

出國報告（出國類別：研究）

## 參加 EMA GMP for ATMPs 訓練課程

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：傅淑卿科長

派赴國家：英國

出國期間：107年9月26日至9月30日

報告日期：107年12月19日

## 摘要

歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, 簡稱 EMA) 負責歐洲聯盟 (European Union, 簡稱 EU 或歐盟) 藥品上市前的審查與科學評估、上市後的監督和安全監測, 該單位成立於 1995 年, 目的是在協調會員國間國家級的藥物審查與檢驗單位, 以節省新藥在引進歐洲的過程中, 各會員國間重複審查、檢驗所耗費的人物力資源, 並消彌在新藥引進過程中, 各國的保護政策。

本次訓練主題 GMP for ATMPs Training, 是因應 Advanced Therapy Medicinal Products (簡稱 ATMPs) 專用 GMP 規範「Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products」於 106 年 11 月 22 日經歐洲議會採認 (Adoption) 並於 107 年 5 月 22 日正式生效 (Operation), 特於 107 年 9 月 27 日至 9 月 28 日在英國倫敦的 EMA 舉辦本次訓練, 共計約 60 名來自各國 (以歐盟為主) 之 GMP 稽查員參與, 除了介紹與討論 GMP for ATMPs 以外, 亦由有實際稽查 ATMPs 製造廠的稽查員分享其經驗並進行交流; 另, 由於 EMA 亦為國際醫藥品稽查協約組織 (The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 簡稱 PIC/S) 的合作夥伴, 故除了我國以外, 亦有來自香港及日本之 GMP 稽查員參加。

藉由參加本次訓練課程, 除了可以了解 ATMPs 在歐盟的最新上市狀況以外, 亦可掌握 EMA GMP for ATMPs 的實施狀況與稽查經驗, 並將所得資訊用於建立我國 ATMPs 製造廠 GMP 查核相關的管理制度, 並內化為我國稽查單位之知識與查核能量, 使用與國際一致的稽查標準查核 ATMPs 製造廠, 維護國人用藥品質與可近性。

關鍵字: 歐洲藥品管理局、EMA、GMP、再生醫療製劑、ATMPs

# 目次

壹、目的.....	1
貳、過程.....	2
一、    行程.....	2
二、    訓練課程.....	2
三、    歐洲聯盟與歐洲藥品管理局之簡介.....	3
參、訓練課程內容重點摘要 .....	6
肆、心得及建議 .....	13
附件（訓練課程之議程） .....	15

## 壹、目的

歐洲聯盟（European Union，簡稱 EU）是一個融合不同政府、超越國家性質的政體組織，現有成員 28 國，總部位於比利時布魯塞爾；歐盟的主要機構有歐洲議會（European Parliament）、歐盟理事會（European Council）、部長理事會（Council of the European Union）及歐盟執委會（European Commission）等；而在藥物管理方面，為協調會員國間國家級的藥物審查與檢驗單位，以節省新藥在引進歐洲的過程中，設立歐洲藥品管理局（European Medicines Agency，簡稱 EMA）負責歐盟藥品上市前的審查與科學評估、上市後的監督和安全監測。

EMA 為了讓 Advanced Therapy Medicinal Products（簡稱 ATMPs）的製造廠在 GMP 法規有所依循，制訂 ATMPs 專用 GMP 規範「Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products」，該指引於 106 年 11 月 22 日經歐洲議會採認（Adoption）並於 107 年 5 月 22 日正式生效（Operation），基於訓練歐盟各國的稽查員並瞭解使用該指引的情形，特舉辦本次訓練，共計約 60 名來自各國（以歐盟為主）之 GMP 稽查員參與，訓練課程主題包括 ATMPs 之簡介、製造廠房設計與技術、起始原物料及品管等，亦討論 ATMPs 對放行人員與主管機關之挑戰；鑒於我國正在進行再生醫療製劑管理條例之制訂，草案中要求再生醫療製劑的製造廠須符合再生醫療製劑優良準則，為了解歐盟 ATMPs 專用 GMP 規範之意旨與其各衛生主管機關實際運用情形，故派員前往參加訓練課程，汲取經驗以作為我國建置管理制度與制訂再生醫療製劑優良準則之參考。

