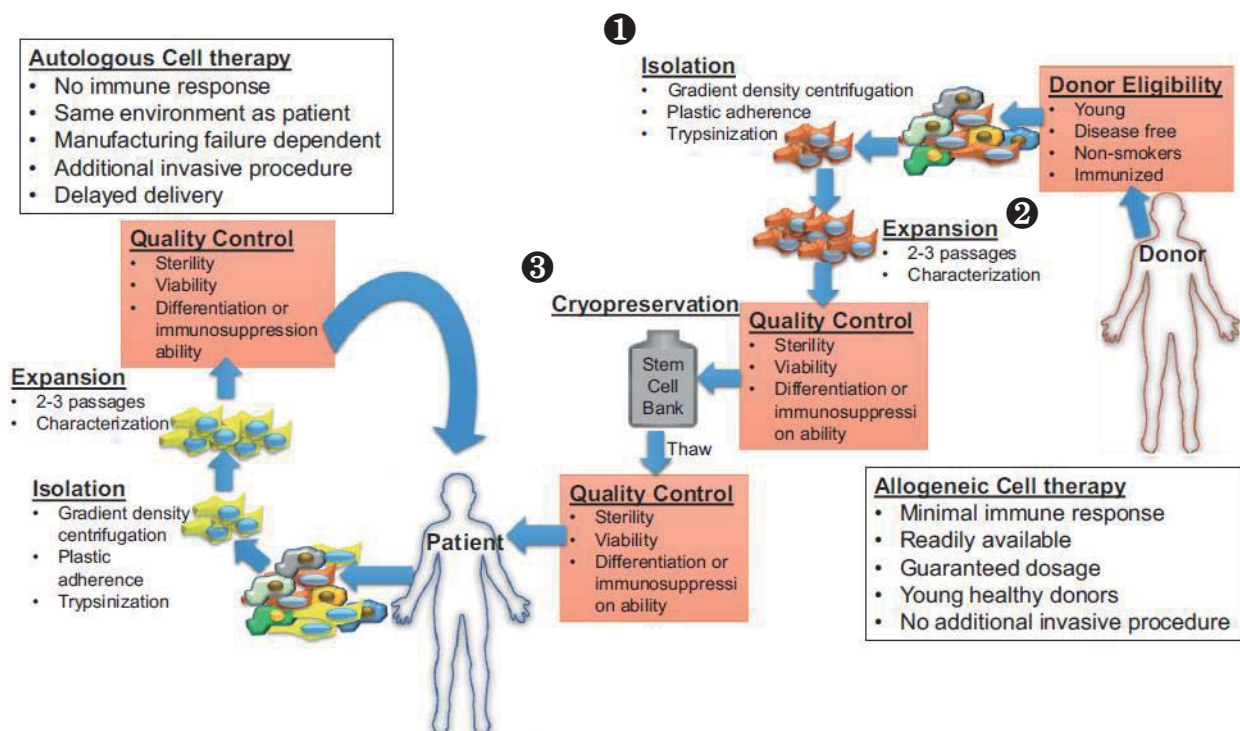


細胞治療操作場所之實務運作- 製程管制 變更與確效

翔宇生醫科技股份有限公司
臨床二部經理 簡佳雯博士

細胞治療相關製程



製程管制

- ❑ 開發、實施、管制及監控製造程序時，應注意確保其人體細胞組織物符合規格，未受污染，具有其效用與完整性，且避免散布傳染病。
- ❑ 當製程中使用之材料，可能對人體細胞組織物之效用或完整性有不良影響時，機構應就該材料之使用與移除工作，建立並維持其作業程序，以確保該材料已被移除或控制在不會對產品效用或完整性有不良影響之濃度內。該材料之移除或控制，並應製作紀錄。
- ❑ 採集自不同提供者之細胞組織，不應在製造過程中混雜（pooling）（指物理上之接觸或在同一容器內混合）。
- ❑ 機構應視情況建立並維持一定之作業程序，以確保其製程中之中間產品是否符合特定規格。該程序應確保中間產品，於完成檢查、測試或其他查核前，或於取得批准及其記錄前，受到適當管制。中間產品之檢查取樣，應足以代表擬被評估之材料。

- ❑ 開發、實施、管制及監控製造程序時，應注意確保其人體細胞組織物符合規格，未受污染，具有其效用與完整性，且避免散布傳染病。

最終產品規格

測試項目	測試方法	允收標準
微生物測試		
鑑別		
純度		
效價		
細胞存活率		
...		

「人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準」

- ❑ 當製程中使用之**材料**，可能對人體細胞組織物之效用或完整性有不良影響時，機構應就該材料之使用與移除工作，建立並維持其**作業程序**，以確保該材料已被移除或控制在不會對產品效用或完整性有不良影響之濃度內。該材料之移除或控制，並應製作**紀錄**。

可能影響之材料？

胎牛血清、胰蛋白酶、生長因子、細胞激素、單株抗體、抗生素和培養基...

