

GMP與GTP之差異性分析

講者：王品蓉 稽查員

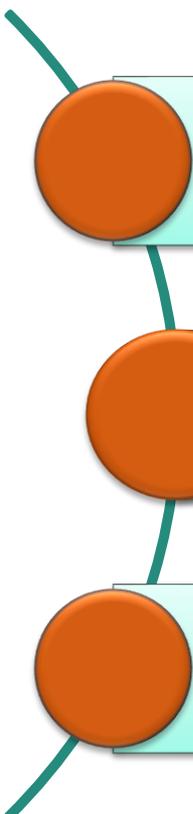
日期：109.07.03/109.07.14

單位：品質監督管理組第四科



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

Outline



法源依據與管理範疇

GMP/GTP規範及差異比較

結語

Outline

法源依據與管理範疇

GMP/GTP規範及差異比較

結語

法源依據



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

TFDA辦理之人體器官組織細胞查核業務

不包含醫療用血(輸血)、生殖細胞



常規異體醫療移植

人體器官保存庫

17項異體保存標的



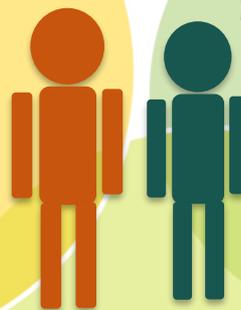
特定醫療技術

細胞製備場所CPU

6項自體細胞治療技術

人體器官組
織細胞

細胞治療
技術



再生醫療製
劑



再生醫療製劑

(Advanced Therapy
Medicinal products, ATMPs)

處理場所(臨床試驗)

用於植入、移植、輸注或
轉植於人體之人體細胞、
組織、或以人體細胞或組
織所構成之產品



再生醫療製劑

(Advanced Therapy
Medicinal products, ATMPs)

製造場所(上市)

- 細胞治療
- 基因治療
- 組織工程
- 複合型新興生醫產品



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

查核人體器官組織細胞相關法規

管理標的	器官(組織細胞)移植		細胞治療技術		再生醫療製劑	
					臨床試驗	上市
主管機關	醫事司	食藥署	醫事司	食藥署	食藥署	
母法	醫療法 人體器官 移植條例		醫療法		醫療法 藥事法	藥事法 再生醫療製劑管理條例 草案(107.10.18行政 院審核通過版) 目前進度：立法院第10 屆第1會期第5次會議 決定交社會福利及衛生 環境委員會審查 【109.3.02及109.3.24】
子法		人體器官保存庫管理辦法 (附件)人體器官、組織及細胞優良操作規範	特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法 (107.9.6)		人體試驗管理辦法 藥品優良臨床試驗準則	藥物優良製造準則/ 西藥藥品優良製造規範(PIC/S GMP) GMP 查核
行政規則		實地 履勘		人體細胞組織優良操作規範(GTP) GTP 認可 查核	<ul style="list-style-type: none"> • 人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準 • 人體細胞組織優良操作規範(GTP) GTP 訪查	

管理範疇



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

依管理標的衍生之查核類型

細胞治療
技術

再生醫療
製劑
(臨床試驗)

再生醫療
製劑
(上市)

查核標的	細胞製備場所 (CPU)	處理場所+醫療機構	製造廠
查核類型	GTP認可查核	GTP訪查	GMP/GDP查核
案件來源	細胞治療技術 施行計畫	人類細胞治療產品 臨床試驗計畫	製造廠評鑑/後續管理案
管理模式	以CPU管理	以計畫案管理	以製造廠管理
申請者	CPU	經衛生福利部會同教育部 評鑑合格之教學醫院 或 藥商	製造廠
申請案 受理單位	食藥署 監管組	食藥署 藥品組 藥品組會辦監管組	食藥署 監管組
核定型式	核發GTP認可函 (由衛福部醫事司核發)	回復藥品組查核與缺失改善結果， 作為臨床試驗計畫審查案准駁之 參考條件之一 不核定，不發證	核發製造許可函 (由食藥署監管組核發)

