

细胞治疗的 质量控制策略

洪楠方



Honz
Research
Institute of
Pharmacometrics and
Industrial
Engineering

细胞治疗的质量控制策略

Quality Control Strategy of Cell Therapy

洪楠方

May 31, 2021

Copyright © 2021 Nanfang Hong

Published by **HRIPIE** (Honz Research Institute of Pharmacometrics and Industrial Engineering)

<https://honzresearch.github.io/>

Licensed under the Apache License, Version 2.0 (the “License”); you may not use this file except in compliance with the License. You may obtain a copy of the License at <http://www.apache.org/licenses/LICENSE-2.0>. Unless required by applicable law or agreed to in writing, software distributed under the License is distributed on an “AS IS” BASIS, WITHOUT WARRANTIES OR CONDITIONS OF ANY KIND, either express or implied. See the License for the specific language governing permissions and limitations under the License.

First printing, May 31, 2021

Contents

| | | |
|----------|-------------------------------------|-----------|
| 1 | 引言 | 1 |
| 2 | 质量控制策略：从头开始 | 3 |
| 2.1 | 建立TPP | 3 |
| 2.2 | 从TPP到QTPP | 3 |
| 2.3 | 从QTPP到QA/CQA | 4 |
| 2.4 | 从QA/CQA到CMA/ CPP | 5 |
| 2.5 | 从CMA/ CPP到控制策略 | 6 |
| 3 | 示例：胰岛干细胞疗法“A-Islet” | 7 |
| 3.1 | A-Islet的TPP示例 | 7 |
| 3.2 | A-Islet的QTPP示例 | 8 |
| 3.3 | A-Islet的QA/CQA示例 | 8 |
| 3.4 | A-Islet“胰岛干细胞扩增”流程的CMA/ CPP示例 | 9 |
| 3.4.1 | IPO图 | 10 |
| 3.4.2 | 输出物料质量属性（QA）的类型评估（CQA/pCQA/non-CQA） | 10 |
| 3.4.3 | 物料属性（MA）的类型评估（CMA/pCMA/non-CMA） | 11 |
| 3.4.4 | 工艺参数（PP）的类型评估（CPP/pCPP/non-CPP） | 11 |
| 3.5 | A-Islet“胰岛干细胞扩增”的控制策略示例 | 11 |
| 3.5.1 | 额外控制：复苏的胰岛干细胞的生物标志物 | 12 |
| 3.5.2 | 额外控制：胎牛血清（FBS）的品质 | 12 |
| 3.5.3 | 额外控制：“胰岛干细胞扩增”的培养时长 | 12 |
| 4 | 质量控制策略：从质量负责人到首席质量官 | 13 |
| 4.1 | 架构设计 | 13 |
| 4.1.1 | 质量部门的组织架构 | 13 |

| | | |
|-------|---------------------|----|
| 4.1.2 | 质量控制内容的层级 | 14 |
| 4.2 | 人力资源 | 14 |
| 4.2.1 | 培养计划 | 14 |
| 4.2.2 | 充分利用远程教育 | 15 |
| 4.2.3 | 激励措施 | 15 |
| 4.2.4 | 外部专家 | 16 |

QbD 2021 北京

最后更新: May 31, 2021

细胞治疗的质量控制策略

借鉴: 施瑞娜 (艺妙神州质量负责人) 陶铜静 (复星凯特质量负责人) 徐学健 (药明生物首席质量官)

作者: 洪楠方 (康芝定量药理与工业工程研究所所长)

审阅: 辜列 (康芝药业首席科学官)

1 引言

细胞治疗的质量控制是生物制品中难度最高的, 其具有以下特点:

- 贯穿每位病人的整个治疗过程: 从病人身上采集样本那一刻起, 质量控制就要介入了, 而且到最后一刻也不能放松。
- 影响临床试验结果的可信度: 只有具有良好质量控制的临床试验数据才有意义。有时候宁可延迟, 也不要等着事后补做——补做是非常困难的。
- 依赖耗材、试剂的供应链: 必须一开始就考虑供应链的稳定性, 尤其是关键物料的质量一致性和供应稳定性, 否则日后工艺变更所需的可比性研究会耽误时间。
- 由于细胞增殖和诱导分化过程的特殊性, 生产设备和生产过程对该过程的影响难以通过简单的检测发现, 因此生产厂房, 设备和工艺规程对最终细胞产品的安全性和功能具有决定性的作用, 必须通过严格的制程优化和验证, 及充分的人员培训, 才有可能获得最大限度的保障。

对于中国本土企业来说, 细胞治疗的质量控制应当参考处于国际前沿、最严格的法规, 不论该法规来自哪个国家。同时在与监管部门沟通的时候, 要淡化细胞治疗的特殊性, 力求双方的共识和分歧处于生物制品的范畴内——搞特殊化只会让监管变得更困难, 而不是更简单。

