

致力法規科學，守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

細胞治療技術 行政部分審查原則及常見缺失

鄧郁君
資深專案經理
2019.05.29



財團法人醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

DISCLAIMER

本次演講內容僅代表查驗中心之觀點，凡涉及政策方向及法規解釋與適用，應依衛生主管機關之指示為準。

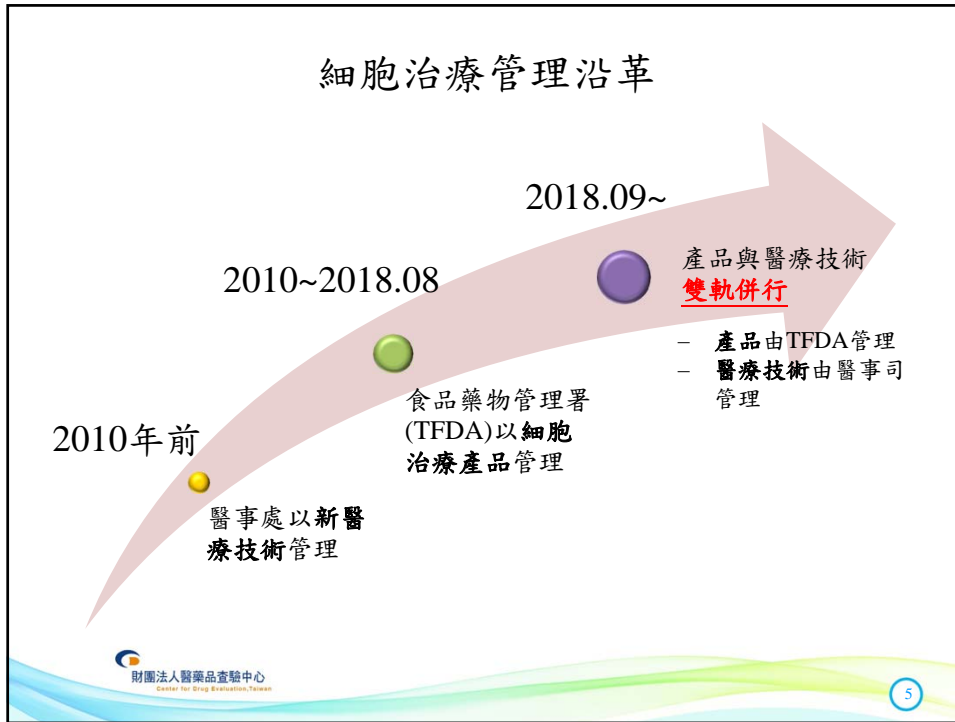
This presentation was not officially cleared, and the views offered here do not necessarily represent the official positions at MOHW.

OUTLINES

- 我國細胞治療管理及相關公告
- 細胞治療技術申請程序以及應檢附資料
- 細胞治療技術審查程序
- 細胞治療技術行政部分常見缺失

OUTLINES

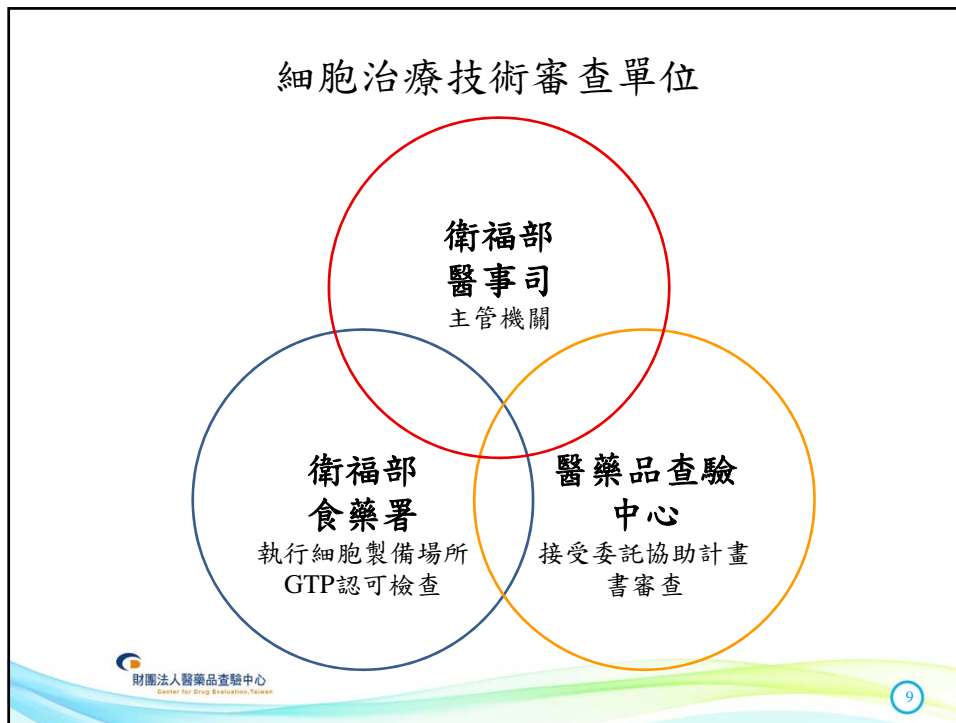
- 我國細胞治療管理及相關公告
- 細胞治療技術案申請程序以及應檢附資料
- 細胞治療技術審查程序
- 細胞治療技術行政部分常見缺失



