

# CDMO 战略合作伙伴： 利用基础设施投资和创新加快生物药开发

Paul Jorjorian

赛默飞生物制药副总裁

## 摘要

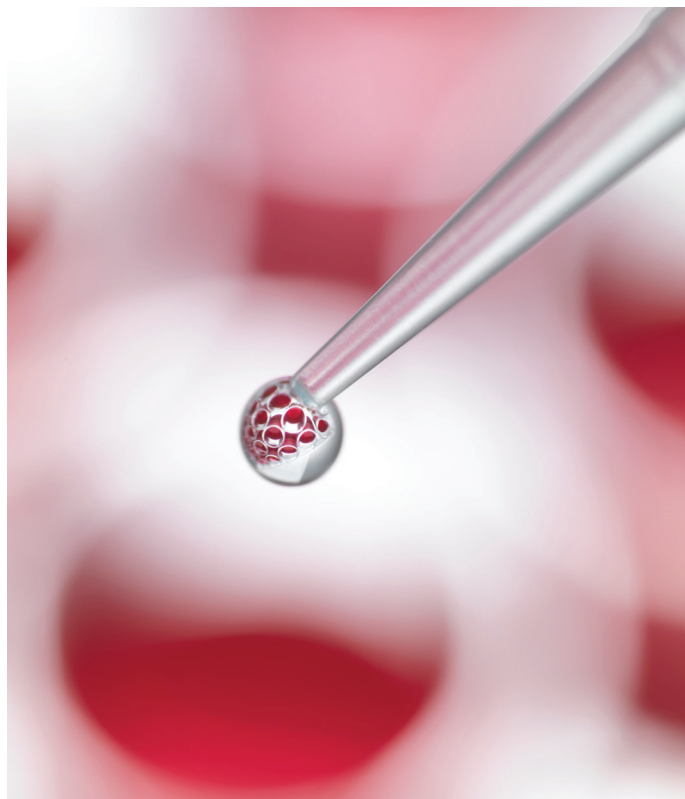
要在颠覆性变革时期应对生物药开发的挑战，就必须了解推动变革的科技和市场力量，并采取相应的策略。对于大多数药企和生物技术企业而言，这意味着要找到可靠的 CDMO，他们要具备创新的技术和方法、满足持续增长生物药需求的充足产能、深厚的监管合规专业知识，以及加快上市速度所需的操作效率。本白皮书介绍了如何评估和选择合适的 CDMO，以便向患者快速提供前景广阔的生物药。

## 执行摘要

过去十年间，新药研发管线发生了巨大变化。曾经由大型药企和小分子药物主导的研发管线中，开发大分子药物（又称为生物药）的小型 and 新兴企业的占比越来越高，这些企业目前占据全球活跃研发管线的将近 40%。

**各种规模的药企对可靠 CDMO 的依赖程度日益增加，因为后者能够提供先进的技术、方法和基础设施，将复杂的生物分子转化为商业化产品。**

除了这种转变，正在开发的分子药物的结构越来越复杂，罕用药比例越来越高，加快药物上市所面临的竞争压力越来越大，越来越多的新兴生物技术企业将药物的控制权保留到后期研发阶段，因此愈发需要专业技术和专业知识，以便完成生物药的临床和商业化生产。为了应对这一挑战，越来越多的药物申办者与可靠 CDMO 合作，充分利用其先进的技术方法、能满足增长需求的充足产能、丰富的监管合规专业知识，以及加快上市速度所需的操作效率。



