

指導單位 |



衛生福利部

主辦單位 |



財團法人醫藥品查驗中心

創新生物藥 開發與先進技術製造

法規指導原則 制訂觀點分享

會議手冊

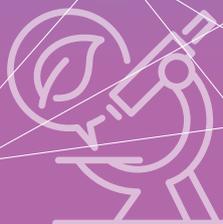
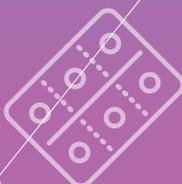
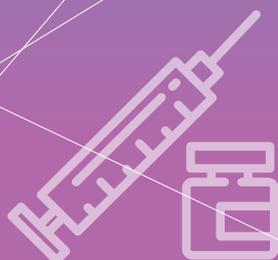
時間

2023.5.25

地點

集思北科大會議中心 感恩廳

Innovative
Biologics



「創新生物藥開發與先進技術製造法規指導原則

制訂觀點分享」會議邀請函

因應新興生物藥品疾病治療需求增加，近年以生技藥品、細胞治療產品及核酸藥物等為主之創新生物產品隨著藥物作用機制轉變與治療精準化需求而發展迅速。然而，我國藥物法規或指引尚有須隨著創新生物技術發展快速進行調整精進、與新增之處。因此，財團法人醫藥品查驗中心在衛生福利部支持下，參考國際法規單位作法，整合已有法規、據以調整法規適用性，並研擬特定法規、品質要求規範與品質檢驗技術，以經過驗證之基於科學和風險的方法確保藥物研發之安全性，使法規應用更具彈性。

在 111 年間，查驗中心陸續制訂了「用於治療嚴重衰弱或危及生命疾病之個人化反義寡核苷酸藥品於臨床試驗階段之化學製造管制指導原則」、「連續製程的品質考量之指導原則」及「預防傳染性疾病之 mRNA 疫苗的品質、安全與療效評估：法規考量」等三項法規指引。為使法規科學團隊與藥物研發人員可在平衡科學證據、臨床安全療效與經濟效益前提下，就法規規範制訂之法規考量及審查者思維進行溝通討論，查驗中心擬於 112 年辦理 2 場「創新生物藥開發與先進技術製造法規指導原則制訂觀點分享」，與產學研界進行互動討論，進而建構產業導向開放式法規科學決策透明環境。

前述「創新生物藥開發與先進技術製造法規指導原則制訂觀點分享」，預計於 5 月 25 日下午及 7 月 14 日下午召開，第 1 場以「用於治療嚴重衰弱或危及生命疾病之個人化反義寡核苷酸藥品於臨床試驗階段之化學製造管制指導原則」及「連續製程的品質考量之指導原則」為主題、第 2 場則以「預防傳染性疾病之 mRNA 疫苗的品質、安全與療效評估：法規考量」為主題，相關指導原則可於查驗中心網站(https://www.cde.org.tw/news/news_more?id=281)下載。竭誠歡迎各界先進撥冗參加交流！

註：本活動將優先開放予創新生物製造整合技術運用藥物研發聯盟成員，待有空額方開放予一般人員。

◆ 第 1 場報名資訊

- 活動日期：112 年 5 月 25 日(星期四)
- 活動地點：集思北科大會議中心感恩廳
- 指導單位：衛生福利部
- 主辦單位：財團法人醫藥品查驗中心
- 報名網址：https://www.cde.org.tw/news/activity_more?id=555
- 活動議程：

時間	講題	講者
13:30-14:00	報到	
14:00-14:10	開場致詞	醫藥品查驗中心
14:10-14:50	「用於治療嚴重衰弱或危及生命疾病之個人化反義寡核苷酸藥品於臨床試驗階段之化學製造管制指導原則」制訂觀點分享	醫藥品查驗中心 莊秉澄小組長
14:50-15:20	中場休息	
15:20-16:00	「連續製程的品質考量之指導原則」制訂觀點分享	醫藥品查驗中心 黃豐淳資深 BIO CMC 審查員
16:00-17:00	綜合討論	

◆ 第 2 場報名資訊

- 活動日期：112 年 7 月 14 日(星期五)
- 活動地點：集思北科大會議中心感恩廳
- 指導單位：衛生福利部
- 主辦單位：財團法人醫藥品查驗中心
- 報名網址：https://www.cde.org.tw/news/activity_more?id=556
- 活動議程：

時間	講題	講者
13:30-14:00	報到	
14:00-14:10	開場致詞	醫藥品查驗中心
14:10-15:40	「預防傳染性疾病之 mRNA 疫苗的品質、安全與療效評估：法規考量」制訂觀點分享 - Bio CMC 觀點分享(50 分鐘) - 藥毒理觀點分享(30 分鐘) - 臨床觀點分享(10 分鐘)	醫藥品查驗中心 陳詠翰審查員 倪美惠審查員 許巧縈小組長
15:40-16:00	綜合討論	

◆ 第一場分享會影片連結：

「用於治療嚴重衰弱或危及生命疾病之個人化反義寡核苷酸藥品於臨床試驗階段之化學製造管制指導原則」制訂觀點分享

<https://youtu.be/qgY2DILkFkE>

「連續製程的品質考量之指導原則」制訂觀點分享

<https://youtu.be/yoEsNAPefog>

2023.05.25 創新生物藥開發與先進技術製造法規指導原則制訂觀點分享(1)

「用於治療嚴重衰弱或危及生命疾病之
個人化反義寡核苷酸藥品於臨床試驗
階段之化學製造管制指導原則」
制訂觀點分享

2023.05.25 創新生物藥開發與先導技術製藥指導原則制訂觀點分享(1)

「用於治療嚴重衰弱或危及生命疾病之 個人化反義寡核苷酸藥品的臨床試驗階 段之化學製造管制指導原則」制定觀點 分享

醫藥品查驗中心

莊秉澄小組長

2023.05.25

Disclaimer

This presentation was not officially cleared, and the views offered here do not necessarily represent the official positions at MOHW, including TFDA.

本次演講內容僅代表中心之觀點，凡涉及政策方向及法規解釋與適用，應依衛生主管機關之指示為準。

指導原則制定

➤ 指導原則主要制定依據

- 美國FDA於2021年12月發表之「[Investigational New Drug Application Submissions for Individualized Antisense Oligonucleotide Drug Products for Severely Debilitating or Life-Threatening Diseases: Chemistry, Manufacturing, and Controls Recommendations, Guidance for Sponsor-Investigators](#) | FDA
- 藥品臨床試驗計畫-技術性文件指引
- 安定性試驗基準

Oligonucleotide

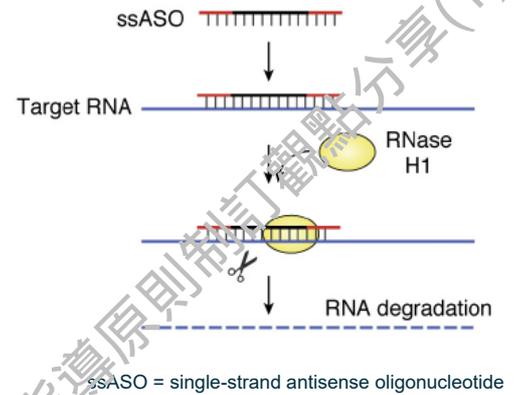
- 從1990年Jorgensen等人發現RNA干擾(RNA interference, RNAi)的現象以來，利用短鏈核酸調控基因表現的相關研究，以**寡核苷酸為基礎之療法**，逐漸受到科學界及醫學界的重視。
- **寡核苷酸(Oligonucleotide)**包含：
 - 反義寡核苷酸 (antisense oligonucleotides, ASOs)
 - 短干擾核糖核酸(short interfering RNAs, siRNAs)
 - 微小核糖核酸(microRNA)
 - 核酸適體(aptamer)