## 貳、過程

### 一、行程

出國人員經奉派於 107 年 9 月 26 日起程赴英國倫敦，參加「GMP for ATMPs Training」訓練課程，於同年 9 月 30 日返抵國門；訓練課程由 EMA 於其位於倫敦的辦公室（30 Churchill Place, Canary Wharf）舉辦，行程與工作紀要如下表：

日期	行程
107 年 9 月 26 日	啟程至英國倫敦
107 年 9 月 27 日	EMA GMP for ATMPs Training 第一天課程
107 年 9 月 28 日	EMA GMP for ATMPs Training 第二天課程
107 年 9 月 29-30 日	返程

### 二、訓練課程

EMA 因應 ATMPs 專用 GMP 規範「Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products」於 106 年 11 月 22 日經歐洲議會採認（Adoption）並於 107 年 5 月 22 日正式生效（Operation），特舉辦本次訓練，共計約 60 名來自各國（以歐盟為主）之 GMP 稽查員參與；另，由於 EMA 亦為國際醫藥品稽查協約組織（The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 簡稱 PIC/S）的合作夥伴，故除了我國（出席 1 名）以外，亦有來自香港（出席 1 名）及日本（出席 2 名）之 GMP 稽查員參加。訓練課程之議程詳如附件，講師來自 EMA 與歐盟各國經驗豐富之 GMP 稽查員。



### 三、歐洲聯盟與歐洲藥品管理局之簡介

歐盟是一個融合不同政府、超越國家性質的政體組織，現有成員 28 國，起源於由法國、德國、義大利、荷蘭、比利時及盧森堡在 1952 年 7 月成立的歐洲煤鋼共同體，之後在 1958 年 1 月由該 6 國成立歐洲經濟共同體（EEC）和歐洲原子能共同體（Euratom），其後半世紀經歷多次擴大（如下圖）並於 1992 年 2 月將共同體改名為「歐洲聯盟」，總部位於比利時布魯塞爾；歐盟的主要機構與負責事務如下表，另有歐盟法院、歐盟審計院、歐盟對外事務部、歐盟經社委員會、歐盟區域委員會以及歐洲中央銀行等機構或單位。

主要機構	負責事務
歐洲議會 (European Parliament)	1. 決定立法議程及重要決策 2. 設有 22 個委員會(包括 2 個次級委員會)
歐盟理事會 (European Council)	決策機構，負責制定大政方針，通常每半年舉行兩次例會
部長理事會 (Council of the European Union)	1. 負責日常決策 2. 與歐洲議會共享立法權
歐盟執委會 (European Commission)	1. 負責監督會員國對條約及法令之執行，向歐盟理事會、部長理事會和歐洲議會提出報告和立法動議 2. 處理歐盟日常事務 3. 負責歐盟對外經貿談判、發展及援外等



EMA 成立於 84 年，目的是在協調會員國間國家級的藥物審查 與檢驗單位，以節省新藥在引進歐洲的過程中，各會員國間重複審查、檢驗所耗費的人物力資源，並消彌在新藥引進過程中，各國家的保護政策；EMA 負責歐盟藥品上市前的審查與科學評估、上市後的監督和安全監測（在 2004 年以前稱為歐洲藥物檢驗局 European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 簡稱 EMEA）。EMA 由獨立的管理委員會管理，其日常運營在執行董事監督（Executive Director）下由位於倫敦的員工執行（因應英國脫歐，已規劃將總部遷移至荷蘭阿姆斯特丹）；EMA 是一個透過網絡（networking）運作的組織，其活動涉及來自歐洲各地的數千名（3000~4000 餘名）專家，這些專家組成 7 個科學委員會（Scientific Committees, 如下表）及若干工作小組（working parties）等，以對藥品從早期開發、上市許可及上市後的安全監控進行生命週期的評估與監督管理。

科學委員會	負責事務
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)	負責 centralised procedure 人用藥品之審查評估
Committee for Medicinal Products Veterinary Use (CVMP)	負責 centralised procedure 動物用藥品之審查評估
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)	負責評估和監測人類藥物的安全性
Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)	負責罕見藥品認定
Committee for Herbal Medicinal Products (HMPC)	負責草藥原料及製劑之審查評估
Committee for Advanced Therapies (CAT)	負責評估先進治療藥品 (ATMPs) 的品質、安全性和有效性，並遵循該領域的科學發展
Paediatric Committee (PDCO)	通過提供科學專業知識和確定兒科需求來支持在歐盟開發此類藥物

