

申請細胞治療計畫書撰寫說明及常見缺失



財團法人醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

DISCLAIMER

- 本次演講內容僅代表個人觀點。凡涉及政策方向及法規解釋與適用，應依衛生主管機關之指示為準。
- This presentation was not officially cleared, and the views offered here do not necessarily represent the official positions at MOHW, including TFDA.

OUTLINES

- 管理沿革
- 細胞治療臨床試驗(產品)
- 細胞治療技術施行計畫(醫療技術)

管理沿革

	年代	主管單位	負責範圍
醫療技術	民國99年(2010)之前	醫事處	以醫療法「新醫療技術」管理，人體試驗證明其安全、療效，審核通過後可展為常規醫療
		藥檢局	人體試驗 GTP (Good Tissue Practice) 訪查
產品管理	民國99年(2010)之後	食品藥物管理署(TFDA) 醫藥品查驗中心(CDE)	■ 「細胞治療產品」：臨床試驗、查驗登記、上市後追蹤、全生命週期(lifecycle) 管理 ■ GTP 訪查 ■ GMP
		醫事司	人體試驗附屬計畫

再生醫療界定範圍

藥商



藥品

商品化、規格化

製程達標準且一致

可大量商品化製備

取得許可證可販售

再生醫療製劑管
理條例草案



醫療技術

個別化、差異化

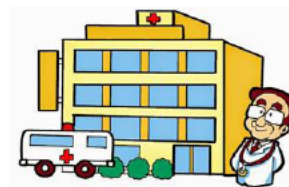
製程可能有差異

依病人客製化製備

開放特定細胞治療

特定醫療技術檢查檢驗
醫療儀器施行或使用管
理辦法修正草案

醫療機構



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration



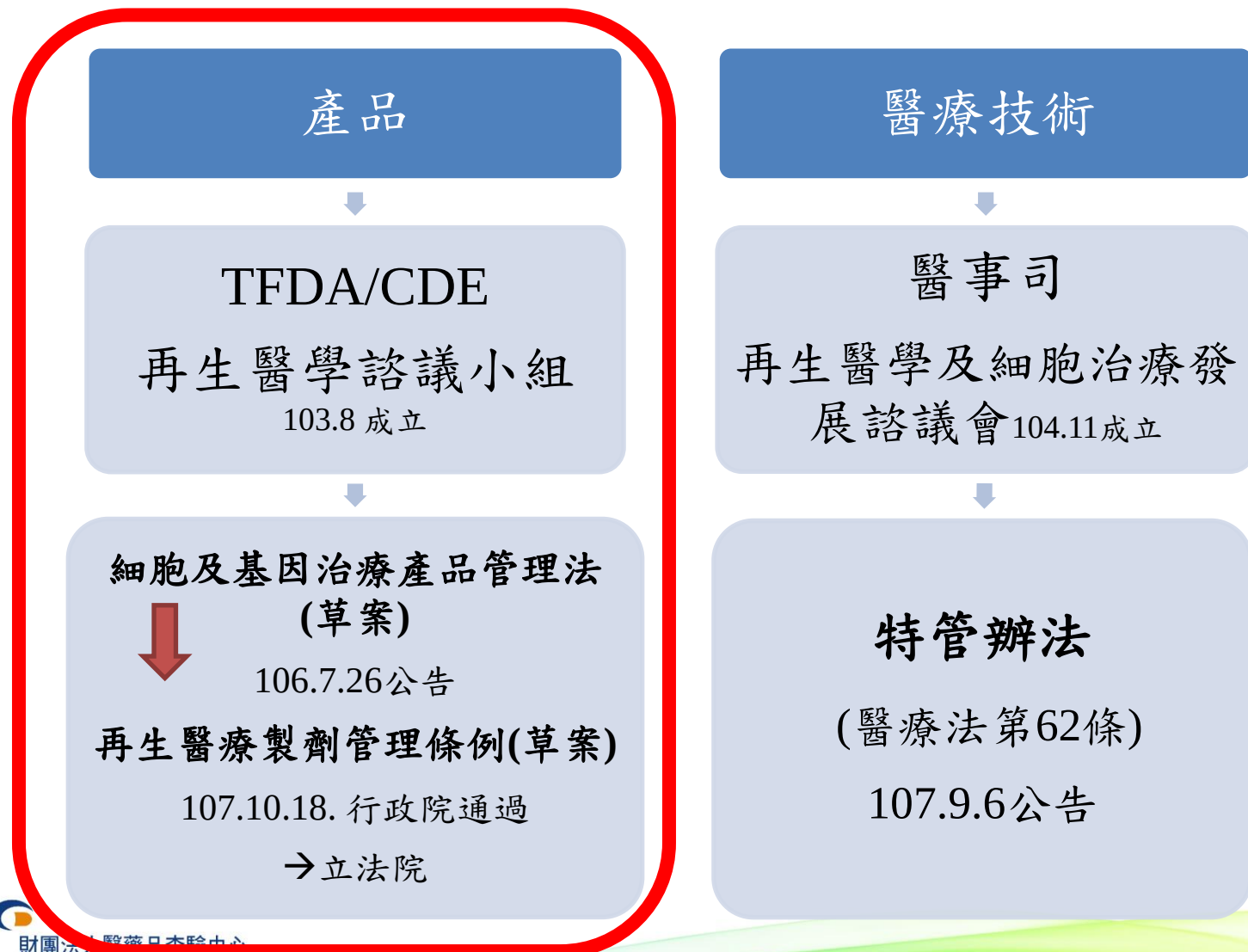
細胞治療臨床試驗



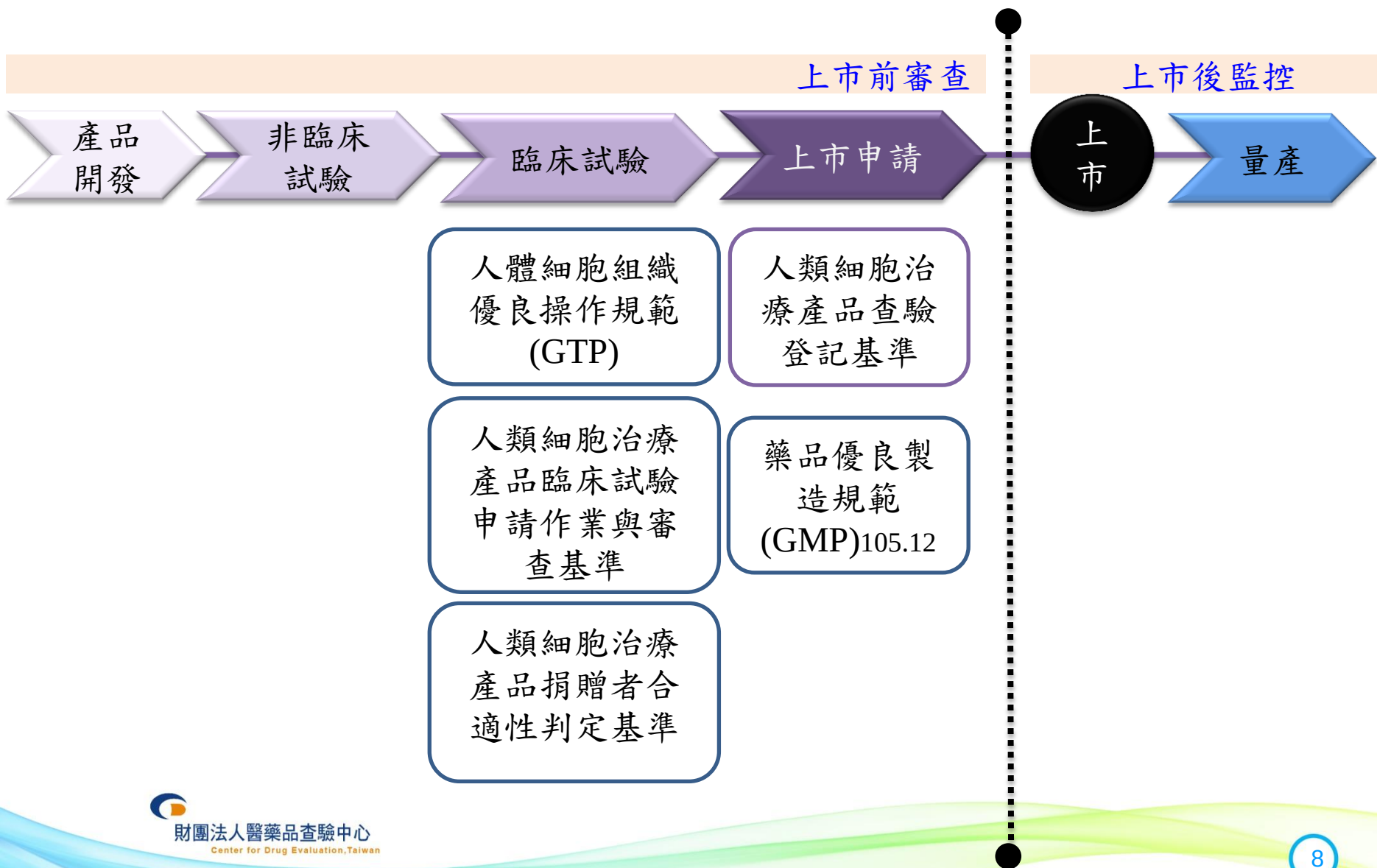
財團法人醫藥品查驗中心

Center for Drug Evaluation, Taiwan

