



# 人類細胞治療製劑臨床試驗GTP訪查現況調查

殷本惠 周清邦 周思丞 吳俊德 邱文鏘 呂在綸 陳映樺 遲蘭慧

食品藥物管理署品質監督管理組

## 摘要

為確保人類細胞治療製劑臨床試驗之安全與效用，並保障受試者之權益，食品藥物管理署對人類細胞治療製劑臨床試驗計畫，依人體細胞組織優良操作規範(Good Tissue Practice, GTP)，事前訪查研究用細胞治療製劑製造相關場所，確保捐贈者之細胞組織經過適當的傳染病原篩檢，在製造過程中未受污染，且不致因製造不當而影響研究用細胞治療製劑效用與完整性。本研究調查109年度辦理之人類細胞治療製劑臨床試驗案GTP訪查現況，並與歷年平均值比較。結果顯示臺灣之人類細胞治療製劑臨床試驗，已逐步由醫療機構主導之學術研究，朝向由藥商主導以查驗登記為目的之方向發展，且臨床試驗之II期與III期案件數成長，亦顯示細胞治療製劑上市具樂觀前景。本研究並分析GTP訪查觀察事項所載之缺失態樣，其中「作業程序」相關缺失最常見，而「收受與配送」、「品質計畫之建立與維持」及「紀錄」相關缺失比例，較歷年平均增加，「物料與試劑」、「設備」及「環境管制與監控」相關缺失比例則有下降的趨勢，顯示作業程序之完善，還有收受、配送及紀錄與品質計畫維持等實務運作的良好管控，是持續確保GTP符合性的關鍵。

**關鍵詞：**人類細胞治療製劑臨床試驗、人體細胞組織優良操作規範、GTP訪查

## 前言

人類細胞治療製劑(Human cell therapy products)，係指使用取自人類自體(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<sup>(1)</sup>。目前國際上已有數十種細胞治療製劑上市，其中又以美國與歐洲核可之數目最多<sup>(2,3)</sup>。此類製劑之起始原料為採集自人體之細胞組織物，並常使用血清等動物來源的原料，所以可能含有源自人類或動物之傳染病原，造成使用時導入、傳播及擴散傳染病之風險；前述製劑之製程可能涉及複雜的分選、培養擴增等流程，主要有效成分為

活細胞，無法以最終滅菌或過濾方式除菌，且細胞活性易受貯存與運送條件影響，故製程不當易導致製劑之完整性與效能受到影響，並且可能造成產品污染。為了保障病人安全與治療效用，於細胞治療製劑製造涉及人體細胞組織物操作的部分，各國均依特定規範管理。

美國以聯邦法規21 CFR 1271管理人體細胞組織產品(Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products, HCT/Ps)<sup>(4)</sup>，明訂捐贈者合適性(Donor Eligibility)判定之規則<sup>(5)</sup>與涉及人體細胞組織物操作之機構應遵循現行優良組織操作規範(Current Good Tissue Practice, CGTP)<sup>(6)</sup>。CGTP適用於人體細胞組織物製造所

# Angle

使用的方法、設施與管制措施，包括但不限於採集、捐贈者篩選檢驗、處理、貯存、標示、包裝與配送的所有步驟，且明確定義與防止傳染病污染有直接關係的(1)設施；(2)環境控制；(3)設備；(4)物料與試劑；(5)採集；(6)處理與製程管制；(7)標示管控；(8)貯存；(9)簽收、配送前運送與配送以及(10)捐贈者合適性判定(Donor eligibility determination)等十個章節為其核心要求。CGTP並說明，對以藥品管理之人體細胞組織產品而言，符合藥品優良製造規範(Good Manufacturing Practice, GMP)的規定，多數也適用CGTP要求。但是，仍有些相應的GMP規定，無法涵蓋下列CGTP的部分或全部要求，包括(1)捐贈者合適性；(2)預防導入、傳播或擴散傳染性疾病之措施；(3)依據合約、同意書或其他約定的部分製造安排；(4)知會其他相關機構產品可能受污染或具潛在傳染性疾病等資訊的程序；(5)稽核；(6)禁止混和；(7)配送前之運送；(8)捐贈者合適性確認後方可放行配送；(9)包裝與配送要求；(10)紀錄保存年限及(11)追蹤等項目。依循GMP之製造機構須再制定符合這些項目的作業程序，以達到CGTP要求。

