

104年度產官學溝通會議第五次會議

醫藥品查驗中心

Center for Drug Evaluation, Taiwan

104年09月14日星期一下午3:00 - 5:00

會議議程

■ 報告事項

前次會議(104年7月)收集之議題回覆

CIRB業務報告

近期法規資訊

■ 討論：細胞治療臨床試驗案之審查重點 與送件缺失

■ 臨時動議



議題回覆

- 簡化「變更自用原料藥為試製原料藥申請案」之行政程序
此議題屬主管機關行政權限，請透過TFDA藥品組之公協會溝通平台反應此問題。
- CIRB/IRB審查相關問題
此意見已提供做為本中心於11/02舉辦之「104年第三次CIRB申請及作業流程精進會議」之討論議題。
- 臨床試驗EMR相關問題
預計在11/9產官學會議中回應
- 其他問題



CIRB執行現況報告

醫藥品查驗中心

Center for Drug Evaluation, Taiwan

報告者:諮詢輔導中心 余珮菁

報告日期:104年9月14日

- 102年7月-104年8月案件量報告
- 104年1月-8月案件量報告
- 申請結案流程



102年7月-104年8月CIRB案件處理情形 (統計時間:102年07月01日至104年08月31日)

總申請案件數：380件

已登錄主審完成審查件數：307件

主審於時限內完成審查件數：294件 (達成率95.8%)

已登錄副審完成審查家次數：958家次

副審於時限內完成審查家次數(9家主審IRB)：602家次/681家次

副審於時限內完成審查家次數(其他IRB)：199家次/277家次

主審IRB平均審查天數：9.9天

副審IRB平均審查天數：8.1天

廠商平均補件天數：7.7天

(統計日期：104/9/1)



104年1月-104年8月CIRB案件處理情形 (統計時間:104年01月01日至104年08月31日)

總申請案件數：127件

已登錄主審完成審查件數：110件

主審於時限內完成審查件數：104件 (達成率94.5%)

已登錄副審完成審查家次數：412家次

副審於時限內完成審查家次數(9家主審IRB)：266家次/295家次

副審於時限內完成審查家次數(其他IRB)：88家次/117家次

主審IRB平均審查天數：10.0天

副審IRB平均審查天數：7.6天

廠商平均補件天數：6.8天

(統計日期：104/9/1)



已申請CIRB但尚未送件案件數 (104/1/1-104/7/31)

總申請案件數：105件

已申請尚未送件案件數：20件(包含已送件但未填寫的案件)

已申請尚未送件比率：19.0% (↓8.6%)

送件率：81.0%

20天內送件達成率：51.8% (↑16.3%)

(統計日期：104/9/1)



主審已完成審查但廠商未登錄案件 (104/1/1-104/8/31)

試驗申請者	CDE案號	主審醫院名稱	審查開始日期	審查結束日期
香港商法馬蘇提克產品發展有限公司台灣分公司	104CIRB06087	中國醫藥大學附設醫院		2015/8/18

(統計日期：104/9/1)



副審已完成審查但廠商未完整登錄案件 (102/7/1-104/6/30)

試驗申請者	CDE案號	醫院名稱	審查開始日期	審查結束日期
新加坡商愛恩希科技股份有限公司台灣分公司	102CIRB07006	行政院國軍退除役官兵輔導委員會台中榮民總醫院	2013/12/4	
香港商法馬蘇提克產品發展有限公司台灣分公司	102CIRB11055	財團法人奇美醫院柳營分院	2014/1/10	
香港商法馬蘇提克產品發展有限公司台灣分公司	102CIRB11055	中山醫學大學附設醫院及其復健醫院	2014/2/10	
香港商法馬蘇提克產品發展有限公司台灣分公司	102CIRB11055	國立成功大學醫學院附設醫院	2014/1/13	
香港商法馬蘇提克產品發展有限公司台灣分公司	103CIRB01002	財團法人徐元智先生醫藥基金會附設亞東紀念醫院	2014/3/14	
新加坡商愛恩希科技股份有限公司台灣分公司	103CIRB01004	財團法人奇美醫院柳營分院	2014/7/4	
荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司	103CIRB01009	行政院國軍退除役官兵輔導委員會台中榮民總醫院	2014/4/22	
嬌生股份有限公司	103CIRB03045	國立成功大學醫學院附設醫院	2014/7/8	
香港商法馬蘇提克產品發展有限公司台灣分公司	103CIRB04065	財團法人臺灣基督長老教會馬偕紀念社會事業基金會馬偕紀念醫院及其淡水分院	2014/6/9	
台灣百靈佳殷格翰股份有限公司	103CIRB04067	財團法人彰化基督教醫院	2014/8/27	
台灣百靈佳殷格翰股份有限公司	103CIRB04067	財團法人私立高雄醫學大學附設中和紀念醫院	2014/8/8	
科文斯諮詢服務股份有限公司	103CIRB09141	臺北市立聯合醫院松德院區	2014/11/17	

