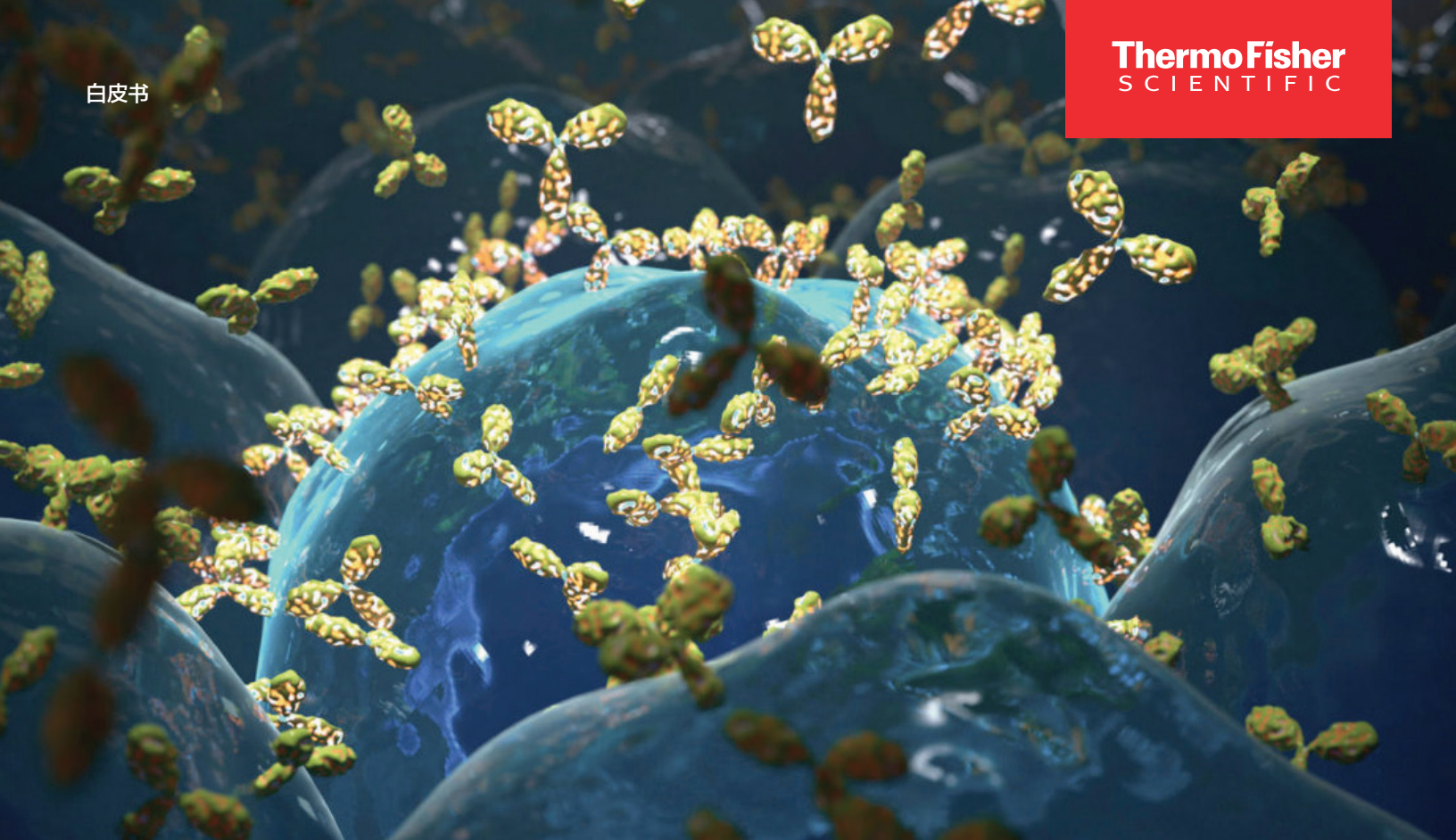




用治疗性抗体治疗癌症： 面向各个单克隆抗体开发阶段的解决方案

执行摘要

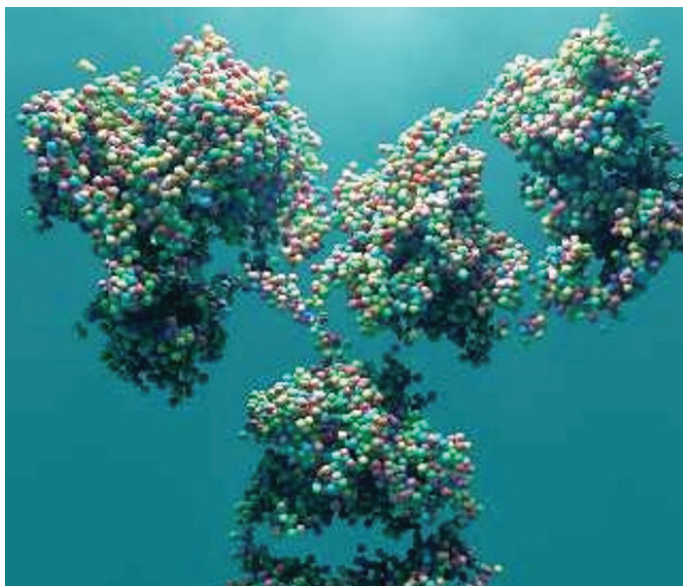
分子靶向药是人类对抗癌症的利器。尤其是单克隆抗体能够优先攻击导致癌细胞生长和存活的分子,而对健康细胞则相对无害,因此已成为主要的靶向治疗策略。这种高度特异性避免了普通化疗药物存在的严重脱靶副作用。

尽管单克隆抗体用于治疗癌症已有 30 多年,但随着人类对癌症生物学的认识不断加深以及二代测序技术的问世,致癌分子的发现速度和阻断致癌分子的抗体靶向药物的研发速度在不断加快。¹

全球癌症发病率持续上升,而许多类型的癌症又缺乏有效的治疗方法,这类抗癌药物的开发为肿瘤治疗领域带来了前所未有的增长机遇。抗肿瘤单克隆抗体的市场规模预计将从 2021 年的 498.1 亿美元增长至 2022 年的 560 亿美元(复合年均增长率 12.4%),2030 年有望达到 1,597 亿美元(复合年均增长率 11.2%)。²

