107TPDA04037

衛生福利部食品藥物管理署委辦計畫

「新興生醫產品 GMP 評鑑符合性管理制度之趨勢研析與建立」

新興生醫產品 GMP 訓練活動(6)

日 期 ：民 國 107 年 10 月 29 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　博 士 /社團法人中華無菌製劑協會
鄭模池　處 長 /宣捷生物科技股份有限公司品保處

時 間 表

13:00-13:30	報　　到	
13:30-13:40	長 官 致 詞	TFDA 風管組代表
13:40-15:00	➢ 分析方法確效(一) 中華藥典的分析方法確效、移轉及確認指引	TPDA 李世裕 GMP顧問
15:00-15:20	休　　息	
15:20-16:00	➢ 分析方法確效(二) ICH-Q6B 及 EU ATMP GMP 對分析確效之要求	TPDA 李世裕 GMP顧問
16:00-16:40	➢ GMP 輔導分享	宣捷生技 鄭模池 處長
16:40-17:00	交流討論/課後測驗	TFDA 風管組代表 及講師

目　　錄

頁次

◆ 分析方法確效

●中華藥典(3068)分析方法確效指引..... A-2

●中華藥典(3069)分析方法轉移指引..... A-25

●中華藥典(3070)藥典分析分法確認指引..... A-31

●國際常用規範ICH-Q6B及EU-ATMP-GMP對分析確效的要求..... A-34

◆ 新興生醫產品製造業者GMP輔導-訪查經驗分享..... B-1

分析方法確效

中華藥典的分析方法確效，移轉及確認指引
ICH-Q6B及EU-ATMP-GMP對分析確效的要求
2018.10.29
李世裕 博士

為什麼需要執行分析方法確效?

- 藥品的法規要求，無論是藥品查驗登記或是GMP，都需要確認藥品的品質能夠保持恆定，以確保安全性與有效性。而新興生技醫藥類產品(ATMP)已經被歸屬區分為生物性藥品(Biologics)。
- 藥品在原料收料，生產中管制與半成品，以及最終產品放行，都需要執行檢驗，以確認藥品具有優良的品質。
- 若要執行分析方法的確效作業，在研發時期就需先執行。

本資料非經許可不得翻印

分析方法確效的定義

- 許多官方文獻或指引都有定義，例如：
  - Method validation is the process of demonstrating that analytical procedures are suitable for their intended use. (US-FDA / EMA/ …..)
- 所有官方文獻或指引都闡述了需要執行的事項。
- 總結：建立文件化的證據，來確認該分析方法適合預定的用途。

常見分析方法的來源

- 藥典記載的方法(CHP, USP, EP, ..)
- 官方認可的公定書方法(AOAC, …)
- 期刊文獻的方法
- 自行開發的方法

本資料非經許可不得翻印

中華藥典第八版通則

- 藥典記載了藥品的規格與分析方法。
- 藥典的分析方法是官方認定的標準方法。

- 中華藥典第八版(2016年12月出版)
  - （3068）分析方法確效指引
  - （3069）分析方法移轉指引
  - （3070）分析方法確認指引

中華藥典
(3068)分析方法確效指引

本資料非經許可不得翻印

(3068)分析方法確效指引

- 本資料係參照ICH Q2 (R1)之內容制訂而成，所包括之內容為針對分析方法予以確效時，需加以考量內容確效研究的特性項目或確效指標，當藥廠要申請藥品查驗登記時，此等特性項目應包含在送件資料內，在確效時所收集到的所有相關數據，以及在計算確效指標上所使用的計算公式，都必須列入查驗登記申請資料中，並加以適當討論。
- 除了在本資料所提示的研究方法外，藥廠尚可使用其他適當的研究方法進行分析方法確效。
- 分析方法之確效，其主要目的就是在於確認該方法確實能適合於其所期望達到之目的。生物製品與生物技術製品因具有錯綜複雜的特質，其分析方法可以採用異於本指引所述的方法來確效。

執行分析確效的基本方法與原則

- 在整個確效研究中所使用的對照用物質，必須具有證明其純度而且品質適當之文件資料；其所需之純度標準，依擬使用之目的而定。
- 在實際操作上，通常可利用試驗設計來同時探討若干種確效指標，如專一性、線性、範圍、準確度以及精密度等，以對分析方法之能力提供完整而全面的訊息。

本資料非經許可不得翻印

一、執行分析方法確效之類型

- 鑑別試驗。
- 雜質含量之定量試驗。
- 雜質之管制限度試驗。
- 在原料藥或成品之檢品中，有效(活性)成分或成品中的其他特定成分的定量試驗。

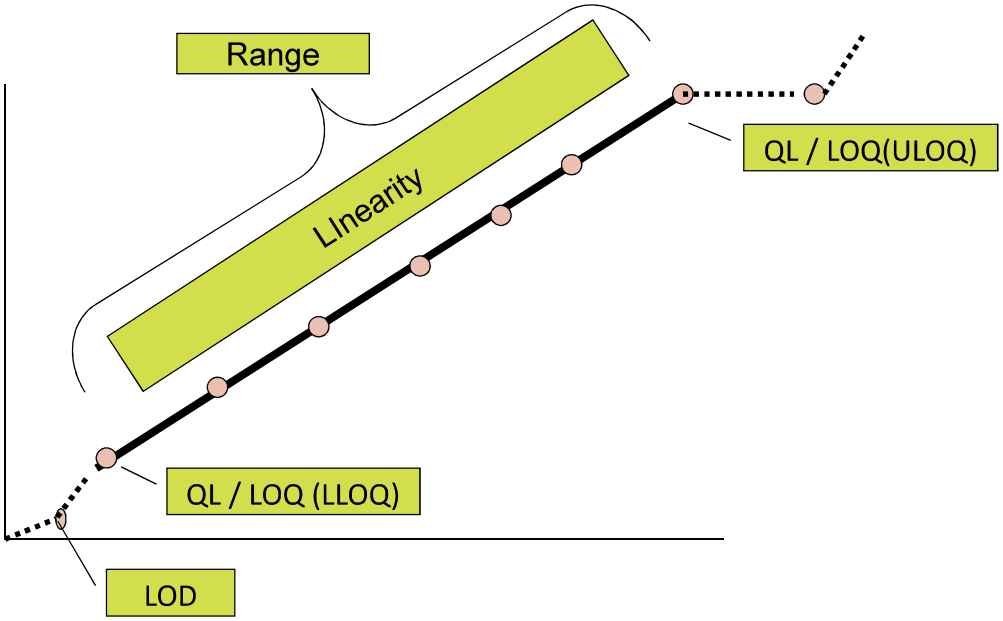
具有代表性的確效特性(參數)

(1) 準確度 (accuracy)
(2) 精密度 (precision)
- ①可重複性 (repeatability)
- ②中間精密度 (intermediate precision)
- ③再現性 (reproducibility)

(1) 專一性 (specificity)
(2) 最低檢測濃度 (limit of detection)
(3) 最低定量濃度 (limit of quantitation)
(4) 線性 (linearity)
(5) 範圍 (range)

