

108 年度細胞製備場所法規符合性提升及 GTP 稽查員訓練計畫

## CPU 法規符合性重點教育訓練（一）

講師： 周思丞 副稽查員 食品藥物管理署

張立勳 經理 長聖國際生技股份有限公司

吳怡萍 專案經理 沛誼生醫事業股份有限公司

主辦單位： 衛生福利部食品藥物管理署

承辦單位： 社團法人台灣生醫品質保證協會

日 期： 109 年 6 月 11 日（四）

# 目 錄

|                            |             |
|----------------------------|-------------|
| 周思丞 副稽查員                   |             |
| <b>CPU 管理現況及常見缺失</b>       | ..... 1-18  |
| 張立勳 經理                     |             |
| <b>CPU 之 GTP 申請及查核經驗分享</b> | ..... 19-40 |
| 吳怡萍 專案經理                   |             |
| <b>供應商及委外廠商的評估與管理</b>      | ..... 41-50 |

# CPU 法規符合性重點教育訓練課程-場次一 議程

〔主題〕 CPU 法規符合性重點教育訓練 (場次一)

〔日期〕 109 年 6 月 11 日 (四) 14:00 - 17:00

| 時 間           | 講 題                 | 講 師          |
|---------------|---------------------|--------------|
| 13:30 – 14:00 | 報到/課前測驗             |              |
| 14:00 – 14:10 | 計畫主持人致詞             |              |
| 14:10 – 14:20 | 課程進行方式解說及注意事項提醒     |              |
| 14:20– 15:10  | CPU 管理現況及常見缺失       | 食藥署 周思丞副稽查員  |
| 15:10 – 16:00 | CPU 之 GTP 申請及查核經驗分享 | 長聖生技 張立經理    |
| 16:00 – 16:50 | 供應商及委外廠商的評估與管理      | 沛誼生醫 吳怡萍專案經理 |
| 16:50 – 17:00 | 主持人總結、課後測驗提醒        |              |

# 講師簡歷

周思丞 副稽查員

|                 |      |
|-----------------|------|
| 現職              |      |
| 單位              | 職稱   |
| 食品藥物管理署 品質監督管理組 | 副稽查員 |
| 學歷              |      |
| 學校              | 學位   |
| 國立成功大學生物科技研究所   | 碩士   |
| 經歷              |      |
| 單位              | 職稱   |
| 食品藥物管理署 品質監督管理組 | 副稽查員 |

## 張立勳 經理

| 現職                |         |
|-------------------|---------|
| 單位                | 職稱      |
| 長聖國際生技股份有限公司      | 品質管理部經理 |
| 學歷                |         |
| 學校                | 學位      |
| 清華大學分子醫學研究所       | 博士      |
| 經歷                |         |
| 單位                | 職稱      |
| 國家衛生研究院醫學工程研究組    | 博士後研究員  |
| 國家衛生研究院細胞與系統醫學研究所 | 博士後研究員  |
| 台灣粒線體應用技術股份有限公司   | 研發部副理   |

## 吳怡萍 專案經理

| 現職                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 單位                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 職稱   |
| 沛誼生醫事業股份有限公司                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 專案經理 |
| 學歷                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |      |
| 學校                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 學位   |
| Plant Physiology and Biochemical; Purdue University, Indiana, USA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ph.D |
| 經歷                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |      |
| 單位                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 職稱   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>● 1997-2002, Researcher, Oligo-peptide base Anti-HIV therapeutics team, Div. Clinical Virology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden</li><li>● 2002-2014, Researcher, Div. Development of Therapeutic Cell Product, Biomedical Engineering Research Laboratories, Industrial Technology Research Institute, HsinChu, Taiwan</li><li>● 2014-2018 Senior Researcher, Steminent Biotherapeutics Inc., Taipei, Taiwan</li><li>● 2019- , Project Manager, YuPro Biomedical Services Co., Taipei, Taiwan</li></ul> |      |

# **CPU 管理現況及常見缺失**

**周思丞 副稽查員**

**食品藥物管理署**

CPU法規符合性重點教育訓練課程

細胞製備場所GTP認可查核現況

衛生福利部食品藥物管理署 品質監督管理組第四科  
周思丞 副稽查員



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

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

大綱

- 背景說明（法源依據）
- 細胞製備場所GTP認可查核管理現況
- 細胞治療技術計畫申請情形
- 細胞製備場所GTP認可申請情形
- 細胞製備場所GTP符合性現況
- 困難、挑戰與未來展望

## 背景說明

- 生醫產業創新推動方案（「5+2產業創新推動方案」）
  - － 推動生醫產業發展之布局。  
未來生醫產業之類型與路線，以跨領域開發和系統整合之角度思考其策略規劃與最終效益之可能性。
  - － 發展產業生態鏈，**建構友善法規環境**。  
縮短再生醫療產品上市的期程並加強安全監控，共同建構我國**再生醫療管理制度**，促進生物製藥產業之發展。
- 歐、美及鄰近日、韓等國家均積極推動與迅速發展**細胞治療/基因治療**產品，**細胞治療**發展相對快、資源多且法規制度較完善。



3

## 「再生醫療」是什麼？

- 再生醫療主要是利用細胞、基因重建修復人體的結構或功能，或者治療和預防人類疾病，範圍包含：
  - － 「再生醫療製劑」
  - － 「再生醫療技術」
  - － 「複合性醫療器材」為維護民眾的安全、權益和用藥可近性，衛生福利部（以下簡稱衛福部）依不同屬性，訂定專法分類管理，包括**再生醫療製劑與再生醫療技術**。
- 細胞治療仍屬新興醫療技術領域，各項技術之成效，亦**待**累積相關**實證支持**。我國已開放之細胞治療技術，仍需持續追蹤其成效，並建立新治療技術之實證評估制度，以符合國際醫學發展趨勢。

4

## 細胞治療管理沿革

- 2010年前：醫事處以新醫療技術管理。
- 2010年至2018年8月：食品藥物管理署以細胞治療產品管理
- 2018年9月：產品與醫療技術雙軌並行
  - 產品由TFDA管理  
( 現行：藥事法；未來(草案)：再生醫療製劑管理條例)
  - 醫療技術由醫事司管理

藥商



醫療機構



產品與醫療技術並行



5

## 特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法

( 以下簡稱特管辦法 )

- 107 年 9 月 6 日衛部醫字第 1071665803 號令修正
  - 第二章 特定醫療技術
    - 第一節 細胞治療技術
- 108年3月6日衛部醫字第1081660965號公告
  - 申請施行細胞治療技術須知
  - 細胞治療技術申請計畫書(格式)
  - 申請細胞製備場所人體細胞組織優良操作規範認可，請參考「細胞製備場所人體細胞組織優良操作規範 ( GTP ) 認可申請注意事項」。
- 109年4月6日衛部醫字第1091661788號預告修正「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」草案
- 109年5月7日衛部醫字第1091662680號公告修正上述須知事項

部長陳時中



6

# 大綱

- 背景說明（法源依據）
- 細胞製備場所GTP認可查核管理現況
- 細胞治療技術計畫申請情形
- 細胞製備場所GTP認可申請情形
- 細胞製備場所GTP符合性現況
- 困難、挑戰與未來展望

## 特管辦法之細胞製備場所規範

### ● 第二章 特定醫療技術 第一節 細胞治療技術

#### – 第十五條：

- 醫療機構施行細胞治療技術，涉及細胞處理、培養及儲存者，應具備符合人體細胞組織優良操作相關規範之細胞製備場所，或委託符合上開規範之細胞製備場所執行。
- 前項細胞製備場所所屬機構，應檢具符合前項操作相關規定之文件、資料，向中央主管機關申請認可；
- 該機構或場所名稱、地址、專責人員或細胞治療技術項目（適應症）有新增或變更，或該場所擴建者，亦同。
- 中央主管機關為前項認可時，得核定認可有效期間。機構得於期限屆至前，申請展延。
- 中央主管機關對製備場所，得進行不定期查核。

#### – 第十九條：

醫療機構細胞製備場所經查違反人體細胞組織優良操作相關規範，且顯有損害病人權益、安全之情事，中央主管機關得停止或終止其施行細胞治療技術之全部或一部。

## 細胞製備場所GTP認可申請資格

(資料統計至109年4月30日僅供參考，實際申請資訊仍以醫事司公告資料為主)

- 已向衛生福利部申請「特管辦法」細胞治療技術計畫之細胞處理、培養及儲存者。
- 且經醫事司通知可向衛生福利部食品藥物管理署（以下簡稱食藥署）申請細胞製備場所GTP認可之細胞製備場所所屬機構。

### 細胞治療施行技術申請案之項目統計

|                                        |    |
|----------------------------------------|----|
| 自體 CD34 <sup>+</sup> selection周邊血幹細胞移植 | 1  |
| 自體免疫細胞                                 | 87 |
| 自體脂肪幹細胞移植                              | 37 |
| 自體骨髓間質幹細胞移植                            | 14 |
| 自體軟骨細胞移植                               | 5  |
| 自體纖維母細胞移植                              | 4  |
| 其他                                     | 4  |

經審查單位確認其製程穩定，不致因後續審查意見而有大更動時...

## 細胞製備場所人體細胞組織優良操作

### 規範(GTP)認可申請注意事項

申請「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」  
之細胞治療技術適用

#### 目錄

- 壹、申請GTP認可
- 貳、申請GTP認可效期展延
- 參、申請GTP認可函記載事項變更
- 附件一、細胞製備場所GTP認可申請表
- 附件二、細胞治療技術細胞製備場所基本資料
- 附件三、細胞製備場所GTP認可效期展延申請表
- 附件四、細胞製備場所認可函記載事項變更登記申請表

