

出國報告（出國類別：開會）

## 參加第25屆PIC/S血液、組織、細胞 及再生醫療製劑專家圈會議

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

王品蓉副稽查員

周思丞副稽查員

派赴國家：印尼

出國期間：108 年10月7日至10月11日

報告日期：108 年 12 月 31 日

## 摘要

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）由來自全球各國之官方藥品 GMP 稽查權責機關所組成，現有 52 個會員分屬 49 個國家。PIC/S 組織致力於推動藥品 GMP 法規標準國際協和、稽查品質一致化，並為持續引領前述宗旨而依不同主題或專業領域設立專家圈（Expert Circles），且設有專家圈次委員會（Sub-Committee on Expert Circles，簡稱 SCEC）督促專家圈之活動與定期會議，以促進各國稽查人員 GMP 法規新知與醫藥品發展現況之更新及稽查實務經驗之交流。

本次「第 25 屆血液、組織、細胞及再生醫療製劑專家圈會議(25<sup>th</sup> PIC/S Expert Circle Meeting on Human Blood, Tissues, Cells & Advanced Therapies Medicinal Products (ATMPs))」於 108 年 10 月 8 日至 10 日在印尼雅加達舉辦，內容包含血液成分、血漿衍生物及細胞與組織之探討、重點關注再生醫療製劑相關議題、更新 PIC/S 組織針對血液機構指引與 GMP 指引附則 2 之修訂進度、血液機構與再生醫療製劑之稽查經驗分享及再生醫療製劑之背景知識與其研究發展概況討論。

藉由參加本次專家圈會議，除了解各會員國在血液、組織、細胞及再生醫療製劑之管理制度與發展趨勢外，亦可即時掌握國際法規現況，並將之運用於精進我國人體器官保存庫、血液機構及再生醫療製劑現有之管理制度，且能於執行查核時學以致用，將國際一致之稽查標準應用於稽查任務，確保我國管理機制與國際接軌。另，藉由會上與他國衛生官員之交流活動，可持續維持我國與他國良好之溝通管道與友善關係。

關鍵字: PIC/S、血液、組織、細胞、再生醫療製劑、專家圈

# 目次

|   |    |
|---|----|
| 壹、 目的.....                                | 1  |
| 貳、 過程.....                                | 1  |
| 一、 行程.....                                | 1  |
| 二、 第 25 屆 PIC/S 血液、組織、細胞及再生醫療製劑專家圈會議..... | 2  |
| (一) 承辦單位.....                             | 2  |
| (二) 與會人員.....                             | 2  |
| (三) 會議議程.....                             | 3  |
| 參、 會議內容重點摘要 .....                         | 7  |
| 一、 血液、組織、細胞及再生醫療製劑之法規修訂與工作進度更新....        | 7  |
| (一) 血液、組織、細胞及再生醫療製劑專家圈之任務更新.....          | 7  |
| (二) 血液相關指引之修訂與更新.....                     | 7  |
| (三) PIC/S GMP 指引附則 2 之修訂與更新 .....         | 8  |
| 二、 血液、組織、細胞及再生醫療製劑之管理.....                | 8  |
| (一) ATMPs 之 SMF 撰寫重點.....                 | 8  |
| (二) ATMPs 之特性與品質管制要求.....                 | 8  |
| (三) 歐盟已上市之基因治療製劑介紹.....                   | 9  |
| (四) 血液與 ATMPs 之特殊放行比較.....                | 9  |
| (五) 自願無償捐血議題.....                         | 9  |
| (六) 新加坡血液與血液成分之供應規範.....                  | 10 |
| (七) WHO 促進血液製品品質、安全與有效之行動架構 .....         | 10 |
| 三、 WORKSHOP 專題討論 .....                    | 11 |
| (一) 組織與細胞捐贈之資料完整性追蹤.....                  | 11 |
| (二) ATMPs 製造廠之影片模擬查核.....                 | 11 |
| (三) 血液機構查核常見缺失之缺失等級判定.....                | 12 |
| 四、 血液、組織、細胞及再生醫療製劑之研發與生產實務.....           | 12 |
| (一) 病毒載體製造之考量.....                        | 12 |
| (二) 新加坡 Tessa 公司之病毒特異性 T 細胞技術 .....       | 13 |
| (三) 德國 Werum 公司之電腦化系統.....                | 13 |
| (四) CAR-T 製劑起始原料之取得.....                  | 14 |
| (五) 美國 CSL 血液製劑之製造策略 .....                | 14 |

|     |                             |    |
|-----|-----------------------------|----|
| (六) | ATMPs 於醫療機構相關作業所面臨之問題.....  | 14 |
| (七) | 病毒載體與基因治療製劑之思維.....         | 15 |
| 五、  | 血液、組織、細胞及再生醫療製劑之查核經驗分享..... | 15 |
| (一) | 英國 MHRA 之 ATMPs 查核經驗分享..... | 15 |
| (二) | 美國 FDA 之 ATMPs 查核經驗分享.....  | 16 |
| 肆、  | 心得及建議 .....                 | 17 |

## 壹、目的

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）成立於 1995 年，由來自全球各國之官方藥品 GMP 稽查權責機關所組成，現有 52 個會員分屬 49 個國家。PIC/S 組織致力於推動藥品 GMP 法規標準國際協和、稽查品質一致化，並為持續引領前述宗旨而依不同主題或專業領域設立專家圈（Expert Circles），負責研修 PIC/S GMP Guide 及稽查備忘錄等文件，且設有專家圈次委員會（Sub-Committee on Expert Circles，簡稱 SCEC）督促專家圈之活動與定期會議，以促進各國稽查人員 GMP 法規新知與醫藥品發展現況之更新及稽查實務經驗之交流。

