藥品／製品註冊證明書申請指引—先進療法製品

第 3.0 版

香港藥劑業及毒藥管理局

目錄

1. 導言 3

2. 本指引目的 5

3. 範圍 5

4. 申請方法 6

5. 註冊費用 10

6. 專利權問題 10

7. 《人體器官移植條例》中「受規管產品」 11

8. 查詢申請進程 12

9. 備註 12

附錄 1　第 3 單元的特定要求 13

附錄 2　第 4 單元的特定要求 17

附錄 3　第 5 單元的特定要求 21

修訂紀錄 23

1. 導言

1.1 在香港，先進療法製品是受《藥劑業及毒藥條例》(第 138 章)規管為藥劑製品。

1.2 根據《藥劑業及毒藥條例》，藥劑製品——

(a) 指符合以下說明的物質或物質組合——

(i) 對該物質或物質組合的表述或其狀況顯示，該物質或物質組合具有的特性，使其可用於治療或預防人類或動物的疾病；或

(ii) 可應用或施用於人類或動物，以期——

(A) 透過藥理、免疫或新陳代謝作用，恢復、矯正或改變生理機能；或

(B) 作出醫學診斷；及

(b) 包括先進療法製品

1.3 先進療法製品指任何以下用於人類的製品——

(a) 基因療法製品；

(b) 體細胞療法製品；

(c) 組織工程製品。

1.4 基因療法製品、體細胞療法製品以及組織工程製品的相關定義載於《藥劑業及毒藥條例》的第二章。

1.5 按照國際慣例，先進療法製品的定義只涵蓋供人類應用的製品，並不包括供動物應用的製品。需要注意的是，輸血、角膜移植以及骨髓移植並不視為先進療法製品。

申請人應參考《先進療法製品歸類指引》[1]以確定申請的製品是否屬於先進療法製品的定義。

1.6　根據《藥劑業及毒藥規例》（第 138A 章）第 36(1)條規定，任何人不得銷售、要約出售或分發，或為銷售、分發或其他用途而管有任何藥劑製品或物質，除非該製品或物質已向藥劑業及毒藥管理局（「管理局」）註冊。

1.7　管理局轄下成立了藥劑業及毒藥（藥劑製品及物質註冊：臨床試驗及藥物測試證明書）委員會（「委員會」），以簽發藥品 / 製品註冊證明書。衞生署藥物辦公室是委員會的執行機構。

1.8　先進療法製品如要獲得註冊，必須符合有關的安全、療效和質量方面的標準。

[1] 《先進療法製品歸類指引》列載於:
https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/tc/pharmaceutical_trade/atp_regulation.html

2. 本指引目的

2.1 本指引概述申請先進療法製品的藥品 / 製品註冊證明書的程序與要求。

2.2 國際人用藥品註冊技術協調會（ICH）通用技術文件（CTD）第 3 至第 5 單元對藥劑製品的技術要求適用於先進療法製品的註冊。本指引亦說明此等單元與先進療法製品註冊相關的特定要求。

3. 範圍

3.1 本指引適用於申請先進療法製品的藥品 / 製品註冊證明書的申請人。

3.2 申請人可以是（下列任何）：

- （若相關先進療法製品是在香港製造者）該先進療法製品的持牌製造商或與相關持牌製造商訂立合約的持牌批發商
- （若相關先進療法製品是在香港以外的地方製造者）進口該先進療法製品的持牌批發商，或該先進療法製品的海外製造商在香港的分公司、附屬公司、代表、代理商或經銷商

4. 申請方法

你必須透過「藥劑製品 / 物質註冊申請系統」(PRS2.0)
(https://www.drugoffice.gov.hk/prs2-ext/client_authentication.jsp)
遞交新申請，並提供列於第 4.2 段的資料。

4.1 申請費用現時為港幣 1,100 元。你可透過 PRS2.0 以信用卡、PPS 網上繳費靈服務或親自攜同繳費通知書到下列地址以現金或劃線支票付款：

香港九龍觀塘巧明街 100 號
友邦九龍大樓 20 樓 2002-05 室
衞生署藥物辦公室
藥物評審及進出口管制科
(查詢電話: 3974 4175)

