กิจกรรมที่ 1

การวิเคราะห์ Monographs ของผลิตภัณฑ์ IECs: กรณีศึกษาผลิตภัณฑ์ Sipuleucel-T

วัตถุประสงค์:

เพื่อให้ผู้เข้าร่วมกิจกรรมวิเคราะห์ Monograph ของ Sipuleucel-T และเสนอข้อกำหนด (Specifications) หรือการควบคุมคุณภาพ (Quality Control) ที่ควรเพิ่ม พร้อมระบุเหตุผลทางวิทยาศาสตร์หรืออ้างอิงตามแนวทางการกำกับดูแล (Regulatory Framework)

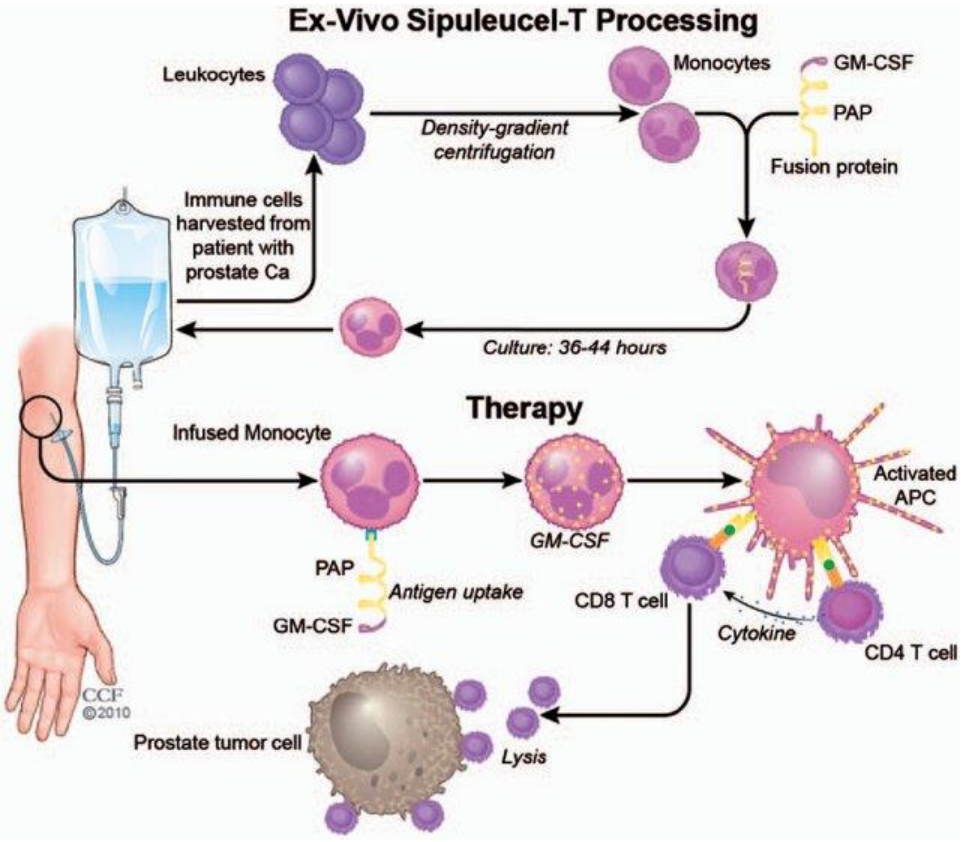
คำแนะนำ:

1. อ่าน Monograph ของ Sipuleucel-T ที่ให้มา
2. ระบุข้อกำหนดปัจจุบัน (Existing Specifications) ในหัวข้อต่าง ๆ เช่น:
    i. Appearance: ลักษณะภายนอกของผลิตภัณฑ์
    ii. Identity: การยืนยันความจำเพาะของผลิตภัณฑ์
    iii. Quantity: ปริมาณเซลล์หรือผลิตภัณฑ์ที่ระบุ
    iv. Purity: ความบริสุทธิ์ของผลิตภัณฑ์
    v. Potency: ประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์
3. เสนอข้อกำหนดเพิ่มเติมหรือการทดสอบที่ควรเพิ่มพร้อมเหตุผลสนับสนุน

Sipuleucel-T

Sipuleucel-T is an autologous cellular immunotherapy. The active components of sipuleucel-T are autologous antigen presenting cells (APCs) and a recombinant protein, PAP-GM-CSF that consists of human prostatic acid phosphatase (PAP) fused through the C-terminus to the N-terminus of human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) by a Gly-Ser linker. PAP is an antigen expressed in prostate cancer tissue and GM-CSF is an immune cell activator. Minimal residual levels of the intact PAP-GM-CSF are detectable in the final product.