細胞治療製劑在歐盟歸屬為新興生醫產品(Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs)的一個類別，Regulation (EC) No 1394/2007管理<sup>(7)</sup>新興生醫產品，定義其類別項目、臨床試驗規範及產品上市許可等管理事項，並於第三條規定，含有人體細胞組織之新興生醫產品，其細胞組織的捐贈、採集與篩檢應依循歐盟執委會(European Commission)發佈之Directive 2004/23/EC。該指令係管理人類醫療用之人體細胞組織物<sup>(8)</sup>，規範相關機構的監督與管理機制，以及人體細胞組織物的捐贈、摘取、檢驗、處理、保存與配送之品質与安全性的基本要求，歐盟會員國必須依據此份指令完成各國國內相關立法工作。例如，英國衛生部(Department of Health)據以公告人體組織法案(Human Tissue Act)<sup>(9)</sup>，成立人體組織管理局

(Human Tissue Authority, HTA)，管理操作處理人體細胞組織物之機構及公告相關指引，並與英國藥物及保健產品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)合作管理新興生醫產品之製造，負責捐贈者合適性判定、起始原料採集、紀錄與追溯等作業之管理，避免導致傳染病之風險。

我國則是於91年公告「人體細胞組織優良操作規範」(下稱GTP規範)<sup>(10)</sup>，作為操作處理人體細胞組織物的重要指引，目的在於預防因使用人體細胞組織物而導入、傳播及擴散傳染病，確保人體細胞組織物不含傳染病病原，在製造過程中不受污染，且不會因為製造不當而影響人體細胞組織物的效用與完整性。目前我國人類細胞治療製劑發展尚在臨床試驗階段，依照我國「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準」，食品藥物管理署(下稱食藥署)於人類細胞治療製劑臨床試驗審查時，同時進行該試驗案之GTP訪查，對研究用人體細胞治療製劑之製造方法、設施及管制措施，包括人體細胞組織物捐贈者之篩檢與人體細胞組織物之採集、處理、貯存、標示、包裝及配送等過程，事先檢核其是否符合GTP規範要求。本研究說明我國GTP訪查沿革與執行方式，並藉由分析100年至109年間GTP訪查案所收集之資料，了解我國細胞治療製劑臨床試驗GTP訪查案之現況，並探討潛在之風險與可改善之空間。

## 材料與方法

本研究首先彙整109年辦理之人體細胞治療製劑臨床試驗案GTP訪查案資料，分析臨床試驗計畫申請機構是醫療機構或藥商/委託研究機構(Contract Research Organization, CRO)；製造場所有無委外；臨床試驗案使用的是免疫細胞、幹細胞、皮膚細胞或其他細胞種類；治療方式屬自體或異體治療；臨床試驗

# Angle

以學術研究或查驗登記為目的；臨床試驗各期別分布情形等現況。並整理109年執行GTP實地訪查觀察到的缺失事項，對照GTP之章節加以分類後，統計最新之GTP訪查常見缺失。

本研究進一步彙整食藥署於100年1月至109年12月間，辦理113件GTP訪查案的資料，分析上述臨床試驗案申請機構類別、製造場所有無委外、臨床試驗使用之細胞種類、治療方式、臨床試驗目的及臨床試驗各期別等各項類別資料之年度分佈比例後加以平均，得到各項類別之歷年平均類別比。經由比較各類別於109年之GTP訪查現況與歷年訪查資料平均值差異，探討人類細胞治療製劑臨床試驗GTP訪查案發展趨勢，以及GTP訪查觀察所見缺失之變化。

