

出國報告（出國類別：參加會議及研習）

**赴澳洲參加 2008 年第 15 屆國際醫藥
品稽查協約組織血液及組織專家圈
研習（15th PIC/S Expert Circle on
Human Blood and Tissue）**

服務機關：行政院衛生署藥物食品檢驗局

姓名職稱：王德原科長

派赴國家：澳洲

出國期間：中華民國 97 年 10 月 19 日至 10 月 24 日

報告日期：中華民國 98 年 01 月 09 日

目 次

一、目的-----	3
二、行程與工作紀要-----	4
三、會議內容重點	
壹、PIC/S 會員國在尖端治療醫藥產品領域管理規範概述----	5
貳、血液、組織及細胞機構稽查重點分析-----	24
參、組織與細胞摘取機構暨組織保存機構查核指-----	32
肆、細胞處理實驗室參訪-----	44
四、心得與建議-----	46

一、目的

於 97 年 10 月 20 至 23 日於澳洲墨爾本市舉行之國際醫藥品稽查協約組織 (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S) 2008 年第 15 屆 PIC/S 人體血液與組織專家圈研習 (15th PIC/S EXPERT CIRCLE ON HUMAN BLOOD AND TISSUE)，係 PIC/S 針對其會員國所屬稽查專家，辦理製藥工廠 GMP 相關之多項專家圈 (Expert Circle) 研習活動之一，以建立藥廠 GMP 稽查之國際共識與標準。鑒於各國血漿工廠已朝全球集團化整合，跨國性 GMP 稽查已成為主要管理趨勢，而人體器官組織細胞之處理與保存，在許多國家已成為新興生技醫藥產業之一環，然目前各國對於該類處理與保存機構，尚未建立全球化之標準，因此本次 PIC/S 委由澳洲政府醫療物品管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 主辦之研習，預定將完成人體器官保存機構稽查備忘錄，並定義稽查缺失之分級，且將強化各會員國主管人體器官組織細胞機構之稽查合作網絡。參加該研習活動，期能了解世界先進國家對於血漿工廠的共通性 GMP 稽查程序，以將學習心得與技術實務，落實在本局執行血液製劑製造廠查核程序中，建立符合全球化標準的稽查制度。此外，亦將學習各國與 PIC/S 針對人體器官組織細胞處理暨保存機構之管理共識與稽查缺失分類分級標準，用於建立我國人體器官保存庫實地履勘之查核標準與缺失分類，以因應即將推動實施之人體器官保存庫設置登記作業所需。

二、行程與工作紀要

日期	工作記要
十月十九日	啓程（台北→澳洲布里斯本轉機）
十月二十日	抵達（澳洲布里斯本→墨爾本）
十月二十一日	報到、血液機構查核研習
十月二十二日	人體組織機構查核研習
十月二十三日	細胞處理機構查核研習與參訪
十月二十三日	返程（墨爾本→香港轉機）
十月二十四日	抵台（香港→台北）

三、會議內容重點

壹、國際醫藥品稽查協約組織會員國在尖端治療醫藥產品領域管理規範概述

國際醫藥品稽查協約組織 (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S) 對所謂尖端治療醫藥產品 (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP's) 的定義，基本上採取與歐盟類似的見解，即包含基因治療 (gene therapy)、體細胞治療 (somatic cell therapy) 與組織工程 (tissue engineering) 在內之新興生醫產品等。因此，PIC/S 會員國對尖端治療醫藥產品的管理見解，將決定相關機構與製造廠稽查的標準與相互認可範圍，因此透過 PIC/S 專家圈研習，有助於各會員國間建立一致性的稽查準則，這在血液收集機構、人體組織收集機構與人體細胞處理機構的查核行動上，特別重要。

- **歐盟 1394/2007 尖端治療醫藥產品規範 (Regulation 1394/2007 Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP's))**

依據丹麥醫藥品管理局 (Danish Medicines Agency) 資深 PIC/S GMP 稽查員 Dr. Mike Cox 的說明，目前符合歐盟 1394/2007 尖端治療醫藥產品規範定義之創新性保健產品，包含用於硬骨修補、成骨母細胞接種於基質骨架之產品 (osteoblasts seeded scaffold matrix for bone repair)、於豬隻膠原蛋白基質培養之自體內皮細胞 (endothelial autologous cells on porcine collagen

matrix)、用於軟骨修補、於三度空間立體基質骨架中生長之軟骨細胞 (chondrocyte cells in 3Dscaffold for cartilage repair)、用於眼角膜重建、於人類羊膜上培養之上皮細胞 (epithelial cells on amniotic membrane for corneal repair)、用於心臟修補、供人體細胞生長之豬隻心臟瓣膜小葉 (human re-cellularized porcine valve leaflets for heart repair)、用於肌肉修補、於生物可分解性基質中生長之肌肉細胞 (myocyte cells in bio-degradable matrix for muscle repair)、用於調節胰島素治療糖尿病、置於膠囊中之胰島細胞 (encapsulated islet cells for regulation of insulin therapy) 及用於真皮再生、於聚乳酸類基質骨架中長之纖維母細胞等 (fibroblast cells on PGA scaffold for dermal regeneration)。

而歐盟 1394/2007 尖端治療醫藥產品規範內容，其第一章 (Objective, Article 1) 說明該規範與歐盟指令 2004/23/EC (EC Directive 2004/23/EC of The European Parliament and of The Council on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells) 之目標相同，皆在確保用於人類醫療用途之人體組織與細胞的品質與安全，因此所謂尖端治療醫藥產品，即指任何具有治療或預防人類疾病的物質或物質的組合，或注射至人體引發藥理學、免疫學或代謝活性 (pharmacological, immunological or metabolic action) 以用於補修 (restoring)、修正 (correcting) 或修改 (modifying) 生

理功能的物質或物質的組合，或用於醫學診斷的產品。簡言之，尖端治療醫藥產品即為基因治療（gene therapy）、體細胞治療（somatic cell therapy）與組織工程（tissue engineering）三大類產品，具有以下特徵：

- 複雜與高度創新的過程（Complex and highly innovative processes）。
- 特殊的生產程序（Specificity lies in the production process）。
- 鮮少有能評估的專家（Expertise for evaluation is scarce）。
- 具備自捐贈者至患者的追溯性（Traceability from donor to patient）。
- 長期觀察（Long term follow up）。
- 核准後仍具有高風險（Post authorization risk strategy）。
- 中小企業型機構即可發展（Developed by small and medium enterprises）。
- 隸屬於快速創新領域（subject to rapid innovation）。

其中對於組織工程而言，歐盟 1394/2007 規範亦將重點著重在活體工程化之人體或動物細胞（viable “engineered” human or animal cells）。事實上該規範第二章（Scope, Article 2）更說明產品管轄範圍，除了移植用人體細胞組織外，其他所有用於製造成產品的人體細胞組織亦涵蓋在內，該規範除了彌補歐盟指令 2004/23/EC 僅止於人體組織的捐贈、摘取及檢驗（donation,

procurement and testing) 等部分之不足處，更明確定義所謂尖端療醫藥產品，係指包含或由工程化細胞或組織組成，呈現出或具備注射入人體以再生、修補或置換人體組織的特性 (contains or consists of engineered cells or tissues, and is presented as having properties for, or is used in or administered to human beings with a view to regenerating, repairing or replacing a human tissue)。

此外，該規範亦就所謂工程化 (engineered)，定義出以下二基本要件，產品需具備至少其中一種特徵，才符合工程化之定義。

- 細胞或組織接受大量處理而改變其生物特徵、生理功能或結構特性，以達到再生、修復或置換目的 (the cells or tissues have been subject to substantial manipulation, so that biological characteristics, physiological functions or structural properties relevant for the intended regeneration, repair or replacement are achieved)。

- 細胞或組織被用於患者體內負擔和原先在捐贈者體內不同的重要功能 (the cells or tissues are not intended to be used for the same essential function or functions in the recipient as in the donor)。

至於，所謂的大量處理 (substantial manipulation)，在該規範附錄 1 中特別指出，有關修剪 (cutting)、研磨 (grinding)、塑形 (shaping)、離心

(centrifugation)、浸泡在抗生素或抗微生物溶液 (soaking in antibiotic or antimicrobial solutions)、滅菌 (sterilization)、輻射照射 (irradiation)、細胞分離 (cell separation)、濃縮 (concentration) 或純化 (purification)、過濾 (filtering)、冷凍乾燥 (lyophilization)、凍結 (freezing)、冷凍保存 (cryopreservation) 與玻璃化 (vitrification) 等處理活動，皆不被視為大量處理。而如結合細胞增生擴大目的或細胞分化目的培養 (culturing with the aim of expansion and/or differentiation)，其程序則符合處理的原則，即所謂工程化的典型範例。