细胞治疗公司的早期阶段规模小, 因此质量控制负责人是最高职级。作为质量控制负责人, 既不能与大家称兄道弟, 也不能与周围产生敌意。他们试图将质量控制的观念带到公司, 让大家在实践中感受质量控制的含义, 有策略地完成自己的使命。我们首先介绍质量控制中的重要概念。

质量源于设计 (QbD, Quality by Design)¹: 是一套系统的、给予充分的科学知识和质量风险管理²的研发方法, 从预先确定的目标出发, 强调对产品和工艺的理解以及工艺控制。具体的解释如表1所示。

控制策略 (Control Strategy)³: 根据当前对产品和工艺的了解, 为确保工艺性能和产品质量而计划进行的一系列控制。这些控制可包括与原料药及制剂的材料和组分相关的参数和属性、设施和设备运行条件、过程控制、成品质量标准以及相关的监测和控制方法与频率。归结起来, 也就是关键工艺参数 (CPP, Critical Process Parameter) 和关键材料属性 (CMA, Critical Material Attribute) 的控制, 如图1所示。

从头开始制定质量控制策略, 总的来说分为以下几个步骤, 后文以此为脉络展开:

¹ICH Q8 R2

²ICH Q9

³ICH Q10

| | |
|----------|--|
| 预先确定的目标 | 确定目标产品概况（TPP，Target Product Profile） 确定目标产品质量概况（QTPP，Quality Target Product Profile） 确定产品的关键质量属性（CQA，Critical Quality Attribute） |
| 科学知识 | 基于科学的研发方法（科学文献、已有的知识、DoEs etc.） |
| 质量风险管理 | 基于质量风险管理的研发方法 |
| 产品和工艺的理解 | 识别关键物料属性（CMA，Critical Material Attribute） 和关键工艺参数（CPP，Critical Process Parameter） 确定CMA/CPP与药品CQA之间的相互关系 |
| 工艺控制 | 建立适当的控制策略 |

Table 1: 系统的研发方法

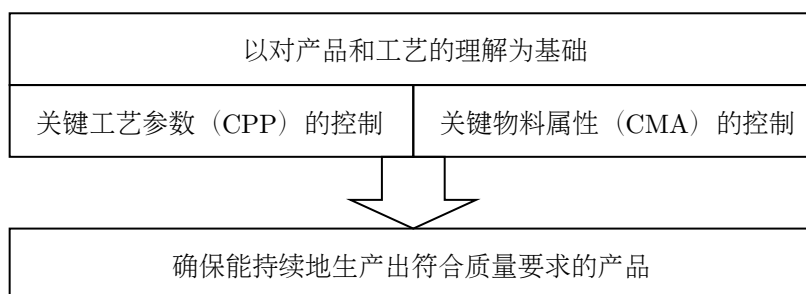


Figure 1: 控制策略的定义

1. 建立目标产品概况（TPP，Target Product Profile）
2. 从目标产品概况推导出目标产品质量概况（QTPP，Quality Target Product Profile）
3. 从目标产品质量概况推导出末端产品和若干工艺流程中间体的质量属性（QA，Quality Attribute），并识别出其中的关键质量属性（CQA，Critical Quality Attribute）
4. 从关键质量属性推导出关键物料属性（CMA，Critical Material Attribute）和关键工艺参数（CPP，Critical Process Parameter）
5. 从关键物料属性、关键工艺参数，运用风险管理方法推导出质量控制策略（QCS，Quality Control Strategy）

