

111年度「人體器官、組織及細胞查核管理說明會」

細胞治療GTP查核管理現況 及 臨床試驗案GTP訪查重點及常見缺失

品質監督管理組

殷本惠 稽查員

111.3.23 北區

111.3.30 中區

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/>

OUTLINE

1

細胞治療GTP查核管理現況

細胞治療製劑臨床試驗GTP訪查
特管辦法細胞製備場所GTP認可查核

2

臨床試驗案GTP訪查重點及 常見缺失

GTP訪查常見問題
訪查常見缺失類別及缺失探討

細胞治療管理制度

製劑與醫療技術並行

	細胞治療製劑	細胞治療技術
主管機關	衛福部食藥署	衛福部醫事司
依循法規	藥事法 再生醫療製劑管理條例 (草案)	醫療法 特定醫療技術檢查檢驗醫 療儀器施行或使用 管理辦法 (特管辦法)
事業主體	藥商	醫療機構
生產管控	GTP/GMP	GTP
製程特性	標準化/大量或個人	標準化/個人
許可機制	查驗登記	計畫申請
研發過程	三期臨床試驗	主管機關特定醫療技術

現行法源依據

人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準

- **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)**」。

特管辦法

- **第十六條**：
 - 醫療機構施行細胞治療技術，涉及細胞處理、培養或儲存者，應自行設置或委託細胞製備場所執行。
 - 前項細胞製備場所之設置，應符合中央主管機關公告之**人體細胞組織優良操作相關規範**。

管理標的

人體細胞組織優良操作規範

- **人體細胞組織物**：指用於植入(implanted)、移植(transplanted)、輸注(infused)或轉植(transferred)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 (human cell, tissue, or cellular or tissue-based product)。

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**，使用取自人類自體 (autologous) 或同種異體 (allogeneic) 的細胞，施用於病人，以達到疾病治療或預防的目的。

特管辦法

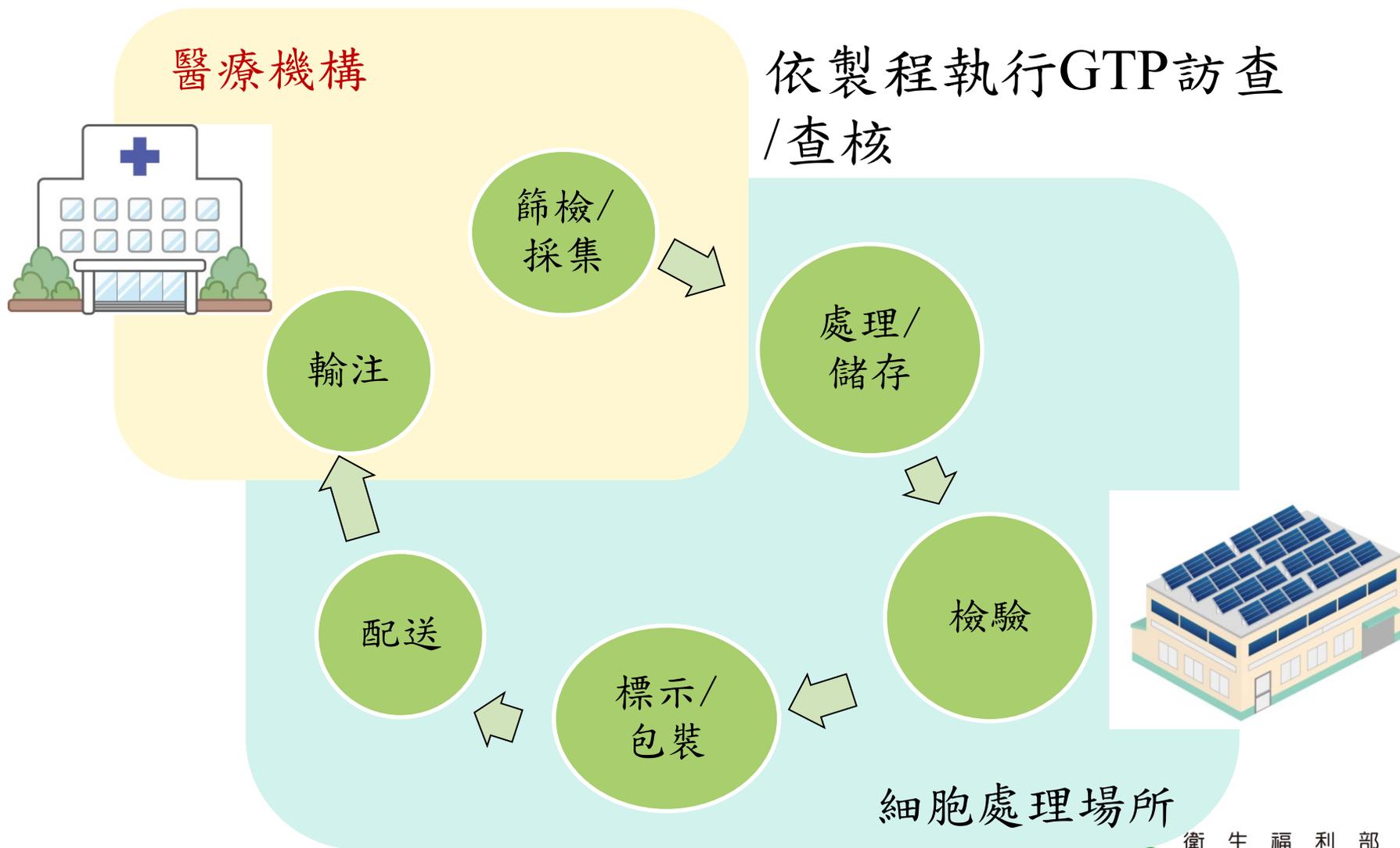
- 一、**人體細胞組織物**：指人體細胞、組織、體液，或經非基因工程之實驗操作產生含有細胞之衍生物質。
- 二、**細胞治療技術**：指使用無結合藥物之人體細胞組織物，重建人體構造、機能或治療疾病之技術。

