：_____ 6. 報告類別： ☐ 初始報告 ☐ 追蹤報告，第 _____ 次
	7. 試驗名稱：_____ 8. 衛生署核准函文號：_____ ☐ 查驗登記用 ☐ 學術研究用 9. 廠商試驗編號：_____		

I. 病人基本資料

10. 識別代號：_____ (原通報單位識別代號：_____)	11. 性別： ☐ 男 ☐ 女	13. 體重：_____ 公斤
	12. 出生日期：_____ 年 _____ 月 _____ 日 或 年齡：_____ 歲	14. 身高：_____ 公分

II. 不良反應有關資料

15. 不良反應後果 ☐ A. 死亡，日期：_____ 年 _____ 月 _____ 日 死亡原因：_____ ☐ B. 危及生命 ☐ C. 造成永久性殘疾 ☐ D. 胎兒先天性畸形 ☐ E. 導致病人住院或延長病人住院時間 ☐ F. 其他嚴重不良反應(具重要臨床意義之事件) ☐ G. 非嚴重不良事件（非上述選項者）	17. 相關檢查及檢驗數據（請附日期） （例如：藥品血中濃度、肝/腎功能指數.....等） 18. 其他相關資料（例如：診斷、過敏、懷孕、吸菸、喝酒、習慣、其他疾病、肝/腎功能不全...等）
16. 通報案件之描述（請依案件發生前後時序填寫，應包括不良反應發生之日期、部位、症狀、嚴重程度及處置） 不良反應症狀： 不良反應描述：	

III. 用藥相關資料

19. 用藥情形	☐ 試驗組：_____ ☐ 對照組：_____ ☐ 安慰劑組：_____ ☐ 尚未用藥 ☐ 無法得知（ ☐ 尚未解碼 ☐ 其他：_____）							
20. 可疑藥品	學名/商品名	含量/劑型	給藥途徑	劑量/頻率	起迄日期	適應症	廠牌/批號	效期
	#1							
	#2							
21. 是否同時使用 ☐ 西藥* ☐ 中草藥* ☐ 健康食品* ☐ 其他：_____ *若有同時使用，請填入併用產品內。								
22. 併用產品 (西藥、中藥、健康食品)	學名/商品名	含量/劑型	給藥途徑	劑量/頻率	起迄日期	適應症	廠牌/批號	效期
	#1							
	#2							
23. 曾使用同類藥品之經驗 ☐ 是 ☐ 否 ☐ 無法得知 藥品：_____ 不良反應：_____								
24. 停藥後不良反應是否減輕 ☐ 是 ☐ 否 ☐ 無法得知								
25. 再投藥是否出現同樣反應 ☐ 是 ☐ 否 ☐ 無法得知								

IV. 因果關係

26. ☐ 確定相關 (Certain)， ☐ 很可能相關 (Probable)， ☐ 可能相關 (Possible)， ☐ 不太可能相關 (Unlikely)， ☐ 不相關 (Unrelated)
--

