

112年度「人體器官、組織及細胞查核管理說明會」

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
112.11.24



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

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

OUTLINE

1

細胞治療製劑臨床試驗案 GTP訪查重點

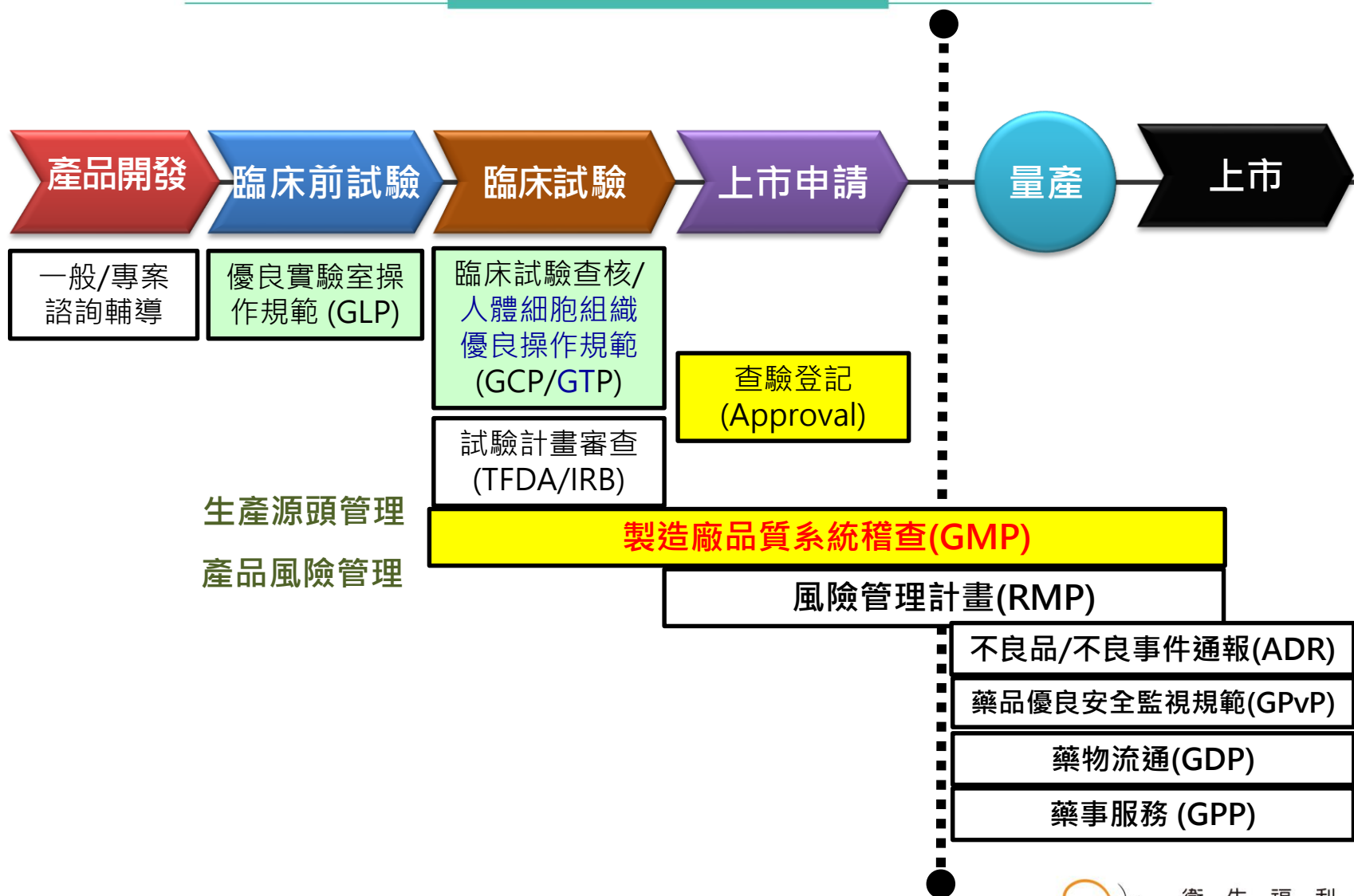
訪查作業說明
常見問題

2

缺失探討

常見缺失類別及探討
改善回復

細胞治療製劑之全生命週期管理



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」(109年5月1日公告)

