

DOI: 10.3969/j.issn.1673-713X.2016.02.019

免疫细胞生产质量信息管理系统的设计与实现

姜皓然, 张启林, 冯敏, 刘占杰, 杨益明

随着生物医学的发展, 精准医疗概念的提出, 细胞生物治疗逐渐成为医学领域关注热点之一, 越来越多基于细胞材料开发的医疗产品或技术应用于临床研究和临床治疗领域^[1]。为了保证细胞治疗技术规范、标准化应用, 国家食品药品监督管理局颁布有《人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》、欧洲药品评审委员会颁布有《基于人类细胞的治疗产品指南》、美国食品药品监督管理局颁布有《人用细胞组织和细胞组织培养产品》等指导原则和文件, 这些文件对细胞治疗提供了指导性意见。在实际细胞产品化阶段, 生产人员还需结合生产环节和临床治疗相关特点, 建立准确可靠、切实可行、操作性强的生产监管方案。

目前, 我国大多数细胞生产实验室对质量信息管理仍采用传统纸张及手工保存方法。这种传统的手工管理模式已经日益暴露出它的弊端及缺点, 该方法数据处理效率较低, 容易出现人为差错, 做不到数据的实时跟踪及科学的统计分析, 更不能及时从临床终端得到治疗效果的反馈, 难以对整个生产环节进行指导^[2]。本项目通过前期实地调研, 依据行业相关规范和指导原则, 利用计算机软件、硬件、网络通讯设备以及其他协同设备, 设计开发了一套集成化信息系统。该方案适用于中小细胞治疗领域生产企业, 将细胞采集、运输、前处理、培养、存储、回输治疗产品全“生命周期”中

产生和收集到的数据信息进行存储、更新和维护, 为生产一线操作、全流程管理、产品质量控制和治疗决策提供了详尽的信息支撑, 提高了细胞治疗产业工作效率, 同时对细胞治疗临床疗效的提升也有所帮助。

Z 公司作为国内新兴细胞存储及治疗的企业, 公司目前主要运营业务包含自体免疫细胞治疗、间充质干细胞治疗、脐带血干细胞存储等。本文以该公司自体免疫细胞治疗中 DC 和 CIK 细胞的生产工艺流程为例, 简要说明质量管理信息系统整体设计与实现, 并针对系统实施前后企业质量管理效率进行简单评估。

1 质量信息系统概览

细胞治疗的质量信息系统并非一个孤立的单元, 而是需要针对整个产品周期进行闭环式系统化管理^[3]。从整体设计构架上来看, 首先需要考虑硬件上的要求, 如采集设施、运输设备、生产区设备、存储区设备、检验实验设备、公用办公系统等。其次, 从时间上需涵盖从细胞采集、分离、扩增、诱导、筛选、存储、质量检验、回输人体、治疗效果评估等所有阶段。此外, 对于管理上需满足企业机构人员管理培训、文件记录、质量保证和质量控制、审计等要求。相关设计概览见图 1。