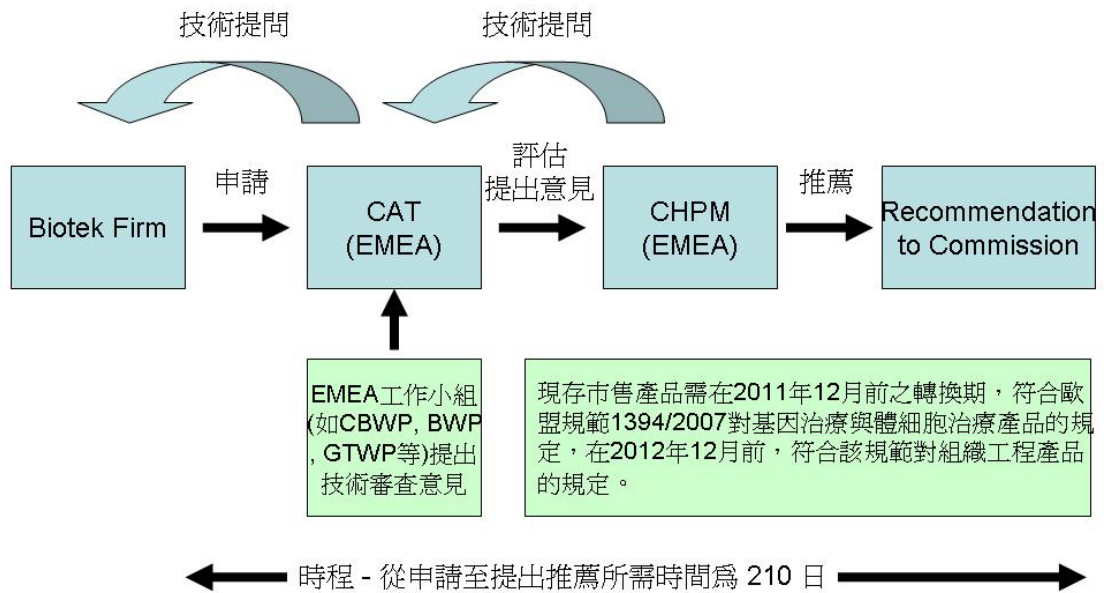
另外，所謂複合型尖端治療醫藥產品 (combined advanced therapy medicinal products)，係指具有下列數種特性之尖端治療醫藥產品：

- 該產品必須混合一種或數種以上、符合歐盟指令 93/42/EEC 第一章第二節定義之醫療器材，或結合一種或數種以上、符合歐盟指令 90/385/EEC 第一章第二節定義之主動侵入式 (active implantable) 醫療器材。
- 該產品細胞或組織部分必須含活體細胞或組織 (viable cells or tissues)。
- 該產品含有非活體細胞或組織 (non-viable cells or tissues) 之細胞部分，必須依賴人體 (human body) 而產生作用，且該作用可被視為其醫療器材部分的最初基礎運作。

該規範第三章則說明，對於需經由上市前查驗機構審查的尖端製藥醫

藥產品，其所含人體細胞、組織成分之管理，亦參照歐盟指令 2004/23/EC

尖端治療醫藥產品核准上市之集中審查程序



有關的捐贈、摘取及檢驗之規定。然而，對於產品的上市審查程序，須採取歐盟歐洲醫藥品評估管理局（European Medicines Evaluation Agency, EMEA）集中審查程序（central procedure）（如上圖），即生技公司向 EMEA 提出尖端治療醫藥產品上市審核後，由 EMEA 之尖端醫療委員會（Committee for Advanced Therapies, CAT）進行審查，並依據產品類型再交由複合性生物製劑工作小組（combined biologic working group, CBWP）、生物製劑工作小組（biologic working group, BWP）、基因治療工作小組（gene therapy working group, GTWP）等 EMEA 工作小組審核技術文件後向 CAT 提出意見。在 CAT 向 EMEA 之人用醫藥產品委員會（Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP）提出評估報告與意見後，CHMP 再向歐盟委員會推薦該產品可取得上市許可。而針對目前已在各會員國國

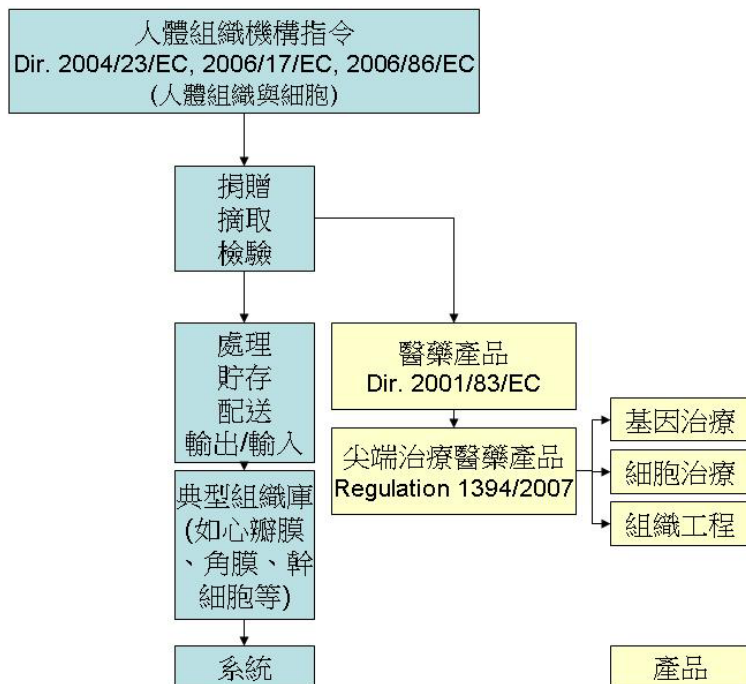
內市場銷售且符合尖端治療醫藥產品定義者，其中體細胞治療產品與基因治療產品須在 2011 年 12 月前，依據中央審查程序完成產品審查，至於組織工程產品，亦須在 2012 年 12 月前，完成相同程序。

歐盟委員會與 EMEA 亦在 2008 年公布最新人體細胞醫藥產品基準 (Guideline on Human Cell Based Medicinal Products, May 2008 CHMP/EMEA/410869/2006)，對該類產品相關作業流程、審核活動、臨床前與臨床規範、優良製造規範等，進行更詳細的說明。

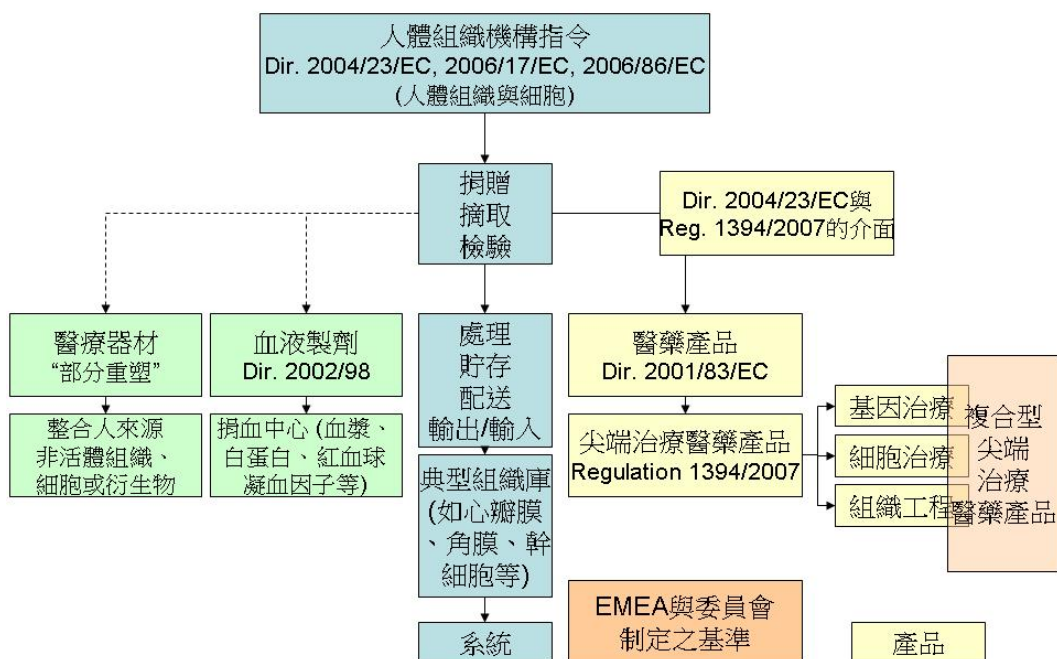
● **歐盟人體組織機構指令與尖端治療醫藥產品規範的區別 (Demarcation of Tissue Establishment Directives and the ATMP Regulation)**