人體細胞組織優良操作規範(GTP)

- 91.12.13衛署醫字第0910078677號公告
- 共18章68條
- 目的：為預防因使用人體細胞組織物而導入、傳播及擴散傳染病，特訂定本規範。
確保其人體細胞組織物未含有傳染病病原，在製造過程中未受污染，且不致因製造不當而影響人體細胞組織物效用與完整性。
- 範圍：適用於人體細胞組織物，其製造所使用之方法、設施及管制措施包括人體細胞組織提供者之篩檢與檢驗、人體細胞組織物之採集、處理、貯存、標示、包裝及配送等過程

壹、總則	§1~4	拾、製程變更	§34~35
貳、品質計畫之建立與維持	§5~10	拾壹、製程之確效 (validation) 檢查	§36~40
參、組織與人員	§11~14	拾貳、標示管制	§41
肆、作業程序	§15	拾參、貯存	§42~45
伍、設施或場所	§16~18	拾肆、收受與配送	§46~51
陸、環境管制與監控	§19~21	拾伍、紀錄	§52~57
柒、設備	§22~26	拾陸、追蹤	§58~64
捌、物料與試劑	§27~29	拾柒、怨訴檔案	§65~67
玖、製程管制	§30~33	拾捌、附則	§68

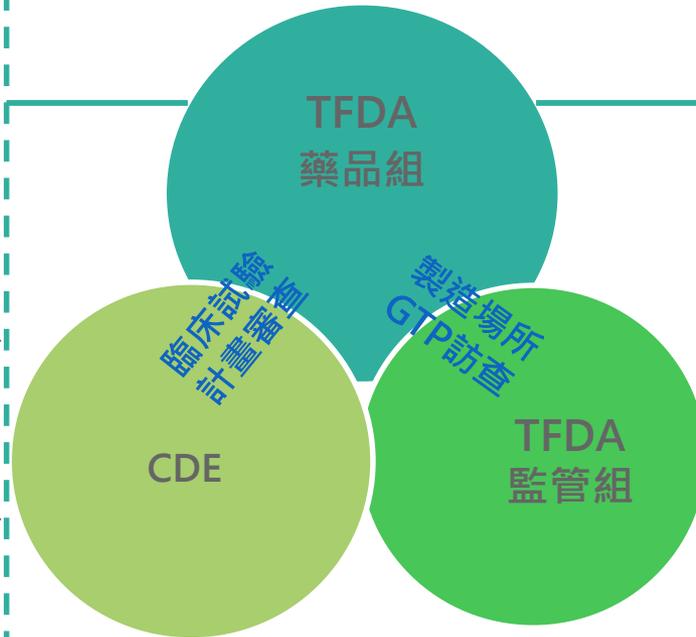
GTP訪查/查核範疇



人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準

- 103.9.17公告，**109.5.1修正**「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 (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。



- 首頁 > 業務專區 > 藥品 > 再生醫療製劑管理專區 > 相關規範 > 再生醫療製劑已公告之相關基準

序號	標題
1	公告「人類細胞及基因治療製劑捐贈者知情同意基準」
2	公告「特管辦法細胞治療技術銜接細胞治療製劑應檢附技術性資料指引」
3	公告「人類細胞及基因治療製劑捐贈者招募基準」
4	公告「人類基因治療製劑臨床試驗審查基準」
5	藥品臨床試驗計畫審查流程及時間點管控
6	公告「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準」
7	公告「人類細胞治療製劑臨床試驗計畫申請應檢附資料查檢表」
8	公告「人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準」
9	公告「人類細胞治療產品查驗登記審查基準」

PASS
計畫書 + **PASS**
GTP訪查 → **GO**
臨床試驗

細胞治療製劑臨床試驗GTP訪查

對象

- 指使用取自人類**自體**(autologous)或**同種異體**(allogeneic)的**細胞**，施用於病患，以達到疾病治療或預防的目的
- 臨床試驗階段

- 配合**臨床試驗**申請案，執行GTP訪查
 - 窗口為藥品組(收案/全案補件通知)
 - 監管組發訪查通知
- 試驗機構 及 細胞製造場所
 - 臨床試驗用製劑製造場所/品質系統管理

