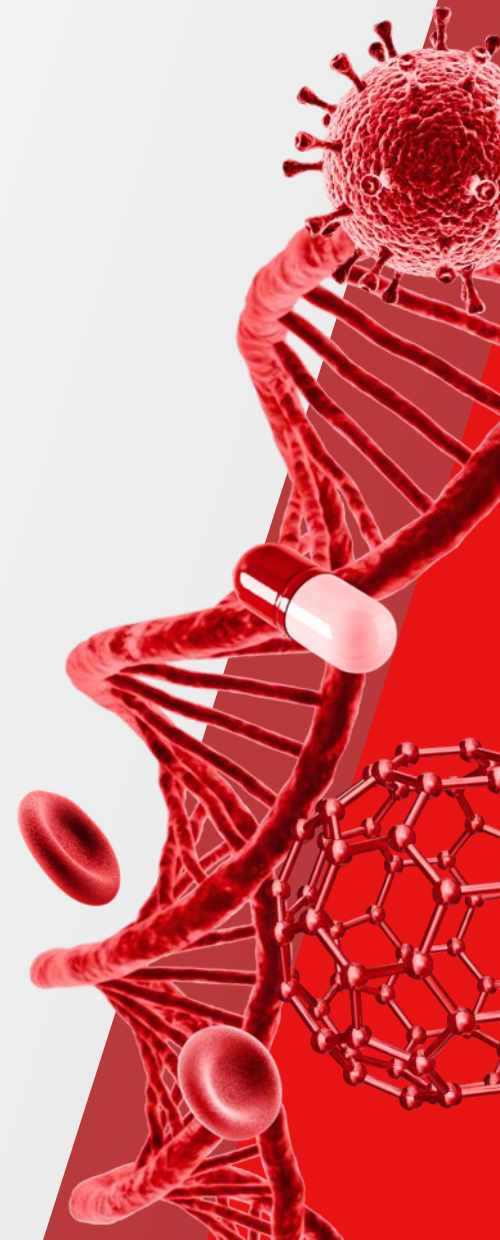


全球视野下的创新药CMC策略 — 以北美市场药物开发流程为例

2024年7月11日

 科学服务领域的世界领导者



内容

1 创新药“出海”趋势

2 制定全球CMC策略的主要难点

3 药物开发流程与全球CMC策略

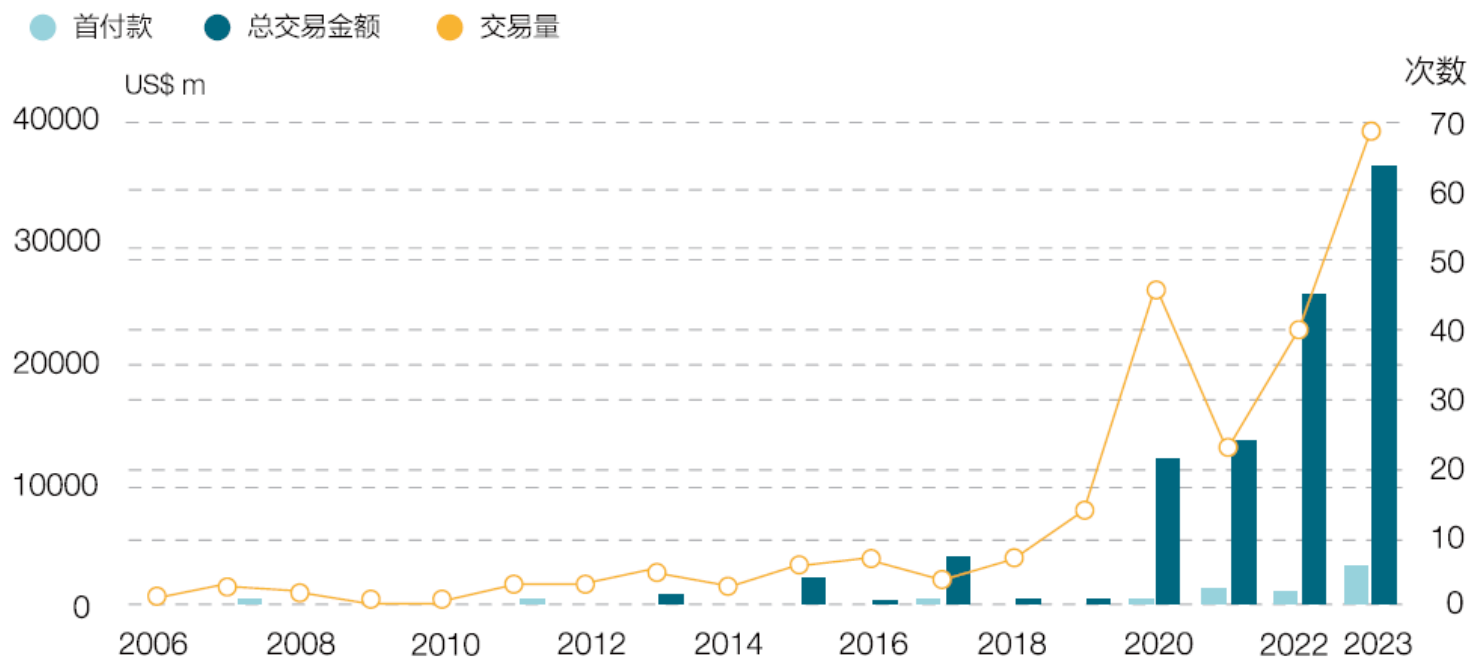
4 不同国家地区的上市监管要点



药物“出海”对申办方的优势

- ✓ 接触更多的患者群体
- ✓ 与国际监管趋势和要求接轨
- ✓ 吸引更多的人才、技术和资源
- ✓ 增大产品获批机会
- ✓ 减少对单一市场的依赖
- ✓ 降低监管变化、市场波动和地缘政治等不确定性因素

中国“出海”新药数量与交易额



数据来源：医药魔方

制定全球CMC策略的主要难点

- 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
- 如何满足不同地区的法规监管要求
- 如何确保稳定的全球供应链



30+ 年丰富的
cGMP生产经验



全球cGMP工厂
覆盖



从供应策略到执行
完善的临床支持

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

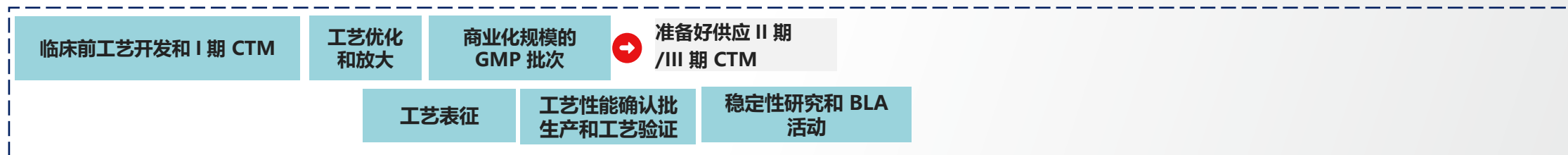
- 与各个监管部门确认特定的 CMC 策略
- 对于加速途径, 研究使 CMC 要求与加速临床计划相符的可能性, 例如修改稳定性和验证包
- 与监管部门一起研究如何利用承诺来满足加速途径要求

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

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）