本次「第 25 屆血液、組織、細胞及再生醫療製劑專家圈會議(25<sup>th</sup> PIC/S Expert Circle Meeting on Human Blood, Tissues, Cells & Advanced Therapies Medicinal Products (ATMPs))」於 108 年 10 月 8 日至 10 日在印尼雅加達舉辦，會議主題為「如何稽查血液、組織、細胞及再生醫療製劑（How to conduct inspections of Human, Blood, Tissues, Cells and ATMPs）」，內容包含血液成分、血漿衍生物及細胞與組織之探討，並重點關注再生醫療製劑相關議題，同時更新 PIC/S 組織針對血液機構指引與 GMP 指引附則 2 之修訂進度，此外，會上亦邀請稽查人員分享血液機構與再生醫療製劑之稽查經驗，並由相關領域之專家學者講授再生醫療製劑之背景知識與其研究發展概況。

藉由參加本次專家圈會議，除了解各會員國在血液、組織、細胞及再生醫療製劑之管理制度與發展趨勢外，亦可即時掌握國際法規現況，並將之運用於精進我國人體器官保存庫、血液機構及再生醫療製劑現有之管理制度，且能於執行查核時學以致用，將國際一致之稽查標準應用於稽查任務，確保我國管理機制與國際接軌。另，藉會上因講題衍生之討論議題，亦可獲悉稽查人員與各專家學者針對不同立場所關注之管理分歧，並於與他國衛生官員交流時，持續維持我國與他國良好之溝通管道與友善關係。

## 貳、過程

### 一、行程

出國人員經奉派於 108 年 10 月 7 日起程赴印尼雅加達參加 PIC/S 第 25 屆血液、組織、細胞及再生醫療製劑專家圈會議(25<sup>th</sup> PIC/S Expert Circle Meeting on Human Blood, Tissues, Cells & Advanced Therapies Medicinal

Products (ATMPs))，於同年10月11日返抵國門，行程與工作紀要如下表：

| 日期                 | 行程                             |
|--------------------|--------------------------------|
| 108年10月7日(一)       | 啟程(台北至印尼雅加達)                   |
| 108年10月8日至10日(二~四) | Expert Circle on BTC & ATMPs會議 |
| 108年10月11日(五)      | 返程(印尼雅加達至台北)                   |

## 二、第 25 屆 PIC/S 血液、組織、細胞及再生醫療製劑專家圈會議

### (一) 承辦單位

PIC/S組織之專家圈次委員會 (Sub-Committee on Expert Circles，簡稱SCEC) 共督導5個專家圈及3個工作小組，本次會議係由SCEC所督導之血液、組織、細胞及再生醫療製劑專家圈主導，承辦單位為印尼官方藥品稽查單位National Agency for Drug and Food Control (簡稱NADFC)，會議地點位於雅加達。

### (二) 與會人員

共計約105名來自22個PIC/S會員國 (以歐盟為主) 之GMP 稽查人員參與，除我國以外，亞洲的會員國包括新加坡、印尼、馬來西亞、日本、韓國、香港及泰國等亦都派員參加 (其中印尼為主辦國，參與人員超過60名，馬來西亞與我國派3名，香港派1名，其餘4個國家均派2名)。



(三) 會議議程

訓練課程之議程詳如下，講師包含來自PIC/S會員國經驗豐富之血液機構與ATMPs GMP稽查人員，以及相關領域之業界與學術界專家。

| <b>Tuesday, 8<sup>th</sup> October 2019</b> |  |   |
|---|--|---|
| 08:30-09:30                                 | Registration   |   |
| <b>SESSION A: OPENING SESSION</b>           |  |   |
| 09:30-09:40                                 | Welcome Address by Chairman of the PIC/S EC on Human Blood Tissue, Cells & ATMPs   | Marisa Delbò (AIFA, Italy)                      |
| 09:40-09:50                                 | Opening Speech by Badan POM  | Badan POM<br>Chairman of BPOM                   |
| 09:50-10:00                                 | Photo session  |   |
| <b>SESSION B: REGULATORY SESSION</b>        |  |   |
| 10:00-10:20                                 | Update of the Mandate of the Expert Circle on Human Blood, Tissues, Cells and ATMPs  | Marisa Delbò (AIFA, Italy)                      |
| 10:20-10:40                                 | Update/progress on the revision of the PIC/S guidance documents on blood establishments  | Christian Schaerer<br>(Swissmedic, Switzerland) |
| 10:40-11:10                                 | Update on revision of Annex 2 to the PIC/S GMP Guide – PIC/S perspective on harmonization: is there a pathway beyond differences in code of GMP and legislation? | Francesco Cicirello<br>(TGA, Australia)         |
| 11:10-11:20                                 | Questions and Discussion   |   |
| 11:20-11:40                                 | Coffee break   |   |
| 11:40-12:25                                 | Site Master File for ATMPs   | Anna Ryszczyk (GIF, Poland)                     |
| 12:25-13:00                                 | Characterization and quality control of ATMPs  | Maria Cristina Galli<br>(Istituto Superiore di  |