下面我们谈一谈作为细胞治疗的质量控制负责人，如何制定质量控制策略。

2 质量控制策略：从头开始

2.1 建立TPP

目标产品概况（TPP, Target Product Profile）：指针对特定疾病的目标产品所需的特征，与安全性和有效性有关，包括预期用途、目标人群等。

- 适应症：确定适应症
- 目标人群：根据预期的治疗适应症、人口规模和临床试验考虑因素，确定产品打算治疗的目标人群
- 产品分类：细胞治疗（是否在体外进行基因编辑）或者基因治疗
- 细胞来源：确定细胞的来源（自体的或同种异体的）和获得细胞的条件；这对于制定临床策略以及整个产品供应链至关重要
- 细胞获取来源：确定细胞来源的类型（例如胎盘、骨髓、组织活检、脂肪组织、外周血、脐带血）
- 剂型：列出剂型；这对于评估细胞疗法的供应链要求（例如液体悬浮液、组织等效物、冷冻保存或新鲜的）至关重要，因为每种剂型对产品开发 and 供应链都有显著不同的影响
- 作用方式：确定作用方式（例如旁分泌作用、移植和再生、免疫调节）
- 含量：确定单位剂量中存在多少活性物质（例如每毫升的细胞数量、基因组拷贝数）
- 给药途径：确定给药途径（例如静脉输注/注射、植入悬液）
- 剂量方案：确定药物的给药频率（例如单次或多次给药，可能是联合治疗）
- 产品成本：根据最新的工艺流程确定产品成本；这些信息将指导继续进行临床计划的决定，并会随着产品的开发而影响预算方面的考虑
- 市场规模：了解市场规模，这对指导启动临床试验的决定很重要；可以列出估计的初始市场需求和峰值需求
- 人群统计：了解目标市场区域或患者人群类型
- 储存条件：了解储存条件方面的限制条件和要求，并预测是否需要冷冻保存
- 效期：确定起始细胞原料和药物的稳定性，以在开发的早期阶段研究解决方案以确定效期

2.2 从TPP到QTPP

目标产品质量概况（QTPP, Quality Target Product Profile）⁴：指理论上可以达到的、并将药品的安全性和有效性考虑在内的关于药品质量特性的前瞻性概述。其提供了对如何确保特定产品的质量、安全性和有效性的理解；其描述了产品的设计标准，因此应成为制定CQA、CPP和控制策略的基础。

质量属性（QA, Quality Attribute）：指目标产品或工艺流程中间体的物理、化学、生物或微生物性质或特征。

⁴ICH Q8 R2

注意到，目标产品质量概况就已经包含目标产品的若干质量属性。

我们总结TPP和QTPP的概念异同：

TPP 满足安全性和有效性的前提下，宣称的目标产品概况

QTPP 与概况相关的质量特征，以确保承诺的安全性和有效性

细胞治疗产品QTPP的常见内容：

- 鉴别：通过细胞系的物理或化学特性（即表型、基因型或其他标记；转基因的qPCR；组织特异性基因表达）来区分特定细胞的测试
- 含量：计量单位比如每剂细胞数、每平方厘米细胞数（平铺）、每毫升细胞数、每毫升活性细胞数
- 纯度：考虑评估产品纯度的测试（例如细胞活率，具体来说，指同群总存活的干细胞中具备生物学活性细胞的比例。）
- 杂质：与过程相关的杂质（例如污染细胞、细胞碎片）、病毒残留物、磁珠残留物、残留的表面活性剂、酶或其他在过程中使用但在药物中不希望出现的化合物（Product-related Impurities）
- 生物学效应：测量相关产品的生物学功能，比如基于MoA（Mechanism of Action）涉及的不同元素评估产品生物学活性的方法，通常是从早期的特定标记演变为后期的多重功能性测试
- 通用型测试：外观、可见异物、包装

2.3 从QTPP到QA/CQA

关键质量属性（CQA, Critical Quality Attribute）⁵：指产品或中间体的物理、化学、生物或微生物性质或特征，应在适度的限度、范围或分布之内，以确保预期的目标产品质量。

QTPP包含了目标产品的质量属性。通过目标产品的质量属性可以回溯整个工艺流程中各阶段中间体的质量属性。然后我们要判断所有质量属性的类型。其类型取决于科学认知的**不确定性（Uncertainty）**以及对患者影响的**严重性（Criticality）**。其中不确定性根据该质量属性的科学知识的掌握程度，标准如下：

不确定性：低 关于该属性已有大量文献报道；可获得内部数据（体外、非临床或临床）

中 关于该属性基于科学原理已被充分理解；可获得内部数据（体外、非临床或临床）

高 不确定性的科学认知有限；没有临床经验；内部数据有限

严重性根据目标产品对患者的影响程度，评分标准如下：

严重性：低 对患者几乎没有影响；没有潜在的降低安全性的影响；该属性预计不会影响安全性或有效性

⁵ICH Q8 R2，因增加对中间体质量控制的考虑，稍有改动

- 中 对患者的影响小，其不会改变目标产品的总体风险/收益状况；属性可能产生可控的不良反应，但不可能产生对患者重大的影响
- 高 对患者造成重大的灾难性影响，改变目标产品的风险/收益状况

质量属性的两个维度决定了其是哪种类型：

- CQA 对产品质量有影响的属性
- pCQA 对产品质量有潜在（potential）影响的属性，根据具体情况决定其为CQA或者non-CQA
- non-CQA 对产品质量没有影响的属性

判定矩阵如表2所示：

| | | QA的不确定性 | | |
|--------|---|---------|---------|-----|
| | | 低 | 中 | 高 |
| | | non-CQA | non-CQA | CQA |
| QA的严重性 | 低 | non-CQA | non-CQA | CQA |
| | 中 | pCQA | pCQA | CQA |
| | 高 | CQA | CQA | CQA |

