

TFDA/TSQA
107 年新興生醫產品GTP研習會（三）

細胞工廠運作實務

林佩如
工研院生醫所再生醫學組
工研院細胞製備工廠

Nov. 2018

細胞製造場所之運作與紀錄管制息息相關

紀錄的重要性

- 符合性: 依照SOP並證明有做
- 再確認: 提供第二人查檢
- 提供資訊追蹤過去周期性或各年度執行成效
- 提供資訊追溯原始資料或發生原因等
- 提供改善修正依據
- 避免發生同樣錯誤



紀錄文件自我檢查

5W2H

- Who (人)
- What (事、物)
- When (時)
- Where (地)
- Why (為甚麼、目的)
- How (如何)
- How Much (多少)

紀錄經常發生的問題

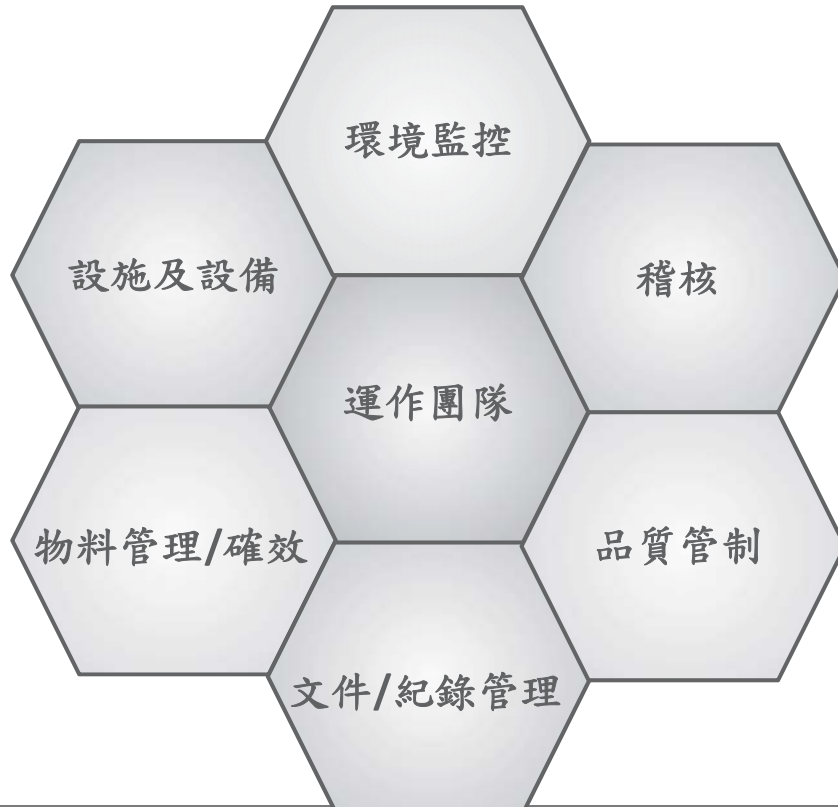
Problems in Documentation

- 忘記記 沒有記 = 沒有做 !!
- 寫錯 提供錯誤資訊!!
- 記完就算了 沒有追蹤、檢討



細胞製造場所之管理

支援細胞生產日常運作



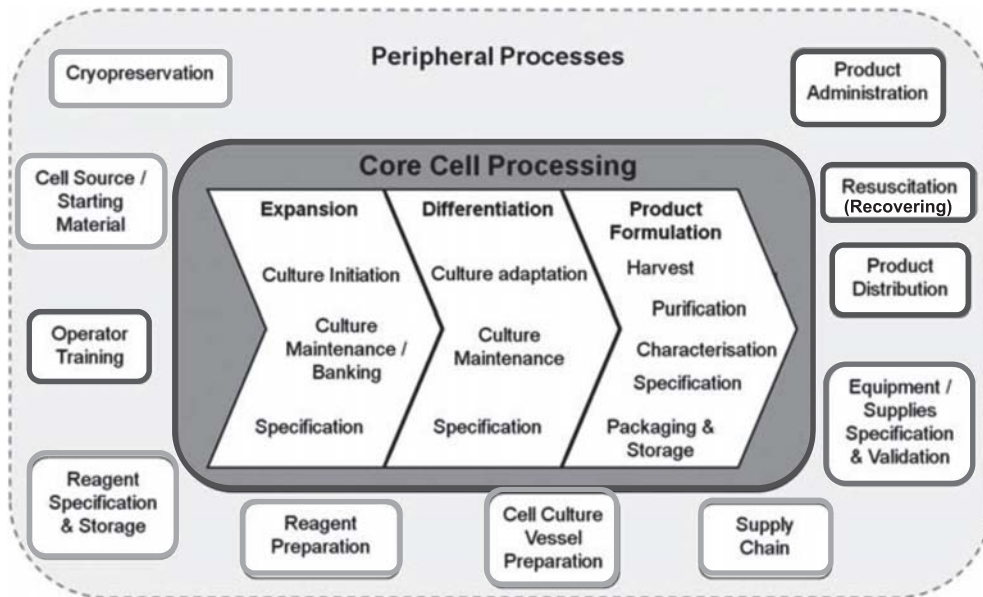
運作團隊

製造、品管、物管、廠務、儀管、文管、品保、清潔人員

- 人員職務及代理人記錄表
- 人員資格審核及授權記錄表
- 年度教育訓練計畫及執行記錄表
- 新進用人員學經歷資格審核表
- 人員訓練記錄表
- 個人教育訓練記錄表
- 人員健康管理記錄表
-



細胞產品製造需符合cGXP及高度複雜性 High-level Bioprocessing Challenges of Cellular Products: cGxP compliance & high complexity



Ratcliffe et al., British Medical Bulletin 2011, 1–19

細胞特性隨著培養方法不同而改變

Complicated and dynamic cell properties:

- Morphology 細胞型態
- Surface Markers 細胞表面抗原
- Protein expression profile 蛋白質表現圖譜
- Gene expression profile 基因表現圖譜
- Physical properties 細胞物理特性
- Chemical properties 細胞化學特性
- Function/potency 細胞功能/效價

... ..

相同細胞但不同的生產方式，被視為不同的細胞產品
Cellular product is defined by its manufacturing process

細胞治療產品的獨特性 無法終端滅菌 (terminally sterilized)

- 細胞治療臨床試驗產品需要在GTP場所製造

人類細胞治療產品之製造方法、設施及管制措施，包括人體細胞組織提供者之篩選與檢驗、人體細胞組織物之採集、處理、貯存、標示、包裝及配送等過程應符合「**人體細胞組織優良操作規範**」(Good Tissue Practice, GTP)。

人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準 (9/2014, 部授食字第1031408234號公告)