|   |   |   |
|---|---|---|
|   |   | Sanità, Italy)  |
| 13:00-14:00                                   | Lunch Break   |   |
| 14:00-14:45                                   | ATMPs gene therapy in EU  | Dariusz Śladowski<br>(Committee for<br>Advanced Therapies<br>European Medicines<br>Agency, Medical<br>University of Warsaw<br>Poland) |
| 14:45-15:15                                   | Exceptional release blood vs. ATMPs   | Christian Schaerer<br>(Swissmedic,<br>Switzerland)  |
| 15:15-15:45                                   | Voluntary Non-Remunerated Blood<br>Donation (VNRBD)   | Guy Rautmann<br>(EDQM)  |
| 15:45-16:00                                   | Questions and Discussion  |   |
| 16:00-16:20                                   | Coffee Break  |   |
| 16:20-16:50                                   | Blood Supply Regulation involving<br>Bloods and Blood Components  | Sally Lam (Blood<br>Services Group, HSA,<br>Singapore)  |
| 16:50-17:30                                   | WHO Action Framework to Advance<br>Universal Access to Quality and Safe<br>Blood and Blood Components for<br>Transfusion and Plasma Derived<br>Medicinal Products | Yuyun Soedarmono<br>(WHO Geneva)  |
| 17:30-17:50                                   | Questions and Discussion  |   |
| 19:00-21:00                                   | Welcome Dinner (Badan POM<br>invitation)  |   |
| <b>Wednesday, 9<sup>th</sup> October 2019</b> |   |   |
| <b>SESSION C: Workshops (rotating)</b>        |   |   |
| <u>Group I~III</u>                            |   |   |
| 08:30-10:30                                   | a) Tissue and cells as starting materials   | Kip Hanks (USFDA)   |



|   |  |   |
|---|--|---|
|   | for ATMPs: the interface between the different legislation (case studies)                          |   |
| 10:30-11:00                                   | Coffee Break   |   |
| 11:00-13:00                                   | b)Video Facility: mock-up inspection and noting deficiencies in ATMPs                              | Francesco Cicirello (TGA, Australia) and Maria Cristina Galli (Istituto Superiore di Sanità, Italy) |
| 13:00-14:00                                   | Lunch  |   |
| 14:00-16:00                                   | c)Common deficiencies in inspection on blood establishments (case studies)                         | Christian Schaerer (Swissmedic, Switzerland) and Sally Lam (Blood Services Group, HAS, Singapore)   |
| 16:00-16:30                                   | Questions and Discussion   |   |
| 18:00-21:00                                   | Dinner Reception (Badan POM invitation)  |   |
| <b>Thursday, 10<sup>th</sup> October 2019</b> |  |   |
| <b>SESSION D: INDUSTRY / ACADEMIA SESSION</b> |  |   |
| 08:30-09:15                                   | Viral vectors manufacturing: Chemistry, Manufacturing, Control and regulatory aspects in the field | Shirley M. Bartido (Collectis)  |
| 09:15-10:00                                   | Allogeneic programme in Tessa Therapeutic  | John Ng (Tessa Therapeutic, Singapore)  |
| 10:00-10:30                                   | Critical points of IT solutions for ATMPs  | Nikolaus Utomo (Werum, Indonesia)   |
| 10:30-10:45                                   | Coffee Break   |   |
| 10:45-11:15                                   | Manufacturing and quality challenges with clinical cell supply from health                         | Gerry McKiernan (Cell Therapies Pty   |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   | care sites providing starting material for commercial CAR-T products and CAR-T trials.<br><br>Are health care quality systems sufficient to support commercial GMP compliant products? | Ltd, Australia)                                    |
| 11:15-11:45   | Process control innovations and process migration challenges in Blood Products   | Anthony Smith (CSL Behring)                        |
| 11:45-12:15   | Challenges in moving ATMP products into clinic   | Kim Champion<br>(University of College London, UK) |
| 12:15-12:45   | Vector manufacturing   | Farzin Farzaneh<br>(Kings College London, UK)      |
| 12:45-13:00   | Questions and Discussion   |  |
| 13:00-13:10   | Speech from Chairperson of Indonesia FDA   | Dr. Ir. Penny K. Lukito, MCP<br>(Indonesia FDA)    |
| 13:10-14:30   | Lunch Break  |  |
| <b>SESSION E: INSPECTIONS EXPERIENCE / REGULATORY SESSION</b> |  |  |
| 14:30-15:00   | Regulatory challenges in inspections for blood, blood products and ATMPs: a UK perspective   | Richard Parker<br>(MHRA, UK)                       |
| 15:00-15:30   | ATMPs Inspections: USFDA Perspective   | Kip Hanks (USFDA)                                  |
| 15:30-15:50   | Questions and Discussion   |  |
| 15:50-16:05   | Coffee Break   |  |
| <b>SESSION F: SUMMARIZING / REGULATORY SESSION</b>            |  |  |
| 16:05-16:25   | Summarizing of workshops   | Workshop facilitators                              |
| 16:25-16:45   | Plenary discussion followed by closing   |  |

|  |         |  |
|--|---------|--|
|  | remarks |  |
|--|---------|--|

## 參、會議內容重點摘要

### 一、血液、組織、細胞及再生醫療製劑之法規修訂與工作進度更新

#### (一) 血液、組織、細胞及再生醫療製劑專家圈之任務更新

本專家圈原訂有4個目標，包含稽查人員專業培訓與舉辦專家討論會、訂定並公告指引與稽查備忘錄、徵詢與彙整相關規範之修訂意見及重新啟動ATMPs聯合訪查計畫，以利稽查人員間之相互訓練。針對前述目標，透過專家圈活動與各PIC/S會員之合作已依序達成，特別係ATMPs相關之專業訓練及PIC/S會員間之稽查人員，其緊密之互動網絡；此外，PIC/S組織之血液相關指引已制定完成，目前正極力於該些指引與國際規範之協和工作；另，為促進ATMPs規範與稽查備忘錄之制訂作業，已成立工作小組，並廣發問卷徵詢有關單位之意見；針對ATMPs之聯合訪查計畫（Join Visit Program），已於2019年6月29日成立2個新的聯合訪查團隊，包含由比利時AFMPS、馬來西亞NPRA及瑞士Swissmedic組成之聯合訪查團隊及由丹麥DKMA、芬蘭FIMEA及拉脫維亞ZVA組成之聯合訪查團隊。

