

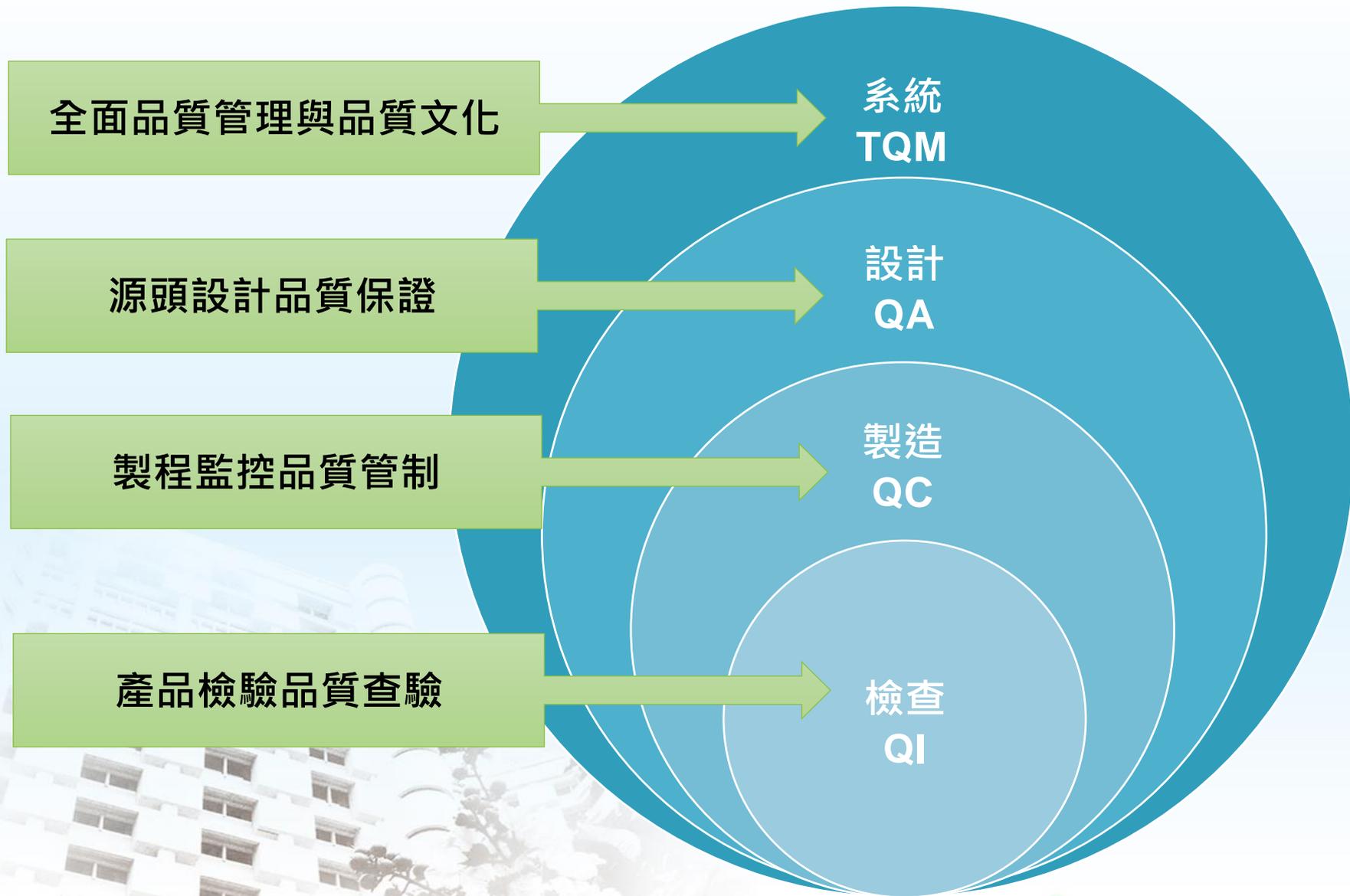
# 品質系統與稽核

臺北榮民總醫院 醫學研究部  
細胞治療核心實驗室

殷本惠

107/08/21

107/08/22





## 維基百科

- 可指物品的特徵、品性、本質，也可指商品或服務的水準、品質。

## ISO 9000

- 顧客滿意



## 西藥藥品優良製造規範

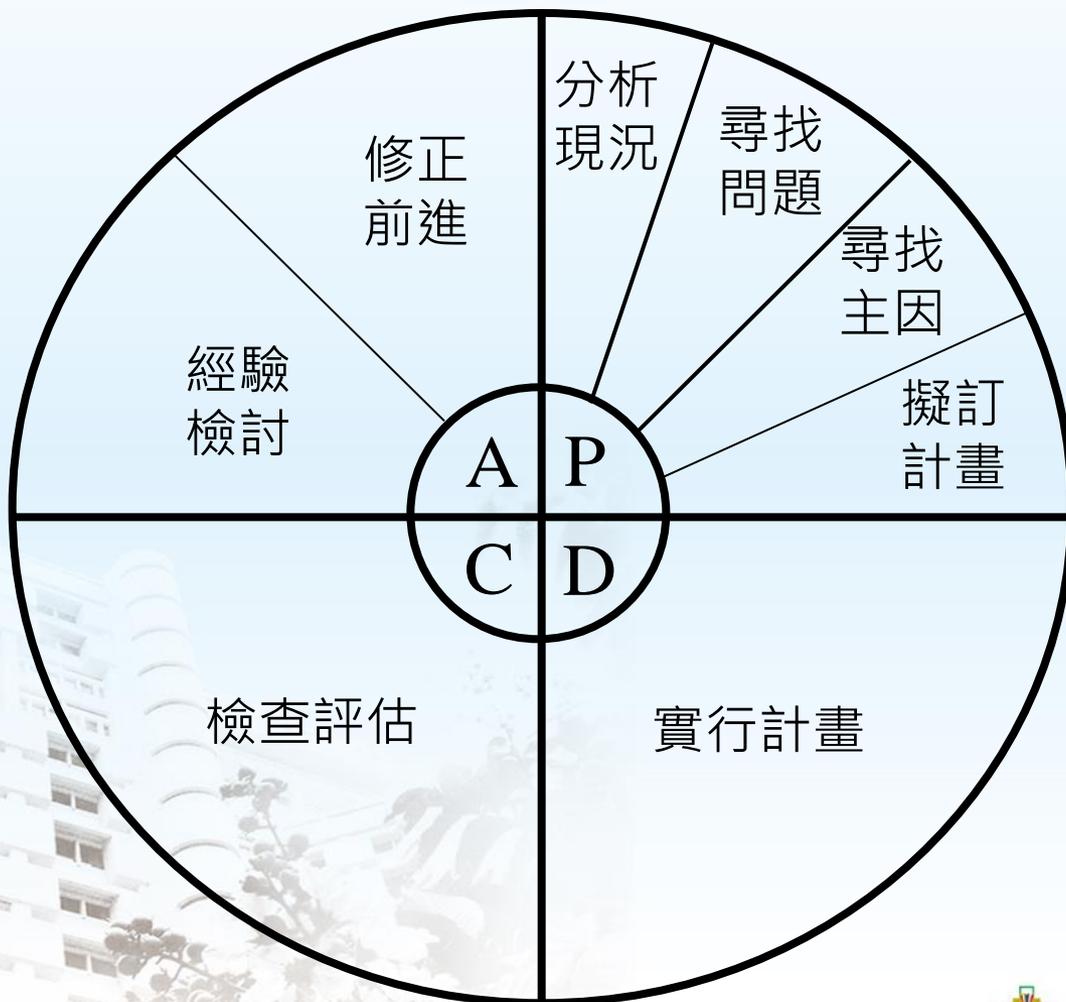
- 製造許可的持有者製造藥品時，應確保該藥品適合其預定用途，符合上市許可或符合臨床試驗許可（合適時）的要求，且不會由於其安全性、品質或有效性的不足而使病人陷於危險



## 人體細胞組織優良操作規範

- 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。
- 本規範協助機構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。