如何移除或控制？

殘留濃度？

對偵測最終產品中各種試劑殘餘量，應描述所實施的測試程序。**如這些試劑已知或可能具有毒性時，應評估是否應提供確效研究的數據**，來證明已從最終產品中移除這些試劑。

物料與試劑管控

機構就受領供製造人體細胞組織物使用之物料與試劑，應建立及維持其進貨作業程序，並查核其是否符合規格，且於查核完成前，不得使用。

待驗區、合格區、不合格區，待驗及合格之試劑及耗材包裝上需有合適區別

前項規格係指與避免因產品污染、產品效用與完整性受損所致導入、傳播、散布傳染病之風險增加有關之規格。

第一項之查核得由製造機構或供應商實施。

處理或保存人體細胞組織物所使用之試劑，應具有與使用目相當之品質等級；必要時，並應為無菌。機構自製試劑者，其製造程序應經確效檢查且（或）經查核。

驗COA加每批自行檢驗

下列紀錄應予保存：

- （一）進貨紀錄，包括類型、製造商、批號（lot number）、進貨日期及有效期限。
- （二）查核紀錄（包括查核結果），如由供應商查核，則為供應商出具之查核證明。
- （三）使用紀錄，包括使用該物料或試劑所製造人體細胞組織物之辨識碼。

細胞培養液專人專瓶

供應商評估

評估內容：是否為唯一供應商、市場上無其他替代者、是否通過GMP或ISO系列驗證等，必要時請供應商提供樣品或實地評核。

定期評核：交貨紀錄及配合度。

試劑耗材

研究用 (COA , 需說明要看什麼內容) 、臨床等級 (藥證或醫療器材許可證)

DMEM: 內毒素 < 0.1 EU/ml 、無菌試驗結果為陰性

FBS: 內毒素 < 1 EU/ml 、黴漿菌檢驗結果為陰性 、無菌試驗結果為陰性 、

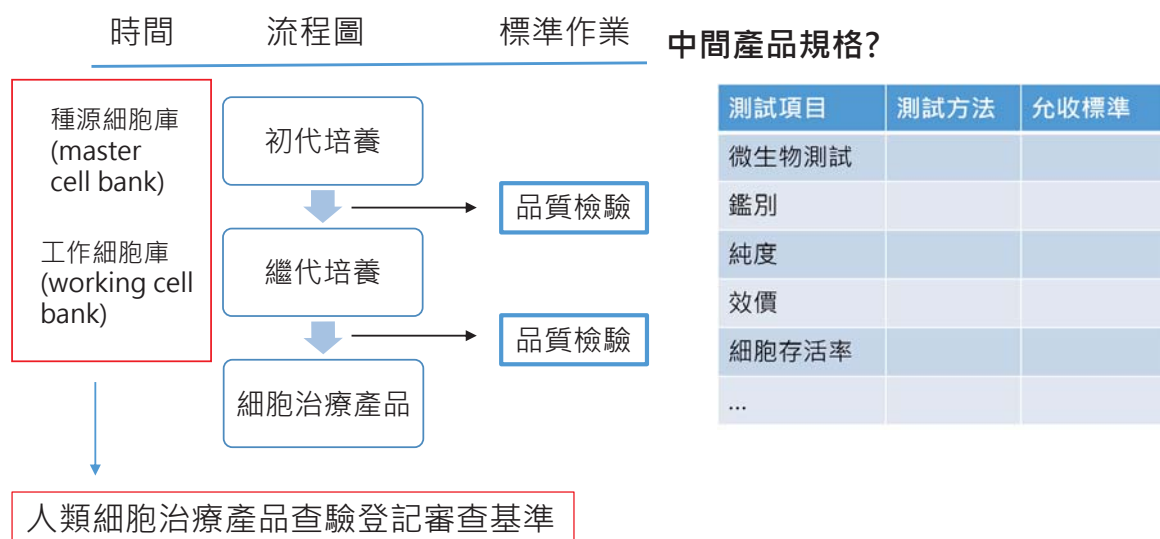
非海綿腦病變疫區聲明

Trypsin: 內毒素 < 0.5 EU/ml 、黴漿菌檢驗結果為陰性 、無菌試驗結果為陰性 、

豬小病毒及PCV測試結果為陰性

抗生素及賦形劑使用臨床等級

- ❑ 採集自不同提供者之細胞組織，不應在製造過程中混雜 (pooling) (指物理上之接觸或在同一容器內混合) 。
- ❑ 機構應視情況建立並維持一定之**作業程序**，以確保其製程中之**中間產品**是否符合**特定規格**。該程序應確保中間產品，於完成檢查、測試或其他查核前，或於取得批准及其記錄前，受到適當管制。**中間產品之檢查取樣**，應足以代表擬被評估之材料。