(辦公時間：
星期一至星期五
上午 9 時至下午 1 時及
下午 2 時至下午 5 時 45 分
(星期一至下午 6 時)
繳費處於辦公時間完結前 15 分鐘關閉
星期六、星期日及公眾假期休息)

4.2 請在申請時提交下列資料：

(a) 在香港以外地方製造的先進療法製品，申請人須提交由海外製造商發出的授權信；

(b) 申請人的商業登記證電子副本；

(c) 由申請人發出的附信，內容包括有關申請的獲受權聯絡人姓名，聯絡電話，傳真號碼及所提供註冊申請資料的內容。申請人亦須於 PRS2.0 聲明：同意於有需要時提交補充或更新資料；

(d) 製造商牌照的鑑證本及其電子副本*；

(e) 當局審批香港以外地方製造的先進療法製品的註冊申請時，會一併考慮有關製品的製造方法、品質標準和製藥環境。因此，申請人應提供有關製造商的詳細資料，包括製藥及品質控制設備、製藥技術人員的水平等等；

(f) 製造商的藥品生產質量管理規範（GMP）證明書的鑑證本及其電子副本*：所有先進療法製品的註冊申請必須附上資料證明有關製造商符合國際醫藥品稽查協約組織（Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme, PIC/S）的 GMP 標準；

(g) 由先進療法製品的原產地當局所發出之自由出售證明書的正本或鑑證本及其電子副本*；

(h) 有關製品之註冊證明 [2]（例如自由出售證明書的正本或鑑證本及其電子副本*），由：

下列兩個或以上的國家的當局所發出：澳洲、奧地利、比利時、巴西、保加利亞、加拿大、中國、塞浦路斯、捷克、丹麥、愛沙尼亞、芬蘭、法國、德國、希臘、荷蘭、匈牙利、愛爾蘭、意大利、日本、南韓、拉脫維亞、立陶宛、盧森堡、馬爾他、波蘭、葡萄牙、羅馬尼亞、新加坡、斯洛伐克共和國、斯洛文尼亞、西班牙、瑞典、瑞士、英國及美國；

*以上証明文件的電子副本必須以 PDF 格式透過 PRS2.0 提交。而文件的正本或鑑證本須遞交致第 4.1 段所述的地址。

[2] 歐盟國家的註冊證明必須由歐洲藥品管理局發出。

(i) 先進療法製品各包裝大小的原型銷售包裝各一套（例如輸液袋標籤，以及構成銷售包裝的其他組件），其標籤須符合《藥劑製品或物質標籤指引》[3]及《先進療法製品製品代碼、獨特捐贈標識符及獨特受贈者標識符標籤要求指引》[4]中規定的標籤要求。就先進療法製品而言，其標籤須包含製品代碼和獨特捐贈標識符。而自體使用的製品同樣要求包含獨特受贈者標識符。須指明所採用的編碼系統；

(j) JPEG 格式的照片圖像（像素大小不低於 320x200）提交該製品的銷售包裝原型/樣品，包括內容器/內包裝和單位劑型的圖像，必須能清晰顯示原整的銷售包裝和其包含的組件，例如：

- 單位劑型的顏色（例如：溶液型注射液、混懸液注射液）
- 容器的外觀（例如：輸液袋、小瓶）；

(k) 製品的建議說明書。須同時提交給香港醫護專業人員使用的藥物處方資料說明書；

(l) 由上述第4.2(h)段列出的其中的一個國家所發出的文件，證明製品的說明書已獲批准，以用作證明製品的建議用途、劑量、用法及說明書上其他資料（如有）（請清晰註明參考文件的頁碼及標記有關部分）；

(m) 監管機關批准的風險管理計劃。相關的風險管理計劃及緩解策略會否在香港實施的資料；

(n) 在製造該製品的過程中如有使用到源於動物的物料，便須提供證明文件，表明已遵守一項或多項安全措施以減低可傳染給人類的傳染病的風險，包括但不限於傳染性海綿狀腦病；