Table 2: 质量属性类型的判定矩阵

2.4 从QA/CQA到CMA/ CPP

关键物料属性（CMA，Critical Material Attribute）：起始物料、原料、耗材的物理、化学、生物学或微生物特性或特征。应在适当的限度、范围或分布内，以确保输出物料的预期质量。

关键工艺参数（CPP，Critical Process Parameter）⁶：指其波动会影响到产品或中间体关键质量属性（CQA）而应被监测或控制的工艺参数，以确保能生产出预期质量的目标产品。

识别CMA/ CPP有以下两个步骤：

- 1. 识别所有的物料属性（Material Attribute）、工艺参数（Process Parameter）
- 2. 评估物料、工艺参数的关键性（Criticality）

物料属性（Material Attribute）和工艺参数（PP，Process Parameter）根据其变化对CQA的影响程度确定其类型：

- CMA/ CPP 对CQA有影响的物料属性/参数 → 需要控制 → 实施控制
- pCMA/ pCPP 对CQA有潜在可能影响的物料属性/参数 → 收集数据进行监测 → 实施控制，或周期性地考虑实施控制
- non-CMA/ non-CPP 对CQA没有影响的物料属性/参数 → 不需要控制 → 监测是否有大幅异常即可

⁶ICH Q8 R2，因增加对中间体质量控制的考虑，稍有改动

2.5 从CMA/ CPP到控制策略

基于风险管理的方法，评估关键物料属性（CMA）、关键工艺参数（CPP）的控制状态的可变性风险（Risk Priority），便可最终得到控制策略。所谓可变性风险，指CMA/ CPP超出可接受范围的严重性（Severity）、频率（Frequency）和可发现性（Detectability），其评分标准如下：

严重性：高（10分） CMA/ CPP超出可接受范围会对CQA产生重大影响

中（5分） CMA/ CPP超出可接受范围，结合其他因素，可能会对CQA产生重大影响

低（1分） CMA/ CPP超出可接受范围对CQA几乎没有影响

频率：高（10分） CMA/ CPP超出可接受范围可能会经常发生。自动化控制系统的运行非常接近或超出可接受范围的已知限制，或者手动操作具有很高的错误率

中（7分） CMA/ CPP超出可接受范围可能会相当频繁地发生。自动化控制系统接近可接受范围的已知极限，或者手动操作的错误率中等

低（4分） CMA/ CPP超出可接受范围很少发生。自动化控制系统在已知的可接受范围内操作，或者手动操作的错误率低

罕见（1分） CMA/ CPP超出可接受范围不可能发生。自动化控制系统在已知的可接受范围内运行良好，或者手动操作的错误率可忽略不计

可发现性：无（10分） CMA/ CPP超出可接受范围完全不可能被发现，或者直到产品到达患者手中时才会发现

中（7分） CMA/ CPP超出可接受范围可以通过已建立的批次放行规程检测到

高（4分） 在最后操作步骤之前通常可以检测到CMA/ CPP超出可接受范围

必然（1分） 在工艺流程的操作单元中可以例行发现CMA/ CPP超出可接受范围并及时纠正

将CMA/ CPP的严重性评分、频率评分、可发现性评分相乘（ \times ），得到可变性风险值（RPN, Risk Priority Number），其决定了控制的类型：

需要额外控制（ $RPN \geq 100$ 分） → 收集所有数据，保留所有稽查轨迹；将总风险分解为若干子环节的风险：

- 分布式风险（Distributed Risk）
- 顺序式风险（Sequential Risk）

并对其严密把控；将以下方面视为公司发展重大战略的一部分：

- 关键物料供应商的选择，考虑事故保险索赔
- 关键工艺所需的厂房设计与验收、车间洁净工序与环境监测，考虑事故责任索赔
- 关键工艺的操作人员的挑选、培训、考核、权责分配，考虑事故责任保险
- 关键工艺规程的优化和验证

潜在额外控制（ $99 \geq RPN \geq 51$ 分） → 只需一般性控制；收集数据，并周期性地考虑是否需要最严额外控制

无需额外控制（ $50 \geq RPN$ ） → 只需一般性控制

3 示例：胰岛干细胞疗法“A-Islet”