Antisense Oligonucleotide

➤ 反義寡核苷酸(ASOs)：15-20個核苷酸組成的短鏈核酸，是一種與mRNA互補的單鏈RNA，可透過與mRNA結合來抑制轉譯的進行。

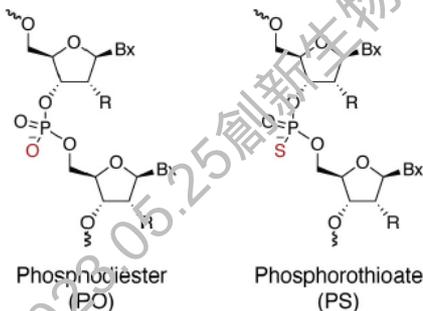
➤ 開發ASOs之問題：

- 靶向性(target affinity)不強
- 水解酶耐受性(nuclease resistance)不足
- 脫靶效應(off-target effect)

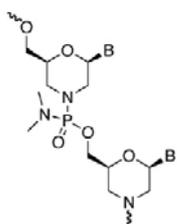


常見化學修飾之 ASOs

Commonly used backbone modification _ for improve ASO performance

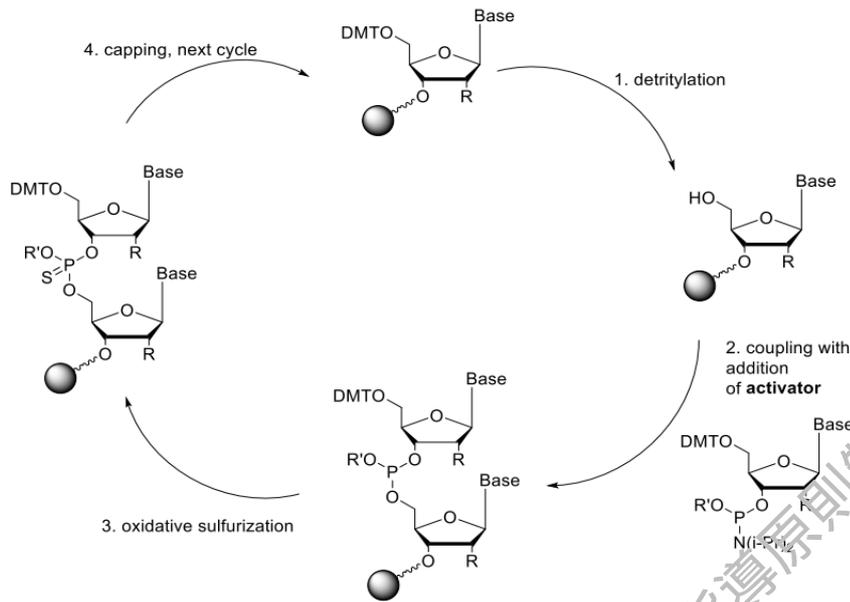


- One of the oxygen in the phosphate moiety replaced by sulfur
- Enzymatic stability



- The ribose is replaced by a morpholino and phosphorodiamidate
- Improve aqueous solubility, higher binding affinity

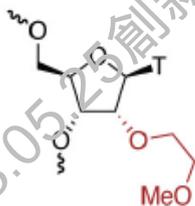
PS Oligonucleotides之製程



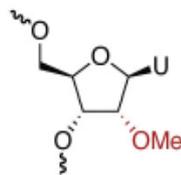
Solid Phased Synthesis of Phosphorothiosate (PS) Oligonucleotides

常見化學修飾之 ASOs

Commonly used 2' modification_ for improve ASOs performance



Methoxyethyl (MOE)



2'-O-Methyl (Me)

- 2' position of the ribose :
 - 2'-O-methyl
 - 2'-O-methoxy-ethyl
- Higher binding affinity, enzymatic stability, reduced immune stimulation



Fully modified



5-10-5 gapmer

● 2'-O-MOE

Antisense Oligonucleotides (ASOs) Drug Products

➤ 反義寡核苷酸(ASO)藥品

- 國外已核准上市：fomivirsen、mipomersen、etelipirsen、nusinersen (衛部罕藥輸字000057號)、inotersoen、volanesorsen、golodirsen、viltolarsen
- 尚有數十個ASO藥品於臨床試驗階段
- 適應症涵蓋罕見疾病、神經退化性疾病與癌症

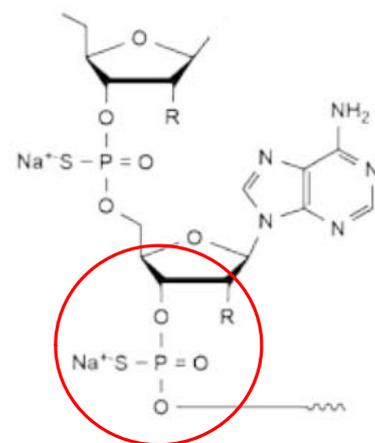
➤ Spinraza :

- FDA 2016年；EMA 2017年；國內 2019年(衛部罕藥輸字000057號)
- 治療孩童與成人脊髓性肌肉萎縮症(spinal muscular atrophy, SMA)的**反義寡核苷酸 (antisense oligonucleotide; ASO) 藥品**。
- The first FDA-approved treatment for SMA

Antisense Oligonucleotides (ASOs) Drug Products

➤ Spinraza (nusinersen)

- FDA 2016, 國內2019年 (衛部罕藥輸字000057號)
- Antisense oligonucleotide (PS, 2'-MOE modification)
- 脊髓性肌肉萎縮症 (spinal muscular atrophy; SMA)
- The first FDA-approved treatment for SMA

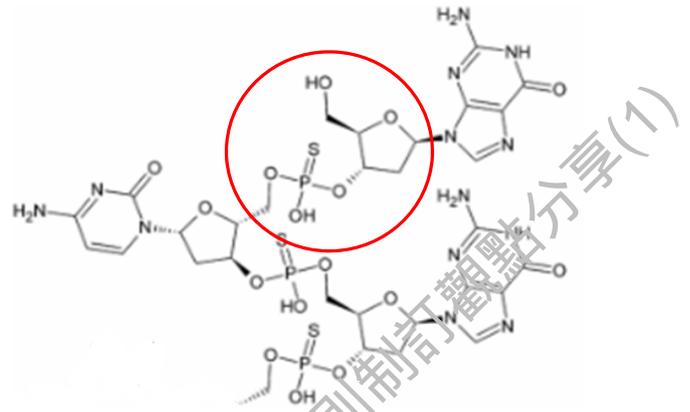


R = OCH₂CH₂OCH₃ (OME)

Antisense Oligonucleotides (ASOs) Drug Products

➤ Vitravene (fomivirsen)

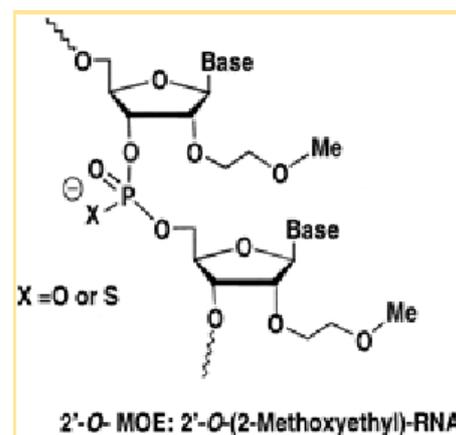
- no longer marketed
- 1998 (first approved ASO)
- Antisense oligonucleotide (PS modification)
- 巨細胞病毒性視網膜炎



Antisense Oligonucleotides (ASOs) Drug Products

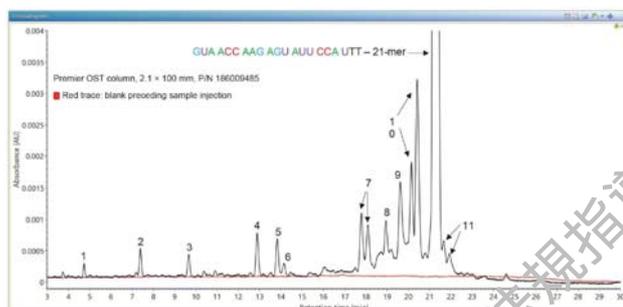
➤ Milasen (milasen)

