

A-Mab: A Case Study in Bioprocess Development

CMC Biotech Working Group



Version 2.1
2009년 10월 30일

목차

1. 서론
 - 1.1 배경 및 감사의 글
 - 1.2 "케이스 스터디" 개요 및 목표
 - 1.3 케이스 스터디의 구성
2. 분자의 디자인과 품질 특성 요소 평가
 - 2.1 목표 제품 프로파일(Target Product Profile)
 - 2.1.1 임상적 측면
 - 2.1.2 의약품 측면
 - 2.2 분자 디자인(Molecule Design)
 - 2.2.1 후보 분자(Candidate Molecule) 연구 개요
 - 2.2.2 디자인 특징
 - 2.2.3 플랫폼 지식
 - 2.3 품질 특성 요소의 파악과 RA(Risk Assessment)
 - 2.3.1 과학/리스크 기반 방식 개요
 - 2.3.2 품질 특성 요소 리스트
 - 2.4 케이스 스터디를 위한 품질 특성 요소 선정 근거
 - 2.4.1 품질 특성 요소 RA(Risk Assessment) 도구
 - 2.4.2 품질 특성 요소 평가 도구 #1
 - 2.4.3 품질 특성 요소 평가 도구 #2
 - 2.4.4 도구 #3(Tool #3)
 - 2.5 품질 특성 요소 RA(Risk Assessment) 사례
 - 2.5.1 응집(Aggregation)
 - 2.5.1.1 도구 #1(Tool #1)
 - 2.5.1.2 도구 #2(Tool #2)
 - 2.5.2 당화(Glycosylation)
 - 2.5.2.1 도구 #1
 - 2.5.2.2 도구 #2
 - 2.5.3 탈아미드화(Deamidation)
 - 2.5.3.1 도구 #1
 - 2.5.3.1 도구 #2
 - 2.5.4 산화(Oxidation)
 - 2.5.4.1 도구 #1

- 2.5.4.2 도구 #2
 - 2.5.5 HCP(Host Cell Protein)
 - 2.5.5.1 도구 #1
 - 2.5.5.2 도구 #2(HCP)
 - 2.5.6 DNA
 - 2.5.6.1 도구 #1
 - 2.5.6.2 도구 #2
 - 2.5.7 용출 단백질 A(Leached Protein A)
 - 2.5.7.1 도구 #1
 - 2.5.7.2 도구 #2
 - 2.5.8 메토틱렉세이트(Methotrexate)
 - 2.5.8.1 도구 #1
 - 2.5.8.2 도구 #3
 - 2.5.9 C-말단 리신 절단(C-terminal Lysine Truncation)
 - 2.5.9.1 도구 #1
 - 2.5.9.2 도구 #2
 - 2.6 품질 특성 요소 RA(Risk Assessment) 요약
 - 2.7 특성 요소 범위
 - 2.8 관리 전략의 일부로써 시험 계획
 - 2.9 참고문헌
- 3. 업스트림 제조 공정 개발**
- 3.1 업스트림 제조 공정 개발
 - 3.2 업스트림 공정 개요
 - 3.3 배치 이력
 - 3.4 공정 이해
 - 3.4.1 1단계: 시드 확대 배양, 일회용 배양 용기(Seed Expansion in Disposable Culture Vessels)
 - 3.4.1.1 개발 이력
 - 3.4.2 2단계: 시드 확대 배양, 고정 교반형 탱크 바이옱리액터(Seed Expansion in Fixed Stirred Tank Bioreactors)
 - 3.4.2.1 개발 이력
 - 3.4.2.2 공정 특성 분석
 - 3.4.3 3단계: 생산 바이옱리액터(Production Bioreactor)
 - 3.4.3.1 개발 이력