為使稽查標準一致化，SCEC期望專家圈能針對協和之血液、組織、細胞及再生醫療製劑規定設置基礎教育訓練課題，以培訓具一致標準之專業稽查人員，遂前述事項已列為專家圈一項新的目標，作為後續定期會議與訓練活動之重點執行項目。

#### (二) 血液相關指引之修訂與更新

PIC/S組織之血液相關指引預計於2020年正式公告，包含「PIC/S GMP Guide for Blood Establishments (PE 005)」及「Guidance for inspection of blood establishment (PI 008)」。

有關EU/EDQM合力發行之優良作業指引（Good Practice Guidelines），於2019年9月出版組織與細胞相關指引，該指引分為5個部分，包含35個章節、7類組織與細胞專章及34個附則，內文涵蓋廠房設施之設計與配置、優良作業之規定及人類組織與細胞自採集至施用之注意事項等，此外，該協會預計於2020年將血液成分指引進版為第20版。

### （三）PIC/S GMP 指引附則 2 之修訂與更新

PIC/S組織於2019年9月20日已公告GMP指引附則2之草案，本次修訂之附則2分為2A（人用ATMPs製造專章）及2B（生物原料藥與製劑製造專章），並同時徵詢有關單位之意見。因ATMPs製程差異與複雜性，本次針對附則2修訂之回復問卷亦將質體與病毒製造是否納入GMP管理進行徵詢，以確立各GMP稽查權責機關與有關單位，在分別處於監督與遵循立場時，對ATMPs製造之GMP管理範圍是否持有相同之看法。

講師於簡報中提出多項ATMPs管理面臨之挑戰，例如：使用非密閉式系統執行ATMPs製造之環境配置、要求臨床試驗階段ATMPs執行產品品質評估之必要性、ATMPs階段放行之考量及施用超出規格ATMPs之可行性等，引起學員們熱烈的討論，而最終結論尚待附則2收齊各方意見，並再次由工作小組召集專家們討論後始得定案，稽查人員們皆拭目以待。

## 二、血液、組織、細胞及再生醫療製劑之管理

### （一）ATMPs 之 SMF 撰寫重點

ATMPs SMF之內容與一般製劑大同小異，惟針對ATMPs與一般製劑之特異性差別，講師提及應遵循ATMPs相關法規之要求提供資訊，講師亦提醒，歐盟針對ATMPs公告之第四部規範與PIC/S組織之ATMPs附則仍有落差，會員們應關切並依循PIC/S組織針對ATMPs之規定要求有關單位之SMF撰寫。

### （二）ATMPs 之特性與品質管制要求

ATMPs之特有性質包含需特別注意捐贈者之狀態、細胞取得之數量限制及細胞活性維持不易等，依據不同類型之ATMPs亦有其各自之品質管制重點，例如細胞治療製劑需考量其鑑別（Identity）、純度（Purity）、活性（Activity）及量（Quantity），以確保施用細胞之治療效果，而基因治療製劑則需額外考量其完整性（Integrity）與安全性（Safety），尤其在使用病毒載體進行治療時，需特別注意病毒複製能力之管控，避免產生難以掌控之副作用或不可預期之併發症。

施用ATMPs時，應特別關注有關自體與配對使用資訊之正確性，在使用超出規格之ATMPs時，亦應參考製造業者所註記有關超出規格

之說明與施用風險，並多方考量其GMP符合性，才能全面地關照病人之權益，使治療達到最大之效益。

### (三) 歐盟已上市之基因治療製劑介紹

自2012年迄今，歐盟共有8項基因治療製劑上市，其適應症包含惡性腫瘤、遺傳性疾病及某些罕見疾病等，為深陷疾病痛苦的患者帶來曙光，但基因治療之後患可能仍為未知數，需要長期的追蹤，即使病患當下被治癒了，15年或甚至30年後之療效仍待持續觀察，基因治療仍應審慎地評估與處置。

### (四) 血液與 ATMPs 之特殊放行比較

特殊放行 (exceptional release) 意指為允許放行一批未完全符合其規格之醫藥品之特殊程序。因血液及ATMPs有其特殊之生物性質 (Biological nature)，例如變異性 (variability)，且當法規允許、無其他替代療法及病人未予治療即有失去生命之風險時，某些未完全符合其規格之血液及ATMPs，有採特殊放行，並施用予病患之必要性。前述得採特殊放行之血液及ATMPs，須明確定義可接受未完全符合規格之項目，以建立完善之特殊放程序。

常見血液成分不符規格，仍得考量施用之情形包含血球數過少及直接捐贈 (Directed donation) HLA/HPA抗原分型 (HLA/HPA typed) 之血液成分，並於直接捐贈過程中發生病原菌滅活技術 (Pathogen Reduction Technology, 簡稱PRT) 處理失敗等，而常見ATMPs不符規格，仍得考量施用之情形則多為細胞存活率較低。前述不符規格仍以特殊放行施用之血液及ATMPs，又因需使用ATMPs之病患，其病情通常較危急，故採特殊放行之比率比施用未完全符合規格之血液高。

無論係血液或ATMPs，一旦啟用特殊放程序，皆應以個案檢視、評估及檢討，確保血液與ATMPs之製造、檢驗與放行仍常規地遵循其品質系統之運作，以維持其品質、安全與有效性。