各查核類型之查核範疇

GTP
認可查核

GTP
訪查

GMP/GDP
查核

法規依據*	GTP	GTP	GMP+GDP
查核實況	可模擬操作	事先檢核	實際生產**
生產頻率	依醫療機構提出而有例行生產作業	依臨床試驗計畫案之收案數	依醫療機構提出而有例行生產作業
查核範疇	<p>細胞治療技術 原物料接收→人體細胞組織物放行</p> <p>●CPU：</p> <ul style="list-style-type: none"> 製造現場 品管實驗室 倉儲 支援系統 品質系統 設備驗證狀態 部分確效文件(運輸) 模擬操作紀錄 	<p>再生醫療製劑(臨床試驗) 採集→人體細胞組織物輸注使用</p> <p>●處理場所：</p> <ul style="list-style-type: none"> 製造現場 品管實驗室 倉儲 支援系統 品質系統 設備驗證狀態 部分確效文件(運輸) <p>●醫療機構：</p> <ul style="list-style-type: none"> 採集 輸注治療 品質計畫 	<p>再生醫療製劑(上市) 原物料接收→人體細胞組織物運銷</p> <p>●製造廠：</p> <ul style="list-style-type: none"> 製造現場 品管實驗室 倉儲 支援系統 品質系統 設備、系統與程序之驗證與確效狀態 所有作業紀錄(生產、設施/系統/設備使用日誌、原料/物料/成品/試劑/樣品管理、偏差/OOS/不符合/客訴/回收之調查與CAPA、教育訓練、自我查核、作業管理.....等)

* GMP：PIC/S GMP；GDP：PIC/S GDP；GTP：人體細胞組織優良操作規範。

** 再生醫療製劑多為客製化產品，查核時將視情況請製造廠執行部分製程之實際生產作業。

案件管理差異比較



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

案件管理生命週期

類別	查核類型	核備函	效期	展延申請	變更
細胞治療技術	GTP認可查核	Yes	3年為限	屆期前3個月提出	變更登記或重新申請細胞製備場所GTP認可(如場所地點、細胞治療技術項目等)
再生醫療製劑 (臨床試驗)	GTP訪查	No	因GTP訪查為臨床試驗計畫審查之一項，故依計畫申請案查核		
再生醫療製劑 (上市)	GMP查核	Yes	2-4年 (依風險)	屆期前6個月提出	變更登記或重新申請許可(如核定劑型作業、遷廠)

查核強度

GTP訪查

GTP認可查核

GMP查核



查核行程

類別	查核類型	人數	天數	查核方式	查核範圍
再生醫療製劑 (臨床試驗)	GTP訪查	2人	1-2天	事先檢查 無操作	採集-處理-配送-輸注 (含試驗中心)
細胞治療技術	GTP認可查核	3人	2-3天	操作中受檢	細胞處理 培養 儲存(僅CPU)
再生醫療製劑 (上市)	GMP查核	2-3人	4-5天	操作中受檢	ATMP製造相關作業(製造廠)

