

110年度「人體器官、組織及細胞查核管理說明會」 人類細胞治療製劑臨床試驗案 GTP訪查之說明

品質監督管理組
殷本惠 稽查員
110.3.24/26

藥求安全，食在安心



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

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

報告大綱

■ 人類細胞治療製劑臨床試驗案GTP訪查作業

- 背景說明
- 訪查作業說明
- GTP管理現況
- 訪查常見缺失

背景說明

藥求安全，食在安心



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

我國細胞治療管理架構



我國細胞治療管理架構

特管辦法

細胞
治療技術

(第12條-附表三)

新細胞
治療技術

臨床試驗

(第13條)

特定醫療技術
(特管辦法)

安全性確定

再生醫學
諮議會

安全性不確定

安全性確定
且/或
具初步療效

再生醫學
諮議會

成效確認

未能確效

無效

解除定期評估
/常規醫療

持續評估

停止技術許可

人體試驗
附屬計畫

★安全及療效資料可能可以應用於查驗登記支持性資料。

再生醫
療製劑

臨床前研發

臨床I期

臨床II期

臨床III期

查驗登記

許可證
(產品上市)

藥事法相關規範

再生醫療製劑管理條例(草案)

查驗登記

有條件期限許可

治療危及生命或嚴重失能之疾病，基於臨床資料得以確保安全性及初步療效

限期5年

備註：虛線部分研議中

依據-臨床試驗細胞治療製劑

「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準」(109年5月1日公告) 第三章 臨床試驗審查基準－製程與管控

- 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

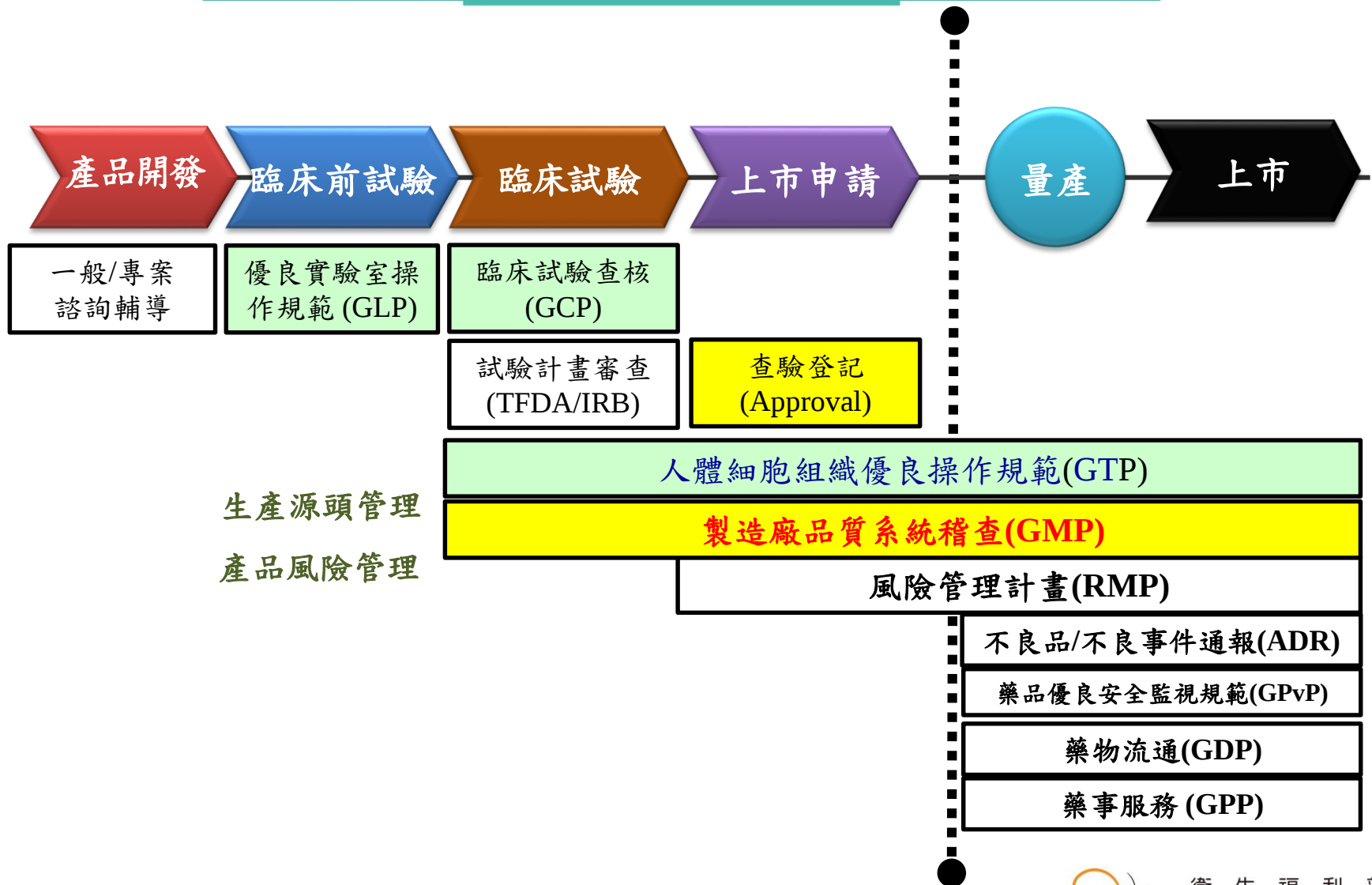
依據-查驗登記細胞治療產品

人類細胞治療
產品查驗登記
審查基準
(104.7.13公告)

