

大规模商业化生产的抗体药技术转移策略

2022年6月

 服务科学领域的世界领导者



科学服务领域的世界领导者

ThermoFisher
SCIENTIFIC

thermo
scientific

精确的分析和卓越的诊断

applied
biosystems

推动有价值的遗传分析

invitrogen

加速发现研究

fisher
scientific

一站式获取科学产品

unity
lab services

仪器和企业服务

patheon

制药服务

PPD

利用资深经验和成熟的解决方案加速药物开发

由技术、质量和客户服务团队组成的综合全球网络支持 药物开发

18,000+名同事

3,000+名科学家和工程师

3,700+名质量专家



● 原料药 (API)
(开发+商业化)

● 生物制剂
(开发+商业化)

● 细胞治疗
(开发+商业化)

● 细胞与基因治疗临床服务

● 临床试验服务

● 口服固体制剂
(开发+商业化)

● 软胶囊

○ 无菌制剂
(开发+商业化)

○ 连续化生产

○ 商业化包装

○ 活病毒

○ mRNA

○ 质粒

○ 专业仓储

● 病毒载体
(开发+商业化)

● 喷雾干燥

制药服务全球生物制剂和无菌制剂网络



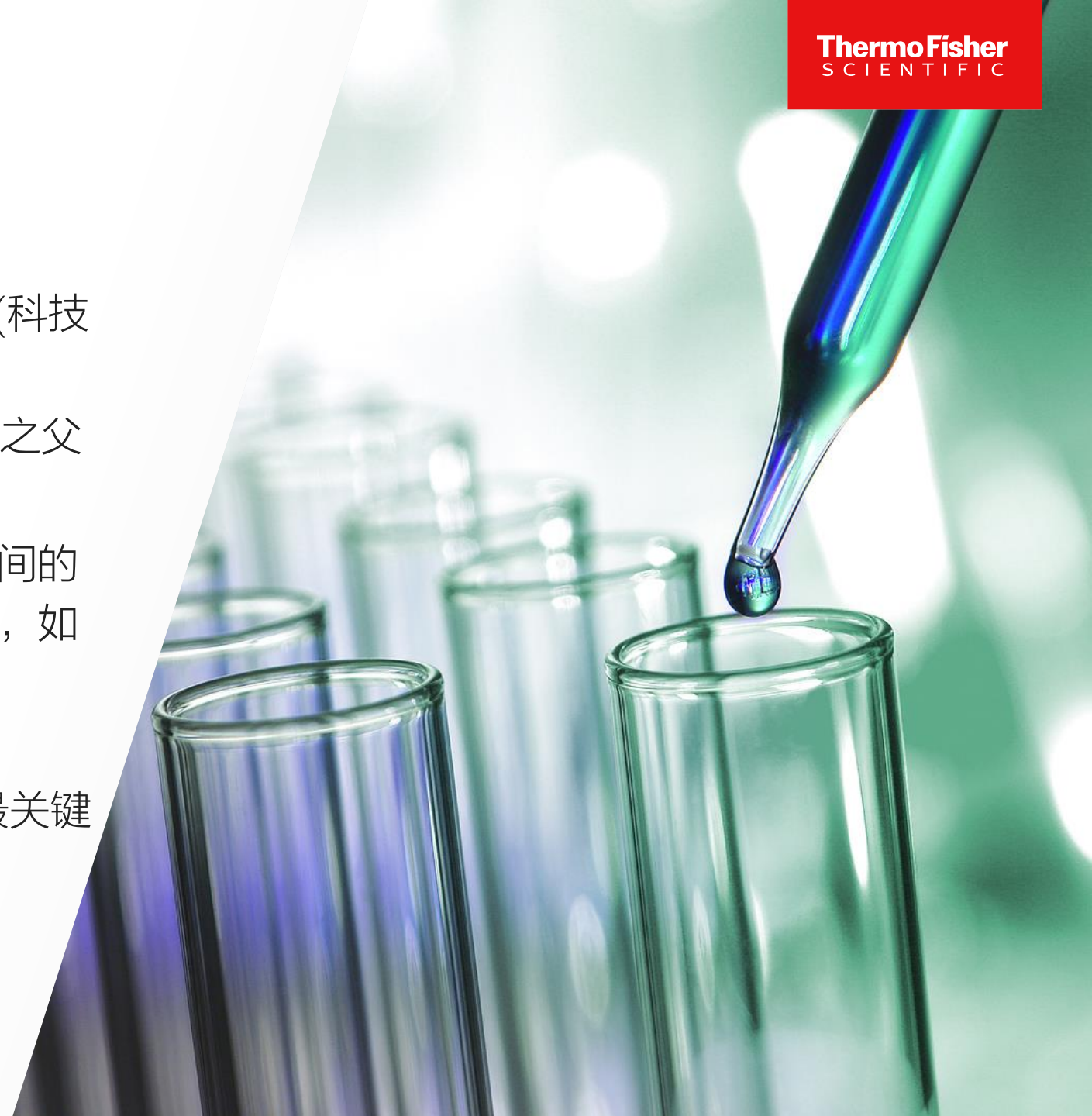
行业领先的综合性网络，涵盖20条无菌制剂开发和商业化生产线（2020年）
在未来的四年中，全球范围内将新增18条商业化生产线 | 全球网络中有约6300多名员工，而且员工队伍还在不断壮大