## 結果與討論

### 一、人類細胞治療製劑臨床試驗案GTP訪查

我國為預防因使用人體細胞組織物而導入、傳播及擴散傳染病，於93年12月正式實施GTP，由前行政院衛生署醫事處與藥物食品檢驗局籌辦細胞處理實驗室GTP訪查作業，分階段建置我國GTP符合性查核體系，並於食藥署99年1月1日成立後承接辦理<sup>(11)</sup>。因應我國再生醫學的臨床發展，食藥署亦順應國際新興生醫產品管理趨勢，於100年2月預告「體細胞治療臨床試驗基準(草案)」<sup>(12)</sup>與「體細胞治療及基因治療臨床試驗計畫申請與審查作業規範(草案)」<sup>(13)</sup>，並於103年9月公告「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準」<sup>(14)</sup>(109年5月公告修正為「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業與審查基準」<sup>(1)</sup>，及於104年7月公告「人類細胞治療產品查驗登記審查基準」。

依據前述基準，人類細胞治療製劑之製造方法、設施及管制措施，包括人體細胞組織捐贈者之篩選與檢驗，及人體細胞組織物之採

集、處理、貯存、標示、包裝與配送等過程應符合GTP，而申請查驗登記的人類細胞治療製劑，其細胞或組織檢體的採集與製造，須符合GTP以及藥品優良製造準則之西藥藥品優良製造規範 (Good Manufacturing Practice, GMP)，申請者應及早考量產品開發規劃，建構符合GTP及 GMP規範之試驗設計與軟硬體設施<sup>(15)</sup>。為確保人類細胞治療製劑臨床試驗之人體細胞組織物的採集與製造機構符合GTP要求，食藥署於人類細胞治療製劑臨床試驗案審查期間，執行該試驗案之GTP訪查。

### 二、GTP訪查程序

食藥署辦理GTP實地訪查程序簡述如下：

- (一)書面資料審查：書面審理申請資料內容，確認受訪機構所送「人體細胞組織優良操作規範訪查作業基本資料表」及「人體細胞組織優良操作規範訪查作業自評表」等送審文件齊備後，由訪查小組召開訪查前會議進行討論。
- (二)訪查計畫：擬訂「人體細胞組織優良操作規範訪查作業計畫書」，函送受訪機構，通知訪查日期、行程及訪查小組名單。
- (三)現場訪查：依「人體細胞組織優良操作規範訪查作業計畫書」所載行程進行訪查，訪查完畢召開訪查小組內部會議，就觀察所見充分討論達成共識。
- (四)總結會議：告知受訪單位訪查結果並經雙方確認後，完成機構之現場訪查。

經審核同意執行之臨床試驗，如有新增試驗中心或製造場所等變更情形，食藥署亦對此類變更案執行GTP訪查，以確保其符合GTP。另，細胞治療製劑臨床試驗申請案之製造場所，若已有相同製程經食藥署執行GTP訪查，且經核相關缺失已完成改善作業，申請機構可提出細胞操作實驗室有關品質計畫、組織與人員、作業程序、作業場所與設施、環境管制與監控、設備、物料與試劑、製程、標示管制、



貯存、檢驗方法與標準、收受與配送、追蹤等事項均未變更之聲明，並檢附相關計畫對照表，經食藥署審核評估其人體細胞組織物處理之風險程度無明顯差異時，亦可精簡訪查程序，以書面審查方式執行。