虽然重大的技术进步带来了巨大的收益,但单克隆抗体的商业化过程中需要解决生产操作和供应链管理复杂以及规模和产能有限的问题。

单克隆抗体的商业化过程中需要解决生产操作和供应链管理复杂以及规模和产能有限的问题。



围绕开发速度的市场竞争让单克隆抗体的商业化难上加难。主导单克隆抗体临床前和临床开发的新兴生物技术企业正在争先恐后地加快新治疗性单克隆抗体候选药物的新药临床试验申请/临床试验用药申报资料 (IND/IMPd) 编制,以展示进度并吸引更多投资。而监管机构也开辟了加速审批途径,以尽快填补未满足的用药需求。然而,上述工艺和产品开发难题限制了新治疗性单克隆抗体的上市速度。为了扛住这些压力,生产企业必须在保证质量的前提下,谨慎持续地平衡成本、风险和速度。

本白皮书指出了单克隆抗体开发各阶段面临的主要挑战,并为加快治疗性单克隆抗体候选药物的研发进度提供指导,重点关注以下几个方面:

- 在早期阶段利用技术加速开发,同时减少风险
- 放大工艺并扩大生产规模,满足临床和商业化生产需求
- 提前考虑关键的监管合规问题,确保长期成功
- 加快端到端工作流程

