



# 細胞治療申請案之人體細胞組織 物之成分、製程及管控方式

吳友志博士 / 助理研究員

---

臺北醫學大學細胞治療與再生醫學研究中心

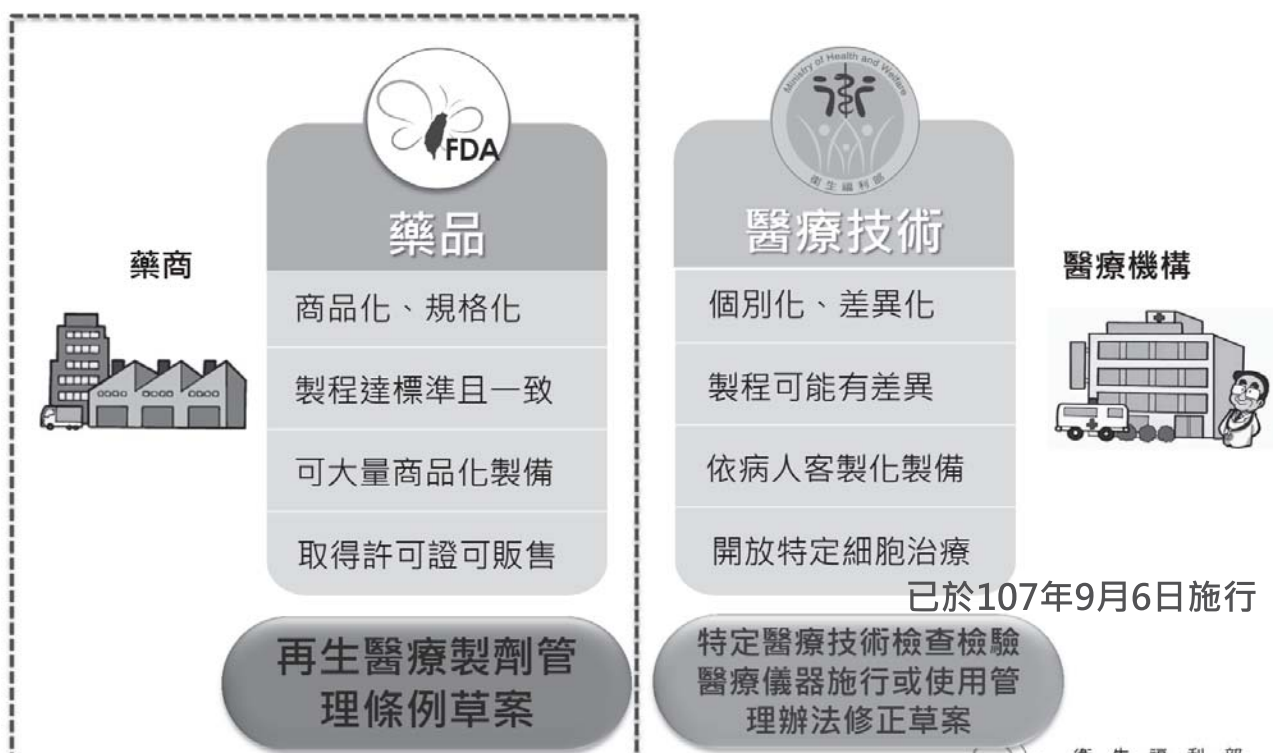
107年【新興生醫產品GTP研習會(三)】

本次講授內容僅代表個人觀點與經驗分享，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。

# 主管機關 - 名詞定義

- 衛生福利部 - 食品藥物管理署
  - 細胞治療產品 / 再生醫療製劑
  - 法源：藥事法 / 再生醫療製劑管理條例 (草案)
- 衛生福利部 - 醫事司
  - 特定細胞治療技術
  - 法源：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)

