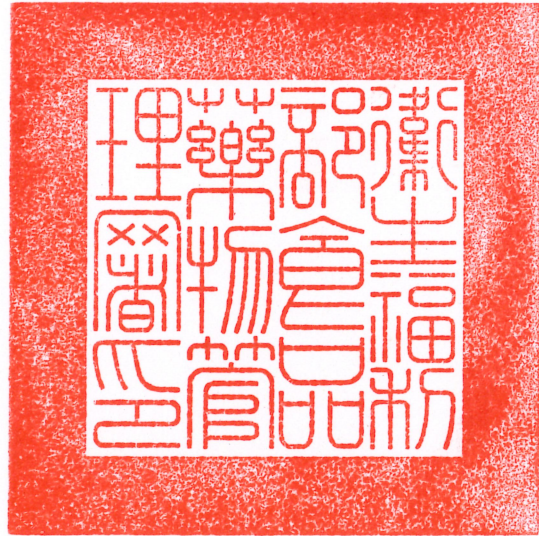


## 衛生福利部食品藥物管理署 公告

發文日期：中華民國115年4月29日  
發文字號：FDA藥字第1151403418號  
附件：人類胞外體製劑臨床試驗申請指引



主旨：公告「人類胞外體製劑臨床試驗申請指引」

公告事項：

- 一、為使胞外體製劑開發者對於申請國內臨床試驗有所依循，爰公告「人類胞外體製劑臨床試驗申請指引」如附件。
- 二、本案另載於本署網站(網址：<http://www.fda.gov.tw/>)之「公告資訊」網頁。

署長 姜至剛

# 人類胞外體製劑臨床試驗申請指引

衛生福利部食品藥物管理署

中華民國 115 年 4 月



# 目錄

一、總則.....	1
1.前言.....	1
2.適用範圍.....	1
二、申請與審查作業程序.....	2
1.申請資格.....	2
2.申請程序與應檢附文件.....	2
3.試驗管理.....	2
三、製程與管控考量.....	4
1.原物料管控.....	4
1.1 起始物.....	4
1.2 細胞庫.....	4
1.3 細胞之安全性試驗.....	5
1.4 基因表現構築體分析.....	5
1.5 其他原料、試劑及賦形劑.....	5
2.胞外體製劑的製備、分離和純化法.....	6
3.特性分析.....	6
4.胞外體製劑的品質管控.....	7
4.1 外觀檢測.....	7
4.2 胞外體之數量.....	7
4.3 胞外體之尺寸.....	7
4.4 黴漿菌檢測.....	8
4.5 無菌試驗.....	8
4.6 內毒素檢測.....	9
4.7 外源性病毒檢測.....	9
4.8 鑑別試驗.....	9
4.9 純度及不純物測試.....	9
4.10 效價分析.....	10

5.胞外體製劑的安定性.....	10
6.製程變更之可比性評估.....	11
7.人類胞外體製劑之製造規範.....	11
<b>四、非臨床考量 .....</b>	<b>12</b>
1.一般考量.....	12
2.藥理作用資料 .....	12
2.1 主藥效學 .....	12
2.2 次藥效學 .....	13
2.3 安全藥理學 .....	13
2.4 體內動態及生體分布試驗 .....	13
3.毒理作用資料 .....	14
3.1 單次／重複劑量毒性試驗.....	14
3.2 局部耐受性試驗 .....	15
3.3 基因毒性試驗 .....	15
3.4 致癌性/致瘤性試驗 .....	15
3.5 生殖與發育毒性試驗.....	15
3.6 免疫原性及免疫毒性試驗 .....	15
3.7 非目標毒性（off-target toxicity） .....	16
<b>五、臨床考量 .....</b>	<b>17</b>
<b>六、參考文獻 .....</b>	<b>18</b>
<b>七、附件.....</b>	<b>19</b>

## 一、 總則

### 1. 前言

胞外體或稱細胞外囊泡 (Extracellular Vesicles, EV)，為細胞釋放之具脂雙層結構之顆粒，並可能承載多種生物分子 (如蛋白質、核酸及脂質等)；而胞外體製劑係指經一系列分離與純化步驟，自活細胞所產生胞外體經製備之藥品製劑。為確保人類胞外體製劑臨床試驗符合科學性、安全性及倫理性，並保障受試者之權益，爰制訂「人類胞外體製劑臨床試驗申請指引」，說明申請臨床試驗時所需檢附之相關資料。

本指引係作為試驗申請者準備申請資料之參考依據及中央主管機關之審查考量，申請者若有任何符合法規之替代方法或科學證據，可檢具資料向中央主管機關提出諮詢，中央主管機關亦保留額外要求技術性資料之權利，建議申請者可於正式申請臨床試驗前向中央主管機關提出諮詢。

執行人類胞外體製劑臨床試驗應符合再生醫療法、人體試驗管理辦法、藥事法、再生醫療製劑條例及藥品優良臨床試驗作業準則等相關規定。

### 2. 適用範圍

本指引適用於使用人類來源細胞所釋放之胞外體製備之製劑，亦適用於由細胞或經導入外源基因之轉基因細胞所分泌之胞外體製備之製劑。此外，若胞外體作為載體亦可參考本指引，但載體所裝載或包覆之內容物 (如：藥品、蛋白質、核酸等) 應參考相應的法規指引，另對於胞外體載體之特性、靶向性、裝載效率 (Loading Efficiency) 與釋放機制等，需於藥品技術性文件及非臨床試驗充分提供說明。申請者應依製劑之設計、給藥途徑、是否經基因修飾、製程複雜度及預期之臨床風險，採取相應之風險評估策略。

使用未經分離或純化的細胞培養液或細胞裂解物，以及經由人為操作破壞細胞而產生的囊泡，不在本指引之適用範圍。若使用非人源細胞製得的胞外體製劑或非本指引適用範圍之產品，應以個案討論，建議申請者可於研發階段儘早向中央主管機關提出諮詢。

胞外體來自細胞，除本指引內容外，亦須考量細胞來源的特性進行額外評估，因此除參考「藥品臨床試驗計畫-技術性文件指引」，亦須參考「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準」。對於使用經基因修飾之細胞所製造的胞外體製劑，須同時參考「人類基因治療製劑臨床試驗審查基準」。

## 二、申請與審查作業程序

### 1 申請資格

- 1.1 試驗申請者為經衛生福利部會同教育部評鑑合格之教學醫院或藥商。
- 1.2 臨床試驗之試驗主持人及試驗執行人員應接受適當之臨床試驗相關訓練（Good Clinical Practice, GCP）。試驗主持人並應具備人體試驗管理辦法第4條所定資格。

### 2 申請程序與應檢附文件

- 2.1 申請人類胞外體製劑臨床試驗，原則與申請藥品臨床試驗計畫程序相同，請參考「藥品臨床試驗申請須知」及本指引備齊相關文件，並至『藥品查驗登記審查暨線上申請作業平台(ExPRESS)』線上申請及繳納規費。
- 2.2 為使試驗申請者可清楚了解對人類胞外體製劑臨床試驗申請及審查之必要文件，降低因資料不足所致審查延宕，或未能核准執行之情形，制定「人類胞外體製劑臨床試驗計畫申請應檢附資料查檢表」，以供試驗申請者檢核，該申請案經初審如缺少必要送件項目，將逕予不准執行，試驗申請者得於發文日起4個月內提出申復，或另案重新申請。
- 2.3 申請人類胞外體製劑臨床試驗計畫案應檢附資料詳如附件一。
- 2.4 申請人類胞外體製劑臨床試驗計畫變更案應檢附資料詳如附件二。
- 2.5 申請人類胞外體製劑臨床試驗報告備查應檢附資料如附件三。
- 2.6 人類胞外體製劑其「製程與管控」、「非臨床試驗」、及「臨床試驗資料」的準備，請參考本指引第三章至第五章內容。
- 2.7 實驗室操作應遵守「感染性生物材料管理辦法」相關規定。
- 2.8 臨床試驗涉及於人體施行新醫療器材者，應檢附產品之安全性與醫療效能證明文件。

### 3 試驗管理

- 3.1 執行人類胞外體製劑臨床試驗應注意事項，可參考「藥品臨床試驗申請須知」有關說明。
- 3.2 試驗施行期間之監督及嚴重不良事件之通報
  - 3.2.1 臨床試驗執行期間，受試者如發生嚴重不良事件，應依照「藥品優良臨床試驗作業準則」第106條規定辦理通報。
  - 3.2.2 通報方式：請至藥品不良反應通報中心(<http://adr.fda.gov.tw/>)進行通報，相關通報須知請參照「臨床試驗通報表格填寫指引」（請至食品藥物管理署網頁>業務專區>通報及安全監視專區>通報表及通報須知>藥品下載）。
- 3.3 試驗完成後之管理
  - 3.3.1 試驗申請者於試驗完成時，應提交試驗報告至中央主管機關備查。申請人類胞外體製劑臨床試驗報告備查案應檢附資料，詳如附件三。在試驗計畫結束後，

受試者若產生長期性的效果或副作用，亦應通報中央主管機關。

- 3.3.2 考量再生製劑臨床試驗風險性較高，為提升國內再生製劑臨床試驗品質，並保障提供者與受試者權益，原則將不分學術研究用或查驗登記用目的，依試驗報告備查申請，啟動國內GCP查核。