本白皮书就充分发挥这种战略合作的作用提供了重要见解，重点关注在整个药物开发过程中创造价值的创新技术和资源，包括以下几个方面：

- 加快细胞株开发和工艺开发的高通量筛选技术
- 加速药物发现向临床试验过渡的综合性计划
- 在产量需求难以预测的情况下，可按需调整的工艺放大挑战应对策略

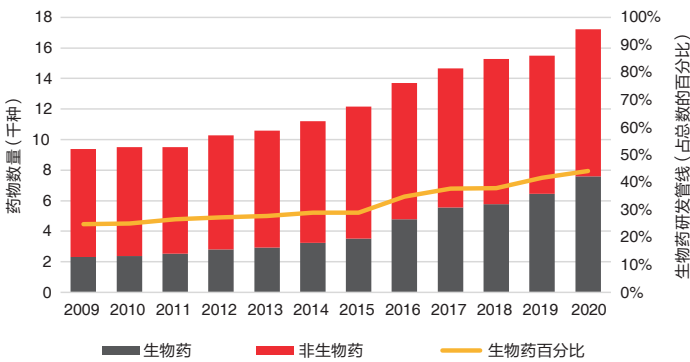
紧跟生物制药领域的变革需要聚焦创新并获取创新所依赖的综合资源。大多数药物申办者往往选择与 CDMO 合作，利用其在技术和基础设施方面的大量投资助力分子药物转化为商业化产品。

# 前言

作为增长最快的治疗性化合物类型之一，生物药在全球活跃研发管线中的占比将近 40% (图 1)。过去十年间，生物药的增长速度超过了小分子药物 (复合年均增长率分别为 1.4% 和 2.9%)。

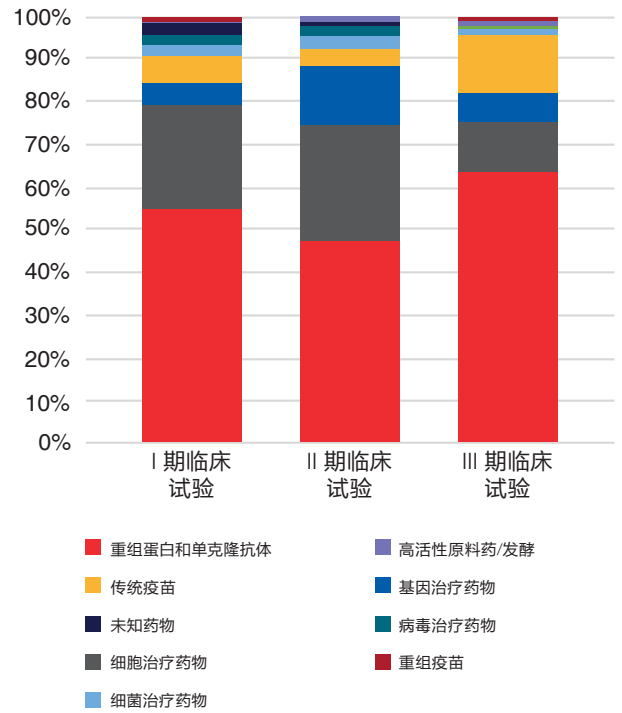
这种增长产生了深远的影响，因为相较于小分子药物，生物药更复杂，生产难度更大，上市成本更高。具体而言，传统重组蛋白和单克隆抗体占据了将近一半的生物药研发管线，需求量巨大；而高活性靶向治疗药物等细胞和基因治疗药物在在研生物药中的占比持续增加 (图 2)，需要专门的设施设计、设备、操作和工艺安全措施。

图 1. 2009-2020 年全球活跃生物药与非生物药研发管线\*



\*活跃研发管线是指面向新市场或新疾病、处于临床前阶段、I 期、II 期或 III 期临床试验阶段、预注册或已上市但仍在开发的药物。2009-2012 年数据截至每年 3 月；2013-2018 年数据截至每年 1 月。2019 年的数据自 8 月起开始统计。2020 年的数据自 12 月起开始统计。

图 2. 按产品类型和临床试验阶段划分的生物药开发机会 (2020 年)



## 生物药市场增长：小型和新兴企业领跑

生物药领域的增长主要由小型和新兴生物制药和生物技术企业推动。2019 年，这类企业取得了近三分之二新活性物质的专利，并注册了 47% 新活性物质的专利，而大型药企仅取得了约 25% 新活性物质的专利。<sup>1</sup>