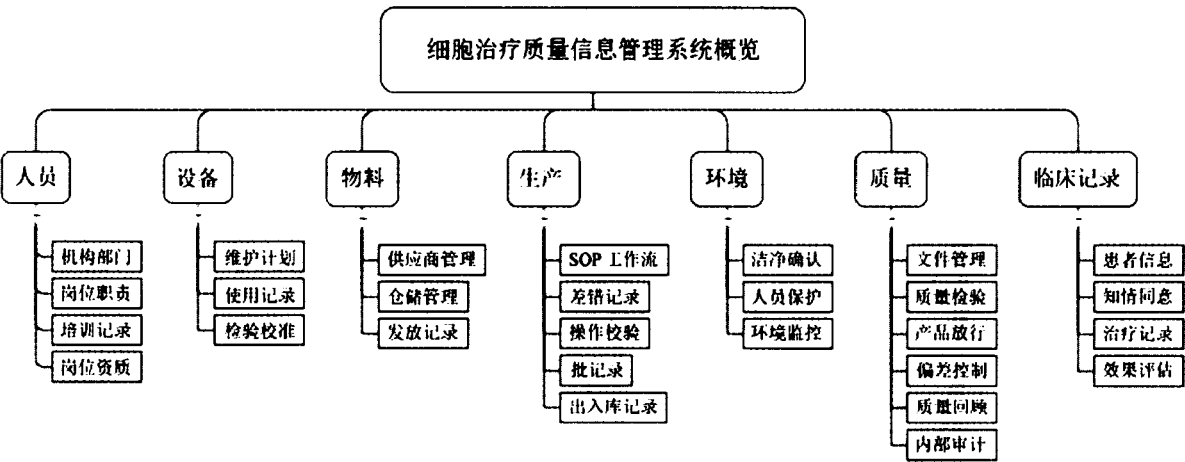


图 1 细胞治疗质量信息管理系统概览

作者单位: 266101 海尔生物医疗/青岛海尔特种电器有限公司
通信作者: 杨益明, Email: Paul.young@haier.com
收稿日期: 2016-01-04

2 详细设计

2.1 人员

细胞治疗生产行业对从业人员要求较高,因此通过信息化手段建立完善的人员管理是至关重要的^[3]。在本项目中,系统设置将人员职责进行了严格的划分(图 2)。针对机构部门、岗位不同,设置不同的访问操作权限,并在重点操作点设置双人校验复核,关键审批点设置高权审批。同时对相应技术岗位人员的岗位资质进行存档保存,并定期针对性地进行岗位培训及考核并记录在系统中。

2.2 设备

在细胞治疗生产环节,涉及的相关设备比较多,相关维护、清洁、保养维修要求比较严格,而且大多设备具有精度高、数据自动化等特点^[4-5]。该单元实现了设备前期技术规格、备件耗材、运行条件的信息标志;设备日常的运行状况,使用记录,关联责任人;并依据 GMP 相关规范定期发出设备清洁、保养、校验和验证提醒,并自动完善相关记录。此外针对部分 API 接口完善设备,如细胞计数仪、流式细胞仪、微生物培养仪、酶标仪等,采用适当的接口方案,直接将检测结果抓取至系统,并与批次样本关联,作为产品放行的重要依据,减少人员工作量,避免人为数据录入误差。

2.3 物料

企业对生产相关的物料需进行采购记录及批次监管,目前该单元可满足供应商资质备案、采购批次记录、仓储记录、领用记录、统计报表等需求。后期该部分业务可扩展至物料需求自动化生成、物料自动采购、发票管理、成本评估等。

2.4 生产

生产操作的规范是确保细胞治疗疗效的关键控制环节,针对免疫细胞治疗产品整个生产操作过程涉及到外周血采集,前体细胞 PBMC 的分离、冻存和复苏、体外诱导培养、细胞的培养纯化、细胞传代培养、目标产品的冷冻保存、运输、临床应用前的细胞复苏等复杂流程。项目结合实验室已建立的标准操作规程(SOP),嵌入可配置 workflow 解决方案,将不同生产工艺流程集成到系统业务流程当中。同时采用条码标记技术,有效防止生产过程产生混淆,并在此基础上对流程工序进行在线跟踪,确保人员严格依照 SOP 执行操作,尽量杜绝人为差错。

生产管理中涉及产品质量的数据主要有生产工艺流程 workflow、岗位操作、标准操作工艺、批生产记录。这里面又包含标准操作工艺、产品名称、生产批次号、生产日期、操作者、复核者、操作设备、产品数量、批包装记录以及相关