下面我们虚构一种胰岛干细胞自体移植细胞疗法A-Islet，讲解如何通过QbD来制定质量控制策略。假设其工艺流程图如图2所示。

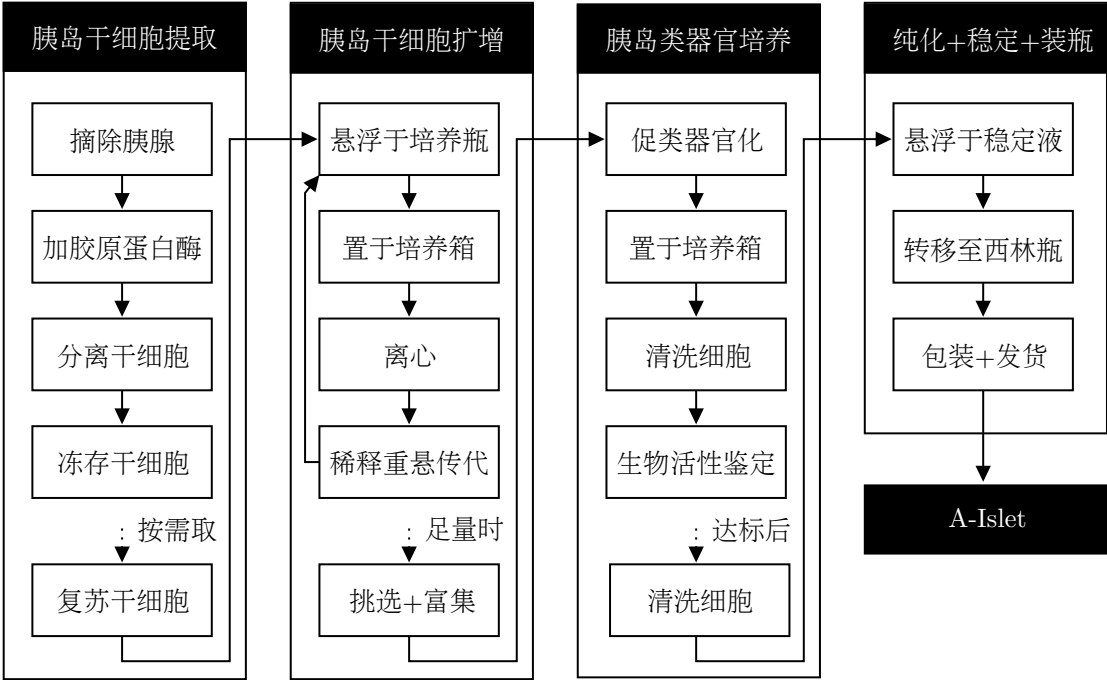


Figure 2: A-Islet工艺流程图示例

3.1 A-Islet的TPP示例

- 适应症：因胰腺疾病需要行全胰腺切除术，从而导致胰岛素依赖的病人
- 目标人群：成人
- 细胞来源：自体
- 细胞获取来源：从被摘除的胰腺分离和增殖诱导的胰岛干细胞
- 剂型：冷冻保存的胰岛类器官
- 作用方式：胰岛类器官将被植入到肝脏门静脉并行使胰岛功能
- 给药途径：通过手术在肝脏门静脉植入
- 输送系统：注射器
- 剂量方案：单次注射（细胞数量由定量药理学模型决定）
- 每剂体积：0.5 mL
- 容器密闭系统：西林瓶

- 稳定性和储存条件：气相液氮冻存LN2 < -130摄氏度
- 效期：超过1年
- 产品销售价格：中国胰腺移植手术价格的60%

3.2 A-Islet的QTPP示例

- 杂质：
 - 无菌
 - 不可检出支原体
 - 内毒素 < 1 EU/mL
 - 不可检出无外源因子污染（包括病毒和朊病毒）
 - 容器密封完整
- 鉴别：
 - 表达胰岛标志物（SEZ6L2、LRP11、DISP2、DDR1、DNER），通过例如qPCR监测
 - 产品特异性鉴别（胰岛形态）
 - pH、渗透压
- 含量：
 - 每mL含有 $2 \sim 10 \times 10^6$ 细胞
 - 活的胰岛细胞占总细胞的比例 > 65%
- 纯度：
 - 活率
 - 成纤维细胞污染低于阈值
 - FBS残留量
- 生物学效应：
 - 生物学活性测试（组织学评分+功能测定）
- 通用型测试：
 - 外观絮状透明

