

衛生福利部食品藥物管理署 函

地址：115209 臺北市南港區昆陽街161-2
號

聯絡人：洪文怡

聯絡電話：02-27877423

傳真：02-26532072

電子郵件：wyhung0206@fda.gov.tw

受文者：中華民國藥師公會全國聯合會

發文日期：中華民國110年12月29日

發文字號：FDA藥字第1101460280號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：函知「人類細胞治療製劑查驗登記審查基準」修訂草案，
惠請貴會協助轉知所屬會員，如有修正意見者，請於文到
60日內來函陳述，請查照。

說明：

- 一、有鑑於國際上細胞治療製劑陸續核准上市，國內細胞治療領域亦蓬勃發展，我國於104年7月13日公告「人類細胞治療產品查驗登記審查基準」，敘明本署對細胞治療製劑查驗登記之審查考量，使研發及申請者有所依循。
- 二、為因應近年來國際相關規範更新，以及配合我國再生醫療法規政策推動，爰擬修訂前述基準，以符合最新國際規範，並參考本署及醫藥品查驗中心對細胞治療製劑之審查經驗修訂有關製造與管制、非臨床試驗及臨床資料之審查考量。
- 三、旨揭基準修訂草案請至本署網頁(www.fda.gov.tw)下載：
業務專區>藥品>再生醫療製劑管理專區>相關規範>再生醫療製劑已預告之相關基準。

正本：台灣細胞醫療協會、台灣藥學會、中華民國學名藥協會、社團法人台灣藥物品質協會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、高雄市西藥商業同業公會、臺灣幹細胞學會、臺灣再生醫學學會、台灣醫藥品法規學會、台灣醫院協會、台灣藥物臨床研究協會、社團法人臺灣臨床藥學會、中華民國開發性製藥研究協會、臺灣製藥工業同業公會、台灣研發型生技新藥發展協會、台灣藥品行銷暨管理協會、中華民國西藥代理商業同業公會、台北市西藥商業同業公會、台北市西藥代理商業同業公會、台北市進出口商業同業公會、財團法人生物技術開發中心、財團法人醫藥品查驗中心、財團法人國家衛生研究院、財團法人醫藥工業技術發展中心、財團法人醫學研究倫理基金會、台灣臨床研究倫理審查學會、社團法人中華無菌製劑協會、中華民國醫師公會全國聯合會、中華民國藥師公會全國聯合會、中華民國製藥發展協會

副本：本署研究檢驗組、本署品質監督管理組、衛生福利部醫事司



裝

訂

線



人類細胞治療製劑查驗登記審查基準 (草案)

衛生福利部食品藥物管理署

中華民國一一〇年〇月〇日

目錄

第一章 總則	1
壹、前言.....	1
貳、適用範圍.....	2
第二章 製程與管控	3
壹、製造原料.....	3
一、細胞.....	3
二、試劑.....	8
貳、製造與製程管控.....	10
一、細胞製程.....	10
二、關鍵步驟與中間物管控.....	12
三、製程確效.....	12
四、儀器設備.....	13
參、分析方法.....	13
一、微生物測試.....	14
二、鑑別.....	17
三、純度.....	17
四、效價.....	18
五、存活率.....	19
六、細胞數量/劑量.....	19
七、致瘤性.....	19
肆、最終產品的特性分析及放行測試.....	20
伍、批次分析.....	21
陸、參考細胞標準品.....	22

柒、容器封蓋系統	22
捌、安定性試驗	22
一、製程中安定性測試	23
二、最終產品安定性測試	23
玖、其他議題	23
一、經基因修飾的細胞治療製劑	23
二、複合性細胞治療製劑	23
三、追蹤系統	24
四、比較性試驗	25
第三章 非臨床試驗	26
壹、藥理試驗	26
一、主藥效學試驗 (Primary pharmacodynamics)	26
二、次藥效學試驗 (Secondary pharmacodynamics)	26
三、安全性藥理試驗 (Safety pharmacology)	27
四、細胞的動力學 (Kinetics)、遷移 (Migration) 及持續性 (Persistence)	27
五、交互作用	27
貳、安全性試驗	27
一、單劑量及重覆劑量安全性試驗	28
二、局部耐受性試驗	28
三、其他安全性試驗	28
第四章 臨床研發	30
壹、一般性考量	30
貳、藥效學	31
參、藥動學	31

肆、劑量探索試驗	32
伍、臨床療效	32
陸、臨床安全性	33
第五章 上市後安全監視	35
參考文獻.....	36

第一章 總則

壹、前言

由於新興生物技術之快速發展，國際上細胞治療製劑陸續核准上市，對於傳統化學或生物藥品無法治癒之疾病，細胞治療製劑提供醫師或病人新穎且多元治療之選擇。

有鑑於細胞治療製劑之特異性及複雜性，使得細胞治療製劑的審查，有異於其他藥品審查之要求，實有制定專屬規範、科學策略與審查原則之需。衛生福利部食品藥物管理署為促進國人健康福祉之需要，及符合國際細胞治療製劑發展之潮流，乃參考國際醫藥先進國家相關管理規範，訂定「人類細胞治療製劑查驗登記審查基準」，闡述現階段本署對細胞治療製劑查驗登記之審查考量，確保產品之品質、安全及療效。希望在保障民眾用藥安全前提下，完善健全之用藥環境，帶動國內細胞治療製劑發展。

本基準僅代表本署目前對於人類細胞治療製劑查驗登記之技術文件審查考量，如果有任何符合替代方法或科學證據，得檢具資料向本署提出個案討論。另外，本署亦保留額外要求技術性資料之權利。

貳、適用範圍

本基準適用於人類細胞治療製劑申請查驗登記時之參考依據，內容包含細胞治療製劑之製造與品質管控、非臨床安全性、臨床安全及療效的要求，以及產品安全監視。

本基準所稱人類細胞治療製劑係指使用取自人類自體 (autologous) 或同種異體 (allogeneic) 的細胞，施用於病人以達到疾病治療或預防的目的。異種異體 (xenogeneic) 之細胞治療不在此範圍。

本基準中所稱細胞可為具有自我更新能力之幹細胞、定向前驅細胞 (committed progenitor cells) 或是具有特定功能的分化細胞與組織細胞；細胞可經過基因修飾，亦可與生物分子、生物材料、化學合成之物質或與屬於醫療器材管理的結構材料併用。

申請查驗登記的人類細胞治療製劑，其細胞或組織檢體的採集和製造，須符合「人體細胞組織優良操作規範」，以及「西藥藥品優良製造規範 (PIC/S GMP)」之相關規定。

第二章 製程與管控

壹、製造原料

由於細胞治療製劑的特殊性，其主成分為活細胞，無法進行最終滅菌程序，且在製程中通常無法執行大規模的純化、病毒清除或病毒不活化等步驟，故對於製造原料的來源，特別是主成分細胞來源，以及動物來源之原料或試劑必須嚴格管控。

申請者對於製程所使用的各種原料應詳細敘述其來源，及摘要列出對該等原料所進行的檢驗。各種原料的說明應包括（但不限於）下列項目：

一、細胞

(一)應說明細胞類型與生物特性（例如分化能力或抗原呈現能力等）等一般資訊。

(二)細胞來源與品質管制：

1. 細胞來源：

(1) 收集方法：

描述取得細胞的程序，例如手術、白血球分離法 (leukapheresis)，及收集機構名稱與地點。若產品須經過運送至其他機構進行處理，須描述運送的條件。

(2) 捐贈者篩檢：

篩檢程序應具備適當的安全性，並應列出所實施的篩檢項目。對於捐贈者應實施的特定病原篩選 (donor screening)

與檢驗 (donor testing) 項目，可依循「人類細胞治療製劑捐贈者合適性判定基準」及有關規定。捐贈者細胞篩選標準及各項特定病原檢驗注意事項如下列說明：

A. 自體細胞 (autologous cells)：

使用自體細胞因無傳染疾病給自身之虞，可不須進行捐贈者合適性判定(donor eligibility determination)，但仍須進行捐贈者篩選 (donor screening) 或檢驗 (donor testing)，評估捐贈者細胞或組織是否有傳染疾病的風險，以保護接觸者的安全並對製造環境進行適當之風險管控。

若接受自體細胞治療之病人本身未實施特定病原篩選與檢驗，或其檢體經檢驗結果呈現陽性反應，應評估製程中所採用的細胞培養方法是否會增生病毒或外來病原 (adventitious agents)，並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，例如細胞製備或操作者。

若未完整執行篩選與檢驗，需在檢體和產品上特別標註「未完整篩檢病原，請注意生物危害」；若特定病原檢驗結果呈現陽性，則須特別標註「本品有特定病原污染，請注意生物危害」。

B. 同種異體細胞 (allogeneic cells)：

若細胞來源為同種異體之細胞或組織物，應記錄捐贈者的血清類型、診斷及臨床病史，並應依「人類細胞治療製劑捐贈者合適性判定基準」對捐贈者實施特定病原的篩選與檢驗。篩選項目包括人類免疫缺乏病毒

(human immunodeficiency virus, HIV) 感染、肝炎、退化性海綿樣腦病變 (庫賈氏病 Creutzfeldt-Jacob Disease, CJD) 以及肺結核；檢驗病原項目包括人類免疫缺乏病毒第一型與第二型、B 型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)、C 型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV)、梅毒 (treponema pallidum) 以及其他相關特定病原；若所捐贈為富含白血球之細胞或組織，例如造血幹/前驅細胞或血液等，則應額外檢驗巨細胞病毒 (cytomegalovirus, CMV)、人類 T 細胞白血病毒 (human T cell leukemia virus, HTLV) 第一型與第二型。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。若採用我國未核准上市的血液篩檢試劑及儀器，則須提供其技術性文件證實其適用性。

當使用臍帶血或其他源自於母體的組織時，應對來源母體實施相關的檢驗。

對於同種異體細胞治療，應視排斥之情況，考量人類白血球抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 之基因多型性鑑定 (typing for polymorphisms) 之課題。

2. 細胞庫系統：

細胞庫系統的建立可確保細胞製劑具有穩定相同的細胞來源，減少批次間的差異，然而，並非所有細胞製劑都適用，製造商可依其對於該細胞治療製劑之規劃，合理評估是否建立細胞庫系統。

細胞庫系統包含種源細胞庫 (master cell bank, MCB) 以及工作細胞庫 (working cell bank, WCB)。如需建立細胞庫，應

提供用於建立細胞庫系統之細胞來源及歷史、培養過程、特性鑑定與外來污染物測試結果。

細胞庫系統的特性鑑定應包含細胞的生長動力學、族群倍增時間 (population doubling time)、細胞型態、繼代培養細胞滿度或細胞密度、細胞數目、存活率、表現型、基因型 (例如分子指紋 (molecular fingerprinting))、染色體安定性和致瘤性，以及功能評估等。細胞庫系統的品質及特性鑑定測試項目可參考 ICH Q5D 「Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products」和 ICH 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，並使用合適的檢測方法以證實細胞的安全性、鑑別、純度及安定性，。也應評估是否實施適當檢測以釐清下列事項：

- A. 微生物檢測：無菌性、黴漿菌、以及外來病毒的體內 (*in vivo*) 與體外 (*in vitro*) 測試。
- B. 種系特異性 (species-specific) 病毒檢測：對人類細胞應檢驗 (但不限於) 以下特定病原，包括人類免疫缺乏病毒第一型與第二型、A 型肝炎病毒、B 型肝炎病毒、C 型肝炎病毒、巨細胞病毒、人類 T 細胞白血病毒第一型與第二型、EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV)、人類腺病毒、B19 微小病毒 (parvovirus B19)、人類疱疹病毒第六型、第七型和第八型等。若細胞製備過程中曾使用源於牛或豬的試劑成分 (血清、血清成分、

胰蛋白酶等），應對該細胞實施牛或豬的特定病毒檢測。

- C. 細胞鑑別：依細胞的物理或化學特性（亦即表現型、基因型及其他標記），執行各項檢驗來鑑別所指定的細胞。
- D. 細胞組成或純度：應提供預期細胞與非預期細胞之比率。
- E. 細胞活性（例如細胞分泌的物質因子、分化能力、促進血管再生或免疫調節能力等）及細胞分化性（例如樹突細胞）。
- F. 染色體安定性：以核型分析 (karyotyping) 等方法評估染色體完整性。
- G. 其他可能影響產品安全性的程序，包括：
 - a. 培養的條件：提供細胞製備時所使用各種培養基、試劑/成分的文件，並附上相關檢驗成績書 (certificate of analysis, COA)。
 - b. 種源細胞庫的低溫冷凍、儲存與解凍資訊：提供細胞密度、冷凍的瓶數、儲存溫度、細胞庫地點等相關資料。
 - c. 種源細胞庫經多代培養後，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) 工作細胞庫：

工作細胞庫可能源自種源細胞庫的一個或多個儲存瓶。若已建立兩段式細胞庫系統，則需提供用以確認工作細胞庫特性的資料量，會比種源細胞庫少，此時對工作細胞庫（至

少) 應實施下列各項測試：

- A. 無菌性 (細菌與黴菌)。
- B. 黴漿菌。
- C. 外來病毒物質。
- D. 適量的鑑別測試。

二、試劑

於製程中使用但不屬於最終產品一部分的各種成分，稱之為試劑，例如於細胞生長、分化、選擇、純化等重要製造步驟所使用之胎牛血清、胰蛋白酶、生長因子、細胞激素、單株抗體、抗生素、培養基與其他成分等。應對試劑有良好的品質管控，避免於製程中因試劑的使用而導入不純物或外來病原，以確保最終產品的安全、效價、與純度。對製程中所使用試劑應提供以下資訊：

(一) 試劑列表：

應表列製程中使用的所有試劑，包括加入培養基的各種成分，並就各個試劑提供下列資訊：

1. 製程中使用濃度。
2. 賣方/供應商。
3. 試劑成分來源：

當成分源自人類時，應提供該成分之品質相關文件，以確保細胞治療製劑的品質。對各種源自動物的成分，則應描述下列事項：來源生物、來源國家、供應商/賣方及製造階段。如使用餵養細胞株 (feeder cell line) 與人類細胞共同培養，應提供餵養細胞之品質相關文件。若使用豬來源的產品，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。當成分源自反芻動物時，應提供動物來源非源自發生牛海綿樣腦病變 (bovine spongiform encephalopathy, BSE)，或有相當風險存在有 BSE 的國家之證明文件。有關 BSE 與其他動物衍生成分之管制，請參照衛生福利部公告「生物製劑製程中使用動物成分來源之安全管制措施」。牛或豬來源的特定病毒測試可參考國際相關指引，例如 EMA 發布之「Guideline on the use of porcine trypsin used in the manufacture of human biological medicinal products」或「Guideline on the use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products」。

4. 試劑品質：

應盡可能採用藥典等級或臨床用等級之試劑，若不可行而採用研究用等級試劑時，除提供檢驗成績書，以評估該試劑是否經過適當的檢驗，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：

應提供檢驗成績書，來證明試劑之品質。檢驗成績書之測試項目應包含安全性測試(無菌試驗、內毒素、黴漿菌與外來物質)、鑑別、功能分析、純度、及不純物(例如殘餘溶劑測試)等。

(二)判定各種試劑已從最終產物中移除：

應評估最終產品中各種試劑殘餘量，亦應描述所實施的測試程序。如試劑已知或可能具有毒性時，應提供確效研究的數據，來證明已從最終產品中移除這些試劑。

(三)其他事項：

原則應避免在製造過程中使用盤尼西林 (penicillin) 或其他 β -內醯胺類 (beta-lactam) 抗生素，以防病人產生過敏反應。如必須使用此類抗生素時，應在仿單中加註警語說明製程中使用此類抗生素及可能引起之過敏反應。

貳、製造與製程管控

應對人類細胞治療製劑製造與純化時的各種程序作詳細的描述，並提供製造過程流程圖 (flow chart)，在圖中標示生產與純化各階段步驟流程，及製程中與最終產品的檢測。應就製程關鍵步驟或中間物，設定製程中管控以管理整個製造程序，並說明製程中管控所使用的分析方法、允收標準及檢測結果。分析方法可參考本章第參節之內容。

一、細胞製程

(一)細胞治療製劑製程描述：

1. 細胞採集及處理程序：

應說明採集捐贈者組織/細胞檢體的大小或數量，並描述處理步驟，例如使用儀器或酵素分解之流程。由於組織/細胞檢體具個體間差異，又組織採集部位、檢體大小、酵素分解的試劑配方與作用時間以及人員操作的作業流程等皆可能影響細胞的完整性與活性，為了確保一次性的採集與分離的細胞，在製造到最終產品時能符合放行規格，須對捐贈者器官組織/細胞檢體的處理程序訂定標準作業流程，並對組織/細胞檢體的大小或數量設定可接受範圍。

2. 細胞族群的分離與純化：

應提供篩選或分離細胞時所使用的方式或器材相關資訊，例如密度梯度 (density gradient)、磁珠激發細胞分選儀 (magnetic-activated cell sorting, MACS) 等。

3. 細胞培養：

應說明培養條件及批次大小，例如細胞培養的溫度、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，應予說明。亦應說明細胞在培養條件下的細胞生長速率和族群倍增時間，以及描述細胞形態和繼代培養時細胞滿度。於細胞培養過程添加生長因子時，須評估是否有次細胞族群因而獲得生長優勢。

4. 製程時間與中間物儲存：

應估算從捐贈者組織或細胞採集至最終細胞採收，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。當細胞注入病人體內前有冷凍處理時，應納入此部分的資訊及各項安定性研究的資料。應記錄細胞採集至最終採收過程中，執行儲存的時間與條件。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：