特管辦法-附表三：六項 細胞治療項目	
項 目	適 應 症
自體CD34+ selection周邊血幹細胞移植	血液惡性腫瘤：含白血病（不包括慢性骨髓白血病之慢性期）、淋巴瘤、多發性骨髓瘤
	慢性缺血性腦中風
	嚴重下肢缺血症
自體免疫細胞治療（限填1項） CIK DC-CIK NK TIL DC gamma-delta T	血液惡性腫瘤經標準治療無效
	第一至第三期實體癌，經標準治療無效；癌症別：（可為多種癌症，應為相同細胞製程）
	實體癌第四期；癌症別：（可為多種癌症，應為相同細胞製程）
自體脂肪幹細胞移植	慢性或滿六週未癒合之困難傷口
	占總體表面積百分之二十(含)以上之大面積燒傷或皮膚創傷受損
	皮下及軟組織缺損
	退化性關節炎及膝關節軟骨缺損 其他表面性微創技術之合併或輔助療法
自體纖維母細胞移植	皮膚缺陷：皺紋、凹洞及疤痕之填補及修復
	皮下及軟組織缺損
	其他表面性微創技術之合併或輔助療法
自體骨髓間質幹細胞移植	退化性關節炎及膝關節軟骨缺損
	慢性缺血性腦中風
	脊髓損傷
自體軟骨細胞移植	膝關節軟骨缺損

細胞治療技術申請相關法規

- 107.09.06 特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法(特管辦法)
- 107.10.16 細胞治療技術審查費收費標準
- 107.11.23 施行細胞治療技術醫師教育訓練採認及課程辦理須知
- 108.03.06 申請細胞治療技術之相關須知事項
 - － 申請施行細胞治療技術須知(包含計畫申請程序/審查、不良反應通報等說明)
 - － 申請計畫書格式：附表三/非附表三適用
 - － 細胞製備場所GTP認可申請



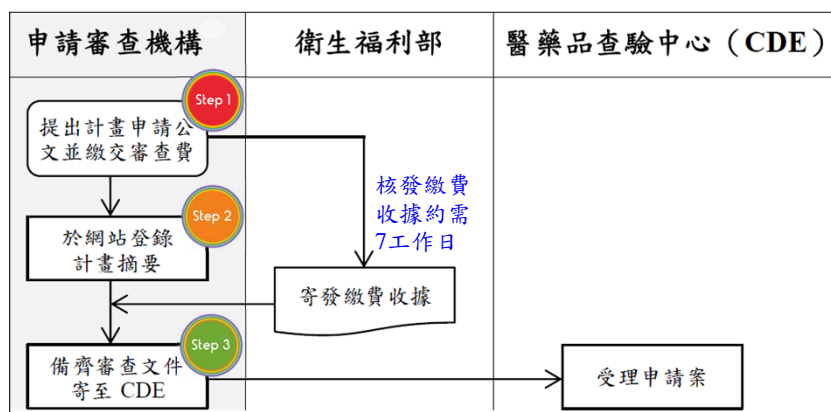
- OUTLINES**
- 我國細胞治療管理及相關公告
 - 細胞治療技術案申請程序以及應檢附資料
 - 細胞治療技術審查程序
 - 細胞治療技術行政部分常見缺失
-
- At the bottom left of the slide is the logo for the Center for Drug Evaluation, Taiwan, and at the bottom right is a small circle containing the number 10.

