

Guest Column | December 21, 2022

CDMO 和 CCS : EU GMP Annex 1 合規性的監督範疇(Span of Oversight)

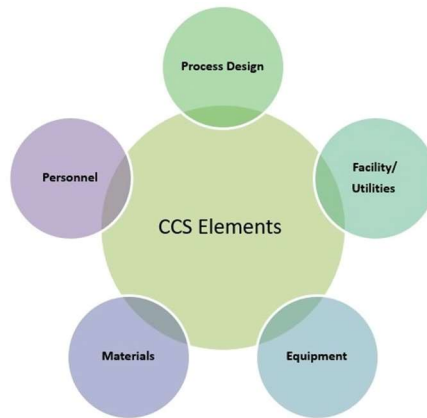
對於 2022 / 8 發佈 Annex 1 修訂版(EMA Eudralex Volume 1)及對無菌產品製造商**更高**期望(要求) , (發現)CDMO 無菌保證計劃處在(與委託者(sponsor)**保持**透明度的)**新**水平。依(新的)要求, 「監督範疇(span of oversight)」已發生變化, 多數情況, (這種)轉變**有利**於 CDMO 的委託者(sponsor)。CDMO(通常)**保留**與其無菌保證計劃相關的資訊, 以**確保**客戶(特定)資訊的機密性。然, Annex 1 修訂版, (現在)**要求**對與無菌生產(相關的)製程、設施(備)進行(書面的、強有力的)評估, **確保**可實施、遵循和監測 CCS。除 CCS(所需的)透明度外, 面對 Annex1, CDMO 面臨的其他挑戰包括(潛在的): **設計**設施和**變更**設備、**短缺**人才、**支援**(CCS 工作的)專業知識、**修訂**品質協定及 CDMO 委託者(sponsor)對 Annex 1(所含主題)的不同解釋, 如: 濾器的「使用前、滅菌后的完整性測試(PUPSIT)」。

污染管控策略(CCS)

Annex 1 修訂版中(最廣泛和最有影響力的)要素之一是 CCS 概念。CCS 概念並不新鮮, 然針對設施的(正式紀錄的)策略要求是(修訂版)新的**關鍵**要求。CCS 旨在成為一份(單一的)文件, 作為產品和製程關鍵管控點(CCP)的**參考**(point of reference), 及**展示**如何(科學地)建立、維持和保持(有效的)管控狀態的“一站式服務(one stop shop)”。在品質風險管理(QRM)原則的強力支持下, CCS **利用**風險評估中所含的知識系統, **協助**為製程管控**提供**資訊, 以**保護**產品品質和患者安全。在**共用(享)**信息背景下, 客戶與 CDMO 關係(可能)感覺有點像學習「(您一直想知道的)餅乾的秘密配方(secret recipe)」的機會。委託者(sponsor)經由**授予** CDMO 的專業知識、製程和技術(商業)秘密、培訓見解和其他(機密資訊)的訪問許可, 為 CDMO **提供**私人烘焙課程— 然後, 依賴 CDMO 於受控環境中**執行**“食譜”, 並(具體)**定義**管控狀態, 使產品(餅乾)**無異**(indistinguishable)於原廚房。為**技轉**(exchange)客戶的“秘密配方”, CDMO 的 CCS 要素須**共用(享)**(與客戶相關的)產品和製程。CDMO 還面臨在**不損害**(現有客戶的)機密資訊和製程(智財權)的情況, 向(潛在)客戶**提供**可預期(visibility)的挑戰。故, **偏離**(diverge)Annex 1 中(概述的)目的綱要(proposed table of contents outline), 並**分述**(客戶特定的)製程和管控措施於**專用**附錄(dedicated appendices)的策略, (可能)是有助益的。

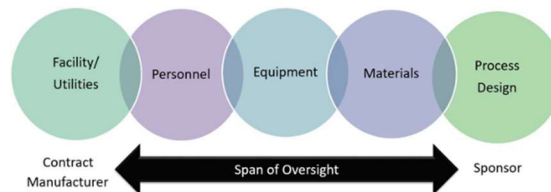
確定(與 CCS 相關的)委託者(sponsor)與 CDMO 關係的**界限**(boundary), 至關重要。考量 Fig 1 : (這些)每個要素, (通常)經由 QRM 活動**評估**, 並(設法)**展示**管控狀態。