*不發細胞製造場所之核備/許可函

訪查與管理

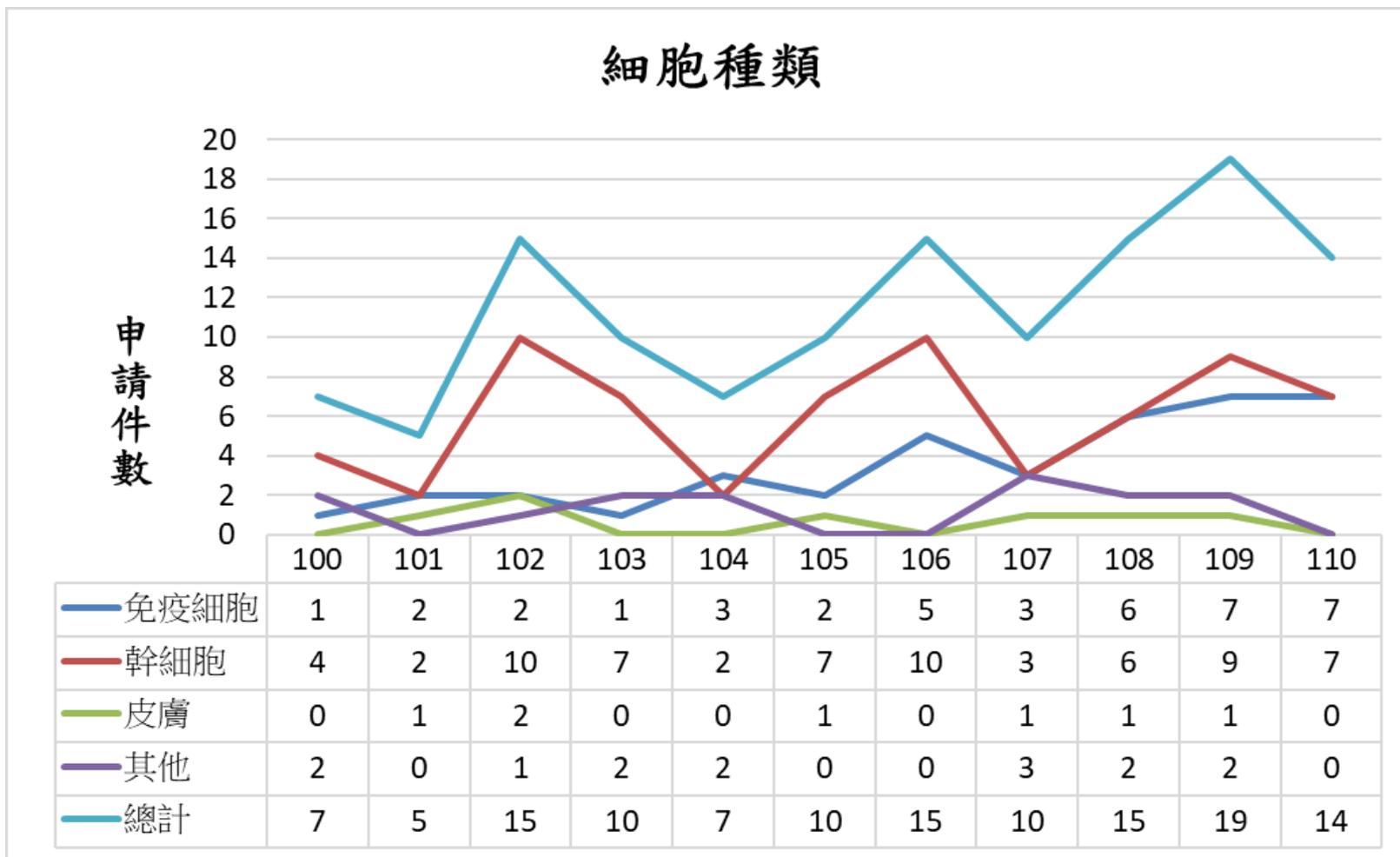
- 藥事法(以上市為目的)
- 人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準 (103.9.17公告，109.5.1修正)
- 人體細胞組織優良操作規範 (GTP)