細胞治療技術申請前之準備

- 準備文件 (詳參slide 19-27)
 - 細胞治療技術計畫書
 - 細胞治療技術細胞製備場所基本資料
- 準備繳交費用與計畫申請公文 (詳參slide 13-14)

溫馨提醒：申請者完成繳費後，須於收到繳費收據後7日內將審查文件送至CDE，因此建議申請者在繳費前先備妥審查文件

細胞治療技術案申請程序



收到繳費收據
後7日內將審查
文件寄至CDE



計畫申請公文

- 每件計畫限1項細胞項目及1項適應症，且須各別提出申請公文
- 主旨應包含細胞治療技術及適應症項目
- 說明項應載明以下資訊：
 - (一) 申請案件性質：新申請案/計畫變更/計畫展延
 - (二) 細胞治療技術：
 - (三) 適應症：
 - (四) 計畫書版本/日期：
 - (五) 計畫變更原因：
 - (六) 計畫原核定效期：
 - (七) 檢送文件：(各項文件須敘明版本日期)
- 若細胞製造管制資料及細胞製備場所查核資料由細胞製備場所屬機構直接提供者，應於申請公文中說明



繳交審查費

- 繳費方式及地點：申請者應檢具正式公文連同郵政匯票或即期支票，由專人送達或以掛號郵寄至衛生福利部提出申請；若採匯款方式繳交審查費，請於公文中註明匯款日期
- 繳費金額：請參考107.10.16 細胞治療技術審查費收費標準第二條
 - 申請核准：新臺幣八萬元
 - 申請展延：新臺幣八萬元
 - 申請變更：新臺幣四萬元

Step 2

細胞治療技術案送件網站登錄資料

- 送件至CDE前，請先至CDE網站之「細胞治療技術案送件窗口」登錄資料(網址路徑：CDE網站>廠商專區>申請服務)
- 送件窗口登錄帳號密碼：教學醫院過去如有臨床試驗申請帳號可沿用，其他醫療機構請檢具帳號申請書向CDE提出申請

財團法人醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

財團法人醫藥品查驗中心官網 網站導覽

15

Step 2

申請線上作業介面(1/3)

財團法人醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

16

Step 2

申請線上作業介面(2/3)

財團法人醫藥品查驗中心 CDE電子化送件管理作業
 單位名稱: CDE - 登入管理層 - 查詢 - 上次登入時間: 2018-08-24 23:26:38 - 上次登入時間: 2018-08-10 12:16:25

財團法人醫藥品查驗中心
 細胞治療技術審查案件 申請表

一、基本資料表

新案 變更案 CDE案號: [] CDE案號

填表日期: 2019-05-13

一、醫療機構基本資料
 醫療機構名稱: CDE
 機構負責人姓名: 機構負責人姓名 醫療機構代碼(10碼): 000000001
 醫療機構類別: 100床以上醫院 99床以下醫院, 設有急診 99床以下醫院, 未設急診 診所

地址:
 縣(市) [] 鄉(鎮/市/區) [] 郵遞區號 [] 路(街) [] 段 [] 巷 [] 弄 [] 號 [] 樓 [] 之 []
 台北市 [] 東寧區 [] 11557 [] 忠孝東路 [] 六段 [] 405號 [] 3樓 []

計畫聯絡人姓名: [] 職稱: []
 連絡電話: 01700000 [] 電子郵件: []

二、申請細胞治療技術項目與適應症 (每件計畫限申請1項細胞治療技術及1項適應症)

申請細胞治療技術附表:
 申請「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」附表三之細胞治療技術
 申請「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」非附表三之細胞治療技術

三、細胞製備場所
 所屬機構名稱: []
 負責人姓名: [] 品質計畫專責人員: []
 地址:
 縣(市) [] 鄉(鎮/市/區) [] 郵遞區號 [] 路(街) [] 段 [] 巷 [] 弄 [] 號 [] 樓 [] 之 []
 聯絡人姓名: [] 職稱: []
 連絡電話: [] 電子郵件: []

