



全心全意

科学打造

白皮书

从CMC角度阐述如何加速 生物制剂BLA申报

王新峰

赛默飞 Patheon™ 制药服务全球 SME

• API

• 生物制药

• 病毒载体服务

• 药物早期和后期开发

• 临床试验解决方案

• 物流服务

• 商业化生产

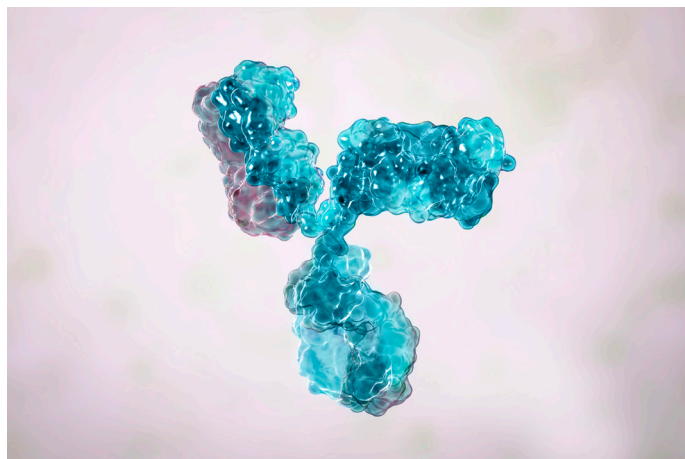
patheon™

生物制剂从 DNA 到 BLA 传统开发流程及时间周期介绍

近年来随着生物科学的快速发展，生物创新药研发在全球不断升温，药物研发费用和时间投入正在悄然发生变革，加速集约化的药物研发模式需求紧迫。从研发阶段来看，生物制药的研发可简要分为药物发现、临床前研究和临床研究几个阶段，候选分子的确定、临床试验申请 (Investigational New Drug, IND) 和新药上市申请 (Biologic License Application, BLA) 则是相应阶段的关键里程碑节点。

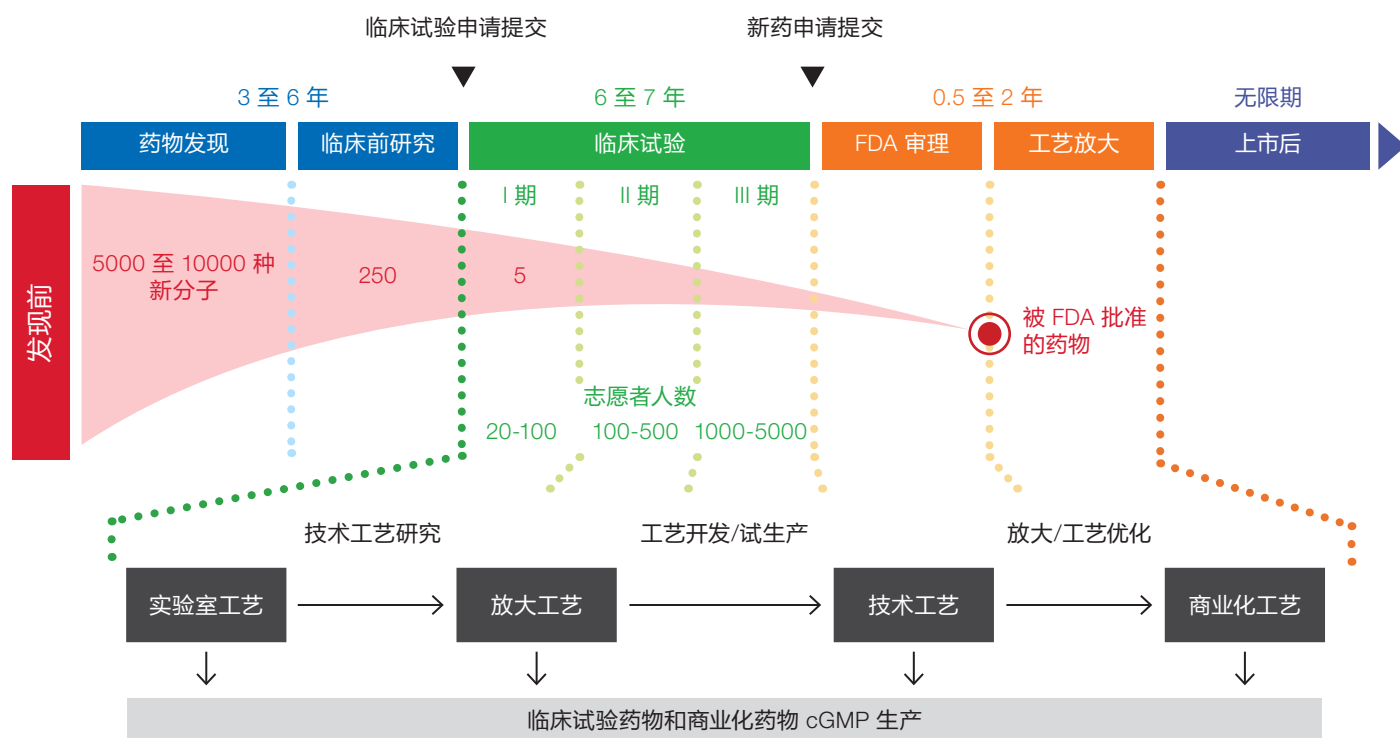
药物发现阶段候选分子的确定通常是药物发现的核心，需要花费 3-5 年，候选分子的确定意味正式进入药物的开发的阶段。临床试验申请阶段的研究是药物生产工艺和临床开发的基石，根据 IQVIA 的报告调查，在此期间的 CMC 研发周期为 11-18 月不等。临床阶段的 CMC 工艺则需进一步的优化、放大和验证，其研发周期通常更需要配合临床推进的速度，时间为 3-10 年不等。

