

GTP設施運作與管理

REGULATORY REQUIREMENTS OF GTP FACILITY

長庚紀念醫院 細胞治療中心

王嘉嬪 助理研究員

- 本次演講內容僅代表個人觀點與經驗分享
- 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

新興生醫產品

(Advanced Therapeutic Medicinal Products, ATMP)

- Cell based products
- Any of the following medical products for human use:
 - Gene therapy medical products (基因工程產品)
 - Somatic cell therapy products (體細胞治療產品)
 - Tissue engineered medical products (組織工程產品)

人類細胞治療產品

(Human Cell Therapy Products)

取自人類自體(autologous)或同種異體(allogenic)的細胞，施用於病人，以達到疾病治療或預防的目的。異體異種(xenogeneic)之細胞治療不在此範圍。

細胞治療相關法規

主管機關：衛生福利部

法律

藥事法 59.08.17

醫療法 75.11.24

細胞及基因治療產品管理法(草案)106.08.17

➤ 再生醫療產品管理條例 107.1.23

法規命令

藥品優良臨床試驗準則(GCP) 94.01.06

藥品查驗登記審查準則 94.01.07

藥物優良製造準則 102.03.11

人體試驗管理辦法 98.12.14

行政規則

人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準 103.09.17

人類細胞治療產品查驗登記審查基準 104.07.13

人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準 104.10.02

藥物非臨床試驗優良操作規範 (GLP) 95.03.13

人體細胞組織優良操作規範 (GTP) 91.12.13

西藥藥品優良至製造規範 (PIC/S GMP) 102.03.11

藥事法(目前)

Clinical research

Clinical trials

Approval

On market

再生醫療產品管理條例(未來)

Clinical research

Clinical trials

Conditional approval

On market

Reapplication

On market

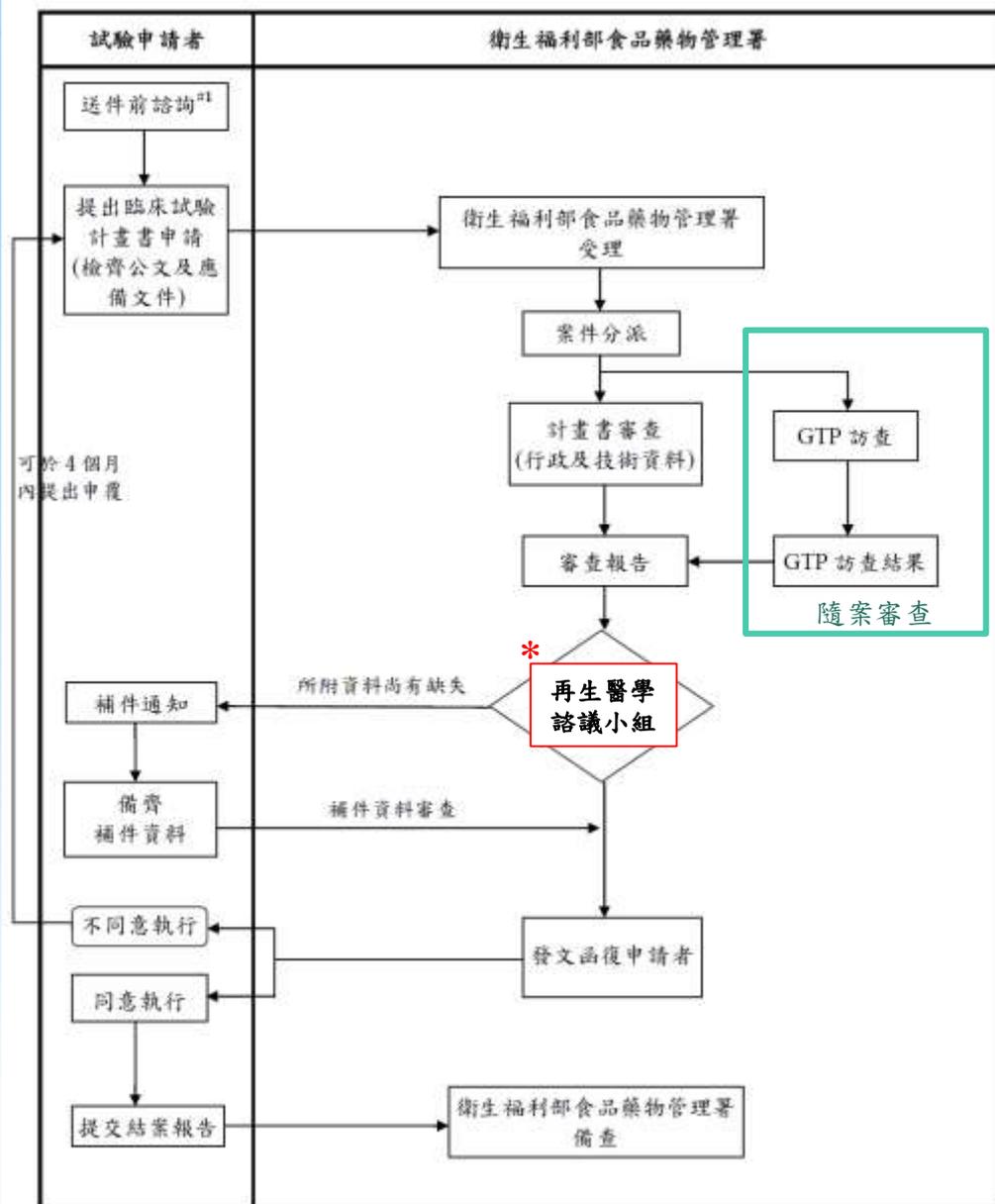
Additional data collection

細胞治療相關法規

人類細胞治療產品相關



人類細胞治療產品臨床試驗計畫 申請及審查流程



*107年「衛生福利部食品藥物管理署再生醫學諮議小組」委員名冊

本委員會設置委員15名(女性委員6名)

