

衛生福利部食品藥物管理署委辦計畫
「推動新興生醫產品 GMP 評鑑符合性計畫」

新興生醫產品 GMP 訓練活動(1)、(2)

日期：民國 106 年 5 月 2 日

主辦單位：衛生福利部食品藥物管理署

承辦單位：(TPDA) 社團法人中華無菌製劑協會

講 師 資 料

李世裕 GMP 顧問/社團法人中華無菌製劑協會

秦福壽 GMP 顧問/社團法人中華無菌製劑協會

范育芬 博士/財團法人醫藥品查驗中心

時 間 表

時 間	內 容	講 師
8:30-9:00	報 到	
9:00-9:10	➤ 長官致詞	TFDA 風管組代表
9:10-10:30	➤ 新興生醫產品 GMP 國際最新管理現況與趨勢說明	TPDA 李世裕 GMP 顧問
10:30-10:50	休 息	
10:50-12:10	➤ 製藥工廠基本資料 (Site Master File, SMF) 編寫	TPDA 秦福壽 GMP 顧問
12:10-13:10	午 餐	
13:10-14:30	➤ 細胞治療產品 CMC (Chemistry, Manufacturing and Controls) 與台灣發展現況(1)	CDE 范育芬 博士
14:30-14:50	休 息	
14:50-15:50	➤ 細胞治療產品 CMC (Chemistry, Manufacturing and Controls) 與台灣發展現況(2)	CDE 范育芬 博士
15:50-16:10	交 流 討 論	TFDA 風管組代表 及講師
16:10-16:30	課 後 測 驗	

目 錄

頁次

- ◆ 新興生醫產品國際最新管理現況與趨勢說明..... A-1
- ◆ 製藥工廠基本資料(Site Master File, SMF)編寫..... B-1
- ◆ 細胞治療產品 CMC 與台灣發展現況..... C-1

新興生醫產品國際 最新管理現況與趨勢說明

社團法人中華無菌製劑協會

李世裕 博士

2017.05.02

1

新興醫療(Advanced Therapy)

- 自1968到1970年代，醫學界利用與病人不相關者的骨髓細胞，移植到另一個病人來治療白血病成功後，新興醫療的技術開始大量拓展。
- 目前新興醫療是指利用新興的生物醫學技術來治療疾病，例如使用基因，細胞，或是利用組織工程 (tissue engineering)來治療疾病。
- 目前以細胞類的產品應用於再生醫學領域最多，國際間也都納入藥品管理體系。

2

什麼是新興生醫產品（ATMP）？

- 歐盟法律把應用於『新興醫療』的產品定名為 **Advanced Therapy Medicinal Products**，簡稱 **ATMP**。
- 美國**FDA**對新興治療所用的生醫產品之定義，涵蓋了細胞治療，基因治療，或是結合前述的組織工程所用的產品。
- 日本法規是定義成再生醫學的醫藥品，而加拿大則是採用**AMP(Advanced Medicinal Products)**的名稱。

3

歐盟(EMA) ATMP的分類

- **Definition of Advanced Therapy Medicinal Product (EU 2007):**
 - ① A gene therapy medicinal product
 - ② A somatic cell therapy medicinal product
 - ③ A tissue engineered products
 - ④ A combined Advanced Therapy Medicinal Products

4

美國 FDA 對ATMP 分類與定義

- 美國FDA基本上把ATMP分成基因治療與細胞治療藥品兩類
 - Gene therapy is a medical intervention based on modification of the genetic material of living cells.
 - Cells may be modified ex vivo for subsequent administration to humans, or may be altered in vivo by gene therapy given directly to the subject.
- When the genetic manipulation is performed ex vivo on cells which are then administered to the patient, this is also a form of somatic cell therapy.

5

目前ATMP的應用主流是 使用細胞類產品來治療疾病

- Cell therapy is based on transplantation of live cells in order to repair or restore lost or defective function.
 - Somatic cell therapy with skin replacement products and cartilage repair(軟骨修復) using particular chondrocytes(軟骨細胞) have already been a standard of care for a decade.
- Cells mainly used for advanced therapies are “stem cells” (幹細胞) , because of their ability to differentiate into specific cells required for damaged or defective tissues or cells.

6

細胞治療產品(ATMP) 列入藥品管理的原因

- 目前國際上都是把新興生醫產品以藥品來管理。原因是：
 - ① 產品常有臨床應用時常出現安全上的問題
 - ② 缺乏臨床有效的證據
 - ③ 缺少不良反應的報告機制
 - ④ 廣告常有不實的現象

細胞治療產品

- **Category of minimal manipulation**
 - 如果依法屬於醫療行為(**medical practice**)，一般是風險低者，不採用藥品管理法規，但須符合**GTP**規範。此類別世界各國規範與適用範圍不盡相同，例如歐盟**EMA**定義：非大量操作 **non-substantial manipulation** / 美國**FDA**定義：最小操作 **minimal manipulation**
- **Category of more than minimum manipulation**
 - 屬於商品(**Commercial products**) 適用藥品管理法規
 - 必需查驗登記(**Registration**) / 符合**GMP**的要求來取得上市許可與執行上市後的管理

EMA: Non-substantial manipulation (歐盟：非大量操作定義)

- Cutting / grinding / shaping, centrifugation / soaking in antibiotic or antimicrobial solutions / sterilization / irradiation / cell separation, concentration or purification / filtering / lyophilization / freezing / cryopreservation / vitrification
- Everything else is considered as substantial. (ATR 1394/2007 Annex I)

9

US-FDA: Minimal manipulation (美國：最小操作的定義)

- For structural tissue, processing that does not alter the original relevant characteristics of the tissue relating to the tissue's utility for reconstruction, repair, or replacement
- For cells or nonstructural tissues, processing that does not alter the relevant biological characteristics of cells or tissues.

10

我國「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準(2014)」對最小操作定義

- 對於人類細胞治療產品的細胞製造或操作過程，不經體外細胞培養程序，且操作過程不改變細胞原有的生物特性，稱為最小操作(Minimal manipulation)。
- 裁切(cutting)、研磨(grinding)、塑型(shaping)、離心(centrifugation)、細胞分離(cell separation)、濃縮(concentration)或純化(purification)、選擇性移除週邊血之B細胞、T細胞、癌細胞(malignant cells)、紅血球(red blood cells)或血小板(platelets)、浸潤於抗生素或抗菌液(soaking in antibiotic or antimicrobial solutions)、滅菌(sterilization)、輻射照射(irradiation)、過濾(filtering)、冷凍乾燥(lyophilization)、冷凍(freezing)、冷凍保存(cryopreservation)等操作程序仍屬於最小操作範圍。

歐盟(EU)特殊定義: Hospital Exemption

- Any advanced therapy medicinal product, as defined in Regulation (EC) No 1394/2007, which is prepared on a non-routine basis according to specific quality standards, and used within the same Member State in a hospital under the professional responsibility of a medical practitioner, in order to comply with an individual medical prescription for a custom-made product for an individual patient.
- **Manufacturing of these products shall be authorised by the competent authority of the Member State.**
- 普遍採用原則：Same country /same patient /same indication /same treatment
- Problems: No product license / no Q.P.

(例)Hospital Exemption : Italy (義大利)

- ATMP hospital exemption: follow EU regulation (1394/2007)
- Hospital exemption 條件
 - No approval by CA required
 - Compassionate use (no Phase 2/3 results) consolidated use / off-label single-patient use
- AT-IMPs are excluded
- Compassionate use for ATMP still valid

13

Italy: ATMP藥品的製造

- Inspection:
 - Type of ATMP to be produced based on a “IMPD-like” dossier
 - Previous production authorization, if any, and premises details
 - Equipment
 - QP and responsible person
 - Manufacturing process and IPC
 - QC equipment
 - QA, SOP and analytical methods
- Product-specific requirements
 - starting and raw materials, viral safety and TSE risk, DS/DP release specification, manufacturing process, IPC, aseptic process validation, product risk assessment
 - 3 batch analysis result (identity, sterility, endotoxin, mycoplasma, impurities, potency, viability,)

14

(例)Hospital exemption: Span (西班牙)

- Non-industrial process and “historical consolidated use” before EU-ATMP(1394/2007) →hospital exemption
- Criteria for hospital exemption products
 - Preparation on a non-routine basis
 - Preparation according to specific quality standards (equivalent to those for ATMPs with a centralised marketing authorisation)
 - Use within the same member state
 - Use in a hospital
 - Use under the exclusive responsibility of a medical practitioner
 - Comply with an individual medical prescription for a custom-made product for an individual patient

15

Spain: ATMP藥品的製造

- ATMPs require authorization of use and GMP principles are applied.
- Royal decree 477/2014 is applicable for ATMP Which has 4 chapters:
 - General provisions
 - Procedure of authorization of use (e.g. compliance of GMP)
 - Tracking of authorization (e.g. traceability, pharmacovigilance, annual report, exceptional situations)
 - Final provisions

16

ATMP in Japan (日本)

- 日本觀點：Regenerative medicine products (再生醫療產品) ≈ Cellular and tissue based products and gene therapy products ≈ Advanced therapy medicinal products (ATMPs)
- 日本修改藥事法(2014)，有兩個ATMP相關管理法案
 - The act on the safety of regenerative medicine (ASRM) : specifies manufacturing and quality requirements for cell and gene therapies.(即GCTP)
 - The act on pharmaceuticals, medical devices and other therapeutic products (PMDA)
- PMDA的主管單位：Office of cellular and tissue-based products

17

日本: ATMP藥品的製造

- 海外細胞來源經過PMDA的查廠認可後可以提供日本國內使用
- 條件式許可：新的ATMP藥品可利用兩階段方式在七年內取得許可證(Time-limited approval process plus further approval in 7 years)
- 日本已成為PIC/S GMP的會員國，藥品製造與查廠使用PIC/S GMP

18

韓國：ATMP藥品管理與製造

- Regulation of cell therapy products (CTP)
 - Minimal manipulation (minimal manipulation) by a medical doctor in the hospital is excluded
 - PIC/s GMP is followed, quality issues are depending on manufacturing process (Such as sterility /ID count /release tests /expiration time), in process control, critical process steps
 - 製程的檢查點 (Check points of CTP processes) : starting materials, environment monitoring, during culture, recover/collect, formulation & filling, storage, release and distribution

19

新加坡：ATMP藥品管理與製造

- 目前產品重點：Transfusion medicine (blood cells and stem cell containing product)
- 新加坡使用PIC/SGMP查核藥品的製造，高風險產品優先查核
- Regulation of advanced blood cell therapies
 - Clinical trials using cell-based products
 - Substantially manipulated cells and cells for non-homologous use
 - Quality, safety and non-clinical aspects (risks)

20

澳洲: ATMP藥品管理與製造

- Regulation of cells, tissues and ATMP:
 - Therapeutic Goods Act (1989) and Therapeutic Goods Regulations (1990)
- Autologous stem cells
 - Manufacturing principles (**code of GMP**)
 - Therapeutic Goods Orders: Must meet the requirements of the document “International Standards for Cord Blood Collection, Processing, Testing, Banking, Selection and Release” 3rd Edition.

21

US-FDA細胞產品以風險管理分類

- ① 361 HCT/Ps (No need of premarket approval)
 - tissue rules (21CFR 1271) is applied
 - **CGTP (Current Good Tissue Practice) final rule** is required
 - intended to prevent the spread of infectious disease
- ② 351 HCT/Ps (Premarket approval is required)
 - Biologics (21 CFR 600): Biologics product testing standards
 - **Drugs (21 CFR 312 / 211) IND requirements**
 - **CGMP compliance is required**

22

US-FDA 已發布的ATMP相關工業指引 (guidance for industry)->GMP

- CMC content and format for cell therapy
- Donor eligibility
- CGMP for phase I
- Potency
- Aseptic processing
- Cell banking
- Stability
- Process and test method validation
-

ATMP 走向 GMP {量產的重點要求}

- GMP requirements (重點是無菌製劑的製造)
 - Facilities (design / access / maintenance)
 - Equipments (purchase / use / maintenance)
 - Materials (specifications / purchase/storage / use)
 - Quality assurance (QC / validation / qualification / document control)
- Quality system is risk based.
 - 例如 US-FDA 的 guidance for industry: current Good Practice (CGTP) and additional requirements for manufacturers of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HTC/Ps)

ATMP走向GMP

{產品製造與分析檢驗的基本期望}

- Product Safety Testing
 - Sterility, mycoplasma, endotoxin, adventitious virus
 - Must be assessed at all stages of product development
- Product Characterization
 - Purity, viability, identity, potency
 - Step-wise approach applies
- Manufacture under GMP / GTP
- Process Control and Consistency
 - Demonstrated based on accumulating data from product testing

25

ATMP 走向 GMP

{主要挑戰與困難}

- No terminal sterilization
- Limited shelf life (due to cell viability)
- Small lot size / limited sample volume
- Limited availability of starting material for process, product, and test method development
- Patient to patient variability and cellular heterogeneity

26

WHO對ATMP產品的GMP建議要求

- WHO對ATMP的GMP要求方式列入藥品中的生物製劑(biologics)
- WHO GMP for Biological Products (2015)內容
 - Pharmaceutical quality system and quality risk management / Personnel / starting materials / seed lots and cell banks / premises and equipment / containment / cleaning rooms / production / labeling / validation / quality control / documentation / use of animals

ATMP走向GMP {EU 以執行的主要工作項目}

- Annex 2 revision - 2013
- ATMP Report - 2014
- Questionnaire - 2014
- Revision for and consultation - 2015
- Targeted consultation of 『draft GMP for ATMP』 - 2016

(EU-GMP) Annex 2 Revision 結果

- New sections and guidance created(增加新的區段與提出新的指引)
- 1. Part A – general biologicals guidance, key guidance areas:
 - aseptic working / dedicated facilities / short shelf-life products / traceability / handover from EUTCD
- 2.Part B: guidance on specific biological product types:
 - Animal sourced products / allergens / Animal immunosera / Mabs / Vaccines – Recombinant products / Transgenic animals / Transgenic plants / GT / SCT, TEPs, Xenogeneic
- 3.Glossary

PIC/S GMP 配合 EU-GMP所做的 annex 2 (2015.10.1) 修訂

- There are two aspects to the scope of this annex:
 - a) Types of product - this annex provides guidance on the full range of medicinal substances and products defined as biological. For some types of product (e.g. Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) cell-based products) all manufacturing steps need to be conducted aseptically.
 - b) Stage of manufacture
 - ✓Part A : General guidance for manufacturing biological products
 - ✓Part B : specific guidance on selected product types (例如 B9. gene therapy products, B10. somatic and xenogeneic cell therapy products and tissue engineered products)

Table 1. Illustrative guide to manufacturing activities within the scope of Annex 2.

Type and source of material	Example product	Application of this guide to manufacturing steps shown in grey			
		Collection of plant, organ, tissue or fluid ⁹	Cutting, mixing, and/or initial processing	Isolation and purification	Formulation, filling
1. Animal or plant sources: non-transgenic	Heparins, insulin, enzymes, proteins, allergen extract, ATMPs immunosera,				
7. Human and/or animal sources	Gene therapy: genetically modified cells	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells ⁸	Manufacture vector and cell purification and processing,	Ex-vivo genetic modification of cells, Establish MCB, WCB or primary cell lot	Formulation, filling
	Somatic cell therapy	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells ⁸	Establish MCB, WCB or primary cell lot or cell pool	Cell isolation, culture purification, combination with non-cellular components	Formulation, combination, fill
	Tissue engineered products	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells ⁸	Initial processing, isolation and purification, establish MCB, WCB, primary cell lot or cell pool	Cell isolation, culture, purification, combination with non-cellular components	Formulation, combination, fill



PIC/S對EU-ATMP的GMP草案看法 (2017.02.24)

- ...The PIC/S Committee is unanimously concerned about the impact on public health and for the safety of patients that the ATMP GMP Guideline will cause. By lowering the GMP requirements for ATMPs, the European Commission is not only exposing patients to an increased risk to their health; ...the PIC/S GMP Guide and the EU GMP Guide will no longer be equivalent.a standalone Guidelines on ATMPs will add barrier in the field of GMP and make harmonisation efforts more difficult. 單獨的ATMP-GMP對公共衛生與病人的影響是PIC/S所關心的。降低ATMP的GMP標準，將會導致病人的健康風險增加，..... PIC/S-GMP與EU-GMP不會再相等。.....一個單獨的ATMP-GMP會增加國際協和化(harmonization)的障礙，會導致所要付出的努力更加困難。

歐盟2017年ATMP相關的工作重點

- ① Facilitating research and development.
- ② Optimizing regulatory processes for ATMPs.
- ③ Moving from hospital exemption to marketing authorization.
- ④ Improving funding, investment and patient access.