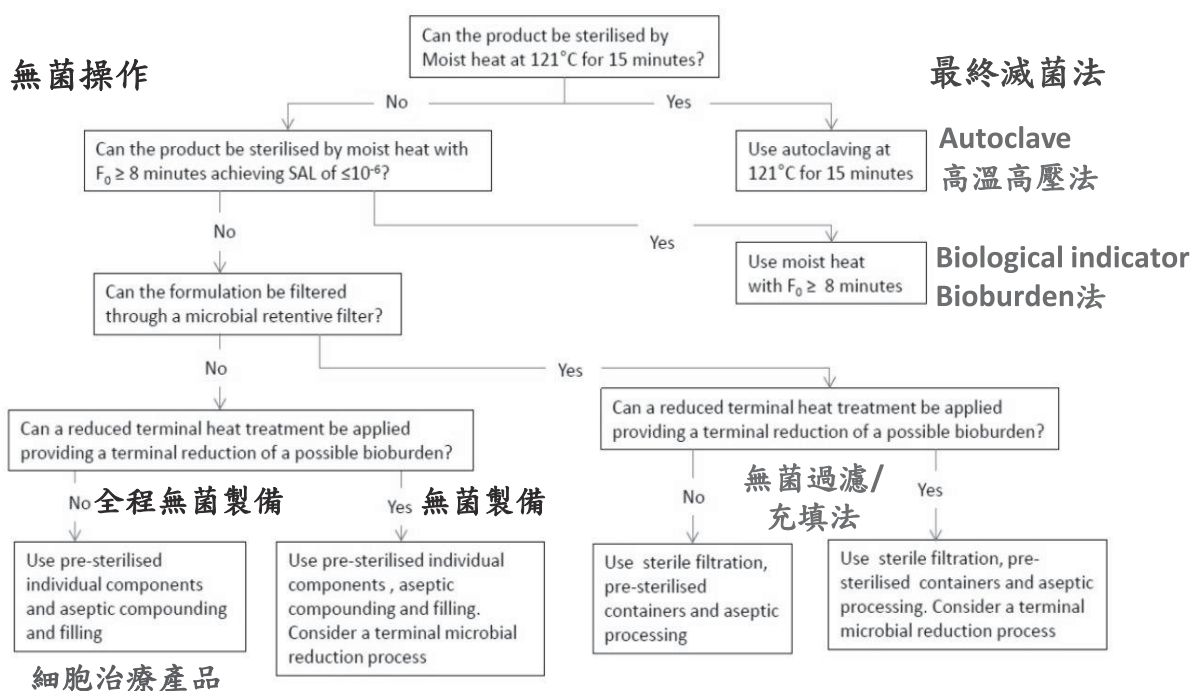
- 細胞治療上市產品需要在GTP及PIC/S GMP場所製造

申請查驗登記的人類細胞治療產品，其細胞或組織檢體的採集和製造，須符合**優良組織操作規範** (Good Tissue Practice, GTP)，以及**藥品優良製造準則之西藥藥品優良製造規範** (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme Good Manufacturing Practice, PIC/S GMP)。

人類細胞治療產品查驗登記審查基準 (7/2015, FDA藥字第1041406449號)