下載位置：

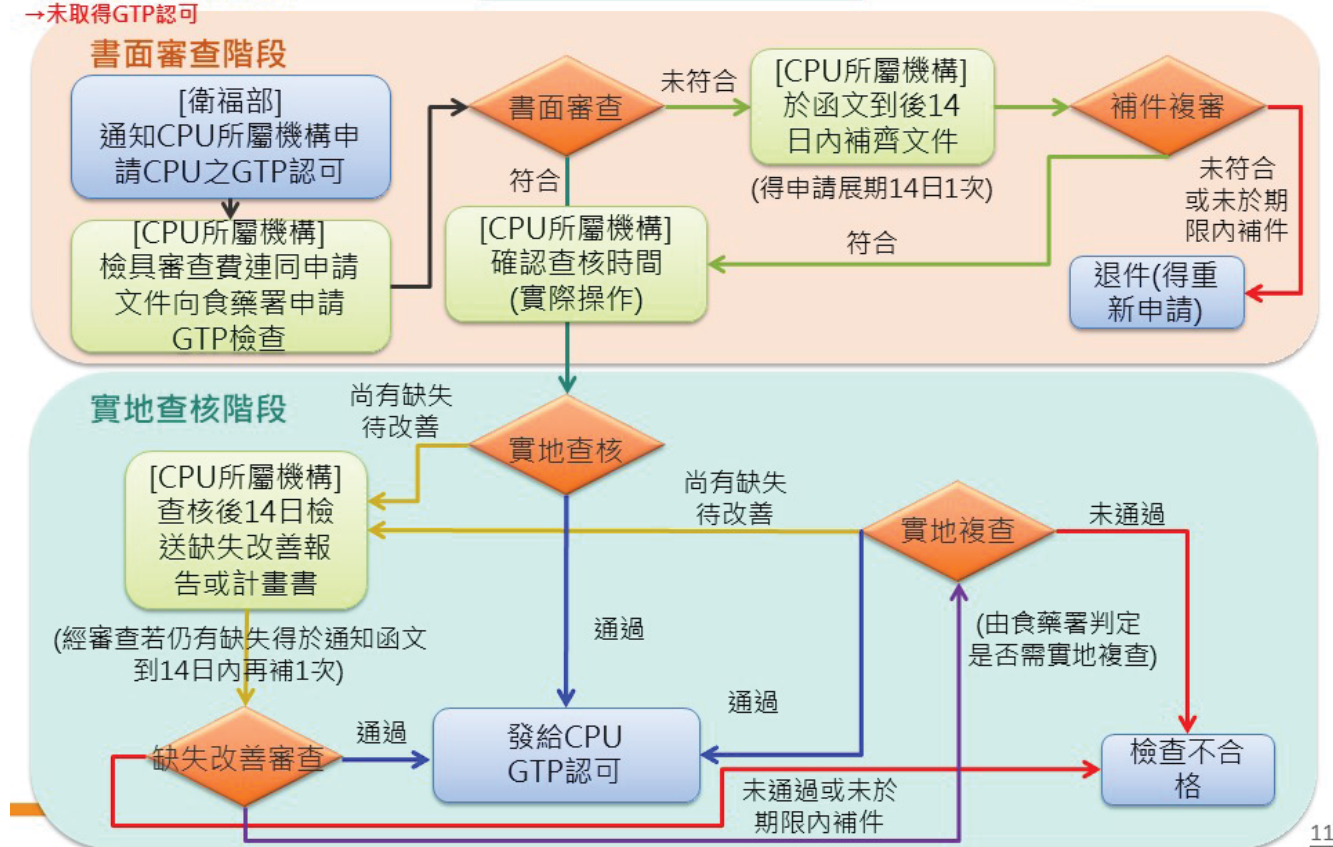
衛生福利部醫事司首頁／重點項目／生醫科技及器官捐贈／細胞治療技術  
<https://dep.mohw.gov.tw/doma/cp-4127-46643-106.html>

線條顏色說明:

- 實地查核前審查/安排
- 實地查核前資料補件/複審
- 實地查核後缺失改善與審查
- 實地複查 →取得GTP認可
- 未取得GTP認可

## CPU之GTP檢查認可詳細流程

食藥署  
GTP檢查程序



## 大綱

- 背景說明（法源依據）
- 細胞製備場所GTP認可查核管理現況
- 細胞治療技術計畫申請情形
- 細胞製備場所GTP認可申請情形
- 細胞製備場所GTP符合性現況
- 困難、挑戰與未來展望

## 細胞製備場所GTP認可申請情形

(資料統計至109年4月30日僅供參考)

- 本署共計接獲26件CPU之GTP認可申請案件，來自16家申請機構（15家為公司，1家醫療機構），包含17處細胞製備場所。

| 申請GTP認可之CPU<br>所涉及細胞治療技術項目 |   | 申請GTP認可之CPU所涉及細胞治療技術適應症 |    |
|----------------------------|---|-------------------------|----|
|                            |   | 皮下及軟組織缺損                | 2  |
| 自體免疫細胞(CIK)                | 6 | 皮膚缺陷：皺紋、凹陷及疤痕之填補及修復     | 1  |
| 自體免疫細胞(DC)                 | 4 | 血液惡性腫瘤經標準治療無效           | 1  |
| 自體免疫細胞(DC-CIK)             | 2 | 其他表面性微創技術之合併或輔助療法       | 1  |
| 自體免疫細胞(NK)                 | 2 | 退化性關節炎及膝蓋關節軟骨缺損         | 5  |
| 自體脂肪幹細胞移植                  | 6 | 第一至三期實體癌，經標準治療無效        | 2  |
| 自體骨髓間質幹細胞移植                | 3 | 實體癌第四期                  | 11 |
| 自體軟骨細胞移植                   | 1 | 慢性或滿六週未癒合之困難傷口          | 1  |
| 自體纖維母細胞移植                  | 2 | 慢性缺血腦中風                 | 1  |
|                            |   | 膝關節軟骨缺損                 | 1  |

## 細胞製備場所GTP認可情形

(資料統計至109年5月6日內容僅供參考)

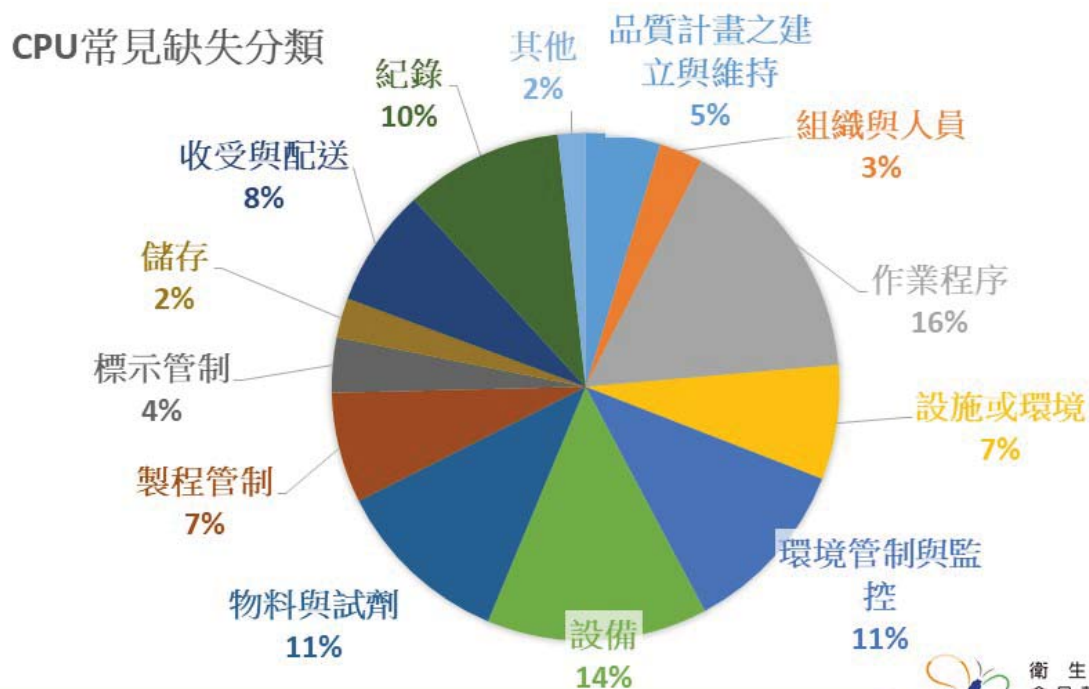
| 細胞治療項目         | 適應症              | CPU所屬機構(醫療機構)                             |
|----------------|------------------|-------------------------------------------|
| 自體免疫細胞(CIK)    | 血液惡性腫瘤經標準治療無效    | 長春藤(三總)                                   |
|                | 實體癌第四期           | 長春藤(三總/雙和/國泰/萬芳)、台灣尖端(花慈)、光麗(北醫)、瑞寶(澄清中港) |
| 自體免疫細胞(DC)     | 第一至三期實體癌，經標準治療無效 | 長聖(中國醫/亞洲/安南/高醫中和)、桃園長庚(林口長庚)             |
|                | 實體癌第四期           | 長聖(中國醫/亞洲/安南/高醫中和/光田/中國醫北港/奇美)、世福(中山醫)    |
| 自體免疫細胞(DC-CIK) | 實體癌第四期           | 長聖(中國醫)                                   |
| 自體免疫細胞(NK)     | 實體癌第四期           | 基亞(義大)                                    |
| 自體脂肪幹細胞移植      | 退化性關節炎及膝蓋關節軟骨缺損  | 艾默(亞東)、向榮(林口長庚)                           |
|                | 慢性或滿六週未癒合之困難傷口   | 訊聯(三總)                                    |
| 自體軟骨細胞移植       | 膝關節軟骨缺損          | 三顧(義大/高榮/北醫/花慈)                           |

## 大綱

- 背景說明（法源依據）
- 細胞製備場所GTP認可查核管理現況
- 細胞治療技術計畫申請情形
- 細胞製備場所GTP認可申請情形
- 細胞製備場所GTP符合性現況
- 困難、挑戰與未來展望

## 細胞製備場所GTP認可查核缺失統計

(資料統計至109年4月30日僅供參考)



## 細胞製備場所GTP認可查核缺失統計

(資料統計至109年4月30日僅供參考)

| 人體細胞組織優良操作規範 |     | 次數 | 百分比   | 歷來GTP訪查常見缺失 |
|--------------|-----|----|-------|-------------|
| 法規章節         | 項次  |    |       |             |
| 肆、作業程序       | 十五  | 64 | 16.1% | ✓           |
| 陸、環境管制與監控    | 十九  | 32 | 8.4%  | ✓           |
| 捌、物料與試劑      | 二十七 | 23 | 5.8%  |             |
| 柒、設備         | 二十二 | 22 | 5.5%  | ✓           |
| 玖、製程管制       | 三十  | 21 | 5.3%  |             |

### CPU常見缺失—肆、十五（16.1%）-1/3-

#### 人體細胞組織優良操作規範

##### 肆、作業程序

十五、機構應就製造人體細胞組織物之所有重要步驟，建立並維持相關作業程序。

前項程序應注意確保產品不含相關的傳染病病原、產品於製程中未受污染、產品之效用與完整性未因不當製程而受損，以避免因使用產品而增加導入、傳播及散布傳染病之風險。

第一項之程序應確保符合本規範之規定。

所有程序於實施前，應經負責人員審查並核准。所有程序，並應每年定期審查至少一次，必要時，應予修正。上開審查結果，並應製作紀錄。

第一項之程序，原則上應提供相關工作人員於工作地點查閱。

任何偏離作業程序之行為應有正當理由，且應經負責人員指示，並製作紀錄。現行之標準作業程序（例如，其他機構所製作之技術手冊等），如符合本規範之規定，機構得予採行。

作廢的程序亦應保存十年以上。

## CPU常見缺失一肆、十五 (16.1%) -2/3-

### 範例

#### □ 更衣程序(x18)：

- 進入潔淨區之更衣室未有提醒作業人員須先洗手之指示標示。
- 作業人員穿著D級區作業服進入C級區執行製程。
- 一般區域穿著之鞋(襪)與潔淨區工作鞋(套)之踩踏區域未予區隔。
- 更衣室未設有鏡子確認著裝完成之狀態。
- 未定期確認作業服是否仍適用，查核時發現無塵服已有破損情形。
- 主要作業人員穿戴之手套非無菌，操作過程有手腕皮膚裸露之情形，且伸入BSC執行無菌操作之手部包覆部分未經適當消毒及相關評估。