Sipuleucel-T is prepared using a patient's own peripheral blood mononuclear cells obtained via a 1.5–2.0 blood volume leukapheresis approximately 3 days prior to the infusion date. The cells obtained are further processed and then cultured for 36–44 h in a nutrient-rich medium in the presence of PAP-GM-CSF. The cells are then aseptically harvested, washed, formulated, and packaged for intravenous infusion. Sipuleucel-T is a sterile, live cell suspension for autologous use only. Each dose contains a minimum of 50 million autologous CD54+ cells activated with PAP-GM-CSF, suspended in 250 mL of Lactated Ringer's Injection, USP.



Processing of Sipuleucel-T. Sipuleucel-T immunotherapy is similar to a DC vaccine and is based on cells from a patient-derived leukapheresis product. APC, antigen-presenting cells; DC, dendritic cell; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; PAP, prostatic acid phophatase. (Garcia JA. Sipuleucel-T in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an insight for oncologists. Ther Adv Med Oncol. 2011 Mar;3(2):101-8.)

ข้อกำหนด (Specifications) หรือการควบคุมคุณภาพ (Quality Control)

หมวดหมู่ข้อกำหนด	ข้อกำหนดปัจจุบันจากโมโนกราฟ	ข้อกำหนดเพิ่มเติม	เหตุผล หรือการอ้างอิง
Appearance			
Identity			
Quantity			
Purity			
Potency			
Specific tests			

กิจกรรมที่ 2

การพัฒนากระบวนการผลิต CIK Cells และการประเมินข้อกำหนด (Specification) ด้วยแนวคิด QbD

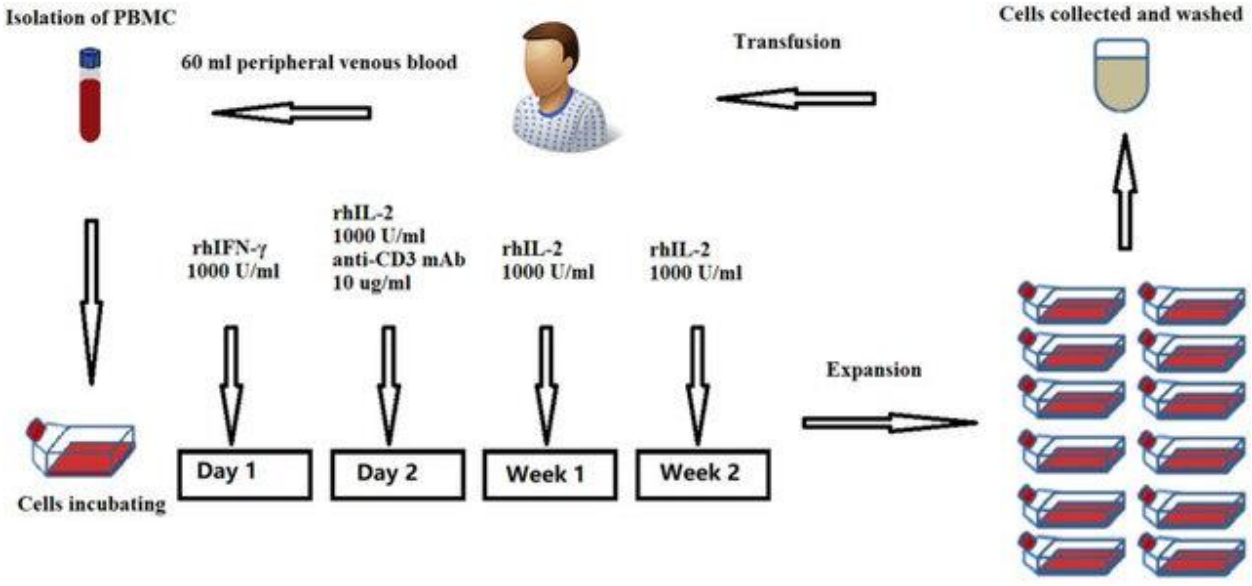
รายละเอียดสถานการณ์จำลอง

บริษัท BioCell Therapeutics (ชื่อสมมติ) ในประเทศไทย ได้พัฒนาผลิตภัณฑ์ ImmunoCure-01 ซึ่งเป็นเซลล์ CIK (Cytokine-Induced Killer Cells) เพื่อใช้ในการรักษาโรคมะเร็งระยะลุกลาม (Advanced Solid Tumors) และได้ยื่น Specification ของผลิตภัณฑ์เพื่อขอรับรอง Lot Release Certification จากหน่วยงานกำกับดูแลในประเทศไทย