美国北卡罗莱纳州格林维尔 1708名员工 后期开发阶段，商业化规模的西林瓶（充液西林瓶和冻干西林瓶），预灌封注射器和卡式瓶；活病毒灌装	英国斯温顿 510 名员工 两条独立的充液西林瓶和冻干西林瓶灌装线；2021年投入使用	意大利费伦蒂诺 986名员工 开发和商业制造；大批量的非经肠道给药制剂西林瓶 非GMP预灌封注射器	意大利蒙扎 1560名员工 开发和商业化规模的西林瓶、预灌封注射器和卡式瓶	新加坡 300多名员工 传统和活体病毒灌装；2022/2023年投入使用
美国新泽西州普林斯顿 ~200名员工 生物制剂工艺开发、细胞株开发、处方开发、CAR-T疗法	美国密苏里州圣路易斯 ~600名员工 生物制剂开发、细胞株开发、细胞库、临床和商业化供应、工艺验证、工艺性能确认（PPQ）	荷兰格罗宁根 ~320 名员工 使用一次性技术进行生物制剂临床/商业化生产	瑞士林诺 220多名员工 大容量（6-8 X 12kL）不锈钢生物反应器；2023年上市	澳大利亚布里斯班 ~180名员工 细胞库、使用一次性技术进行生物制剂临床/商业化生产