### (五) 自願無償捐血議題

捐血原為人與人間相互就急救難之善行，但因事關人與人間之文化、道德規範及金錢利益等，使原來的善舉複雜化。為維持血液供應之品質與穩定性，世界各國無不極力於訂定血液相關規定，而規定越趨完善，卻也造成有意捐血者及血液供應系統之維護者窒礙難行，致使血荒問題時有所聞。

自願無償捐血（Voluntary non-Remunerated Blood Donations，簡稱VNRBD）係多數國家共同的精神標語，我國亦如此。多數支持VNRBD之國家認為，付費/有償捐贈可能有增加輸血後感染

（Transfusion-transmitted infection，簡稱TTI）、提高不遵守健康調查表之比率及提供者轉移至社會經濟地位較低等情形，但為解決隨時處於血液供應緊張狀態的問題，勢必得提出更有效之規定與配套措施予以處置。

我們可以考慮在利他主義動機範圍內的補償（我國捐血集點換贈品即為其中一種對策），或者，以提供固定費率補償（Fixed-rate compensation）的方式來提升捐血意願。

#### （六）新加坡血液與血液成分之供應規範

新加坡已制定血液供應規定，但未設立國家血液與血液成分監管機構，亦未訂定供血液機構遵循之規範。該國規定血庫及血液輸注需遵循美國血液銀行協會（American Association of Blood Banks，簡稱AABB）之規範。

新加坡之血液經新加坡紅十字會收集後，交由血液服務集團（Blood Services Group，簡稱BSG）進行處理、檢驗與放行，再將血液及各項血液成分供應至醫療機構使用。BSG之供血策略為血液自給自足、VNRBD及血液製品按成本回收概念收費。

血液供應之調節對確保安全與充足之血液供應至關重要，新加坡仍面臨有關血液與血液成分，其國家法規制定與GMP標準建立之挑戰。

#### （七）WHO 促進血液製品品質、安全與有效之行動架構

WHO針對促進血液製品之普遍可及（universal access）有持續性之階段計畫，目前正極力於宣傳現有之WHO血液相關指引，殷切地期望世界各國可參照遵循，同時亦積極地修訂相關指引並制定新準則，以符合國際供血與用血趨勢，此外，該組織已召集會員國，並向會員國提供技術援助，希望從會員國開始凝聚影響力，以達成血液製品品質、安全與有效，並能普遍供應之目標。

血液製品係影響醫療保健的基本藥物，取得良好之血液製品是世界各國的責任，WHO及PIC/S組織皆汲汲營營於血液相關指引之修訂與更新，我們將引頸期盼兩大國際組織針對血液管理規定之協和化，共同朝世界標準一致之目標前進。

### 三、Workshop 專題討論

#### (一) 組織與細胞捐贈之資料完整性追蹤

此專題之分組活動共討論2個案例，針對美國FDA提供之組織與細胞捐贈者個案資料進行交叉比對，經逐一檢視不同機構間對同一個案進行合適性評估、採集、檢驗、包裝與運送及收受等作業所留有之紀錄，可發現違反資料完整性之蛛絲馬跡。

捐贈者個人資料之保護與保密是對捐贈者的尊重，但為維護個人資料隱私權益所做的去名化聯結，其所創立代碼之正確與可追溯相對重要，代碼之編碼原則、作業紀錄之留存規定皆是資料完整性之追查根源。

#### (二) ATMPs 製造廠之影片模擬查核

此專題之分組活動討論ATMPs廠房設施與設備之設計與配置，以及ATMPs製造與檢驗之稽查重點。

針對ATMPs製程所使用之潔淨區，所有暴露的表面均應平滑易清潔，使微粒或微生物的釋出或積聚降到最低。潔淨區應依書面程序徹底清潔，使用消毒劑者，應採用一種以上的消毒劑。

ATMPs之製程與施用有其特異性，例如某些ATMPs之製造需於醫療機構之病房內執行，臥床病人之床邊置有血液分離設備，治療過程採用拋棄式之無菌密閉套組進行血液分離與處理，並直接於血液分離設備之密閉套組內完成ATMPs之製造，且隨即施用予病人。此類ATMPs之製造環境與設備及其使用之密閉套組，皆再再挑戰稽查人員對GMP製造環境之既有印象與要求標準，並有著無菌保證程度的迷思，引起稽查人員間正反向意見之激烈討論，該專題之主持人建議，稽查人員仍應保持客觀態度，在無菌性與常態製程之適用性間取得GMP要求的平衡點，以達為產品品質把關，亦利於製造業者作業之雙贏局面。

有關ATMPs之製造，稽查中應注意OOS之ATMPs，其可採特殊放行之情形通常是為了拯救無其他救治方法可治癒之病患，而由製造業者提供已註記細胞存活率未符合規格及施用風險之ATMPs；此外，自體使用或配對使用之ATMPs，其放行程序應留有起始原料與受贈者資訊是否與預計施用對象之資訊一致的檢視紀錄。

有關ATMPs之檢驗，稽查中則應注意，PCR分析區是否有防止DNA外散之措施、檢驗頻率與試劑管理是否依規範落實執行。

### (三) 血液機構查核常見缺失之缺失等級判定

此專題之分組活動共討論4個案例，包含耗材驗收、血液儲存管理、資料完整性及查核缺失描述等議題。

採血耗材亦應納入供應商評估，且於採購階段時即應列明需用規格，並於到貨驗收時仔細核對規格，確保耗材適用性。血液儲存管理應明確區隔不同狀態之儲存區，避免交叉污染或未經授權之取用。未成功扎針採血之個案，一旦開始採血程序，即應視為立案，其獨立之個案序號及相關紀錄應完整留存。稽查人員於撰寫稽查報告時，查核缺失應盡量根據現況描述，且說明應簡明扼要，避免情緒化或個人觀感字眼，以免影響缺失等級之判定。