第二章 品質與製造管控

- 申請查驗登記的人類細胞治療產品，其細胞或組織檢體的採集和製造，須符合**優良組織操作規範 (GTP)**，以及**藥品優良製造準則之西藥藥品優良製造規範 (PIC/S GMP)**。

細胞治療製劑之全生命週期管理



訪查作業說明

藥求安全，食在安心



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

GTP訪查目的

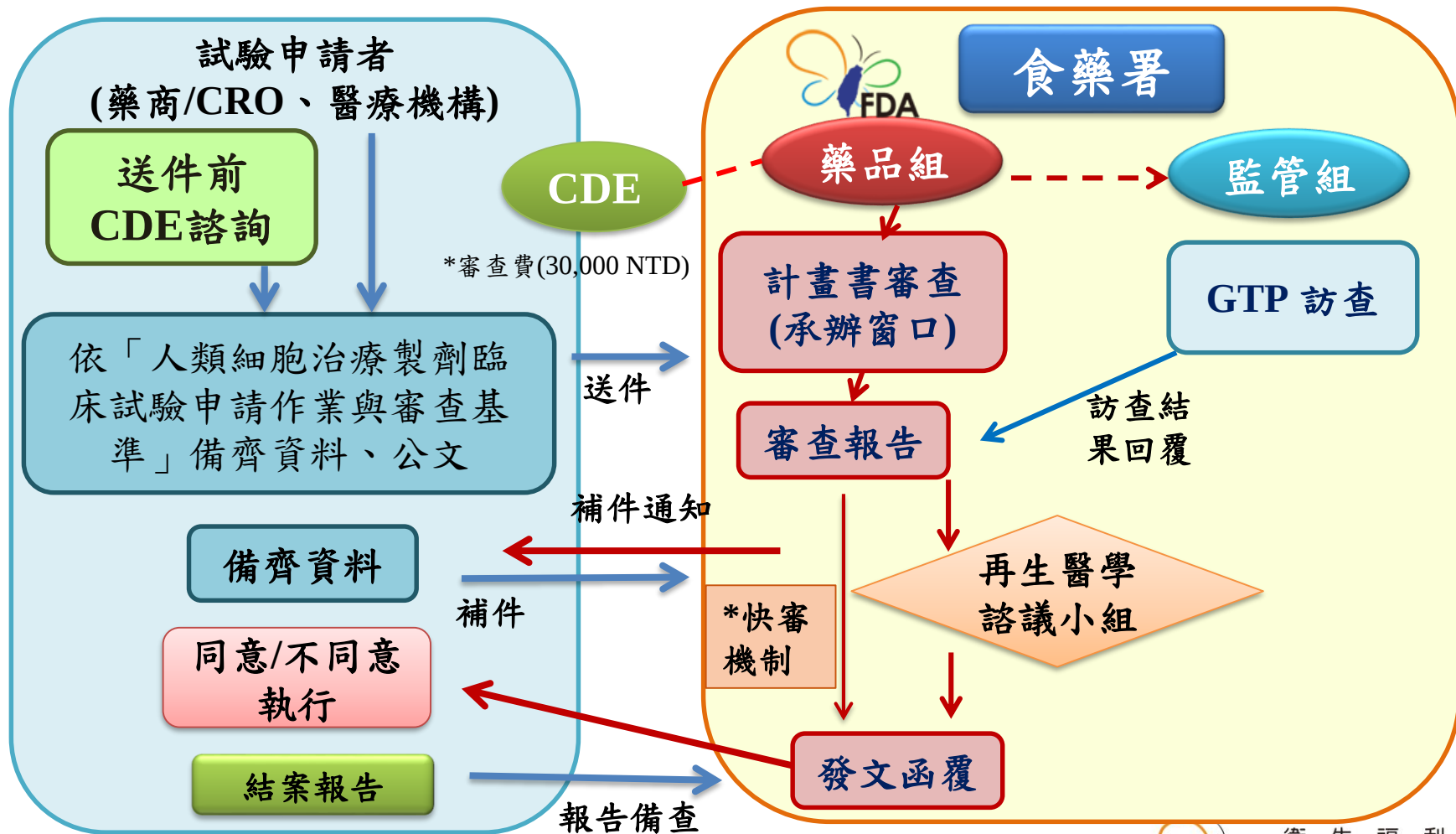
- 協助計畫執行者，依GTP規範事先檢核人體試驗計畫細胞處理過程，確保受試者細胞組織未含有傳染病病原，在製造過程中未受污染，且不致因製造不當而影響受試者細胞組織物效用與完整性。
- ✿ 確保人類細胞治療產品臨床試驗合乎科學性、安全性及社會倫理性，並確保受試者之權益。

人體細胞組織優良操作規範(GTP)