本資料非經許可不得翻印

建立檢量線是一般確效工作的核心



再確效

- 在下列情況下，可能有必要執行再確效：
  (1)原料藥的合成方法有所改變。
  (2)成品組成有所改變。
  (3)分析方法有所改變。

- 再確效的執行程度，依其改變的本質而定。其他某些改變也可能需要加以確效。

本資料非經許可不得翻印

專一性的定義

- 專一性是指當可能存在之成分存在時，能明確的評估標的分析物的能力。通常，這些成分包括雜質、分解物、基質等。當分析方法欠缺專一性時，可以由其他的分析方法佐證。
- 本定義具下列涵義
  ① 鑑別：用於確保一標的分析物的鑑定。
  ② 純度試驗：用於確保所執行的所有分析方法能準確的表現標的分析物的雜質含量，如相關物質試驗、重金屬、溶劑殘留量等。
  ③ 含量測定(含量或效價)：提供精確的結果，以給予檢品中所含之標的分析物準確的陳述。

準確度的定義

- 分析方法的準確度是用來表現所檢測出來的值與一公認之真值或一公認之對照值間之接近程度。準確度有時被稱之為真實度。

本資料非經許可不得翻印

精密度的定義

- 分析方法的精密度是用來表現從同一均質檢品多重取樣，在規定條件下所得到的一系列量測值之間之接近程度(分散程度)。精密度可用三個層次表現：可重複性、中間精密度及再現性。
- 研究精密度時，必須使用均質而實際的檢品(authentic samples)行之。不過，如果不可能取得均質的檢品，可改使用人工製備的檢品或檢品溶液來進行研究。
- 分析方法的精密度通常利用一系列之量測值的變異數、標準差或變異係數表示之。

精密度有三種

- 可重複性
  - 可重複性是表示在短時間的區間內，用同樣的操作條件所得到的精密度。可重複性又稱為同次含量測定內之精密度。
- 中間精密度
  - 中間精密度是表示同一實驗室內的變異程度如不同，不同分析者、不同的設備等。
- 再現性
  - 再現性是表示實驗室之間的精密度(實驗室間的共同性研究，通常適用於方法的標準化)

本資料非經許可不得翻印

最低檢測濃度的定義

- 分析方法的最低檢測濃度是指在使用該方法時，檢品中的標的分析物可被檢測出來的最低量，但未必能定量出標的分析物之正確值。

最低定量濃度的定義

- 分析方法的最低定量濃度是指在使用該方法時，檢品中的標的分析物可被定量測出的最低量，而且測定結果應具有適當的準確度與精密度。最低定量濃度是對存在於檢品基質中的低含量化合物之含量測定的一個參數，特別使用於雜質及/或分解產物的測定。

本資料非經許可不得翻印

線性與範圍的定義

- 線性
  - 分析方法的線性是指在標的分析物的一定濃度(或含量)範圍內，由該方法分析檢品所得之試驗結果與標的分析物的濃度(或量)成正比的能力。
- 範圍
  - 分析方法的範圍是指在使用該方法分析檢品中標的分析物，以濃度(量)上限與下限之間距時，其分析結果具有適當的準確度、精密度及線性關係。

耐變性的定義

- 分析方法的耐變性，是指該方法不受方法參數故意以小幅度變異所影響之能力的表現，為該方法在正常使用時之可靠性的指標。

本資料非經許可不得翻印

㈠專一性的研究

- 專一性的研究應該在進行鑑別試驗、雜質測定以及含量測定之確效時執行。
- 用來確認專一性所要使用的試驗方法，與該分析方法擬使用的目的有關。
- 確認一種分析方法對某一特定的標的分析物具有專一性(能完全區別之)，並不一定能做到。在這種情況下，可併用兩種或兩種以上的分析方法，以便能達到所需要的區辨水準。

1. 鑑別試驗

- 適當的鑑別試驗應能夠區辨可能存在於檢品中之結構密切相關的化合物。要確定一種方法是否具有區辨能力，可將該方法分別施用於含有標的分析物的檢品及不含有標的分析物的檢品，如果由前者得到陽性結果而由後者得到陰性結果，則該方法之鑑別能力乃得以確證。此外，該鑑別試驗應用於與原標的分析物之結構相似或密切有關的物質時，應不會得到陽性反應。
- 選擇此等潛在的干擾物質時，必須以深入的科學判斷為基礎，來考量可能會發生的干擾。

本資料非經許可不得翻印

2. 含量測定與雜質試驗

- 對於層析法而言，必須使用代表性的層析圖來表現其專一性；圖譜中之各層析峰應標記成分名。使用其他分離技術時，也必須作類似的考量。
- 在應用層析法時，關鍵性的層析峰應能解析分離達某一適當的程度。對於這種關鍵性的分離，可利用彼此先後緊靠沖溶出來的兩個成分之解析度來表現該方法之專一性。
- 在使用非專一性含量測定時，應使用其他分析方法來支持確認該分析方法的整體專一性。例如，採用滴定法做藥品原料放行用之含量測定時，可將該含量測定法與適當的雜質試驗法聯合併用。

(1)當有雜質樣品可用時

- 含量測定與雜質試驗二者，其做法是相似的：
- 具專一性的含量測定法應能區辨標的分析物與雜質及/或賦形劑。
- 實務上，可取純標的分析物(原料藥或成品)加入適當量的雜質及/或賦形劑，再確認含量測定結果沒有受到這些添加物之影響(可與未加入雜質及/或賦形劑之檢品所得之結果比較)。
- 對於雜質試驗，可在原料藥或成品中加入適當量的雜質，再確認這些雜質與檢品中的其他成分均能一一分離，藉此達到證明區辨能力之目的。

本資料非經許可不得翻印

(2)在沒有雜質樣品可用時

- 如果無法取得雜質或分解產物的標準品時則可利用下列方式來表現專一性。
- 將含有雜質或分解產物之檢品用另一種試驗方法來印證，後者為經確認為適當之方法，例如一藥典法或是其他經確效過的分析方法(與原方法不同之方法)。
- 必要時，可將檢品以苛酷條件如光照、加熱、潮濕、酸與鹼水解及氧化處理，然後再分析。
- ①對於含量測定，應比較上列兩種試驗之結果。
- ②對於雜質試驗，應比較雜質的解析輪廓圖。
- 由層析峰純度試驗(例如利用偶極陣列檢測器[diode array]、質譜儀等)，可顯示標的分析物的層析峰是否由一種以上的成分所導致。

㈡線性的研究

- 評估分析方法之線性關係時，應涵蓋該分析方法的適用濃度範圍為度。
- 評估時可以直接將藥物依次稀釋(以標準品之儲備溶液行之)，及/或以成品之組成成分分別稱量再混成標的分析物含量不一之檢品，再利用擬測試之分析方法分析之，然後觀察分析結果是否呈線性，採用後一種方式探討時，可在分析方法之適用範圍或全域之研究中順便進行。
- 探討線性時，應以目測法評估被分析物之濃度或含量與分析所得之訊號之強弱是否可呈線性關係如果可呈線性關係，則應再將試驗結果利用適當的統計學方法來評估，如利用最小平方法之迴歸線有時，為了要使含量測定結果與檢品濃度間呈現線性關係，得在線性迴歸之前利用數學轉換技術作預處理。
- 從迴歸線所得到的數據，有助於線性程度的估測。