第三章 臨床試驗審查基準 - 製程與管控

- 人類細胞治療產品之**製造方法、設施及管制措施**，應符合「人體細胞組織優良操作規範 (Good Tissue Practice, GTP) 」。
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
- 若人類細胞治療產品擬**商品化**，其**製造之廠房設施、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「藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範 (PIC/S GMP) 」

法源依據

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 <https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=11958&pn=1>

::: 目前位置：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

分類： 區域檢索：

序號	標題	發布日期
1	公告修正「人類細胞治療製劑查驗登記審查基準」	2022-11-07
2	公告「人類基因治療製劑查驗登記審查基準」	2022-07-01
3	修訂「人類細胞治療產品人體試驗附屬計畫問答集」及「變更前後對照表」	2022-02-22
4	公告「人類細胞及基因治療製劑捐贈者知情同意基準」	2021-12-02
5	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」	2021-12-02
6	公告「人類細胞及基因治療製劑捐贈者招募基準」	2021-12-02
7	公告「人類基因治療製劑臨床試驗審查基準」	2021-12-02
8	藥品臨床試驗計畫審查流程及時間點管控	2021-12-02
9	公告「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準」	2021-12-02
10	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」	2021-12-02

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/改善補件通知)
 - 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
- 人體細胞組織優良操作規範 (GTP)
- 人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準

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
貳、品質計畫之建立與維持	§5~10
參、組織與人員	§11~14
肆、作業程序	§15
伍、設施或場所	§16~18
陸、環境管制與監控	§19~21
柒、設備	§22~26
捌、物料與試劑	§27~29
玖、製程管制	§30~33

拾、製程變更	§34~35
拾壹、製程之確效 (validation) 檢查	§36~40
拾貳、標示管制	§41
拾參、貯存	§42~45
拾肆、收受與配送	§46~51
拾伍、紀錄	§52~57
拾陸、追蹤	§58~64
拾柒、怨訴檔案	§65~67
拾捌、附則	§68

人體細胞組織優良操作規範(GTP)