(o) 對於用於製造製品的源於人類的物料（如白蛋白）須提供證明文件（如監管機關簽發的血漿批准證明書），表明與所用物料相關的風險可視為微不足道而根據目前的科學知識，該製品可視為安全，不會對病人造成額外風險；

[3] 《藥劑製品或物質標籤指引》列載於:
https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/tc/doc/guidelines_forms/Label_GI_tc.pdf

[4] 《先進療法製品的製品代碼、獨特捐贈標識符及獨特受贈者標識符的標籤要求指引》列載於:
https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/tc/pharmaceutical_trade/atp_regulation.html

(p) 負責撰寫品質總結、非臨床和臨床綜述的各個專家履歷和簽署；

(q) ICH CTD 第 2 至第 5 單元[5,6]所提供的資料，包括（但不限於）：

i) 用於製造活性物質的起始物料（包括載體、細胞和組織等）的資料；

ii) 活性物質和成品的製造工序和品質控制；

iii) 製造商發出的詳細且完整的成品定性和定量成分；

iv) 製造商發出的製品規格；

v) 成品規格中的所有製品測試的詳細分析方法；

vi) 製造商或提供測試的公司所發出的有關製品的一個典型的批號的成品化驗分析證明書；

vii) 支持製品保質期和儲存條件的穩定性測試數據；及

viii) 可追溯性系統的描述；

有關先進療法製品註冊的其他參考資料，申請人可參閱由歐洲藥品管理局和美國食品藥品監督管理局等機構發出的基因、細胞和組織療法的相關指引。

[5]請參閱附錄 1 至 3 以了解 CTD 第 3 至第 5 單元對每種類型的先進療法製品的具體要求。

[6]申請人應聲明提交給藥物辦公室的 CTD 單元是經上述第 4.2(h)段所列的國家之一批准者，若有不一致之處，請予標明並提供相應的理由。

5. 註冊費用

5.1 若申請獲批，申請人將需要繳付每款製品港幣 1,370 元的註冊費。衞生署藥物辦公室收妥註冊費後，申請人將會收到藥品 / 製品註冊證明書。請以郵寄方式，或透過 PRS2.0 以信用卡 / PPS 網上繳費服務，或親自前往上述第 4.1 段所指定的地點繳交註冊費。支票須註明支付「香港特別行政區政府」，並加劃線。

6. 專利權問題

6.1 請注意，管理局在審批先進療法製品的註冊申請時並不審視專利權問題。然而，申請人不應忽略有關抵觸專利權的事宜，因為未經專利權持有人同意而在香港作出以下行為，均可能因抵觸在香港註冊的專利權而負上責任：

- 製造、使用或進口專利製品、或將製品推出市場
- 屯積專利製品，不論是以將該製品（在香港或其他地方）推出市場為目的，或其他目的

6.2 所以在此提醒申請人應確保其產品不會抵觸任何專利權。詳情可參閱《專利條例》（第 514 章）第 73 至 75 條。如你對此有疑問，應自行徵詢你的律師的意見。

7. 《人體器官移植條例》中「受規管產品」

7.1 屬《人體器官移植條例》（第 465 章）中「器官」定義，並曾經接受「加工處理」的產品將可被視為「受規管產品」[7&8]。如要註冊的先進療法製品符合《人體器官移植條例》中「受規管產品」的定義，則需要申請豁免[9]，使該製品不在《人體器官移植條例》的適用範圍之內。申請人可向衞生署藥物辦公室提交相關資料。

7.2 衞生署署長可應申請[10]，豁免某受規管產品使其完全或部分不在《人體器官移植條例》的適用範圍之內，須符合的條件其中包括：

- 使用該產品作移植用途屬安全而且對公共衞生並無不良影響
- 有關組織的捐贈人並非在受威迫或引誘的情況下同意切除該等組織以作生產該產品之用
- 無人曾向或擬向該捐贈人付款

[7] 根據《人體器官移植條例》（第 465 章）第 7A(1)條，「受規管產品」指含有任何符合以下兩項說明的有結構地排列的組織的產品—（1）屬該條例第 2 條中器官的定義的(a)(iii)段所指的組織；及（2）曾經接受加工處理的：「加工處理」就任何有結構地排列的組織而言，指任何對該等組織進行的變更該等組織的生物特徵、功能或完整性的活動，但不包括抽取或預備該等組織，保存該等組織以供儲存，或提取儲存中的該等組織。