US-FDA近期發表與ATMP相關的部分工業指引(guidance for industry)

- 美國對新興生醫產品的發展在近年來是優先的協助，然而產品安全(product safety)與病人的保護(human subject protection)是FDA的主要考量。
 - (planning to issue in 2017) Deviation Reporting for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products Regulated Solely Under Section 361 of the Public Health Service Act and 21 CFR Part 1271; Final Guidance for Industry
 - Recommendations for microbial vectors used for gene therapy (09/2016)
 - Homologous use of human cells, tissue, and cellular and tissue-based products (10/2015)
 - Considerations for the design of early-phase clinical trials of cellular and gene therapy products (06/2015)

結論：ATMP法規未來的可能趨勢

- 學術研究與小型臨床試驗者仍持續與各國管理單位要求鬆綁 ATMP 早期臨床試驗(early phase IND and academic clinical study) 的 GMP 規範。
- Harmonization of GMP regulations: ATMP 的 GMP 要求可能會需要更多的調整，或許視個案決定(case-by-case) 的案例增加，但是各國管理單位的態度短期內仍不一致。

END

製藥工廠基本資料 (Site Master File, SMF) 編寫

社團法人中華無菌製劑協會
秦福壽 GMP顧問
106.5.02

製藥工廠基本資料((Site Master File, SMF)編寫

- 製作Site Master File之法源

pe008-4 site master file-20110101.pdf

SMF製作說明-100年4月署公布版本.pdf

1051101843_-_GDP_SMF.pdf

GDP_SMF.pdf

製藥工廠基本資料((Site Master File, SMF)編寫

● 前言

製藥工廠基本資料((Site Master File, SMF)編寫

● 前言

◆ 稽查單位提高GMP查廠效率之措施

- 出發稽查前先對受稽查廠有一概括的瞭解。
- 所以可請廠商先提供一份對於GMP實施情形的概要資料(SMF)。
- 稽查人員在出發查廠前先閱讀該文件。
[風險高的區域或項目優先查]
- 為利於稽查人員閱讀，可規定統一格式，再由廠商填寫後檢送稽查單位。

製藥工廠基本資料((Site Master File, SMF)編寫

- 工廠基本資料(SMF)之目的、範圍，及格式與內容標題

製藥工廠基本資料((Site Master File, SMF)編寫

- 工廠基本資料(SMF)之目的、範圍，及格式與內容標題

- ◆ 工廠基本資料(SMF)之文件性質

- 工廠的一份基本文件
- 由工廠依規定的格式與項目標題製作
- 供稽查人員使用，以有助於一般的監督以及有效地規劃與執行GMP稽查。

製藥工廠基本資料((Site Master File, SMF)編寫

- 工廠基本資料(SMF)之目的、範圍，及格式與內容標題

◆ 工廠基本資料(SMF)概述

- 「工廠基本資料」應為製造業者之品質管理系統文件的一部分，並應維持於最新狀態。
- 「工廠基本資料」應有文件與版次編號、審核日期以及生效日期。
- 「工廠基本資料」應予定期審核以確保維持於最新狀態並呈現最新的業務。
- 每份附件可有個別的生效日期，以允許獨立更新。

7

製藥工廠基本資料((Site Master File, SMF)編寫

- 工廠基本資料(SMF)之目的、範圍，及格式與內容標題

◆ 工廠基本資料(SMF)概述

- 藥品製造業者應製作「工廠基本資料」。
- 該文件內容應包含下列具體資訊：該廠地(Site)的品質管理政策與業務、在該廠地內所執行的藥品製造作業之生產及(或)品質管制。
- 如果該廠地之作業須密切涉及其緊鄰或近鄰建築物方為完整之作業，則其「工廠基本資料」之資訊應涵蓋在該廠地與在其緊鄰或近鄰建築物所執行的藥品製造作業之生產及(或)品質管制。
- 如果該廠地僅執行藥品製造作業的一部分(例如：檢驗、包裝、等等)，則其「工廠基本資料」僅須描述這些部分作業。

8

製藥工廠基本資料((Site Master File, SMF)編寫

- 工廠基本資料(SMF)之目的、範圍，及格式與內容標題

◆ 工廠基本資料(SMF)概述

- 檢送主管機關的「工廠基本資料」之內容應包含與該製造業者之 GMP有關聯業務的明確資訊，以有助於一般的監督以及有效地規劃與執行GMP稽查。

製藥工廠基本資料((Site Master File, SMF)編寫

- 工廠基本資料(SMF)之目的、範圍，及格式與內容標題

◆ 工廠基本資料(SMF)概述

- 「工廠基本資料」應盡可能包含足夠的資訊，但不要超出25~30頁；然後加上附件。
- 最好採用簡單的計畫、概要圖或平面圖，以取代文字敘述。但不應過於簡單。
- 當以A4紙列印時，「工廠基本資料」及其附件均應能夠清晰可讀。

製藥工廠基本資料((Site Master File, SMF)編寫

- 工廠基本資料(SMF)之目的、範圍，及格式與內容標題

◆ 「工廠基本資料製作說明」的目的

→ 本「製作說明」之目的在於指導藥品製造業者製作「工廠基本資料」，使有助於主管機關規劃與執行GMP稽查。

製藥工廠基本資料((Site Master File, SMF)編寫

- 工廠基本資料(SMF)之目的、範圍，及格式與內容標題

◆ 「工廠基本資料製作說明」的適用範圍

→ 本「製作說明」適用於「工廠基本資料」的製作與內容。
→ 製造業者製作「工廠基本資料」之時仍應參照各地區及(或)國家的法規（不論這些法規是否強制藥品製造業者要製作「工廠基本資料」）。

製藥工廠基本資料((Site Master File, SMF)編寫

- 工廠基本資料(SMF)之目的、範圍，及格式與內容標題

◆ 工廠基本資料(SMF)製作說明的適用範圍

- 本「製作說明」適用於所有藥品類型之生產、包裝與貼標、試驗、重貼標與重包裝等所有製造作業類別。
- 血液與組織(Tissue)機構(Establishments)以及原料藥製造業者也可以參用本指引的要點來製作「工廠基本資料」或等同的文件。

13

製藥工廠基本資料((Site Master File, SMF)編寫

- 工廠基本資料(SMF)之目的、範圍，及格式與內容標題

◆ 工廠基本資料(SMF)之格式與內容標題

- 參照署授食字第100110562號函「製藥工廠基本資料Site Master File(SMF)製備說明」之「工廠基本資料」之格式(包含格式、項次標題、附件)及要求之內容編寫。

14



工廠基本資料(Site Master File) [2011年版]

目 錄 第 1 頁共 3 頁

1. 製造廠基本資料	第	頁
1.1 製造廠連絡資料	第	頁
1.2 工廠經核准之藥品製造作業	第	頁
1.3 廠內其他之製造作業	第	頁
2. 製造廠之品質管理系統	第	頁
2.1 製造廠之品質管理系統	第	頁
2.2 最終產品之放行程序	第	頁
2.3 供應商及合約商之管理	第	頁
2.4 品質風險管理	第	頁
2.5 產品品質檢討	第	頁
3. 人事	第	頁
4. 廠房設施及設備	第	頁
4.1 廠房設施	第	頁
4.1.1 簡述空調(HVAC)系統	第	頁
4.1.2 簡述水系統	第	頁
4.1.3 簡述其他相關公用設施，例如蒸汽、壓縮空氣、氮氣等	第	頁

工廠基本資料(Site Master File) [2011年版]

目 錄 第 2 頁共 3 頁

4.2 設備	第	頁
4.2.1 附件8提供主要生產與品管實驗室設備之清單，並標示 出設備的關鍵性部分	第	頁
4.2.2 清潔與衛生	第	頁
4.2.3 GMP相關之電腦化系統	第	頁
5. 文件	第	頁
6. 生產	第	頁
6.1 產品之種類(可參考附件1與附件2)	第	頁
6.2 製程確效	第	頁
6.3 原物料管理及倉儲	第	頁
7. 品質管制(QC)	第	頁
8. 運銷、申訴、產品瑕疵及回收	第	頁
8.1 運銷(針對製造業者所負的責任)	第	頁
8.2 申訴、產品瑕疵及回收	第	頁
9. 自我稽查	第	頁

工廠基本資料(Site Master File) [2011年版]

目 錄 第 3 頁共 3 頁

附件一 效期內的製造許可影本	第	頁
附件二 製造劑型之清單，包括所用原料藥之INN-名 稱或一般名稱(可行時)	第	頁
附件三 效期內的GMP證明書影本	第	頁
附件四 委(受)託製造業者與實驗室之清單，包括地址、連絡 方式、以及這些委(受)託作業供應鏈之流程圖	第	頁
附件五 組織圖	第	頁
附件六 生產區配置圖，包括物流及人流，每一產品類型 (劑型)的製造作業流程圖	第	頁
附件七 水系統圖示	第	頁
附件八 主要的生產及實驗室設備清單	第	頁

製藥工廠基本資料((Site Master File, SMF)編寫

- 工廠基本資料(SMF)之目的、範圍，及格式與內容標題
- ◆ 工廠基本資料(SMF)之格式與內容標題

→ 工廠基本資料之項次標題舉例：

1. 製造廠基本資料
 - 1.1 製造廠連絡資料
 - 1.1.1 製造廠名稱與正式地址；
 - 1.1.2 工廠名稱及地址、廠區內各建築與生產單位之位置；
 - 1.1.3 當有產品缺陷或回收時，製造廠的聯連絡資訊，包括連絡人員24小時的連絡電話；

19

製藥工廠基本資料((Site Master File, SMF)編寫

- 工廠基本資料(SMF)之目的、範圍，及格式與內容標題
- ◆ 工廠基本資料(SMF)之格式與內容標題

→ 工廠基本資料之項次標題舉例：

1. 製造廠基本資料
 - 1.1 製造廠連絡資料(續)
 - 1.1.4 工廠之識別碼，如GPS (全球定位系統)資訊或任何其他地理定位系統；
 - 1.1.5 工廠登記字號。

20

< 公司 / 工廠全銜 >

工廠基本資料

(Site Master File)

(文件編號：1GM001；第一版)

中華民國 年 月 日

< 公司 / 工廠全銜 >

文件名稱	工廠基本資料(Site Master File) (參考例)				頁 碼	第 2 頁
文件編號	1GM001	版次	1	生效日期	再審日期	頁

目 錄

1. 製造廠基本資料.....	第	頁
1.1 製造廠聯絡資料.....	第	頁
1.2 工廠經核准之藥品製造作業.....	第	頁
1.3 廠內其他之製造作業.....	第	頁
2. 製造廠之品質管理系統.....	第	頁
2.1 製造廠之品質管理系統.....	第	頁
2.2 最終產品之放行程序.....	第	頁
2.3 供應商及合約商之管理.....	第	頁
2.4 品質風險管理.....	第	頁
2.5 產品品質檢討.....	第	頁
3. 人事.....	第	頁
4. 廠房設施及設備.....	第	頁
4.1 廠房設施.....	第	頁
4.1.1 簡述空調(HVAC)系統	第	頁
4.1.2 簡述水系統	第	頁
4.1.3 簡述其他相關公用設施，例如蒸汽、壓縮空氣、氮氣等	第	頁
4.2 設備.....	第	頁
4.2.1 附件8提供主要生產與品管實驗室設備之清單，並標示 出設備的關鍵性部分	第	頁
4.2.2 清潔與衛生	第	頁
4.2.3 GMP相關之電腦化系統.....	第	頁
5. 文件.....	第	頁

< 公司 / 工廠全銜 >

文件名稱	工廠基本資料(Site Master File) (參考例)				頁碼	第 3 頁
文件編號	1GM001	版次	1	生效日期	再審日期	

目 錄

6. 生產	第	頁
6.1 產品之類型(可參考附件 1 與附件 2)	第	頁
6.2 製程確效	第	頁
6.3 原物料管理及倉儲	第	頁
7. 品質管制(QC)	第	頁
8. 運銷、申訴、產品瑕疵及回收	第	頁
8.1 運銷(針對製造業者所負的責任)	第	頁
8.2 申訴、產品瑕疵及回收	第	頁
9. 自我稽查	第	頁
附件 1 效期內的製造許可影本	第	頁
附件 2 製造劑型之清單，包括所用原料藥之 INN-名稱或一般 名稱(可行時)	第	頁
附件 3 效期內的 GMP 證明書影本	第	頁
附件 4 委(受)託製造業者與實驗室之清單，包括其住址、聯絡方式，以及 這些委(受)託作業供應鏈之流程圖	第	頁
附件 5 組織圖	第	頁
附件 6 生產區配置圖，包括物流及人流，每一產品類型(劑型) 的製造作業流程圖	第	頁
附件 7 水系統圖示	第	頁
附件 8 主要的生產及實驗室設備清單	第	頁

< 公司 / 工廠全銜 >

文件名稱	工廠基本資料(Site Master File) (參考例)				頁 碼	第 4 頁
文件編號	1GM001	版次	1	生效日期	再審日期	頁

1. 製造廠基本資料

1.1 製造廠聯絡資料

- 製造廠(公司)名稱及正式地址：

- ○○○○○公司
- ○○○-○○[郵遞區號] ○○縣(市)○○鄉(鎮)(區)○○路○○號

- 工廠名稱及地址、廠內各建築與生產單位之位置：

- ○○○○○廠
- ○○○-○○[郵遞區號] ○○縣(市)○○鄉(鎮)(區)○○路○○號
- [各建築物與生產單位在廠地內的座落位置圖：]

- 當有產品瑕疵或回收時，製造廠的聯絡資訊，包括聯絡人員24小時的聯絡電話：

- 聯絡人姓名：○○○
- 聯絡人電話：○○-○○○○○○○○○○
- 聯絡人傳真：○○-○○○○○○○○○○
- 24 小時聯絡電話：○○-○○○○○○○○○○

- 工廠之識別碼，如GPS(全球定位系統)資訊或任何其他地理定位系統：

- ○○○○○○○○○○。 [例如：標明經緯度之 Google 地圖]

- 工廠登記字號：

- ○○-○○○○○○○○○○

1.2 工廠經核准之藥品製造作業

- 附件1附上主管機關核發且仍在效期內之製造許可影本。若主管機關未核發製造許可時，亦應註明：

- 主管機關所核發且仍在效期內之製造許可影本如附件 1。
- 所有製造業務業經主管機關核發製造許可。

[研發中或試驗用等未取得製造許可者，概要敘明]

- 簡述未納入製造許可但由相關主管機關(包括國外機關)核准之各種劑型/作業的製造、輸入、輸出、運銷及其他項目：
 - 本廠地未納入製造許可、但由相關主管機關(包括國外機關)核准之各種劑型/作業的製造、輸入、輸出、運銷及其他項目計有○○○○○、○○○○○、○○○○○等○項。
- 列述不包含在附件1但由該廠製造的產品類型 (列舉於附件2)
 - 本廠地目前所製造，但未納入附件 1 之產品類型的清單，如附件 2。
- 列舉工廠最近5年內接受GMP稽查之清單，包括日期及執行稽查之主管機關名稱/國家。將現行GMP證明書影本置於附件3：
 - 最近五年內本廠地所接受過的國內外 GMP 稽查資料之清單如下：
 - (1). ○○○○○○○○
 - (2). ○○○○○○○○
 - 現行 GMP 證明書影本：如附件 3。

1.3 廠內其他之製造作業

- 描述廠內任何非藥品之作業：
 - 在本廠地執行的非藥品製造作業有：○○○、○○○。
 - [例如：醫療器材、化妝品等]

