

致力法規科學，守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

人體細胞組織物之成分、製程、管控方式之 送件品質及常見缺失

何玉屏 博士
生物製劑審查員
2019.05.29

¹  財團法人醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

DISCLAIMER

本次演講內容僅代表查驗中心之觀點，凡涉
及政策方向及法規解釋與適用，應依衛生主
管機關之指示為準。

This presentation was not officially cleared, and the
views offered here do not necessarily represent the
official positions at MOHW, including TFDA.

 財團法人醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

2

OUTLINES

- 細胞製造管制資料送件須知簡介
- 細胞製造管制資料之送件品質
- 細胞製造管制資料之常見缺失

細胞製造管制資料送件須知

衛部醫字第1081660965號公告 108年3月6日

細胞治療技術申請計畫書

申請「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」**附件三**之細胞治療技術適用

申請特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法**附件三**之細胞治療技術適用

目錄	目錄
目錄..... 2	目錄..... 2
一、基本資料表..... 3	一、醫療機構基本資料..... 3
二、操作醫師..... 4	二、細胞治療項目..... 3
三、施行方式..... 5	三、適應症..... 3
四、治療效果之評估及追蹤方式..... 5	四、細胞製備場所..... 3
五、費用及其收取方式..... 5	五、病人同意書範本..... 4
六、發生不良反應之救濟措施..... 6	六、相關文獻報告..... 6
七、參考文獻..... 6	十一、發生不良反應之救濟措施..... 6
附件 1-1 細胞治療技術審查申請檢核表..... 5	十二、參考文獻..... 6
附件 1-2 病人同意書範本..... 5	附件 1-1 細胞治療技術審查申請檢核表..... 7
附件 1-3 細胞製造管制資料..... 6	附件 1-2 病人同意書範本..... 8
	附件 1-3 細胞製造管制資料..... 12

附件 1-3 細胞製造管制資料

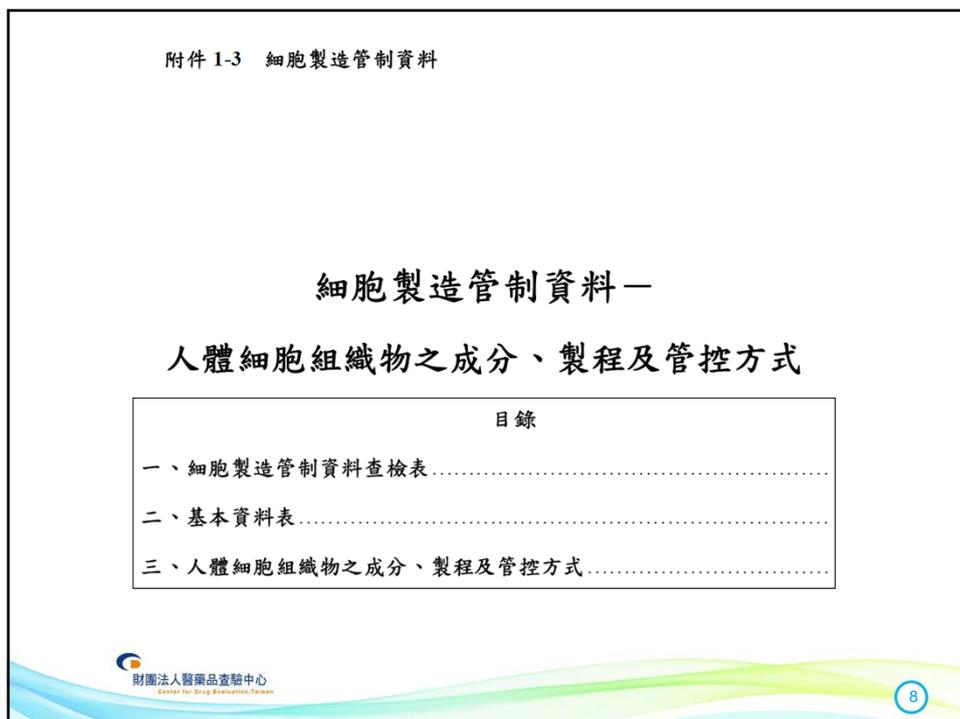
財團法人醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