#### □ 作業程序文件：

- 未執行文件定期審閱或留存相關紀錄。
- 部分作業程序尚未建立。
- 部分SOP程序不完整。
- 部分SOP程序與實際作業不一致。
- 作廢文件保存年限未達10年。

## CPU常見缺失一肆、十五 (16.1%) -3/3-

### 範例

#### □ 污染風險(x18)：

- 已開封之物料未有相關管理程序。
- 主操作人員與副操作人員之工作分配不適當，造成主要作業人員多次進出BSC。
- BSC內製程用物件直接置於檯面上，或於批次作業完後，持續保留於BSC中。
- BSC內使用含插頭、電線、抽吸裝置等之電動分注器與廢液抽吸系統，惟未考量其相關配件皆係難以清消之表面。

#### □ 清潔、消毒及交叉污染防治：

- 實驗物料及人員進入BSC前使用75%酒精消毒，惟消毒時間亦未有評估。
- BSC作業結束後之清潔僅擦拭檯面，未有相關評估。
- 細胞培養使用非密閉容器，惟未考量二氧化碳培養箱之儲存配置，避免不同批次間交叉污染與混雜之風險。
- 細胞治療技術與其他作業共用設施或設備進行製程，尚未制定交叉污染之防治措施。

無菌製程考量及實際操作！！！！

## CPU常見缺失—陸、十九（8.4%）-1/2-

### 人體細胞組織優良操作規範

#### 陸、環境管制與監控

十九、當環境可能對產品之功能與完整性發生不良影響，或引起產品、設備之污染或交叉污染，或使產品意外曝露於傳染病病原，則應建立並維持有關環境管制、監控及提供適當操作環境之作業程序。該程序應視情況提供下列管制及監控機制：

- （一）溫度與濕度控制。
- （二）通風與空氣濾淨。
- （三）工作房與設備之清潔、消毒，以確保無菌操作。
- （四）無菌操作環境控制設備之維護保養。
- （五）環境中生物（organisms）之監控。

## CPU常見缺失—陸、十九（8.4%）-2/2-

### 範例

- BSC未定期執行微粒子檢測確認符合所定義之級區規格。
- 未依作業室之潔淨度進行對應檢測確認其規格符合規範。
- 成品充填作業尚未制定有關BSC內之動態環境監控規定。
- 未有定期確認作業室壓差之機制。
- 設施與設備表面清潔與消毒作業程序不適當
  - BSC內僅使用無菌酒精進行例行清潔與消毒作業
  - BSC內部表面僅規範每月執行一次清潔。
- 手套指印監測程序不適當。

## CPU常見缺失一捌、二十七（5.8%）

### 人體細胞組織優良操作規範

#### 捌、物料與試劑

二十七、機構就受領供製造人體細胞組織物使用之物料與試劑，應建立及維持其進貨作業程序，並查核其是否符合規格，且於查核完成前，不得使用。

前項規格係指與避免因產品污染、產品效用與完整性受損所致導入、傳播、散布傳染病之風險增加有關之規格。

第一項之查核得由製造機構或供應商實施。

#### 範例

- 未規劃設置倉儲待驗區及實體隔離之拒用區。
- 未有物料試劑進貨驗收紀錄，且驗收前後之物料試劑未能區辨。
- 未建立物料試劑允收規格。
- 無菌操作BSC內之75%酒精未能確保其無菌性（分裝於一般區作業室執行）。

## 大綱

- 背景說明（法源依據）
- 細胞製備場所GTP認可查核管理現況
- 細胞治療技術計畫申請情形
- 細胞製備場所GTP認可申請情形
- 細胞製備場所GTP符合性現況
- 困難、挑戰與未來展望

## 細胞製備場所GTP認可後續管理

( 請參照「細胞製備場所人體細胞組織優良操作規範(GTP)認可申請注意事項」 )

- 認可事項包含：
  - (一) 細胞製備場所所屬機構：
    - 1、名稱 \*
    - 2、地址◎
  - (二) 認可編號
  - (三) 有效期限
  - (四) 細胞製備場所：
    - 1、名稱 \*
    - 2、地址◎
    - 3、品質計畫專責人員 \*
  - (五) 細胞治療技術 \*：
    - 1、施行項目 ( 含適應症 )
    - 2、核定作業內容
    - 3、施行機構
- ◎：有門牌整編或
- \*：有未涉及細胞製品之製程及規格之變更時，應於事實發生日起30日內申請變更登記。
- 有細胞製備場所：
  - (1) 實際地點遷移
  - (2) 擴建
  - (3) 新增細胞治療技術項目
  - (4) 涉及實際作業內容之細胞治療技術施行項目 ( 含適應症 )、核定作業項目及施行機構之變更時，應重新申請細胞製備場所GTP認可。

## 細胞製備場所GTP認可後續管理

( 請參照「細胞製備場所人體細胞組織優良操作規範(GTP)認可申請注意事項」 )

- 效期屆滿前3個月，主動向本部食品藥物管理署申請展延，逾期本許可失效。
- 有停止營運規劃時，應於3個月前檢具後續處理計畫書，報本部食品藥物管理署核定。
- 經本部停止或終止其施行細胞治療技術之全部或一部，應於事實發生日起7日內主動通報本部食品藥物管理署。
- 人體細胞組織物製備作業 ( 包含品質文件、人員、儀器、設備及物料等 ) 差異比較表
- 前次實地查核至今之重大變更 ( 請標示日期及事項 )
- 細胞製備紀錄 ( 包含細胞種類、批數、包裝型態、每批包裝數及批號 )
- 預定後續之製備排程

## 細胞製備場所GTP認可後續管理現況

(資料統計至109年4月30日僅供參考)

- 截至109年4月30日，本署共執行23次CPU之GTP認可查核，其中計有7次查核為已認可之CPU後續管理。

### 細胞製備場所GTP認可後續管理實地查核統計

|                 |   |
|-----------------|---|
| 產線擴增            | 2 |
| 新增細胞治療項目        | 3 |
| 新增適應症（涉及實際作業變更） | 2 |

- 與新申請CPU之GTP認可實地查核之缺失平均數(20.6)比較，後續管理之實地查核缺失平均數為9.9，且相較之下「玖、三十」(製程管制)及「拾五、五十二」(紀錄)所占缺失比例相對提升。

## 「細胞製備場所法規符合性提升及GTP稽查員訓練計畫」

執行單位：社團法人台灣生醫品質保證協會

### 本年度計畫之課程規劃一覽表

|                                              |          |
|----------------------------------------------|----------|
| CPU Workshop                                 | 4場次      |
| (一) 作業與紀錄實際操作：如何撰寫Batch records              | 109/3/16 |
| (二) 設備管理及維護：如何執行批次間的清消及防治交叉污染                | 109/3/16 |
| (三) 物料與試劑：如何有效執行物料試劑的規劃與管理                   | 109/4/15 |
| (四) 環境管制與監控流程之缺失：如何有效執行環境監控                  | 109/4/15 |
| CPU法規符合性重點教育訓練課程                             | 2場次      |
| (場次一)                                        |          |
| CPU管理現況及常見缺失、CPU之GTP申請及查核經驗分享、供應商及委外廠商的評估與管理 | 即本次課程    |
| (場次二)                                        |          |
| 產品放行標準與檢測、無菌製程品質風險管理、無菌製程操作技巧                | 同本次課程    |

- 課程設計依據查核所見情形及缺失統計結果。
- 建議可由受訓者擔任種子教師辦理內部教育訓練。

## 賡續辦理教育訓練、輔導

( 實際計畫執行情形請以執行單位之公告為主 )

### ● 本組委託辦理GTP相關計畫一覽表

| 計畫名稱                       | 執行單位           | 執行內容<br>( 僅條列與CPU相關項目)                                                                                              |
|----------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 細胞製備場所輔導及後續追蹤指標之建置計畫       | 台灣研發型生技新藥發展協會  | <ul style="list-style-type: none"><li>• CPU輔導</li><li>• CPU從業人員參訪</li><li>• CPU產業現況調查</li><li>• 常見Q&amp;A</li></ul> |
| 精進新興生醫產品GTP符合性管理制度之研析      | 社團法人台灣生醫品質保證協會 | <ul style="list-style-type: none"><li>• GTP說明會</li><li>• GTP符合性研習會</li><li>• GTP教育訓練Workshop</li></ul>              |
| 再生醫療製劑GMP評鑑符合性管理制度之推動與趨勢研析 | 社團法人中華無菌製劑協會   | <ul style="list-style-type: none"><li>• 再生醫療製劑GMP訓練活動</li><li>• 再生醫療製劑GMP管理規範說明會</li></ul>                          |

## 挑戰



# CPU產業現況及法規符合性調查

## 國內人體細胞組織優良操作規範查核作業自評表

|            |         |
|------------|---------|
| 本欄申請機構請勿填寫 |         |
| 申請機構編號：    | 申請單位編號： |
| 收件編號：      | 承辦人員：   |

## 國內人體細胞組織優良操作規範查核作業自評表

| 編號     | 檢查項目                       | 是 | 否 | 不適用 | 說明 | 規範  |
|--------|----------------------------|---|---|-----|----|-----|
| 1.     | 是否瞭解總則                     |   |   |     |    | 壹   |
| 1.1.   | 是否瞭解本規範訂定目的                |   |   |     |    | 一   |
| 1.2.   | 是否瞭解人體細胞組織物所適用法令規定規範       |   |   |     |    | 二   |
| 1.3.   | 是否瞭解本規範所用之專用名詞定義           |   |   |     |    | 三   |
| 1.3.1. | 是否瞭解何謂「人體細胞組織物」            |   |   |     |    | (一) |
| 1.3.2. | 是否瞭解何謂「機構 (establishment)」 |   |   |     |    | (二) |
| 1.3.3. | 是否瞭解何謂「製造 (manufacture)」   |   |   |     |    | (三) |
| 1.3.4. | 是否瞭解何謂「捐贈者 (donor)」        |   |   |     |    | (四) |
| 1.3.5. | 是否瞭解何謂「接受者 (recipient)」    |   |   |     |    | (五) |
| 1.3.6. | 是否瞭解何謂「受貨人 (consignee)」    |   |   |     |    | (六) |
| 1.3.7. | 是否瞭解何謂「採集 (recovery)」      |   |   |     |    | (七) |
| 1.3.8. | 是否瞭解何謂「處理 (processing)」    |   |   |     |    | (八) |

➤ 作為未來說明會、研習營、Workshop或輔導辦理參考！

## 參考資訊

- 細胞治療技術相關資訊  
衛生福利部醫事司首頁 / 重點項目 / 生醫科技及器官捐贈 / 細胞治療技術  
<https://dep.mohw.gov.tw/doma/cp-4127-46643-106.html>
- 衛生福利部公告：預告「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」修正草案  
(公共政策網路參與平台)  
<https://join.gov.tw/policies/detail/8dd97bc7-ace6-4efd-ac38-64cdf035dc09>
- 細胞治療技術資訊專區  
<http://spmcell.cde.org.tw/Public/default.aspx>
- GTP相關資訊  
食品藥物管理署署網>業務專區>藥品>再生醫療製劑管理專區>人體細胞組織優良操作規範(GTP)及再生醫療製劑優良製造與運銷(ATMP GMP)  
<http://www.fda.gov.tw/TC/siteContent.aspx?sid=1786>

Thank you for your time and attention.