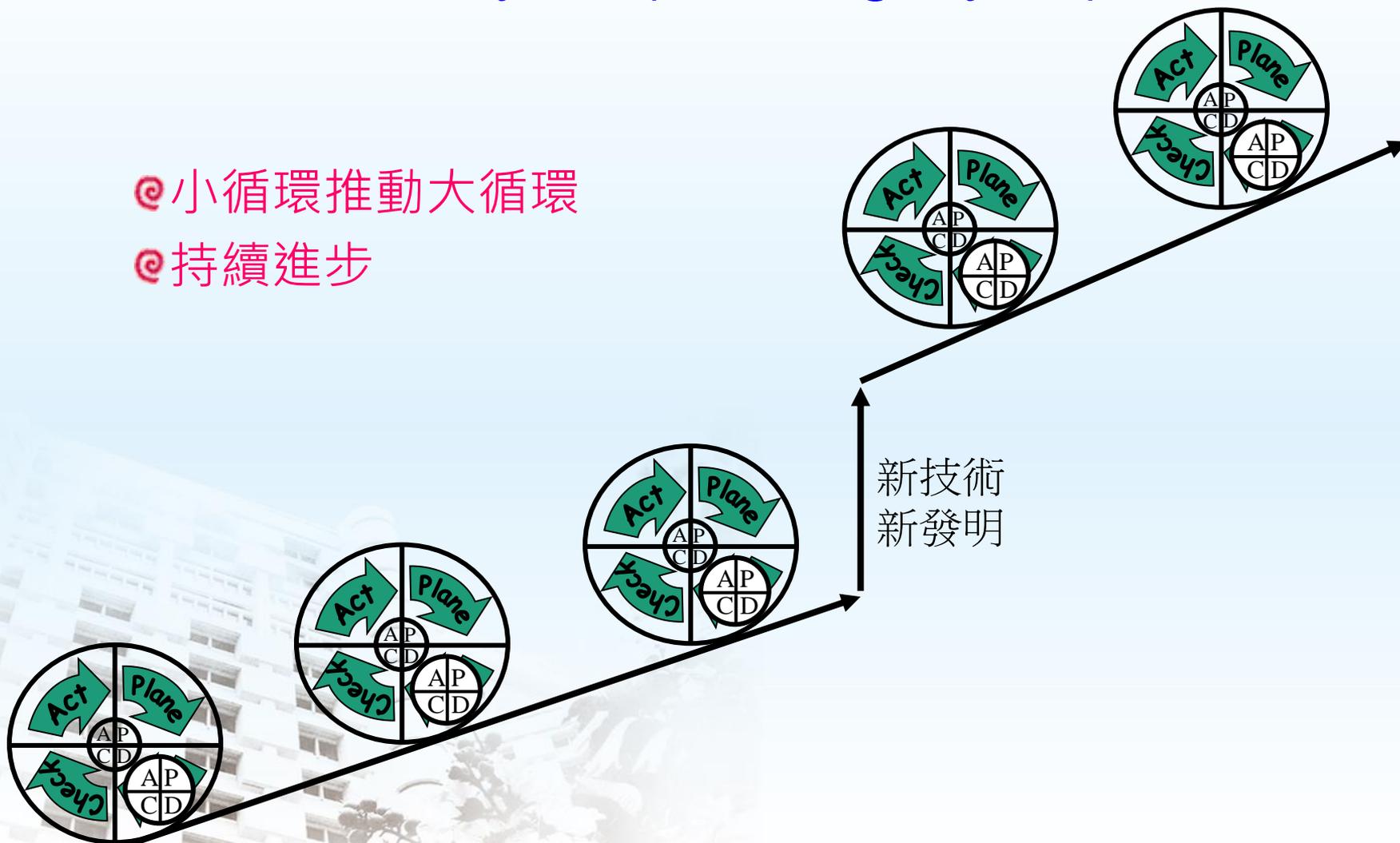
# PDCA Cycle (Deming Cycle)