工艺转移的重要性

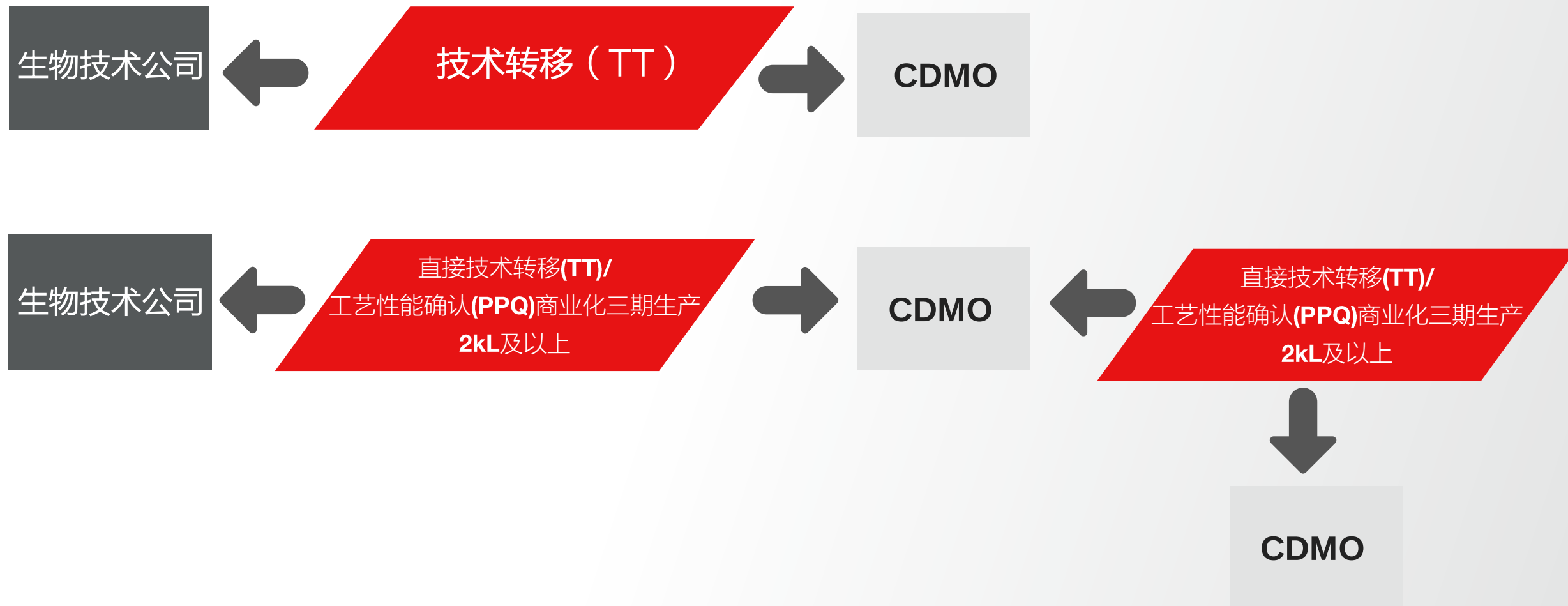
- 研究是把财富转化为知识的过程, 工艺转移 (科技应用)是把知识转化为财富。
——Geoffrey Nicholson, 便利贴之父
- 生产过程和分析程序在生产设施或实验室之间的转移是产品生命周期中的一项重要技术活动, 如 ICH Q10所述。
- 从研发走向商业化生产 (产业化) 最重要、最关键的步骤



工艺转移的发生点

IND项目与MFG项目的比较

工艺放大技术转移与规模化技术转移的比较



技术转移的全球策略

- 不同工厂之间的标准化技术转移流程
- 技术转移涉及到的所有职能领域的详细RACI矩阵（名正言顺事成, 责任归属矩阵）
- 平台工艺和原材料
- 从工艺开发到cGMP生产的清晰流程
- 利用风险管理工具以确定和缓解风险
- 利用汲取的经验进行持续改进