(統計日期：104/9/1)



申請結案流程

- 廠商決定該案日後不再依主副審機制送審，可申請CIRB結案。
- 目前系統設置中，暫時以人工方式進行。
- 請與CIRB承辦人聯絡，信件內容需包含：
 1. CIRB案號
 2. 廠商聯絡人及聯絡方式
 3. 申請結案理由（請簡單敘述）



結案送件重點

- 請於送件時，以系統通知結案之信件紙本，告知IRB該案已完成申請CIRB結案。



近期法規資訊 (104.07.10-104.09.09)

醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

專案管理組 譚雅芸 專案經理

公告日期	公告內容
104年08月17日部授食字第1041407049號	修正「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」。
104年08月06日部授食字第1041407566A號	公告含 mefenamic acid 成分藥品中文仿單變更相關事宜。
104年08月06日部授食字第1041405938A號	公告含cyproterone acetate及ethinylloestradiol成分複方藥品風險管理計畫書」相關事宜。
104年08月05日部授食字第1041404701號 104年08月05日部授食字第1041404763號	訂定「藥物回收處理辦法」，原「藥物回收作業實施要點」即日起停止適用
104年08月03日部授食字第1041406666號	公告符合「指示藥品審查基準眼用製劑」藥品，其查驗登記申請及藥品許可證變更相關作業。
104年08月03日部授食字第1041406891A號	公告含 bromocriptine 成分藥品安全性再評估結果及修訂前行政院衛生署(現為衛生福利部)85年1月17日衛署藥字第85002427號公告『藥品布克丁(BROMOCRIPTINE) 製劑應加刊之注意事項』相關事宜。
104年07月31日部授食字第1041401254號	公告「製劑使用之原料藥符合藥品優良製造規範」之實施方法及時程。
104年07月30日部授食字第1041406394A號	公告修訂「含腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品(TNF-Alpha Blockers) 之上市後風險管理計畫書」。
104年07月16日FDA藥字第1040027863號	建議流感疫苗病毒株變更申請。
104年07月13日FDA藥字第1041406449號	公告「人類細胞治療產品查驗登記審查基準」。
預告日期	預告內容
104年08月27日FDA藥字第1041408504號	預告修正「生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準(草案)」

台灣藥物法規資訊網

<http://regulation.cde.org.tw/>

The screenshot shows the homepage of the Taiwan Drug Regulation Information Website. The header features the site title and a navigation menu with links for '法規區', '函釋區', '綜合查詢', and '回首頁'. A search bar and a '訂閱電子報' (Subscribe to Newsletter) form are also present. The main content area is divided into '最新消息' (Latest News) and '意見信箱' (Feedback Box) on the left, and '最新函釋' (Latest Interpretations) and '最新法規' (Latest Regulations) on the right. The '最新函釋' section lists several updates from 2015, including corrections to drug management regulations and clinical trial standards. The '最新法規' section lists regulations from 2011 to 2009, covering topics like clinical trial management, human biological data, and food/drug administration.