## 參、訓練課程內容重點摘要

### 一、第一天訓練課程（107年9月27日）

#### （一）General introduction on ATMPs

EMA 管理 ATMPs 的法規依據為歐洲議會及理事會於 96 年 11 月 13 日公布之 Regulation (EC) 1394/2007，依其 Chapter 1 Article 2 的定義，ATMPs 包括基因治療藥品 Gene therapy medicinal product、體細胞治療藥品 Somatic cell therapy medicinal product（詳細說明均可見 Directive 2001/83/EC 附則 I Part IV）及組織工程產品 Tissue engineered product（詳細說明可見 Regulation (EC) 1394/2007 Chapter 1 Article 2 之 1(b)）。

歐盟之一般性法律包括 Regulation 與 Directive 兩種；其中，Regulation 立法後則即成為每個成員國法律的一部分，各國必需照其內容執行，不需經成員國轉換立法之程序，即具直接實施之效力；Directive 只明訂需達成的目標，不限制成員國達成目標的方法，須成員國立法轉換成各國之法律才能實際執行

來自 EMA 之講師 Patrick Celis，說明基因治療藥品係指透過 DNA 或 RNA 的修飾用於癌症治療、遺傳性疾病治療及組織再生（例如失去視力之治療）；細胞治療藥品用途則舉例如下：治療免疫疾病、軟骨缺損、皮膚置換、帕金森症、阿茲海默症及癌症免疫治療等，並分享已在歐洲上市之資訊如下表，目前共有 13 個 ATMPs 在歐盟取得上市許可，包括 7 個基因治療、4 個細胞治療及 2 個組織工程產品，講師分享其中 4 個產品於上市後，因許可證持有者基於商業考量自行撤銷或暫停許可證。

產品名稱（上市年分） [上市後藥證現況]	細胞來源/治療疾病
<b>Gene therapy medicinal products</b>	
Glybera (2013) [Withdraw in 2017]	✧ Working cell bank & working viral seed stock ✧ Treatment of lipoprotein lipase deficiency
Imlygic (2015)	✧ Cell line ✧ Treatment of Melanoma
Zalmoxis (2016)	✧ Allogeneic T cells genetically modified ✧ Graft vs Host Disease
Strimvelis (2016)	✧ Cell line ✧ Treatment of patients with severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase

產品名稱 (上市年分) [上市後藥證現況]	細胞來源/治療疾病
	deficiency (ADA-SCID)
Luxturna (2018)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✧ Cell line</li> <li>✧ Optic Atrophy, Hereditary, Leber; Retinitis Pigmentosa</li> </ul>
Yescarta (2018)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✧ Autologous apheresis material for lymphocytes</li> <li>✧ Lymphoma, Follicular; Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse</li> </ul>
Kymriah (2018)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✧ Autologous white blood cells</li> <li>✧ Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse</li> </ul>
<b>Somatic cell therapy medicinal product</b>	
Chondrocelect (2009) [Withdraw in 2016]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✧ Autologous cartilage cells expanded ex vivo</li> <li>✧ Treatment of Cartilage Diseases</li> </ul>
MACI (2012) [Suspended in 2014]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✧ Autologous cultured chondrocytes</li> <li>✧ Fractures, Cartilage</li> <li>✧ medical device + ATMP → combined ATMP</li> </ul>
Provenge (2013) [Withdraw in 2015]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✧ Patient's own peripheral blood cells (autologous)</li> <li>✧ Treatment of asymptomatic or minimally symptomatic metastatic (non-visceral) castrate resistant prostate cancer</li> </ul>
Alofisel (2018)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✧ Stem cells extracted from adipose tissue (allogeneic)</li> <li>✧ Treatment of complex perianal fistulas</li> </ul>
<b>Tissue engineered product</b>	
Holoclar (2015)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✧ Autologous human corneal epithelial cells</li> <li>✧ Treatment of adult patients with moderate to severe limbal stem cell deficiency unilateral or bilateral, due to physical or chemical ocular burns</li> </ul>
Spherox (2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✧ Autologous matrix-associated chondrocytes</li> <li>✧ Cartilage Diseases</li> </ul>