药物研发的时间投入是一方面，资本的投入也极为关键，研发前的投入通常在千万元级别，进入临床后将达到亿元级别，因此创新生物药的研发比拼的是速度更是成本，两者有效的平衡决定了药物的最大化价值。整体来看药物研发是多学科交叉领



域,如接力棒似地完成不同的阶段的任务,随着项目的深入推进,项目投入和风险也不断加大,因此合理的项目管理和资本投入是决定药物上市的关键。

可以看到的是，当前疫情背景下基于临床药物的迫切需求，工业界通过技术创新和监管机构的制度创新共同推动了相关药物研发进程。但同时随着疫情常态化，更多项目数据将支持监管机构进行科学评估，以进一步催生生物工艺开发的变革，生物药的研发周期有望将进一步压缩，从细胞株开发、工艺开发及临床样品生产等多个工艺环节将出现技术创新和监管尝试，本文将简要从 CMC 角度阐述如何加速生物制剂BLA的申报策略。

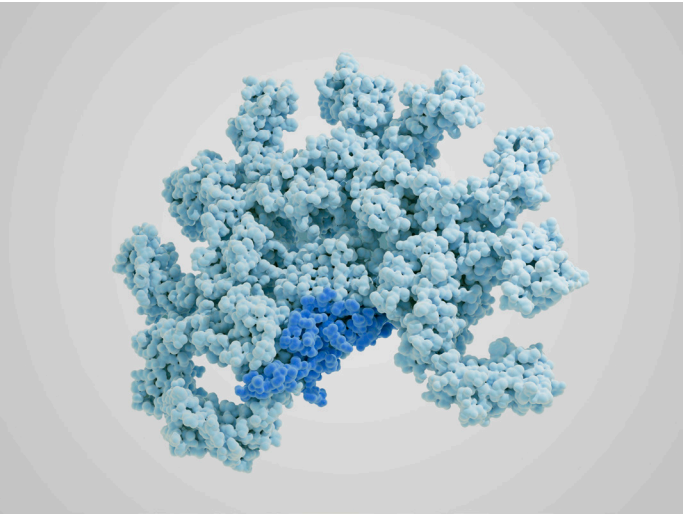


生物制剂加速BLA申报策略

由于大多数候选分子的早期确定是根据亲和力和功能进行筛选和选择的,而较少关注其他生物物理特性,例如表达产量、蛋白质聚集、化学稳定性、热稳定性、制剂浓度限制、储存能力以及免疫原性风险,所以这方面的忽视常常会给下一步的开发带来挑战,延长后期的药物开发时间,甚至会使得药物重新进行研发或者终止研发。因此全面的可开发性风险评估是承接生物药发现与 CMC 的重要桥梁,这有助于减少药物后期开发风险并以更快速度推进。可开发性评估包括候选分子常规的物理化学特性、自相互作用和聚集的趋势、热稳定性和胶体稳定性等,根据生物学功能、功效、安全性和可开发性选择最佳药物分子,能够简化并提高 CMC 阶段的成功率。

和化学药不同,以抗体药为代表的生物药 CMC 研发,其工程细胞株的开发是整个临床前阶段最为关键也是研发周期较长的环节,因此对于其流程的优化将是决定临床前研发效率的重要环节。采用靶向整合技术可将目标表达载体定点整合至细胞中,通过在高活性的转录热点定点整合低拷贝数的目标基因,结合 Beacon 等微流控筛选设备的引入,可以在数周时间内高通量评估多达 7000 个克隆,显著提高其在高产细胞株的开发效率,极大缩短筛选细胞池(Pool)或克隆(Clone)的时间,可将开发时间缩短至 8-14 周。

