

(105) 推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫

新興生醫產品GMP符合性訓練 PIC/S GMP Guide附則2導讀

藥求安全 食在安心

風險管理組
GTP查核與發證輔導科

王品蓉
105年5月24日



衛生福利部食品藥物管理署

Food and Drug Administration,
Ministry of Health and Welfare

<http://www.fda.gov.tw/>

報告大綱

- 法源依據
- GTP vs. GMP
- 附則2：導覽
- 附則2：快速上手
- 結語



法源依據

FDA

人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準

藥求安全 食在安心

- 衛生福利部於103年9月17日公告

－ 第三章 臨床試驗審查基準－製程與管控

捌、藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範（PIC/S GMP）：

若人類細胞治療產品**擬商品化**，依據藥事法第57條規定，其製造之廠房設施、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「藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範（PIC/S GMP）」**，並應於**產品查驗登記階段**，依藥物製造業者檢查辦法**提出GMP檢查申請**。

人類細胞治療產品查驗登記審查基準

藥求安全 食在安心

- 衛生福利部於104年7月13日公告

－ 第二章 品質與製造管控

一、申請查驗登記的人類細胞治療產品，其細胞或組織檢體的採集和製造，須符合優良組織操作規範 (Good Tissue Practice, GTP)，以及藥品優良製造準則之西藥藥品優良製造規範 (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme Good Manufacturing Practice, PIC/S GMP)。

GTP vs. GMP

FDA



衛生福利部

食品藥物管理署

FDA

Food and Drug Administration

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

GTP跟GMP差在哪？



G T P	受惠人數	少	→	多	G M P
	商品化程度	低	→	高	
	條文內容	重點	→	詳細	
	要求強度	中	→	高	

目標

申請查驗登記的人類細胞治療產品

GTP vs. GMP之章節比對一覽

人體細胞組織優良操作規範

PIC/S GMP Guide 第1部及附則

壹、總則	第1章：品質管理	附則1：無菌藥品的製造 附則2：人用生物藥品的製造 附則8：原料及包裝材料的抽樣 附則11：電腦化系統 附則15：驗證及確效 附則19：對照樣品與留存樣品 附則20：品質風險管理
貳、品質計畫之建立與維持	第9章：自我查核	
參、組織與人員	第2章：組織與人事	
伍、設施或場所	第3章：廠房設施與設備	
陸、環境管制與監控		
柒、設備		
拾參、貯存		
拾伍、紀錄	第4章：文件	
肆、作業程序	第5章：生產	
捌、物料與試劑		
拾、製程變更		
拾壹、製程之確效檢查		
拾貳、標示管制		
玖、製程管制	第6章：品質管制	
—	第7章：委受託製造與檢驗	
拾肆、收受與配送	第8章：申訴與產品回收	
拾陸、追蹤		
拾柒、怨訴檔案		

附則2：導覽

人用生物藥品的製造

**MANUFACTURE OF BIOLOGICAL
MEDICINAL SUBSTANCES AND
PRODUCTS FOR HUMAN USE**



衛生福利部

食品藥物管理署
Food and Drug Administration

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

下載連結



Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

Last update 05 April 2016

[PIC/S](#) [Role](#) [Benefits](#) [Members & Partners](#) [Activities](#) [Training](#) [Publications](#) [Accession](#) [Links](#) [News](#)

[Home](#) > [Publication](#)