EMA 的 Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines 係依據 Directive 2003/94/EC(人用藥品)及 91/412/EC(動物用藥品)制訂而來，包括：

- ✧ Part I - Basic Requirements for Medicinal Products (製劑)
- ✧ Part II - Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials (原料藥)

- ✧ Part III - GMP related documents( 例如 Site Master File 架構、API written confirmation 範例等文件)
- ✧ Part IV - Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products ( 再生醫療製劑)
- ✧ 19 篇附則

其中再生醫療製劑專用的 Part IV 甫於 106 年 11 月 22 日經歐洲議會採認 (Adoption) 並於 107 年 5 月 22 日正式生效 (Operation)，該指引導入全新的 Risk-based approach (RBA) 的概念，係透過辨識臨床使用 ATMPs 之各種風險 (例如不須要的免疫原性、形成腫瘤及治療失敗等) 及與 ATMPs 產品之品質、安全性和有效性相關的固有風險因子 (例如細胞來源、細胞增殖/分化能力及病毒複製能力等)，實施適當的管制措施以確保產品之品質，其分析方法可參考「Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products」(連結：[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/03/WC500139748.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139748.pdf))。

EMA 已定調 ATMPs 產品不須經官方批次放行 (Official Batch Release)；另，如何進行後市場調查尚在研究中。

## (二) Manufacturing of ATMPs: Factory design and evolving technologies

由比利時官方 Federal Agency for Medicines and Health Products (簡稱 FAMHP) 的 GMP 稽查員 Jean Luc Golnez 分享，說明自體與異體用 ATMPs 在批次、追蹤追溯與批次一致性方面的差異，整理如下表。

	自體	異體
批次	一個病人一批	一個細胞株可以生產數批
追蹤追溯	重點為預防混雜	著重在調查與回顧
批次一致性	批次製造之一致性變化大，避免將規格設太窄	批次製造之一致性較容易達到

講者亦就其親身經驗說明，無菌生產區需有壓差控制並配置 PAL (Personnel Air Lock) 與 MAL (Material Air Lock)，但在學術單位不易符合；而場所設計導向通常是以多套作業室為主，以符合多批生產之需

求；另，製造 Viral Vector 時應有獨立生產區與儲存區域，若涉及基因改造並須遵循基因改造的相關規範，例如應有負壓梯度並就濺灑與廢棄物進行管理。

主要的無菌操作區域，以配置 Isolator 或以潔淨度 B 級區域保護的無菌操作台為主，惟，鑒於 ATMPs 特性，培養箱為生產所不可或缺的，將培養箱設置於 B 級區有不易維持潔淨度之疑慮，講者分享可將培養箱設計為穿牆式以減少培養箱運作時釋放之微粒。

### (三) Starting materials and raw materials

由西班牙 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (簡稱 AEMPS) 的 GMP 稽查員 Marta de Vicente 分享，主要說明 Part IV - Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products 第 7 節 Starting and raw materials 的內容，與一般 GMP 最大的不同是不符合規格的原料經評估亦有可能投產；另說明該國 Hospital exemption 用的 ATMPs 產品製造場所經 GMP 查核通過後，僅依製程發給 GMP Certificate，但領有 ATMPs 產品許可證的製造或輸入者則會依製程發給製造或輸入許可 (Manufacturing/Importation Authorisation) 與 GMP Certificate。

### (四) Quality Control for ATMPs

由芬蘭 Finnish Medicines Agency (簡稱 FIMEA) 的 GMP 稽查員 Puranen Pirkko 分享，說明在 Part IV - Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products 中涉及品管的章節有 4.5. Quality control areas、10.32 (iii) Validated analytical methods to be used、12. Quality control (含 12.1. General principles、12.2. Sampling、12.2.1. General principles、12.2.2. Retention of samples、12.3. Testing 及 12.4. On-going stability programme)。

說明 ATMPs 產品的特別之處在於它的起始原料來自高風險的動物或人類，所以在測試方面具有挑戰性，加以 ATMPs 產品易於變性且量少，所以保存期限短，造成無菌試驗之挑戰，且有些產品會與醫療器材結合亦增加檢驗之難度；ATMPs 產品的檢驗方法可以概分為兩類，一個