任期自107年01月01日至107年12月31日止

姓名(敬稱略)	專長	備註
謝燦堂	婦產科、醫學倫理	召集人
鄭隆賓	肝臟外科、器官移植、臨床醫學	副召集人
邱士華	幹細胞學、眼科學	
邱麗珠(女)	神經藥理	
林滿玉(女)	神經藥理	
林建廷	血液腫瘤科、癌症細胞療法	
胡芳蓉(女)	角結膜疾病、雷射近視手術、白內障手術、角膜移植	
陳耀昌	造血幹細胞移植、腫瘤學、血液學	
陳正豐	各類關節炎治療、微創人工關節置換手術	
陳偉勵(女)	眼科、角膜學、角膜移植手術	
許俊傑	心臟手術	
黃玲惠(女)	再生醫學、生醫材料、細胞生物學	
蔡甫昌	生命倫理、臨床倫理、家庭醫學與社區醫學	
顏伶汝(女)	婦產科、幹細胞、免疫學	
魏國珍	惡性腦瘤之蛋白質體及基因體學研究	

依姓氏筆畫排序(召集人及副召集人除外)

人類細胞治療產品臨床試驗 申請作業及審查基準

(103年9月17日部授食字第1031408234號公告)

- 一. 總則
- 二. 申請與審查作業程序
- 三. 臨床試驗審查基準—製程與管控 →
- 四. 臨床試驗審查基準—非臨床試驗
- 五. 臨床試驗審查基準—臨床試驗設計考量
- 六. 附件

1. 製造與特性資料
2. 產品測試
3. 最終產品的放行測試
4. 批次分析結果
5. 產品的安定性
6. 其他議題
7. 人體細胞組織優良操作規範(GTP)
8. 藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範(PIC/S GMP)

人體細胞組織優良操作規範 (GOOD TISSUE PRACTICE, GTP)

(91年12月13日衛署醫字第0910078677號公告)

- 預防因使用人體細胞組織物而導入、傳播及擴散傳染病，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。
- 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。

- 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
- 五. 設施與場所
- 六. 環境管制與監控
- 七. 設備
- 八. 物料與試劑
- 九. 製程管制
- 十. 製程變更
- 十一. 製程之確效檢查
- 十二. 標示管制
- 十三. 貯存
- 十四. 收送與配送
- 十五. 紀錄
- 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

(GOOD TISSUE PRACTICE, GTP)

章節	標題	內容
一	總則	定義
二	品質計畫之建立與維持	建立品質手冊
三	組織與人員	參與人員執掌和訓練
四	作業程序	建立標準作業程序(SOP)和紀錄表格等文件
五	設施與場所	細胞製程場所(GTP設施)
六	環境管制與監控	細胞製程場所(GTP設施)
七	設備	細胞製程場所(GTP設施)
八	物料與試劑	細胞製程場所(GTP設施)
九	製程管制	品質管控
十	製程變更	製程變更程序
十一	製程之確效檢查	確保細胞產品之安全性和有效性
十二	標示管制	產品標示
十三	貯存	產品貯存系統
十四	收送與配送	產品收送和配送
十五	紀錄	全步驟同步紀錄及保存
十六	追蹤	產品紀錄需可追蹤
十七	怨訴檔案	偏差或不良反應
十八	附則	

人體細胞組織優良操作規範

設施與場所

- 十六. 製造設施或場所應有適當之空間、結構及地點，以便於清潔、維修及操作：並應有良好保養，充足之照明、通風、給水、排水、清洗及衛生設備。
- 十七. 製造設施或場所應劃分成各獨立工作區域或設置管制機制，以避免產品之不當標示、混雜、污染、交叉污染或意外暴露於傳染病原。
- 十八. 清潔與衛生
 - (一) 製造設施或場所應保持清潔、衛生及秩序。
 - (二) 污水、垃圾或其他廢棄物之清理，應注意時效、安全及衛生。
 - (三) 機構應建立清潔衛生工作之作業程序，該程序應分派相關工作，並描述具體工作方法與時間表。
 - (四) 主要的清潔及衛生工作，均應製作並保存相關紀錄。

人體細胞組織優良操作規範

環境管制與監控

十九. 當環境可能對產品之功能與完整性發生不良影響，或引起產品、設備之污染或交叉污染，或使產品意外曝露於傳染病病原，則應建立並維持有關環境管制、監控及提供適當操作環境之作業程序。該程序應視情況提供下列管制及監控機制：