### 三、製程與管控考量

#### 1. 原物料管控

##### 1.1 起始物

用於生產人類胞外體之起始物，主要為自體或同種異體來源之人類組織或細胞，其應明確敘述其採集過程與相關作業程序。為確保生產胞外體之細胞品質，需適當分離製造用細胞或建立細胞株並對其進行管理，並且在整個生產培養期間，須確保可能影響產品品質的各項性質須維持在適當的範圍內。

針對提供組織或細胞之提供者，應依據相關法規進行特定病原的篩檢與檢驗，其篩選標準可參考國內最新公告之相關法規指引。由於不同提供者來源，或即便來自同一提供者但不同批次取得之細胞，皆可能導致產製之胞外體在功能特性上出現差異，因此，為確保製程中產品品質的穩定性與一致性，建議建立細胞庫系統。細胞庫之建立、管理與其安定性相關試驗，建議參照我國《人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準》、ICH Q5A(R2)、ICH Q5D 或中華藥典(5046)細胞冷凍保存所載之要求執行。

##### 1.2 細胞庫

為確保胞外體之原料品質，需要適當分離製造用細胞或建立細胞株，並對其進行管理，並且在整個生產培養期間，須確保可能影響產品品質的各項性質須維持在適當的範圍內。建立細胞庫時，應透過適當標記分子的檢測確認細胞的身分，並設計可比較的重要表面標誌分析等可比性試驗，以證明提供者細胞(Donor Cell)來源、主細胞庫(Master Cell Bank, MCB)與工作細胞庫(Working Cell Bank, WCB)間的一致性。

在製造胞外體製劑到達最長(或更長)體外培養細胞年齡(limit of *in vitro* cell age, LIVCA)的細胞，亦須進行特性分析及病毒相關試驗，以確認整個生產培養期間均維持所要求的細胞特性，若因特定培養條件驅使之特性改變亦應確認該變化在不同批次間之一致性，建議包含但不限於進行其形態特徵(morphological characteristics)、生長特徵(growth characteristics)、生化標記(biochemical markers)、免疫標記(immunological markers)與/或其他具相關性的基因型或表現型標記等分析。

主細胞庫與工作細胞庫應於產品整體生命週期內妥善保存，依實際使用情況，仍可能需進行更新。若預期將進行更新，應事先訂定更新方法與條件。無論屬何種細胞庫，均應依據細胞庫建立時執行之特性分析(如細胞身分鑑別)及檢測微生物污染之純度試驗結果，作為設定細胞庫更新判斷基準之依據。細胞庫完成更新後，亦應重新進行病毒安全性評估。由於細胞庫多以冷凍方式保存，故應定期確認其安定性。此類安定性試驗之評估指標，應與建立細胞庫時所執行之特性分析項目一致。

### 1.3 細胞之安全性試驗

由於胞外體製劑之粒徑等特性可能類似於病毒，且不易移除及/或去活化，因此，用於生產製造的來源細胞，須參考 ICH Q5A(R2)或中華藥典(5152)人或動物來源細胞株衍生之生技藥品病毒安全性評估之相關說明執行病毒安全性檢測，例如反轉錄病毒試驗、體內(*in vivo*)、體外(*in vitro*)外來病毒試驗及人類及/或動物特定病毒檢測等，若測得具有危害性之內源性病毒或病毒樣顆粒之細胞，不應用於胞外體製劑之生產製造。

### 1.4 基因表現構築體分析

若使用基因編輯或修飾之細胞進行胞外體製劑製造時，可依據 ICH Q5B 指引、中華藥典(5148) 生物技術產品品質：生產重組 DNA 衍生蛋白質產品之細胞中表現構築體之分析或其他適當之技術文件，應提供用於基因轉殖之載體 (vector) 之核酸序列，並分析導入細胞之目標基因 (target gene) 之完整核酸序列及其拷貝數 (copy number)。此外，亦須確認所轉殖之基因序列中無不當插入或缺失 (insertion 或 deletion) 等情形，以確保轉殖基因的完整性與功能性。

### 1.5 其他原料、試劑及賦形劑

生產胞外體的所有試劑均應有適當的品質管控，包含來源、批號、純度與供應商資訊等，並應建立完整的可追溯性資料。使用成分複雜之試劑，例如血清、人類血小板裂解液 (human platelet lysate, hPL) 或其衍生製品等，除了病毒風險外，亦應注意該類試劑本身可能含有來源細胞之胞外體或非囊泡粒子 (如脂蛋白、微粒)，可能對胞外體製程、產品品質特性 (CQAs)、安全性及功能性評估產生影響，進而增加產品異質性與評估複雜性。

若無法避免使用上述複雜成分試劑，建議應建立模擬胞外體 (mock extracellular vesicle) 對照組，以提供背景效應的資訊，幫助釐清產品功能效應來源。此類模擬胞外體可由與細胞培養過程相同之培養基或添加試劑 (如血清或 hPL)，但未經細胞培養之條件下進行分離或純化所獲得，以作為胞外體功能性試驗之陰性控制組。

應考量動物來源試劑可能會增加外源感染因子，與/或不良免疫反應，若評估仍須使用如胎牛血清等動物來源成分，則應確認病毒安全性，以避免感染傳染性海綿狀腦病 (transmissible spongiform encephalopathies, TSEs) /牛海綿樣腦病 (bovine spongiform encephalopathy, BSE) 之可能風險。

由於胞外體可能會附著於容器表面，因此保存容器需選用具適當性質的材質，製程中使用之可能與藥品接觸和包裝設備的組件和組成材料，以及一級和二級包裝組件與系統，此類接觸可能造成藥品與前述組件和材料之間產生交互作用，相關法規可參考中華藥典(4659)包裝與儲存規定、中華藥典(4096) 用於藥品容器、醫療器材及植入物材料之生物相容性或藥品查驗登記審查準則所載之十大醫藥先進國藥典之

相關規定，以確保製劑品質與穩定性。

## 2. 胞外體製劑的製備、分離和純化

胞外體的產量與其生物特性高度依賴於細胞培養條件，即使是些微的變動亦可能造成顯著影響。潛在影響因素包括但不限於：細胞密度、繼代次數與頻率、細胞倍增時間、培養環境中氧氣濃度與pH值、培養基組成（例如糖類、血清來源及濃度、細胞激素、抗生素、生長因子等）、所使用之培養器皿、共同培養系統（co-culture systems）及類器官培養模式（organoid cultures）等。

此外，在細胞老化或凋亡過程中，可能釋放包含凋亡小體（apoptotic bodies）在內的囊泡類物質，其組成與功能可能與目標胞外體有所差異，若未有效區分，將對產品品質造成潛在風險。因此，為確保製程穩定並維持批次間一致性，應建立並遵循標準化之細胞培養操作程序，並於每一批次的製造紀錄中詳實記載相關條件與操作程序。

關於胞外體的分離與純化方法，應依據產品特性與用途，規劃適當之處理策略，可能包含單一或多重步驟（例如離心、過濾、層析、沉降等），並應建立對應之標準化作業流程<sup>12,20,21</sup>。隨著產品開發階段的推進，製程步驟可能需因應技術最佳化或規模放大而進行調整，故建議於每一階段清楚記錄製造程序與製程控制項目（in-process controls）。由於分離與純化方式可能影響胞外體的結構完整性與功能表現，因此建議優先採用可維持囊泡純度與生物活性的方法，以確保製劑品質與作用一致性。

## 3. 特性分析

應對胞外體的組成成分與含量（包括蛋白質、核酸、脂質等）進行特徵圖譜分析（profile analysis），以評估經特定製程分離與純化後所獲得之胞外體是否具備一致性特性。建議優先採用現代高解析技術，以更全面解析胞外體所含各類生物分子之構成。

此外，建議使用冷凍電子顯微鏡（Cryo-Electron Microscopy, Cryo-EM）、穿透式電子顯微鏡（Transmission Electron Microscopy, TEM）等影像技術，以觀察並確認胞外體的雙層脂質膜結構；另可搭配奈米粒子追蹤分析（Nanoparticle Tracking Analysis, NTA）、電阻脈衝感測（Resistive Pulse Sensing, RPS）、專用流式細胞儀等儀器，評估其粒徑分布、顆粒比例與總粒子數等物理特性。

應建立可量化的功能活性(functional activity)的分析方法，以評估胞外體在特定適應症上的預期效力。該功能活性試驗應能與產品之治療目標產生關聯，因此建議於研發階段即針對具代表性的生物標記（如特定核酸、蛋白質或誘導標的細胞產生反應之標誌）進行確認，並透過非臨床或臨床試驗資料佐證其與產品療效間的關聯性。

若胞外體製劑之品質規格中對粒徑範圍有所限制，則應將超出該粒徑範圍的囊泡視為不純物（impurities）並納入管制計畫中。

於製程變更時，應執行比較性試驗以確認產品特性是否保持一致，其中組成成分分析為關鍵項目之一，其結果可作為佐證製程變更前後產品可比性之依據，可參考ICH Q5系列指引中對變更可比性評估的相關說明。