滅菌及無菌程序

Decision tree for sterilization choices for aqueous products



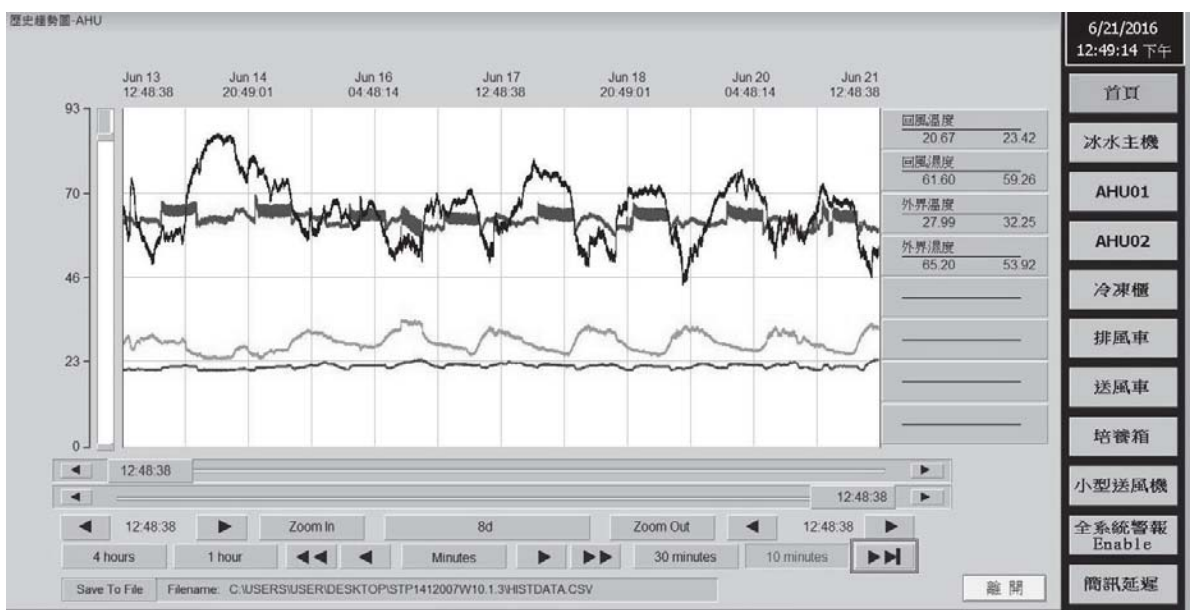
環境監控

溫度、濕度、壓差、機儀運作、環境微粒子、環境微生物

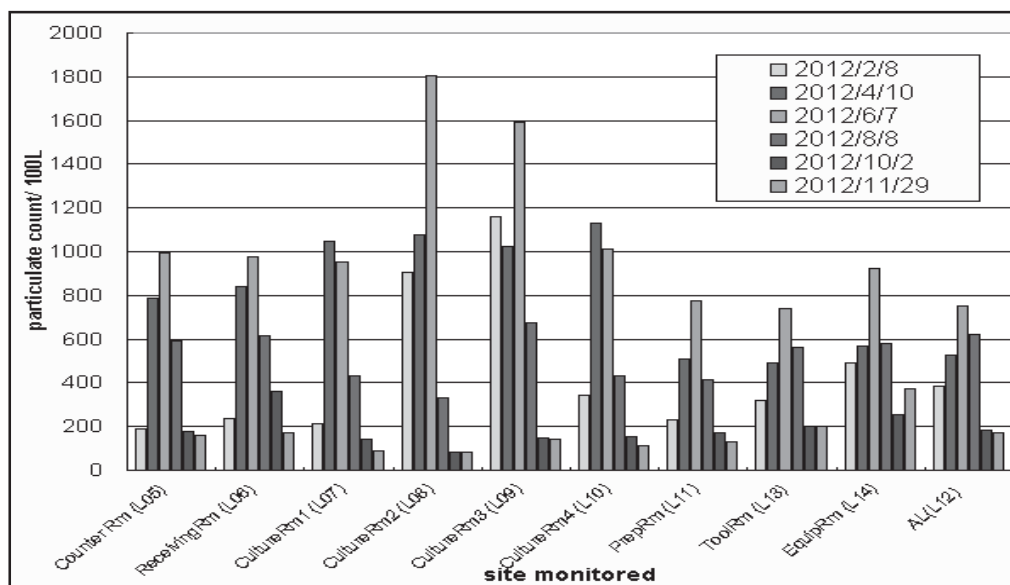
- 即時監控系統紀錄表
- 環境溫度、濕度、壓差記錄表
- 例行安衛檢查記錄表
- 發電機運作記錄表
- 空調系統冰水主機例行維護紀錄表
- XX 機儀監測紀錄表
- 清潔人員工作查檢表
- XX 室清潔、維護記錄表
- 批次清潔記錄表
- 廢棄物處理紀錄表
- 機儀、設備、人員表面菌落數之定期檢驗表
- 空氣、人員與機儀設備落菌數之定期檢驗表
- 空氣、人員與機儀設備浮游菌數之定期檢驗表
- 持有通行卡人員總覽表
- 工作人員、訪客進出記錄表
-



環境及時監控及警報系統



環境空氣懸浮微粒監控



環境空氣懸浮微粒測試標準

- ISO 14644 (2015) – 無塵等級/運轉/測試
- 美國聯邦標準209E – 無塵室等級要求
- ISO 14698 – 環境控制/細菌污染控制
- 歐盟優良產品製造法規 EU GMP – 無塵等級/微生物要求
- FDA無菌藥品製造準則 – 關鍵/控制區域
- IEST-RP無塵室建議準則 – 濾網/服裝/擦拭布/手套/空氣裝置/設備
- 衛服部空調確效指導手冊 – 確效要求與測試

等級	每立方公尺等於或大於下列粒徑微粒的最大容許量			
	靜態		動態	
	0.5 μm	5 μm	0.5 μm	5 μm
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D	3,520,000	29,000	*	*

**** BSC (A級) 也要測試**

環境微生物監控標準

- **Direct contact plates (表面菌落數檢測)**
At rest (靜態)、in action (動態 for critical steps during manufacturing)
- **Settling plates (落下菌數檢測)**
- **Air sampling (空氣採樣浮游菌數檢測)**

微生物污染的建議限量				
等級	接觸培養皿 (直徑 55 mm) , cfu/培養皿	落菌培養皿 (直徑 90 mm) , cfu/4 hr	空氣樣品 cfu/m ³	接觸培養皿手套指印 印 5 根手指/手套 cfu/手套
A (100)	<1	<1	<1	<1
B (1,000)	5	5	10	5
C (10,000)	25	50	100	-
D (100,000)	50	100	200	-