丹麥藥品局 (Danish Medicines Agency) 資深 PIC/S GMP 稽查員 Mike

Cox 博士亦就歐盟人體組織機構指令與尖端治療醫藥產品規範的區別，加以詳細的說明。以右圖為例，依據歐盟指令 2004/23/EC，規



定，如典型心瓣膜庫、角膜庫、血液幹細胞庫等從事捐贈、摘取、檢驗、處理、貯存、配送、輸出/輸入移植用人體細胞、組織之機構，其系統（品質管理系統）須符合安全、品質標準。然而符合歐盟指令 2001/83/EC 定義之醫藥產品，有部分如基因治療產品、細胞治療產品與組織工程產品等，同時符合歐盟 1394/2007 規範尖端治療醫藥產品定義，其原料來自於經捐贈、篩取、檢驗後之人體組織、細胞，因此須同時符合尖端治療醫藥產品與人體細胞組織來源（僅捐贈、摘取、檢驗）的規定。而除了基因治療產品、細胞治療產品與組織工程產品之外，因應日後新興生醫產品的發展，對於所謂复合型尖端治療醫藥產品，亦須符合前述說明的管理模式。其實，這種結合品質管理系統與個別產品的管理模式，早已在歐盟其他醫藥產品



的管理中出現（如上圖），例如血液製劑依據歐盟指令 2002/98 規定，以生

物製劑類別管理，然而其血漿原料，則是透過對捐血中心或血漿原料收集機構，以品質管理系統方式確保品質安全，再者如用於牙床重建、顱顏整形之骨粉等，系結合了非活體人體組織與其他化合物而成之醫療器材，其原料人體骨組織具備部分重塑特性（recast of the sector），亦是對人體組織保存庫採取品質管理系統稽核，來確保捐贈組織之安全性。

依據歐盟人體組織機構指令第四章的內容，要求歐盟會員國須指定國內專責醫藥品評估與核發許可之國家能力主管機關（National Competent Authorities, NCA），負責執行該指令相關規範；第五章第一節有關監督摘取人體組織、細胞的內容，則要求會員國須確保摘取、檢驗人體細胞、組織的機構，須經由國家能力主管機關的認證（accredited）、指定（designated）、授權（authorized）或許可（licensed）等程序，才可從事相關業務；而第六章則要求會員國須確保執行檢驗、處理、保存、貯存與配送人體組織、細胞的所有人體組織機構，皆須為已接受國家能力主管機關，針對其所執行項目的認證、指定、授權或許可。

而根據歐盟人體組織機構指令的說明，人體組織機構實際上因其業務面向的多元，可能同時具有人體組織機構（Tissue Establishments）與生技公司（Biotechnology Companies）、醫療服務機構（Health Service Structure）與商業化產業（Commercial Industry）、傳統處理機構（Traditional Processing）與複雜處理機構（Complex Processing）、簡單化（"Simplified"）與工程化

(“Engineered”)、區域地區使用 (Used Locally/Regionally) 與國內外流通 (Used Nationally/Internationally)、傳統服務 (Traditional Services) 與創新服務 (Newer & Start-Up Services)、合作網路 (Cooperative Network) 與競爭市場 (Competitive Market)、完整設置部門 (Well Established Sector) 與結合醫藥產品新部門 (Newer Sector Linked to Medicinal Products)、符合最近發布歐盟指令 (Recent EC Regulations) 與重新符合已存在既定醫藥產品架構 (New in Existing MP Framework) 及低價結構 (Low Fee Structure) 與高架結構 (High Free Structure) 等。

這些在會員國中為數眾多的人體組織機構，亦具備以下多項共通性徵候：

- 具備確認符合捐贈、摘取與檢驗基準之系統。
- 具備不同部門的稽核專家與專家訓練。
- 具備協調計畫與執行現場稽查的能力。
- 隨時建置規範要求合格人員 (Qualified Person) 與負責人員 (Responsible Person)。
- 不同管理機構間建立現場檢查證明相互認可機制。
- 建立不良反應或不良事件通報 EMEA 組織機構部門機制。

- 建立自捐贈者至接受者、自原料至產品之編碼系統。
- 建立從中間製品至成品間的追蹤系統。
- 尖端治療醫藥產品的臨床研究亦以人體組織規範管理。

而這些共通性，在某些程度上，與醫療器材製造廠亦有相當之共通性，例如：

- CAT 的委員中至少有二位正選與二位備選委員，具有醫療器材相關經驗。
 - 某些被使用的生物材料、基質與材料，係已上市具有 CE 標誌的醫療器材。
- **新加坡的暫定細胞組織治療管理架構 (Proposed Regulatory Framework for Cell and Tissue Therapy (CTT) in Singapore)**

新加坡健康科學局製造品質稽核組織 GMP 查核員 Jessica Teo 報告有關，目前提議中之細胞組織治療 (Cell and Tissue Therapy, CTT) 管理架構，依其發展歷程，可分為四個階段，在 2006 年時，新加坡開始推動生物醫學研究與產業發展，確認須建立細胞與組織治療的規範；到 2006 年中期，由衛生部與健康科學局共同成立工作小組，深入研究有關液包治療產品規範議題；2006 年底至 2007 年，透過規範需求與可行性研究 (study

need/feasibility of regulation)、細胞與組織治療產品在其他國家的管理研究 (study of regulation of CTT products in other countries)、現行立法研究 (study of current legislation) 與發布規範初稿尋求不同意見 (different options of regulation explored) 等程序，繼續推動。至 2008 年，健康科學局提出暫訂草案，接受自願申請細胞組織治療產品臨床試驗、產品註冊及製造廠查核。

而該草案的管理關鍵，在於以下五點：

- 公共衛生利害關係 (Public Health Concerns)：
 1. 防止疾病傳播 (preventing disease transmission)。
 2. 製程管制以避免污染與保有組織功能 (process controls to prevent contamination and preserve functionality of tissue)。
 3. 保證臨床效益與安全 (assurance of clinical effectiveness and safety, where appropriate)。
 4. 標誌以確保適當使用 (labeling for proper use)。
 5. 監視產業並與產業對話 (monitoring and communication with industry)。
- 統一管理研究見解 (Consolidated Regulatory Approach)：提供機會統合

所有型式的細胞與組織產品至一套以風險為基礎的管理架構。

- 提供整體合法的事實，鼓勵發展此快速成長產業。
- 保持與尖端科技同步之發展進度。
- 尋求高層政府部分的支持或推動。

而該草案的重點，則在於以下七項內容：

- 規範內容採取與其他國家管理機構（指美國 CBER/FDA）類似的模式。
- 對所有類型的細胞與組織治療產品採用一致的架構。
- 與現行的立法架構統合成一致性。
- 風險基礎管理~依據產品風險特徵建立不同層級的管理規定。
- 採取階梯式（tiered）分級架構，以因應所有類別之細胞與組織治療產品，且提供如 GMP 及上市前查驗等額外規定，做為高風險（high risk）細胞與組織產品的特殊要求。
- 不強加無須規範之負擔或禁止發展。
- 面對技術改變之新興（emerging）產品時，具備變更之彈性。

有關新加坡細胞與組織治療產品的暫定管理架構，以產品分級來看，可分為高風險等級之細胞與組織治療產品（high risk tier CTTs, HCT）與最

小程度處理細胞與組織（minimally manipulated cells and tissues, MMCT）二類。其中，所謂 HCT 係指任何含有自體或異體細胞與組織且用於注入人體作為醫藥目的的產品，或符合前述目的且由細胞與組織組成的產品，須至少符合以下三種定義之一：

1. 遭受大量處理之細胞或組織，其相關之生物性質、生理性質或結構性質已改變。
2. 用於非同源性使用（non-homologous use）之細胞或組織。
3. 細胞或組織與藥品、生物製劑或醫療器材相結合。

而所謂 MMCT，係指不符合前述 HCT 定義之低風險等級之最少程度處理人體細胞與組織，例如用於移植用途之僅經最少處理與簡單保存步驟或貯存之硬骨、骨髓、軟骨等。

至於該暫訂管理架構草案的推動方式，擇依據產品分級分別以三階段進行。若從時程規劃方面來看，在 2008 年是釐清管理疑義的時期，到 2008 年第四季時，將開始執行第一階段之自願申請，到 2009 年第三季時，開始進入轉換期，並預計到 2010 年之後，進入全面執行之地三階段，惟實際執行全面性規範符合的時間，將視產業機構面對新規範的現行狀況、執行能力、回饋與所需時間來決定。