前言

抗体是人体在免疫应答过程中产生的 Y 形蛋白质分子, 用于识别和中和外来物。Y 形结构的分叉部分与入侵分子结合, 而主干部分则直接或通过信号级联反应与攻击入侵分子的其他免疫系统化合物结合。每个抗体都能识别其靶标所特有的特定抗原。抗体具有高度特异性, 所以是检测和定量各种靶标的绝佳工具。单克隆抗体是在实验室中产生的免疫系统蛋白, 由单一 B 细胞克隆产生, 只识别一种抗原。

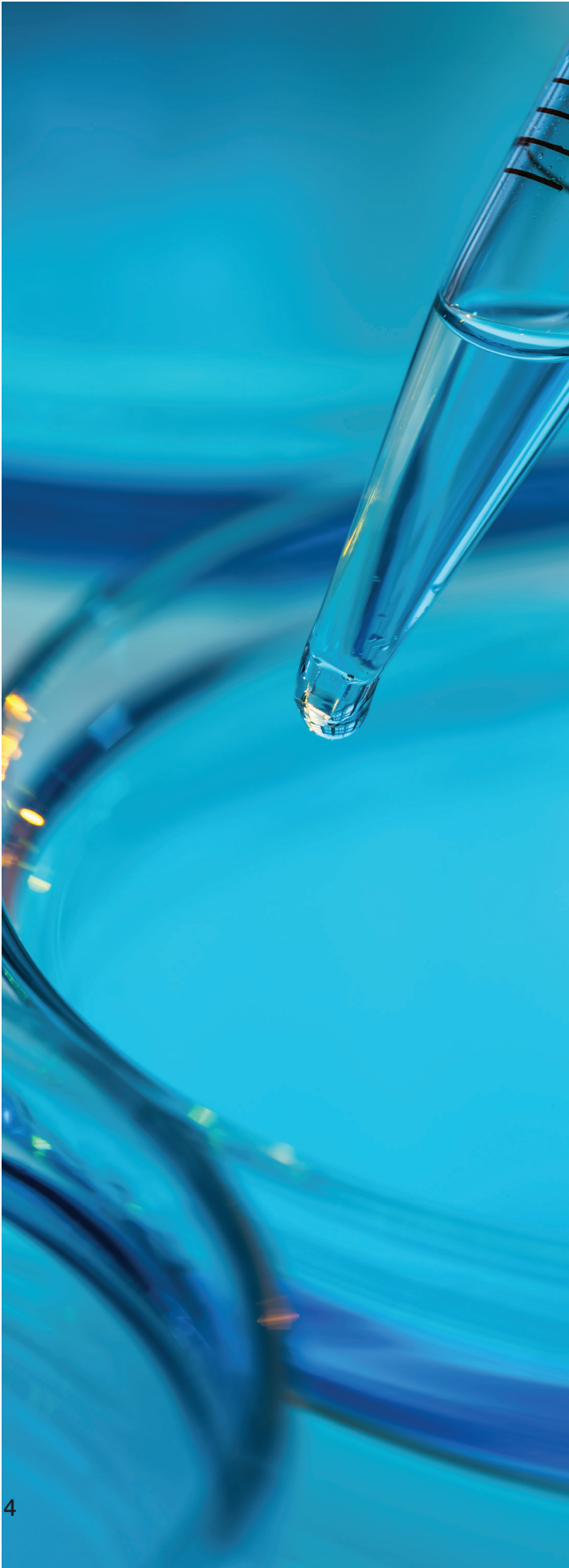
如今, 单克隆抗体已成为抗癌药物的主要组成部分, 通过各种机制攻击肿瘤。有些单克隆抗体靶向癌细胞生长因子受体, 这种受体位于细胞表面, 向细胞发出存活和分裂的信号。有些单克隆抗体作用于免疫系统, 方式是阻断阻止免疫系统工作的蛋白质, 或附着在癌细胞上, 使其更容易被发现和消灭。有些单克隆抗体阻断肿瘤内的血管内皮生长因子 (VEGF) 蛋白, 这种蛋白会促进血管生长, 进而导致癌症生长。有些单克隆抗体直接将抗癌药物或放射性物质送入癌细胞。还有一些单克隆抗体称为双特异性单克隆抗体, 它们可以识别两种不同的抗原, 从而使不同的靶细胞相互靠近, 以达到预期效果。³