歷年申請機構/案件分析

- 自100年1月1日至110年12月31日止，共127件申請案

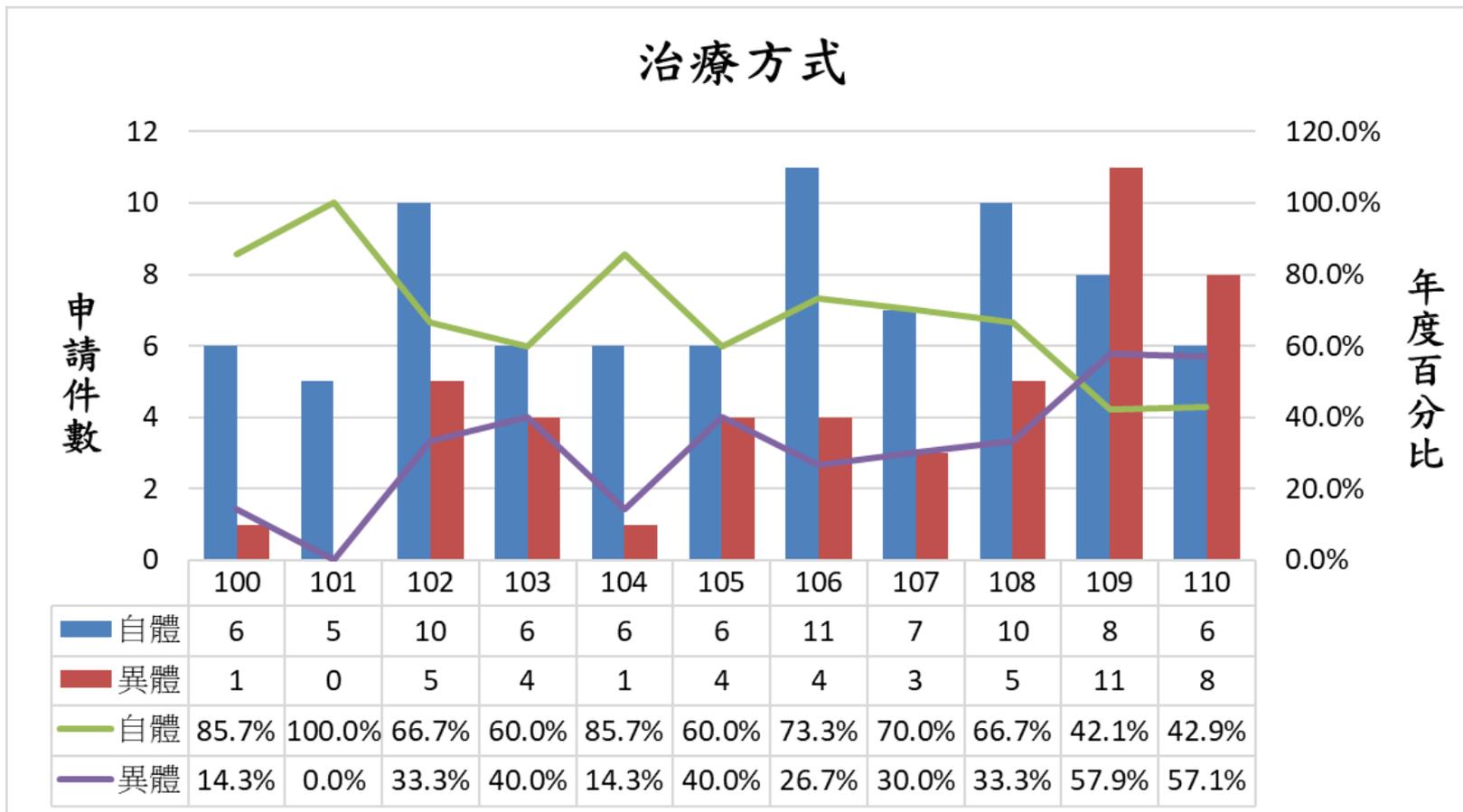
類別	期間	110年	100年至109年 平均類別比	變化比例
申請機構	醫療機構	7.1%	39.3%	
	藥商/CRO	92.9%	60.7%	+32.2%
委外實驗室	有	35.7%	65.1%	
	無	64.3%	34.9%	+29.4%
試驗用途	學術研究	7.1%	32.2%	
	查驗登記	92.9%	67.8%	+25.1%
試驗期別	I+ I/II	50.0%	67.5%	
	II+ II/III+ III	50.0%	32.5%	+17.5%

各年度GTP訪查案件細胞分類統計圖



(本資料統計自100年1月1日至110年12月31日止)

各年度GTP訪查案件捐贈者分類統計圖

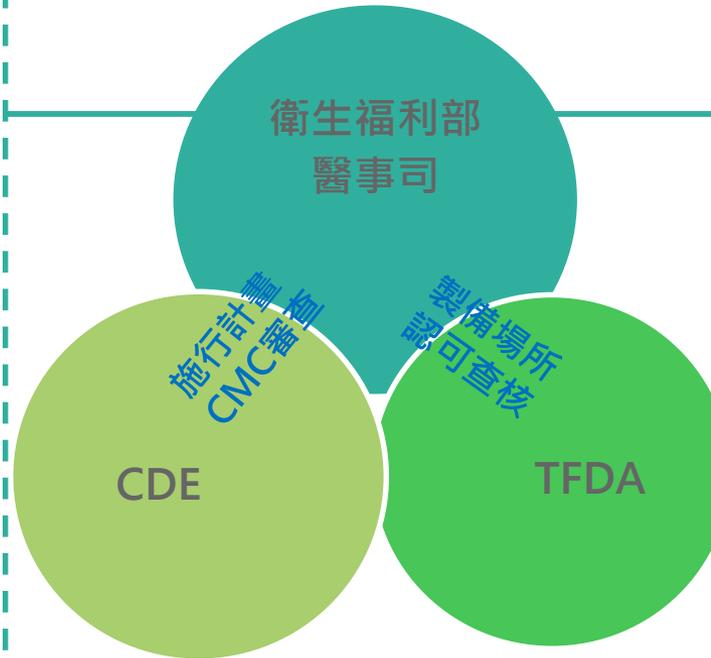


(本資料統計自100年1月1日至110年12月31日止)

特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法

細胞治療技術

- 107.09.06修正「特管辦法」，納入細胞治療技術，**110.02.09** 再次修正
 - (細胞治療技術相關條文)
 - 第一章 第1~3及8~10條
 - 第二章 第一節 細胞治療技術第12~21條
- 108.03.06 公告申請「細胞治療技術施行計畫申請須知」及「CPU認可申請注意事項」
[**111年1月22日公告修正**]



- 衛福部首頁/重點項目/生醫科技及器官捐贈/細胞治療技術

細胞治療技術 顯示條件查詢

共 7 筆資料，第 1/1 頁， 1

• 細胞治療技術施行計畫申請須知及相關注意事項	111-01-22
• 細胞治療技術相關案件統計	110-04-09
• 特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法細胞治療技術相關條文	110-02-09
• 細胞治療技術資訊專區	109-01-06
• 衛生福利部核定之細胞治療技術施行計畫	108-07-04
• 細胞治療技術審查收費標準	107-10-17
• 施行細胞治療技術醫師教育訓練採認及課程辦理須知	107-10-15