若對細胞作物理性、化學性處理或基因修飾，應敘明處理方法。若細胞經過基因修飾，其基因修飾所用物料之製造與管控應遵循基因治療製劑相關規範。

6. 複合性細胞製劑：

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，該支架模板

若為生物材料，則其降解速率應納入評估，並應對該細胞培養程序執行確效試驗，以確保細胞培養製程的一致性。

7. 最終採收：

應描述最終採收的處理程序。如果以離心處理進行最終細胞採收，應描述其清洗條件及使用的介質。應確定最終採收細胞在調配後有無冷凍處理，或於調配後立即供病人使用。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。

(二)最終配方：

應詳細敘述最終產品的配方，並說明最終配方中，是否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供應商及最終濃度，也應確定最終產品所含細胞密度或濃度。

(三)放射線處理（依製程需求個案考量）：

當自體細胞或異體細胞製劑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，且仍保有預期的特性。處理細胞的放射線儀器，必須定期校正。

二、關鍵步驟與中間物管控

應就關鍵步驟或中間物，設定製程中管控來管理整個製造程序，並說明製程中管控所使用的分析方法與允收標準。藉由關鍵步驟的管控可確保製程的再現性和最終產品的一致性。

三、製程確效

應提供細胞治療製劑的製程確效資料，包含確效計畫書以及確效結果，以說明製程設計、重要參數及允收標準的合適性。製程中

預期的易變因子，例如細胞來源、試劑供應商或是製程參數變異範圍等，都應納入製程確效中，以驗證製程的耐變性。一般而言，於確效時建議應以數批代表性批次來驗證各製程所產出之細胞族群的一致性。若製程改變超出預期範圍，則須提出再確效的資料及結果。自體細胞產品在製程開發時，可能無法每批次的細胞都能符合產品規格，但仍須追蹤製程中可能的問題，採取必要的作法改善製程。應分析製程的成功率，並隨著製程的改進提升成功率。

四、儀器設備

應表列出製造細胞治療製劑時使用的所有儀器設備，例如細胞分離器材。可採用經衛生福利部核准上市的儀器設備製備細胞治療製劑；若採用未核准上市的儀器設備，則應於製程確效時驗證其適用性，以確保所製造的細胞品質。另應提供各種儀器設備的下列資訊：

(一)賣方/供應商。

(二)品質相關文件：

使用的儀器設備，最好具有耐變性，並且須定期校正與維護，確保檢測結果的一致性。對於製程中用以分析關鍵性參數的儀器（例如 MACS）應執行檢測品質的驗證，亦應有適當的清潔驗證，避免不同細胞治療製劑間的交叉汙染。

參、分析方法

品質檢測的目的為驗證製程管控以及批次間一致性，因此，應釐

清製程的關鍵參數以及重要細胞特性，並以合適的分析方法進行管控。細胞產品應於各個階段進行適當的品質分析，例如製程中管制或最終產品，分析項目可包括微生物檢測，以及確保細胞特性的鑑別檢測、純度、效價、存活率、細胞數量/劑量和致瘤性等。

一、微生物測試

(一)無菌測試：

1. 測試方法：

應詳細說明使用之無菌試驗方法及試驗結果等資料。檢測方法可參考藥典方法，例如中華藥典「(7001)無菌試驗法」及「(7021)細胞治療產品之微生物檢驗」。執行無菌試驗前(或同時)須進行方法適用性評估，包括培養基效能試驗，以及抑菌性與抑黴菌性確效試驗。若產品製造時使用抗生素，應確認在進行無菌試驗前已將抗生素移除；如抗生素無法移除，應於無菌試驗前先評估殘餘抗生素是否有抑制細菌及黴菌的作用而影響無菌試驗結果。

若考量快速偵測微生物的檢驗方法(例如革蘭氏染色)可能靈敏度不足，以及中華藥典(7001)的無菌試驗法之培養時間至少需14天的限制，可以依照中華藥典(7021)之檢測法，採用如自動血液培養儀器 BACTEC、BacT/ALERT、Rapid Milliflex 等方法。

2. 測試時機：

於關鍵製程步驟例如細胞純化製程、基因改造後、中間物細胞凍存過程或長時間細胞培養時，應進行例行性製程中無菌試驗，並應敘明檢測時機與使用檢測方法。所使用之檢測

方法應能確認製劑的無菌性。

如最終產品經冷凍儲存後才使用於人體，應於凍存前對其實施檢測，並在供病人使用前得到檢測結果。然而如最終產品於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，可能須針對處理後之產品再度執行無菌試驗。

如最終產品需在取得無菌試驗結果前即供病人使用，可使用替代方法確保其快速放行時之無菌性，採用之方法應包括：

- (1) 製程中無菌試驗，即在最終採收前 48 至 72 小時，採取樣本實施無菌試驗；
- (2) 最終產品以快速偵測微生物的檢驗方法檢測，例如革蘭氏染色或其他檢測法；以及
- (3) 最終產品以藥典無菌試驗法檢測。

採用上述作法時，應以 (1) 製程中無菌試驗於培養 48 至 72 小時之初步結果顯示無微生物生長 (no-growth result)，且 (2) 最終產品的微生物快速偵測結果呈陰性，作為最終產品使用於人體前之接受標準。製程中無菌試驗以及最終產品的藥典無菌試驗仍應持續 14 天以取得無菌試驗結果。若無菌試驗的結果為陽性，則已使用該細胞製劑的病人應有合適的醫療處置，並且應調查導致污染的原因。

(二) 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之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。應於可偵測到污染的最佳時機實施黴漿菌檢測，例如在培養基匯集但尚未實施沖洗時。此檢測應對細胞及（或）上清液實施（視檢測時機點而定）。在長期的培養程序中，應實施製程中黴漿菌檢測。如最終產品須快速放行供病人使用，實施

以培養基為基礎的直接培養法以及指示細胞培養法為放行檢測 (release testing) 並不可行時，可以聚合酶鏈反應 (PCR) 作為基礎的黴漿菌檢測，同時應提供數據證明所使用的聚合酶鏈反應檢測法具有足夠的敏感度與專一性。請參照中華藥典「(7009.1) 以核酸擴增技術檢測黴漿菌之分析方法確效指引」提供適當確效報告。

(三) 外來病原測試：

1. 體外 (*in vitro*) 病毒檢測：

當使用細胞庫系統時，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。此檢測應將待測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，視檢測樣本的來源物種 (species of origin) 而定。此檢測應包括製造時所使用之同種和同組織型的單層細胞、及易受人類病毒感染的人源或非人源靈長類動物細胞株。另外，此檢測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 (*in vivo*) 病毒測試：

當使用細胞庫系統時，應對種源細胞庫實施體內病毒分析。此類測試分析應將待測樣本接種至成鼠與乳鼠 (suckling mice)，以及雞胚胎蛋內的方式實施。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. 對特定來源物種實施特定外來病毒測試：

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，並明確敘述使用的測試方法。使用人類細胞

作為製劑，應對各種人類病原進行測試。測試人類病毒性病原可用聚合酶鏈鎖反應為基礎的測試系統。應測試的人類病毒性病原，可參考「人類細胞治療製劑捐贈者合適性判定基準」，並視情況制定其他檢測病原項目。此外，應評估生產之細胞有無外來病毒汙染之疑慮，例如於細胞製造過程中，曾使用源於牛或豬的成分（血清、血清成分、胰蛋白酶等）時，應對生產之細胞實施牛或豬的外來病毒測試。

二、鑑別

應依據細胞族群以及來源鑑別其細胞基因型以及表現型。細胞表現型可用適當且經確效的生物標記來進行分析，例如細胞抗原、生物化學活性等。對於附著性細胞可以細胞形態來鑑別。對於異體來源細胞的鑑別分析，應包含組織相容性標記 (histocompatibility markers) 以及基因多型性 (genetic polymorphisms) 分析。對於複合性細胞治療製劑，非細胞之組成（例如支架等）也應根據其原料特性執行鑑別測試。

三、純度

(一)細胞分群比例：

細胞治療製劑中與療效相關之特定細胞族群及其活細胞數目直接影響療效與安全性，因此應將與療效相關的細胞族群、其他非預期細胞、活細胞/死細胞比例等列入細胞治療製劑放行規格中，並訂定允收標準。若為幹細胞治療製劑，應檢測其細胞分化比例。

(二)熱原性/內毒素：

可用鱈試劑分析法 (Limulus Amebocyte Lysate assay, LAL assay) 來測量內毒素。非經腸道給予的細胞製劑，建議內毒素的允收

上限為 5 EU/公斤體重/小時；而以椎管內 (intrathecal) 注射的細胞製劑，可接受的內毒素上限較低，為 0.2 EU/公斤體重/小時。放行測試的允收標準，應以製程管控的分析資料為依據，來訂定合理的範圍。

(三)製程相關不純物：

應檢測製程中使用之試劑殘留量，例如胜肽、細胞激素、生長因子、抗體及血清等。

(四)細胞相關不純物：

細胞治療製劑會有細胞來源的不純物，例如製劑本身的細胞聚集 (aggregate)、死亡細胞、細胞降解的碎片、未預期的細胞表現型等。應於製程確效中，證明細胞相關不純物組成的一致性，對於有安全疑慮的不純物，應於放行測試時檢測其含量，並訂定允收標準予以控管。

四、效價

細胞治療製劑的效價，可由臨床試驗結果（應有細胞活性與臨床療效間的關聯性）來提供支持性證據。可將效價測試納入產品放行、安定性試驗和比較性試驗中。根據 ICH 指引「Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria For Biotechnological/ Biological Products」，效價分析應包含至少一個定量分析方法，且這些分析方法應經過方法確效。

(一)生物性測試：

生物性測試需要利用活的生物系統來評估細胞治療製劑的效價，可以使用活體動物、體外器官或組織/細胞培養系統執行生物性測試。

(二)非生物性測試：

由於細胞治療製劑特性的複雜度和現有分析技術的限制，如發展適合的定量分析方法來執行效價測試有其困難度時，可以非生物性測試作為細胞治療製劑的放行測試。此類非生物性測試所分析的細胞參數，應能反應出細胞治療製劑特有的生物活性，而此生物活性應與臨床療效或效價有良好的關聯性。

(三) 多重測試：

若無法以單一分析方法支持產品效價時，例如細胞治療製劑複雜難訂定作用機轉、細胞治療製劑具多個活性成分或多種生物活性、或生物性測試難執行確效（不可定量、不耐變或缺乏精確度）時，須以多個測試方法來互補測試方法之不足，並藉多重分析各測試結果來評估細胞治療製劑的效價。

五、存活率

應於產品放行測試及安定性試驗中測試細胞存活率。存活率的允收標準應依照廠商批次生產紀錄、安定性試驗結果，以及使用於臨床前動物試驗、臨床試驗批次的安全及有效性結果訂定。

人類細胞治療製劑之可接受最低細胞存活率為70%。如未能達到此標準，則應提供數據證明死亡細胞與細胞碎片並不會影響產品的安全性與療效，以支持較低存活率之規格。

六、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、有效細胞的最低數目；也應說明臨床使用時容許之最大劑量，以及此劑量的制訂依據。

七、致瘤性

細胞治療製劑在體外繼代培養時，可能導致基因的不穩定性，而產生致瘤性。幹細胞治療製劑進行細胞擴增或分化時，其分化的效率無法達到百分之百，或純化步驟無法有效移除未分化之細胞時，若未分化的幹細胞或未分化完全的細胞隨細胞製劑植入體內，會有潛在的致瘤性風險。因此細胞於細胞培養程序或最終細胞培養代數時，應評估其染色體完整性及致瘤性。請參考ICH Q5D指引「Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products」。

肆、最終產品的特性分析及放行測試

最終產品之定義為細胞經調配後充填於容器包裝系統以施用於病人的細胞治療製劑成品。應對最終產品進行完整特性分析，例如確保細胞治療製劑安全性的微生物測試、確保製劑特性的鑑別測試、純度、效價、存活率、細胞數量/劑量與致瘤性等，並依據完整特性分析所得之細胞特性資料，訂定最終產品之常規放行測試規格。

應以表格方式列出所擬定的最終產品規格，並對每批最終產品實施放行檢測。前述表格內容須包含檢測項目、檢測方法及允收標準。其中檢測項目應包括微生物測試、鑑別、純度、效價、細胞存活率等；檢測方法須經過分析方法確效並提供方法確效之資料；允收標準係指所述檢測結果的數值限值或範圍，並根據研發過程的批次生產紀錄、安定性試驗結果、使用於臨床前動物試驗及臨床試驗批次的安全及有效性結果而訂定。

依製造過程而定，在某些情況下，單劑細胞治療製劑可視為單一
批號。在細胞治療製劑施用於病人前，應先取得最終產品放行測試的
結果。若無法在製劑施用於病人前取得完整的放行試驗結果（例如尚
待藥典無菌試驗完成），製造商應清楚指出在產品放行前尚無法取得
結果的測試項目，並提供因應方案，例如利用其他替代測試方法檢測
最終產品，且應描述在使用於人體之後，如有不符合規格允收標準時
的通報過程。

放行測試之分析方法應執行方法確效，以確認該方法能確切分析
出該細胞治療製劑之特性。通常可利用試驗設計來同時探討若干種確
效指標，例如專一性、線性、偵測極限值、準確度以及精密度等，以
對分析方法之能力提供完整而全面的資訊。方法確效相關資訊請參考
「現行藥品優良製造規範－分析確效作業指導手冊」。

伍、批次分析

應以表格方式呈現各批次的分析結果，並比對評估批次間品質的
變異狀況，以驗證不同批次間人類細胞治療製劑之製程一致性。由於
細胞或組織來源的差異性和製程過程的複雜性，為了驗證製程的耐變
性 (robustness) 和製程生產出的細胞治療製劑的一致性，須提供至少
三個確效批次的批次分析結果以為證實。

陸、參考細胞標準品

為細胞治療製劑所訂定的製程中管控和最終產品檢測規格可採用適合的參考細胞標準品。此參考細胞標準品用於確保製程和測試方法的一致性，以及驗證整個製造系統的適用性。參考細胞標準品的製備需有良好的控管，並且符合所有中間物和最終產品的檢測標準。此外，參考細胞標準品需要詳細鑑別，以確認其具有一定效價、品質和安定性。若使用細胞庫系統，當有細胞庫系統更新時，須進行一系列鑑別分析去比較更新前後細胞庫之間是否有顯著差別。

柒、容器封蓋系統

應提供容器封蓋系統之描述，含直接包材包裝中每個組件的結構、材料說明及其規格。也應提供容器封蓋系統滅菌程序之資訊。若使用衛生福利部核准之容器作為製劑之容器封蓋系統，應提供許可證字號。另建議評估容器封蓋系統與製劑之相容性(compatibility)。

捌、安定性試驗

對於最終產品、所有於製程中預計會經過儲放的中間產物以及開封後的製劑，皆應訂定儲存條件以及儲存期限，且應有安定性試驗數據加以支持。安定性分析方法應經過評估，以判定其作為產品安定性指標的適當性。詳細解說建議可參閱ICH指引「Q5C Stability Testing of Biotechnological/Biological Products」。

一、製程中安定性測試

細胞製劑於製程中需經低溫冷凍保存時，應制訂安定性計畫並測量低溫冷凍保存的各項參數，以確保其於低溫冷凍保存期間可保持安定。須在其冷凍前及解凍後進行分析比較。至於在低溫冷凍保存期間等階段，也應在適當時段實施安定性測試。

二、最終產品安定性測試

從細胞製劑調配至病人使用期間，應提供數據證明產品可保持安定，以建立有效期限。應對存放於適當溫度之細胞製劑在預定儲存期限的時間點進行測試。如果需將細胞製劑由製造地點運送至儲放或使用地點，應敘述運送時間與條件（亦即運送的包裝與溫度）。應有適當的安定性計畫，來確定產品在擬定的運送條件下，能保持細胞存活率、活性與無菌性。

玖、其他議題

一、經基因修飾的細胞治療製劑

含有經過基因修飾的細胞治療製劑，其管控應遵循基因治療製劑相關規範。

二、複合性細胞治療製劑

(一)複合性細胞治療製劑除了含有細胞外，其非細胞的成分，例如生物材料、模具、支架、生物活性分子等，可作為支持性支架、提供適合細胞治療製劑生長之環境，或生物訊息傳遞訊號等功能。若非細胞成分未經核可上市，須提供該成分完

整的製造管制資料與非臨床試驗資料，以證明其品質與安全。

(二)複合性細胞治療製劑的鑑別，可能因細胞和非細胞成分的混合過程而難以達成，故可對複合性細胞治療製劑的個別成分，進行適切的特性分析，並且據以建立鑑別方法。非細胞成分可能影響細胞生長或對細胞產生特定功效，亦或改變細胞週邊的環境或刺激細胞訊息傳遞，而改變細胞的分化或功能等，此情形下須提供相關資料驗證非細胞成分對細胞功能和特性的影響。例如：

1. 非細胞成分或其滲出物是否有毒性，影響細胞生長或預期之功能。
2. 非細胞成分的結構特性，例如拓撲結構 (topography)、介面化學 (surface chemistry) 和強度 (strength) 等，對於細胞的支持、存活率、生長或其他功能特性的影響。
3. 生物相容性分析，確認非細胞成分對於整個細胞治療製劑的系統性影響，例如預期的細胞分化狀態、基因形態或功能的影響。
4. 應驗證非細胞成分的釋放動態或分解速率符合預期的效果。

(三)受限於某些複合性產品的特質，其結構或功能性之分析有所困難時（例如自體細胞數量有限），可以考慮以具相同特性的細胞成分與相同的非細胞成分組合而成的複合性產品為模式來探討其品質。

三、追蹤系統

細胞治療製劑使用於人體時，有關病人、製劑及使用物料的追蹤

是必要的，如此才能監控細胞治療製劑的安全性和有效性。一般而言，這樣的連結可分為兩個層次：一為捐贈者與產品間的關聯資訊，另一則為產品與接受者間的關聯資訊，以建立捐贈者與接受者間的完整追蹤系統。