## 4. 胞外體製劑的品質管控

### 4.1 外觀檢測

應建立明確的外觀檢查標準，例如透過目視觀察以確認製劑懸浮液中是否存在非預期的可見顆粒，同時評估其顏色與濁度等外觀性質是否符合預設規格。建議於成品包裝前及包裝後均進行外觀檢查，以排除肉眼可見的異物污染。

### 4.2 胞外體之數量

應建立胞外體的數量規格，可利用奈米粒子追蹤分析（Nanoparticle Tracking Analysis, NTA）或電阻脈衝感測(Resistive Pulse Sensing, RPS)等技術進行粒子數量測定，並建議將粒子數據與蛋白質濃度（例如利用 BCA assay）進行比對，計算 particle-to-protein ratio 作為樣品純度間接指標，以評估製程穩定性與樣品一致性。

### 4.3 胞外體之尺寸

胞外體的粒徑屬於關鍵品質屬性，應透過適當技術進行測定與監控。常見之方法可區分為影像分析與粒徑分佈測量兩大類，建議依產品特性採用一種以上互補方法以確保分析結果之準確性與再現性。在影像分析方面，可採用高解析度技術進行囊泡形貌與膜結構的觀察，例如（但不限於）：穿透式電子顯微鏡（TEM）、冷凍電子顯微鏡（Cryo-EM）、掃描探針顯微鏡（Scanning Probe Microscopy, SPM）、超解析度顯微鏡（Super-Resolution Microscopy，如 STED、SIM、PALM 等）。上述技術可確認胞外體是否具典型雙層脂質膜結構，並提供個別囊泡的尺寸資訊與形態參考。

在粒徑分佈分析方面，則可選用以下量測方法評估整體樣品之粒徑分佈範圍與平均大小，例如（但不限於）：奈米粒子追蹤分析（Nanoparticle Tracking Analysis, NTA）、動態光散射法（Dynamic Light Scattering, DLS）、電阻脈衝感測（RPS）、螢光相關光譜技術（Fluorescence Correlation Spectroscopy, FCS）、專用流式細胞儀等儀器；結合流式細胞儀原理與奈米級粒徑檢測，可分析表面標誌表現與粒徑分佈；雷射繞射分析（Laser Diffraction, LD）：適用於粒徑範圍較廣的製劑，但對於小尺寸胞外體敏感度較低；表面增強拉曼光譜（Surface-Enhanced Raman Scattering, SERS）：可用於同時分析尺寸與表面分子指紋特徵。由於 NTA 或 DLS 是利用顆粒的移動來測量水和直徑(Hydrodynamic diameter)，相對於冷凍電子顯微鏡 (cryo-EM)等影像方法之量測結果，應注意量測尺寸可能有高估(overestimation)之情形。此外，採用 DLS

技術,應注意胞外體具多重分佈性(polydispersity),易導致 DLS 分析結果失真。

若產品對粒徑具明確規格限制(例如但不限於: $< 200\text{ nm}$ ),建議建立相關粒徑範圍之放行標準,並視未符合粒徑範圍之囊泡為不純物(impurity)進行控制。

#### 4.4 黴漿菌檢測

胞外體製劑成品中雖然不含細胞,但考量其起始物為細胞,可能於培養過程受到動物來源原料、試劑或培養場所等之黴漿菌的污染。建議可選在分離和純化胞外體之前的階段,例如最終培養(final culture)完成時將收集的培養液和(/或)細胞一併進行檢測。檢測方法建議可參考中華藥典(5063)黴漿菌檢測。

#### 4.5 無菌試驗

申請者應說明成品之無菌試驗方法、試驗程序、判定標準及試驗結果資料。無菌試驗之檢測程序原則上依據中華藥典(3071)無菌試驗方法或中華藥典(5097)細胞治療產品之微生物檢驗執行,亦可參考歐洲藥典(EP 2.6.1)或美國藥典(USP <71>)等相關藥典規定。成品原則上應於放行前取得無菌試驗合格結果。

若胞外體製劑之製程採用 $0.22\ \mu\text{m}$ 或更細之微孔濾膜過濾作為降低微生物污染風險之措施,申請者應說明過濾條件、濾膜規格及濾膜完整性測試等相關資料。惟 $0.22\ \mu\text{m}$ 或更細之濾膜過濾原則上不可取代最終成品之無菌試驗。

對於保存期限較短或需即時使用之胞外體製劑,如無法於成品放行前取得完整之無菌試驗培養結果,申請者得依產品特性與風險評估結果,提出採用製程中微生物檢測結果及經驗證之快速微生物檢測方法(Rapid Microbiological Methods, RMM)作為暫時放行依據,並於申請資料中說明相關方法之原理、適用性及驗證資料。惟仍應完成依藥典規範之無菌試驗。若產品採用RMM方法作為暫時放行依據,應於試驗計畫書內載明產品若發生污染時之處置程序,並於受試者同意書內說明相關風險,以確保受試者安全。

若胞外體製劑依其給藥途徑屬於非無菌製劑,最終成品雖無須符合無菌放行標準,申請者仍應依風險為基礎之原則建立完整之微生物品質管控策略,說明原料來源、製程及最終產品之微生物控制措施,並依最終產品用途、產品特性及臨床給藥途徑,執行微生物限量檢驗(含總菌量及特定微生物檢測)或經驗證之替代檢驗方法,建立適當之成品微生物限量放行規格。相關檢驗方法及規格設定得參考中華藥典(3061)及中華藥典(3066)之相關規定。主管機關得依產品風險特性,要求申請者提供補充之微生物安全性評估資料。

## 4.6 內毒素檢測

胞外體製劑之製造過程中，包含設備、環境或使用的各種試劑等可能造成內毒素污染，應執行內毒素檢測，並應根據給藥量、給藥方法與給藥時間製定檢測標準，檢測方法建議可參考中華藥典(3086) 細菌內毒素檢驗指引。

## 4.7 外源性病毒檢測

由於胞外體製劑存在被病毒污染的可能，且不易移除及/或去活化，特別是自細胞培養基進行胞外體之濃縮步驟時，若已有病毒混入，病毒也有極高的可能被濃縮，因此證明製劑中沒有病毒污染非常重要。

建議在分離和純化胞外體之前的階段，例如但不限於於最終培養完成時，將收集液 (unprocessed bulk harvest) 和細胞 (end of production cell) 一起進行外源性病毒檢測。檢測建議可參考中華藥典(5152)人或動物來源細胞株衍生之生技藥品病毒安全性評估及中華藥典(5048) 再生醫療細胞治療與組織治療製劑。

## 4.8 鑑別試驗

原料藥或製劑應使用各種指標 (indicator) 與檢測方法確認胞外體的本質，例如胞外體的類型和活性，建議使用例如形態學 (morphological)、免疫學 (immunological)、生物學 (biological) 等方面之檢測，並針對每個特性建立不同的指標。在胞外體物理表徵檢測上，亦可搭配測量其表面電位 (Zeta potential)，藉由分析胞外體之表面電荷狀態以作為輔助物理特性與製程一致性之指標。若有胞外體特異性標記則應包含於檢測項目中 (例如但不限於標記蛋白 CD9、CD63、CD81 表現與相對組成比例等)。此外應測量胞外體的蛋白質、RNA 或脂質等組成，這些物質是預期存在於胞外囊泡中的特定膜蛋白、具有與膜結合能力的胞漿內蛋白 (intracytoplasmic proteins)、雙脂膜成分或核酸 (包含但不限於 miRNA) 等。應根據胞外體組成的特性分析結果選擇數種蛋白質、核酸或脂質等，至少以半定量 (semi-quantitative) 方式呈現檢測結果。

## 4.9 純度及不純物測試

應對胞外體製劑中與療效相關之成分之純度，以及可能存在之不純物進行含量分析，例如但不限於應包含可能存在於細胞核、粒線體、高基氏體、內質網、自噬小體 (autophagosome)，與細胞骨架等之蛋白質可能附著於胞外體的分泌性蛋白質成分，例如生長因子、細胞激素、細胞外基質 (extracellular matrix) 等以及細胞質或胞內體 (endosomes) 蛋白、跨膜 (transmembrane) 或多醣磷脂肌醇錨定 (glycosylphosphatidylinositol-anchored GPI-anchored) 等蛋白質、胞外體液中應含之蛋白質、RNA 等。整體應依據產品特性設計規劃定義純度及不純物，並進行相關分析鑑定與提供分析數據。製程中使用試劑方面應建立殘留物去除方法，以及應有殘留物濃度評估與確認資料並應有相關的管控標準，例如但不限於易與胞外體一同被分離之

蛋白質，血清中白蛋白、載脂蛋白(apolipoproteins)等須進行其殘留量評估。

#### 4.10 效價分析

在首次進入人體的臨床試驗（First-in-Human, FIH）階段，建議應提供胞外體中具有潛在療效活性成分的作用機轉說明，該說明應包含體外與/或體內試驗數據。考量胞外體的成分組成及其可能作用機制較為複雜，應儘早於初期臨床開發階段建立效價試驗方法。可依據其可能的作用機制與特性分析資料，規劃並評估設立多項功能活性檢測指標。

在完成第二期人體臨床試驗後，應至少執行一項體內或體外的效價分析，以評估胞外體的適當生物活性。此類分析方法應能具體反映產品的預期作用機轉，並與其適應症之療效具關聯性。這些方法應於產品上市前完成確效試驗（validation），以證明其可行性與可靠性。