首款获批的人用单克隆抗体是免疫抑制剂莫罗单抗-CD3, 1986 年欧美监管机构批准其用于防止器官移植排斥反应。1997 年, 利妥昔单抗获批用于治疗低级别 B 细胞淋巴瘤, 这是首款获批的抗肿瘤单克隆抗体。自那时起, 全球已有近 50 款单克隆抗体获批用于治疗各种实体瘤和血液恶性肿瘤, 还有许多单克隆抗体正在开发中。⁴

自首款单克隆抗体上市以来的几十年间, 用于开发单克隆抗体的生物制药工艺已经相当成熟。

自首款单克隆抗体上市以来的几十年间, 用于开发单克隆抗体的生物制药工艺已经相当成熟。稳步改进的细胞株、不断提高的表达滴度、经过优化的培养基、现代化的纯化平台, 以及新设计的灵活设施和生物反应器配置——这些进展将商业化生产的效率提升到了前所未有的水平。





单克隆抗体生产: 不同开发阶段的挑战和解决方案

治疗性单克隆抗体开发近年来实现了许多技术进步和工艺改进,但仍然是一项复杂的工作,需要在相关生物学通路、药物分子的创造和表征、生产、临床研究和监管合规事务等多个领域具备丰富的知识和经验。从靶抗原识别到商业化,每个开发阶段——早期发现和研究、上游和下游工艺开发、临床研究和商业化放大——都有不同的挑战需要克服。

早期发现和研究: 选择和筛选候选药物

早期发现和研究阶段旨在确定适合进行首次人体试验的单克隆抗体候选药物。目标是优化实验室的研发工作,同时设法扩大投资并加快开发进度。这个阶段是自然科学研究阶段。有些单克隆抗体的真实性能不如理论性能,每个分子固有的可扩展性、可预测性和稳定性会影响后续的工艺开发阶段。

克服该阶段挑战的方法包括利用新兴技术创新来提高精度和通量、加强并行持续合成能力以及实现自动化等等。

例如,可利用液相层析技术自动进行纯化工艺,纯化工艺用于确定具有理想特异性、亲和力和结合速度的单克隆抗体。在下游功能分析中必须纯化并筛选数百种候选药物。达到理想的纯度和状态后会产生筛选瓶颈。利用全自动处理技术则可简化这一过程,可在 30 到 45 分钟内纯化每个治疗性单克隆抗体候选药物。

在早期阶段进行全面的差距评估也很重要,尤其是在向 CDMO 转移技术时。差距评估可为原料和能力问题的解决提供重要信息,从而确定是否需要进一步开展技术评估。我们还建议在早期阶段将数据传送数字化,以提高准确性,同时减少人为错误和工作量。最后,利用平台细胞株和/或平台工艺可帮助新分子更快进入并完成概念证明阶段。

开发阶段: 掌握方法

开发阶段的关键是掌握单克隆抗体方法,并确保用于开发健康单克隆抗体生成细胞的上游工艺具有可放大性、合规性和经济性,以便进行大规模 cGMP 生产。

这一阶段的主要挑战是进行完整实验设计 (DOE), 确保生产的产品符合安全性、纯度、效价、特性和免疫原性等质量和监管要求。在这一阶段还要考虑什么样的工厂最适合生产单克隆抗体。为避免因产能限制而不必要地更换工厂或供应商, 在做决定时应考虑工厂的产能、质量体系、总体能力以及临床试验材料的可用性等等。

