

特管法下的細胞醫療解析



驥展全球顧問有限公司
Resource Convergence Professional Ltd.

謝可沛





驥展全球顧問有限公司

Resource Convergence Professional Ltd.



服務宗旨

驥展全球顧問有限公司成立於2014年，是以誠信、專業、品質、共贏四大核心精神為公司服務宗旨，並致力於提供生技、醫藥、食品、化妝品(生技醫藥)國內外各種資源整合的平臺服務。

誠信 專業 品質 共贏



服務項目

- 1. GTP/GLP實驗室設置規劃/設計施工
- 2. GTP/GLP 品質系統規劃/撰寫認證輔導
- 3. 實驗室URS與4Q驗證文件撰寫服務
- 4. 臨床/臨床前試驗資源整合
- 5. 藥品/醫療器械查驗登記

URS: user requirement specification 使用者需求規格書

DQ: Design Qualification 設計確認

IQ : Installation Qualification 安裝確認

OQ : Operation Qualification 操作(運行)確認

PQ : Performance Qualification 性能確認



總經理

葉濬毅 Jerry Yeh

- 陽明醫學大學 生理學博士
- 現職
 - 上海博析生物科技有限公司 總經理
 - 驥展全球顧問有限公司 創辦人/總經理
 - 生醫品質保證協會 TSQA 副理事長
 - 衛福部食品藥物管理署 GLP實驗室主查核員
 - 衛福部食品藥物管理署 GTP實驗室專案負責人
 - 全國認證基金會 TAF OECD GLP審議委員
- 主要經歷
 - 明生生物科技股份有限公司 品保處處長
 - 台北榮民總醫院 婦產部/教學研究部 副研究員
 - 進階生物科技公司 研發處資深副理
 - 屏東科技大學 助理教授
 - 元培科技大學 助理教授



副總經理

謝可沛 Aries Hsieh (易真)

- 臺北醫學大學藥學系畢業
- 現職
 - 驥展全球顧問有限公司 副總經理
 - 上海博威生物醫藥有限公司臺灣商務副總
- 主要經歷
 - 長春藤生命科學股份有限公司 董事長特助
 - 財團法人臺灣癲癇之友協會 秘書長
 - 安法醫新集團 營運長
 - 訊聯臍帶血銀行 總經理室資深經理
 - 百瑞精鼎科技 訓練部經理
 - 信東生技 專案處行銷經理



業務配合方式

- 生技醫藥法規資訊
- 實驗室主管派任
- 製程技術開發與指導 (MSC & Immune Cell)
- 高階品管人員培訓與派任
- 細胞製程與臨床試驗資料評估
- 相關驗證與查核文件之籌備(GTP/ PIC/S GMP)
- 生醫實驗室(GTP/GLP/GMP)業主委任事務
 - 實驗室監造(品質與法規需求)
 - 協助與工程公司溝通實驗室之規劃
 - 協助工程公司完成廠房4Q品質文件(硬體)
 - 協助業主完成廠房品質文件(系統)
 - 指導業主完成製程與清潔確效計畫書與執行報告(廠房啟用最大關鍵)



我們的目標

致力於

- 研究單位華麗變身為運營事業
- 研究單位實驗室的人力規劃與組織運作
- 總管理處(人資/財務/總務)之配合
- 業務單位與實驗室(生產單位)之分工運作
- 協助將研究成果發展為企業運營標的
(品質系統的建立並符合衛生主管機關要求)



輔導實績

- 硬體設計、改建及PCM
 - － 瑞德生醫股份有限公司
 - － 上海博析生物科技有限公司
 - － 博惠生技股份有限公司
- 品質文件
 - － 三華生物科技股份有限公司
 - － 世福細胞醫學股份有限公司
 - － 路迦生醫股份有限公司
 - － 上海博析生物科技有限公司
 - － 博惠生技股份有限公司

謝可沛 0935767966
arieshsieh@gmail.com



特管法下的細胞醫療解析



驥展全球顧問有限公司
Resource Convergence Professional Ltd.