針對 HCT 部分，其第一階段，將採取自願申請細胞與組織治療產品臨

床試驗、藥品上市前查驗登記及製造廠查核方式進行，鼓勵各機構配合辦理。此過渡期間重點在於：

1. 健康科學局將與 HCT 產業共同合作亦允與機構回饋，且邀集專家輔導機構符合暫訂規範的要求。
2. 定義 HCTs，考量來自專家、重點團體與產業的回饋來描述 HCTs 與 MMCTs 間的差異，並說明 HCTs 與可接受的醫療技術(medical practice) 及其他可能例外免除案例間之差異。
3. 向其他國家管理機關擷取過渡性 HCT 管理基準。
4. 來自進行訓練中專家、與其他國家管理機構共同努力的專家與經驗，並使用一套 learn-as-you-go 的研究。

HCT 第二階段，為與 HCT 有關之健康產品法 (Health Products Act, HPA) 的過渡性執行，重點著重在以下三項工作：

1. 在此轉換階段，在健康產品法之下與 HCT 有關的各式規範與管制作業，將被逐步落實執行。
2. 健康產品法將啟動管制廣告、不良反應事件、安全監視與報告、設施查核、臨床試驗管制及產品註冊等措施。
3. 此階段執行的範圍與時間，將視產業對於符合該規範的落實度、能力

與回饋來決定。

HCT 第三階段，則為在健康產品法之下，與 HCT 有關之所有規範的完整執行。

至於 MMCT 的第一階段為自願申請階段，將配合 HCT 第二階段的發起時間，於 2009 年第三季開始實施，MMCT 的第二階段，預定將在 2011 年落實位於健產品法之下，有關 MMCT 規範的執行。因此對於 MMCT 二階段而言，其重點在於：

1. 收集處理 MMCT 機構與其從事各類活動的資訊（類似我國推動 GTP 業務之第一階段輔導訪查作業）。
2. 發布過渡階段有關 MMCT 安全與品質標準的指引。
3. 完成 MMCT 立法架構，並生效執行。
4. 健康產品法有關 MMCT 之港口管制規範。
5. 健康產品法中有關 MMCT 管制之部分，將被完整執行。

在健康科學局的執行計畫，亦採取六步驟實施。第一步驟、為建立機構 CTT 設施之 GMP 符合性查核能力；第二步驟、提出高風險性 CTT 產品暫定 GMP 指引；第三步驟、於本地機構 CTT 處理實驗室與設施收集現場數據；第四步驟、招開產業諮詢會議與研討會；第五步驟、執行機構高風

險性 CTT 設施現地查核；第六步驟、撰寫與審查立法草案。

有關暫定 GMP 指引部分，有下列數項重點：

- 以 PIC/S 醫藥產品 GMP 指引第一部分作為該 GMP 指引的主體 (PIC/S GMP Guide for Medicinal Product, Part I)。
- 亦包含 PIC/S 醫藥產品 GMP 指引之多個附錄，例如：
 1. 附錄一、無菌 (Annex 1, Sterile)。
 2. 附錄二、生物製劑 (Annex 2, Biologicals)。
 3. 附錄八、時三、十五與十八 (Annexes 8, 13, 15 and 18)。
- 草案附錄二中，特別增加有關基因治療產品 (B6) 及體細胞與異種細胞治療產品 (B7) 之內容。

除了 GMP 指引之外，關於組織捐贈、摘取、檢驗等特殊議題，則可參考新加坡衛生部 2003 年 2 月公布之提供組織庫存醫療研究機構指引 (Guidelines for Healthcare Institutions Providing Tissue Banking, Ministry of Health, 2003 Feb) 之內容。

然而，落實該 CTT 規範最困難之處，在於如何建立正確之產品分級，例如下列二者該以 MMCT 或以 HCT 管理，目前仍有爭議 (因為在不同國家採用不同的管理等級)：

1. 醫院中處理、使用之自體軟骨細胞培養 (Hospital – Autologous Cultured Chondrocyte)

- i. 取自患者股骨 (fumer) 之健康軟骨的一小片組織。
- ii. 在組織培養基中處理，再接續培養四至五週後，產生 5 百萬至 1 千萬個細胞。
- iii. 收集細胞後送至手術房。
- iv. 直接植入同一患者之罹患退化性關節炎的關節部位。

在新加坡，自體軟骨細胞培養該以 MMCT 或 HCT 管理仍未確定，在美國，FDA 的 CBER 將自體軟骨細胞培養係以生物製劑列管，須執行三階段臨床試驗，申請上市前查驗 BLA 程序，並提供上市後監測數據。但在澳洲，TGA 則仍將細胞培養視為 Medical Practice，在台灣，衛生署尚未建立分級管理制度，目前亦以新醫療技術認定，必須執行體細胞治療人體試驗。

2. 國家癌症中心 (National Cancer Centre) 以治療用樹突細胞為基礎之癌症疫苗

- 取自患者自體血液之樹突細胞與癌症抗原活化反應。
- 再將活化之樹突細胞輸注入癌症患者體內，啟動免疫機制攻擊癌細胞。

- 接種癌症疫苗之主要目標，在於刺激患者自身之免疫系統對抗癌細胞。

在新加坡，癌症疫苗將以 HCT 管理，在美國，FDA 的 CBER 將視癌症疫苗的處理程度，採取人體組織或生物製劑的管理模式。在澳洲，TGA 將癌症疫苗視為生物製劑，在台灣，衛生署仍尚未建立分級管理制度，目前亦以新醫療技術認定，必須執行體細胞治療人體試驗。

目前新加坡健康科學局面對 CTT 管理，仍有許多挑戰待克服，例如須建立 HCT 與 MMCT 的清楚定義、須建立稽核機構 CTT 設施的能力與稽核專家、須建立與企業、產業的溝通管道，並鼓勵自願申請查核以及平衡管理需求與允許新技術發展之間的彈性互動。

貳、血液、組織及細胞機構稽查重點分析

- **稽核專家圈研習 (Expert Circle Workshops)**

本次 PIC/S 專家圈研習的第二部分 (佔總研習日數之一半)，係採取分組討論方式，進行血液收集機構 (含捐血中與血漿原料收集機構)、人體組織處理保存機構及細胞處理實驗室等三種稽查的模擬演練，並希望透過各國 PIC/S 資深稽查員與其他參加研習國家之稽查員的討論，針對每一種假定狀況，建立合適的稽查程序更重要的是希望透過這個程序，對目前尚未建立查核指引的細胞處理實驗室部分，建置關鍵、主要與次要缺失狀況的判定共識，以供 PIC/S 小組委員可儘速完成細胞處理實驗室查核指引的撰寫工作。

在血液收集機構研習部分，加拿大衛生部 GMP 稽查單位 PIC/S 資深查核員 Dr. Gita Nayeri 女士先列舉多種血液收集機構與血庫的典型缺失，交由各組查核員討論三種，並依據 PIC/S 指引決定各項缺失之分級，判定係屬於關鍵缺失 (critical deficiency)、主要缺失 (major deficiency) 或次要缺失 (minor deficiency)。之後再提出數項案例，供各組成員擬定稽核計畫與執行程序，各組成員亦須判定該案例缺失之分級，最後 Dr. Nayeri 再提出受稽查單位的對應反應，各組亦須依據受稽查單位作為，決定是否暫時中止血液收集作業或收回許可證照等行動。

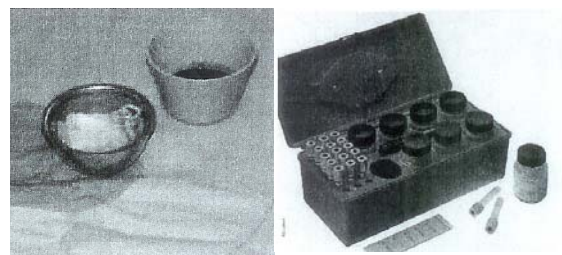
在人體組織處理保存機構研習部分，由荷蘭健康保護稽查局（Health Care Inspectorate）資深查核員 Dr. Alice Van Sliedregt 與法國健康產品安全局（France Agency for the Safety of Health Products, AFSSAPS）資深查核員 Dr. Fewzi Teskrat 提出一個特殊案例供各組查核員討論，決定稽核計畫、稽核程序與缺失判定等行動，Dr. Sliedregt 與 Dr. Teskrat 亦提出受稽查單位的對應反應，各組須依據受稽查單位作為，決定是否暫時中止該組織保存機構之組織處理作業或收回許可證照等行動。