四、比較性試驗

在研發過程中，細胞治療製劑可能有製程變更的情況。基於此類製劑的複雜性，在各研發階段的評估是十分重要的，尤其是進入臨床試驗之後。在樞紐性臨床試驗期間，無論是製程或最終產品都不應有所變更。用於臨床試驗的細胞治療製劑，應執行足夠的特性分析，以證明製程一致性。臨床試驗批次如有涉及製程變更，應探討批次間是否品質相當，一旦無法以品質及非臨床試驗說明產品相當或具可比性 (comparable) 時，便必須以臨床數據來佐證。

第三章 非臨床試驗

非臨床試驗（藥理及安全性試驗）的目標以評估細胞治療製劑的活性、安全與療效為主。雖然細胞治療製劑多以個案為考量，一般藥品的藥理及安全性試驗模式及設計，對細胞治療製劑而言未必完全適用，但是，仍應盡量提供藥理及安全性試驗的資料及評估。細胞治療製劑應於適當的動物模式進行非臨床試驗，如果沒有適當的動物模式可進行主/次藥效學試驗，經過合理說明，可以體外試驗所獲得的實驗數據為主。若其他類似產品已有人體使用經驗，在製劑間具有品質連結性之前提下，亦可以類似製劑之臨床安全及療效報告或臨床文獻（例如經 peer-reviewed 之期刊），做為評估特定活性、安全與/或療效的參考依據。非臨床試驗所使用試驗產品之組成成分、特性、給藥途徑及劑量，皆應能代表申請查驗登記的細胞治療製劑。

壹、藥理試驗

一、主藥效學試驗 (Primary pharmacodynamics)

應依照臨床宣稱的適應症選擇適當的疾病模式 (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。

二、次藥效學試驗 (Secondary pharmacodynamics)

細胞治療製劑可能會因為分佈至目標以外的其他器官/組織、分泌其他具生物活性的物質或作用到非預期產生作用之標靶器官，而

造成非預期的生理作用，這些可能性皆應以適當的體外或體內模式來評估。

三、安全性藥理試驗 (Safety pharmacology)

試驗的需要與否依個案而定。某些細胞的特性或移植部位，可能會影響重要器官的生理功能，因此須依個案情況判斷安全性藥理試驗的必要性及需執行的試驗項目。

四、細胞的動力學 (Kinetics)、遷移 (Migration) 及持續性 (Persistence)

一般小分子藥動學探討的吸收、分佈、代謝、排泄 (ADME) 研究，並不完全適用於人類細胞治療製劑。但是，仍應探討細胞進入體內後的表現、組織分佈、存活率、持續性、傳輸等特性。一般而言，使用小型動物會較大型動物容易偵測細胞在體內的分佈狀況。

五、交互作用

建議監測細胞治療製劑之細胞或周邊組織與非細胞結構物及其他生物活性物質之間的交互作用，也應監測細胞治療製劑是否嵌入周邊組織。

貳、安全性試驗

細胞治療製劑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、併用的佐劑或細胞激素或藥品等；某些免疫治療的細胞治療製劑亦另有自體免疫性的疑慮。此外，應注意

細胞治療製劑引起的免疫原性，是否會影響其療效。一般而言，細胞治療製劑的安全性試驗包括一般安全性試驗與局部耐受性試驗；其他安全性試驗之需要與否或執行程度，則依個案而定。

一、單劑量及重覆劑量安全性試驗

應選擇適當的動物模式來進行安全性試驗。如果試驗動物沒有立即排斥人類細胞製劑，則試驗設計可以整合安全性藥理、局部耐受性或藥理試驗同時進行。當臨床上需要多劑量使用時，須執行重覆劑量試驗，否則單劑量試驗即可。不過，因為細胞作用的時間長，單劑量試驗的觀察期可能需要比一般藥品的單劑量試驗為長。

二、局部耐受性試驗

應評估細胞治療製劑的局部耐受性，通常可以於單劑量或重覆劑量安全性試驗中一併進行評估。

三、其他安全性試驗

(一)致瘤性試驗：

試驗的需要與否，應依個案而定。傳統的致癌性試驗未必適用於細胞治療製劑。應視宣稱適應症及臨床治療期，設計合適的試驗。若是含有幹細胞的細胞治療製劑，應考慮其導致腫瘤發生的可能性。致瘤性試驗所使用的細胞應是等於或超過細胞治療製劑的細胞培養極限。細胞或其活性物質的組織分佈研究結果若有特定的發現，於進行致瘤性試驗時，應特別注意該分佈組織的變化。

(二)基因安全性試驗：

除非細胞產生的活性物質與 DNA 或染色體物質有直接作用，一般的人類細胞治療製劑不需要執行此試驗。

(三)生殖安全性試驗：

試驗的需要與否，應依個案而定。

(四)免疫原性及免疫毒性試驗：

若申請查驗登記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或評估。

第四章 臨床研發

壹、一般性考量

一般而言，當細胞治療製劑進入臨床發展階段，其研發計畫與一般藥品的要求是一樣的，應包括藥效學試驗、藥動學試驗、作用機轉之研究、劑量探索試驗、設計良好的隨機分配臨床試驗。臨床試驗應符合現有審查基準之要求，包括一般基準以及針對特別疾病所訂之臨床試驗考量重點。

基於細胞治療製劑特有的生物特性，有時可能需採取不同於一般藥品第一期至第三期臨床試驗的研發模式，但須有充分的理由及說明。可由相關的非臨床試驗、過去臨床治療經驗以及早期臨床試驗資料，來驗證概念，並選擇臨床上有意義的療效安全評估指標。對於理論基礎不明確的細胞治療製劑，建議在研發階段，儘早向法規單位提出諮詢。

細胞治療製劑可能需要透過特定手術步驟、給藥途徑或與其它治療併用，以獲得預期的治療效果。其生物效應受體內環境影響很大，置換過程或是免疫反應（包括來自病人或是細胞治療產品的免疫反應）等皆可能會影響其生物效應。在臨床發展過程中，應探討這些可能影響細胞治療製劑作用的因素，並對其訂出最佳且標準化的處理方式，做為最終產品使用時之標準。對於細胞治療製劑完整的治療程序，包括給藥途徑、需合併使用的藥物（例如免疫抑制劑）等，皆須於臨床研發過程中探討評估，且需記載於仿單。

以特管辦法細胞治療計畫之真實世界數據，經整理後做為細胞治療製劑查驗登記的支持資料時，相關申請及審查考量請參照「特管辦法細胞治療技術銜接細胞治療製劑應檢附技術性資料指引」。

貳、藥效學

縱使對細胞治療製劑的作用機轉，可能尚無法有很詳盡的了解，但仍需知道其主要作用，尤其對於複合性產品更應明確敘明其主要的的作用機制 (primary mode of action, PMOA)。若細胞治療製劑使用目的為矯正缺失或被毀損細胞/組織的功能，則需要執行功能測試。若細胞治療製劑是用來修復或取代細胞/組織，且預期有終生作用，則組織構造上的分析，可能可以做為藥效學上的評估指標。鏡檢、組織學檢查、影像學或酵素活性等，皆可做為藥效學標誌。若細胞治療製劑包含細胞與非細胞的組成，臨床上還需評估其相容性、降解速率以及功能性。

參、藥動學

傳統的吸收、分佈、代謝與排泄之試驗，通常不適合用於評估細胞治療製劑。試驗可能使用的方法學及可行性皆需討論。另外，亦需於細胞治療劑之細胞預期存活期間注意監測其生存能力、增殖/分化、分佈/遷移以及機能。若有可能需要多次給藥之細胞治療製劑，則需依據其細胞預期在體內的存活期限，探討其施用的時程。

肆、劑量探索試驗

劑量的選擇應根據細胞治療製劑品質和非臨床部分在研發過程中的發現，且應與製劑的效價 (Potency) 連結。即使細胞治療製劑的劑量可能依據病人的個別情況決定（例如病人體重、缺失組織的體積或面積等），仍應有第一/二期試驗資料來支持療效驗證性試驗所使用的劑量。於第一/二期試驗，應找出一個最低有效劑量或最佳有效劑量範圍。如果可能的話，也應探討最大安全劑量。

- (一)最低有效劑量：可達到預期效果的最低劑量。
- (二)最佳有效劑量範圍：基於臨床療效及耐受性考量，找出之可達到預期效果所需的最大劑量範圍。
- (三)最大安全劑量：於臨床安全性試驗中，找到沒有發生副作用的最高劑量。

伍、臨床療效

一、臨床療效試驗需能適當證明下述事項：

- (一)在目標族群，以臨床上有意義的評估指標證實其效果。
- (二)找到合適的劑量範圍，以獲得最佳治療效果。
- (三)細胞治療製劑療效持續時間。
- (四)考慮到目標族群現有治療方式的利益風險評估。

二、細胞治療製劑的療效驗證性試驗要求，與一般藥物相同。即使此細胞治療製劑為全新的作用機轉，也不代表需使用不同於現有治

療方式的指標，來評估其療效。若採取不同於一般治療此疾病藥物的試驗設計，需有充分的理由及說明。

三、若細胞治療製劑屬新的治療應用，缺乏一般公認可接受的療效指標及試驗設計可參考，建議可諮詢法規單位，就臨床研發計畫（包括驗證性試驗等）尋求科學性的建議。

四、若替代指標（surrogate endpoint）與臨床上有意義之指標及療效間之相關性已獲建立，則可接受使用此已經驗證或廣受認可的替代指標。在某些適應症，其臨床療效指標需要很長時間的追蹤，則可以替代指標來評估其療效。

五、若細胞治療製劑之療效是依賴該細胞製劑的長期持續性，則需提供長期追蹤計畫。

陸、臨床安全性

一、關於安全性資料的要求，其使用人數及時間，至少要能偵測到常見的不良事件，可參考過去類似製劑之臨床使用經驗。整個治療程序中所發生的風險，都需加以評估，若此細胞治療製劑需藉由手術才能使用，或需併用免疫抑制劑，則這些風險都需一併考慮，並做為選擇目標治療族群的考量。

二、所有臨床前觀察到的安全疑慮，都需於臨床試驗中探討，尤其是某些缺乏合適動物模式的疾病，或是由於生理差異，而使同源動

物模式預測價值受限制的安全議題。

三、對於生物過程如免疫反應、感染或惡性轉變，以及開發階段或上市後可能併用的治療，都需特別注意。

四、對於預期會在體內長期持續生存的細胞治療製劑，需長期追蹤使用病人，以確認製劑長期的療效及安全性。

五、是否需提供重覆多次投予細胞治療製劑的臨床安全性資料，應視該製劑的風險分析而定。在決定最大安全劑量時，也應考慮到該製劑是否有需要重覆多次投予之可能。

第五章 上市後安全監視

常規的安全監測及產品追蹤，應於風險管理計畫中描述。細胞治療製劑可能需要長期監測特別的安全問題，例如是否失去療效、感染、免疫原性/免疫抑制、惡性轉變，以及相關醫材/生物材料在體內的持久性等，都應在風險評估計畫中加以評估。依據產品的生物學特性，有可能會需要執行特別的藥物流行病學研究。對於「捐贈者－產品－接受者」或「自體使用細胞產品－接受者」的流程須保持可追溯性。

參考文獻

[我國規範]

1. 人體細胞組織優良組織操作規範，衛生福利部，民國91年。
2. 西藥藥品優良製造規範第一部、附則 (PIC/S: Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, Part I and Annexes)，衛生福利部，民國107年。
3. 西藥藥品優良製造規範第二部 (PIC/S: Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, Part II)，衛生福利部，民國107年。
4. 人類細胞治療製劑捐贈者合適性判定基準，衛生福利部食品藥物管理署，民國104年。
5. 生物製劑製程中使用動物成份來源之安全管制措施，衛生福利部，民國92年。
6. 中華藥典第八版，衛生福利部，民國105年。
7. 中華藥典第八版補篇二，衛生福利部，民國107年。
8. 現行藥品優良製造規範—分析確效作業指導手冊，衛生福利部，民國89年。
9. 特管辦法細胞治療技術銜接細胞治療製劑應檢附技術性資料指引，衛生福利部，民國110年。
10. 人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準，衛生福利部，民國109年。
11. 人類基因治療製劑臨床試驗審查基準，衛生福利部食品藥物管理署，民國109年。
12. 國際醫藥法規會 (ICH) 指引採認清單，衛生福利部食品藥物管理署，民國110年。

[國際相關規範]

13. Guideline on Human Cell-Based Medicinal Products, EMA, 2008
14. Guidance for Human Somatic Cell and Gene Therapy, US FDA, 1998
15. Guideline on the Use of Porcine Trypsin Used in the Manufacture of Human Biological Medicinal Products, EMA, 2014.
16. Guideline on the Use of Bovine Serum in the Manufacture of Human Biological Medicinal Products, EMA, 2014.
17. 〈1046〉 Cell-Based Advanced Therapies and Tissue-Based Products, USP-NF, 2020.
18. Guidance for Industry: Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products, US FDA, 2011
19. Q5A(R1): Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin, ICH, 1999
20. Q3A(R2): Impurities in New Drug Substances, ICH, 2006
21. Q3B(R2): Impurities in New Drug Products, ICH, 2006
22. Q6B: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products, ICH, 1999
23. Q5D: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/ Biological Products, ICH, 1997
24. Q5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/ Biological Products, ICH, 1995
25. Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products. US FDA, 2013
26. Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps), US FDA, 2007

104 年版與本次修訂版本對照表

104 年公告版本	本次修訂版本
人類細胞治療 <u>產品</u> 查驗登記審查基準	人類細胞治療 <u>製劑</u> 查驗登記審查基準
—	<u>目錄 (略)</u>
—	<u>第一章 總則</u>
—	<u>壹、前言</u>
<p>由於新興生技術之快速發展，<u>細胞培養、保存等技術逐漸成熟</u>，國際上細胞治療產品陸續核准上市，對於傳統化學或生物藥品無法治癒之疾病，細胞治療產品應用於臨床，提供醫師或病人新穎且多元治療之選擇。</p> <p>有鑑於細胞治療<u>產品</u>之特異性及複雜性，使得細胞治療<u>產品</u>的審查，有異於其他藥品審查之要求，實有制定專屬規範、科學策略與審查原則之需。衛生福利部食品藥物管理署為促進國人健康福祉之需要，及符合國際細胞治療<u>產品</u>發展之潮流，乃參考國際醫藥先進國家相關管理規範，訂定「人類細胞治療<u>產品</u>查驗登記審查基準」，闡述現階段本署對<u>此類產品</u>查驗登記之審查考量，確保產品之品質、安全及療效。希望在保障民眾用藥安全前提下，完善健全之用藥環境，帶動國內細胞治療產品發展。</p> <p>本基準僅代表本署目前對於人類細胞治療產品查驗登記之技術文件審查考量，如果以任何符合替代方法或科學證據，得檢具資料向本署提出個案討論。另外，本署亦保留額外要求技術性資料之權利。</p>	<p>由於新興生技術之快速發展，國際上細胞治療產品陸續核准上市，對於傳統化學或生物藥品無法治癒之疾病，細胞治療產品應用於臨床，提供醫師或病人新穎且多元治療之選擇。</p> <p>有鑑於細胞治療<u>製劑</u>之特異性及複雜性，使得細胞治療<u>製劑</u>的審查，有異於其他藥品審查之要求，實有制定專屬規範、科學策略與審查原則之需。衛生福利部食品藥物管理署為促進國人健康福祉之需要，及符合國際細胞治療<u>製劑</u>發展之潮流，乃參考國際醫藥先進國家相關管理規範，訂定「人類細胞治療<u>製劑</u>查驗登記審查基準」，闡述現階段本署對<u>細胞治療製劑</u>查驗登記之審查考量，確保產品之品質、安全及療效。希望在保障民眾用藥安全前提下，完善健全之用藥環境，帶動國內細胞治療產品發展。</p> <p>本基準僅代表本署目前對於人類細胞治療<u>製劑</u>查驗登記之技術文件審查考量，如果以任何符合替代方法或科學證據，得檢具資料向本署提出個案討論。另外，本署亦保留額外要求技術性資料之權利。</p>
第一章 總則	貳、適用範圍
<p><u>一</u>、本基準適用於人類細胞治療<u>產品</u>申請查驗登記時之參考依據，內容包含細胞治療<u>產品</u>之製造與品質管控、非臨床安全性、臨床安全及療效的要求，以及產品安全監視。</p> <p><u>二</u>、本基準所稱人類細胞治療<u>產品</u>係指使用取自人類自體 (autologous) 或同種異體</p>	<p>本基準適用於人類細胞治療<u>製劑</u>申請查驗登記時之參考依據，內容包含細胞治療<u>製劑</u>之製造與品質管控、非臨床安全性、臨床安全及療效的要求，以及產品安全監視。</p> <p>本基準所稱人類細胞治療<u>製劑</u>係指使用取自人類自體 (autologous) 或同種異體</p>