- FDA 2018
- Antisense oligonucleotide (PS, 2'-MOE modification)
- 神經元蠟樣脂褐質儲積症 (neuronal ceroid lipofuscinosis; NCL)
- 史上首次遺傳疾病客製化藥品，以小女孩Mila的名字命名



ASOs Challenges

- 不純物 (impurity) 管制：無一致性的鑑定閾值 (identification thresholds) 與驗證閾值 (qualification thresholds)
- 不純物 (impurity) 分析：
 - 結構鑑定困難：現行分析方法無法有效分離不純物
 - 純化困難：不純物 peak 於 HPLC 分離過程中過於接近或重疊



ASO藥品的IND審查考量

- 針對反義寡核苷酸藥品的物理化學特性，應對不同於化學小分子藥品的部分進行評估。
- 原料藥及成品之製造、規格、分析方法及安定性。
- 參考之法規依據：
 - 藥品臨床試驗計畫-技術性文件指引
 - 安定性試驗基準

指導原則內容

用於治療嚴重衰弱或危及生命疾病之個人化反義寡核苷酸藥品的臨床試驗階段之化學製造管制指導原則

➤ 適用範圍：

本指導原則適用於首次使用於人體(first-in-human)的藥品臨床試驗，且係用於治療由獨特遺傳變異引起的嚴重衰弱或危及生命(SDLT)疾病之少數病人(通常為一位或兩位)。

➤ SDLT：

在大多數情況下，患有此類疾病的病人因缺乏其他治療選擇，且病情發展迅速，多數於短時間內造成死亡、衰弱或不可逆的發病。

指導原則_化學製造管制(CMC)考量

➤ 應為經化學合成方法製造而得之藥品

➤ 成品之組成或製程在臨床研究的進程中，因各種需求而有所改變，可能影響藥品的安全性時，應提供原料藥或/及成品改變前與改變後之相關資料

➤ 原料藥(drug substance)：一般資料、製造、特徵與結構鑑定、原料藥管制、容器封蓋系統、安定性

➤ 成品(drug product)：成品性狀及配方組成、藥劑開發/起源發現經過、製造、賦形劑管制、成品管制、容器封蓋系統、安定性

原料藥

項目	一般資料
說明	<ul style="list-style-type: none">➤命名、結構與一般性質➤結構：<ul style="list-style-type: none">• 結構式(包括立體結構)、分子式、分子量及含鹽之分子量(若適用)• 鹼基與骨架(backbone)、碳水化合物基團、核苷間(internucleoside)鍵結與相對離子(若適用)等➤物理性質：<ul style="list-style-type: none">• 溶解度、吸濕性與熔解溫度(若適用)等

原料藥

項目	製造
說明	<ul style="list-style-type: none">➤製造廠、製程及製程管制之描述、物料管制➤製造廠：所有涉及製造、包裝、檢驗之場所或設施之名稱、公司廠址及責任範圍➤製程及製程管制之描述：流程圖與製程描述➤流程圖：所有偶合(coupling)/鏈延長(chain elongation)、去保護、純化、減少或移除不純物(例如：層析、凍乾或移除溶劑、除鹽切向流過濾)等步驟

原料藥

項目	製造
說明	<ul style="list-style-type: none">▶ 製程描述應包含起始物、中間體及副產物(若可行)之立體結構。此外，若製程為獨特或關鍵步驟，則應詳盡描述▶ 無菌之原料藥，應描述滅菌製程(例如：蒸氣或乾熱最終滅菌、無菌過濾)▶ 原料藥之物料管制應列出原料藥製程中使用的各種物料(例如：起始物、試劑、溶劑及輔助(auxiliary)物料)

原料藥

項目	特徵及結構鑑定
說明	<ul style="list-style-type: none">▶ 結構鑑定：依反義寡核苷酸藥品之特性以物理及化學方法證實(例如：核苷酸定序(nucleotide sequencing)、熔解溫度及質譜分析)▶ 不純物：<ul style="list-style-type: none">• 於製造、純化及儲存過程，說明實際存在及潛在於原料藥的不純物(可依結構或HPLC相對滯留時間將不純物進行分類)• 元素不純物、殘餘溶劑與保護基等不純物的管控規格，或未管控該些不純物之合理性(例如：描述移除不純物的製程步驟)▶ 臨床試驗使用的原料藥批次與執行非臨床試驗之原料藥批次不同時，應提供資料以比較批次之品質(例如：均勻性與純度)

原料藥

項目	原料藥管制
說明	<ul style="list-style-type: none">➤ 規格、分析方法、批次分析、規格合理性之依據➤ 原料藥規格：<ul style="list-style-type: none">• 鑑別、鹽類形式之檢測(若適用)、含量(應排除P=Q不純物(若適用))• 特定不純物(specified impurities)或群組不純物(grouped impurities)含量、單一未確認不純物含量(individual unidentified impurities)、總不純物含量• 殘餘溶劑、水含量、微生物試驗(微生物限量或無菌性)及細菌內毒素

原料藥

項目	原料藥管制
說明	<ul style="list-style-type: none">➤ 原料藥之鑑別應使用兩種以上的分析方法，常見的分析方法(例如：定序、質譜分析、溶解溫度、HPLC的滯留時間)➤ 規格合理性之依據：<ul style="list-style-type: none">• 不純物之規格訂定應提供毒理試驗與文獻資料支持➤ 提供非臨床試驗批次與臨床試驗批次之原料藥檢驗成績書



提問

ASO藥品於臨床試驗階段的原料藥之不純物管控，是否與一般化學小分子有所不同？

基於核酸藥品與一般化學小分子藥品在結構及分子量之差異，其不純物 profile 通常更為複雜，故建議核酸藥品的不純物管制，除了一般化學小分子藥品應管制之項目外，亦可納入較不同之管制方式(例如：以管制群組不純物代替特定不純物等)。



提問

如何界定特定不純物(specified impurities)、群組不純物(grouped impurities)、單一未確認不純物(individual unidentified impurities)?

- 特定不純物(specified impurities)：固定出現於原料藥，結構已知之不純物
- 群組不純物(grouped impurities)：分析方法無法分離之不純物，於HPLC中過於接近或重疊，可以以HPLC相對滯留時間進行分群
- 單一未確認不純物(individual unidentified impurities)：結構未知之不純物，可能固定或非固定於原料藥中，其含量超過reporting threshold，但未超過identification threshold

原料藥

項目	容器封蓋系統
說明	➤簡述原料藥之容器封蓋系統

原料藥

項目	安定性
說明	<p>➤安定性試驗儲存條件、檢測項目、分析方法、檢測結果</p> <p>➤安定性試驗計畫書及承諾：</p> <ul style="list-style-type: none">• 預定執行之安定性試驗、儲存條件、用以監測試驗用藥安定性之測試方法 <p>➤代表性批次之初期數據</p> <p>➤提出儲存條件與暫定之再驗期/架儲期</p>

成品

項目 成品性狀及配方組成

- 說明
- 描述成品劑型、組成，包括各成分之名稱與單位含量
 - 說明各成分之功能與品質參考標準(例如：中華藥典、USP、EP)
 - 配方中使用，但於製程中去除的成分應列出(例如：凍乾製劑於製程中使用的注射用水)

成品

項目 藥劑開發/起源發現經過

- 說明
- 提供相關資料，如配方與製程等開發經過
 - 若有顯著變更，應提供說明及討論

成品

項目 製造

- 說明
- 製造廠、批次配方、製程及製程管制之描述
 - 製造廠：所有涉及製造、包裝、檢驗之場所或設施之名稱、公司廠址及責任範圍
 - 批次配方：適當方式呈現各成分的使用量
 - 製程及製程管制之描述：
 - 流程圖及簡述製程
 - 應包括降低負荷菌及滅菌步驟，描述成品製造場所之空氣等級(例如：100級、A級、ISO 5級)
 - 必要時須提供製造管制標準書與批次製造紀錄

29

成品

項目 賦形劑管制

- 說明
- 賦形劑若為「藥品查驗登記審查準則」所指十大醫藥先進國發行之藥典收載，且依藥典規格進行管制，可僅檢送檢驗規格依據之版次
 - 若使用新賦形劑，則應提供新賦形劑之製程、檢驗規格、分析方法及規格合理性之依據