一、操作節節

財團法人醫藥品查驗中心
 Center for Drug Evaluation, Taiwan

17

Step 2

申請線上作業介面(3/3)

財團法人醫藥品查驗中心 CDE電子化送件管理作業
 單位名稱: CDE - 登入管理層 - 查詢 - 上次登入時間: 2018-08-24 23:26:38 - 上次登入時間: 2018-08-10 12:16:25

財團法人醫藥品查驗中心

三、施行方式

(一) 治療計畫概要

細胞治療項目 (細胞種類):	
中文適應症名稱:	
英文適應症名稱:	
計畫書版本日期:	
申請案號(系統自行產生)	

儲存線上送件
 轉出列印版本

完成登錄者, 系統將自動提供1組申請案號, 如 108DOMA01001, 作為計畫申請、審查及查詢作業之用, 請將申請案號明確標示於送件資料包裹封面

財團法人醫藥品查驗中心
 Center for Drug Evaluation, Taiwan

18

Step 3

細胞治療技術案應檢附資料

- 申請者完成費用繳納以及線上資料登錄後，須在收到衛福部寄發的繳費收據後的7日內，將下列文件(紙本與電子檔一式三份)寄送至CDE，方予受理：
 - 申請公文、審查費收據及醫療機構開業執照之影本
 - 申請計畫書(每件計畫限1項細胞項目及1項適應症；適應症若含多種癌症，應列舉之)
 - 操作醫師證明文件
 - 細胞治療技術審查申請檢核表
 - 病人同意書
 - 細胞製造管制資料
 - 細胞治療技術細胞製備場所基本資料，格式請參考「細胞製備場所人體細胞組織優良操作規範(GTP)認可申請注意事項」之規定

19

Step 3

細胞治療技術申請計畫書(格式)

(108.03.06公告版本)

附表三適用之細胞治療技術計畫書格式

1. 基本資料表(醫療機構、細胞項目、適應症、細胞製備場所資料)
 2. 操作醫師
 3. 施行方式
 4. 治療效果之評估及追蹤方式
 5. 費用及其收取方式
 6. 發生不良反應之救濟措施
 7. 參考文獻
- 附件1-1 細胞治療技術審查申請檢核表
附件1-2 病人同意書範本
附件1-3 細胞製造管制資料

非附表三適用之細胞治療技術計畫書格式

1. 醫療機構基本資料
 2. 細胞治療項目
 3. 適應症
 4. 細胞製備場所
 5. 病人同意書範本
 6. 操作醫師
 7. 施行方式
 8. 治療效果之評估及追蹤方式
 9. 費用及其收取方式
 10. 已發表之國內、外相關文獻報告
 11. 發生不良反應之救濟措施
 12. 參考文獻
- 附件1-1 細胞治療技術審查申請檢核表
附件1-2 病人同意書範本
附件1-3 細胞製造管制資料

20

Step 3

病人同意書

- 108.03.06細胞治療技術申請計畫書(格式)_附件1-2 病人同意書範本
- 應包含病人同意書及細胞治療技術說明書
 - 病人同意書應包含細胞項目及適應症之描述
 - 如適應症為實體癌，應依據不同適應症(各癌症別)獨立檢附細胞治療技術說明書