若申請者擬以胞外體中某些特定成分（如特定 miRNA、mRNA 或蛋白質）作為療效替代指標以取代直接的功能活性檢測，應提供足夠的非臨床（例如細胞增殖、細胞遷移、毒殺活性、免疫細胞反應、基因表現調控、訊號傳遞等）或臨床數據，以支持該替代指標與臨床療效具相關性。

若需透過體內試驗來佐證胞外體的特定治療效益，應明確說明所採用動物模型的選擇理由與其適用性。同時，於進行效價試驗時，應執行劑量-反應關係（dose-response relationship）之量化評估，並於非臨床與臨床試驗階段持續確認其合理性與一致性。

此外，建議於可行的情況下，應使用例如但不限於密度梯度離心或粒徑篩析層析法(size exclusion chromatography)去除胞外體後，進行相同之效價測試進行比較。

### 5. 胞外體製劑的安定性

由於胞外體具備特有的膜結構，需審慎評估與建立適當的劑型與貯藏條件（如溫度與時間），以確保其品質穩定。在安定性試驗中的評估，除了依據原料藥或製劑的規格及試驗方法所設定的項目外，對於保存期間預期會變動的品質特性，也應視需要加入評估項目中。且於產品開發階段亦可執行加速試驗及壓力/嚴苛條件試驗，以協助優化製程與製劑設計，同時獲得有助於產品品質了解與品質管理策略建立的資訊。此外，臨床試驗之製劑產品應評估製劑使用中之安定性，包括解凍後、稀釋後或分裝後於臨床使用條件（如室溫、短時保存、給藥途徑之材料）下之品質變化，作為臨床操作設定之依據，另須考量模擬運輸測試，以確認供應鏈過程中的製劑產品安定性。胞外體製劑的安定性評估可參考ICH Q5C或中華藥典(5150) 生物技術產品品質：生物技術／生物藥品安定性試驗進行規劃。

## 6. 製程變更之可比性評估

在開發過程或核准後，若進行製程規模、培養方法等製程變更時，可參考ICH Q5E 指引，進行製程變更前後的可比性評估，以確保變更前後的產品品質特性的一致。但若活性成分的鑑定及作用機制尚未充分了解，且品質特性與安全性及有效性之間的關係尚未充分釐清，並且製造流程變更前後的產品品質特性出現變化時，則除了品質相關的試驗之外，適當結合非臨床試驗與臨床試驗來進行同等性／可比性之評估作業。

## 7. 人類胞外體製劑之製造規範

人類胞外體製劑之製造方法、設施及管制措施，包括人體細胞組織提供者之篩檢與採集、處理、貯存、標示、包裝及配送等過程應符合「人體細胞組織優良操作規範 (Good Tissue Practice, GTP)」及國內相關法規。若人類胞外體製劑擬商品化，其製造之廠方設施、設備、組織與人事、生產、品質管制、儲存、運銷、客戶申訴及其他應遵行事項，應符合中央主管機關所訂定「藥物優良製造準則 (PIC/S GMP)」及相關製造與運銷規範。

臨床試驗用人類胞外體製劑之試驗與製程設計，人體細胞組織取得及操作必須符合前述GTP規範及製劑須符合GMP之精神。建議申請者應及早考量產品開發規劃，建構符合GTP及GMP規範之試驗設計與軟硬體設施。

若人類胞外體製劑製造場所已取得國外主管機關認可之GMP證明文件，請於申請人類胞外體製劑臨床試驗計畫案時一併檢附。

## 四、非臨床考量

### 1. 一般考量

胞外體製劑之非臨床安全性評估應依產品特性、來源細胞、製程方式、投予途徑及預期臨床用途等因素進行設計規劃。內容應建立在對產品機制、作用目標及其組成成分的了解基礎上，對藥效學、安全藥理學、分布、一般毒性、基因毒性、免疫原性，或致瘤性／致癌性等方面的影響進行評估，並依循「非臨床試驗優良操作規範(Good Laboratory Practice, GLP)」原則執行，執行動物安全性藥理試驗(Safety pharmacology studies)及安全性試驗(Toxicology studies)應符合GLP之規定。由於胞外體製劑為新興再生醫療製劑，科學知識與試驗方法仍持續發展中，若有新興的非臨床策略或替代方法具備科學合理性，亦可於適當科學佐證下納入評估架構中。若評估後認為所檢送資料不足以支持所請，仍將要求申請者補齊必要之非臨床試驗項目。

在非臨床試驗規劃時，應考量囊泡成分之生物活性、可能的免疫反應、體內分布(biodistribution)、作用持續時間(persistence)、潛在毒性及與人體相容性等面向。此外，應特別注意製程一致性與產品變異性對非臨床結果解釋之影響，並應於試驗中使用與臨床預期產品同質性一致之製劑。

若缺乏能反映人類藥理作用的適當動物模型，應以科學合理性說明並考慮替代評估方法，如體外功能試驗(*in vitro* assays)或人源化動物模型。在進行毒理試驗時，應依預定臨床使用劑量與給藥頻率選擇合適之暴露範圍，並考量囊泡在體內的代謝與排除特性對系統性暴露及毒性結果影響。

中央主管機關將視申請者所提出臨床試驗之設計與規模、可能風險、檢送資料完整性，以及試驗產品特性與執行非臨床試驗之可行性，個案評估以臨床文獻或臨床報告合理取代之非臨床試驗項目及程度。前述取代原則應以相同或具可比性產品之文獻或臨床報告為之。若評估後認為所檢送資料不足以支持所請，仍將要求申請者補齊必要之非臨床試驗項目。建議可參考「藥品非臨床試驗安全性規範」及ICH安全性(Safety)系列指引，為避免延宕臨床試驗審查時效並增加研發成本，申請者可於正式申請臨床試驗前即向中央主管機關提出諮詢。

### 2. 藥理作用資料

#### 2.1 主藥效學

為評估人類胞外體製劑之主要藥效，應依照臨床宣稱之適應症選擇適當的動物模式或相關的疾病模式執行。如未有適當動物模型，則可評估採用體外功能試驗(*in vitro* assays)，並提供合理性說明。相關試驗應可提供如：製劑潛在療效、有效劑量範圍、劑量-反應關係、確認產品能達標靶器官作用等資訊，且可同時進行毒性評估。

申請者可進行比較性研究，使用適當對照組以證明胞外體製劑所引發的特異性

作用。陰性對照組可考慮使用培養基、來自未受刺激細胞所分離的胞外體，或移除胞外體之樣本等。

## 2.2 次藥效學

胞外體製劑可能分布至非預期部位/組織/細胞並釋出具有生物活性的物質，產生非預期的生理作用，應針對這些潛在作用進行適當之評估。

## 2.3 安全藥理學

當人類胞外體製劑被投予並於體內解離時，胞外體內外的成分（如蛋白質、脂質、核酸等）可能在體內各器官間廣泛分布，對生理功能（如中樞神經、心血管、呼吸系統及相關組織器官）產生非預期藥效，可能導致與患者安全相關的非預期藥效特性。因此，胞外體製劑通常需進行安全藥理學研究。如可能，安全藥理學的終點指標可併入毒理學研究中。

## 2.4 體內動態及生體分布試驗

胞外體是一類由細胞分泌的生物性微粒，具有高度異質性，並含有多種具生理功能的蛋白質、核酸與脂質等成分。人類胞外體製劑的藥物動力學特性，包括其體內吸收、分布、代謝與排除（absorption, distribution, metabolism, and excretion, ADME）行為，對於預測其藥效與潛在毒性風險具有重要意義，需根據產品屬性與風險程度進行個別化設計與科學驗證。

胞外體的體內動態行為評估通常以生體分布為主，常見技術為標記法，包括螢光染劑、放射性同位素、奈米金標記、或使用表現螢光蛋白之細胞株所產製的胞外體。然而，標記法亦存在潛在誤差，例如染劑殘留、非特异性結合、標記脫附、或長時間滯留等情況，可能導致訊號與胞外體實體分布不一致。因此，實驗設計時可進行適當對照組設置與標記物驗證，並應儘可能評估標記步驟是否改變胞外體本身的物理特性與生物活性。必要時，得輔以電子顯微鏡觀察與胞外體標誌蛋白共現分析等驗證方法加以確認。

在吸收與分布方面，胞外體製劑的投予後多經單核吞噬細胞系統（mononuclear phagocyte system, MPS）清除，主要蓄積於肝、脾與肺等器官。天然型胞外體製劑（未經修飾或未載藥）因其成分多為內源性物質，通常代謝與排除風險較低，但仍需考量產品特性、製程方式、給藥途徑、使用劑量、適應症及臨床使用經驗等，評估提供動物體內追蹤、生體分布或相關資料。如未檢附者，應提出合理之科學依據與支持性說明。主管機關得視產品風險程度、臨床使用情形及審查需要，要求補充必要資料。若胞外體製劑為工程化或做為載體（如包覆：藥物、核酸、蛋白質等活性物質），則應

進行如具定量性的ADME評估，包含如血液中動態濃度分析、主要器官暴露量計算與作用時間動態研究，並須區分胞外體本體與其載藥成分在體內動態之異同，建議可參考ICH S6(R1)指引。