5

申請施行細胞治療技術須知 108年3月6日

四、申請程序

- (六) **醫療機構**收到本部寄發繳費收據之公文後，應於文到七日內，將下列文件及相關附件（紙本及電子檔各一式三份），寄送至「財團法人醫藥品查驗中心」（11557台北市忠孝東路六段465號3樓），方予受理：
1. 細胞治療技術審查申請檢核表。
 2. 申請計畫公文、審查費收據及醫療機構開業執照。
 3. 申請計畫書。
 4. 操作醫師證明文件。
 5. 病人同意書範本（含細胞治療技術說明書）。
 6. **細胞製造管制資料（含查檢表）。**
 7. 細胞治療技術細胞製備場所基本資料，格式請參考「細胞製備場所人體細胞組織優良操作規範（GTP）認可申請注意事項」之規定。
- (七) **細胞治療技術申請計畫應檢附之細胞製造管制資料**及細胞製備場所查核資料，**得由細胞製備場所所屬機構另行寄送至財團法人醫藥品查驗中心**。採用此方式送件之申請案，應於申請函中敘明，並責成細胞製備場所所屬機構，於醫療機構收到本部寄發繳費收據之公文七日內，將上述資料及醫療機構申請計畫之公文影本，寄送至財團法人醫藥品查驗中心，並於包裹上明確標示申請案之申請案號，以利文件合併。
- 財團法人醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan
- 6



細胞製造管制資料查檢表

技術性資料審查項目	資料檢送情形			技術性資料審查項目	資料檢送情形		
	是	否	註釋或不適用說明		是	否	註釋或不適用說明
一、細胞製備場所 (cell processing unit)				5. 已提供製程之中間物儲存條件、時間及安定性資料			
(一) 場所資訊				6. 已提供細胞製品之配方組成 (細胞和賦形劑)			
1. 場所名稱與地址				7. 已提供細胞製品之容器封蓋系統資料			
2. 委外檢測單位							
(二) 製程品質				四、細胞檢測 (cell testing)			
1. 已提供製程設計參考資料或文獻				(一) 細胞規格			
2. 相同細胞製程曾經 (特管辦法) 核准				1. 已提供細胞規格			
3. 已提供標準作業程序與版本				2. 已提供規格訂定參考資料或文獻			
4. 已提供品質計畫專責人員學歷				(二) 安全性相關檢測方法 (包括無菌性、黴菌菌內毒素檢測)			
二、製造原料 (starting and raw materials)				1. 已提供檢測方法之標準作業程序			
(一) 細胞 (cells)				2. 已提供檢測檢品採樣說明			
傳染性病原篩檢不足或呈陽性結果之警語與預防交叉污染之措施				3. 已提供方法合適性評估			
(二) 試劑 (reagents)				4. 已提供最近 2 批次的檢測結果			
1. 已提供試劑品質證明文件				(三) 除安全性相關檢測外之其它分析方法			
2. 已提供人類與動物來源成分之安全性資料				1. 已提供各項分析方法之標準作業程序			
(三) 賦形劑 (excipients)				2. 已提供各項分析方法之代表性批次的檢測結果			
1. 已提供品質證明文件				(四) 細胞安定性檢測			
2. 已提供人類與動物來源成分之安全性資料				1. 已提供凍存之安定性試驗結果			
3. 若無人體使用經驗者，應提供安全性評估資料				2. 已提供儲存 (運送) 安定性試驗結果			
(四) 儀器設備 (equipment)				五、細胞標籤			
已提供製造細胞製品之儀器設備列表				1. 病人基本資料			
三、製造與製程管控 (manufacturing process and in process control)				2. 細胞分析檢測結果			
細胞製備 (cell preparation)				3. 細胞屬性			
1. 已提供製程步驟的流程圖				4. 細胞製備場所名稱、出廠時間、使用期限			
2. 已提供製程步驟的詳細敘述				六、其他議題 (other issues)			
3. 已提供製程步驟的製造參數 (包括試劑組成與濃度、製程時間/溫度等)				1. 已提供既有批次之製造與檢測的紀錄資料			
4. 已提供製程中的檢測項目				2. 有適當標示供製程與施用時辨識			