Publications

Search by title / reference		All categories v	All sections v	Reset	
	Document	Reference	Category	Section	
i	PIC/S GMP GUIDE	PE 009-12	Documents for industry	PIC/S GMP Guide	Download 2M
	PIC/S GMP GUIDE (INTRODUCTION)	PE 009-12 (Intro)	Documents for industry	PIC/S GMP Guide	Download 212K
	PIC/S GMP GUIDE (PART I: BASIC REQUIREMENTS FOR MEDICINAL PRODUCTS)	PE 009-12 (Part I)	Documents for industry	PIC/S GMP Guide	Download 329K
	PIC/S GMP GUIDE (PART II: BASIC REQUIREMENTS FOR ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS)	PE 009-12 (Part II)	Documents for industry	PIC/S GMP Guide	Download 515K
	PIC/S GMP GUIDE (ANNEXES)	PE 009-12 (Annexes)	Documents for industry	PIC/S GMP Guide	Download 1M
	JOINT PIC/S-EMA CONCEPT PAPER ON THE REVISION OF ANNEX 1	PS W 01 2015	Documents for industry	PIC/S GMP Guide	Download 124K
	EXPLANATORY NOTES FOR	PE 008-4	Documents for industry	Site Master Files	

- <http://www.picscheme.org/publication.php>



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

人用生物藥品之類別 (依來源及製程分類)

藥求安全

食在安心

1. 動物來源的產品(Animal Sourced Products)
2. 過敏原產品(Allergen Products)
3. 動物免疫血清產品(Animal Immunoserum Products)
4. 疫苗(Vaccines)
5. 重組產品(Recombinant Products)
6. 單株抗體產品(Monoclonal Antibody Products)
7. 基因轉殖動物產品(Transgenic Animal Products)
8. 基因轉殖植物產品(Transgenic Plant Products)
9. 基因治療產品(Gene Therapy Products)
10. 體細胞與異種細胞治療產品及組織工程產品(Somatic And Xenogeneic Cell Therapy Products And Tissue Engineered Products)

適用範圍

藥求安全 食在安心

GMP原則

Type and source of material	Example product	Application of this guide to manufacturing steps shown in grey			
Human and/or animal sources	Gene therapy: genetically modified cells	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells ⁸	Manufacture vector ⁷ 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

Increasing GMP requirements

See Glossary for explanation of acronyms.

⁷ Where these are viral vectors, the main controls are as for virus manufacture (row 2).

⁸ In the EEA, human tissues and cells must comply with Directive 2004/23/EC and implementing Directives at these stages.

涵蓋內容

Principle

Annex 2

Part A

General guidance

規範生物原料藥與生物藥品之製造，包含自種批與細胞庫或自起始原料至完成最終產品相關之管制與檢驗作業。

Part B

Specific Guidance On Selected Product Types

依欲生產之生物原料藥及生物藥品選擇適用之章節。

Cell-based 新興治療藥品(Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs)，其所有製造步驟皆須以無菌技術執行 (conducted aseptically) 。

附則2：快速上手

註：以下內容為講者依附則2之內容自行摘要翻譯，法規全文詳講義附件。



衛生福利部

食品藥物管理署
Food and Drug Administration

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

Principle

FDA

Principle

藥求安全 食在安心

- 使用品質風險管理（Quality Risk Management, QRM）原則。
- 製程、廠房設施設備、物料試劑之製備與添加、抽樣與操作者的訓練等皆經考量。
 - 藥典、上市許可（Marketing Authorisation, MA）、臨床試驗許可（Clinical Trial Authorisation, CTA）等。
 - 無菌技術：滅菌或過濾。
 - 負荷菌管控：製程、環境、產品等。
 - 使用原位清潔與滅菌+密閉系統。
- 國內Tissue / Cells其他相關應遵循之法規：
 - 人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準。
 - 人體器官組織細胞輸入輸出管理辦法。
 - 人體細胞組織優良操作規範（GTP）。

Part A: General Guidance



衛生福利部

食品藥物管理署
Food and Drug Administration

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

Part A: General Guidance

藥求安全 食在安心

1. 人員(Personnel)
2. 廠房設施與設備(Premise And Equipment)
3. 動物(Animals)
4. 文件(Documentation)
5. 生產(Production)
6. 起始原料(Starting Materials)
7. 種批與細胞庫系統(Seed Lot And Cell Bank System)
8. 操作原則(Operating Principles)
9. 品質管制(Quality Control)



人員(Personnel)