本資料非經許可不得翻印

㈢範圍的研究

- 分析方法的適用濃度“範圍”通常是衍自該方法之線性的研究，而且與該方法所擬應用的目的有關。
- 在訂定的範圍內，該分析方法對於標的分析物的含量測定結果可呈現適當的線性、準確度及精密度。

㈣準確度的研究：含量測定

- 分析方法之準確度必須能適用於該分析方法之適用濃度範圍。
- 1. 含量測定
- (1)原料藥有若干種方法可用於測定準確度：
  - ①將分析方法應用於已知純度的標的分析物(例如對照品)。
  - ②分別以探討中的分析方法與以另一種已具備所得的分析結果予以比較(參閱三、㈠2)。
  - ③當精密度、線性及專一性都已確立後，據而推論準確度。

本資料非經許可不得翻印

㈣準確度的研究：雜質(定量試驗)

- 2. 雜質(定量試驗)
  - 評估準確度時，應以在一檢品(原料/成品)中加入已知量之雜質為準，在不可能取得某些雜質及/或分解物之樣品時，可用其他方法(參閱三、㈠2)所得的結果分析比較；原料藥的回應因子(response factor)可供使用。
  - 個別雜質或總雜質與主要標的分析物之間的關係，如重量比率或面積百分率等，其決定方法應明確。

29

準確度的的研究：數據

- 3. 數據之提報
  - 研判分析方法之準確度時，應以能涵蓋適用濃度範圍全域之濃度三個或三個以上，須至少有九個測定值(如3個濃度各重複3次)。
  - 作準確度報告時，應以加入於檢品中之已知量之標的分析物之回收百分率值為準；也可用測定值之平均值與真值間之差值，再伴以一信賴區間值。

30

本資料非經許可不得翻印

㈤精密度的研究：可重複性

- 含量測定法及雜質含量測定時之確效事宜，尚包括精密度之研究。
- 1. 可重複性：可重複性之決定，應以下列之一條件加以評估：
  - 應以能涵蓋適用濃度範圍全域之濃度三個或三個以上，須至少有九個測定值(如3個濃度各重複3次)。
  - 在正常操作濃度之100%處，至少作6個測定。

㈤精密度的研究：中間精密度

- 2. 中間精密度
  - 分析方法之中間精密度之標準，依該方法所擬使用的目的而定。
  - 研究中間精密度時，應建立隨機條件對分析方法之精密度的影響。
  - 常用的隨機變因有分析日期、分析人員、分析設備等。研究時，不須對這些變因個別一一的研究，宜利用試驗設計方法來進行之。

本資料非經許可不得翻印

㈤精密度的研究：再現性

- 3. 再現性
  - ➢分析方法之再現性是以不同實驗室執行該方法，所得之結果來評估的。
  - ➢當要將分析方法予以標準化時，例如將分析方法納入藥典時，應考量該方法之再現性。有關再現性之數據並不是批准一藥品上市所必要的文件。

精密度的的研究：數據

- 4. 數據之提報
  - ➢對於所研究之各種類型的精密度，應提報其標準差、相對標準差(變異係數)與信賴區間。

本資料非經許可不得翻印

㈥最低檢測濃度(DL)的研究：目視法

- 要決定分析方法之最低檢測濃度，可以用幾種不同的方法來處理。依其分析方法是儀器性或非儀器性而定。除了下列方法以外，也可以採用其他的做法。
- (1)以目視評估法為基礎
  - 目視評估法可以用在非儀器分析法上，但也可以使用於儀器分析法中。
  - 決定最低檢測濃度時，取已知標的分析物濃度的檢品分析，**建立標的分析物能被可靠的檢測出時之最低濃度。**

最低檢測濃度(DL)的研究：訊噪比

- (2)以訊噪比為基礎
  - 這種做法只能適用於顯現有基線雜訊的分析方法上。
  - 要決定訊噪比時，分別測定空白檢品與若干含有已知量標的分析物之低濃度檢品，再以標的分析物能被可靠的檢測出來的濃度作為最低定量濃度。
  - 通常以訊噪比為**3：1或2：1時之濃度，作為最低檢測濃度值之估計值。**

本資料非經許可不得翻印

最低檢測濃度(DL)的研究：檢量線法

- (3)以回應值的標準差與斜率為基礎最低檢測濃度(DL)可以用下式表示：
- DL=3.3σ/S (式1)
- 式中σ為回應值的標準差，S為檢量線之斜率。
- 斜率S可以從標的分析物的檢量線求得。

檢量線回應值的標準差

- 回應值標準差(σ)的值可由下列幾種方法求得。
- (1)以空白試驗的回應值標準差為基礎
  - ➢分析時，量測適當數目的空白檢品之背景回應，再計算此等回應的標準差。
- (2)以檢量線為準
  - ➢用於此種研究之檢量線，應利用標的分析物濃度在DL範圍內之已知濃度檢品溶液行之。線性迴歸所得之直線之殘餘標準差或迴歸線在y-軸之截距的標準差，可當作式1中之標準差值。

本資料非經許可不得翻印

最低檢測濃度(DL)的研究：數據

- 最低檢測濃度與用來測定最低檢測濃度所使用的方法，應列入報告之中。
- 如果DL係依據目視法或訊噪比法求得，則附相關層析圖作為合理解釋應可考慮被接受。
- 當最低檢測濃度的估計值是由計算法或外插法求得時，可隨後再配製若干接近最低檢測濃度或在最低檢測濃度處之已知濃度檢品並分析之，以此確效DL值之合理性。

㈦最低定量濃度(QL)的研究：目視法

- 要決定分析方法之最低定量濃度，可以用幾種不同的方法來處理。依其分析方法是儀器性或非儀器性而定。除了下列方法以外，也可以採用其他的做法。
- (1) 以目視評估法為基礎
  - 目視評估法可以用在非儀器分析法上，但也可以使用於儀器分析法中。
  - 決定最低檢測濃度時，取已知標的分析物濃度的檢品分析，建立對標的分析物作定量分析時，能有適當準確度與精密度之最低濃度。

本資料非經許可不得翻印

㈦最低定量濃度(QL)的研究

- (2)以訊噪比為基礎
  - 這種做法只能適用於顯現有基線雜訊的分析方法上。
  - 要決定訊噪比時，分別測定空白檢品與若干含有已知量標的分析物之低濃度檢品，在以標的分析物能被可靠的檢測出來的濃度作為最低定量濃度。**通常以訊噪比為10：1時之濃度作為最低定量濃度值之估計值。**
- (3)以回應值的標準差與斜率為基礎
  - 最低定量濃度(QL)可以用下式表示： **QL= 10σ/S (式2)**
  - 式中σ為回應值的標準差，S為檢量線之斜率
  - 斜率 S 可以從標的分析物的檢量線求得。

檢量線回應值的標準差

- σ 的式中值可由下列幾種方法求得。
- (1)利用空白試驗之回應值之標準差
  - 分析時，量測適當數目的空白檢品之背景回應值，再計算此等回應值的標準差。
- (2)以檢量線為準
  - 用於此種研究之檢量線，應利用標的分析物濃度在QL範圍內之已知濃度檢品溶液行之。
  - **線性迴歸所得之直線之殘差標準差**或**迴歸線在y-軸之截距的標準差，可當作式 2 中之標準差值。**

本資料非經許可不得翻印

利用EXCEL 增益集的統計工具
可由迴歸線來計算LOD/LOQ ….