9

基本資料表

三、細胞製備場所			
所屬機構名稱			
細胞製備場所	縣(市)	鄉(鎮/市/區)	郵遞區號
所屬機構地址	路(街)	段	巷 弄 號 樓之
負責人姓名	品質計畫專責人員		
細胞製備場所	縣(市)	鄉(鎮/市/區)	郵遞區號
所在地地址	路(街)	段	巷 弄 號 樓之
聯絡人姓名	職 稱		
連絡電話	電 子 郵 件		

10

人體細胞組織物之成分、製程及管控方式

- (一) 製造原料
- (二) 製造與製程管
- (三) 細胞製品放行標準與檢測
- (四) 細胞安定性檢測
- (五) 細胞標籤
- (六) 其他

(一) 製造原料

1. 細胞 (cells)

- 細胞資訊：
說明來源之器官或部位及該部位的組織/細胞組成
用於治療之細胞型態、生長狀況、細胞活性等
- 細胞來源：
說明負責採集的單位、採集程序及採集量
運送至CPU時所使用之容器系統、運送狀態、保存/培養液
等

(一) 製造原料

1. 細胞 (cells)

- 捐贈者/細胞提供者之篩檢：

說明負責檢測之單位

表列傳染性疾病篩檢之相關資料

檢測項目	許可證字號	試劑組品名	篩檢用
HIV 1/2 Ag-Ab	衛部醫器輸字第 XXXXXX號	OOO愛滋病毒抗原-抗 體試劑組	Yes
HBsAg	No
Anti-HCV
HIV RNA
HBV DNA
...

(一) 製造原料 (cont'd)

1. 細胞 (cells)

- 捐贈者/細胞提供者之篩檢與警語：

自體細胞

- 篩檢項目不足或無篩檢之警語：「無篩檢病原，請注意生物危害」、「未完全篩檢病原，請注意生物危害」
- 陽性結果：「本品有特定病原汙染，請注意生物危害」

- 預防交叉汙染措施之敘述



(一) 製造原料 (cont'd)

2. 試劑 (reagents)：使用於製程，但非細胞製品中之成分

- 表列製程中使用之所有試劑資料：

試劑	等級	賣方/供應商	來源	品質證明	功能用途
MEM (Gibco™)	研究用	Thermo Fisher Scientific	化學合成	COA (附件A)	培養
HSA 20%	臨床用	&&有限公司	人	仿單 (附件B) 衛署菌疫輸字第XXXXXX號	培養/清洗
...

(一) 製造原料 (cont'd)

2. 試劑 (reagents)

- 人類及動物性來源材料，須提供生物安全評估說明：
 - 相關病毒檢測資料
 - 人血：「人用血漿製劑之查驗登記」及新增公告
 - 動物：美國聯邦法規第9篇Part 113 (9 CFR 113)
 - BSE/TSE風險 (如牛、羊等反芻動物)：來源國管控
行政院農委會法規公告：動物傳染病非疫區及疫區之國家(地區)
世界動物衛生組織 (OIE)

108.04.22

農防字第 1081481435 號公告附件

表二 牛海綿狀腦病發生之國家(地區)一覽表

動物傳染病	發生之國家(地區)名稱
牛海綿狀腦病	亞洲：以色列、日本 歐洲：奧地利、比利時、捷克、丹麥、芬蘭、法國、德國、希臘、愛爾蘭、義大利、列支敦斯登、盧森堡、荷蘭、挪威、波蘭、葡萄牙、羅馬尼亞、斯洛伐克、斯洛維尼亞、西班牙、瑞典、瑞士、英國 美洲：巴西、加拿大、美國

+ Negligible BSE risk

Member Countries recognised as having a **negligible BSE risk** in accordance with Chapter 11.4. of the *Terrestrial Code* :

Argentina	Hungary	Norway
Australia	Iceland	Panama
Austria	India	Paraguay
Belgium	Israel	Peru
Brazil	Italy	Poland
Bulgaria	Japan	Portugal
Chile	Korea (Rep. of)	Romania
Colombia	Latvia	Singapore
Costa Rica	Liechtenstein	Slovakia
Croatia	Lithuania	Slovenia
Cyprus	Luxembourg	Spain
Czech Republic	Malta	Sweden
Denmark	Mexico	Switzerland
Estonia	Namibia	The Netherlands
Finland	New Zealand	United States of America
Germany	Nicaragua	Uruguay