成品

項目 成品管制

- 說明
- 規格、分析方法、批次分析、不純物特徵及結構鑑定、規格合理性之依據
 - 成品規格：
 - 依成品劑型特性制定檢測項目
 - 鑑別、劑量(strength)、不純物/降解產物、外來顆粒物質、無菌性與細菌內毒素

成品

項目 成品管制

- 說明
- 批次分析：臨床試驗批次之成品檢驗成績書
 - 不純物特徵及結構鑑定：
 - 不純物之化學結構尚可不確定，可使用代號表示(例如：HPLC相對滯留時間)
 - 規格合理性之依據：
 - 不純物之規格訂定應提供毒理試驗或文獻資料支持
 - 細菌內毒素之允收標準，應依據成品之最大劑量與給藥途徑制定

成品

項目 容器封蓋系統

- 說明
- ▶ 包裝材質、規格、分析方法、檢驗成績書
 - ▶ 容器封蓋系統的組件為非無菌時，應提供去除熱源及滅菌方法描述

成品

項目 安定性

- 說明
- ▶ 安定性試驗儲存條件、檢測項目、分析方法、檢測結果
 - ▶ 安定性試驗計畫書及承諾：
 - 預定執行之安定性試驗、儲存條件，及用以監測成品安定性之測試方法
 - ▶ 代表性批次之初期數據
 - ▶ 提出儲存條件與暫定之架儲期

成品

項目 安定性

- 說明**
- 使用前須進行調製、稀釋或非單一劑量包裝之成品，應提供模擬實際使用情況之安定性試驗資料
 - 試驗期間應達成品調製或開封後所宣稱之最長使用期間

ASO 藥品_化學製造管制評估

原料藥	成品
<p>鹼基與骨架、碳水化合物基團、核苷間鍵結、相對離子</p> <p>所有偶合/鏈延長、去保護、純化、減少或移除不純物等步驟</p> <p>核苷酸定序、溶解溫度、質譜分析</p> <p>鹽類形式之檢測、含量(應排除P=O不純物)、群組不純物、微生物試驗、細菌內毒素</p>	<p>降低負荷菌及滅菌步驟、成品製造場所之空氣等級</p> <p>外來顆粒物質、無菌性、細菌內毒素</p> <p>調製、稀釋、非單一劑量包裝，提供模擬實際使用情況之安定性試驗資料</p>
<p>一般資料</p> <p>製造</p> <p>特徵與結構鑑定</p> <p>原料藥管制</p> <p>容器封蓋系統</p> <p>安定性</p>	<p>成品性狀及配方組成</p> <p>藥劑開發/起源發現經過</p> <p>製造</p> <p>賦形劑管制</p> <p>成品管制</p> <p>容器封蓋系統</p> <p>安定性</p>

安慰劑/對照藥/併用藥/標籤

項目	對照藥/併用藥
說明	<ul style="list-style-type: none">▶ 若國內尚未上市，且未於國內其他已核准臨床試驗中使用，應參照「藥品臨床試驗計畫-技術性文件指引」檢送原料藥與成品之資料▶ 若於「藥品查驗登記審查準則」所指之十大醫藥先進國家上市，則應提供藥品之上市證明、製造廠廠名及廠址、組成及檢驗成績書▶ 若為國內已上市之藥品，則可提供許可證字號

安慰劑/對照藥/併用藥/標籤

項目	安慰劑/標籤
說明	<ul style="list-style-type: none">▶ 安慰劑之製造廠、組成及檢驗成績書▶ 臨床試驗藥品(試驗用藥、安慰劑、對照藥及併用藥)之標籤

謝謝聆聽

2023.05.25 創新生物藥開發與先進技術製造法規指導原則制訂觀點分享(1)

「連續製程的品質考量之指導原則」 制訂觀點分享

2023.05.25 創新生物藥開發與先進技術指導原則制訂觀點分享(1)

連續製程的品質考量之指導原則

藥劑科技組
Bio資深審查員
黃豐淳博士
112.5.25

Disclaimer

本次演講內容僅代表醫藥品查驗中心之觀點，凡涉及政策方向及法規解釋與適用，應依中央衛生主管機關之指示為準。

大綱

- ◆ 新世代的先進製造
- ◆ 連續製程的品質考量之指導原則
- ◆ 運用連續製程的上市藥品

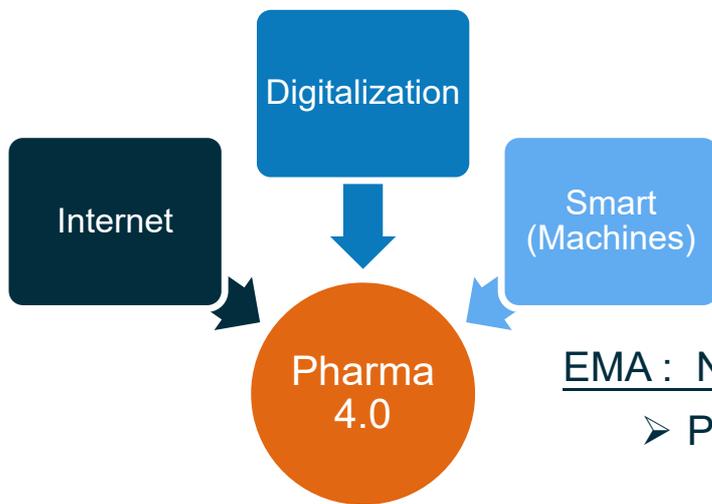
工業4.0- 製造工藝演進



特斯拉超級工廠, 財經新報 (2021)



European Medicines Agencies Network Strategy to 2025



EMA: New Quality Innovation Expert Group (QIG)

- Priority topic (2023 work plan for the QIG)
 1. Continuous Manufacturing (CM)
 2. Decentralized manufacturing (DCM)
 3. Digitalization and automation

Modernizing the Way Drugs Are Made

US FDA: Emerging Technology Program



Small molecules

- CM for drug substance
- CM for drug product
- Model-based control strategy for CM
- Continuous aseptic spray drying 3D printing manufacturing
- Ultra-long-acting oral formulation

Biological molecules

- CM for downstream process
- A small manufacturing platform for CM
- Advanced process control
- Multi-attribute method
- Next generation sequencing
- Controlled ice nucleation for lyophilization process

連續製程品質考量之指導原則

FDA In Brief: FDA supports critical research to spur innovation for **continuous manufacturing technology** to support and advance drug and biologics development. 2018

US FDA: Guidance for Industry- Quality Consideration for Continuous Manufacturing (draft). 2019



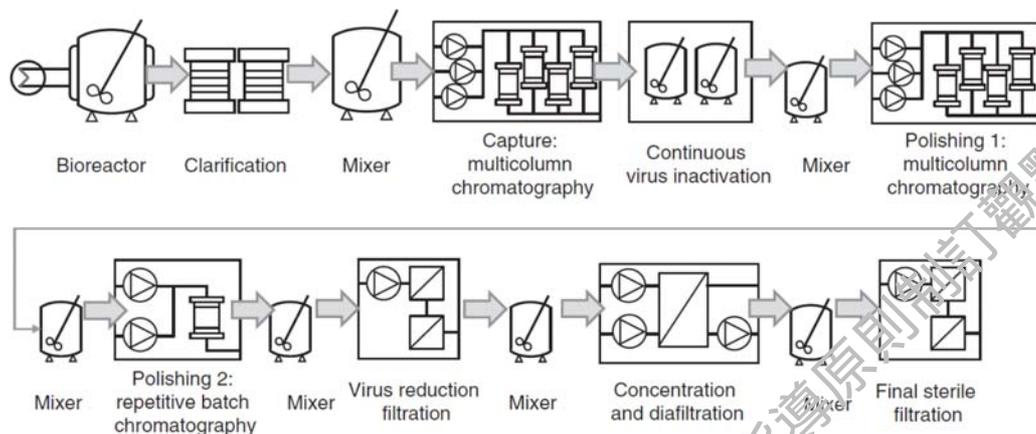
ICH Q13

- Chemical entities
 - New drugs
 - Generic drugs
- Biological entities
 - Therapeutic proteins
 - Biosimilars



連續製程

- 連續製程是進料(input)能持續地送入製程系統中，而製造完的出料(output)也能持續地被系統輸出的製程。



連續製程

- 連續製程能於單一單元上運作，或由一系列兩個或多個單元運作，可全部連續製程，或和批次製造整合組成的製程。

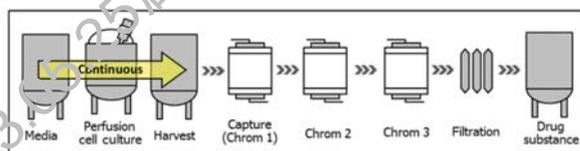


Figure 1. Continuous upstream (perfusion), batch downstream.