## 四、血液、組織、細胞及再生醫療製劑之研發與生產實務

### (一) 病毒載體製造之考量

基因治療製劑於研發階段即須因應適應症確認載體之應用，包含考量植入基因序列之片段大小、預期表現位置及表現時間等，進而訂定基因治療製劑之劑量與施打頻率。

模擬病毒感染、植入、複製與擴增之過程，藉以將目標基因序列植入人體進行疾病治療之模式，縱然可使人類達成以基因治療手段治癒疾病之目的，然而，由於病毒之微小且肉眼不可視，其感染部位、複製數量及影響程度等因子係為關鍵點。

基因治療製劑之製造，其常見之上游製程係病毒載體之製造。為建立品質優良之病毒載體供下游製程使用，病毒載體庫之維持與管控不可或缺，而良好的病毒載體需包含無污染源、無特定病源、病毒複製能力符合規格（甚至不具複製能力）及已確立之病毒濃度與感染能力等條件，此外，針對病毒載體之設計，需考量可使用藥物掌控載體作用之開關機制（常見如Ganciclovir自殺基因之設置），以及如何透過現有之分析方法確認目標序列之活性、表現量及序列正確性等〔常見如南方墨點法（Southern blot）與限制內切分析（restriction endonuclease analysis）等〕。

唯有妥善地維持並管控病毒載體庫，才能製造出品質、安全與有效性兼備之基因治療製劑。



## (二) 新加坡 Tessa 公司之病毒特異性 T 細胞技術

「Tessa Therapeutics Ltd.」總部設立於新加坡，係因應研究癌症細胞免疫療法而創立之生物科技公司。該公司藉由自行研發之病毒特異性T細胞(Virus-Specific T cells, 簡稱VSTs)，專攻實體癌治療之研究，目前該公司有多項自體與異體細胞治療之臨床試驗案執行中，適應症涵蓋鼻咽癌、口腔癌、子宮頸癌、肝癌、肺癌、胃癌、頭頸癌及乳腺癌等。

VSTs具識別癌細胞並將之殺死之能力，同時可激活其他免疫細胞產生協同反應(coordinated response)，加強細胞免疫治療之療效。該公司認為VSTs可與現行嵌合抗原受體T細胞(chimeric antigen receptor T cells, 簡稱CAR-T cells)的技術結合成CAR VSTs，以擴大癌症治療範圍，並增強療效。

藉由該公司之技術，VSTs可為健康之異體捐贈來源，無需採集病患自身之細胞，只要提出需求即可以異體細胞完成產品製程，為病患提供其他之治療機會。該公司目前仍致力於異體VSTs應用之研究，並願意提供VSTs之技術服務，共同為細胞免疫療法開創新天地。

## (三) 德國 Werum 公司之電腦化系統

「Werum IT Solutions GmbH」總部設立於德國，係因應製藥界製造執行系統(manufacturing execution systems, 簡稱MES)之設置需求與提供製造資訊科技(Information Technology, 簡稱IT)服務而創立之資訊科技公司。該公司之知名客戶包含Novartis、Kite Pharma、Atara、Takeda及Adaptimmune等，皆與ATMPs之製造有密切關係。

該公司致力於解決生產過程中之電腦化資訊管理問題，以協助製藥業者提高生產效率，並滿足法規要求。自製程開發至上市量產，該公司皆提供客製化之MES設置服務，以利GMP生產作業之數據/紀錄收集、分析與追蹤。

藉由建立資料庫、使用圖形化介面及設立開放式架構等技術，製造業者從訂單創立、供應商管理、生產執行、設備維護保養及品質管理與數據分析等流程，皆能整合為一體，並將相關資訊即時且準確地傳送予管理階層與監控人員，確保任何GMP活動皆持續地接受管控。

然而，即使有如此便利之電腦化系統與IT對策，亦因ATMPs去中心化(decentralized)之生產模式，提高不同製造、檢驗、施用機構間，

其ATMPs資訊整合與追蹤追溯之困難度。未來將面臨的是ATMPs資料完整性於不同機構間之架接聯結，而如何使網際網絡做最優化的運用，以利ATMPs有效地執行雙向追蹤，同時也能保護捐受者之隱私權，是所有製造業者、檢驗機構、醫療機構及資訊科技公司，甚至是監管單位共同的課題。

#### (四) CAR-T 製劑起始原料之取得

CAR-T產品之起始原料為醫療機構於臨床端以血液分離設備取得，而上市CAR-T產品之製程需全程符合GMP要求，故遵循GMP規定取得起始原料之製程對醫療機構而言係一大挑戰。

ATMPs起始原料之收集作業是非常複雜的，而起始原料又因來自於不同個體，甚至是細胞狀況不佳的病患，使其允收規格難以制定，加上生物來源材料之變異性 (variability)，致使製造失敗的機率增加。

為妥善維持ATMPs之品質、安全與有效性，醫療機構於執行ATMPs起始原料取得之製程時，應有健全之品質系統以降低製程受污染之風險，並支持製造作業之穩定性，以達取得良好起始原料之目的。

#### (五) 美國 CSL 血液製劑之製造策略

「CSL Behring」總部設立於美國，為生物藥品製造廠，包括生產血漿衍生物和重組治療產品。「CSL Plasma」為「CSL Behring」之子公司，是世界上最大的人類血漿製造廠，從全球數十萬捐贈者購得全血，以供生產一系列血液相關之生物製劑。

血液製品之分離係複雜而冗長之流程，該公司期望能讓全球血液相關製劑之生產流程同步化，故藉由於全球各地設立各階段血液分離製程之製造廠，並專用於生產特定分離階段之血液製品，使其所屬之製造廠房有最大功率之運作，進而達成血液製劑供應全球之目標。