# PDCA Cycle (Deming Cycle)

◎小循環推動大循環

◎持續進步



# 品質

品質難以單純用好、壞、高、低區分，  
必須以整體的觀點考量，依照明確、合  
適的需求加以定義

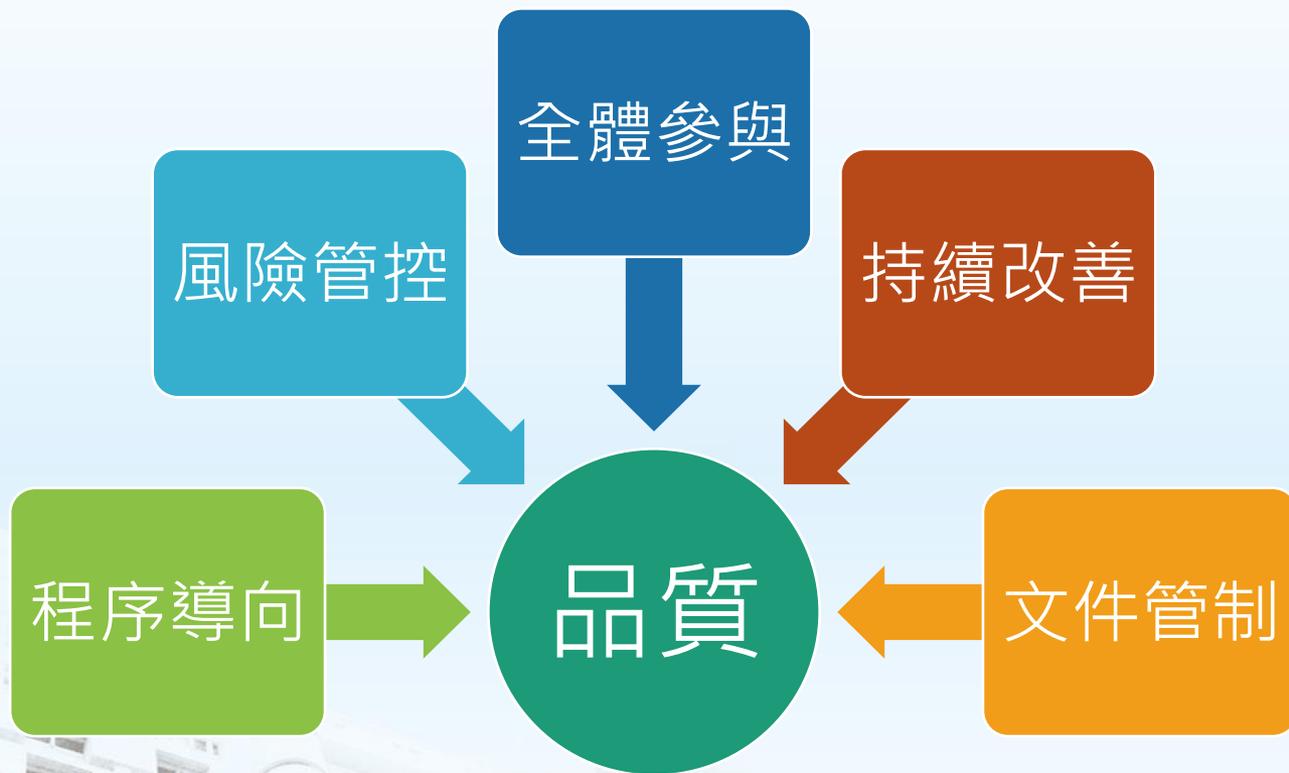
品質應是在達成既定目標時，同時符合  
時間、人力及經費等成本預算



0.01 EU/mL



0.25 EU/mL



# 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



## 作業程序

接收、調查、評估及紀錄相關資訊

將產品潛在危險之資訊，通知收件者或曾自同一提供者採集細胞或組織之機構

評估配送後獲得之資訊對產品之影響並通知配送對象，必要時檢疫、回收或通報

## 矯正/預防措施 CAPA

受影響產品之辨識及處置

問題之性質

採取之補救措施

採取補救措施之日期

人員教育訓練

品質監控機制

紀錄保存機制

產品偏差之調查、紀錄及通報

評估、調查、稽核

# 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

### 作業程序

程序應確保符合本規範之規定

負責人員須於實施前審查並核准  
應每年定期審查至少一次

應提供相關工作人員於工作地點查閱

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

作廢的程序亦應保存十年以上

# 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

品質計畫  
產品性質/製程

## 專責人員

- 授權其負責確保品質計畫之有效建立與維持
- 每年至少一次向機構管理者報告品質計畫之執行情形

## 稽核

- 每年至少執行一次，必要時執行特別稽核
- 稽核人員須具備相關知識、訓練與經驗，不得自為稽核人員
- 報告應妥為保存，交由機構管理者審閱，並製作審閱紀錄

## 電腦/自動化 資料處理設備

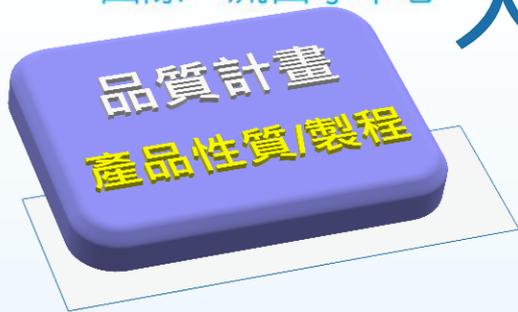
- 依計畫(protocol)執行電腦軟體之預期功能確效(validate)檢查
- 變更軟體，在批准與發布之前也應執行確效檢查