2. 製造廠之品質管理系統

2.1 製造廠之品質管理系統

- 簡述公司內運作之品質管理系統及其所參照之標準：
 - ISO 9001：2015。
 - GMP：PIC/S GMP，衛福部 105.10.07 公告。
 - ○○○○○：○○○○○○○○○○○○○○○○○○
- 有關維持品質系統之相關職責說明，包括高層管理者之職責：
 - 最高管理階層(或為董事長、或為總經理、或為廠長、或為○○○)：
 - 主要職責為製訂品質政策、核定品質目標、督導品質系統運作並負品質系統運作的成敗責任。
 - 廠長：○○○○○○○○○○○○○○○○○○
 - 品質管理部經理：○○○○○○○○○○○○○○○○○○
 - 品保部經理：○○○○○○○○○○○○○○○○○○

- 品管部經理：○○○○○○○○○○○○○○○○○○
- 生產部經理：○○○○○○○○○○○○○○○○○○
- 品質管理部經理與生產部經理共同承擔：○○○○○○○○○○○○○○○○○○
- 總務部經理：○○○○○○○○○○○○○○○○○○
- 業務部經理：○○○○○○○○○○○○○○○○○○
- ○○○○○○：○○○○○○○○○○○○○○○○○○

- 廠內被認可及認證作業之資訊，包括認證的日期及內容，以及認證機構名稱：
 - ISO 9001：○○○○業務；○○○○○○○○○○○○○○[日期、內容、認證團體]
 - ○○○○：○○○○業務；○○○○○○○○○○○○[日期、內容、認證團體]

2.2. 最終產品之放程序

- 詳述負責批次核定與放程序之被授權人員(AP)(或合格人員，QP)之資格要求(教育背景與工作經驗)：
 - 負責批次核定與放程序之被授權人(AP)的資格：
 - 學歷：○○○○○○○○○○
 - 訓練：○○○○○○○○○○
 - 工作經驗：○○○○○○○○○○
- 敘述批次核定與放程序：
 - 有關該批次之生產作業的紀錄由生產部經理覆核後送交品保部；
 - 有關該批次之品管作業的檢驗/環控等紀錄由品管部經理覆核後送交品保部；
 - 品保部覆核該批次之前二項生產部與品管部紀錄以及品保部門本身對於該批次之有關品保作業紀錄(包括驗證/確效、品質系統要求的變更管制/偏差處理/OOS處理/矯正預防措施等)，並核對產品現品之數量/包裝/標示等之後，送交監製藥師；
 - 監製藥師再次覆核前述紀錄，並確認該批次之配方/製程/包裝/檢驗/標示等，均符合查驗登記內容以及 GMP 等法規要求後，送交最終產品放行被授權人(AP)；
 - 最終產品放行被授權人(AP)總覆核後簽署放行，再送交品保部執行產品後續放行工作(發放放行單/黏貼放行標示/通知倉儲部門等)。
 - 產品放行 SOP：DQ012 最終放行作業程序。
- 在最終產品待驗與放行，以及評估是否符合上市許可中，被授權人員(AP)(或合

格人員，QP)所擔任之角色：

- 參見前項所述：(從略)。
- 本廠最終產品放行被授權人(AP)由品保部經理兼任且兼任監製藥師。

- 若廠內有多位被授權人員(AP)(或合格人員，QP)時，他們的職責區分：

- 本廠地之最終產品放行被授權人(AP)僅有一位。

[如有多位，則分別敘述其各別職責。]

- 敘明管制策略是否採用製程分析技術(PAT)及/或即時放行或參數放行：

- 本廠地之管制策略未採用製程分析技術及(或)即時放行或參數放行。

[如有，則予概述。]

2.3 供應商及合約商之管理

- 簡要彙整供應鏈體系之建立/資訊，以及外部稽核計畫：

- 本廠原物料供應之供應鏈如下：

[原物料供應鏈流程圖]

- 品質保證部在公司其他部門支援下執行原材料、包裝材料與最終產品之供應商，以及委託製造/檢驗之合約商的稽核。
- 本廠對於原物料供應商的管理及外部稽核計畫，如「供應商評選與管理 SOP：編號○○○○○○○○○○」。對於○○○、○○○、○○○之供應商執行外稽，依風險管理原則，供應商外稽頻率分為1年、2年及3年。

- 簡述合約商、原料藥(API)製造業者與其他關鍵性原物料供應商之資格認可系統：

- 品質保證部在公司其他部門支援下執行原料(API及輔料)、包裝材料等供應商，以及委託製造(檢驗)之合約商的資格認可。資格認可程序依供應商與合約商對於本廠地產品品質之風險，分別採取問卷調查、外稽、樣品檢驗、試製(試用)、等方法。
- 供應商評選與管理 SOP：編號○○○○○○○○○○。
- 委託製造(檢驗)合約商管理 SOP：編號○○○○○○○○○○。

- 為確保所製造之產品符合TSE(傳染性動物海綿狀腦病)指引所採取之措施：

- 原物料供應商提供 TSE-free 之證明；

● ○○○○○○○○○○○

- 用以發覺或辨識產品、半製品(如尚未包裝之錠劑)、原料藥或賦型劑等被仿冒/

造假的措施：

- 確認進廠之資材(原料藥、賦型劑、半製品、○○○)與訂購單/送貨單內容一致，且防偽封籤完整。
 - ○○○○○○○○○○
- 相關的製造與檢驗使用廠外科學、分析或其他技術支援：
- 本廠地在製造與檢驗方面使用之外部科學、分析或其他技術支援有：○○○、○○○○、○○○、○○○○○、○○○○○。
- 列出委託製造業者與實驗室清單，包括其地址與委託資訊，亦包括委外製造與品質管制作業供應鏈的流程圖，例如：無菌製備所使用之直接包裝材料的滅菌、起始原料之檢驗等，將上述資料呈現於附件4：
- 委託製造與委託檢驗之清單及地址與委託資訊，包括委外製造與品質管制之供應鏈的流程圖，如附件四。
- 簡述委託者與受託者間在符合上市許可所各自分擔的責任(對於未納入在2.2中的部分)：
- [參照 PIC/S GMP 第一部第七章之規定，並依照本廠實際運作情形，明訂委(受)託雙方職責。]

2.4 品質風險管理

- 簡述製造業者所使用的品質風險管理方法：
- 本廠地所使用之品質風險管理方法依衛福部 105 年 10 月 07 日公告之「西藥藥品優良製造規範」附則 20 之品質風險管理的規定，所使用之風險管理方法(工具)依風險問題之性質分別或組合使用 FMEA、Risk ranking and filtering、及 HACCP 等方法(工具)。
- 品質風險管理之範圍與重點，包括簡述在母公司階層所實施以及在各子公司所實施的任何作業。應提及品質風險管理系統的任何應用，以評估供應品的一致性：
- 品質風險管理的範圍涵蓋產品生命週期之所有階段，其重點為：○○○、○○○、○○○、○○○、○○○等場合。
 - 母公司所實施的品質風險管理方法(工具)及使用場合為：○○○○○○○○○
 - 本廠地所實施的品質風險管理方法(工具)及使用場合如前項所述。

2.5 產品品質檢討

- 簡述所使用的方法：

- 依衛福部 105 年 10 月 07 日公告之「西藥藥品優良製造規範」第一部第 1.4 條之規定(包含列入檢討的項目)。

3. 人事(PERSONNEL)

- 將標明品質管理、生產、品質管制之職位/職稱的組織圖置於附件5，包括高階管理者與被授權人員(AP)(或合格人員，QP)：

- 組織圖如附件 5。

- 分別從事品質管理、生產、品質管制、倉儲及運銷的員工人數：

- 品質管理：○○人
- 生產：○○人
- 品質管制：○○人
- 儲存與運銷：○○人
- 技術與工程支援服務：○○人
- 總數：○○○人

4. 廠房設施及設備

4.1 廠房設施

- 簡述工廠，包括廠區之面積及各棟建築物清單。若生產作業係針對不同市場需求而在廠區內不同建築物執行時，例如針對國內、歐盟、美國等，則應列出各棟建築物之標的市場(若在1.1項沒有加以區分時)：

- 工廠簡述：屋齡○○○○、建材○○○○、○○○○○○○○○○。
- 本廠基地約略呈○型，基地面積有○○○○坪，廠區內有○棟主要建築物，及一座廢水處理場、一座○○○○。平面配置圖如下：

[圖面]

- 本廠地產品皆為國內市場。

- 簡圖或附有比例尺之製造區域的描述(不需建築圖或工程圖)：

- 製造區域及其大小(標示尺寸)之簡圖如下：

[圖面]

- 生產區域之配置及流程圖(見附件6)顯示各房間的潔淨度分級與鄰近區域的壓差，並標示房間內之作業項目(例如：調製、充填、儲存、包裝等)：

- 本廠地之生產區域的平面圖(layout)及流程圖如附件 6，已標明房間級別及其與相鄰區域之間的壓差、並標明在該房間內的生產作業。

- 簡述與產品有接觸之設備表面之清潔與衛生處理方法(例如：手工清潔、自動就地清潔等)：
 - 本廠地與產品有接觸之設備表面的清潔，除○○○○、○○○、○○○○○採用自動就地清潔及滅菌之外，其他場合則採用手工清潔。
 - 製造用設備的清潔與衛生處理方法均以 SOP 明訂，包括使用的清潔劑與清潔頻率等資訊。關鍵性設備的清潔方法均經確效。設備的清潔作業均依相關的 SOP 之規定記錄於各設備的清潔紀錄表。

4.2.3 GMP 相關之電腦化系統

- 描述與GMP有重要相關之電腦化系統(設備上特定性之可程式邏輯控制器(PLCs)除外)：
 - (1). A/B 級區環境條件連續監測系統，概述如下：○○○○○○○
 - (2). 實驗室數據處理系統，概述如下：○○○○○○○
 - (o). ○○○○○○：○○○○○○○○○○○○○○○

5.文件

- 描述文件系統(例如：電子文件、紙本文件)：
 - 本廠地文件系統採紙本式(以手工製作文件及人工管理文件)，非採電子式。
 - 文件系統簡述：
 - ⊙ 文件系統之說明：
 - 目前有文件編碼 SOP。
 - 文件分為製造管制標準書、SOPs、紀錄類等。
 - ⊙ 文件本廠已具有下類文件：
 - (1). ○○○○○○：○○○○○○○○○○○○○○○
 - (2). ○○○○○○：○○○○○○○○○○○○○○○
 - (o). ○○○○○○：○○○○○○○○○○○○○○○
 - ⊙ 文件制訂、修訂、再覆核及分發之負責人：
 - 文件之制訂、修訂、再覆核係由各項作業相關人員擬訂，依程序陳請覆核，經廠長核准或核轉核定後，正本由品保部專責人員歸檔，並發放影本給相關人員收執據以執行。
 - ⊙ 主文件的存放地點：
 -
 - ⊙ 文件的標準格式及制作指示：
 - 文件之標準格式及制作指示已明訂於「文件管制作業程序」。
 - ⊙ 文件管制方法：

文件經核准後須經教育訓練或溝通後方可正式生效使用。
 文件經核准後如需修正，須將修正稿依程序陳請覆核及核准。
 文件影本發放時，應收回舊版文件以防誤用。
 文件定期覆核其現行適用性，必要時修訂之。
 作廢文件定期銷毀。

◎ 文件保存時間：

所有與產品批次相關之紀錄保存至該批產品放行後 6 年；因本廠產品有效期限最長者為 5 年，故 6 年符合有效期限加 1 年之規定。

其他文件已依文件性質另各訂保存時間。

- 當文件及紀錄(包括合適時藥物安全監視數據)係儲存或歸檔於廠外時：列出該文件/紀錄之類型、儲存地點之名稱與地址，以及估計從廠外取回文件所需之時間：
 - 本廠文件均置於本廠地內文管中心及作業場所，無遠距儲存或歸檔。
 - [如有遠距儲存或歸檔，則概述文件/紀錄類型、儲存地點/地址、以及取回廠內所需時間。]

6. 生產 (PRODUCTION)

6.1. 產品之類型(可參考附件 1 與附件 2)：

- 所製造產品之類型，包括：
 - 廠內製造之人用及動物用藥品劑型之清單：
 - [人用藥品劑型清單]
 - 無動物用藥品。
 - 廠內為任何臨床試驗所製造的研究用藥品 (IMP)之劑型清單，當其製造場所與人員及上市產品之製造場所與人員不同時，則應有這些場所與人員的資訊：
 - [廠內製造之臨床試驗用的研究用藥品(IMP)劑型清單]
 - [研究用藥品(IMP)製造場所與上市產品製造場所不同時，這些場所與人員之資訊如下：○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○]
- 具有毒性或危害性物質之處理方法(例如：具高藥理活性及/或具致敏性之特性者)：
 - 本廠地沒有生產任何毒性或危害性物質。
 - [如有，則概述其處理方法。]
- 若以專用設施或以時段切換生產為基礎的方式所製造之產品類型，則應予敘

明：

- 本廠地沒有於專用設施(facility)製造或以切換(campaign)為基礎的方式製造的產品類型。 [如有，則予敘明。]
- 若採用製程分析技術 (PAT)：則概述其相關技術及所連結之電腦化系統：
 - 本廠地沒有採用製程分析技術。
[如有，則概述其相關技術與所連結之電腦化系統。]

6.2 製程確效

- 簡述製程確效之一般策略：
 - 依 PIC/S GMP Annex 15 及相關指引等規範執行製程確效作業。
 - 確效作業係依公司之整體確效計畫書、相關作業程序書與特定確效計畫書等確效文件來執行。
 - 對於需要更新的製程確效，則依其需要將確效工作詳細列入年度確效計畫。
 - 對於新的製程或有重大變更的既有製程，則執行新的先期性製程確效或連續性製程確效或併行性製程確效。
 - 確效作業的規劃與執行由品質保證部門監督與協調。
- 重處理或再加工之策略：
 - 重處理與再加工均已訂定詳細的 SOP；重處理及(或)再加工之過程概述如下：○○○○○○○○○○○○○○○○○○。
 - 重處理 SOP：編號○○○○○○○○○○。
 - 再加工 SOP：編號○○○○○○○○○○。
 - [如不合格品一律銷毀，則敘明不合格品一律銷毀，無重工或再製。]

6.3 原物料管理及倉儲

- 原料、包裝材料、待分包裝產品及最終產品處理的安排，包括抽樣、待驗、放行及儲存：
 - 原物料與包裝材料處理概要：
 - 供應商批號與本廠批號之關聯性：

進料時，均依每次運交之每一批號進料給予一個本廠批號，如同一批號進料分不同次運交，則本廠給予不同之本廠批號。
 - 抽樣計畫：

本廠制訂有原物料、中間產品、半製品、最終產品之抽樣計畫，並據以執行。

- ◎ 狀態標示：均採標示管理。
- ◎ 原物料放行供製造及包裝：
 - 所有原物料進料均經品管部抽驗合格放行後方可由生產部領用；所有原物料發放時，均需經由領用及發放雙方核對，原料藥尚需品管人員核對。
- ◎ 稱量管制：
 - 原料稱量出庫需經領料及發放雙方人員核對，並經品管人員核對(生產用原料需依製造管制標準書中之標準領料單領用)；製程中稱量需有第二者核對並記錄於批次紀錄。
- ◎ 核對方法：
 - 目視方法核對實際狀況與標準狀況之一致性，並記錄於批次紀錄等相關紀錄表單。
- ◎ 供製造使用之物料(materials)的識別與放行：
 - 採標示方法識別，並依「原物料放行供製造及包裝 SOP」規定放行。
- 待分包裝產品處理概要：
 - 製程中之中間產品均依製造管制標準書所指示之操作及製程管制(含抽驗)參數執行操作、核對及抽驗，並將結果記錄於批次紀錄或檢驗報告；中間產品規格較法定上市許可(Marketing Authorization)之標準嚴格。
- 包裝作業要點：
 - ◎ 中間產品、半製品、包裝材料之放行：
 - 中間產品、半製品、包裝材料均須經品管抽驗合格並通知權責單位後方得放行領用或繼續進行下一製程。
 - ◎ 包裝前待包裝半製品、物料之確認及包裝線清潔檢查：
 - 製造管制標準書之製造指示上均有明確指示，確認及檢查後應將結果登錄於批次紀錄上。
 - ◎ 包裝過程中之核對：
 - 包裝過程中製造及品管人員應依製造管制標準書上製造指示之規定進行核對，並將結果登錄於批次紀錄。
- 最終產品之待驗及放行(符合上市許可)要點：
 - 包裝完成之產品在抽驗檢查之前存於產品待驗區，經品管人員抽驗。最終產品放行程序依本 SME 第 2.2 項之說明執行。
- 拒用原物料及產品處理的安排：
 - 所有經品管部門判定拒用之原物料、大宗產品、及最終產品均以適當的狀態標示明確標識，並隔離於相關的倉儲的不合格專屬區存放，限制人員接觸。並將不合格之狀態記錄於 Data Processing System。