(一) 溫度與濕度控制

(二) 通風與空氣濾淨

(三) 工作房與設備之清潔、消毒，以確保無菌操作

(四) 無菌操作環境控制設備之維護保養

(五) 環境中生物 (organisms) 之監控

二〇. 環境管制機制應定期檢查，評核其妥適性及功能。必要時，應採取適當補救措施。

二一. 執行環境管制及監控，應製作並保存相關紀錄。

人體細胞組織優良操作規範

設備

- 二二. 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，應能產生有效結果。
- 二三. 為避免故障、污染、交叉污染、發生使產品暴露於傳染病病原之意外事件或其他對產品效用與完整性有不良影響之事件，就**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。
- 二四. 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**。校準作業程序，應包括明確之說明，及有無可供適用之**準確度與精密度限值**。當校準未達到準確度與精密度之限值時，應採取補救措施重新設定限值，並評估其對產品之不良影響。
- 二五. 應**定期檢查**設備之潔淨度、衛生與校準，以確保設備保養工作按表落實。
- 二六. 本章規定之保養、清潔、衛生、校準等工作，均應**製作並保存相關紀錄**。最近期間之紀錄應置於各該設備處供查閱。設備之使用紀錄（包括該設備所製造產品之辨識碼），應予保存。

人體細胞組織優良操作規範

物料與試劑

- 二七. 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。
- 二八. 處理或保存人體細胞組織物所使用之試劑，應具有與使用目相當之品質等級；必要時，並應為無菌。機構自製試劑者，其製造程序應經確效檢查且（或）經查核。
- 二九. 下列紀錄應予保存：
- (一) **進貨**紀錄，包括類型、製造商、批號（lot number）、進貨日期及有效期限。
 - (二) **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。
 - (三) **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**。

人體細胞組織優良操作規範

標示管制/貯存

- 四一. 人體細胞組織物之**標示**，應有**管制作業程序**（如標示**正確性、易讀性及完整性**之查核），以確保產品之辨識並防止產品混雜。上開程序應確保產品之標示符合本規範及相關法令規定，並確保產品於配送時，附有核定提供者合適性（donor suitability）之文件。
- 四二. 機構應**管制貯存與倉儲區域**，以防止人體細胞組織物或物料之混雜、混淆、變質、污染、交叉污染及任何對產品效用與完整性之不良影響，並防止不當之放行（release for distribution）。
- 四三. 溫度
- （一）人體細胞組織物應**貯存於適當之溫度**，且不得逾越貯存期限。
 - （二）各項製程中之貯存溫度範圍，應予確立，以**確保產品效用與完整性**，防止產品變質，並抑制傳染病病原之生長。
 - （三）貯存之溫度應妥為維持，並**製作紀錄**。上開紀錄應**定期檢查**，以確保溫度未逾越範圍。
- 四四. 人體細胞組織物應視情況依下列因素**訂定其有效期間**：
- （一）產品種類；（二）製造程序（含保存方法）；（三）貯存條件；（四）包裝。
- 四五. 因故無法符合貯存條件時，應採取矯正措施並製作紀錄。

人體細胞組織優良操作規範

收受與配送

- 四六. 機構應就人體細胞組織物之**收受/進料** (receipt)、**驗收或退回** (acceptance or rejection)、**配送**、及**銷毀或廢棄** (destruction or other disposition)，建立並維持作業程序，且製作紀錄。
- (一) 人體細胞組織物之**辨識碼**。(二) 作業內容與結果。(三) 作業日期。(四) 人體細胞組織物數量。(五) 人體細胞組織物之廢棄處置，如受貨人資料 (identity of consignee)。
- 四七. 為處理、配送或其他製造作業，而收受 (進料)、驗收或退回人體細胞組織物，應建立並維持一定之作業程序。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。收受人體細胞組織物 (進料) 後，應依一定程序檢查產品有無損害、污染、變質、或完整性受損之現象。驗收或退回應製作紀錄。
- 四八. 人體細胞組織物之**配送**，應**建立並維持一定作業程序** (如產品放行標準)，對於檢疫中、受到污染、已變質、違反本規範所製造、來自不合適之捐贈者、或未完成捐贈者合適性評定之產品，應不予放行。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。**配送之核准**應由**負責人員製作記錄並加註日期**。
- 四九. 產品**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。
- 五〇. 應訂定運送各類人體細胞組織物應遵守之**運送條件**。
- 五一. 應建立並維持的程序，當產品被退回機構，據以決定該產品是否合適歸入盤存。

依循GTP規範之場所

人體器官保存庫

□ 以設置場所/設施列管

細胞產品製備場所

□ 以臨床試驗計畫案列管

應用類別	常規醫療 (移植目的)	未列入常規醫療 (臨床試驗)
審查單位	食品藥物管理署 風險管理組	食品藥物管理署 藥品組 (風險管理組：協助GTP訪查)
審查重點	確保人體器官、組織及細胞之安全及品質，預防因使用而導入、傳播及擴散傳染病	確保細胞組織未含有傳染病病原，避免製造過程中受污染或製造不當而影響細胞組織物效用與完整性，保護受試者安全。
應用內容	器官、組織及細胞，共17類： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 硬骨、軟骨、韌帶、肌腱、骨粉、筋脈、眼角膜、臍帶血、骨髓、周邊血液幹細胞、鞏膜、神經、羊膜、血管、皮膚、心瓣膜、心包膜。 	新興生醫產品(人類細胞治療產品)： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 使用取自人類自體(autologous)或同種異體(allogenic)的細胞，施用於病患，以達到疾病治療或預防的目的。
法令規範	<ol style="list-style-type: none"> 1. 人體器官移植條例 2. 人體器官保存庫管理辦法 3. 人體器官保存庫申請須知 4. 人體細胞組織優良操作規範(GTP) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 藥事法 2. 人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準 3. 人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準 4. 人類細胞治療產品查驗登記審查基準 5. 人體細胞組織優良操作規範(GTP) 6. 藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範(PIC/S GMP)
實例單位	<p>血庫(周邊血液幹細胞移植)、骨庫、眼庫等。</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 無培養或特殊處理需求，要求有基本環境管制和監控機制。 	<p>細胞治療中心 - GTP設施</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 有進行培養或以特殊方式處理細胞需求，要求具備嚴格環境管制和監控措施。 ➢ 前期試驗(phase 1-2)至少須符合GTP；後期試驗(phase 3)要符合PIC/S GMP。