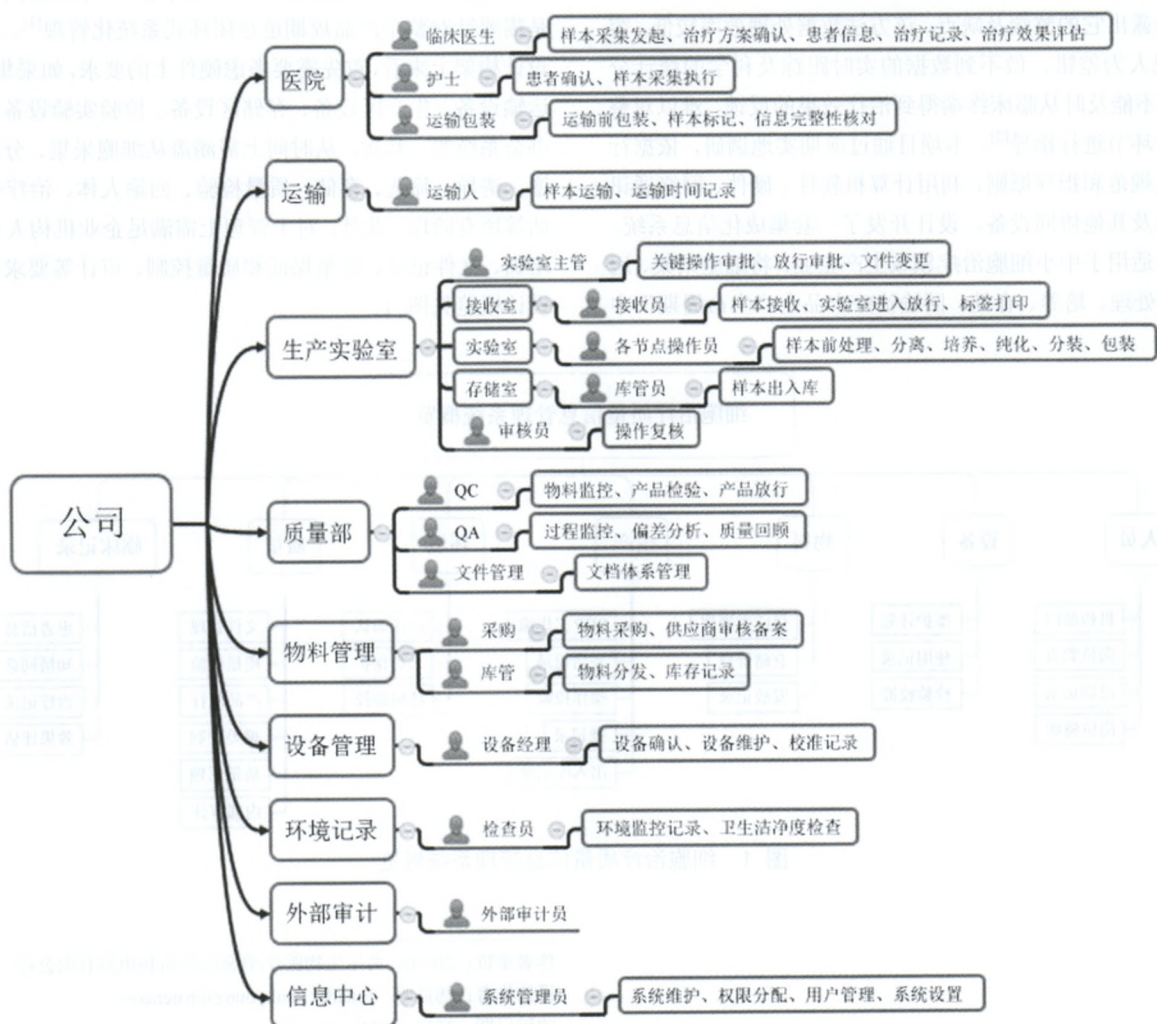


图 2 人员职责划分

操作要点、重点操作复核、中间质量标准控制、设备维护和校验、异常情况记录和报告等^[6]。

2.5 环境

该单元目前包含两个部分，一是生产区域的卫生洁净度核查，二是相关环境设备监控。生产区域卫生核查定期记录相应核查结果，落实责任人。环境设备监控则主要包含人员安全相关监控，如：液氮存储区域的氧气浓度监控、火警监控；还包含着质量相关监控，如：运输过程温度，细胞培养箱的 CO₂ 浓度和温度监控，贵重或敏感试剂保存温、湿度监控，实验室区域温、湿度监控。通过相关传感器模块记录数据曲线，保存至系统，并与对应产品批生产记录关联，以供后期产品质量回溯分析。

2.6 质量管理

质量管理单元上包含了 QC、QA 和文件管理三个部分。

QC 模块主要记录检验数据，包括所有需要检验的进厂物料、试剂、包装材料、长期存储样本、产品留样的检测数据。对各阶段出现的不合格品进行跟踪，不合格的物料、试剂不能投入生产，出现异常的环节不能进入下一工序，在不影响产品质量的前提下，继续使用需经相关上级负责人审核批准，并做异常记录。

