

# 體細胞治療臨床試驗基準（草案）



行政院衛生署食品藥物管理局

中華民國一百年二月

## 目錄

前言.....	3
第壹章 製程與管控.....	3
一、製造與特性資料.....	3
(一) 製造原料.....	3
(二) 產品的製造程序.....	7
二、產品測試.....	8
(一) 微生物測試.....	8
(二) 鑑別 (identity) .....	10
(三) 純度 (purity) .....	10
(四) 效價 (potency) .....	10
(五) 其他.....	11
三、最終產品的放行標準測試 (final product release criteria testing) .....	11
四、產品的安定性.....	11
(一) 製程中的安定性測試.....	11
(二) 最終產品的安定性測試.....	12
五、其他議題.....	12
第貳章 非臨床試驗.....	12
一、有效性試驗.....	112
二、安全性試驗.....	12
三、致腫瘤性 (tumorigenicity) .....	12
四、免疫毒性試驗.....	12
第參章 臨床試驗.....	113
參考文獻.....	16
附錄.....	17
附錄一、異種異體(xenogeneic)細胞之考量.....	17
附錄二、體細胞療法技術相關的特殊傳染病控管.....	18

## 前言

為確保體細胞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「體細胞治療臨床試驗基準」，說明體細胞治療產品申請臨床試驗時所需之相關技術性資料內容，包括：產品製程與管控、非臨床試驗及臨床試驗資料，以作為計畫主持人準備臨床試驗申請資料之參考。

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。

## 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：

- 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：
  - 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。

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, 表面抗原與核心抗原)、C型肝炎病毒 (hepatitis C virus)、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、變異、特性與測試頻率。如使用源於動物的餵養細胞株 (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) 產品的定義範圍。

a. 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 (identity)、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與試管檢驗。
- 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 virus)、C型肝炎病毒 (hepatitis C virus)、巨噬病毒 (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。

- 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。

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，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：

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

如未建立兩段式細胞庫系統時，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。

(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，應於臨床試驗計劃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。

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

應對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。

### 1. 同種自體或同種異體細胞之製備

計畫主持人在臨床試驗申請中應說明下列事項：

#### (1) 細胞採集法、處理及培養條件：

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、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) 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。

#### (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。

### 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。

### 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以描述，並確定產品於此運送條件下仍維持其品質。

## 二、產品測試

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

#### 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 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。如果細胞需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。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。為確保安全性，計畫主持人應採用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。

## 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）

這部分是針對由「人類或動物細胞株」衍生出來的產品。

### (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。

## （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其他種產品。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。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。此類測試包括細胞表面標記分析，及基因多形性分析。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。

## （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。

### 1. 殘留污染物（residual contaminants）

應對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會（ICH）所頒布的指導準則Q3「不純物」。

### 2. 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

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。

## 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。

## 四、產品的安定性

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。

## 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）。

## 第貳章 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。

### 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)。

### 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，且在有關臨床安全性疑慮時，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。

### 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。

#### 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的資料，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，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。

#### 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(Stopping rule)，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 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。

## 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



## 附錄

### 附錄一、異種異體(xenogeneic)細胞之考量

如果體細胞療法研究將使用異種（動物）之體細胞或其衍生之細胞組織藥品，則必須提供充分臨床前研究的數據，證明對受試者無短期或長期性之風險，以及無危害公共衛生之可能，例如動物細胞之內涵性（indigenous）或內原性（endogenous）基因成分，這種基因成分本身可能對動物或人類不會致病，但在人體內，可能產生基因組合而產生致病性和傳染性之病原物。

附錄二、體細胞療法技術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-1&2)	C 型肝 病毒 (HCV)	B 型肝 病毒 (HBV)	人類 T 白血 病毒 (HTLV-1&2)	巨細胞病毒 (Cytomegalovirus)	梅毒螺旋菌 (Treponema pallidum)	女陰衣菌 (Chlamydia trachomatis)	淋病球菌 (Neisseria gonorrhoea)	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，	×	×	×	×	×	×			×	×	×	R

非活性 (Allogeneic, non-viable)												
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 (Reproducti ve tissue from sexually intimate)	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R

partners)												
• 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

×：(Required) 必要。

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