技术转移工厂  技术接收工厂

工艺流程确认

工艺流程描述与生产设施适配度差异性分析

原材料

批记录

缓冲液/培养基
制备

C/A规范

西林瓶
解冻

16 - 20周

技术转移的各个阶段

准备阶段：
销售、方案和
工厂选址



合同签署前的准备工作，包括最初的客户讨论、方案审核、合同协议(《工作说明书》)的最终敲定。

第一个阶段：
项目启动与技术
审查



组建项目团队，接收并审查客户所有的工艺流程/产品数据，然后召开项目启动会议。

第二个阶段：
开发和技术转移
项目(TTP)交付



开发活动最终会交付TTP，在技术转移方(SU)与技术接收方(RU)之间正式转移工艺流程相关的技术专长。

第三个阶段：
工艺流程-规模化
准备工作



生成文件和批记录，从而协助在技术接收方工厂执行工艺流程-规模化。

技术转移的各个阶段

第四个阶段：
工艺流程规模化
批处理



OPS (以及相关的支持部门)完成的活动可以在工艺流程规模化下进行批处理。

第五个阶段：
技术转移完成



更新文件(如需)、分享汲取的经验教训，最终完成技术转移项目。



准备阶段：销售、方案和工厂选址



阶段描述	活动	典型的核心团队成员							提供支持服务的成员							
		客户	项目经理	AFS: 分析 科学家	BPS: (CCD/ DSPD)	MAST: 工艺 工程师	质控 (QC)	工厂质量 保证(QA)	方案	S&TA	BPS-QA	OPS	工厂 工程部	验证	供应链	环境健康 安全 (EH&S)
准备阶段 销售、方案 和工厂选址	生产设施适配度评估 在需要增设新设备时 咨询工厂工程部和OPS部	I		C	C	R	C		A	C		C	C			
	确定可能影响项目进度的 长周期或原辅料/供应商， 并且通知方案经理 ★	C	I	C	C	C	C	C	A	R					C	
	制定工作说明	C	I	C	C	C	C	C	R,A	C						
	直接技术转移评估	C	I	C	C	R	R	I	A	C						

S&TA在方案制定阶段负责早期阶段的技术讨论，必要时由BPS/MSAT提供支持：

何时需要BPS的意见？

- 原辅料(包括满足研究级的潜力)
- 非标准的开发战略或进度安排

何时需要MSAT的意见？

- 新原辅料(包括满足研究级的潜力)
- 非标准工艺放大战略或MFG准备进度安排

- 工艺流程规模化生产设备或设施适配度
- 直接技术转移项目
- COG

第一个阶段：项目启动与技术审查



阶段描述	活动	典型的核心团队成员							提供支持服务的成员							
		客户	项目经理	AFS: 分析 科学家	BPS: (CCD/ DSPD)	MAST: 工艺 工程师	质控 (QC)	工厂质量 保证(QA)	方案	S&TA	BPS-QA	OPS	工厂 工程 部	验证	供应链	环境健康 安全 (EH&S)
第一个阶段 项目启动与 技术审查	转移客户文件/工艺流程详情	R	A	C	C	C	C		R							
	支持与客户召开面对面的 启动会议	C	A	R	R	R	R	R		C	R	C	C	C	I	
	技术转移BPS清单	I	I		R,A							I				
	填写客户原材料评估表(如需)	C	I		R,A		C	C				I			C	
	确定新的长周期原材料， 并且通知供应链部		I		R,A	R,A									C	
	新设备采购 (资本性支出/CapEx)	I	I		C	C	C					C	R,A	C		I
	EMOC风险评估(仅STL)		A	C	C	C	C	I				I				R
	在Microsoft Project或类似的项目 管理软件中创建和管理项目进度	I	R,A	C	C	C	C	C			C		C	C	C	

注意：对于直接技术转移而言，MSAT将承担“BPS: CCD/DSPD” 栏中所有的“负责的”或“有责任完成的”活动。直接技术转移通常不需要完成带有上标“A”的这些活动。

MSAT和BPS行业技术专家准备与客户的面对面启动会议所需的幻灯片，包括以下方面：

- 原辅材料(平台与非平台、交付周期)
- 开发能力
- 技术转移与工厂特定的MFG能力
- 文件审核责任与周转时间

MSAT和BPS负责人应该熟悉《工作说明》和项目进度安排

第二个阶段：开发和技术转移项目（TTP）交付



阶段描述	活动	典型的团队成员							提供支持服务的成员							
		客户	项目经理	AFS: 分析 科学家	BPS: (CCD/ DSPD)	MAST: 工艺 工程师	质控 (QC)	工厂质量 保证(QA)	方案	S&TA	BPS-QA	OPS	工厂 工程部	验证	供应链	环境健康 安全 (EH&S)
第二个阶段 开发和技术 转移项目 (TTP)交付	上游和下游发展总体规划草案A	C	I	C	R,A						I					
	项目运行A	I	I	R	R,A						I					
	初步工艺流程说明草稿	I	I		R,A						I					
	确定新的长周期原辅料， 并且通知供应链		I		R,A	R,A									C	
	长周期原辅料采购	C	I		C	C									R,A	
	启动新材料引进程序 (生成MM/ACF编号)		I		C	R,A		R							C	C
	确认/试运行A	I	I		R,A	C	I				C					
	TTP主要部分草稿		I		R,A	C										
	TTP附件部分草稿		I		C											
	TTP敲定会议				R	R		I			I					
	在第一个GMP批次前审查 并批准TTP版本	C	I		R,A	R,A	I	I			I	I				
	在第一个GMP批次后审查 和批准TTP版本	C	I		R,A	R,A	I	C			I	I				
	编写原辅料技术要求				C	C	R	A							I	
	设备调试		I			C	C	I				C	R,A	C		C
	设备验证		I			C	C	C				C	A	R		