**CDMO 不再仅仅是交易性的服务提供商，而是制药供应链中不可或缺的一部分，与其合作是药物申办者取得成功的基础。**

此外，越来越多的新兴和小型企业在临床开发过程保留化合物的控制权，而不是将其出售给大型药企，这也对竞争态势产生了影响。

这些小型和新兴企业通常缺乏推进项目开发所需的专业知识、专业能力和先进生产技术，因此依靠 CDMO 来填补空白，这样的合作有时贯穿整个项目生命周期，包括从工艺开发和制剂开发到监管审批和商业化。与此同时，为了满足临床和商业化供应需求并制定经济高效的高度专业化罕用药小批量生产解决方案，大型药企也在寻求 CDMO 的支持。

在这些趋势下，外包模式发生了根本变化。CDMO 不再仅仅是交易性的服务提供商，而是制药供应链中不可或缺的一部分，与其合作是药物申办者取得成功的基础。无论药企规模如何，与其合作的“合适”CDMO 都必须了解药物申办者的商业化策略，并具备足够的资源、专业知识、产能和灵活性，以确保如期实现这一策略。

## 利用 CDMO 在创新和基础设施方面的投资

为了在竞争中立于不败之地，以较低成本快速向患者提供能够拯救生命的新生物药，越来越多的药企将与 CDMO 建立合作关系纳入开发和生产蓝图，以补足或增强内部能力。在许多情况下，药企项目未来能否取得成功取决于外包服务提供商的实力和可靠性。

因此，对于生物药申办者而言，与其合作的 CDMO 最好要具备深刻广泛的行业影响力，并且持续对创新技术、基础设施和设备进行战略性资本投资，从而能够加快药物开发，提高工艺放大效率，应对产能变化，符合监管机构的要求并解决其他难题。

无论是对于没有专门创新和生产设施的小型 and 新兴企业，还是对于希望扩大内部产能的大型药企，都是如此。

下文概述了最能加快生物药上市的技术、基础设施和工艺创新。

### 辅助高通量克隆

开发高质量生物药需要优化细胞株开发，而优化细胞株开发则需要选择高价值克隆。传统克隆方法的缺点是方案冗长和产量低，这两点都不能适应生物药开发的竞争性需求。克隆、表达和筛选的自动化和加速技术能够将工作流程的效率提高一个数量级。特别是，基于微流控技术和纳米流控技术的仪器能够同时筛选数千个克隆，从而选出合适细胞。例如，赛默飞通过在开发工作流程中使用 [Berkeley Lights Beacon®](#) 平台，将细胞株开发时间从几周缩短为几天<sup>2</sup>。这种方法支持使用一个起始细胞群同时进行四个工作流程。Berkeley Lights Beacon® 平台能够自动筛选大量克隆，从而确定哪些克隆的产量最高，并将其尽快投入首次人体试验 (FIH) 阶段的生产。

**克隆、表达和筛选的自动化和加速技术能够将工作流程的效率提高一个数量级。**

## 利用创新技术生成更丰富的产品质量数据

因为大分子药物十分复杂，开发过程中存在不少分析难题。通常情况下，治疗性蛋白的产品表征、工艺开发和质量控制需要用到多种方法，既费时又费钱。

通过对分析工作流程加以创新，可以加快开发进度，大幅提高成本效率。例如，赛默飞利用多属性分析 (MAM) 工作流程简化了产品质量属性 (PQA) 的鉴定和定量过程。<sup>3</sup> MAM 分析方法将高分辨率、高质量精度的质谱数据与自动化软件和技术相结合，可同时检测、鉴定、定量和检测 PQA。

在新的开发项目启动时基于 MAM 对各种样品流进行 PQA 鉴定和监测，可为工艺开发、结构与功能研究、控制策略和质量标准的制定提供指导。

## 综合性计划提高了端到端工作流程的效率

药企现在比以往任何时候都更需要事半功倍。在尽早提交新药临床试验申请 (IND) 的压力之下，加快完成 I 期临床安全性试验成了首要任务。这一点在新冠治疗药物的竞争中尤为明显，而且如今也是几乎所有药物开发者的共同目标。