台灣細胞治療管理架構：產品與醫療技術並行



細胞治療產品重要審查基準



臨床試驗分期

第一期臨床試驗 (Phase I)

- 參與試驗人數：健康受試者約20~100人
- 研究期間：數個月
- 研究目的：參考先前動物研究的投藥劑量訂出人體劑量的安全範圍、實際投予人體初始安全劑量，並逐漸增加劑量，觀察人體對新藥的耐受程度，並找出人體可接受劑量及不會發生副作用的劑量範圍，確定藥物使用的安全性。
- 抗癌新藥之人體試驗，由於使用之新藥毒性較大，會直接以癌症病人為對象。

第二期臨床試驗 (Phase II)

- 參與試驗人數：病患受試者約50~300人
- 研究期間：數個月到二年不等
- 研究目的：在安全劑量範圍內觀察藥物對病患的治療效果與副作用。

第三期臨床試驗 (Phase III)

- 參與試驗人數：病患受試者約300~3000人
- 研究期間：一到四年不等
- 研究目的：以隨機方式將受試者分為實驗組（服用新藥）與對照組（服用目前的標準用藥或安慰劑），觀察新藥的安全性與療效，評估是否具有治療上的實質意義。

第四期臨床試驗 (Phase IV)

- 參與試驗人數：數千名大規模的病患受試者。
- 研究期間：新藥上市後
- 研究目的：監控藥物的有效性與不良反應

案例: Phase 1

- Cell Therapy by Bone Marrow-derived Mononuclear Cells (BMC) for Large Bone Defect Repair: Phase-I Clinical Trial
- In the present phase-I clinical trial we investigate **safety and feasibility** of an augmentation with preoperatively isolated autologous BMC cells seeded onto β -TCP in combination with an angle stable fixation (Philos plate®) for the therapy of proximal humeral fractures.
- 開放性, 單臂, 10 名受試者