## 細胞治療產品 或 細胞治療技術



# 細胞治療產品 V.S. 醫療技術

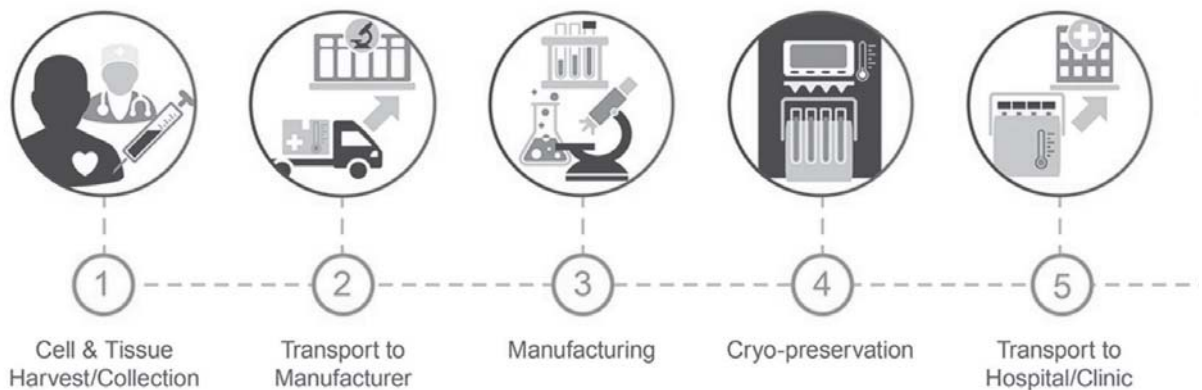
|        | 細胞治療產品 (臨床試驗)                                              | 特定醫療技術                                                                    |
|--------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 主管機關   | 衛福部食藥署                                                     | 衛福部醫事司                                                                    |
| 發起主體   | 藥商 / 醫療機構 (查驗登記或學術研究)                                      | 醫療機構                                                                      |
| 細胞製造場所 | GTP (Phase I~II)<br>PIC/S GMP (Phase III~上市)               | GTP符合性<br>(Cell processing unit, CPU查核)                                   |
| IRB    | 必須                                                         | 不須                                                                        |
| 實行醫師   | 6年人體試驗相關訓練課程30小時以上<br>6年醫學倫理相關課程9小時以上<br>6年體細胞或基因治療課程5小時以上 | 1. 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-16小時<br>或<br>2. 曾參與執行與特管辦法附表三特定細胞治療技術相關之人體試驗 |
| 細胞品質管制 | 必需                                                         | 必需                                                                        |

## 人體細胞組織物製程

### 人體細胞組織優良操作規範 (GTP)

人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準

人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準



- 捐贈者篩選/測試
- 檢體配送
- 細胞製程與管制
- 細胞儲存
- 成品配送
- 檢體採集
- 標示管制
- 產品包裝

# 人類細胞治療產品臨床試驗申請及審查基準

人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準 (103.09.17 衛生福利部頒訂)

## • 第三章、製程與管控

- 壹、製造與特性資料
- 貳、產品測試
- 參、最終產品的放行測試 ( Final Product Release Testing )
- 肆、批次分析結果 (Batch Analysis)
- 伍、產品的安定性 (Product Stability)
- 陸、其他議題 (Other Issues)
- 柒、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 )

## • 第四章、非臨床試驗

## • 第五章、臨床試驗設計考量

### 人體細胞組織物之成分、製程及管控方式審查重點表

| 第三章、製程與管控 (Quality and Manufacturing Aspects)                     |        |        |
|-------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 壹、製造與特性資料                                                         | 細胞治療產品 | 細胞治療技術 |
| 一、製造原料 (Starting and raw materials)                               |        |        |
| ( 一 ) 1. 細胞 (Cells)                                               | ●      | ●      |
| 2. 細胞庫系統 (Cell banking system)                                    | ▲      | X      |
| ( 二 ) 試劑 (Reagents)                                               | ●      | ●      |
| ( 三 ) 賦形劑 (Excipients)                                            | ●      | ●      |
| ( 四 ) 儀器設備 (Equipment)                                            | ●      | ●      |
| 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)                         | ●      | ●      |