細胞製備場所GTP認可查核

對象

- 細胞治療技術施行計畫經CDE行政審查及實質審查，已具備穩定製程，並經衛生福利部函知可申請GTP認可之CPU所屬機構。
- 目前總計開放6項細胞治療項目(自體CD34+ selection周邊血幹細胞、自體免疫細胞、自體脂肪幹細胞、自體纖維母細胞、自體骨髓間質幹細胞、自體軟骨細胞)及相對應之**適應症**。

- GTP認可 / GTP認可效期展延 / GTP認可函記載事項變更 / 不定期查核

特管辦法(第三條)：

醫療機構施行**非人體試驗之細胞治療技術**，應檢具下列文件、資料，向中央主管機關申請核准後，經直轄市、縣(市)主管機關登記，始得為之：

- 一、操作醫師資格之證明。
- 二、**細胞製備場所之證明**。
- 三、施行計畫。

執行GTP
認可查核/
審查

細胞治療技術及細胞製備場所管理現況



已核准之計畫收案概況 (本統計數據預計每年6、12月更新)

- 依特管辦法第18條規定，醫療機構應就中央主管機關公告細胞治療之項目及相關資料，登錄於中央主管機關建置之資訊系統。

項目	適應症	已核准計畫 (單位:件數)	總收案人數* (單位:人數)
自體免疫細胞治療	血液惡性腫瘤經標準治療無效	87	506
	第一至第三期實體癌，經標準治療無效		
	實體癌第四期		
自體脂肪幹細胞治療	退化性關節炎及膝關節軟骨缺損	8	27
	慢性或滿六週未癒合之困難傷口		
自體纖維母細胞治療	皮膚缺陷：皺紋、凹洞及疤痕之填補及修復	3	2
自體骨髓間質幹細胞治療	脊髓損傷	7	22
	退化性關節炎及膝關節軟骨缺損		
自體軟骨細胞治療	膝關節軟骨缺損	9	34
總計		114	591

*資料來源：細胞治療技術登錄管理系統。

統計至110年12月31日(製表日期：111年1月3日)

<https://dep.mohw.gov.tw/DOMA/cp-4127-58989-106.html>

細胞治療技術及細胞製備場所管理現況

(統計自107年9月6日至111年3月11日止)

- TFDA已受理62件CPU之GTP查核案（含4件產線擴增案）、2件效期展延案及160件變更書審案。
- 查核案：目前通過54件。
- 效期展延案：目前受理2件，1件已進行實地查核，廠商缺失改善中；1件已安排查核時程。
- 變更書審案：目前通過156件。

現行細胞治療GTP管理

	細胞治療製劑	細胞治療技術
管理業務	GTP訪查	細胞製備場所(CPU) 認可查核
訪查/查核對象	試驗機構內部及委外之 細胞製造場所	醫療機構或其委託之 CPU
產品屬性	臨床試驗製劑	附表三規定之 6項細胞治療技術
相關業務單位	食藥署 藥品組 CDE	衛福部 醫事司 CDE
查核是否收費	併臨床試驗案收費， 未另外收費	細胞治療技術審查費 收費標準
核發證明文件	併臨床試驗案核發同意 函(藥品組)，未另外核發	認可函(醫事司)