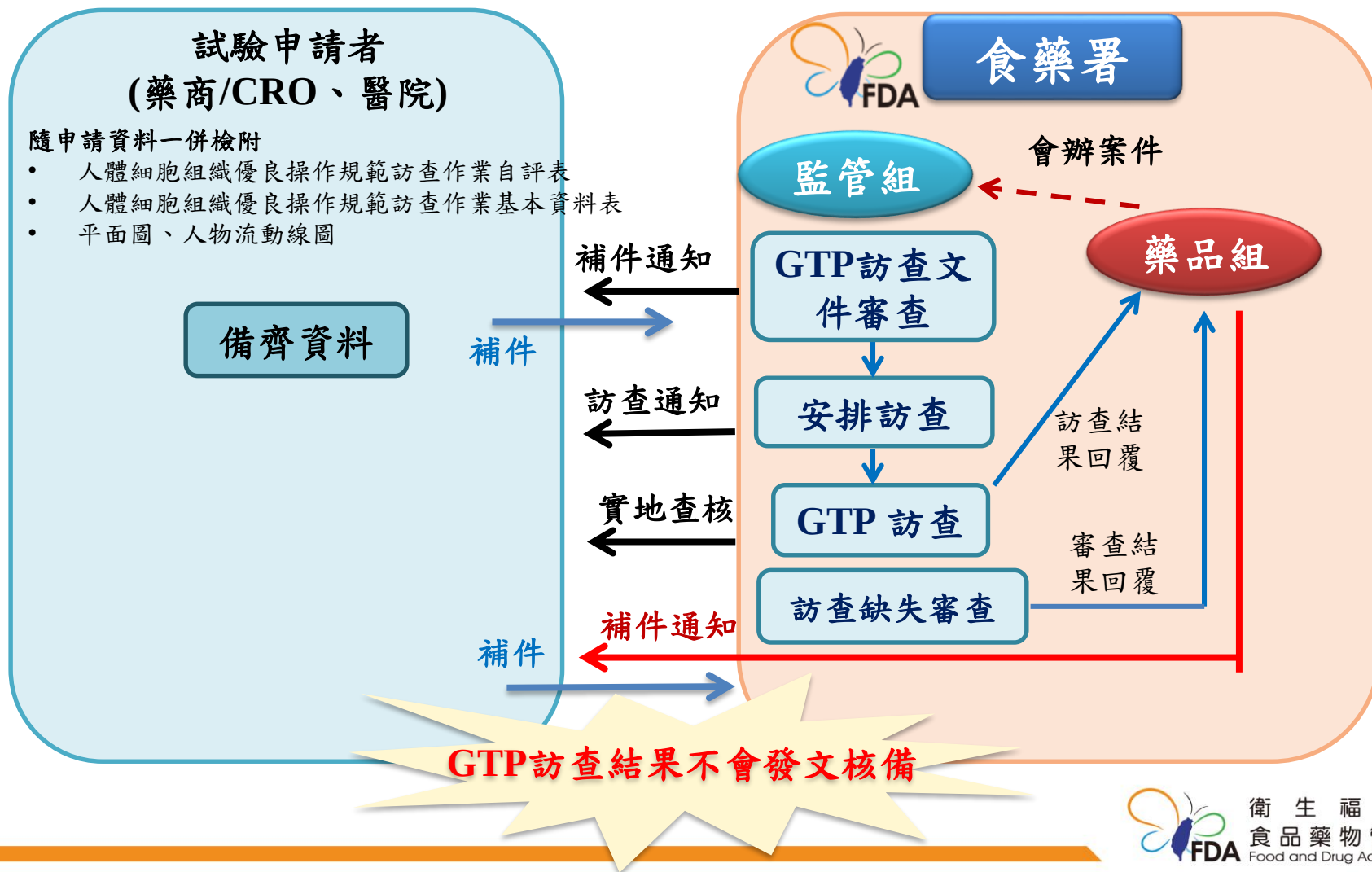
91年12月13日衛署醫字第0910078677號公告

- | | |
|---------------|-------------|
| 一. 總則 | 十. 製程變更 |
| 二. 品質計畫之建立與維持 | 十一. 製程之確效檢查 |
| 三. 組織與人員 | 十二. 標示管制 |
| 四. 作業程序 | 十三. 貯存 |
| 五. 設施與場所 | 十四. 收受與配送 |
| 六. 環境管制與監控 | 十五. 紀錄 |
| 七. 設備 | 十六. 追蹤 |
| 八. 物料與試劑 | 十七. 怨訴檔案 |
| 九. 製程管制 | 十八. 附則 |

細胞治療製劑臨床試驗計畫申請及審查作業 流程



GTP訪查作業流程(監管組)



GTP訪查程序

起始會議

- 成員介紹
主導稽查員1名
稽查員1名
其他(視需要)
- 訪查說明

現場檢查

- 依流程檢查
(醫療機構、細胞處理場所)
設施及設備
相關紀錄
操作紀錄

文件審閱

- 分組審查
品質文件
相關紀錄
確效資料

內部會議

- 閉門會議
查核討論
缺失決議

總結會議

- 簡述缺失
- 改善方式說明
改善資料
提交計畫

- 成員介紹
- 簡報
細胞處理流程
(採集→輸注)
場所介紹

- 示範操作
模擬操作
(視需要)
預試驗紀錄

- 人員調度
回覆提問
文件齊全
文件正確性

- 休息

- 補充說明

TFDA

試驗申請者

GTP相關表單下載

...