<p>(allogeneic) 的細胞，施用於病人以達到疾病治療或預防的目的。異種異體 (xenogeneic) 之細胞治療不在此範圍。</p> <p>三、<u>細胞種類</u>可為具有自我更新能力之幹細胞、<u>委任的前驅細胞</u> (committed progenitor cells) 或是具有特定功能的分化細胞與組織細胞；細胞可經過基因修飾；此外，<u>細胞</u>可與生物分子、生物材料、化學合成之物質或與屬於醫療器材管理的結構材料併用。</p>	<p>(allogeneic) 的細胞，施用於病人以達到疾病治療或預防的目的。異種異體 (xenogeneic) 之細胞治療不在此範圍。</p> <p><u>本基準中所稱細胞</u>可為具有自我更新能力之幹細胞、<u>定向前驅細胞</u> (committed progenitor cells) 或是具有特定功能的分化細胞與組織細胞；細胞可經過基因修飾，<u>亦可與生物分子、生物材料、化學合成之物質或與屬於醫療器材管理的結構材料併用。</u></p> <p><u>申請查驗登記的人類細胞治療製劑，其細胞或組織檢體的採集和製造，須符合「人體細胞組織優良操作規範」，以及「西藥藥品優良製造規範 (PIC/S GMP)」之相關規定。</u></p>
<p>第二章 <u>品質與製造管控</u></p>	<p>第二章 <u>製程與管控</u></p>
<p>一、<u>申請查驗登記的人類細胞治療產品，其細胞或組織檢體的採集和製造，須符合優良組織操作規範 (Good Tissue Practice, GTP)，以及藥品優良製造準則之西藥藥品優良製造規範 (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme Good Manufacturing Practice, PIC/S GMP)。</u></p>	<p>—</p>
<p>二、<u>製造原料</u></p>	<p><u>壹、製造原料</u></p>
<p>由於細胞治療產品的特殊性，其主成分為活細胞，無法進行最終滅菌程序，且在製程中通常無法執行大規模的純化步驟、病毒清除或病毒不活化等步驟，故對於製造原料的來源，特別是主成分細胞來源，以及<u>來自動物性來源</u>之原料或試劑必須嚴格管控。</p>	<p>由於細胞治療製劑的特殊性，其主成分為活細胞，無法進行最終滅菌程序，且在製程中通常無法執行大規模的純化、病毒清除或病毒不活化等步驟，故對於製造原料的來源，特別是主成分細胞來源，以及<u>動物來源</u>之原料或試劑必須嚴格管控。</p> <p><u>申請者對於製程所使用的各種原料應詳細敘述其來源，及摘要列出對該等原料所進行的檢驗。各種原料的說明應包括(但不限於)下列項目：</u></p>
<p>(一)<u>細胞</u></p> <p><u>人類細胞依捐贈者來源可分為自體細胞和同種異體細胞，各種細胞的管控應包括(但不限於)下列項目，</u></p>	<p><u>一、細胞</u></p>

—	<u>(一) 應說明細胞類型與生物特性（例如分化能力或抗原呈現能力等）等一般資訊。</u>
—	<u>(二) 細胞來源與品質管制：</u>
—	<u>1. 細胞來源：</u>
—	<u>(1) 收集方法：</u> <u>描述取得細胞的程序，例如手術、白血球分離法 (leukapheresis)，及收集機構名稱與地點。若產品須經過運送至其他機構進行處理，須描述運送的條件。</u> <u>(2) 捐贈者篩檢：</u> <u>篩檢程序應具備適當的安全性，並應列出所實施的篩檢項目。對於捐贈者應實施的特定病原篩選 (donor screening) 與檢驗 (donor testing) 項目，可依循「人類細胞治療製劑捐贈者合適性判定基準」及有關規定。捐贈者細胞篩選標準及各項特定病原檢驗注意事項如下列說明：</u>
<u>1. 自體細胞</u> <u>建議自體細胞治療的受試者仍應實施特定病原的篩選與檢驗，若接受自體細胞治療之病人本身未實施特定病原篩選(screening) 與檢驗(testing)；或其檢體經篩選與檢測結果呈現陽性反應，應評估製造產品時所採用的程序是否會增生病毒或外來病原 (adventitious agents)，並且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。若無執行篩選與檢測，則須在檢體和產品上特別標註「無篩檢病原，請注意生物危害」；若特定病原檢測結果呈現陽性，則需特別標註「本品有特定病原汙染，請注意生物危害」。</u>	<u>A. 自體細胞 (autologous cells)：</u> <u>使用自體細胞因無傳染疾病給自身之虞，可不須進行捐贈者合適性判定 (donor eligibility determination)，但仍須進行捐贈者篩選 (donor screening) 或檢驗 (donor testing)，評估捐贈者細胞或組織是否有傳染疾病的風險，以保護接觸者的安全並對製造環境進行適當之風險管控。</u> <u>若接受自體細胞治療之病人本身未實施特定病原篩選與檢驗，或其檢體經檢驗結果呈現陽性反應，應評估製程中所採用的細胞培養方法是否會增生病毒或外來病原 (adventitious agents)，並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，例如細胞製備或操作者。</u> <u>若未完整執行篩選與檢驗，需在檢體</u>

	<p>和產品上特別標註「未完整篩檢病原，請注意生物危害」；若特定病原檢驗結果呈現陽性，則<u>須</u>特別標註「本品有特定病原汙染，請注意生物危害」。</p>
<p>2.同種異體細胞</p> <p>(1)應對捐贈者實施特定病原的篩選與檢驗，可參考並依循捐贈者合適性判定(donor eligibility determination)相關規範。篩選項目包括：<u>人類免疫缺乏病毒、肝炎高危險群、退化性海綿狀腦病變以及肺結核</u>；檢驗項目包括：<u>人類免疫缺乏病毒第一型與第二型、B型肝炎病毒表面抗原與核心抗原的檢體、C型肝炎病毒、梅毒以及其他相關特定病原之檢驗，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。若採用十大醫藥先進國核准，而我國未核准上市的血液篩檢試劑及儀器，則須提供其技術性文件證明其適用性。</u></p> <p>(2)對於同種異體細胞治療，應視排斥之情況，考量人類白血球抗原(human leukocyte antigen, HLA)之基因多型性鑑定而進行配對之課題。</p>	<p>B.同種異體細胞 (allogeneic cell)：</p> <p><u>若細胞來源為同種異體之細胞或組織物，應記錄捐贈者的血清類型、診斷及臨床病史，並應依「人類細胞治療製劑捐贈者合適性判定基準」對捐贈者實施特定病原的篩選與檢驗。篩選項目包括人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染、肝炎、退化性海綿樣腦病變 (庫賈氏病 Creutzfeldt-Jacob Disease, CJD) 以及肺結核；檢驗病原項目包括人類免疫缺乏病毒第一型與第二型、B型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)、C型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV)、梅毒 (treponema pallidum) 以及其他相關特定病原；若所捐贈為富含白血球之細胞或組織，例如造血幹/前驅細胞或血液等，則應額外檢驗巨細胞病毒 (cytomegalovirus, CMV)、人類T細胞白血病毒 (human T cell leukemia virus, HTLV) 第一型與第二型。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。若採用我國未核准上市的血液篩檢試劑及儀器，則須提供其技術性文件證實其適用性。</u></p> <p><u>當使用臍帶血或其他源自於母體的組織時，應對來源母體實施相關的檢驗。</u></p> <p>對於同種異體細胞治療，應視排斥之情況，考量人類白血球抗原 (Human human leukocyte antigen, HLA) 之基因多型性鑑定 (typing for polymorphisms) 之課題。</p>

<p><u>3.細胞庫系統建立與鑑定分析</u></p> <p>(1)細胞庫系統的建立可確保細胞產品具有相同的細胞來源，而可減少細胞產品批次間的差異，然而，並非所有細胞產品都適用，可依製造商對於該細胞治療產品規劃，自行考量是否建立細胞庫系統。</p> <p>(2)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，則應提供建立細胞庫系統之細胞來源及歷史、培養過程、特性鑑定與外來污染物測試結果。</p> <p>(3)細胞庫系統的特性鑑定應包含：<u>細胞的生長動力學、族群倍增時間、細胞形態、繼代培養細胞滿度或細胞密度、細胞數目、存活率、表現型、基因型</u>例如：<u>分子指紋、染色體安定性和致瘤性</u>，以及功能評估等。細胞庫系統的品質及特性鑑定測試項目可參考 ICH Q5D 「Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products」、ICH Q5A(R1) 「Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin」。</p>	<p>2.細胞庫系統：</p> <p>細胞庫系統的建立可確保細胞製劑具有穩定相同的細胞來源，減少批次間的差異，然而，並非所有細胞製劑都適用，製造商可依其對於該細胞治療製劑之規劃，合理評估是否建立細胞庫系統。</p> <p>細胞庫系統包含種源細胞庫 (master cell bank, MCB) 以及工作細胞庫 (working cell bank, WCB)。如需建立細胞庫，應提供用於建立細胞庫系統之細胞來源及歷史、培養過程、特性鑑定與外來污染物測試結果。</p> <p>細胞庫系統的特性鑑定應包含細胞的生長動力學、族群倍增時間 (population doubling time)、細胞型態、繼代培養細胞滿度或細胞密度、細胞數目、存活率、表現型、基因型 (例如分子指紋 (molecular fingerprinting))、染色體安定性和致瘤性，以及功能評估等。細胞庫系統的品質及特性鑑定測試項目可參考 ICH Q5D 「Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products」和 ICH Q5A(R1) 「Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin」。</p>
<p>(4)種源細胞庫</p> <p>應詳述種源細胞庫的特性，包括：<u>合適的測試來證實細胞的安全性、鑑別、純度及安定性</u>，也應評估有無實施測試以證實下列事項：</p> <p>A.細胞的微生物特性：<u>包括：無菌性、黴漿菌、體外與體內病毒測試</u>。</p> <p>B.檢測種系特異性(species-specific)病毒：<u>對人類細胞應檢驗特定病原，例如：人類免疫缺乏病毒第一型及第二型、A型肝炎病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、巨細胞病毒、人類T細胞白血</u></p>	<p>(1)種源細胞庫：</p> <p>應詳述種源細胞庫的特性，<u>並使用合適的檢測方法以證實細胞的安全性、鑑別、純度及安定性</u>，也應評估<u>是否實施適當檢測以釐清</u>下列事項：</p> <p>A.微生物檢測：<u>無菌性、黴漿菌、以及外來病毒的體內 (in vivo) 與體外 (in vitro) 測試</u>。</p> <p>B.種系特異性 (species-specific) 病毒<u>檢測</u>：<u>對人類細胞應檢驗 (但不限於) 以下特定病原，包括人類免疫缺乏病毒第一型與第二型、A型肝炎病毒、B型</u></p>

病毒第一型與第二型、EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV)、人類腺病毒、B19 微小病毒(parvovirus B19)、人類疱疹病毒第六型、第七型和第八型等。當細胞株與源於牛或豬的成分(例如：血清、血清成分、胰蛋白酶)接觸過後，應對生產之產品實施牛或豬的特定病毒測試。

C.細胞的鑑別：包括：由細胞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。

D.細胞的組成：應鑑定預期的細胞與非預期的細胞之比率。

E.細胞之活性(例如：細胞分泌的物質因子、分化能力、促進血管再生或免疫調節能力等)及細胞分化性(例如：樹突細胞)。

F.染色體安定性：以核型分析 (karyotyping)等方法評估染色體完整性。

G.其他對產品之安全性有影響的過程，包括：

i.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(certificate of analysis, COA)。

ii.種源細胞庫的低溫冷凍、儲存與解凍：提供與細胞密度、冷凍的瓶數、儲存溫度、細胞庫地點等有關的資料。

iii.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。

肝炎病毒、C 型肝炎病毒、巨細胞病毒、人類 T 細胞白血病毒第一型與第二型、EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV)、人類腺病毒、B19 微小病毒 (parvovirus B19)、人類疱疹病毒第六型、第七型和第八型等。若細胞製備過程中曾使用源於牛或豬的試劑成分(血清、血清成分、胰蛋白酶等)，應對該細胞實施牛或豬的特定病毒檢測。

C.細胞鑑別：依細胞的物理或化學特性(亦即表現型、基因型及其他標記)，執行各項檢驗來鑑別所指定的細胞。

D.細胞組成或純度：應提供預期細胞與非預期細胞之比率。

E.細胞活性(例如細胞分泌的物質因子、分化能力、促進血管再生或免疫調節能力等)及細胞分化性(例如樹突細胞)。

F.染色體安定性：以核型分析 (karyotyping) 等方法評估染色體完整性。

G.其他可能影響產品安全性的程序，包括：

a.培養的條件：提供細胞製備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 (certificate of analysis, COA)。

b.種源細胞庫的低溫冷凍、儲存與解凍資訊：提供細胞密度、冷凍的瓶數、儲存溫度、細胞庫地點等相關資料。

c.種源細胞庫經多代培養後，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。

<p>(5)工作細胞庫</p> <p>工作細胞庫可能源自種源細胞庫的一個或多個儲存瓶。<u>如前所述</u>，工作細胞庫須提供確認其特性的資料量，會比種源細胞庫少。<u>例如：已建立兩段式細胞庫系統時</u>，對工作細胞庫應實施下列各項測試：</p> <p>A.無菌性：<u>細菌與黴菌</u></p> <p>B.黴漿菌</p> <p>C.外來病毒物質</p> <p>D.適量的鑑別測試</p> <p><u>如未建立細胞庫系統時</u>，仍應評估生產之細胞有無外來病毒污染之疑慮，<u>例如：當細胞製造過程中，曾使用源於牛或豬的成分(血清、血清成分、胰蛋白酶等)</u>，應對生產之細胞實施牛或豬的外來病毒測試。</p>	<p>(2)工作細胞庫：</p> <p>工作細胞庫可能源自種源細胞庫的一個或多個儲存瓶。<u>若已建立兩段式細胞庫系統</u>，則需提供用以確認工作細胞庫特性的資料量，會比種源細胞庫少，<u>此時</u>對工作細胞庫<u>(至少)</u>應實施下列各項測試：</p> <p>A.無菌性<u>(細菌與黴菌)</u>。</p> <p>B.黴漿菌<u>。</u></p> <p>C.外來病毒物質<u>。</u></p> <p>D.適量的鑑別測試<u>。</u></p>
<p>(二)試劑</p> <p>製程中使用但不列為最終產品一部分的各種成份，稱之為試劑。<u>例如：對細胞生長、分化、選擇、純化或重要製造步驟，所使用之胎牛血清、胰蛋白酶、生長因子、細胞激素、單株抗體、抗生素、培養基與其他成份等</u>。<u>若製造產品所使用試劑導入外來病原時</u>，將會影響最終產品的安全、效價、與純度。</p>	<p><u>二、試劑</u></p> <p><u>於</u>製程中使用但不<u>屬於</u>最終產品一部分的各種<u>成分</u>，稱之為試劑，<u>例如於細胞生長、分化、選擇、純化等重要製造步驟所使用之胎牛血清、胰蛋白酶、生長因子、細胞激素、單株抗體、抗生素、培養基與其他成分等</u>。<u>應對試劑有良好的品質管控，避免於製程中因試劑的使用而導入不純物或外來病原，以確保最終產品的安全、效價、與純度</u>。<u>對製程中所使用試劑應提供以下資訊：</u></p>
<p>1.試劑列表</p> <p>應表列製造產品時所有使用的試劑，包括：<u>加入培養基內的各種成分，並提供各種試劑的下列資訊：</u></p>	<p><u>(一)試劑列表：</u></p> <p>應表列製程中使用的<u>所有</u>試劑，包括加入培養基的各種成分，並<u>就各個試劑</u>提供下列資訊：</p>
<p>(1)製程中所使用的最終濃度</p> <p>(2)賣方/供應商</p> <p>(3)試劑原料</p> <p>當成分源自人類時，應提供成分之品質相關文件，以確保製造細胞治療產品的品質。對各種源自動物的成分，應描述下列事項：<u>來源生物、來源國家、供應商/賣方、及製造階段</u>。如使用餵養細胞株</p>	<p><u>1.製程中使用濃度。</u></p> <p><u>2.賣方/供應商。</u></p> <p><u>3.試劑成分來源：</u></p> <p>當成分源自人類時，應提供該成分之品質相關文件，以確保細胞治療製劑的品質。對各種源自動物的成分，則應描述下列事項：<u>來源生物、來源國家、供應商/賣方及製造階段</u>。如使用餵養細胞株</p>

<p>(feeder cell line)與人類細胞共同培養，應提供餵養細胞之品質相關文件。<u>例如</u>：使用豬來源的產品，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。<u>例如</u>：<u>成分源自反芻動物時</u>，應提供動物來源非源自發生牛海綿狀腦病變(bovine spongiform encephalopathy, BSE)，或有相當風險存在有 BSE 的國家之證明文件。有關 BSE 與其他動物衍生成份之管制，請參照衛生福利部公告。牛或豬來源的特定病毒測試可參考國際相關指引，<u>例如</u>：<u>Guideline on the use of porcine trypsin used in the manufacture of human biological medicinal products</u>；<u>或是</u> <u>Guideline on the use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products</u>。</p>	<p>(feeder cell line) 與人類細胞共同培養，應提供餵養細胞之品質相關文件。<u>若</u>使用豬來源的產品，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。<u>當</u>成分源自反芻動物時，應提供動物來源非源自發生牛海綿樣腦病變 (bovine spongiform encephalopathy, BSE)，或有相當風險存在有 BSE 的國家之證明文件。有關 BSE 與其他動物衍生成份之管制，請參照衛生福利部公告「<u>生物製劑製程中使用動物成分來源之安全管制措施</u>」。牛或豬來源的特定病毒測試可參考國際相關指引，<u>例如</u> <u>EMA 發布之「Guideline on the use of porcine trypsin used in the manufacture of human biological medicinal products」或「Guideline on the use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products」</u>。</p>
<p><u>(4)試劑的品質</u> <u>產品製造使用之試劑</u>，應盡可能採用藥典等級或臨床用等級之試劑，若不可行而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<u>實施</u>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。</p>	<p><u>4.試劑的品質</u>： 應盡可能採用藥典等級或臨床用等級之試劑，若不可行而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<u>經過</u>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。</p>
<p><u>(5)檢驗成績書</u> 應提供檢驗成績書，來證明試劑之品質。檢驗成績書之測試項目應包含安全性測試(無菌試驗、內毒素、黴漿菌與外來物質)、<u>鑑定</u>、功能分析、純度、及不純物等(例如：<u>殘餘溶劑測試</u>)。</p>	<p><u>5.檢驗成績書</u>： 應提供檢驗成績書，來證明試劑之品質。檢驗成績書之測試項目應包含安全性測試(無菌試驗、內毒素、黴漿菌與外來物質)、<u>鑑別</u>、功能分析、純度、及不純物(例如<u>殘餘溶劑測試</u>)<u>等</u>。</p>
<p><u>2.判定各種試劑已從最終產物中移除</u> <u>對偵測</u>最終產品中各種試劑殘餘量，應描述所實施的測試程序。如<u>這些</u>試劑已知或可能具有毒性時，應評估是否<u>應</u>提供確效</p>	<p><u>(二)判定各種試劑已從最終產物中移除</u>： <u>應評估</u>最終產品中各種試劑殘餘量，<u>亦</u>應描述所實施的測試程序。如試劑已知或可能具有毒性時，應提供確效</p>