藥求安全 食在安心

1. 接受與職務有關之訓練與定期再訓練。
 - － 職務規範、訓練計畫書、定期訓練頻率、考評方式與合格標準等。
2. ~3. 人員之健康狀況。
 - － 定期接受健康檢查，必要時接種疫苗、檢查頻率及項目依職務的風險而定、異檢人員的視力檢查等。
 - － 所患疾病若會影響產品品質，應禁止於生產區工作(疾病通報系統)。
4. 以QRM原則管制交叉污染。
 - － 人流管制：
 - 生產區、儲存區及品質管制區應不得作為非該區工作人員的通路。
 - 人員不得從風險高的區域通到風險低的區域。
 - － 定期確認交叉污染防治的有效性。

廠房設施與設備(Premise And Equipment)-1

藥求安全 食在安心

5. ~ 6. 廠房之潔淨度依製程之風險配置，並依潔淨度等級訂定不同程度之環境管制。

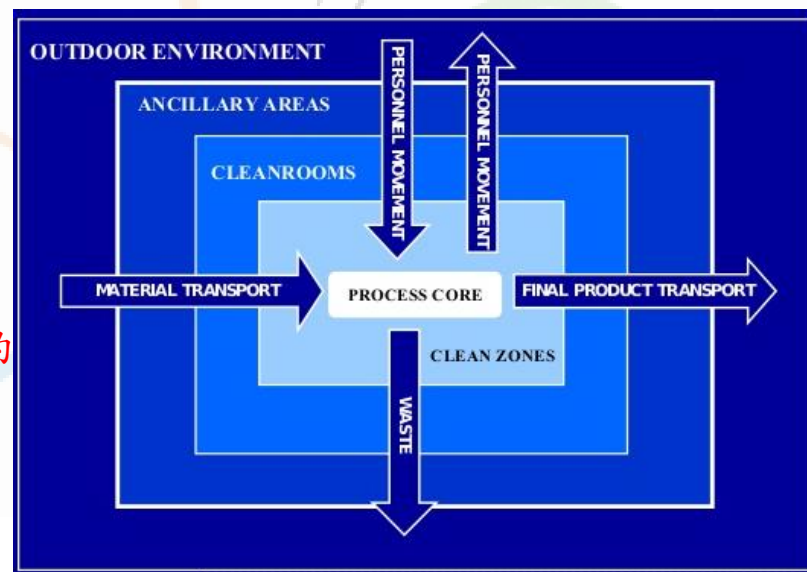
- 環境監控計畫（參考附則1，必要時包含來自宿主的微生物、厭氧菌...）、原物料或產品暴露的區域應有特別防護等。

7. 專用生產區之必要性。

- 命硬的細胞株、引起嚴重疾病的病原菌製造區等。

8. 交叉污染管制。

- 瞭解污染物來源與特性、共用廠房設施與設備的風險、物/產品/廢棄物流向管制、來自空調系統的污染、清潔與去污程序、環境監測、定期確認交叉污染防治的有效性等。
 - 當產品來源為由不同起始原料所組成的多個小批次時(例如：cell-based products)，應將捐贈者的健康狀況及產品對特定患者的影響納入考慮。
 - 若採時段切換(campaign-based)製造，生產完之清潔與去污程序須經確效。