.....



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

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



# **CPU 之 GTP 申請及查核經驗分享**

**張立勳 經理**

**長聖國際生技股份有限公司**



# CPU之GTP申請及查核經驗分享

長聖國際生技 品質管理部 張立勳



- 
- 本資料為個人之經驗分享，非長聖公司之立場。
  - 本國規範之解釋與國外規範之中文註解為個人見解，僅供參考。
  - 應以主管機關之解釋為主。

## 法源

### -人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準

人類細胞治療製劑之製造方法、設施及管制措施，包括人體細胞組織提供者之篩選與檢驗、人體細胞組織物之採集、處理、貯存、標示、包裝及配送等過程應符合「人體細胞組織優良操作規範（Good Tissue Practice, GTP）」。若人類細胞治療製劑擬商品化，其製造之廠方設施、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，應符合中央衛生主管機關所訂定「藥物優良製造準則（PIC/S GMP）」或針對細胞及基因治療製劑所訂定之製造及運銷規範。

臨床試驗用人類細胞治療製劑之試驗與製程設計，必須符合前述 GTP 規範及 GMP 之精神。建議申請者應及早考量產品開發規劃，建構符合 GTP 及 GMP 規範之試驗設計與軟硬體設施。

## 法源

### -特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法

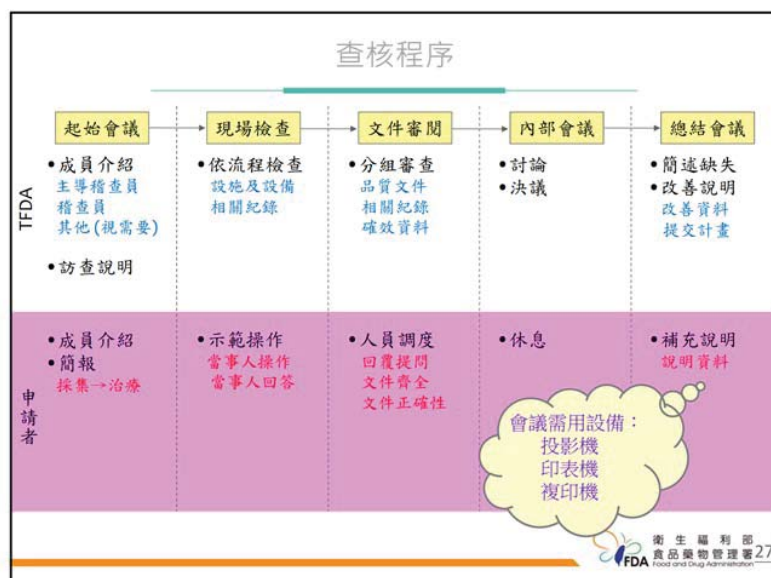
第十五條 醫療機構施行細胞治療技術，涉及細胞處理、培養及儲存者，應具備符合人體細胞組織優良操作相關規範之細胞製備場所，或委託符合上開規範之細胞製備場所執行。

前項細胞製備場所所屬機構，應檢具符合前項操作相關規定之文件、資料，向中央主管機關申請認可；該機構或場所名稱、地址、專責人員或細胞治療技術項目（適應症）有新增或變更，或該場所擴建者，亦同。

## CPU查核申請

- CPU查核申請及審查重點可參閱TFDA「細胞製備場所GTP認可申請注意事項及審查重點」
- 影片連結：<https://www.youtube.com/watch?v=4JVU6s8Hoc4>
- 檔案連結：<https://www.cde.org.tw/ReadFile/?p=Activity&n=8c5f78aa-bcdb-4c67-8627-194e82f54f80.pdf>

## CPU查核流程



- ✓ 於實際操作中查核
- ✓ TFDA監管組：進行查核
- ✓ TFDA研檢組：取樣檢驗

資料來源：細胞製備場所GTP認可申請注意事項及審查重點  
食品藥物管理署 周思丞 2019.05.29

## 建構符合GTP規範之CPU及管理系統

- 管理高層的支持並提供足夠的資源
  - 符合GTP、生物安全等規範的軟硬體設施
  - 符合GTP、生物安全等規範的品質系統
  - 其他
- ✓ 建立符合法規且可運行之品質系統

## 品質系統與GTP相符性-建立GTP條文與品質文件對照表

- 理解條文內容並檢視自身系統與GTP之相符性

| GTP章節 | 條文內容                                                                              | 對應之品質文件        | 是否滿足GTP規範 |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|
| 八、稽核  | (一) 本規範所規定之品質稽核，應每年至少執行一次。必要時，並應執行特別稽核。稽核應依一定程序為之，以確保品質計畫之有效執行，辨認產品偏差之趨向及重複發生之問題。 | SOP-XXX 內部稽核辦法 |           |

## 品質系統與GTP相符性-利用現有之工具

- 細胞治療技術細胞製備場所基本資料
- 國內人體細胞組織優良操作規範查核作業自評表

國內人體細胞組織優良操作規範查核作業自評表

| 計畫主持人簽章：_____            |                                                             |   |   |     |    |     |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------|---|---|-----|----|-----|
| 編號                       | 查檢項目                                                        | 是 | 否 | 不適用 | 說明 | 規範  |
| 10.                      | 是否具備製程變更                                                    |   |   |     |    | 拾   |
| 10.1.                    | 製程之變更，是否建立並維持一定之作業程序                                        |   |   |     |    | 三十四 |
|                          | 製程之變更是否接受查核（verify）或確效（validate）檢查，以確保其不致造成不良影響             |   |   |     |    | 三十四 |
|                          | 製程之變更是否經具備相關專業知識之負責人員核准後，始得實施                               |   |   |     |    | 三十四 |
| 10.2.                    | 製程之變更是否製作紀錄，包括變更之理由、實施日期、變更之內容、併同修正之相關文件類目、核准者之簽名、核准日期及生效日期 |   |   |     |    | 三十五 |
|                          | 經核准之製程變更是否及時通知相關人員                                          |   |   |     |    | 三十五 |
| 單位自我陳述(若無相關說明請書明「無相關敘述」) |                                                             |   |   |     |    |     |

✓ GTP規範大多是原則性的要求，細節需多參考其他規範。

## 設施與場所

### 伍、設施或場所

十六、製造設施或場所應有適當之空間、結構及地點，以便於清潔、維修及操作；並應有良好保養，充足之照明、通風、給水、排水、清洗及衛生設備。

十七、製造設施或場所應劃分成各獨立工作區域或設置管制機制，以避免產品之不當標示、混雜、污染、交叉污染或意外暴露於傳染病原。

### 十八、清潔與衛生

（一）製造設施或場所應保持清潔、衛生及秩序。

（二）污水、垃圾或其他廢棄物之清理，應注意時效、安全及衛生。

（三）機構應建立清潔衛生工作之作業程序，該程序應分派相關工作，並描述具體工作方法與時間表。

（四）主要的清潔及衛生工作，均應製作並保存相關紀錄。

## 環境管制與監控

### 陸、環境管制與監控

十九、當環境可能對產品之功能與完整性發生不良影響，或引起產品、設備之污染或交叉污染，或使產品意外曝露於傳染病病原，則應建立並維持有關環境管制、監控及提供適當操作環境之作業程序。該程序應視情況提供下列管制及監控機制：

- (一) 溫度與濕度控制。
- (二) 通風與空氣濾淨。
- (三) 工作房與設備之清潔、消毒，以確保無菌操作。
- (四) 無菌操作環境控制設備之維護保養。
- (五) 環境中生物 (organisms) 之監控。

二十、環境管制機制應定期檢查，評核其妥適性及功能。必要時，應採取適當補救措施。

二十一、執行環境管制及監控，應製作並保存相關紀錄。

## 潔淨室潔淨等級參考規範

### ● 無菌操作作業指導手冊

表 1 – 空氣等級<sup>a</sup>

| 潔淨區域等級<br>(0.5μm 微粒子<br>數/立方呎) | ISO<br>等級標準 <sup>b</sup> | ≥0.5μm<br>微粒子數/立<br>方公尺 | 浮游微生物<br>行動水準 <sup>c</sup><br>(cfu/立方公<br>尺) | 落菌培養皿微生<br>物行動水準 <sup>c,d</sup> (直<br>徑 90mm; cfu/4<br>小時) |
|--------------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 100                            | 5                        | 3,520                   | 1 <sup>e</sup>                               | 1 <sup>e</sup>                                             |
| 1000                           | 6                        | 35,200                  | 7                                            | 3                                                          |
| 10,000                         | 7                        | 352,000                 | 10                                           | 5                                                          |
| 100,000                        | 8                        | 3,520,000               | 100                                          | 50                                                         |

## 潔淨室潔淨等級參考規範

- 無菌操作作業指導手冊

### 一、重要區域(Critical area)(100 級區，ISO 第 5 級區)

重要區域是指已滅菌藥物、容器、及封蓋所暴露的區域；為保持產品無菌，該區的環境條件必需加以特別設計。在此類區域內進行的活動，包括充填前、充填中、及封蓋作業中的無菌原物料操作(例如：無菌組裝、無菌有效成分之添加)。

本區之所以具重要性，係因經過暴露的產品極易遭致污染，且裝於直接容器之後不再有後續的滅菌作業。

✓ 生物安全操作櫃(BSC)應定期進行微粒子驗證

## 潔淨室潔淨等級參考規範

- 無菌操作作業指導手冊

### 二、支援之潔淨區域

FDA建議緊鄰無菌操作線的區域，在動態條件下至少應符合10,000級(ISO 7 級)的標準；製造業者亦可將此區域定為1,000 級(ISO 6 級)，甚或維持整個無菌充填室為100 級(ISO 5 級)。被區分為100,000 級(ISO 8 級)空氣潔淨度水準的區域，可用於諸如設備清潔等較非關鍵性的作業。

## 潔淨室潔淨等級參考規範

### EC ATMP GMP

|       | Maximum permitted number of particles equal or greater than 0.5 $\mu\text{m}$ |                                     |                                              |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------|
|       | At rest<br>(per $\text{m}^3$ )                                                | In operation<br>(per $\text{m}^3$ ) | ISO classification<br>(At rest/in operation) |
| Grade |                                                                               |                                     |                                              |
| A     | 3 520                                                                         | 3 520                               | 5/5                                          |
| B     | 3 520                                                                         | 352 000                             | 5/7                                          |
| C     | 352 000                                                                       | 3 520 000                           | 7/8                                          |
| D     | 3 520 000                                                                     | Not defined                         | 8                                            |