### 三、GTP訪查案件分析

為了解人類細胞治療製劑臨床試驗GTP訪查案現況，本研究首先分析食藥署109年辦理19件人類細胞治療製劑臨床試驗GTP訪查案的資料，分析結果顯示109年GTP訪查案之申請機構以藥商/委託研究機構 (Contract Research Organization, CRO)占大多數(78.9%)，醫療機構較少(21.1%)(圖一a)，而製造場所屬申請機構自有(無委外情形者)與非自有之比例相近，分別為47.4%及52.6% (圖一b)。細胞治療製劑臨床試驗所使用之細胞種類，以幹細胞比例最高，占47.4%，免疫細胞次之，占36.8%，皮膚與其他類細胞則占15.8% (圖一c)；使用來自他人細胞之異體治療占57%，自體治療占42% (圖一d)；施行臨床試驗之目的主要為查驗登記，占84.2% (圖一e)；約半數(52.6%)試驗屬第I期或第I/II期之早期臨床試驗，31.6%屬第II期或第II/III期試驗，第III期之臨床試驗僅占15.8% (圖一f)。

自100年至109年人類細胞治療製劑臨床試驗GTP訪查案共收案113件，其中，1件申請機構撤案、1件補件中、2件臨床試驗計畫判定不准，共執行98件實地訪查案及11件書面審查案；分析歷年資料，可觀察到幹細胞與免疫細胞為最常使用之兩種細胞(圖二)，而除109年外，自體治療歷年所占比例均較異體治療高(圖二)。

本研究比較109年GTP訪查案與歷年分佈比例平均值的差異，進一步探討人類細胞治療製劑臨床試驗GTP訪查案發展趨勢。發現申請機構類別比較結果顯示，由藥商/CRO申請臨床試驗之比例有增加趨勢，109年申請的比例

較歷年平均增加19.1%。109年製造場所是否屬申請機構自有之比例雖然相近，但與歷年平均相比，製造場所屬申請機構自有之比例卻上升了12.5%，以查驗登記為目的之臨床試驗，比例亦提升16.4%，顯示我國人類細胞治療製劑臨床試驗已逐步自醫療機構主導之學術研究朝向藥商主導之查驗登記為目的之方向發展。另，我國之臨床試驗期別，109年新申請之試驗中，I期(含I/II期)試驗雖占半數，II期(含II/III期)與III期試驗較歷年平均分別都成長了7.5%，亦顯示細胞治療製劑於我國上市具樂觀前景(表一)。

### 四、訪查缺失分析

為探討細胞治療製劑臨床試驗之人體細胞組織物處理場所可能的潛在風險，本研究彙整細胞治療製劑臨床試驗GTP訪查觀察所見缺失，對照GTP之章節加以分類，統計109年間GTP訪查各類別缺失所占百分比之結果如圖三，與「作業程序」相關之缺失所占比例最高(18.8%)，「收受與配送」相關之缺失比例為次高(14.6%)，「品質計畫之建立與維持」為第三高(12.5%)。常見缺失為「機構尚未就人

表一、GTP訪查案件分析

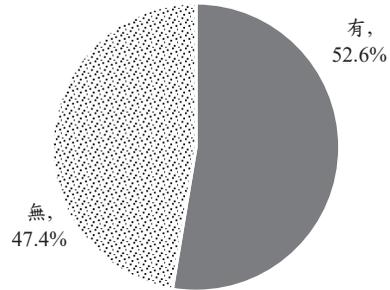
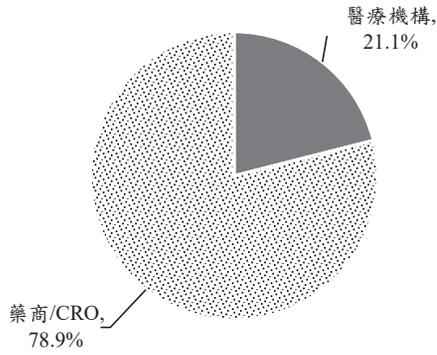
類別	種類	件數比例(%)		比例變化 <sup>a</sup>
		109年	年平均	
申請機構	醫療機構	21.2	39.3	
	藥商/CRO	79.8	60.7	+19.1%
委外實驗室	有	52.6	65.1	
	無	47.4	34.9	+12.5%
試驗用途	學術研究	15.8	32.2	
	查驗登記	84.2	67.8	+16.4%
試驗期別	I(含I/II)	52.6	67.5	
	II(含II/III)	31.6	24.1	+7.5%
	III	15.8	8.3	+7.5%