台灣藥物法規資訊網

訂閱電子報
請輸入Email
訂閱 取消

法規區 函釋區 綜合查詢 回首頁

網站建置日期: 2006.12.15

最新消息
成立宗旨
常見問題
網站連結
意見信箱

最新函釋

- 2015-03-06 預告修正「藥物樣品贈品管理辦法」部分條文案草案。
- 2015-03-06 「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」部分條文，業經本部於中華民國104年3月6日以部授食字第1031414366號令修正發布，檢送發布令影本(含法規命令條文)1份，請查照。
- 2015-03-05 「流行性感痘病毒株變更申請之相關臨床文獻資料」
- 2015-02-24 「除無菌、生物性、發酵、植物性之原料藥外，以CEP/COS證明文件申請原料藥查驗登記者，應檢附之技術性資料規範」業經本部於中華民國104年2月24日以部授食字第1031413543號解釋令訂定發布施行，檢送發布令影本1份，請查照。
- 2015-02-13 預告「藥品臨床試驗計畫-技術性資料申請作業指引(草案)」
下載中

[MORE]

最新法規

- 2011-04-18 生體相等性試驗之受託研究機構管理規範
- 2011-01-31 人體生物資料庫設置許可管理辦法
- 2010-02-03 人體生物資料庫管理條例
- 2009-06-03 行政院衛生署食品藥物管理局組織法
- 2009-05-20 醫療法(98年5月20日增訂並修正)
下載中

[MORE]



細胞治療之製造與管制部分 送件缺失與審查重點

醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

諮詢輔導中心
盧青佑 博士

體細胞治療產品品質之考量重點

- Source Controls (Cells, Reagents, Excipients, Combination products)
- Manufacturing Controls (In Process and Final Release)
 - Identity
 - Purity/Impurities
 - Safety (Sterility, Mycoplasma, Adventitious Agent Testing)
 - Potency
 - Tumorigenicity
- Stability (Transportation and Freeze Storage Stability)
- Consistency
- Traceability



製程與管制(CMC)常見缺失

CMC之缺失，綜整如下：

- 送件內容凌亂，請申請者參考103年公告的「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準」第三章(製程與管控)及附件十五(審查重點表)的說明及標題，整理CMC技術性資料。
- 捐贈者之合適性。
- 未提供所採用之血液篩檢試劑及儀器的名稱、製造商及核准上市之狀況。
- 未提供足夠的文件來證明製程中所用試劑的品質，例如檢驗成績書(COA)。
- 使用動物來源的成分(如單株抗體，培養因子，細胞培養液等)，CoA無適當的 adventitious virus 檢驗結果。
- 產品製程與製程管控應有詳細描述。例如培養溫度、時間、培養之最大繼代數。
- 未提供試劑殘餘量分析結果。
- 第三期臨床試驗之分析方法應已建立，例如試劑殘留量的分析非以估算方式，應提供實際檢驗結果。



製程與管制(CMC)常見缺失

CMC之缺失，綜整如下：

- 應表列出製造細胞產品時使用的所有儀器設備，例如細胞分離器材。若有核准上市的儀器設備，則可採用此儀器設備製備細胞產品。若採用未核准上市的儀器設備，應於製程中執行製程確認（Qualification），以確保所製造的細胞品質。
- 最終產品放行測試
 - 無細胞的特性鑑定分析與純度檢測結果。
 - 使用藥典的無菌測試方法，無培養基效能試驗及抑菌性及抑黴菌性之確效試驗或使用非藥典方法，未提供確效結果。
 - 非藥典之黴漿菌檢測，應提供此分析方法偵測極限值。
 - 效價分析
- 未提供細胞經冷凍保存與/或運送之安定性結果。
- 安定性試驗之測試項目。
- 不同研發階段臨床試驗之試驗藥品製造，其製程是否相同。若有製程變更，應提供比較性試驗結果說明兩試驗的tested material 為 comparable。



體細胞治療產品品質之考量重點

若細胞治療產品以藥品來管理，則無論自體或異體的細胞或組織檢體的採集和製造，皆須符合優良組織操作規範 (GTP)，以及藥品優良製造準則之西藥藥品優良製造規範 (PIC/S GMP)。



體細胞治療產品品質之考量重點

細胞庫系統相關議題

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)。

當需要建立細胞庫時，則應提供建立細胞庫系統之細胞來源及歷史(origin and history of cells)、培養過程(procedures)、特性鑑定(characterization)與外來污染物之測試(testing for contaminating organisms)結果。