- **案例探討人體靜脈血管處理保存（Case Study: Human Veins Processing and Storage）**

法國 AFSSAPS 資深查核員 Dr. Teskrat 提出特殊案例，係以活體捐贈人體靜脈血管處理保存（human veins processing and storage）機構為背景。

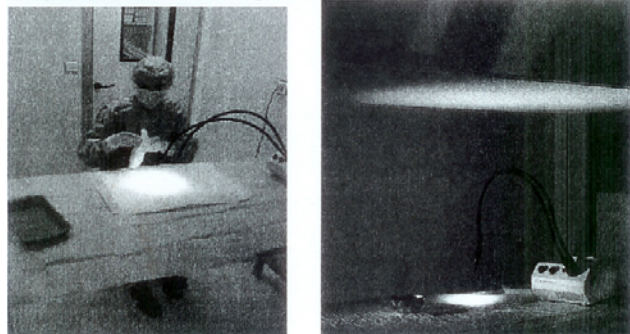
- **摘取（Procurement）**

移植用人體靜脈血管係
摘取自活體捐贈者，在因各式



原因須截肢之捐贈者，
於手術房進行手術時由
血管外科醫師直接摘取
（如右圖），因此迄今尚

Preparation of the allogenic graft

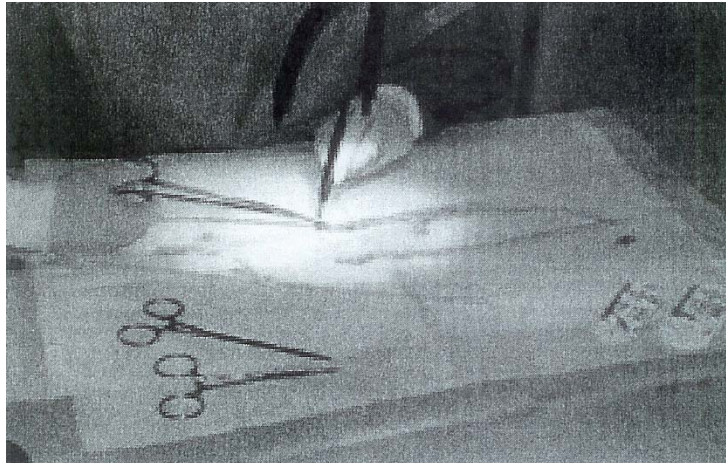


無自死亡捐贈者摘取靜脈血管。而在摘取作業前。外科醫師會提供捐贈者同意書，告知患者其下肢隱靜脈（saphen vein）將被送至人體組織處理保存機構，並將採取其血液檢體，進行特定傳染病血清學試驗。

■ 順著靜脈剝除脂肪組織（Ablation of the fat tissues all along the vein）

相關作業必須在人體組織處理保存機構符合 PIC/S 無菌作業規範 A 級區（class 100）的管制區域中進行，以避免任何外來物質的汙染。

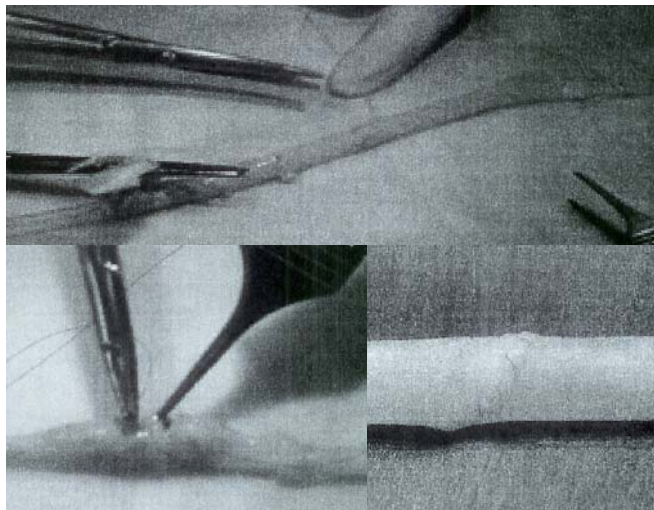
人體組織處理保存機構的技術人員必須將整條捐贈之隱靜脈，去除任何動



脈瘤擴張術殘存組織與撕扯損壞的靜脈組織（右上圖）。

■ 血管接合（Realization of an Anastomosis）

同一捐贈來源的各條靜脈血管必須在末端以縫合線首尾接合（右圖），以增加移植物的長度。目前平均

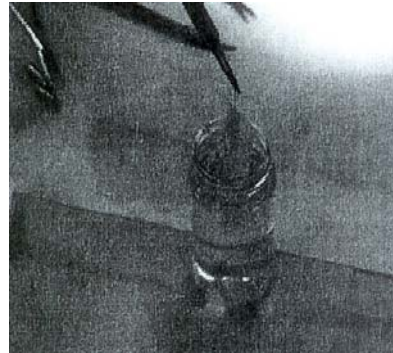


每 100 條捐贈靜脈血管中，約有 80 條在摘取或處理過程中損壞而丟棄，僅有約 20%的回復率。

縫合完成的血管移植物，再以無菌水灌流，並進行水密（watertightness verification）測試，血管移植物必須承受至少 200 mBar 的水壓不得漏水。

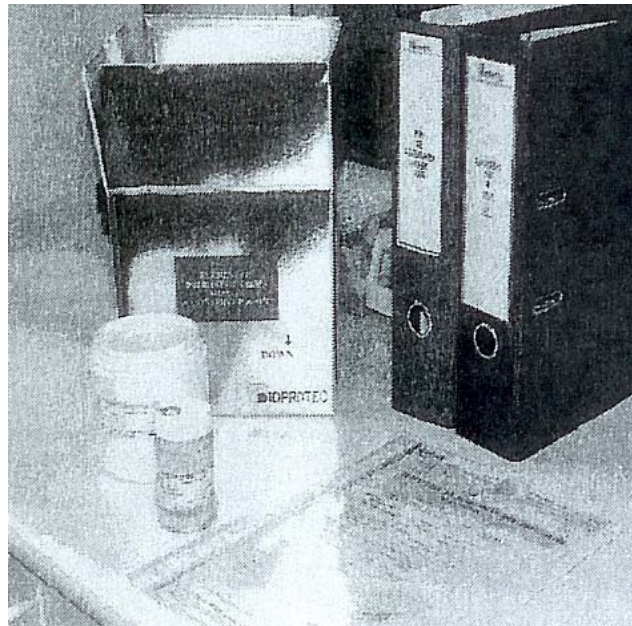
■ 移植物調製與檢察（Allograft Conditioning and Expedition）

測量製備完成血管移植物之長度與管徑，產品再置入內含抗生素且不易破損的玻璃容器中，並置於 4°C 貯存（右圖）。



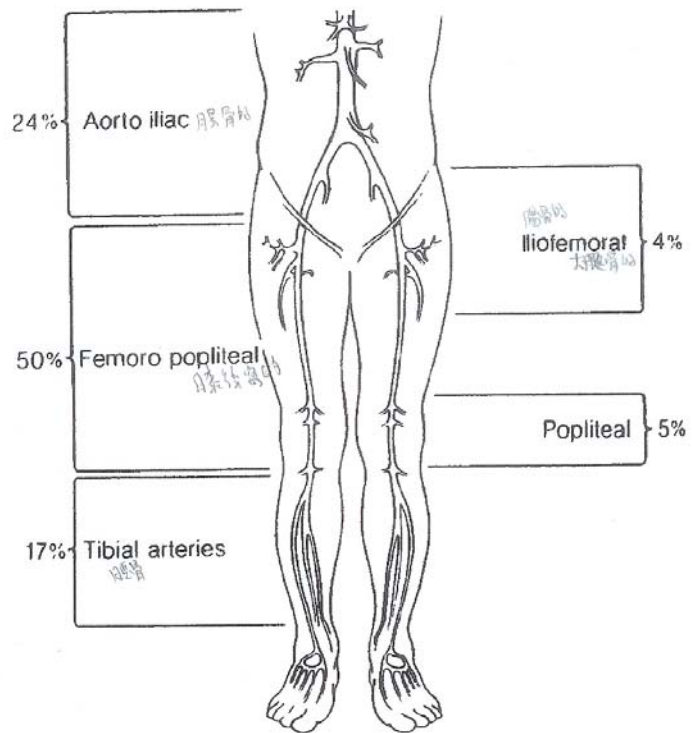
最初使用的包裝材料係由聚乙烯

（polyethylene, PE）罐及不易破損的夾環組成，並再置於真空密封罐中，並可在 2 至 8°C 條件貯存 24 小時（右圖）。因此，若運送時間超過 18 小時，即需使用冷藏車進行配送。