廠房設施與設備(Premise And Equipment)-2

藥求安全 食在安心

9. 最終加工作業(finishing operations)共用廠房設施之考量。

- 欲生產產品跟共用廠房設施生產產品的特性、交叉污染與混雜管制等。

10. 防止污染之措施要做到3贏。

- 同時保護人/環境/產品的安全性。

11. 應依風險設計/配置/維護空調處理裝置(air handling unit)。

- 導入交叉污染的考量。

12. 依製程設計/配置作業室之正負壓。

14. 確認一級圍堵(primary containment)措施之有效性。

- 氣鎖室的應用。



廠房設施與設備(Premise And Equipment)-3

藥求安全 食在安心

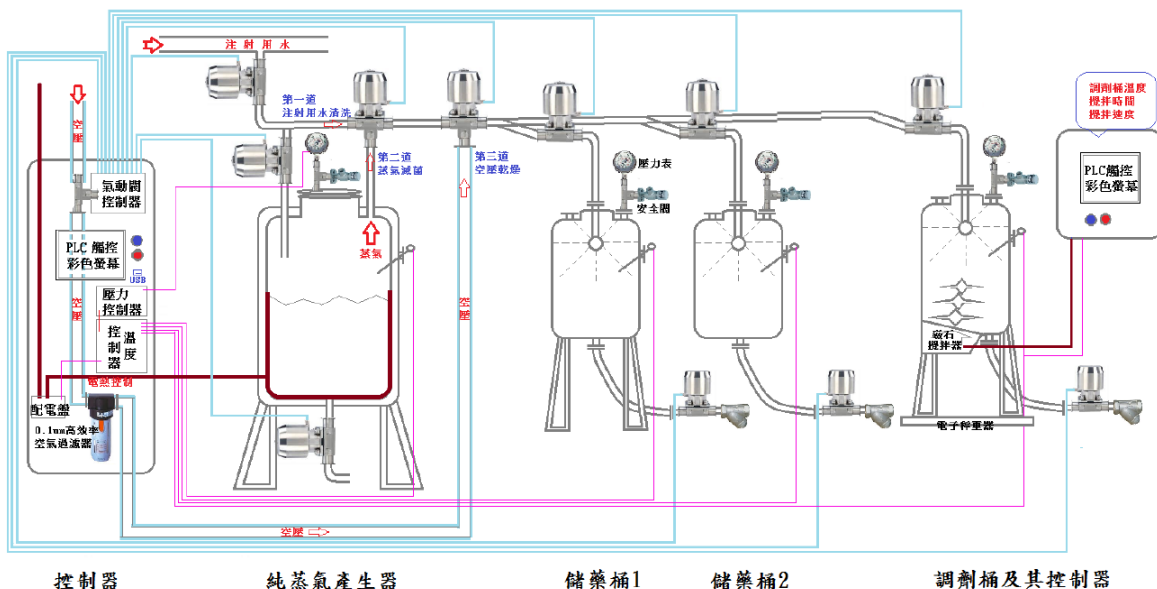
13. 及15.~17. 製造設備之設計要能防止污染，**尤其是處理活生物體(organisms)及細胞。**

- 設備無死角且易清潔、CIP/SIP系統應用、空氣通氣口過濾器(air vent filter)完整性、排水系統去污設計等。

18. 中間產品或半製品之管控與儲存。

- Holding time、狀態標示、有條理的儲存等。

SIP設備設計範例



CIP設備設計考量範例

部位	設計要求
設備表面	易清潔
與產品接觸面	使用不鏽鋼SUS 316L材質，並拋光處理。
清洗管路	使用不鏽鋼SUS 316L材質，並採無氧自動焊接。
機械與傳動處	包覆不可外露，操作面板應有防塵設計，容易且可徹底地清洗。
其他	設備運送動線、置放空間之大小、位置、門的位置及方向、照明、出風口、回風口、銜接支援系統之管路配置及未來人員作業動線等。

文件(Documentation)

藥求安全 食在安心

26. 生物起始原料之規格(specifications)。

- 來源、產地、運銷鏈、製造方法、管控項目、微生物限量等。

27. 批次的定義。

- 在同時段放行的前提下(須注意放行檢驗樣品的取樣代表性)：
 - 供自體使用的產品視為1批。
 - 來自donor-matched的產品視為1批。

28. 紀錄之可追溯性。

- 去名化連結、雙向追溯、保存至產品末效日後30年、符合國內相關法規的規定、技術協議書等。
 - 人體細胞組織優良操作規範(GTP)：
 - 1) 應建立並維持從提供者到接受者、以至最終處置的產品追蹤方法。
 - 2) 紀錄應保存10年；使用後或製成產品後應增長保存時間至少10年；紀錄不完整致時間不確定時，於產品配送、廢棄或過期日後，至少再保存10年。
 - 3) 腦膜樣本經適當拋棄處置後，檔案應保存10年。
 - 4) 歇業之後，所有紀錄仍須照規定要求的期限保存。