QA 模块供应商审计管理、生产过程物流控制、批号跟踪、不合格品跟踪、产品放行条件设定、产品质量偏差分析以及整体质量回顾。针对自体免疫细胞产品，目前阶段本项目放行标准设定为：①DC 细胞放行标准为前体细胞 PBMC 及培养至任何阶段的 DC 进行微生物（包括细菌、真菌、支原体）检测结果为阴性，内毒素检测小于 2 EU/ml；DC 存活率 > 75%，DC 得率 > 5%，DC 纯度 > 50%；DC 表面检测结果，DC 细胞表面抗原递呈相关分子 HLA-DR、CD1a 为阳性，共刺激分子 CD80、CD86 表达阳性，其他相关标记分子 CD11c、CD83、CCR7、CD40 为阳性；表达率作为关键信息记录；②CIK 细胞放行标准为前体细胞 PBMC 及培养至任何阶段的 CIK 进行微生物（包括细菌、真菌、支原体）检测为阴性，内毒素检测结果小于 2 EU/ml；扩增培养至 14 d，CIK 染色体核型检查正常；一次临床用 CIK 细胞数量扩增需达到 $1 \times 10^9 \sim 1 \times 10^{10}$ ；收获 CIK 细胞存活率 > 95%；收获 CIK 细胞中表型为 CD3⁺CD56⁺ 细胞占 30% 以上；CD4⁺/CD25⁺ 细胞少于 5%；CD3⁺CD8⁺ 细胞占比达 70% 以上。以上标准均为细胞治疗的最低标准，相应技术成熟后，可根据后期治疗效果跟踪调整放行数据，使患者得到最佳疗效，避免无效治疗。

文件管理在实际生产中具有重要的指导性意义，它对于整个生产过程中的有关人员、工艺方法、厂方设施、卫生条件、原辅料和包装材料、标准操作、质量控制等各个质量管理环节做出了必要规定。文件管理模块可实现相关文件的起草、修订、审查、批准、撤销等功能，以及保存、记录企业相关验证文件，方便满足权限的用户快速查询需要的文件^[7]。

2.7 临床记录

临床记录单元主要是为了评估细胞治疗效果，反馈细胞使用情况的模块。针对自体免疫细胞 DC、CIK 治疗临床记录，目前系统该部分主要涵盖如下内容：①细胞治疗知情同意书；②患者一般情况信息，包括性别、年龄、临床诊断、病理诊断、病史、检测结果、生命质量评分、其他治疗或给药记录；③细胞治疗记录，包括治疗时间、细胞治疗方案（免疫细胞种类、给药途径）、细胞输入次数、每次输入细胞数量、患者在治疗中出现反应及处理；④治疗效果评估记录，如治疗前后不同时间段的患者病情变化，主要包括肿瘤大小、肿瘤标志物变化、免疫功能指征、生命质量变化、生存期等，综合对治疗效果进行评估。该部分记录由临床治疗医生或血液采集护士录入，部分数据可通过院方临床电子病历系统接口抓取，并反馈给管理信息系统。

3 实现效果

系统结构基于浏览器/服务器（browser/server，B/S）模式，可以通过局域网或互联网随时随地地进行业务处理；程序底层采用 C# 语言编程，前端采用 HTML5 技术，实现了多平台运行。后台数据库采用 Microsoft SQL Server 2008，服务器采用 Windows server 2012，支持单点或集群式部署，支持千万级业务数据稳定运行。系统集成条码标记技术，预制 2D 条码技术电子标签及电子签名等一系列附加手段，确保所有的质量活动都能得到追溯与跟踪，满足企业审计需求。系统实现质量管理的全程信息化，全部的质量活动数据及文件集成在统一的数据平台上。此外，系统支持移动设备访问，如 iPad、手机等设备的接入，基本可以实现无纸化办公。系统实施后，根据设定的单元模块对照新版 GMP 逐一确认，结果表明系统运转满足 GMP 要求，同时符合 FDA 21 CFR Part 11 和 GAMP 要求。

经过半年的系统运行，对生产环节中关键业务——质量控制效率进行初步评估（表 1 和表 2），能明显提高相关工作人员的工作质量和工作效率。

表 1 质量过程管理效率对比表

过程管理	偏差处理	CAPA 处理	不合格调查	验证审批	变更管理	产品放行
运行前（min）	240	120	300	30	480	60
运行后（min）	60	45	90	5	120	5
效率提高比（%）	75	62.5	70	83.3	75	91.6

表 2 QC 工作效率对比表

工作内容	样品准备	检验记录	报告出具	QA 批准	OOS 调查
运行前 (min)	60	30	30	90	180
运行后 (min)	10	5	2	15	120
效率提高比 (%)	83.3	83.3	93.3	83.3	33.3