謝可沛



綱要說明

- 了解細胞醫療在特管法下, 細胞業者應該遵循的法規與細胞製劑的質量管控原則

教學目標

- 希望藥師有機會在特管法當中了解細胞醫療的概況以及協助民眾以精簡概要的說明, 協助民眾釋疑與了解權益



- 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



內容

- 背景說明
- 特管法下的各方權責
- 細胞供應者的責任與作為
- 細胞製備場所質量管控
- 執行案例分享
- 藥師的角色與作為



- <https://www.chinatimes.com/newspapers/20190122000239-260202?chdtv>
- 以往自體細胞的治療因為要符合GTP（Good Tissue Practice）良好細胞組織作業規範、GMP（Good Manufacture Practice）良好生產作業規範，企業耗資不小，更傷惱筋的是法規不明，導致二十多年來許多生技公司無法可遵，形成灰色或地下企業的尷尬地位。
- 隨著細胞治療科技的進步，自體細胞移植已是平常工藝，很多生技公司可以做到安全回輸的標準。



<http://www.gbimonthly.com/2019/06/46497/>

環球生技月刊專訪黑木投資執行合夥人

羅敏菁：特管法下癌症細胞治療到底會不會有效？

- 羅敏菁表示，特管法針對未經太多人為改良、細胞治療工藝已經很純熟、安全性高的細胞治療進行開放，管理原則類似新藥開發，仍以安全性及有效性為前提，只是先在GTP實驗室管理階段而非GMP的狀況下，先讓業者收取病人取得臨床數據，之後有效者須搭配GMP管理，由衛福部審查通過後，才核發永久藥證。特管期間，業者必須與醫院合作，由醫院提出申請，衛福部審查才可執行。特管法讓生技公司有法源依據，為產品開發收集臨床數據，也提供患者於標準療法之外，更多的治療選擇。



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。



再生醫療 細胞醫療

	產品	醫學技術
主要遵循法規	再生醫療製劑管理條例(草案)	特管法
中央主管機關	食藥署	醫事司
定位	人體臨床試驗/查驗登記	治療選項
申請者資格	藥商/教學醫院/CRO	各級醫療機構
IRB	平行申請並須核准	不須(但須病患同意書)
細胞製備場所	須符合GTP規範**	須符合GTP規範
範疇	細胞治療 基因工程 組織工程	附表二之六類細胞治療
收費	不得向病人收費	病人需自費

**當進入臨床三期 細胞製備場所應為GMP之廠房設置



表1：細胞療法開放類型與適應症

疾病種類	治療技術	適應症
癌症、 中風、 脊髓損傷	自體CD34+selection 周邊血幹細胞移植	<ol style="list-style-type: none"> 血液惡性腫瘤 - 白血病（不包括慢性骨髓白血病之慢性期） - 淋巴瘤 - 多發性骨髓瘤 慢性缺血性腦中風 嚴重下肢缺血症
	自體免疫細胞治療（包括 CIK、NK、DC、DC-CIK、 TIL、gamma-delta T之 adoptive T細胞輸入療法）	<ol style="list-style-type: none"> 血液惡性腫瘤經標準治療無效 第1~3期實體癌經標準治療無效 實體癌第4期
	自體骨髓間質幹細胞	<ol style="list-style-type: none"> 退化性關節炎及膝關節軟骨缺損 慢性缺血性腦中風 脊髓損傷
美容、 燒燙傷、 關節磨損	自體脂肪幹細胞移植	<ol style="list-style-type: none"> 慢性或滿6週未癒合之困難傷口 佔總體表面積20% （含）以上之大面積燒傷或皮膚創傷受損 皮下及軟組織缺損 退化性關節炎及膝關節軟骨缺損 其他表面性微創技術之合併或輔助療法
	自體纖維母細胞移植	<ol style="list-style-type: none"> 皮膚缺陷：皺紋、凹洞及疤痕之填補及修復 皮下及軟組織缺損 其他表面性微創技術之合併或輔助療法
	自體軟骨細胞移植	膝關節軟骨缺損

資料來源：衛生福利部 整理：謝懿安



特管法前後, 各方權責

- 特管法前, 細胞醫療僅為臨床試驗未為合法的醫療行為, 醫師除民事與刑事責任外, 將面臨撤銷醫師執照, 但細胞供應商無法可管(藥? 還不是藥?)
- 特管法後, 細胞醫療屬於合法醫療行為
- 管理範圍限縮, (是GTP 不是特管法)→管理業者
 - 誰供應細胞(細胞業者)
 - 打甚麼細胞(細胞業者)
 - 誰打細胞(執行單位與負責人)