必填欄位

受理機關：衛生福利部食品藥物管理署

適用貨品：中藥、西藥(藥品、原料藥)、醫療器材、化粧品、組織/器官

附件十 貨品進口同意書申請書

APPLICATION FOR IMPORT CERTIFICATE

第一聯：受理機關存查聯

共	頁	第	頁
---	---	---	---

協申請人 Applicant		航生產國別 Country of origin		
貿統一編號 Unified code (個人申請案，則請填寫身分證字號)		船起運口岸 Shipping port		
航地址及電話 Address and Tel. No.		筆賣方國家 Country of seller		
茂項次 Item	學貨名、規格、廠牌及製造廠名稱 Description of Commodities Spec. and Brand or Maker, etc.	荔商品分類號列及檢查號碼 C.C.C.Code	莊數量 Q'ty	舫單位 Unit
舡備註 Remarks ☐ 個人自用：(1)身分證影本(2)國際包裹招領單或海關提單影本(3)貨品外盒、說明書(仿單)或目錄(4)醫院出具之診斷證明書及處方(一般成藥、口服維生素製劑、化粧品除外) ☐ 查驗登記： ☐ 藥品及醫療器材：(1)藥商許可執照影本(2)貨品外盒、說明書(仿單)或目錄(3)送驗通知單 ☐ 化粧品：(1)營利事業登記證影本(2)國際包裹招領單或海關提單影本(3)貨品外盒、說明書(仿單)或目錄 ☐ 臨床試驗用藥物(藥品/醫療器材)：衛生署同意函影本 ☐ 展示用醫療器材：(1)製造國別、廠名(2)器材名稱、型號、數量(3)展示行程、用途、理由(4)藥商許可執照影本(5)醫學會、學術機構或醫療院所同意函(6)產品之仿單(說明書或目錄)及譯本(7)發生游離輻射之器材須加附原能會同意函(8)切結書 ☐ 少量醫院專案進口：(1)簡要治療計劃書(2)人體試驗委員會同意書(3)病人同意書(4)原產國上市證明或其他證明器材已上市之資料(5)產品之仿單(說明書)或目錄(6)該產品無法以衛生署已核准上市產品所取代之說明 ☐ 自用原料藥：(1)藥品製造許可證影本 張(許可證字號) (2)原料之檢驗規格、方法、檢驗成績書(載明批號、檢驗日期及認定人員之簽名) ☐ 進口器官組織(移植用)：請檢附安全證明文件 ☐ 進口器官組織(研究用)：請檢附安全證明文件 ☐ 政府機關進口防疫用疫苗		同意書號碼 Certificate No.		
		核准日期 Issue Date		
		有效日期 Expiration Date		
		申請人蓋章 Signature of Applicant		
		收件號碼		
		收件日期		

本案實到貨物之商品分類號列(CCC Code)，由海關依權責認定

受理機關：衛生福利部食品藥物管理署
適用貨品：中藥、西藥(藥品、原料藥)、醫療器材、化粧品、組織/器官

貨品進口同意書
IMPORT CERTIFICATE

第二聯：申請人報關用聯

共	頁	第	頁
---	---	---	---

協申請人 Applicant		航生產國別 Country of origin		
胃統一編號 Unified code (個人申請，則請填寫身分證字號)		船起運口岸 Shipping port		
舢地址及電話 Address and Tel. No.		華賣方國家 Country of seller		
茂項次 Item	孖貨名、規格、廠牌及製造廠名稱 Description of Commodities Spec. and Brand or Maker, etc.	荔商品分類號列及檢查號碼 C.C.C.Code	莊數量 Q'ty	舩單位 Unit
舩備註 Remarks ☐ 產品療效與安全性自行負責 ☐ 產品不得販售 ☐ 產品不得用於臨床 ☐ 產品以單包裝為限 ☐ 准於部份進口 ☐ 其他等可供核准時勾選用 ☐ 本同意書限一次使用 ☐ 本同意書限多次使用 ☐ 進口後應於三個月內檢齊該原料完整之批次檢驗成績書送處備查，倘未於該期限內補齊者，即不准再行以後補成績書方式為之		同意書號碼 Certificate No.		
		核准日期 Issue Date		
		有效日期 Expiration Date		
A		核准機關簽章 Approving Agency Signature		
B				
C				
D				
E		收件號碼 收件日期		

本案實到貨物之商品分類號列（CCC Code），由海關依權責認定

受理機關：衛生福利部食品藥物管理署
適用貨品：中藥、西藥(藥品、原料藥)、醫療器材、化粧品、組織/器官

貨品進口同意書
IMPORT CERTIFICATE

第三聯：資料聯

共	頁	第	頁
---	---	---	---

協申請人 Applicant		航生產國別 Country of origin		
胃統一編號 Unified code (個人申請，則請填寫身分證字號)		船起運口岸 Shipping port		
舢地址及電話 Address and Tel. No.		筆賣方國家 Country of seller		
茂項次 Item	葶貨名、規格、廠牌及製造廠名稱 Description of Commodities Spec. and Brand or Maker,etc.	荔商品分類號列及檢查號碼 C.C.C.Code	莊數量 Q'ty	舩單位 Unit
舩備註 Remarks ☐ 產品療效與安全性自行負責 ☐ 產品不得販售 ☐ 產品不得用於臨床 ☐ 產品以單包裝為限 ☐ 准於部份進口 ☐ 其他等可供核准時勾選用 ☐ 本同意書限一次使用 ☐ 本同意書限多次使用 ☐ 進口後應於三個月內檢齊該原料完整之批次檢驗成績書送處備查，倘未於該期限內補齊者，即不准再行以後補成績書方式為之。		同意書號碼 Certificate No.		
		核准日期 Issue Date		
		有效日期 Expiration Date		
A		核准機關簽章 Approving Agency Signature		
B				
C				
D				
E		收件號碼 收件日期		