制定全球CMC法规监管策略



环节	IND	BLA	IND	BLA
批次和核查要求	<ul style="list-style-type: none"> 1~3批, 批次代表性 基于临床风险的注册检验 	<ul style="list-style-type: none"> 3批商业化生产规模工艺验证批 注册检验 注册核查动态1批 	<ul style="list-style-type: none"> 一批毒理批一批GMP批, 批次代表性 	<ul style="list-style-type: none"> 药品上市前完成3批商业化生产规模工艺验证批 PAI检查
生产工艺和过程控制	<ul style="list-style-type: none"> 不要求采用经验证的工艺进行临床样品生产 工艺残留纳入质控 中间品稳定性初步研究 	<ul style="list-style-type: none"> 完成工艺表征和工艺验证 工艺残留评估和质控 中间品稳定性理化特性和微生物属性研究 	<ul style="list-style-type: none"> 不要求采用经验证的工艺进行临床样品生产 对工艺残留进行风险评估 中间品稳定性初步研究 	<ul style="list-style-type: none"> 完成工艺表征和工艺验证 工艺残留评估和质控 商业化规模中间品稳定性理化特性和微生物属性研究
变更控制	<ul style="list-style-type: none"> 临床期间开展适当的可比性研究 	<ul style="list-style-type: none"> 关键性临床前完成重大变更 	<ul style="list-style-type: none"> 临床期间开展适当的可比性研究 	<ul style="list-style-type: none"> 关键性临床前完成重大变更