Step 3

細胞製造管制資料

- 108.03.06細胞治療技術申請計畫書(格式)_附件1-3 細胞製造管制資料
- 應包含查檢表，細胞製品應為相同製程及規格

一、細胞製造管制資料查檢表

技術性資料審查項目	資料檢核情形		
	是	否	註釋或不適用說明
一、細胞製場 (cell processing unit)			
(一) 場所資訊			
1. 場所名稱與地址			
2. 查房檢測單			
(二) 製程計畫			
1. 已提供製程統計參考資料或文獻			
2. 相同細胞製程 (製管辦法) 辦法			
3. 已提供標準作業程序與版本			
4. 已提供品質計畫負責人簽章紀錄			
二、製造原料 (starting and raw materials)			
(一) 細胞 (cells)			
提供或採購方式或品質性結果之警語與預防文及注意之措施			
(二) 試劑 (reagents)			
1. 已提供試劑品質證明文件			
2. 已提供人類動物來源成分之安全性資料			
(三) 設備 (equipment)			
1. 已提供品質管理文件			
2. 已提供人類動物來源成分之安全性資料			
3. 認為人體接觸者，應提供安全性評估資料			
(四) 儀器設備 (equipment)			
已提供製造細胞之儀器設備列表			
三、製造製管 (manufacturing process and in process control)			
細胞製管 (cell preparation)			
1. 已提供製管步驟的詳細描述			
2. 已提供製管步驟的詳細描述			
3. 已提供製管步驟的製造參數(包括試劑組成與濃度、製程時間溫度等)			
4. 已提供製管中的檢測項目			

技術性資料審查項目	資料檢核情形		
	是	否	註釋或不適用說明
5. 已提供製程中之藥物儲存條件、時間及安定性資料			
6. 已提供細胞製成之配方組成 (細胞和細胞劑)			
7. 已提供細胞製成之容器封蓋系統資料			
四、細胞檢測 (cell testing)			
(一) 細胞規格			
1. 已提供細胞規格			
2. 已提供規格訂定參考資料或文獻			
(二) 安全性之相關檢測方法 (包括無菌性、團塊與內毒素檢測)			
1. 已提供檢測方法之標準作業程序			
2. 已提供檢測檢品採樣說明			
3. 已提供方法合適性評估			
4. 已提供最近2批次的檢測結果			
(三) 除安全性相關檢測外之其它分析方法			
1. 已提供各項分析方法之標準作業程序			
2. 已提供各項分析方法之代表性批次的檢測結果			
(四) 細胞安定性檢測			
1. 已提供保存之安定性試驗結果			
2. 已提供儲存 (運送) 安定性試驗結果			
五、細胞標籤			
1. 病人基本資料			
2. 細胞分析檢測結果			
3. 細胞屬性			
4. 細胞製備場所名稱、出廠時間、使用期限			
六、其他議題 (other issues)			
1. 已提供現有批次之製造與檢測的紀錄資料			
2. 有適當標示於製管與檢測用時辨識			

Step 3 細胞治療技術細胞製備場所基本資料

- 附件一、細胞製備場所GTP認可申請表
 - 應包含作業程序文件、品質計畫專責人員資格證明文件、細胞製備場所彩色平面圖、機構法定證件影本
 - 須提供具有專責人員簽章及細胞製備場所用印之正本文件
- 附件二、細胞治療技術細胞製備場所基本資料
 - 須提供具有專責人員簽章之正本文件

Step 3

紙本文件裝訂方式要求

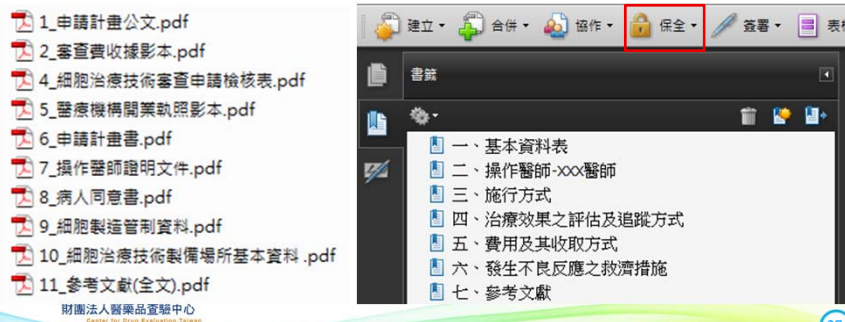
- 新申請案資料以及補件資料應依下列方式整理提供
 - 以A4規格紙張為主，可在資料左側邊打孔；資料內容應清晰不可因裝訂而掩蓋部分資料內容。打孔者，注意打孔邊距，不可損壞資料全文完整性
 - 請選擇兩孔或三孔資料夾，裝約八分滿；書背及正面請依序標示申請機構名稱及細胞項目
 - 建議使用標籤紙貼於右側邊，標明單元資料內容；並以彩色隔頁紙區隔