避免汙染或交叉汙染之措施- 設施及設備

- Panel wall and ceiling, epoxy flooring
- Low fiber generating material/tool such as stainless steel and plastic with smooth surface
- Interlock and restricting access with coded entrance card
- Dual AHU and power supply system, EPS and UPS.
- Directed air flow and pressure cascade
- Terminal HEPA
- Separate personnel in/personnel out/clean material/waste flow
- Equipment
 - ISO5 BSC
 - High heat sterilizable incubator
 - Airtight adaptor for centrifugation

避免汙染或交叉汙染之措施- 操作

- 維護產品安全無菌仰賴熟練之無菌操作，包括：
 - 勤於更換潔淨之手套
 - 在BSC中(ISO5)不噴灑酒精於器物表面、產生氣霧
 - 在BSC中(ISO5)操作空間內潔淨物與污染物分區放置
 - 動作緩和有序、避免干擾層流氣流
- 若執行培養操作員同日之內必須操作不同來源之細胞：
 - 不應使用同一批拆封的物料或同一瓶培養試劑
 - 需進行批次清潔後 (BSC, 培養箱, 離心機, 顯微鏡, 4℃ 冰箱) 才可操作下一批細胞
 - 需更換新的潔淨服，不得使用同一件潔淨服
 - 需更換新的廢棄物桶
- 固態廢棄物處理：
 - 以二層滅菌袋及不銹鋼桶包覆
 - 暫置空間
 - 當滅菌物品為會液化或會洩漏的培養基 (eg. gel) 時，需確定包裝密封性
 - 如有尖銳物件，皆應以不易破損容器盛裝密封，並加以適當處理
- 液體廢棄物處理：
 - 先置於含強鹼或漂白水之廢液瓶中預處理
 - 暫置空間

設施及設備 使用、校驗、清潔、維護記錄

硬體設備功能週期性確認

- 儀器設備總覽表
- 年度校驗計畫表
- 儀器履歷表
- 校驗報告: 需由設施/設備管理人簽名確認是否符合允收標準
- 更新儀校標籤
- 儀器使用記錄
- 儀器清潔維護記錄



儀器設備總覽表及儀器設備年度校驗計畫表

- 儀器設備名稱
 - 儀器放置/使用地點
 - 儀器編號
 - 儀器廠牌、型號、序號、材編等
 - 儀器規格、允收標準
 - 用途
 - 校驗週期
 - 內部查驗/校正或委外查驗/校正
 - 最近一次校驗日期
 - 校驗機構/國家/認證/符合性
 - 校驗紀錄編號
 - 計量追溯方案
-
- 儀器校驗月份
 - 負責人員

進出物料管理

硬體: 物料儲藏室/冰箱分區標示

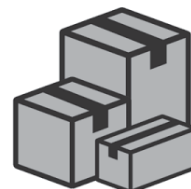
- 待驗區
- 合格區
- 不合格區

紀錄: 避免誤用過期品

- **物料進貨記錄:** 品名、製造商、貨號(cat. no.)、批號(lot no.)、進貨日期、製造日期、有效期限、收貨/登記人、數量、存放溫度等
- **物料查驗記錄:** 查驗人、進貨時間、存放地點、查驗方法、COA (Certificate of Analysis)、查驗結果、是否符合查驗標準
- **物料分裝/使用記錄:** 取用人、提取數量、剩下數量、用途等

供應商評估/滿意度調查: 定期審核

- 品質穩定性、價格、交貨時程及配合度
- 是否有其他替代品



電腦化系統確效

保密性 (Confidentiality)

可用性 (Availability)

完整性 (Integrity)

符合FDA 21 CFR Part 11



數據完整性 (Data integrity)

- 可歸屬性 (Attributable): 可追溯
- 清晰可辨性 (Legible)
- 即時性 (Contemporaneous): 與操作同步生成/輸入
- 原始性 (Original): 第一手數據, 未經改變
- 準確性 (Accurate): 與實際操作相一致, 無造假或輸入錯誤
- 完整性 (Complete): 無遺漏
- 一致性 (Consistent): 與實際生成邏輯順序一致
- 長久性 (Enduring): 原始數據長久保存, 不剔除遺失
- 可獲取性 (Available): 審核時可及時獲取, 不被隱藏