当前位置：首頁 > 便民服務 > 下載專區

便民服務

食品藥物開放資
料平臺(OPEN
DATA)

為民服務信箱

下載專區

廣告由請

全部 食品申請作業及表單下載區 藥物、醫療器材廣告申請表格 研究檢驗組-品質調查
研究檢驗組-生物藥品檢驗封緘 管制藥品相關表單下載 藥品GMP表單下載
醫療器材相關表單下載 Banner 下載 化粧品相關表單下載 藥品相關表單下載
GTP相關表單下載 邊境查驗相關表單下載 其他下載

區域檢索：請輸入關鍵字

搜尋

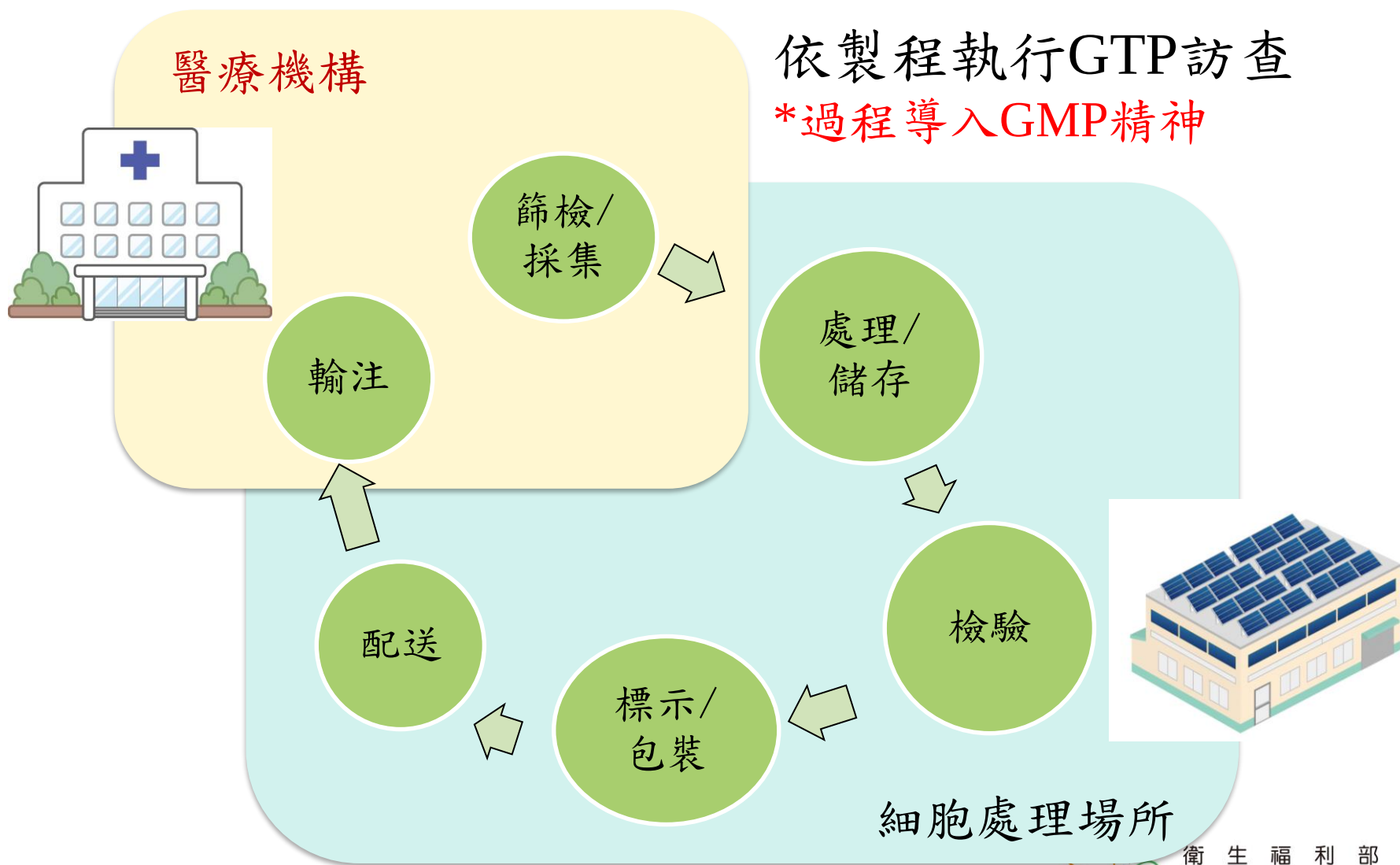
序號	標題	下載次數	檔案	發布日期
	政風專欄			
	政風信箱			
	公職人員利益衝突迴 避法補助或交易身分 關係公開專區			
	文宣品下載專區			
	旁聽專區			
	請託關說登錄專 區			
	違規食品、藥 物、化妝品廣告			
6	人體器官保存庫(附表五)許可證明記載事項變更 申請表1020917公告版本	4042		2013-09-17
7	人體器官保存庫(附表六)實施國外保存庫檢查申 請表1020917公告版本	3872		2013-09-17
8	人體器官保存庫(附錄一)審查費收費標準10209 17公告版本	3997		2013-09-17
9	人體細胞組織優良操作規範訪查作業自評表	6736		2020-09-24
10	人體細胞組織優良操作規範訪查作業基本資料 表	5926		2020-09-24