起始會議

現場檢查

文件審閱

內部會議

總結會議

Outline

法源依據與管理範疇

GMP/GTP規範及差異比較

結語

GMP/GTP 差異比較

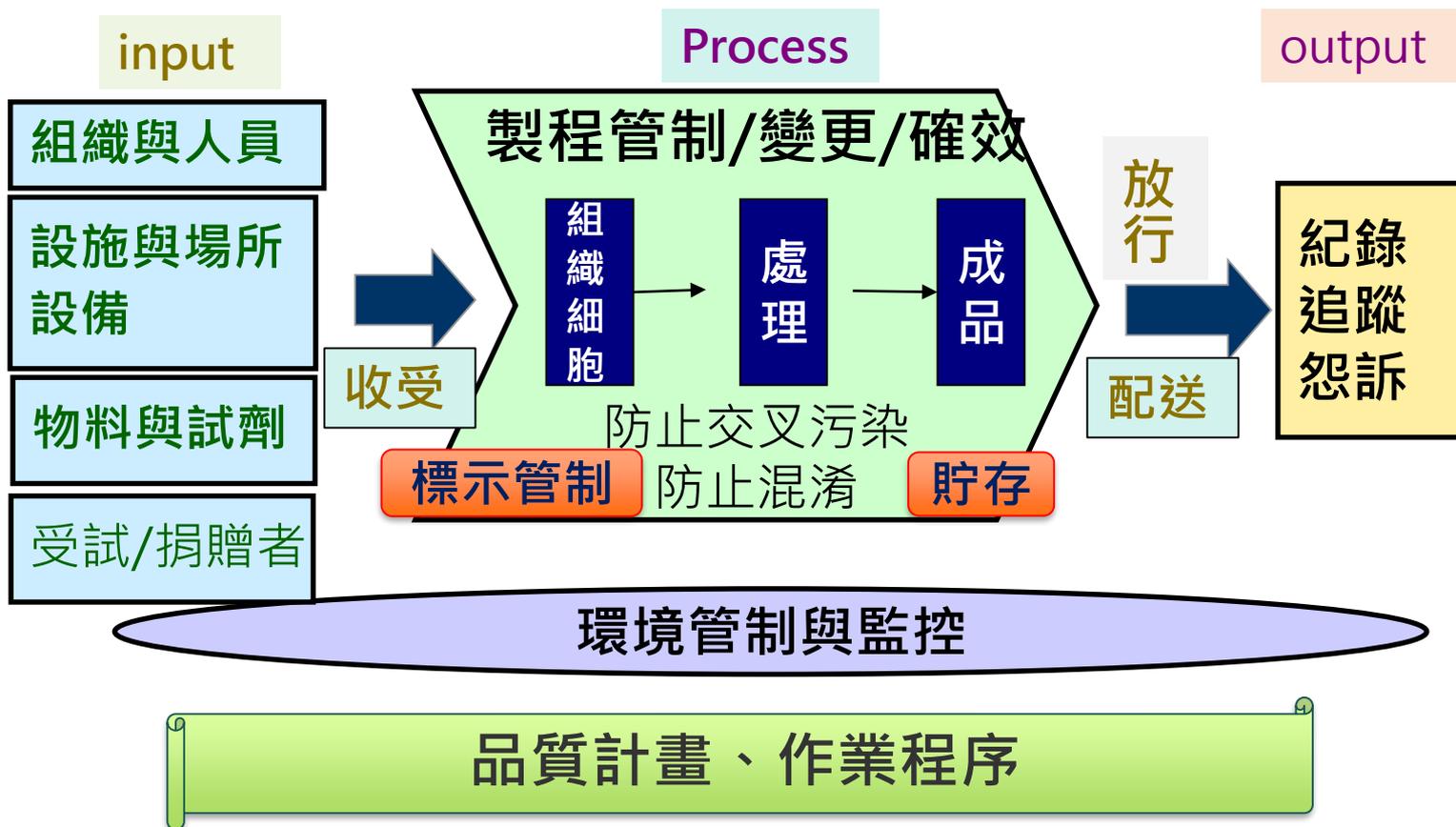
.....