## 環境微生物監控參考規範

### EC ATMP GMP

| Grade | Air sample<br>$\text{cfu}/\text{m}^3$ | Settle plates<br>(diameter<br>90mm) $\text{cfu}/4$<br>hours* | Contact plates<br>(diameter 55<br>mm)<br>$\text{cfu}/\text{plate}$ |
|-------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| A**   | <1                                    | <1                                                           | <1                                                                 |
| B     | 10                                    | 5                                                            | 5                                                                  |
| C     | 100                                   | 50                                                           | 25                                                                 |
| D     | 200                                   | 100                                                          | 50                                                                 |

- ✓ 應定期監控潔淨室內之微生物
- ✓ 重要製程(例如：產品充填)應全程進行落菌監測，作業後應以培養皿指壓法監測無菌操作人員手指之微生物

## CPU查核重點：交叉污染防治

- 相較於臨床試驗，特定醫療技術之收案數並無上限，收案狀況無法預估。
- 相較於異體細胞治療產品，自體細胞治療產品會有同時段內操作數個批次細胞之狀況。
- CPU可能同時操作數種不同之細胞治療產品。
- 上述之狀況使交叉污染風險較高。

### 細胞治療技術細胞製備場所基本資料-2/7

#### 操作內容說明(二)

- 人體細胞組織物同一時段最大細胞製品之製備批量評估(須包含評估內容說明，可參考下表並請註明單位)

| 設施/設備                | 數量/編號(用於操作非感染性細胞) | 同一時段之最大製備批數 <sup>註1</sup> | 數量/編號(用於操作感染性細胞) | 同一時段之最大製備批數 <sup>註1</sup> |
|----------------------|-------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|
| 作業室                  | 2間                | 1                         | NA               | NA                        |
| 操作台(BSC或LFH)         | 2台                | 1                         | NA               | NA                        |
| 培養箱                  | 4台                | 8                         | NA               | NA                        |
| 細胞分離設備               | 2台                | 1                         | NA               | NA                        |
| 細胞貯存設備 <sup>註1</sup> | 1台                | 40                        | NA               | NA                        |

註1：細胞貯存設備請依不同溫度分項填寫；同一時段之最大製備批數請依所列設施/設備數量填寫。

- 因培養箱同一時段僅能培養8批，考量培養及後續清消程序，每月最大收案數為8名。

## 細胞治療技術細胞製備場所基本資料-3/7

### 操作內容說明(三)

- 列舉CPU接受國內外查核之清單，包括日期及執行稽查之單位(如：保存庫履勘、GTP訪查等)。

- CPU兼製情況一覽表

| 有(v) | 兼製項目         | 保存類別/<br>臨床試驗計畫名稱/作業名稱 | 獨立<br>廠房 | 專用   |    | 共用   |    |
|------|--------------|------------------------|----------|------|----|------|----|
|      |              |                        |          | 廠房設施 | 設備 | 廠房設施 | 設備 |
| ✓    | 人體器官保存庫      | 周邊血液幹細胞                |          | ✓    | ✓  |      |    |
| ✓    | 人類細胞治療產品臨床試驗 | 〇〇免疫細胞用於XX治療           |          |      |    | ✓    | ✓  |
| ✓    | 其他：檢驗試劑      | 〇〇檢驗試劑                 | ✓        |      |    |      |    |

- 描述場所內任何其他之作業。
- 防止交叉污染措施。



資料來源：細胞製備場所GTP認可申請注意事項及審查重點  
食品藥物管理署 周思丞 2019.05.29

## 定義

- **Contamination** – The undesired introduction of impurities of a chemical or microbiological nature or of foreign matter, into or on to a starting material or intermediate during production, sampling, packaging, repacking, storage and transport.
- **Cross-Contamination** – Contamination of a starting material, intermediate product, finished product with another starting material or a product.

資料來源：<https://learnaboutgmp.com/aseptic-techniques/prevention-of-contamination-and-cross-contamination-in-pharmaceutical-dosage-forms/>

## 可能發生之汙染

- 不同批次細胞/組織間的汙染
- 不同產品間的汙染
- 微生物/病原汙染

## 細胞間交叉汙染

 MODELS OF CANCER SERIES — SCIENCE AND SOCIETY

### Cell line misidentification: the beginning of the end

American Type Culture Collection Standards Development Organization  
Workgroup ASN-0002

*Nat Rev Cancer*. 2010 Jun;10(6):441-8

RESEARCH ARTICLE

### The ghosts of HeLa: How cell line misidentification contaminates the scientific literature

Serge P. J. M. Horbach, Willem Halffman\*

Radboud University, Institute for Science in Society, Nijmegen, The Netherlands

*PLoS One*. 2017 Oct 12;12(10)

## Causes of cell line misidentification

- Cell culture is often regarded as a technique requiring little skill and essential facilities, such as flow cabinets and incubators, are used without restriction.
- Mis-labelling of a cell culture vessel during routine manipulation.
- Use of shared reagents, and manipulation of multiple cultures at the same time without adequate isolation of one cell type from another.

*Nat Rev Cancer.* 2010 Jun;10(6):441-8

## 規範潔淨室/生產設備之作業規則，以防範交叉污染

- 單一潔淨室內同一時間可操作批數？
- 單一無菌操作設備(如：生物安全操作櫃)內同一時間可操作之批數？
- 單一培養箱內可同時間培養的細胞批數？
- 批次轉換間之清潔方式？
- 其他

## 細胞製程作業方式

開放系統



封閉系統



<https://www.pluristem.com/3d-manufacturing-platform/>

## EC ATMP GMP

- 4.2. Multi-product facility
- 4.13. Manufacture of ATMPs in a multi-product facility is acceptable when appropriate risk-mitigation measures commensurate with the risks are implemented to prevent mix-ups and cross-contamination. Further explanations can be found in Section 9.4.

## EC ATMP GMP

- 4.15. Segregated production areas should be used for the manufacturing of ATMPs presenting a risk that cannot be adequately controlled by operational and/or technical measures. Where there are no separate production suites, a thorough cleaning and decontamination procedure of validated effectiveness should take place before any subsequent manufacturing in the same area can occur (segregation in time). 若無法經由操作或技術上的措施充分控制風險，生產區域應加以區隔。沒有區隔的狀況下，須執行有效性已驗證的清潔消毒程序後，才能在同一區域進行接續之生產。

## EC ATMP GMP

- Concurrent manufacturing of different batches/products
- 4.17. Manufacturing activities concerning different starting materials and/or finished products should be separated, either in place or in time.
- 4.2.1. Separation in place:
- 4.18. Concurrent production of two different ATMPs/batches in the same area is not acceptable. However, closed and contained systems may be used to separate activities as follows:

## EC ATMP GMP

- 4.19. (a) The use of more than one closed isolator (or other closed systems) in the same room at the same time is acceptable, provided that appropriate mitigation measures are taken to avoid cross-contamination or mix-ups of materials, including separated expulsion of the exhausted air from the isolators and regular integrity checks of the isolator. 同一房室內同時使用一個以上的封閉系統是可接受的，但須有避免交叉污染及原物料混合之措施

## EC ATMP GMP

- 4.21. (b) The possibility of using more than one biosafety cabinet in the same room is only acceptable if effective technical and organisational measures are implemented to separate the activities (e.g. strict material and personal flows defined, no crossing lines in the use of equipment in the same room etc.). It is stressed that the simultaneous use of more than one biosafety cabinet entails additional risks and, therefore, it should be demonstrated that the measures implemented are effective to avoid risks to the quality of the product and mix-ups. 同時使用多個BSC會造成額外的風險，須證明所採取的措施避免了這些風險。如：嚴格的原物料及人員動線規範，使用設備之動線不得有交叉之情形。

## EC ATMP GMP

- 4.23. (d) The simultaneous incubation/storage of different batches within the same incubator is only acceptable if they are physically separated (e.g. distinct cell cultures in closed vessels). When simultaneous incubation/storage of different batches takes place as described above, the manufacturer should evaluate the possible risks and implement appropriate measures to avoid mix-ups of materials. 當不同材料間有物理上區隔時(如：以“封閉容器”進行培養)，才能在同一培養設備中培養或儲存不同批次之材料。並評估可能的風險，採取措施避免材料間的混淆。

## EC ATMP GMP

- 4.2.2. Separation in time:
- 4.26. The whole manufacturing facility or a self-contained production area may be dedicated to the manufacturing of a specific product on a campaign basis followed by a cleaning process of validated effectiveness. 指定特定場所進行生產活動，然後進行有效的清潔。

## EC ATMP GMP

- 9.4. Prevention of cross-contamination in production
- 9.31. Before any manufacturing operation starts, steps should be taken to ensure that the work area and equipment are clean and free from any starting materials, products, product residues or documents not required for the current operation. Mix-ups of materials should be prevented; special precautions should be taken to avoid the mixing of autologous materials or other dedicated materials. 製程開始前，應確認生產區域與設備已完成清潔並且沒有生產原料、產品、產品殘留物及文件殘留於其中。應有預防措施避免混合自體材料或其他專用材料。

## EC ATMP GMP

- 9.32. At every stage of production, products and materials should be protected from microbial and other contamination (e.g. pyrogens/endotoxins as well as particulate matter (glass and other visible and sub-visible particles)). Appropriate measures should also be put in place to protect the preparation of solutions, buffers and other additions from the risk of contamination (or within the accepted bioburden level foreseen in the marketing authorisation/clinical trial authorisation). 每個生產階段，應防護產品或原料遭受微生物或其他污染(如：熱源及粒子)。以適當措施防護溶液緩衝液及其他添加物的配製之污染風險。

## EC ATMP GMP

- 9.35 Measures to prevent cross-contamination appropriate to the risks identified should be put in place. Measures that can be considered to prevent cross-contamination include, among others:
  - (i) Segregated premises. 場所區隔
  - (ii) Dedicating the whole manufacturing facility or a self-contained production area on a campaign basis (separation in time) followed by a cleaning process of validated effectiveness. 指定特定場所進行生產活動，然後進行有效的清潔
  - (iii) Use of “closed systems” for processing and material/product transfer between equipment.

## EC ATMP GMP

- (iv) Use of air-locks and pressure cascade to confine potential airborne contaminant within a specified area. 使用氣鎖或壓差將藉空氣傳播之污染物限制於特定區域
- (v) Utilisation of single use disposable technologies.

## EC ATMP GMP

(vi) Adequate cleaning procedures. The cleaning procedure (technique, number of sanitation steps, etc.) should be adapted to the specific characteristics of the product and of the manufacturing process. A risk-assessment should be used to determine the cleaning/decontamination procedures that are necessary, including the frequency thereof. As a minimum, there should be appropriate cleaning/decontamination between each batch. The cleaning/decontamination procedures should be validated as explained in Section 10.2. 根據產品及製程特性，以風險評估方式決定需要的清潔程序及頻率。至少批次間之需有適當的清潔消毒程序。

## EC ATMP GMP

(vii) Other suitable technical measures, such as the dedication of certain parts of equipment (e.g. filters) to a given type of product with a specific risk profile.