案例: Phase 2

- A Phase 2b, Randomized, Blinded and Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Longeveron Allogenic Human Mesenchymal Stem Cells Infusion in Patients With Aging Frailty
- 隨機分派, 雙盲, 有對照組, 120 名受試者

劑量

Study Group A: 單次靜脈注射 25×10^6 (LMSCs)

Study Group B: 單次靜脈注射 50×10^6 (LMSCs)

Study Group C: 單次靜脈注射 100×10^6 (LMSCs)

Study Group D: 單次靜脈注射 placebo

- 主要療效指標:

Change from baseline in 6-minute walk test
compared to placebo

案例: Phase 3

- A Phase 3, Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study to Evaluate **Efficacy and Safety** of Repeated Administration of NurOwn® (Autologous Mesenchymal Stem Cells Secreting Neurotrophic Factors) in Participants With ALS
- 隨機分派, 雙盲, 有對照組, 200 名受試者

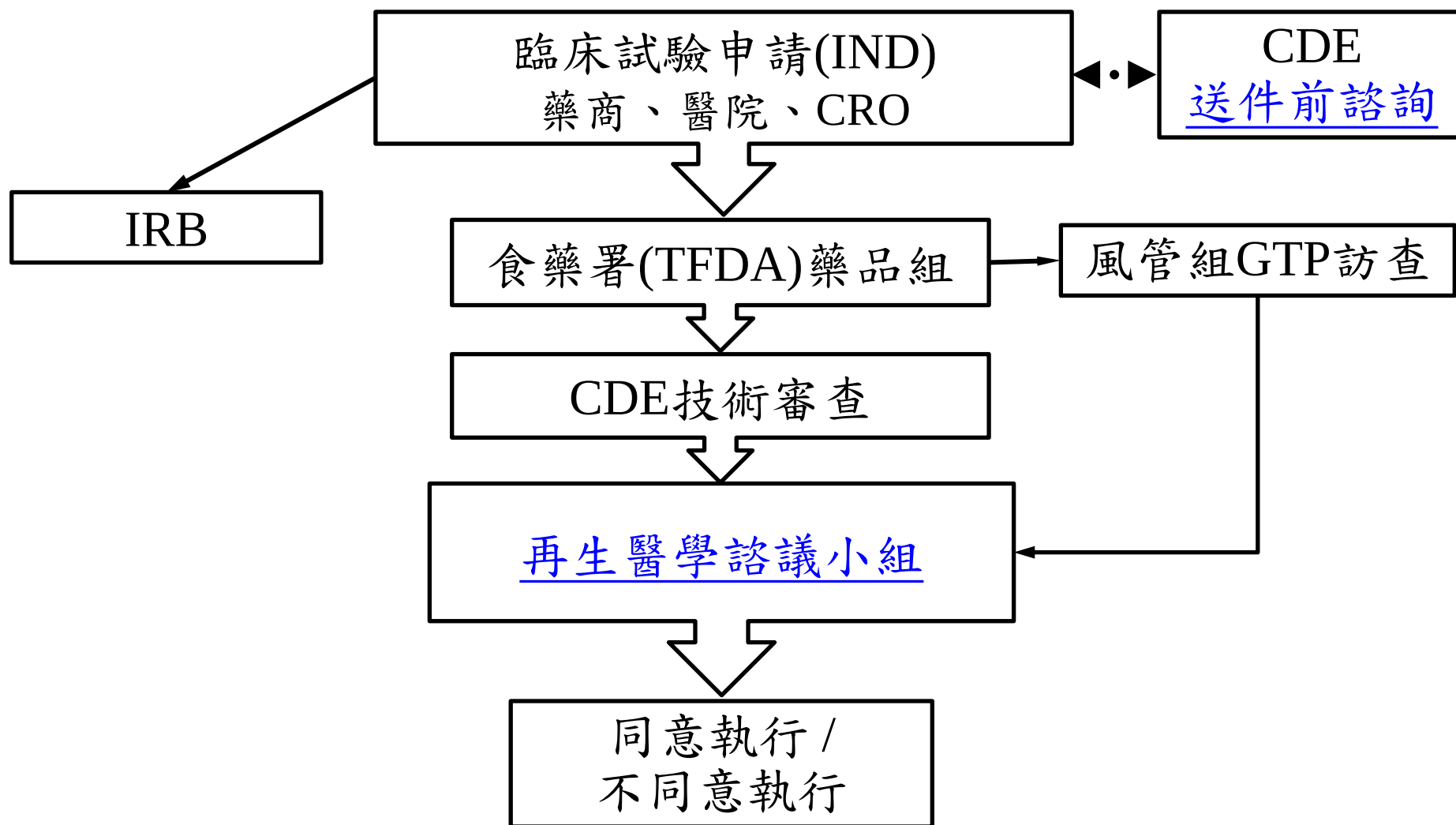
- 主要療效指標:

To evaluate the efficacy and safety of NurOwn® (autologous MSC-NTF cells) as compared to placebo as measured by the amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale (ALSFRS-R) [Time Frame: 28 weeks following the first treatment]

案例: Phase 4

- A post-marketing, prospective, multi-center, observational study to assess **the long-term safety** of tisagenleclucel and the risk of all secondary malignancies occurring after treatment with tisagenlecleucel.
- The study will include at least 1000 pediatric and young adult patients with relapsed/refractory B cell acute lymphoblastic leukemia; the enrolled patients will be followed for 15 years after the product administration. 1000名使用者觀察15年.