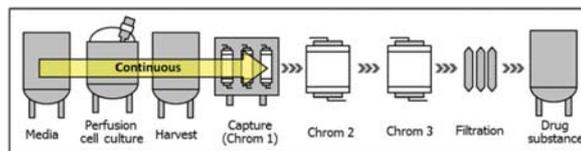


Figure 3. Continuous upstream + capture, batch downstream.

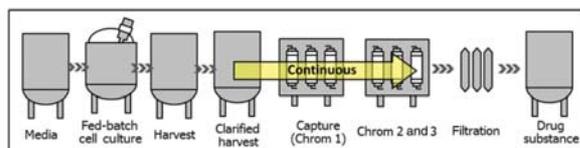


Figure 2. Batch upstream, continuous downstream.

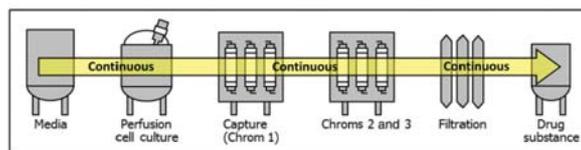
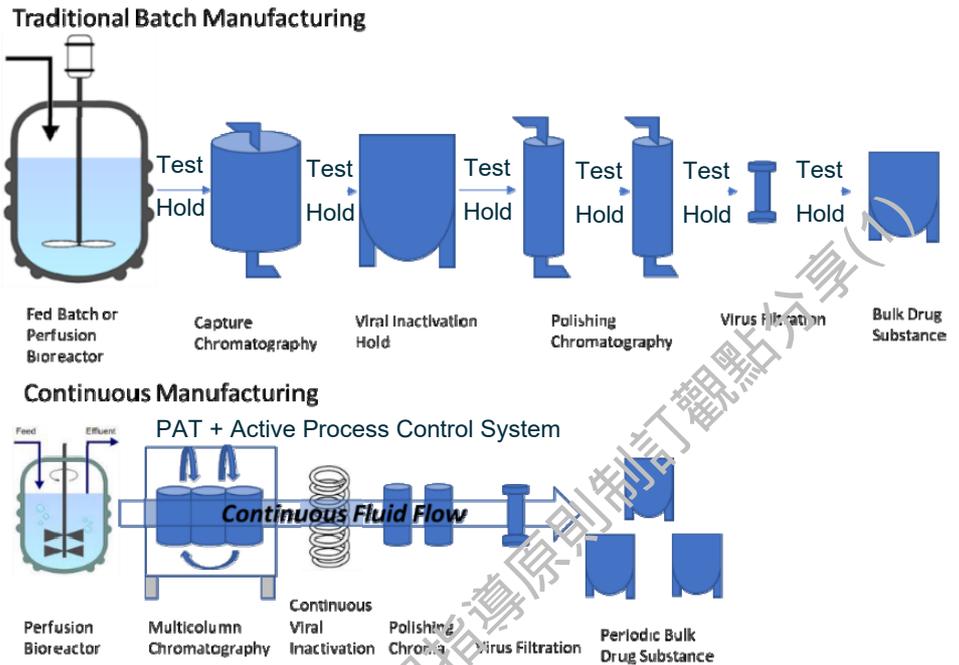
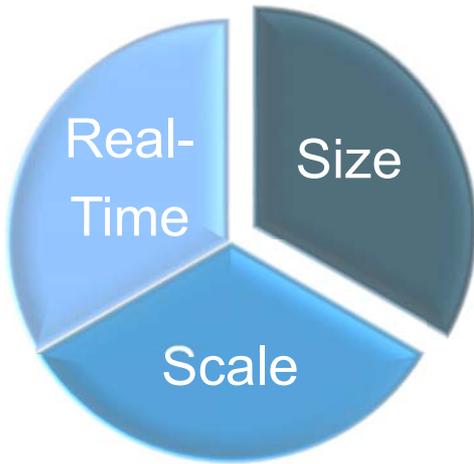


Figure 4. Continuous upstream and downstream.

連續製程的優勢

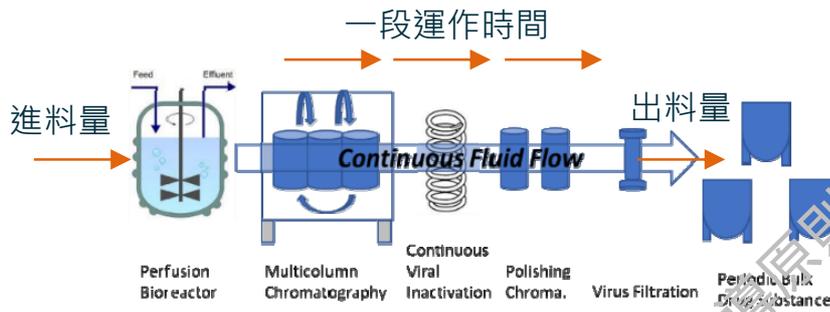


連續製程的重要概念

- ❑ 批次(batch)定義
- ❑ 管控策略-受控狀態(state of control)
- ❑ 製程動態(process dynamics)- 滯留時間分布(residence time distribution, RTD)
- ❑ 製程監測與控制- 製程分析技術(process analytical technology, PAT)
- ❑ 製程監測與控制- 主動製程控制(active process control)
- ❑ 物料分流(diversion)
- ❑ 即時放行測試(real time release testing, RTRT)
- ❑ 持續性的製程驗證 (continued process verification, CPV)
- ❑ 製藥品質系統 (pharmaceutical quality system, PQS)

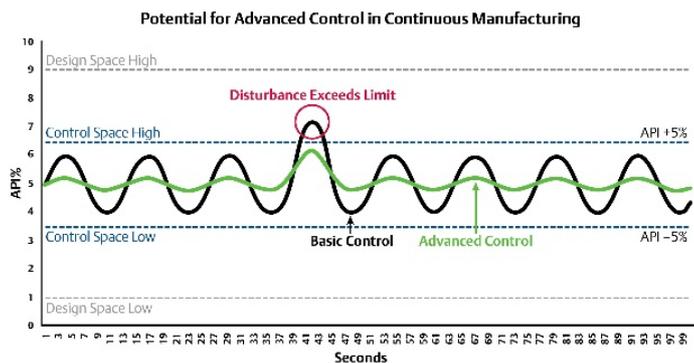
批次(batch)定義

藥物優良製造準則：「指依據相同製造過程中，所製得特定量之藥品或其他產品，具有均一之特性及品質者。但在不中斷之製造過程之情況，指在一段時間內所產生之特定數量，或在一定限度內，能維持均一之特性品質者而言。」