Y = a +bx = 18371.98+120153.7X

X	Y
15	1840473
20	2405063
25	3019471
40	4811242
50	6038665

截距	18371.98	sigma =	20515.63
斜率	120153.7	slope =	120153.7
摘要輸出		LOD ≒ 3.3 σ/slope =	0.56
		LOQ ≒10 σ/slope =	1.71

迴歸統計	
R 的倍數	0.999959
R 平方	0.999918
調整的 R 平方	0.999891
標準誤	18285.32
觀察值個數	5

相關係數（直線性）

資料合適性

ANOVA

	自由度	SS	MS	F	顯著值
迴歸	1	1.23E+13	1.23E+13	36701.88	3.1361E-07
殘差	3	1E+09	3.34E+08		
總和	4	1.23E+13			

	係數	標準誤	t 統計	P-值	下限 95%	上限 95%
截距	18371.98	20515.63	0.895511	0.436501	-46917.917	83661.87
X 變數 1	120153.7	627.1811	191.5773	3.14E-07	118157.724	122149.7

㈦最低定量濃度之研究：數據

- 最低定量濃度與用來測定最低定量濃度所使用的方法，應列入報告之中。
- 得到最低定量濃度的估計值後，應隨後配製若干接近最低定量濃度或在最低定量濃度處之已知濃度檢品並分析之，以此確效QL值之合理性。

本資料非經許可不得翻印

(八)耐變性的研究

- 在分析方法之開發階段中，應考慮是否要評估該方法之耐變性，評估內容則與方法本身的類型有關。
- 分析方法之耐變性必須能顯示出方法參數有變異時，分析結果仍具可靠性。
- 如果分析條件有變異而量測結果容易受到影響時，則分析條件必須加以適當的控制，或將注意事項列入分析方法的陳述中。
- 對於分析方法之耐變性評估，乃是建立一系列有關該方法的系統適用性參數(例如：解析度試驗)，以確保每次使用該方法時，都能維持其有效性。

有關影響耐變性的變異之常見實例

- ①分析用溶液的安定性。
- ②抽取所用的時間。
- 在液相層析法上，有關變異的常見實例有：
  ①在移動相中pH變化所造成的影響。
  ②在移動相組成的變異所造成的影響。
  ③不同的管柱(不同批號及/或供應者)。
  ④溫度。
  ⑤流速。
- 在氣相層析法上，有關變異的常見實例有：
  ①不同的管柱(不同批號及/或供應者)。
  ②溫度
  ③流速

本資料非經許可不得翻印

㈨系統適用性

- 系統適用性試驗是許多分析方法的一個不可或缺的部份。此等試驗之觀念基礎為分析用之設備、電子工學事宜、分析操作以及供分析的檢品等，共同構成分析系統之整體，評估時，以此作整體評估對於一個特定的方法，所須之系統適用性試驗之參數，與所要確效之方法的類型有關。進一步的資料請參見有關之藥典。
- 【註】參閱"Impurities in New Drug Substances，中之"Reporting Impurity Content of Batches" 項，及"Impurities in New Drug Products"，中之"Reporting Degradation Products Content of Batches"項。

中華藥典

(3069)分析方法轉移指引

本資料非經許可不得翻印

(3069)分析方法轉移指引

- 輔助性材料(ancillary material)、中間物及/或原料與產品的規格測定，對最終成品製劑的品質非常重要分析方法轉移(transfer of analytical procedures， TAP)也稱為方法轉移，是一套文件化的方法，證明一接收方(receiving unit)實驗室有資格使用另一轉出方(transferring unit)實驗室所建立的分析測試方法，並確保接收方有如同預期之執行此轉移的分析方法之知識及能力。

一、分析方法轉移類型：比較試驗

- (1)比較試驗
  - ➢比較試驗需要轉出方及接收方雙方分別分析預定數目之同批次檢品。也有其他方法，例如接收方在摻有不純物的檢品中之不純物回收率符合預定之允收標準，此類試驗應根據已核可之轉移計畫書進行，該計畫書中需載明方法細節、待使用的檢品。
  - ➢預定之允收標準，包含可接受的變異性在內。必須符合預定之允收標準才能確保接收方有資格執行此方法。

本資料非經許可不得翻印

一、分析方法轉移類型：共同確效

- (2)兩個或兩個以上實驗室間的共同確效
  - 執行分析方法確效的實驗室具有執行該方法的資格。轉出方可讓接收方參與實驗室間的共同確效，即將接收方納入確效團隊的一部分，從而獲得再現性評估之數據。此評估應依已核可之轉移或確效計畫書執行，該計畫書中需載明方法細節，待使用的檢品，與預訂之允收標準。可參考分析方法確效指引(通則3068) ，或國際醫藥法規協和會(International Conference on Harmonization， ICH)規定。

一、分析方法轉移類型：再確效

- (3)再確效(Revalidation)
  - 進行再確效或部分再確效，也是另一種對已確效分析方法轉移的可接受方式。

本資料非經許可不得翻印

一、分析方法轉移類型：轉移豁免

- (4)轉移豁免
  - 某些情況，可能不需執行傳統的分析方法轉移。即接收方不需要比較及得到實驗室間的比較試驗數據，即可視為有資格使用此分析方法。例如：
    - ①新產品的組成與現有產品相當及/或活性成分的濃度與現有產品相似，且接收方已有該等分析之經驗。
    - ②要轉移的分析方法已收載於中華藥典且轉出方未更改其方法，但需確認方法之適用性。確認方法詳見藥典分析方法確認一文。
    - ③要轉移的分析方法與現有的分析方法相同或非常相似。
    - ④負責產品開發、確效，或例行分析之人員由轉出方轉移到接收方。
  - 符合轉移豁免，接收方應記錄並詳細解釋理由。

二、分析方法轉移之建議事項(1)

- 為順利進行分析方法轉移，應考慮數個相互關聯的要素。適時的及作為部分之預轉移活動，轉出方應提供接收方人員訓練，或是由接收方預先執行欲轉移之方法，找出在簽署分析方法轉移前可能需要解決的問題。訓練應文件化。
- 轉出方，通常是研發部門，負責提供分析方法、對照標準品、確效報告及任何必要文件，並在轉移期間提供接收方所需的訓練及協助。
- 接收方可以是品管部門或公司內其他部門，抑或是另一公司諸如委託研究機構。接收方須提供合格的人員或在轉移前對人員進行適當訓練，確保設施及儀器必要時已適當校正及驗證，並確認實驗室系統符合相關法規及內部一般實驗室方法。

