

大分子药物如何从立项开始规划符合全球法规监管的CMC策略

Corrine Hu

赛默飞Patheon™生物制药和无菌灌装服务全球技术专家

2023年6月29日

 科学服务领域的世界领导者



议程

1 如何启动大分子原液CMC策略制定

2 制定全球 CMC 策略的主要考量因素

3 不同国家地区的上市监管要点



如何启动大分子原液CMC策略制定

企业制定 CMC 整体策略的着眼点

履行注册申报义务



- 理解 CMC 法规和指南的要点, 始终保持产品高质量
- 利用机会与监管部门会面并验证监管合规策略

考虑定制方法



- 基于对候选药物及其特点的理解
- 单一地区申报与**多地区申报**
- 传统途径 vs. 加速途径

平衡业务需求



- 同时符合监管机构的质量预期以及企业的时间/成本预期

设定合理预期



- 为计划变更做好准备

制定全球 CMC 策略时的主要考量因素

制定全球 CMC 策略的主要考量因素

- 如何向多个目标市场推出药品
- 如何建立合理和稳健的生产工艺

向多个目标市场推出药品

多地区策略

- **建立全球愿景**
 - 多学科团队共同决策临床试验项目以及上市申请 (MA) 涉及的地区
 - 确定开展临床试验材料 (CTM) 生产和商业化生产的工厂
 - 绘制临床和商业化供应路线图
- **充分利用与监管部门会面的机会**
 - 与各个监管部门确认特定的 CMC 策略
 - 对于加速途径，研究使 CMC 要求与加速临床计划相符的可能性，例如修改稳定性和验证包
 - 与监管部门一起研究如何利用承诺来满足加速途径要求

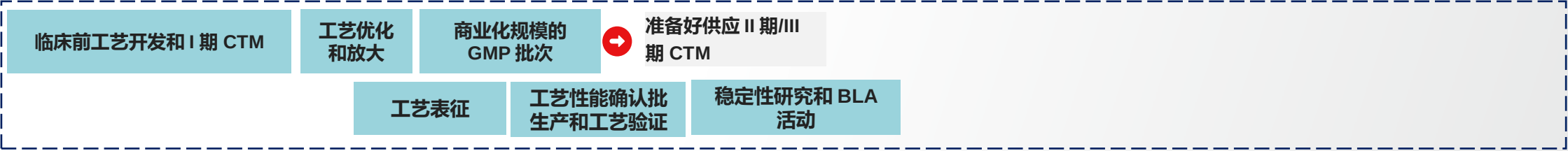
向多个目标市场推出药品



多地区策略示例



在美国/欧盟/中国开展 CMC 活动，实现全球临床和商业化供应



考虑到生物制品的复杂结构和中国主管部门的监管能力，无论是生物制品许可申请 (BLA) 还是新药临床试验申请 (IND)，在中国当前的环境下，“在美国（欧盟）进行原液工艺性能确认，在中国进行制剂工艺性能确认”尚不可行。此外，即使原液和制剂的生产厂都在中国，也很难将原液和制剂的生产厂分开。业内鲜有这样的案例。

有两项法规指出，药物获批上市后，允许在中国市场上销售工艺性能确认或工艺验证批次的产品。这两项法规是 2020 年 1 月通过的《药品生产监督管理办法》和 2022 年 5 月发布的《中华人民共和国药品管理法实施条例（修订草案征求意见稿）》。我们认为该条例最终确定后，工艺性能确认批次产品的销售问题会得到澄清。

- 《药品生产监督管理办法》第五十二条，通过相应上市前的药品生产质量管理规范符合性检查的商业规模批次，在取得药品注册证书后，符合产品放行要求的可以上市销售。药品上市许可持有人应当重点加强上述批次药品的生产销售、风险管理等措施。
- 《中华人民共和国药品管理法实施条例（修订草案征求意见稿）》第六十条【注册前规模批药品上市销售】质量标准、生产工艺与注册证书一致的商业规模批次药品，其生产过程符合药品生产质量管理规范的，在取得药品注册证书后，符合产品放行要求的，可以上市销售；药品上市许可持有人应当对其加强生产销售管理和风险管理