## 品質計畫 (含品質稽核)

- 應建立並維持執行品質計畫(含品質稽核)之作業程序

# 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

品質手冊  
QM

安全：以病人福祉  
與安全為優先

程序書  
QP

創新：支援新醫療技術  
及產品之研發

作業指導書  
SOP

服務：追求好還要再好的  
服務

記錄表單  
WS

### 細胞製造流程



1.2.3

3.4

1.3.4.5

1.3.4.5

細胞特性分析

放行測試

### 製程中管制

1. 安全性檢測

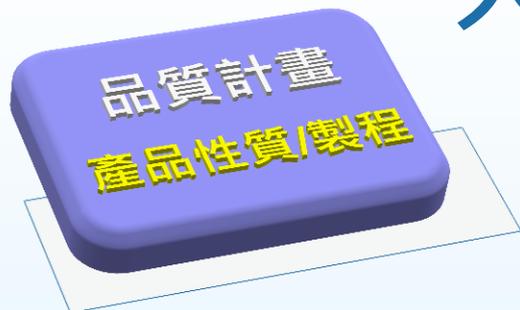
2. 外來病原測試

3. 細胞數與存活率

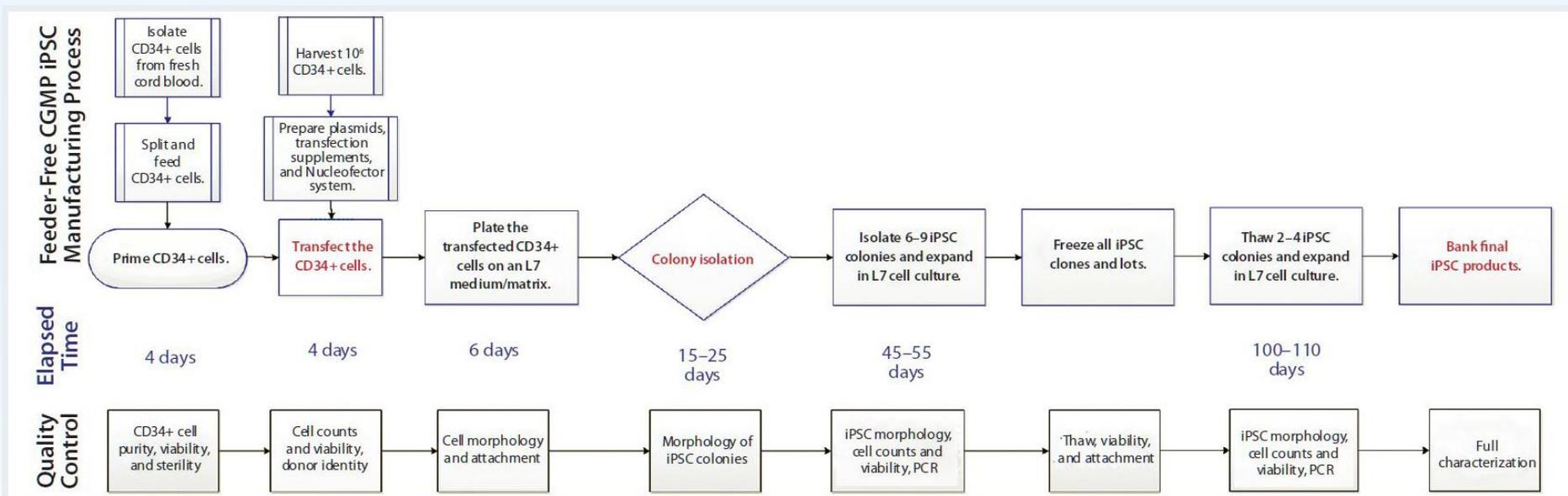