开发阶段的关键是掌握单克隆抗体方法,并确保用于开发健康单克隆抗体生成细胞的上游工艺具有可放大性、合规性和经济性,以便进行大规模 cGMP 生产。

做好这一阶段的重要工作需要高度关注关键平台知识,以确保清楚了解能够并应该调整哪些变量。此外,利用各种技术先进的高通量自动化系统能够大大加快开发过程中的关键步骤。最后,在这一阶段要确定并表征关键的生产范围,以免出现可能在后续阶段造成问题的偏差。

临床试验阶段: 确定有效性和安全性

临床试验阶段旨在确定单克隆抗体候选药物的有效性。在这一阶段,关键是要考虑生产放大的实际情况,在保证质量的前提下满足潜在的剂量和补货需求。首要问题是需要多少原料,因为这一信息将指导与生产能力和产能相关的决策,从而满足不断变化的临床需求。

若想确保产品取得成功,关键是要选择反应迅速且能够通过出色的沟通和预测来协调原料供应的 CDMO。

若想确保产品取得成功,关键是要选择反应迅速且能够通过出色的沟通和预测来协调原料供应的 CDMO。合适的 CDMO 能够利用其购买力和规模来确保关键物料供应的连续性。此外,生物反应器总容量足够且分布在各地的 CDMO 还能根据临床需求或剂量要求引起的需求变化调整生产。最后,可靠的综合型 CDMO 能够提供有力的临床试验和物流支持,包括患者招募、患者管理、分发和临床试验用药品包装。

商业化生产：满足患者需求

要推出能够有效满足患者需求的商业化药品，就必须了解并充分应对相关挑战，达到并保持大规模商业化生产质量。所有生产工艺都必须经过压力测试，关键参数必须以生产规模在足够数量的批次中充分表征、验证和控制，从而支持生物制品许可申请 (BLA) 的提交。此外，为了保持质量和合规性并实现持续改进，还必须在提交 BLA 后支持持续工艺确认。

应对这些挑战的策略包括使用标准化的模板、方法和培训制度、统一不同工厂的文件编制、控制和标准操作规程，以缩短时间并加强凝聚力。合理使用模拟品而非实际的产品或工艺解决方案也不失为有效策略。

监管合规考虑因素

由于单克隆抗体具有复杂的药代动力学和药效学性质，其安全性结果（包括与意外免疫原性相关的结果）变化不定，许多单克隆抗体被视为高风险药品。⁹尽早制定战略性监管合规计划可以提供重要框架，最大限度降低整个开发项目的风险。监管合规策略能够让各利益相关方全面了解完成注册需要符合的非临床、技术和临床试验要求，有助于制定明确的期望目标并积极主动地评估潜在障碍。它还能在首次人体试验申请提交之前，让申办者做好与监管机构进行临时会谈的准备。尽早与监管机构沟通有助于获得关于 CMC 策略和未来开发计划的正式反馈。及早获取监管机构的见解和建议可以帮助申办者发现并避免不必要的开发研究、CMC 临床搁置以及达成开发里程碑过程中的代价高昂的延误。



对于新产品和新生产工艺而言，保持良好的沟通对于尽早获得认同和批准至关重要。监管机构了解科研，但并不了解每种产品或工艺。积极主动地制定经过严格审查的 CMC 策略，尤其是在编制首次人体试验申报资料时和进入临床试验时，可确保 CMC 监管机构尽早参与药物临床前开发和临床开发的各方面讨论，并推动项目进入后续阶段，直至药物获得上市许可并成功上市。

为了达到最佳效果，应在 CMC 申报资料中详细说明采取质量标准 and 纯化步骤的理由。撰写 CMC 申报资料时，还要尽可能扩大受众，使之适用于不同的司法辖区，以便增加未来生命周期管理的灵活性。