在代謝與排除方面，目前研究多數顯示胞外體可透過細胞吞噬與溶酶體途徑降解，代謝產物與內源性分子重疊性高，故在天然型胞外體製劑中，一般無需執行傳統藥物的代謝與排除分析。但對於工程化或經修飾之胞外體，特別是包含非天然物質者（如：化學藥物、奈米粒子等），應針對該等外源性成分進行動態濃度分析，建議可採用高靈敏度分析技術（如 LC-MS/MS、RT-qPCR 或 ELISA）進行血中與組織中濃度測定，以釐清其代謝與蓄積風險。

此外，在所有標記與分析技術中，應提供方法驗證資料，包括偵測極限（limit of detection, LoD）、定量極限（limit of quantification, LoQ）、準確性、精密度與再現性，並說明所使用技術的選擇依據與合理性。標記穩定性及未結合標記物的去除效能亦需檢證，例如透過層析或離心技術去除游離染劑，避免誤導解釋結果。為強化數據可靠性，建議搭配兩種以上互補性技術併用（如螢光與放射性、或活體影像與組織免疫染色）以提高驗證效力。非臨床研究中亦可評估胞外體或載藥成分的體內半衰期與清除率，並探索暴露與生物效應（藥效或毒性）之相關性，有助於後續劑量設計與風險預測。

在研究設計上，動物試驗應包含適當的對照組（如：未標記胞外體、標記物單獨注射等），並確保樣本數充足，以支持統計與生物學意義。實驗過程中，若採用新興替代方法（如類器官模型、單顆粒追蹤技術、生理藥動學PBPK模型等），應提供充分證據證明其可反映真實生理環境並具藥動評估價值。

整體而言，胞外體製劑在進行ADME評估時應考量其產品特性與風險層級，並依據所承載成分的性質與預期暴露程度採取適當分析。建議申請者於產品開發初期，即與中央主管機關進行早期科學諮詢，確認所擬進行之評估計畫是否符合科學與法規要求，並可作為臨床試驗設計與風險管理策略的重要依據。

### 3. 毒理作用資料

#### 3.1 單次／重複劑量毒性試驗

若臨床的使用方式為單次給藥，應進行延伸性單一劑量毒理試驗，適當延長觀察期。多數胞外體製劑在臨床上需要多劑量使用，須進行重覆劑量試驗。如果試驗動物體內沒有立即排斥胞外體製劑，則可以整合安全性藥理、局部耐受性、或藥理試驗的設計同時進行。應選擇適當的動物模式來進行安全性試驗，可參考藥品非臨床安全性規範、ICH M3(R2)及ICH S6(R1)指引。

## 3.2 局部耐受性試驗

應以未來人體臨床使用的相同給藥途徑及部位進行給藥，以評估胞外體製劑之局部耐受性。若一般毒性試驗（單次或重覆劑量）已足夠評估，則無需另行進行局部耐受性試驗。如無法模擬臨床給藥途徑，須提出替代方法及科學依據。

## 3.3 基因毒性試驗

一般來源之天然型胞外體，通常不含可整合至基因體的遺傳物質，然胞外體製劑可能攜帶多種異質性物質（如蛋白質、脂質、核酸），無法事先排除其誘發基因或染色體畸變之可能。原則上，仍建議評估潛在基因毒性風險，主管機關得依產品風險特性，要求申請者提供補充之相關非臨床安全性評估資料。若胞外體含有外源性基因、使用基因編輯之細胞、載體（vector）污染風險，或胞外體作為裝載遞送特定核酸、蛋白質、化學藥物或其他活性物質者等，則應進行相應的基因毒性評估，建議可參考人類基因治療製劑臨床試驗審查基準、ICH M3(R2)及ICH S2(R1)指引。

## 3.4 致癌性／致瘤性試驗

由於胞外體本身不含幹細胞，因此一般而言不需進行腫瘤致瘤性試驗。然而，若胞外體來源為永生化細胞株或基因改造細胞，則胞外體中可能含有致癌基因（oncogenes）或致癌蛋白（oncoproteins），此時是否需進行腫瘤生成性／致癌性研究，應視其來源細胞類型與所使用之轉殖基因而定。此外，若根據重複劑量毒性資料或臨床用藥期間評估後，顯示其可能具有致癌性，則須進行致癌性試驗。建議可參考ICH S1A、S1B(R1)及S1C(R2)指引。

## 3.5 生殖與發育毒性試驗

生殖與發育毒性試驗之需求，應依產品特性訂定。若無法排除對於生殖功能或發育之潛在影響，應於大規模臨床使用前，提供相關的生殖和發育毒性試驗數據。

## 3.6 免疫原性及免疫毒性試驗

胞外體製劑可能含有同種異體細胞來源之多種蛋白質、脂質、RNA等之製劑，其可能引發受試者產生不良免疫反應等，為保障受試者安全，應依產品特性及作用模式評估，提供免疫原性與免疫毒性之評估結果。若製程中使用來自同種異體細胞、異種動物的材料（如胎牛血清 FBS）、基因改造細胞或經人工改造，也應進行免疫原性與免疫毒性評估。若一般毒性試驗顯示具有免疫異常相關疑慮，亦須於非臨床階段進行獨立免疫毒性試驗，可參考ICH S6(R1)指引。

### 3.7 非目標毒性 (off-target toxicity)

若胞外體製劑源自已被應用於細胞治療製劑、且在人體使用上無明顯安全性疑慮之細胞，其非目標毒性風險通常被認為較低。故對於天然型胞外體製劑（未經修飾或裝載藥物等），通常無需單獨進行非目標毒性之試驗，建議可於非臨床安全性試驗中一併評估其目標毒性（on-target toxicity）即可。

對於經修飾之人類胞外體製劑（例如：核酸修飾、接合修飾等）或胞外體做為載體（包覆如：藥物、蛋白質或核酸等），其在人體使用後可能產生非目標毒性疑慮，申請者應採用科學上適當之方法進行評估，並提供相關資料或說明，必要時中央主管機關將要求申請者補齊必要文件。

## 五、 臨床考量

胞外體製劑臨床試驗跟其他藥品的臨床試驗原則相同，皆須依照藥品優良臨床試驗作業準則執行，且須根據所宣稱之適應症特性與各研發階段目的來設計。

胞外體製劑視其特性，除了針對製劑的已知風險及可能的潛在風險制定相對的安全性監控措施以外，可能會有其需特別監控的安全性議題，如輸注反應、免疫原性（immunogenicity）、自體免疫、排斥反應、疾病傳染、產生新癌症等，若胞外體製劑有需特殊監控的安全議題，或目前資料對前述安全性考量的不確定性很高，應額外制定相對的風險管控措施，例如延長受試者的追蹤以收集資料，和綜合性的資料分析以釐清產品風險。

相較於細胞治療製劑，胞外體製劑之成分並不包含活細胞，原則適用於一般藥品臨床試驗之相關標準與方法，但因胞外體的主要來源為細胞，相關臨床設計及風險評估，仍可參考「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準」。

## 六、 參考文獻

- 1 衛生福利部食品藥物管理署：藥品臨床試驗申請須知，民國 110 年。
- 2 衛生福利部食品藥物管理署：藥品臨床試驗計畫-技術性文件指引，民國 104 年。
- 3 衛生福利部食品藥物管理署：藥品非臨床試驗安全性規範，民國 103 年。
- 4 衛生福利部食品藥物管理署：人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準，民國 109 年。
- 5 衛生福利部食品藥物管理署：人類基因治療製劑臨床試驗審查基準，民國 109 年。
- 6 衛生福利部食品藥物管理署：人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準，民國 104 年。
- 7 衛生福利部食品藥物管理署：中華藥典第九版，民國 110 年。
- 8 衛生福利部：再生醫療法及再生醫療製劑條例，民國 114 年。
- 9 財團法人醫藥品查驗中心：細胞外囊泡製劑製造與管制之研發策略指導原則，民國 114 年。
- 10 財團法人醫藥品查驗中心：製程中使用生物性原料之研發策略指導原則，民國 111 年。
- 11 MFDS : 세포외소포체 치료제 품질품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인 [민원인안내서안내서] (Guideline on Quality, Non-clinical and Clinical Assessment of Extracellular Vesicles Therapy 2018
- 12 PMDA エクソソームを含む細胞外小胞 (EV) を利用した治療用製剤に関する専門部会：エクソソームを含む細胞外小胞 (EV) を利用した治療用製剤に関する報告書 2023。
- 13 ICH Q5A(R2): Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin; 2023
- 14 ICH Q5B: Quality of biotechnological products: Analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein products; 1995
- 15 ICH Q5C: Quality of biotechnological products: Stability testing of biotechnological/biological products; 1995
- 16 ICH Q5D: Derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products; 1997
- 17 ICH M3(R2): Nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals; 2009
- 18 ICH S6(R1): Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals; 2011
- 19 Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV 2014 guidelines, J Extracell Vesicles. 2018 Nov 23;7(1): 1535750.
- 20 Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. J Extracell Vesicles. 2024 Feb;13(2): e12404.
- 21 Quality and Safety Considerations for Therapeutic Products Based on Extracellular Vesicles. Pharm Res. 2024;41(8): 1573-159400

