

細胞製造管制資料一

人體細胞組織物之成分、製程及管控方式

(格式)

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

申請案號：

申請醫療機構：

細胞製備場所：

細胞製造管制資料版本/日期：

製造管制編號：

品質計畫專責人員：

品質計畫專責人員簽章：

目錄

一、細胞製造管制資料查檢表	3
二、人體細胞組織物之成分、製程及管控方式	6
(一) 製造原料 (starting and raw materials)	6
(二) 製造與製程管控 (manufacturing process and in process control)	7
(三) 細胞製品放行標準與檢測	7
(四) 細胞安定性檢測	8
(五) 細胞標籤	8
(六) 其他	9

一、細胞製造管制資料查檢表

技術性資料審查項目	資料檢送情形		
	是	否	註釋或不適用說明
一、文件格式			
(一) 已依照衛福部最新公告格式撰寫			
(二) 檔案為可編輯、具有書籤之 PDF 檔			
(三) 封面之「細胞製備場所」與基本資料暨申請表之細胞製備場所名稱一致，且應為實際製備細胞之場所名稱			
(四) 封面之「品質計畫專責人員」與基本資料暨申請表之品質計畫專責人員一致，且該人員已於封面簽章			
(五) 所使用之細胞製品不以商品名呈現			
二、細胞製備場所 (cell processing unit)			
(一) 場所資訊			
1. 場所名稱與地址			
2. 委外檢測單位			
(二) 製程品管			
1. 已提供製程設計參考資料或文獻			
2. 相同製造管制編號曾經核准，並已提供製程一致切結書及差異對照表			
3. 已提供標準作業程序與版本			
三、製造原料 (starting and raw materials)			
(一) 細胞 (cells)			
傳染性疾病篩檢不足或呈陽性結果之警語與預防交叉汙染之措施			
(二) 試劑 (reagents)			
1. 已提供試劑品質證明文件			
2. 已提供人類與動物來源成分之安全性資料			
(三) 賦形劑 (excipients)			
1. 已提供品質證明文件			
2. 已提供人類與動物來源成分之安全性資料			
3. 若無人體使用經驗者，應提供安全性評估資料			
(四) 儀器設備 (equipment)			

技術性資料審查項目	資料檢送情形		
	是	否	註釋或不適用說明
已提供製造細胞製品之儀器設備列表			
四、製造與製程管控 (manufacturing process and in process control)			
細胞製備 (cell preparation)			
1. 已提供製程步驟的流程圖			
2. 已提供製程步驟的詳細敘述			
3. 已提供製程步驟的製造參數 (包括試劑組成與濃度、製程時間/溫度等)			
4. 已提供製程中的檢測項目			
5. 已提供製程之中間物儲存條件、時間及安定性資料			
6. 已提供細胞製品之配方組成 (細胞和賦形劑)			
7. 已提供細胞製品之容器封蓋系統資料			
五、細胞檢測 (cell testing)			
(一) 細胞規格			
1. 已提供細胞規格			
2. 已提供規格訂定參考資料或文獻			
(二) 安全性之相關檢測方法 (包括無菌性、黴漿菌與內毒素檢測)			
1. 已提供檢測方法之標準作業程序			
2. 已提供檢測檢品採樣說明			
3. 已提供方法合適性評估			
4. 已提供最近 2 批代表性批次的檢測結果			
(三) 除安全性相關檢測外之其它分析方法			
1. 已提供各項分析方法之標準作業程序			
2. 已提供各項分析方法之代表性批次的檢測結果			
(四) 細胞安定性檢測			
1. 已提供中間物安定性試驗，應含安定性計畫書與結果。			
2. 已提供細胞製品安定性試驗，應含安定性計畫書與結果。			
3. 已提供細胞製品運送安定性試驗，應含安定性計畫書與結果			
六、細胞標籤			

技術性資料審查項目	資料檢送情形		
	是	否	註釋或不適用說明
1. 病人基本資料			
2. 細胞分析檢測結果			
3. 細胞屬性			
4. 細胞製備場所名稱、出廠時間、使用期限			
七、其他議題 (other issues)			
1. 已提供既有批次之製造與檢測的紀錄資料			
2. 有適當標示供製程與施用時辨識			

二、人體細胞組織物之成分、製程及管控方式¹

(一)製造原料 (starting and raw materials)

1. 細胞 (cells)

(1) 細胞資訊

【說明組織/細胞來源之部位 (器官) 及該部位的組織/細胞組成, 以及用於治療之細胞型態、生長狀況和細胞活性等資訊。】

(2) 細胞來源

【說明醫療機構採集組織/細胞之程序及採集量, 以及由醫療機構運送至製備場所時, 使用之保存/培養液及容器系統等資訊。】

(3) 細胞提供者之篩檢項目

【請表列傳染性疾病篩檢之相關資料, 應含檢測項目、試劑套組名稱與許可證字號等; 如有篩檢項目不足或篩檢結果陽性但仍允許收件者, 應說明警語標示作法與預防交叉汙染等相關措施。】

2. 試劑 (reagents)²

(1) 製程使用試劑

【請表列製程中使用之所有試劑資料, 包括: 試劑之成分/組成 (含濃度)、賣方/供應商、(化學/生物物種) 來源、試劑品質 (研究/藥典/衛福部核准) 等。】

(2) 試劑品質證明文件

【請提出各項試劑之品質證明文件; 若為人類或動物來源試劑, 應有相關病毒檢測資料; 若為反芻動物來源試劑, 應有證明文件, 說明該動物來源非源自牛海綿狀腦病變風險之國家。】