本案實到貨物之商品分類號列（CCC Code），由海關依權責認定

申請書續頁

共	頁	第	頁
---	---	---	---

⑦項次 Item	⑧貨名、規格、廠牌或廠名等 Description of Commodities Spec. and Brand or Maker, etc.	⑨商品分類號列及檢查號碼 C.C.C. Code	⑩數量 Q'ty	⑪單位 Unit
同意書號碼 Certificate No.		收件號碼		
		收件日期		

同意書續頁

共	頁	第	頁
---	---	---	---

⑦項次 Item	⑧貨名、規格、廠牌或廠名等 Description of Commodities Spec. and Brand or Maker, etc.	⑨商品分類號列及檢查號碼 C.C.C. Code	⑩數量 Q'ty	⑪單位 Unit
同意書號碼 Certificate No.		收件號碼		
		收件日期		

背 頁

同意書號碼
Certificate No.

貨 品 核 銷 紀 錄

批 次 別	報 單 號 碼	貨 名 項 次 及 數 量	總 價	海 關 人 員 簽 署

受理機關：衛生福利部食品藥物管理署
適用貨品：中藥、西藥(藥品、原料藥)、醫療器材、化粧品、組織/器官

附件十一 貨品出口同意書申請書

APPLICATION FOR EXPORT CERTIFICATE

第一聯：受理機關存查聯

共 頁	第 頁
--------	--------

①申請人 Applicant		④目的地國 Country of destination		
②統一編號 Unified code		⑤轉口口岸 Transshipment port		
③地址及電話 Address and Tel. NO.		⑥買方國家 Country of buyer		
⑦項次 Item	⑧貨名、規格、廠牌或廠名等 Description of Commodities Spec. and Brand or Maker, etc.	⑨商品分類號列及檢查號碼 C.C.C. Code	⑩數量 Q'ty	⑪單位 Unit
⑫備註 Remarks		同意書號碼 Certificate No.		
		核准日期 Issue Date		
		有效日期 Expiration Date		
①A		申請人蓋章 Signature of Applicant		
②B				
③C				
④D				
⑤E.				
⑥ 本同意書限一次使用。		收件號碼 收件日期		

本案實到貨物之商品分類號列（CCC Code），由海關依權責認定。

核准機關：衛生福利部食品藥物管理署
適用貨品：中藥、西藥(藥品、原料藥)、醫療器材、化粧品、組織/器官

貨品出口同意書
A. EXPORT CERTIFICATE

第二聯：申請人報關用聯

共 頁	第 頁
--------	--------

①申請人 Applicant		④目的地國 Country of destination		
②統一編號 Unified code		⑤轉口口岸 Transshipment port		
③地址及電話 Address and Tel. No.		⑥買方國家 Country of buyer		
⑦項次 Item	⑧貨名、規格、廠牌或廠名等 Description of Commodities Spec. and Brand or Maker, etc.	⑨商品分類號列及檢查號碼 C.C.C. Code	數量 Q'ty	⑪單位 Unit
⑫備註 Remarks		同意書號碼 Certificate No.		
		核准日期 Issue Date		
		有效日期 Expiration Date		
①		核准機關簽章 Approving Agency Signature		
②				
③				
④				
⑤				
⑥ 本同意書限一次使用。		收件號碼 收件日期		

本案實到貨物之商品分類號列（CCC Code），由海關依權責認定。

核准機關：衛生福利部食品藥物管理署
適用貨品：中藥、西藥(藥品、原料
藥)、醫療器材、化粧品、
組織/器官

貨品出口同意書
B. EXPORT CERTIFICATE

第三聯：資料聯

共 頁	第 頁
--------	--------

①申請人 Applicant		④目的地國 Country of destination		
②統一編號 Unified code		⑤轉口口岸 Transshipment port		
③地址及電話 Address and Tel. No.		⑥買方國家 Country of buyer		
⑦項次 Item	⑧貨名、規格、廠牌或廠名等 Description of Commodities Spec. and Brand or Maker, etc.	⑨商品分類號列及檢查號碼 C.C.C. Code	數量 Q'ty	⑪單位 Unit
⑫備註 Remarks		同意書號碼 Certificate No.		
		核准日期 Issue Date		
		有效日期 Expiration Date		
①		核准機關簽章 Approving Agency Signature		
②				
③				
④				
⑤				
⑥ 本同意書限一次使用。		收件號碼 收件日期		

