

衛生福利部食品藥物管理署委辦計畫
「精進無菌與新興生醫藥品品質管理接軌國際之研究」

新興生醫藥品 GMP 訓練活動(3)

日期：民國 110 年 9 月 27 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 GMP 顧問

時 間 表

時 間	內 容	講 師
8:30-9:00	報 到	
9:00-9:10	長 官 致 詞	TFDA 監管組代表
9:10-10:30	➤ 臨床試驗用藥之 GMP 要求 (1) • 藥品臨床試驗的基本概念與品質要求 • 臨床試驗用藥的製造品質與確效作業	TPDA 李世裕 GMP 顧問
10:30-10:50	休 息	
10:50-12:10	➤ 臨床試驗用藥之 GMP 要求 (2) • 臨床試驗用藥的品管作業 • 臨床試驗用藥的文件管理	TPDA 李世裕 GMP 顧問
12:10-12:30	交流討論 / 課後評估	

目 錄

頁次

◆ 臨床試驗用藥之GMP要求

- 藥品臨床試驗近年重點..... C-2
- 製造臨床試驗用藥訴求目標..... C-4
- 品質系統與管理..... C-11
- 臨床試驗用藥的批次放行..... C-15

臨床試驗用藥的GMP要求

李世裕 博士

2021年 5月 14日

1

本次內容

- 藥品臨床試驗的基本概念與品質要求
- 臨床試驗用藥的製造品質與確效作業
- 臨床試驗用藥的品管作業
- 臨床試驗用藥的文件管理
- <主要參考資料> WHO draft working document for comments (November, 2020): Good manufacturing practice for investigational products.

2

藥品臨床試驗近年重點

→ 品質要求

- 近年來國際間已經針對藥品臨床試驗的品質要求修訂了一些新的指引(例如ICH/EU/..)，提供給國際間的藥品主管單位與製藥界參考。
- 藥品臨床試驗對品質有許多要求，當然也包含了臨床試驗用藥的製造品質與風險管理問題。因此可以預期現有的PIC/S 附則13 關於臨床試驗用藥的製造規範，其內容也會跟著修訂。

藥品為何需要臨床試驗？

- 現代的藥品需要證明具有使用之安全性(毒性低或無毒性)，治療之有效性(能確實治好病)，以及良好的品質性(能有一致性的品質而維持療效)。因此**需要臨床試驗來證明**。
- 典型的藥品臨床試驗(clinical trial)在核准上市之前分成三期，使用的藥品稱為研究用藥品 (IMP: Investigational Medicinal Product)，有些國家則是稱為IND (Investigational Drug)。
- 上市核准後之新藥新成分，廠商需承諾會持續收集(第四期)臨床資料，呈報主管單位。

典型的藥品第一期臨床試驗

- Phase I study (Investigational trial stage / **human pharmacology stage**)
- 當有一個藥品新成分(new API)或藥品新配方(new formulation)，首次用於人類時，就叫做第一期試驗。這個藥品試驗期之主要目的，是執行先期性安全性評估，以及收集初步的藥動學(PK)/藥效學(PD)的基本資料。
- 此期的試驗對象，通常是少數的健康志願者。由第一期臨床試驗的結果，可以初估第二期臨床試驗時，用於病人時可以使用的安全劑量，以及使用的方式等等。

5

典型的藥品第二期臨床試驗

- Phase II study (Small scale clinical stage / **exploratory stage**)
- 此期是評估一個試驗藥品，當用於治療特定疾病時，所得到的短期的安全性。志願的病患數目通常是少數該類疾病的病人。
- 此期的臨床試驗通常採取比較性的試驗設計，例如有些病患使用安慰藥(placebo)，有些病患使用試驗藥(controlled test drug)。此期臨床試驗的結果，可以知道該試驗藥品是否能達到預期的顯著治療效果。
- 第二期通常也會根據臨床試驗的結果，來調整試驗藥品之劑量到最合適的程度，或是其他可以小修正的問題，以便於進行下一期的試驗。