數據完整性 (Data integrity)

TFDA公告: 105.8.1 FDA風字第1051103816號

西藥廠應落實數據完整性Data Integrity之管理

*英國 MHRA GxP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry

http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/MHRA_GxP_data_integrity_consultation.pdf

- 原始數據 (Raw data): 原始格式(紙本或電子)或真實副本 (Back-up)保留的原始記錄
- 元數據 (Meta data): 「有關資料的資料」、「描述資料的資料」
eg. 數據在電腦中的儲存位置、數據採集的日期/時間、檢驗人員的用戶ID、採集數據的儀器ID
- 登錄權限 (CIA- Confidentiality, Integrity and Availability): 資料存取之管理
- 歸檔 (Archiving): 保護儲存的記錄(原始數據、原數據、電子簽名)不被修改或刪除
- 追蹤稽核 (Audit trail): 記錄創建、修改、刪除等過程, 需適時審查或備查
- 數據審核 (Data review): 在每次記錄和最終批准記錄前定期審查。
eg. 最終產品檢驗結果的更改歷史、樣品檢測順序的更改、
樣品標識的更改、關鍵參數的更改
由品質相關部門(品保)審核及批准
- 數據保存/歸檔 (Data storage/Archiving): 保護儲存的記錄(原始數據、原數據、電子簽名)不被修改或刪除

例如: 需完整保存並可追溯細胞自動計數儀計算細胞數及細胞活性之原始數據

異常事件報告 (Deviation Report)

- 異常事件說明: 發現人、時間、地點事件、說明
- 臨時處理措施 (執行者/時間)
- 初步致因研判: 人員、物料或機儀問題
- 暫時對策 (執行者/時間): 繼續使用、全/重檢、移除、報廢、召回、再製、人員再訓練、人員調任他職
- 發生異常事件所造成的影響
- 導因及治本對策分析 (執行者/時間)
- 效果確認
- 預防措施
- 標準化
- 跟追執行者/完成日

異常事件 vs. 風險

- **異常事件: 偏離 SOP**

製程操作、品質分析、環境控制系統運作、儀器設備操作、人員操作、產品運送等發生異常狀況



- **風險: 依 SOP 進行而發生之不可預期之危害**

通常與實驗室安全相關



風險管理 (Risk Management)

危害發生的可能性及嚴重性的組合

莫非定律 (Murphy's Law)

- 任何事都沒有表面看起來那麼簡單。
 - 會出錯的事總會出錯。
- 如果你擔心某個情況會發生，那麼它就更有可能發生。

風險管理 (ICH Q9)

- **風險評估 (Risk Assessment)**
 - 風險確認 (Identification)
 - 風險分析 (Analysis): 可能造成的原因及發生後之結果
 - 風險評價 (Evaluation):
嚴重度 (Severity) x 發生率 (Opportunity/Probability) x 可偵測性 (Detection)
- **風險控制 (Risk Control)**
 - 現有控制措施
 - 降低風險之策略/措施
 - 實施降低風險之策略/措施後之風險
- **風險審查 (Risk Review)**
 - 稽核及管理審查