[8] 受規管產品的例子包括皮膚及骨骼衍生產品。受規管產品的範圍不包括自體治療產品：
https://www.dh.gov.hk/tc_chi/useful/useful_hot_exemption/useful_FrequentlyAskedExemption.html

[9] 若申請註冊的先進療法製品亦屬於《人體器官移植條例》（第 465 章）所定義的「受規管產品」，則除非衞生署署長以批予豁免，否則該製品亦受本條例的所有法定要求規限。請參閱第 465 章第 7 部了解更多詳情：
https://www.elegislation.gov.hk/hk/cap465!zh-Hant-HK?INDEX_CS=N

[10] 有關申請豁免受規管產品的詳情，請參閱網頁：
https://www.dh.gov.hk/tc_chi/useful/useful_hot_exemption/useful_hta.html

8. 查詢申請進程

8.1 申請先進療法製品註冊的任何時候，申請人可向藥物辦公室藥物註冊分組人員查詢申請進程。在查詢申請進程時，請說明註冊申請的檔案編號。

8.2 本指引僅供作先進療法製品註冊申請的一般參考，不應視為有關任何個別註冊個案的全部要求或具法律效力的文件或聲明。訂購《藥劑業及毒藥條例》及附屬法例，可以致電政府新聞處刊物銷售小組（電話：2537 1910），或以電郵方式訂購：puborder@isd.gov.hk。有關法例的內容亦可在律政司的網站上查閱：https://www.elegislation.gov.hk/?_lang=zh-Hant-HK

9. 備註

9.1 製品註冊獲批後，註冊證明書持有人負責確保製品的須註冊詳情與管理局所批准的詳情一致。在製品註冊後，註冊證明書持有人就向規例第 36A(2)條規定的註冊詳情作出任何變更，應參閱《更改註冊藥劑製品／物質的註冊詳情指引》[11]。

9.2 藥品 / 製品註冊證明書的有效期為 5 年，並且應根據規例第 36(7)條的規定支付訂明的的費用並提供指定的最新資料後，註冊證明書可予續期。詳情請參閱網站：https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/tc/pharmaceutical_trade/guidelines_forms/renewal_product_pp.html

[11] 《更改註冊藥劑製品 / 物質的註冊詳情指引》列載於：https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/tc/doc/guidelines_forms/copGuide-tc.pdf

附錄 1　第 3 單元的特定要求

A1.1 所有先進療法製品

- 須提供註冊證明書持有人擬建立和維持的可追溯性系統的描述，以確保每種製品及其起始物料與原材料，包括其可能含有的會與細胞和組織接觸的所有物質，可由採購、製造、包裝、儲存、運輸和運送到使用製品的醫院、機構或私人診所進行追溯。

A1.2 基因療法製品

- 考慮到可能未進行淨化步驟，須提供用於製造活性物質的所有起始物料的資料，包括對人類或動物細胞進行基因改造所需的製品，以及在適用的情況下提供基因改造細胞的後續培養和保存的資料。
- 對於含有病毒或微生物的製品，須提供有關基因改造、序列分析、減毒作用、對特定類型的組織和細胞的趨向性、病毒或微生物的細胞週期依賴性、致病性和親本菌株特性的數據。
- 在申請資料的相關章節須說明與製造工序和製品相關的雜質，尤其是當載體設計為不可複製時，說明可複製的病毒污染物。
- 對於質粒，須在整個保質期內對製品的不同質粒形式加以量化。
- 對於基因改造細胞，須測試細胞在基因改造前後，以及其後的任何冷凍 / 儲存程序前後的特性。
- 對於基因改造細胞，除了要符合對基因療法製品的特定要求之外，以下第 A1.3 段對體細胞療法製品和組織工程製品的品質要求亦應適用。