本案實到貨物之商品分類號列（CCC Code），由海關依權責認定。

申請書續頁

共 頁	第 頁
--------	--------

⑦項次 Item	⑧貨名、規格、廠牌或廠名等 Description of Commodities Spec. and Brand or Maker, etc.	⑨商品分類號列及檢查號碼 C.C.C. Code	⑩數量 Q'ty	⑪單位 Unit
同意書號碼 Certificate No.		收件號碼		
		收件日期		

同意書續頁

共 頁	第 頁
--------	--------

⑦項次 Item	⑧貨名、規格、廠牌或廠名等 Description of Commodities Spec. and Brand or Maker, etc.	⑨商品分類號列及檢查號碼 C.C.C. Code	⑩數量 Q'ty	⑪單位 Unit
同意書號碼 Certificate No.		收件號碼		
		收件日期		

背 頁

同意書號碼
Certificate No.

貨 品 核 銷 紀 錄

批 次 別	報 單 號 碼	貨 名 項 次 及 數 量	總 價	海 關 人 員 簽 署

試驗委託者：

計畫書編號：

申請日期：

產 品 資 料			
I 產品名稱			
II 試驗計畫名稱			
III 製造廠、國別			
IV 本署核准相關文件		本署發文日期及文號	計畫書編號
(一)臨床試驗計畫書核准文件			
(二)臨床試驗計畫書變更核准文件			
(三)本案查驗登記案號及現況			
V 本臨床試驗為 phase ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ 其他 ； 是否為 ☐ 樞紐性試驗 或 ☐ First in human 試驗			
VI 人類細胞治療產品類似品上市情形 國內： 上市日期 ☐ 查驗登記尚未申請 ☐ 查驗登記申請中(請描述試驗階段：) 原產國： 上市日期 ☐ 查驗登記尚未申請 ☐ 查驗登記申請中(請描述試驗階段：) 其它國家： ☐ 尚未申請查驗登記 ☐ 查驗登記申請中(請描述試驗階段：)			
VII 本試驗用人類細胞治療產品 1. 細胞種類： 2. 細胞來源： ☐ 自體 ☐ 同種異體 ☐ 同源使用 ☐ 最小操作 3. 劑量(細胞數)： 4. 用法：使用途徑： 頻次：			
試 驗 內 容			
I ☐ 多國多中心 ☐ 台灣多中心 ☐ 台灣單中心			
II 試驗醫院 試驗主持者 協同主持者		醫院/科別 姓名 姓名	
III 試驗目的			
VI 試驗執行期間			
IV 受試者數目(預計人數/可評估人數) ☐ 全球總人數： ☐ 台灣總人數：			
VI 試驗結果			
VII 嚴重不良反應通報件數及其摘要：			
VIII 廠商聯絡人員/電話/傳真/E-Mail：			
IX 其他：			

附件十三

試驗機構收案一覽表

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

人類細胞治療產品相關的特殊傳染病控管

	檢 驗 (Testing)								篩 選 (Screening)			防疫隔離 (Quarantine)
	免疫 缺陷 病毒 (HIV)	C 型 肝病 毒 (HCV)	B 型 肝病 毒 (HBV)	人類 T 白血 病 毒 (HTLV)	巨細胞病 毒 (Cytomegalo virus)	梅毒螺旋 菌 (Treponema pallidum)	女陰衣菌 (Chlamydia trachomatis)	淋病球菌 (Neisseria gonorrhea)	HIV 與 肝 炎 高 危 險 率	退化性 腦軟症 (CJD screen)	肺結核 篩檢 (TB screen)	
一、自體庫存組織 (Autologous banked tissue)												
• 幹細胞 (Stem cells)	R	R	R	R					R			
• 其他自體組織 (Other autologous tissue)	R	R	R						R			
二、同種異體，非活性 (Allogeneic, non-viable)	○	○	○	○	○	○			○	○	○	R
三、同種異體，具活性 (Allogeneic, viable tissue)												
• 家屬捐贈者的幹 細胞 (Stem cells from family donors)	○	○	○	○	○	○			○	○	○	
• 性伴侶的生殖組 織 (Reproductive tissue from sexually intimate partners)	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
• 其他生殖組織 (包括捐贈者) (Other reproductive tissue including directed donors)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
四、其他異體活組織 (Other allogeneic viable tissue)	○	○	○	○	○	○			○	○	○	R