- 所有經品質判定不合格之原物料、大宗產品、或最終產品均需經簽准後辦理退貨或銷毀。

7. 品質管制(QUALITY CONTROL)

- 描述廠內在物理、化學、微生物學及生物學試驗方面所執行的品質管制作業：
 - 物理化學檢驗包括外觀檢查、鑑別試驗、純度試驗、重量分析、容量測定、限量試驗、崩散時間、溶離試驗、水分測定、及含量分析等等。儀器分析方面主要有 HPLC、GC、IR、旋光度計、UV-Visible、pH meter 等。
 - 原料均依藥典方法制訂規格並予檢驗。
 - 產品容器及封蓋依廠內適用性及供應商能力製訂規格，玻璃等材質則依藥典等法定標準制定規格並予檢驗。
 - 本廠無生物檢驗。
 - 微生物檢驗方面計有：水質及部分原料有生菌數、有害生菌、內毒素檢驗；空氣品質有落菌、浮游微生物、表面微生物等檢測；注射劑成品有無菌試驗等。

8. 運銷、申訴、產品瑕疵及回收

8.1 運銷(針對製造業者所負的責任)

- 產品出貨的對象 (持有批發商許可者，持有製造許可者等) 及其地點 (歐盟/歐洲經濟區、美國等)：
 - 本廠地產品出貨對象為持有製造業藥商許可執照者、販賣業藥商許可執照者、與醫療院所。
 - 皆為國內藥商。
- 所使用系統的描述，以確認每一客戶/接收者係合法取得該製造業者所製造的藥品：
 - ○○○○○○○○○○
 - [可參考 PIC/S GMP 第三部(GDP)之規定。]
- 簡述在運送期間確保在適當環境條件下的系統，例如，溫度監控/管控：
 - ○○○○○○○○○○
 - [可參考 PIC/S GMP 第三部(GDP)之規定。]
- 產品運銷的安排及維持產品可被追溯的方法：
 - ○○○○○○○○○○
 - [可參考 PIC/S GMP 第三部(GDP)之規定。]

- 防止製造業者之產品淪為非法供應鏈所採取的措施：

- ○○○○○○○○

[可參考 PIC/S GMP 第三部(GDP)之規定。]

8.2 申訴、產品瑕疵及回收

- 簡述處理申訴、產品瑕疵及回收的系統：

- 簡述客訴處理程序；

(1). 所有潛在的品質缺陷客訴，均依明訂的作業程序處理及記錄。

(2). 客訴處理行動由 QA 協調，包括客訴的登錄、著手進行初步評估以及邀集品管與生產等相關部門啟動調查。

(3). 遵循既定的矯正行動。

(4). 監製藥師與被授權人(AP)參與客訴處理的每一個階段，從客訴登錄與初步評估就開始參與。

- 簡述產品瑕疵及回收系統；

已有完整可行的作業程序指示產品回收作業所應遵循的序列行動：

(1). 核實產品批的銷售實況、與客戶溝通該批產品的回收、回收產品與相關文件的管理。

(2). 在回收行動終了，發出一份最終報告給相關內部及外部單位，包括主管機關，最終報告應有預定的矯正行動。

(3). 由品保部經理協調並且核准與自市場收回產品之回收有關的所有作業。

(4). 由 QA 督導所有活動、尤其是調查與矯正行動。

(5). 由倉儲部門處理與記錄產品批回收的各項作業。

9. 自我查核 (SELF INSPECTIONS)

- 簡述自我查核系統，並將重點放在訂定查核計畫時查核範圍的選擇標準、實務安排及後續跟催行動：

- 自我查核系統簡述：

由 QA 經理主辦，查核成員包括各品質有關單位資深人員。先簽准年度查核計畫，原則上廠內每個 GMP 作業領域每年均需接受至少一次自我查核。每次自我查核至少一天，查核前後均須開會，查核時應有查核表，查核後要開檢討會及追蹤矯正，完成查核後應簽報總結報告，矯正行動完成後應簽辦結案報告。

自我查核人員應具適當資格並先建立名冊。

相關文件由品質保證部門保存。

- 查核區域的選定標準：

依年度「品質管理審查」及年度內品質管理所得資訊，排定下一年度的查核區域。

- 實施查核的安排：

每年 12 月底前排定下一年度的查核計畫。查核計畫概要請見前述「自我查核系統簡述」之內容。

- 查核後的跟催與矯正預防措施：

自我查核的結果及其後續矯正措施均已書面化於最終報告。跟催措施業經品質保證部門會同被涉及之區域的負責人員認可、排定執行時程、以及之後的核實。

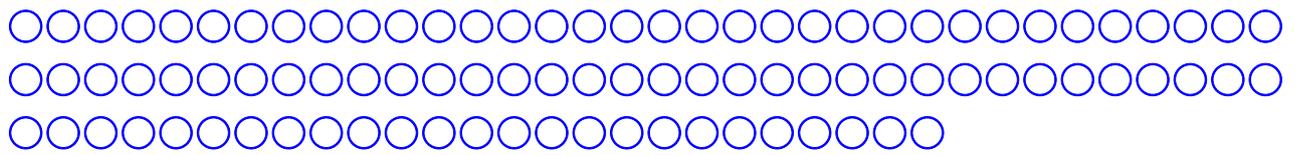
附件1

效期內的製造許可影本

- [黏貼：效期內的製造許可影本]
- [如果未取得製造許可，則敘明『未取得製造許可』]

附件2

製造劑型之清單，包括所用原料藥之INN-名稱或一般名稱(可行時)



附件3

效期內的GMP證明書影本

- [黏貼：效期內的GMP證明書影本]
- [如果未取得GMP證明書，則敘明『未取得GMP證明書』]

附件4

委(受)託製造業者與實驗室之清單，包括其住址、聯絡方式，以及這些委(受)託作業供應鏈之流程圖

- 委託製造

委託製造項目	受託者名稱	受託者住址	聯絡方式	備註

委託製造供應鏈流程圖：

- 受託製造

受託製造項目	委託者名稱	委託者住址	聯絡方式	備註

受託製造供應鏈流程圖：

- 委託檢驗

委託檢驗項目	受託者名稱	受託者住址	聯絡方式	備註

委託檢驗供應鏈流程圖：

- 受託檢驗

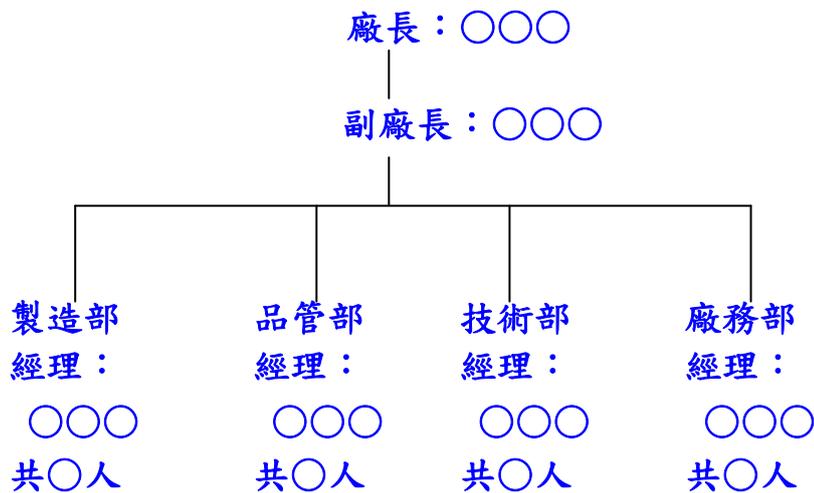
受託檢驗項目	委託者名稱	委託者住址	聯絡方式	備註

受託檢驗供應鏈流程圖：

- [如果沒有委(受)託製造(檢驗)，則敘明『無委(受)託製造(檢驗)』]

附件5

組織圖

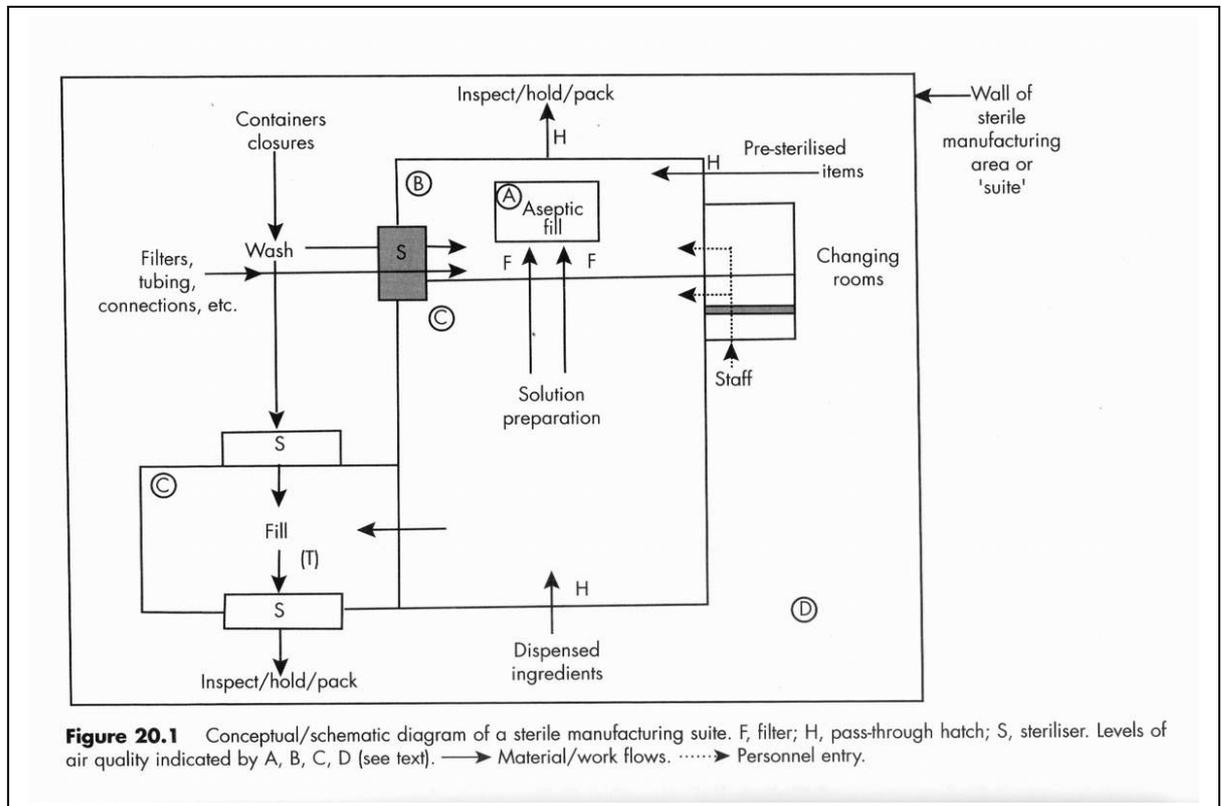


註：品管部經理兼監製藥師兼最終產品放行被授權人(AP)