Step 3

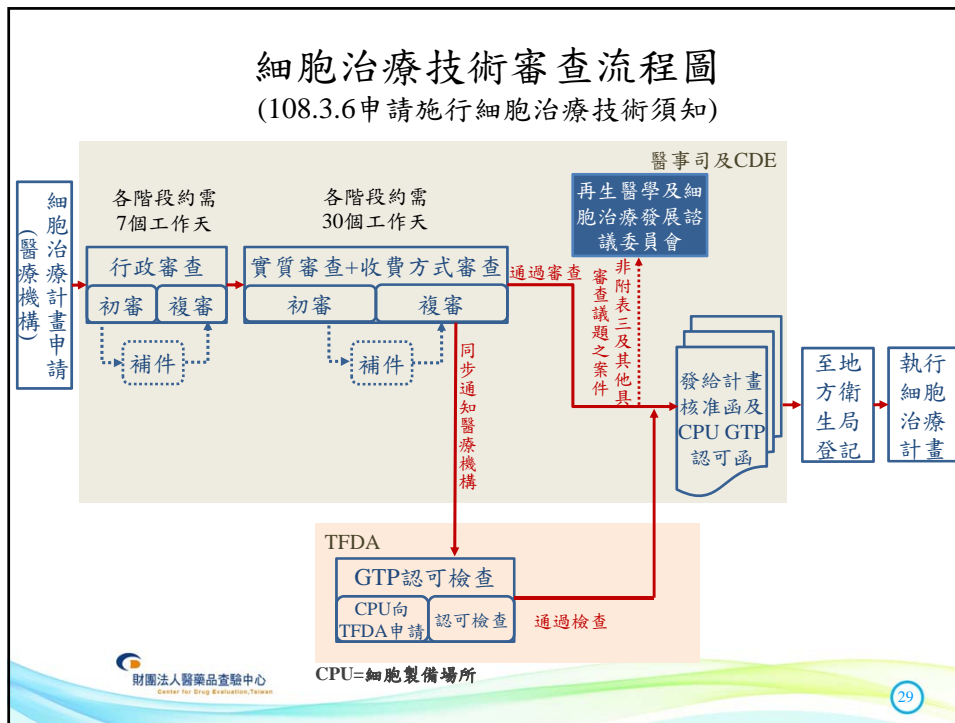
電子檔資料要求

- 請依據「細胞治療技術審查申請檢核表」檢附各項資料之電子檔，各個檔案命名方式，建議依「細胞治療技術審查申請檢核表」標示「項次」及「文件名稱」，**請勿將所有檔案合併為一個PDF檔**
- 請提供「可編輯」、「具有書籤」的PDF檔