A1.3 體細胞療法製品和組織工程製品

A1.3.1 起始物料

(a) 須提供作為起始物料的人體組織和細胞的捐贈、採購和測試的簡要資料。若使用非健康細胞或組織（如癌組織）作為起始物料，須提供充分理由支持其使用。

(b) 若有異體細胞群匯集，須描述能確保可追溯性的匯集策略和措施。

(c) 人體或動物組織和細胞引致潛在的差異性須作為驗證製造工序、特徵鑒別活性物質和成品、研發分析方法、制定規格和穩定性的其中一部分。

(d) 對於異種細胞的製品，須提供有關動物來源（如地理來源、畜牧業和年齡）、特定的接受標準、預防和檢測來源／供體動物感染的措施、動物傳染源測試，包括垂直傳播的微生物和病毒測試，以及動物設施的適用性資料。

(e) 對於源自基因改造動物的細胞製品，須提供與基因改造相關的細胞的具體特徵、創製方法以及轉基因動物的特徵的詳細說明。

(f) 須說明針對與「工程細胞」[12]結合一體的任何附加物質（支架、基質、儀器、生物材料、生物分子或其他成分）的測試方案，並提供適當理由。

(g) 對於包含在先進療法製品中的儀器，須提供第 A1.4 段要求的製品評估資料。

(h) 第 A1.2 段規定的基因療法製品的技術要求應適用於基因改造的細胞。

A1.3.2 製造工序

(a) 製造工序應經過驗證，以確保批次和流程的一致性、在製品製造和運送直至其應用或施用的細胞功能的完整性以及適當的分化狀態。

[12] 「工程細胞」（engineered cells）參閱《歐洲議會及歐洲理事會關於人用藥物製品共同體法典的第 2001/83/EC 號指令（2001 年 11 月 6 日）》中的定義。

(b) 若細胞直接在基質、支架或儀器內或其上生長，須提供該細胞培養過程中關於細胞生長、其結合後的功能及完整性的驗證資料。

A1.3.3 細胞特性分析和控制策略

(a) 須提供細胞群或細胞混合物的菌種鑒別、細胞純度（如外源微生物菌劑和細胞污染物）、活細胞數、有效性、核型、致瘤性和預期用途的合理性的有關資料。須證明細胞的遺傳穩定性。

(b) 須提供有關製造工序和製品相關雜質以及任何能在生產中能產生降解產物的材料的定性和定量資料（若可能）。須合理說明雜質的測定範圍。

(c) 若某些放行測試只能在關鍵中間產品及 / 或製程中進行而不能在活性物質或成品上進行，須提供理由。

(d) 如生物活性分子（如生長因子或細胞因子）作為細胞製品的成分存在，須對其與其他活性物質成分的影響和相互作用作出特性分析。

(e) 當三維結構是預期功能的一部分時，細胞的分化狀態、結構和功能組織，以及所產生的細胞外基質（如適用），須屬於此等細胞製品特性分析的一部分。必要時，須以非臨床研究補充製品的物理化學特性分析。

A1.3.4 賦形劑：對於在細胞或組織製品中使用的賦形劑（如運輸培養基的成分），除非有存在細胞或組織與賦形劑之間相互作用的數據，否則對新賦形劑的要求應適用。

A1.3.5 發展研究：發展計劃的描述應涉及對物料和製造工序的選擇，尤其應討論最終配方中細胞群的完整性。

A1.3.6 參考物料：須記錄和特性分析與活性物質及 / 或成品相關的參考標準物料。

A1.4 針對先進療法製品包含的儀器

- 須提供製品的物理特性和性能的說明，以及製品設計方法的描述。

- 須提供儀器與製品其他成分（包括基因、細胞和／或組織）之間的相互作用和兼容性資料。

參考資料

歐洲議會及歐洲理事會關於人用藥物製品共同體法典的第 2001/83/EC 號指令（2001 年 11 月 6 日）https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

