

6.2 製程技轉

6.2.1 概述

一個重組蛋白疫苗製程是經由 2 種不同技轉而建立。經由研發機構至生產企業(從開發至商業量產的技轉)的首次技轉，製造批次可用於 III 期臨床和上市銷售。之後行 2 次技轉(公司內技轉)，在商業量產放大批量，以滿足市場供貨需求。

製程含酵母菌發酵、純化、重組蛋白類病毒顆粒的繁殖、輔助劑的吸附及無菌配料(formulation)和灌裝。製程開發中的關鍵挑戰含特定培養基發酵時蛋白表達、類病毒顆粒(VLPs)的聚集管控及安定性。經由技轉解決這些挑戰，建立小批量製程，用於初期臨床測試。

6.2.2 案例描述：從開發至商業量產的技轉

經由設備匹配分析(facility fit analysis)啟動技轉，比較現有發酵產線中使用的製程設備的特殊性(unique aspects)與研發中(已確定)的製程。進行目標開發工作(targeted development work)，以將製程和預定製造的產線設備能更好地結合。例如：調整發酵種子製程的相對批量，以適應現有廠產設備的需求。另，需進行一些產線變更以滿足製程需求。需建立新純化產線，經由研發和製造部的緊密合作，靈活設計以滿足製程需求。最後，將配料(formulation)和灌裝製程技轉至現有產線。

進行風險評估，以確定製程參數和屬性的特性(characterize)。辨識藥品關鍵品質屬性(CQAs)，製程專家確定相關 CPPs 並對 CQAs 進行管控。

也需辨識其他對於製程一致性(consistency)的屬性(關鍵藥品屬性和 PPs)，以進一步確定製程。經由試驗(experimentally)確定這些屬性和參數範圍(ranges)。然，多數情況下，由於製程和藥品的複雜性，這些限度(limits)僅為已知的“允許”值而非“不合格”的邊界值。研發和製造部(操作、品質和技術操作)批准此範圍，並作為製程確效(process validation)基礎。所有 CQAs 和 CPPs 範圍應維持，除了一部分因調整批量和計畫性製程變更而變更。

企業應建立明確(well-defined)藥品技轉的組織和管理(organize and manage)流程。該流程應含：建立技轉計畫實施小組。組員應含研發、製造、品質、技術和法規部門代表。

任命一個技轉負責人，負責小組的組織和管理，並向監管單位(governing authority)報告進度。

建立由多部門負責人組成的監管小組(governance team)，監督技轉計畫的執行，並在出現問題時作為決策機構(decision-making body)。該監管小組掌管整個專案，採用“階段和關卡

法(stages and gates)”管理技轉專案。階段(stages)是技轉中各組相關活動和任務。關卡(gates)是監管小組提前確定審核點，關注專案進度、下一階段的關鍵進度(key milestones)，更重要的是專案風險和降低風險計畫(risk mitigation plans)。例如：連續製造“製程確效批”認為是個獨立階段(distinct stage)，應由高階管理層(senior leadership)進行階段關卡審核(stage gate review)，以確保製程確效批已準備充分，並對其討論潛在風險(potential risks)。

採用專案管理系統(project management system)來確保專案界定清晰，並(合理的)執行管控。在啟動和計劃(planning)階段，應建立項目計畫，並由監管小組(governance team)審核。遵循該計畫，批准技轉小組期望達到的預定重要進度(schedule milestones)。該階段(stage)亦含確定關鍵預期(key assumptions)及專案風險，並據此管理此項目計畫。

執行階段含產線的製程準備(如：IQ/OQ 和工程測試批)、製程確效完成批，及取得製造許可。

製程確效批用於 III 期臨床試驗，以證明研發到製程已技轉成功。產線的製造許可與藥品的批准需併行。

6.2.3 公司內部的技轉

為了在獲得關鍵臨床資料前對資金投入進行管控，採用小規模純化產線進行 III 期臨床研究中製程確效批的製造，並製造 API 用於製劑的上市銷售。然，由於市場需求(預期)超過該產線的製程能力，需建造更大的純化產線。