體細胞治療產品品質之考量重點

細胞庫系統相關議題

●依據公告之人類細胞治療產品臨床試驗及查驗登記審查基準，細胞產品之細胞庫系統應檢驗種系特異性(species-specific)病毒

1. 對於自體細胞治療產品恐有施行上之困難
2. 檢測HIV-1/2、HBV、HCV、CMV、HTLV-1/2、EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、B19微小病毒等病毒所須細胞量約達 2×10^8 細胞量，此外，體內及體外病毒檢測亦須 $2 \sim 4 \times 10^8$ 不等的細胞量。所需費用總計上百萬。
3. 自體細胞治療產品之外來病毒測試是否可於檢體收集時實施檢即可？



體細胞治療產品品質之考量重點

細胞庫系統相關議題

- 建立細胞庫系統的目的是為提供病患在使用細胞治療產品時有品質一致及來源充足的細胞產品。
- 一般來說，異體細胞治療由於單一捐贈者之細胞擬提供多位病患使用，尤其是late phase clinical trial，受試者的人數多，或者產品上市後，為了提供品質一致及來源充足的細胞治療產品，建立細胞庫系統有其必要性。一旦建立細胞庫系統，則須依照新公告的「人類細胞治療產品查驗登記審查基準」的內容執行體內、體外病毒及種系特異性病毒檢測。



體細胞治療產品品質之考量重點

細胞庫系統相關議題

- 對於部分的細胞治療產品來說，並不一定需要建立細胞庫系統，可於捐贈者之donor screening及donor testing執行符合法規要求的檢測及結果即可。例如：
 - 自體之體細胞治療，由於細胞體外培養擴增代數有限，細胞數目有限，並不一定適合建立細胞庫系統
 - 尚在早期臨床試驗階段，受試者人數不多，細胞的擴增代數不多
- 因此在條文中也說明「當需要建立細胞庫時，...」，並非強制性的需要建立細胞庫系統。



體細胞治療產品品質之考量重點

細胞庫系統相關議題:

- 對於自體細胞治療產品針對外來病毒測試的目的是確保在細胞製程中，因添加動物性來源的試劑，可能被外來病毒污染的疑慮。
- 故未建立細胞庫系統時，應評估生產之細胞有無外來病毒污染之疑慮，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），應對生產之細胞實施牛或豬的外來病毒測試。
- 若細胞製程為最小操作，則可於檢體收集時即實施檢驗測試。



細胞治療之臨床前藥毒理送件缺失與 審查重點

醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

新藥科技組

謝仁宗 小組長

送件缺失

- 主持人手冊沒有臨床前藥毒理資料或論述
- 臨床前藥理試驗僅提供文獻，沒有摘要整理
- 未提供毒性試驗資料也沒有安全性論述
- 臨床試驗起始劑量的選擇沒有科學性論述



審查重點

➤ 藥理試驗

- ◆ 已有人體使用經驗：提供之文獻是否足以支持其理論基礎
- ◆ 人體使用經驗不足或未有人體使用經驗：藥理試驗結果是否可以支持該產品對於宣稱之適應症的效能
- ◆ 動物試驗的給藥頻率和觀察時間是否足以支持臨床試驗的試驗期間



毒性試驗

- 過去已經發表的臨床前和臨床資料。
- 動物毒性試驗的物種是否合理。
- 毒性試驗的給藥頻率和期間是否足以支持臨床試驗的給藥頻率和時程。
- 毒性反應(Targeted Organs)及其與人體之相關性。
- 可以合併於藥理試驗中執行(pathophysiology of the animal disease)。
- 不一定需要符合GLP規範。



細胞治療之臨床部分送件缺失與 審查重點

醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

新藥科技組
陳筱筠 醫師

審查基準

- 人類細胞治療產品查驗登記審查基準
(2015-7-13 FDA藥字第1041406449號公告)
- 人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準(2014-9-17 部授食字第1031408234號函)
- 人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準
(草案)



Core Elements of Protocol

- Background
- Study rationale
- Objectives : Primary objectives / Secondary objectives
- Study design
- Population : Inclusion criteria/ Exclusion criteria
- Treatment plan
 - Procedure
 - Dose and Regimen
- Visit schedule and assessments :
 - baseline characteristics ,Treatments
 - Efficacy (endpoints, methodology), Safety
- Monitor and Follow-up
- Statistical methods and data analysis
- References