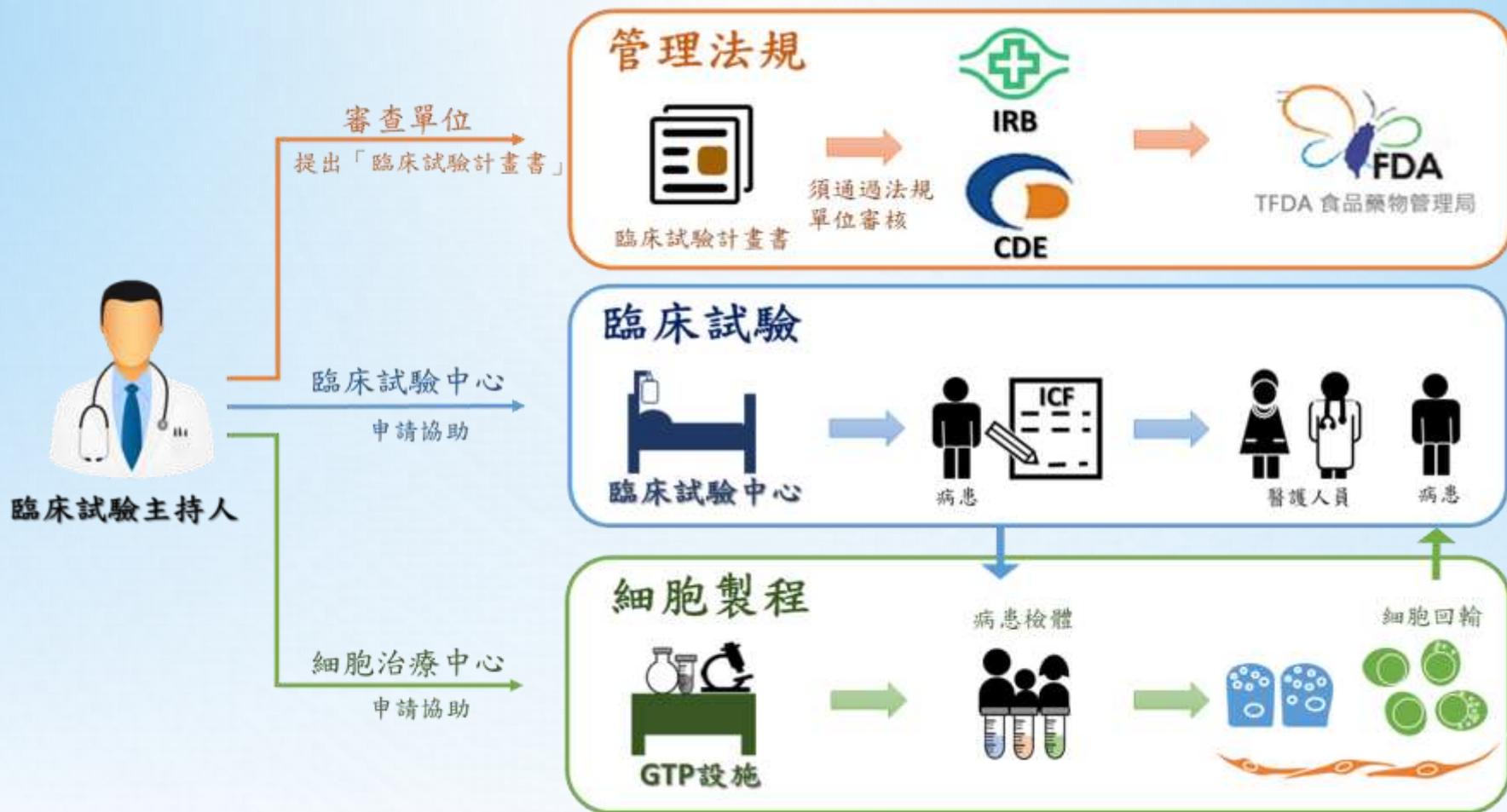
GTP

GTP/GMP

何謂GTP設施

- 符合GTP規範之人體試驗用細胞製備場所
- 正式向TFDA申請細胞治療人體試驗案後，由風險管理組隨案執行GTP訪查作業
- GTP訪查範圍及對象，係限定臨床試驗計畫申請機構及細胞製程相關單位
 - ✓ 申請機構：教學醫院以上醫療機構
 - ✓ 細胞製程相關單位：GTP設施及檢驗單位
- GTP訪查之效力，僅限在該臨床試驗計畫核准期限內
 - ✓ 以臨床試驗案為單位
 - ✓ 不同試驗使用同一場所，同一試驗使用不同場所，皆須通過GTP訪查
- 以臨床試驗計畫為管理單位，非以機構為管理對象
 - ✓ 無提供GTP設施認證