许多在研抗肿瘤单克隆抗体的适应症是亟需治疗药物的大量罕见癌症。从监管角度看，少有针对这些适应症的开发指南和先例；因此，制定全面的监管合规策略至关重要。抗肿瘤单克隆抗体项目通常需要开发和验证新的终点和生物标志物，患者群体较小则意味着 I 期临床研究的规模较小，需要利用早期的安全性和临床有效性证据来加速 II 期/III 期临床研究。尽早了解所有注册要求可以提高整个开发项目的效率。

加快端到端工作流程

近年来,为了更快地向患者提供创新药,加快开发进度已成为生物制药行业的一大重点。在新冠疫情的背景下,更加需要找到最快的监管审批途径。生物制药行业的应对措施是在保证产品质量或患者安全的前提下利用技术进步并承担更大的经营风险。⁶

可根据三大原则建立加速框架。这些原则包括改进生物工艺技术(即提高细胞株表达水平、生物反应器性能、一次性生产的能力和规模以及筛选工具的通量);精心设计并同步执行原液和制剂相关活动和时间表、预先确认常见西林瓶规格;以及整合先前的工艺经验、经过验证的平台、成熟的方案和模板化工艺,从而缩短时间,同时确保承担风险后能够获得相应的实际回报。

为了加快开发进度,可以采取以下具体措施:

- 尽早确定分析方法并使用瞬态材料
- 战略性地结合各种平台分析方法
- 在分析方法开发过程中同时认证原液工厂和制剂工厂,从而一起进行浓度检测和 ID 检测
- 同步进行上游工艺开发和细胞株开发
- 同时生产确认批次和毒理批次,以了解工艺的稳健性并生成毒理学研究用物料
- 协调原液工厂和制剂工厂之间的运输

避免开发误区

作为规模最大、发展最快的治疗领域之一,抗肿瘤药物市场竞争激烈,但如果搞错重点,即使最有前景的开发项目也会偏离正轨。始终聚焦最终目标(即为患者提供安全、有效、可能拯救生命的药物)可以保证项目按计划进行,也可避免以下思维误区。

误区 1: 不惜一切代价追求速度——虽然快速进入临床试验很重要,但不应将速度凌驾于其他关键成功因素之上。一味地压缩时间会导致错失良机、平台选择不当、工艺放大或临床试验材料不足,甚至无法为 IND/IMPd 申请提供满意的分析数据。上述每一项风险都会在申请时或申请后造成重大的财务、时间、监管合规或物流问题。

误区 2: IND/IMPd 申报重于一切——快速提交 IND/IMPd 申请并不代表可以忽视未来的工艺放大、范围、分析、实际成本或物流等问题。这些长远的因素看似与早期决策无关,却能决定药品临床试验或商业化的成败。为减少未来平台变更或被迫重新评估细胞株的风险,应尽早考虑可放大性。

误区 3: 只关注 I 期临床试验的需求——如果只关注 I 期临床试验的需求而忽视相应的试验和文件编制,可能会阻碍 IND 的快速获批。这种做法也不利于从早期研究中获得潜在的产品知识。早期临床研究的要求与后期开发和商业化的要求截然不同。对小型药代动力学/药效学研究和首次人体试验概念证明研究来说足够的产量,可能无法满足后期临床开发阶段或获得上市许可后的需求。明确临床试验申请和 I 期临床试验启动的关键要求,并了解生产需求将如何随着开发的推进而变化,有助于尽早作出规划,为获批、转移、未来研究和商业化提供支持。

除了加快早期开发的策略，还有加快后期开发和商业化上市的策略。

如今，药企越来越倾向于选择能够覆盖早期开发、后期临床供应和商业化全程的综合型供应商。

过去，为了更好地满足不同开发阶段的需求，创新药开发者往往选择与多个供应商合作。这样做意味着需要审查多份服务和质量协议并就协议进行谈判，还要核对多张费用清单。这也意味着缺乏对整个项目负责的合作伙伴。此外还需要投入时间、精力和资源来促进企业之间的技术转移、监管信息的传递以及工厂之间的物料运输，导致项目风险和费用增加，开发时间延长。