生產(Production)

藥求安全 食在安心

29. 製程變更之影響應於產品品質檢討(Product Quality Review, PQR)中評估。

- 利用PQR中的趨勢分析圖。

30. 培養基與試劑之管理與使用。

- 確保在無菌狀態(axenic state)下將負荷菌及內毒素含量降到最低。
 - ATMPs的製備若為來自不同捐贈者的細胞，考量不同捐贈者有不同的健康狀況，其交叉污染的風險，應有SOP加以管制。

起始原料(Starting Materials)-1

藥求安全 食在安心

31. 生物起始物與原料之來源、起源與適用性應明確界定。

- 參考附則8、檢驗未完成即使用(條件放行)的風險評估、起始物的識別應符合其製造階段的要求等。
 - 生物起始物與原料包含冷凍保護劑、餵養細胞(feeder cells)、試劑、培養基、緩衝劑、血清，酶、細胞激素、生長因子等。

32.~ 35.及38. 生物起始物與原料/產品/溶液/緩衝液/添加物/與製造設備或產品直接接觸的材料/餵養細胞之管理。

- 供應鏈的污染、負荷菌評估、滅菌或滅菌方式、抗生素使用與移除等。

36. 作為起始原料使用之人體組織與細胞之管理。

- 供應商評估、合法性、可追溯性、MCB管理情形、CoA、儲存與運送紀錄、品質協議書等。
 - 由供應商所供給的組織/細胞，其測試結果應提供給後段的藥品製造廠。
 - 僅於有交叉污染防治措施的前提下，可於取得測試結果前，將獲供應商放行的組織/細胞運送至藥品製造廠進行製造作業。

起始原料(Starting Materials)-2

藥求安全 食在安心

37. 基因治療產品之起始原料。

- 病毒載體組成的產品：包裝細胞株(packaging cell line) 的MCB、供轉染包裝細胞(packaging cells)的病毒種庫(master virus seed)或質體(plasmid)等。
 - 質體/非病毒載體/基因改造微生物(不含病毒)組成的產品：質體、宿主細菌(host bacteria)、重組微生物(recombinant microbial cells)的MCB等。
 - 基因改造細胞：製造載體的起始原料、人或動物細胞等。
- 基因轉殖用的載體或質體，其細胞庫系統(bank system) 適用GMP原則。

種批與細胞庫系統(Seed Lot And Cell Bank System)

藥求安全 食在安心

39.~ 44.種批與細胞庫之建立/管理。

- 繼代數與上市許可 (Marketing Authorisation, MA) 或臨床試驗許可 (Clinical Trial Authorisation, CTA) 所列的規格一致、可追溯性、細胞庫隔離與放行作業、安定性與回收率評估、防止繼代與儲存過程的污染與混雜等。
 - 不得有其他活的或傳染性的物質 (例如病毒、細胞線或細胞株) 在相同區域中或由同一個人同時處理。

45. ~47.種批與細胞庫之儲存。

- 儲存容器要密封、標示清晰且明確、適當的儲存溫度與連續溫度記錄、建立庫存清單、監測LN₂濃度、儲位與庫存管理、拒絕退回品等。
 - 偏差→調查→CAPA→紀錄。