是攸關安全性的（例如無菌試驗、捐贈者檢驗），另一個則是攸關有效性的（例如效價試驗、細胞存活性檢驗）；另，ATMPs 產品還有一個特別之處，就是有時需要非常特殊的檢驗方法，可能僅少數實驗室才有能力檢驗，甚至造成需送到別的國家進行檢驗，此時，運送條件就很重要，而運送相關的缺失是稽查結果最常見的。

#### （五）ATMPs: The Impact on QPs and Agencies regarding Batch Release

講者 Thurloch O’Criodain 服務於 TOC Consulting，分享鑒於 ATMPs 產品的原物料特殊性、製程相關知識高度專業、放行時效倉促（甚至可能檢驗尚未全部完成即須放行）及延遲放行對病人的衝擊等議題，造成放行此類產品對 Qualified Person（簡稱 QP）而言是一個很大的挑戰，一般而言當無菌試驗失敗時當然可以不放行，而除此之外，若在有 OOS 的情形下（例如細胞液顏色微粉、細胞數不夠、DMSO 稍微超過規格等）可以與法規管理單位、主治醫師討論後考慮放行，但不核發檢驗成績書之方式因應，且須搭配適當的放行後因應措施。

#### （六）Case study – 1: GMP inspections at ATMP manufacturing sites: recurrent deficiencies

義大利 Italian Medicines Agency（簡稱 AIFA）的 GMP 稽查員 Simona Russo 說明 AIFA 目前核准 19 個 ATMPs 的製造廠，其中 6 個為藥廠、13 個為醫院或研究單位，3 個為已商業化產品之製造場所（包括 Holoclar、Strimvelis 及 Zalmoxis）、16 個為臨床試驗用產品之製造場所（包括 5 個 Hospital exemption 生產）。

統計 91 到 107 年間稽查 ATMPs 製造廠共 28 廠 80 次，總計發現 1173 個缺失（最少 2 個、最多 41 個），其中 Critical 7 個，Major 614 個、Other 552 個。另，依原本 GMP Part I 及附則的章節回顧 2010 至 2018 年間 ATMPs 製造廠例行性稽查的報告（16 家廠、41 份稽查報告），分析重複發生的缺失，結果以附則 1 最多，其次為文件，再其次為設施設備；附則 1 中重複發生的缺失又以製程最多（無菌製程確效及原物料流向）、其次環境監控、再其次為潔淨室驗證與管理；再依 GMP Part IV 回顧 106 年 11 月 22 日至 107 年 9 月間的 6 份稽查報告，結果缺失以文件最多，

其次為設施，再其次為驗證與確效、人事。

## 二、 第二天訓練課程（107 年 9 月 28 日）

### （一） Risk based approach vs Quality Risk Management: Offering controlled flexibility

Part IV - Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products 的第二章 Risk-based approach( 簡稱 RBA) 共 54 項條文，主要分為 2.1. Introduction、2.2 Application of the risk-based approach by ATMP manufacturers 及 2.3 Examples of the application of the risk-based approach 三個部分。講者比利時官方 FAMHP 的 GMP 稽查員 Jean Luc Golnez 說明基於科學合理減輕相關措施是 RBA 發展的關鍵，例如第 2.3.2 項條文，說明放行給患者使用時，通常還沒有完成無菌試驗，所以應有相關措施因應，包括加強中間製程管控及於中間步驟即實施無菌試驗，並應於申請查登時註明。

### （二） Management of ATMPs by NCA's

芬蘭 FIMEA 的 GMP 稽查員 Pirkko Puranen 分享，Eudra GMP 的格式需要因應 Part IV - Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products 的實施而更新；並提出一些需討論的問題，例如：

- ✧ ATMPs 產品的某些步驟或實驗委外，該受託者是應該符合 EU GMP 的 Part I/II?還是 Part IV?
- ✧ 依 Part IV 查核通過取得製造許可與 GMP 證書之業者，可以接受非 ATMPs 產品的委託?
- ✧ Hospital exemption 係由各國查核與管理，若依 Part IV 查核通過的 Hospital exemption 製造業者可以核發 Eudra GMP 證書?
- ✧ 如果 ATMPs 產品的最終生產步驟在使用點進行，應如何在製造許可與 GMP 證書中進行描述？是否應將使用點列表作為製造許可與 GMP 證書的一部分?而該表如何保持最新將成為挑戰，或是業者應負責在 GMP 檢查期間提供最新的清單?