如今，药企越来越倾向于选择能够覆盖早期开发、后期临床供应和商业化全程的综合型供应商。这种“单一供应商”策略能够节省时间，降低成本，简化沟通，提高物料来源可靠性，并确保对申办者负责。⁷但更重要的是，它可以让患者更快获得可能拯救生命的药物。

结论

治疗性单克隆抗体是全球肿瘤药物研发管线的重要组成部分。由于开发者越来越了解抗体的免疫调节性质并在抗体工程方面取得进展，治疗性单克隆抗体的安全性和有效性有所提高，为开发更好的肿瘤抗体新药奠定了基础。

随着单克隆抗体需求增长，药企加快新产品上市的压力也在增加。但是，若要提高治疗性单克隆抗体候选药物的开发效率，需要克服抗体产生所特有的挑战。关键是要利用技术加快早期开

发从而缩短进入人体试验所需的时间，并且精心设计并同步进行原液和制剂活动。

尽早与监管机构详细沟通也很重要，同时需要避免“不惜一切代价追求速度”的思维，这并不利于 IND/IMPd 申报。对于后期开发，必须认真考虑的问题有临床供应策略、运输管理规划以及供应商之间的沟通协调等等。采用“单一供应商”策略可以避免与多个供应商合作时存在的技术、物流和沟通问题。与经验丰富、支持早期开发到商业化开发全过程的 CDMO 合作能够实现这一点。

参考资料

1. Malone ER, Oliva M, Sabatini PJB, et al. Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome Med.* 2020 Jan 14;12(1):8. doi:10.1186/s13073-019-0703-1
2. Grand View Research. Cancer Monoclonal Antibodies Market Worth \$159.7 Billion by 2030. Grand View Research, Inc. July 19, 2020. <https://www.bloomberg.com/press-releases/2022-07-19/cancer-monoclonal-antibodies-market-worth-159-7-billion-by-2030-grand-view-research-inc>
3. Tsao L-C, Force J, Hartman ZC. Mechanisms of therapeutic antitumor monoclonal antibodies. *Cancer Res.* 2021 Sep 15;81(18):4641–4651. doi:10.1158/0008-5472.CAN-21-1109
4. Approved Monoclonal Antibodies for Cancer Treatment – Drug Discovery & Development Insights by OmicsX
5. Baririan N. Monoclonal Antibodies: Clinical Pharmacology Knowledge in Support of FIH and Early Development. SGS. Life Sciences Technical Bulletin. February 2018. <https://www.hpcimedia.com/images/PDF/MAbs%20SGS.pdf>
6. Kelly B. Developing therapeutic monoclonal antibodies at pandemic Pace. *Nat Biotechnol.* 2020 May;38(5):540–545. doi:10.1038/s41587-020-0512-5
7. Jorjorian P. Strategic CDMO partnerships: Leveraging Infrastructure Investments and innovation to accelerate biologics development [Whitepaper]. Thermo Fisher Scientific. 2021. <https://www.patheon.com/us/en/insights-resources/whitepapers/strategic-cdmo-partnerships-leveraging-infrastructure-investments-and-innovation-to-accelerate-biologics-development.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、处方、临床试验解决方案、物流服务、商业化生产、包装。赛默飞在科学与技术上的卓越成就为其打造了响彻全球的名声。遍布世界各地的多家工厂与多名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。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。我们针对大分子和小分子药物开发制定的 Quick to Clinic™ 计划可以帮助您在早期开发过程中平衡速度与风险, 以便您可以快速申报新药临床试验, 并成功通过审批。mysupply 平台和 Pharma 4.0 支持等数字化创新技术可提供实时数据、精简的操作体验。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。



关注赛默飞 Patheon™ 中国
获取更多资源

+86 21 6865 4588 • www.patheon.cn • 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