从赛默飞 Patheon™ 制药服务部的 180 多个抗体项目开发经验来看,通过结合赛默飞自有和非自有品牌的细胞株、辅材、上游和下游工艺设备及其它成熟的工艺方法技术,能够灵活搭建工艺平台,同时采用 ambr® 15 高通量微型反应器和 Tecan 微型纯化系统,以快速确认优化工艺,大幅简化工艺开发并缩短项目周期,并能够在上游培养滴度、下游层析载量及杂质清除能力方面体现优势。



赛默飞灵活的工艺平台方案

描述	赛默飞平台	非赛默飞平台
细胞株	Freedom™ CHO-S™、ExpiCHO-S™	Cellca、CHOZn、其他供应商*
一次性生物反应器	HyPerforma™ DynaDrive™	Cytiva、Sartorius
培养基	Gibco™ 培养基	其他培养基供应商或客户提供*
深层过滤	不适用	3M、密理博
ProA 捕获	不适用	MabSelect™ SuRe™
阴离子交换色谱 (AEX)	POROS™ XQ 树脂	Sartobind® Q、Capto™ Q、Eshmuno® Q
阳离子交换色谱 (CEX)	POROS™ XS 树脂	Capto™ S ImpAct、Fractogel® SO3、Eshmuno® HXC
病毒过滤	不适用	Millipore Viresolve® Pro、Planova™ BioEX



临床阶段工艺表征/验证的加速开发策略

临床阶段的 CMC 工艺开发以临床试验的开展进度为主线，一方面及时提供临床试验用样品，另一方面则不断进行工艺优化及放大，进行工艺性能确认和持续的工艺验证。如果临床阶段涉及加速审批及突破疗法的认定，或者在疫情流行情况下的紧急授权等快速申报制度，CMC 阶段也一并需要加速完成工艺验证、技术转移和商业化生产工艺的搭建。

与临床同期推进的工艺优化和表征策略可以有效提高工艺验证的效率。其中工艺特性鉴定是为了阐明制造工艺的稳健性，主要研究关键操作参数和最终效能之间的关系。特性鉴定研究中的技术信息对于后续的工艺验证至关重要，近几年来这已经成为监管机构重点关注的内容。由于进行生产规模的验证研究是几乎不可能的，所以这就需要开发能够代表商业工艺的缩小模型，以实现可靠的工艺表征。因此更高通量的生物反应器缩小模型可以进一步提高工艺的优化及表征效率。