(一) 製造原料 (cont'd)

2. 試劑 (reagents)

- 人類及動物性來源材料，須提供生物安全評估說明：

- 相關病毒檢測資料

- 人血：「人用血漿製劑之查驗登記」及新增公告

- 動物：美國聯邦法規第9篇Part 113 (9 CFR 113)

- BSE/TSE風險(如牛、羊等反芻動物)：來源國管控

- 行政院農委會法規公告：動物傳染病非疫區及疫區之國家(地區)

- 世界動物衛生組織(OIE)

→ 提供試劑品質證明文件：檢驗成績書(COA)、歐洲藥典適用性證明文件(CEP)等

→ 評估是否已有適合之檢測項目，必要時須額外實施檢測，以確保使用試劑每批之品質

(一) 製造原料 (cont'd)

2. 試劑 (reagents)

- 說明並表列其於細胞製品之最終殘留量
 - 實施檢測
 - 估算須提供計算式
- 評估使用試劑是否具已知或可能具有毒性或致敏性，提供最終殘留量之合理說明

(一) 製造原料 (cont'd)

3. 賦形劑 (excipients)：細胞製品中之非細胞成分

- 表列所有賦形劑資料
- 提供賦形劑之品質證明文件
- 若為特殊非常見之賦形劑成分：
 - 提供文獻並表列人體使用經驗資料，包含臨床試驗編號、臨床試驗執行國家、使用濃度及使用途徑
 - 說明可供細胞製品使用的合理性
- 若無人類使用經驗之賦形劑，須提供完整安全性評估資料

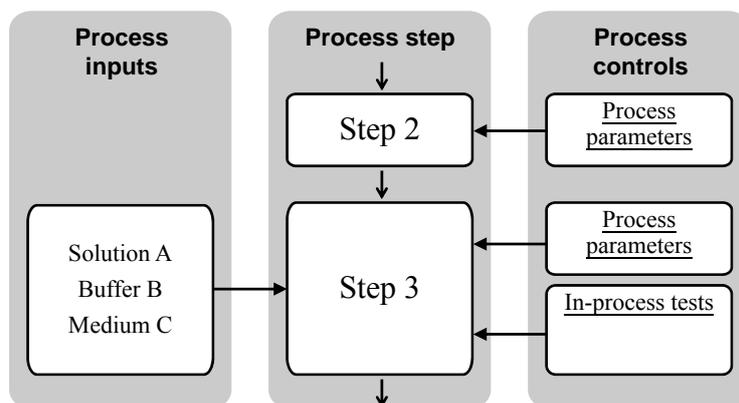
4. 儀器設備 (equipment)

表列製造細胞製品所使用之儀器設備

(二) 製造與製程管控

1. 提供：

- 詳細的製程步驟流程圖



(二) 製造與製程管控 (cont'd)

1. 提供：

- 詳細的製程步驟流程圖
- 詳細之製程步驟敘述及製造參數 (如試劑組成/濃度、製程時間/溫度、細胞代數/濃度等)
- 表列製程中檢測項目、方法及允收標準
- 製程中儲存之安定性條件 (如規格、儲存溫度、時間等)
- 容器封蓋系統敘述 (如組成、材質及等級、尺寸、COA等)
- 配方組成等相關資料

→ 應有製程編號

- 製程設計之參考資料 (文獻全文)

(二) 製造與製程管控 (cont'd)

以下製程僅供參考，可依參考資料（文獻）設計與修改製程。

- (1)（自醫療機構運送至製造場所後）細胞/組織處理程序。
- (2) 細胞擴增之操作程序。
- (3) 細胞特殊處理（如免疫細胞培養於含細胞激素之培養基等）之操作程序。
- (4) 細胞於製程中儲存（凍存）之操作程序。
- (5) 細胞製品之製備程序（細胞採集至充填於容器封蓋系統之過程）。

- 說明細胞製品送至醫療機構，病人施打前的調配方式（若須先經調配再施打）

(二) 製造與製程管控 (cont'd)

2. 表列細胞製品一劑之配方組成：

範例：細胞製品一劑 (100 mL/bag) 之配方

組成物 (component)	含量 (amount)	等級 (grade)
UUU cells	2×10^6 cells/100 mL	Company standard
HSA 25%	10 mL (2.5%)	衛部菌疫輸字第XXXXXX號
0.9% Normal Saline	q.s. to 100 mL	衛署藥製字第ZZZZZZ號