研究的數據，來證明已從最終產品中移除這些試劑。	研究的數據，來證明已從最終產品中移除這些試劑。
<p>3.其他事項</p> <p>通常避免在製造過程中使用盤尼西林 (penicillin)或其他 β-內醯胺類(beta-lactam) 抗生素，以<u>避免</u>病人產生過敏反應。如必須使用此類抗生素時，應在仿單中加註警語說明製程中使用此類抗生素，<u>來避免使用者可能的敏感性</u>。</p>	<p><u>(三)其他事項：</u></p> <p><u>原則</u>應避免在製造過程中使用盤尼西林 (penicillin) 或其他 β-內醯胺類 (beta-lactam) 抗生素，以<u>防</u>病人產生過敏反應。如必須使用此類抗生素時，應在仿單中加註警語說明製程中使用此類抗生素<u>及可能引起之過敏反應</u>。</p>
<p><u>(三)賦形劑</u></p> <p><u>最終產品之活性成分外的非活性成分，稱為賦形劑，例如：人類血清白蛋白或是二甲基亞砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)等。</u></p> <p><u>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></p>	—
<p>三、細胞產品製造與製程管控</p>	<p><u>貳、製造與製程管控</u></p>
—	<p><u>應對人類細胞治療製劑製造與純化時的各種程序作詳細的描述，並提供製造過程流程圖 (flow chart)，在圖中標示生產與純化各階段步驟流程，及製程中與最終產品的檢測。應就製程關鍵步驟或中間物，設定製程中管控以管理整個製造程序，並說明製程中管控所使用的分析方法、允收標準及檢測結果。分析方法可參考本章第參節之內容。</u></p>
<p><u>(一)細胞之製備</u></p>	<p><u>一、細胞製程</u></p>
<p><u>1.對細胞治療產品製造與純化時所使用的各種程序應作詳細的描述，並供製造流程圖。</u></p>	<p><u>(一)細胞治療製劑製程描述：</u></p>
<p><u>(1)細胞採集及處理程序：應說明採集捐贈者組織/細胞檢體的數量或大小，並描述處理步驟，例如：使用之儀器或酵素分解之流程。由於組織/細胞檢體存在個體間的差</u></p>	<p><u>1.細胞採集及處理程序：</u></p> <p>應說明採集捐贈者組織/細胞檢體的<u>大小或數量</u>，並描述處理步驟，例如使用儀器或酵素分解之流程。由於組織/細胞檢</p>

<p>異，又組織採集部位及大小、酵素分解的試劑配方與作用時間以及人員操作的作業流程，可能影響細胞的完整性與活性，為了確保一次性的採集與分離的細胞，能在製造到最終產品時能符合放行規格，須對細胞檢體的<u>數量或大小</u>設定可接受範圍。</p>	<p>體具個體間差異，又組織採集部位、檢體大小、酵素分解的試劑配方與作用時間以及人員操作的作業流程等皆可能影響細胞的完整性與活性，為了確保一次性的採集與分離的細胞，在製造到最終產品時能符合放行規格，須對<u>捐贈者器官組織/細胞檢體的處理程序訂定標準作業流程</u>，並對組織/細胞檢體的<u>大小或數量</u>設定可接受範圍。</p>
<p>(2)細胞族群的分離與純化：應提供各種細胞選擇或分離所使用的器材，例如：<u>密度梯度</u>、<u>或磁珠激發細胞分選儀</u>(magnetic-activated cell sorting, MACS)等。</p>	<p>2.細胞族群的分離與純化： 應提供<u>篩選</u>或分離<u>細胞</u>時所使用的方式或器材相關資訊，例如密度梯度 (density gradient)、磁珠激發細胞分選儀 (magnetic-activated cell sorting, MACS) 等。</p>
<p>(3)細胞培養：應提供培養條件及批次大小，例如：<u>細胞培養的溫度</u>、<u>時間</u>及<u>培養的最大繼代數</u>，並證明細胞培養程序的一致性及重複性，若有不同，應予說明。亦應提供細胞在培養條件下的細胞生長速率和族群倍增時間，對於細胞的<u>型態</u>和繼代培養時細胞滿度應有所敘述。當細胞培養過程添加生長因子時，須特別<u>考量</u>次細胞族群是否因而獲得生長優勢。</p>	<p>3.細胞培養： 應說明培養條件及批次大小，例如細胞培養的溫度、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，應予說明。亦應說明細胞在培養條件下的細胞生長速率和族群倍增時間，<u>以及描述</u>細胞<u>形態</u>和繼代培養時細胞滿度。於細胞培養過程添加生長因子時，須<u>評估是否有</u>次細胞族群因而獲得生長優勢。</p>
<p>(4)製程時間與中間物儲存：應估算從捐贈者組織或細胞採集至最終細胞採收，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。當細胞注入病人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。</p>	<p>4.製程時間與中間物儲存： 應估算從捐贈者組織或細胞採集至最終細胞採收，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。當細胞注入病人體內前有冷凍處理時，應納入此部分的<u>資訊及各項安定性研究</u>的資料。應記錄細胞採集至最終採收<u>過程中</u>，執行儲存的時間與條件。應採取適當的程序，以確保大量採集時儲存的安定性。</p>
<p>(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</p>	<p>5.細胞修飾： <u>若對</u>細胞<u>作物理性</u>、<u>化學性</u>處理或基因修飾，應<u>敘明</u>處理方法。若細胞經過基因修飾</p>

<p>應<u>須</u>遵循國內外基因治療相關規範。</p>	<p>飾，其基因修飾所用物料之製造與管控應遵循基因治療製劑相關規範。</p>
<p><u>(6)複合性細胞產品</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，<u>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執行確效試驗，以確保細胞培養製程的一致性。</u></p>	<p><u>6.複合性細胞製劑</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，該支架模板若為生物材料，<u>則其降解速率應納入評估，並應對該細胞培養程序執行確效試驗，以確保細胞培養製程的一致性。</u></p>
<p><u>(7)最終採收</u>：應描述最終採收的處理程序。如果經離心處理進行最終細胞採收，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人使用。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。</p>	<p><u>7.最終採收</u>： 應描述最終採收的處理程序。如果<u>以</u>離心處理進行最終細胞採收，應描述其清洗條件及使用的介質。應確定最終採收細胞在調配後有無冷凍處理，或於調配後立即供病人使用。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。</p>
<p><u>2.放射線處理(依製程需求個案考量)</u> 當自體細胞或異體細胞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，<u>但仍保有預期的特性。</u>處理細胞的放射線儀器，必須定期校正。</p> <p><u>3.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，<u>有無</u>包含生長因子或人類血清白蛋白等賦形劑，並指出其來源。</p>	<p><u>(二)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，<u>是否</u>包含生長因子或人類血清白蛋白等賦形劑，並指出其來源。<u>應詳細敘述這些賦形劑的供應商及最終濃度，也應確定最終產品所含細胞密度或濃度。</u></p> <p><u>(三)放射線處理(依製程需求個案考量)</u>： 當自體細胞或異體細胞製劑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，<u>且</u>仍保有預期的特性。處理細胞的放射線儀器，必須定期校正。</p>
<p><u>(二)關鍵製程與製程管控</u> 應於<u>關鍵步驟</u>或中間物，設定製程中管控來管理整個製造程序，並說明製程中管控所使用的分析方法與允收標準。藉由關鍵步驟的管控可確保製程的再現性和最終產品的一致性。</p>	<p><u>二、關鍵步驟與中間物</u>管控 應<u>就</u>關鍵步驟或中間物，設定製程中管控來管理整個製造程序，並說明製程中管控所使用的分析方法與允收標準。藉由關鍵步驟的管控可確保製程的再現性和最終產品的一致性。</p>
<p><u>(三)製程確效</u> 細胞治療產品的製程，應提供確效資料，</p>	<p><u>三、製程確效</u> 應提供<u>細胞治療製劑的製程</u>確效資料，</p>

<p>包含：<u>確效計畫書</u>以及<u>確效結果</u>，以說明製程設計、重要參數及<u>接受標準</u>的合適性。製程中預期的易變因子，例如：<u>細胞來源</u>、<u>試劑供應商</u>或是製程參數變異範圍等，都應納入製程確效中，以驗證製程的耐變性。一般而言，<u>確效資料</u>建議應以數批代表性批次，來驗證各製程所產出之細胞族群的一致性。若製程改變超出預期範圍，則須提出再確效的資料及結果。對於自體細胞產品在製程開發時，可能不會每批次的細胞都能符合產品規格，但須追蹤製程中可能的問題，採取必要的<u>做法</u>改善製程；應分析製程的成功率，並隨著製程的改進提升成功率。</p>	<p>包含確效計畫書以及確效結果，以說明製程設計、重要參數及<u>允收標準</u>的合適性。製程中預期的易變因子，例如細胞來源、試劑供應商或是製程參數變異範圍等，都應納入製程確效中，以驗證製程的耐變性(<u>robustness</u>)。一般而言，<u>於確效時</u>建議應以數批代表性批次來驗證各製程所產出之細胞族群的一致性。若製程改變超出預期範圍，則須提出再確效的資料及結果。自體細胞產品在製程開發時，可能<u>無法</u>每批次的細胞都能符合產品規格，但<u>仍</u>須追蹤製程中可能的問題，採取必要的<u>作法</u>改善製程。應分析製程的成功率，並隨著製程的改進提升成功率。</p>
<p><u>(四)儀器設備</u></p> <p>應表列出製造細胞治療產品時使用的所有儀器設備，例如：<u>細胞分離器材</u>。若有衛生福利部食品藥物管理署核准上市的儀器設備，則可採用此儀器設備製備細胞治療產品。若採用未核准上市的儀器設備，應於製程確效時驗證其儀器設備適用於該製程，以確保所製造的細胞品質。並提供各種儀器設備的下列資訊：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.賣方/供應商 2.品質相關文件 <p>使用的儀器設備，最好具有耐變性，並且須定期校正與維護，確保細胞治療產品檢測結果的一致性。對於製程中用以分析關鍵性參數的儀器(例如：<u>MACS</u>)應執行檢測品質的驗證，亦應有適當的清潔驗證，避免不同細胞治療產品間的交叉污染。</p>	<p><u>四、儀器設備</u></p> <p>應表列出製造細胞治療製劑時使用的所有儀器設備，例如細胞分離器材。可採用<u>經衛生福利部核准上市</u>的儀器設備製備細胞治療製劑；若採用未核准上市的儀器設備，則應於製程確效時驗證其<u>適用性</u>，以確保所製造的細胞製劑品質。<u>另應</u>提供各種儀器設備的下列資訊：</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>(一)賣方/供應商。</u> <u>(二)品質相關文件：</u> <p>使用的儀器設備，最好具有耐變性，並且須定期校正與維護，確保檢測結果的一致性。對於製程中用以分析關鍵性參數的儀器（例如 <u>MACS</u>）應執行檢測品質的驗證，亦應有適當的清潔驗證，避免不同細胞治療製劑間的交叉污染。</p>
<p><u>四、細胞產品的特性分析</u></p>	<p><u>參、分析方法</u></p>
<p>應對最終細胞進行特性分析，例如：<u>確保細胞治療產品安全性的微生物測試</u>、<u>確保產品特性的鑑別測試</u>、<u>純度</u>、<u>效價</u>、<u>存活率</u>、<u>細胞數量/劑量</u>和<u>致瘤性</u>等。</p>	<p><u>品質檢測的目的為驗證製程管控以及批次間一致性，因此，應釐清製程的關鍵參數以及重要細胞特性，並以合適的分析方法進行管控。細胞產品應於各個階段進</u></p>

	<p><u>行適當的品質分析，例如製程中管制或最終產品，分析項目可包括微生物檢測，以及確保細胞特性的鑑別檢測、純度、效價、存活率、細胞數量/劑量和致瘤性等。</u></p>
(一)微生物測試	<u>一、微生物測試</u>
1.無菌測試	<u>(一)無菌測試：</u>
<p>(1)測試方法</p> <p><u>應詳細說明最終產品的無菌試驗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)所述的無菌試驗方法。如採用非藥典測試方法時，應說明此替代測試方式的適當性並提供確效資料。產品製造時若使用抗生素，應確認在進行無菌試驗前，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)進行無菌試驗，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，來評估無菌分析法的效力，以確保產品中殘餘的抗生素，不會影響無菌試驗結果。</u></p>	<p><u>1.測試方法：</u></p> <p><u>應詳細說明使用之無菌試驗方法及試驗結果等資料。檢測方法可參考藥典方法，例如中華藥典「(7001)無菌試驗法」及「(7021)細胞治療產品之微生物檢驗」。執行無菌試驗前(或同時)須進行方法適用性評估，包括培養基效能試驗，以及抑菌性與抑黴菌性確效試驗。若產品製造時使用抗生素，應確認在進行無菌試驗前已將抗生素移除；如抗生素無法移除，應於無菌試驗前先評估殘餘抗生素是否有抑制細菌及黴菌的作用而影響無菌試驗結果。</u></p> <p><u>若考量快速偵測微生物的檢驗方法(例如革蘭氏染色)可能靈敏度不足，以及中華藥典(7001)的無菌試驗法之培養時間至少需14天的限制，可以依照中華藥典(7021)之檢測法，採用如自動血液培養儀器 BACTEC、BacT/ALERT、Rapid Milliflex 等方法。</u></p>
<p>(2)測試時機</p> <p><u>關鍵製造步驟中，應進行例行性製程中無菌試驗。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試驗。應敘述是否以實施製程中的測試，也應依據製造系統，來評估製程中的擬定測試是否適當。</u></p> <p><u>測試結果應符合允收標準(acceptance criteria)，以作為最終產品規格的一部份。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，並在供病人使用前得到測試結果。然而如產品在解凍後會進行其</u></p>	<p><u>2.測試時機：</u></p> <p><u>於關鍵製程步驟例如細胞純化製程、基因改造後、中間物細胞凍存過程或長時間細胞培養時，應進行例行性製程中無菌試驗，並應敘明檢測時機與使用檢測方法。所使用之檢測方法應能確認製劑的無菌性。</u></p> <p><u>如最終產品經冷凍儲存後才使用於人體，應於凍存前對其實施檢測，並在供病人使用前得到檢測結果。然而如最終產品於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</u></p>

<p>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，<u>需重複實施無菌試驗。</u></p> <p><u>(3)產品放行之無菌試驗</u></p> <p><u>A.藥典之無菌試驗法</u></p> <p><u>如果細胞須在取得無菌試驗結果的 14 天前供病人使用時，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，採取樣品實施無菌試驗。放行產品前應檢查培養物。縱使產品以供病人使用，此測試也應持續實施 14 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，應採用(A)48 至 72 小時無菌試驗結果，及(B)快速偵測微生物的檢驗方法，例如：革蘭氏染色呈陰性反應，來作為放行標準。當持續實施的無菌試驗的結果，顯示病人接受的產品受到汙染時，也應詳細敘述將採取的措施，因為此類汙染可能對受試者造成重大的風險。</u></p> <p><u>B.替代之無菌試驗法</u></p> <p><u>若考量快速偵測微生物的檢測方法，例如：革蘭氏染色的靈敏度問題以及藥典的無菌試驗法須至少 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(例如：自動血液培養儀器 BACTEC、BacT/ALERT、Rapid Milliflex 等)的檢驗結果替代藥典的無菌試驗法之檢驗結果。若 BACTEC、BacT/ALERT、Rapid Milliflex 等方法已執行分析方法確效試驗，證明此替代方法使用的合適性，則產品放行測試時，可以上述方法替代藥典方法檢測細胞治療產品之無菌性。然此替代方法再供病人使用前仍應有無菌測試結果，來作為放行標準。</u></p>	<p>時，<u>可能須針對處理後之產品再度執行無菌試驗。</u></p> <p><u>如最終產品需在取得無菌試驗結果前即供病人使用，可使用替代方法確保其快速放行時之無菌性，採用之方法應包括：</u></p> <p><u>(1) 製程中無菌試驗，即在最終採收前 48 至 72 小時，採取樣本實施無菌試驗；(2) 最終產品以快速偵測微生物的檢驗方法檢測，例如革蘭氏染色或其他檢測法；以及 (3) 最終產品以藥典無菌試驗法檢測。採用上述作法時，應以 (1) 製程中無菌試驗於培養 48 至 72 小時之初步結果顯示無微生物生長 (no-growth result)，且 (2) 最終產品的微生物快速偵測結果呈陰性，作為最終產品使用於人體前之接受標準。製程中無菌試驗以及最終產品的藥典無菌試驗仍應持續 14 天以取得無菌試驗結果。若無菌試驗的結果為陽性，則已使用該細胞製劑的病人應有合適的醫療處置，並且應調查導致汙染的原因。</u></p>
<p><u>2.黴漿菌</u></p> <p><u>應確認於偵測到汙染的最佳時機點，對產品實施黴漿菌測試，例如：在培養基匯集</u></p>	<p><u>(二)黴漿菌：</u></p> <p><u>黴漿菌汙染有數種可能的來源，其中兩種主要的來源為培養時使用之動物血清</u></p>