人類細胞治療產品臨床試驗 申請與審查作業程序



人類細胞治療產品 製程流程



人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準

(104年10月2日FDA藥字第1041409729號公告)

- 人類細胞治療產品之捐贈者合適性判定是為確保用於細胞或基因治療的人類細胞產品無傳染性疾病的風險，食品藥物管理署特制定「人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準」說明捐贈者合適性的判定條件，包含相關傳染病及其病原的篩選以及測試。

✓ 捐贈者合適性判定(donor eligibility determination)：

- 根據捐贈者篩選以及測試結果，來判定捐贈者是否合適捐贈其細胞或組織供細胞或基因治療使用；沒有完成捐贈者的合適性判定的細胞治療產品，原則上是不可用於接受者。

✓ 捐贈者篩選 (screening)：

- 根據捐贈者的書面文件資料，確認捐贈者沒有帶有相關傳染性病原或疾病 (relevant communicable disease agents or diseases, RCSADs)的風險。

✓ 捐贈者測試(testing)：

- 使用十大醫藥先進國或我國主管機關核准上市之篩檢性檢測試劑，根據檢查結果確認捐贈者沒有帶有相關傳染性病原或疾病的風險。

特殊傳染病控管

捐贈者



製程人員



受試者

捐贈者篩選：

- 詳細檢視相關醫療紀錄 (病史或生理檢查評估等)
- 問卷調查或社會行為紀錄

捐贈者檢驗：

- 人類免疫缺乏病毒 (HIV) 第一型與第二型
- B型肝炎病毒 (HBV) 表面抗原 (HBsAg) 與核心抗原的抗體 (anti-HBc)
- C型肝炎病毒 (HCV)
- 巨細胞病毒 (cytomegalovirus, CMV)
- 人類T細胞白血病毒 (human T cell leukemia virus, HTLV) 第一型與第二型
- 梅毒 (treponema pallidum)

人類細胞治療產品相關的特殊傳染病控管

	檢 驗 (Testing)								篩 選 (Screening)			防疫隔離 (Quarantine)
	人類免疫缺乏病毒 (HIV)	C 型肝炎病毒 (HCV)	B 型肝炎病毒 (HBV)	人類 T 細胞白血病毒 (HTLV)	巨細胞病毒 (Cytomegalovirus)	梅毒螺旋菌 (Treponema pallidum)	披衣菌 (Chlamydia trachomatis)	淋病球菌 (Neisseria gonorrhoea)	HIV 與 肺炎 克雷 伯 菌 篩 選 率	活化性 海綿狀 腦病變 (CID screen)	結核 菌 檢 測 (TB screen)	
一、自體庫存組織 (Autologous banked tissue)												
• 幹細胞 (Stem cells)	R	R	R	R					R			
• 其他自體組織 (Other autologous tissue)	R	R	R						R			
二、同種異體，非活性 (Allogeneic, non-viable)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	R
三、同種異體，具活性 (Allogeneic, viable tissue)												
• 家屬捐贈者的幹細胞 (Stem cells from family donors)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
• 性伴侶的生殖組織 (Reproductive tissue from sexually intimate partners)	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
• 其他生殖組織 (包括捐贈者) (Other reproductive tissue including directed donors)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
四、其他異體活組織 (Other allogeneic viable tissue)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	R

○：必要 (Required)

R：建議 (Recommended for tests)，需標明「檢驗陰性」或「無檢驗注意生物危害」

製造原料

- **誘劑：動物血清、胰蛋白酶、單株抗體、培養基或其他培養使用成分等**
 - 盡量採用藥典等級、臨床用等級或GMP等級。
 - 應提供檢驗成績書(COA)以確保品質，必要時須實施額外檢驗程序。
 - 生物汙染源管制資料：動物來源相關風險、狂牛症(Bovine Spongiform Encephalopathy, BSE)與其他動物衍生成分之管制、檢驗成績書(COA)。
 - 應描述最終產品中各種誘劑殘餘量，判定各種誘劑已從最終產品移除。

- **賦形劑：**
 - 最終產品活性成分外的非活性成分稱為賦形劑，如人類血清蛋白(human serum albumin)或是DMSO(dimethyl sulfoxide)等。
 - 應列出所有在最終產品內非活性成分與最終濃度，並提供檢驗成績書(COA)。

檢驗成績書 (CERTIFICATE OF ANALYSIS, COA)

原物料

AventaCell
BioMedical Co., Ltd.
Contact us: sales@otcbiomed.com

Certificate of Analysis

Product Name: UltraGRO™-Advanced (GMP Grade) **Lot No.:** 54HF11G

Product Origin: USA **Production Date:** 04.01.2015(MMDD.YYYY)

Storage Temperature: -20 °C

Expiration Date: Two years after production date

Specification: HEUOS Bioscience brand, AventaCell BioMedical product, UltraGRO™-Advanced is a cell culture supplement derived from human single donor platelets collected from healthy donors at FDA-licensed centers. Each donor has been tested using FDA-licensed tests and found nonreactive for HBsAg, Hepatitis B core antibody (anti-HBc), HIV antibody (anti-HIV-1/2), Hepatitis C antibody (anti-HCV), HTLV-1/2 antibody (anti-HTLV-1/2), Trypanosoma cruzi antibody (anti-T. cruzi), HIV-1, HCV, HBV, WNV nucleic acid testing and Syphilis microhemagglutination test.