*僅需提供一份
及可複製文字之電子檔

共 10 筆資料，第 1 / 1 頁 到第 頁 送出

<http://www.fda.gov.tw/TC/download.aspx?cid=387>

GTP訪查範疇



GTP管理現況

藥求安全，食在安心



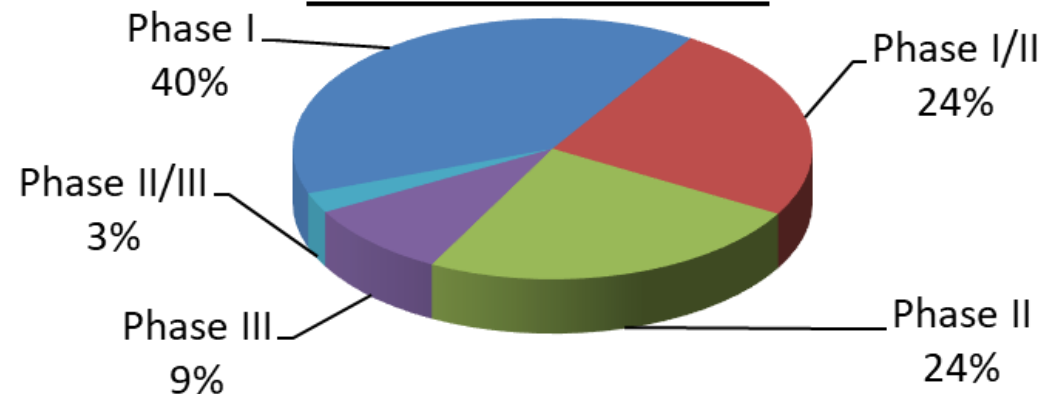
衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