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



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
- 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; patient withdrawal criteria; study termination criteria
- 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

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



臨床常見缺失

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



Q&A

醫藥品查驗中心

Center for Drug Evaluation, Taiwan

申請單位A

■ Q: <關於細胞治療臨床試驗案之諮詢時程>

針對CDE回覆廠商之諮詢意見內容，廠商深表肯定。但目前CDE針對諮詢議題之回覆流程為透過線上諮詢，回覆時間須時1~2個月的時間；倘若廠商針對回覆意見有疑問或異議時，仍需再次透過線上諮詢服務之流程詢問，時間仍須達2個月。

針對諮詢回覆意見之流程或時程，是否有可縮短時程之可行方案？

- ## ■ A: 送件前諮詢的目的是為了確保臨床試驗申請時送件內容完整性，以縮短臨床試驗申請審理時程。故在送件前諮詢的階段，CDE會針對申請者所檢送的內容進行實質審查，且為了達到審查一致性，會儘量安排臨床試驗審查團隊參與，由於送件前諮詢的技術性資料幾乎相當於臨床試驗申請案送件內容，且CDE希望申請者能得到完整的回覆意見，故比較耗費時間；本中心在工作量與時間的限制下，仍會朝改善流程，提升效率的方向努力。然送件前諮詢的技術性資料完備與否也會影響審查時程，故申請者也應於收到CDE的回覆意見後，備齊文件再補件，以避免有再次的缺失，需要進行第二次或甚至更多次的補件，而延宕時程。

申請單位B

- Q: TFDA是否提供送件文件template以做為參考?

例如: US FDA提供CMC template

Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)

- A: 謝謝寶貴之建議。可以考慮研擬template，未來衛福部食藥署修訂基準時，以附件方式加入新修訂之「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準」。目前尚未修訂法規階段，請申請者參考103年9月17日公告的「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準」第三章(製程與管控)及附件十五(審查重點表)的說明及標題，整理CMC技術性資料。

申請單位C-1

- Q: 根據2015年7月公告之法規：人類細胞治療產品查驗登記審查基準

第二章 品質與製造管控

一、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)。

是否取自人類自體(autologous)或同種異體(allogeneic)的細胞皆須符合PIC/S GMP規範？

- A：若細胞治療以藥品來管理，申請細胞治療產品之查驗登記，無論自體或異體的細胞或組織檢體的採集和製造，皆須符合優良組織操作規範 (GTP)，以及藥品優良製造準則之西藥藥品優良製造規範 (PIC/S GMP)。

申請單位C-2

■ Q: 以下各子議題是否有相關的審查基準與輔導辦法？

目前台灣與中國大陸臨床試驗的接軌；例如：於台灣完成的前期臨床試驗（phase I/II），於台灣及中國兩地接續執行後期試驗。

國外已完成的前期臨床試驗，於台灣接續執行後期試驗。

臨床試驗後期，執行多國多中心試驗時。

■ A：中國對於細胞治療產品之管理規範至今尚不明朗，雖然CFDA和中華人民共和國國家計劃生育委員會(National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China (NHFPC)於2013年公告了新的法規 並post on the NHFPC website for comments，但是目前法規仍未生效。若申請者擬於大陸執行臨床試驗，建議直接諮詢CFDA。

■ 干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）（征求意见稿）

■ 附件1.干细胞临床试验研究管理办法（试行）（征求意见稿）

■ 附件2.干细胞临床试验研究基地管理办法（试行）（征求意见稿）

另外，「國外已完成的前期臨床試驗於台灣接續執行後期試驗」、「臨床試驗後期，執行多國多中心試驗時」之相關審查基準與輔導辦法與藥品並無不同。

申請單位C-3

- Q: CIRB於國內各大醫院流程及其認可作業程序
- A: 目前C-IRB之業務範圍不包括細胞治療案件。

申請單位D-1

- Q: 申請案應檢附資料中的表單與現行法規(人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準)無法與國際性臨床試驗案件接軌，且審查作業中的GTP查核的相關表單及流程的要求亦不符合新藥臨床試驗實行現況，造成院方配合上的困難
- A: 人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準的訂定，乃參考USFDA以及EMA法規，TFDA與CDE持續參與國際法規協和化之工作，應無與國際性臨床試驗接軌困難之問題。若申請者仍有疑慮，亦可提出具體之建議，以作為未來衛福部食藥署修訂基準時之參考。