制定全球CMC法规监管策略

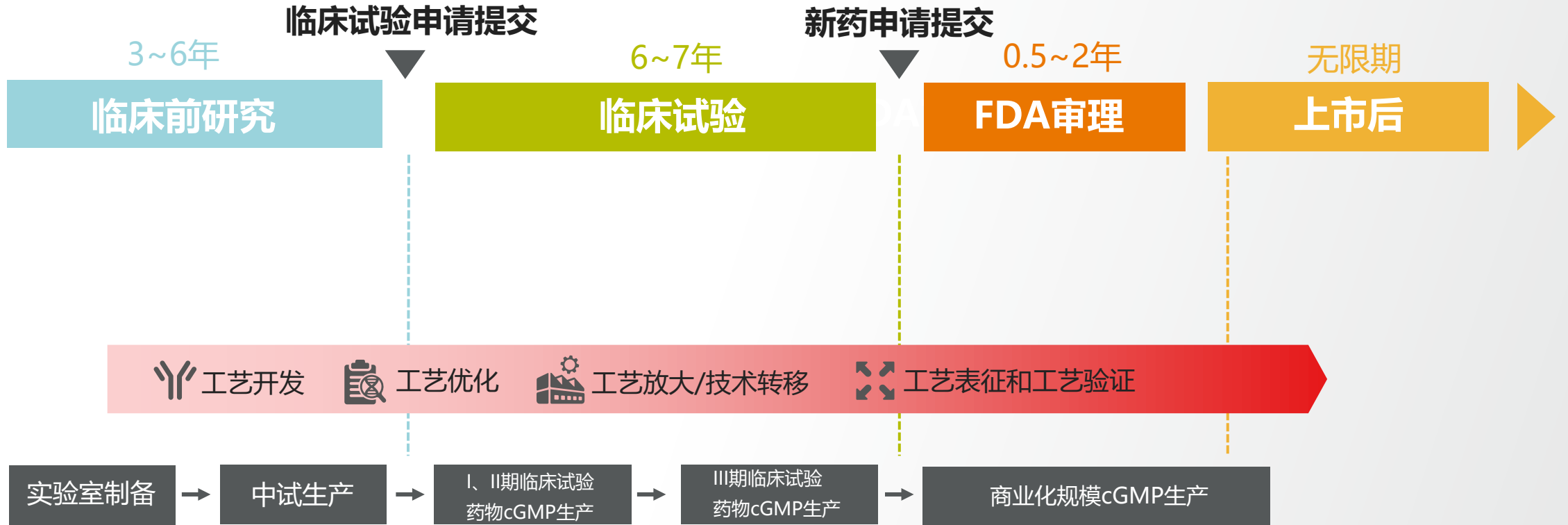
申报资料



环节	FDA	EMA	MHRA	TGA	NMPA
CMC 数据提交流程/格式	基于 I 期临床试验信息和 IND 不断修正, 并提交年度报告 无论是模块 2 还是模块 3	每个临床试验阶段都要更新临床试验用药申报资料 (IMPD) 格式 批检验在欧盟和MRA国家进行	已退出MRA和集中审评, 不认可欧盟批检验	CMC 信息以CTN形式备案, 或由TGA 审查	每项临床试验均需提交新的临床试验申请 (CTA) 并提交年度报告 (2020.7.1 CDE将药学研究年度报告与 DSUR合并, 不再单独提交)

药物开发流程和全球CMC策略

药物开发流程



加速细胞株开发

申办方目标

- 高产量
- 时间短
- 文件准备齐全，能够便捷地使用法规沟通热线
- 许可证成本低 (low licensing costs)

赛默飞解决方案

- IgG 表达量 3 -5g/L
- 从转染到最优克隆筛选仅需4~5个月
- 使用无动物源 (AOF) 且化学成分确定 (CD) 培养基进行cGMP细胞建库
- 无需特许权使用费

加速制剂开发



确定最优pH、降解路径和稳定性指示方法，通过短期稳定性研究已预测最终制剂可允许的长期、加速和严格的储存条件



采用创新的多属性方法 (Multi-Attribute Method, MAM) 结合质谱技术，快速支持工艺开发的分析和产品放行



采用平台化分析方法，初步的方法优化，ICH参数确认及活性测试方法开发，进行初步的专属性和灵敏度等关键验证

树立全球观念

- 早期采用多地区策略
- 充分利用与目标市场法规监管机构的沟通机会
- CMC申报资料的编写尽可能中立，不偏向任何一个辖区
- 全面评估主要相关辖区CMC要求的差距及其对申请的影响