<p><u>(confluence)但尚未實施沖洗時。應對細胞或上清液實施此測試。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，應測試製程中的黴漿菌。當細胞治療產品之貯架期有限，致培養基為基礎的培養基培養法(culture method)以及指示細胞培養法(indicator cell culture method)為放行測試在實施上不可行時，可以接受以聚合酶鏈鎖反應(PCR)為基礎的黴漿菌分析，然應執行確效試驗來證明所使用的聚合酶鏈鎖反應測試法，有足夠的敏感度與精確度。</u></p> <p><u>另可參考本署公告之「生物藥品檢驗基準III」。</u></p>	<p>產品及培養場所的環境，特別是開放式的培養系統。<u>應於可偵測到污染的最佳時機實施黴漿菌檢測，例如在培養基匯集但尚未實施沖洗時。此檢測應對細胞及（或）上清液實施（視檢測時機點而定）。</u>在長期的培養程序中，應實施製程中黴漿菌檢測。<u>如最終產品須快速放行供病人使用，實施以培養基為基礎的直接培養法以及指示細胞培養法為放行檢測 (release testing) 並不可行時，可以聚合酶鏈反應 (PCR) 作為基礎的黴漿菌檢測，同時應提供數據證明所使用的聚合酶鏈反應檢測法具有足夠的敏感度與專一性。請參照中華藥典「(7009.1) 以核酸擴增技術檢測黴漿菌之分析方法確效指引」提供適當確效報告。</u></p>
<p><u>3.外來病原測試</u></p>	<p><u>(三)外來病原測試：</u></p>
<p><u>(1)體外病毒測試</u></p> <p>應在種源細胞庫及最終產品，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)。</p>	<p><u>1.體外(in vitro)病毒檢測：</u></p> <p><u>當使用細胞庫系統時，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。此檢測應將待測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，視檢測樣本的來源物種 (species of origin) 而定。此檢測應包括製造時所使用之同種和同組織型的單層細胞，及易受人類病毒感染的人源或非人源靈長類動物細胞株。另外，此檢測應包含測量有無致細胞病變病毒及附血性病毒 (cytopathic and hemadsorbing viruses)。</u></p>
<p><u>(2)體內病毒測試</u></p> <p>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(suckling mice)，及雞胚胎蛋內的方式實施。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。</p>	<p><u>2.體內(in vivo)病毒測試：</u></p> <p><u>當使用細胞庫系統時，應對種源細胞庫實施體內病毒分析。此類測試分析應將待測樣本接種至成鼠與乳鼠 (suckling mice)，及雞胚胎蛋內的方式實施。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</u></p>

<p>(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，實施特定外來病毒的測試，<u>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。測試人類病毒性病原可用聚合酶鏈鎖反應為基礎的測試系統。應測試的人類病毒性病原，可參考附件表格「人類細胞治療產品相關的特殊傳染病控管」，及視情況而定的其他病原。</u></p>	<p>受測動物有無出現疾病。</p> <p>3.對特定<u>來源</u>物種實施特定外來病毒之測試 應於製造的各個階段（<u>例如細胞庫、最終產品</u>），實施特定外來病毒的測試，<u>並明確敘述使用的測試方法。使用人類細胞作為治療製劑，應對各種人類病原進行測試。測試人類病毒性病原可用聚合酶鏈鎖反應為基礎的測試系統。應測試的人類病毒性病原，可參考「人類細胞治療製劑捐贈者合適性判定基準」，並視情況制定其他檢測病原項目。此外，應評估生產之細胞有無外來病毒污染之疑慮，例如於細胞製造過程中，曾使用源於牛或豬的成分（血清、血清成分、胰蛋白酶等）時，應對生產之細胞實施牛或豬的外來病毒測試。</u></p>
<p>(二)鑑別 應依據細胞族群以及來源鑑別其細胞基因型以及表現型。細胞表現型可用適當且經確效的生物標記來進行分析，例如：<u>細胞抗原、生物化學活性等。對於附著性細胞可以細胞型態來鑑別。對於異體來源細胞的鑑別分析，應包含組織相容性標記 (histocompatibility markers)以及基因多型性 (genetic polymorphisms)分析。對於複合性細胞治療產品，非細胞之組成(例如：<u>支架等</u>)也應根據其原料特性執行鑑別測試。</u></p>	<p><u>二、鑑別</u> 應依據細胞族群以及來源鑑別其細胞基因型以及表現型。細胞表現型可用適當且經確效的生物標記來進行分析，例如細胞抗原、生物化學活性等。對於附著性細胞可以細胞<u>形態</u>來鑑別。對於異體來源細胞的鑑別分析，應包含組織相容性標記 (histocompatibility markers) 以及基因多型性 (genetic polymorphisms) 分析。對於複合性細胞治療<u>製劑</u>，非細胞之組成（例如支架等）也應根據其原料特性執行鑑別測試。</p>
<p>(三)純度 細胞治療產品中與療效相關之特定的細胞族群及其活細胞數目直接影響療效與安全性，因此<u>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</u>，應列入細胞治療產品放行規格中，並訂定可以接受之標準。若為幹細胞治療產品，應檢測其細胞分化比例。</p>	<p><u>三、純度</u> <u>(一)細胞分群比例：</u> 細胞治療製劑中與療效相關之特定細胞族群及其活細胞數目直接影響療效與安全性，因此<u>應將</u>效能相關的細胞族群、其他<u>非預期細胞</u>、活細胞/死細胞比例<u>等</u>列入細胞治療<u>製劑</u>放行規格中，並訂定<u>允收</u>標準。若為幹細胞治療製劑，應檢測其細胞分化比例。</p>

<p><u>1.熱原性/內毒素</u></p> <p>可用 <u>Limulus Amebocyte Lysate (LAL) assay</u> 分析法，來測量內毒素以<u>替代熱原試驗法</u>。必要時，應證實所使用的 <u>LAL 內毒素分析法與熱原試驗法具有同等的效度</u>。非經腸道給予的<u>產品</u>，建議內毒素的上限為 5 EU/公斤體重/小時；而以椎管內 (intrathecal) 注射的<u>產品</u>，內毒素的上限較低，為 0.2 EU/公斤體重/小時。放行測試的允收標準，應以製程管控的分析資料為依據，來訂定合理的範圍。</p>	<p><u>(二)熱原性/內毒素：</u></p> <p>可用 <u>蠶試劑分析法 (Limulus Amebocyte Lysate assay, LAL assay)</u> 來測量內毒素。非經腸道給予的<u>細胞製劑</u>，建議內毒素的<u>允收</u>上限為 5 EU/公斤體重/小時；而以椎管內 (intrathecal) 注射的<u>細胞製劑</u>，<u>可接受的</u>內毒素上限較低，為 0.2 EU/公斤體重/小時。放行測試的允收標準，應以製程管控的分析資料為依據，來訂定合理的範圍。</p>
<p><u>2.製程相關不純物</u></p> <p>應測試對人類細胞治療產品實施的<u>純度</u>，包括：<u>製造時使用的胜肽、蛋白質及試劑</u>，例如：<u>細胞激素、生長因子、抗體及血清等殘留量的分析</u>。可參閱 ICH Q3 「<u>Impurities</u>」。</p>	<p><u>(三)製程相關不純物：</u></p> <p><u>應檢測製程中使用之試劑殘留量</u>，例如胜肽、細胞激素、生長因子、抗體及血清等。</p>
<p><u>3.細胞相關不純物</u></p> <p>細胞治療<u>產品</u>會有細胞來源的不純物，例如：<u>產品本身的細胞聚集、死亡細胞、細胞降解的碎片、未預期的細胞表現型等</u>。<u>此部分應於製程確效中</u>，證明細胞相關不純物之組成的一致性，對於有安全疑慮的不純物，應於放行測試時檢測其含量，並訂定允收標準予以控管。</p>	<p><u>(四)細胞相關不純物：</u></p> <p>細胞治療<u>製劑</u>會有細胞來源的不純物，例如<u>製劑本身的細胞聚集 (aggregate)</u>、死亡細胞、細胞降解的碎片、未預期的細胞表現型等。應於製程確效中，證明細胞相關不純物組成的一致性，對於有安全疑慮的不純物，應於放行測試時檢測其含量，並訂定允收標準予以控管。</p>
<p><u>(四)效價</u></p> <p>細胞治療<u>產品</u>的效價，可由臨床試驗結果來提供支持性證據，其應有<u>細胞活性與臨床療效間的關連性</u>。效價測試可以納入產品放行、安定性試驗和比較性試驗中。根據 ICH Q6B 「<u>Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria For Biotechnological/ Biological Products</u>」，效價分析應至少包含一個定量分析方法，且這些分析方法應經過方法確效。</p>	<p><u>四、效價</u></p> <p>細胞治療<u>製劑</u>的效價，可由臨床試驗結果<u>(應有細胞活性與臨床療效間的關聯性)</u>來提供支持性證據。<u>可將</u>效價測試納入產品放行、安定性試驗和比較性試驗中。根據 ICH Q6B 指引「<u>Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria For Biotechnological/ Biological Products</u>」，效價分析應包含至少一個定量分析方法，且這些分析方法應經過方法確效。</p>
<p><u>1.生物性測試</u></p> <p>生物性測試需要<u>在活的生物系統</u>，來評估</p>	<p><u>(一)生物性測試：</u></p> <p>生物性測試需要<u>利用</u>活的生物系統來評</p>

<p>細胞治療<u>產品</u>的效價，<u>其</u>可以使用活體動物、體外器官或組織/<u>細胞</u>的<u>培養系統</u>中，<u>去</u>執行生物性測試。</p>	<p>估細胞治療<u>製劑</u>的效價，可以使用活體動物、體外器官或組織/<u>細胞</u>培養系統執行生物性測試。</p>
<p><u>2.非生物性測試</u></p> <p>由於細胞治療<u>產品</u>特性的複雜度，和目前分析技術的限制，<u>欲</u>發展適合的定量分析方法來執行效價測試有其困難度時，<u>則</u>可以非生物性測試，來進行細胞治療產品的放行測試。此非生物性測試所分析的細胞參數，應能反應細胞治療<u>產品</u>特有的生物活性，而此生物活性應與臨床療效或效價有良好的關聯性。</p>	<p><u>(二)非生物性測試：</u></p> <p>由於細胞治療<u>製劑</u>特性的複雜度和現有分析技術的限制，<u>如</u>發展適合的定量分析方法來執行效價測試有其困難度時，可以非生物性測試作為細胞治療製劑的放行測試。此類非生物性測試所分析的細胞參數，應能反應出細胞治療<u>製劑</u>特有的生物活性，而此生物活性應與臨床療效或效價有良好的關聯性。</p>
<p><u>3.多重測試</u></p> <p>當一個分析方法<u>無法</u>支持產品的效價時，例如：<u>細胞治療產品非常複雜而無法</u>訂定其作用機轉、細胞治療<u>產品</u>具多個活性成分或多個生物活性、或生物性測試不可確效(例如：<u>不可定量、不耐變或缺乏精確度</u>)，<u>則</u>需以多個測試方法來互補測試方法之不足，<u>並且</u>多重分析各測試結果來評估細胞治療<u>產品</u>的效價。</p>	<p><u>(三)多重測試：</u></p> <p><u>若無法以</u>單一分析方法支持產品效價時，例如細胞治療<u>製劑</u>複雜<u>難</u>訂定作用機轉、細胞治療<u>製劑</u>具多個活性成分或多<u>種</u>生物活性、或生物性測試<u>難執行</u>確效(不可定量、不耐變或缺乏精確度)<u>時</u>，須以多個測試方法來互補測試方法之不足，<u>並藉</u>多重分析各測試結果來評估細胞治療<u>製劑</u>的效價。</p>
<p><u>(五)存活率</u></p> <p>1.應於產品放行測試及安定性試驗中，<u>測</u>試細胞存活率，<u>制定</u>存活率的允收標準，應依照廠商批次生產紀錄、安定性試驗結果、<u>使用</u>於臨床前動物試驗、臨床批次的<u>安全性</u>及有效性結果來訂定。</p> <p>2.對人類細胞治療<u>產品</u>來說，<u>可</u>被接受的最低存活率為70%。如未能達到此標準，則應提供數據，<u>來</u>證明死亡細胞與細胞碎片，<u>並</u>不會影響施予<u>產品</u>的安全性與療效，以支持較低的<u>存活率</u>的規格。</p>	<p><u>五、存活率</u></p> <p>應於產品放行測試及安定性試驗中<u>測</u>試細胞存活率。<u>存活率</u>的允收標準應依照廠商批次生產紀錄、安定性試驗結果，<u>以及</u>使用於臨床前動物試驗、臨床<u>試驗</u>批次的<u>安全</u>及有效性結果訂定。</p> <p>人類細胞治療<u>製劑</u>之可接受最低<u>細胞</u>存活率為70%。如未能達到此標準，則應提供數據證明死亡細胞與細胞碎片並不會影響產品的安全性與療效，以支持較低存活率<u>之</u>規格。</p>
<p><u>(六)細胞數量/劑量</u></p> <p>產品測試和放行條件中，應包括：產品中存活細胞、有效細胞的最低數目；也應記載<u>是否已經制定</u>臨床使用時，<u>容許</u>植入的<u>最大劑量</u>，以及此劑量的制訂依據。</p>	<p><u>六、細胞數量/劑量</u></p> <p>產品測試和放行條件中，應包括產品中存活細胞、有效細胞的最低數目；也應<u>說明</u>臨床使用時容許<u>之</u>最大劑量，以及此劑量的制訂依據。</p>

<p><u>(七)致瘤性</u></p> <p>當細胞治療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。幹細胞治療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，或純化步驟無法有效移除未分化之細胞，<u>這些</u>未分化的幹細胞或未分化完全的細胞植入體內，有潛在的致瘤性風險。因此細胞經由細胞培養程序或於最終細胞培養代數時，應評估其染色體完整性及致瘤性。請參考 ICH Q5D(R1) 「Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products」。</p>	<p><u>七、致瘤性</u></p> <p>細胞治療製劑在體外繼代培養時，可能導致基因的不穩定性，而產生致瘤性。幹細胞治療製劑進行細胞擴增或分化時，其分化的效率無法達到百分之百，或純化步驟無法有效移除未分化之細胞時，<u>若</u>未分化的幹細胞或未分化完全的細胞<u>隨細胞製劑</u>植入體內，會有潛在的致瘤性風險。因此細胞於細胞培養程序或最終細胞培養代數時，應評估其染色體完整性及致瘤性。請參考 ICH Q5D <u>指引</u> 「Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products」。</p>
<p><u>五、最終產品的放行測試</u></p>	<p><u>肆、最終產品的特性分析及放行測試</u></p>
<p><u>(一)</u>應以表格方式列出所擬定的最終產品規格，內容應包括：<u>測試項目、測試方法及允收標準。測試項目應包括：微生物測試、鑑別、純度、效價、細胞存活率等；測試方法須經過分析方法確效並提供方法確效之資料；允收標準係指所述測試結果的數值限值或範圍，此允收標準是根據研發過程的批次生產紀錄、安定性試驗結果、使用於臨床前動物試驗、臨床試驗批次的安全及有效性結果來訂定。</u></p> <p><u>(二)</u>依製造過程而定，在某些情況下，<u>每劑產品</u>可視為單一批號。在產品用於病人前，應取得最終產品放行測試的結果。若在用於病人前細胞治療產品無法取得完整的放行試驗結果(例如：<u>藥典的無菌試驗法結果</u>)，製造商應清楚指出在產品放行前無法取得結果的測試項目，應提供因應方案，例如：<u>利用其他替代測試方法檢測最終產品，且應描述使用於人體之後，如有不符合規格之允收標準時的通報過程。</u></p> <p><u>(三)</u>放行測試之分析方法應執行方法確效，</p>	<p><u>最終產品之定義為細胞經調配後充填於容器包裝系統以施用於病人的細胞治療製劑成品。應對最終產品進行完整特性分析，例如確保細胞治療製劑安全性的微生物測試、確保製劑特性的鑑別測試、純度、效價、存活率、細胞數量/劑量與致瘤性等，並依據完整特性分析所得之細胞特性資料，訂定最終產品之常規放行測試規格。</u></p> <p>應以表格方式列出所擬定的最終產品規格，<u>並對每批最終產品實施放行檢測。前述表格內容應包含檢測項目、檢測方法及允收標準。其中檢測項目應包括微生物測試、鑑別、純度、效價、細胞存活率等；檢測方法須經過分析方法確效並提供方法確效之資料；允收標準係指所述檢測結果的數值限值或範圍，且為根據研發過程的批次生產紀錄、安定性試驗結果、使用於臨床前動物試驗及臨床試驗批次的安全及有效性結果而訂定。</u></p> <p>依製造過程而定，在某些情況下，<u>單劑細胞治療製劑</u>可視為單一批號。在細胞治療製劑施用於病人前，應先取得最終產品放行測試的結果。若<u>無法在製劑施用於病人前</u>取得完整的放行試驗結果(例如<u>藥典無菌試驗尚未完成</u>)，製造商應清楚指出在產品放行前<u>尚</u>無法取得結果的測試項目，並提供因應方案，例如利用其他替代測試</p>