## 七、 附件

附件一、人類胞外體製劑臨床試驗計畫案應檢附資料

附件二、人類胞外體製劑臨床試驗計畫變更案應檢附資料

附件三、人類胞外體製劑臨床試驗報告備查應檢附資料

附件四、人類胞外體製劑臨床試驗計畫申請應檢附資料查檢表

附件五、人類胞外體製劑臨床試驗計畫內容摘要表

附件六、人類胞外體製劑臨床試驗報告備查申請表

附件七、試驗機構收案一覽表



## 附件一、申請人類胞外體製劑臨床試驗計畫案應檢附資料

- 1. 申請公文(公文應敘明申請事由、試驗計畫資訊，含試驗醫院、試驗主持人、試驗名稱、計畫書編號、共同執行試驗之國家、試驗類別(學術研究或查驗登記用)及國內是否執行藥品臨床試驗分散式措施等，並載明所檢送文件內容及各項文件之版本日期)。
- 2. 藥商執照影本(申請者若為教學醫院，請附醫療機構開業執照影本。若委由受託研究機構提出申請，須檢附試驗委託者之藥商執照影本及委託書)。
- 3. 倫理審查委員會同意臨床試驗證明文件，或請說明是否為平行送審。
- 4. 若有國外上市證明、或國外衛生主管機關、國外倫理審查委員會同意進行臨床試驗證明，請檢附之。
- 5. 人類胞外體製劑臨床試驗計畫案應檢附資料查檢表(如附件四)。
- 6. 人類胞外體製劑臨床試驗計畫內容摘要表(如附件五)。
- 7. 計畫書中文摘要。
- 8. 計畫書英文摘要。
- 9. 臨床試驗計畫書，須加註版本與日期。
- 10. 細胞或組織提供者(donor)同意書、須加註版本日期(如有請檢附)。
- 11. 受試者同意書申請表、藥品臨床試驗受試者同意書檢核表及受試者同意書，須加註版本與日期。
- 12. 個案報告表(Case Report Form)。
- 13. 試驗主持人與協同主持人之學經歷、著作，及試驗主持人符合「人體試驗管理辦法」之相關訓練時數證明。
- 14. 臨床試驗可能之損害補償及相關文件(如：保險證明文件)。
- 15. 人類胞外體製劑技術性文件(包括細胞來源、製造與管制、非臨床資料及臨床試驗資料)及品質證明文件(如製造原料、最終產品檢驗規格成績書及產品安定性試驗等，必要時得要求檢送製造管制標準書、批次製造紀錄等)。
- 16. 主持人手冊(Investigator brochure)。內容包含人類胞外體製劑特性、製程與管控、非臨床試驗及臨床試驗資料、有關文獻報告等。
- 17. 若為療效確認性試驗使用受試者自行填寫之評估量表作為主要療效指標，須檢附經確效(Validated)之中文版量表。
- 18. 貨品進出口同意書申請書、查檢表及相關資料(需申請進口藥品、醫療器材、醫療儀器者；申請文件請詳見「藥品臨床試驗計畫之試驗用藥物進出口申請資料查檢表暨申請指引」)。
- 20. 人類胞外體製劑標籤之照片或擬稿 (如有請提供)。
- 21. 藥品臨床試驗分散式措施檢核表 (如有請檢附)。
- 22. 國內人體細胞組織優良操作規範查核作業自評表、基本資料表、作業場所平面圖。
- 23. 藥品臨床試驗計畫書審查規費。

## 附件二、申請人類胞外體製劑臨床試驗計畫變更案應檢附資料

### 1、變更/修正計畫書

- (1) 申請公文，於公文中敘明變更或修正緣由。
- (2) 藥品臨床試驗計畫內容摘要表(如有修正)。
- (3) 變更摘要、緣由及可以辨識修改前後文字內容之比較文件(如：變更前後對照表、計畫書追蹤修訂版)。
- (4) 新版計畫書、新版計畫書中英文摘要(如有修正)。
- (5) 其他相關資料。
- (6) 藥品臨床試驗變更審查規費。

### 2、新增/修正受試者同意書

- (1) 申請公文
- (2) 受試者同意書申請表一式 2 聯。
- (3) 藥品臨床試驗受試者同意書檢核表。
- (4) 變更前後對照表(請載明變更內容及變更原因，對照之變更前版本應為前次檢送衛生福利部之版本內容)。
- (5) 新版受試者同意書。
- (6) 倫理審查委員會同意函(如有)。
- (7) 其他參考資料。

### 3、變更試驗委託者、試驗申請者

- (1) 申請公文，由原試驗申請者，並於公文中敘明移轉前後之對象。
- (2) 轉移委託關係證明文件，例如授權書或合約。
- (3) 須檢附變更後試驗委託者之藥商執照影本。
- (4) 其他併辦變更資料(如有)。
- (5) 藥品臨床試驗變更審查規費。

### 4、新增/變更/終止試驗中心、試驗主持人

- (1) 申請公文。新增試驗中心如有分院，請載明試驗實際執行地點(例如：○○醫院 XX 分院)；終止試驗中心請於公文中敘明緣由，及有無收納受試者。
- (2) 新增或變更試驗主持人之學經歷、著作，及試驗主持人符合「人體試驗管理辦法」之相關訓練時數證明(終止試驗中心免附)。

- (3) 其他併辦變更資料(如有)。
- (4) 藥品臨床試驗變更審查規費。

## 5、變更/更新試驗藥品 CMC 資料或試驗藥品文件 (Investigational Medicinal Product)

- (1) 申請公文，於公文中載明該次變更案件類型及是否涉及新增或變更成品製造廠。
- (2) 變更摘要、緣由及可以辨識修改前後文字內容之比較文件(如：變更前後對照表、追蹤修訂版)。
- (3) 變更後之試驗藥品相關技術性文件。
- (4) 藥品臨床試驗變更審查規費。

## 6、變更試驗目的

- (1) 申請公文，於公文中載明變更緣由，若為查驗登記用變更為學術研究用，請於公文中敘明該試驗計畫將不用於查驗登記申請)。
- (2) 其他參考資料(如試驗委託者出具之聲明函)。

## 7、試驗相關通報(如：最新安全性報告、更新主持人手冊、通知中止/提前終止/終止試驗、通報試驗偏差…等)

- (1) 申請公文，請於公文中敘明敘明通報事項及緣由。
- (2) 通報相關文件。

※備註：

1. 由於臨床試驗計畫變更案件類型繁多，以上僅列舉常見變更案件類型應檢附資料，未列載者，仍須依個案計畫實際變更內容辦理變更申請。
2. 必要時，本署得視審查需要，要求檢送其他相關資料。

### 附件三、申請人類胞外體製劑臨床試驗報告備查案應檢附資料

- 1. 申請公文。
- 2. 人類胞外體製劑臨床試驗報告備查申請表(格式如附件六)。
- 3. 台灣藥物臨床試驗資訊網狀態更新證明。
- 4. 試驗機構收案一覽表(格式如附件七)。
- 5. 人類胞外體製劑標籤之照片(含直接包裝與間接包裝，且能清楚辨識標示內容)。
- 6. 臨床試驗報告中英文摘要；另如為多國多中心試驗，應提供台灣摘要報告。
- 7. 臨床試驗報告全文(須包含報告中所有表格、圖表、附檔(Appendix)及所有受試者之 Data listing)，及試驗委託者醫學負責人或各試驗中心主持人簽名頁。
- 8. 歷次核准版本之臨床試驗計畫書、計畫書中英文摘要及歷次修正前後對照表。
- 9. 衛生福利部及倫理審查委員會歷次核准公文影本(含貨品進出口核准公文)。
- 10. 歷次核准版本之提供者(donor)同意書。(如有請提供)
- 11. 歷次核准版本之受試者同意書。
- 12. 歷次使用版本之空白個案報告表(Case Report Form)。
- 13. 檢附試驗中使用於受試者之試驗製劑檢驗成績書。
- 14. 藥品臨床試驗報告書審查規費。

## 附件四、人類胞外體製劑臨床試驗計畫申請應檢附資料查檢表

試驗申請者	
製劑名稱、劑型、劑量	
人類胞外體製劑來源細胞種類或名稱	
試驗計畫編號	
試驗計畫名稱	

### 一、行政資料

粗黑框部分由 TFDA 審查人員填寫，廠商請勿自行填

確認項目 (major issue)	申請者審視情形			TFDA 審核結果 (廠商請勿填寫)
	是	否	不適用 (請列原因)	
1. 人類胞外體製劑臨床試驗計畫申請應檢附資料查檢表	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
2. 申請公文 公文應敘明申請事由、試驗計畫資訊，含試驗醫院、試驗主持人、試驗名稱、計畫書編號、試驗類別（學術研究或查驗登記用）及是否於國內執行藥品臨床試驗分散式措施等，並載明所檢送文件內容及各項文件之版本日期	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
3. 藥商執照影本 申請者若為醫院，請附醫療機構開業執照影本。若委由受託研究機構提出申請，須檢附試驗委託者之藥商執照影本及委託書	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
4. 倫理審查委員會同意臨床試驗證明文件，或請說明是否為平行送審案	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
5. 國外上市證明，或國外衛生主管機關、國外倫理審查委員會同意進行臨床試驗證明	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
6. 人類胞外體製劑臨床試驗計畫內容摘要表（請參考附件二）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
7. 臨床試驗計畫書中文摘要	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
8. 臨床試驗計畫書英文摘要	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
9. 臨床試驗計畫書（加註版本日期）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否