操作原則(Operating Principles)-1

藥求安全 食在安心

48. 變更管制。

- 定期評估對最終產品品質的影響，包含對製程的累積影響。

49. 關鍵操作參數或其他影響產品品質的參數。

- 識別、確效與文件化，且保持在要求之內。

50. 物品與物料進入生產區的管制策略。

- 品質風險管理的原則。

- 熱安定的物品：

- 1) 經設有兩端開口的高壓蒸氣滅菌器或烘箱進入潔淨區或潔淨/圍堵區。
- 2) 多層包裝→他處滅菌→經互鎖的氣鎖室進入潔淨區或潔淨/圍堵區，並在氣鎖室裡進行有效的表面滅菌程序。

- 熱不安定的物品：經互鎖的氣鎖室進入潔淨區或潔淨/圍堵區，並在氣鎖室裡進行有效的表面滅菌程序。

操作原則(Operating Principles)-2

藥求安全 食在安心

51. 培養基管理。

- 培養基效能試驗應證明適合其預定用途。
- 採原位(in situ)滅菌。
 - 醱酵槽的加料口應使用線上滅菌過濾器。

52.~54. 製程管控。

- 滅菌或滅菌處置、防止製程中相關物件受污染、重要生產過程的連續監控、圍堵措施的採用等。

55.~59. 洩漏/污染/去活之處理。

- 滅菌、消毒、病毒移除或去活所使用的方法，應經確效。

60. 使用層析法之考量。

- 設備共用的風險、不鼓勵相同基質(matrix)重複使用、管柱(column)的管理等。

操作原則(Operating Principles)-3

藥求安全 食在安心

61. 使用游離輻射(Ionising Radiation)之考量。

- 參考附則12 【游離輻射在藥品製造上的應用 (Use Of Ionising Radiation In The Manufacture Of Medicinal Products) 】。

62.~65. 充填/貼標/包裝作業之管制。

- 容器的洩漏測試、不良品的處理、供自體使用的產品要標示「僅供自體使用」、低溫產品應確認標籤於低溫的適用性等。

66. 採集來源發生問題。

- 採集後得知捐贈者或動物的健康狀態對產品品質有影響時需考慮執行回收作業。

品質管制(Quality Control)

藥求安全 食在安心

67. IPC管制。

- 管制點與取樣樣品應具代表性。

68. 中間產品(intermediate)之儲存期。

- 納入持續安定性計畫中評估。

69. 留樣規定與檢驗項目。

- 依MA或CTA所列內容進行產品檢驗與留樣。

70. Cell-based ATMPs之無菌試驗。

- 在排除抗生素的前提下培養，確保培養結果的真實性。

71. 短架儲期的產品之放行。

- 仍須有既定的檢驗程序(快速微生物學方法)確保品質無虞後才可放行產品。
- 產品應經被授權人員放行，放行文件如下：
 - 批次操作紀錄(含操作紀錄/IPC結果/偏差事件)及環境監測結果。
 - 最終分析檢驗結果及其他必要資訊。
- 應有SOP規定有關出貨後發現檢驗不符規格時的處理流程。
 - OOS→調查→CAPA→紀錄。



Part B:

Specific Guidance On Selected Product types

- ◆ 基因治療產品(Gene Therapy Products)
- ◆ 體細胞與異種細胞治療產品及組織工程產品(Somatic And Xenogeneic Cell Therapy Products And Tissue Engineered Products)



衛生福利部

食品藥物管理署
Food and Drug Administration

歡迎至本署網站查詢更多資訊 <http://www.fda.gov.tw/>

基因治療產品(Gene Therapy Products)-1

藥求安全 食在安心

1. 所用起始原料須與MA或CTA所列一致，且須避免受污染之可能性；合適時，應使用病毒種批與細胞庫系統。
2. 所用起始原料易帶污染源，在開發製程時，有關廠房設施與設備、清潔與去污程序、包裝/標示與運銷等皆須將其納入考量，以降低產品品質之風險。
3. 基因治療藥品之製造與檢驗對人、環境及產品都有安全性與品質之虞，因此須以生物危害分級制度加以管制，若國內或國際法規有相關規範，應予以遵循。
4. 製程中之人流與物流應以單向流動為主，且對於不同基改生物之生產區或不含基改生物之生產區間之流動應特別謹慎。
5. 廠房設施與設備之使用材質應考量是否適用於特殊清潔與去污程序；所選用之環境監測方法應能偵測出環境特有生物。



