

PIC/S GMP 附則**13** 研究用藥品的製造

(PIC/S GMP Annex 13 **MANUFACTURE OF
INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS**)

李世裕 博士

2016.9.7

什麼是研究用藥品

- 研究用藥品原文
 - 歐盟：IMP (Investigational Medicinal Products)
 - 美國：IND (Investigational New Drugs)
- 研究用藥品用途
 - 指在臨床試驗中，被用來試驗或當做對照之活性成分藥品或安慰劑。

什麼是臨床試驗

- 指在受試者人體上執行的任何試驗。
 - 該試驗意在發現或確認研究用藥品之臨床、藥理及/或其他藥效學效應，及/或意在辨識研究用藥品的任何不良反應，及/或意在研究一種或一種以上研究用藥品的吸收、分佈、代謝及排泄，以確認研究用藥品之安全性及/或療效為目的。

參考：新藥的臨床試驗

- 研究用藥品應用於各種臨床試驗中，其中以『新藥的臨床試驗』最複雜，耗時最久
- 新藥的臨床試驗通成分成三期
 - Phase 1：確認在人體的安全性
 - Phase 2：找出適當有療效的劑量範圍
 - Phase 3：確認最佳的具有療效的劑量

研究用藥品的製造

- 研究用藥品的製造，要符合PIC/S GMP附則13的內容與原則，其目的是：
 - 減少臨床試驗受試者可能會有的風險
 - 確保用於相同或不同臨床試驗之相同研究用藥品的批次間具有一致性
 - 確保研究用藥品在開發期間的變更充分文件化並且經過判定。
- 研究用藥的製造，其品質系統的運作特別重要，目的是避免受試者的安全受到不良影響。

品質管理（QUALITY MANAGEMENT）

- 1. 製造廠或輸入商應考量應用**GMP**原則與規範於研究用藥品，其設計、建立及確認的品質系統，應以書面程序描述，並可為試驗委託者取得。
- 2. 開發期間，研究用藥品之規格及製造指令得以變更。該變更的完整管制及可追溯性應予以保存。

人事（PERSONNEL）

- 3. 所有參與研究用藥品的人員，應經這類藥品特定要求之適當訓練。即使參與之人數不多，對於每個批次仍應有各別的人員分別負責生產與品質管制。
- 4. 被授權人員應確保備有符合**GMP**要求的系統，且應具有藥品開發及臨床試驗過程的廣博知識。

廠房設施與設備

(PREMISES AND EQUIPMENT)

- 5. 由於可能無法充分瞭解研究用藥品之毒性、效價與潛在致敏性，更須強調將所有交叉污染之風險減至最低。
- 設備與廠房之設計、清潔後之檢查/檢驗方法及允收限值，應反應這些風險的本質。
- 合適時，應考慮時段切換作業。在清潔溶劑的選定上，應考量藥品的溶解度。

研究用藥品的**主要GMP文件**

- ① 規格與指令
- ② 研究用藥品訂單
- ③ 產品規格檔案
- ④ 製造配方及操作指令
- ⑤ 分/包裝指令
- ⑥ 製造，測試及分/包裝批次記錄

文件：規格與指令

(Specifications and instructions)

- 6. 規格（起始原料、直接包裝材料、中間產品/半製品、待分/包裝產品與最終產品）、製造配方及製造與分/包裝指令，應依知識的現況而盡可能廣泛之。
- 在開發期間，應定期再予以評估，並視需要更新。每一新版本應考量最新之數據、所使用之現行技術、法規與藥典的要求，且應容許可追溯到先前的文件。
- 任何變更應依書面程序執行。該變更程序應提及例如安定性及生體相等性等任何對產品品質的連帶影響。

文件：產品規格檔案 (Product specification file)

- 9. 產品規格檔案應隨產品開發持續更新，並確保可適當追溯至先前版本。該檔案應包含或引述下列文件：
 - 起始原料、包裝材料、中間產品、待分/包裝產品及最終產品的規格與分析方法；
 - 製造方法；
 - 製程中檢驗及方法；
 - 核准的標籤複印本；
 - 相關臨床試驗計畫書及隨機化編碼(合適時)；
 - 與合約提供者(委託者)之相關技術協議書(合適時)；
 - 安定性數據；儲存及裝運條件。

生產(PRODUCTION)