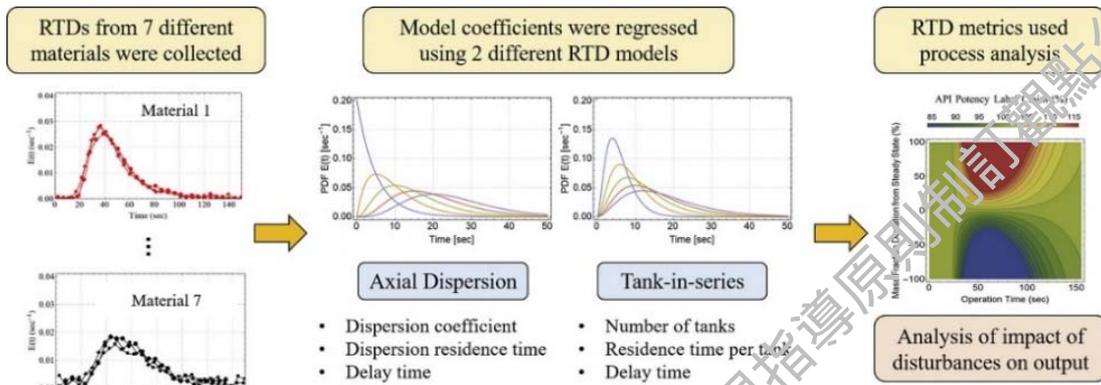
管控策略-受控狀態 (state of control)

- ❑ 管控策略是一套經設計的管控計畫，源自於產品和製程的理解，以確保製程效能和產品品質。
- ❑ 有效的管控策略，應可持續地確保一致的製程效能和產品品質，使製程處於受控狀態(state of control)。



製程動態 (process dynamics)

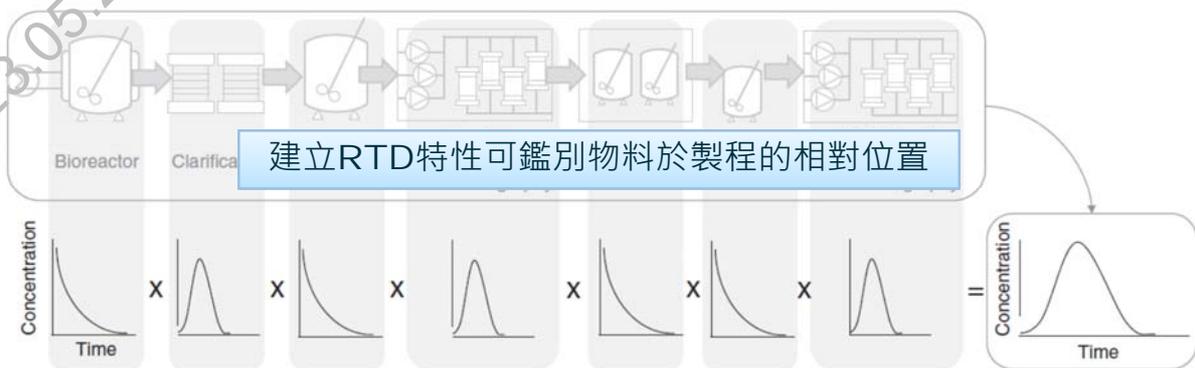
- 製程動態特性分析：進料屬性、製程條件、設備設計因素下，有預期和非預期干擾時，從生產期間至結束過程的物料溯源性。
- ✓ 滯留時間分布(residence time distribution, RTD)。
- ✓ 追蹤劑實驗、製程中線上(online)測量產品屬性，和/或製程模型化(process modeling)。



製程中物料流動的特性

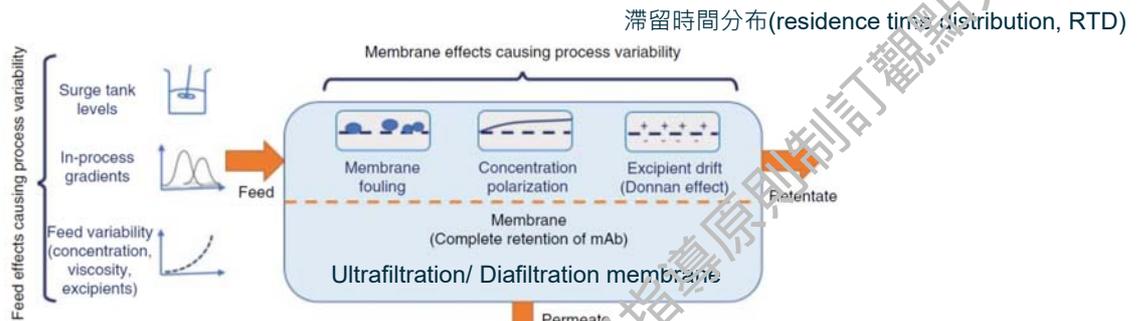
- RTD反映系統的軸向分散或逆混合(back mixing)的程度，其決定干擾的傳播、物料溯源性和管控策略(例如，物料分流(diversion)和採樣頻率)。

滯留時間分布(residence time distribution, RTD)



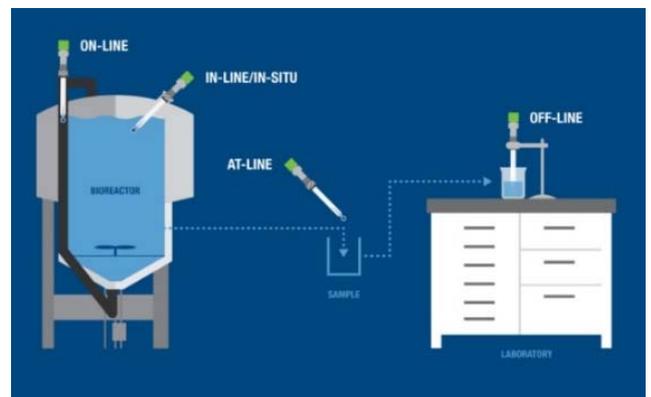
進料控制

- ❑ 進料屬性的變異性會影響進料狀況、系統製程變異性、RTD模型，並影響成品品質。
- ❑ 適當的風險分析、實驗調查和/或模型建立與模擬，以評估物料屬性對於物料流動性、製程動態和最終產品品質影響。
- ❑ 鑑別高風險原料屬性的變化(例如，批次間、批次內，和隨時間的變化)，並控制這些原料屬性變化，以降低對製程和成品的影響。



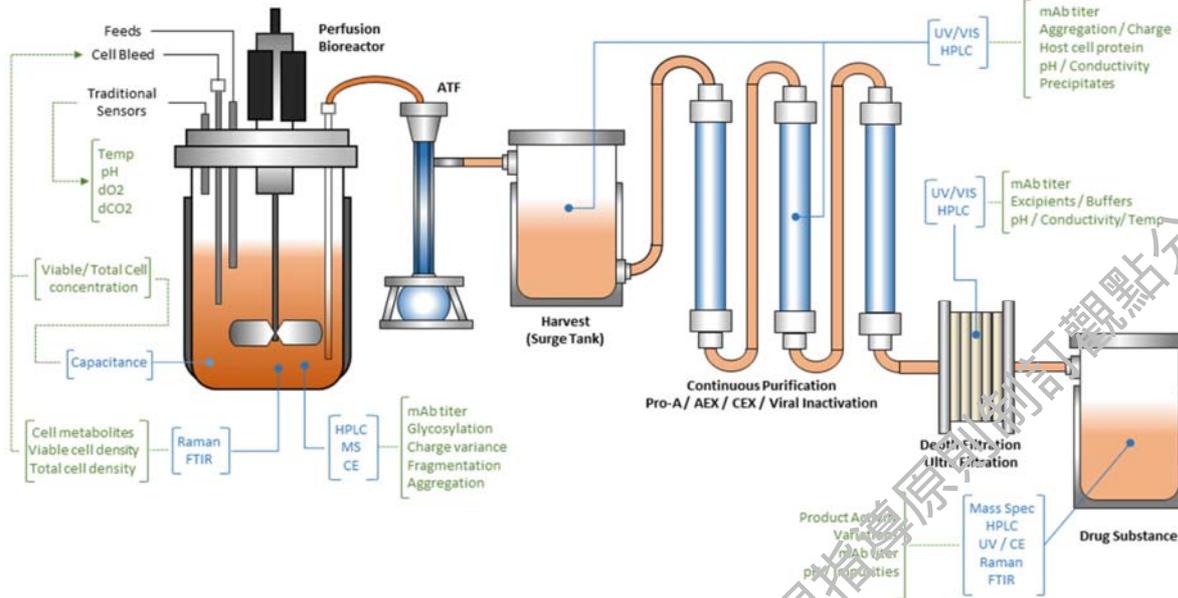
製程監測與控制

- ❑ 連續製程使用製程監測和製程分析技術 (process analytical technology, PAT) :
 - ✓ 製造期間取得進料屬性、製程中物料和最終產品屬性的即時資訊。
 - ✓ 短暫干擾和偏差的偵測能力、主動製程控制、更精確的物料分流。
 - ✓ 製程中或最終成品之即時放行測試 (real time release testing, RTRT)。