■ 治療用途或說明 (Therapeutic Use or Indications)

1. 無法取得自體靜脈血管材料之下肢末梢血管重建 (Distal revascularization of lower limb in case of non availability of autologous vein material)。



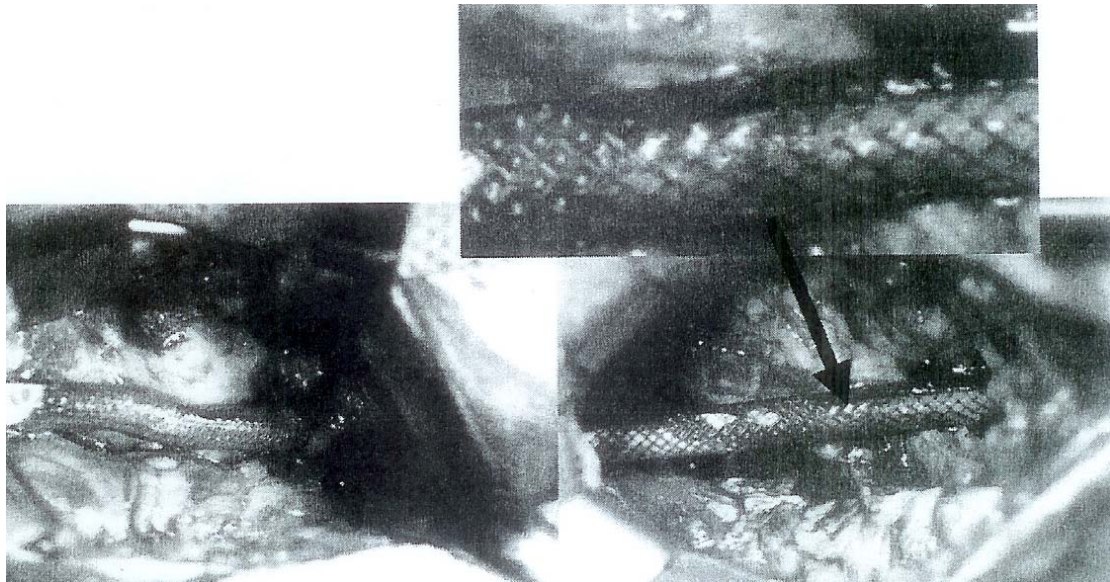
2. 繞道義肢感染治療 (Treatment of bypass prosthetic infections)。
3. 小動脈－靜脈瘻管治療 (Treatment of arterio-vein fistula)。
4. 嘗試以重建取代切除 (Attempt of reconstruction instead of amputation)。

在 1989 年之前，血管移植物用於股骨血管移植手術後一年與四年之血液通透率分別為 70%與 40%，但在 1989 年法國 AFSSAPS 介入人體組織處理保存機構管理後，移植手術後一年與四年之血液通透率可上升到 82%與 57%，顯示良好品質管理可提供再生醫學較佳之術後發展。

而本案例研習，首先要求各組查核員，列出於稽核現場對受稽核人體血管移植物摘取處理機構提出的關鍵問題，且須包含下列各項活動：

1. 於摘取現場。
2. 於運送至保存庫時。
3. 自接收組織後至配送到外科手術房前，所有關鍵處理步驟。
4. 於配送後。

接著，Dr. Teskrat 再提出狀況想定：主管機關接獲來自不同外科醫師的通



報，指稱患者接受異體靜脈血管移植手術後，發生嚴重不良反應（如上圖），說明如下：

- 在手術後第 31 天，於移植靜脈血管移植外部縫合連結處，發現數個出血點，並出現管壁破損與撕裂現象，外科醫師已再次進行手術，置換新移植植物，並將損壞移植植物的殘餘留存。

針對上述狀況，主管機關應該採取何種行動？

以下部份，則為依據各組討論後提出的說明，概略整理出各國資深查核員對於主管機關應採取的作為的共識：

- 主管機關應立即發布訊息，通告所有外科醫師暫停使用靜脈血管移植
物，並要求已進行相關手術的醫師，立即評估植入血管是否產生不良反
應。
- 要求被通報出現不良反應的人體組織處理保存機構，立即回收已配送但
尚未使用之移植物，並起動追溯機制，通知已使用該保存庫移植物之患
者，返回醫院接受檢查。
- 要求被通報出現不良反應的人體組織處理保存機構，立即中止處理新捐
贈之靜脈血管組織，並發起內部調查。
- 主管機關派遣資深稽查員，發起一日行程之人體靜脈血管摘取處理機構
的現場查核。
- 當查核員抵達組織處理保存機構現場時：
 1. 調閱機構用於處理與檢驗靜脈血管移植物的標準作業程序。
 2. 檢查處理靜脈血管批次紀錄，並與外科醫師不良反應通報資料比
對，查出有問題產品的相關紀錄。
 3. 從紀錄查出處理該批次產品技術人員以及測試該批血管之品管人

員，詢問處理與測試過程。

4. 由技術人員與品管人員的說詞，與標準作業程序比對是否有所差異，自紀錄比對是否與前述人員說法相符。
 5. 調閱前述人員之訓練紀錄與人力資源單位評估資料。
 6. 詢問「品質人員(qualified person)」或經機構授權之產品放行人員，該批產品得以放行之依據。
 7. 檢查機構異常事件報告與偏差事件報告。
 8. 查閱本次事件機構調查報告。
- 依據前述流程，找出導致產品不良反應原因，針對各項發現缺失逕行判定缺失等級。
 - 暫時中止該機構之摘取與處理作業，亦暫時中止該機構出貨。
 - 待完成矯正程序與建立預防措施後，申請現場複查並通過複查後，始可再次從事相關作業。

參、人體組織與細胞摘取機構暨組織保存機構主管機關查核指引 (**Inspection of Tissue and Cell Procurement and Tissue Establishments, Guidelines for Competent Authorities**)

2005 年，歐盟之歐盟組織保存機構標準與訓練組織 (European Union Standards and Training in the Inspection of Tissue Establishments, EUSITE) 與歐洲委員會 (European Commission)，共同出資 (Grant Number 2005204) 招集專家執行 3 年期計劃，撰寫「組織與細胞摘取機構暨組織保存機構查核手冊 (Inspection of Tissue and Cell Procurement and Tissue Establishments)」，供歐盟各會員國之主管機關作為稽查人體組織處理保存機構之指引 (Guidelines for Competent Authorities)。

而執行 EUSTITE 計畫成員，包含來自十個歐盟會員國 (EU Member States, MS) 及世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 的 11 個機構，以義大利國家移植中心 (Italian National Transplant Centre) 為首，帶領十個會員國之主管移植用人體組織與細胞的主管機關 (Competent Authorities, CA)，於 2006 年 12 月正式啟動計畫。

以下列舉重要項目，且個別項目之說明如後。

● **第一章、前言 (1.0 Preamble)**

該指引之目的，係在協助各會員國執行一系列為符合歐盟組織機構指

令 2004/23/EC、2006/17/EC 與 2006/86/EC 之管理工作，內容涵蓋人體組織處理保存機構（Tissue Establishments, TEs）之查核、認證、指定、授權及許可等部分。該指引亦在協助各會員國建置其國內之首套人體組織處理保存機構管理體系，以因應工作日後建置歐盟標準化管理體系之需求。該指引係反映前述三項歐盟指令內容，著重移植用人體組織與細胞的安全與品質，亦適用於將人體細胞組織用作生產尖端治療醫藥產品製造原料（starting materials）時之規範，惟其範圍僅限於組織捐贈、摘取與檢驗之基準。