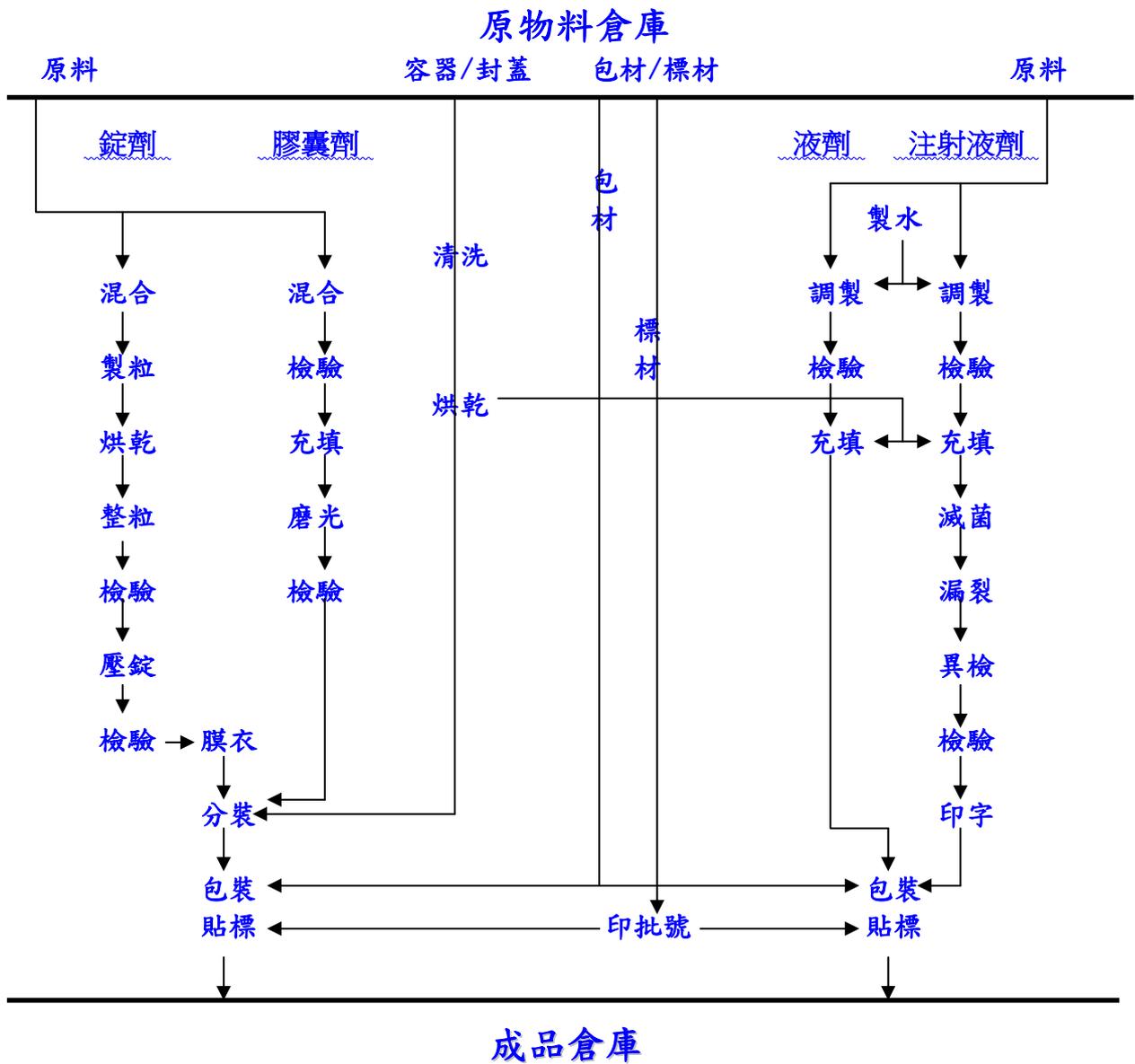
附件6

生產區配置圖，包括物流及人流，每一產品類型(劑型)的製造作業流程圖

- 生產區配置圖(包括物流與人流)：

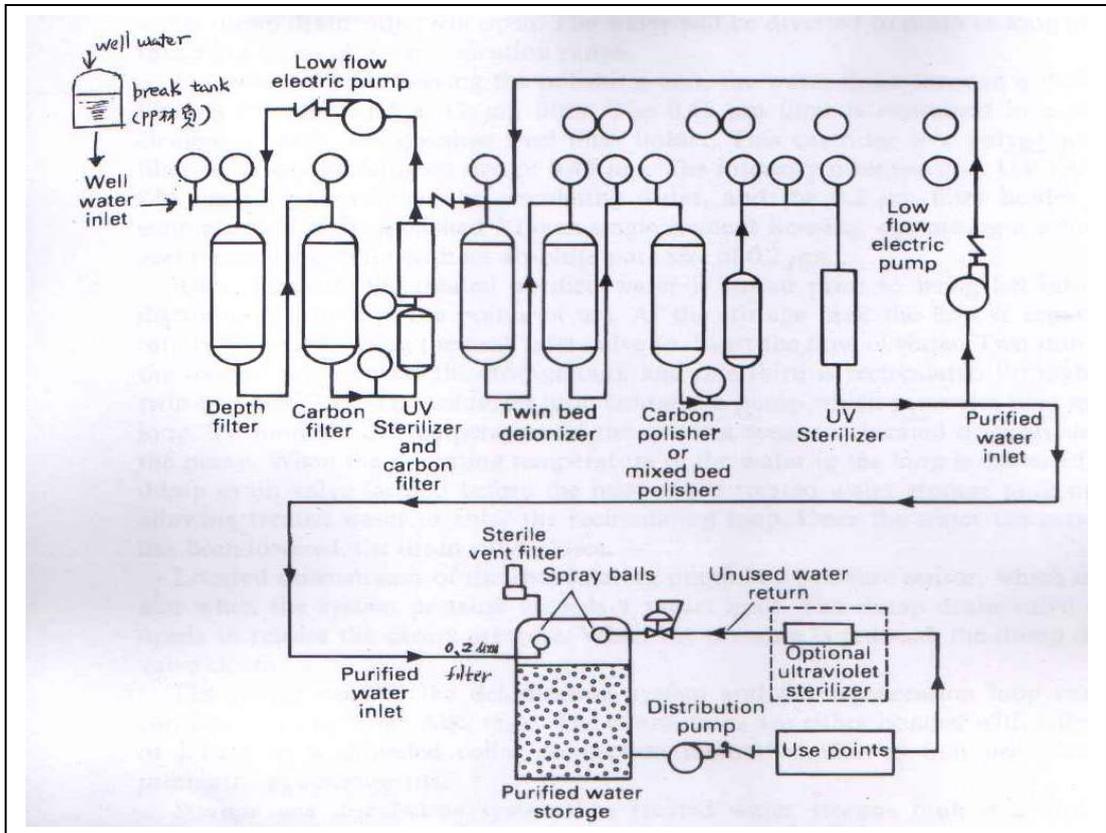


- 每一產品類型(劑型)的製造作業流程圖：



附件7

水系統圖示



附件8

主要的生產及實驗室設備清單

● 主要生產設備清單

設備名稱	設備編號	設備之關鍵性部分	備註
○○○○○			
○○○○○○○○○			
○○○○○			
○○○○○○○○○○○			
○○○○○○○○○○○			
○○○○○○○			
○○○○○○○○○○○			
○○○○○○○			
○○○○○○○○○○○			
○○○○○○○			
○○○○○○○○○○○			
○○○○○○○○○○○			
○○○○○○○			
○○○○○○○○○○○			
○○○○○○○○○○○			
○○○○○○○			
○○○○○○○			
○○○○○○○			
○○○○○○○○○○○			
○○○○○○○			

● 主要實驗室設備清單

設備名稱	設備編號	設備之關鍵性部分	備註
○○○○○			
○○○○○○○○○			
○○○○○			
○○○○○○○○○○○			
○○○○○○○○○○○			
○○○○○○○			
○○○○○○○○○○○			
○○○○○○○			
○○○○○○○○○○○			
○○○○○○○			
○○○○○○○○○○○			
○○○○○○○○○○○			
○○○○○○○			
○○○○○○○○○○○			
○○○○○○○○○○○			
○○○○○○○			
○○○○○○○			
○○○○○○○			

細胞治療產品CMC與 台灣發展現況

藥劑科技組
生物製劑小組長
范育芬



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

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適用應依衛
生主管機關之指示為準



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

細胞產品介紹

產品種類 (1)

- Stem cells
 - Embryonic stem cells derived from blastocysts
 - Adult or somatic stem cells
 - Hematopoietic progenitor/stem cells (HSCs)
 - Mesenchymal stromal/stem cells (MSCs)
 - Tissue-specific progenitor cells for normal tissue renewal and turnover
 - Induced pluripotent stem cells (iPSCs)
- Dendritic cells, fibroblasts, chondrocytes, lymphocytes.....

產品種類 (2)

- A total of 1342 cell-based therapy trials was selected from ClinicalTrials.gov database

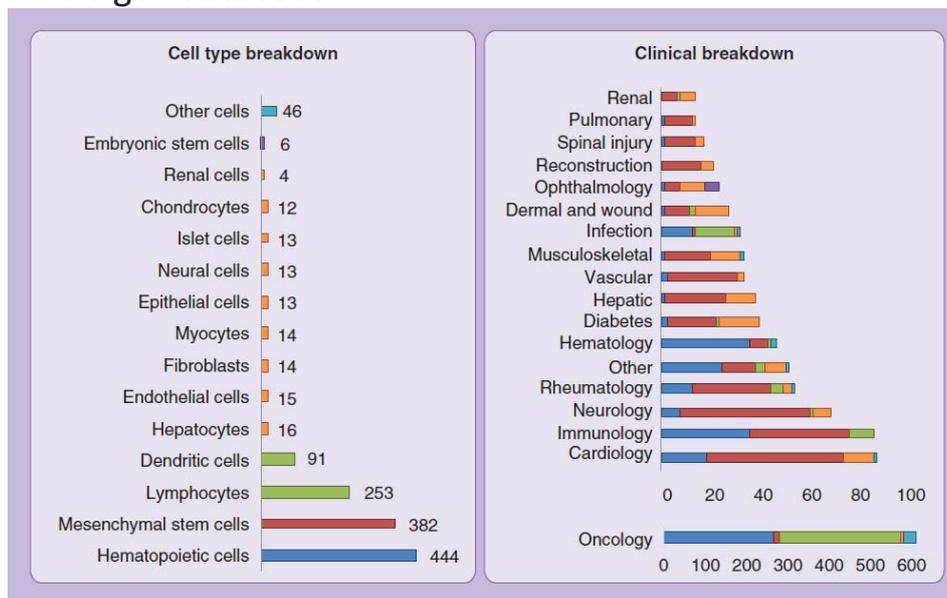
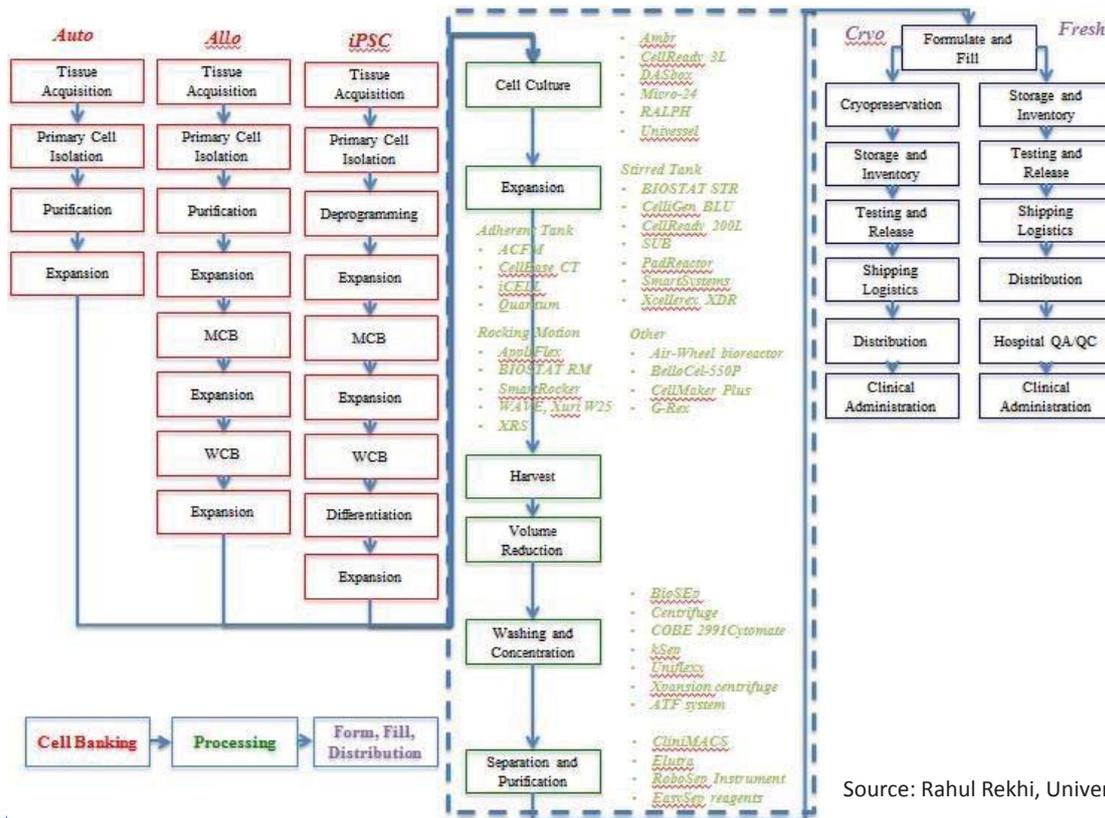


Figure 1. Number of active clinical trials by cell type and target clinical indication. Displaying broader cell type categories of hematopoietic (blue), mesenchymal stem cells (red), immune cells (green), tissue-specific cells (orange), embryonic stem cells (purple) and other (aqua).

細胞產品品質之特殊性

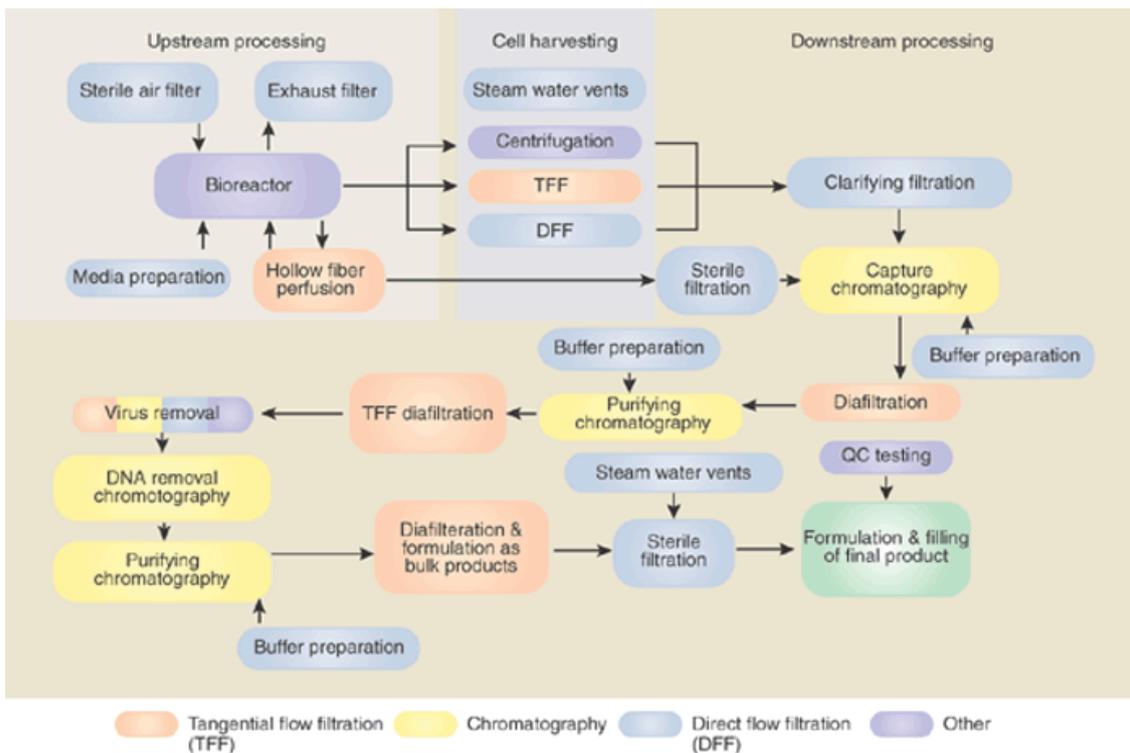
- 批量小
- 批次間之變異性
- 常含有一種以上細胞族群
- 外來病原疑慮，來自
 - 捐贈者、製程物料(動物來源試劑、xenogeneic feeder cells、單株抗體等等)
 - 無去細菌/病毒之製程步驟
- 效價試驗缺乏 reference standards
- 常需快速放行供立即使用
- 細胞採集、培養條件及時間影響幹細胞產品於體內之分化能力
- 致瘤性

細胞產品製程



Source: Rahul Rekhi, University of Oxford

單株抗體製程



病毒清除確效

Inactivation		Removal
Enveloped Viruses	Enveloped and Nonenveloped Viruses	Enveloped and Nonenveloped Viruses
Low pH	Wet heat ¹ (pasteurization, vapor phase)	Virus reduction filtration ³
High pH	Dry heat ¹	Chromatography ⁴
Solvent-detergent/ detergent	Gamma irradiation ¹ UV-C ²	

¹ Although this step can be effective for nonenveloped viruses, inactivation of this class of viruses requires much harsher conditions than for inactivation of enveloped viruses.

² Viral inactivation by UV-C depends on the type and configuration of viral nucleic acid and not on the presence or absence of a lipid envelope.

³ This mode of virus removal depends on the size of the virion.

⁴ Although some types of chromatography resins can effectively remove many types of viruses, virus removal by chromatography depends on the type of chromatography resin and the physical characteristics of the individual virion.

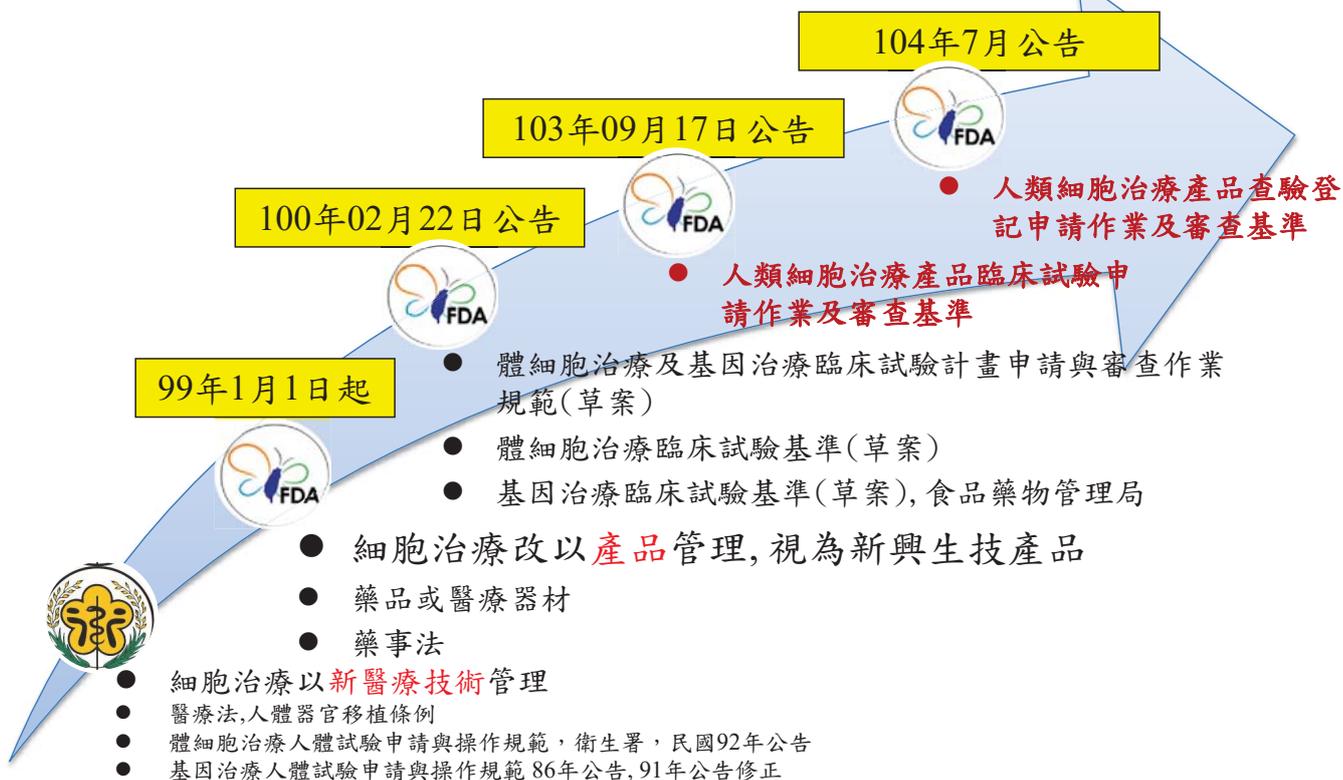
Process Step	A-MuLV		HSV-1		MVM		REO-3	
	Value	Resin Status						
Poros 50 HS Cation-Exchange Chromatography	1.95	New resin	> 4.24	New resin	2.58	New resin	2.17	New resin
	2.03	Used resin	> 6.15	Used resin	3.30	Used resin	1.02	Used resin
Low pH Treatment	4.50		> 5.66		N/A		0.18	
Q Sepharose Anion-Exchange Chromatography	> 3.59	New resin	> 4.97	New resin	> 5.55	New resin	> 1.80	New resin
	> 5.72	Used resin	> 5.04	Used resin	> 5.34	Used resin	> 5.79	Used resin
Ceramic Hydroxyapatite Chromatography	2.73	New resin	> 5.11	New resin	0.51	New resin	> 2.48	New resin
	4.79	Used resin	> 5.66	Used resin	0.26	Used resin	> 5.04	Used resin
Planova 20N Filtration	> 6.45		> 6.71		2.24		> 8.24	
Minimum Combined Log ₁₀ Viral Reduction	> 19.22		> 26.69		> 10.16		> 12.52	