<sup>a</sup> 比例變化計算：109年之件數比例減去歷年件數比例平均值



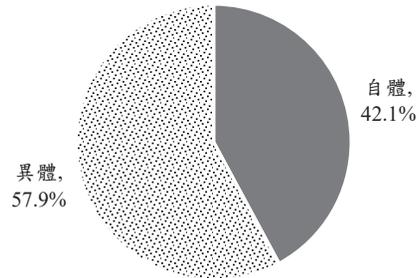
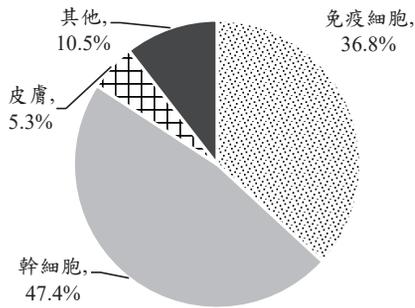
a

b



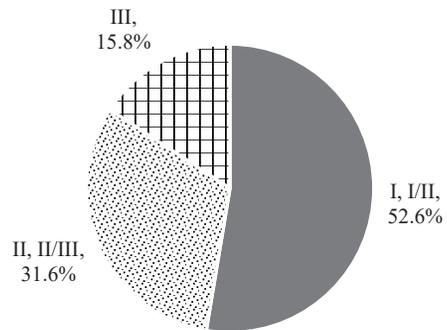
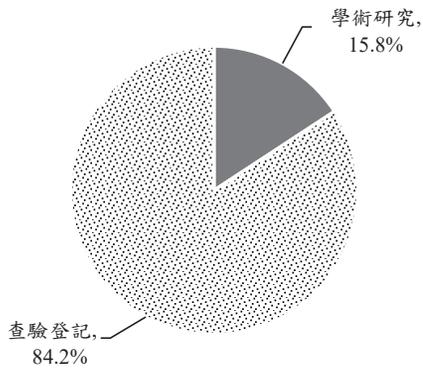
c