6

典型的藥品第三期臨床試驗

- Phase III study (Large scale clinical stage / **confirmatory stage**)
- 第三期臨床試驗屬於大規模的臨床試驗，參與的病患通常是數百到數千，甚至是多個試驗中心。此期可以確定病患之短期到長期的安全與療效相關之問題。任何觀察到的副作用或特別現象都需要探討出原因，以及是否合理。
- 為了避免預期的心理作用，此期臨床試驗通常會使用隨機的雙盲設計(**randomized double-blind design**)。在特殊狀況，例如試驗用藥需要長期使用時，其他的合理試驗設計，有時也可接受。總之臨床試驗與正常情況越接近越好。

7

典型的藥品第四期臨床試驗

- Phase IV (**post-market stage**)
- 第四期的試驗是在新成分或新配方的藥品核准上市以後執行。此期通常會根據藥品特性，進行上市後調查(**post-marketing surveillance**)，以利於進一步評量治療價值或治療策略。
- 不論使用何種方法，第四期臨床試驗都必須採用與上市前臨床試驗的科學與道德標準相同。
- 當一個藥品上市後的臨床試驗，需要是設計來探討是否有未知的副作用等等安全或療效方面的問題，以及是否有新用途(**new indications**)，新用藥方式(**new methods of administration**)，或是新的用藥組合方式(**new combinations**)。

8

◎ 製造臨床試驗用藥訴求目標

- ① 應符合適當的**GXP**的要求
 - ② 確保臨床試驗志願者不會受到不良品質(**poor quality**)的影響
 - ③ 確保批次內與批次間(**within and between batches**)的一致性(**consistency**)
 - ④ 確保臨床試驗藥品與未來商業量產藥品具有一致性(**consistency**)
- 為了達到上述的目標，以及減少與避免參與臨床試驗之志願者受到不令人滿意的製造所形成之安全，有效及品質之問題。因此製造臨床試驗用藥時，必須**執行GMP與有效品質系統(effective quality system)**來以**減少風險**。

(WHO) 製造符合GMP要求的 臨床試驗用藥需涵蓋的範疇

- Quality system
- Quality risk management
- Documentation
- Premises
- Equipment and Utilities
- Materials
- Production
- Quality control
- Shipping
- Qualification and validation
- Complaints & recalls & returns & destruction

是否與PIC/S GMP的
part I 內容很相似?

品質系統與管理

(Quality system and management)

- 4.1. 應該建立一個屬於全面設計，明確定義，文件化以及正確實施的品質管理系統。高級管理人員應對此以及研究產品的品質承擔責任。
- 4.2 品質系統的所有部分都應有足夠的資源和維護。
- 4.3.品質系統應包含**GXP**，該**GXP**將應用於產品的所有生命週期階段，包括技術轉讓以及製造商與試驗地點之間的連接介面(例如運輸，儲存，標示)。

11

◎品質系統應確保下列事項(1)

- 產品的設計與開發要符合**WHO**指引與相關**GXP**的要求(例如優良實驗室規範，優良臨床試驗規範，以及優良儲存與運送規範(**GSDP**))；
- 在職責描述中明確規定了管理責任；
- 明確以書面形式指示操作；
- 安排製造，供應和使用正確的起始和包裝材料；
- 對原物料，中間產品，分裝產品和其他過程中所有必要的控制措施都應到位；
- 要執行校正和確效/驗證等；

12

◎品質系統應確保下列事項(2)

- 最終產品依照既定程序正確的製造與檢查；
- 偏差與改變須調查和記錄，並完成適當程度的根本原因分析，並確定已經執行適當的預防與矯正措施(CAPA)；
- 有品質風險管理系統(quality risk management)；
- 具有令人滿意的安排，可以盡可能地確保研究產品的儲存，分發和後續處理，以保持其品質。

品質的風險管理應確保下列事項

- 風險的評估，應以科學知識與產品及開發過程為基礎；
- 保留品質風險管理的程序和記錄；
- 品質風險管理過程的努力程度，風險管理的正式性與文件要能對應於風險的高低。
- 適當時，品質風險管理應採用先期積極主動(proactive)與回溯的方式來進行。