3.3 A-Islet的QA/CQA示例

A-Islet的目标产品是“胰岛类器官注射液”，其QA/CQA示例如表3：

| 质量属性 (QA) | | 严重性 | 不确定性 | 属性类型 | 理由 |
|-----------|---------|-----|------|---------|------------------|
| 通用型测试 | 目测可见异物 | 高 | 中 | CQA | 预期所有注射剂均不含可见的异物 |
| | 胰岛标记物表达 | 高 | 低 | CQA | 最终产品必须含有胰岛细胞 |
| | 成纤维细胞 | 高 | 中 | CQA | 文献报道其可能干扰胰岛细胞工作 |
| | FBS残留 | 高 | 中 | CQA | 最终产品的FBS可能会影响安全性 |
| 生物学效应 | 活率 | 中 | 低 | CQA | 优化工艺需要活率监测 |
| | 胶原蛋白酶 | 低 | 中 | non-CQA | 比生物学效应最低浓度低100倍 |
| | 生物学活性 | 高 | 低 | CQA | 功能缺乏将导致临床功效缺乏 |
| | 每剂量总细胞数 | 中 | 低 | CQA | 临床开发需建立剂量-效应关系 |
| 安全性 | 内毒素 | 高 | 低 | CQA | 其会引起剂量依赖的发热和休克 |
| | 无菌 | 高 | 低 | CQA | 无菌是所有注射剂的一般安全要求 |
| | 支原体 | 高 | 低 | CQA | 支原体会引起严重污染 |
| | 外源病毒 | 高 | 低 | CQA | 产品中不允许存在病毒 |

Table 3: 以A-Islet为例：从QTPP到QA/CQA

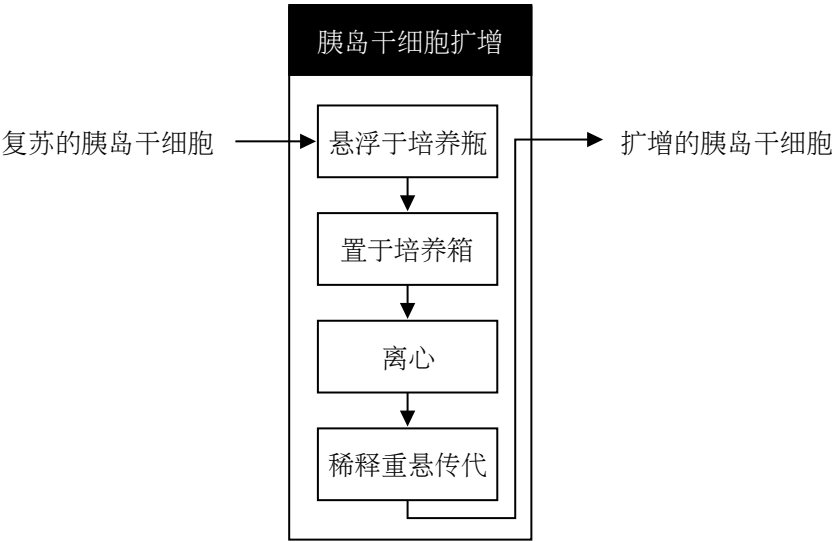


Figure 3: “胰岛干细胞扩增”流程示意图

3.4 A-Islet“胰岛干细胞扩增”流程的CMA/ CPP示例

我们聚焦A-Islet工艺流程图（图2）中“胰岛干细胞扩增”部分，如图3所示：

从绘制工艺流程图到识别CMA/ CPP，具体有以下几步：

- 1. 从流程图推导IPO图（Input-Process-Output Diagram），其含有
 - 输入 起始物料、物料属性、原材料、耗材、设备
 - 工艺 工艺步骤、工艺参数
 - 输出 工艺性能评估、输出物料的质量属性
- 2. 输出物料质量属性（QA）的类型评估（CQA/pCQA/non-CQA）

3. 物料属性 (MA) 的类型评估 (CMA/pCMA/non-CMA)
工艺参数 (PP) 的类型评估 (CPP/pCPP/non-CPP)

3.4.1 IPO图

如图4所示:



Figure 4: “胰岛干细胞扩增”的IPO图 (Input-Process-Output Diagram)

3.4.2 输出物料质量属性 (QA) 的类型评估 (CQA/pCQA/non-CQA)

如表4所示:

| 质量属性 (QA) | 严重性 | 不确定性 | 属性类型 | 理由 |
|-----------|-----|------|---------|--------------------|
| 鉴别 | 高 | 低 | CQA | Procr+为胰岛干细胞的特异性标志 |
| 安全性 | 高 | 低 | CQA | 直接影响目标产品安全性 |
| 纯度 | 低 | 中 | non-CQA | 对目标产品FBS浓度没有影响 |
| | 中 | 低 | CQA | 优化工艺需要活率监测 |
| 通用型测试 | 高 | 中 | CQA | 该输出物料不应含可见异物 |