3.4.3.2 공정 특성 분석

- 3.5 생산 바이옱어터 단계의 디자인 스페이스 규정
 - 3.5.1 4단계: 집균(Harvest)
- 3.6 업스트림 공정 RA(Risk Assessment) 및 관리 전략
 - 3.6.1 공정 파라미터의 카테고리 분류
- 3.7 디자인 스페이스 요약
- 3.8 업스트림 공정의 관리 전략
- 3.9 여러 공정 스케일과 바이옱어터 구성에 디자인 스페이스 적용: 엔지니어링 디자인 스페이스(Engineering Design Space)
 - 3.9.1 생산 바이옱어터 스케일다운 모델의 적격성평가
 - 3.9.2 여러 공정 스케일에 디자인 스페이스 적용
 - 3.9.3 선행 지식
 - 3.9.4 스케일업 기준
 - 3.9.5 바이옱어터 디자인
 - 3.9.6 혼합 방법: 특정 에너지 소산율과 혼합 시간
 - 3.9.7 산소와 CO₂ 물질 전달: 겉보기 기체 속도, kLa, 기체 보유 부피, pCO₂ 스트리핑
 - 3.9.8 엔지니어링 디자인 스페이스
- 3.10 라이프사이클 방식의 밸리데이션
- 3.11 디자인 스페이스 안에서의 예상 공정 이동
- 3.12 참고문헌

4 A-Mab 다운스트림 공정 및 특성 분석

- 4.1 요약
- 4.2 다운스트림 공정 개요
- 4.3 선행 지식에 근거한 공정 이해
- 4.4 바이러스 클리어런스 관련 선행 지식
- 4.5 배치 이력
- 4.6 다운스트림 공정 특성 분석
 - 4.6.1 5단계: 단백질 A 크로마토그래피(Protein A Chromatography)
 - 4.6.1.1 단계 설명
 - 4.6.1.2 스케일다운 모델
 - 4.6.1.3 공정 특성 분석 실험의 계획을 위한 RA(Risk Assessment)
 - 4.6.1.4 다변량 DOE 실험(Multivariate DOE Studies)

- 4.6.1.5 단일 변량 실험(Univariate Studies)
- 4.6.1.6 플랫폼 지식에 근거한 공정 범위
- 4.6.1.7 공정 파라미터 분류 및 범위 요약
- 4.6.1.8 수지 재사용/사용 기간 실험
- 4.6.1.9 출시 이후 예상 변경: 단백질 A 수지의 공급처 변경
- 4.6.2 6단계: 저 pH 바이러스 불활화(Low pH Viral Inactivation)
 - 4.6.2.1 단계 설명
 - 4.6.2.2 선행 지식
 - 4.6.2.3 스케일다운 모델
 - 4.6.2.4 공정 특성 분석 실험을 규정하기 위한 RA(Risk Assessment)
 - 4.6.2.5 제품 품질에 미칠 파급 영향의 평가를 위한 특성 분석 실험
 - 4.6.2.6 유지 시간 실험(Hold Time Study)
 - 4.6.2.7 바이러스 불활화 평가 실험
 - 4.6.2.8 공정 파라미터 분류 및 범위 요약
 - 4.6.2.9 디자인 스페이스
- 4.6.3 7단계: 양이온 교환 크로마토그래피(Cation Exchange Chromatography)
 - 4.6.3.1 단계 설명
 - 4.6.3.2 스케일다운 모델
 - 4.6.3.3 공정 특성 분석 실험을 정하기 위한 RA(Risk Assessment)
 - 4.6.3.4 공정 특성 분석 실험
 - 4.6.3.5 공정 파라미터 분류 및 범위 요약
 - 4.6.3.6 재사용/사용 기간 실험(Reuse/Lifetime Study)
 - 4.6.3.7 지속적 공정 모니터
- 4.6.4 8단계: 음이온 교환 크로마토그래피(Anion Exchange Chromatography)
 - 4.6.4.1 단계 설명
 - 4.6.4.2 스케일다운 모델
 - 4.6.4.3 공정 특성 분석 실험을 계획하기 위한 RA(Risk Assessment)
 - 4.6.4.4 AEX 크로마토그래피 수지를 이용한 정제 공정의 특성 분석 실험