參與製造臨床試驗藥品的人員

- 6.1 有足夠的合格人員參與各項工作。
- 6.2 所有參與人員的個別職責需清楚的描述，確實的被完全了解。
- 6.3 需有一個指定專人，對產品開發與臨床試驗的過程有廣泛知識，以確保能符合GXP的要求。
- 6.4 所有參與臨床試驗藥品開發，製造，以及品質管制等人員需要合適的訓練。
- 6.5 產品與品質管制的執行必須很清楚地在可確認責任的人員之控制之下實行，而且能彼此區分清楚。

15

Premises 廠房設施(1)

- 8.1 生產研究用產品的場所應進行定位，設計，構造和維護，以適應將要進行的各種操作。
- 8.2 廠房設施的佈局和設計應集中在**減少錯誤和混淆的風險，以及容許有效的清潔和維護，以避免污染，交叉污染**，也就是對產品的品質之任何不利影響。
- 8.3 應注意生產線的清線作業，以避免混雜(mixed up)。

16

Premise 廠房設施(2)

- 8.4 由於某些材料的毒性可能尚不完全清楚，因此**清潔尤為重要**。應遵循經過確效的清潔方法，以防止交叉污染。清潔後的外觀目視檢查，取樣和測試程序必須應適當，以及清潔後可接受的極限應合理。如果使用清潔劑時，應合理選擇它們。
- 8.5 經過風險評估確定的地方，應**考慮時段切換的方式來生產(campaign production)**。在其他基於風險的情況下，應使用專用設備與自我圍堵的設施。

17

Equipment and utilities 設備與公用設施

- 9.1 設備與公用設施應選擇位置，構造和維護適用於應將要執行的操作。
- 9.2 設備和公用設施的佈局，設計，安裝和使用應重視於減少錯誤的風險，並能進行有效的清潔和維護，以避免交叉污染，灰塵或污垢的堆積，以及一般情況下對產品的品質會有不利影響之任何汙染。

18

Materials 原料

(起始原料與活性成分之規格)

- 10.1 生產研究用藥品的一致性，可能會受到起始原料之質量的影響。因此，應定義它們的物理，化學和微生物特性，並在其規格中有文件化記載和管制。
- 10.2 現有的藥典標準(如果有)應予以考慮。
- 10.3 依照目前的知識水平，活性成分的規格應盡可能完整。
- 10.4 活性成分和賦形劑的規格應定期重新評估，並根據需要進行更新。
- 10.5 應提供有關活性成分和賦形劑(以及包裝材料)品質的詳細資訊，以便識別，並在必要時允許生產中的任何變化。

分析用的化學及生物性對照標準品

- 分析用的化學及生物性對照品(*Chemical and biological reference standards for analytical purposes*)
- 10.6 如果可以的話，應使用信譽良好的對照標準品(世界衛生組織或其他國家標準品)；否則，活性成分的對照物質應由研究生產者製備，測試後以對照物質發布。

Production 生產

- 11.1 打算用於臨床試驗(II期和III期晚期)的產品，應盡可能在有執照的工廠生產。因為在先導工廠或小規模工廠中生產的研究產品之批次大小，與商業批次大小可能會差異很大。

Facilities 設施

- 11.3 設施應符合藥品的所有**GMP**要求如下：
- 產品可以在一條大規模的生產線，可以大批量與多批次的方式來生產材料(例如，用於第三階段後期試驗和第一批商業批量生產)；
- 用於許可的商業批次的正常生產線，如果訂購的安瓿，片劑或其他劑型的數量足夠大，則有時也可用於生產臨床研究用藥品。
- 11.4 如果將製造活動外包給合同設施，則合同必須明確說明各方的責任，遵守**GMP**或本指南，並且要製造或控制的產品旨在用於臨床 審判。締約雙方之間的密切合作至關重要。

Manufacturing operations

製造操作

- 11.5 由於在產品開發階段的製程確效可能並不是完整的，因此要採用基於風險的管理原則和類似產品的經驗，來識別臨時品質屬性，製程參數，及過程中管制。
- 11.6 應確定必要的說明，並可以根據在生產中獲得的經驗加以修改。
- 11.7 當製程為精確效例如混合，則可能需要額外的品質管制檢測。
- 11.8 對於無菌研究產品，無菌保證應不少於正式許可的產品