一、總則

二、品質計畫之建立與維持

三、組織與人員

四、作業程序

製造
manufacture

Core Requirements

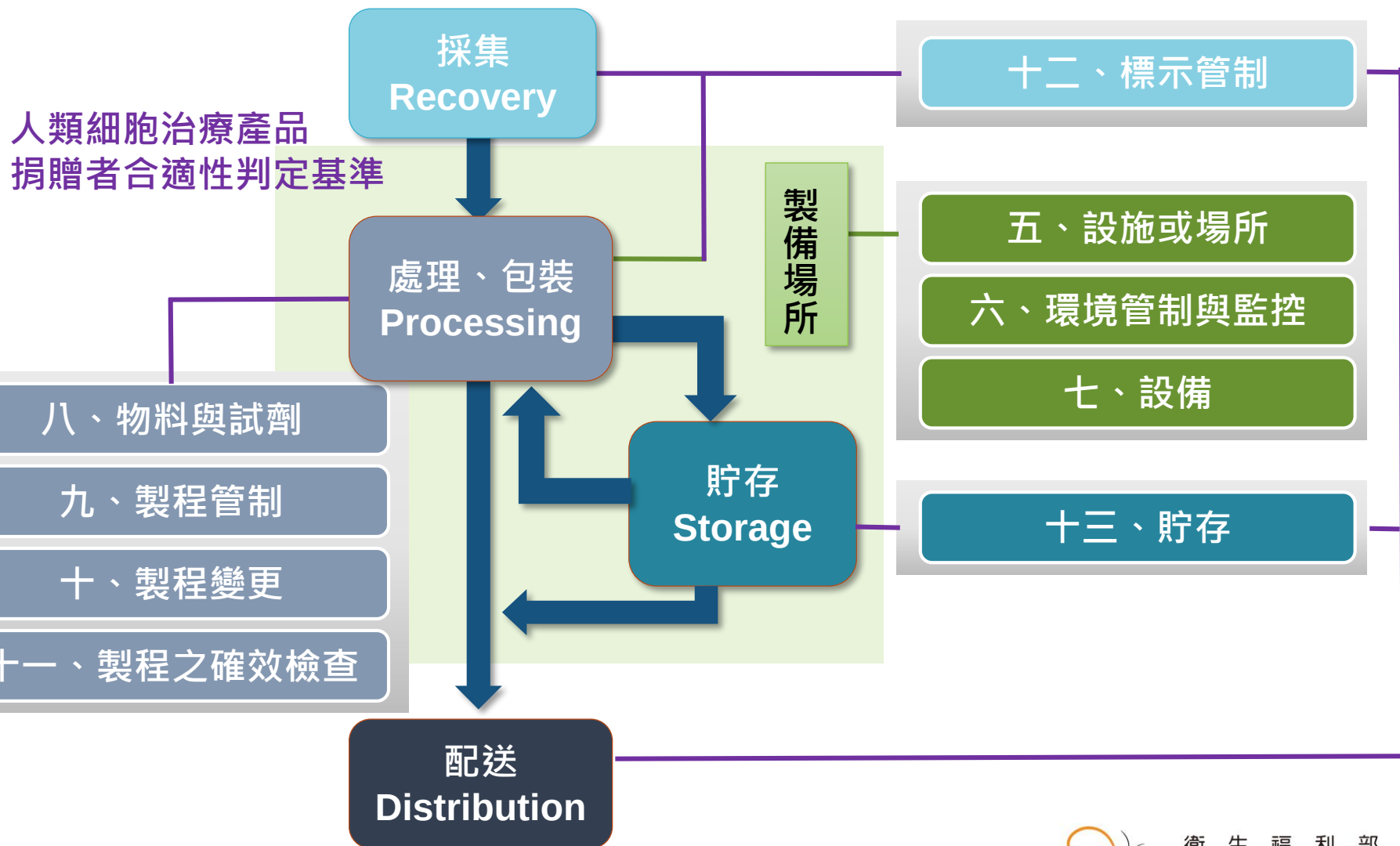