透過前述製造策略，該公司不但達到全球產品同步化生產之目的，亦因各階段分離製程有多個製造基地，而使血液製劑於儘量維持需用量之狀態下，讓製造廠房有輪休機會，以利廠房內老舊製造設備之汰換更新，可謂一舉數得。

#### (六) ATMPs 於醫療機構相關作業所面臨之問題

在歐盟，臨床試驗階段ATMPs係以GMP管理，並以歐洲單一代碼 (Single European Code, 簡稱SEC) 做為組織或細胞來源與類別之雙向追蹤。然而，ATMPs於醫療機構內執行與GMP相關之作業不在少

數，例如：藥局有關ATMPs之接收、儲存與配送作業及臨床端歐洲單一代碼（Single European Code，簡稱SEC）之追溯管理等，但前述場所之環境配置，以及相關人員對GMP作業之觀念可能皆不及製造業者，故當將ATMPs帶入醫療機構時，其GMP之符合程度，無論係從業人員或監管當局，皆需付出較大之心力。

為謀求病患最大之權益，我們應當於GMP規範與醫療行為便利性間尋求平衡點，並評估作業中可能使ATMPs受污染之風險，盡可能將所有風險降至最低，且將病患對醫療環境之舒適感與從業人員對醫療行為之便利度提至最高，其最終之解決方案才是長期尋求ATMPs最高品質之良策；此外，任何規範之遵循皆須由有效的人員教育訓練做起，加強醫療機構人員之教育訓練勢在必行。

#### （七）病毒載體與基因治療製劑之思維

本堂課介紹市面上基因治療製劑之藥理機制，包含免疫細胞信號傳導與腫瘤生長信號抑制途徑。基因治療製劑常使用病毒載體做基因序列之植入，以達疾病治療之目的。目前已上市之基因治療製劑多為癌症治療使用，從臨床試驗至上市量產，製造業者需走過研發、動物試驗、臨床試驗及上市登記之漫漫長路，但治病需即時才能救命，癌末病患，甚至是無藥可醫之疾病，若亦步亦趨地跟著藥品上市的流程走，真的是人類發展新興藥物，期望救治病危病患之初衷嗎？此議題值得製造業者與監管當局深思。

為保障病患之安全，確保ATMPs之品質與有效性，同時救治病患於及時，講師建議，在ATMPs製程依規定執行之情形下，將不同簡化程度之ATMPs許可程序納入考量是必須的，例如癌末病患或罕見疾病病患簡化臨床試驗之程序等，以最大化病人之生存機會。

### 五、血液、組織、細胞及再生醫療製劑之查核經驗分享

#### （一）英國 MHRA 之 ATMPs 查核經驗分享

常見ATMPs缺失包含有關根本原因分析與矯正預防措施之有效性、文件管理、製程管制與產品品質監控系統、變更管制、程序制定與遵循、製程污染管控與滅菌作業、定期管理審查會議及偏差調查與執行矯正預防措施等未妥善確認與執行之情形，而前述缺失常因未適當依GMP要求處置而被稽查人員判定為嚴重缺失。

ATMPs有許多與一般藥品不同之特性，包含其製造現場常為與學術機構或醫療機構相連之小型生產單位、大多數為自體使用，故盛行病床邊製造，即取自患者體內之細胞，離體操作後輸回同一位患者、在整個生產過程中須保持無菌狀態，因為無法進行滅菌處理、製造批量差異大、架儲期短及批量小之ATMPs留樣取得不易等，因此，ATMPs之查核應特別注意病床邊製造、病床邊製造成品之放行程序、製藥品質系統之完整性、變更管制之管理、偏差調查與矯正預防措施執行、設備驗證及紀錄留存等重點，同時，講師建議稽查人員於查核時應著重於ATMPs相關之程序而非僅關注製造現場，因為作為該領域的專家，製造業者針對產品之製造通常不會有太多問題，有疑慮的通常為執行生產過程中之習慣與行為是否符合GMP之要求。

## (二) 美國 FDA 之 ATMPs 查核經驗分享

美國針對人體細胞、組織或含組織之產品 (Human cells, tissues, or cellular or tissue-based products, 簡稱HCT/Ps) 訂有其國家規定，所謂HCT/Ps泛指包含或由人類細胞或組織組成的製品，用於植入、移植、輸注或轉移到人類受贈者中。而歐盟所謂的ATMPs，即美國公共衛生服務法 (Public Health Service Act) 中，第351條規定所規範之HCT/Ps，係以藥品、醫療器材及/或生物藥品管理。

自2018年1月1日至2019年9月1日止，美國FDA共發佈4則有關351 HCT/Ps之警告信，其中共3件為臍帶血或臍帶之衍生產品，1件為間質血管細胞群 (stromal vascular fraction, 簡稱SVF)。

美國FDA對ATMPs製造業者之稽查頻率與順位以風險評估結果決定，優先查核對象為曾經違反規定或未有稽查紀錄之製造業者。FDA於查核結束後，會於企業稽查報告 (Establishment Inspection Report, 簡稱EIR) 中詳述查核過程與觀察事項，並將與規定不符之事項列於FDA 483表格 (FORM FDA 483) 中作為EIR之附件，一併通知製造業者查核結果。若製造業者有嚴重違反規定之情形或未於約定之期限內完成查核缺失事項之改善，FDA會發佈警告信 (Warning Letters, 簡稱WLs) 限期改善，若製造業者違規之情事未達發佈WLs的程度，則發佈無標題信件 (Untitled Letters) 通知相關後續處置。