監控mAb之PAT工具

製程分析技術 (process analytical technology, PAT)

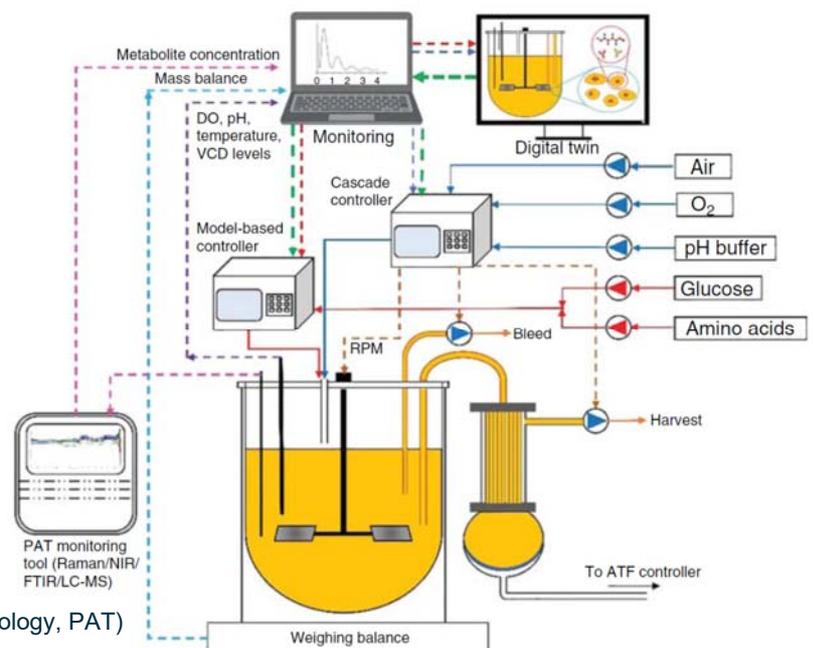


製程監測與控制

主動製程控制系統(active process control) :

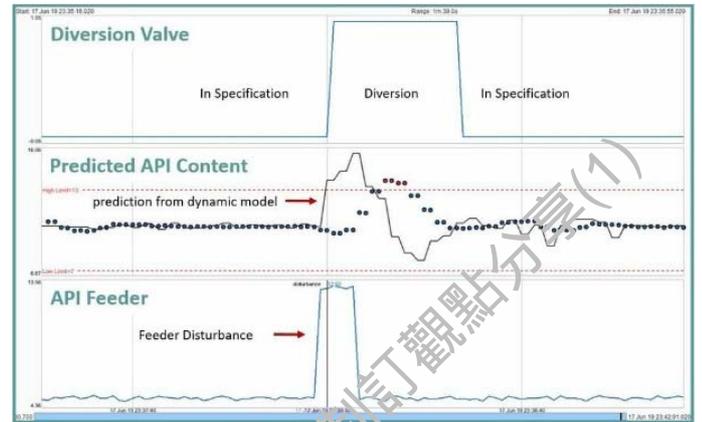
- ✓ 可自動調整製程，以維持製程輸出在預期範圍內。
- ✓ 製程監測方法的開發應對各種潛在風險進行評估。
- ✓ 有替代或額外的品質控制，以避免或降低對產品品質有風險的情況發生，並應有相關應急措施。

製程分析技術 (process analytical technology, PAT)



物料分流 (diversion)

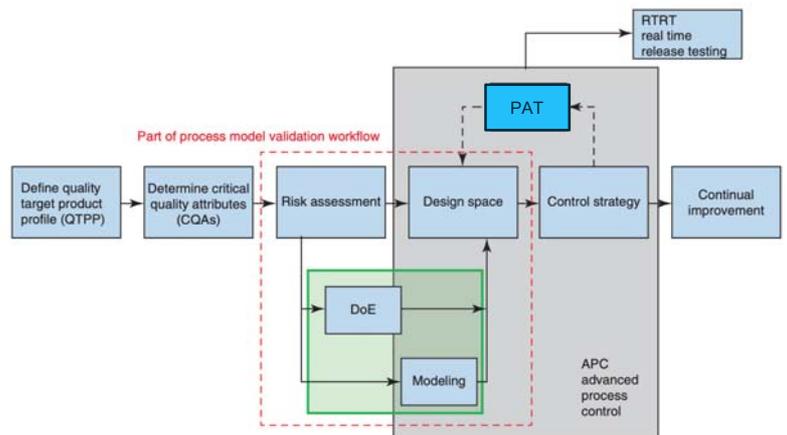
- 製程會有產出不符合規格物料的期間，透過隔離和移除這種不符合規格的物料，以不影響批次的其他部分。
- 應有物料溯源性、製程監測和物料移除的方法。
- 物料分流的數量，取決於干擾的持續時間和嚴重度、製程動態特性，和可設計分流點的位置。
- 合適程序確認物料分流狀況，並適時啟動調查和調整。



https://www.perceptiveapp.com/images/industries/pharma_reject.jpg
(active pharmaceutical ingredient, API)

即時放行測試 (RTRT)

- 可用RTRT作為管控策略的一部分。
(ICH Q8, Q9 and Q10)
- 抽樣方式：選定的樣本量或檢測頻率，應具有批次代表性，且使用合適特定統計方法(例如：信賴度和覆蓋率)。
- 若採用RTRT代替最終產品之離線檢測時，規格仍應包含離線分析方法和適當允收標準。

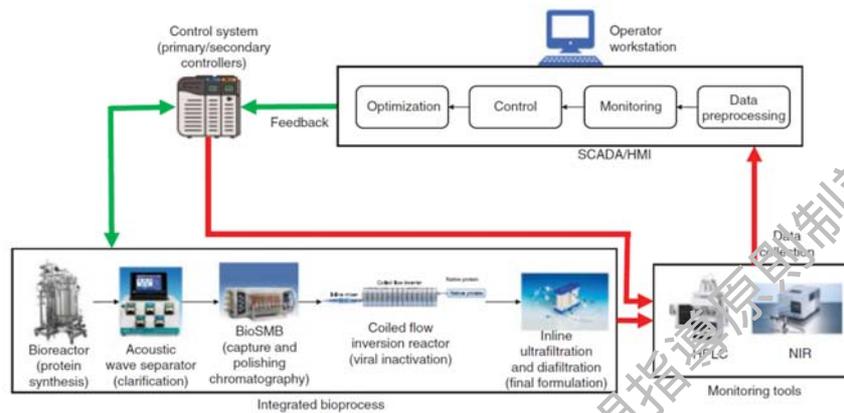


Subramanian G. (2022). Process Control, Intensification, and Digitalisation in Continuous Biomufacturing, Wiley-VCH

製程分析技術 (process analytical technology, PAT)
試驗設計 (design of experiments, DoE)

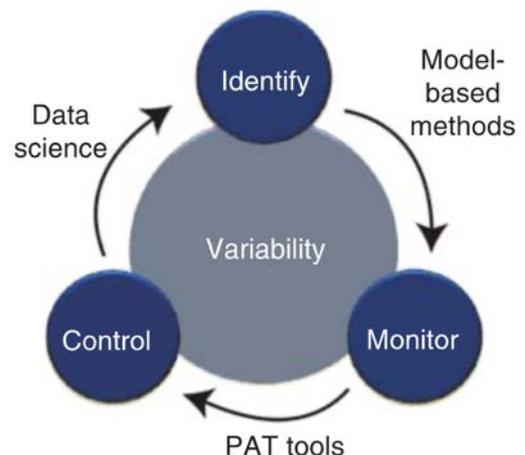
系統整合、資料處理和管理

- 在連續操作期間常需要快速地作出決定，需要依賴自動化系統的資料和處置。
- 在自動化系統和製造設備的整合驗證過程中，展現整體系統的功能性相當重要，這可包含導入干擾或誘發故障模式，以確保系統如設計的方式進行反應。