**通过整合技术、质量和客户对接团队，最多可将分子药物从实验室研发阶段进入首次人体试验的时间缩短 25%。**

综合性计划整合技术、质量和客户对接团队，支持并加速推进药物开发，与非综合性计划相比，最多可将分子药物从实验室研发阶段进入首次人体试验 (FIH) 的时间缩短 25%。某些大型药企通过建立卓越中心实现了这样的团队协作。然而小型和新兴药企往往不具备丰富渊博的专业知识，因此在整个药物开发过程中，无法仔细评估或实现这种程度的利益相关方整合。对于这类企业，如果与能够支持整个开发生命周期的 CDMO 合作，情况就大不相同了。真正的综合性计划能够提高生产计划效率，促进沟通并强化供应保障。这些优势有助于加快开发进度、简化供应链并改进风险管理。

例如，赛默飞的 Quick to Clinic™ 计划提供早期开发综合服务，可在短短 13 个月内完成生物分子从转染到 IND 申报的过渡。<sup>4</sup> 该计划提供的平台工艺利用可扩展且无需支付特许权使用费的高产量表达系统，计划内容包括细胞株开发、工艺适配、分析方法开发和确认等关键活动。加快进入 I 期临床试验的部分重要方法包括利用 MAM 实现高通量自动化、同步共同确认分析方法以及使用经过预先确认的西林瓶和接触部件。同时进行某些操作 (如原液和制剂工作) 也能加快开发进度。

除了技术和生产方面的考虑事项，与 CDMO 有效合作也离不开透明度和沟通。CDMO 从一开始就应制定预期时间表，并就可能影响进度或里程碑达成的问题保持沟通。而这正是单一供应商策略的另一项优势。出现影响进度的问题时，单一供应商能够全面梳理所有相关活动，根据需要进行灵活调整。

	2020 年	2021 年	2022 年
无菌制剂	意大利蒙扎无菌制剂开发扩展 (Variosys 全自动西林瓶和注射器灌装线) 美国北卡罗来纳州格林维尔无菌制剂商业化扩建 (PFS/PFC 灌装线)	意大利费伦蒂诺无菌制剂商业化扩建 意大利蒙扎无菌制剂商业化扩建 美国北卡罗来纳州格林维尔无菌制剂商业化扩建 英国斯温顿无菌制剂扩建	<a href="#">美国北卡罗来纳州格林维尔无菌制剂商业化扩建</a> <a href="#">美国北卡罗来纳州格林维尔活病毒灌装 (美国生物医学高级研究与发展管理局)</a> <a href="#">新加坡活病毒灌装</a> <a href="#">中国杭州无菌制剂灌装</a>
生物制剂	美国密苏里州圣路易斯生物工艺协作中心 美国密苏里州圣路易斯 II 期产能扩建设计与 CSL 有限公司达成战略合作	美国密苏里州圣路易斯新建工艺及分析方法开发实验室 美国密苏里州圣路易斯 II 期产能扩建施工	瑞士伦瑙基于大容量不锈钢生物反应器的生产
细胞和基因治疗	美国佛罗里达州阿拉楚阿、马萨诸塞州剑桥和马萨诸塞州列克星敦病毒载体服务产能扩建 美国新泽西州普林斯顿细胞治疗实验室与合作中心 德国莱茵河畔魏尔细胞和基因治疗药物冷冻中心	美国马萨诸塞州普莱恩维尔病毒载体服务产能 比利时瑟内夫和哥斯利 美国加利福尼亚州卡尔斯巴德、马萨诸塞州沃特敦质粒产能 美国马里兰州弗雷德里克、德国莱茵河畔魏尔商业化包装和分发	
原料药	美国南卡罗来纳州佛罗伦萨商业化喷雾干燥		
固体制剂	美国北卡罗来纳州格林维尔连续生产 英国米尔顿科技园、美国俄勒冈州本德早期开发能力	美国北卡罗来纳州格林维尔连续生产	
临床试验	德国莱茵费尔登临床供应链网络扩大		

表 1.