BPS的关注领域

- 在电子文件管理系统(eDMS)中启动TTP，使MSAT能够看到草稿版
- 利用Sharepoint与MSAT共享数据和报告
- 通知MSAT所有用于开发的非GMP级的原材料

MSAT的关注领域

- 审查开发计划(检查工艺流程适配度/RM问题)
- 在初始工艺流程描述完成后，启动生产设施匹配模型
- 审查试运行计划/确认运行计划，以确保其支持工艺扩大
- 检查原辅料是否有可能出现与交付周期相关的问题，与当地供应链和质量部门沟通

第三个阶段：工艺流程-规模化准备工作



阶段描述	活动	典型的核心团队成员							提供支持服务的成员							
		客户	项目经理	AFS: 分析 科学家	BPS: (CCD/ DSPD)	MAST: 工艺 工程师	质控 (QC)	工厂质量 保证(QA)	方案	S&TA	BPS-QA	OPS	工厂 工程部	验证	供应链	环境健康 安全 (EH&S)
第三个阶段 工艺流程- 规模化 准备工作	技术转移差距评估	I	I		C	R,A		C				C				
	制定材料清单(BOM) MSAT更新BOM。 供应链详情上传至ERP系统。		I		C	R,A									R	
	制定工艺流程图	I	I		C	R,A		C				C				
	批记录(USP/DSP &缓冲液/培养基) MSAT的OPS可以担任作者	C	I		C	R,A	I	C				R				
	NPI变更控制流程(仅限GRN)	C	I		I	R	C	A				C	C			C
	NPI清单(仅限BNE)	I	I			R,A		C								C
	确定微生物规格(仅限STL) * MSAT内的工艺微生物人员		I			A*	R	C								
	在OPS中规定单元操作的计划表		I		C	R	C					R,A				
	工艺流程自动化(配方/方法)		I		I	R,A		C				R	C			
	测试清单/样品计划	C	I	C	I	R	R,A	C				C				
	设置数据收集/共享应用(Skyland PIMS), 并且提供具体的工艺流程 详情, 从而可以让OPS输入数据		I				R,A					I				
	工艺流程概述/培训OPS工作人员				C	R,A						R				
	如果变更影响到紧急样品, 修订 已批准的批次记录(红线)要征求 QC的意见	I	I		C			C				R				
	产品放行规范	C	I	C		C	R,A	C								

MSAT的关注领域

- 在所有的单元操作中优先使用平台RM
 - 主动与QC分享流程和步骤的详情, 以协助制定《样本计划》
- 与客户分享所有的NPI差距评估, 从而确保对风险的沟通到位
 - 与供应链部保持密切的沟通和确保信息透明, 从而避免项目后期的交付延误

第四个阶段：工艺流程规模化批处理



阶段描述	活动	典型的团队成员							提供支持服务的成员							
		客户	项目经理	AFS: 分析科学家	BPS: (CCD/ DSPD)	MAST: 工艺工程师	质控 (QC)	工厂质量保证(QA)	方案	S&TA	BPS-QA	OPS	工厂工程部	验证	供应链	环境健康安全 (EH&S)
第四个阶段 工艺流程规模化批处理	工厂人员(PiP)管理便于OPS进行考察	C	A		C	C		I				R				
	将过程中OPS数据输入到数据采集/分享应用(Skyland RMS)中	I	I		C	C						R,A				
	紧急产品滴度/A28Q数据管理		I		I	I	R,A					I				
	过程中质量控制测试结果的管理		I		I	I	R,A									
	给客户的过程中数据和产量的更新	I	I	I	I	R,A						C				
	批执行期间的事件管理	C	I		C	C		R,A				R				
	执行批记录审查		I			C		R,A				R				