基因治療產品(Gene Therapy Products)-2

藥求安全 食在安心

6. 使用複製有限之載體時，應防止載體變異。
 - 例如：野生型病毒傳入。
7. 應建立緊急計畫，處理有生存能力生物體之意外外流。
 - 計畫內容包含圍堵措施、作業人員保護、清潔與去污程序、安全地恢復使用、緊鄰作業區與該區作業人員是否受影響的評估。
8. 製造病毒載體之廠房設施應與其他生產區確實分開，可行時，應使用密閉系統防止病毒物質外流。
9. 不得在同一區域同時製造不同病毒基因之治療載體；非病毒載體在同一區域中同時生產時要以風險管理原則加以管制；若以時段切換方式生產，要確保轉換程序之有效性。

基因治療產品(Gene Therapy Products)-3

藥求安全 食在安心

10. 載體與基改細胞之生產應確實文件化，確保自起始原料至最終產品均可追溯。
11. 含基改生物之產品，其運送應遵循相關規定。
 - 使用專用設施，該設施應有適當的圍堵措施。
 - 要將來自不同病患的細胞，其交叉污染與混雜的風險降到最低；若同時使用不同的病毒載體，應有適當的管制措施；僅在確認Retro-或Lenti-病毒不會複製受污染的載體時，才可在製程中使用前述病毒。
 - 自細胞來源至最終產品所用容器都必須保持可追溯性。
 - 使用非生物學方法進行基因轉殖時，所生產的產品，其物理與化學特性均應加以測試並留有相關紀錄。

體細胞與異種細胞治療產品及組織工程產品 (Somatic And Xenogeneic Cell Therapy Products And Tissue Engineered Products)-1

藥求安全 食在安心

1. 可行時，應使用領有藥品或醫材許可證之添加物。
 - 所謂添加物包含細胞產品、生物分子、生物材料、支架、基質等。
2. 當產品包含醫療器材(包含客製化之醫療器材)時：
 - 產品製造廠與醫療器材製造廠應訂定品質協議書加以管控。
 - 品質協議書包應包含製程中偏差的通知約定。
3. 所用起始原料易帶污染源，對於自體使用帶病原之細胞應考量隔離管理；確保所用起始原料有健全之管制與檢驗；作為組織與細胞採集來源之動物，應依相關規範進行飼養與處置。



體細胞與異種細胞治療產品及組織工程產品 (Somatic And Xenogeneic Cell Therapy Products And Tissue Engineered Products)-2

藥求安全 食在安心

4. 注意冷凍或解凍期間溫度改變的速度；儲存艙樣式之選用及產品存放與取出之過程，皆應將交叉污染之風險降至最低，且同時保有存取之便利性及產品品質之維持；陽性血清反應之產品應安全地處置與儲存，並留有相關紀錄。。
5. 在排除抗生素的前提下進行無菌試驗，確保培養結果的真實性，且須執行抑菌性試驗。
6. 應建立安定性試驗計畫，並留存足夠之對照樣品與留存樣品。



結語

FDA

如何獲得安全且品質無虞之新興生醫產品？

藥求安全 食在安心

- ✓ 產品符合上市許可（Marketing Authorisation, MA）及臨床試驗許可（Clinical Trial Authorisation, CTA）之規定。
- ✓ 作業內容以品質風險管理原則評估。
- ✓ 製造過程要有防止交叉污染之設計與措施。
- ✓ 所有生產流程要避免混雜風險。
- ✓ 遵循變更管制、偏差/OOS處理等程序。
- ✓ 定期確認廠房設施設備及程序，確保其驗證與確效狀態之有效性。



謝謝。

Q & A

吃安心 藥安全