Packaging and labeling

包裝與標示

- 11.9 與使用許可產品相比，使用“盲性”標籤來包裝的研究用產品、的包裝和標籤可能會更複雜並且更容易出錯(也更難發現)。強監督程序，例如標籤核對，清線作業等等，以及由品管部門人員的獨立檢查，都是按例必需要加強的。
- 11.10 研究用藥品的包裝必須確保在運輸和儲存期間能保持良好狀態。在運輸過程中若有任何被打開或被篡改外包裝的情況下，應能立即易於辨認。

Blinding operations

盲性操作

- **11.11** 在製備“盲性”產品時，應一直保持到需要識別“盲性”的產品為止。製程中控制應包括檢查外觀的相似性，以及所比較的不同產品之任何其他特徵。
- **11.12** 應該使用編碼系統，以正確的識別盲性產品。該代碼以及隨機列表必須能允許正確的識別產品，包括在盲目操作之前對代碼及產品批號之任何必需的可追溯性(**traceability**)。

25

Quality control 品質管制

- **12.1** 品質控制應包括，例如，原料和產品的採樣和測試，確保在判定其品質符合規格之前，不會釋出它們以供使用，銷售或供應。
- **12.2** 每批產品應根據產品規格文件進行測試，並應符合其規格。產品放行通常分為兩個階段：也就是說，在進行最終包裝之前(**bulk product 產品測試**)與完成最終包裝之後(**最終產品測試**)。

26

Bulk Product testing

大宗產品檢測

- **12.3.** 散裝產品測試應涵蓋所有相關因素，包括生產條件，過程中測試的結果，對製造文檔的審查以及對產品規格文件和訂單的符合情況。
- 成品測試除大宗產品評估外，還應包括所有相關因素，包括包裝條件，製程中管制的結果，包裝說明的審查，以及對產品規格文件及訂單的符合情況。
- **12.4** 必要時，還應使用品質管制手段來確認外觀或其他物理特性，例如“盲性”研究用產品的氣味是否相似。

27

End-product testing

最終產品檢驗

- **12.5.** 應進行最終產品測試，以確保每個批次均符合其規格。
- **12.6** 應保留每批產品的參考樣品和保留樣品。
- **12.7** 在相關臨床試驗終止或完成後，樣品仍應保存在用於研究時的主要容器中或合適的散裝容器中至少兩年。如果樣品未保存在用於研究時的包裝中，則應提供安定性數據以證明所用包裝的架貯期。

28

◎ 臨床試驗用藥的批次放行

Release of a batch of an IMP (1)

- 臨床試驗用藥製造後的批次放行，必須經過授權人簽證已經符合下列所有要求。
- 批次處理記錄，包括控制報告，製程中的測試報告，變更，偏差和放行報告，來證明它們符合產品規格文件，訂單，協議和隨機化代碼；
- 生產狀況；
- 設施，製程與方法的確效狀態，當合適時；
- 最終成品包裝的檢查；
- 在相關的情況下，進口後所執行的任何分析或測試結果；
- 安定性試驗報告；

29

◎ 臨床試驗用藥的批次放行

Release of a batch of an IMP (2)

- 儲存和運輸條件的來源和確認；
- 有關製造商品質系統的查核報告(如適用)；
- 有主管機關的文件證明製造商被授權生產臨床研究用藥，或比較之藥品被適當的主管機關允許出口；以及適當時，有上市的法定授權及任何GMP符合性的官方認證。

30

Reference sample & retention sample

◎ 對照樣品與留存樣品

- 對照樣品(reference sample)：如有需要，應儲存每一批的起始原料，包裝材料，包含在主要包裝中的產品或最終成品的樣品，目的是需要分析時使用。
- 留存樣品(retention sample)：在每個包裝行程/試用的期間，從一批最終成品中抽取已經包裝完成的樣品。目的是便於識別。例如，出現需要鑑定外觀，包裝，標籤，傳單，批號和有效期限。