d



e

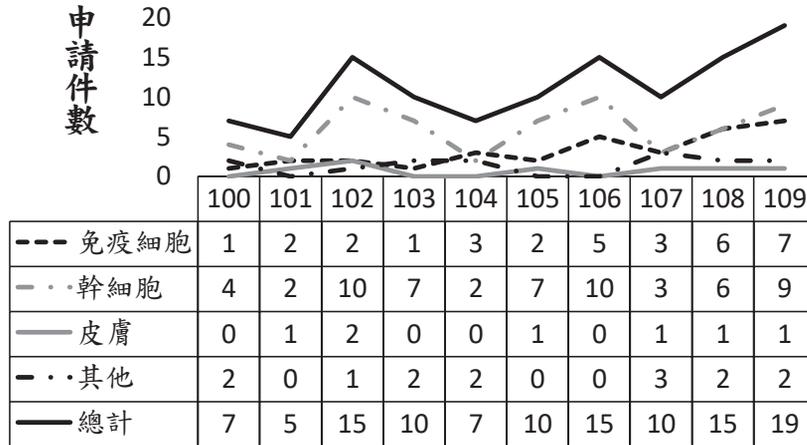
f



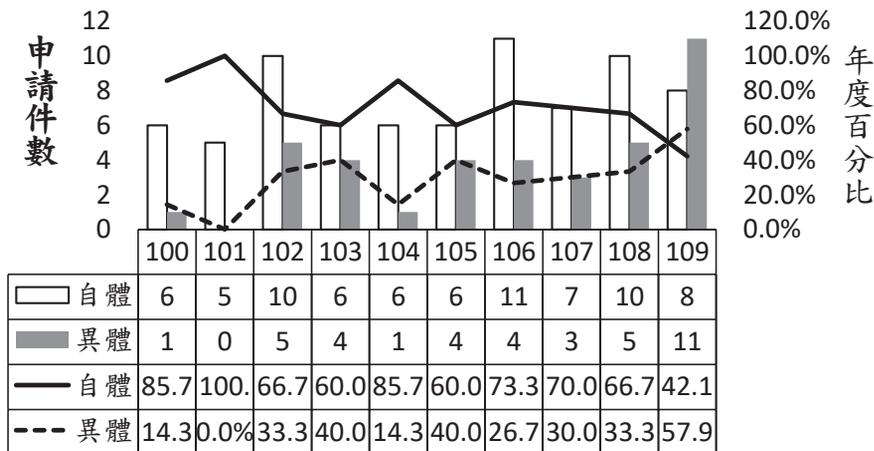
圖一、109年人類細胞治療製劑臨床試驗GTP訪查案件分析

註：(a)申請機構類別、(b)有無委外實驗室、(c)細胞種類、(d)治療方式、(e)臨床試驗目的及(f)試驗期別分布比例等現況

## 細胞種類



## 治療方式



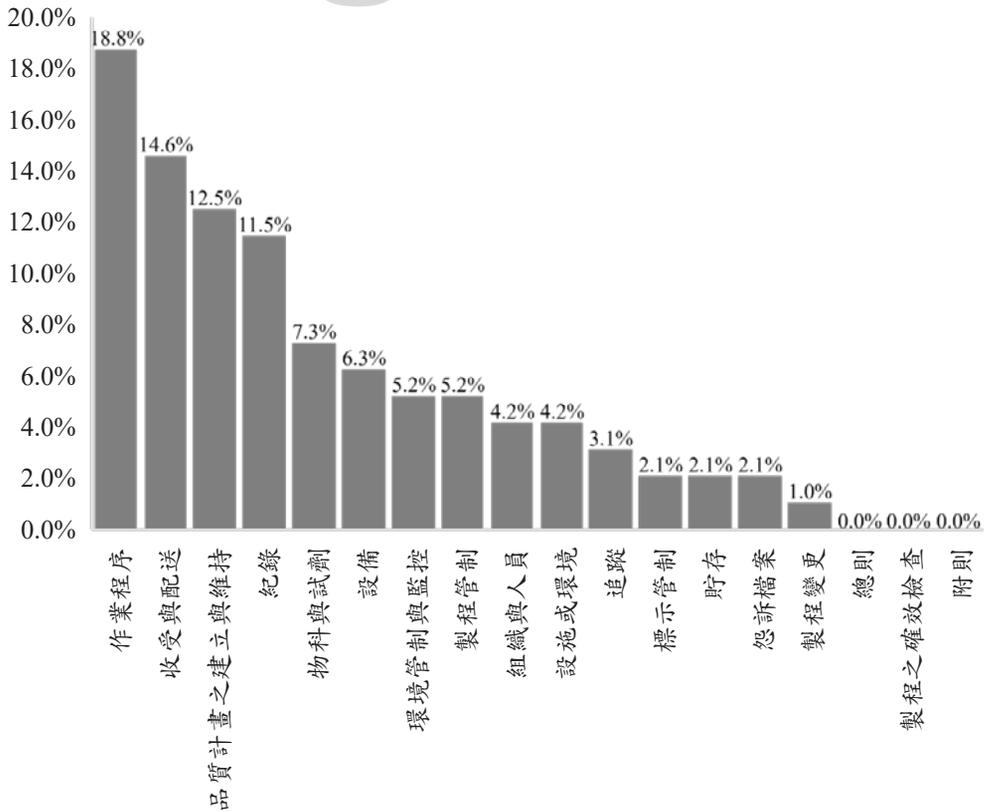
圖二、100年至109年間GTP訪查案之年度分佈樣態

體細胞組織物之所有重要步驟建立並維持作業程序」、「偏離作業程序之行為未妥適處理並留存紀錄」、「文件未定期審閱」或「作業程序變更未經審查及核准」。

分析109年缺失統計與歷年缺失平均之比較(表二)，發現「作業程序」相關缺失均占最高比例，而109年所見缺失中，歷年平均缺失前幾名的缺失類別如「物料與試劑」、「設

備」及「環境管制與監控」皆有下降的趨勢，說明關於這些基礎硬體架構，經過食藥署歷年定期辦理說明會、研習營等各項GTP教育訓練與輔導後，受訪查機構對GTP規範要求更為明瞭，進而提升了機構的GTP符合性。

另一方面，109年度所見缺失中，「收受與配送」、「品質計畫之建立與維持」及「紀錄」之相關缺失比例，則較歷年平均值增加。



圖三、109年人類細胞治療製劑臨床試驗GTP訪查常見缺失

表二、GTP訪查常見缺失變化

法規章節	109年		100年至109年		排序變化
	排序	百分比	排序	十年平均	
肆、作業程序	1	18.8	1	14.0	-
拾肆、收受與配送	2	14.6	4	9.7	↑2
貳、品質計畫之建立與維持	3	12.5	6	8.5	↑3
