

為“選擇您的 CDMO”做準備

開發中的生物製劑數量持續(以一定速度)在成長，CDMO 正**面臨**快速成長的挑戰。隨**持續**成長的市場需求，每年都會**孕育**新的競爭，藥物贊助商(委託者)可選擇的 CDMO(受託者)，(可能)是**壓倒性**(overwhelming)的。**尋找**(適合您的)公司和專案的 CDMO(可能)是**艱巨**任務，(特別是)若這是您第 1 次委託。一些公司(特別是那些在生物製藥行業經驗**有限**的公司)，(可能)會發現自己在開始搜索時，**毫無**準備。

若不仔細考量“CDMO **能**為您提供的(最重要)特徵(features)是甚麼，或 CDMO **需**您提供甚麼特徵(features)”並做好準備，結果(可能)是 CDMO 的核心競爭力與贊助者(委託者)的期望**無法**媒合(mismatch)。研發或 GMP 製程的技轉，若提供所需(關於)製程或(預期)規模的資訊**不足**，CDMO 將**難以**評估專案範圍。最終**影響**受託者**提供**準確時程表和合約資訊的能力。當發起人(委託者)聯繫 CDMO 前(收集特定資訊時)，CDMO 和贊助者(委託者)間可進行**更有效**、**更準確**的技術討論，以**提高**計劃成功率。

以下是您在**聯繫**(潛在的)CDMO **前**，應準備好與之討論的 5 個問題：

1. 您的專案需要多少材料(material)?

您選擇的 CDMO 須有**能力**生產所需的產品**數量**(批量)，並根需求**提出**問題；故，您應(事先)**確定**(最佳)估價。需**瞭解**的事項，如下：

- 臨床試驗(給藥方案)的患者**數**
- 批放行和安定性試驗**所需**的原料藥(DS)和製劑(DS)的**數量**
- 製程總**產率**
- 所需容器的**大小**和**類型**，如：發酵罐或生物反應器
- 所需製程設備的**尺寸**和**類型**，如：層析管柱尺寸或切向流過濾(TFF)能力

有了這些知識，CDMO 可根據委託者是否**具備**(滿足您)專案特定需求(project's specific needs)的能力，(準確地)**確定**專案範圍和(潛在的)啟始日期。

2. 您的時程表(timeline)?

除規模外，CDMO 還想知委託者專案(項目目標)的**啟始**及(最終)**完成**日期。通常，從臨床前到臨床試驗階段，第 1 次查登的委託者(可能)**無法**完全理解，cGMP 製造和最終(臨床試驗)產品放行所需的(所有)因素。來自 CDMO 的回饋和對專案工作範圍所需步驟的**解釋**，將**有助於**查登申請者(委託者)**評估**(擬訂

的)時程表是否可實現。(一些)初期(可能)不明顯，然對放行最終藥品的時程表，至關重要的計劃，包括：

- 制定、審閱、核准和發佈批紀錄(batch records)及原物料和產品規格
- QA 確認製造套件(suites)和設備的清潔、檢視(inspection)和放行
- 使用細胞系(cell lines)前，CDMO 需測試安全性和鑑別(ID)
- 製造前應繼代、測試和放行主細胞庫(MCB)和/或工作細胞庫(WCB)
- 用於決策製程、審查批紀錄和解決製程偏差的 IPC
- (最終產品)放行的測試

3.您(當前)製程的批量是否可放大，是否已備妥製造?

研發的培養條件、萃取和澄清(過濾)、純化和處方策略，(可能)無法放大或不適合大規模製造。例如：洗滌(detergent)裂解細胞、透析交換緩衝液，(某些類型的)親和層析和分子篩層析。然，產線製造需使用切向流過濾 (TFF)交換緩衝液、濃縮和最終處方等的製程，(可能)尚未優化，研發(通常)未有製程開發。其他因素，含：製程中溫控(亦需考量)，因放大製程(可能)僅室溫下可行(feasible at ambient temperature)。評估和準備(整體)製程製時，維持每一步驟和產品安定性，也是重要因素。

(重要)考量該製程是否足夠穩健(robust)，無需進一步的開發或優化製程，即可執行：

- 產量是否足夠，培養細胞或發酵條件是否需(進一步)優化?
- 目前的層析條件(步驟)，是否能去除污染物(滿足藥品放行規範)?
- 所有製程是否皆可放大?