(3) 試劑使用之製程步驟與使用量 (濃度), 及評估於細胞製品之最終殘留量

3. 賦形劑 (excipients)³

(1) 賦形劑資料

【請表列使用之賦形劑資料, 包括: 賦形劑之成分/組成 (和濃度)、賣方/供應商、(化學/生物物種) 來源、賦形劑品質 (藥典/衛福部核准) 等。】

(2) 賦形劑品質證明文件

¹可視實際製程調整內容, 並配合細胞製造管制資料查檢表所列審查項目撰寫。

²使用於製程, 但非細胞製品中之成分。

³細胞製品中之非細胞成分。

【請提供賦形劑之品質證明文件，若屬經衛生福利部核准者，應提供仿單，若為人類或動物來源賦形劑，應有相關病毒檢測資料；若為反芻動物來源賦形劑，應有證明文件，說明動物來源非源自牛海綿狀腦病變風險之國家。】

(3) 無人類使用經驗之賦形劑，其安全性評估資料

4. 儀器設備 (equipment)

【請表列製造細胞製品所使用之儀器設備：應包含賣方/供應商、品質相關文件。】

(二) 製造與製程管控 (manufacturing process and in process control)

1. 製程設計之參考資料 (文獻)

【請提供製程設計之參考資料 (文獻) 全文，並以下表摘要說明參考理由依據及合適性。】

參考資料	參考理由依據及合適性

2. 製程步驟之流程圖

3. 製程各步驟之詳細敘述、製造參數 (包括試劑組成與濃度、製程時間/溫度等)、細胞於製程中檢測項目及允收標準、中間物儲存條件、時間、配方組成等

【說明 1：以下製程僅供參考，可依參考資料 (文獻) 設計與修改製程。】

- (1) (自醫療機構運送至製備場所後) 細胞/組織處理程序。
- (2) 細胞擴增之操作程序。
- (3) 細胞特殊處理 (如免疫細胞培養於含細胞激素之培養基等) 之操作程序。
- (4) 細胞於製程中儲存 (凍存) 之操作程序。
- (5) 細胞製品之製備程序 (細胞採集至充填於容器封蓋系統之過程)。

【說明 2：請表列製造參數範圍、製程中檢測項目及允收標準。】

4. 細胞製品之配方組成

【請表列細胞製品之配方組成，包括細胞數/密度、各賦形劑濃度和總體積。】

(三) 細胞製品放行標準與檢測

1. 細胞規格

說明：

- (1) 細胞規格為細胞製品須實施檢測並符合之品質標準，請表列擬定之細胞製品規格，包括檢測項目、檢測方法及允收標準。

(2)細胞規格之表列方式，可參考下表：

檢測項目 (test)	檢測方法 (method)	允收標準 (acceptance criteria)
Identity	e.g., Flow cytometry	e.g., CD73 positive
Cell number
Viability
Purity
Sterility
.....

2. 檢測項目

【應包含鑑別 (identity)、細胞數量/劑量 (cell number/dose)、存活率 (viability)、純度 (purity) 及安全性檢測 (包含無菌性、黴漿菌與內毒素檢測) 等測試項目；若可行，應有效價 (potency) 的檢測項目。若有委外檢測單位請列表呈現，應含單位名稱，地址，和負責項目等內容。】

3. 細胞製品規格設計之參考資料 (文獻)

【請提供細胞製品規格設計 (包括檢測方法之選用與允收標準的設定) 之參考資料 (文獻) 全文，並以下表摘要說明參考理由依據及合適性。】

參考資料	參考理由依據及合適性

4. 安全性檢測 (包含無菌性、黴漿菌與內毒素檢測)

【應包含檢測方法之標準作業程序、檢品採樣說明與列表(應包含檢測方法、細胞之容器內容量及取樣時機、檢品組成及取樣量)、方法合適性評估、最近 2 批代表性批次檢測結果等。】

5. 鑑別分析之標準作業程序，及代表性批次的檢測結果。

6. 細胞數量/劑量分析之標準作業程序，及代表性批次的檢測結果。

7. 存活率分析之標準作業程序，及代表性批次的檢測結果。

8. 純度分析之標準作業程序，及代表性批次的檢測結果。

9. 其他 (如效價) 分析項目之標準作業程序，及代表性批次的檢測結果。

(四)細胞安定性檢測

1. 中間物安定性試驗，應含安定性計畫書與結果。

2. 細胞製品安定性試驗，應含安定性計畫書與結果。

3. 細胞製品運送安定性試驗，應含安定性計畫書、溫度記錄與結果。

(五)細胞標籤

說明：細胞製品出廠時，外包裝需有細胞標籤，標籤內容須包含：

1. 病人基本資料：需含姓名及出生年月日。
2. 細胞分析檢測結果：無菌、黴漿菌、內毒素、不純物等。
3. 細胞屬性：含鑑別分析結果、細胞存活率、細胞數量。
4. 細胞製備場所名稱(應與基本資料暨申請表之細胞製備場所名稱一致，且應為實際製備細胞之場所名稱)。
5. 出廠時間。
6. 使用期限。

(六)其他

1. 既有批次之製造與檢測紀錄資料。
2. 有適當標示供製程與施用時辨識。