在工艺表征过程中，通过使用 ambr 等高通量微型反应器，在商业规模工艺的基础上开发缩小模型，对比两个规模的细胞生长状况、产量、产品质量、培养环境（pH、DO、pCO₂）和代谢水平（葡萄糖、谷氨酰胺、乳酸和氨等），从而限定缩小模型。对关键操作参数进行单因素的范围研究，然后才有建立的缩小模型进行相互作用研究。为了保证工艺验证及确保工艺性能的一致性，将会确定合适的操作范围及某些关键参数的可接受标准，通过相互作用研究鉴别该工艺的最坏条件，更全面地制定药物的生产操作空间，有效保证商业化生产规模的产品质量和稳定性。

在临床试验样品提供和商业化生产规模搭建方面，技术转移通常也是限制性的步骤。技术转移可发生在整个生物药的 CMC 开发阶段，可分为公司内、公司间及跨国转移等多种形式，时间花费几个月到几年不等。标准化的工艺转移流程、稳健的平台生产和分析方法、高效的核心技术团队跨区域跨组织的交流、多元化的风险控制策略的采用，以及协作性的工艺开发和生产方式的采用，这些都将是决定技术转移是否成功及效率的关键。根据赛默飞旗下的 Patheon™ 制药服务集团的介绍，从其超过 180 多个抗体项目开发经验来看，其采用直接技术转移策

在制剂处方开发方面，可基于平台工艺经验，根据单抗，双抗，Fc 融合蛋白，IgM，Fab，酶或重组蛋白制定相适应的制剂开发，处方前研究方面先确定最优 pH、降解路径和稳定性指示方法，通过短期稳定性研究以预测研究最终制剂可允许的长期、加速和严格的储存条件。制剂的快速开发也离不开高效的分析方法的支持，采用创新的多属性方法（Multi-Attribute Method, MAM）结合质谱技术，可以改进关键质量属性的鉴别和定量，快速支持工艺开发的分析和产品放行，同时显著提高产品表征的效率。此外，在产品的生命周期中，需采用渐进式与阶段相适应的分析方法开发方式，临床前阶段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，使用毒理批样品以确认产品放行方法。

赛默飞灵活的工艺平台方案

产品质量属性	MAM	iCIEF	N-聚糖	R/NR CGE
脱酰胺作用	●	○	×	×
氧化	●	○	×	×
糖化	●	○	×	×
N-糖基化	●	×	●	×
O-糖基化	●	×	×	×
非糖基化丰度	●	×	×	●
非典型糖基化位点	●	×	×	×
片段/碎片	○	×	×	●
C 端和 N 端修饰	●	○	×	×
低水平杂质 (HCPs、序列变体)	●	×	×	×
天冬氨酸异构化	●	×	×	×

●= 直接检测 ○= 有限或间接能力 ×= 未检测

直接式技术转移：实现 GMP 生产的最快途径



略 (Direct Tech Transfer) 可以将 2000L 规模的原液生产技术转移加速控制在 6 个月以内。



直接技术转移方式可预先审核工艺描述和原材料清单，以进行差距分析，鉴定和评估相关技术风险点，以面对面、线上和驻厂等多种方式沟通提高技术转移的效率。标准化的技术转移文件、标准化的一次性生产组件和可及性的平台生产物料，均可以有效减少技术转移过程的时间和技术风险。自动化设备及数据交流，则可进一步技术提高转移的执行成功率，及时规避相关技术风险。