(viii) Other suitable organizational measures, such as keeping specific protective clothing inside areas where products with high-risk of contamination are processed, implementing adequate measures to handling waste, contaminated rinsing water and soiled gowning, or imposing restrictions on the movement of personnel. 操作高汙染風險的產品區域內保留專用之防護服，廢棄物/汙染之沖洗水及染污之衣物應有適當的處理措施。

## 訂定製程作業交叉污染防治措施

- ✓ 是否操作含有特病病原之組織/細胞
- ✓ 同一時段潔淨室/無菌操作設備之操作批數
- ✓ 單一培養設備內可培養之批次數
- ✓ 潔淨室/設備目前作業批次之標示
- ✓ 規範CPU之最大產能
- ✓ 批次清潔之方式
- ✓ 生產設備清潔狀態之標示
- ✓ 生產管理系統
- ✓ 分裝/配製試劑之微生物檢驗
- ✓ 其他

### How Things Work: The Ouija Board

Think of a shipboard chess game with airplanes instead of pawns.



Airman Timothy Johnson (at left) and Lieutenant Alan Proctor update the "ouija board" after a launch from the USS Dwight D. Eisenhower. (MCSN David Danals, USN)

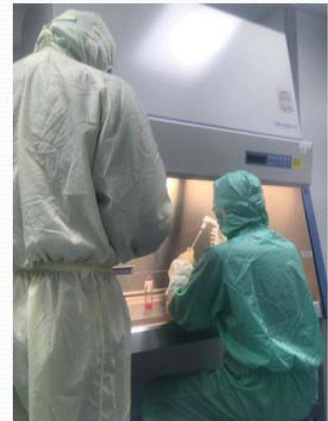
By Mark Wolverton  
AIR & SPACE MAGAZINE | [SUBSCRIBE](#)  
NOVEMBER 2008

## 達成交叉污染之管制是全面性的，至少含下列幾個面向

- 廠房/實驗室設計與管理
- 設備管理
- 生產管理
- 原物料管理
- 倉儲(原物料/產品)管理
- 其他？

## 無菌操作

- 使用非封閉系統(BSC)建議至少兩位人員執行製程操作。
- ✓ 主操作手
  - 物料/設備/細胞批次核對
  - 專注於ISO 5/Grade A區域內之無菌操作
  - 應通過無菌充填/操作之鑑定



## 無菌操作

- ✓ 副操作手：
  - 物料/設備/細胞批次核對
  - 提示步驟，核對主手之操作並記錄
  - 清潔並傳遞物品
  - 執行支援區域ISO7/Grade B/Grade C之作業



感謝聆聽，歡迎指教

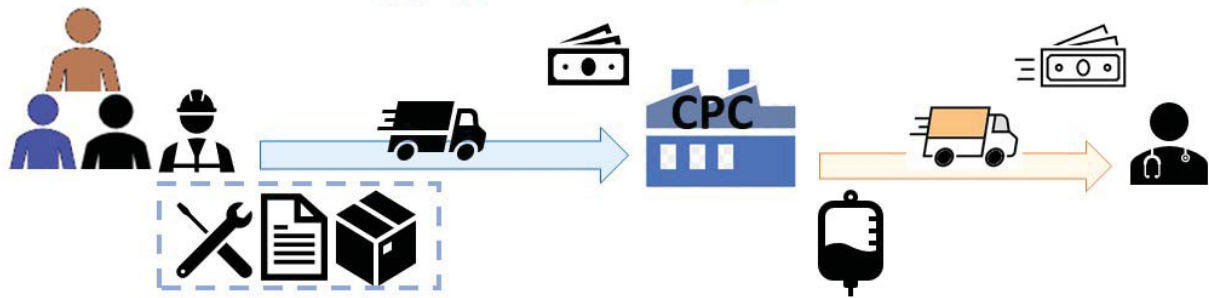
# 供應商及委外廠商的評估與管理

吳怡萍 專案經理

沛誼生醫事業股份有限公司

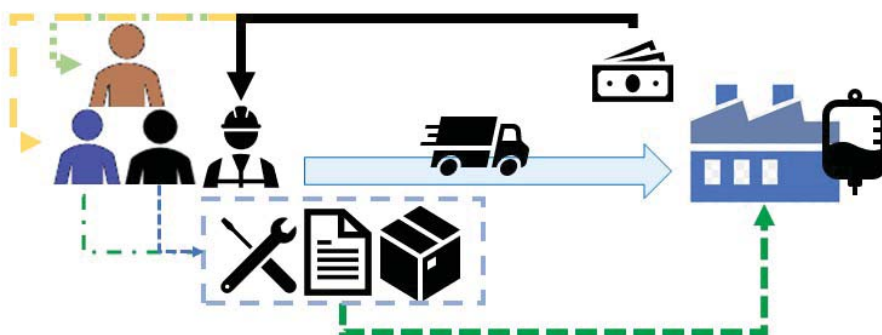
## 供應商及委外廠商的評估與管理

### Supply Chain Management



本報告內容僅代表個人觀點，凡涉及政策及法規詮釋或適用性，以主管機關之指示為準則

### 供應鍊管理 Supply Chain Management, SCM



**WHEN** – Constantly,  
demand driven

**WHERE** - Ubiquitous

**WHO** – Two player system/  
customer and supplier

**Why-** 分工社會、經濟行為、(科技專斷), ...

**What-** 需求及規格導向

## GTP指引\_ 供應商/委外廠商

### 捌、物料與試劑

二十七、機構就受領供製造人體細胞組織物使用之物料與試劑，應建立及維持其進貨作業程序，並查核其是否符合規格，且於查核完成前，不得使用。

前項規格係指與避免因產品污染、產品效用與完整性受損所致導入、傳播、散布傳染病之風險增加有關之規格。

第一項之查核得由製造機構或**供應商**實施。

二十八、處理或保存人體細胞組織物所使用之試劑，應具有與使用目相當之品質等級；必要時，並應為無菌。機構自製試劑者，其製造程序應經確效檢查且（或）經查核。

二十九、下列紀錄應予保存：

（一）進貨紀錄，包括類型、製造商、批號（lot number）、進貨日期及有效期限。

（二）查核紀錄（包括查核結果），如由**供應商查核**，則為**供應商**出具之查核證明。

### 人體細胞組織優良操作規範

91.12.13衛署醫字第0910078677號公告

壹、總則

貳、品質計畫之建立與維持

參、組織與人員

肆、作業程序

伍、設施或場所

陸、環境管制與監控

柒、設備

捌、物料與試劑

玖、製程管制

拾、製程變更

拾壹、製程之確效（validation）檢查

拾貳、標示管制

拾參、貯存

拾肆、收受與配送

拾伍、紀錄

拾陸、追蹤

拾柒、怨訴檔案

拾捌、附則

### WHAT 非機構內[物資]的提供者

| Job, not limited | Supplier and/or Contract service provider |
|------------------|-------------------------------------------|
| 5                | 營造廠商                                      |
| 5,6,7,8,12,13    | 儀器供應商                                     |
| 8                | 物料、試劑供應商                                  |
| 5,6              | 事業廢棄物清運商                                  |
| 5,6,7,           | 資訊、通訊                                     |
| 5,6,7,11         | 檢測服務                                      |
| 14               | 物流、運送                                     |
| ETC...           | 電力                                        |
|                  | 銀行、融資單位                                   |
|                  | 會計、法律                                     |
|                  | 技術顧問諮詢事務/人力仲介                             |

## 供應商及委外廠商— 分工、協力、共榮

### 供應商評估、考量：

機具/物料功能、技術  
供應鍊生態  
業界口碑  
實績、供應商營運狀態  
取得證照及認證  
其他服務、技術支援/諮詢  
策略協同  
價格/費用  
風險評估  
實地稽核/廠驗  
等等

### 可能/具競爭力的優良配合/服務供應商

- 高一致性的COA 及其他相應文件 (providing robust quality documentation)
- 配合稽核作業 permitting audits of their facility,
- 預先告知更換原料供應商 notifying manufacturers of changes to an AM before such changes take effect,
- 準備/提供產品製造檔案 preparing and submitting DMFs, and
- 提供進階/增項分析檢測或客製化配方 providing increased levels of testing or custom formulations.

[https://cdn.stemcell.com/media/files/techbulletin/TB27066-](https://cdn.stemcell.com/media/files/techbulletin/TB27066-Ancillary_Material_Qualification.pdf?_ga=2.80882775.1141380665.1585236442-888086492.1585236442)

[Ancillary\\_Material\\_Qualification.pdf?\\_ga=2.80882775.1141380665.1585236442-888086492.1585236442](https://cdn.stemcell.com/media/files/techbulletin/TB27066-Ancillary_Material_Qualification.pdf?_ga=2.80882775.1141380665.1585236442-888086492.1585236442)

<https://kknews.cc/zh-tw/finance/z2yr68a.html>

<https://www.mitsm.de/wissen/itil-wiki-prozesse/supplier-management/>

TSQA CPU 法規\_5

 Yupro Biomedical Services

## 供應商及委外廠商評選

The supplier selection criteria will continue to change based on an **expanded definition of excellence** to include **traditional aspects of performance (quality, delivery, price, service)** in addition to non-traditional, evolving ones (just-in-time communication, process improvement, supply chain management).

**QUALITY** may be perceived through five principal aspects:

- 1) transcendent quality is an **idea**, a condition of excellence;
- 2) **product based quality** is tied to **product attributes**;
- 3) **user based quality** reflects **fitness to use**;
- 4) **manufacturing based quality** is **conformance to requirements**; and
- 5) **value based quality** is the degree of excellence **at an acceptable price**.

### 具有符合(超越)客戶需求且價格具有競爭力的產品

Outsourcing. In order to specialize in the functions where they enjoy unique core competencies, companies have increasingly sought suppliers to perform manufacturing tasks and services formerly performed inhouse.