附錄 2　第 4 單元的特定要求

A2.1 所有先進療法製品

- 非臨床開發的基本原理以及選擇相關物種和模型（體外和體內）所用的標準應在非臨床概述中進行討論和論證。所選用動物模型可包括免疫受損動物、基因剔除動物、人源化動物和轉基因動物。應考慮使用同源模型（如在小鼠中分析的鼠細胞）或疾病模擬模型，在進行免疫原性和免疫病毒研究時尤應如此。
- 應提供成品中存在的所有結構成分（如基質、支架和儀器）以及任何附加物質（如細胞製品、生物分子、生物材料和化學物質）的安全性、適用性和生物相容性資料。應考慮各成分及物質的物理、機械、化學和生物特性。

A2.2 基因療法製品

A2.2.1　為了確定非臨床研究的範圍和類型以確定非臨床安全性數據的適當水平，應考慮基因療法製品的設計和類型。

A2.2.2　<u>藥理學</u>

(a) 應使用能證明核酸序列達到與其預期目標（靶器官或細胞）及提供其預期功能（表達水平和功能活性）的模型和相關動物物種，以提供與擬用治療用途相關作用的體外和體內研究（即藥效學「概念驗證」研究）。應提供核酸序列功能的持續時間和臨床研究中建議的施用方案。

(b) 靶向選擇：對於具有選擇性或靶向限制性的基因療法製品，應提供研究以確認製品在靶細胞和組織中的功能和活性的特異性和持續時間。

A2.2.3　<u>藥代動力學</u>

(a) 生物分佈研究應包括存續性、消亡和遷移的研究。生物分佈研究還應關注種系傳播的風險。

(b) 環境風險評估應包括脫落和向第三方傳播的風險調查，除非根據相關製品類型在申請中另提供適當理由說明。

A2.2.4 毒理學

(a) 應評估基因療法製品的毒性。根據製品類型，應考慮對活性物質和賦形劑進行單獨測試，並應評估不擬用於生理功能的表達核酸序列相關製品的體內效果。

(b) 單劑量毒性研究可與安全藥理學和藥代動力學研究相結合，比如以此來調查存續性。

(c) 擬對人體進行多次給藥時，應提供重複劑量毒性研究。給藥方式和方案應密切反映計劃的臨床劑量。對於單次給藥可能導致人體核酸序列功能延長的情況，應考慮進行重複毒性研究。根據基因療法製品的存續性和預期的潛在風險，研究的持續時間可能較標準的毒性研究的時間為長。應為所設定的持續時間提供理由。

(d) 應研究遺傳毒性。然而，標準的遺傳毒性研究只能在需要檢測某一具體雜質或運載系統的一個組成部分時進行。

(e) 應研究致癌性。無需進行標準的嚙齒動物終生致癌性研究。然而，根據製品類型，應在相關的體內 / 體外模型中評估致瘤的潛在可能。

(f) 生殖和發育毒性：應提供製品對生育和一般生殖功能影響的研究。應提供胚胎-胎兒發育和圍產期毒性研究以及種系傳播研究，除非根據有關產品類型在申請中另提供適當理由。

(g) 其他毒性研究：應為所有基因療法製品提供整合研究，除非有科學理由支持無須進行整合研究（如由於核酸序列不會進入細胞核）。對於預期不能整合的基因療法製品，如生物分佈數據表明存在種系傳播風險，則應進行整合研究。有關潛在免疫原性和免疫毒性作用的研究亦應包含在資料中。

A2.3 體細胞療法製品和組織工程製品

A2.3.1 藥理學

(a) 初步藥理研究應足以表現概念驗證方案。應研究細胞製品與周圍組織的相互作用。

(b) 應確定製品能達到預期效果所需的份量或有效劑量，並應根據製品類型確定給藥頻率。

(c) 應考慮進行二次藥理學研究以評估與製品或附加物質的預期治療效果無關的潛在生理效應，因為目標蛋白質或其他可能分泌出的生物活性分子，可能具有不需要的靶位點。

A2.3.2 藥代動力學

(a) 無須進行傳統的藥代動力學研究以調查吸收、分佈、代謝和排泄。然而，應調查諸如存活、壽命、分佈、生長、分化和遷移等參數，除非根據有關製品類型在申請中另提供適當理由。

