

從製程開發到製造的旅程 幹細胞衍生療法的克隆性

介紹

憑藉30%的增長率和預計到2025年將達到140億美元的市場，細胞療法(使用細胞作為實際療法)是科學中最有前途和越來越有價值的領域之一。使用T細胞、CAR-T細胞和NK細胞(通常來自hiPSC細胞)並使用最新的基因編輯技術，細胞療法代表了多種疾病的可能治療方法，包括免疫腫瘤學、神經退行性疾病、糖尿病和心力衰竭。

該領域的新興公司著眼於未來臨床治療的生產。無論時間尺度如何，何時以及如何實施可擴展到cGMP(當前良好生產規範)的實踐的問題經常出現。

2008年12月，歐盟委員會(European Commission)將“新興醫療產品條例 Regulation on Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)”作為總體立法實施。ATMP法規將基因療法、體細胞療法和組織工程產品(包括基於幹細胞的產品)歸類為藥品，前提是它們不是用於研究而是供人類使用。然而，進一步的科學和技術發展繼續給監管機構帶來挑戰，因為GMP法規必須不斷調整甚至制定新規範，以滿足該領域的進步和這些創新產品的臨床風險狀況。由於許多細胞療法處於早期階段，監管機構目前的主要重點是確保患者安全。特別是考慮到CAR-T細胞等療法在其發展的早期階段出現的一些極端副作用和患者死亡。

在上游，試圖生產細胞治療新產品的研究人員和生物技術公司存在製造瓶頸，且製造成本也是一種進步的障礙。如果可以簡化整個製造過程、改善物流並簡化供應鏈，提高產量，那將大大降低商品成本和將產品送到患者手中的複雜性，有助於降低成本並滿足要求的監管機構。

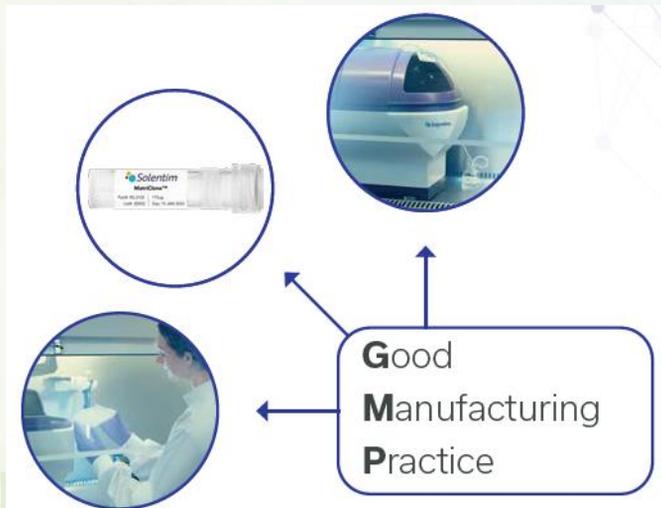


圖1. 將Solentim技術整合(Integration)到cGMP環境中
儘早採用GMP “思維模式”

良好生產規範(GMP)既適用於臨床開發環境，也適用於製造。此外，GMP的“思維模式”，即識別和管理風險的思維模式，在GMP的最終目標是保護患者的研究過程實施中可以提供很多幫助。從實驗桌到診所，這種思維定式涉及過程的一致性、結果的測量和控制，以及適合其預期階段的標準應用。

隨著公司規模的擴大，現有方法的擴展可以最大限度地減少投入變革的成本和時間。GMP旨在了解和管理風險，以確保治療安全並滿足質量標準。從臨床到全面生產的過渡，是從細胞療法開發到商業化生產過程中的關鍵一步，適當的基於風險之監管應用是確保該過程每個階段的安全和成功的關鍵。

同種異體細胞療法中的單細胞克隆

隨著細胞療法臨床未來的發展，在該領域建立監管框架和最佳實踐的需求也隨之增加。使用CHO細胞類型的細胞株開發工作流程，在單克隆抗體的生產中得到了很好的確立。在這個領域，人們普遍接受的監管期望是使用單細胞克隆。通過從定義的來源單元可變性、漂移和最終產品質量(Source cell variability, drift and ultimately product quality)開始，可以最好地管理。此外，可以通過最大的生存力、播種和生長來增強工作流程。

傳統上，單細胞接種和分離儀器的設計只考慮了研究人員。通常鼓勵實現廣泛的使用，此類平臺本質上難以驗證，並且缺乏使它們可擴展的原始設計方法。

在Solentim，我們認識到細胞治療客戶當前和未來對可擴展到臨床GMP使用的技術的需求。當今用於有效工作流程研究的系統，但也旨在保護可靠的數據以支持臨床製造的步驟。

支持幹細胞療法開發的Solentim產品

VIPSTM儀器在全球治療性抗體和基因治療細胞株開發工作流程中佔據突出地位。自近5年前成立以來，通過對分配液滴(Dispensed droplet)中的單個細胞進行成像，將高效、低壓接種與內置保證相結合，實現了高效、可靠的前端工作流程。2021年，針對iPSC克隆性工作流程宣布了一項新工作流程，該工作流程使用一種名為MatriClone™的新型層粘連蛋白基質(Laminin matrix)。