This product is manufactured, tested and released in compliance with the relevant GMP guidelines. This product is for in vitro use.

Quality Control Test Results:

Item/(Method)	Specification	Result
Appearance	Yellow to Buff liquid	Yellow to Buff liquid
Total Protein (Quantitative Spectrophotometry, USP <1057>)	4.0 – 8.0 g/dL	7.15 g/dL
pH (pH electrode, USP<791>)	6.5 – 8.5	6.93
Osmolality (Freezing point, USP<785>)	275 – 355 mOsm/Kg	249 mOsm/Kg
Endotoxin (Chromogenic method, USP<85>)	≤ 10 EU/ml	<2.5 EU/ml
Mycoplasma (EZ-PCR Mycoplasma Test Kit, USP <63>)	Not Detected	Negative
Sterility (Aerobic/ Anaerobic/ Fungal, USP<71>)	No Growth	Negative
Performance Test (Human mesenchymal stem cells growth)	Test and record	Support hMSCs expansion ≥ 3 Passages

UltraGRO™ / UltraGRO™-Advanced / UltraGRO™-PURE Safe Material

UltraGRO™ / UltraGRO™-Advanced / UltraGRO™-PURE is derived from normal human platelets collected at North American blood centers. Each platelet unit has been tested and approved for transfusion use. UltraGRO™ / UltraGRO™-Advanced / UltraGRO™-PURE is manufactured from pooled multiple single donor units in large batch sizes. Replacing FBS with UltraGRO™ / UltraGRO™-Advanced / UltraGRO™-PURE allows for production of functional mesenchymal stem cells without the risk of xenogeneic immune reactions, transmission of bovine prions, and viral pathogens. The US FDA is moving towards adopting European guidelines requiring that bovine materials be removed from culturing media for any therapeutic product containing cultured cells, which makes UltraGRO™ / UltraGRO™-Advanced / UltraGRO™-PURE an attractive alternative for the production and manufacturing processes. All UltraGRO™ / UltraGRO™-Advanced / UltraGRO™-PURE lots are tested for pathogens according to FDA guidelines.



Biochemical Analysis	Result
Globulin (g/dL)	1.4 g/dL
Glucose (mg/dL)	104 mg/dL
Sodium (mmol/L)	120 mmol/L
Triglyceride (mg/dL)	61 mg/dL
Creatinine (mg/dL)	0.65 mg/dL
Phosphorus (mg/dL)	3.3 mg/dL
Calcium (mg/dL)	34.6 mg/dL
Magnesium (mg/dL)	1.4 mg/dL
Albumin (g/dL)	2.6 g/dL
Cholesterol (mg/dL)	99 mg/dL
Bilirubin (mg/dL)	0.1 mg/dL
CK (U/L)	116 U/L
AST (U/L)	24 U/L
GGT (U/L)	21 U/L
Potassium (mmol/L)	3.7 mmol/L
Chloride (mmol/L)	89 mmol/L
Bicarbonate (mEq/L)	<10 mEq/L
Iron (µg/dL)	52 µg/dL

* Presence of insoluble particles in thawed product is normal.

Confirmed by Amanda Huang Date 10.20.2015
Amanda Huang, Ph.D.
Director, Quality Assurance (MMDD.YYYY)

p1

p2

GTP設施

無菌操作環境

Clean room classification :

Old Fed Std 209E	ISO EN14644	EU GMP Annex 1	Maximum permitted particles per m ³ equal to or greater than tabulated size		Maximum Microbiological Active Air Action Levels (cfu/m ³)
			At rest	In operation	
100	ISO 5	Class A & B*	0.5 μ	0.5 μ	1
1,000	ISO 6	---	3,520	---	7
10,000	ISO 7	Class C	352,000	3,520,000	10
100,000	ISO 8	Class D	3,520,000	Not defined	100

*Requirements for particle counts during operation are different from class A, 35,200 particles at 0.5 μ

表 4-3 動態潔淨區之微生物監測的建議限量 (PIC/S)

等級	微生物污染的建議限量 ^(a)			
	空氣樣品 cfu/m ³	落菌培養皿 (直徑 90mm) · cfu/4 小時 ^(b)	接觸培養皿 (直徑 55mm) · cfu/培養皿	手套指印 印 5 根手指/手套 cfu/手套
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

注：^(a)這些都是平均值

^(b)個別的落菌培養皿暴露時間可少於 4 小時

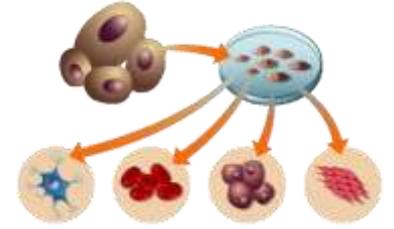
- 靜態(At rest)：生產設備運轉中，但無操作人員在場
- 動態(In operation)：設備操作狀態運轉中，且有人員執行作業

GTP設施

環境管制與監控

細胞治療產品：

- ✓ 屬注射、輸注或植入應用之無菌藥品
- ✓ 無法過濾除菌
- ✓ 無法以加熱、輻射照射及化學處理法滅菌
- ✓ 必須依賴無菌操作環境和無菌操作技術執行污染源管制