該指引文件內容主要參考法國 AFSSAPS 公佈之組織與細胞庫查核備忘錄（Aide Memoire for the Inspection of Tissue and Cell Banks, 2004）、摘取血液幹細胞暨單核血液細胞之查核指引（Inspection Guidelines Relative to the Procurement of HSC and Mononuclear Blood Cells, 2007）與自臍帶血摘取細胞之查核指引（Sub-Guidelines Relative to the Inspection of the Procurement of Cells from Umbilical Cord Blood, 2007）、比利時主管機關文件（Blegian Competent Authority Document）：組織庫查核備忘錄（Aide Memoire for Tissue Bank Inspection, 2006）與組織細胞庫工廠資料（Site Master File for Tissue and Cell Banks）、義大利國家移植中心（National Transplant Centre, Italy (CNT)）公佈之組織庫查核指導（Guidance for Tissue Bank Inspection, 2005）、國際標準組織（EN ISO）公佈之醫療器材風險管理之應用標準（EN ISO 14971:2007）與品質與環境管理系統稽核指導（ISO Guidance for Quality

and/or Environmental Management Systems Auditing, ISO 19011) 、美國 FDA 公佈之符合性查核計畫手冊 (Compliance Program Guidance Manual, 2005) 、英國人類受精與胚胎管理機構 (Human Fertilization and Embryology Authority, HFEA, United Kingdom) 公佈之組織細胞協助概念 (Tissues and Cells for Assisted Conception) 、英國人體組織機構 (Human Tissue Authority, HTA, United Kingdom) 公佈之現場稽查手冊 (Inspection Site Visits: Manual for Specialist Assessors (2006) and Guidance for Designated Individuals (2006)) 、英國醫藥與健保產品管理局 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA, United Kingdom) 公佈之以風險為基礎之優良製造規範查核計畫諮詢 (Consultation on a Risk Based Inspection Program for Good Practice Inspections) 、愛爾蘭醫藥品委員會 (Irish Medicines Board) 公佈之人體組織處理保存機構備忘錄 (Aide Memoire for Tissue Establishments) 、人體組織與細胞指定活動授權實行 (Authorization of Prescribed Activities carried out in Relation to Human Tissues and Cells) 與生殖細胞查核重點注意事項 (Points to Note for the Inspection of Reproductive Cells) 、南非衛生部醫藥品管制委員會 (Medicines Control Council, Department of Health, RSA) 公佈之工廠資料準備指引 (Guidelines for the preparation of Site Master File) 及國際醫藥品稽查協約組織血液機構指引 (PIC/S Guidance for Blood Establishments, 2004) 等之內容，亦參照國際醫

藥品稽查協約組織有關血液、組織、細胞查核員訓練規範中有關品質與訓練之內容，並參照歐洲醫藥品評估局製造廠優良製造規範(good manufacture practice, GMP) 查核指引中有關執行與撰寫查核報告之規定 (CoCP (Compilation of Community Procedures) Inspection Conduct (EMEA/INS/GMP/313513/2006) and Report Writing (EMEA/INS/GMP/313539/2006))。

● **第二章、查核員訓練與資格 (2.0 Qualification and Training of Inspectors)**

一般而言，該指引規範人體組織處理保存機構查核員須具備歐盟指令 2004/23/EC 第 17 章內容所稱「負責人員 (Responsible Person, RP)」的資格，而組織或細胞主導查核員 (lead inspector) 應具備醫學、生物學、藥物科學等領域之文憑、證照或其他證明。

查核員應在主管機關內接受與血液、組織或細胞機構有關之在職訓練，或具備製藥產業、健康產業等管理經驗，或曾經在主管機關查核過血液收集機構、醫院血庫、醫藥產品或組織庫。

查核員應接受初級訓練 (initial training)、特殊訓練 (specialized training) 及持續再職訓練 (in-service training, certification and continuous development)。初級訓練課程，須包含以下內容：

- 會員國之認證、指定、授權或許可系統。
- 歐盟有關組織與細胞之指令。

- 稽核技巧與程序（含演練）。
- 國際 ISO 與 EN 之品質管理系統。
- 會員國之國家衛生體系與組織細胞機構之結構。
- 會員國之立法狀況。
- 國家/國際管理機構與查核機構之組織如（PIC/S）。

特殊訓練課程部分，則應包含以下內容：

- 用於人體組織處理保存機構之程序與設備之基本知識。
- 醫療器材管理之基本知識。
- 關鍵環境與設施之設計、確效與維護。
- 數據處理與保護系統。
- 有效的溝通與衝突管理（conflict management）。
- 組織與細胞移植之一般原理。
- 基礎衛生（general hygiene）。
- 有關違法與欺騙行爲（illegal or fraudulent activity）的鑑別與後續處置。
- 實驗室技術及血清免疫學篩檢與核酸擴增技術體外診斷試驗。

- 組織與細胞在生殖醫學的應用原則。
- 風險管理。
- 特殊國家規範與基準。
- 捐贈、摘取、檢驗、處理、貯存與配送等人體組織處理保存機構的活動。
- 傳染性疾病。
- 警戒與監視（vigilance and surveillance）。

至於持續性再職訓練部份，則需依據會員國之主管機關要求，使合格查核員與主導查核員能持續接受相關專業訓練，維持有效稽核能力。

- **第三章、稽核計畫（3.0 Inspection Scheduling）**

依據歐盟指令 2004/23/EC 規定，主管機關必須建構每二年一次的人體組織處理保存機構稽查，且該指令建議每 4 年主管機關必須執行一次涵蓋所有活動區域的完整的稽查，而在二次完整稽查作業中間的時間，亦可針對前次稽查缺失，或其他涉及公共衛生議題的著重在特定區域活動之現場專案稽查，甚至僅針對前次稽查後發生的小改變，以審閱人體組織機構文件方式取代稽查。

例行性稽查（Routine Inspections）之計畫與行程安排，須注意以下事項：

- 現場操作之複雜性。

- 與既有之規範的符合性。
- 之前的工作績效證據（例如前刺激和發現之缺失數）。
- 不良反應與不良事件通報數，或執行回收次數。
- 包含顯著改變在內的活動量。

此外，主管機關在執行非例行性稽核時，可採取事先通知或不事先通知受稽核單位方式。其中，事先通知之非例行性稽核，需依據下列原則，安排稽核計畫：

- 主管機關應被允許調閱機構之不良事件/不良反應之調查報告與矯正預防措施。
- 前次稽核後之重大變更報告。
- 針對主管機關之要求、或其他會員國主管機關要求，機構進行研究之報告。

對於不事先通知之非例行性稽核，則須將稽核計畫著重在：

- 懷疑之非法或詐欺活動。
- 法律基準之嚴重違反事件。
- 導致患者死亡之嚴重副作用。

- **第四章、稽核類型 (4.0 Type of Inspection)**

依據歐盟指令 2004/23/EC 的規定，因應不同的目的，主管機關可以執行多種類型的稽核作業，包含系統導向稽核 (system-oriented inspections)、再稽核 (re-inspections)、準備程序有關之稽核 (preparation process-related inspections)、捐贈者檢驗與品管實驗室稽核 (donor testing and quality control laboratory inspections) 及第三者團體稽核 (third party inspections) 等。

系統導向稽核，又稱一般性、例行性、定期性、計畫性稽核 (general, regular, periodic, planned or routine inspections) 其查核範圍包含機構之組織結構、政策、責任、品質管理系統、人力資源、文件化程序、設施、設備、合約商、客戶願訴、產品回收與內部稽核等，通常在人體組織處理保存機構取得認證、授權、委託或許可前實施，或是具有重大缺失歷史的機構發生重大變更時執行。

再稽核又稱為複查、後續追蹤或再評估 (re-inspections, “follow-up” or “re-assessment”)，係主管機關用以監督機構執行矯正作業與預防措施是否落實的手段。

準備程序有關之稽核，通常為特定議題或問題導向 (special or problem oriented) 的稽核，用以評估機構與細胞、組織有關之文件處理、文件管制及文件化程序是否符合規範需求，此類稽核通常用於機構發生願訴事件或

產品回收時，因該等事件發生通常係肇因於某項作業程序失當所致（例如滅菌作業程序或標誌作業程序失當）。該執行類稽核時，亦可同時評估機構風險管理作業與文件變更管制作業是否符合規範規定。

捐贈者檢驗與品管實驗室稽核，係為現場評估機構品管實驗室是否符合優良實驗室規範的稽核行動，在不同歐盟會員國家，有由主管機關執行、或委託第三者團體認證機構執行等不同的執行方式。

第三者團體稽核，通常分為主管機關委託第三者團體執行機構認證稽核、機構設施符合特定工業標準稽核以及人體組織處理保存機構委託第三者團體執行供應商稽核等類型。

● 第五章、稽核行動（5.0 Conduct of Inspections）

該指引明定稽核行動，可分稽核前程序與稽核程序二部份，說明如后。

所謂稽核前程序（inspection procedures – before the inspection），必須包含以下步驟：

- 審閱前次稽查報告。
- 審閱人體組織處理保存機構通報變更事項。
- 進入人體組織處理保存機構前需接種特定疫苗與特殊衣著（無塵衣或防護衣）。

- 審閱前次稽核後之後續行動。
- 審閱因應前次稽核所導致的組織與細胞回收事件報告。

此外，於稽核前亦須準備以下事項的安排：

- 根據前次稽核的觀點訂出本次稽核的目標與範圍。
 - 確認本次稽核所需人員安排，若有特殊處理程序，依據專長納入技術專家。
 - 確認稽核團隊成員與各自的任務。
 - 確認稽核行動的日期、時間與地點。
 - 確認本次受稽單位。
 - 針對每項主要稽核行動（如設施、處理等）估計所需時間。
 - 稽核時，須有主要文件概要供即時審閱。
 - 提出啓始會議與總結會議的行程安排。
 - 如果可能，將稽核結果和其他審查人員分享。
- **第六章、稽核系統評估（6.0 Evaluation of Inspection System）**