หน่วยงานกำกับดูแลมีหน้าที่ตรวจสอบ Specification เหล่านี้ เพื่อประเมินความเหมาะสม และเสนอข้อทดสอบเพิ่มเติม (ถ้าจำเป็น) เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์มี คุณภาพ (Quality) ความปลอดภัย (Safety) และประสิทธิภาพ (Efficacy)

กระบวนการผลิต CIK Cells

1. การเก็บเซลล์จากผู้ป่วย (Collection): เก็บเซลล์เม็ดเลือดขาว (PBMCs) จากผู้ป่วยโดยกระบวนการ Leukapheresis
2. การกระตุ้น (Activation): ใช้ Cytokines เช่น IFN-γ, Anti-CD3 Antibody และ IL-2 เพื่อกระตุ้นการทำงานของเซลล์
3. การเพิ่มจำนวนเซลล์ (Expansion): เพาะเลี้ยงเซลล์ในระบบ Bioreactor ภายใต้สภาวะที่ควบคุม (37°C, 5% CO_2)
4. การเก็บเซลล์และเตรียมตำรับ (Harvesting and Formulation): เก็บเซลล์ CIK หลังเพาะเลี้ยง 14 วัน และเตรียมเป็น Suspension สำหรับฉีดเข้าเส้นเลือด (IV)
5. การควบคุมคุณภาพและการจัดเก็บ (Quality Control & Storage): ตรวจสอบคุณภาพ เช่น Identity, Purity, Potency, Sterility



Zhou M, Wang J, Li CP, Xu JY, Chen B. Autologous Cytokine-Induced Killer Cell Immunotherapy for Patients with High-Risk Diffuse Large B Cell Lymphoma After the First Complete Remission. Onco Targets Ther. 2020 Jun 22;13:5879-5885.

เป้าหมายของกิจกรรม

1. พัฒนาความเข้าใจเกี่ยวกับการใช้ Quality-by-Design (QbD) ในการออกแบบผลิตภัณฑ์และกระบวนการ
2. จำลองการระบุ QTPPs (Quality Target Product Profiles) ของผลิตภัณฑ์ ImmunoCure-01 และกำหนด CQAs (Critical Quality Attributes) ที่สำคัญของผลิตภัณฑ์
3. พัฒนา Specification ของผลิตภัณฑ์ และเสนอการทดสอบเพิ่มเติม

ภารกิจที่ 1: ระบุ QTPPs

จากคำอธิบายผลิตภัณฑ์และการบ่งใช้ ให้ระบุคุณลักษณะสำคัญที่ต้องการของ ImmunoCure-01

คุณลักษณะ (Attribute)	**เป้าหมาย (Target)**	**เหตุผล (Rationale)**
ตัวอย่าง: รูปแบบยา (Dosage Form)	Suspension สำหรับ IV infusion	เหมาะสมสำหรับการบริหารยาเข้าสู่ร่างกายของผู้ป่วย

ภารกิจที่ 2: ระบุ CQAs

จาก QTPPs ให้ระบุคุณสมบัติที่สำคัญต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

CQAs	เหตุผลที่สำคัญ (Reason for Criticality)
ตัวอย่าง: รูปแบบยา Suspension สำหรับ IV infusion	เป็นข้อกำหนดในหัวข้อ Appearances and Description ซึ่งสำคัญต่อการประเมินลักษณะผลิตภัณฑ์เบื้องต้น

ภารกิจที่ 3: พัฒนาสเปคของผลิตภัณฑ์

สร้างข้อกำหนด (Specification) สำหรับแต่ละ CQA และพิจารณาการทดสอบที่จำเป็น

หัวข้อหลักของข้อกำหนด	**ลักษณะทางคุณภาพ (Quality attributes)**	**วิธีการทดสอบ การอ้างอิง และเกณฑ์การยอมรับ (ถ้ามี)**
Appearance		
Identity		
Quantity		
Purity		
Potency		
Specific tests		