Figure 1. CCS 要素



為(成功)滿足作為 CDMO 的 CCS 要求，(有必要)制定計劃， Fig 2 所示：(概述)監督範疇(span of oversight)。與人員、公用系統和設施(有關的)評估，可從產品/製程(未論及的視角/agnostic perspective)進行。與材料和設備(相關的)投入將是 CDMO 和委託者(sponsor)間的合作交流，而與製程(相關的)管控，如：管控(品質屬性的)關鍵製程參數(CPP)，主要由委託者(sponsor)提供。考量(各方的)管控範疇(span)時，CCS 文件與 CDMO 共依存，並(仔細)考量數據的整理方式，以便資訊可與委託者(sponsor)無縫共用(享)。

Figure 2. CCS 監督範疇(Span of Oversight)



除(如 Fig 2)與客戶共用(享)(與產品/製程未論及/agnostic 的)CCS 要素外，“秘密配方”共用(享)的(互惠性/reciprocity)要素，(可能)因(已建立的)品質協定而變更。從客戶的角度，CDMO(可能)只扮演生產運營部分；CDMO 可生產原料藥、藥品、中間體、關鍵材料供應商或其(任何)組合。作為 CDMO 的客戶，(這些部分)交織一起，從端到端(end-to-end)定義產品無菌風險。無論 CDMO 是(關鍵中間體、原料藥生產商或完成原料藥充填製造商的)供應商，客戶皆須充分理解 CDMO 實現無菌保證的管控點。故，應釐清品質協議中溝通無菌保證計劃的失敗點(points of failure)的「附加協議」要求。(這種)資訊交流的關鍵領域是聯合風險評估(joint risk assessments)期間，執行(這些)評估所需的時間和資源，應記錄在品質協議中。

招聘和留住人才

為確保能滿足 Annex 1 的嚴格要求，CDMO 需評估開發和維護 CCS 所需的人才和資源。Annex 1 路線圖/Roadmap (2022/9)中提到：CDMO 受近期工作人才短缺的嚴重影響，(建立的) Annex 1 修訂版提升對無菌保證管控的期望(要求)，將增加 CDMO 的工作量。故，CDMO 在合規道路上(特別)具戰

略意義。(提出問題的)不僅僅是人才短缺，**填補**無菌保證管理員和無菌操作員(所需的)專業知識，含：(廣泛的)任職計劃及對人才資格(qualification)和取消資格(disqualification)的書面管控。在 CDMO 內部的人才**短缺**方面，(一個可怕的)現實是，**取消**經營者資格(可能)**導致**藥物供應中斷(delivery interruption)。另，持續**擴編**和**縮編**員工團隊，(可能)對組織的品質文化**產生**負面影響。(知識的)大規模**外流**和快速**任職**，(通常)會導致文化轉變(shift in culture)。管理層和人力資源部**應**共同努力，**確保**向所有員工**傳遞**(一致的)資訊，以加強品質標準。領導層**應制定**積極(主動的)計劃**監控**和**解決**行為的轉變，如：(經由)公開/透明、協作和問責制。

結論

為**提供**患者安全有效的藥物，Annex 1 正**推動**「邁向新標準」。範式(paradigm)中，無菌藥物委託者(sponsor)及受託者(CDMO)**不能**再孤立存在，須**共用(享)**(無菌保證的)評估、管控和監測方案(practice)。Annex 1 修訂版**實施**截止日為 2023/8，現在是**確定**(現有的)受託者(CDMO)與委託者(sponsor)關係，是否足以(成功)**貼近**(adherence)Annex 1 的時候了。**確定**每個組織如何為患者的安全做出貢獻，將**促進**(專注於)大局的對話。(隨著)持續人才短缺，而**縮小**失敗餘地。CDMO 應對委託者(sponsor)**分享**配方(recipe)時，**給予**信任負責，並(花時間)**勾勒**(sketch out)CCS 並**確定**(與執行風險評估和透明度相關的)期望/要求。(相互)**承認**監督範疇，使無菌產品能**成功**生產，**促進**委託者(sponsor)和受託者(CDMO)間，更牢固的關係。

Source

[CDMOs And Contamination Control Strategy The Span Of Oversight In EU GMP Annex 1 Compliance \(outsourcedpharma.com\)](https://outsourcedpharma.com)