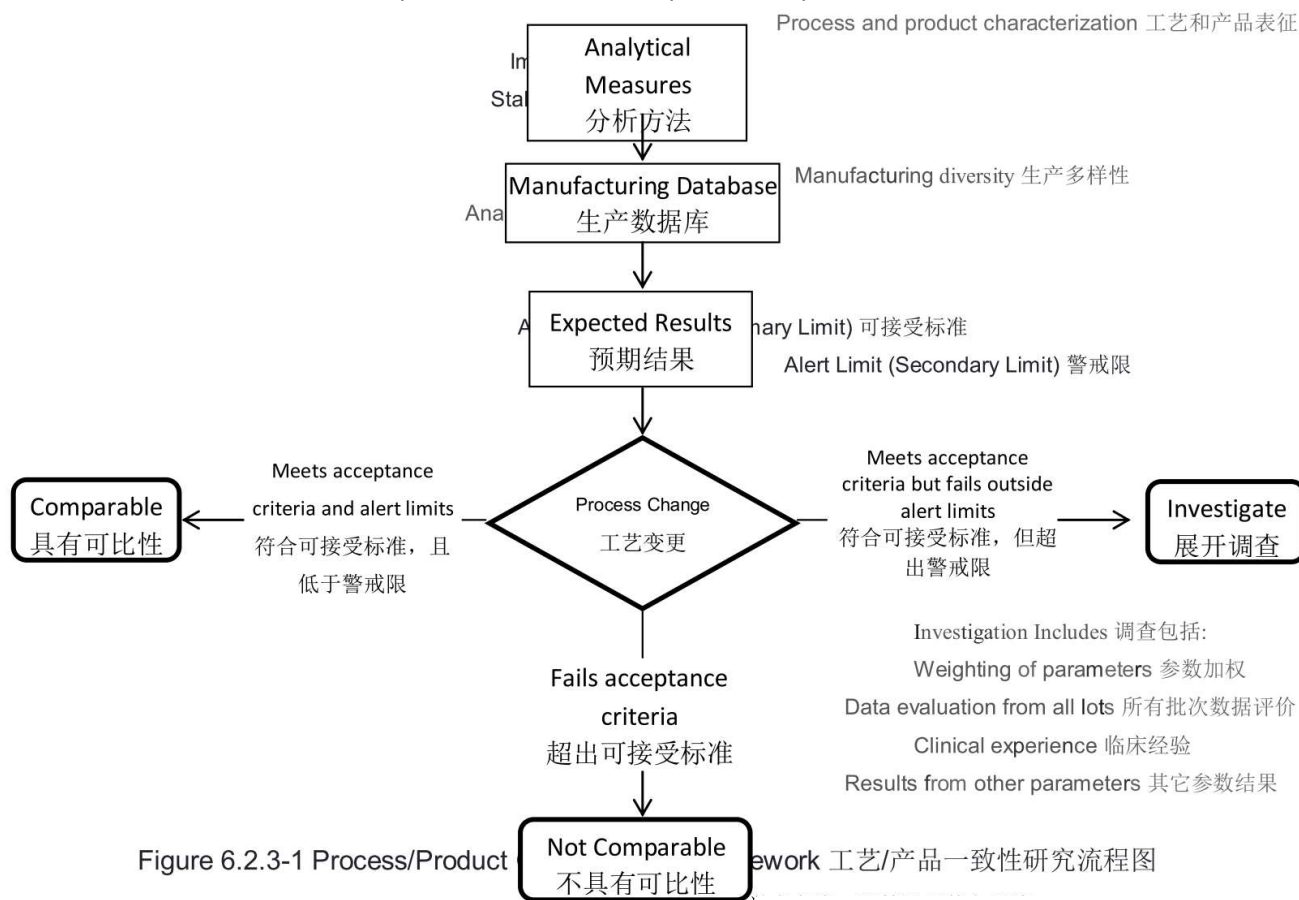
對新產線的製程進行放大，因放大製造批量需進行製程變更。例如：由於機械設備的設計侷限性，對過濾裝置進行變更。另，供應商提供材料的(計劃性)製程變更應由研發部評估，確保在新產線中能順利製造。

製造部建立項目小組負責建設新產線和從小規模純化產線技轉。該小組與上文所述組織架構類似，儘管它屬於製造部。監管小組管控整個專案執行，負責快速決策(rapid decision-making)，及解決專案負責人所提的問題。確保實施(整個組織內)專案協調，以確定實施計畫得到執行。

因 API 是重組蛋白，是清晰表徵的生物藥品(well-characterized biologic)，經由一致性研究獲得新純化產線的製造許可。該研究應遵循 ICH Q5E“生技/生物藥品製程變更的一致性研究”辦理，為評估製程變更和批量放大對藥品安全和品質的影響(22)提供框架。

一致性研究(comparability studies)流程(Fig 6.2.3.1)，含證明製程能力/process performance measures (如：重要製程屬性/key process attributes)和藥品品質屬性/product quality

attributes(如：藥品規格)的一致性。這些(預期的)量測值(measures)結果，需由上市產線的製造批數據，經統計資料來確定。考量檢驗結果因重要性不同，對分析量測值採用加權法(weighing approach)，例如：效價測試(potency test)對藥品品質的影響(對表徵測試/characterization test 而言)是更重要的量測值(measures)。



對新純化產線製造的製程確效批，遵循一致性研究計畫書(comparability protocol)要求，進行檢驗。所有製造批與小規模上市銷售產線所製造的批次應具可比性(to be comparable)，則無需進行臨床研究，即可取得新產線的製造許可。

6.2.4 結論

許可製造後，持續 5 年以上成功的製造(歷史)資料，表明(demonstrates)技轉該藥品是成功的。

Reference: PDA TR 65