- 分包裝材料
- 製造操作
- 可適用於比對用產品的原則
- 盲性作業
- 隨機化編碼
- 分/包裝
- 標示作業

生產（PRODUCTION）

- 製造操作（Manufacturing operations）
- 16. 開發期間，關鍵參數應予以確定，且製程中管制應主要作為製程管控之用。
 - 隨著所獲得之製程經驗，必要之指令需持續調適，並要求關鍵人員規劃其指令時應謹慎考量
 - 已確定及管制的參數，應以當時可獲得的知識為基礎證明其正當性。

製程確效

- 17. 研究用藥品的生產過程，雖不被期望確效到例行生產所需要的程度；
 - 但廠房設施與設備的驗證是被期望的。
 - 對於無菌產品，滅菌過程的確效應與許可上市之產品達到相同的標準。
 - 將病毒去活化/移除，以及除去其他起源於生物的雜質，以確保利用生物技術衍生之產品的安全性。

模擬充填

- **18.** 當批量小時，無菌操作的確效會出現特別的問題。在這些狀況中，充填之單元數目可能是在生產中充填之最大的數目。
- 如果可行，及除與該過程之模擬一致外，應以充填較多單元數目的培養基，以對結果取得較大的信心。
- 充填與密封常常是以人工或半自動操作，這對無菌性呈現很大的挑戰，因此，對操作人員的訓練，以及個別操作者無菌技術的確效應特別注意。

比對用產品

(Principles applicable to comparator product)

- 20. 比對用產品經重新包裝在不同容器中，可能不再提供相等的保護，或可能與該產品不相容，而使該比對用產品原始包裝上所載之末效日期可能不再適用。
- 考慮該產品的本質、容器的特徵及該產品可能受制的儲存條件，試驗委託者或其代表應決定適當的用畢日期。該日期必須證明其正當性，且不得晚於原始包裝的末效日期。
- 末效日期與臨床試驗期間應具相容性。

盲性作業與隨機化編碼

(Blinding operations & Randomization Code)

- **21.** 產品經盲性，雖然容許「盲性」產品於必要時之識別，包含在盲性作業前該產品的批號在內，但應有系統確保該盲性之達成與維持，且緊急時亦能快速識別該產品。
- **22.** 應說明使用於分/包裝研究用藥品之任何隨機化編碼的產生、保全、分配、處理和保存之作業程序，以及其解碼機制。適當的紀錄應予以保存。

分/包裝（Packaging）

- 24. 研究用藥品的包裝與標示比已上市藥品可能更為複雜及更易出差錯(該差錯也較難以檢測)，尤其是當使用有相似外觀之「盲性」產品時。為防範錯標，諸如強調由經適當訓練之人員從事標籤數量的調和、清線、製程中管制檢查。
- 25. 包裝必須確保研究用藥品在運輸及在中間目的地之儲存期間維持於良好的狀態中。運輸期間，其外包裝的開啟或竄改應易於識別。

標示作業（ Labelling ）

- 請參考附則13最後的“表1.標示細節摘要”
- Table1. SUMMARY OF LABELLING DETAILS (§26 to 30)

Table1. SUMMARY OF LABELLING DETAILS (§26 to 30)

- a) 試驗委託者、受託研究機構或試驗主持人的姓名/名稱、地址及電話號碼(關於藥品、臨床試驗及緊急解盲之資訊的主要接洽對象);
- b) 藥品劑型、給藥途徑、劑型單元數，以及如為開放性試驗，其名稱/識別符號及強度/效價；
- c) 用以識別內容物與分/包裝作業之批號及/或代碼；
- d) 他處未提供者，應有能夠識別該試驗、場所、試驗主持人及試驗委託者之試驗對照代碼；
- e) 試驗受試者之識別號碼、試驗/治療號碼及訪視號碼(合適時)；
- f) 試驗主持人姓名(如果a)或d)中沒有)
- g) 使用說明(可參考供受試者或投用該產品者所製作之說明書或其他解釋文件)；
- h) 「僅供臨床試驗使用」或相似措辭；
- i) 儲存條件；
- j) 使用期間;
- k) 「避免孩童觸及」，除非該產品是使用於非由受試者帶回家裡投用的試驗。

品質管制（QUALITY CONTROL）

- 34. 由於製程可能無法標準化或完全確效，於確保每批產品皆符合其規格上，檢驗作業擔負重責。
- 36. 樣品的留存是為了達成兩個目的：
 - 第一，為提供分析測試的樣品，
 - 第二，為提供完整最終產品的樣本。