○：必要 (Required)

R：建議 (Recommended for tests)，需標明「檢驗陰性」或「無檢驗注意生物危害」

人類細胞治療產品臨床試驗申請技術性資料 審查重點表

技術性資料審查項目	備註	說明
第三章、製程與管控 (Quality and Manufacturing Aspects)		
壹、製造與特性資料		
一、製造原料 (Starting and raw materials)		
(一) 細胞 (Cells)	○	- 應說明細胞之種類，例如體細胞、成體幹細胞或胚胎幹細胞。 - 提供細胞來源說明，例如自體細胞或同種異體細胞；造血幹細胞、神經細胞或T細胞...等。 - 應提供捐贈者同意書，以確保來源合法性。 - 應提供捐贈者合適性證明，例如提供捐贈者之篩檢結果。其所須進行之檢驗及篩選項目，請參考人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準附件十四「人類細胞治療產品相關特殊傳染病控管」。
(一) 2. 細胞庫系統 (Cell banking system for established cell lines)	△	細胞庫系統包含種源細胞庫 (Master Cell Bank) 以及工作細胞庫 (Working Cell Bank)。當需要建立細胞庫時，則應提供使用在產品製造時之細胞庫系統之來源、培養歷史、變異、特性鑑定與外來污染物之測試結果。
(二) 試劑 (Reagents)	○	應提供製造產品時使用的所有試劑之下列資訊： ● 成分的最終濃度 ● 來源:賣方／供應商 ● 試劑的品質: 應使用clinical grade or 藥典等級，若無clinical grade or 藥典等級，請說明理由並檢附COA，必要時可能要求額外之品質測試 ● 檢驗成績書COA ● 人類與動物來源成分之品質管控
(三) 賦形劑 (Excipients)	○	- 列出所有在最終產品內非活性成分(賦形劑)與其最終濃度。 - 應使用藥典等級之賦形劑。

技術性資料審查項目	備註	說明
		3. 應提供檢驗規格、分析方法以及檢驗成績書。 4. 如無人體使用經驗，則須提供完整之化學、製造與管制以及臨床前藥毒理相關科學性文件，以支持人體使用之安全性及有效性。
二、人類細胞治療產品的製造與製程管控 (Manufacturing process and in process control)		
(一) 細胞之製備 (Cell preparation procedures)	○	應提供產品的製造程序，包含： 1. 細胞採集、處理及純化 2. 細胞培養 3. 最終採收 4. 製程時間(細胞採集至最終採收所使用之時間)與中間物儲存時間及條件(若細胞產品使用於病人前先經冷凍保存程序) 5. 細胞修飾(若包含可能的物理、化學或基因修飾等程序) 6. 複合性細胞產品(若細胞合併 device/scaffold.. 等) 7. 最終配方 8. 放射線處理
貳、產品測試 (Testing for Product)		
一、微生物測試(Microbiological Testing)	○	1. 無菌測試(Sterility) 2. 黴漿菌(Mycoplasma) 3. 外來病原測試(Adventitious agent testing)，詳細之測試項目請參考人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準。
二、鑑別 (Identity)	○	應鑑別其細胞基因型(genotype)以及表現型(phenotype)。對於複合性細胞產品，非細胞之組成如支架等也應根據其原料特性執行鑑別測試。
三、純度 (Cell purity)	○	1. 與效能相關的細胞族群、其他細胞污染物、活細胞/死細胞比例應列入細胞產品放行規格中，並訂定可以接受之標準。 2. 不純物(Impurities) ● 產品本身的細胞聚集(aggregates)、細胞死亡(dead cells)或細胞降解的碎片(degradation)。 ● 製程中所產生的不純物，例如製程中所使用之外加試劑成分之殘留量。 ● 不純物允收標準(acceptable criteria): 若藥典有規定就依照藥典，若藥典無相關規