OUTLINE

1

細胞治療GTP查核管理現況

細胞治療製劑臨床試驗GTP訪查
特管辦法細胞製備場所GTP認可查核

2

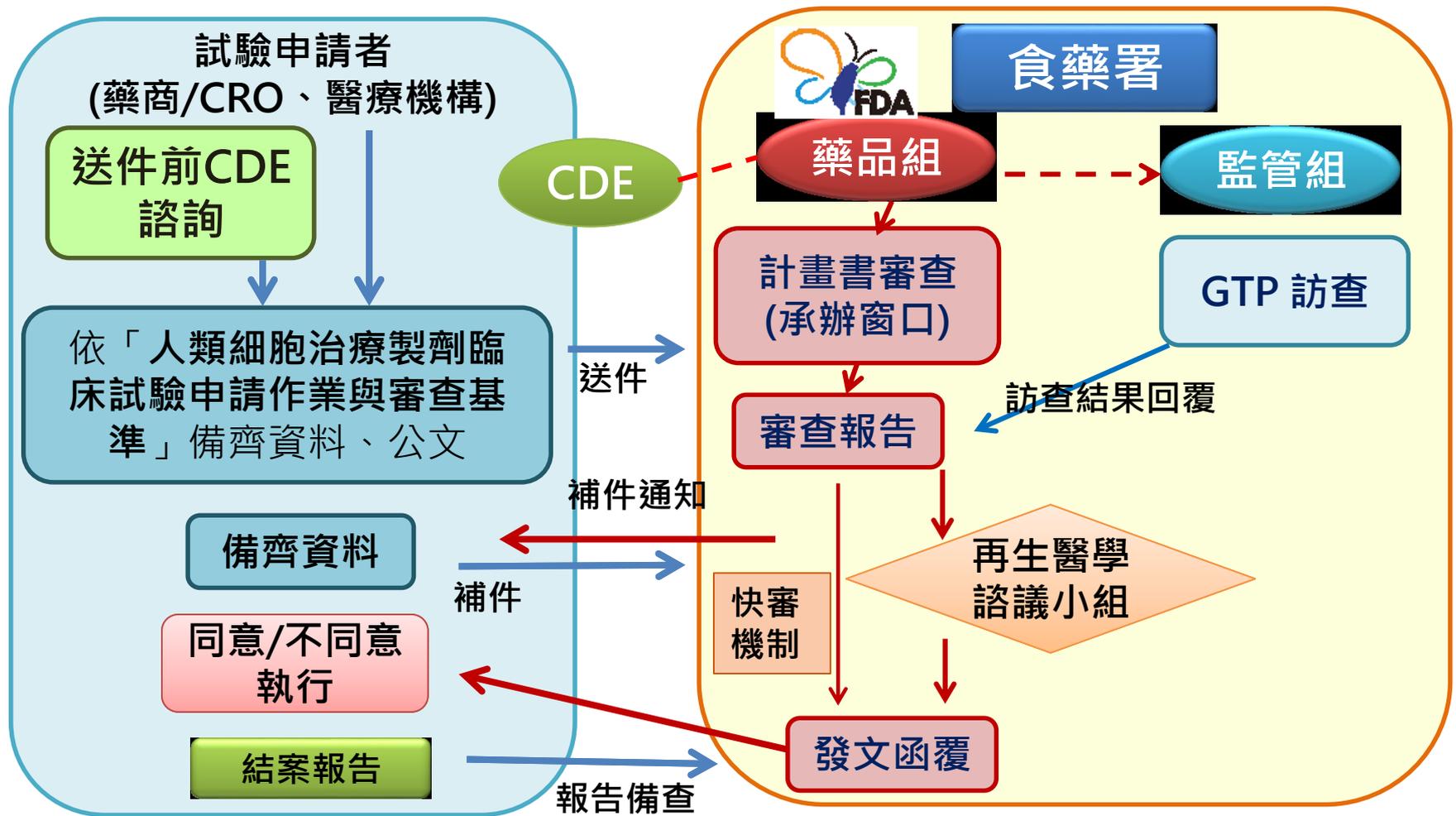
臨床試驗案GTP訪查重點及 常見缺失

GTP訪查常見問題
訪查常見缺失類別及缺失探討

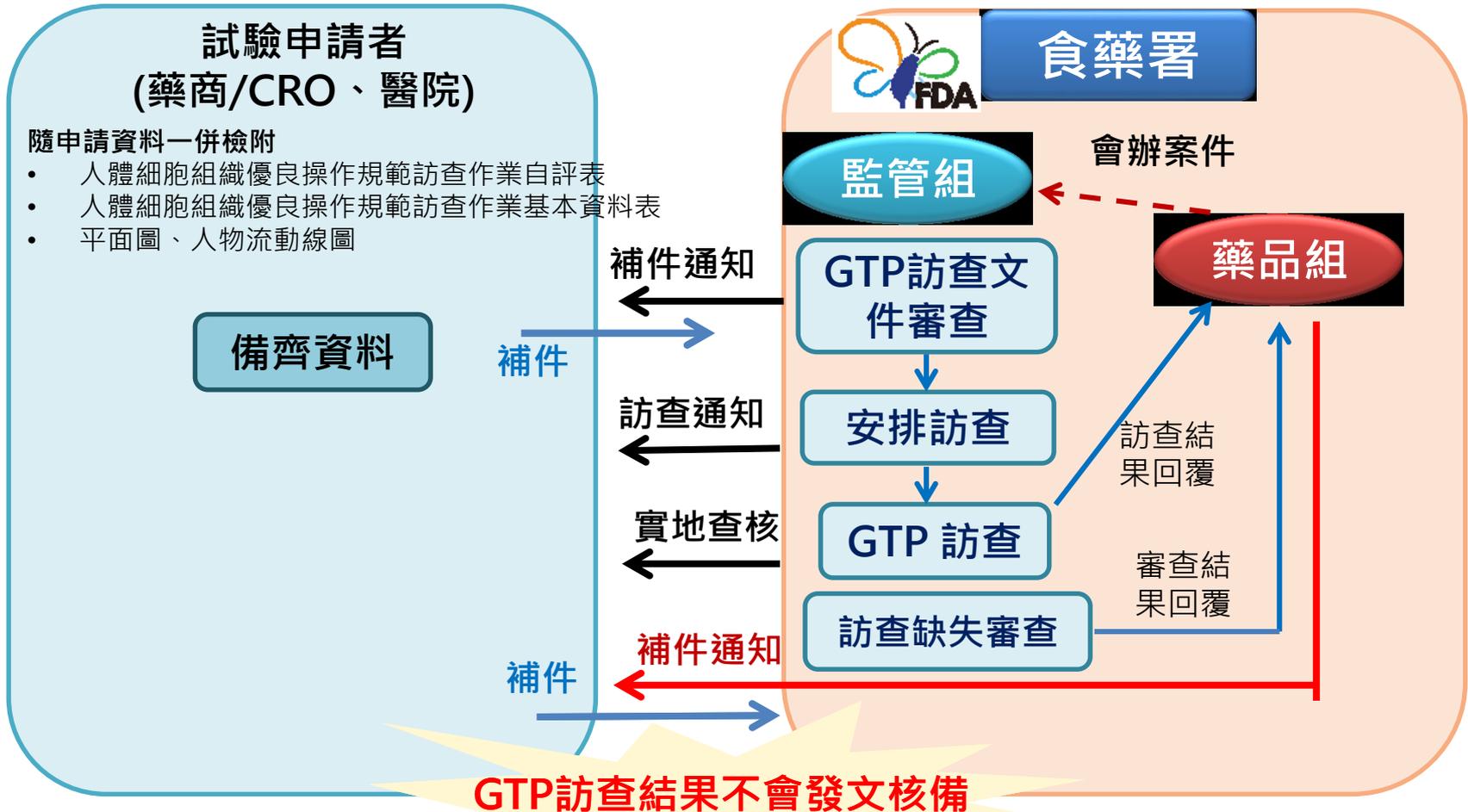
GTP訪查目的

- 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。
- ✿ 確保人類細胞治療製劑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。