### 一次性生物反应器技术创新：利用灵活性和可扩展性降低成本

随着生物药研发管线持续增加，对总产量的需求也在不断增长。2018 年，使用哺乳动物细胞系统生产的各类产品的年产量需求略高于 2,500 kL。预计到 2023 年，这一数值将增至 4,200 kL 以上，五年增长率为 11%<sup>5</sup>。

虽然正在生产的药物总数大幅增加，但由于新开发的药物具有更高的滴度和活性并且面向的患者群体更小，每款分子药物的总产量需求其实是下降的。此外，生产这些药物所需的生产能力分布也发生了巨大变化，产量小于 5,000 升的药物的占比大幅增加。甚至很大一部分分子药物的生产规模是 2,000 升。清

楚了解产量需求不仅会转变关于一次性生产的传统观点，还能促进与以上商业化生产规模相匹配的能力建设。

一次性生物技术为生物药生产提供了新的途径和策略，特别是为中等规模产量需求的满足开辟了新模式，并为现代细胞培养工艺提供了有力支持。使用一台 5kL 一次性生物反应器<sup>6</sup>就能满足分子药物的大部分临床和商业化生产需求，而且对于后期生产，申办者完全可以继续使用一次性生物反应器，不必改用不锈钢生物反应器。一次性生物反应器能够显著提高操作的效率和灵活性，同时降低成本<sup>7</sup>。CDMO 也可通过一次性生物反应器技术方面的创新和投资为其合作伙伴进一步提升效率和灵活性并节省成本。

## 一体化全球网络提高了生产能力

拥有一体化全球开发和生产设施网络的 CDMO 具有诸多优势,能够在世界各地开展复杂、现代化的生产活动,同时还能药物申办者提供本地化服务,从而最大限度地降低与不同地点的多个供应商合作所带来的风险。此外,一体化全球网络更加灵活,能够满足单一工厂无法满足的紧缺小众产品需求。例如,赛默飞的原液生产网络由分布在世界各地的多家工厂组成,这些工厂生产病毒载体等原液,并且提供从临床试验用药品分发到冷链储存的供应链支持(表 1)。

## 结论

药企若想向患者快速提供前景广阔的生物药,选择合适的开发合作伙伴至关重要。在战略上必须找到具备技术能力、充足产能以及深厚科研和监管合规知识的 CDMO 来应对复杂的大分子药物开发。

为了加快并顺利实现商业化,各种规模的药企在评估 CDMO 时应考虑以下问题。

1. 他们是否提供广泛的服务,覆盖从药物发现到商业化供应的各个阶段?
2. 他们是否在推动创新所需的基础设施和技术方面进行了大量投资?
3. 他们是否为所有临床开发阶段提供支持,包括监管合规支持和物流支持?
4. 他们是否了解每个项目的独特需求并具备满足这些需求所需的能力和产能?
5. 他们是否能够确保从临床试验阶段到商业化阶段的生产连续性?
6. 他们是否能够提供供应链保障?