通常，若(計劃)直接從研發部門技轉製程至受託者(CDMO)，需分配(allot)時間開發和優化製程，以便為放大(更大規模的)GMP 生產做準備。這(可能)需數月時間，(具體)取決於：

- 需優化的製程步驟多嗎?有哪些?
- 是否需新增製程步驟，以實現(合適的)純化產品品質和純度。
- 製程中，是否存在關於產品安定性和留置時間(holding time) 製程步驟的知識(knowledge/study report)?

若該產品未有生產經驗，且選擇的受託者(CDMO)沒有製程開發組，委託者(可能)會承擔相當大的風險。若放大製程中生物製品發生意外(問題)，CDMO(可能)沒有能力調查和矯正。

4. 製程中測試(IPT)和最終產品放行的分析方法，是否已(充分)開發?

CDMO 執行(產品)製程中測試(IPT)和最終放行時，是否需(特殊的)分析方法?若是，這些方法也需技轉，將(任何特殊)設備要求技轉給 CDMO 並(清楚地)瞭解所需的分析專業知識，非常重要。具體而言，分析測定(assay)應具預期目的所需的靈敏度和再現性。若定量(quantitative)結果需滿足(某些)規格，須以臨床階段的(適當)方式，驗證或確效(assay qualification or validation)測定法。

另一方面，測定(assay)可「僅供參考」(for information only, FIO)和/或提供定性(qualitative)結果，如：用於確定(從層析管柱中洗脫的)收集管(eluted fractions)中所含產物。若為此情況，僅技轉(用於制定客戶特定的 SOP)測定計畫書(assay protocol)，(可能)就足夠。若分析法不符合(這些)驗證(qualifications)，(可能)需開發。

需決定分析開發是由受託者(CMO)或委託者的分析團隊進行。若用於製程測試(IPT)的分析測試結果是節點(gating)，且該結果在(接續執行)下一個單元操作前，品質需滿足規格標準，則應考量(影響關鍵的)留置時間(hold times)，及是否可以較低技術替代分析測試(tests)。如：HPLC(可能)已用於製程開發和試驗階段(pilot stages)，而分光光度計的吸光值在 GMP 規模下(可能)足夠且快速。

5. 您願意與多少個合作夥伴(partners)合作?

此問題的最佳答案只有一個，避免溝通或時程表(timeline)管理打結(hiccups)，然這並不總是可行。若專案由多個合作夥伴(受託者)組成，(意味著)您需管理每家公司間的時程表，並確保從頭到尾需清晰一致的溝通。多合作夥伴的專案中，這 2 項任務(可能)非常具挑戰性。為了(最大限度地)減少專案中的多個合作夥伴，請確保您(委託商)選擇的受託商(CDMO)具備許多(或所有)必要的的能力，例如：細胞庫、開發製程/處方及分析法、驗證(qualification)和放行測試，及 GMP 原料藥和製劑的製造能力。

(預期額外的)臨床試驗考量，放大規模的需求也很重要。應準備好與 CDMO 討論(預期)放大的時程表。根據 CDMO 的能力，(可能)僅適用於早期(early stage)臨床試驗，而非後期(late stage)。

在臨床試驗的不同階段變更(switching)CDMO，(可能)會增加成本和上市時間。然，專門從事早期臨床試驗的 CDMO(可能)是最合適的，因能快速進入 phase I 臨床試驗所需的靈活和敏捷性(flexibility and nimbleness)。若有重要的期限(deadlines)，如：提交(filing)和申請 IND 或臨床試驗執行日期，與 CDMO 分享此資訊，評估是否能於期限前實現/滿足委託者需求。

收集這些答案，可讓您“向 CDMO 提出問題”做好準備，並產成更多問題，以便在選擇過程中討論。您應向候選 CDMO 提供(盡可能多的)資訊，以便 CDMO 評估製程是否適合其現有設施和專業知識，或是否超出其能力範圍。第 1 次談話中提出必要的問題，以便在選擇初期，瞭解(您面談的)每家 CDMO 的局限性和優勢。

- 對 CDMO 進行一般查詢(general inquiry) , 確定是否具備生產產品的製程能力。
- 若有(潛在的)契合點(fit) , 在委/受託(贊助者/CDMO)雙方在詳細討論製程和(任何)開發需求前 , 需制定並商定保密協定(CDA)。
- 安排技術會議(technical call)前 , 您需發送一個資訊包給 CDMO , 描述產品、(生產中使用的)製程及(您預期的)生產規模和時程表(timeline)。
- (通常)CDMO 業務開發小組將此資訊轉發給技術人員和科學家。預計(至少)要有 1 周的審查時間 , 以便 CDMO 能(準確地)評估專案範圍並準備提出(其他)資訊請求。
- 您的(初步)討論 , CDMO(可能)會向您報告(CDMO 的)能力概述(overview of capabilities) 。您需收集(一些)基本資訊 , (可用的)發酵槽或生物反應器尺寸 , 是否滿足(您的)需求 , 及是否有可用於細胞收集程序(cell harvest) 、蛋白質或質粒(plasmid) 的萃取設備、層析設備及無菌小瓶或(填充為成品的/syringe fill-finish)注射器。