對照樣品

- 對照樣品：在相關批次之架儲期間中倘若發生分析需要時，為分析目的而儲存之一個批次的原料、包裝材料、包裝在直接包裝的產品或最終產品的樣品。在安定性允許時，應保存來自關鍵中間階段（例如需要分析測試與放行）的對照樣品，或運送到製造者控管外之中間產品的對照樣品。
 - 對照樣品應有足夠數量，以允許至少在兩個時機，依照所提交之臨床試驗研究用藥品文件檔案，對該批次從事全項分析對照。

留存樣品

- 留存樣品：每一分/包裝操作/試驗期間，來自一批次之最終產品的包裝單元之樣品。這是為識別目的而儲存。例如，倘若發生需要時，用以辨識其外觀、包裝、標示、說明書、批號、末效日期等。
 - 如為留存樣品，若其紀錄提供足夠資訊時，可接受以書面或電子紀錄儲存有關最終包裝的資訊。若為後者，該系統應符合附則**11**的要求。

對照與留存樣品的保存年限

- 研究用藥品的對照與留存樣品，包含盲性產品在內，應在使用批次的最終臨床試驗完成後，或正式終止後保存至少兩年，取兩者中期間較長者。
- 直到臨床報告完成製作前，應對留存樣品的保存列入考量，以便在調查不一致試驗結果時，使產品同一性能確認，並成為調查之一部分。

批次放行（RELEASE OF BATCHES）

- **38.** 於被授權人員確認相關的要求已符合前，不得放行研究用藥品（詳見第**43**條）。適合時，被授權人員應考量第**40**條所列之要項。
- **39.** (...PIC/S 不採用)
- **41.** 如研究用藥品於不同的場所製造與分/包裝時，在不同的被授權人員監督下，合適時，應遵循相關建議。

批次放行（RELEASE OF BATCHES）

- 40. 於放行前，每一批次之認證評估，合適時，可包括：
 - 批次紀錄，包含品管報告、製程中檢驗報告及放行報告，以證明符合產品規格檔案、訂單、計畫書及隨機編碼。這些紀錄應包括所有偏差或經計畫的變更，以及任何隨後附加的核對或檢驗，且應由依品質系統授權之人員完成與背書；
 - 生產條件；

批次放行（RELEASE OF BATCHES）

- 廠房設施、製程及方法的確效狀態；
- 最終包裝品的檢查；
- 合適時，在輸入後所執行之所有分析或檢驗的結果；
- 安定性報告；
- 來源及儲存與裝運條件之確認；
- 關於製造廠品質系統之稽查報告；
- 輸出國家的主管機關證明該製藥廠係經授權，以製造供輸出之研究用藥品或比對用產品的文件；
- 合適時，上市許可的法規要求、適用的**GMP**標準及任何遵循**GMP**之官方證明；
- 負責產品放行者所知與該批次品質有關的所有其他因素。

裝運（SHIPPING）

- 43. 直到二階段程序(1)經被授權人員的認證及(2)滿足相關要求之放行完成前，研究用藥品應維持於試驗委託者的管制下。
- 45. 研究用藥品裝運至試驗主持人之場所前，適當的負責人員應可取得解碼方法。
- 46. 製造或輸入者所製作之裝運藥品的詳細清單應予以保存。該清單應特別提示收件者的身分識別。

申訴（COMPLAINTS）

- 48. 由產品品質所引起的相關申訴，其完成調查後之結論，應在製造或輸入者與試驗委託者間（若兩者不同時）討論。

回收品和退回品

(RECALLS AND RETURNS)

- 回收品 (Recalls)
 - 49. 取回研究用藥品之程序及其文件化應經試驗委託者與製造或輸入者 (若兩者不同時) 同意。
- 退回品 (Returns)
 - 52. 退回的研究用藥品應予以清楚識別並儲存於適當管控之專屬區域中。退回之研究用藥品的庫存紀錄應予以保存。
- 銷毀 (Destruction)
 - 53. 試驗委託者應負責將未使用的及/或退回之研究用藥品銷毀。非有試驗委託者之事先書面授權，不得銷毀。
 - 55. 載明日期之銷毀證明書或收據應清楚地識別或可追溯到所涉批次及/或病人代碼及銷毀之實際數量。

END