MSAT的关注领域

- 在批次前与BPS分享详细的细分计划表，以便BPS可以准备好在必要时提供非工作时间内的支持服务
- 至少在第一批产品中，将BPS纳入每日发送给客户的更新邮件中
- 参与MFG车间首次执行关键的工艺步骤
- 发送给客户的所有更新都使用标准的邮件和结果表格式

第五阶段：技术转移完成

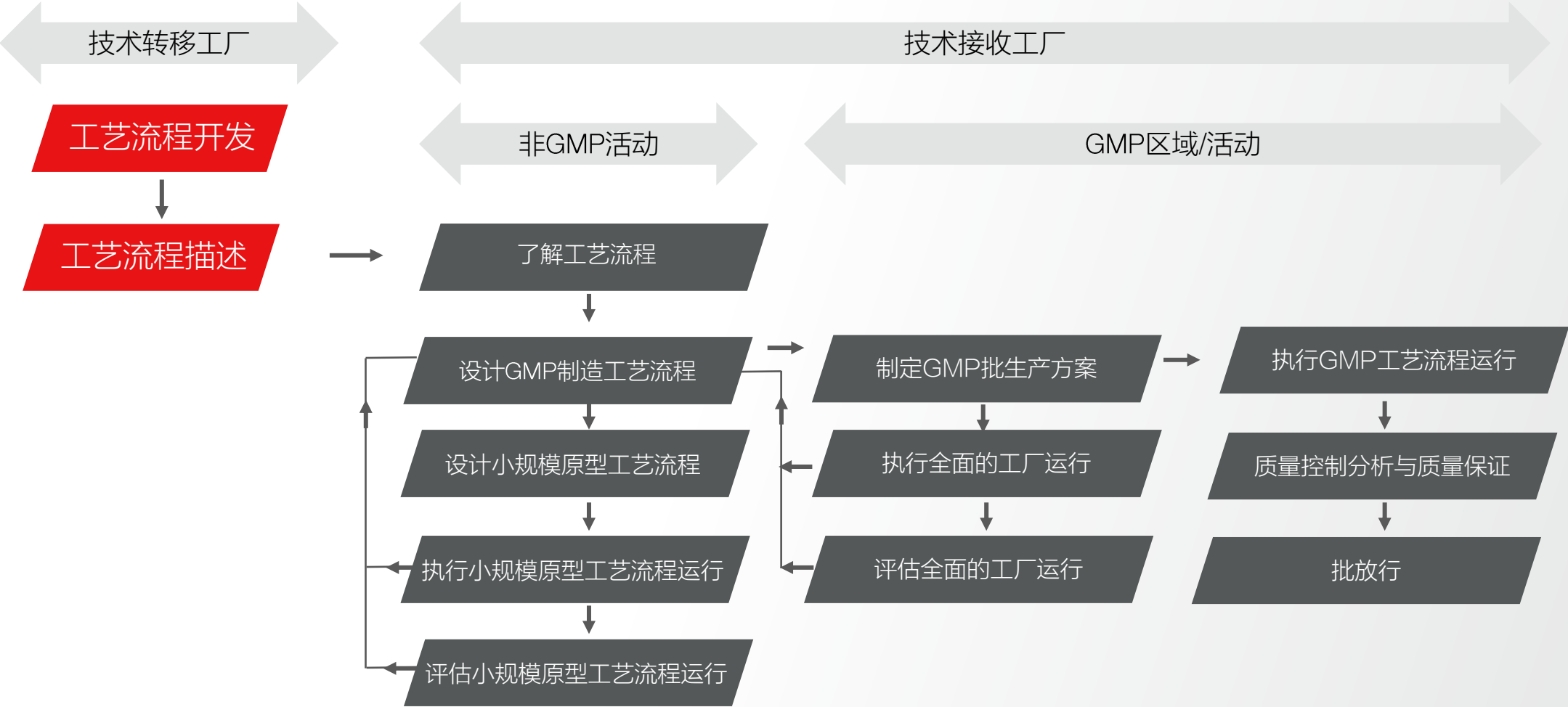


阶段描述	活动	典型的团队成员							提供支持服务的成员							
		客户	项目经理	AFS: 分析 科学家	BPS: (CCD/ DSPD)	MAST: 工艺 工程师	质控 (QC)	工厂质量 保证(QA)	方案	S&TA	BPS-QA	OPS	工厂 工程部	验证	供应链	环境健康 安全 (EH&S)
第五个阶段 技术转移 完成	OPS将汲取的制造执行经验 教训反馈给MSAT和核心团队		I		I	R	I	I				R,A	I		I	I
	安排与核心团队召开项目 结束会议		A	R	R	R	R	R	I		R	I	I	I	I	I
	协商后更新BOM		C			R									A	
	变更管理(特定流程的变更)	I	I		C	R,A		C				C				
	变更管理(特定设备的变更)	I	I			C		C				C				
	生成活动总结报告(CSR)	I	I		I	R,A	C					C				
	统筹协调可申请IND的VC 研究	I	I		R,A	C			I							
	修订TTP	C	I		C	R,A	C	C				I				
	批记录修订 OPS或MSA可以担任作者	C	I		I	R,A	I	C				R				

MSAT的关注领域

- 与OPS领导会面，获取关于工艺流程和NPI的反馈，并与BPS分享。
- 提供关于批TTP更新后的建议
 - 在填写DS后的2到3个月内可以获取更新版的TTP (最好是通过电子文件管理系统eDMS进行追踪)
 - 将更新后的TTP作为草稿，直至下一批次执行前4个人月才予以审批，以便更好的应对其他的变更，同时避免出现多个审核周期