由科研、技术、质量和客户对接 团队组成的一体化全球网络将全 程支持您的药物开发

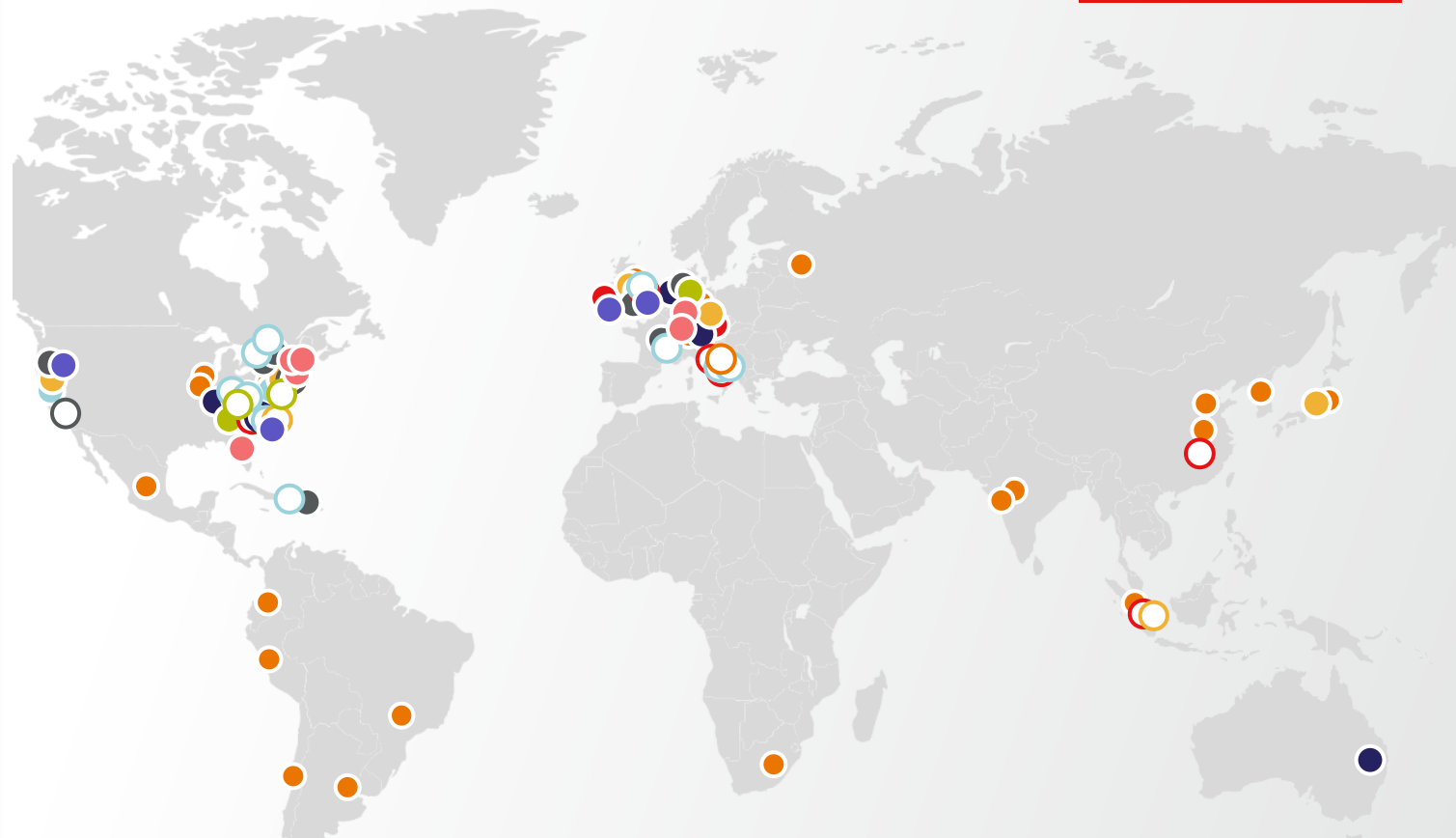
利用赛默飞的全球网络以及深厚广博的资源，加速您的
药物上市进程。

65+ 在 25 个国家/地区设有超过 65 家工厂

↔ 从开发到商业化的端到端解决方案

**4,400
万美元** Patheon™ Quick to Care™ 可无缝集成您的药物开发计
划，药物开发周期可平均缩短 14 周，并平均节约成本
4,400 万美元

13 个月 利用 Patheon™ Quick to Clinic™ 生物制剂解决方案，
将从转染到 IND 申报的时间缩短至 13 个月



20,000 多位同行 | 3,500 多名科研人员和工程师 | 4,000 多名质量专家

- | | | | |
|--------------------|----------------------|----------|--------------------|
| ● 原料药
(开发+商业化) | ● 临床服务 | ○ 制剂连续生产 | ○ 质粒 |
| ● 生物制剂
(开发+商业化) | ● 口服固体制剂