本資料非經許可不得翻印

二、分析方法轉移之建議事項(2)

- 轉出方及接收方雙方應比較並討論相關數據及任何與計畫書不同的偏差，並依此對於最終報告與分析方法做任何必要的修正或更新，以提高分析方法在轉移後之再現性。
- 轉移可使用單一批次檢品，因分析方法轉移的目的與製程並不相關，而是在接收方之分析方法執行能力的評估。

三、預先核准之方法轉移計畫書

- 在執行分析方法轉移前，一份經妥善設計的計畫書需經不斷討論，且得到雙方認可，並書面化。
- 該計畫書陳述各方間之共識，顯示出預定執行的策略，文件應包括各方之要求與責任，計畫書建議包含：目的、範圍、轉出方與接收方的職責、使用之材料與儀器分析方法、實驗設計，及此轉移中所有相關試驗及/或方法之允收標準。
- 根據確效數據及方法上的知識，轉移計畫書中應識別要評估之專一分析能力特性，以及用於評估轉移成功與否的分析方法。

本資料非經許可不得翻印

轉移允收標準

- 轉移允收標準係根據方法成效、安定性試驗及放行結果之歷史數據訂定，並應儘可能納入所有試驗機構產生數據之可比性標準。
- 這些標準可依統計原理，根據平均值及設定範圍間的差異來制定，並要評估其變異性，例如各機構採百分數表示之相對標準(percent relative standard deviation， % RSD)，特別是對於接收方中間精密度的相對標準差，及/或以統計方法比較含量測定與均一度試驗之平均值。
- 當精密度不佳時(如在雜質試驗中之微量不純物檢測)，亦可使用簡單的描述方式。

影響偏差的可能因素

- 實驗室應對任何未納入的分析能力提供適當的理論基礎，也應說明使用之材料、對照標準品、檢品、儀器及儀器參數。
- 對於過期、劣化或添加的檢品應小心選擇並加以評估，以鑑別任何可能會與檢品製備設備間之差異有關的潛在問題，並評估其對於市售產品會造成的影響轉移計畫書中之章節可包括報告表單格式，以確保並提高不同實驗室間結果紀錄之一致性。亦應包含曾隨分析結果附加之資訊，如檢品層析圖、光譜之結果，以及發生偏差時所附加的資訊。
- 計畫書亦應說明當結果偏離允收標準時之處理方式。在取得更多附加資訊前，若因結果不符合允收標準而需對轉移計畫書進行任何變更，均須先經核准。

本資料非經許可不得翻印

四、分析方法

- 分析方法應寫成書面文件，提供足夠的細節並有明確說明，使受過訓練的分析人員可順利執行。
- 轉移方及接受方間應舉行轉移前會議，以助於釐清轉移過程中之任何議題，並解決關於轉移過程的相關問題。若有完整或部分之確效數據，應連同進行試驗之技術細提供予接受方，某些情況下，轉移過程中若有轉移方原始開發或確效人員參與會很有幫助。
- 在轉移液相或氣相層析法時要註明進樣順序及重複次數。在溶離度試驗時，進行試驗的檢品數量也需明定。

五、方法轉移報告

- 當分析方法轉移完成之後，接收方應撰寫轉移報告，其中包括轉移結果及是否符合標準，及接收方是否有能力進行分析之結論。若有任何的偏差必須完整記錄並說明原由。若符合允收標準之規定，則可稱此分析方法轉移成功，且接收方有資格使用此方法。若不符合允收標準之規定，除非採取其他有效的補救措施使其符合允收標準，否則此分析方法轉移視為未完成。如能對此方法轉移進行調查，或可為補救措施之指引。依分析方法之不同，這些補救措施可以包括對人員進行更進一步的訓練及對更複雜作法加以詳細說明。

本資料非經許可不得翻印

中華藥典
(3070) 藥典分析方法確認指引

(3070) 藥典分析方法確認指引

- 本文主要目的係提供確認首次操作藥典方法的一般資訊，以期利用現有人員、設備及試劑，即能產生可接受結果，而非用於已成功建立之實驗室方法的回溯性應用。
- 採用藥典分析方法的操作人員毋需在實驗室首次使用該方法時進行確效，但應以文件記錄該方法在實際狀況下是否適用。本文並未涵蓋微生物試驗法之確認程序，可參考藥典中「非無菌產品微生物檢驗：(一)微生物計數法」(通則7007.1)「非無菌產品微生物檢驗：(二)特定微生物檢驗法」(通則7007.2)、「無菌試驗法」(通則7001)等微生物試驗相關通則來確認微生物試驗。

本資料非經許可不得翻印

一、確認過程

- 藥典方法的確認是用來評估分析方法在實際情況下是否可達到預期目的，包括特定原料藥(drug substance)及/或藥品基質(drug product matrix)的使用。
- 操作人員應有適當之經驗、知識及訓練，以理解並能正確地執行藥典方法，確認應由該操作人員執行，使其結果足堪作為評估該方法是否能如預期般適用之依據。
- 若藥典方法確認失敗，且經諮詢專家亦未能解決問題，則該方法可能並不適用於該實驗室所測試之檢品。在此狀況下允許依據其他相關參考文獻，另行開發一替代方法並確效之。

二、確認基準要求

- 確認基準要求應根據應用的方法與材料二者之複雜度進行評估，雖然不需對此藥典方法進行完整的再確效以確認其在實際狀況下的適用性，但可針對分析方法確效指引(通則3068)表中列出之分析性能特性進行評估，作為確認，且只需對適用於該藥典分析方法之特性進行評估。
- 在評估藥典方法適用性的過程中不一定需要對所有分析性能特性實際進行實驗操作確認程序之程度與範圍，可能取決於操作人員的訓練及經驗、方法類型及相關設備或儀器、特定方法步驟，以及待測檢品。

本資料非經許可不得翻印

確認的考慮要素

- 確認應評估藥典方法是否適用於此原料藥及/或藥品基質，若可行，應考慮原料藥合成途徑、藥品製造方法，或兩者。
- 確認應包括下列要素之評估，諸如對於藥品基質中不純物或原料藥回收時的基質效應、層析條件與管柱之適用性，以及檢測器訊號反應之適當性等。
- 以確認藥典方法是否適用於原料藥或藥品之含量測定為例，專一性評估即為一關鍵參數，例如，若方法有載明，則可藉由是否符合系統適用性解析度中之要求來確認層析法可接受的專一性。

其他可能影響確認的因子

- 來自不同供應商的原料藥可能會有藥典分析方法未提及的不純物組成，而藥品中之賦形劑亦有類似情況，不同製造商所生產的賦形劑可能有很大差異，因而可能直接干擾分析方法或導致形成藥典方法未提及的不純物。
- 藥品中所含之不同賦形劑、抗氧化劑、緩衝液及容器溶出物(container extractives)也可能影響基質中原料藥的回收率。在此情況下，需要對基質的效應做更全面的評估，以證明該法對於特定原料藥或藥品的適用性。
- 其他分析性能特性，諸如檢測或定量的極限及雜質試驗的精密度評估等，亦可用於證明藥典方法在實際狀況下之適用性。