細胞供應者的責任與作為

- 先講求不傷身 (無菌+無害)
 - 製備場所的潔淨度 (QA/廠房設置規劃/4Q)
 - 原料的取得與檢測(QC)
 - 製造流程監管(QC+QA)
 - 成品出廠要求 (細胞種類鑑別/細胞數)
 - 產品保存與運輸(運送儲放條件與存活率)
- 再講求療效



細胞製備場所質量管控



細胞製備場所人體細胞組織優良操作

規範(GTP)認可申請注意事項

申請「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」
之細胞治療技術適用



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



壹、申請 GTP 認可

一、申請資格：已向衛生福利部申請「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」細胞治療技術計畫之細胞處理、培養及儲存者，且經通知可向衛生福利部食品藥物管理署（以下簡稱食藥署）申請細胞製備場所 GTP 認可之細胞製備場所所屬機構。

二、申請文件（紙本 1 份及電子檔）

(一)申請細胞治療技術計畫函文影本。

(二)通知申請細胞製備場所 GTP 認可之函文影本。

(三)細胞製備場所 GTP 認可申請表（附件一，如於不同地點設置涉及處理、培養及儲存之細胞製備場所，應分別申請）。

(四)細胞治療技術細胞製備場所基本資料（附件二，如與申請計畫併同檢附之資料版本不同時，需檢送最新版本）。

(五)作業程序文件，包括處理、培養及儲存相關作業。

(六)細胞製備場所品質計畫專責人員下述資格證明文件之一。

1. 生物相關系所之大學以上畢業證書影本。

2. 有關細胞治療相關之實務經驗 1 年以上之證明。

3. 有關細胞治療相關之教育訓練證明。

(七)彩色細胞製備場所平面圖 1 式 3 份。

1. 標示各操作室用途（含潔淨度分級）及設施設備。

2. 人、物流（含物料試劑、人體細胞組織物及廢棄物流向）動線。

3. 空氣流向圖示或壓差。

(八)機構法定證件影本（如公司執照，法人登記證，開業執照影本等）。

三、申請程序

(一)申請機構請依「細胞治療技術審查收費標準」繳納所須規費，審查費請以支票或郵政匯票（收款人：衛生福利部食品藥物管理署）繳費，凡申請案件完成登錄掛號手續後，規費款項即解繳國庫，概不得申請退費。

(二)送件：申請機構於申請案提出時，請將支票或郵政匯票（收據請

細胞製備場所人體細胞組織優良操作

規範(GMP)認可申請注意事項

(五)作業程序文件，包括處理、培養及儲存相關作業。

(六)細胞製備場所品質計畫專責人員下述資格證明文件之一

1. 生物相關系所之大學以上畢業證書影本。
2. 有關細胞治療相關之實務經驗 1 年以上之證明。
3. 有關細胞治療相關之教育訓練證明。

(七)彩色細胞製備場所平面圖 1 式 3 份。

1. 標示各操作室用途（含潔淨度分級）及設施設備。
2. 人、物流（含物料試劑、人體細胞組織物及廢棄物流向）動線。
3. 空氣流向圖示或壓差。

(八)機構法定證件影本（如公司執照，法人登記證，開業執照影本等）。



西藥藥品優良製造規範
(第一部)

PIC/S : Guide to Good Manufacturing
Practice for Medicinal Products
(Part I)

PE009-14 (1 July 2018)

© PIC/S July 2018

申請「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」之細胞治療技術適用

品質文件一覽表

章 節	文 件 名 稱	文 件 編 號	最 新 版 次	發 行 日 期	使 用 表 單 與 編 號
品質計畫之建立與維持	二. 品質計畫之建立與維持				
組織與人員	三. 組織與人員				
作業程序設施或場所	四. 作業程序 五. 設施與場所				
環境管制與監控	六. 環境管制與監控				
設備	七. 設備				
物料與試劑	八. 物料與試劑				
製程管amq制	九. 製程管制				
製程變更	十. 製程變更				
製程之確效 (validation) 檢查	十一. 製程之確效檢查				
標示管制	十二. 標示管制				
儲存	十三. 貯存				
收受與配送	十四. 收送與配送				
紀錄	十五. 紀錄				
追蹤	十六. 追蹤				
怨訴檔案	十七. 怨訴檔案				