拾伍、紀錄	4	11.5	7	6.2	↑3
捌、物料與試劑	5	7.3	3	11.5	↓2
柒、設備	6	6.3	2	13.7	↓4
陸、環境管制與監控	7	5.2	5	9.2	↓2
玖、製程管制	8	5.2	8	5.5	-
參、組織與人員	9	4.2	9	5.1	-
伍、設施或場所	10	4.2	10	4.4	-

常見缺失內容如「部分品質計畫未依循機構程序或規範要求執行」、「未完整留存生產紀錄」及「未有機制確保運送過程符合規範」等，其中紀錄相關之缺失尤為常見，顯示實務運作的良好管控，是持續確保GTP符合性的關鍵。未來如何完善作業程序與落實品質系統，不但是各臨床試驗細胞治療製劑製造相關機構須重視之方向，也是後續食藥署查核時重點項目。

## 結 論

本研究調查109年度辦理之人類細胞治療製劑臨床試驗案GTP訪查現況，並與歷年平均値比較。結果顯示臺灣之人類細胞治療製劑臨



床試驗，已逐步由醫療機構主導之學術研究，朝向由藥商主導以查驗登記為目的之方向發展，且臨床試驗之II期與III期案件數成長，亦顯示細胞治療製劑發展具樂觀前景。

整體而言，經由歷年GTP訓練及輔導活動，業者於設備、環境管控及物料管理等硬體架構之GTP符合性已逐步提升，然而如收受配送與紀錄等實務運作的良好管控，仍是各臨床試驗細胞治療製劑製造相關機構持續確保GTP符合性的關鍵。而伴隨國際細胞治療產業蓬勃發展，我國亦持續有新設置之機構加入此領域，為使業者可了解GTP規範之要求，未來GTP訓練活動主題應切合業者需求，包括基礎與進階課程；另外，面對產業的快速發展，稽查員須持續增進相關知能外，管理單位亦須密切注意國際管理趨勢，使管理制度與國際接軌，協助產業發展並確保國人接受再生醫療用人體細胞組織物之安全。