如果以上问题都回答“是”,则这样的 CDMO 有助于加快向患者提供改变生活的生物治疗药物,同时还能管理风险并降低开发和生产成本。

**进一步了解变革性投资和创新,这些投资和创新的有助于为世界各地的患者提供改变生活的药物。**

## 参考资料

1. "The Changing Landscape of Research and Development: Innovation, Drivers of Change, and Evolution of Clinical Trial Productivity." April 2019. IQVIA Institute. [https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/the-changing-landscape-of-research-and-development.pdf?\\_=1623197429367](https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/the-changing-landscape-of-research-and-development.pdf?_=1623197429367)
2. "Berkeley Lights announces technology collaboration to accelerate and improve gene therapy viral vector development and manufacturing." July 21, 2021. [Press Release] <https://www.globenewswire.com/en/news-release/2021/07/21/2266529/0/en/Berkeley-Lights-announces-technology-collaboration-to-accelerate-and-improve-gene-therapy-viral-vector-development-and-manufacturing.htm>
3. "Thermo Scientific" HR Multi-Attribute Method." Thermo Fisher Scientific. <https://www.thermofisher.com/us/en/home/industrial/pharma-biopharma/pharma-biopharma-learning-center/biopharmaceutical-characterization-information/multi-attribute-method.html>
4. "How to accelerate biologics early development to IND with Quick to Clinic." Patheon.com. <https://patheon.com/drug-development-services/large-molecule-development/quick-to-clinic/>
5. Ecker & Seymour. February 7, 2020. "Supply and Demand Trends: Mammalian Biomanufacturing Industry Overview." *BioProcess International*. <https://bioprocessintl.com/business/economics/forecasts-for-biomanufacturing-capacity/>
6. "Choose the right HyPerforma Single-Use Bioreactor for your process." Thermo Scientific. <http://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/BPD/Flyers/hyperforma-dynadrive-sub-infographic.pdf>
7. "Global Single-use Bioprocessing Market Outlook 2021-2026: Increasing Strategic Acquisitions & Partnerships, New Product Launches, & Technological Advances in SUB." April 9, 2021. *PR Newswire*. [Global Single-use Bioprocessing Market Outlook 2021-2026: Increasing Strategic Acquisitions & Partnerships, New Product Launches, & Technological Advances in SUB \(prnewswire.com\)](https://www.prnewswire.com/news-releases/global-single-use-bioprocessing-market-outlook-2021-2026-increasing-strategic-acquisitions-partnerships-new-product-launches-technological-advances-in-sub-301484281.html)

## 关于赛默飞

赛默飞通过旗下的 Patheon™ 品牌在药物开发、临床试验物流和商业化生产等领域为广大客户提供行业领先的制药服务解决方案。赛默飞在全球拥有超过 65 个分支机构, 在药物开发的各个阶段提供一体化、端到端的支持, 包括原料药 (API)、生物制药、病毒载体、cGMP 质粒、细胞治疗药物生产、处方、临床试验解决方案、物流服务、商业化生产、包装。遍布世界各地的多家工厂与多名技术专家共同构建了一个全球网络, 让赛默飞可随时为遍布美洲、欧洲、亚洲和澳大利亚的各种规模的制药公司和生物技术公司提供支持服务。赛默飞在科学与技术上的卓越成就为其建立了全球领先地位。通过 Quick to Care™ 计划, 我们能够根据您的药物开发计划, 为您量身定制一体化的药物开发和临床服务。我们的 Quick to Clinic™ 解决方案旨在加速从新药上市申请 (NDA) 到新药临床试验申请/临床试验用药申报资料 (IND/IMPd) 编制的过程, 并且能够帮助生物制药企业在转染后 13 个月内进入 I 期临床试验/首次人体试验阶段并提交新药临床试验申请 (IND)。作为一家领先的制药服务提供商, 我们提供无与伦比的质量、可靠性和合规性。赛默飞始终与广大客户携手并进, 致力于快速将制药行业的各种可能性变为现实。



### Paul Jorjorian

#### 赛默飞生物制药副总裁

Paul Jorjorian 目前负责监督管理全球生物原液生产和开发网络。Paul 曾担任过工艺开发、技术转移和运营方面的多个领导职务。在其职业生涯中, 他开发、转移或生产了逾 75 种处于不同临床阶段的生物治疗性蛋白, 其中包括多款商业化产品。他在经营策略制定、运营管理、技术转移、工艺开发、工艺表征和工艺验证等方面都拥有丰富经验。

加入赛默飞之前, Paul 曾就职于百时美施贵宝和通用电气塑料集团 (现为沙特基础工业公司)。Paul 拥有美国印第安纳州西拉法叶市普渡大学的化学工程和管理理学学士学位以及纽约州伊萨卡市康奈尔大学的化学工程硕士学位。



关注赛默飞 Patheon™ 中国  
获取更多资源

+86 21 6865 4588 • [www.patheon.cn](http://www.patheon.cn) • [pharmaservicesapac@thermofisher.com](mailto:pharmaservicesapac@thermofisher.com)

© 2024 赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司保留所有权利。  
02/24 发布

patheon