細胞治療產品臨床試驗

法規

- 人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準(103.9.17)
- 人類細胞治療產品查驗登記審查基準(104.7.13)
- 人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準(104.10.2)
- 人體細胞組織優良操作規範(91.12.13)

細胞治療管理法規沿革



人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準

103.09.17正式公告

定義

人類細胞治療產品，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。

建立預審制度

必要

臨床試驗計畫送件前，先向CDE申請諮詢，確認檢附資料完整性後，再檢具公文及應備文件向TFDA申請，避免資料不全延宕審理時間

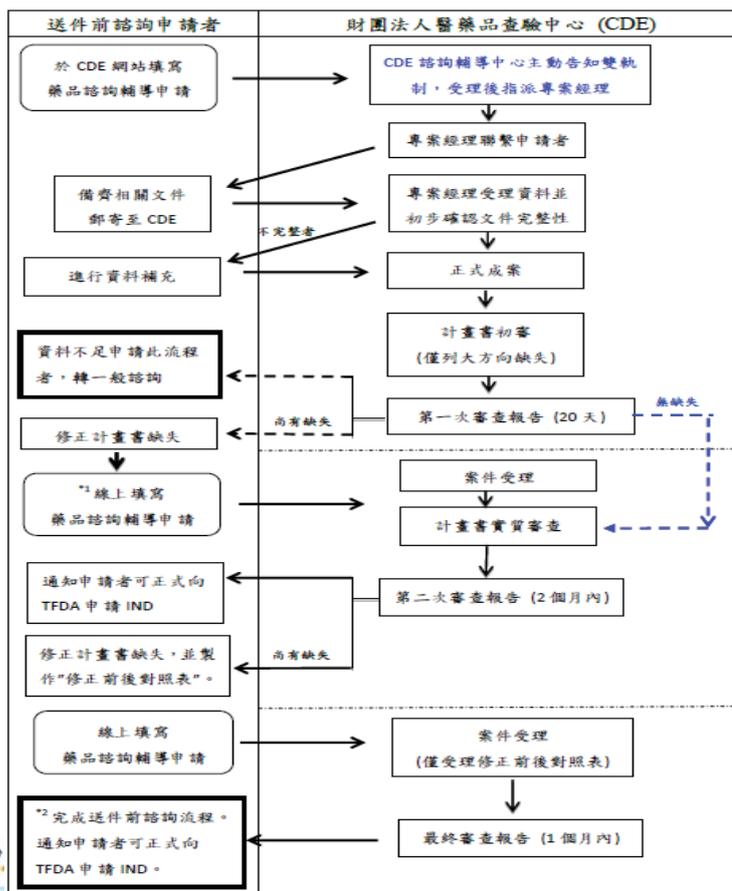
符合以下四條件者，得調整審查程序：

- Minimally manipulated (符合最小操作定義)
- Homologous use (同源使用)
- No combination (不與其他產品合併使用)
- No systemic effects (不引起身體系統性影響)

公告修正人類細胞治療產品 臨床試驗計畫申請程序

- 106年1月17日公告日起試行雙軌制
- 申請人可選擇送件前諮詢程序，或不經送件前諮詢直接向TFDA提出臨床試驗計畫申請
- 申請人應擔負申請文件送審品質之責
- 提出臨床試驗計畫申請時請於公文上具體敘明該案是否經送件前諮詢

人類細胞治療產品IND送件前諮詢/審查作業流程圖



人類細胞治療產品臨床試驗申請與審查作業程序 (1)

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提出申請，以避免因送件後資料不全而延宕案件審理時間。

人類細胞治療產品臨床試驗 申請與審查作業程序 (2)

二、

- 申請者於送件前，必須至『台灣藥品臨床試驗資訊網』登錄該申請之臨床試驗計畫內容摘要，包括試驗委託者、試驗藥品名稱/成分/劑量/劑型、試驗計畫編號、試驗計畫標題（名稱）、試驗目的、適應症、試驗醫院、試驗階段、試驗預計執行期間、試驗聯絡人姓名及聯絡電話、試驗主要的納入/排除條件、試驗人數及相關資訊等。
- 並於七日內將臨床試驗計畫書紙本資料送達本署，方視為完成受理。

人類細胞治療產品臨床試驗 申請與審查作業程序 (3)

三、申請應檢附文件

- 申請執行人類細胞治療產品臨床試驗，原則與申請藥品臨床試驗計畫程序相同。
- 請依照103年9月17日公告「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準」備齊相關文件。
- 臨床試驗一般性規定另請參考「藥品臨床試驗申請須知」
- 實驗室操作應遵守「感染性生物材料管理及傳染病病人檢體採檢辦法」相關規定。

應檢附文件 (1)

- 案件類別表及案件基本資料表
- 繳費證明
- 藥商執照影本（申請者若為醫院，請附醫院證明。申請者若為受託研究機構（CRO），請附受託研究機構執照及委託書）
- 人體試驗委員會(IRB)同意函，或請說明是否為平行送審案。
- 若有國外上市證明或國外衛生主管機關或國外人體試驗委員會同意進行臨床試驗證明，請檢附之
- 人類細胞治療產品臨床試驗計畫內容摘要表
- 計畫書中文摘要
- 計畫書英文摘要



應檢附文件 (2)

- 臨床試驗計畫書，請依據藥品優良臨床試驗準則辦理，加註版本與日期，且須由試驗主持人簽章
- 試驗主持人與協同研究人員之資歷、著作及符合「人體試驗管理辦法」之相關訓練時數證明
- 受試者同意書，加註版本與日期，須由試驗主持人簽章
- 個案報告表（Case Report Form，如有請提供）
- 藥物不良反應通報表
- 臨床試驗可能之傷害賠償及相關文件
- 主持人手冊（Investigator brochure），內容包含人類細胞治療產品特性、製程與管控、非臨床試驗及臨床試驗資料、有關文獻報告等



應檢附文件 (3)

- 人類細胞治療產品品質證明文件（製造原料、最終產品檢驗規格成績書及產品安定性試驗，必要時得要求檢送製造管制標準書、批次製造紀錄）
- 若使用病人自行填寫之評估量表，須檢附經確效認定（validated）之中文版量表
- 貨品進出口同意書申請書及數量估算表（需申請進口藥物、醫療器材、醫療儀器者）
- 試驗人類細胞治療產品外盒、標籤印刷擬稿或實體（如有請提供）
- 若申請修正或變更，請檢附修改前後對照表
- 得視需要要求檢送其他相關資料

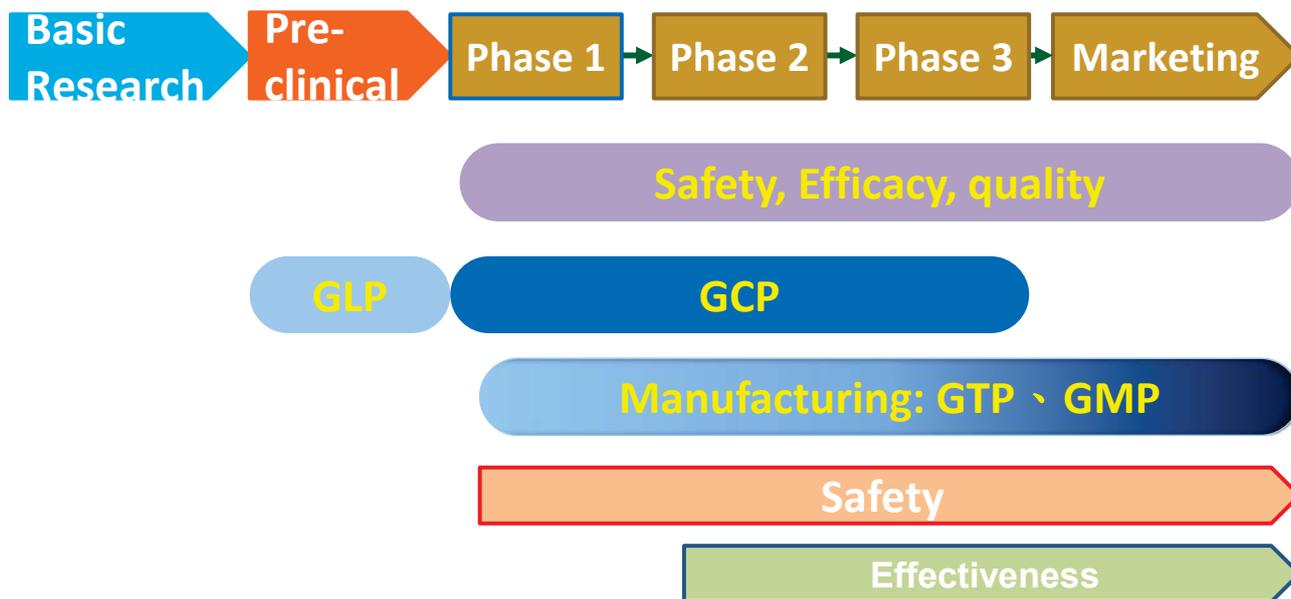


應檢附文件 (4)

- GTP訪查相關文件
 - 人體細胞組織優良操作規範查核作業自評表
 - 人體細胞組織優良操作規範查核作業基本資料表
 - 作業場所平面圖(明確標示設施、設備、細胞處理場所與人員、細胞產品及廢棄物出入動線)
 (自評表與基本資料表可在署網>便民服務>下載專區>GTP相關表單下載)



細胞產品之GXP



化學製造管制

相關法規 (1)

FDA

- Guidance for FDA reviewers and sponsors: Content and review of chemistry, manufacturing, and control (CMC) information for human somatic cell therapy investigational new drug applications (INDs) (2008 Apr.)
- Guidance for Industry: Biologics license applications/IND applications for minimally manipulated, unrelated allogeneic placental/umbilical cord blood intended for hematopoietic and immunologic reconstitution in patients with disorders affecting the hematopoietic system (2014 Mar.)
- Guidance for Industry: IND applications for minimally manipulated, unrelated allogeneic placental/umbilical cord blood intended for hematopoietic reconstitution for specified indications (2011 Jun.)

相關法規 (2)

FDA

- Guidance for industry: Potency tests for cellular and gene therapy products (2011 Jan.)
- Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)(2007 Aug.)
- Guidance for human somatic cell and gene therapy (1998 Mar.)
- Homologous use of human cells, tissue and cellular and tissue-based products (draft, 2015 Oct.)
- Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps) from adipose tissue: regulatory considerations (draft, 2014 Dec.)
- USP <1046> Cell and gene therapy products

相關法規 (3)

EMA

- Human cell-based medicinal products (2008 May)
- Reflection paper on stem cell-based medicinal products (2011 Jan.)
- Reflection paper on in vitro cultured chondrocyte containing products for cartilage repair of the knee (2010 Apr.)

製造與特性資料 (1)

- 製造原料—細胞
 - 自體細胞 (autologous cells) 或同種異體細胞 (allogeneic cells)
 - 細胞來源
 - 細胞是否在捐贈者體內驅動或活化
 - 收集方法
 - 捐贈者篩檢
 - 自體細胞: 如未實施 donor screening 與 donor testing 或其檢體經檢測呈現陽性反應, 應評估製造產品時所採用的細胞培養方法是否會增生病毒或外來病原而須採取必要的防禦措施, 以避免病毒或外來病原傳染至自體細胞接受者以外的其他人
 - 同種異體細胞: 應對捐贈者實施 donor screening 與 donor testing, 前者包括 HIV 感染、肝炎、CJD 及肺結核; 後者包括 HIV、HBV、HCV、CMV、HTLV1/2、梅毒及其他相關特定病原, 且應使用已核准上市之血液篩檢試劑及儀器

製造與特性資料 (2)

- 製造原料—細胞^(cont'd)
 - 細胞庫系統
 - 包含種源細胞庫(MCB)以及工作細胞庫(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、培養過程、特性鑑定與外來污染物之測試結果，可參考ICH Q5D(R1)
 - 除了檢測無菌性、黴漿菌及外來病毒(*in vitro*及*in vivo*)，當細胞製造過程中曾使用源於牛或豬的成分，另應檢測牛或豬的特定病毒
 - 即使未建立細胞庫系統，當細胞製程曾使用源於動物或人的成分時，便應管控這些物料的病毒安全性或對生產細胞檢測相關之特定病毒

製造與特性資料 (3)

- 製造原料—試劑
 - 應表列製造產品時使用的所有試劑之
 - 最終濃度、供應商
 - 來源與品質
 - 檢驗成績書（包含安全性測試：無菌試驗、內毒素、黴漿菌與外來病毒）
 - 病毒安全性、BSE
 - 人源物質例如albumin，其品質要求比照血液製劑
 - 盡可能採用藥典等級或臨床用等級，研究用等級試劑必要時可能需要實施額外的測試項目
 - 殘餘量評估及定量
 - 通常避免在製程使用penicillin或其他β-內醯胺類(beta-lactam)抗生素以免產生過敏反應。如必須使用此類抗生素，應於臨床試驗計畫書放入適當的排除條件及正確的受試者同意書

製造與特性資料 (4)

- 製造原料—試劑 (cont'd)
 - 試劑管理可參考USP <1043> Ancillary Materials for Cell, Gene, and Tissue-Engineered Products
 - 風險分級管理

Risk Classification	Examples
Tier 1 Low-risk, highly qualified materials	HSA, insulin, WFI, implantable biomaterials (collagen, silicone...), antibiotics, monoclonal antibodies, cytokines
Tier 2 Low-risk, well characterized materials	Recombinant growth factors, cytokines, Immunomagnetic beads, USP grade chemicals, culture medium-produced in compliance with GMPs
Tier 3 Moderate-risk materials	For <i>in vitro</i> diagnostic use or reagent grade materials, e.g. Culture medium additive, novel polymers, enzymes
Tier 4 High-risk materials	Toxins, most animal derived materials, e.g. Feeder cells, FBS, methotrexate, cholera toxin

Risk Classification	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4
COA	○	○	○	○
Assess removal from the final product	○	○	○	○
Qualified vender		○	○	○
GMP		○	○	○
Develop internal specifications			○	○
Verify traceability to country of origin				○

製造與特性資料 (5)

- 製造原料—賦形劑
 - 最終產品活性成分外的非活性成分
 - 盡可能採用藥典以上等級
 - 最終濃度及檢驗成績書
 - 病毒安全性、BSE
 - 必要時應有足夠資料支持人體使用之安全有效性
- 儀器設備
 - 應表列製造細胞產品時使用的所有儀器設備
 - 未核准上市的儀器設備，應提供各種儀器設備的資訊
 - 賣方/供應商
 - 品質相關文件

製造與特性資料 (6)