細胞治療產品臨床試驗：申請審查流程



臨床試驗設計

- KEY FACTORS:
 - Trial Objective
 - Study Population
 - Control groups and Blinding
 - Dose and Regimen
 - Treatment Plan
 - Monitor and Follow-up

FDA guidance: Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products 2015

臨床試驗計畫書重點

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。若已有相關人類的資料，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。

人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準

臨床常見缺失

1.理論基礎不足:

- 為什麼A試驗室的B細胞可以用於C適應症
- 臨床前和過去臨床資料(同試驗室製程細胞人體使用經驗、同細胞同適應症人體試驗)
- 引用文獻請提供文獻全文及整理

2.試驗設計:

- 應與所宣稱試驗分期相符
- 應包含以受試者為主體(而非計畫工作項目流程)的schedule and time table，例如每位受試者在什麼時間接受哪些檢查及追蹤

Time and Events Schedule (Schedule of Procedures) for a Single Ascending Dose, First-time-in-human (FTIH), IND-enabling Phase 1/Phase I Clinical Study Protocol (Clinical Pharmacology Study Protocol)

	Screen Day -28 to -1	CRU Admission (Baseline)	Day 1			Day X to X	Prior to Discharge (Day X)	Follow-up ≥3 days and ≤5 days after Discharge
			Pre-dose	Dosing	Post-dose	Post-dose		
Informed Consent Form Signed	X							
Eligibility Review and Confirmation	X	X	X					
Medical History	X							
Physical Examination	X	X					X	X
Height Assessment	X							
Weight Assessment	X	X	X				X	
Urine Drug Test	X	X						
HIV & Viral Hepatitis Screen	X							
Vital Signs	X	X	X		X	X	X	X
12-lead ECG	X	X	X		X	X	X	
Clinical Laboratory (Blood) and Urinalysis	X	X	X		X	X	X	
Prior Medication Assessment	X	X	X					
Serum Pregnancy Test	X							X
Urine Pregnancy Test		X						
CRU Admission		X						
Randomization			X					
Administer Study Drug				X				
Pharmacokinetic Sampling (Blood)			X		X	X	X	
Pharmacokinetic Sampling (Urine)			X		X	X	X	
Treatment-Emergent Adverse Events				X	X	X	X	X
Concomitant Medication Assessment				X	X	X	X	X
CRU Discharge							X	X

<http://www.nuventra.com/phase-1-clinical-pk-study-time-events-table/>

臨床常見缺失

3. 納入排除條件:

- 診斷的精確度(ex: 急性中風定義、 peripheral arterial disease嚴重度、癌症種類與分期、關節炎嚴重程度)
- 排除條件是否已排除試驗高風險者(ex: GCSF使用風險)
- 異體細胞治療需考量matching議題

4. 劑量選擇依據不足: 類同理論基礎

- 細胞數量、施打方式、interval、次數

臨床常見缺失

5. 受試者安全維護:

- 細胞治療投與時及之後的安全評估
- 追蹤時程、監測項目(建議至少1年，可能更長)
- 細胞治療特殊安全性監控:輸注反應、免疫生成性、自體免疫、排斥反應、疾病傳染、新癌症、異位組織新生
- 不良事件(adverse events)發生時的處理方式及通報原則
- 所有的adverse events皆會追蹤至resolution/stable
- 個別受試者退出試驗的條件、個別受試者暫停給藥條件、study termination criteria等
- First in human study→考慮前幾位受試者採依序(sequential)收案

臨床常見缺失

6.併用治療:

- 依據學理根據，在計畫書中明確規範試驗中允許併用的藥品/治療及禁止併用的藥品/治療。如無限制也請說明

7.療效指標:

- 應與所宣稱試驗分期相符

8.受試者同意書:

- 詳實描述使用經驗; 不應誇大療效及預期效果; 副作用應說明包含細胞治療及治療流程的可能副作用以及未知風險

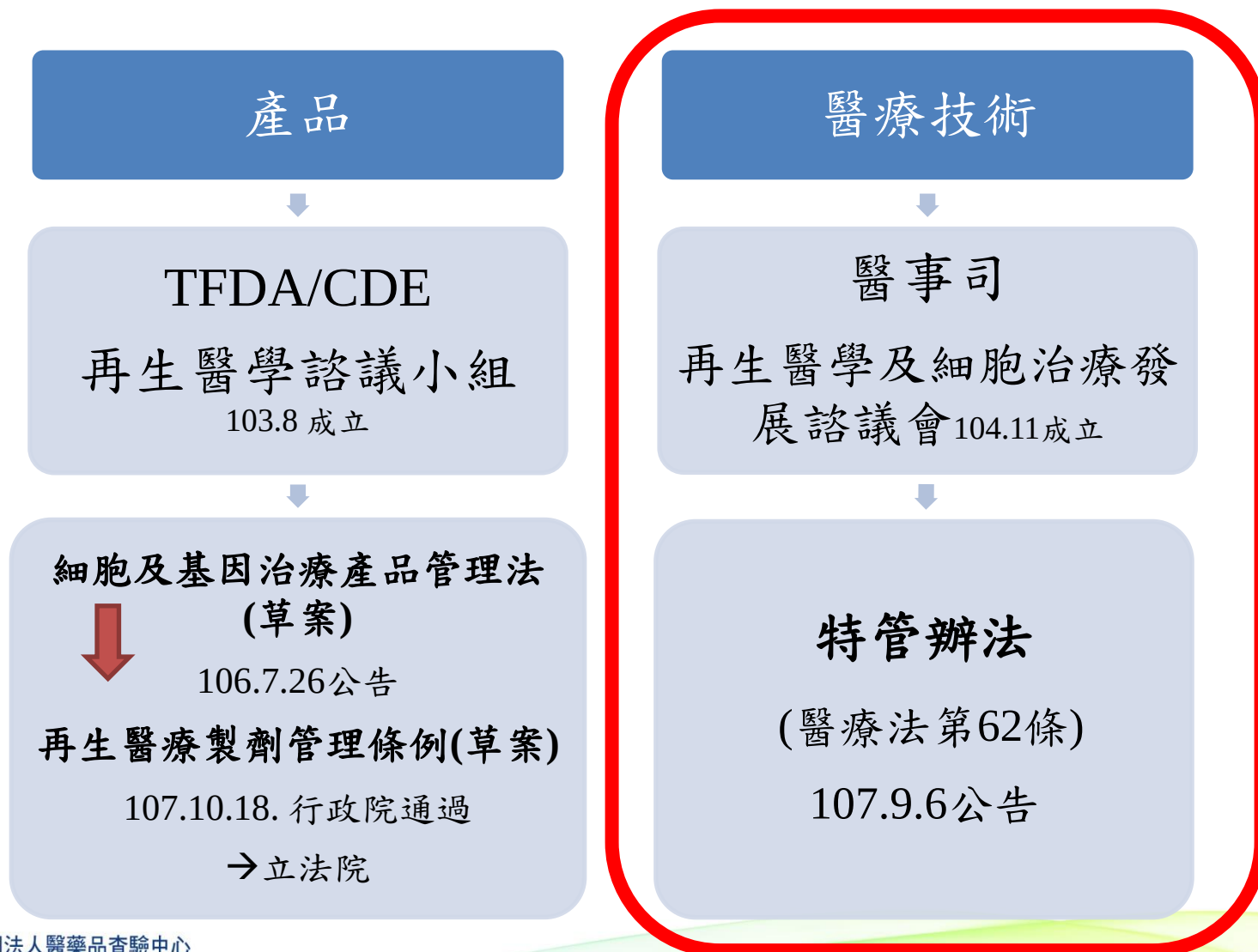
細胞治療技術施行計畫



財團法人醫藥品查驗中心

Center for Drug Evaluation, Taiwan

台灣細胞治療管理架構：產品與醫療技術並行



衛生福利部令
中華民國 107 年 9 月 6 日
衛部醫字第 1071665803 號

修正「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」。

附修正「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」

部 長 陳時中

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

衛生福利部網站：

首頁/本部各單位及所屬機關/醫事司/生醫科技及器官捐贈/
細胞治療技術

<https://dep.mohw.gov.tw/DOMA/lp-4127-106.html>



特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行 或使用管理辦法(特管辦法)

- 法源：醫療法第62條
 - 醫院應建立醫療品質管理制度，並檢討評估。
 - 為提升醫療服務品質，中央主管機關得訂定辦法，就特定醫療技術、檢查、檢驗或醫療儀器，規定其適應症、操作人員資格、條件及其他應遵行事項。

• 特管辦法

— 附表一：十項，主動脈支架、微菌叢治療...

— 附表二：十一項，CT/MRI/PET...

— 附表三：六項，細胞治療

項目名稱	醫療機構條件	操作人員資格	適應症及其他應遵行事項
一、準分子雷射血管成形系統用於經皮下心臟冠狀動脈血管成形術	一、應為醫院，並有下列人員： (一) 專任之操作醫師一人以上。 (二) 專任之外科專科醫師一人以上，提供必要時之待命救援。 (三) 專任之醫事放射師一人以上。 二、應有下列設施設備： (一) 開心手術設備，包括體外心臟肺臟循環機、主動脈輔助幫浦 (intra-aortic balloon pumping, IABP)、萊克膜體外及維生系統 (extracorporeal membrane oxygenator, ECMO)。 (二) 加護病房。	操作醫師應具下列資格： 一、專科醫師資格五年以上。 二、具冠狀動脈氣球擴張術一百五十例以上臨床經驗，經服務醫院審查通過，發給證明文件。 三、完成相關醫學會所辦之雷射血管成形術訓練，並取得證明。	專任之外科醫師應有執行心臟冠狀動脈血管繞道手術五十例以上臨床經驗，經服務醫院審查通過，發給證明文件。

- 第二條
- 一、人體細胞組織物：指人體細胞、組織、體液，或經非基因工程之實驗操作產生含有細胞之衍生物質。
- 二、細胞治療技術：指使用無結合藥物之人體細胞組織物，重建人體構造、機能或治療疾病之技術。但不包括下列技術：
 - (一) 輸血。
 - (二) 使用血液製劑。
 - (三) 骨髓造血幹細胞移植、周邊血造血幹細胞移植。
 - (四) 人工生殖。
 - (五) 其他中央主管機關公告項目

- 第三條
- 醫療機構施行第二章第一節所定細胞治療技術，應檢具下列文件，經中央主管機關核准，並向直轄市、縣（市）主管機關登記後，始得為之：
 - 一、操作醫師資格之證明。
 - 二、細胞製備場所之證明。
 - 三、施行計畫。

- 第十一條
- 施行細胞治療技術之醫師，應為該疾病相關領域之專科醫師，並符合下列資格之一：
 - 一、完成中央主管機關公告特定細胞治療技術相關之訓練課程。
 - 二、曾參與執行與附表三特定細胞治療技術相關之人體試驗。