製程確效

- 使用傳統製程確效方法或持續之製程驗證確認在商業規模下批次間和批次內變異性。
- **第1階段——製程設計：**
設備和自動化系統的設計、進料屬性的評估、製程動態和變異性、物料分流策略或程序的開發、製程監測與控制，和其他管控策略要素。



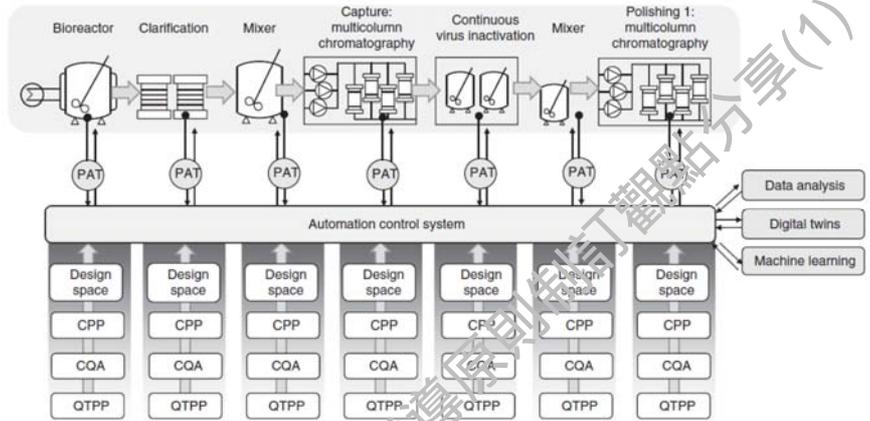
製程分析技術 (process analytical technology, PAT)

製程確效

➤ 第2階段——製程驗證:

Process Performance Qualification (PPQ) 計畫書-應證明預定的PPQ運作時間(代表上市預計商業運作時間)，以及批次切換運作過程，足以準確地捕捉預期的製程變異性，證明製程的批次內和批次間耐變性。

- ✓ 關鍵中間物或成品品質屬性的抽樣計畫(線上、在線或離線)。
- ✓ 干擾事件：自動化系統、操作和品質部門能按照預期和既定的製程識別事件、分流物料和/或進行製程修正。
- ✓ 生產運作過程中充分地驗證物料品質的一致性。



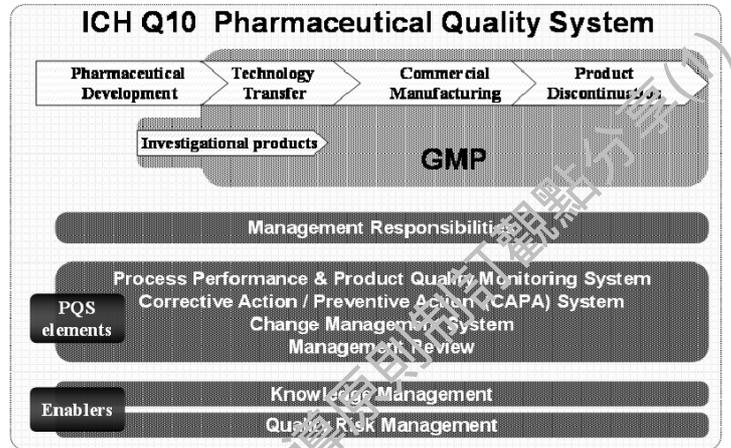
製程確效

➤ 第3階段——持續性的製程驗證 (continued process verification):

商業生產製造期間，持續進行產品與製程數據之收集與分析。透過資料和趨勢分析來累積產品和製程的知識，有利於持續性的製程驗證。若製程改進(例如，改進管控策略)，累積的資料和知識可用於支持核准後的變更。

製藥品質系統 (pharmaceutical quality system, PQS)

- 製造廠在品質、製藥開發、製造運作、設備/工程支持和法規事務組織方面，應建立連續製程的專業知識。
- 除連續製程操作外，進行額外訓練，該訓練應讓每個小組能根據科學、風險和品質原則作出決策。



ICH Q10

規模放大

運作時間

- ⑩ 相同質量流速下調整運作時間。
- 考量：設備操作(如：溫度)、效能限制(如：resin cycle number)、物料降解和微生物生長等。

質量流速

- ⑩ 調整質量流速。
- 考量：影響製程動態和RTD。
- 調整：製程參數、抽樣頻率、物料溯源性、物料分流和管控策略等，須再確效。

橫向擴展

- ⑩ 全產線複製 / 複製部分單元平行運作。
- 考量：運作同步率，若製程匯流影響製程動態和RTD。
- 調整：物料溯源性、和管控策略等，可能須再確效。

設備大小

- ⑩ 改變設備大小調整批量。
- 考量：影響製程動態、RTD和系統整合。
- 調整：製程參數、抽樣頻率、物料溯源性、物料分流和管控策略等，須再確效。

安定性試驗

藥品安定性 試驗基準

三個代表性批次安定性試驗資料。

連續製程於較長時間運作可維持在受控狀態。

以較短生產運作所製備之安定性試驗批次。

代表性批次應具製造變異性，如製程開始或結束。

既有批次製程與連續製程銜接

變更

• 批次製程轉換至連續製程。

製程

• 操作單元之設備、製程參數、關鍵品質屬性和管控策略的比較評估。

品質

• 特性分析、批次分析、安定性等品質比較性試驗，必要時，執行生體相等性和非臨床/臨床試驗。

美國FDA核准之連續製程的藥品

台灣

✓

✓

✓

Product	Nonproprietary name	Indication	Company	Year
Orkambi	Lumacaftor, ivacaftor	Cystic fibrosis	Vertex	2015
Prezista	Darunavir	HIV	Janssen	2016
Verzenio	Abemaciclib	Breast cancer	Eli Lilly	2017
Symdeko	Tezacaftor/ivacaftor	Cystic fibrosis	Vertex	2018
Daurismo	Glasdegib	Myeloid leukemia	Pfizer	2018
Tramacet	Tramadol/paracetamol	Pain	Janssen	2018
Trikafta	Elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor	Cystic fibrosis	Vertex	2019
Dolutegravir	Doluegravir	HIV	GSK	2019
Fluticasone	Fluticasone propionate	Allergy relief	GSK	2019
Duvroq	Daprodustat	Renal anemia	GSK	2020
Xofluza	Baloxavir marboxil	Influenza	Roche	2020
Tazverik	Tazemetostat	Follicular lymphoma	Eisai	2020
Cibinqo	Abrocitinib	Atopic dermatitis	Pfizer	2021

運用連續製程平台之生物製劑藥廠



<https://www.wuxibiologics.com/technology/wuxiup-continuous-bioprocess/>



<https://www.mycenax.com.tw/news-detail.php?id=4&lang=en>



<https://investors.alvotech.com/news-releases/news-release-details/alvotech-present-clinical-study-data-avt04-proposed-biosimilar>



<https://bioprocessintl.com/bioprocess-insider/facilities-capacity/sanofi-opens-320m-continuous-biologics-plant-in-ma/>



<https://www.fiercepharma.com/supply-chain/amgen-opens-200m-continuous-purification-plant-singapore>



https://issuu.com/luxeevents2/docs/dr_jens_vogel_of_boehringer_ingelheim



https://www.merckmillipore.com/TW/zh/20200306_193623?ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F



<https://www.genengnews.com/news/first-mab-produced-via-fully-continuous-biomanufacturing/>

THANK YOU

2023.05.25 創新生物藥開發與先進技術製造法規指導原則制訂觀點分享(1)

創新生物藥開發與先進技術製造 法規指導原則制訂觀點分享

指導單位 |  衛生福利部

主辦單位 |  財團法人醫藥品查驗中心

2022.05.25 創新生物藥開發與先進技術製造法規指導原則制訂觀點分享(1)