<p>以確認該方法能確切分析出該細胞治療產品之特性。通常可利用試驗設計來同時探討若干種確效指標，例如：<u>專一性、線性、偵測極限值、準確度以及精密度等</u>，以對分析方法之能力提供完整而全面的訊息。方法確效相關資訊請參考<u>89年6月公告「現行藥品優良製造規範—分析確效作業指導手冊」</u>。</p>	<p>方法檢測最終產品，且應描述<u>在</u>使用於人體之後，如有不符合規格允收標準時的通報<u>程序</u>。</p> <p>放行測試之分析方法應執行方法確效，以確認該方法能確切分析出該細胞治療<u>製劑</u>之特性。通常可利用試驗設計來同時探討若干種確效指標，例如<u>專一性、線性、偵測極限值、準確度以及精密度等</u>，以對分析方法之能力提供完整而全面的<u>資訊</u>。方法確效相關資訊請參考「現行藥品優良製造規範—分析確效作業指導手冊」。</p>
<p><u>六、批次分析結果</u></p>	<p><u>伍、批次分析</u></p>
<p>由於細胞或組織來源的差異性和製程過程的複雜性，為了驗證製程的耐變性(robustness)和製程生產出的細胞治療產品的一致性，需要<u>提供至少三個確效批次的批次分析結果來證實</u>。</p>	<p><u>應以表格方式呈現各批次的分析結果，並比對評估批次間品質的變異狀況，以驗證不同批次間人類細胞治療製劑之製程一致性</u>。由於細胞或組織來源的差異性和製程的複雜性，為了驗證製程的耐變性和製程生產出的細胞治療<u>製劑</u>的一致性，<u>須</u>提供至少三個確效批次的批次分析結果<u>以為證實</u>。</p>
<p><u>七、參考細胞標準品</u></p>	<p><u>陸、參考細胞標準品</u></p>
<p>細胞治療產品所訂定的製程中的<u>管控</u>和最終產品檢測規格可<u>參照</u>適合的參考細胞標準品。此參考細胞治療產品用於確保製程和測試方法的一致性，<u>並且也</u>驗證整個製造系統的適用性。參考細胞標準品的製備需有良好的控管，並且符合所有中間物和最終產品的檢測標準。此外，參考細胞治療產品需要詳細鑑別，以確認其具有一定效價、品質和安定性。若使用細胞庫系統時，當有更新細胞庫系統時，<u>須</u>進行一系列鑑別分析去比較更新前後的細胞庫之間是否有顯著差別。</p>	<p><u>為</u>細胞治療<u>製劑</u>所訂定的製程中<u>管控</u>和最終產品檢測規格可<u>採用</u>適合的參考細胞標準品。此參考細胞標準品用於確保製程和測試方法的一致性，<u>以及</u>驗證整個製造系統的適用性。參考細胞標準品的製備需有良好的控管，並且符合所有中間物和最終產品的檢測標準。此外，參考細胞標準品需要詳細鑑別，以確認其具有一定效價、品質和安定性。若使用細胞庫系統<u>並進行更新</u>時，<u>須</u>執行一系列鑑別分析去比較更新前後細胞庫之間是否有顯著差別。</p>
<p><u>八、容器密封系統</u></p>	<p><u>柒、容器封蓋系統</u></p>
<p>應有容器與封蓋對於細胞治療產品之合適性評估測試，例如：<u>吸附、滲出物、生物測試和儲存期限中容器封蓋系統完整性之試驗</u>等，並應提供容器及封蓋的規格、檢驗成績</p>	<p><u>應提供容器封蓋系統之描述，含直接包材包裝中每個組件的結構、材料說明及其規格。也應提供容器封蓋系統滅菌程序之資訊。若使用衛生福利部核准之容器作</u></p>

<p><u>書與供應商資訊。</u></p>	<p><u>為製劑之容器封蓋系統，應提供許可證字號。另建議評估容器封蓋系統與製劑之相容性(compatibility)。</u></p>
<p><u>九、安定性試驗</u></p>	<p><u>捌、安定性試驗</u></p>
<p>對於最終產品、所有於製程中<u>預計會經過儲放的中間產物以及開封後的產品</u>，皆應訂定儲存期限，且應有安定性試驗數據加以支持。應評估安定性分析方法，以判定其作為產品安定性指標的適當性。<u>此部分詳細的資料，可參閱 ICH Q5C 「Stability Testing of Biotechnological/ Biological Products」。</u></p>	<p>對於最終產品、所有於製程中預計會經過儲放的中間產物以及開封後的<u>製劑</u>，皆應訂定<u>儲存條件以及</u>儲存期限，且應有安定性試驗數據加以支持。安定性分析方法<u>應經過評估</u>，以判定其作為安定性指標的適當性。<u>詳細解說建議</u>可參閱 ICH Q5C 指引「Stability Testing of Biotechnological/ Biological Products」。</p>
<p><u>(一)製程中的安定性測試</u> 細胞經低溫冷凍保存時，應制訂安定性計畫及測量<u>前述</u>的各項參數，以確保產品於低溫冷凍保存期間可保持安定。須對<u>產品</u>在冷凍前及解凍後進行分析比較。<u>產品</u>在細胞低溫冷凍保存等階段，也應在適當時段實施安定性測試。</p>	<p><u>一、製程中安定性測試</u> 細胞<u>製劑於製程中</u>需經低溫冷凍保存時，應制訂安定性計畫並測量<u>低溫冷凍保存</u>的各項參數，以確保<u>其</u>於低溫冷凍保存期間可保持安定。須在<u>其</u>冷凍前及解凍後進行分析比較。<u>至於</u>在低溫冷凍保存<u>期間</u>等階段，也應在適當時段實施安定性測試。</p>
<p><u>(二)最終產品的安定性測試</u> 從調配至病人使用期間，應提供數據證明產品可保持安定，以建立有效期限。<u>產品應在於適當的溫度與所預定儲存期限的時間點來進行測試</u>。如果需由從製造地點運送<u>產品</u>至臨床試驗地點時，應敘述<u>其</u>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<u>其</u>擬定的運送條件下，能保持<u>完整性、無菌性與活性</u>。</p>	<p><u>二、最終產品安定性測試</u> 從<u>細胞製劑</u>調配至病人使用期間，應提供數據證明產品可保持安定，以建立有效期限。應<u>對存放</u>於適當溫度之<u>細胞製劑</u>在預定儲存期限的時間點進行測試。如果需將<u>細胞製劑</u>由製造地點運送至<u>儲存或使用</u>地點，應敘述運送時間與條件(亦即運送的包裝與溫度)。應有適當的安定性計畫，來確定產品在擬定的運送條件下，能保持<u>細胞存活率、活性與無菌性</u>。</p>
<p><u>十、其他議題</u></p>	<p><u>玖、其他議題</u></p>
<p><u>(一)含有經過基因改造的細胞治療產品</u>，其管控應遵循基因治療相關規定。</p>	<p><u>一、經基因修飾的細胞治療製劑</u> 含有經過基因修飾的細胞治療<u>製劑</u>，其管控應遵循基因治療<u>製劑</u>相關規範。</p>
<p><u>(二)複合性細胞治療產品</u></p>	<p><u>二、複合性細胞治療製劑</u></p>
<p><u>1.複合性細胞治療產品</u>除了含有細胞外，亦可含有非細胞的成分，例如：<u>生物材料、</u></p>	<p><u>(一)複合性細胞治療製劑</u>除了含有細胞外，<u>其</u>非細胞的成分，例如生物材料、</p>

<p>模具、支架、生物活性分子等，<u>此非細胞的成分可提供支持性支架、適合細胞治療產品生長之環境，或生物訊息傳遞訊號等功能。</u>例如：非細胞的成分未經核可上市，<u>則需提供其完整的製造管制資料與非臨床試驗資料，以證明其品質與安全。</u></p>	<p>模具、支架、生物活性分子等，可<u>作為</u>支持性支架、<u>提供</u>適合細胞治療製劑生長之環境，或生物訊息傳遞訊號等功能。<u>若非細胞成分未經核可上市，須</u>提供該成分完整的製造管制資料與非臨床試驗資料，以證明其品質與安全。</p>
<p>2.複合性細胞治療<u>產品</u>的鑑別，可能因細胞和非細胞成分的混合過程而難以<u>區別</u>，故可對複合性細胞治療<u>產品</u>個別的<u>成分</u>，進行有<u>適切</u>的特性分析，並且建立鑑別方法。例如：<u>非細胞的成分能提供細胞生長或對細胞產生特定功效，則須提供相關資料證明。</u>另外，非細胞的成分亦有可能會<u>改變細胞週邊的環境或刺激細胞訊息傳遞，而改變細胞的分化或功能，故應驗證非細胞成分對細胞功能和特性的影響。</u>例如：</p> <ol style="list-style-type: none"> (1)非細胞成分或其滲出物是否有毒性，影響細胞生長或預期之功能。 (2)非細胞成分的結構特性，例如：拓撲結構(topography)、介面化學(surface chemistry)和強度(strength)等，對於細胞的支持、存活率、生長或其他功能特性的影響。 (3)生物相容性分析，確認非細胞成分對於整個細胞治療<u>產品</u>的系統性影響。例如：<u>預期的細胞分化狀態、基因形態或功能的影響。</u> (4)應驗證非細胞成分的釋放動態或分解速率，<u>其有達到預期的效果。</u> 	<p>(二)複合性細胞治療<u>製劑</u>的鑑別，可能因細胞和非細胞成分的混合過程而難以<u>達成</u>，故可對複合性細胞治療<u>製劑</u>的個別成分，進行<u>適切</u>的特性分析，並且<u>據以</u>建立鑑別方法。非細胞成分<u>可能影響</u>細胞生長或對細胞產生特定功效，<u>亦或改變細胞週邊的環境或刺激細胞訊息傳遞，而改變細胞的分化或功能等，此情形下須提供相關資料</u>驗證非細胞成分對細胞功能和特性的影響。例如：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.非細胞成分或其滲出物是否有毒性，影響細胞生長或預期之功能。 2.非細胞成分的結構特性，例如拓撲結構 (topography)、介面化學 (surface chemistry) 和強度 (strength) 等，對於細胞的支持、存活率、生長或其他功能特性的影響。 3.生物相容性分析，確認非細胞成分對於整個細胞治療<u>製劑</u>的系統性影響，例如預期的細胞分化狀態、基因形態或功能的影響。 4.應驗證非細胞成分的釋放動態或分解速率<u>符合</u>預期的效果。
<p>3.如果受限於某些複合性產品的特質，<u>致其結構/功能性分析有所困難時(例如：數量少的自體細胞)</u>，可以考慮以相同特性的細胞成分與相同的非細胞成分組合而成的複合性產品為模式來探討其品質。</p>	<p>(三)受限於某些複合性產品的特質，其結構<u>或</u>功能性之分析有所困難時（例如自體細胞<u>數量有限</u>），可以考慮以<u>具</u>相同特性的細胞成分與相同的非細胞成分組合而成的複合性產品為模式來探討其品質。</p>
<p>(三)追蹤系統 細胞治療<u>產品</u>使用於人體時，有關病人、</p>	<p><u>三、</u>追蹤系統 細胞治療<u>製劑</u>使用於人體時，有關病</p>

<p>產品及使用物料的追蹤是必要的，如此才能監控產品的安全性和有效性。一般而言，這樣的連結可分為兩個層次：一為捐贈者與產品間的<u>連結</u>，另一則為產品與接受者間的<u>連結</u>，以建立捐贈者與接受者間的完整追蹤系統。</p>	<p>人、<u>製劑</u>及使用物料的追蹤是必要的，如此才能監控<u>細胞治療製劑</u>的安全性和有效性。一般而言，這樣的連結可分為兩個層次：一為捐贈者與產品間的<u>關聯資訊</u>，另一則為產品與接受者間的<u>關聯資訊</u>，以建立捐贈者與接受者間的完整追蹤系統。</p>
<p><u>(四)產品相當性</u></p> <p>在研發過程中，細胞治療產品可能有製程變更的情況。基於此類產品的複雜性，在各研發階段的<u>產品</u>評估是十分重要的，尤其是進入臨床試驗之後。在樞紐性臨床試驗期間，無論是製程和最終產品都不應有所變更。用於臨床試驗的<u>產品</u>，應執行足夠的特性分析，以供證明製程一致性。臨床試驗批次如有涉及製程變更，應探討批次間是否具<u>相當的品質</u>，而一旦無法以品質及非臨床試驗加以說明產品<u>相當性</u>時，便必須以臨床數據來佐證。</p>	<p><u>四、比較性試驗</u></p> <p>在研發過程中，細胞治療<u>製劑</u>可能有製程變更的情況。基於此類<u>製劑</u>的複雜性，在各研發階段的評估是十分重要的，尤其是進入臨床試驗之後。在樞紐性臨床試驗期間，無論是製程或最終產品都不應有所變更。用於臨床試驗的<u>細胞治療製劑</u>，應執行足夠的特性分析，以證明製程一致性。臨床試驗批次如有涉及製程變更，應探討批次間是否<u>品質相當</u>，一旦無法以品質及非臨床試驗說明產品<u>相當或具可比性 (comparable)</u>時，便必須以臨床數據來佐證。</p>
<p>第三章 非臨床試驗</p>	<p>第三章 非臨床試驗</p>
<p>非臨床試驗(藥理及安全性試驗)的目標以<u>產品的活性、安全與療效為主</u>，雖然<u>一般藥品的藥理及安全性試驗模式及設計</u>，並不完全適用於細胞治療產品，但是，細胞治療產品皆應以個案為考量，應盡量提供藥理及安全性試驗的資料及評估。應於適當的動物模式進行非臨床試驗，<u>主/次藥效學試驗</u>如果沒有適當的動物模式，經過合理說明的情況下，可採以體外試驗所獲得的實驗數據為主。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非臨床部分的評估。非臨床試驗的試驗產品組成成分、特性、給藥途徑及劑量，皆應能代表申請查驗登記的<u>產品</u>。</p>	<p>非臨床試驗(藥理及安全性試驗)的目標以<u>評估細胞治療製劑</u>的活性、安全與療效為主。雖然<u>細胞治療製劑多以個案為考量</u>，<u>一般藥品的藥理及安全性試驗模式及設計</u>，對細胞治療製劑而言未必完全適用，但是，仍應盡量提供藥理及安全性試驗的資料及評估。<u>細胞治療製劑</u>應於適當的動物模式進行非臨床試驗，如果沒有適當的動物模式<u>可進行主/次藥效學試驗</u>，經過合理說明，可以體外試驗所獲得的實驗數據為主。若其他類似產品已有人體使用經驗，在製劑間具有品質連結性之前提下，亦可以<u>類似製劑之臨床安全及療效報告或臨床文獻(例如經 peer-reviewed 之期刊)</u>，做為評估特定活性、安全與/或療效的參考依據。非臨床試驗所使用試驗產品之組成成分、特性、給藥途徑及劑量，皆</p>

	應能代表申請查驗登記的 <u>細胞治療製劑</u> 。
<u>一、藥理試驗</u>	<u>壹、藥理試驗</u>
<u>(一)主藥效學試驗</u> 應依照臨床宣稱的適應症選擇適當的疾病動物模式來進行，如果沒有適當的動物模式，則以體外試驗取代，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 <u>適當</u> 的有效劑量。	<u>一、藥效學試驗(Primary pharmacodynamics)</u> 應依照臨床宣稱的適應症選擇適當的疾病模式 (<u>disease model</u>) 來進行，如果沒有適當的動物模式，則以體外 (<u>in vitro</u>) 試驗 <u>為主</u> ，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 <u>恰當</u> 的有效劑量。
<u>(二)次藥效學試驗</u> 細胞 <u>產品</u> 亦可能因為分佈至目標以外的其他器官/組織， <u>或分泌其他生物活性的物質</u> ，或作用到非預期產生作用之標靶器官，而造成非預期的生理作用，這些可能性皆應於 <u>適當的動物</u> 模式來評估。	<u>二、次藥效學試驗(Secondary pharmacodynamics)</u> 細胞 <u>治療製劑</u> 可能會因為分佈至目標以外的其他器官/組織、 <u>分泌其他具生物活性的物質</u> 或作用到非預期產生作用之標靶器官，而造成非預期的生理作用，這些可能性皆應以 <u>適當的體外或體內</u> 模式來評估。
<u>(三)安全性藥理試驗</u> 試驗的需要與否依個案而定。某些細胞的特性或移植部位，可能會影響重要器官的生理功能。	<u>三、安全性藥理試驗(Safety pharmacology)</u> 試驗的需要與否依個案而定。某些細胞的特性或移植部位，可能會影響重要器官的生理功能， <u>因此須依個案情況判斷安全性藥理試驗的必要性及需執行的試驗項目</u> 。
<u>(四)細胞的動力學、遷移及持續性</u> 一般小分子藥動學探討的吸收、分佈、代謝、排泄研究，並不完全適用於 <u>細胞治療產品</u> 。但是，仍應探討細胞進入體內後的表現、組織分佈、存活率、持續性、傳輸等特性的 <u>變化</u> 。 <u>建議</u> 使用小型動物會較大型動物容易偵測細胞在體內的 <u>分佈狀況</u> 。	<u>四、細胞的動力學(Kinetics)、遷移(Migration)及持續性(Persistence)</u> 一般小分子藥動學探討的吸收、分佈、代謝、排泄 (<u>ADME</u>) 研究，並不完全適用於 <u>人類細胞治療製劑</u> 。但是，仍應探討細胞進入體內後的表現、組織分佈、存活率、持續性、傳輸等特性。 <u>一般而言</u> ，使用小型動物會較大型動物容易偵測細胞在體內的 <u>分佈狀況</u> 。
<u>(五)交互作用</u> 建議監測細胞治療 <u>產品</u> 之細胞或 <u>週邊</u> 組織與非細胞的 <u>結構物</u> 及其他生物活性物質間的交互作用，也應檢測細胞治療 <u>產品</u> 是否	<u>五、交互作用</u> 建議監測細胞治療 <u>製劑</u> 之細胞或 <u>周</u> 邊組織與非細胞 <u>結構物</u> 及其他生物活性物質 <u>之間</u> 的交互作用，也應監測細胞治療製