- 須提供
- ▲ 視情況
- X 不需提供

## 人體細胞組織物之成分、製程及管控方式審查重點表

| 第三章、製程與管控 (Quality and Manufacturing Aspects) |        |        |
|-----------------------------------------------|--------|--------|
| 貳、產品測試 (Testing for Product)                  | 細胞治療產品 | 細胞治療技術 |
| 一、微生物測試(Microbiological Testing)              | ●      | ●      |
| 二、鑑別 (Identity)                               | ●      | ●      |
| 三、純度 (Cell purity)                            | ●      | ●      |
| 四、效價 (Potency)                                | ●      | ●      |
| 五、存活率 (Viability)                             | ●      | ●      |
| 六、細胞數量/劑量 (Cell Number/Dose)                  | ●      | ●      |
| 七、致瘤性 (Tumorigenicity)                        | ▲      | ▲      |
| 參、最終產品的放行測試 (Final Product Release Testing)   | ●      | ●      |
| 肆、批次分析結果 (Batch Analysis)                     | ●      | ●      |

- 須提供  
 ▲ 視情況  
 X 不需提供

Ref. 人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準  
 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

## 人體細胞組織物之成分、製程及管控方式審查重點表

| 第三章、製程與管控 (Quality and Manufacturing Aspects)  |        |        |
|------------------------------------------------|--------|--------|
| 伍、產品的安定性試驗 (Product Stability)                 | 細胞治療產品 | 細胞治療技術 |
| 一、製程中的安定性測試 (In-process stability testing)     | ▲      | ▲      |
| 二、最終產品的安定性測試 (Final product stability testing) | ●      | ●      |
| 陸、其他議題 (Other Issues)                          |        |        |
| 一、產品追蹤、標示 (Product Traceability and Labeling)  | ●      | ●      |
| 二、比較性試驗 (Comparability)                        | ▲      | ▲      |
| 柒、人體細胞組織優良操作規範 (GTP)                           | 臨床試驗階段 | ●      |
| 捌、藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範(PIC/S GMP)               | NDA階段  | X      |

- 須提供  
 ▲ 視情況  
 X 不需提供

Ref. 人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準  
 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

# 壹、製造與特性資料: 製造原料

- 細胞來源
  - ◎ 自體或異體細胞來源
  - ◎ 異體來源之細胞須符合「人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準」(衛福部 2015.10)
  - ◎ 建立細胞庫之評估。
- 試劑選擇
  - ◎ 應使用臨床用(clinical grade)或藥典等級，若無臨床用或藥典等級，請說明理由並檢附檢驗成績書(COA)，必要時可能要求額外之品質測試
  - ◎ 人類與動物來源成分之品質管控
  - ◎ 例如：使用豬來源的產品 (如 collagen)，應提供檢驗成績書，或已進行檢驗的文件，來證實該產品不具豬小病毒 (porcine parvovirus)、豬環狀病毒(porcine circovirus)或其他豬來源病毒
  - ◎ 需判定製程過程所使用之試劑已從最終產品移除。

# 壹、製造與特性資料: 製造原料

- 賦形劑
  - ◎ 最終產品活性成分 (細胞) 外的非活性成分稱之賦形劑
  - ◎ 應列出所有在最終產品內非活性成分與最終濃度
  - ◎ 例如：細胞最終回溶於生理食鹽水中，食鹽水為賦形劑
  - ◎ 如是屬於新穎材料 (例如抗凍液)，需考量先前的人體使用經驗與提供相關科學性文件支持其人體使用之安全性。
- 儀器設備
  - ◎ 應表列出製造細胞產品所使用之所有儀器設備，並提供相關品質文件證明

# 壹、製造與特性資料：細胞之製備

## 一、細胞之製備應提供細胞的製造程序，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)
5. 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)
6. 最終配方

# 壹、製造與特性資料：細胞之製備

## 二、關鍵製程與中間產物製程管控

- ◎ 應提供中間以及關鍵製程之製程管控，並提供代表性批次製程的檢測項目、接受標準與檢測結果，以確保製程的再現性以及最終產品品質的一致性。應提供確效計畫書以及確效結果，以說明製程設計、重要參數及接受標準的合適性。