(三) 細胞製品放行標準與檢測

1. 細胞製品之規格 (specifications)

- 表列細胞製品規格：檢測項目、檢測方法、允收標準

2. 檢測項目

- 鑑別 (identity)、細胞數量/劑量 (cell number/dose)、存活率 (viability)、純度 (purity) 及安全性檢測 (包含無菌性、黴漿菌與內毒素檢測) 等
- 若可行，應有效價 (potency) 項目

(三) 細胞製品放行標準與檢測 (cont'd)

範例：細胞製品之規格

檢測項目 (test)	檢測方法 (method)	允收標準 (acceptance criteria)
Total cell number	Hemocytometer	$1 \pm 10\% \times 10^7$ cells
Viability	Trypan blue exclusion assay	$\geq 85\%$
Identification and Purity	Flow cytometry	CD73 $\geq 95\%$
		CD90 $\geq 95\%$
		CD45 $\leq 2\%$
		CD34 $\leq 2\%$
HLA-DR $\leq 2\%$		
Sterility	Direct inoculation, USP<71>	No growth
Endotoxins	Bacterial endotoxins test, USP<85>	NMT 0.5 EU/mL
Mycoplasma test	PCR	None detected

(三) 細胞製品放行標準與檢測 (cont'd)

- 應依製程設訂合理的細胞製品規格
- 若細胞製品之無菌試驗需採用快速放行：
 - 細胞採收前48~72小時 (In-process control) 之無菌試驗先行結果伴隨最終製品之快速偵測微生物的檢驗結果作為放行依據
 - 最終製品本身仍須執行無菌試驗，規格亦需包括此檢測，應於試驗完成後紀錄結果
- 施打於病人之前，須有無菌試驗、黴漿菌及內毒素結果
- 細胞製品規格表應與檢驗成績書 (COA) 一致；COA應明載細胞製備場所名稱、製程編號、製造與有效日期/時間。

(三) 細胞製品放行標準與檢測 (cont'd)

3. 規格設計之合理性依據 (justification of specifications)：
 - 表列選用檢測方法與允收標準設定之參考資料 (文獻)
 - 說明參考依據及合適性
4. 安全性檢測方法 (包含無菌性、黴漿菌與內毒素)：
 - 表列檢測單位之名稱、地址及負責項目
 - 說明檢品採樣及方法合適性評估
 - 標準作業程序 (SOP)

(三) 細胞製品放行標準與檢測 (cont'd)

安全性檢測方法

- 表列以說明檢品採樣：
 - 確切抽檢之時間點
 - 檢品之來源樣品種類與原有體積
 - 檢品的取樣量及施行試驗之使用量

- 方法之合適性評估：
 - 檢品之合適性 (前處理方式、施行試驗之所需體積等)
 - 選擇合適的藥典方法
 - 符合藥典規範

(三) 細胞製品放行標準與檢測 (cont'd)

- 無菌試驗法 (Sterility)
 - 藥典依據：
 - 中華藥典 (7001) (7021)
 - EP 2.6.1, 2.6.27
 - USP<71>
 - 傳統法：直接接種法、微孔濾膜過濾法
細胞治療產品之微生物檢驗，如自動化生長法
 - 藥典規範：
 - 培養基適用性試驗
 - 抑菌抑黴性之確效試驗方法
 - 試驗之準備－檢品取樣量、培養基容量

(三) 細胞製品放行標準與檢測 (cont'd)

- 黴漿菌試驗法 (Mycoplasma)
 - 藥典依據：
 - 中華藥典 (7009) (7009.1)
 - EP 2.6.7
 - USP<63>
 - 傳統法：培養基培養法、指示細胞培養法
核酸擴增技術 (NAT)，如PCR
 - 藥典規範：
 - 培養基選擇及適用性、抑制物
 - 指示細胞株適用性驗證
 - NAT專一性及多株黴漿菌的偵測極限至少達10 CFU/mL

(三) 細胞製品放行標準與檢測 (cont'd)