十五、記錄

十六、追蹤

十七、怨訴檔案

十八、附則

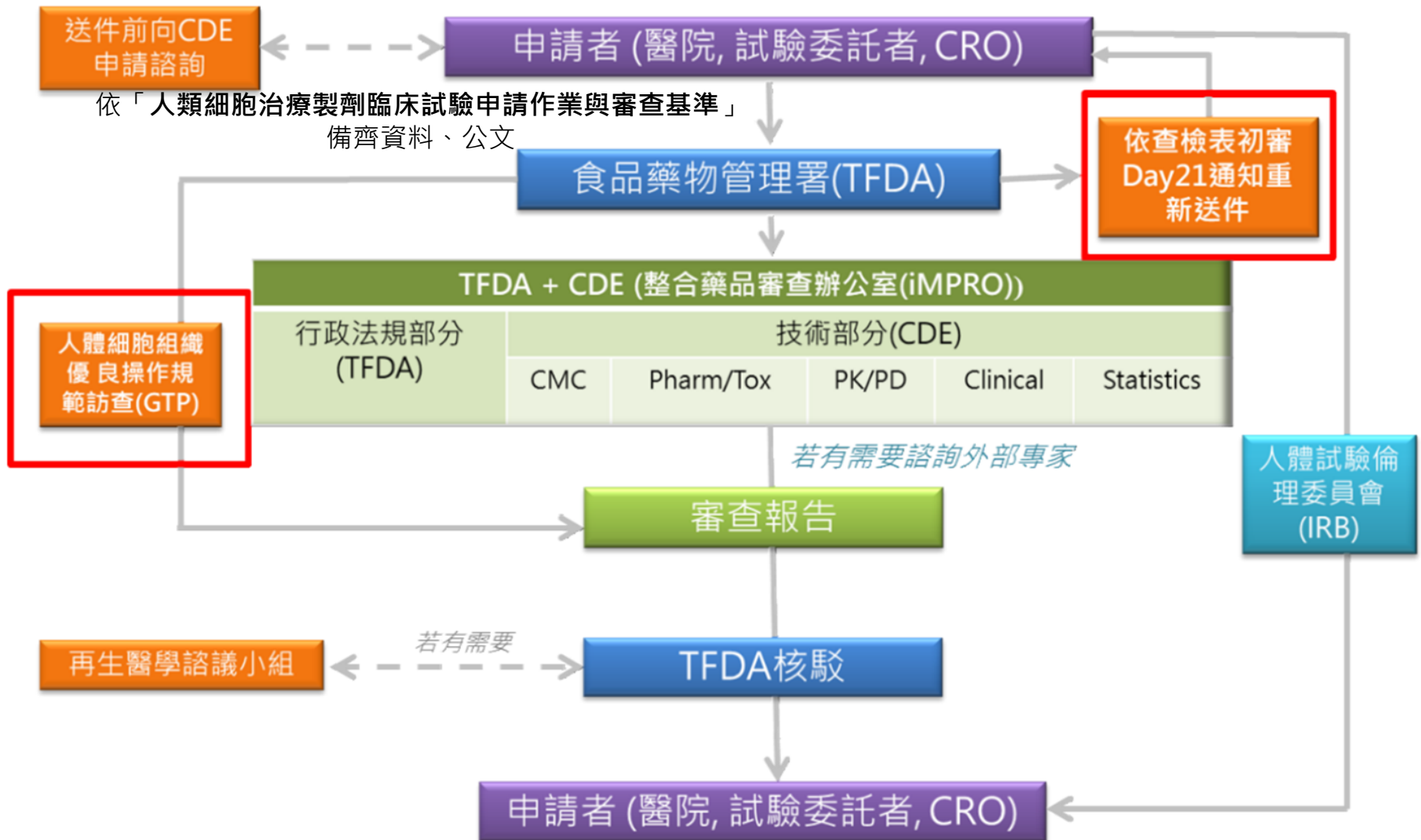
人體細胞組織優良操作規範(GTP)