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

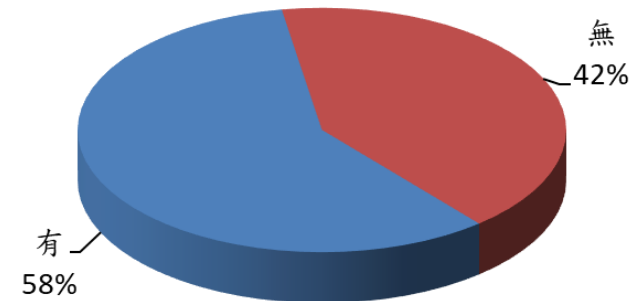
歷年申請機構/案件分析

- 118件申請案來自：
62家醫療機構、56家藥商/CRO

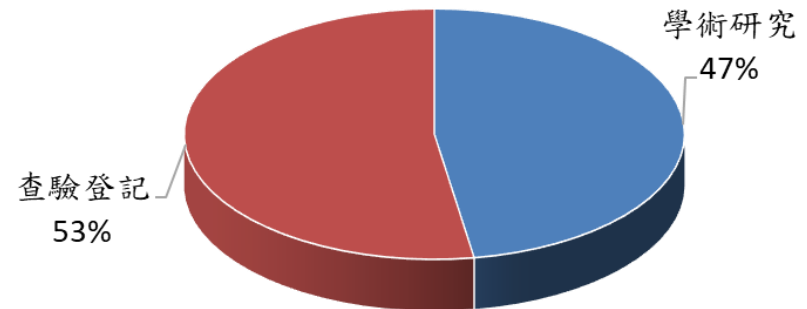
臨床試驗期別



有無委外實驗室

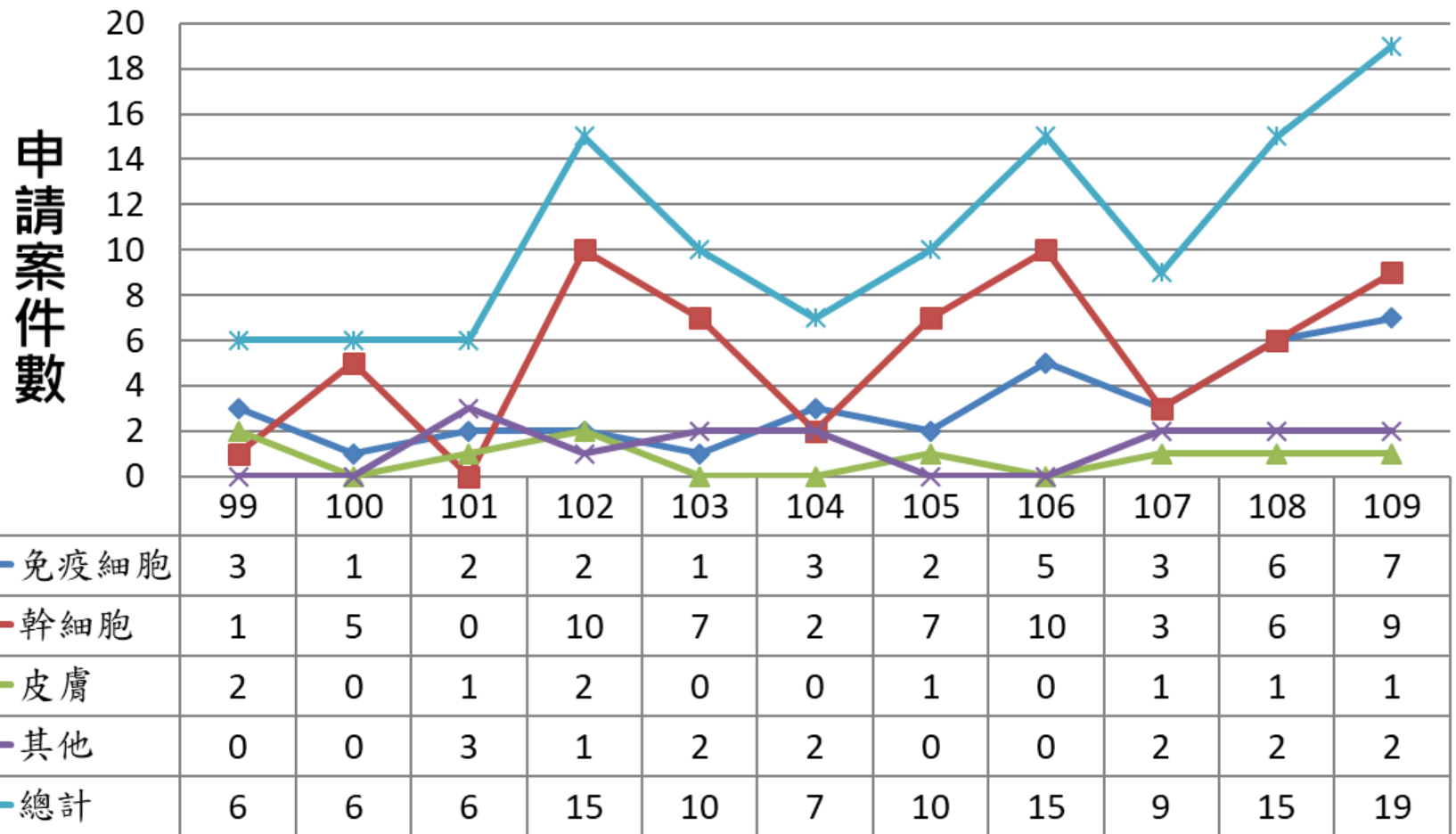


臨床試驗用途



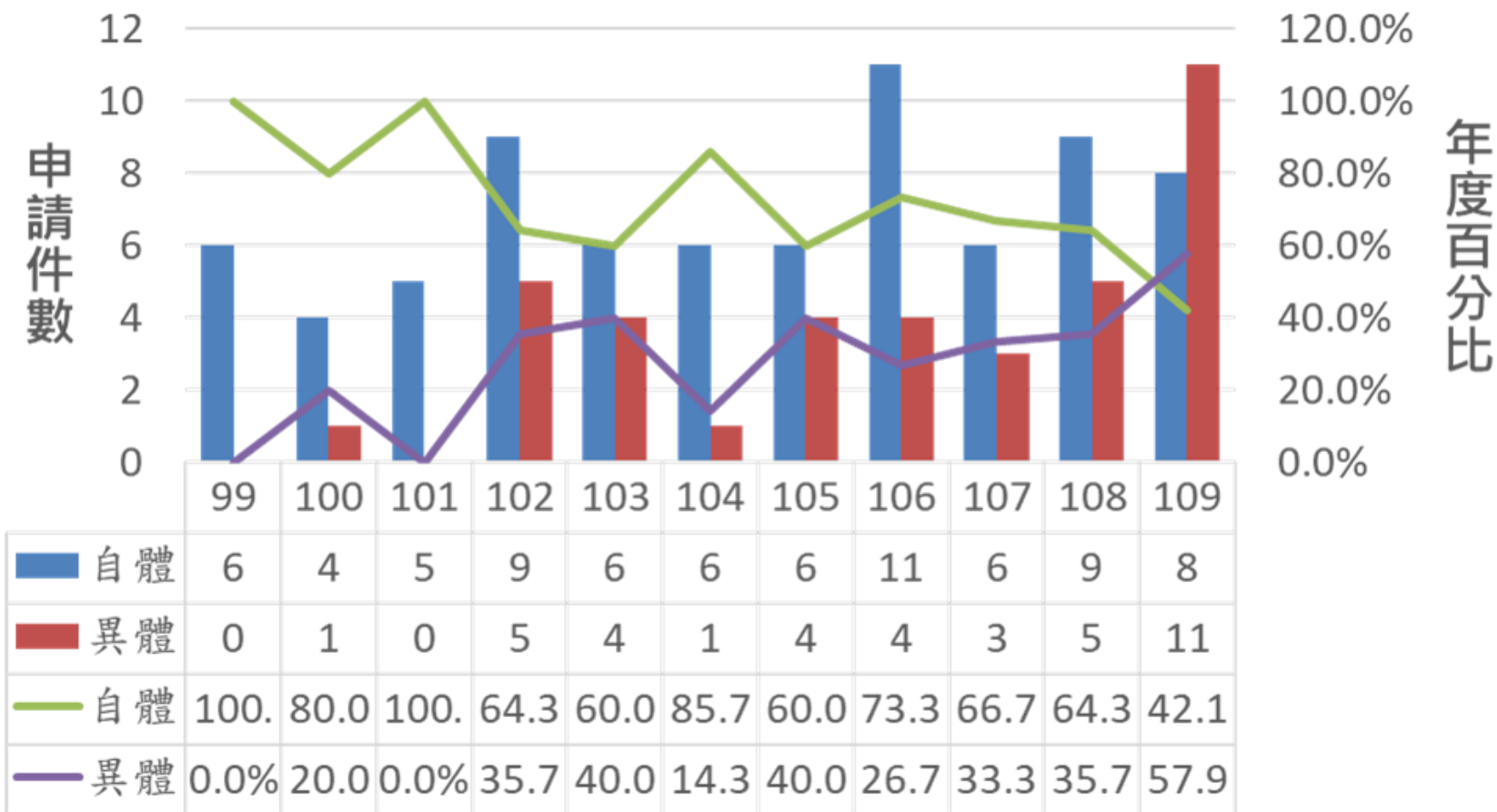
(本資料統計自99年1月1日至109年12月31日止)

各年度GTP訪查案件細胞分類統計圖



(本資料統計自99年1月1日至109年12月31日止)

各年度GTP訪查案件捐贈者分類統計圖



(本資料統計自99年1月1日至109年12月31日止)

常見表單填寫問題

- 基本資料表：

試驗機構未提供基本資料表

- 應就其參與之作業，如捐贈者篩選、檢體採集與產品收受、調配事項等，建立並維持品質計畫，並提供相關資料。

確認聲明

- 為使GTP訪查可順利執行，請試驗醫院填寫，授權計畫主持人為執行計畫可運用該機構相關單位之資源，並代表機構就計畫接受查核作業之相關事宜。

- 機構自評表：

各章節自評之相關執行人員簽章

- 製程中負責各部分作業之單位，可分別填寫，由品質專責人員彙整確認。



相關表單近期將改版



GTP訪查常見問題

Q1:細胞治療臨床試驗案送件後多久會執行GTP訪查?