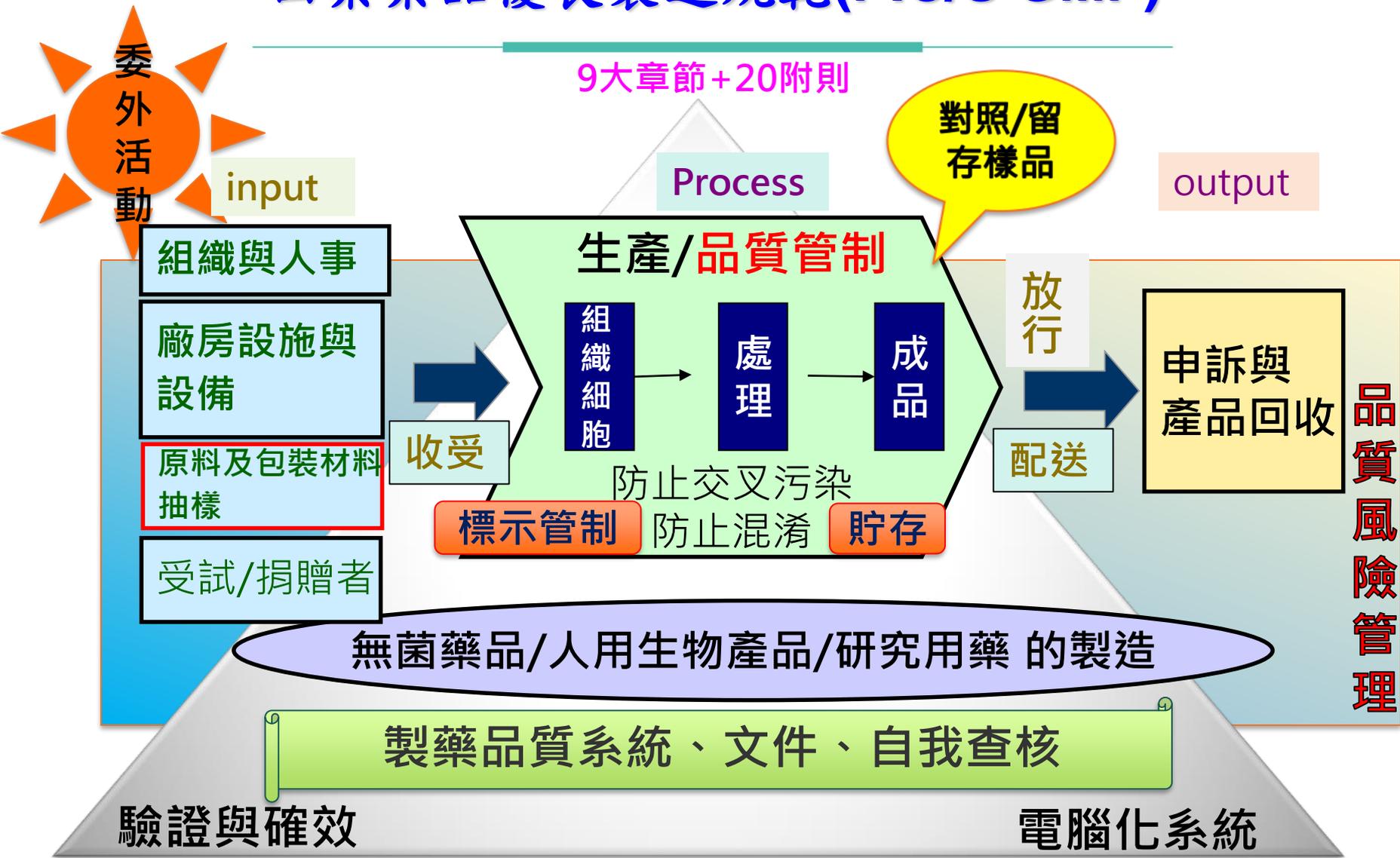
衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

人體細胞組織優良操作規範(GTP)

18章節共68條



西藥藥品優良製造規範(PIC/S GMP)



GDP/GMP/GTP查核依據之適用範圍

PIC/S規範
(GMP+GDP)

人體細胞組織優良操作規範
(GTP)

生物製劑、再生醫療製劑(上市)

再生醫療製劑(臨床試驗)
細胞治療技術

無菌製劑

一般製劑

GMP
附則
2

GMP
附則
1

GMP
第一部

GMP
其他相
關附則

GDP

GTP



GDP/GMP/GTP 章節對照

PIC/S		GTP
GDP	GMP (第一部+附則)	
第1章：品質管理 第8章：自我查核	第1章：製藥品質系統 第9章：自我查核	壹、總則 貳、品質計畫之建立與維持
第2章：人事	第2章：組織與人事	參、組織與人員
第3章：作業場所及設備	第3章：廠房設施與設備	伍、設施或場所 陸、環境管制與監控 柒、設備 拾參、貯存
第4章：文件管理	第4章：文件	肆、作業程序 拾伍、紀錄
第5章：作業	第5章：生產	拾、製程變更 拾壹、製程之確效 (validation) 檢查 拾貳、標示管制
—	第6章：品質管制	捌、物料與試劑 玖、製程管制
第7章：委外作業	第7章：委外活動	分散於部分章節*
第6章：申訴、退回、疑似偽、禁藥及藥品回收 第9章：運輸	第8章：申訴與產品回收	拾肆、收受與配送 拾陸、追蹤 拾柒、怨訴檔案