附表三

項目名稱	適應症
一、自體CD34+ selection 周邊血幹細胞移植	一、血液惡性腫瘤（Hematological Malignancies） （一）白血病（不包括慢性骨髓白血病之慢性期） （二）淋巴瘤 （三）多發性骨髓瘤 二、慢性缺血性腦中風 三、嚴重下肢缺血症
二、自體免疫細胞治療(包括 CIK、NK、DC、DC-CIK、 TIL、gamma-delta T 之 adoptive T 細胞輸入療法)	一、血液惡性腫瘤（hematological malignancies） 經標準治療無效。 二、第一至第三期實體癌（solid tumor），經標準治療無效。 三、實體癌第四期。
三、自體脂肪幹細胞移植	一、慢性或滿六週未癒合之困難傷口。 二、占總體表面積百分之二十（含）以上之大面積燒傷或皮膚創傷受損。 三、皮下及軟組織缺損。 四、退化性關節炎及膝關節軟骨缺損。 五、其他表面性微創技術之合併或輔助療法。

附表三

項目名稱	適應症
四、自體纖維母細胞移植	一、皮膚缺陷：皺紋、凹洞及疤痕之填補及修復。 二、皮下及軟組織缺损。 三、其他表面性微創技術之合併或輔助療法。
五、自體骨髓間質幹細胞	一、退化性關節炎及膝關節軟骨缺损。 二、慢性缺血性腦中風。 三、脊髓損傷。
六、自體軟骨細胞移植	膝關節軟骨缺损。

- 第十二條
- 醫療機構施行附表三所定細胞治療技術，應擬訂施行計畫，向中央主管機關申請核准後，始得為之；計畫內容有變更者，亦同。
- 前項計畫，應載明下列事項：
 - 一、機構名稱。
 - 二、細胞治療項目。
 - 三、適應症。
 - 四、符合前條規定之操作醫師。
 - 五、施行方式。
 - 六、治療效果之評估及追蹤方式。
 - 七、費用及其收取方式。
 - 八、同意書範本。
 - 九、細胞製備場所。
 - 十、人體細胞組織物之成分、製程及管控方式。
 - 十一、發生不良反應之救濟措施。

中央主管機關必要時，得公開醫療機構第一項經核准全部或一部計畫之內容。

- 第十三條 醫療機構擬施行附表三以外之細胞治療技術，應依醫療法規定申請施行人體試驗，或依本辦法擬訂施行計畫，向中央主管機關申請核准後，始得為之；計畫內容有變更者，亦同。

- 前項施行計畫，應載明下列事項：

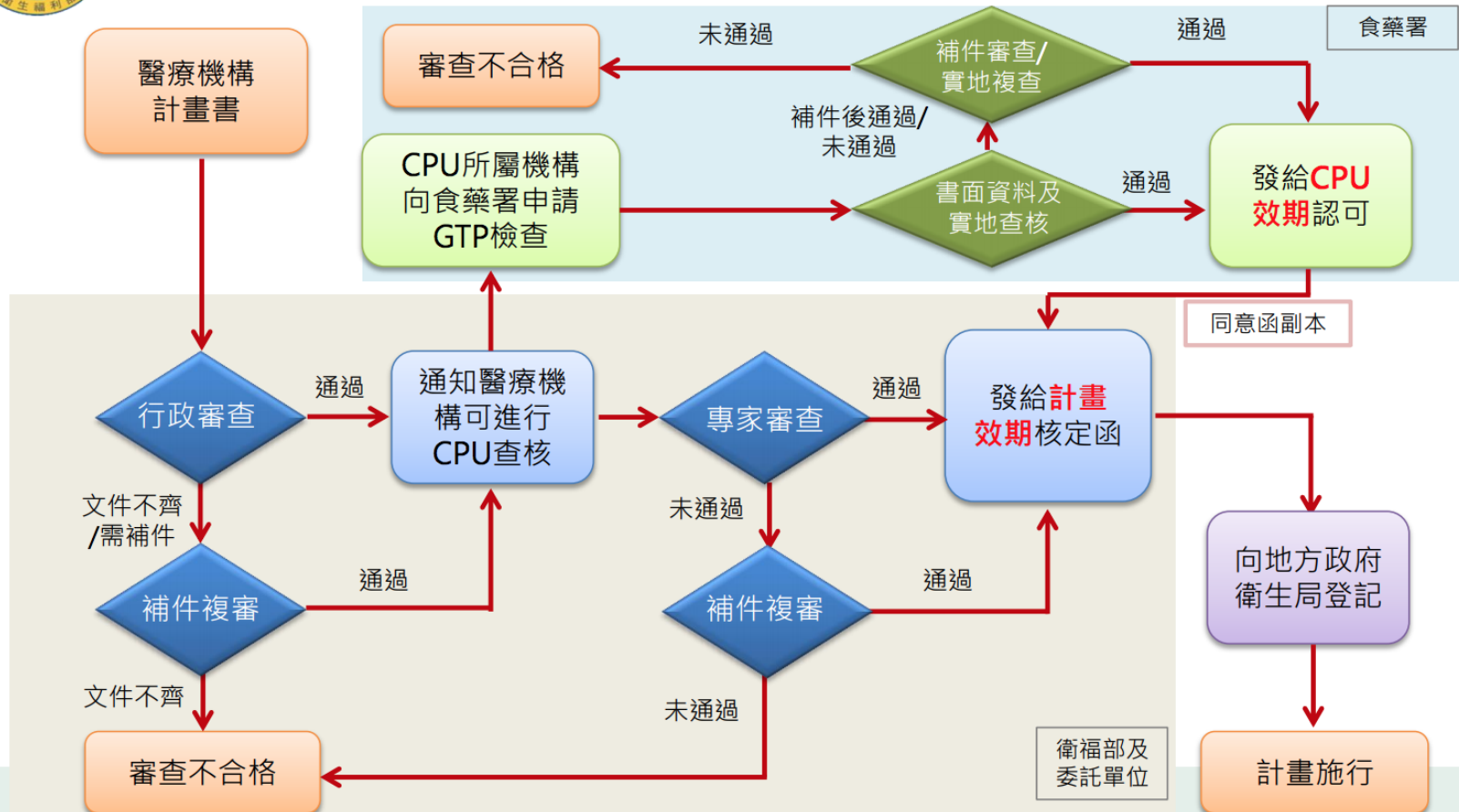
- 一、機構名稱。
- 二、細胞治療項目。
- 三、適應症。
- 四、符合第十一條規定之操作醫師。
- 五、施行方式。
- 六、治療效果之評估及追蹤方式。
- 七、費用及其收取方式。
- 八、已發表之國內、外相關文獻報告。
- 九、同意書範本。
- 十、細胞製備場所。
- 十一、人體細胞組織物之成分、製程及管控方式。
- 十二、發生不良反應之救濟措施。