國內藥物製造工廠GMP評鑑申請表

C. 生物藥品 Biological medicinal products (※ 本類產品之製程通常包括原料藥、製劑等階段；其中，生物製劑原料藥及疫苗之製劑以「品項」核定為原則，其餘參照無菌產品之劑型核定原則)		
產品類別	GMP核定項目與作業內容	製程操作/備註
C.1 血液產品 Blood products	血液製劑 (Blood products)	<input type="checkbox"/> 無菌製備 <input type="checkbox"/> 最終滅菌
C.2 血清 Sera products	血清(Sera products)	
C.3 免疫產品 Immunological products	疫苗(Vaccines)	
C.4 細胞治療產品 Cell therapy products	細胞治療產品(Cell therapy products)	
C.5 基因治療產品 Gene therapy products	基因治療產品(Gene therapy products)	
C.6 生物技術產品 Biotechnology products	基因工程及單株抗體製劑 (Biotechnology products)	
C.7 人體/動物萃取產品 Human or animal extracted products	人體/動物萃取產品(Human or animal extracted products)、過敏原產品 (Allergen products)	
C.8 組織工程產品 Tissue engineered products	組織工程產品 (Tissue engineered products)	
C.9 其他 Others	肉毒桿菌毒素、結核菌素、其他 (Others)	



試問

- 當你的設置依循母法是GMP (PIC/S GMP)
- 特管法中的細胞醫療製備場所CPU(細胞生產實驗室)與再生醫療法規當中的細胞GMP工廠，差異在哪裡？



工廠或是生產實驗室

- 使用土地分區
 - 用電/用水/廢液處理
- 甲種/乙種/特種工業區?
- 實驗室是否需要“廠房登記”
- 消防法規
 - 當界定為廠房設施其消防法規將更為嚴格
 - 新北市與台北市要求不同
 - 但同時對於使用人員及區域內的資產更有保障
- 其他經縣（市）政府依法律或自治條例限制之建築物或土地之使用。
前項所稱工廠必要附屬設施、工業發展有關設施、公共服務設施及公用事業設施，指下列設施：
 - 一、工廠必要附屬設施：
 - （一）研發、推廣、教育解說、實作體驗及服務辦公室（所）。
 - （二）倉庫、生產實驗室、訓練房舍及環境保護設施。
 - （三）員工單身宿舍及員工餐廳。
 - （四）其他經縣（市）政府審查核准與從事製造、加工或修理業務工廠有關產品或原料之買賣、進出口業務，或其他必要之附屬設施。

1.細胞製備場所是否要等室內裝修與消防安檢通過才能啟用?(取得使用許可之意)

2.尚未核可之前的批量製程數據是否可以採用?



打進人體的一定是GMP



品質是可以被設計出來的

- 設計必須要有所本
- GMP → CPU
- GMP → 製造廠

細胞培養製造場所 CPU 的品質規範-母法依據



西藥藥品優良製造規範
(第一部)

PIC/S : Guide to Good Manufacturing
Practice for Medicinal Products
(Part I)

PE009-14 (1 July 2018)

© PIC/S July 2018

但更需要受過訓練人員落實品質系統



執行案例分享



病患救濟

- 醫療機構施行細胞治療技術前，應向病人或其法定代理人、配偶、親屬或關係人，說明該技術之已知效果、風險、可能之不良反應、救濟措施及其他必要事項，經其同意，並簽具同意書。→知情同意書(治療可能無效)
- 細胞生產單位→商業委任行為→細胞之採集/培養/運送/儲存=產物保險



疑問

- 細胞製劑在執行醫院由哪個單位進行管理？
 - － 組織自體移植？
 - － 不良反應通報？
- 接受者是否有足夠常識判斷細胞製劑的狀態
- 藥師在何時需要介入不良反應的積極協助與救治
- 病患在此醫療方式當中，有無機會接觸藥師



Thanks for your kindly attention