講師建議稽查人員於查核時，務必與製造業者立於相同思維，以利溝通，並於有稽查議題待釐清時，試著以換句話說的方式，讓製造業者了解問題所在，避免不必要的誤會。

## 肆、心得及建議

### 一、建立與國際接軌之再生醫療用細胞、組織與再生醫療製劑製造場所管理制度，並強化業者自主管理能力，以確保國人接受組織、細胞及再生醫療製劑之品質與安全。

我國於 2016 年提出「5+2 產業創新計畫」，將再生醫療列為「生醫產業創新推動方案」重點之一，衛生福利部並配合行政院「生醫產業創新推動方案」完善生態體系，推動國際標準法規標準協和，由衛生福利部（醫事司）於 2018 年 9 月 6 日發布「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」，開放 6 項細胞治療技術，並由食品藥物管理署（以下簡稱本署）推動「再生醫療製劑管理條例（草案）」立法，針對商品化、規格化、製程加工達標準且一致化之再生醫療製劑，納入管理。

由於細胞治療技術與 ATMPs 產品之特異性及多樣性，如逕以一般化學製劑之管理方式要求相關產業，將衍生許多問題，因此國際間亦陸續針對其法規、準則及指引進行增修訂，如本次會議重點之一即為 PIC/S GMP 指引附則 2 之修訂與更新，藉由了解相關規範制修訂之重點及議題，有助於我國因應國際趨勢調整管理標準與稽查重點，確保國人接受人體細胞組織物與 ATMPs 的安全，並提升國內相關產業競爭力。

另，鑑於再生醫療領域之快速發展，透過專家圈會議中業界代表分享之最新資訊與各國稽查員實際稽查經驗分享，皆有助於我國管理單位迅速掌握本領域之最新現況與常見問題，並依據國內稽查所見情形，配合定期對外公開辦理之教育訓練，為相關從業人員建立優良操作規範基礎、導入 GMP 觀念，以期作業場所逐步精進自身品質系統，保障患者接受再生醫療用人體細胞組織物之安全。

### 二、適逢 PIC/S 組織之血液相關指引將於 2020 年公告，將最新之規範導入我國捐血機構訪查及血漿原料製備作業查核。

為確保無償捐血制度運作及血液供需平衡，保障國人使用血品之安全與品質，衛生福利部依據「國血國用」衛生政策，並配合「血

液製劑條例」公布施行，訂定「血液製劑發展方案」，目前已進入第四期計畫（108 年 1 月至 111 年 12 月），在此計畫項下，由本署（品質監督管理組）執行捐血機構訪查及血漿原料製備作業檢查。

我國自 1988 年起，即定期由衛生主管機關辦理捐血機構訪查，透過對於其組織、管理、業務、品管、設施及研究等方面進行深入了解，協助捐血機構持續提升品質，確保供血品質及病人用血安全。最近一次捐血機構訪查係於 2017 年執行，捐血機構訪查之查核標準，除依據國內「醫療機構設置標準」及「捐血者健康標準」等規範外，亦須符合國際通用之 PIC/S 血液機構指引文件，同時參考「歐洲血液機構稽查系統(EuBIS)」等標準。我國下一次的捐血機構訪查預計於 2020 年執行，恰巧也是 PIC/S 組織血液相關指引預計公告之時間，本次會議除針對前述文件之改版進行介紹，同時亦有來自其他國家稽核員有關捐血機構之查核經驗分享與 Workshop，相關資訊皆將做為我們來年規範辦理捐血機構訪查的參考及重點，以確保我國國民用血安全。

另，血漿原料製備作業查核亦是血液製劑發展方案的重點項目之一，因應國血國用政策，我國早在 2001 年即訂定發布「藥品優良製造規範：供製造用血漿原料作業基準」，而我國身為 PIC/S 會員國之一，除以 PIC/S GMP 規範要求並監督國內相關機構之運作，確保其血漿原料作業符合國際標準外，針對輸入我國之血液製劑亦赴其製造廠執行查核，確認相關生產作業符合 PIC/S 規範，包含國血製劑代工廠。本次「CSL Behring」代表帶來的分享，著實有助於我們自業界的角度，了解血液製品產業的現況與常見問題，作為未來查核的參考，保障血液製劑產品的安全與品質。

### 三、編列經費持續派員參加本專家圈相關的訓練與會議或邀請國外專家至我國辦理教育訓練，即時掌握國際最新細胞、組織與再生醫療製劑管理制度與發展趨勢，持續培訓稽查員，並加強國際交流，健全我國制度與國際接軌。

無論從各國逐年增加的臨床試驗申請案件數，或是國際間新問世產品許可證的數量，都在在顯示再生醫學發展雖然尚屬於較前瞻的技術與應用開發，但是在各國政府與產業的投入下，仍然可以見

到其快速且多樣性的發展，包含細胞治療、基因治療及組織工程等各領域。

在該產業蓬勃且快速的發展之下，管理單位除了須迅速掌握並因應趨勢與現況，透過管理（包含文件審查與實地查核）保障相關人體細胞組織物之製造符合安全與品質外，更應適時扮演協助者的角色，藉由教育訓練與輔導等活動，提升相關產業及從業人員之競爭力。因此，為確保我國血液、細胞、組織及再生醫療製劑之管理（包含稽查標準）與國際一致且能對應產業最新發展，同時，提供業界與相關人員之教育訓練亦能與全球趨勢及現況同步，建議未來仍應編列經費持續派員參加本專家圈相關的訓練與會議，或邀請透過活動認識之專家學者至我國協助辦理教育訓練，加強國際交流，健全我國制度與國際接軌。

（以下空白）