該基質基於Laminin-511，支持早期克隆iPSC生長，同時保持多能性(Pluripotency)。至關重要的是，MatriClone™被用作可溶形式並添加到VIPS分配培養基中，從而避免了耗時且不一致的微孔盤預塗層(Pre-coating)和成像併發症。客戶可以繼續使用他們首選的培養基和ROCK抑制劑。總之，這提供了19-25天的iPSC基因編輯工作流程，包含從使用gRNA的核轉染到具有插入缺失(Indel)的克隆之測序後擴展。

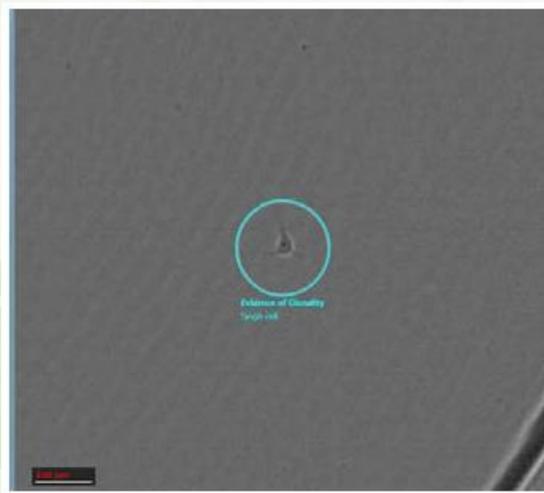


圖2. 使用VIPS加速iPSC細胞克隆性工作流程中接種和成像的iPSC細胞示例。

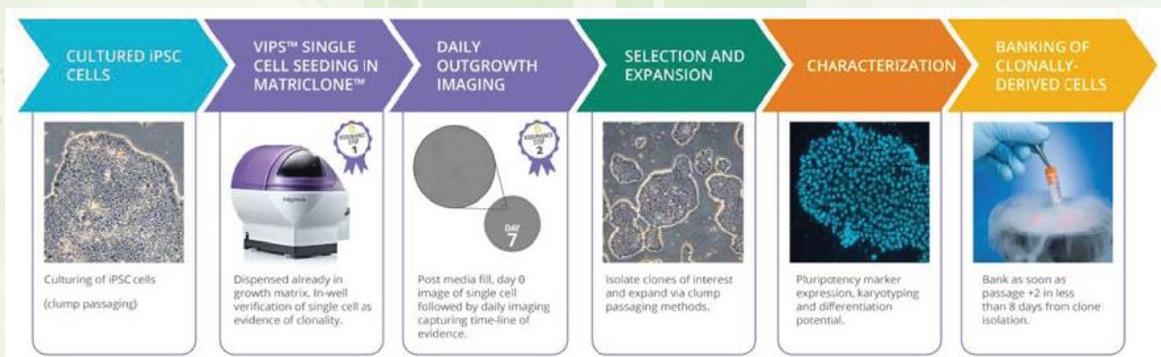


圖3. Solentim的新工作流程，利用高效播種儀VIPS和基質MatriClone。該工作流程僅需30天即可生成克隆性報告，以用作IND監管提交的一部分。



Commentary from Simon Hoffman, cGMP Consultant

“如果沒有足夠的GMP專業知識，公司相對於其組織規模及其特定需求實施過多或過少的GMP，皆會導致不必要的成本或質量管理不足。進行臨床研究的公司需要與這些研究成比例但與商業生產不成比例的cGMP。在細胞療法的背景下，無論處於哪個階段，有品質的供應商都應該能夠在安裝前的全面風險分析領域主動與客戶合作，評估所有cGMP風險和業務風險。供應商應採取措施確保儀器和試劑符合業務和cGMP要求，提供供應商保證，包括質量協議、審計託管/認證、風險管理本身、驗證和資格。供應商還應提供有關生物學和儀器使用的完整SOP(標準操作程序)列表。

我參與了Solentim單細胞播種儀在客戶幹細胞實驗室的實施，並符合他們的GMP標準。此外，憑藉他們的技術，該過程本質上是穩健的，從而能夠標準化該過程，幫助建立和滿足未來對克隆性的監管期望，並使基因編輯項目的數量更容易實現且更具可擴展性。它將使團隊能夠更輕鬆地在更廣泛的細胞療法中進行iPSC的臨床基因編輯和克隆。”

Solentim致力於通過實施GAMP-5、FDA 21 CFR PART 11和Eudralex Volume 4要求，支持客戶遵守公認的世界級全球cGMP標準。

Solentim的所有產品都可以完全安裝、合格/驗證，符合客戶全球法規要求，例如FDA、EMA、MHRA和其他相關指南，包括ISO和GAMP*。克隆性報告記錄了從克隆溯回至單個細胞的歷史，也是任何未來IND監管提交的重要組成部分。

*用於製造的cGMP級MatriClone可從Solentim獲得。分配耗材是無菌供應的，可以分配給在細胞重編程、基因編輯和同種異體生產領域應用解決方案的個別項目。

文章來源：[Clonality in Stem Cell Derived Therapies, a Journey From Process Development to Manufacturing \(Advanced Instruments\)](#)

岑祥技術部 編撰