建立完善的FIH资料

- 重点关注确定CQA
- 关注药品生产的安全状况
- 提供支持药物标准品和对照品的数据
- 在药物描述和开发章节强调安全性
- 提供产品的一到三个月稳定性数据

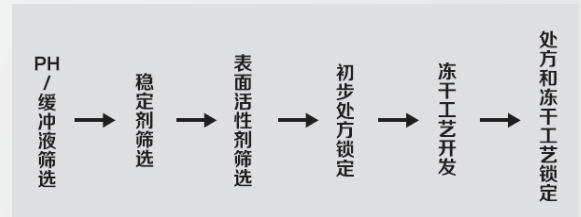
加速早期制剂选择

- 确定目标产品特城以及适用于其每个开发阶段的必备要求
- 收集并考虑所有现有的药物开发数据
- 完成临床前处方研究和工艺开发

加速处方筛选

抗体类蛋白制剂的处方开发一般从pH开始。

冻干制剂处方的开发并不是孤立的，还需要结合冻干工艺综合考虑。





采用前瞻性思维

有效避免为适应工艺放大而在后期进行变更或代价高昂的延迟

- 让CMC法规事务团队参与早期开发
 - 重视患者和临床经验
 - 编制适应性申报资料
 - 考虑并说明策略依据
- 尽早获取监管机构的意见



明确制剂选择与剂量

在多数情况下，药品抵达临床试验地点的最快方式是采用西林瓶

采取冻存液的形态（产品的稳定性信息有限时）

决定是将其转移到液体冷藏瓶之中，还是使用冻干制剂的形态

确定最佳浓度和灌装量

估算FIH研究所需的药瓶量



采用灵活的生产方式

临床试验中的需求预测很难达到完全准确，灵活的生产线有助于防止产能过剩

- ✓ 具备用于临床和商业化生产的2000L一次性生物反应器
- ✓ 能够使用灌流技术或流加技术培养哺乳动物细胞、支持培养基和缓冲液制备、细胞培养和下游纯化操作

提前制定工艺放大计划

基于商业化生产目标成本，设计放大生产规模，提前制定工艺放大计划时间表，同时满足临床供应和可比性研究。工艺放大应在临床III期前完成。

对放大的工艺进行可行性研究批次生产



对样品进行采样和测试



完成可比性研究，证明工艺放大前后的高度一致性

提前制定技术转移策略

- ➔ 全球技术转移策略
- ➔ 强大的平台流程和分析
- ➔ 强大的内部沟通以及技术和项目经理团队之间的紧密联系
- ➔ 从开发到cGMP生产
- ➔ 风险管控工具
- ➔ 全球经验累积以不断进步

分析方法验证

方法确认

首先要证明分析方法具有稳健性，通常是将分析方法实际检测的主要检测目标值增减 10% 到 20%，以此来确保方法限值与真正的失效限值差距较大。



强制降解研究

强制降解研究所评估的典型条件包括高温、冷冻/解冻、搅拌、低酸碱度 (PH 值)、高酸碱度 (PH 值)、光稳定性和氧化。



方法验证

利用在常规测试、强制降解或工艺表征研究，以及 ICH 稳定性研究期间收集到的数据，确定每种方法相关的关键质量属性。利用对分子行为的深刻认知，采取定制化的分子分析策略。

工艺表征与工艺验证

工艺表征

通过实验和统计学分析全面评估生产工艺。这种评估规定并确认可以控制的工艺参数和范围，以保证产品的质量、安全性和有效性。



工艺验证

在制定 IPC 策略后，以工艺性能确认 (PPQ) 的形式进行工艺验证，以验证工艺并确认控制充分。过程是使用 IPC 策略以生产规模进行多次 PPQ，以确认稳健性和再现性，使产品质量始终可接受。



向法规监管机构申报

工艺表征和验证数据以及控制策略将作为生物制药许可申请 (BLA) 等申报文件的一部分提交给法规监管机构。

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)