本資料非經許可不得翻印

不須確認的藥典方法

- 例行性採用的基本藥典分析方法無需確認，除非有註明該藥典方法不適合該待測檢品，前述基本藥典方法包括(但不限於)乾燥減重檢查法、熾灼殘渣檢查法、酸價等多種化學法及pH值測定等簡單儀器分析。
- 然而，在第一次應用實驗室已建立的常規方法於藥典記載之檢品時，建議仍應對新的或不同的檢品處理方式或溶液製備條件等多加留意。

國際常用規範
ICH-Q6B及EU-ATMP-GMP
對分析確效的要求

本資料非經許可不得翻印

EU-ATMP-GMP (Guidelines of 22.11.2017)

- 10.4 Validation of test methods
  - 10.48 The validation of analytical methods is intended to ensure the suitability of the analytical methods for the intended purpose. Analytical Procedures, which are either described in the European Pharmacopoeia, the pharmacopoeia of a Member State, or are linked to a product specific monograph, and are performed according to the monograph, are normally considered as validated. In such cases, the suitability of the validated test for the intended purpose **should be verified**.

EU-ATMP-GMP (Guidelines of 22.11.2017)

- 16.49 All analytical methods should be validated at the stage of marketing authorisation applications.

本資料非經許可不得翻印

EU-ATMP-GMP (Guidelines of 22.11.2017)

- **Investigational ATMPs**
- 10.50 During clinical development a gradual approach can be applied:
  - First-in-man and exploratory clinical trials: Sterility and microbial assays should be validated. In addition, other assays that are intended to ensure patient's safety should also be validated (e.g. when retroviral vectors are used, the analytical methods for testing for replication competent retrovirus should be validated).

EU-ATMP-GMP (Guidelines of 22.11.2017)

- **Investigational ATMPs**
- 10.50 During clinical development a gradual approach can be applied:
  - Throughout the clinical development, the suitability of analytical methods used to measure critical quality attributes (e.g. inactivation/removal of virus and/or other impurities of biological origin) should be established but full validation is not required. Potency assays are expected to be validated prior to pivotal clinical trials.
  - Pivotal clinical trials: Validation of analytical methods for batch release and stability testing is expected.

本資料非經許可不得翻印

ICH Q6B

- ICH-Q6B：Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products
- 2. principles for consideration

  2.2 analytical considerations

  2.2.1 Reference standards and reference materials
  - For drug applications for new molecular entities, it is unlikely that an international or national standard will be available.

2.2.1 Reference standards and reference materials

- At the time of submission, the manufacturer should have established an appropriately characterized in-house primary reference material, prepared from lot(s) representative of production and clinical materials.
- In-house working reference material(s) used in the testing of production lots should be calibrated against this primary reference material. Where an international or national standard is available and appropriate, reference materials should be calibrated against it.
- While it is desirable to use the same reference material for both biological assays and physicochemical testing, in some cases, a separate reference material may be necessary.

本資料非經許可不得翻印

2.2.1 Reference standards and reference materials

- Also, distinct reference materials for product-related substances, product-related impurities and process-related impurities, may need to be established. When appropriate, a description of the manufacture and/or purification of reference materials should be included in the application. Documentation of the characterization, storage conditions and formulation supportive of reference material(s) stability should also be provided.

2.2.2 Validation of analytical procedures

- At the time the application is submitted to the regulatory authorities, applicants should have validated the analytical procedures used in the specifications in accordance with the **ICH Harmonised Tripartite Guidelines "Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology" and "Validation of Analytical Procedures: Methodology"**, except where there are specific issues for unique tests used for analyzing biotechnological and biological products.

本資料非經許可不得翻印

『延伸閱讀』
藥品分析方法確效的主要參考文獻

① ICH-Q2(R1) : Validation of analytical procedures: text and methodology
② 中華藥典第8版通則<3068>分析方法確效指引
③ USP <1225>Validation of compendial procedures / USP <1226> Verification of compendial procedures / USP <1058> Analytical instrument qualification
④ EMA(2012): Guideline on bioanalytical method validation
⑤ USP41<1033> : Biological Method Validation
⑥ FDA(2018) : Bioanalytical method validation
⑦ ……..

END

本資料非經許可不得翻印

新興生醫產品製造業者GMP輔導
經驗分享

宣捷生物科技股份有限公司

品保處 鄭模池 處長

2018.10.29

MERIDIGEN
宣 捷 生 物 科 技
107TPDA04037-B

簡報大綱

- 宣捷細胞生物製藥股份有限公司簡介(宣捷生技)
- 細胞治療產品UMC119-01
- 訪查經驗分享
- Q & A

本資料非經許可不得翻印

宣捷細胞生物製藥Meridigen Biotech

公司名稱	：	宣捷細胞生物製藥股份有限公司Meridigen Biotech Co., LTD
創立時間	：	May 02, 2011
公司地址	：	台北市內湖區內湖路一段68號6樓
董事長	：	宣明智先生
總經理	：	宣昶有先生
員工數	：	88(R&D : 56)
公司願景	：	以間充質幹細胞為新藥開發主軸，由成體組織(尤其以臍帶、胎盤)等醫療廢棄物中分離出間充質幹細胞，並開發成針對未滿足的醫療需求的藥物
產品	：	UMC119-01 小兒肺支氣管發育不全症(BPD)
GTP訪查	：	2018.01.11
IND許可	：	2018.04.26(台灣)、2017.12.22(US FDA)

UMC119-01治療標的BPD
BPD發生率與現行治療方法

- 出生時體重低於1,000公克的早產兒，約30-50%會發生BPD，是早產兒發生率最高的肺部疾病
- **BPD國際發生率：**全球約160萬人/年、美國約1-1.5萬人/年、臺灣約800-1,000人/年；**在美國患病一年內死亡率高達10-15%，34% 患者成年後仍有呼吸道疾病、智力低下、腦癱、聾啞等中度以上後遺症**
- **醫療花費：**據NIH研究指出，**美國每年約花費24億美元照顧BPD早產兒**
- **現階段治療方式只能緩解症狀，無法治癒BPD**