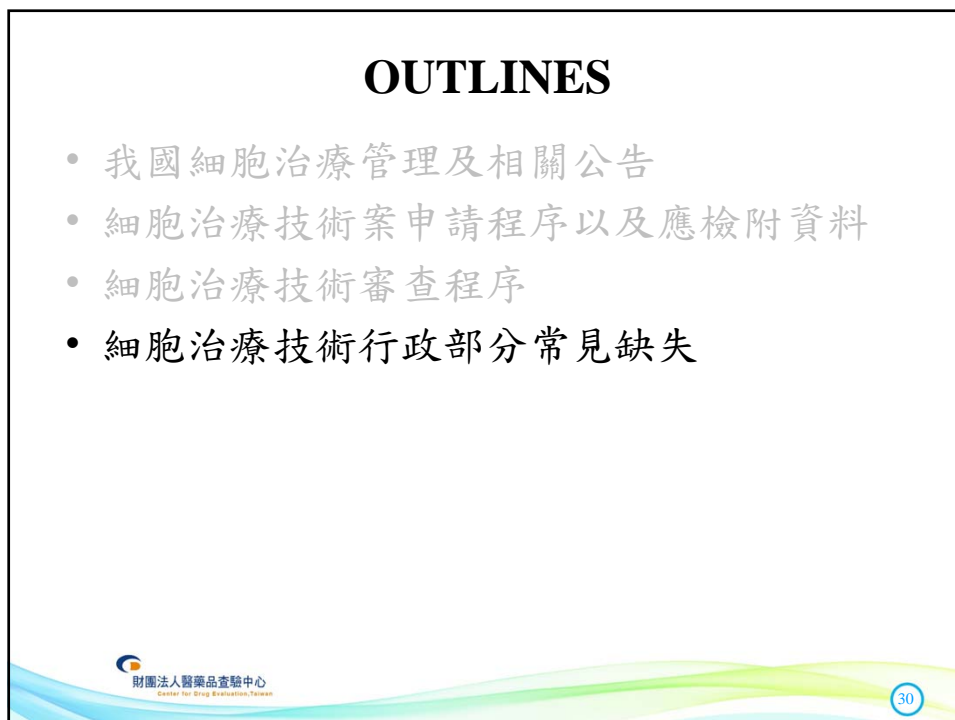
OUTLINES

- 我國細胞治療管理及相關公告
- 細胞治療技術案申請程序以及應檢附資料
- 細胞治療技術審查程序
- 細胞治療技術行政部分常見缺失



OUTLINES

- 我國細胞治療管理及相關公告
- 細胞治療技術案申請程序以及應檢附資料
- 細胞治療技術審查程序
- 細胞治療技術行政部分常見缺失



行政審查常見缺失(1/5)

- 送件資料未提供正本文件
 - 依據108.3.6「申請施行細胞治療技術須知」送件資料須檢附一式三份，資料要求皆為正本，以下文件須提供正本文件，亦不接受彩色影本文件：
 - 細胞治療施行計畫書封面應有醫療機構戳章
 - 計畫書附件1-3 細胞製造管制資料封面應有專責人員簽章
 - 細胞製備場所GTP檢查認可申請表應具專責人員簽章及細胞製備場所用印
 - 細胞治療技術細胞製備場所基本資料表應具專責人員簽章
- 未依據衛生福利部108.3.6之新公告檢附資料
 - 108.3.6「申請施行細胞治療技術須知」
 - 108.3.6「細胞治療技術申請計畫書(格式)」
 - 108.3.6「細胞製備場所GTP認可申請注意事項」

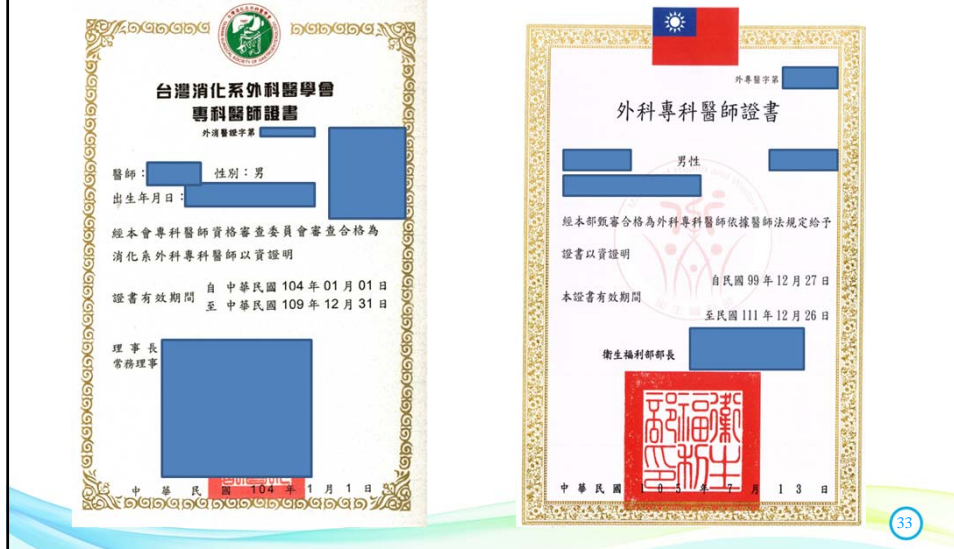
行政審查常見缺失(2/5)

- 紙本文件與光碟資料不符
 - 案例一：有提供參考文獻電子檔，但沒有紙本資料
 - 案例二：有提供操作醫師執行過的人體試驗證明，但紙本和電子檔的函文不一樣，不是同一個臨床試驗
- 電子光碟資料未提供可編輯、具書籤之PDF檔
- 未提供計畫書中所列之參考文獻全文
- 適應症為實體癌，計畫書基本資料表中未詳列癌症別
 - Ex. 「其他內分泌腺癌」與Other solid tumors not listed above，無法明確表列癌症別之項目，應予以刪除

行政審查常見缺失(3/5)