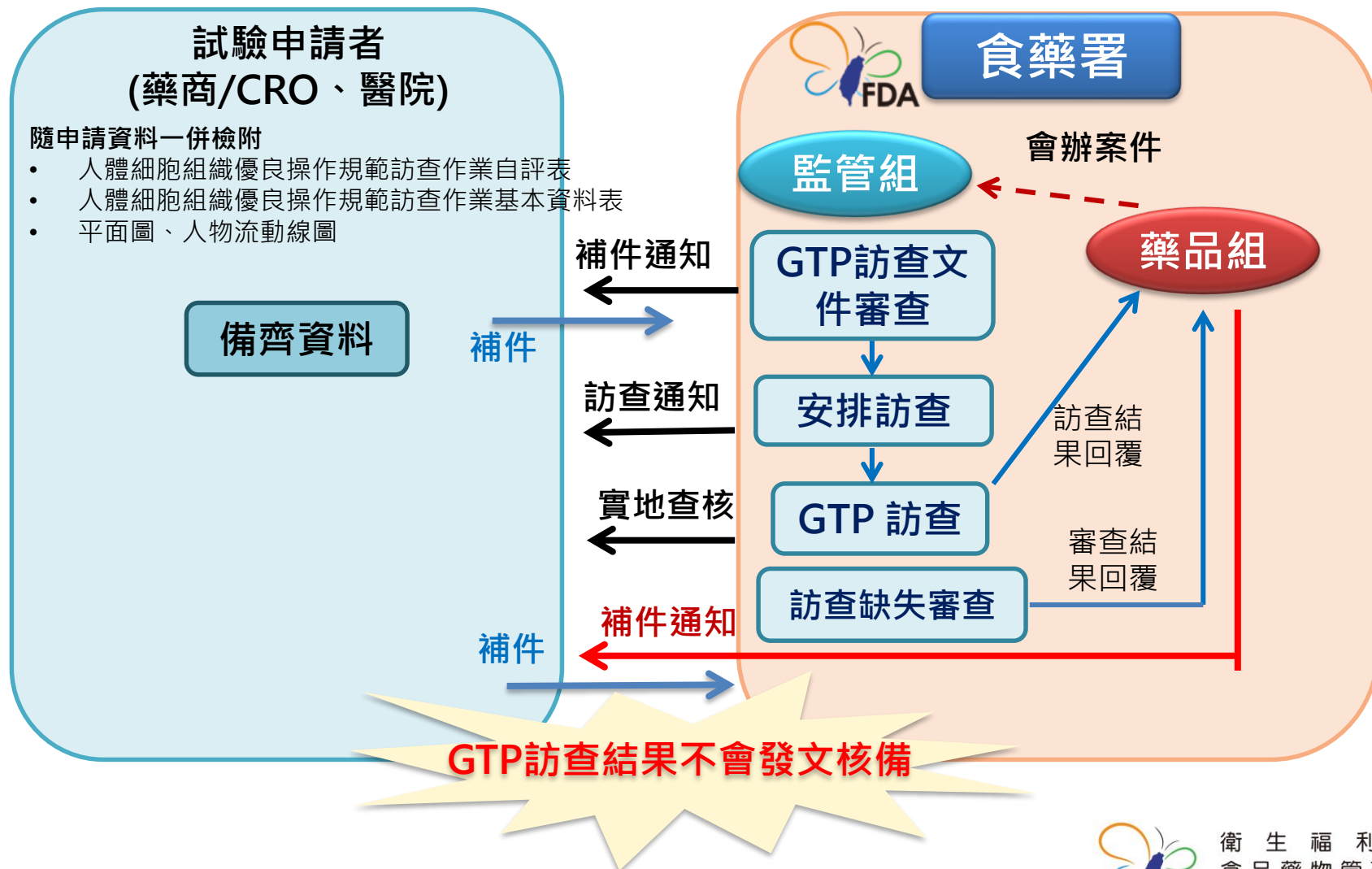
GTP訪查目的

- 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		2013-09-17
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

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

*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。

國外製造之人類細胞治療製劑臨床試驗計畫

GTP訪查所須資料

製造地點 資料項目	國內製造	國外製造		
		非 PIC/S 會員	PIC/S會員	
			不具 GMP	具GMP證明
基本資料表	應提供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、包裝及配送與追蹤等過程之完整資料。	同國內製造		應提供國內參與機構涉及過程之步驟、設施及管制措施，例如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、貯存、標示、包裝及配送與追蹤等過程之資料。 國外製造廠得以檢附文件方式(詳見下頁)提供資料。
自評表	訪查前之自我評估，製程中負責各部分作業之單位可分別填寫，品質專責人員彙整，臨床試驗主持人簽名。	同國內製造		同國內製造

國外製造之人類細胞治療製劑臨床試驗計畫

GTP訪查所須資料

- 國外細胞治療製劑製造場所須檢附相關文件或說明以下事項：
 - 國外製造廠效期內之經當地衛生主管機關認證之GMP/cGMP declaration letter/證明文件。
 - 前一次由當地衛生主管機關查核後迄今，與該次申請案相關之重大變更清單，或無相關重大變更之聲明。
 - 清晰之全廠平面圖，並標示與細胞產品製造、儲存及品質管制相關之區域。
 - 與細胞治療產品製造、儲存及品質管制相關區域之清晰平面圖，並標示：各作業室名稱、用途；標示人員、原/物料、細胞治療產品及廢棄物出入動線；若相關區域為潔淨區，請檢附潔淨度等級配置圖，並標示各作業室壓差、空氣流向。
 - 簡要製造流程圖(可包含關鍵操作參數、設備、製程中品管與最終放行檢驗之項目與規格等資料)。