➤ 環境硬體設計

- ✓ 溫度控制： 21 ± 3 °C
- ✓ 濕度控制：40~60 %
- ✓ 空氣換氣次數： > 20 次/hr
- ✓ 相鄰級區相對壓差： $10 \sim 15$ Pa (1.0-1.5 mm 水柱)，以確保氣流流向
- ✓ 送風經HEPA終端過濾，以確保空氣潔淨度
- ✓ 人流、物流、汙物流、設備流、成品流，動線分流設計

➤ 環境維持和管控

- ✓ 定期清潔環境及儀器設備
- ✓ 定期執行環境微生物監測
- ✓ 程序性標準作業，並確實執行並留下紀錄

➤ 無菌操作

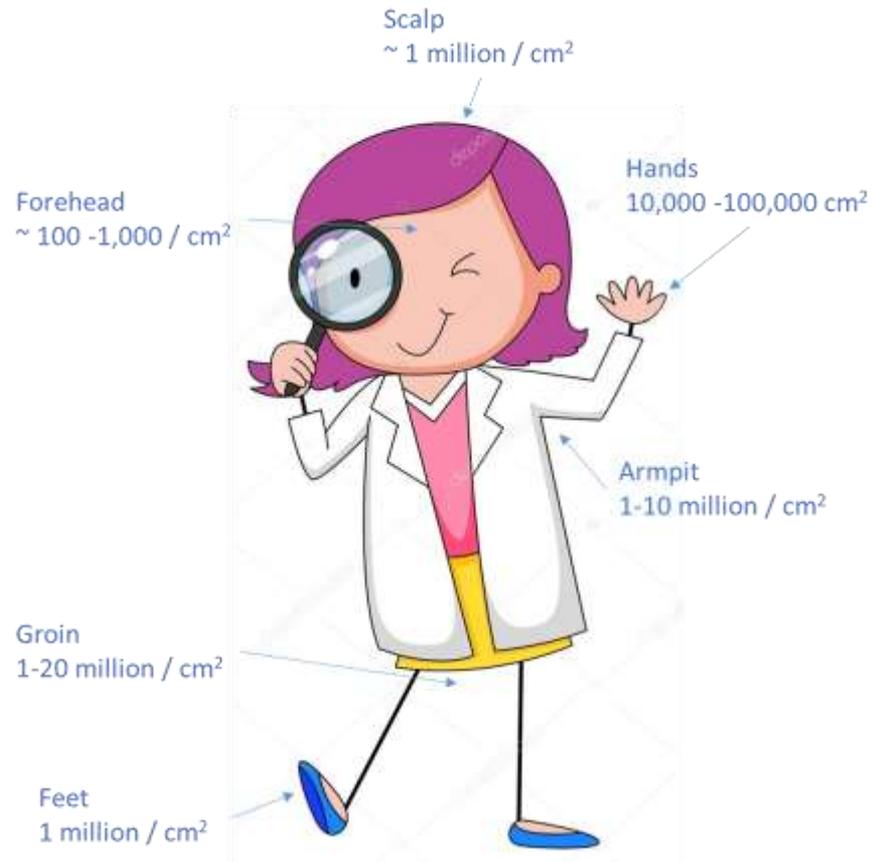
- ✓ 適宜的著裝流程
- ✓ 無菌培養技術
- ✓ 高標準衛生習慣
- ✓ 標準作業流程

無菌操作環境之主要汙染源

SOURCES OF CONTAMINATION

製程操作

- ❑ Personnel (most common)
 - Touch Contamination
 - Skin / Hair / Mucous membranes
 - Clothing
- ❑ Equipment
- ❑ Improper Cleaning
- ❑ Contaminated Supplies
- ❑ Air
 - HVAC / HEPA Failure
 - Infiltration



無菌操作環境之主要汙染源

PERSONNEL

製程操作

Activity Particles	Generated (min)
Standing or Sitting	1×10^5
Slight head/hand movement	5×10^5
Body, arm movement w/ toe tapping	1×10^6
Changing from sitting to standing	2.5×10^6
Slow walk	5×10^6
Running	3×10^7

NOTE: Men shed more particles than women

Gowning Cleanroom Gown (Grade B)



人員訓練及資格認證制度

1. 僅能使用 **無菌器具** 接觸無菌原物料
2. **緩慢且審慎** 的移動方式和路徑
3. 將整個身體 **避開於單向空氣流** 的路徑之外
4. 能以不損害產品無菌性的方法進行必要的操作
5. 適當的 **工作服裝管制**

潔淨度管控機制

潔淨室人員訓練及資格認證

製程操作

- 基礎教育
 - 衛生觀念(Good hygiene practices)
 - 無菌技術(Aseptic Technique)
 - 清潔滅菌(Sanitation)