10. 受試者同意書（加註版本日期）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
11. 受試者同意書申請表及藥品臨床試驗受試者同意書檢核表	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
12. 提供者（donor）同意書（加註版本日期）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
13. 個案報告表	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
14. 試驗主持人與協同主持人之學、經歷，及試驗主持人符合「人體試驗管理辦法」之相關訓練時數證明	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
15. 臨床試驗可能之損害補償及相關文件	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
16. 主持人手冊	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
17. 若為療效確認性試驗使用受試者自行填寫之評估量表作為主要療效指標，須檢附經確效（validated）認定之中文版量表	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
18. 貨品進出口同意書申請書及相關資料請詳見「藥品臨床試驗計畫之試驗用藥物進出口申請資料查檢表暨申請指引」	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
19. 試驗人類胞外體製劑外盒、標籤之彩色照片或印刷擬稿	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
20. 藥品臨床試驗分散式措施檢核表（如有請檢附）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
21. 國內人體細胞組織優良操作規範查核作業自評表	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
22. 國內人體細胞組織優良操作規範查核作業基本資料表	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
23. 作業場所平面圖 請標示各操作室用圖（含潔淨度分級）與設施設備、人流與物流（含物料試劑、人體細胞組織及廢棄物流向）動向及空氣流向圖示	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
24. 送件前諮詢國內法規單位相關紀錄	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
25. 藥品臨床試驗計畫書審核規費	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
<b>不准判定</b>				
審核結果第1、2、3、6~11、13~16、21~23、25任一項為「否」者，不准執行。				<input type="checkbox"/> 續審 <input type="checkbox"/> 不准
說明欄				

## 二、臨床資料

確認項目 (major issue)	檢視資料	申請者審視情形			TFDA 審核結果 (廠商請勿填寫)
		是	否	不適用 (請列原因)	
1. 試驗之背景、理論基礎及預期價值	試驗計畫書 主持人手冊	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
2. 試驗設計	試驗計畫書	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
3. 試驗納入及排除條件	試驗計畫書	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
4. 胞外體製備使用的細胞種類及收集細胞流程	試驗計畫書	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
5. 劑量、投與方式及治療時間之選用及其依據	試驗計畫書 主持人手冊	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
6. 受試者安全考量及權益維護	試驗計畫書	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
7. 併用藥物或治療	試驗計畫書	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
8. 試驗指標 (endpoint) 之選擇	試驗計畫書	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
9. 主持人手冊是否依照 ICH E6 (R2) Appendix 2 之章節格式撰寫。	主持人手冊	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
10. 主持人手冊是否包含人體療效及安全性資料。	主持人手冊	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
<b>不准判定</b>					
審核結果第 1-8 任一項為「否」，且未提供不適用說明以供判斷合理性者， <b>不准執行。</b>					<input type="checkbox"/> 續審 <input type="checkbox"/> 不准
<b>說明欄</b>					

### 三、品質證明文件(CMC/BIO)

確認項目(major issue)	檢視資料	申請者審視情形			TFDA 審核結果 (廠商請勿填寫)
		是	否	不適用 (請列原因)	
<p>人類胞外體製劑之<b>細胞部分</b>請填下列確認項目 (檢視資料可參考「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準」，如經基因修飾檢視資料可參考「人類基因治療製劑臨床試驗審查基準」)</p>					
1. 細胞來源說明及佐證資料	製造與特性資料－製造原料	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
2. 細胞提供者的「提供者合適性」資料	製造與特性資料－製造原料	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
3. 建立細胞庫系統，應提供細胞庫系統品質資料	製造與特性資料－製造原料	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
4. 所有試劑應表列相關資訊並提供品質證明文件；如試劑源自人類與動物來源成分，應提供無外來病原之安全性資料	製造與特性資料－製造原料	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
5. 如使用複合性材料，應表列相關資訊並提供品質證明文件；如複合性材料源自人類與動物來源成分，應提供無外來病原之安全性資料	製造與特性資料－製造原料	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
6. 如複合性材料無人體使用經驗，應提供完整之化學、製造與管制資料	製造與特性資料－製造原料	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
7. 應提供製程流程圖、細胞採集、製程敘述（包括培養代數）與製程管控資料；如自行建置之細胞株，亦應提供製程相關資料，及該細胞株佐證資料。	製造與特性資料－製造與製程管控	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
8. 如細胞經過特殊修飾，應提供修飾製程與製程管控資料	製造與特性資料－製造與製程管控	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
9. 如製程有中間物儲存過程，應提供儲存時機說明與儲存條件	製造與特性資料－製造與製程管控	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否

10. 細胞之無菌試驗應依據藥典，並提供方法適用性資料	分析方法－ 微生物檢測	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
11. 細胞之黴漿菌試驗應依據藥典，並提供方法適用性資料	分析方法－ 微生物檢測	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
12. 鑑別方法應可區分所宣稱之細胞種類（例如細胞表面標記分析或基因多型性分析）	分析方法－ 鑑別	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
13. 製程相關不純物（例如細胞激素、生長因子、抗體、抗生素及血清等）之殘留量評估或分析	分析方法－ 純度	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
14. 細胞之內毒素檢測法應依據藥典，並提供方法適用性資料	分析方法－ 純度	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
15. 應提供細胞存活率之分析方法	分析方法－ 存活率	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
16. 細胞之檢驗規格、檢測方法及允收標準	分析方法－ 品質管制	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
17. 如有基因轉殖或基因修飾等，提供轉殖基因與基因載體敘述及相關資料。	製造與特性 資料－ 製造 原料	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
18. 如有基因轉殖或基因修飾，應提供製程流程圖，包含細胞培養、轉染、製程敘述與製程管控等資料。	製造與特性 資料－ 製造 與製程管控	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
19. 如有基因轉殖或基因修飾，且有建立基因載體之庫系統，應提供庫系統品質資料	製造與特性 資料－ 製造 原料	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
20. 如有基因轉殖或基因修飾，應提供製程相關不純物之殘留量評估或分析資料	製造與特性 資料－ 品質 管制	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
21. 如有基因轉殖或基因修飾，應提供載體之檢驗規格、檢測方法及允收標準、無菌試驗、內毒素檢測。	製造與特性 資料－ 品質 管制	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否

人類胞外體製劑之囊泡部分請填下列確認項目					
22. 應提供製程流程圖、製程敘述（包括由如細胞受誘導或刺激分泌胞外體等(如有)至囊泡製備）與製程管控資料	主成分-製造	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
23. 如胞外體須包覆如藥品、蛋白質、核酸等，應提供包覆之製程流程圖、製程敘述與製程管控資料。	主成分-製造	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
24. 如製程有中間物儲存過程，應提供儲存時機與儲存條件說明	主成分-製造	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
25. 所有試劑應表列相關資訊並提供品質證明文件；如試劑源自人類與動物來源成分，應提供無外來病原之安全性資料	主成分-製造	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
26. 如使用複合性材料，應表列相關資訊並提供品質證明文件；如複合性材料源自人類與動物來源成分，應提供無外來病原之安全性資料	主成分-製造	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
27. 如複合性材料無人體使用經驗，應提供化學、製造與管制資料	主成分-製造	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
28. 應提供特性分析相關資料	主成分-特性分析	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
29. 產品與製程相關不純物之殘留量評估或分析資料	主成分-特性分析、品質管制	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
30. 提供胞外體之檢驗規格、檢測方法及允收標準	主成分-品質管制	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
31. 胞外體之無菌試驗應依據藥典，並提供方法適用性資料	主成分-品質管制	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
32. 胞外體之內毒素檢測法應依據藥典，並提供方法適用性資料	主成分-品質管制	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否

最終製劑部分請填下列確認項目					
33. 應提供最終製劑之配方組成	製劑- 配方組成	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
34. 提供製程流程圖，包含配製、過濾、充填、製程敘述與製程管控等資料	製劑- 製造	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
35. 所有賦形劑應表列相關資訊並提供品質證明文件；如賦形劑源自人類與動物來源成分，應提供無外來病原之安全性資料	製劑- 賦形劑	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
36. 如賦形劑無人體使用經驗，應提供化學、製造與管制資料	製劑- 賦形劑	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
37. 應提供產品中胞外體尺寸分佈、總囊泡數或總蛋白質含量之分析方法	製劑- 製劑管制	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
38. 提供最終製劑之檢驗規格、檢測方法及允收標準	製劑- 製劑管制	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
39. 最終製劑之無菌試驗應依據藥典，並提供方法適用性資料	製劑- 製劑管制	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
40. 最終製劑之內毒素檢測法應依據藥典，並提供方法適用性資料	製劑- 製劑管制	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
41. 依據最終製劑規格，應提供代表性批次之分析結果	製劑- 製劑管制	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
42. 應提供最終製劑儲存安定性試驗計畫與結果	製劑- 安定性	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
43. 應提供最終製劑運送安定性試驗計畫與結果	製劑- 安定性	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
<b>不准判定</b>					
審核結果第1、2、4、7、11、16、22、25、34、35、39、40任一項為「否」者，且未提供不適用說明以供判斷合理性者，不准執行。					<input type="checkbox"/> 續審 <input type="checkbox"/> 不准