申請單位D-2

- Q: 體細胞治療相關訓練課程太少，且資訊不夠透明公開，試驗主持人難以取得符合法規要求的足夠時數
- A: 本中心接受衛福部委託辦理之細胞製相關研討會均會於中心網頁上公告，建議可訂閱CDE及TFDA電子報取得及時資訊。

申請單位E-1

- Q: 依公告之「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準」內容(如下)，

一、送件前諮詢

申請機構應於臨床試驗計畫送件前，先向財團法人醫藥品查驗中心申請諮詢，確認檢附資料之完整性後，再檢具公文及應備文件，以郵寄方式向衛生福利部食品藥物管理署（11561 台北市南港區昆陽街 161-2 號，以下簡稱本署）提出申請，以避免因送件後資料不全而延宕案件審理時間。

- 請教此臨床試驗計畫送件前諮詢的程序中，**CDE**的角色是進行行政審查(文件是否齊全)或是實質審查(試驗計畫內容)。若「確認檢附資料之完整性」包括審查試驗設計理論基礎，是否與未來送入**TFDA**生諮會之審查程序重疊。
- A：送件前諮詢的目的是為了確保臨床試驗申請時送件內容完整性，以縮短臨床試驗申請審理時程。故在送件前諮詢的階段，CDE會針對申請者所檢送的內容進行實質審查，且為了達到審查一致性，會儘量安排臨床試驗審查團隊參與，若申請者完成送件前諮詢，檢送CDE建議之完整技術性資料申請臨床試驗，必可縮短審查流程。

申請單位E-2

- Q: 依公告之「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準」的「第四章臨床試驗審查基準)-非臨床試驗」中，並無述及如何將藥毒理動物試驗使用劑量換算至人類劑量。因非臨床試驗的執行須有明確目標，希望進一步釐清主管機關是否有建議換算標準及依據。

例如，若不同試驗需做個案討論，是同一項產品(同公司)使用一種換算方式，或是同一類產品(ex. 同為間葉幹細胞)使用一種換算方式。

臨床試驗起始劑量之考量

- 動物模式。
- 臨床投與途徑。
- 生體分佈。
- 免疫反應

申請單位E-3

- Q: 將異體脂肪間葉幹細胞發展為藥品的過程中，由脂肪組織分離製備大量的細胞產品之技術已日趨成熟。為能逐步建置細胞庫系統及效價分析平台，需有細胞產品供測試。上述過程中若尋得合適之細胞產品亦希望供未來臨床試驗及商業販售用。

若申請一個臨床試驗同時招募健康捐贈者及患病受試者：需符合**IRB**對於檢體的處理、儲存相關規定，並清楚交代試驗期間檢體的使用，且試驗結束後不能將此細胞用於系統及平台之建置。

若單純申請人體研究招募健康捐贈者以採集脂肪組織：歸屬為人體研究，不在**TFDA**管轄範圍內，然**IRB**審查時卻要求未來若有可能用於人體，人體研究案即需先送衛福部審查，若不用於人體則檢體需由第三方單位去連結並於研究後全數銷毀。

為能合法取得脂肪組織，分離生產細胞產品供系統平台建置用，請法規單位建議可行之申請審查途徑。

- A: 基本上這是一個倫理議題，若於ICF中清楚說明剩餘細胞之用途應不違反倫理規範，但仍取決於個別醫院**IRB**之審查尺度；但若用剩餘檢體後續做為商業用途可能在**IRB**審查上較有疑慮。

申請單位E-4

- Q: 細胞庫建置所須執行之各項外來病原檢測，目前尚無明確的執行規範。可執行檢測的單位多依據蛋白質藥物生產系統的細胞庫建置規範執行病原檢測。執行檢測所須細胞量、檢測時程及費用皆相當龐大。