生物制剂加速 BLA 申报的其它考量及展望

突破常规化的加速申报策略虽然提高了研发效率，但同时也一定程度带来了法规风险和项目管理的挑战。具体来看，如加速简化的产品稳定研究方案，在申报初期就需要从产品特性和科学性角度，和监管机构进行充分的沟通达成共识。其它在如技术转移过程中的工艺变更或验证方案也需要持续向监管机构主动报告研发进展，以减少后续申报的发补风险。在采用加速化工艺进行产品上市后，如有需要还应在产品生命周期内的持续进行工艺优化和验证。

随着项目的持续推进，研发工作涉及的范畴及研发部门越来越多，因此就需要加强和其它部门的沟通交流，例如在临床样品的生产后，就需要和临床部门明确药品运输、出口或分发等多种细节。

药物的研发需要始终以患者利益为首位，因此无论采用何种提前或者同步的加速策略，对于安全性方面的考量仍不能妥协。对于已建立的细胞库，应参药典通则对主细胞库和工作细胞库进行全面检测，重点关注内外源病毒因子、逆转录病毒及特异性病毒的检测等，同时还需要对每个临床批次的细胞收获液中的病毒因子进行检测和控制。通常情况下应采用拟用于临床试验的代表性工艺批次中间体，至少对两个正交、不同原理的病毒灭活/去除工艺步骤进行评估，并通过至少两次独立试验证明病毒灭活/去除效果的可重复性。

产能管理是药品上市前后重点考虑的环节，一方面需要保证临床及商业化的可及性，另一方面也需要考虑一定的灵活性。通

过一次性生产技术的采用及与外部 CDMO 才能扩充的合作，将显著提高药物生产产能的灵活性，加速产品上市的时间周期，同时减少固定资产的投资风险。



参考文献

1. Developing therapeutic monoclonal antibodies at pandemic pace
2. Process and operations strategies to enable global access to antibody therapies
3. Drug Substance Development and Tech Transfer for the Global Market (thermo)
4. 利用创新技术，最佳实践和策略加速生物药开发和商业化 (thermo)
5. Building a robust FIH biologics regulatory CMC package(thermo)
6. China CDMO Market Assessment(IQVIA)
7. 国家药品监督管理局.《新药 I 期临床试验申请技术指南》. 北京: 国家药品监督管理局
8. FDA. Guidance for industry: Content and format of investigational new drug applications (INDS) for phase 1 studies of drugs, including well-characterized, therapeutic, biotechnology-derived products.1995.

关于我们

赛默飞通过我们的 Patheon™ 品牌为客户提供行业领先的药物开发、临床试验物流和商业化生产等制药服务解决方案。我们在全球拥有超过 65 个网点，在开发的各个阶段提供一体化、端到端的支持，包括原料药、生物制药、病毒载体、cGMP 质粒、处方、临床试验解决方案、物流服务和商业化生产及包装。各种规模的制药和生物技术企业都可随时

访问我们遍布美洲、欧洲、亚洲和澳大利亚的全球设施和技术专家网络。我们的全球领先地位以世界闻名的卓越科技为基础。通过 Quick to Care™ 计划，我们为您的药物开发工作定制一体化的药物开发和临床服务。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。我们与客户合作，迅速将制药行业的可能性变为现实。

王新峰

赛默飞 Patheon™ 制药服务全球 SME



王新峰目前就职于 Patheon™ 全球科学技术部，主要提供 CDMO 业务技术支持和咨询服务，包括支持小分子口服，无菌制剂全生命周期开发项目，协调 Patheon™ 全球工厂技术能力协助客户一起制定各阶段制剂开发，放大，上市，生产策略。新峰有 20 多年制药领域经验，在 Patheon™ 之前，先后服务于辉瑞，阿斯利康制药公司，熟悉口服、无菌制剂工艺、设备，擅长于产品质量控制策略和产品工艺验证生命周期管理。



关注赛默飞 Patheon™ 中国
获取更多资源

+86 21 6865 4588 • thermofisher.com/patheon-cn • pharmaservices@thermofisher.com

© 2022 赛默飞世尔科技(中国)有限公司保留所有权利。
05/22 发布

ThermoFisher
SCIENTIFIC