 藥品組收案後，會辦監管組進行GTP訪查，待資料備齊後安排訪查。

Q2:每次臨床試驗案送件都要GTP訪查嗎?

 GTP訪查採逐案查核方式，若該次申請之細胞來源、處理流程、場所與前案相同，經食藥署評估後可減免實地查核。

Q3:實驗室設立後，未來預計供細胞治療臨床試驗使用，如何申請實驗室GTP訪查？

 GTP訪查為人類細胞治療產品臨床試驗案審查作業一環，並無單獨GTP實驗室查核。

GTP訪查常見問題(續)

Q4:GTP實驗室訪查後，多久還要再接受訪查？

 GTP訪查係依申請之細胞治療臨床試驗案執行，且為事先檢核，若同一臨床試驗案於審查期間變更實驗室或有其他情形，經評估可能再次執行GTP訪查。

Q5:實驗室經GTP訪查且改善完成就可以執行計畫了嗎？案件就算通過了嗎？

 GTP訪查部分雖結束，但整個臨床試驗案之審查涵蓋CMC、藥毒理、臨床試驗設計等，案件通過及是否准予執行仍待最後TFDA(藥品組)函文。

Q6:GTP實驗室訪查通過是否有通過公文？

 GTP訪查僅為人類細胞治療產品臨床試驗案審查作業之一環，不會另外函文GTP查核結果。

訪查常見缺失

藥求安全，食在安心

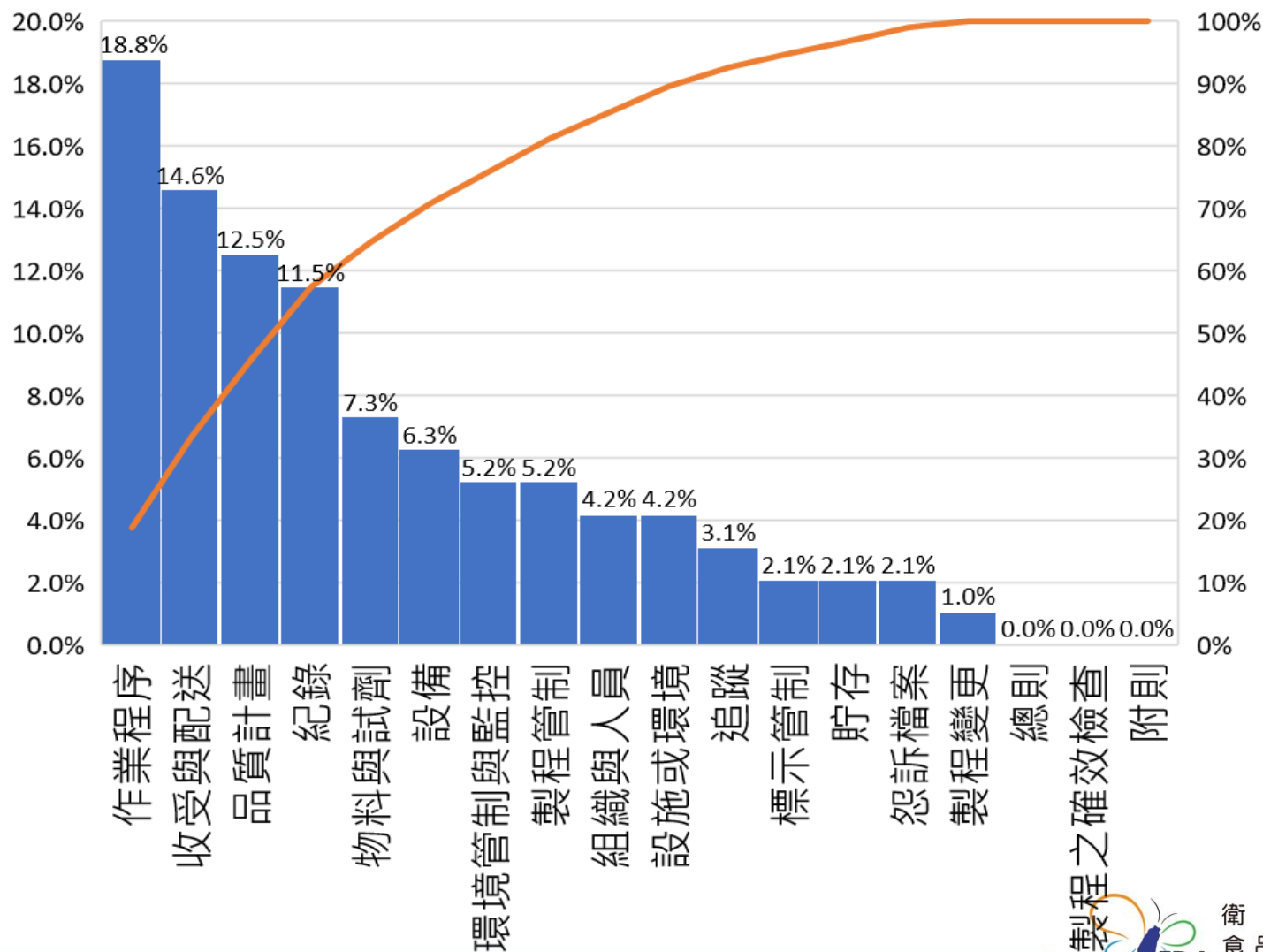


衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

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

109年缺失分類統計圖

109年缺失統計



109年與99-108年期間常見缺失比較

法規章節	109年		99年至108年		變化情形
	排名	百分比	排名	百分比	
肆、作業程序	1	18.8%	1	14.4%	-
拾肆、收受與配送	2	14.6%	4	9.8%	↑2
貳、品質計畫之建立與維持	3	12.5%	6	7.4%	↑3
拾伍、紀錄	4	11.5%	9	5.4%	↑5
捌、物料與試劑	5	7.3%	3	10.8%	↓2
柒、設備	6	6.3%	2	14.0%	↓4
陸、環境管制與監控	7	5.2%	5	9.7%	↓2
玖、製程管制	8	5.2%	8	5.4%	-
參、組織與人員	9	4.2%	7	5.4%	↓2
伍、設施或場所	10	4.2%	10	5.0%	-

常見缺失分享

肆、作業程序 十五

- 製造人體細胞組織物之重要步驟，應建立並維持相關作業程序

缺失：

- 人員於潔淨度較低之更衣室完成更衣後，進入潔淨度較高之細胞培養室進行作業。
- 於BSC執行無菌操作時，有導入污染之風險，例如於BSC外穿戴無菌手套，噴灑酒精後，於BSC內進行無菌操作。
- 實際執行之操作與作業程序不一致。
- 部分作業程序尚未制定，例如文件管制程序，內容未完整涵蓋制定、修訂、發行、定期審核及廢止等作業。

常見缺失分享

拾肆、收受與配送四十六~五十一

- 應就人體細胞組織物之收受/進料、驗收或退回、配送、及銷毀或廢棄，建立並維持作業程序，且製作紀錄。

缺失：

□ 程序書規範檢體交接時須確認之事項(如抽血管數)，紀錄表單內無確認欄位。

- 收受人體細胞組織物（進料）後，應立刻查核其當時狀況（如有關檢疫、捐贈者篩檢與檢驗、產品處理之狀況），並依產品狀況妥為處置。

缺失：

□ 配送紀錄表僅確認接收時溫度，未審視運送過程之完整溫度。

常見缺失分享

拾肆、收受與配送四十六~五十一

- 產品之設計、確效檢查、製作，應確保產品效用與完整性包裝與運送容器，並防止產品在通常之處理、貯存、作業或配送過程中，發生損害、變質、污染或其他不良影響。

缺失：

□ 產品運送容器未做驗證。

□ 產品運送包裝程序，未規範冰寶應預冷溫度與時間。

- 應訂定運送各類人體細胞組織物應遵守之運送條件。

缺失：

□ 未訂定檢體運送之溫度條件。

常見缺失分享

貳、品質計畫之建立及維持 五~十

- 機構應依所製造人體細胞組織物之性質及製造過程，建立並維持符合GTP規範之品質計畫，並建立與維持適當的作業程序

缺失：

□ 試驗機構尚未制定與本試驗案相關之品質計畫，或未制定相關人員教育訓練考核作業程序。

- 應指派專責人員，並授權其負責確保品質計畫之有效建立與維持。該人員應向機構管理者報告品質計畫之執行情形，每年至少一次

缺失：

□ 尚未指派品質專責人員、未訂定品質專責人員職責、品質專責人員未向機構管理者報告品質計畫之執行情形

常見缺失分享

貳、品質計畫之建立及維持 五~十

- 採取必要補救措施（包括產品缺失之再稽核）並製作紀錄。補救措施應為有效，且不會對產品有不良影響。補救措施應視情況包含處理該問題之立即措施及預防缺失再發生之長期措施

缺失：

- 異當事件未依程序處理，且未能提供異常事件處理相關紀錄。
- 部分不符合事項矯正預防措施僅見計劃表，惟尚未見有相關執行紀錄表。

常見缺失分享

拾伍、紀錄 五十二~五十七

- 執行重要步驟，應同步維持施行成效之紀錄。
- 所有紀錄應屬準確、不得銷毀與易讀。

缺失：

- 製程執行重要資料，如使用之物料批號、儀器設備與操作參數等，未能完整紀錄。
- 以護貝文件及抗酒精筆填寫生產紀錄，人員可逕行擦拭修改。
- 人員於放行時審查製程相關資料未完整紀錄。

GTP訪查缺失補件要領

- 改善說明
 - － 改善內容
 - － 引用資料
 - － 證明文件
- 完整SOP
 - － 正文+附件
 - － 實際紀錄
- SOP修改
 - － 修改前後對照+附件
- 改善計畫書
 - － 執行內容
 - － 合格標準
 - － 時程表
- 佐證照片
 - － 改善前後對照
- 教育訓練紀錄
 - － 訓練內容
 - － 考核結果

謝謝聆聽

.....



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