- 製造與製程管控
 - 應詳細描述細胞治療產品製造與純化時所使用的各種程序，可提供流程圖並說明製程管控及檢測結果
 - 包括
 - 細胞採集、處理及培養條件(應說明最大繼代數)
 - 製程時間與中間物儲存的時間與條件
 - 最終採收：最終細胞採收有無經過離心、冷凍處理。若最終細胞採收後需儲存，應描述其儲存條件及時間
 - 最終配方：最終產品的配方及濃度
 - 放射線處理的程序及結果
 - 複合性細胞產品
 - 應考量支架模板對細胞生長、功能及完整性之影響

產品測試 (1)

- 應提供製程中間物與最終產品的檢驗規格及測試結果
 - 關鍵製造步驟應進行例行性製程中無菌試驗
- 不同研發階段應訂定合適規格，並在查驗登記前加以確效
- 規格應包含測試項目、分析方法及允收標準
- 至少包括
 - 微生物測試
 - 鑑別(identity)
 - 純度
 - 效價
 - 存活率
 - 細胞數量/劑量

產品測試 (2)

• 微生物測試

– 無菌試驗

- 替代方法: 應有足夠資料證明其替代藥典方法的合適性
- 立即施打人體
 - 彈性檢測時機: 最終採集前48至72小時, 或在培養基最後一次的餵養後(in-process testing)
 - 打入人體前: Gram Stain (negative)與彈性檢測時機檢品之初步結果(no growth)、最終產品開始執行sterility testing
 - 計畫書應製訂合理風險處理措施, 並應事先告知受試者此類風險。例如當無菌試驗為陽性時, 應立即通知試驗主持人、和受試者聯絡並安排追蹤事宜
- 如經冷凍保存, 應在凍存前進行檢測, 並在使用前得到檢測結果
- 如產品在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, 可能需重複實施無菌試驗

產品測試 (3)

• 微生物測試(cont'd)

– 黴漿菌試驗

- 應於污染的最佳機會點對產品實施黴漿菌測試, 例如在培養基匯集但尚未實施沖洗時
- 以直接培養法及指示細胞培養法檢測細胞及上清液
- 可接受於產品研發階段以PCR檢測, 但應有足夠敏感度與精確度

– 外來病原測試

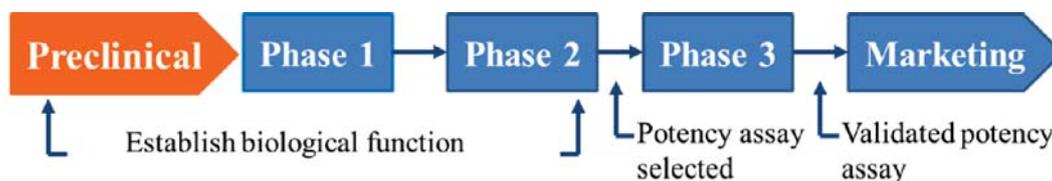
- 種源細胞庫(*in vitro*, *in vivo*)及最終生產細胞(end of production cells)(*in vitro*)
- 可以PCR對各種人類病原進行檢測

產品測試 (4)

- 鑑別
 - 若含有一種或多種細胞時，應有適當的檢測加以區分，包括細胞表面標記分析及基因多形性分析
 - 表面標記應盡量能區分細胞類型及分化狀態
- 純度
 - 非細胞或與overall function無關的細胞
 - 製程殘留物
 - 熱原性/內毒素
 - 非經腸道給予:內毒素上限為5EU/公斤體重/小時
 - 椎管內給予:內毒素上限為2 EU/公斤體重/小時
 - 應能管控品質一致性
- 存活率
 - 可接受的最低存活率為70%，較低之規格應有合理說明
- 細胞數量/劑量

產品測試 (5)

- 效價
 - 應基於臨床使用之科學依據與細胞分化情況發展分析方法
 - 應為與療效連結之定量分析
 - 如有一種以上細胞族群參與作用，應分別探討
 - 於第二期人體試驗結束時，應實施體內或體外測試的效價分析
 - 申請產品上市前執行確效試驗以證明該方法的適用性



產品測試 (6)

- 致瘤性與基因安定性(genomic stability)
 - 科學性考量
 - The risk of tumorigenicity is product-specific
 - Transformed and tumorigenic cellular impurities
 - Residual undifferentiated ESCs/iPSCs
 - Proliferation capacity
 - Degree of manipulation (e.g. prolonged culture)
 - Local microenvironment
 - Immune status of patients.....
 - Embryonic stem cell/iPSC-derived products的致瘤性風險較 somatic/somatic stem cell-derived products為高
 - 應去除並管控undifferentiated及proliferative/pluripotent cells
 - 培養時間長的stem cells及來自ESCs/iPSCs的細胞產品均應評估致瘤性與基因安定性
 - 可於*in vitro* (e.g. cell growth assay, colony formation on soft agar)及*in vivo* (in immunodeficient mice)加以評估

產品安定性

- 凍存安定性
 - 依ICHQ5C，於適當時間點進行檢測各項參數
 - 應對產品在冷凍前及解凍後進行分析比較
- 運送安定性
 - 應敘述運送時間與包裝/溫度
 - 應有適當的安定性計畫來確定產品在其擬定的運送條件下能保持完整性、無菌性與活性

細胞治療臨床試驗送件前諮詢 CMC技術性資料查檢項目 (1)

- 製造原料
 - 細胞
 - 是否提供「捐贈者合適性」證明所需之病毒篩檢試劑與結果？
 - 是否提供足夠細胞庫系統品質資料？
 - 試劑
 - 是否提供試劑品質證明？
 - 是否提供人類與動物來源成分之病毒安全性管控？
 - 賦形劑
 - 是否提供品質證明？
 - 如無人體使用經驗，是否提供完整之化學、製造與管制資料？
 - 是否提供人類與動物來源成分之病毒安全性管控？

細胞治療臨床試驗送件前諮詢 CMC技術性資料查檢項目 (2)

- 製造原料(cont'd)
 - 儀器設備
 - 是否表列製造細胞產品時使用的所有儀器設備及提供品質相關文件？
 - 複合性材料(若細胞合併device/scaffold/matrix..等)
 - 是否提供品質相關文件？
 - 如無人體使用經驗，是否提供完整之化學、製造與管制資料？
 - 是否提供人類與動物來源成分之病毒安全性管控？

細胞治療臨床試驗送件前諮詢 CMC技術性資料查檢項目 (3)

- 製造與製程管控
 - 細胞製備
 - 是否提供細胞採集及製造程序(包括培養代數)?
 - 是否提供細胞修飾之處理方法及製程管控?
 - 是否提供中間物儲存條件、時間及安定性資料?
- 產品測試
 - 是否提供配方組成?
 - 是否提供規格表?
 - 是否提供至少兩批次之分析結果?
 - 是否提供運送安定性試驗結果?
 - 是否提供凍存之安定性試驗結果?

細胞治療臨床試驗送件前諮詢 CMC技術性資料查檢項目 (4)

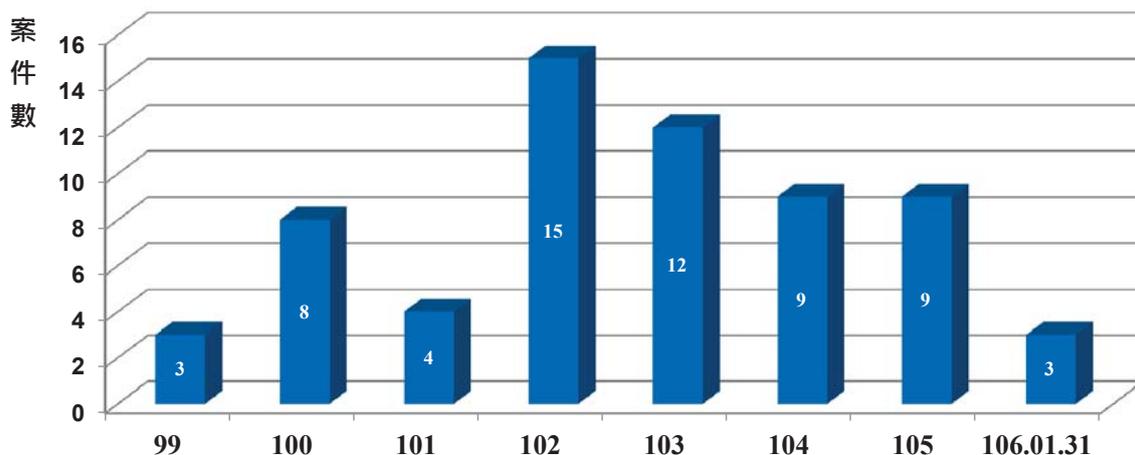
- 最終產品的放行測試(此處包含複合性最終產品)
 - 是否提供配方組成?
 - 是否提供規格表?
 - 是否提供至少兩批次之分析結果?
 - 是否提供儲存安定性試驗結果?
 - 是否提供運送之安定性試驗結果?
- 其他
 - 是否提供比較性試驗

台灣細胞治療產品之研發現況

細胞治療產品臨床試驗申請案分析 (1)

- 產品類型
 - 纖維母細胞
 - 生殖幹細胞
 - 上皮細胞
 - 嗅鞘幹細胞
 - 間葉幹細胞
 - 活化T細胞
 - 周邊血衍生幹細胞前驅細胞 (CD34+)
 - 基質血管細胞群
 - 角質細胞
 - 臍帶血單核細胞
 - 樹突殺手細胞

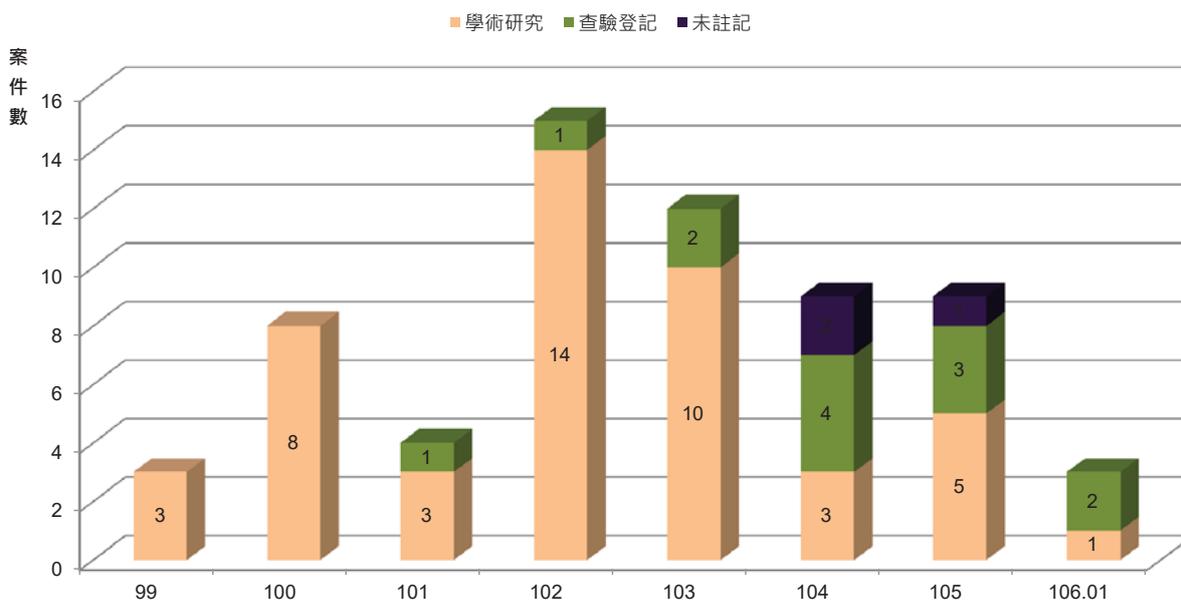
細胞治療產品臨床試驗申請案分析 (2)



案件類別	受理件數 (99~106.01.31)	核准率(同意執行件數/結案件數)	不准予執行率(不同意執行件數/結案件數)	資料不齊退件率 (退件件數/結案件數)
細胞治療 臨床試驗 計畫	63件	54% (31件/57件)	25% (14件/57件)	21% (12件/57件)

細胞治療產品臨床試驗申請案分析 (3)

試驗目的



常見缺失

異體捐贈者合適性

- 未提供檢測試劑之品牌名稱及上市許可狀況
- 未檢測HBc IgG/M
- 未執行HIV/HBV/HCV NAT
- HIV/HBV/HCV NAT之檢測試劑是用於檢測病毒負荷量，而非用於血液篩檢

試劑/賦形劑

- 未提供檢驗成績書
- 未說明試劑/賦形劑品質等級
- 未詳細列表說明特殊培養基之成份
- 未釐清動物性來源物料之病毒安全性，如：
 - － 培養基添加物、單株抗體、FBS、trypsin、人源物質等等

產品測試

- 批次分析或檢驗成績書
 - － 規格制定不完整
 - － 未提供最大代數之批次分析結果
- 微生物測試
 - － 無菌試驗
 - 未執行抑菌/抑黴菌試驗
 - 未依照藥典執行抑菌/抑黴菌試驗
 - 細胞產品顯示有抑菌/抑黴菌性，須進一步釐清無菌性
 - － 黴漿菌試驗
 - 未提供資料說明非藥典方法之適用性
- 純度
 - － 未評估試劑之殘餘量

產品安定性

- 儲存安定性
 - 未說明凍存時間
 - 依據臨床試驗計畫書，未提供最長凍存時間之安定性試驗結果
 - 僅檢測解凍後細胞存活率，未評估其它參數
- 運送安定性
 - 未說明運送時間與條件
 - 未執行運送安定性試驗
 - 運送安定性試驗未檢測無菌性

最小操作

定義

- 參考US FDA Minimal manipulation of human cells, tissues and cellular and tissue-based products (Draft, 2014 Dec.)
- 針對結構組織，製程並未改變組織原有相關特性，如:與組織之重建、修復或替代功能有關
- 針對細胞或非結構組織，製程並未改變細胞或非結構組織的相關生物特性

問與答 (1)

- Q1:何謂人類細胞和組織產品的製程?
- A:依據 21 CFR 1271.3(ff)，除了器官/組織之細胞採集、捐贈者篩選和檢測、儲存、標示、包裝或產品於各布點的分配之外，任何執行在人類細胞和組織產品的動作皆被定義為製程，例如微生物測試、細胞製備、滅菌、去活化或去除外來感染原之步驟、儲存和儲存後使用。製程亦包括裁切、研磨、塑形、培養、使用酶進行消化、去細胞等等。

問與答 (2)

- Q2:何謂結構組織的原有相關特性?如何考量最小操作?
- A:結構組織的原有相關特性為原本在捐贈者中的性質，並有組織之重建、修復或替代功能。如製程造成結構組織其中組成分的改變而影響原有在捐贈者中的重建、修復或替代功能，則不屬於最小操作。

問與答 (3)

- Q3:何謂細胞或非結構組織的原有相關特性?如何考量最小操作?
- A:細胞或非結構組織的相關生物特性為原本在捐贈者中的性質，一般主要為代謝或其他生化作用如造血、免疫和內分泌功能，例如生殖細胞或組織、臍帶血、羊水、骨髓抽取液、淋巴結、副甲狀腺、周圍神經和胰臟組織等等。
如製程造成細胞或非結構組織的生物特性改變，則不屬於最小操作，例如使其分化、激活、生長、代謝等等。

問與答 (4)

- Q4: 哪些製程可認為是細胞產品的最小操作?
- A: 不經體外細胞培養程序，且不會改變細胞原有生物特性的處理步驟，例如裁切、研磨、塑型、離心、細胞分離、濃縮或純化、選擇性移除週邊血之B細胞、T細胞、癌細胞、紅血球或血小板、浸潤於抗生素或抗菌液、滅菌、輻射照射、過濾、冷凍乾燥、冷凍、冷凍保存等操作程序可屬於最小操作。

同源使用

定義

- 參考 US FDA Homologous use of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (Draft, 2015 Oct.)
- 捐贈者的細胞或組織物用來修復、重建、替代或補充接受者的細胞或組織物，而該細胞或組織物用在接受者的功能與捐贈者相同者稱之(包含自體使用)。

問與答 (1)