稽核及年度管理審查

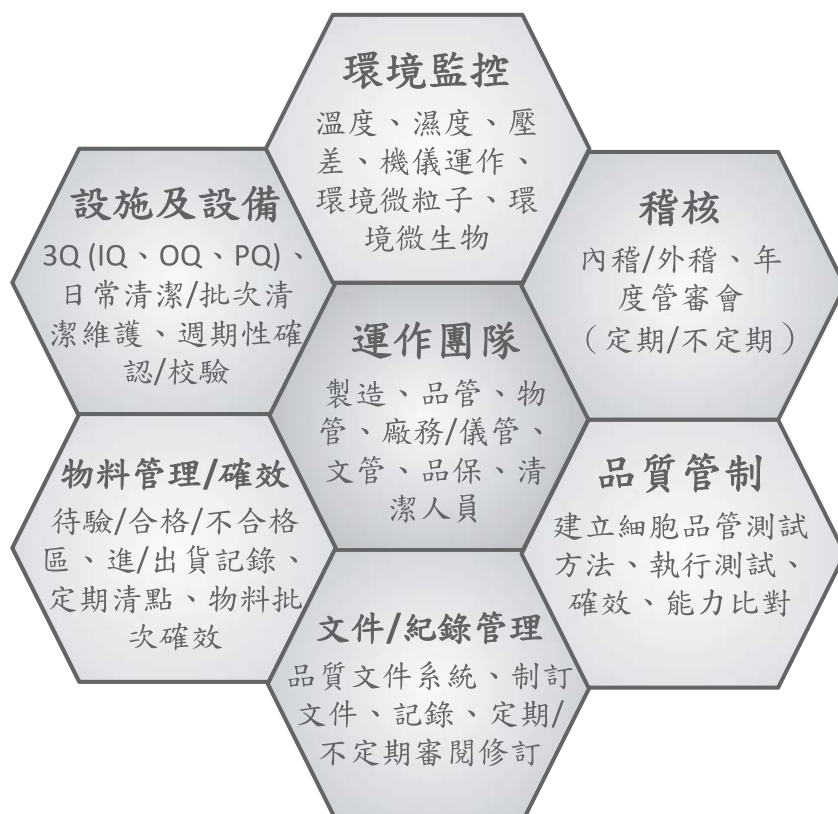
內容:

- 目標及達成情況
- 業務營運情形
- 工廠品質文件變更說明
- 本年度人員教育訓練結果/
下年度教育訓練計畫
- 環境監控相關報告
- 空調系統確效與維護說明
- 環境設施改善工程
- 環境清潔度之監測
- 試驗及校正方法確認及品質:
確效試驗及能力試驗
- 設備儀器校驗/年度校驗計畫
- 生物材料清單
- 倉儲相關耗材使用情形
- 供應商評估調查
- 設備進廠與未來設備需求
- 品質系統重大變更
- 風險分析/危害通報
- 管理審查跟催事項
- 不符合(異常)事件檢討/
改進/矯正/預防措施
- 內部稽核/外部稽核檢討

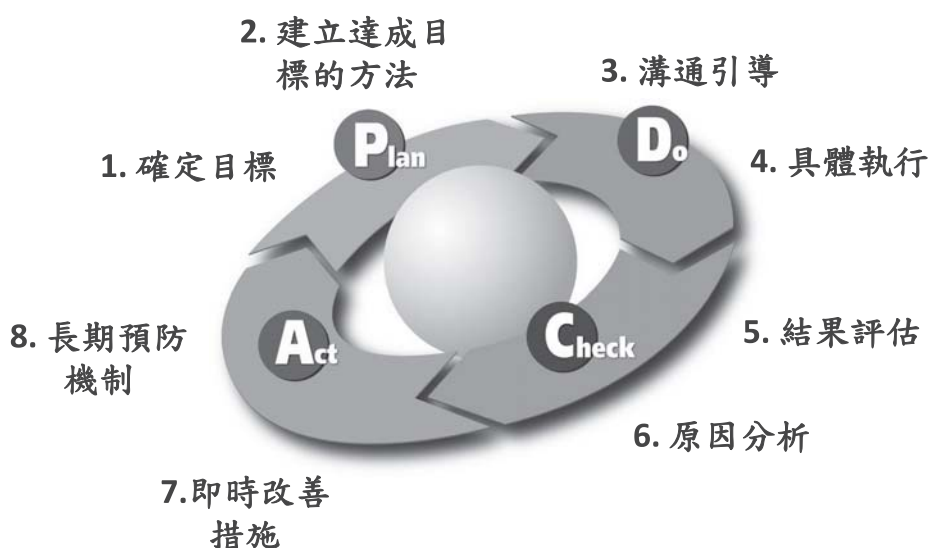
檢討 → 改進 → 避免再犯錯!



細胞製造場所之管理



GXP精神: 持續改進 Continuous Improvement (PDCA)



»Thank you for your attention!

Email: pjlin@itri.org.tw