- 內毒素檢驗法 (Endotoxins)
 - 藥典依據：
 - 中華藥典 (7008)
 - EP 2.6.14, 5.1.10
 - USP <85>
 - 凝膠法、濁度法、呈色法
 - 藥典規範：
 - 最大有效稀釋度 (MVD)
 - BET試劑標誌靈敏度核驗/標準曲線 ($r \geq 0.980$)
 - 干擾因子試驗 (回收率50~200%)

(三) 細胞製品放行標準與檢測 (cont'd)

5. 鑑別分析之標準作業程序，及代表性批次的檢測結果。
6. 細胞數量/劑量分析之標準作業程序，及代表性批次的檢測結果。
7. 存活率分析之標準作業程序，及代表性批次的檢測結果。
8. 純度分析之標準作業程序，及代表性批次的檢測結果。
9. 其他（如效價）分析項目之標準作業程序，及代表性批次的檢測結果。

- **批次分析結果 (batch analyses results) :**
 代表性二批次之所有檢測結果

(四) 細胞安定性檢測

1. 凍存安定性試驗：

- 凍存細胞之包裝容器資料，例如組成、材質、等級、大小、品牌及製造商...等，及其品質證明文件，如COA
- 細胞凍存安定性試驗計畫書，須包含安定性規格及檢測時程表 (包含全部時間點及檢測項目)，及目前之結果

(四) 細胞安定性檢測 (cont'd)

2. 儲存/運送安定性試驗：

- 敘述細胞製品充填完成後之儲存/運送時間與條件（溫度管控範圍與運送之包裝）
- 應以具代表性之細胞製品實施
- 提供儲存/運送安定性規格與結果（活性、無菌性、完整性）、全程之溫度紀錄
- 最終包裝細胞製品之效期應從配製充填完成後開始計算

(五) 細胞製品標籤

細胞製品出廠時，須於外包裝內隨附細胞製品標籤以便病歷留檔之用，標籤內容須包含：

- 病人基本資料：需含姓名及出生年月日
- 細胞分析檢測結果：無菌/黴漿菌檢測結果、不純物等
- 細胞屬性：含鑑別分析結果、細胞存活率、細胞數量
- 細胞製備場所名稱
- 出廠時間（日期與時間）
- 使用期限（日期與時間）

(六) 其他

1. 既有批次之製造與檢測紀錄資料

- 每批次製造和檢測應保留相關紀錄，確保追溯連結性
- 申請展延時，可表列至今所有批次之分析結果

2. 有適當標示供製程與施用時辨識

- 生物危害警語
- 批號系統：適當的編碼方式(辨識碼)標示，確保有效辨識細胞製品的身份

CMC送件常見缺失

整體品質

- 計畫書、細胞製造管制資料及GTP資料之內容不一致：
 - × 最終包裝細胞製品之總體積、劑量
 - × 採集細胞程序及採集量
 - × 檢測是否委外執行
 - × 製程流程圖之完整度
- 細胞製造管制資料過於簡略，企圖以附件代替實質內容
- 保留附件1-3之格式提醒內容，造成混淆

以下製程僅供參考，可依參考資料（文獻）設計與修改製程。

製造原料

- 未詳細敘述細胞採集程序
- 未提供試劑之生物來源物料的成分資訊
- 未提供生物來源試劑/物料之安全性評估

製造與製程管控

- 製程流程圖不確實且與製程敘述不一致
- 未提供詳細之製程敘述
- 未提供製程中管控項目、方法、標準
- 未提供容器封蓋系統之資訊及品質證明文件
- 沒有製程編號

細胞製品放行規格與檢驗成績書 (COA)

- 未提供細胞數之允收範圍
- 未管控細胞代數 (若需)
- 未列出完整檢測項目
- 規格與COA不一致
- COA結果非呈現實際檢測數據

安全性檢測方法

- 未提供詳細的檢品資訊
- 未提供標準作業程序 (SOP)
- 未提供方法合適性資料、評估與結果
 - 無菌性試驗沒有抑菌抑黴性資訊
 - 黴漿菌PCR法未提供PCR試劑套組使用說明書，沒有資料與結果支持偵測極限及專一性
 - 內毒素沒有標準曲線說明，沒有MVD之計算式以確保檢體稀釋倍數在容許範圍內

THANK YOU
敬請指教

SS