講者最後說明相關管理單位的合作很重要，包括 GMP 稽查單位、審查單位、檢驗單位、醫療器材管理單位及基因改造管理單位等。

### (三) Inspection preparation on ATMPs

奧地利官方 Austrian Federal Office for Safety in Health Care (簡稱 BASG) 的審查員 (Assessor 或 Reviewer) Ilona Reischl 分享他的個人體會：ATMPs 所面對的挑戰 (Challenges) 與問題 (Issues) 並不特別，但特別的是，這些挑戰與問題會組合在一起出現。

就 ATMPs 的稽查準備，講者說明基於 ATMPs 的特殊性，稽查時可考慮由審查員陪同，並期望審查員對稽查有初步了解，但整個稽查過程還是由稽查員 (Inspector) 主導，亦建議 ATMPs 的審查員與稽查員間應定期互相交流資訊、參與彼此的訓練；至於審查員在稽查時可以協助之處，講者舉例如下：檢視訓練文件，協助了解廠內是否維持科學上的最新技術？是否有考量到所有相關的風險？另，亦可透過提問來測試員工的知識。

此外，講者建議稽查後應將經驗分享給單位內其他稽查員與審查員，如此一來審查員在審下一個案件時，就知道哪些資訊可以提供給稽查員參考。

### (四) Case study – 2: Difficulties and approaches of a comprehensive assessment of an ATMP application

奧地利官方 BASG 的審查員 Ilona Reischl 說明審查 ATMPs 申請案的挑戰在於審查員本身對該類產品的經驗與了解深度、送審文件品質、來自申請者的壓力、品質/臨床前/臨床數據的複雜性及在其他國家核准的狀態等；另，講者建議在審查 ATMPs 申請案時，審查員若發現送件資料不佳、細胞或組織採集與來源之說明缺少或不足、缺少臨床試驗用批次的相關詳細資料 (例如檢驗成績書)、對提出的問題回復慢或公司代表未掌握狀況時應知會稽查員，以進一步了解製造廠的狀況與評估有無進一步處理之必要。

## 肆、心得及建議

ATMPs 是近年蓬勃發展的新興醫藥領域，尤其是針對醫療有迫切需求（Unmet Medical Need）的疾病治療，而且行政院為打造臺灣成為亞太生技醫藥產業重鎮，戮力推動「生醫產業創新推動方案」，以建構完善的生技產業生態體系，並加速生醫產業創新及優化產業結構；另，依據 2017 年及 2018 年全國生技產業策略諮議委員會議（BTC）的結論，衛生福利部及其所屬相關單位應配合加速推動再生醫療法規，健全法規管理環境，加強產業溝通，促進生技產業發展。

鑒於歐盟之 ATMPs 專用 GMP 規範「Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products」甫於 107 年 5 月 22 日正式生效，各國 GMP 稽查員面對這個新規範，尚在適應期，尤其是規範提出的新概念 Risk-Based Approach（RBA），其合理性的判斷原則，普遍還無法達成具體的共識，本次出席研習課程之建議如下：

### 一、編列經費持續派員參加 ATMPs 相關的訓練與會議

由於 ATMPs 對全球各國衛生主管機關的 GMP 稽查員而言，是新穎的藥品與先進的製造技術，稽查員在經驗方面較為薄弱，加諸病人用藥的迫切需求，如何配合查驗登記申請案以讓產品順利上市是巨大的挑戰，因此各國衛生主管機關間的緊密合作勢在必行，且亦須與學術界、研究界及產業界維持互動以汲取其發展方向並同步訓練稽查員，是以編列足夠經費持續派員參加 ATMPs 相關的訓練與會議是不可或缺的，例如 PIC/S 辦理的 GMP 會議/研討會/訓練、International Society for Cell and Gene Therapy（ISCT）及 Asian Cellular Therapy Organization（ACTO）主辦的會議或研討會等；另，鑒於此一全新的藥品，派員訓練時建議同時派 2 人參與以增加種子數並加速稽查員的養成。

### 二、初期的 ATMPs 製造廠 GMP 檢查申請案建議以聯合或實地查廠為原則

國內 ATMPs 製劑都尚在研發或臨床試驗階段，而國外已有 ATMPs 製劑上市，若這些製劑欲在我國申請查驗登記以取得許可證時，其製造廠亦須取得本署核發之 GMP 核備函，雖然本署自 102 年 1 月 1 日起成為 PIC/S