依據該指引規定，主管機關應依據其特定程序，執行稽核系統評估。

至少須進行下列三項工作指標分析，包括：

1. 系統效能：至少須進行下列效能指標之分析。
 - ◆ 每年執行現場稽核次數。
 - ◆ 每年執行機構認可、授權或許可之數量。
 - ◆ 自稽核開始至提交報告之平均時間。
 - ◆ 每年執行組織處理程序評估之次數。
 - ◆ 每年執行組織處理程序稽查之次數。
 - ◆ 自機構申請許可至接到最終報告的平均時間。

2. 查核員效能：查核員與技術專家，應每年執行效能審核，審核內容應包含訓練紀錄的鑑別，且至少須定期進行下列關鍵效能指標之審核。
 - ◆ 每年每位查核員執行查核的次數。
 - ◆ 每年每位查核員執行機構認可、授權或許可之數量。
 - ◆ 每位查核員自稽核開始至提交最終報告之平均時間。
 - ◆ 每年每位查核員執行組織處理程序評估之次數。
 - ◆ 每年每位查核員執行組織處理程序稽查之次數。

3. 查核員評鑑程序：應包含定期執行查核員效能評估，例如，於稽核時同時派遣資深查核員或技術專家以評鑑查核員在下述區域之技巧。

- ◆ 稽核的廣度與深度。
- ◆ 辨別機構缺失的能力。
- ◆ 缺失嚴重程度的評估能力。
- ◆ 提出行動建議的能力。
- ◆ 決定擬執行行動的效用。

參、細胞處理實驗室參訪 (Cell Facility Tour)

- **Peter MacCallum 癌症中心 (Peter MacCallum Cancer Centre) 之血液細胞治療中心 (The Centre for Blood Cell Therapy, CBCT)**

本次 PIC/S 專家圈研習，於最後一日上午安排赴澳洲墨爾本大學之 Peter MacCallum 癌症中心 (Peter MacCallum Cancer Centre) 所屬之血液細胞治療中心 (The Centre for Blood Cell Therapy, CBCT) 進行參訪。

MacCallum 癌症中心係澳洲最早之癌症醫學中心，Peter Mac 提供癌症患者高品質的醫療過程，並對患者家屬提供良好的支持。Peter Mac 在澳洲之獨特處，在於其係澳洲 TGA 首次許可執行細胞治療的醫療機構，迄今 CBCT 已取得 TGA 核發二張細胞治療許可證(包含週邊與臍帶血液幹細胞移植與膝關節軟骨細胞再生移植)，及一張細胞設施通過 GMP 評鑑之許可證，且該細胞設施亦符合澳洲 NATA 認證，取得符合 Class 100/10,000 等及無塵室的認可。

在規模、人力資源與技術能力等方面與國內機構相較，MacCallum 癌症中心之 CBCT，大約介於我國工研院生物醫學中心 GTP 實驗室與國衛院癌症研究中心細胞實驗室之間。唯一的差異在於，目前澳洲政府 TGA 已正式核發產品許可，開始邁向商業化與產品化之方向，而我國部份則仍處於新醫療技術驗證階段，此外，比較本次參訪澳洲指標性細胞治療機構的細胞處理實驗室設施，亦可發現，我國目前各大醫學中心與生技公司執行中之體細胞治療人體試驗，在硬體

相關設施之規劃、建置、驗證與維持等方面，已和澳洲的水準相當，但在人員與實驗室管理方面，仍有許多可以改進的空間。

四、心得與建議

本次 2008 年第 15 屆 PIC/S 血液及組織專家圈研習，係由澳洲治療產品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)主辦，共有來加拿大衛生部(Health Canada)、丹麥醫藥品管理局 (Danish Medicines Agency, Denmark)、芬蘭醫藥品國家管理局 (National Agency for Medicines, Finland)、法國健康產品安全局 (France Agency for the Safety of Health Products, AFSSAPS, France)、德國漢諾威 GMP 查核機構、匈牙利藥物國家研究所 (National Institute of Pharmacy, Hungary)、荷蘭健康保護稽查局 (Health Care Inspectorate, Netherlands)、挪威醫藥管理局 (Norwegian Medicines Agency, Norway)、波蘭藥物稽查局 (Main Pharmaceutical Inspectorate, Poland)、葡萄牙國家醫藥品與健康產品局 (National Authority of Medicines and Health Products, INFARMED, Portugal)、新加坡健康科學局 (Health Sciences Authority, HAS, Singapore)、西班牙醫藥品與健保產品局 (Spanish Agency of Medicines and Health Care Products, Spain)、瑞典醫藥品管理局 (Medical Product Agency, Sweden)、瑞士藥品管理局 (Swiss Agency for Therapeutic Products, Swissmedic, Switzerland)、英國醫藥品與健保產品管理局 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA, United Kingdom) 等 PIS/S 會員國之資深查核員與會，此外亦有我國及韓國食品藥物管理局 (Korea Food and Drug Administration, KFDA, Korea)、日本獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA, Japan)、紐西蘭

衛生部稽查部門 Medsafe (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority, Medsafe, New Zealand)、自巴西國家衛生監視局 (National Health Surveillance Agency, Brazil) 等非會員國 GMP 部門資深查核人員與會，最終目標皆在能早日加入此國際組織，以提升國內生技製藥產業達到國際水準。

因 PIC/S 的成立，係為推動製藥工業優良製造規範以提升藥品品質與安全，並透過相互認可等方式達成管理之國際整合，因此其會員國內之稽查主力，多以具藥學專長的查核員擔綱。然而，面對細胞治療、基因治療與組織工程產品等尖端治療醫藥產品的生產管理，PIC/S 的 GMP 規範也必須新增血液、人體組織、細胞等新興領域的管理要求，在本次研習中更可見丹麥、荷蘭、法國等歐洲會員國之資深查核員不斷呼籲，必須將 GMP 查核體系納入醫學技術 (medical technology) 專業領域的人力資源，更需針對現有藥學領域的 GMP 查核員，加強醫學、細胞學、組織學、血液學及免疫學等領域的在職訓練，並透過制定查核與管理指引的方式，尋求會員國間的 GMP 查核一致性標準。

而參加此研習，觀察到各會員國之資深查核員在作案例演練檢討時，皆非常著重主管機關 (如澳洲 TGA、法國 AFSSAPS、英國 MHRA 等) 對主導查核員的法律授權，使查核員在稽核現場發現關鍵性重大缺失後，擁有立即下令中止生產、產品下架回收、甚至收回許可等強制性行動。而在與澳洲 TGA 資深主導查核員 Tony Gould 溝通後，其更明確表示我國先前申請加入 PIC/S，在接受評鑑後未能通過的主因，即在於現行我國藥政管理體系，尚無立法直接賦予 GMP 查

核員，此種直接執法的權利。

參與此次研習完成學習，並和各國查核員交流後，提出以下數點建議，供衛生署及未來 TFDA 新興生醫產品製造廠查核系統參考：

- 一、儘速規劃我國細胞治療、基因治療與組織工程等新興生醫產品製造廠查核體系，並確立採行新興生醫產品 GMP 與人體器官保存庫 GTP 雙軌體系，以供國內生醫產業遵循發展。
- 二、加速國內 GMP 稽查體系之法制化程序，並落實查核員之稽查權利，以提升 GMP 查核的實質成效，改善製藥工廠品質，更有助於縮短我國加入 PIC/S 國際組織的時程。
- 三、強化現行 GMP 查核員在醫學領域的在職訓練，協調現行 GTP、GMP 兩套獨立查核系統之資源交流，以因應 TFDA 整合後整體製造廠管理與實驗室驗證體系的整合。
- 四、持續派員參與 PIC/S 血液暨組織專家圈研習活動，以維持溝通與國際交流管道，並透過國際友人即時接獲新興生醫產品管理或不良反應事件最新訊息，以確保國人用藥安全。