生物制剂工艺转移流程



生物制剂工艺转移的难点



物料匹配

最初开发的工艺流程适用于实验室这类小规模生产，但不适合或难以进行工艺放大



文件匹配

工艺流程开发文档不完善，对要转移的最终工艺流程的描述不明确



GMP合规性

工艺流程需要某些单元操作或不符合GMP标准的原辅料



工艺转移的沟通

技术转移工厂与技术接收工厂之间缺乏清晰、明确的沟通



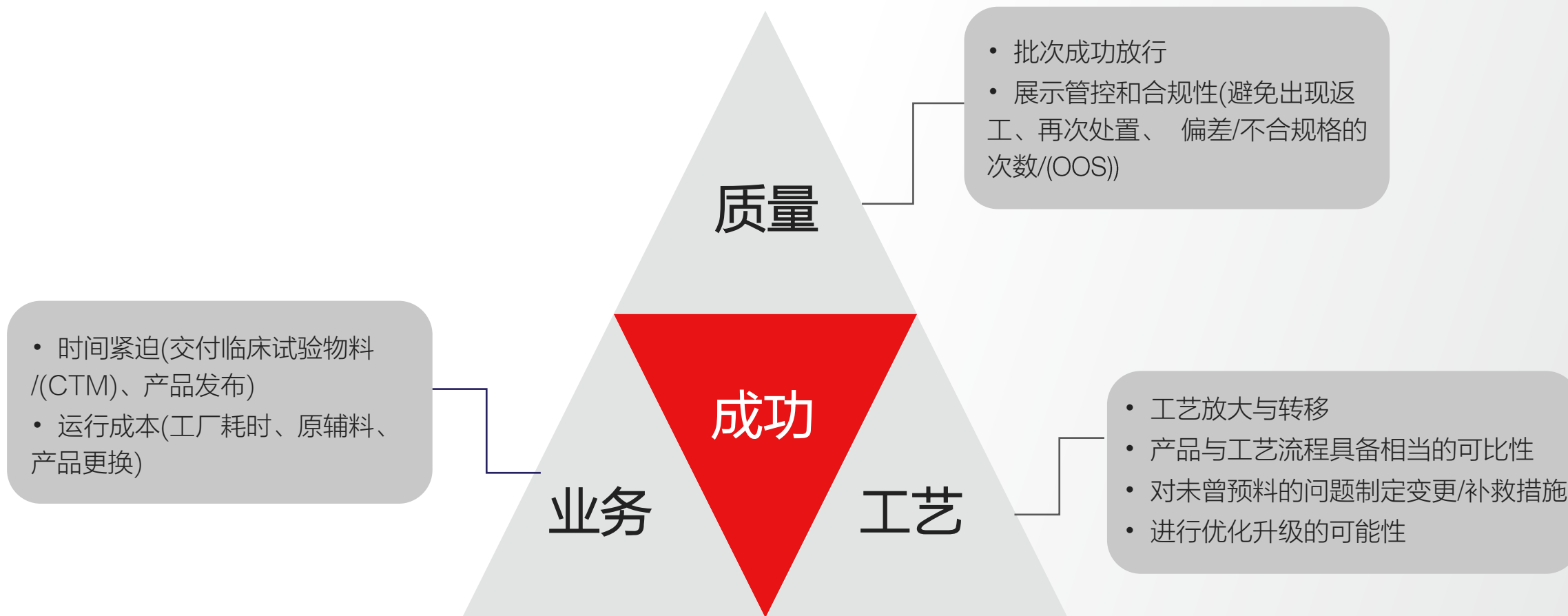
设备匹配

技术转移工厂与技术接收工厂之间在可用设备类型与能力上的差异



时间成本

进入临床或上市的压力较大，再加上预算有限，因此时间十分紧迫



工艺转移的工作量和时间取决于3P文件的详细程度

工艺流程描述

- 详细描述工艺转移的最终流程。
- 包含所有的工艺参数和条件，并对其尽可能地详细说明。

生产方案

- 生产方案应提供每个工艺步骤最初执行的细节，而工艺流程描述文件通常不包括这些细节。

工艺流程开发报告

- 向技术接收工厂提供该文件可以了解关键工艺参数，并且可以决定如何在所有参数和条件的可接受范围内执行每个工艺步骤。

- 研究是把财富转化为知识的过程, 工艺转移 (科技应用)是把知识转化为财富。

— Geoffrey Nicholson, 便利贴之父

- 研发到工艺转移到产业化的有效实现的重要性 从药品到技术转移到生产制造的商业化