Table 4: 输出物料——“扩增的胰岛干细胞”的质量属性类型评估

3.4.3 物料属性（MA）的类型评估（CMA/pCMA/non-CMA）

我们进一步聚焦输出物料“扩增的胰岛干细胞”的三个关键质量属性（CQA），并判断可能影响它们的、起始物料和原材料的物料属性是否关键，如表5所示：

| 输出物料“扩增的胰岛干细胞”CQA | | | | | |
|-------------------|----------|----------|---------|---------|----------------|
| 起始物料 | 物料属性 | 鉴别 | 安全性 | 纯度 | 理由 |
| | | Procr阳性率 | 外源有害物 | 细胞活率 | |
| 复苏的胰岛干细胞 | 细胞活率 | pCMA | non-CMA | CMA | 起始活率对扩增活率有直接影响 |
| | Procr阳性率 | CMA | non-CMA | non-CMA | 起始干性直接影响扩增后干性 |
| | 致癌突变 | CMA | non-CMA | non-CMA | 致癌突变对干性、安全性有威胁 |
| 原材料FBS | 牛源病毒 | CMA | CMA | CMA | 牛源病毒有重大安全隐患 |

Table 5: “胰岛干细胞扩增”部分中“扩增”步骤的关键工艺参数识别

3.4.4 工艺参数（PP）的类型评估（CPP/pCPP/non-CPP）

类似地，我们判断可能影响输出物料“扩增的胰岛干细胞”质量属性的、“扩增”步骤中的三个工艺参数是否关键，如表6所示：

| 输出物料“扩增的胰岛干细胞”CQA | | | | | |
|-------------------|-------|----------|---------|------|-----------------|
| 工艺步骤 | 工艺参数 | 鉴别 | 安全性 | 纯度 | 理由 |
| | | Procr阳性率 | 外源有害物 | 细胞活率 | |
| 扩增 | 悬浮密度 | non-CPP | non-CPP | pCPP | 悬浮密度对细胞生长有潜在影响 |
| | 培养时长 | pCPP | non-CPP | CPP | 培养时长不当将造成细胞环境压力 |
| | 培养箱温度 | pCPP | non-CPP | CPP | 高温会引发蛋白质变性及细胞凋亡 |

Table 6: “胰岛干细胞扩增”部分中“扩增”步骤的关键工艺参数识别

3.5 A-Islet“胰岛干细胞扩增”的控制策略示例

我们以表5中的CMA和表6中的CPP为例，评估风险优先值（RPN，Risk Priority Number），如表7所示：

| 物料 | CMA | 已有的一般控制 | 严重性 | 频率 | 可发现性 | RPN |
|------|----------|-----------------|-----|----|------|-----|
| 复苏的 | 细胞活率 | 每批抽样进行台盼蓝染色测量活率 | 5 | 4 | 1 | 20 |
| 胰岛干 | Procr阳性率 | 定期抽样进行流式细胞仪测阳性率 | 10 | 7 | 7 | 490 |
| 细胞 | 致癌突变 | 定期抽样进行致癌位点单细胞测序 | 10 | 4 | 1 | 40 |
| FBS | 牛源病毒 | 定期抽样进行qPCR测序 | 10 | 10 | 7 | 700 |
| 工艺步骤 | CPP | | | | | |
| 扩增 | 培养时长 | 测量记录每批培养瓶培养时长 | 10 | 7 | 4 | 280 |
| | 培养箱温度 | 使用37摄氏度恒温培养箱 | 10 | 4 | 1 | 40 |

Table 7: “胰岛干细胞扩增”部分CMA/CPP的RPN评估

下面我们举例，对表7中“RPN≥100”的CMA/CPP进行额外控制。

3.5.1 额外控制：复苏的胰岛干细胞的生物标志物

- 改为每批都抽样进行流式细胞仪测试
- 在批记录上显示可接受的Procr阳性率范围，比如Procr+ $\geq 80\%$
- 优化前序步骤，比如冻存和复苏工序，使得阳性率更为稳定
- 研发核酸适配体（Aptamer）技术，使得高频率、低成本、便捷的Procr阳性率测试变的可能

3.5.2 额外控制：胎牛血清（FBS）的品质

如果原来的牛源病毒检出频率过高，应考虑立即增加牛源病毒检测频率，并考虑更换供应商，并且同时考虑监测更多物料属性：

- 改为每批放行检测牛源病毒
- 供应商重新确认
- 质量保证协议的签订（包括事故责任赔偿）
- TSE风险评估⁷
- FBS的接收、测试、放行的工序重新拟定
- 放行检测ID
- 增加放行检测支原体
- 适用性测试

3.5.3 额外控制：“胰岛干细胞扩增”的培养时长

- 在批记录上显示可接受的时长范围，比如1000~1500 min
- 优化工序步骤、试剂存放位置，使得时长更可控
- 提升信息化程度，使时长监测变得被动化

⁷<https://www.tse-inc.org/quality-assurance/>

4 质量控制策略：从质量负责人到首席质量官

总的来说，质量控制的里程碑包括：

1. 设计质量系统
2. 建立质量团队
3. 建立QC实验室
4. 建立数据和文件管理系统
5. 各种操作和检验规程的建立
6. 生产场所和工艺过程的优化和验证
7. 原材料、包材、中间体和终产品的质量标准
8. 稳定性试验
9. 通过各项现场查验
10. 获得相关生产和检验机构的认证和资质