(开发+商业化) | ○ 商业化包装 | ○ 专业仓储 |
| ● 细胞治疗
(开发+商业化) | ● 软胶囊 | ○ 活病毒 | ● 病毒载体
(开发+商业化) |
| ● 细胞和基因治疗临床服务 | ○ 无菌制剂
(开发+商业化) | ○ mRNA | ● 喷雾干燥 |

助力药物开发之旅的每一步



全球生物原液能力：

- ➔ 细胞株开发 (CLD) 与生物制剂 (PD)
- ➔ 有竞争力的细胞株
- ➔ 加速进入临床阶段
- ➔ 后期阶段的能力
- ➔ 技术转移的速度与严谨
- ➔ 工艺表征/工艺验证商业包装

全球生物制剂能力：

- ➔ 开发服务
- ➔ 临床/商业化规模
- ➔ 包装与分发
- ➔ CMC 合规支持



目标产品质量概况

- 产品开发设计的依据
- 考虑给药途径、剂型、生物利用度、效力和稳定性
- 合适的容器密封系统和药物递送
- 影响药代动力学的属性，例如溶出度、空气动力学性能
- 适合目标市场和患者群体的药品质量标准

处方设计

- 哪种剂型最合适
 - 提高患者依从性和给药便利性
 - 提供适当的剂量
 - 基于要治疗的疾病
 - 考虑在不同气候条件下的储存和分发
- 与临床研究阶段相适应的剂型
 - 西林瓶到 PFS/PFC
 - 液体制剂到冻干制剂