- Q1: 何謂修復、重建、替代或補充接受者的細胞或組織物?
- A:
 - 修復一般是指組織的物理性或機械性的恢復，包括覆蓋或保護
 - 例如將皮膚移植用來覆蓋燒燙傷的傷口
 - 重建是指手術的重組(Reassembling)或重整(Re-forming)
 - 例如重新建立受損的主動脈的完整度
 - 替代是指取代已經失去的細胞或組織
 - 例如以健康的眼角膜替代受損的眼角膜
 - 補充是指加入或使其完整
 - 例如將真皮層基質植入臉部的皺紋以補充接受者的組織，或將骨片補充至骨頭缺損的地方

問與答 (2)

- Q2:何謂“執行相同的基本功能”?
- A:產品在接受者身上預期所執行的功能將會與在捐贈者相同，不一定要求在相同解剖學位置。在接受者身上預期要執行的任何一項功能都必須是在捐贈者身上所執行的基本功能，才能符合同源使用的定義。
 - 周邊血之造血幹細胞/前驅細胞(HPC)移植到造血系統失調的病人為同源使用
 - 臍帶血HPC分化成神經細胞以治療大腦癱瘓並非同源使用
 - 手術後以羊膜替代骨頭組織來促進骨頭再生以修復或替代缺損的骨頭並非同源使用
 - 自體移植心包膜以替代受損的心臟瓣膜非同源使用
 - 將不含細胞之真皮產品用來補充肌腱的支撐力、在肌腱內執行保護、強化或覆蓋等功能，為同源使用

捐贈者合適性

自體捐贈者合適性

- 自體細胞得不需判定合適性
- 為保護接觸者及製造環境之風險管控，仍須進行捐贈者篩選或檢測，以評估風險並做適當管理

異體捐贈者合適性

- Donor screening
 - 依據捐贈者的書面文件資料確認其沒有帶相關傳染性病原或疾病的風險
 - 任何時間內曾接受人類凝血因子血漿製劑治療者不再認為是不合適的捐贈者(US FDA, revised recommendations for donor eligibility, 2016 Nov.)
- Donor testing
 - 原則上須於取得細胞組織的同時或前後7日內進行檢測，包括
 - HIV-1/2: anti-HIV-1/2, HIV-1 NAT
 - HBV: HBsAg, anti-HBc IgG and IgM, HBV NAT
 - HCV: anti-HCV, HCV NAT
 - *Treponema pallidum*
 - 富含白血球活細胞或組織的donor另應額外檢測anti-HTLV-1/2 及 anti-CMV
 - 年齡一個月以下的donor應以生母進行donor testing，年齡一個月以上則由donor本身之檢體進行檢測

病毒篩檢試劑 (1)

- 衛署醫器輸字第020779號歐翠三合一病毒核酸篩檢試劑
- 衛署醫器輸字第021939號歐翠強三合一病毒核酸篩檢試劑
 - Intended to screen HIV-1 RNA, HBV DNA and HCV RNA in plasma and serum specimens, not intended for use on cord blood specimens
 - Use with Tecan Genesis RSP instrument or Procleix AP instrument (Procleix Ultrio assay), or Procleix TIGRIS System (Procleix Ultrio Plus assay version 2.0), with software and operator's manual

Indication	Procleix Ultrio Elite assay	Procleix Ultrio Plus assay	Procleix Ultrio assay
Blood screening	Yes	Yes	Yes
Source plasma	Yes	Yes	Yes
Cadaveric	Yes	Yes	Yes
Sample characteristics			
Serum or plasma from EDTA, ACD, heparin or Sodium citrate anti-coagulated samples	Yes	Yes	Yes
Pool sizes: ID-NAT, 4, 8, 16	Yes	Yes	Yes
Virus			
HIV-1	Yes	Yes	Yes
HIV-2	Yes	No	No
HCV	Yes	Yes	Yes
HBV	Yes	Yes	Yes
Runs on			
Procleix Panther system	Yes	No	No
Procleix Tigris system	No	Yes	Yes



Procleix Tigris system

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

2017/5/2

67

病毒篩檢試劑 (2)

- 衛署醫器輸字第023452號羅氏達可速血液篩檢試劑第二代
 - Intended to screen HIV-1 Group M RNA, HCV RNA and HBV DNA in plasma specimens
 - Can detect HIV-1 Group O RNA and HIV-2 RNA in donor specimens negative for anti-HIV-1 Group O or anti-HIV-2, however has not been demonstrated in clinical studies
 - Use with cobas s 201 system (specimen is prepared on COBAS® AmpliPrep Instrument and amplified/detected on COBAS® TaqMan Analyzer)

Hamilton MICROLAB®
STAR/STARlet IVD Pipettor

COBAS® AmpliPrep



COBAS® TaqMan

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

2017/5/2

68

試劑病毒安全性

試劑品質

- Manufactured in accordance with GMP and/or ISO
- Chemicals used meet USP/NF, EP, JP...standards
- Animal-derived reagents
 - Species-specific viral testing results should be included in the CoA
 - Chemically-defined or recombinant bacterial or plant-derived materials are highly recommended

Porcine trypsin (1)

- Guideline on the use of porcine trypsin used in the manufactured of human biological medicinal products(EMA, 2014 Feb.)
- Testing for adventitious agents
 - Not possible to test individual pancreatic glands
 - Sensitivity of subsequent tests may not be able to detect a diluted contaminant in the pooled material
- Virus inactivation
 - Inactivate a variety of enveloped and non-enveloped viruses if heat or low pH applied
 - Gamma irradiation (min. 30 kGy), virus filtration can be applied
 - Pancreatic enzymes and their activity under exact conditions might have an influence on infectivity of some viruses
 - However, viruses such as PPV and PCV are not affected by the enzymatic activity of trypsin
 - It is advisable to incorporate 2 complementary virus reduction

Porcine trypsin (2)

- *In vitro* virus testing (9 CFR 113.53)
 - May be performed by supplier, manufacturer of medicinal product or contract lab
 - 2 distinct cells: human/primate cells and porcine cells
 - Should be capable of detecting hemadsorbing and cytopathic viruses
 - Specific tests for which are difficult to inactivate (e.g. PCV, PPV) and zoonotic potential (e.g. HEV)
 - In general, contaminant batches should not be used unless the infectious virus will be reliably inactivated or removed by manufacturing steps
- Alternative preparations avoid of the use of animal materials are available

Fetal bovine serum (1)

- BSE concern in addition to the viral safety issues as porcine trypsin
- Also should be tested using Vero cells and bovine cells (e.g. bovine turbinate cells) according to USDA 9 CFR 113.46-53 or EU regulations to assure free from BVDV, IBRV, PI3, Reo 3, BAV, BPV, BRSV, and bluetongue virus

Fetal bovine serum (2)

CERTIFICATE OF ANALYSIS			
Test/(Method)	Specification	Units	Results
Endotoxin (Limulus Amebocyte Lysate-Gel Clot)	≤ 25	EU/mL	<0.125
Hemoglobin (Spectrophotometric)	≤ 25	mg/dL	2
Sterility Testing			
Bacteria and Fungi (Current USP and EP)	No Growth		No Growth
<u>Virus Testing (9 CFR 113.53)</u>			
Fluorescent Antibody			
Bluetongue	Not Detected		Not Detected
Bovine Adenovirus	Not Detected		Not Detected
Bovine Parvovirus	Not Detected		Not Detected
Bovine Respiratory Syncytial Virus	Not Detected		Not Detected
Bovine Viral Diarrhea Virus	Not Detected		Not Detected
Rabies	Not Detected		Not Detected
Reovirus	Not Detected		Not Detected
Cytopathogenic Agents – e.g. IBR	Not Detected		Not Detected
Hemadsorbing Agents – e.g. PI3	Not Detected		Not Detected
Mycoplasma			
(Large Volume, Direct Culture)	Not Detected		Not Detected
(Hoechst DNA Stain)	Not Detected		Not Detected

This product was manufactured from fetal bovine blood collected in USDA inspected abattoirs located in the United States. Processing raw serum into finished fetal bovine serum is performed by Thermo Fisher Scientific employees.

HyClone Fetal Bovine Serum products have been granted a Certificate of Suitability to the European Pharmacopoeia Monograph. (Certificate # R1-CEP 2000-076). The European Pharmacopoeia (Ph.Eur. 2005 5.2.8 Minimising the risk of transmitting spongiform encephalopathy agents via medicinal products), considers fetal bovine blood as having no detectable infectivity for BSE.

The European Food Safety Authority (EFSA) has assessed the United States to be GBR Level III (Geographical BSE Risk) per Question No. EFSA-Q-2003-083, of 20 August 2004. GBR Level III is defined as the presence of one or more cattle clinically or pre-clinically infected with the BSE agent in a geographical region or country is "Likely but not confirmed or confirmed at a lower level".

The European Medicines Agency (EMA) has advised (EMA/CHMP/BWP/27/04) that from a public health perspective, the classification of the United States to GBR III does not significantly change the BSE risk of bovine blood and blood derivatives, that BSE infectivity has never been detected in bovine blood, and if present, must be of very low titre.

The World Organization for Animal Health (O.I.E.) Scientific Commission has recommended the USA be classified 'Controlled Risk' for BSE.

Risk assessment for the use of materials of animal origin to manufacture medicinal product

- Epidemiology and control of the source animals
- Availability of suitable virus test methods
- Virus inactivation by trypsin itself
- Virus clearance during manufacturing of both animal materials and medicinal product
- The stage and amount of manufacture of the medicinal product at which the animal materials are introduced
- The risk of virus replication in cell culture
- Route of administration of the medicinal product

無菌試驗

確效試驗

- 培養基效能試驗
 - 確認培養基之適用性
 - 每批commercial ready-prepared及自行泡製之培養基均應執行此試驗
- 抑菌/抑黴菌性試驗
 - 確認檢品是否具抑菌性而影響試驗結果之可信度

培養基效能試驗 (1)

表一 適用於培養基效能試驗與抑菌性及抑黴菌性確效試驗方法之微生物¹

培養基	試驗微生物		培養 5 ~ 7 日	
	菌種	適合之菌株 ²	培養溫度	培養狀態
硫醇乙酸鹽培養基 I	1. 金黃色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>) ³ (好氧菌)	ATCC 6538, BCRC 10451	30 ~ 35°	有氧
	2. 綠膿桿菌 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) ⁴ (好氧菌)	ATCC 9027, BCRC 11633		
	3. 產芽孢梭菌 (<i>Clostridium sporogenes</i>) ⁵ (厭氧菌)	ATCC 19404, BCRC 11258, ATCC 11437, BCRC 13856		
硫醇乙酸鹽培養基 II ⁶	產芽孢梭菌 (<i>Clostridium sporogenes</i>) (厭氧菌)	ATCC 19404, BCRC 11258, ATCC 11437, BCRC 13856	30 ~ 35°	厭氧
大豆分解蛋白質-乾酪素培養基	1. 枯草桿菌 (<i>Bacillus subtilis</i>) (好氧菌)	ATCC 6633, BCRC 10447	20 ~ 25°	有氧
	2. 白色念珠菌 (<i>Candida albicans</i>) (黴菌)	ATCC 10231, BCRC 21538		
	3. 黑麴菌 <i>Aspergillus brasiliensis</i> (<i>Aspergillus Niger</i>) (黴菌)	ATCC 16404, BCRC 30506		

須採用種批培養維持技術 (Seed lot culture maintenance techniques) 使試驗用之微生物自菌種供應中心取得後不得超過五次繼代培養。

金黃色葡萄球菌亦可以枯草桿菌 ATCC 6633, BCRC 10447 取代。

綠膿桿菌亦可以藤黃色細球菌 (*Kocuria rhizophila*, 舊名為 *Micrococcus luteus*, ATCC 9341, BCRC 10449) 取代。

培養基效能試驗 (2)

- 依上表
 - FTM 至少選一種好氧菌及厭氧菌
 - TSB 至少選一種好氧菌及黴菌
 - 接種 < 100 CFU 之試驗微生物
- 如全部接種之培養基分別於3日內(細菌)或5日內(黴菌)出現微生物生長，則該培養基適用
- 培養基
 - 新鮮配製: 非密封儲存時效期一個月，使用前須有2週內之有效培養基效能試驗結果。緊密容器儲存時效期一年，使用前須有3個月內之有效培養基效能試驗結果
 - 現成培養基: 儲存於緊密容器之市售培養基須符合無菌性及效能試驗，並於效期內使用

抑菌/抑黴菌性 (1)

- 依培養基效能試驗選用相同菌種進行
- 可如下表同時進行，惟抑菌/抑黴菌性應於無菌試驗完成前判定
- 確效完成後，其後每次無菌試驗應併行陰性對照組

培養組別	陰性對照組	陽性對照組	抑菌性測試	試驗組
測試內容	 FTM TSB	 FTM TSB	 FTM TSB	 FTM TSB
	無	測試標準菌 (<100 CFU)	測試標準菌 (<100 CFU) + 待測樣品	待測樣品
培養條件	FTM: 30~35°C TSB: 20~25°C			
培養天數	14	<5	5	14

抑菌/抑黴菌性 (2)

- 結果判定
 - 陽性對照組:須於3(細菌)或5日內(黴菌)出現微生物生長
 - 陰性對照組: 14天培養結束後不可有微生物生長
 - 抑菌/抑黴菌性: 菌種生長情況較陽性對照組差，則檢品有抑菌/抑黴菌性
- 抑菌/抑黴菌性試驗
 - 相同製程之下，為一次性試驗(確效)
 - 如細胞產品的製程變更，應重新執行抑菌/抑黴菌性試驗
 - 如細胞產品未凍存而直接使用於人體，則彈性檢測時機之中間產物及最終細胞產品應分別執行抑菌/抑黴菌性試驗

常見問題

無菌試驗 (1)

- Q1:若收集幹細胞之前已抽血進行CBC/DC (Complete Blood Count / WBC Differential Count)，並且該臨床試驗為最小操作，是否可省略藥典之無菌測試?
- A:CBC/DC是檢測不同種類白血球比例變化以評估發炎程度及依臨床經驗推測可能是哪一類型的感染，而藥典無菌測試則是確認最終細胞產品之無菌性。病人之CBC/DC檢測結果陰性並無法代表最終細胞產品的無菌性。

無菌試驗 (2)

- Q2:細胞產品若在MCB進行無菌性試驗時，已進行抑菌性/抑黴性試驗，若使用之培養液、血清或試劑等皆與MCB相同，則WCB、EPC或最終產品進行無菌性試驗時，是否仍須再進行抑菌/抑黴性試驗呢?
- A:由於基質不同，每個階段進行無菌試驗時應評估檢品之抑菌性/抑黴性。

病毒安全性

- Q: 動物來源物料應如何釐清病毒安全性?
- A: 盡量選擇符合GMP製造之試劑，其CoA應有相關病毒檢驗結果。如該物料未有病毒檢驗結果，則須自行檢驗相關病毒或建議更換符合法規要求之試劑。檢測項目可參考USP <92> Growth factors and cytokines used in cell therapy manufacturing。

細胞產品之繼代數

- Q1: 同一細胞產品欲申請不同適應症，其批次分析是否可提供前次申請時之數據?
- A: 如不同適應症因所使用之細胞數不同而需增加培養繼代數或規格變更，應重新提供批次分析結果。
- Q2: 非幹細胞之細胞產品(如軟骨細胞等體細胞)，是否可不管其培養繼代數，只要產品符合放行規格即可?
- A: 體細胞產品無論是否有致瘤性風險考量，仍應限定其最大繼代數以避免細胞過度培養老化，並提供最大繼代數之細胞產品批次分析結果。

放行標準制定

- Q: 如何制定細胞產品放行標準?
- A: 放行標準是根據研發過程的批次生產紀錄、安定性試驗結果和使用於臨床前動物試驗以及臨床試驗批次的安全及有效性結果來訂定。

與安全性有關之規格於早期試驗即應制訂，當未收集足夠之上述資訊時，療效相關之規格可先暫訂以使品質一致。

批次分析

- Q: 申請臨床試驗的細胞產品，有法源依據要求批次分析結果要二批嗎?
- A: 依據「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準」，批次分析結果為用於驗證不同批次間之製程一致性。由於細胞產品製程較缺乏嚴密的製程管控，故需要提供批次分析說明品質一致性。一般需要至少3批，而至少2批次為早期試驗的彈性要求。對於早期之臨床試驗另有較為彈性之作法，即可提供預試驗之結果來證明製程再現性。

THANK YOU FOR ATTENTION

yffan@cde.org.tw



2017/5/2

89