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相關表單下載

目前位置：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
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	4268		2018-05-01
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	4082		2018-05-01
8	人體器官保存庫(附錄一)審查費收費標準1020917公告版本	4221		2013-09-17
9	人體細胞組織優良操作規範訪查作業自評表	7174		2021-05-27
10	人體細胞組織優良操作規範訪查作業基本資料表	6350		2021-05-27

*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>

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。

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實驗室訪查。

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製劑臨床試驗案審查作業之一環，不會另外函文GTP查核結果。

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

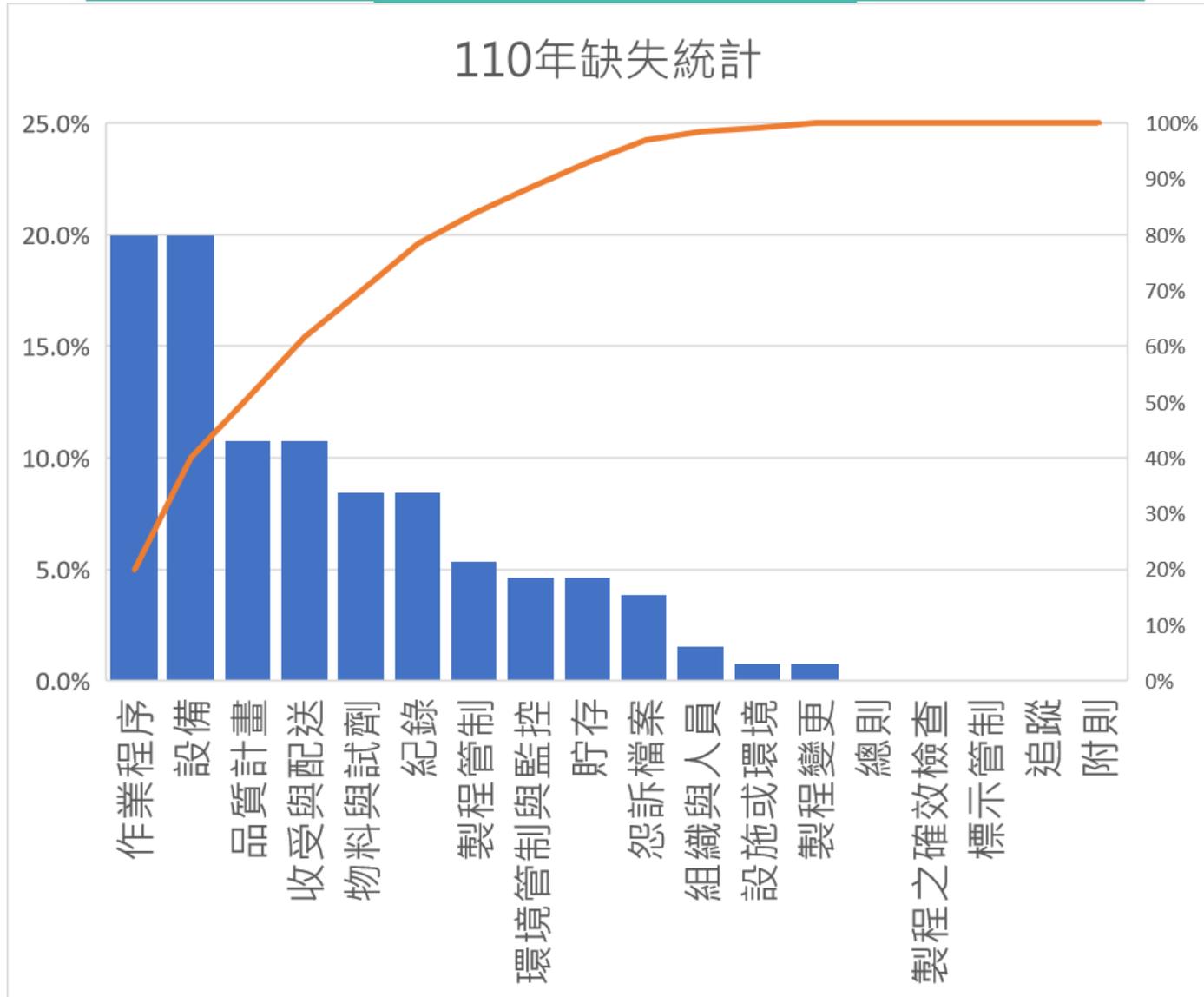
- 休息

- 補充說明

TFDA

試驗申請者

110年缺失分類統計圖



110年與100-109年期間常見缺失比較

法規章節	110年		100年至109年		排序 變化
	排序	百分比	排序	十年平均	
肆、作業程序	1	20.0%	1	14.0%	-
柒、設備	2	20.0%	2	13.7%	-
貳、品質計畫之建立 與維持	3	10.8%	6	8.5%	↑ 3
拾肆、收受與配送	4	10.8%	4	9.7%	-
捌、物料與試劑	5	8.5%	3	11.5%	↓ 2
拾伍、紀錄	6	8.5%	7	6.2%	↑ 1
玖、製程管制	7	5.4%	8	5.5%	↑ 1
陸、環境管制與監控	8	4.6%	5	9.2%	↓ 3
拾參、儲存	9	4.6%	10	4.6%	↑ 1
拾柒、怨訴檔案	10	3.8%	15	0.3%	↑ 5