- 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

不同国家地区的上市监管要点 —— 英国

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	<ul style="list-style-type: none"> • 单独申请英国许可。 • 第 2.3 节和模块 3 与欧盟的相同 	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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： <ul style="list-style-type: none"> ○ 欧盟进口药品 ○ 来自没有 MRA 的第三国的药品 	<ul style="list-style-type: none"> • 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）

不同国家地区的上市监管要点 —— 中国



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

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。

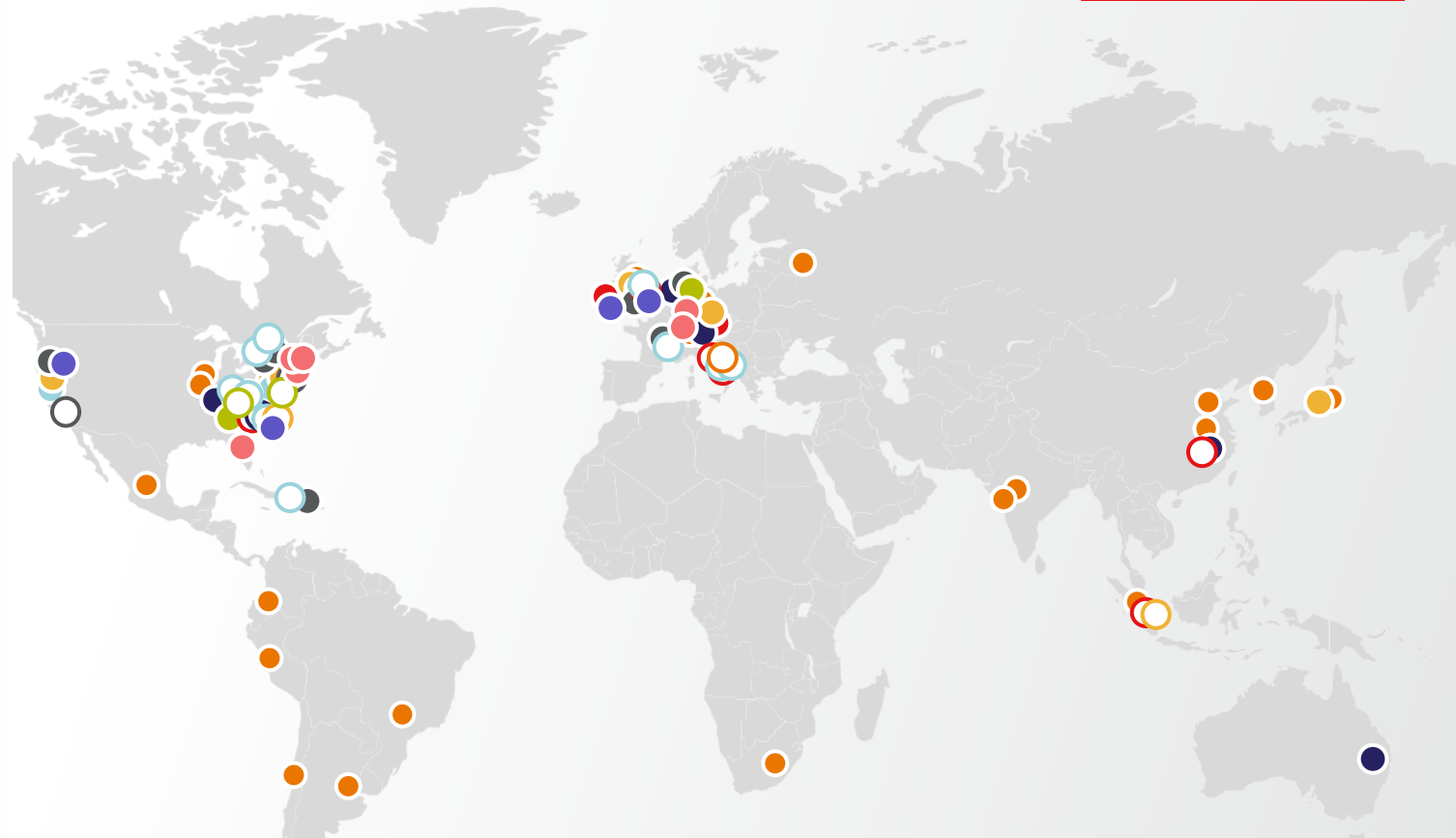
65+ 在 25 个国家/地区设有超过 65 家工厂



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 |

Thank you