現階段BPD病患處理方式 (症狀控制)：

1) 呼吸器治療
2) 最適氧氣治療
3) 出生後類固醇治療
4) 產前類固醇治療
5) 維生素A
6) 肺表面活性劑

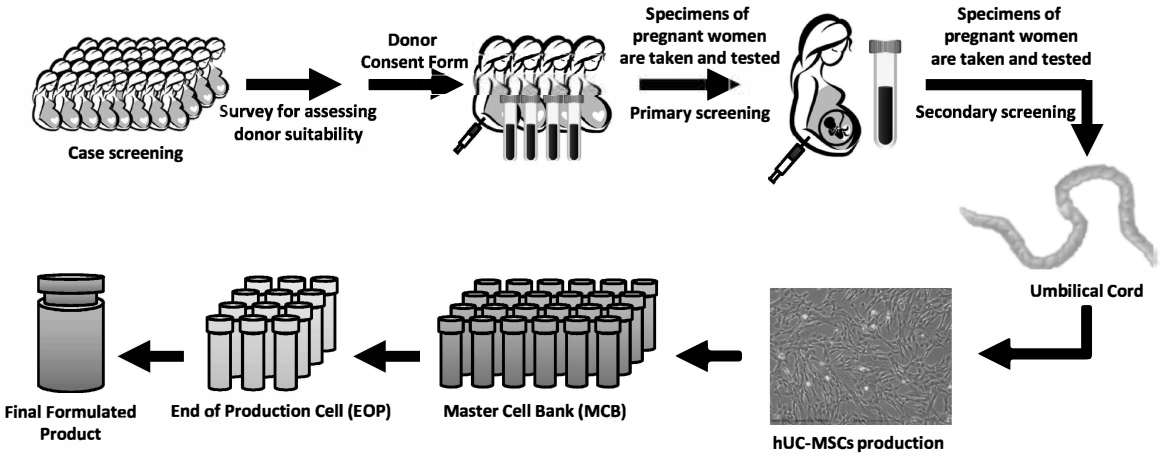
資料來源: 1. PNAS 2013, 110(35): 14384-14389； CHEST 2012; 141(6):1554–1567；Lancet (2012), 379(9832), 2162-2172；Can Respir J (2012), 19(4):255-260； Development Medicine & Child Neurology 2008, 50: 51-57

本資料非經許可不得翻印

異體移植細胞治療產品法規依據

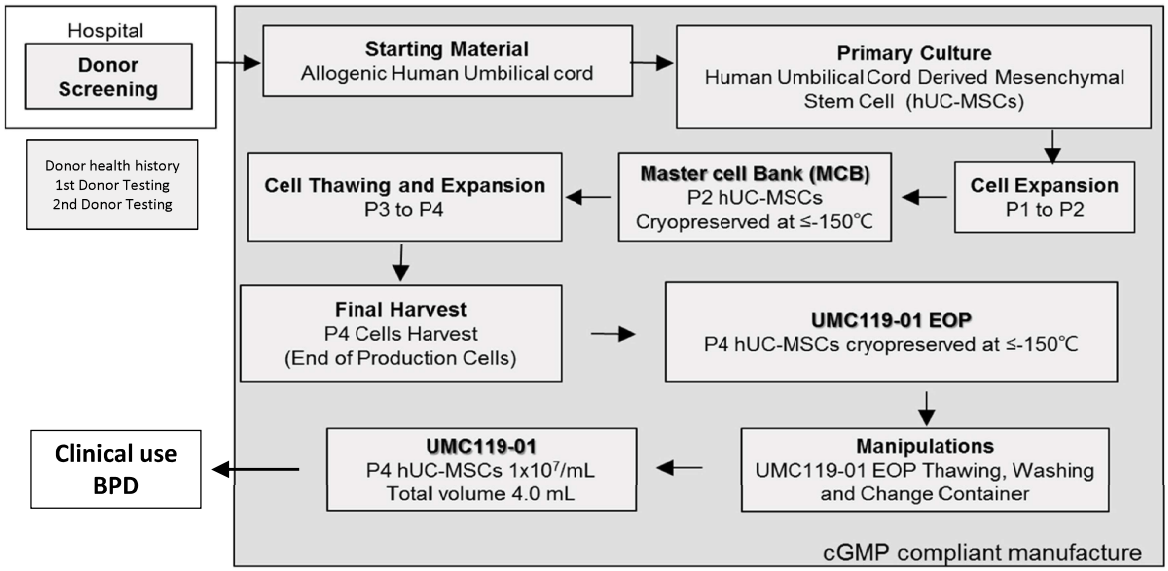
- **捐贈者合適性判定Donor Eligibility Determination, Screening and Testing**
  - Eligibility determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-based Products US FDA, 2007
  - 人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準，2015.10版本
  - Institutional Review Board (IRB) 成大(IRB No.: A-BR-104-045)收集適合的臍帶
- **化學製造管制Chemistry, Manufacturing, and Control of hUC-MSCs**
  - Follow the acts of Good Human Organ, Tissue and Cell Practice, Regulations for Good Clinical Practice of Cell Therapy Products, Regulations for Registration of Cell Therapy Products and Pharmaceutical Good Manufacturing Practice Regulations (US FDA/Taiwan FDA)
  - 人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準，中華民國一零三年九月十七日
  - 人體細胞組織優良操作規範，中華民國九十一年十二月十三日

臍帶篩選與幹細胞製造流程

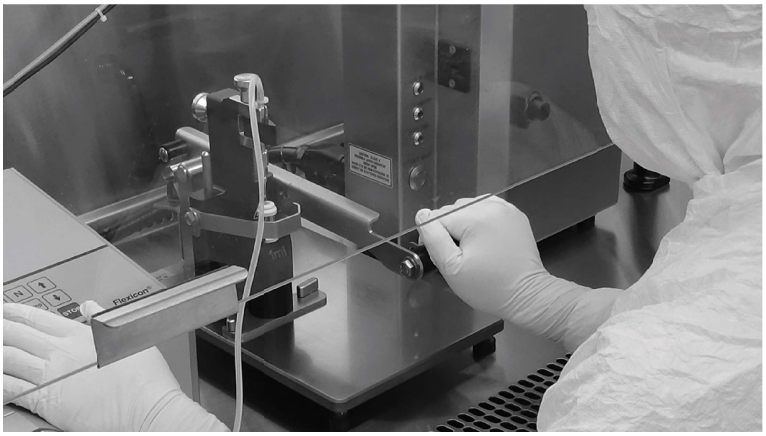


本資料非經許可不得翻印

UMC119-01 製造程序



Aseptic Fill Finish



Sterile filling / Sealing / Capping

本資料非經許可不得翻印

The QC Items of hUC-MSCs

Eligibility Screening for Donors (NCKUH)		The IPC and Lot Releasing Items			
Specimen (Serum、Urine and Pap smear)		P2 MCB		P4 EOP	UMC119-01
1st stage (35-37 wks)	2nd stage (40 wks)				
1. CMV	1. CMV	**1. % Viability**	18. HIV type 2	**1. % Viability**	**1. % Viability**
2. HCV	2. HCV	**2. Tri-lineage**	19. HAV	**2. Tri-lineage**	**2. Residual DMSO**
3. HBV	3. HBV	**3. mycoplasma**	20. HBV	**3. Mycoplasma**	**3. Cell number (Dose)**
4. HIV Type 1	4. HIV Type-1	**4. Identification by CD Marker**	21. HCV	**4. CD Marker**	**4. Fast diagnosis - sterility (Gram stain)**
5. HIV Type 2	5. HIV Type-2	**5. Purity indicated by CD marker**	22. HTLV-1	**5. Purity indicated by CD marker**	5. Sterility
6. HTLV-1	6. HTLV-1	**6. Growth kinetic**	23. HTLV-2	**6. Growth kinetic**	
7. HTLV-2	7. HTLV-2	**7. HHV-6**	24. EBV	**7. Morphology**	
8. Syphilis	8. Syphilis	**8. HHV-7**	25. Human adenovirus	**8. Cell numbers (Dose)**	
	9. Gonorrhea	**9. HHV-8**	26. Parvovirus B19	**9. Residual TrypLE**	
	10. Chlamydia	**10. CMV**	27. *in vitro* adventitious agent test	**10. Residual Endotoxin**	
	11. Parvovirus B19	**11. Residual gentamicin**	*28. in vivo* adventitious agent test	**11. Residual bFGF**	
	12. EBV	**12. Residual collagenase**	29. Bovine virus	**12. Residual FBS**	
	13. HAV	**13. Tumorigenesity**	30. Mycoplasma (indicated cells)	*18. in vitro* adventitious agent test	
	14. Human adenovirus	**14. Morphology**	31. Genotype	19. Bovine virus	
	15. HHV-6	**15. Cell numbers (Dose)**	32. Karyotype	20. Mycoplasma (indicated cells)	
	16. HHV-7	**16. % confluence**	33. Sterility	21. Genotype	
	17. HHV-8	17. HIV type 1		22. Karyotype	
Black: outsource, Red: in house				23. Sterility	