4 总结

2015 年, 国家取消了对于第三类医疗技术准入审批, 越来越多的企业或医疗机构将会加入细胞治疗产业中来。但是在细胞制备过程中缺乏严格的管理及相应技术标准, 使得最终治疗结果不能得到有效保障。当治疗失效时, 难以判断失败的原因是由患者个体差异造成的, 还是由产品制备过程中人为因素造成的。并且, 由于免疫细胞治疗与传统化疗药物治疗在机制上有着本质区别, 相关疗效的评价标准还待细化, 不能简单套用现有的 WHO、RE-CIST 标准和 irRC 标准^[1, 8]。细胞治疗评价方法的缺失, 也将导致对其治疗效果的误判, 并有可能影响临床医师对细胞治疗效果的认知。国内目前迫切需要更为详细的规范和操作标准以及相应的治疗评价准则, 用以指导整个细胞治疗流程, 使得细胞治疗方法可信、可靠、可比和可重复。

本项目在为细胞治疗产业相关中小企业建立质量信息管理系统方面进行了初步探索, 通过流程控制管理细胞治疗产品全“生命周期”内的一切生产相关行为, 并建立有效的质量回溯体系, 有效地提高了生产质量管理效率。同时采用信息化方案系统地收集与细胞治疗产品相关的信息数据和过程数据, 这些数据通过长期收集、存储、加工和统计分析, 可以帮助我们有针对性地改善生产方案或指导临床治疗, 为详细规范和标准的提出提供数据基础。

参考文献

- [1] Zhao Y. Drugs? Technology? Cell therapy product's true identity. China Strategic Emerging Ind, 2014(Z1):98-99. (in Chinese)
赵宇. 药物? 技术? 细胞治疗产品的真实身份. 中国战略新兴产业, 2014(Z1):98-99.
- [2] Zheng J, Xie KF. A solution to production management digitalization in small & medium-sized pharmaceutical enterprises based on GMP authentication. J Wuhan Univ Technol (Inf Manag Eng), 2004, 26(5): 99-102. (in Chinese)
郑静, 谢科范. 基于 GMP 的企业生产管理信息化解决方案. 武汉理工大学学报(信息与管理工程版), 2004, 26(5):99-102.
- [3] Sun K. Design and implementation of GMP quality management system in pharmaceutical industry. Jinan: Shandong University, 2008. (in Chinese)
孙科. 制药行业 GMP 质量管理体系的设计与实现. 济南: 山东大学, 2008.
- [4] Yang JY. The design of GMP equipment management information system. Comput Knowledge Technol, 2010, 6(14):3651-3653. (in Chinese)
杨金艳. GMP 设备管理信息系统的设计. 电脑知识与技术, 2010, 6(14):3651-3653.
- [5] Liu ZR, Geng ZX, Gao N. Biological pharmaceutical enterprise equipment management methods. Chin J of Public Health Eng, 2012, 11(3):260-261. (in Chinese)
刘志仁, 耿忠霞, 高娜. 生物制药企业设备管理方法的探讨. 中国卫生工程学, 2012, 11(3):260-261.
- [6] Xie JD. Drug manufacturing site GMP management strategy research. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2008. (in Chinese)
谢敬东. 药品生产现场 GMP 管理策略研究. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- [7] Liu ZD. Discussion of the deviation handling, CAPA and changes control and their application in quality control of drug manufacture in the new edition of GMP. Chin Pharm Aff, 2012, 6(26):646-649. (in Chinese)
刘祝东. 探讨新版 GMP 中偏差处理、纠错和预防措施、变更控制在质量管理活动中的运用. 中国药事, 2012, 6(26):646-649.
- [8] Zhang B, Chen H. Quality management and outcome evaluation of cellular immunotherapy of cancer. Chin J Cancer Biotherap, 2015, 22(1):8-15. (in Chinese)
张斌, 陈虎. 肿瘤免疫细胞治疗的质量管理和疗效评价. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2015, 22(1):8-15.

· 协会之窗 ·

韩国新万金开发区代表团来访协会

3 月 11 日, 韩国新万金开发厅金美姬副主任一行 4 人访问协会, 代表团介绍了新万金地区基本情况及中韩经济合作园区政策、税收方面特色, 与吴朝晖秘书长等协会相关负责人就如何促进中韩经济合作园区建设、引进中韩合作的产业进驻、将其打造成中韩经济合作的成功典范进行了讨论。