### 參考文獻

1. 衛生福利部食品藥物管理署。2020。人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業與審查基準。109.05.01.衛授食字第1091401592號公告修正。
2. Cuende, N., Rasko, J. E. J., Koh, M. B. C., Dominici, M. and *et al.* 2018. Cell, tissue and gene products with marketing authorization in 2018 worldwide. *Cytotherapy* 20(11): 1401-1413. [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1465324918306194].
3. Ramezankhani, R., Torabi, S., Minaei, N., Madani H. and *et al.* 2020. Two Decades of Global Progress in Authorized Advanced Therapy Medicinal Products: An Emerging Revolution in Therapeutic Strategies. *Front Cell Dev Biol.* 8: 547653. [https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.547653/full].
4. US Food and Drug Administration. 2020. Code of Federal Regulation Title 21, Part 1271 Human, tissue, and cellular and tissue-based products. [www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=1271].
5. US Food and Drug Administration. 2007. Guidance for industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps). [https://www.fda.gov/media/73072/download].
6. US Food and Drug Administration. 2011. Guidance for industry: CGTP and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps). [https://www.fda.gov/media/82724/download].
7. The European Parliament and the Council of the European Union. 2007. Regulation. (EC) No. 1394/2007. OJ L324, 121-137. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=EN].
8. The European Parliament and the Council of the European Union. 2004. Regulation (EC) No. 726/2004. OJ L136, 1-33. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0023&from=EN].
9. United Kingdom Government. 2004. Human Tissue Act. [https://www.legislation.gov.uk/ukpga/2004/30/contents].
10. 行政院衛生署。2002。人體細胞組織優良操作規範。91.12.13.衛署醫字第



- 0910078677號公告。
11. 周清邦、翁偉雄、吳思賢、陳映樺等。2012。人體細胞組織物之查核管理。食品藥物研究年報，3: 283-290。
  12. 行政院衛生署。2011。體細胞治療臨床試驗基準(草案)。100.02.22.FDA藥字第1001400546號公告。
  13. 行政院衛生署。2011。體細胞治療及基因治療臨床試驗計畫申請與審查作業規範(草案)。100.02.22.FDA藥字第1001400546號公告。
  14. 行政院衛生署。2014。人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準。103.09.17.部授食字第1031408234號公告。
  15. 食品藥物管理署。2015。人類細胞治療產品查驗登記審查基準。104.07.13.FDA藥字第1041406449號公告。



# The Status of GTP Inspections on Clinical Trials of Human Cell Therapy Products

PEN-HUI YIN, CHING-PANG CHOU, SZU-CHENG CHOU, JYUN-DE WU,  
WEN-HSIU CHIU, TSAI-LUEN LUE, YING-HUA CHEN  
AND LAN-HUI CHIH

Division of Quality Compliance and Management, TFDA

## ABSTRACT

To ensure the safety and efficacy of the clinical trial on human cell therapy products, and to protect the rights of the subjects in the clinical trial, Taiwan Food Drug Administration (TFDA) has conducted Good Tissue Practice (GTP) inspections on facilities which manufacture the human cell therapy products for clinical trials. The inspection on manufacturing facilities is carried out, in advance of the execution of clinical trial, to make sure the donor's cell tissue will be screened for communicable diseases and the manufacturing is without contamination risk, thus, to preserve the quality and integrity of the product. This study surveyed the GTP inspections on manufacturing facilities of human cell therapy products for clinical trial conducted in 2020, and compared to previous years. The results have shown that the clinical trial of human cell therapy products have shifted from medical institution initiated scientific research to drug maker led application for registration purpose. In addition, the application number of phase II and III clinical trial has increased, and this reflects the optimistic future of the human cell therapy products. Deficiencies analysis through GTP inspection indicated that "procedures" related issues are the most commonly noticed deficiencies, whereas the related deficiency ratios of "receipt and distribution," "establishment and maintenance of a quality program," and "records" have increased as compared with data from previous years. On the other hand, the related deficiencies on "supplies and reagents," "equipment," and "environmental control and monitoring" have declined. These results indicate that the refined procedures, as well as the well-controlled operating practices such as receipt, distribution, records and maintenance of quality program, are the keys to keep facilities on the right tract of GTP compliance.

Key words: clinical trials of human cell therapy products, good tissue practice (GTP), GTP inspection