- 4.6.4.5 AEX 클로마토그래피 수지와 AEX 멤브레인을 이용한 바이러스 제거 특성 실험
- 4.6.4.6 파라미터 분류 및 범위 요약
- 4.6.4.7 수지 재사용과 사용 기간 실험
- 4.6.4.8 제품 출시 이후 예상 변경: 기타 AEX 형식
- 4.6.5 9단계: 소형 바이러스 제거 여과(Small Virus Retentive Filtration)
 - 4.6.5.1 단계 설명
 - 4.6.5.2 공정 특성 분석 실험의 계획을 위한 선행 지식과 RA(Risk Assessment)
 - 4.6.5.3 스케일다운 모델
 - 4.6.5.4 공정 특성 분석 실험
 - 4.6.5.5 파라미터 분류 및 범위 요약
- 4.7 단위 공정의 연계
- 4.8 다운스트림 공정 디자인 스페이스 요약
- 4.9 다운스트림 공정의 관리 전략
- 4.10 바이러스 클리어런스 요약
 - 4.10.1 안전 계수 계산
 - 4.10.2 바이러스 안전성 RA(Risk Assessment)
 - 4.10.3 공정 관련 불순물 클리어런스
- 4.11 참고문헌
- 4.12 부록: 정제 공정 단계의 모델 결합과 HCP 예측 구간 설정

5 완제 의약품(Drug Product)

- 5.1 품질 목표 제품 프로파일(Quality Target Product Profile; QTPP)
- 5.2 제제 조성 선택
 - 5.2.1 선행 지식 및 일차 RA(Risk Assessment)
 - 5.2.2 의약품 조성 베리피케이션
- 5.3 제조 공정 개발
 - 5.3.1 3단계: 조제(Compounding)
 - 5.3.1.1 목표 공정
 - 5.3.1.2 개발 이력 - 선행 지식 및 디자인 스페이스
 - 5.3.1.3 투입 공정 파라미터의 일차 RA(Risk Assessment)와 분류
 - 5.3.1.4 약효 성분 희석 시스템에 스케일업과 혼합 모델 적용

- 5.3.1.5 모델 산출물 베리피케이션을 위한 스케일 데이터
- 5.3.1.6 선행 지식 확증 - 약효 성분/제품의 보관 시간과 온도
- 5.3.1.7 조제: 디자인 스페이스, 관리 전략, 최종 RA(Risk Assessment)
- 5.3.1.8 라이프사이클 관리
- 5.3.2 4단계: 제균 여과(Sterile Filtration)
 - 5.3.2.1 서론
 - 5.3.2.2 목표 공정의 정의
 - 5.3.2.3 공정 파라미터의 파악
 - 5.3.2.4 선행 지식의 강화
 - 5.3.2.5 일차 RA(Risk Assessment)
 - 5.3.2.6 공정 플랫폼의 확립
 - 5.3.2.7 특성 분석 프로그램
 - 5.3.2.8 플랫폼 공정의 디자인 스페이스
 - 5.3.2.9 확립된 공정 플랫폼을 A-Mab 디자인 스페이스에 적용하기 위한 전략
 - 5.3.2.10 공정 증명/베리피케이션(Process Demonstration/Verification)
 - 5.3.2.11 관리 전략
- 5.3.3 5단계: 충전, 타전, 캐핑(Filling, Stoppering, & Capping)
 - 5.3.3.1 목표 공정
 - 5.3.3.2 선행 지식
 - 5.3.3.3 리스크 랭킹, 공정 특성 분석, CPP 결정, 관리 전략
 - 5.3.3.4 공정 특성 분석
 - 5.3.3.5 사업장 특이적 핵심 공정 파라미터의 파악
 - 5.3.3.6 공정 증명/공정 적격성평가
- 5.3.4 라이프사이클 관리
- 5.4 6단계: 검병 및 출하 승인 시험(Inspection and Release Testing)
- 5.5 7단계: 라벨 부착 및 이차 포장(Labeling and Secondary Packaging)
- 5.6 의약품 공정 관리 전략 요약
- 5.7 참고문헌
- 5.8 부록 1: 조제 공정 스케일링 모델 및 실험
 - 5.8.1 차원 분석
 - 5.8.2 스케일업 절차 개요
 - 5.8.3 스케일업: 유사 구조의 탱크 및 혼합기