對照樣品與留存藥品的儲存要求

- 12.8 留存樣品應一直待到準備好臨床報告為止，以便在試驗結果不一致時進行調查，並作為調查的一部分來確認產品的身份。
- 12.9 對照樣品和保留樣品的存放位置，應在申辦者與製造商之間的技術協議中規定，並應允許主管當局及時取用。
- 12.10 對照樣品應具有足夠的數量大小，可以根據所提交後授權進行臨床試驗時的研究產品之檔案，允許進至少兩次行全面品管分析使用。

留存樣品與對照樣品的電子化資訊

- In the case of *retention samples*, it is acceptable to store information related to the final packaging as written or electronic records if such records provide sufficient information. 對於保留樣品，如果有關最終包裝的信息提供了足夠的信息，則可以書面或電子記錄形式存儲這些信息。
- In the case of *reference samples*, the system should comply with the requirements of WHO guidelines for computerized systems. 對照檢品的電子化資訊，應符合 WHO 之電腦化系統之要求。

33

Qualification and validation

驗證與確效

- 13.1. 驗證與確效範圍可能與常規生產操作所必需的程度範圍不同。
- 13.2. 應根據風險評估確定所需的驗證與確效之範圍。
- 13.3. 對於無菌產品，不應減少滅菌設備所需的確效程度。當批量較小時，無菌操作的過程可能呈現特殊問題，因為填充的單元數可能不足以符合確效的操作。填充和密封通常是手工完成的，可能會損害無菌保證的程度。因此，應該更加重視環境的監測。

34

Complaints 怨訴

- 應該有書面程序來敘述如何處理投訴。
- 因投訴而做出的所有決定和採取的措施，均應記錄下來，並參考對應到批次記錄。
- 應在製造商與申辦者(如果有的話)之間，或在製造負責人與相關臨床試驗負責人之間，討論怨訴的回復與針對調查結論，以便評估對試驗的任何潛在影響。在產品開發上，以確定原因並採取任何必要的矯正措施。

35

Recall 回收

- 應該有一個書面程序來描述對研究用產品的回收管理。
- 產品召回應文件化，並應保存於庫存記錄(inventory records)。

36

Returns 退回

- 研究用產品應在申辦者所定義之同意條件下退回，並依照書面程序中之規定與經授權工作人員批准。
- 返還的研究產品應清楚地加以標識，並以可控制的方式存儲在專用區域中。
- 退貨產品的庫存記錄應予以保留。

Shipping 運送

- **17.1** 研究產品的運送應按照協議中規定的書面程序，或委託人發出的訂單運送命令進行。
- **17.2** 出貨給臨床試驗調查者，需按照規定的放行程序來進行，例如經過品質控制和委託人的授權，才可將貨物發送給調查人員。兩方面都應記錄。
- **17.4** 應保留製造商發貨的詳細清單，並應特別提及收件人的身份。
- **17.5** 只有在特殊情況下，才可將研究產品從一個試驗地點轉移到另一試驗地點。此類轉移應有判定及文件化，並按照書面程序進行。重新包裝或重新貼標籤通常應由製造商完成。應保持記錄，並提供產品和活動的完整可追溯性。

Destruction 銷毀

- 18.1 委託人要負責銷毀未使用的研究產品。未經使用的產品如果由製造商銷毀，需要獲得授權。
- 18.2 銷毀作業應按照書面程序和委託人之環境安全要求來進行。
- 18.4 銷毀作業的所有作業都應予以記錄。這些記錄應由委託人保存。
- 18.5 如果要求製造商銷毀產品，則應提供銷毀證明給委託人。

Documentation 文件

- **Specifications** 規格(原物料，包材，最終產品..)
- **Order** 訂單
- **Product specification files** 產品規格書
- **Manufacturing formulae and processing instructions** 製造配方與製造指令
- **Packaging instructions** 包裝指令
- **Labeling instructions** 標示指令
- **Batch manufacturing records** 批次製造紀錄
- **Coding (or randomization) systems** 編碼(或亂數)系統