(b) 應研究製品產生的系統活性生物分子的分佈、持續時間和表達量。

A2.3.3 毒理學

(a) 應評估成品的毒性。應考慮對活性物質、賦形劑、附加物質和任何製造工序相關雜質進行單獨測試。

(b) 觀察的持續時間可能較標準毒性研究的觀察時間為長，應考慮製品的預期壽命及其藥效學和藥代動力學。應為所設定的持續時間提供適當理由。

(c) 除了關於製品的致瘤潛在可能研究，無須進行傳統的致癌性和遺傳毒性研究。

(d) 應研究潛在的免疫原性和免疫毒性作用。

(e) 對於含有動物細胞的細胞製品，應了解相關的特定安全問題，如異種病原體向人體傳播等。

參考資料

歐洲議會及歐洲理事會關於人用藥物製品共同體法典的第 2001/83/EC 號指令（2001 年 11 月 6 日）https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

附錄 3　第 5 單元的特定要求

A3.1 所有先進療法製品

- 若先進療法製品的臨牀應用需要特定的伴隨治療且涉及外科手術，則應調查和描述整個治療過程。應提供臨牀開發期間此等程序的標準化和優化資料。
- 當在應用、植入或施用先進療法製品的手術過程中，所使用的儀器可能影響先進療法製品的效能和安全時，應提供關於此等儀器的資料。
- 應確定應用、植入、施用或進行跟進所需的專業知識。必要時，應提供關於此等製品的使用、應用、植入或施用的醫護人員培訓計劃。
- 鑒於先進療法製品的性質，在臨牀開發過程中其製造工序可能會有變更，因此，可能需要進行其他的研究來說明其可比性。
- 在臨牀開發過程中，應了解潛在傳染源或使用源自動物的衍生材料所產生的風險以及為降低此類風險所採取的措施。
- 應通過劑量探索研究確定劑量和使用時間。
- 所建議適應症的效能應得到臨牀研究的相關結果支持，這些研究應使用具有臨床意義的預期用途終點。在某些臨牀情況下，可能需要證明製品的長期效能的證據。應提供評估長期效能的策略。
- 風險管理計劃中應包括製品安全性和有效性的長期跟進策略。
- 對於包含了儀器的先進療法製品，應以儀器與製品的組合作為一個整體而設計並進行安全性和有效性研究。

A3.2 基因療法製品

- 人體藥代動力學研究應包括以下幾個方面：關注基因療法製品排洩問題的脫落研究；生物分佈研究；以及製品和基因表達部分（如蛋白表達或基因組特徵）的藥代動力學研究。
- 人體藥效學研究應了解基因療法製品施用後核酸序列的表達和功能。
- 安全性研究應了解以下幾個方面：具有複製能力的載體的出現；新菌株的出現；現有基因組序列的重新分配；以及由於插入引起的突變而引起的腫瘤增殖。

A3.3 體細胞療法製品

- 在臨牀開發過程中應了解體細胞療法成分的生物分佈、持續性和長期植入。
- 安全性研究應了解以下幾個方面：製品施用後的分佈和植入；異位植入；致癌轉化和細胞 / 組織譜系保真度。
- 對於作用方式基於特定活性生物分子產生的體細胞療法製品，在可行的情況下，應了解此類分子的藥代動力學參數（特別是分佈、持續時間和表達量）。

A3.4 組織工程製品

- 若傳統的藥代動力學研究與製品無關，應在製品的臨牀開發期間了解製品成分的生物分佈、持續性和降解問題。
- 藥效學研究應根據製品的特殊性進行設計和訂製。應提供「概念驗證」和製品獲得預期的再生、修復或更換效果的動力學證據。應考慮與預期功能和結構相關的合適藥效學標記物。
- 安全性研究應了解以下幾個方面：製品施用後的分佈和植入；異位植入；致癌轉化和細胞 / 組織譜系保真度。

參考資料

歐洲議會及歐洲理事會關於人用藥物製品共同體法典的第 2001/83/EC 號指令（2001 年 11 月 6 日）https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

修訂紀錄

版本	日期	修訂摘要
1.0	2021 年 8 月 1 日	(第一版，於 2021 年 6 月)
2.0	2022 年 11 月 1 日	更新參考國家的名單
3.0	2023 年 2 月 23 日	更新註冊要求

[文件結束]