新興生醫產品製造業者 GMP輔導方案

- 委託單位：衛生福利部食品藥物管理署
- 執行單位：社團法人無菌製劑協會
- 輔導標準：我國現行西藥藥品優良製造規範
- 執行方式：赴廠輔導以一天為原則，輔導範圍以細胞處理、儲存等製程階段及前述作業內容所使用之廠房設施與設備。

本資料非經許可不得翻印

GMP輔導流程

- 2018.09.27訪查行程

時間	行程
09:30-10:10	公司簡報
10:10-12:00	廠區實地訪查
12:00-13:00	午餐&休息
13:00-15:00	文件檢視
15:00- 16:30	諮詢及建議
16:30	輔導結束

專家建議-生產

- 穿衣流程需有洗手之步驟與標語標示，目前以乾洗手仍不夠，可搭配洗手乳清潔雙手。
- 準備室出入口(Rm716) 須加裝更衣鏡。
- B級區使用的Rack在製程結束應淨空。
- 製程確效應做製程模擬充填，包括人員、作業、環境應和製程操作一樣，應每年做一次，EC GMP有定義，製程模擬應要有SOP。
- BSC煙流型態測試頻率建議半年一次，除了做靜態測試外應做動態測試。

本資料非經許可不得翻印

專家建議-生產

- 若同時進行不同產程的情況下，建議每批製程使用物料設置該批次物料待用區及標示。
- 整個批次完成後送到QA前，生產主管要做整個批次的總回顧審查，出立COC證明書及陳述(如:生產過程無偏差或生產過程偏差但品質無影響)。

專家建議-倉儲

- 待驗區需實體隔離。
- 物料標示太小。
- 倉庫門底須加裝膠條防止蟲害。
- 蟑螂屋放置位置須標示。
- 需增加收貨驗收區。
- 細胞庫須異地儲存。

本資料非經許可不得翻印

專家建議-品質管制

- 須將製程用與檢驗用廠區用到的關鍵名詞定義要和GMP相同(在ATMP GMP有定義)，建議藥品GMP用到的名詞與公司文件的中英文名詞需一致化，將來會有利於查廠。例如EOP的名詞定義。建議做張不同法規間的名詞對照表，可不須變更SOP已經制定的內容。
- Retention samples(留存樣品)的留樣是為了市面上產品有問題時，用來確認外觀包裝。Reference sample(對照樣品)的留樣是為了確認產品的品質屬性，用來證明產品沒有問題，最終產品(因效期短)是否留樣，可考慮留多餘樣品的目的是什麼，ATMP GMP對留樣的敍述沒有GMP藥品留樣嚴格，可依風險評估來考量。
- 檢驗樣品運送的過程中考慮是否會對檢測結果造成污染的風險，於SOP明確規範，運送時應由運送人員和見證人員共同執行。

專家建議-委託檢驗

- 委託檢驗項目太多，建議盡量回收，對委託檢驗單位執行訪查，了解是否符合相關法規，另要求品質保證資料、出具確效資料，並要求提出檢驗過的紀錄、所依循的法規(哪一個國家的法規、版本)、是否已達數據完整性。簽約時，了解權利與義務關係，釐清責任。經過實際訪查後，建議要有出具正式版稽核/審查報告。
- 關鍵性的檢驗項目自行檢測。

本資料非經許可不得翻印

專家建議-品質管理

- TFDA 2017年9月28日公告「西藥藥品優良製造規範(第一部)」應建立品質手冊。
- NDA前應建立品質風險管理與超標結果(OOS)的 SOP。
- 關鍵人員的職責包括生產主管、品質管制主管在GMP有定義，要確認SOP有沒有定義到，最高管理者的權責在SOP和SMF也必須定義。
- 產品品質評估(PQR)SOP定義為評估經許可的上市產品，若已開始執行臨床試驗，建議執行評估，針對有數字的製程參數做趨勢分析。

MERIDIGEN 宣捷生物科技
107TPDA04037-B

專家建議-文件

- 儀器設備使用需求文件(URS)由廠商針對個別關鍵項目簽名，公司人員要個別確認。
- URS應定期做文件審查，檢查DQ是否符合現行法規規範及使用者需求。
- 儀器設備3Q驗證報告建議以摘要報告的方來條列敍述執行的項目及結果，可用表格化的方來呈現較易清楚。

本資料非經許可不得翻印

GMP相關議題回答

- 環境檢測頻率的建議？
  - 作業時一定要監測動態，包括作業經過的房間，靜態監控因不會直接影響產品，頻率可依趨勢分析自行評估，法規沒有特別規定。

GMP相關議題回答

- 目前製程與製程培容器皆為一次使用，與產品直接接觸且重複使用只有處理組織之器械，若要進行清潔確效是否只要針對組織處理器械進行即可？
  - 與產品接觸且重複使用器械應做清潔確效，另外，藥典有規定，器材要考慮到是否會污染產品，一次性的材質可能會污染產品，譬如說是否會釋放出有毒物質。可參考法規上關於Biocompatibility的章節。
  - 建議廠區可尋找一次使用的組織處理器械，可免除做清潔確效。

本資料非經許可不得翻印

GMP相關議題回答

- 現行細胞產品製造使用之試劑，大多為研究用等級，廠區目前驗收是依據CoA，若需進行檢驗，應測試的檢驗項目有哪些，檢驗頻率如何設定？
  - 原料的選擇，藥典等級為第一優先，並參考SDS優先確認其毒性，其次是致癌性， 同時參考相關文獻。
  - 原料檢驗項目，除了CoA驗收之外須制訂廠規檢驗部份，檢驗規格內容可參照藥典有無特別規範，有關功能和安全性的部份不能少，頻率應每次進貨都要檢驗，非關鍵性的測試項目來3批後可減免。
  - 品管用的試劑需買可提供CoA的產品，依收到CoA確認即可。

MERIDIGEN 宣捷生物科技
107TPDA04037-B

謝謝聆聽
敬請指教

本資料非經許可不得翻印