- 5.8.4 소규모 용기의 성능 특성 분석
- 5.8.5 스케일업 기준
- 5.8.6 500 L 스케일업
- 5.8.7 1500 L 스케일업
- 5.8.8 벌크 약효 성분과 희석액을 혼합하여 벌크 의약품을 생산하는 혼합 단계에 적용
- 5.8.9 결과 요약
- 5.8.10 탱크 기하 구조가 동일하지 않은 경우의 스케일업
- 5.9 부록 2. FTA(Fault Tree Analysis)
 - 5.9.1 결함수 작성
 - 5.9.2 분석
 - 5.9.3 결과
 - 5.9.4 권장 경감 대책
 - 5.9.4.1 공통, 전체 단위 공정 대상
 - 5.9.4.2 약효 성분 준비 및 처리
 - 5.9.4.3 조제
 - 5.9.4.4 제균 여과
 - 5.9.5 충전 및 검병
 - 5.9.6 응집 시험
 - 5.9.7 결론

6. 관리 전략(Control Strategy)

- 6.1 서론
- 6.2 공정 능력
 - 6.2.1 공정 능력 평점 도구: FMEA에 의한 RA
- 6.3 A-Mab 관리 전략
 - 6.3.1 관리 전략 구성 요소
- 6.4 시험 관리 요소 선정의 근거
 - 6.4.1 규격 시험(Specification Tests)
 - 6.4.2 규격 시험의 타당성
 - 6.4.3 공정 시험(In-Process Testing)
 - 6.4.4 IPT(In-Process Testing)의 타당성
 - 6.4.5 공정 모니터 및/또는 동등성 시험 시의 특성 분석 시험
- 6.5 관리 전략 베리피케이션/라이프사이클 관리
- 6.6 관리 전략 사례

- 6.6.1 글리코실화(glycosylation) 관리 전략의 확립
- 6.6.2 응집 수준 관리 전략의 확립
- 6.6.3 HCP 관리 전략의 확립
- 6.6.4 탈아미드화 이소폼 관리 전략의 확립
- 6.6.5 바이러스 클리어런스 관리 전략 확립

7. 규제 측면

- 7.1 COA의 정의와 관리 전략의 개발 및 운영
- 7.2 허가 신청 시에 CPP와 디자인 스페이스 정보의 제출과 규제 측면의 영향
- 7.3 공정 적격성평가와 공정 밸리데이션
- 7.4 리스크 기반 방식과 라이프사이클 관리
 - 7.4.1 디자인 스페이스 안에서의 이동
 - 7.4.2 디자인 스페이스 자체의 변경
 - 7.4.3 리스크 평가와 공정 변경 유형
- 7.5 상세 프로토콜: 부록 1
 - 7.5.1 단백질 A 수지 공급처 변경
 - 7.5.2 음이온 수지를 멤브레인으로 교체
 - 7.5.3 A-Mab 약효 성분 또는 의약품 제조 사업장 변경

8. 용어정의

1. 서론

1.1 배경 및 감사의 글

2008년 8월 Abbott, Amgen, Eli Lilly & Company, Genentech, GlaxoSmithKline, MedImmune, Pfizer의 관련자들이 모여, QbD 원칙에 중점을 두어 ICH Q8(R2), Q9, Q10에 제시된 원칙의 실무 적용 방법을 모색하기로 했다. 생명 공학 제품은 제품 자체와 생물학적 제조 공정 모두가 매우 복잡하여 약효 성분과 의약품의 개발 및 제조에 있어서 독특한 면이 많으므로, QbD 원칙을 이들 제품에 적용하는 방법을 모색하기 위한 이 연구는 매우 중요한 기회였다.

일련의 모임과 규제 기관과의 협의를 거쳐, 하나의 전략이 아니라 발생 가능한 여러 상황을 감안하여, 상기 가이드라인에 제시된 핵심 원칙을 제품 개발 프로그램에 적용하는 방법과 관련된 논의를 촉진하는데 기여할 수 있는 "케이스 스터디(case study)"를 만들기로 했다. 이에 따라 CMC-Biotech Working Group을 구성하고 다음과 같은 목표를 설정했다.

- 업계와 규제 기관 모두의 교육과 학습에 도움이 될 수 있는 포괄적인 생명 공학 "케이스 스터디"를 만든다.
- Q8(R2), Q9, Q10에 기술된 최신 원칙을 주성분과 의약품 모두에 적용하는 방법의 예를 제시한다.
 - '선행 지식(prior knowledge)' 개념과 이를 공정 이해(process understanding)의 증명에 적용하는 방법을 예시한다.
 - 공정 개발 및 상업적 영역 전체에 걸쳐 지속적 개선(continual improvement)을 추구하는 효과적인 기법을 예시한다.
- 현재의 보편적인 방식을 다시 검토하여, 논의를 촉진하고 새로운 개념을 발전시킬 수 있는 방안을 모색한다.
- ICH 가이드라인에 제시된 개념이 업계 전반에 걸쳐 채택되도록 하기 위하여, 이들 최신 개념과 관련된 과학 및 리스크 기반 규제 방법의 개선 방안을 모색한다.