中央主管機關必要時，得公開醫療機構第一項經核准全部或一部計畫之



審查流程－申請附表三細胞治療技術

衛生福利部

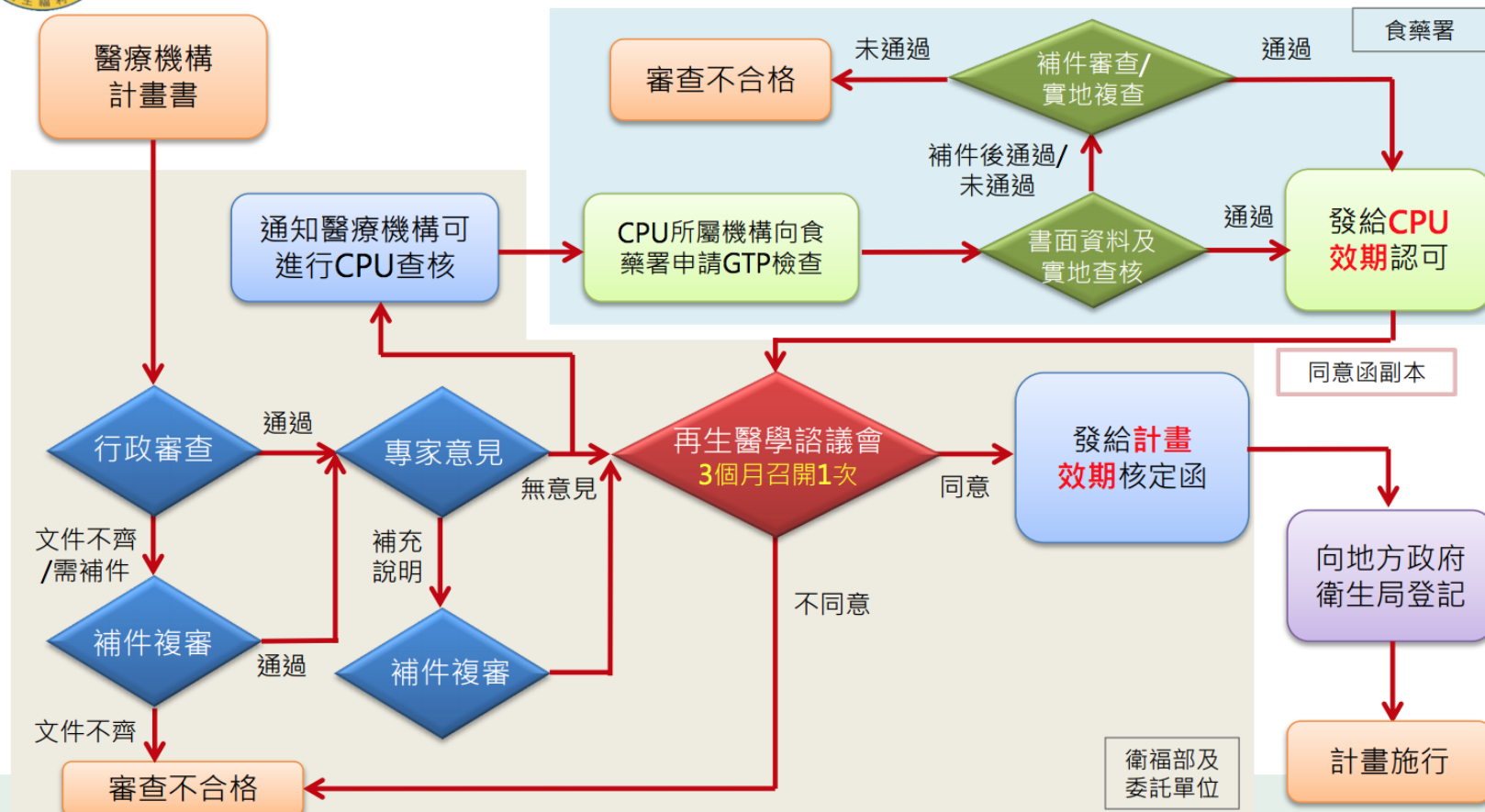


註：未包含申請機構改善及補件時間；因審查未通過通知需補件複審者，若於限期內未完成補件，視同審查不合格



審查流程—申請非附表三細胞治療技術

衛生福利部



註：未包含申請機構改善及補件時間；因審查未通過通知需補件複審者，若於限期內未完成補件，視同審查不合格

5

衛生福利部 公告

發文日期：中華民國108年3月6日

發文字號：衛部醫字第1081660965號

附件：申請施行細胞治療技術須知、細胞治療技術申請計畫書（格式）、申請特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法附表三之細胞治療技術適用、細胞治療技術申請計畫書（格式）、申請特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法非附表三之細胞治療技術適用及細胞製備場所人體細胞組織移植操作規範（GMP）等5項申請注意事項各1份(1081660965-1.pdf、1081660965-2.pdf、1081660965-3.pdf、1081660965-4.pdf、1081660965-5.pdf)