Cheraghi SH et al (2011) Critical Success Factors For Supplier Selection: An Update. J App Buz Res 20:91-108

| ranking | factor (2011)                                    |
|---------|--------------------------------------------------|
| 1       | quality                                          |
| 2       | delivery                                         |
| 3       | price                                            |
| 4       | repair service                                   |
| 5       | technical capability                             |
| 6       | production facilities and capacity               |
| 7       | financial position                               |
| 8       | management and organization                      |
| 9       | reliability                                      |
| 10      | flexibility                                      |
| 11      | attitude                                         |
| 12      | communication system                             |
| 13      | performance history                              |
| 14      | geographical location                            |
| 15      | consistency                                      |
| 16      | long-term relationship                           |
| 17      | procedural compliance                            |
| 18      | impression                                       |
| 19      | reciprocal arrangements                          |
| 20      | process improvement                              |
| 21      | product development                              |
| 22      | inventory costs                                  |
| 23      | JIT                                              |
| 24      | quality standards                                |
| 25      | integrity                                        |
| 26      | professionalism                                  |
| 27      | research                                         |
| 28      | cultural reputation and position in the industry |
| 29      | labor relations record                           |
| 30      | operating control                                |
| 31      | packaging ability                                |
| 32      | training aids                                    |
| 33      | desire for business                              |
| 34      | amount of past business                          |
| 35      | warranties and claims policies                   |

 Yupro Biomedical Services

TSQA CPU 法規\_6

# 使用者需求 User Requirement Specification, URS

包括但不限於：

援引法規要求

參考/比較現有選項

製程需求

場域/人力限制

經費、營運規劃

## Critical Success Factors (CSF):

- A close relationship with the Service Definition Process and a focus on **Supplier Requirements Definition**
- Contracts and agreements which are detailed, written, agreed, signed and communicated
- Fair communication and lasting win-/ win situation for partners
- Long lasting, open and transparent partner relationship
- Monitoring on partner performance as well as their commercial and organizational situation
- Clearly defined interfaces
- Backup solutions for all suppliers

## 供應商及委外廠商評選\_程序化

例：一般採購作業程序

| 工作項目 | 工作內容                                                      | 負責部門         |
|------|-----------------------------------------------------------|--------------|
| 分析需求 | 根據業務需要，分析所需採購設備或材料之項目、規格與數量。                              | 需求部門         |
| 詢價   | 根據採購需求，進行市價之了解，作為未來訂購之參考。                                 | 需求部門         |
| 請購   | 填寫請購單，詳細說明需要之品名、規格、數量與預估採購金額。                             | 需求部門         |
| 核定   | 核定採購                                                      | 權責主管         |
| 聯絡廠商 | 聯絡廠商報價，提供產品型錄等相關資料或送樣。                                    | 行政部門         |
| 評選廠商 | 廠商報價並提供相關產品資料後，根據請購之規格與預算額度，對各廠商之產品規格、報價，以及配合情況進行比較分析與評選。 | 行政部門<br>請購部門 |
| 議價訂貨 | 根據評選結果，通知廠商議價，再根據議價結果，通知廠商送貨與開立發票。                        | 行政部門<br>請購部門 |
| 到貨驗收 | 到貨時送貨三日內依照訂購規格，進行驗收。                                      | 行政部門<br>請購部門 |
| 付款   | 根據核定之驗收結果，支付廠商貨款。                                         | 會計部門         |

 SuperCell Inc

| 協力檢測實驗室評選表                      |                                 |                                                                                  |
|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 協力實驗室                           |                                 |                                                                                  |
| 測試項目                            |                                 |                                                                                  |
| 地址                              |                                 |                                                                                  |
| 電話/聯絡人                          |                                 |                                                                                  |
| 評估項目                            | 選 擇 要 求                         | 評 估 意 見                                                                          |
| 商譽<br>評價                        | 近五年的新聞報導/可靠新聞來源                 | <input type="checkbox"/> 優 <input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 劣 |
|                                 | 近五年同業之間的風評                      | <input type="checkbox"/> 優 <input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 劣 |
|                                 | 近五年檢測業績                         | <input type="checkbox"/> 優 <input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 劣 |
| 技術<br>能力                        | 提供/解釋檢測作業之細節                    | <input type="checkbox"/> 優 <input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 劣 |
|                                 | 採用檢測方法之不可取代性/優異性                | <input type="checkbox"/> 優 <input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 劣 |
|                                 | 三年內同一檢測項目的技術面精進的記錄              | <input type="checkbox"/> 優 <input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 劣 |
| 品質<br>制度                        | 通過 ISO 9000, ISO 17025, 或其他相關認證 | <input type="checkbox"/> 優 <input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 劣 |
|                                 | 技術人員/工程師接受專業訓練證照                | <input type="checkbox"/> 優 <input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 劣 |
|                                 | 報告召回、或是修正記錄                     | <input type="checkbox"/> 優 <input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 劣 |
| 財務<br>狀況                        | 近兩年參加能力試驗之表現                    | <input type="checkbox"/> 優 <input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 劣 |
|                                 | 上市櫃公司                           | <input type="checkbox"/> 優 <input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 劣 |
|                                 | 母機構/或本身資本額成長狀況                  | <input type="checkbox"/> 優 <input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 劣 |
| 配合<br>情況                        | 急件交期                            | <input type="checkbox"/> 優 <input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 劣 |
|                                 | 協助向權限/審查單位解釋、說明                 | <input type="checkbox"/> 優 <input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 劣 |
|                                 | 過去的績效記錄                         | <input type="checkbox"/> 優 <input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 劣 |
| 其 他                             | 對於相關法令及法規要求的認知及符合性              | <input type="checkbox"/> 優 <input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 劣 |
|                                 | 溝通順暢性                           | <input type="checkbox"/> 優 <input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 劣 |
|                                 | 收費                              | <input type="checkbox"/> 優 <input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 劣 |
| Total Rating (優= 5, 可= 2, 劣= 0) |                                 |                                                                                  |
| 技術主管                            |                                 | 評估人員                                                                             |
| 實驗室主管                           |                                 | 品質主管                                                                             |

文件編號: S\_EV02-v1.5

## 締約\_採購規格書/招標文件、及供應合約

採購規格書之內容一般包括

1. 品名
2. 使用目的或用途
3. 數量以及交貨日期、地點。分批交貨亦須  
每批數量、繳期、地點等標示清楚。
4. 品質特性與規格。
5. 製造方法或加工方法、搬運方法。
6. 檢試驗方法與驗收標準。
7. 檢驗結果之處理方法。

樊國紀(2018)新版 ISO 17025 與管理採購與外包業務 <http://cmsschool.itri.org.tw/index.aspx>

## 締約之後的觀察、管理：

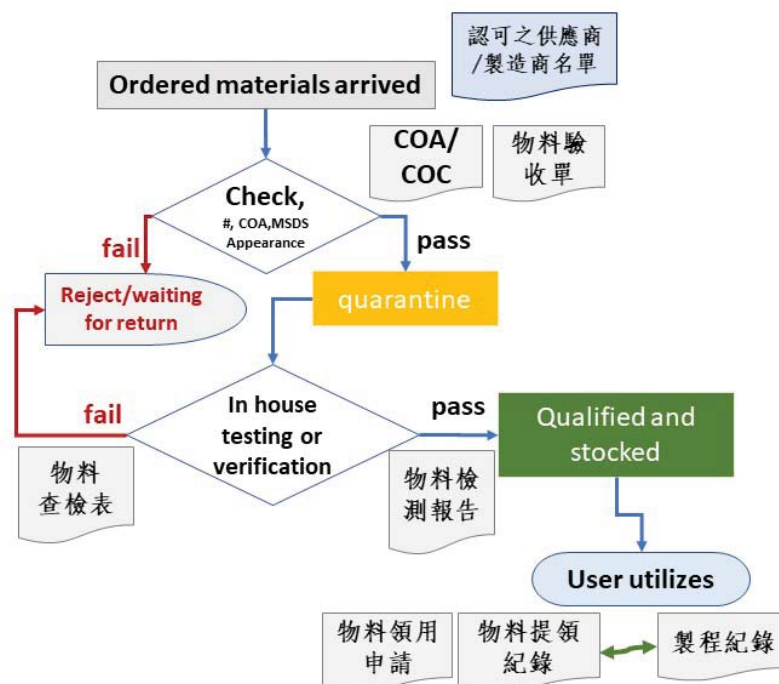
- 進度管理(交期)
- 品質管理
  - 物品/服務品質
  - 客訴
  - 後勤支援
  - 配合度
- 成本管理(支出、自身營運狀態檢討)
- 風險(供應鍊斷裂，運輸網阻斷、其他)

2018-01-03 <https://kknews.cc/zh-tw/finance/z2yr68a.html>

## 到貨驗收

最常見的採購查證就是驗收。當供應品、試劑及消耗性材料經檢驗合格後，應在供應品、試劑及耗材之包裝外蓋上合格章或掛上**合格籤條**，由機構根據驗收單清點數量後，由負責人員收存。

如果判定為不合格時則需迅速將其移入**特定之存放區域**，並確實標示「**不合格**」之標誌。



二十八、處理或保存人體細胞組織物所使用之試劑，應具有與使用目(的)相當之品質等級；必要時，並應為無菌。機構自製試劑者，其製造程序應經確效檢查且(或)經查核。

| 試劑評估表   |                                                                             |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 填表日：    | 填表人：                                                                        |
| 品名      | 000000                                                                      |
| 品牌/製造廠  | LONZA ; USA & Singapore                                                     |
| 試劑等級    | Clinical Grade                                                              |
| 規格      | 500ml                                                                       |
| 供應商     | 000000                                                                      |
| COA檢驗項目 | PH, Osmolality, Sterility, Endotoxin                                        |
| 預計送驗項目  | Mycoplasma, Sterility                                                       |
| 價格      | \$\$\$\$\$                                                                  |
| 研發測試    | 研發報告編號： _____ ；<br><input type="checkbox"/> 適用 <input type="checkbox"/> 不建議 |
| 審查人：    | 審查日：                                                                        |

備註：  
(詳見研發報告)研發測試項目：  
viability, PDL, PH, stability

| BIO LIFE SOLUTIONS<br>BIOPRESERVATION TOOLS FOR CELLS, TISSUES, AND ORGANS                |                              |                                                                                                                     |                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| CERTIFICATE OF ANALYSIS AND RELEASE                                                       |                              |                                                                                                                     |                            |
| Product                                                                                   | Cell Culture Media           | Fill Volume/Packaging                                                                                               | 100ml Bottle               |
| Lot Number                                                                                | 10000000                     | Part Number                                                                                                         | 10000000                   |
| Manufacture Date                                                                          | March 2016                   | Expiration Date                                                                                                     | March 2018                 |
| Test Results                                                                              |                              |                                                                                                                     |                            |
| Test                                                                                      | Method                       | Acceptance Criteria                                                                                                 | Results                    |
| Appearance                                                                                | Visual Inspection            | Clear, colorless to slightly yellow liquid with no visible particulates                                             | Conforms                   |
| pH                                                                                        | TM 5110 USP <73>             | 7.5 to 7.7                                                                                                          | 7.6                        |
| Metabolic Activity Assay                                                                  | TM 5100                      | Cell viability is 75% to 200% of cells preserved in the internal standard at Day 1 recovery following preservation. | 107%                       |
| Endotoxin                                                                                 | Kinetic Chromogenic USP <85> | ≤ 1 EU/mL                                                                                                           | <0.100 EU/mL               |
| Sterility                                                                                 | Membrane Filtration USP <73> | Sterile                                                                                                             | Conforms                   |
| Identification                                                                            | TM 5111 FT-IR                | Conforms to Cytosol CS10 Reference Standard                                                                         | Conforms                   |
| Osmolality                                                                                | TM 5112 USP <78>             | 83 – 106 mOsm/kgH <sub>2</sub> O (1:20 dilution)                                                                    | 90 mOsm/kgH <sub>2</sub> O |
| DMSO Content                                                                              | Gas Chromatography (P6)      | 9.3% – 11.8%                                                                                                        | 10.4%                      |
| Specific Gravity                                                                          | TM 5114                      | 1.065 – 1.069                                                                                                       | 1.067                      |
| Material was manufactured under cGMP, meets all requirements and is approved for release. |                              |                                                                                                                     |                            |
| Director of Quality                                                                       |                              | Date                                                                                                                |                            |
| Copy                                                                                      |                              |                                                                                                                     |                            |