技術性資料審查項目	備註	說明
		定，由申請者自行檢測及提供訂定此允收標準的合理性說明。
四、效價 (Potency)	○	應實施一個體內測試(<i>in vivo</i> assay)或體外測試(<i>in vitro</i> assay)的效價分析，來測量適當的生物活性。且這些分析方法應經過確效。
五、存活率 (Viability)	○	應制訂存活率的最低放行標準(minimum release criteria)。
六、細胞數量/劑量 (Cell Number/Dose)	○	產品測試和放行條件中，應包括產品中存活細胞、及有效細胞的最低數目。
七、致瘤性 (Tumorigenicity)	△	1. 細胞不經繼代培養或雖經繼代培養但已有長久之人體使用經驗證明其無致瘤性，可視情形免除此一評估。 2. 當細胞產品在體外繼代培養時，可能導致基因的不穩定性而產生致瘤性風險，應於早期臨床試驗階段證明其無致瘤性風險。 3. 幹細胞產品進行細胞擴增或分化時，其分化的效率無法達到百分之百且純化過程無法有效移除未分化之細胞，這些未分化完全的細胞植入體內可能導致形成腫瘤。故應於早期臨床試驗階段證明其無致瘤性風險。
參、最終產品的放行標準測試 (Final Product Release Testing)	○	計畫主持人應對每批產品應實施最終產品放行標準測試。計畫主持人應以表格方式列出所擬定的規格，包含測試種類、方法及可接受標準(acceptance criteria)。測試應包括確保產品安全性、純度、效價與鑑別。
肆、批次分析結果 (Batch analysis)	○	應驗證不同批次間人類細胞治療產品之製程一致性。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。
伍、產品的安定性試驗 (Product stability)		
一、製程中的安定性測試 (In-process stability testing)	△	若細胞產品經低溫冷凍保存階段應在適當的時段實施安定性測試。
二、最終產品的安定性測試 (Final product stability testing)	○	應提供數據證明產品從調配至病患使用期間可保持安定，以建立有效期限。
陸、其他議題 (Other issues)		
一、產品追蹤、標示 (Product Traceability and labeling)	○	應建立捐贈者與接受者間的完整追蹤系統。
二、比較性試驗 (Comparability)	△	臨床試驗批次如有涉及製程變更，應探討批次間是否具相當的品質，而一旦產品無法以

技術性資料審查項目	備註	說明
		品質來證明其可比性時，必要時須以非臨床試驗或臨床數據來佐證。
柒、人體細胞組織優良操作規範 (GTP)	○	人類細胞治療產品之檢體採集及製造場所製造作業應符合人體細胞組織優良操作規範。
捌、藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範(PIC/S GMP)	△	人類細胞治療產品於查驗登記階段，製造場所製造作業程序應符合藥物優良製造準則。
第四章、非臨床試驗 (Nonclinical Studies)		
壹、藥理試驗 (Pharmacodynamics)	○	1. 應針對細胞的特性、功能及標的等進行測試。 2. 動物體內有效性試驗應選擇適當的動物或相關的疾病模式 (disease model) 來進行療效驗證 (proof of concept)。 若欲進行的人體試驗已有先前相關的臨床使用經驗，或其相似的人體試驗已經進行過，則計畫主持人可以提供已發表的文獻取代非臨床試驗資料。
貳、安全性藥理試驗 (Safety pharmacology)	△	某些細胞的特性或移植部位可能會影響重要的生理功能，然若欲進行的人體試驗已有先前相關的臨床使用經驗，或其相似的人體試驗已經進行過，顯示不會影響重要的生理功能，則計畫主持人可以提供已發表的文獻取代非臨床安全性藥理試驗資料。
參、細胞的動力、遷移、持續及交互作用 (Kinetics, migration, persistence and interactions)	△	一般藥動的 ADME 研究並不完全適用於人類細胞治療產品，但仍應探討細胞進入體內後的表現、組織分布、存活率、持續性以及植入後與組織器官之相互作用等特性的變化。
肆、安全性試驗 (Toxicology)		
一、單劑量及重複劑量安全性試驗 (Single and repeated dose toxicity studies)	○	臨床前安全性評估，應依預期人體治療方式選擇適當的動物模式來執行單次或重複劑量投與之安全性評估。 若欲進行的人體試驗已有先前相關的臨床使用經驗，或其相似的人體試驗已經進行過，則計畫主持人可以提供已發表的文獻取代非臨床安全性試驗資料。
二、局部耐受性試驗 (Local tolerance studies)	△	試驗的需要與否應依個案而定。
三、致腫瘤性試驗 (Tumorigenicity)	△	若人體試驗使用含有幹細胞的試驗產品，應考慮其可能致腫瘤性 (tumorigenicity) 的疑慮。
四、基因安全性試驗	△	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。

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