常見缺失探討

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
- 所有程序，並應每年定期審查至少一次，必要時，應予修正

觀察內容：

- 實際執行之操作與作業程序不一致，例如產品解凍時間與程序書規範不同。
- 部分作業程序尚未制定，例如未制定開封後物料管理程序、警報發布測試計畫、作廢文件回收或區別之程序等。
- 未規範每年至少定期審閱相關程序一次。

常見缺失探討

柒、設備 二十二~二十六

- 供製造使用之設備，應依其預定功能妥為設計、安裝，並置於適當地點以便操作（含清潔與維護），且應不致對產品產生不良影響。
- 供檢查、測量或測試使用之自動化、機械式、電子式、電腦或其他設備，應依既定作業程序及時間表實施校準。
- 設備之清潔、消毒及保養工作，應建立並維持其作業程序。設備之清潔、消毒及保養，應依既定時間表實施。

觀察內容：

- 攜帶式設備未於使用前檢查，確認可執行其預訂功能。
- 培養設備直接放置於地上，不易清潔且易有導致污染之風險。
- 設備未定期驗證或未能提供驗證紀錄。
- 驗證項目未涵蓋使用範圍，例如程式降溫儀之校驗項目未納入降溫時間、離心機校正溫度範圍未涵蓋實際使用溫度。
- 未制定或未依程序清消或保養設備。
- 清消程序不適當，例如與所選用之清消試劑要求之濃度或作用時間不相符、清消間隔時間過長、未評估污染風險選用適當清消試劑。

常見缺失探討

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
- 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
- 採取必要補救措施（包括產品缺失之再稽核）並製作紀錄。

觀察內容：

- 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。
- 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。
- 異常事件未依程序處理，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。

- 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。
- 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。
- 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。
- 應訂定運送各類人體細胞組織物應遵守之運送條件。

觀察內容：

- 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。
- 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。
- 產品運送容器未做驗證，或驗證時未記錄環境背景溫度。
- 產品運送包裝程序，未規範冰寶應預冷溫度與時間。
- 未訂定檢體運送之溫度條件。

常見缺失探討

捌、物料與試劑 二十七~二十九

- 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。
 - 下列紀錄應予保存：
 - 進貨紀錄，包括類型、製造商、批號、進貨日期及有效期限。
 - 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。
 - 使用紀錄，包括使用該物料或試劑所製造人體細胞組織物之辨識碼。
- 觀察內容：**
- 尚未建立供製造使用之物料或試劑之進貨作業程序或未規範其規格。
 - 物料試劑之放置處所或設備之溫度，未達儲存要求之溫度條件。
 - 未能明顯區分儲存之物料或試劑是否已經過查核，以確保於查核完成前不得使用，例如不合格品放置位置與其他物料無明顯區隔。
 - 所用物料未記錄或紀錄不夠詳盡，未能追溯至所製造人體細胞組織物之辨識碼。
 - 未能提供供應商出具之查核證明。

- 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。
- 紀錄應保存十年，然而，凡有關人體細胞組織物的紀錄，於產品植入手術、產品移植手術、或注入與機轉成產品之日期以後，應還增長保存時間至少十年；倘產品植入手術、產品移植手術、或注入與機轉成產品之日期並不確定時，於產品配送、廢棄或過期之日期以後，至少再保存十年。

觀察內容：

- 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。
- 人員於放行時審查製程相關資料未完整紀錄。
- 紀錄保存時限不符合規範要求。

常見缺失探討

● 建立並維持相關作業程序

- 善用人體細胞組織優良操作規範符合性自評表
- 試驗機構與細胞製造場所間配合程序之完備
- 確實執行年度程序之審視
- 建立年度應執行事務總表
 - 設施設備維護
 - 人員教育訓練及考核

● 品質管理

- 落實人員訓練及考核
- 加強變更管制程序
- 稽核與矯正預防措施

GTP訪查缺失改善

- GTP訪查報告及缺失改善回復時限由本署藥品組發函通知
- 改善資料回復前已完成之缺失
 - 說明改善內容，並提供佐證資料與相關證明文件
 - 新增程序書：檢附正文(含附件)及實際紀錄
 - 程序書修訂：修訂前後對照 (含附件)
 - 佐證照片：可呈現改善前後之對照
 - 教育訓練紀錄：訓練內容及考核結果
 - 如涉及記錄錯誤、偏離程序或其他不符合事項，應提供矯正之佐證資料，及依風險評估結果提出相應之措施
- 改善資料回復前未能完成之缺失
 - 提供改善計畫書
 - 預計執行內容、合格標準及時程表
 - 說明計畫可行之佐證資料，如管審會議紀錄、報價單等。

謝謝聆聽



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