主旨：公告申請細胞治療技術之相關須知事項。

依據：特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法第12條至第15條。

公告事項：

- 一、醫療機構依特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法規定，向本部申請施行細胞治療技術者，請依「申請施行細胞治療技術須知」辦理。
- 二、細胞治療技術施行計畫請依「細胞治療技術申請計畫書（格式）-申請特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法附表三之細胞治療技術適用」或「細胞治療技術申請計畫書（格式）-申請特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法非附表三之細胞治療技術適用」撰寫。
- 三、依據特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法規定

109年3月6日

- 細胞治療技術申請計畫書格式
- 附表三之細胞治療技術適用
- 非附表三之細胞治療技術適用

三、施行方式

(一)治療計畫概要

1. 細胞治療項目（細胞種類）
2. 適應症名稱（含中/英文）³
3. 計畫書版本/日期
4. 計畫概述

(二)評估病人符合此治療之條件及方式

(三)細胞治療施行流程

(四)細胞製品

1. 施用劑量/細胞數⁴
2. 施用劑量之合理性與依據
3. 施用細胞治療的途徑（route of administration）
4. 施用細胞之頻率及總次數

(五)細胞製品運送至治療機構之程序，以及於治療機構之保存方式

(六)接受治療病人之照護方式，包含疾病惡化之後的後續治療處理原則

(七)併用治療方法

(八)禁用治療

(九)緊急處理或轉診後送機制（診所及 99 床以下未設置急診之醫院應說明）

四、治療效果之評估及追蹤方式⁵

(一)治療效果評估指標及其方法學

(二)安全性評估指標及其方法學

(三)治療期間以及治療結束後的追蹤頻次

六、發生不良反應之救濟措施

(一)不良反應通報

1. 發生非預期嚴重不良反應時之 24 小時緊急聯絡人

2. 通報流程及處理方式

(二)救濟措施

1. 保險措施（若有保險廠商請敘明）

2. 其他救濟措施

七、參考文獻

細胞治療技術申請計畫書格式 非附表三

十、已發表之國內、外相關文獻報告

(一)治療計畫設計與相關理論基礎

(二)細胞製程設計與相關理論基礎

(三)已發表之國內、外相關實證文獻

(四)人體試驗執行結果與相關文獻報告⁷

特管辦法細胞治療臨床常見缺失

- 符合此治療之條件及方式
 - 疾病診斷或狀況應有明確的標準和定義。
 - 基本生理狀態依適應症明訂可操作定義。
 - 根據個別不同適應症與治療方式明定排除條件。
基本排除條件如：急慢性感染、免疫功能不全、嚴重心肺功能不全、嚴重肝功能不全、凝血功能異常、醫師評估不適合、無法配合相關追蹤及檢查程序、預估存活期<三個月等。



特管辦法細胞治療臨床常見缺失

- 施行流程

- 應有明確的治療期程，包括篩檢到開始治療的時間。
- 每次治療前都應有適當的評估，治療結束後也應有監測計畫，包括監測項目及觀察時間。



特管辦法細胞治療臨床常見缺失

- 細胞製品應明確說明
 - 治療途徑
 - 劑量(包括單次劑量、治療頻率、總劑量等)
 - 提供完整文獻支持其合理性。



特管辦法細胞治療臨床常見缺失

- 併用治療方法

- 併用治療：和細胞治療的療效或安全性有關，每次給予細胞治療時都須合併使用的藥物。
- 容許治療：在接受細胞治療期間，因醫療需求（不一定是計畫適應症）須要治療時，可使用的治療。
如果容許治療會影響細胞治療，應明訂間隔時間。
- 禁用治療：在接受細胞治療期間，因影響安全性或療效，不能使用的治療。

特管辦法細胞治療臨床常見缺失

- 治療效果評估
 - － 臨床合理且有適當操作定義的評估項目。
 - － 有明確的追蹤時間。
- 安全性評估
 - － 不良事件(preferred term、嚴重度、相關性、後續追蹤)，並應制定安全性相關的停止治療標準。
 - － 輸注反應的監測與處理原則。
 - － 有明確的追蹤時間。
- 至少追蹤至最後一次治療後的一年
- 不良反應通報：依衛生福利部108年3月6日衛部醫字第1081660965號公告「申請施行細胞治療技術須知辦理」。



特管辦法細胞治療臨床常見缺失

- 說明書

- 應清楚說明此類細胞治療對個別適應症的治療效果。
- 文字敘述應淺顯易懂。
- 若要宣稱療效，必須提供參考文獻全文，應清楚敘明各篇文獻之各別療效結果，並應避免錯誤或不當的引用，若無適合參考的文獻，亦可說明此類細胞治療對於該適應症的療效尚未無任何人體使用經驗支持。

THANK YOU



財團法人醫藥品查驗中心

Center for Drug Evaluation, Taiwan