接下一頁

國外製造之人類細胞治療製劑臨床試驗計畫

GTP訪查所須資料

- 國外細胞治療製劑製造場所須檢附相關文件或說明以下事項：
續上一頁
 - 委外服務清單。
 - SOP文件總表。
 - 細胞組織等起始原料之驗收程序。
 - 細胞治療製劑之放行、配送及追蹤程序 (含包裝型態、劑量及體積、檢驗成績書範本、配送及配送前之運送的裝載方式、確效計畫書與報告)。
 - 細胞治療製劑之怨訴、退回與回收程序。
 - 紀錄保存年限說明(須符合GTP第56條要求)。
- 上述檢附或說明文件應有品保及各相關負責人簽名。

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→配送)
場所介紹

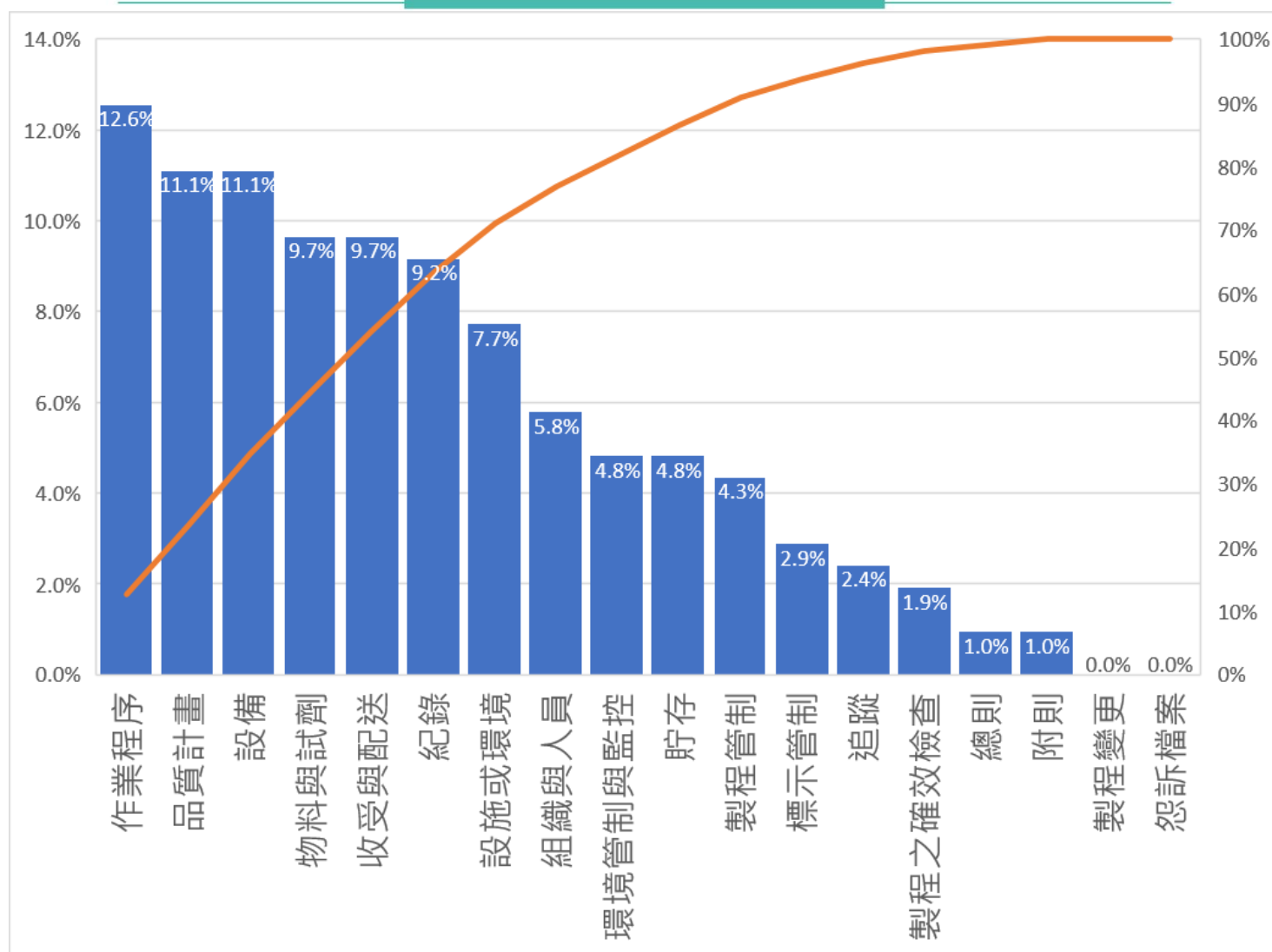
- 示範操作
模擬操作
(視需要)
作業說明

- 人員調度
回覆提問
文件齊全
文件正確性

- 不需參與

- 補充說明

111-112年缺失分類統計圖



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：

- 尚未建立院內之細胞治療臨床試驗案品質計畫，以規範院內GTP相關紀錄保存年限、文件定期審閱、內部稽核、人員教育訓練、捐贈者/受試者編碼及追溯、採集/輸注程序、組織細胞收受程序、細胞產品最終無菌試驗結果確認程序、產品品質相關異常事件通報製造場所程序等。
- 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、警報處理程序、作廢文件回收或區別之程序等。
- 更衣室張貼之更衣程序與SOP不一致。
- 著衣內容未依級區等級要求。
- 未規範每年至少定期審閱相關程序一次。

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。
- 品質稽核人員須具備相關知識、訓練與經驗。被稽核事項之直接負責人員，不得自為稽核人員。

觀察內容：

- 未制定相關人員教育訓練考核作業程序(含計畫表)。
- 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。
- 內部稽核人員未訂有資格，且人員不足，可能產生稽查自身業務之情形。
- 部分預防矯正措施未能確認根本原因，以導入適當之管制措施，僅以人員教育訓練措施結案，未能預防未來再發生

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：

- 警報發報上下限、延遲時間等設定不適當。
- 未處理儀器面板顯示警報 (如冰箱電池電量過低)。
- 預計使用之儀器設備尚未採購。
- 驗證報告未檢附標準件追溯資料。
- 設備維修後未評估是否須執行設備再驗證。