- 生产一支生物制剂到十万支生物制剂的差别 (1支iPhone vs 1億支iPhone) 良率
- 人力, 物力, 仓储, 物流 成本考虑
- 批次的稳定性, 长期性, 可靠性, 满足需求 批次间一致性和长期稳定性
- 研发不同于生产 - 人类是追求符合相应价值的高质量商品 稳定实用可靠 (CP值)
- 大规模商业化生产的抗体药技术转移策略到临床样品冷链运输

专业技能:

- ➔ 规模与广度
- ➔ 全球技术网络
- ➔ 供应链优化
- ➔ 运输管理
- ➔ 冷链仓储
- ➔ 经验



始终守护从开发到商业化以及从概念到患者的每一步旅程

从实验室到临床

商业化供应



临床前

- Quick to Clinic™
- 适用于细胞株、上下游的定制生物制剂服务
- 分析、处方开发
- 毒理学材料

- 适用于处方、冻干、分析方法开发的定制生物制剂服务
- 药品接触材料与部件选择

I - III期临床供应

- Quick to Care™
- I - III期临床供应 [250L - 2000L]
- 技术转移
- 工艺流程优化

- 冻干周期优化
- 稳定性研究
- 改变药物剂型的变更研究
- 临床包装和分发

商业化生产

- 工艺表征、验证
- 分析方法验证
- 注册批
- 500L - 12kL的商业化生产规模

- 稳定性拓展研究
- 商业化包装和分发

Thank you