附則1：無菌藥品的製造
附則2：人用生物原料藥及產品的製造
附則8：原料及包裝材料的抽樣
附則11：電腦化系統
附則15：驗證與確效
附則20：品質風險管理

* 壹、總則-四／捌、物料與試劑-二十七及二十九／拾伍、紀錄-五十七／拾陸、追蹤-五十九~六十

硬體差異

GMP

Glove Box

Isolator

BSC / LFH

- 操作區潔淨度：
Grade A (動態+靜態)
- 作業室潔淨度：
 - **BSC / LFH / Glove Box**：
Grade B (動態+靜態)
 - Isolator：
至少Grade D (動態+靜態)

GTP

BSC / LFH

- 操作區潔淨度：Grade A
- **作業室潔淨度：Grade C**

潔淨度等級設置與環境監控之參考依據-1/2 26

GMP

GTP

- 環境管制要求包含溫度、溼度、通風、壓差、潔淨度、微生物等。
- 潔淨度等級測定之執行方式分為靜態與動態：
 - 靜態 (at rest)：所有廠房設施已完成安裝，包含任何運作之HVAC，配有已按規定安裝，且可待命運行之主要製造設備，無須有人員待在作業室內。
 - 動態 (in operation)：潔淨室已完成安裝，HVAC系統完全運行，設備已安裝，並以製造商定義之運行模式運作，配有最多人數執行或模擬常規運行工作。

- 環境管制要求包含溫度、溼度、通風、空氣濾淨、環境中生物等。
- 無潔淨度等級規範，以動態或靜態執行測定視自我要求之規格。
- 操作中若有無菌考量，需有環境潔淨度設置及環境監控之參考依據。

依據PIC/S於2020年公告之最新版附則1草案

PIC/S GMP 附則1之潔淨度分級/日常環境監控規範如下：

GTP未規範，可參考依據如下：

剛完工 (as-built)
備用中 (at-rest)
操作中 (operational)

常見多以靜態執行測定

PIC/S GMP附則1

每立方公尺 \geq 下述粒徑之微粒最大容許量

ISO 14644-1

FED
STD
209E

每立方公尺 \geq 下述粒徑之微粒最大容許量

對應
等級
(Class)

等級 (Grade)	靜態		ISO 14644-1 對應等級	動態		ISO 14644-1 對應等級
	0.5 μm	5.0 μm		0.5 μm	5.0 μm	
A	3,520	不適用 29	ISO 5	3,520	不適用 29	ISO 5
B	3,520	不適用 29		352,000	2,900	ISO 7
C	352,000	2,900	ISO 7	3,520,000	29,000	ISO 8
D	3,520,000	29,000	ISO 8	未界定	未界定	未界定

等級 (Class)	每立方公尺 \geq 下述粒徑之微粒最大容許量						對應 等級 (Class)
	0.1 μm	0.2 μm	0.3 μm	0.5 μm	1 μm	5 μm	
ISO 1	10						
ISO 2	100	24	10				
ISO 3	1,000	237	102	35			1
ISO 4	10,000	2,370	1,020	352	83		10
ISO 5	100,000	23,700	10,200	3,520	832		100
ISO 6	1,000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	293	1,000
ISO 7				352,000	83,200	2,930	10,000
ISO 8				3,520,000	832,000	29,300	100,000
ISO 9				35,200,000	8,320,000	293,000	

潔淨度等級設置與環境監控之參考依據-2/2 27

GMP

GTP

● 動態執行監控。

依據PIC/S於2020年公告之最新版附則1草案

● 規範需監控環境中生物，但以動態或靜態執行測定視自我要求之規格。

PIC/S GMP 附則1之環境驗證/日常環境監控規範如下：

GTP未規範，可參考依據如下：

常見多以靜態執行例行監控

細胞治療技術之充填工程要求動態監控

● **環境驗證**應執行項目：空氣樣品、落菌培養皿及接觸培養皿

● **日常環境監控**應執行項目：空氣樣品、落菌培養皿、接觸培養皿及5指手套指印

動態潔淨區之微生物污染建議限量

動態潔淨區之微生物污染建議限量

PIC/S GMP附則1

等級 (Grade)	空氣樣品 Cfu/m ³	落菌培養皿 (直徑90 mm) Cfu/4時	接觸培養皿 (直徑55 mm) Cfu/培養皿	5指 手套指印 Cfu/手套	ISO 14644-1 對應等級 (Class)
A		未生長		未生長	5
B	10	5	5	5	7
C	100	50	25	-	8
D	200	100	50	-	未界定