取樣方法: ISO 2859

Lot size		Special inspection levels				General inspection levels		
		S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2 to	8	A	A	A	A	A	A	B
9 to	15	A	A	A	A	A	B	C
16 to	25	A	A	B	B	B	C	D
26 to	50	A	B	B	C	C	D	E
51 to	90	B	B	C	C	C	E	F
91 to	150	B	B	C	D	D	F	G
151 to	280	B	C	D	E	E	G	H
281 to	500	B	C	D	E	F	H	J
501 to	1 200	C	C	E	F	G	J	K
1 201 to	3 200	C	D	E	G	H	K	L
3 201 to	10 000	C	D	F	G	J	L	M
10 001 to	35 000	C	D	F	H	K	M	N
35 001 to	150 000	D	E	G	J	L	N	P
150 001 to	500 000	D	E	G	J	M	P	Q
500 001 and over		D	E	H	K	N	Q	R

取樣方法: ISO 2859

Sample size code letter	Sample size	Acceptance quality limit, AQL, in percent nonconforming items and															
		0,010	0,015	0,025	0,040	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0		
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re		
A	2																
B	3															0 1	
C	5														0 1		
D	8												0 1				
E	13											0 1				1 2	
F	20										0 1				1 2	2 3	
G	32									0 1				1 2	2 3	3 4	
H	50								0 1				1 2	2 3	3 4	5 6	
J	80							0 1				1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	
K	125						0 1				1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	
L	200					0 1				1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	
M	315			0 1				1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22		
N	500		0 1				1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22			

哪些變更算是製程變更?



試劑耗材變更? 設備變更? 培養時間 代數改變?

製程變更

- ❑ 製程之變更，應建立並維持一定之**作業程序**。
製程之變更應接受查核 (verify) 或確效 (validate) 檢查，以確保其不致造成不良影響，並應經具備相關專業知識之負責人員核准後，始得實施。
- ❑ 製程之變更應製作**紀錄**，包括變更之理由、實施日期、變更之內容、併同修正之相關文件類目、核准者之簽名、核准日期及生效日期。
經核准之製程變更應及時通知相關人員。

製程變更流程-培養液變更
確效測試項目

測試項目	測試方法	允收標準
微生物測試		
鑑別		
純度		
效價		
細胞存活率		
...		

製程之確效 (validation) 檢查

藥品優良製造確效作業基準

製程確效—確認產品之製造程序及其管制條件，具有良好的有效性與再現性。

確效—係指有文件證明的行動，能證實程序、製程、機械設備、原材料或系統確實能持續穩定的導致預期之效果。

確效計畫書—說明將如何進行確效之書面計畫書，內容包括予以測試之指標，產品特質，生產設備，以及測試合格之判定標準。

人類細胞治療產品查驗登記審查基準

細胞治療產品的製程，應提供確效資料，包含：**確效計畫書以及確效結果，以說明製程設計、重要參數及接受標準的合適性。**

製程中預期的易變因子，例如：**細胞來源、試劑供應商或是製程參數變異範圍**等，都應納入製程確效中，以驗證製程的耐變性。一般而言，確效資料建議應以數批代表性批次，來驗證各製程所產出之細胞族群的一致性。若製程改變超出預期範圍，則須提出再確效的資料及結果。

對於自體細胞產品在製程開發時，可能不會每批次的細胞都能符合產品規格，但須追蹤製程中可能的問題，採取必要的作法改善製程；應分析製程的成功率，並隨著製程的改進提升成功率。

製程之確效 (validation) 檢查

- 當某一製程之結果，無法藉由後續的檢查與測試，澈底查核，則該製程應依一定**作業程序**執行確效檢查，並經**核准**。執行確效檢查之內容及結果應製作**紀錄**，由負責核准人員簽名並加註日期
- 人體細胞組織物標示或宣傳資料涉及製程時，例如滅菌或病毒去活性化等，該製程應經確效檢查。機構並應保存上開確效證明文件，供主管機關查廠時審閱。

圖二：第一代海綿骨碎片製程

臺北榮總骨頭組織庫



圖三：製程說明



製程之確效 (validation) 檢查

- ❑ 處理硬腦膜 (dura matter) 應採用經確效檢查之製程。上開製程應於保持產品臨床效用同時，設法降低傳染性海棉狀腦病變 (transmissible spongiform encephalopathy) 之機率。
- ❑ 對於經確效之製程，應設置**監測及管制之作業程序**，以確保其持續遵守相關要求。
- ❑ 對於經確效之製程，如有變更原製程或偏離原作業程序之行為時，機構應予審查及評估，視情況執行**再確效 (revalidation)** 檢查，並製作紀錄。

Thank you!