初步對話中 , 您應向(潛在的)CDMO 合作夥伴(受託者)提出以下 5 個問題 :

1. CDMO 有哪些品質系統?

具有(適當)現場 QA 小組的 CDMO 應有一份手冊 , 概述品質策略 , 並應能證明能處理(任何必要的)調查和/或解決任何偏差。若 CDMO 正在委外或委託(outsourcing or contracting)QA , 則(可能)需更長時間才能放行產品。

2. Scale-up 期間 , 如何故障排除(trouble shooting)?

具正規開發機制(製程開發和/或技轉小組)的 CDMO 機構 , 可於現場(完成)排除故障(事件) 。若 CDMO 無製程開發或技轉小組 , (另一選擇)是將故障事件(問題)交由客戶自行處理。CDMO(受託者)也只是冒著客戶風險進行 , (可能)生產(運行)失敗。無論哪種 , 重要的是 : 要知道如何處理您(委託者)的產品問題。

3. 可自行(on-site)分析測試?

CDMO(可能)會將所有(或部分)分析測試委外給第三方 , 例如 : 無菌試驗、生物負荷(bioburden)和內毒素 , 故了解自行(in-house)和委外測試策略如何影響產品的放行時程表(release timeline)至關重要。同樣重要的是 : 要知道 , 若需開發或優化這些方法 , CDMO(受託者)是否可自行(on-site)開發分析法。

由 CDMO 自行開發分析法的好處是 , 向其 QC 小組技轉(可能)是一個平穩移轉(smooth transition) , 而非從另一家公司或您的公司直接技移。CDMO 的分析開發小組還可在您(委託者)需要時 , 快速提供故障排除服務。

4. CDMO 是否允許人員進入產線(People in Plant/PIP)?

製程中**監控**製程的能力因 CDMO 而異，故您(委託者)需**詢問**他們(受託者)是否**允許**在生製程中由貴公司(委託者)的代表到現場。例如：CDMO(受託者)為委託者**提供**配備(攝像頭套件)，以**監控**製程。這使委託者能**即時**監控操作並提供反饋。

5. 了解 CDMO 的專案管理和溝通風格(communication style)?

(整個)專案中**有效**溝通的能力將對整體結果產生**重大**影響。所選 CDMO 的溝通**風格**和**文化**須與委託者保持**一致**，以**確保**富有成效和有利可圖的工作關係。CDMO (可能)有一個專案管理組，並為您的專案**指定**(assigns)專案經理。藥物委託者應**要求** CDMO 描述(典型的)專案管理方案。與 CDMO 聯繫的**頻率**和**方式**(例如：電子郵件、電話、電話會議、現場訪視)可**靈活**調整。若是這樣，應準備好**表明**(indicate)您(委託者)希望**如何**交換信息。

最後，對於(正在認真考量的)CDMO 名單，建議您(委託者)**進行** 1 次短暫的(2 至 4 小時)**參訪**(follow-up visit)，參訪他們(受託者)的設備(施)。**盡職調查**進而對成員和組織感到**信心**。準備好展示您的**流程圖**並**討論**流程中的(任何)關鍵點，因您(可能)會遇到(比您之前參訪過的)更多成員的團隊。這使 CDMO 技術小組(成員)有機會進一步**評估**在其產線製程是否已準備**就緒**，或是否**需**額外的製程開發。此點，他們也(可能)**揭示**在經驗(或專業知識上)的限制(limitation)，這些**限制**對您的製程至關**重要**，於初期(可能)**未能**得到您的認可(recognized)。

選擇(Picking)錯誤的 CDMO(受託者)可能對時程表、專案成本和(整體)計劃成功率，產生**不利**影響，對時間、資源和預算有限的小型製藥公司**傷害** (harmful) 尤大。搜索(search)CDMO 時進行**盡職調查**，**確保**選擇與您的業務策略**一致**(aligns)，且能**提供**長期成功和穩定途徑的合作夥伴(受託者)。當您觀察到 CDMO 團隊的成員**一樣**關心您的產品時，表示您選對了 CDMO 合作夥伴(受託者)。

Reference: [Preparing For Your CDMO Selection Process \(pharmaceuticalonline.com\)](http://pharmaceuticalonline.com)