4. 細胞表面抗原

5. 效價測試

# 人體細胞組織優良操作規範 GTP

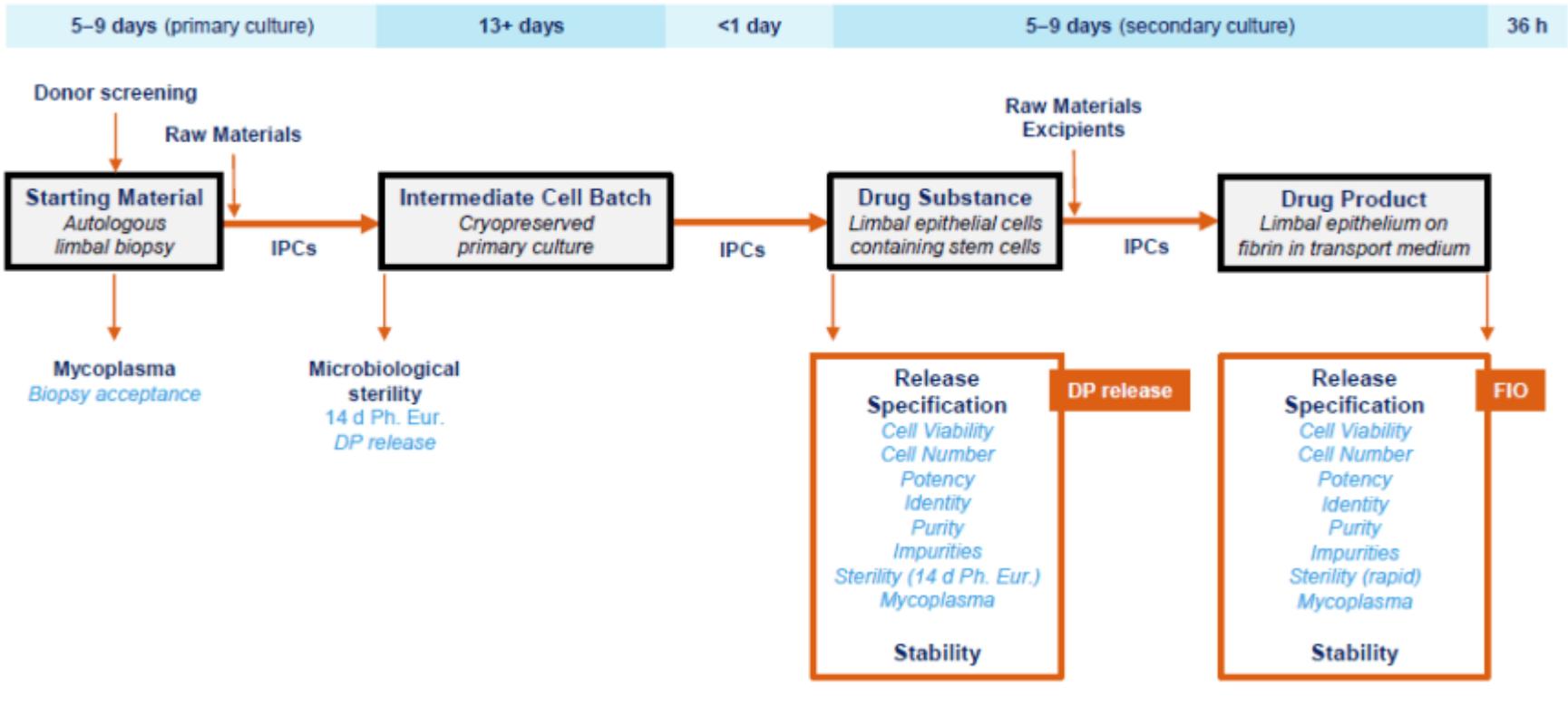


91年12月13日衛署醫字第0910078677號公告



<http://www.bioprocessintl.com/manufacturing/cell-therapies/manufacturing-human-induced-pluripotent-stem-cells-for-clinical-application/>

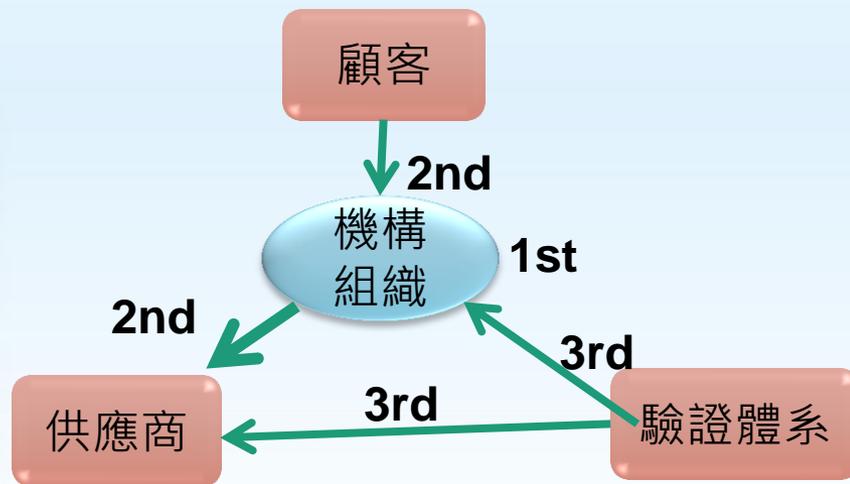
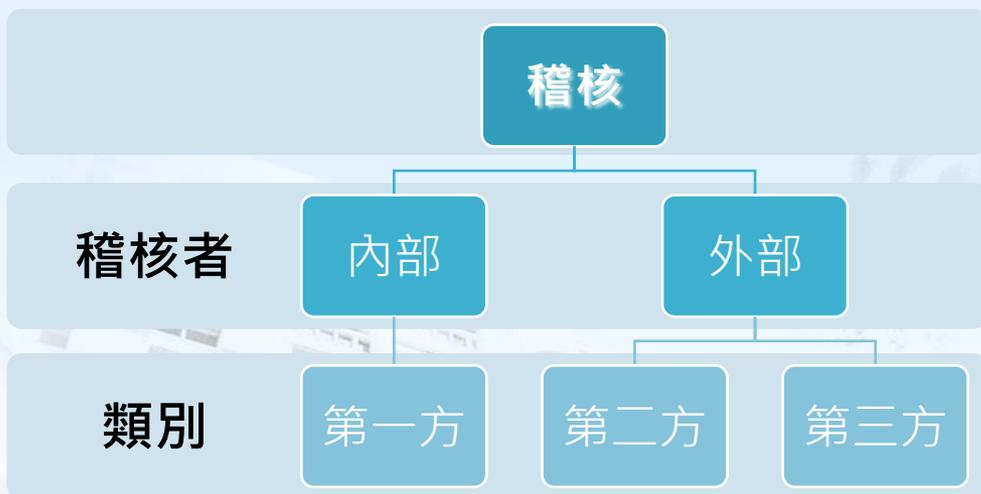
# The Holoclar® commercial manufacturing process