學會專科醫師證書 ≠ 部定專科醫師證書

部定專科醫師證書 (O)



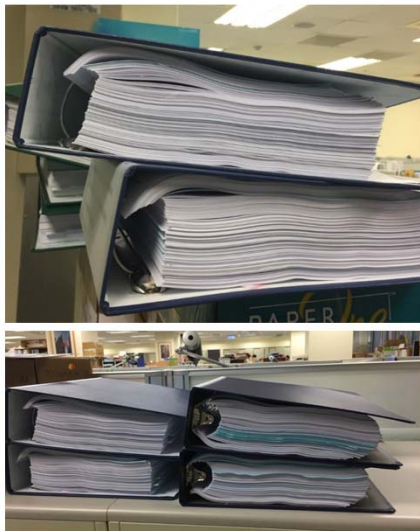
33

行政審查常見缺失(4/5)

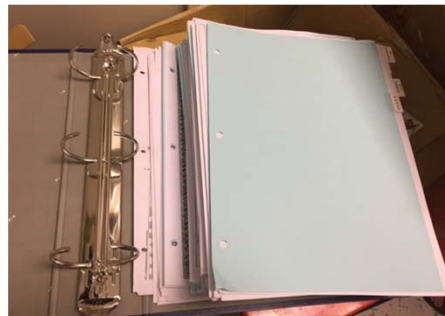
- 細胞治療技術說明書資料不齊
 - Ex. 適應症為實體癌，未依據不同適應症(各癌症別)獨立檢附細胞治療技術說明書
- 細胞治療技術細胞製備場所基本資料缺失，未提供細胞製備場所彩色平面圖
- 細胞製備場所品質計畫專責人員(含職務代理人)資格證明文件不符，應提供下列文件之一：
 - 生物相關系所之大學以上畢業證書影本
 - 有關細胞治療相關之實務經驗一年以上之證明
 - 有關細胞治療相關之教育訓練證明

34

行政審查常見缺失(5/5)



未依據申請須知裝訂建議提供新申請案件資料以及補件資料：紙本資料裝載過多，造成文件散落

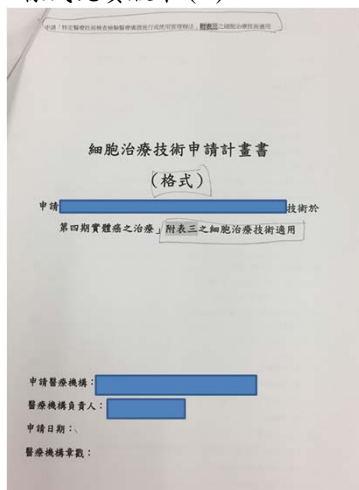


財團法人醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

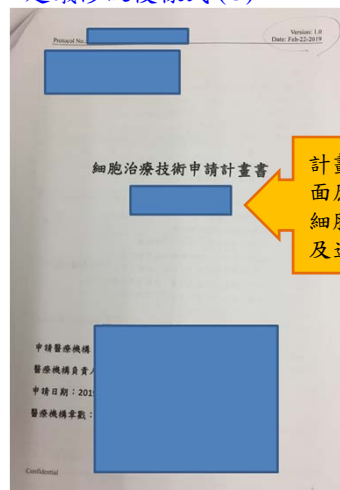
35

其他提醒建議

樣式冗贅版本 (X)



建議修改後樣式 (O)



財團法人醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

36

附件 1-2 病人同意書範本

~~○○醫院（診所）細胞治療技術同意書（範本）~~

*基本資料
 病人姓名_____ 出生日期_____年_____月_____日 病歷號碼_____

一、擬施行之細胞治療技術（以中文書寫，必要時醫學名詞得加註外文）

1. 疾病診斷（含期別）：
2. 建議施行細胞治療技術之名稱及適應症：
3. 建議施行原因：

附件 1-3 細胞製造管制資料

細胞製造管制資料－
 人體細胞組織物之成分、製程及管控方式
 （格式）

正式送件時，應提供細胞項目、適應症及製程編號

~~申請「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」
 附表三之細胞治療技術適用~~

37

THANK YOU

財團法人醫藥品查驗中心
 Center for Drug Evaluation, Taiwan

38