Test Results  
Acceptance Criteria  
Results  
Grade (cGMP)

## 供應品檢驗記錄

1. 彙整倉儲、品管、使用單位觀察
2. 通報品保系統
3. 定期審查、分析
4. 必要時執行到場稽核、或啟供應來源動變換作業(change of control)

### 檢驗紀錄的運用

評估服務品質

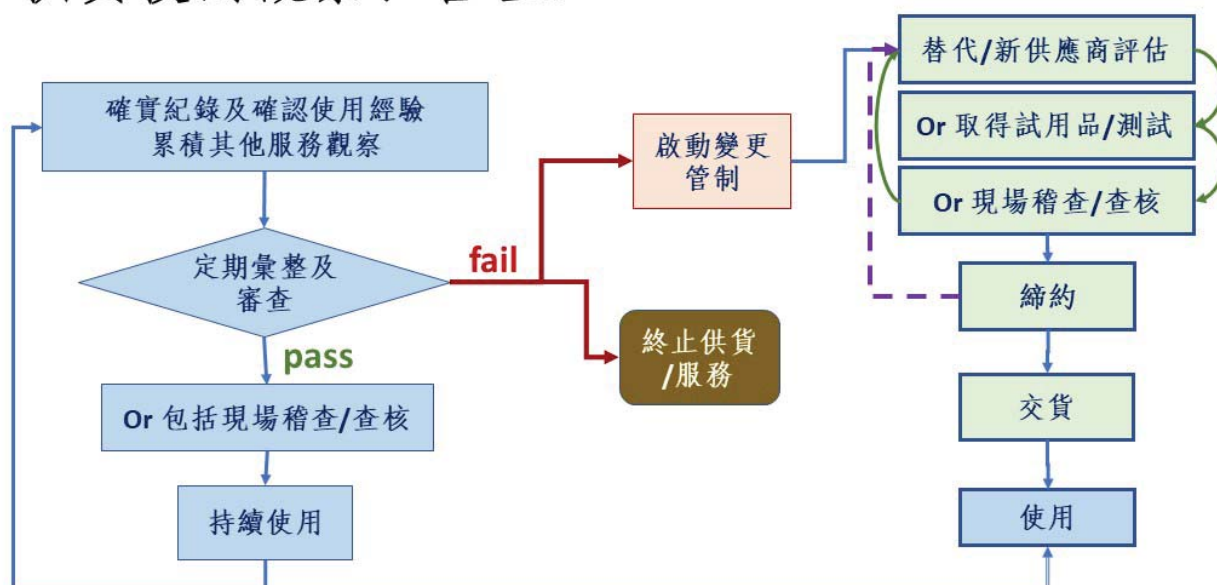
提出顧客抱怨的依據

分析產品良率/變更作業的佐證

| SuperCell Inc  |  |  |  |  |  |
|----------------|--|--|--|--|--|
| 供應品、試劑及耗材檢驗記錄表 |  |  |  |  |  |
| 日期             |  |  |  |  |  |
| 廠商             |  |  |  |  |  |
| 品名             |  |  |  |  |  |
| 規格             |  |  |  |  |  |
| 單位             |  |  |  |  |  |
| 送貨數量           |  |  |  |  |  |
| 檢驗數量           |  |  |  |  |  |
| 合格數            |  |  |  |  |  |
| 不合格數           |  |  |  |  |  |
| 不良率            |  |  |  |  |  |
| 不合格            |  |  |  |  |  |
| 主要原因           |  |  |  |  |  |
| 送換貨狀態/衍生費用     |  |  |  |  |  |
| 製表人(簽名)        |  |  |  |  |  |
| 覆核人/單位主管       |  |  |  |  |  |

文件編號: S\_EV05-v1.0

## 供貨後的觀察、管理：



## 西藥藥品製造規範\_[供應商管理]Supplier指引

| 條文    | 內文摘要                                                               |
|-------|--------------------------------------------------------------------|
| 2.7   | 生產和品質管制的主管通常有一些分擔或共同負擔之關於品質的職責，包括：原料供應商之認可和監督。                     |
| 4.11  | 原料及直接包裝或印刷的包裝材料之規格，應包括：<br>a) 原物料的描述，包括「產品之認可的供應商，及其原始的生產者（如可能時）」。 |
| 4.20  | 接收紀錄應包括「供應商的名稱，及製造廠的名稱（如有可能）」                                      |
| 5.25  | 原料的採購是一項重要的作業，應有對供應商具有特別且充分瞭解的人員參與。                                |
| 5.26  | 原料只可向在相關規格上列名之經認可的供應商購買；可能時，應直接向生產者購買。.....                        |
| 5.40  | 直接的及印刷的包裝材料之採購、處理和管制應類似於原料給予同一之注意。                                 |
| 附則8-5 | 包裝材料的抽樣計畫應至少考慮下列事項：受領/接收的數量.....，以及依稽查對包裝材料製造商之品質保證系統的瞭解。          |

西藥藥品優良製造規範(2018)

陳映樺 (2009) GMP電子報第17期

 Yupro Biomedical Services

## 西藥藥品製造規範\_委外活動指引

| 章節                            | 重點                                                                                                     |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 製藥品質系統                     | 適合藥品製造的製藥品質系統的作業內容(vii) 建立委外管理程序書                                                                      |
| 2. 組織人員                       | 生產和品質管制的主管，以及相關時品質保證主管或品質單位主管對於委外活動及機構的監督責任。                                                           |
| 4. 文件                         | 紀錄/ 技術協議                                                                                               |
| 5. 原物料                        | 委外生產/製造的技術面及品質之合適性<br>委外檢測原物料的理論基礎應證明其合理性及文件化，並且自檢，以確認COA之正確性及品質。                                      |
| 6. 品質管制                       | 委外檢測服務契約_chapter 7                                                                                     |
| 8. 申訴與產品回收                    | 合約亦應敘述如何聯繫品質缺陷管理及回收議題之各方責任者。                                                                           |
| 附件：風險管理方法和工具 1.6危害操作性分析 HAZOP | 確定關鍵品質特質(critical quality attributes risk management):<br>HAZOP 分析之產出對風險管理之關鍵作業的清單。這有助於製造過程中之關鍵點的定期監測。 |

## 西藥藥品製造規範\_[委外活動] Outsourcing Activity

| 條文                      | Chapter 7 內文摘要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一般規定<br>(GENERAL)       | <p>7.1 應有書面契約涵蓋與相關產品或作業有關之委外活動，及與該契約之任何有關的技術安排。</p> <p>7.2 適用時，對委外活動之所有安排，包括在技術上或其他安排中所建議之任何變更，皆應符合現行法規及相關產品之上市許可。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 委託者(THE CONTRACT GIVER) | <p>7.4 委託者的製藥品質系統應包括任何委外活動的管制與審查。委託者應確認備有程序，以確保對委外活動的管制負最終責任。這些程序應包括品質風險管理原則，並且特別包括</p> <p>7.4.1 在委外活動進行前，委託者應負責評估受託者成功履行委外活動的合法性、合適性及能力委託者也負責藉由該契約，確保本指引所闡釋之優良製造規範的原則與指引受到遵循；</p> <p>7.4.2 委託者應提供受託者所有必需的資訊及知識，以使其依產品相關的現行法規及上市許可，正確地履行約定的作業。委託者應確保受託者完全認知與本產品或工作有關之任何可能會對其廠房設施、設備、人員、其他原物料或其他產品造成危害的問題；</p> <p>7.4.3 委託者應監督與檢討受託者的表現，以及識別與實施任何需要的改進。</p> <p>7.5 委託者應負責審查及評估與委外活動相關之紀錄與結果。無論是由委託者親自或基於受託者之被授權人的確認，委託者應確保受託者所交付之所有產品及原物料皆依GMP及上市許可進行處理</p> |

西藥藥品優良製造規範(2018)

 Yupro Biomedical Services

TSOA CPU 法規 17

## 西藥藥品製造規範\_[委外活動] Outsourcing Activity

| 條文                         | Chapter 7 內文摘要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 受託者(THE CONTRACT ACCEPTOR) | <p>7.6 受託者應能令人滿意地執行委託者所託付的工作，例如有適當的廠房設施、設備、知識、經驗及能勝任的人員。</p> <p>7.7 受託者應確認所被交付的所有產品、原物料與知識皆符合其預定之目的。</p> <p>7.8 受託者未經委託者之事先評估及同意，不得將契約所委託的任何工作轉委託給第三方。受託者與任何第三方間所做的安排，應確保包含來自第三方之合適性評估的資訊及知識，以原委託者與受託者間約定的相同方式提供之。</p> <p>7.9 受託者不應做合約條款以外未經授權之變更，因其可能對委託者之委外活動造成品質不良的影響。</p> <p>7.10 受託者應瞭解委外活動包含檢驗等可能會受到主管機關之檢查。</p>                                                                                         |
| 契約 (THE CONTRACT)          | <p>7.11 委託者與受託者間應簽訂契約。該契約明定雙方關於委外活動的個別責任及溝通程序。契約中的技術層面應由具有相關委外活動及優良製造規範之適當知識的勝任人員擬定。委外活動的所有安排均應依產品相關之現行法規及上市許可的規定，並為雙方所同意。</p> <p>7.12 契約中應清楚載明執行委外活動之每一步驟何方負有責任，例如，知識管理、技術移轉、供應鏈轉委託、原物料之品質與採購、原物料之檢驗及放行、從事生產及品質管制(包含製程中管制、抽樣及檢驗)。</p> <p>7.13 所有委外活動之相關紀錄應由委託者保存，或可為委託者取得，例如：製造、檢驗及運銷之紀錄及對照樣品。當有申訴或懷疑有瑕疵或調查涉及偽造產品時，應能取得任何與產品品質評估有關的任何紀錄，並應明定於委託者之相關程序中。</p> <p>7.14 契約應明訂容許委託者稽查受託者所執行或雙方同意之轉委託商所執行的委外活動。</p> |

西藥藥品優良製造規範(2018)

 Yupro Biomedical Services

TSOA CPU 法規 18

感謝聆聽

trust, but verify

**Doveryai, no proveryai** (proverb rhymes in Russian)

*literally means that a responsible person always verifies everything before committing himself to a common business with anyone, even if that anyone is totally trustworthy.*