會員後，依據風險原則，針對國外製藥廠之 GMP 檢查採雙規制，亦即 PIC/S 會員國境內的製藥廠可以自行決定申請書面審查或實地查廠，而非 PIC/S 會員國境內的製藥廠新申請案僅能申請實地查廠，但是鑒於 ATMPs 產品的特殊性與新穎性，建議初期的 ATMPs 製造廠 GMP 檢查申請案以實地查廠為主，若可行的話，亦可配合當地國主管機關的稽查安排，以聯合稽查形式進行，把握機會與其稽查員深入交流經驗，以利建立與國際一致的稽查標準與管理制度，維護國人用藥的品質與可近性



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

3<sup>rd</sup> September 2018

## Draft agenda – GMP for ATMPs training 27<sup>th</sup> – 28<sup>th</sup> September 2018 – Room 3A

Working language: **English**, Modality: **Face-to-face**

Day 1: 27 September 2018		
Chair: Brendan Cuddy		
		Speakers
09:00 – 09:30	<b>Registration</b>	
09:30 – 09:40	<b>Welcome to participants from EMA, domestic and safety points</b>	Roberto Conocchia, EMA
09:40 – 10:00	<b>Introduction to the training course</b>	Brendan Cuddy, EMA
<b>Session 1</b>	<b>General introduction on ATMPs</b>	Patrick Celis, EMA
10:00 – 10:45		
<b>Session 2</b>	<b>Manufacturing of ATMPs: factory design and evolving technologies</b>	Jean Luc Golnez
10:45 – 11:30		
11:30 – 11:55	<b>Break</b>	
<b>Session 3</b>	<b>Starting materials and raw materials</b>	Marta de Vicente
11:55 – 12:40		
<b>Session 4</b>	<b>Questions and comments</b>	Panel of speaker and Chair
12:40 – 13:10		
13:10 – 14:00	<b>Lunch break</b>	
<b>Session 5</b>	<b>Quality Control for ATMPs</b>	Puranen Pirkko
14:00 – 14:40		

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 5EU • United Kingdom  
**Telephone** +44 (0)20 3660 6000 **Facsimile** +44 (0)20 3660 5555  
**Send a question via our website** [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)

An agency of the European Union



© European Medicines Agency, 2018. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

<b>Day 1: 27 September 2018</b>		
<b>Chair: Brendan Cuddy</b>		
<b>Session 6</b> 14:40 - 15:20	<b>ATMPs: The Impact on QPs and Agencies regarding Batch Release</b>	Thurloch O'Cioldain
15:20 - 15:50	<b>Break</b>	
<b>Session 7</b> 15:50 - 16:15	<b>Case study – 1: GMP inspections at ATMP manufacturing sites: recurrent deficiencies</b>	Simona Russo
<b>Session 8</b> 16:15 - 16:30	<b>Questions and comments</b>	Panel of speaker and Chair

<b>Day 2: 28 September 2018</b>		
<b>Chair: Brendan Cuddy</b>		
		<b>Speakers</b>
09:00 - 09:15	<b>Welcome to day 2</b>	Brendan Cuddy, EMA
<b>Session 9</b> 09:15 - 10:15	<b>Risk based approach vs Quality Risk Management: offering controlled flexibility</b>	Jean-Luc Golnez
<b>Session 10</b> 10:15 - 11:10	<b>Management of ATMPs by NCA's</b>	Puranen Pirkko
11:10 - 11:30	<b>Break</b>	
<b>Session 11</b> 11:30 - 12:30	<b>Inspection preparation on ATMPs</b> Role of the assessors, as an accompanying expert during an ATMP inspection	Ilona Reischl
12:30 - 13:15	<b>Lunch break</b>	
<b>Session 12</b> 13:15 - 14:05	<b>Case study – 2: Difficulties and approaches of a comprehensive assessment of an ATMP application</b>	Ilona Reischl
<b>Session 13</b> 14:05 - 14:45	<b>Panel Question and Answer session</b> Ask the working group any questions (ask in person or submit beforehand) or share any other experiences you have.	Panel of speakers and Chair
14:45 - 15:00	<b>Conclusions and closure of Day 2</b>	Brendan Cuddy, EMA