依據「人類細胞治療產品查驗登記審查基準」，細胞產品應檢驗特定病原，而在接洽較具規模的檢測單位後，得知檢測HIV-1/2、HBV、HCV、CMV、HTLV-1/2、EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、B19微小病毒等病毒所須細胞量約達 2×10^8 細胞量，加上其餘體內/外病毒檢測亦須 $2 \sim 4 \times 10^8$ 不等的細胞量。所需費用總計上百萬。

但一般細胞治療產品生產平台的細胞庫無論是批次生產量、保存或使用方式皆與蛋白質藥物細胞庫相差甚大，故無法依據同樣檢測程序執行。在單批次生產量尚不足以完成上述檢測的情況下，想詢問是否有針對細胞治療產品細胞庫的配套措施，可供廠商依循辦理？

- A：一般來說，異體細胞治療由於單一捐贈者之細胞擬提供多位病患使用，尤其是late phase clinical trial，受試者的人數多，或者產品上市後，為了提供品質一致及來源充足的細胞治療產品，建立細胞庫系統有其必要性。一旦建立細胞庫系統，則須依照新公告的「人類細胞治療產品查驗登記審查基準」的內容執行體內、體外病毒及種系特異性病毒檢測。
- 但對於部分的細胞治療產品來說，例如自體之體細胞治療，由於細胞體外培養擴增代數有限，並不一定適合建立細胞庫系統，或者尚在早期臨床試驗階段，受試者人數不多，細胞的擴增代數不多，並不一定需要建立細胞庫系統，可於捐贈者之donor screening及donor testing執行符合法規要求的檢測及結果即可，因此在條文中也說明「當需要建立細胞庫時，...」，並非強制性的需要建立細胞庫系統。

申請單位F

■ Q: 總合意見:

審查委員無論是否更換，或案件是否進入第二年審查，提案者僅需針對第一年之建議提出改善與回覆。

除新案提出時委員須謹慎審查(耗時兩到三個月)，TFDA要求提案者於一個月內提出補件與回覆，若有特殊情形，例如委員所要求的補件需耗時一個月以上，仍需於一個月內回覆說明將於何時補件完成。審查委員收到提案者的回覆與補件時，也請TFDA於一個月內彙整委員意見以電子檔傳送，使提案者先行準備，再於兩周內以公文形式補齊全數委員意見，以加速審查時間，提升效率。

建立更詳盡的平台提供案件進度查詢，於何時申請，委員於何時提出意見，提案者於何時提出回覆(申覆)，GTP訪查是否通過，案件審查位置，在CDE審查、在委員審查、是否排入排會中。

■ A: 感謝提供寶貴的意見

目前主管機關在審查程序上已有部分修正，將會盡量維持審查一致性，不增加新的問題。中心在工作量與時間的限制下，仍會朝改善流程，提升效率的方向努力。然送件技術性資料完備與否也會影響審查時程。

很好的建議，未來我們會思考如何改善。

申請單位G

- Q: **IRB**核准函上是否可不要註明**CRF**及**IB**的版本日期?
- Q: 核准函上哪些送審文件的版本為必須?
- Q: 有關修正案審查，主審醫院審查通過後在送入副審醫院前，新一版修正案又產生(後案壓前案)，**IRB**會議決議：**(1)**主審**IRB**每版都審查，但副審只審查最新版本即可，其他版本備查。**(2)**收費方式：副審收費次數比照主審**IRB**。「收費方式」之建議：
- Q: 有關修正案審查，主審醫院審查通過後在送入副審醫院前，新一版修正案又產生(後案壓前案)，**IRB**會議決議：**(1)**主審**IRB**每版都審查，但副審只審查最新版本即可，其他版本備查。**(2)**收費方式：副審收費次數比照主審**IRB**。「收費方式」之建議：
- Q: 現行**CIRB**修正案採主副審機制後仍有一些問題，請會員公司盡量提出「實際案例」，以便後續請**CDE**統一徵詢各**IRB**意見及反應**CIRB**流程。
- A: 屬於**C-IRB**業務範疇，故不在此次會議討論，但會將寶貴意見提供做為本中心於11/02舉辦之104年第三次**CIRB**申請及作業流程精進會議之討論議題。

申請單位H

- Q: 人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準(草案)修改建議表
- A: 提供給TFDA 下次修訂草案時參考，不在此次會議討論



綜合討論



臨時動議