無菌操作作業
指導手冊
(96年2月)*

USP <1116>

ISO 14644-1 對應等級 (Class)	空氣樣品 Cfu/m ³	落菌 培養皿 (直徑90 mm) Cfu/4時	空氣樣品 (%)	落菌 培養皿 (9 cm) 暴露4時 (%)	接觸 培養皿 擦拭取樣 (%)	手套 作業服 (%)
5	<1	<1	<1	<1	<1	<1
6	7	3	<3	<3	<3	<3
7	10	5	<5	<5	<5	<5
8	100	50	<10	<10	<10	<10

* 標準等同於FDA之Guidance for Industry : Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice (September 2004)

軟體差異-1/2

比較項目	GMP	GTP
<p>主要差異</p>	<p>品質系統規範之細緻度不同</p>	
<p><u>人事組織放行權責</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> 品保、品管及生產部門有各自之權責 由被授權人 (AP) 放行產品 	<ul style="list-style-type: none"> 僅規範應設置適當之組織架構及充足之工作人員 未指定放行人員，查核時確認放程序
<p><u>更衣要求</u></p>	<p>依不同之環境潔淨度有不同之更衣要求</p>	<p>無更衣相關規範，查核時依風險要求</p>
<p>確效</p>	<p>製程、製造設備之清潔、產品包裝、電腦化系統等皆有確效要求</p>	<ul style="list-style-type: none"> 包含製程、人體細胞組織物包裝、電腦化系統等概略性之確效要求 未規範須執行製造設備之清潔確效，查核時確認清潔程序，未要求執行確效
<p><u>原物料／試劑供應商評估管理</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> 原物料執行完整之供應商評估，並自行抽樣檢驗 試劑CoA驗收 	<ul style="list-style-type: none"> 原料供應商經試驗/施行計畫核准，凡經核准即視為合格供應商，製造廠僅依計畫規格驗收，查核時確認是否依計畫之規格進行驗收 物料/試劑執行簡略之供應商評估，CoA驗收

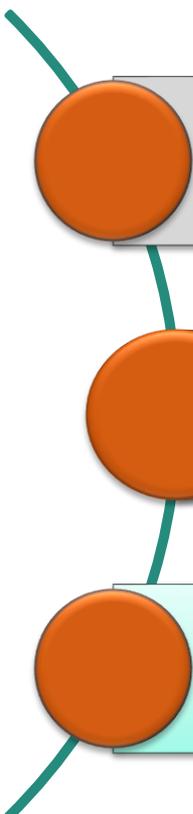
軟體差異-2/2

比較項目	GMP	GTP
留樣	須留存對照樣品與留存樣品	無留樣相關規定，查核時無依據可要求留樣*
委外活動	任何委外活動皆納入規範	偏重將製造行為納入規範
運輸	包含概略之運輸規定**	包含概略之運輸規定
風險管理	訂有條文規範風險管理原則，並制定附則作為實際應用之參考	以風險為主要宗旨而制定之規範，無其相關之應用規定

* 業界及/或CDE會視情況要求留存上清液、細胞培養液或含細胞之樣品供檢驗用。

** 再生醫療製劑需同時符合GMP與GDP之規定，查核時GMP/GDP併用，PIC/S GDP有完整之運輸與運銷相關規範。

Outline



法源依據與管理範疇

GMP/GTP規範及差異比較

結語

人體細胞組織物相關產品要如何符合規定？

遵循規範
無落差

- GMP、GTP大同小異
- 主管機關之規定要及時納入遵循

引經據典
有著落

- 各國藥典、國際指引、專家文獻是好朋友
- 經驗要數據化，用科學方式佐證

亦步亦趨
沒煩惱

- 落實人員教育訓練
- 遵照已制定且生效之程序

謝謝。



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

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