## 三、製程確效

- ◎ 應提供確效計畫書以及確效結果，以說明製程設計、重要參數及接受標準的合適性。

## 貳、產品測試

人類細胞治療產品之放行測試應包括但不限於：

### 一、微生物測試 (Microbiological Testing)

- ◉ 無菌試驗 (Sterility Testing)
- ◉ 黴漿菌 (Mycoplasma)
- ◉ 外來病原測試 (Adventitious Agent Testing)

### 二、鑑別 (Identity)

細胞表面標誌蛋白 / 基因多型性分析

### 三、純度 (Purity)

- ◉ 殘留污染物 (Residual Contaminants)
- ◉ 熱原性 / 內毒素 (Pyrogenicity Endotoxin)

### 四、效價 (Potency)

五、存活率 (Viability)：可被接受的最低存活率為 70%。

六、細胞數量/劑量 (Cell Number/dose)

## 一、微生物測試 無菌試驗

- 應使用藥典無菌試驗所述的直接接種法 ( direct transfer method ) 進行無菌試驗。
- 並應加做抑菌性試驗確認抗生素移除
- 如果無法在細胞產品使用於人體之前取得直接接種法無菌試驗結果 (14天)，應利用其他快速偵測微生物的檢驗方法檢測最終產品。  
例如：(1) 48至72小時無菌試驗結果及(2) 快速偵測微生物的檢驗方法，如革蘭氏染色呈陰性反應



## 一、微生物測試 黴漿菌

- 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
- 應以直接培養法 (3~5週) 以及指示細胞培養法 (1~2週) 為優先選用。
- 考量細胞產品有效期限短暫，產品研發階段可接受以黴漿菌PCR分析法，但應提供數據來證明所使用的PCR測試法，有足夠的敏感度與精確度。

## 一、微生物測試 內毒素

- Limulus Amebocyte Lysate ( LAL ) assay 分析法
- 對非經腸道給予的 ( parenteral ) 藥物，建議內毒素的上限為5 EU/公斤體重/小時；
- 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。

## 二、鑑別

- 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。
- 流式細胞儀：細胞表面標誌
- 細胞型態：顯微鏡鏡檢
- 其他方法
  - Isoenzyme analysis
  - Genetic fingerprint technologies

## 三、純度

- 與效能相關的細胞族群、其他細胞汙染物、活細胞/死細胞比例、細胞分化比例應列入細胞產品放行規格中，並訂定可以接受之標準。
- 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。若試劑具有已知或可能毒性時，應提供數據來證明這些試劑在最終產品中已移除。
  - 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。

## 五、存活率

## 六、細胞數量/劑量

- 應制訂存活率的最低放行標準(minimum release criteria)。
- 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。
- 細胞規格和放行，應包括存活細胞、及有效細胞最低數目。
- 細胞劑量之決定應參考人體使用經驗或動物試驗劑量

## 七、致瘤性

- 體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。
- 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。
- 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、最終產品的放行測試 肆、批次分析結果

- 計畫主持人應對每批產品應實施最終產品放行測試。計畫主持人應以表格方式列出所擬定的最終產品規格，含測試項目、測試方法及允收標準(acceptance criteria)。
- 測試項目應至少包括安全性、純度、效價與鑑別。
- 應提供至少兩批次以上的細胞製程數據，驗證不同批次間人類細胞治療產品之製程一致性。

## 伍、產品的安定性試驗

### 一、製程中的安定性測試

- 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

- 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。
- 產品由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

### 一、產品追蹤、標示

- 應建立捐贈者與接受者間的完整追蹤系統。

### 二、比較性試驗

- 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。

## 總結

- 衛生福利部於107年9月6日公告特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法，醫療機構可實施特定細胞治療技術，將目前國內關於細胞治療之管理分為「產品」與「技術」雙軌並行，將使得患者有多元之選擇。
- 為確保細胞之安全性及療效性，在細胞品質的管控上維持統一的要求，應提供細胞品質證明文件，包含物料與試劑、製造與製程管制、產品測試及安定性。



# 感謝聆聽、懇請指教

吳友志博士 / 助理研究員

---

臺北醫學大學細胞治療與再生醫學研究中心

107年【新興生醫產品GTP研習會(三)】