- 年度驗證項目未涵蓋設備重要之功能或使用之參數範圍。
- 生物安全櫃驗證未執行微粒子/微生物檢測。

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：

- 用於BSC清潔及消毒之耗材(如:酒精及無塵擦拭布)，或於BSC內使用之物料(如試管鐵架)未適當滅菌。
- 試劑耗材驗收程序僅確認製造國別，未確認製造廠之廠址資訊。
- 未能明顯區分儲存之物料或試劑是否已經過查核，不合格品放置位置與其他物料無明顯區隔、未留有物料查核紀錄。
- 未訂有二氧化碳及壓縮空氣之規格及驗收機制。

- 人體細胞組織物配送前，機構應查核並記錄其是否符合放行標準，且審閱該人體細胞組織物所有相關記錄。。
- 包裝與運送容器之設計、確效檢查、製作，應確保產品效用與完整性，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：

- 產品運送包裝程序，未依運送容器驗證報告規範冰寶之品質要求及應預冷溫度與時間。
- 產品COA出具之細胞數及存活率，非自最終產品(或充填前最終配製細胞液)取樣檢測之結果。
- 產品放行審核表未包含製程中環境監控、偏差、完整檢驗報告。
- 部分分析結果於輸注後始獲得(如第一次輸注時之無菌試驗)，惟未有機制追蹤，以為妥當處置。

常見缺失探討

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。
- 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：

- 儀器分析用之電腦顯示時間與實際時間不符且未建立時間確認機制。
- 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。
- 未留存原始檔案。
- 紀錄保存時限不符合規範要求。
- 未記錄細胞產品實際輸注時間。

- 確保產品於配送時，附有核定提供者合適性（donor suitability）之文件。
- 人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準
 - 產品未進行捐贈者合適性判定時須於產品標示上註明：
 - ✓ 細胞或組織僅供自體使用；
 - ✓ 細胞或組織僅作為非臨床之科學用途或教育用途。

觀察內容：

- 產品放行配送時未附有核定提供者合適性之文件。
- 自體使用產品之標示未註明僅供自體使用。

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SOP之審視
- － 表單內容應涵蓋對應SOP所有須記錄數據
- － 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