Specifications 規格

- 應提供規格(起始原料，主要包裝材料，中間產品，大宗產品和最終成品)
- 在制定規格時，應注意會影響產品功效和安全性的特性，也就是：
 - 治療劑量或單位劑量的準確性：均一性，含量均一性；
 - 劑型中活性成分的釋放：溶解時間等；
 - 包裝尺寸應適合臨床試驗的要求(如適用)；
 - 必要時，在加速條件下的估計安定性；
 - 產品的初步儲存條件和架貯期

產品規格文件 Product specification files

- Product specification file(s)
 - Reference file(s) containing all the information necessary to draft the detailed written instructions on processing, packaging, labeling, quality control testing, batch release, storage conditions and shipping.
- 產品規格文件屬於參考性文件，其中包含有關加工，包裝，標籤，品管測試，批量發行，儲存條件和運輸的詳細書面說明所必需的所有信息。

Manufacturing formulae and processing instructions 製造處方與製造指令

- 研究產品開發結果常會得到新的經驗，**製造處方與指令可以經由文件化的程序來變更**。這種變更須得到負責人的授權。
- 每個新版本的規格均應考慮最新數據和信息，當前的技術，法規和藥典的要求。同時也要對以前的版本具有可追溯性。
- 變更的原因應記錄下來。這種變更應該考慮是否對任何正在進行的臨床試驗，產品的品質，安定性，生物可用率，及和生體相等性(如果適用)的影響。

43

臨床試驗用藥批次製造記錄的保留

- **臨床用藥的批次製造與包裝記錄的保留，至少要到臨床試驗結束以後兩年。**
- 如果數據資料是用來申請藥品許可證，則這些紀錄要保持到生命週期結束(下市)。

44

包裝的數量與標示之操作與保留

- **7.19** 包裝的數量與單位，應該在**包裝作業開始前**就指明，包含了如何執行品管，以及每一批需要作為留存樣品(retention sample)的數量。
- 進行包裝作業時，在固定間隔時間就需要進行檢視(Reconciliation)，以及在包裝及貼標示操作結束時**(at the end of the packaging and labeling process)**也要檢視。
- **7.24** 每一種標示(label)都應該保留在批次記錄裡。

45

Labeling requirement for IMP 臨床用藥需要標示之內容(文件)

- 7.21. Investigational products should be labeled in accordance with relevant legislation or best practices. The label should contain information such as:
- the name, address and telephone number of the **sponsor, contract research organization or investigator;**
- **the statement: "For clinical research use only";**
- a reference number indicative of the trial, site, investigator and sponsor, if not given elsewhere;
- **a batch or code number;**
- the trial subject or patient identification number;
- a reference to the directions for use;
- **information on storage conditions;**
- **an expiry date, use-by date or re-test date (month and year);**
- **a dosage form and route of administration;**
- the quantity of dosage units and, in the case of open trials, the name/identifier and strength/potency; and
- the statement: "Keep out of reach of children".

46

改變使用日期之標示必須留存

- 7.29 If it becomes necessary to change the **use-by date, an additional label should be affixed** to the investigational medicinal product. This additional label should state the new use-by date and repeat the batch number.
- This **labeling activity should be performed in accordance with GMP principles, standard operating procedures and should be checked by a second person.**
- This additional labeling **should be recorded** in both the trial documentation and in the batch records.

47

結語：當臨床試驗成功後自體細胞移植作業場所要克服的挑戰

- “Overcoming operational challenges in autologous cell therapy facilities”, Pharmaceutical Technology (July, 2020)
- 製造操作上的挑戰：無菌操作 / 批次間差異 / 更大空間來放更多小型設備，...。
- 法規面的挑戰：需要集中注意於製造場所的設計，以減少混雜(mix-up)與污染(contamination)。應該優先考慮事項：
 - 單向通行的優先順序(Preference for unidirectional flows through the facility) / 病毒的操作要與其他作業分開 (Segregation of viral vector preparation from other operations) / 分開操作區(separate areas for processing) / 製程中檢測與QC品管檢測(in-process testing from QC laboratory testing) / 考量數個病人共用一間的產品之品質風險(consideration for the risk of product quality from multiple patient stations in a common room) /。

48

END

意見調查表
及
課後測試



課程提問單