說明欄

#### 四、非臨床試驗資料(Pharm/Tox)

確認項目(major issue)	檢視資料	申請者審視情形			TFDA 審核結果 (廠商請勿填寫)
		是	否	不適用 (請列原因)	
1. 主持人手冊之撰寫是否依照 ICH E6 (R3) Appendix A (或我國公告之「藥品臨床試驗計畫-技術性文件指引」)之章節設計及格式。	主持人手冊	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
2. 主要藥效學試驗及(或)相關說明	主持人手冊	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
3. 次藥效學試驗及(或)相關說明	主持人手冊	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
4. 安全性藥理試驗及(或)相關說明	主持人手冊	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
5. 體內動態、脫落試驗及(或)相關說明	主持人手冊	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
6. 單劑量與重覆劑量安全性試驗及(或)相關說明	主持人手冊	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
7. 基因毒性試驗及(或)相關說明	主持人手冊	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
8. 致腫瘤性試驗及(或)相關說明	主持人手冊	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
9. 生殖及發育毒性試驗及(或)相關說明	主持人手冊	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
10. 局部耐受性試驗及(或)相關說明	主持人手冊	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
11. 免疫原性及免疫毒性試驗及(或)相關說明	主持人手冊	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
12. 藥品交互作用	主持人手冊	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
13. 劑量及療程選擇依據	臨床試驗計畫書	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
<b>不准判定</b>					
審核結果第1、2、4、5、6、7、8、13任一項為「否」者，且未提供不適用說明以供判斷合理性者，則予以退件。					<input type="checkbox"/> 續審 <input type="checkbox"/> 不准
<p><b>說明欄：</b></p> <p>若未執行2~12之非臨床試驗，主持人手冊仍應設置該章節，並於該章節內說明無須執行該非臨床試驗的科學依據及(或)所參考之科學文獻。</p>					

# 附件五、人類胞外體製劑臨床試驗計畫內容摘要表

國內試驗委託者：

計畫書編號：

申請日期：

藥 品 資 料	
I 製劑名稱、主成分、劑型、劑量	
II 試驗名稱	
III 製造廠名、廠址、國別	
IV 本臨床試驗為 <input type="checkbox"/> First in human phase <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 其他_____	
V <input type="checkbox"/> 多國多中心 <input type="checkbox"/> 台灣多中心 <input type="checkbox"/> 台灣單中心	
VI 人類胞外體製劑類似品上市情形 國內：上市日期 <input type="checkbox"/> 尚未申請查驗登記 <input type="checkbox"/> 查驗登記申請中(請描述試驗階段： ) 原產國：上市日期 <input type="checkbox"/> 尚未申請查驗登記 <input type="checkbox"/> 查驗登記申請中(請描述試驗階段： ) 其它國家：上市日期 <input type="checkbox"/> 尚未申請查驗登記 <input type="checkbox"/> 查驗登記申請中(請描述試驗階段： )	
VII <input type="checkbox"/> 新藥： <input type="checkbox"/> 新成分 <input type="checkbox"/> 新複方 <input type="checkbox"/> 新療效 <input type="checkbox"/> 新使用途徑 <input type="checkbox"/> 新劑型 <input type="checkbox"/> 新使用劑量 <input type="checkbox"/> 新單位含量 <input type="checkbox"/> 新適應症 <input type="checkbox"/> 其他_____	
VIII 生產人類胞外體製劑使用之細胞種類或名稱：_____ (合併多種細胞請個別填列) 屬性： <input type="checkbox"/> 自體(autologous) <input type="checkbox"/> 同種異體(allogeneic) <input type="checkbox"/> 永生化細胞(immortalized cells) <input type="checkbox"/> 基因修飾細胞(genetically modified) <input type="checkbox"/> 其它加工_____	
IX 本臨床試驗用途 <input type="checkbox"/> 查驗登記用 <input type="checkbox"/> 學術研究用	
X <input type="checkbox"/> 聯合人體研究倫理審查委員會審核通過 <input type="checkbox"/> 醫院人體研究倫理審查委員會審核通過 <input type="checkbox"/> 平行送審	
試 驗 內 容	
I 試驗醫院 試驗主持人 協同主持人	醫院/科別(如醫院有不同分院或院區，請載明試驗實際執行地點 ) 姓名 姓名
II 試驗目的	
III 試驗預計執行期間	
IV 受試者數目 (預計收納人數/可評估人數) <input type="checkbox"/> 全球總人數： / <input type="checkbox"/> 台灣總人數： /	
V 試驗設計	<input type="checkbox"/> 對照(controlled) <input type="checkbox"/> 非對照(non-controlled) <input type="checkbox"/> 平行(parallel) <input type="checkbox"/> 交叉(cross-over) <input type="checkbox"/> 開放(open) <input type="checkbox"/> 單盲(single blind) <input type="checkbox"/> 雙盲(double blind) <input type="checkbox"/> 隨機(randomized) <input type="checkbox"/> 非隨機(non-randomized) <input type="checkbox"/> 較優性(superiority) <input type="checkbox"/> 不劣於(non-inferiority) <input type="checkbox"/> 相等性(equivalence) <input type="checkbox"/> 其他
VI 廠商聯絡人員/電話/傳真/E-Mail：	
VII 其他：	

## 附件六、人類胞外體製劑臨床試驗報告備查申請表

國內試驗委託者：

計畫書編號：

申請日期：

藥 品 資 料		
I 製劑名稱、主成分、劑型、劑量		
II 試驗名稱		
III 製造廠名、廠址、國別		
IV 本署核准相關文件	公文日期及文號	計畫書版本及日期/查驗登記申請現況
(一)臨床試驗計畫書核准文件		
(二)臨床試驗計畫書變更核准文件		
(三)本案查驗登記案號及現況		
V 本臨床試驗為 <input type="checkbox"/> First in human phase <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 其他___；是否為樞紐性試驗___		
VI 人類胞外體製劑類似品上市情形		
國內：	上市日期	<input type="checkbox"/> 尚未申請查驗登記 <input type="checkbox"/> 查驗登記申請中(請描述試驗階段： )
原產國：	上市日期	<input type="checkbox"/> 尚未申請查驗登記 <input type="checkbox"/> 查驗登記申請中(請描述試驗階段： )
其它國家：	上市日期	<input type="checkbox"/> 尚未申請查驗登記 <input type="checkbox"/> 查驗登記申請中(請描述試驗階段： )
VII 本試驗用藥屬		
<input type="checkbox"/> 新藥： <input type="checkbox"/> 新成分 <input type="checkbox"/> 新複方 <input type="checkbox"/> 新療效 <input type="checkbox"/> 新使用途徑		
<input type="checkbox"/> 新劑型 <input type="checkbox"/> 新使用劑量 <input type="checkbox"/> 新單位含量		
<input type="checkbox"/> 新適應症		
<input type="checkbox"/> 其他_____		
VIII 生產人類胞外體製劑使用之細胞種類或名稱：_____ (合併多種細胞請個別填列)		
屬性： <input type="checkbox"/> 自體(autologous) <input type="checkbox"/> 同種異體(allogeneic)		
<input type="checkbox"/> 永生化細胞(immortalized cells)		
<input type="checkbox"/> 基因修飾細胞(genetically modified) <input type="checkbox"/> 其它加工_____		
IX 本臨床試驗用途 <input type="checkbox"/> 查驗登記用 <input type="checkbox"/> 學術研究用		
試 驗 內 容		
I <input type="checkbox"/> 多國多中心 <input type="checkbox"/> 台灣多中心 <input type="checkbox"/> 台灣單中心		
II 試驗醫院	醫院/科別： (醫院如有不同分院或院區，請載明試驗實際執行地點)	
試驗主持人	姓名：	
協同主持人	姓名：	
III 試驗目的		
VI 試驗執行期間		
IV 受試者數目 (實際收納人數/可評估人數)	<input type="checkbox"/> 全球總人數： /	
	<input type="checkbox"/> 台灣總人數： /	
VI 試驗結果		
VII 國內嚴重不良事件(含 SUSAR 與其全國藥物不良反應通報中心案件編號)通報件數及其摘要：		
VIII 廠商聯絡人員/電話/傳真/E-Mail：		
IX 其他：		

## 附件七、試驗機構收案一覽表

如國內執行之臨床試驗屬「樞紐性試驗/樞紐性 PK 試驗」須填寫本表，一個計畫編號填寫一張表格，請依需求自行增加表格。

計畫編號								
計畫名稱								
試驗委託者								
受託研究機構								
項目 試驗機構 (*機構代碼) /**試驗主持人	受試者 篩選人數	受試者 納入人數	受試者 完成人數	受試者 中途退出 人數	AE 發生 件數 (共 x 件/x 人)	SAE 發生 件數 (共 x 件/x 人)	SUSAR 發 生件數 (共 x 件/x 人)	Site 是否 進行 PK/PD study
總計								

\*機構代碼：請填寫結案報告內所載之試驗機構代碼。

\*\*主持人姓名：請填寫該試驗機構之試驗主持人姓名。