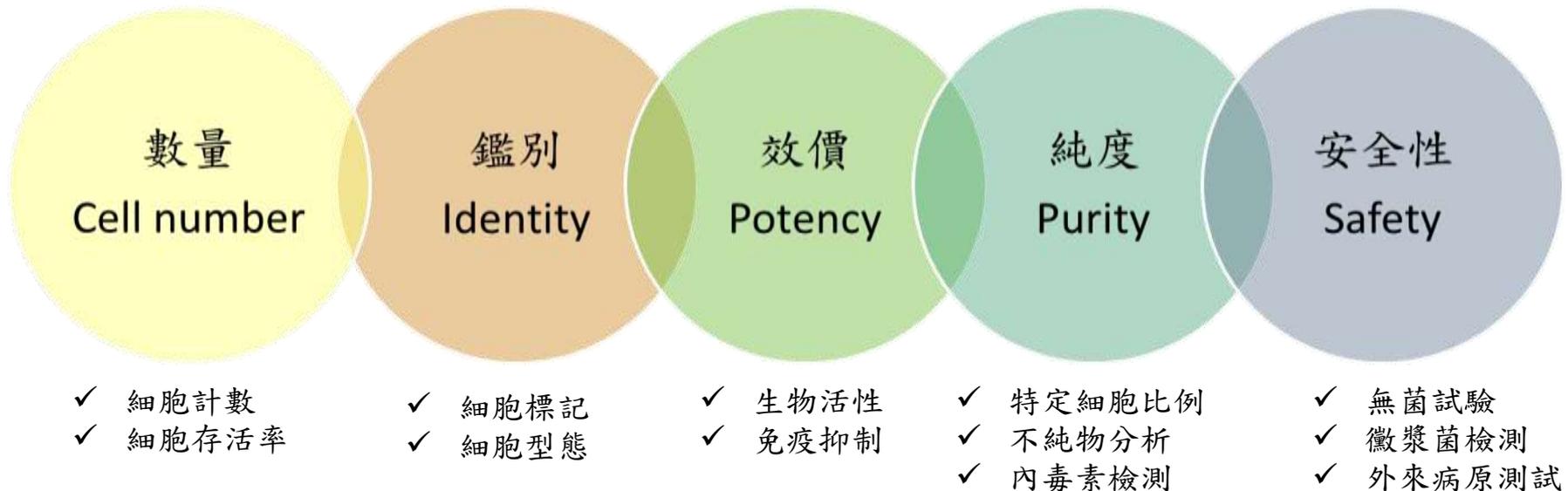
- 定期考核制度
 - 筆試評核
 - 實作評核
 - 著裝評核(表面微生物檢測)

- 繼續訓練
 - GTP/GCP教育訓練
 - 矯正預防案例檢討



品質檢驗

- 確保其製程中之**中間產品**是否符合**特定規格**（GTP, 第33條）。
- 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（GTP, 第48條）。
- 計畫主持人應對**每批**產品應實施**最終產品放行測試**。計畫主持人應以表格方式列出所擬定的最終產品規格，含測試項目、測試方法及允收標準(acceptance criteria)。測試項目應至少包括細胞數量、鑑別、效價、純度與安全性。



品質管控

微生物監測

品質管制

環境監測

無菌檢測
(細菌/黴菌)

作業區	主動式空氣採樣 cfu/m ³	被動式落菌法採樣 cfu/4hr
生物操作櫃	0	0
GTP細胞操作區 (Grade B)	10 ($< 10 \text{ cfu/m}^3$)	5 ($< 5 \text{ cfu/4hr}$)
細胞冷凍儲存室 (Grade D)	200	100

(採樣方式：空氣採樣法、落菌法、表面接觸法)

細胞產品監測

1. 無菌檢測(細菌/黴菌)
2. 黴漿菌檢測
3. 內毒素檢測

產品安定性測試

- 製程中的安定性測試：
若細胞產品經低溫冷凍保存階段應在適當的時段實施安定性測試。
- 最終產品的安定性測試：
應提供數據證明產品從調配至病人使用期間可保持安定，以建立有效期限。

放行標準

(舉例)

細胞產品之規格及檢驗成績書			
品名：XXX 細胞		批號：180127	
製程：XXX-AP11		製造日期：180128	
分析項目	分析方法	允收標準	分析結果
無菌檢測	無菌試驗法(藥典)	陰性	陰性
無菌檢測	革蘭氏染色法	陰性	陰性
內毒素	LAL Assay	< 0.2 EU/ml	< 0.2 EU/ml
細胞數	細胞計數儀	$5 \times 10^7 \pm 1 \times 10^7$	5.5×10^7
存活率	細胞計數儀	90 % (須>70%)	95 %
細胞鑑定/ 細胞純度	流式細胞儀	CD73 \geq 95%	CD73 = 98%
		CD90 \geq 95%	CD90 = 98%
		CD105 \geq 95%	CD105 = 97%
		CD34 \leq 5%	CD34 = 2%
效價	酵素免疫分析法	IDO for info.	15 nM/5000 cells

- 最終產品放行測試：
以表格方式列出**最終產品規格**(含測試項目、測試方法、允收標準等)，並包含測試敏感度和特異性等相關資訊。
- 若無菌檢測14天後之結果，顯示患者接收的產品受到汙染時，則先給予受試者廣效性抗生素治療，待鑑別汙染微生物種類後，給予專一性抗生素治療。

產品放行、配送及接收程序

最終產品

□ 產品放行

- 產品放行審查機制：確保所有製程皆符合
- 放行查檢表
- 規範放行後之最終產品無菌報告為陽性時之通報及處理程序

□ 產品配送

- 訂立配送方式及溫度範圍
- 圖示冰保、產品及溫度計放置方式
- 運送期間溫度持續監控記錄

□ 產品接受

- 訂立產品接收程序
- 查核表確定品項、外觀、包裝或密封狀態等。
- 醫院端接收紀錄須含受試者辨識資料及查檢內容之記錄欄位

Note：國內西藥製劑製造工廠及持有西藥製劑許可證之販賣業者應於107年12月31日前全面完成實施國際標準藥品優良運銷規範(PIC/S GDP)之政策。

THANK YOU