当细胞治疗公司的规模达到一定程度——比如当公司在全球拥有多个跨地区的生产车间和庞大的质量控制团队时，您的身份需要从质量负责人转变为首席质量官——您的注意力将更多放眼整个质量控制部门的架构设计和人力资源。总的来说，您需要完成以下内容：

4.1 架构设计

4.1.1 质量部门的组织架构

质量部的下属部门有：

- CQO（Chief Quality Officer）办公室
- 全球质量合规部（Quality Compliance）
- 全球质量保证部（Quality Assurance）
- 质量控制部（Quality Control）
- 法规部（Regulatory Affairs）
- 培训中心

4.1.2 质量控制内容的层级

全球水平上的质量控制，对于中国企业来说：

- 国内的不同工厂应做到标准统一
- 国外的各地工厂应做到区域化合规
- 并购过来的工厂应设置过渡期和过渡条款

从质量控制的内容层级上看，分三级：从上到下，从原则到具体，从一般到特殊，如图5所示：

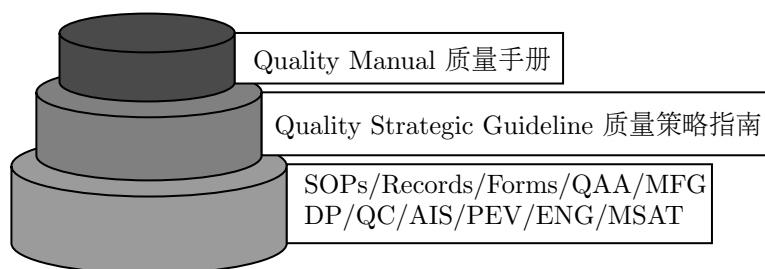


Figure 5: 质量控制的内容层级示意图

SOPs Standard of Practices

QAA Quality Assurance Agency

MFG Manufacturing

DP Decision Point

QC Quality Control

AIS Automated Information System

PEV Profile Equipment Verification

ENG Engineering

MSAT Mobile Source Air Toxic

DI Data Integrity

4.2 人力资源

4.2.1 培养计划

质量控制人才培养如图6所示，力求：

- 快速上岗
- 保证合规
- 灵活性强

其流程包括通用性强的基础培训和与具体工作相关的模块培训。基础培训包括比如质量称量等，要求新人几天内就能上岗。上岗后进行OJT（On-the-Job Training），根据具体内容，由主管订阅模块培训，可多次甚至重复订阅，员工通过培训模块的考核（Qualification）后便可承担具体工作。



Figure 6: 质量控制的人才培养示意图

4.2.2 充分利用远程教育

后新冠时代给培训带来新的思考：应充分利用信息技术。可以考虑将以下三种方式结合，如表8所示，以更灵活、更高效地组织培训：

| | 传授方式 | 突出重点 |
|------|------|----------|
| 远程培训 | 直播 | 紧迫性、具体性 |
| 视频培训 | 录播 | 普遍性、通用性 |
| 突击培训 | 现场 | 答疑、抽查、验收 |

Table 8: 后新冠时代的培训特点

4.2.3 激励措施

当团队变得庞大，通过奖惩措施降低治理成本就显得十分必要，如表9的激励措施作为参考，应事先向新员工和SME（Subject-Matter Expert）明确，并且执行的过程中保证公平公正、公开透明：

| | 奖章可见 | 激励取向 |
|-------|------|---------------|
| GMP之星 | 2米内 | 不犯错 |
| 伯乐奖 | 5米内 | 培训新人、成就他人的能力 |
| 求是奖 | 10米内 | 坚持原则、以理服众的领导力 |

Table 9: 质量控制团队的激励措施

4.2.4 外部专家

外部专家指的是已退休的GMP检查官，他们的水平通常能达到现任GMP检查官的80%左右。聘请他们花费不菲，然而，这样的付出在实践中被证明是绝对超值的。如果说GMP标准不通过的风险是100%，那么一个退休的检查官提出的整改意见能够减少90%的风险。质量部的SME团队能够将风险进一步减少9%，如果做到以下几点：

- 尽早准备，时常模拟答辩现场
- 培养演讲能力，有策略地把技术细节讲清楚
- 展现自信外表，比如交谈时应双目正视检查官

最终的1%风险仅来自内部运营。按照以上的策略，您将很有把握通过GMP检查。