<https://knect365bioprocessing.com/2016/03/29/cell-gene-therapy-post-conference/>

## 稽核

- 有系統且獨立並有文件記錄的流程，用於獲取稽核證據並對其客觀地評估，以確定稽核標準的實現程度



## 稽核目的

- 確定品質管理系統要求與法令要求之符合或不符合
- 確定品質政策/品質目標達成度之有效性
- 確定品質系統文件/標準操作流程實務運作符合度
- 協助被稽核單位發現改進品質系統的機會
- 符合法規的要求
- 取得受稽核組織之品質系統的認可登錄

## 稽核種類

- 品質系統的稽核
- 供應商的稽核
- 製程執行的稽核
- 產品品質的稽核
- 發生偏離或為其他目的執行之特殊稽核
- 法規要求的稽核
- 合約要求的稽核

## 內部稽核

- 機構內部獨立且有系統的稽查活動，可經由稽核公司的品質系統運作，而達成改善的目的
- 符合法規要求
- 可訓練未來GTP訪查之應對
- 先於外部查核前發現需改善事項。
  - 年度稽核
  - 計畫專案稽核
  - 其他目的



## 內部稽核

- 稽核計畫書
  - 稽核之目的：如年度例行稽核或其他目的之稽核
  - 稽核之範圍：如實驗室全體或某特定人員。
  - 稽核依據的標準，如品質文件、相關法規、規範、標準等
  - 稽核人員
  - 稽核時間及程序：包括稽核前會議及稽核總結會議的時間、地點、參加人員、各時間稽核的單位、負責的稽核員
  - 其他相關事項：如稽核所用之表單、稽核缺點確認時間、稽核小組內部討論彙整時間、受稽核人員配合事項等

## 內部稽核

- 稽核員
  - 獨立性：稽核人員不能稽核自己的工作/應由與受稽單位無直接責任之人員擔任。
  - 符合法規
  - 立場中立
  - 具代表性
  - 多才多藝
  - 客觀有禮 • 不挑毛病 • 堅持所判 • 不受影響 • 自己判斷
  - 公正不偏袒 • 有效守時 • 不自尋資料 • 循序漸進
  - 當場判定

## 內部稽核

- 查檢表
  - 依稽核範圍及所蒐集的資料編訂查檢表
    - 執行稽核作業時之工作導引，並有助掌握查核進度
    - 稽核員間的溝通橋樑
    - 有助於稽核員間的技術交流與傳承
    - 稽核作業中之作業記錄
    - 編寫稽核報告時之參考佐證
    - 協助接受稽核單位準備稽核資料
    - 協助受稽核單位了解業務執行之品質關鍵所在
    - 已經稽核查證事務之佐證

## 內部稽核

- 稽核技巧
  - 詢問、觀察、查核、記錄
    - 問題的形式
      - 封閉式
      - 開放式
        - 有甚麼紀錄可以證明嗎?
        - 我不大瞭解，可以再解釋...?-(期望更詳細答案)
  - 肢體語言
    - 沉默的逼視對方-(對方可能隱藏事實時)
    - 微笑的看著對方-(對方很緊張時)

## 內部稽核

- 稽核報告書
  - 內容
    - 內部稽核執行日期
    - 內部稽核執行人員(稽核人員)
    - 受稽核單位
    - 稽核結果 (不符合事項撰寫)
  - 受稽核單位之確認與簽章
    - 改善措施(CAPA)
  - 陳報高階主管

## 內部稽核

- 稽核報告書
  - 稽核缺失撰寫
    - 精簡扼要列舉不符合事實、對應之品質要求或文件依據；必要時簡要說明判定不符合之原因
    - 勿使用模糊、籠統，帶個人主觀見解撰寫報告
      - 物品亂放、雜亂無章、不愛清潔。
      - R003室前走道，放置含鹵素有機廢液。不符合“廢棄物處理”文件內第4.5節規定，“有機廢液應置於化學品儲存室”。
      - 文件管理人能力堪慮，無法勝任文件管理。
      - 107年4月1日後，新制訂或修訂之文件均未依“文件管制程序書”第2.5節規定，編列識別版次、發行日期，並且未經核准簽章。