<p>嵌入周邊組織。</p>	<p>劑是否嵌入周邊組織。</p>
<p>二、安全性試驗</p>	<p><u>貳</u>、安全性試驗</p>
<p><u>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，細胞治療產品的安全性試驗，包括：一般安全性試驗與局部耐受性試驗。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。</u></p>	<p>細胞<u>治療製劑</u>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<u>激素</u>或藥品等；<u>某些免疫治療的細胞治療製劑亦另有自體免疫性的疑慮。此外，應注意細胞治療製劑引起的免疫原性，是否會影響其療效。一般而言，細胞治療製劑的安全性試驗包括一般安全性試驗與局部耐受性試驗；其他安全性試驗之需要與否或執行程度，則依個案而定。</u></p>
<p><u>(一)單劑量及重覆劑量安全性試驗</u> 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細胞產品，則可以<u>同時進行整合安全性藥理、局部耐受性或藥理試驗設計</u>。當臨床上需要多劑量使用時，<u>則需要進行重覆劑量試驗</u>，否則單劑量試驗即可。不過，因為細胞作用的時間長，單劑量試驗設計可能需要比一般藥品的單劑量試驗<u>更長的觀察期</u>。</p>	<p><u>一、單劑量及重覆劑量安全性試驗</u> 應選擇適當的動物模式來進行安全性試驗。如果試驗動物沒有立即排斥人類細胞<u>製劑</u>，則<u>試驗設計</u>可以整合安全性藥理、局部耐受性或藥理試驗<u>同時進行</u>。當臨床上需要多劑量使用時，<u>須執行重覆劑量試驗</u>，否則單劑量試驗即可。不過，因為細胞作用的時間長，單劑量試驗的<u>觀察期</u>可能需要比一般藥品的單劑量試驗<u>為長</u>。</p>
<p><u>(二)局部耐受性試驗</u> <u>試驗的需要與否，應依個案而定，並在適當的動物模式來進行。通常可以於單劑量或重覆劑量安全性試驗中，一併評估細胞產品的局部耐受性。</u></p>	<p><u>二、局部耐受性試驗</u> <u>應評估細胞治療製劑的局部耐受性，通常可以於單劑量或重覆劑量安全性試驗中一併進行評估。</u></p>
<p><u>(三)其他安全性試驗</u></p>	<p><u>三、其他安全性試驗</u></p>
<p><u>1.致瘤性試驗</u> 試驗的需要與否，應依個案而定，傳統的致瘤性試驗未必<u>合適</u>，應視宣稱適應症及臨床治療期，設計合適的試驗。若是含有幹細胞的細胞<u>產品</u>，應考慮其導致腫瘤發生的可能性。致瘤性試驗使用的細胞應是等於或超過細胞<u>產品</u>的細胞培養極限。細胞或其活性物質的組織<u>分布</u>研究結果，若</p>	<p><u>(一)致瘤性試驗：</u> 試驗的需要與否，應依個案而定。傳統的致瘤性試驗未必<u>適用於細胞治療製劑</u>。應視宣稱適應症及臨床治療期，設計合適的試驗。若是含有幹細胞的細胞<u>治療製劑</u>，應考慮其導致腫瘤發生的可能性。致瘤性試驗所使用的細胞應是等於或超過細胞<u>治療製劑</u>的細胞培養極</p>

<p>有特定的發現時，則評估致瘤性試驗時，應注意分佈組織的變化。若需執行長期致瘤性試驗，則依細胞產品特性，選擇在一個適當的試驗動物品系/模式執行。</p>	<p>限。細胞或其活性物質的組織分佈研究結果若有特定的發現，於進行致瘤性試驗時，應特別注意該分佈組織的變化。</p>
<p>2.基因安全性試驗 除非細胞產生的活性物質與 DNA 或染色體物質具有直接作用，一般的細胞產品不需要執行此試驗。</p>	<p>(二)基因安全性試驗： 除非細胞產生的活性物質與 DNA 或染色體物質有直接作用，一般的人類細胞治療製劑不需要執行此試驗。</p>
<p>3.生殖安全性試驗 試驗的需要與否，應依個案而定。</p>	<p>(三)生殖安全性試驗： 試驗的需要與否，應依個案而定。</p>
<p>4.免疫原性試驗 若申請查驗登記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。</p>	<p>(四)免疫原性及免疫毒性試驗： 若申請查驗登記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或評估。</p>
<p>第四章 臨床試驗</p>	<p>第四章 臨床研發</p>
<p>一、通則</p>	<p>壹、一般性考量</p>
<p>(一)一般而言，當細胞治療產品進入臨床發展階段，其臨床試驗要求與一般藥品的要求是一樣的，包括：藥效學試驗、藥動學試驗、作用機轉之研究、劑量探索試驗、設計良好的隨機分配臨床試驗。隨機分配臨床試驗的設計，應符合現有審查基準之要求(包括：一般基準以及針對特別疾病所訂之臨床試驗考量重點)。除此之外，所有細胞治療產品皆應採風險考量方式，在整個研發過程中，以風險分析的方式決定需要多少品質、非臨床及臨床資料。</p> <p>(二)根據細胞治療產品的生物特性，有時需採取與藥品不同的方式，來進行產品開發之臨床試驗。可由非臨床試驗、過去臨床治療經驗以及早期臨床試驗資料，來驗證概念，並依此選出臨床上有意義的療效安全評估指標。對於理論基礎不明確的細胞治療產品，建議在研發階段，儘早向衛生福利部食品藥物管理署(TFDA)或是財團法人醫藥品查驗中心(CDE)提出諮詢。</p> <p>(三)細胞治療產品可能需要透過特定手術步驟、給藥途徑或與其它治療併用，以獲得</p>	<p>一般而言，當細胞治療製劑進入臨床發展階段，其研發計畫與一般藥品的要求是一樣的，應包括藥效學試驗、藥動學試驗、作用機轉之研究、劑量探索試驗、設計良好的隨機分配臨床試驗。臨床試驗應符合現有審查基準之要求，包括一般基準以及針對特別疾病所訂之臨床試驗考量重點。</p> <p>基於細胞治療製劑特有的生物特性，有時可能需採取不同於一般藥品第一期至第三期臨床試驗的研發模式，但須有充分的理由及說明。可由相關的非臨床試驗、過去臨床治療經驗以及早期臨床試驗資料，來驗證概念，並選擇臨床上有意義的療效安全評估指標。對於理論基礎不明確的細胞治療製劑，建議在研發階段，儘早向法規單位提出諮詢。</p> <p>細胞治療製劑可能需要透過特定手術步驟、給藥途徑或與其它治療併用，以獲得預期的治療效果。其生物效應受體內環境影響很大，置換過程或是免疫反應(包括來自病人或是細胞治療產品的免疫反</p>

<p>預期的治療效果。<u>產品的生物效應主要是體內環境而定</u>，<u>有可能會受到置換過程、來自病人或是細胞治療產品的免疫反應等因素影響</u>。在臨床發展過程中，<u>應要探討這些可能影響產品作用的因素</u>，並對其訂出最佳且標準化的處理方式，作為最終產品使用時之標準。對於細胞治療<u>產品</u>完整的治療程序，包括：<u>需要探討給藥途徑、需合併使用的藥物(例如：免疫抑制治療)</u>等，且需記載於<u>產品</u>仿單。</p>	<p><u>應</u>)等皆可能會影響其生物效應。在臨床發展過程中，應探討這些可能影響<u>細胞治療製劑</u>作用的因素，並對其訂出最佳且標準化的處理方式，做為最終產品使用時之標準。對於細胞治療<u>製劑</u>完整的治療程序，包括給藥途徑、需合併使用的藥物(例如免疫抑制劑)等，<u>皆須於臨床研發過程中探討評估</u>，且需記載於仿單。</p> <p><u>以特管辦法細胞治療計畫之真實世界數據，經整理後做為細胞治療製劑查驗登記的支持資料時，相關申請及審查考量請參照「特管辦法細胞治療技術銜接細胞治療製劑應檢附技術性資料指引」。</u></p>
<p><u>二、藥效學</u></p>	<p><u>貳、藥效學</u></p>
<p>縱使對細胞治療<u>產品</u>的作用機轉，還無法有很詳盡的了解，但需知道其主要作用，尤其對於複合性產品更應明確<u>述明其他主要的作要機制(primary mode of action, PMOA)</u>。若細胞治療<u>產品</u>是要用來矯正缺失或被毀損細胞/組織的功能，則需要執行功能測試。若細胞治療<u>產品</u>是用來修復或取代細胞/組織，且預期有終生作用，則組織構造上的分析，可能可以做為藥效學上的評估指標。鏡檢、組織學檢查、影像學或酵素活性等，皆可做為藥效學標誌。若細胞治療<u>產品</u>包含細胞與非細胞的組成，臨床上還需評估其相容性、降解速率以及功能性。</p>	<p>縱使對細胞治療<u>製劑</u>的作用機轉，<u>可能尚</u>無法有很詳盡的了解，但<u>仍</u>需知道其主要作用，尤其對於複合性產品更應明確<u>敘明其主要的作</u>用機制 (primary mode of action, PMOA)。若細胞治療<u>製劑使用目的為</u>矯正缺失或被毀損細胞/組織的功能，則需要執行功能測試。若細胞治療<u>製劑</u>是用來修復或取代細胞/組織，且預期有終生作用，則組織構造上的分析，可能可以做為藥效學上的評估指標。鏡檢、組織學檢查、影像學或酵素活性等，皆可做為藥效學標誌。若細胞治療<u>製劑</u>包含細胞與非細胞的組成，臨床上還需評估其相容性、降解速率以及功能性。</p>
<p><u>三、藥動學</u></p>	<p><u>參、藥動學</u></p>
<p>傳統的吸收、<u>分布</u>、代謝與排泄之試驗，通常不適合用於評估細胞治療<u>產品</u>。試驗可能使用的方法學及可行性皆需討論。另外，亦需於<u>產品</u>預期存活期間注意監測其生存能力、增值/分化、<u>分布/遷移</u>以及機能。若有可能需要多次<u>使用</u>之細胞治療<u>產品</u>，則需依據<u>此產品</u>預期在體內的<u>壽命</u>，探討其<u>施打</u>的時程。</p>	<p>傳統的吸收、<u>分佈</u>、代謝與排泄之試驗，通常不適合用於評估細胞治療<u>製劑</u>。試驗可能使用的方法學及可行性皆需討論。另外，亦需於<u>細胞治療治劑之細胞</u>預期存活期間注意監測其生存能力、增值/分化、<u>分佈/遷移</u>以及機能。若有可能需要多次<u>給藥</u>之細胞治療<u>製劑</u>，則需依據<u>其細胞</u>預期在體內的<u>存活期限</u>，探討其<u>施用</u>的時程。</p>

<p><u>四、劑量探索試驗</u></p>	<p><u>肆、劑量探索試驗</u></p>
<p>應依據產品的品質、非臨床資料以及效價來選擇劑量。即使細胞治療產品的劑量可能依據病人的個別情況決定(例如：病人體重、缺失組織的體積或面積等)，仍應有第一/二期試驗資料來支持療效驗證試驗所使用的劑量。於第一/二期試驗，應找出一個最低有效劑量^{註1}獲最佳有效劑量範圍^{註2}。如果可能的話，也應探討最大安全劑量^{註3}。</p> <p>註1.最低有效劑量定義：可達到預期效果的最低劑量。</p> <p>註2.最佳有效劑量範圍定義：基於臨床療效及耐受性考量，找出可達到預期效果所需的最大劑量範圍。</p> <p>註3.於臨床安全性試驗中，找到沒有發生副作用的最高劑量。</p>	<p><u>劑量的選擇應根據細胞治療製劑品質和非臨床部分在研發過程中的發現，且應與製劑的效價 (Potency) 連結</u>。即使細胞治療製劑的劑量可能依據病人的個別情況決定(例如病人體重、缺失組織的體積或面積等)，仍應有第一/二期試驗資料來支持療效驗證性試驗所使用的劑量。於第一/二期試驗，應找出一個最低有效劑量或最佳有效劑量範圍。如果可能的話，也應探討最大安全劑量。</p> <p><u>(一)最低有效劑量</u>：可達到預期效果的最低劑量。</p> <p><u>(二)最佳有效劑量範圍</u>：基於臨床療效及耐受性考量，找出之可達到預期效果所需的最大劑量範圍。</p> <p><u>(三)最大安全劑量</u>：於臨床安全性試驗中，找到沒有發生副作用的最高劑量。</p>
<p><u>五、臨床療效</u></p>	<p><u>伍、臨床療效</u></p>
<p><u>(一)臨床療效試驗需能適當證明下述事項</u>：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.在目標族群，以臨床上有意義的評估指標，來證實其效果。 2.找到合適的劑量範圍，以獲得最佳治療效果。 3.產品療效持續時間。 4.考慮到目標族群現有治療方式的利益風險評估。 	<p><u>一、臨床療效試驗需能適當證明下述事項</u>：</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>(一)</u>在目標族群，以臨床上有意義的評估指標證實其效果。 <u>(二)</u>找到合適的劑量範圍，以獲得最佳治療效果。 <u>(三)細胞治療製劑</u>療效持續時間。 <u>(四)</u>考慮到目標族群現有治療方式的利益風險評估。
<p><u>(二)細胞治療產品的療效驗證性試驗要求</u>，與一般藥物相同。即使此細胞治療產品為全新的作用機轉，也不代表需使用不同於現有治療方式的指標，來評估其療效。若採取不同於一般治療此疾病藥物的試驗設計，需有充分的理由。</p>	<p><u>二、細胞治療製劑的療效驗證性試驗要求</u>，與一般藥物相同。即使此細胞治療製劑為全新的作用機轉，也不代表需使用不同於現有治療方式的指標，來評估其療效。若採取不同於一般治療此疾病藥物的試驗設計，需有充分的理由<u>及說明</u>。</p>
<p><u>(三)若細胞治療產品屬新的治療應用</u>，而上缺乏一般公認可接受的療效指標及試驗設</p>	<p><u>三、若細胞治療製劑屬新的治療應用</u>，缺乏一般公認可接受的療效指標及試驗設</p>

<p>計可參考，建議可向 TFDA 或是 CDE 提出臨床發展計畫的諮詢，包括：驗證性試驗的設計。</p>	<p>計可參考，建議可諮詢<u>法規單位</u>，就<u>臨床研發計畫（包括驗證性試驗等）</u>尋求科學性的建議。</p>
<p><u>(四)關於替代指標(surrogate endpoint)的使用</u>，若臨床上有意義的評估指標與療效的關係已被確認且廣被認可，則可接受以此指標做為替代指標。在某些適應症(例如：預防關節病變)，其臨床療效指標需要很長時間的追蹤，則可接受以替代指標來評估其療效，給予上市許可。</p>	<p><u>四、若替代指標(surrogate endpoint)與臨床上有意義之指標及療效間之相關性已獲建立</u>，則可接受使用此已經驗證或廣受認可的替代指標。在某些適應症，其臨床療效指標需要很長時間的追蹤，則可以替代指標來評估其療效。</p>
<p><u>(五)若細胞治療產品之療效與該產品的長期持久性相關</u>，則需提供長期追蹤計畫。</p>	<p><u>五、若細胞治療製劑之療效是依賴該細胞製劑的長期持續性</u>，則需提供長期追蹤計畫。</p>
<p><u>六、臨床安全性</u></p>	<p><u>陸、臨床安全性</u></p>
<p><u>(一)關於安全性資料的要求</u>，其使用人數及時間，至少要能偵測到常見的不良事件，可參考過去類似產品之臨床使用經驗。整個治療程序中所發生的風險，都需加以評估，若此細胞治療產品需藉由手術才能使用，或需併用免疫抑制劑，則這些風險都需一併考慮，並做為選擇目標治療族群的考量。</p>	<p><u>一、關於安全性資料的要求</u>，其使用人數及時間，至少要能偵測到常見的不良事件，可參考過去類似製劑之臨床使用經驗。整個治療程序中所發生的風險，都需加以評估，若此細胞治療製劑需藉由手術才能使用，或需併用免疫抑制劑，則這些風險都需一併考慮，並做為選擇目標治療族群的考量。</p>
<p><u>(二)所有臨床前觀察到的安全疑慮</u>，都需於臨床試驗中探討，尤其是某些缺乏合適動物模式的疾病，或是由於生理差異，而使同源動物模式預測價值受限制的安全議題。</p>	<p><u>二、所有臨床前觀察到的安全疑慮</u>，都需於臨床試驗中探討，尤其是某些缺乏合適動物模式的疾病，或是由於生理差異，而使同源動物模式預測價值受限制的安全議題。</p>
<p><u>(三)對於生物過程包括：免疫反應、感染、惡性轉變</u>，以及開發階段或上市後可能併用的治療，都需特別注意。</p>	<p><u>三、對於生物過程如免疫反應、感染或惡性轉變</u>，以及開發階段或上市後可能併用的治療，都需特別注意。</p>
<p><u>(四)對於預期會有長期生存能力的產品</u>，為了要確認產品長期療效及安全問題，需要長期追蹤患者。</p>	<p><u>四、對於預期會在體內長期持續生存的細胞治療製劑</u>，需長期追蹤使用病人，以確認製劑長期的療效及安全性。</p>
<p><u>(五)至於是否需要重複使用的臨床安全性資料</u>，則視該產品的風險分析而定。在決定最大安全劑量時，也應考慮到此產品是否有重複使用之可能。</p>	<p><u>五、是否需提供重複多次投予細胞治療製劑</u>的臨床安全性資料，應視該製劑的風險分析而定。在決定最大安全劑量時，也應考慮到該製劑是否有需要重覆多次投予之可能。</p>

第五章 上市後安全監視	第五章 上市後安全監視
<p>常規的安全監測及產品追蹤，應於風險管理計畫中描述。細胞治療<u>產品</u>可能需要長期監測特別的安全問題，例如：<u>是否失去療效</u>、感染、免疫原性/免疫抑制、惡性轉變，以及相關醫材/生物材料在體內的持久性等，都應在風險評估計畫中加以評估。依據<u>產品</u>的生物學特性，有可能會需要執行特別的藥物流行病學研究。對於「捐贈者－產品－接受者」或「自體使用細胞產品－接受者」<u>需</u>保持可追溯性。</p>	<p>常規的安全監測及追蹤，應於風險管理計畫中描述。細胞治療<u>製劑</u>可能需要長期監測特別的安全問題，例如療效<u>減弱</u>、感染、免疫原性/免疫抑制、惡性轉變，以及相關醫材/生物材料在體內的持久性等，都應在風險評估計畫中加以評估。依據<u>細胞治療製劑</u>的生物學特性，有可能會需要執行特別的藥物流行病學研究。對於「捐贈者－產品－接受者」或「自體使用細胞產品－接受者」<u>的流程須</u>保持可追溯性。</p>

*參考資料部分依最新國內外規範更新。