建立合理和稳健的生产工艺：以QbD为核心的产品生命周期管理

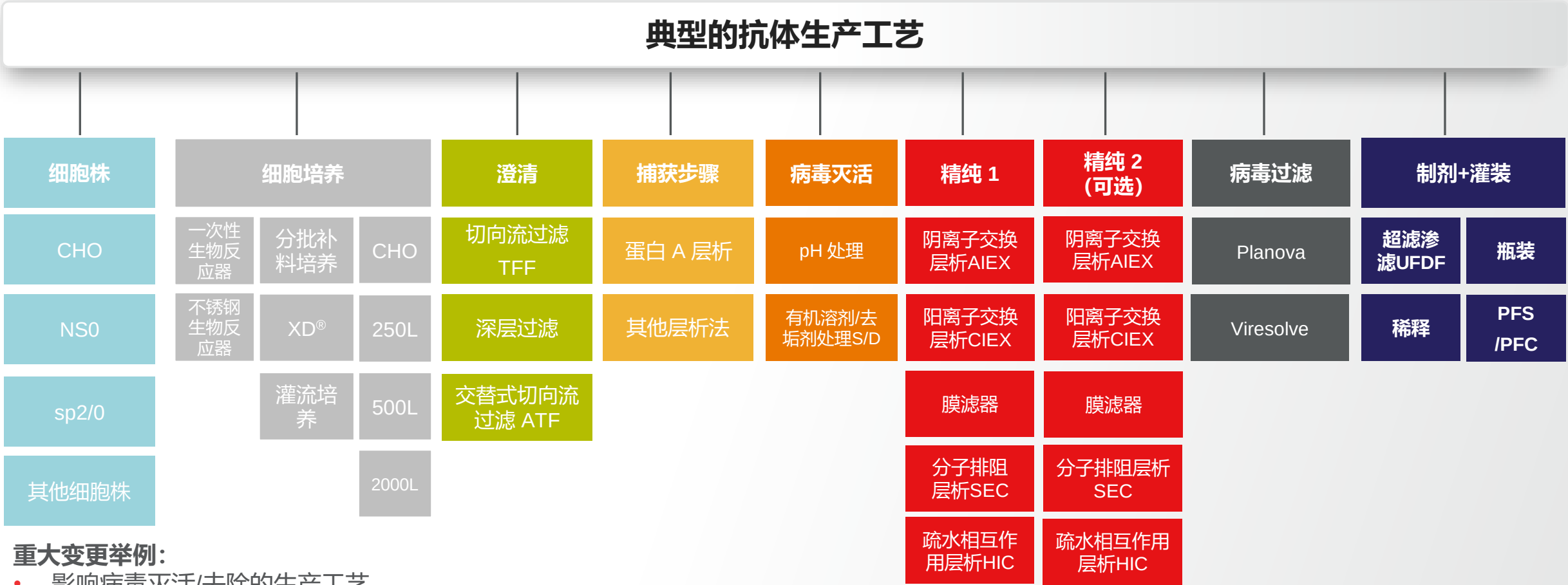


持续增进对产品/工艺的理解



改编自《单抗：生物工艺开发案例研究》 (A-Mab: a Case Study in Bioprocess Development)

建立合理和稳健的生产工艺：变更管理



重大变更举例：

- 影响病毒灭活/去除的生产工艺
- 影响杂质清除的生产工艺
- 影响安全性的生产工艺
- 放宽/删除与安全性相关的过程控制的范围

《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》二0二一年六月
《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则（征求意见稿）》二0二0年九月：鼓励临床试验申办者提早制定生物制品药学的研发计划和策略……减少非预期变更对整个生物制品研发进程的影响。



不同国家地区的上市监管要点



新药上市申请 (NDA) 和生产厂家

356h 表 (申请表) ——第 28 项企业信息

- 所有生产、包装和检测工厂，包括所有外包工厂
- 邓白氏编码 (DUN#)、工厂识别号 (FEI#) 以及批准前检查 (PAI) 质量联系人的姓名、职务和联系信息

企业注册

- 国内外的药品生产、重新包装或重新贴标企业：
 - 必须在 FDA 注册 (Establishment Registration)
 - 所有涉及的商业销售药品均需在FDA列名 (Drug Listing)

欧盟地区的考虑事项

质量授权人(QP)



- 质量授权人制度被广泛用于欧盟药事法规体系当中
- 职责：确保每个批次生产和检验
 - 合法合规性
 - 符合上市许可(marketing authorization, MA) 的要求
 - 符合GMP的要求
- 认证和批放行（放行至市场或者出口前）
 - MIA持有人QA认证批次符合 cGMP、上市许可申请 (MAA), 质量放行
 - 生产、出口、检测和存储过程均需要包含在QP认证中

英国脱欧总结

- 英国和欧盟之间没有 MRA
- 英国将继续遵循欧盟 GMP 指南，至少到 2023 年 1 月 1 日

主题	 英国	要求  欧盟
MAA	• 单独申请英国许可。 • 第 2.3 节和模块 3 与欧盟的相同	• 必须有欧盟/欧洲经济区药品上市许可持有人 (MAH) • MHRA 已退出欧盟互认程序/非集中审批程序 (MRP/DCP) 和集中审批程序
批检验	• 2023 年 1 月 1 日后，英国不再认可欧盟/欧洲经济区 EU/EEA 的检验，适用于： ◦ 欧盟进口药品 ◦ 来自没有 MRA 的第三国的药品	• 批检验必须在欧盟/欧洲经济区或有 MRA 的国家/地区内进行（与英国之间没有 MRA）



关联审评

- 药品注册申请时，须提供原辅包登记号和原辅包登记人的使用授权书
- 未在平台登记的，由药品制剂注册申请人一并提供原辅包研究资料

原液

- 确保包括起始物料放行方法的方法验证
- 按照指南中提供的模板列表总结工艺开发研究
- 稳定性批次的原始数据和图谱

辅料

- 与 3.2.S 类似的章节
- 证明辅料含量和给药途径的合理性
 - 通过已批准的产品或他处正在审批的产品或文献证明

验证批次

- 在提交中国上市许可申请之前，必须完成注册批次的验证工作
- 能够与监管机构协商出售注册/验证批次



扫码下载本次讲座资料



关注赛默飞Patheon™公众号，
获取更多资源



扫码免费报名
预约参观赛默飞工厂

谢谢