## 內部稽核

- 稽核結果列管追蹤
  - 需研究修訂現行品質制度者
  - 重複性缺失
  - 無法在稽核期間改善完成
- 改善措施(CAPA)
  - 調查行動(investigative action)：確認缺失實況與影響範圍
  - 補救措施(remedial action)：對缺失已造成影響的彌補措施
  - 矯正措施 (corrective action)對缺失導致不合格或引起不良情況採取修正行動
  - 預防措施 (Preventive Action) - 一些行動以防止該非預期偏差再次發生

## 內部稽核

- 稽核結果列管追蹤
  - 需研究修訂現行品質制度者
  - 重複性缺失
  - 無法在稽核期間改善完成
- 改善措施(CAPA)
  - 調查行動(investigative action)：確認缺失實況與影響範圍
  - 補救措施(remedial action)：對缺失已造成影響的彌補措施
  - 矯正措施 (corrective action)對缺失導致不合格或引起不良情況採取修正行動
  - 預防措施 (Preventive Action) - 一些行動以防止該非預期偏差再次發生

...

### 業務專區

食品

藥品

醫療器材

化粧品

管制藥品

區管理中心

實驗室認證

研究檢驗

製藥工廠管理  
(GMP/GDP)

邊境查驗專區

通報及安全監視  
專區

当前位置：首頁 > 業務專區 > 藥品 > 再生醫學管理專區 > 人體試驗GTP訪查 > GTP活動 / 訓練 > 人體細胞組織優良操作規範(GTP)

分類： 區域檢索：

序號	標題	發布日期
1	107.05.28、31-劉育貞_感染性生物材料之生物保全與包裝運送	2018-06-01
2	107.05.28、31-張育甄-操作感染性生物材料之生物安全考量	2018-06-01
3	107.05.28、31-阮大同-基因及細胞治療產品之品管試驗	2018-06-01
4	107.05.28、31-巫鴻章_基因及細胞治療生產場所設計規劃重點	2018-06-01
5	107.04.11-12-臍帶血保存定型化契約-周思丞副稽查員	2018-04-12
6	107.04.11-12-我國人體細胞組織物查核管理現況-傅淑卿科長	2018-04-12
7	107.04.11-12-人體器官保存庫管理-周清邦副研究員	2018-04-12
8	107.04.11-12-訪查重點及常見缺失-王品蓉副稽查員	2018-04-12
9	106.10.27-台灣皮庫近況發展-戴念梓醫師	2017-10-27
10	106.10.26、27-細胞治療產品及保存庫感染管制-詹明錦組長	2017-10-26

共 99 筆資料 · 第 1 / 10 頁   到第  頁

## 接受GTP訪查

- 充足準備
- 熟知業務的細節
- 自信
- 熟悉品質保證體系以及**SOP**
- 友好但堅定的態度
- 不誇張
- 不要主動提供非必要的資料
- 發現誤解即時溝通

# 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  
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
- 改善說明  
改善資料  
提交計畫

- 成員介紹
- 簡報  
細胞處理流  
程(採集→植入)、  
場所介紹

- 示範操作  
模擬操作  
確效紀錄

- 人員調度  
回覆提問  
文件齊全  
文件正確性

- 休息

- 補充說明
- 會議需用設  
備  
投影機  
印表機  
複印機

TFDA

試驗申請者

參考TFDA資料

## 歷年「品質計畫之建立與維持」常見缺失

- 處理前之人體細胞組織物，其收受紀錄不完整。
- 人類細胞治療產品之配送程序不完整。
- 產品放行前之無菌試驗結果未有通報機制。
- 品質文件未能涵蓋該院所牽涉之作業，如紀錄之保存、稽核及檢驗等。
- 尚未建立品質計畫，亦未確認執行計畫所涉及程序。

## 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

參考TFDA資料



# Acknowledgements

- 食藥署風管組
- 工研院
- 台灣生醫品質保證協會
- 永齡健康基金會
- 細胞治療臨床研究團隊
  - 劉漢南主任研究團隊
  - 林幸榮主任研究團隊
  - 洪士杰主任研究團隊
  - 馬旭主任研究團隊
  - 生醫公司/醫學中心研究團隊
- 臺北榮民總醫院
- 北榮細胞治療小組
- 劉宗榮教授
- 許高壽先生(工務室)
- 龔珮瑜小姐、陳淑貞小姐、  
吳倍甄小姐、徐佳誼小姐、  
張昱婷小姐、黃惠慈小姐、  
王培文小姐、蔣素華小姐、  
林威廷先生、杜韻亭小姐

# No job is finished till the paper work is done!!

phyin@vghtpe.gov.tw