궁극적으로는 2009-2010년 기간과 그 이후에도 업계와 규제 기관 사이의 활발한 논의를 위한 기본 토대가 될 수 있으며 업계에서 실무에 참고할 수 있는 이 문서를 만드는데 참여하신 모든 분들에게 감사를 드린다.

Biotech Working Group에 참여하여 이 "케이스 스터디"를 만드는데 도움을 주신 모든 분들께 감사를 드린다.

Amgen Team: Joseph Phillips (Lead), Lisa Ericson, Chulani Karunatilake, Bob Kuhn, and Anurag Rathore

Abbott Team: Ed Lundell (Lead), Hans-Juergen Krause, Christine Rinn, Michael Siedler, Sonja Simon, Carsten Weber, Brian Withers

Eli Lilly Team: Victor Vinci (Lead), Michael DeFelippis, John R. Dobbins, Matthew Hilton, Bruce Meiklejohn, and Guillermo Miroquesada

Genentech Team: Lynne Krummen (Co-Lead), Ron Taticek (Co-Lead), Sherry Martin-Moe, and Brian Kelley

GSK Team: Ilse Blumentals (Lead), John Erickson, Alan Gardner, Dave Paoella, Premthesh S. Patel, Joseph Rinella, Mary Stawicki, Greg Stockdale

MedImmune Team: Mark Schenerman (Lead), Gail Wasserman, Cindy Oliver, Kripa Ram, Laurie Kelliher, David Robbins, Jen Anderson, Sanjeev Ahuja, Nancy Craighead, Andy Niedzielski, and Orit Scharf.

Pfizer Team: Leslie Bloom (Lead), Amit Banerjee, Carol Kirchhoff, Wendy Lambert, and Satish Singh

또한 분야별로 지도와 조언을 주신 분들께도 감사를 드린다.

- 1) 서론(**Introduction**) – Mark Schenerman
- 2) **CQA** – Mark Schenerman and Ron Taticek
- 3) 관리 전략(**Control Strategy**) – Mike DeFelippis
- 4) 업스트림 공정(**Upstream**) – Ilse Blumentals
- 5) 다운스트림 공정(**Downstream**) – Ed Lundell and John Erickson
- 6) 규제 분야(**Regulatory**) – Leslie Bloom and Lynne Krummen

7) 의약품(Drug Product) – Joseph Phillips

이 "케이스 스터디"를 시작하는데 도움을 주신 Anjali Kataria에게 감사를 드리고 싶다. 이외에도 "케이스 스터디" 문서의 형식을 갖추는데 도움을 주신 MedImmune Scientific Writing Team의 Nancy Craighead, Andy Niedzielski, Orit Scharf에게도 감사를 드린다.

마지막으로 CMC-BWG는 이 문서를 공적 영역의 문서로 해달라고 CASSS와 ISPE에 요청했다. "케이스 스터디"의 진행을 주관하고 이의 활용 및 발전에 도움을 주신 CASSS와 ISPE에도 감사를 드린다.

주관(The Facilitator Team): John Berridge, Ken Seamon, and Sam Venugopal

1.2 "케이스 스터디" 개요 및 목표

이 케이스 스터디의 목적은 QbD 제품 개발 방법의 예를 제시하는데 있다.

QbD 방식의 제품 개발은 다음 요소를 추가적으로 포함한다.

- 다음을 포함하여 조성 및 제조 공정의 체계적 평가와 이해, 정교화
 - ▽ 예를 들어 선행 지식, 실험, RA(risk assessment)를 통해 제품 CQA에 영향을 줄 수 있는 물품 특성 요소(material attributes)와 공정 파라미터(process parameters) 파악
 - ▽ 물품 특성 요소 및 공정 파라미터를 제품 CQA와 연계시키는 기능적 관계 파악
- 제품 및 공정 이해와 품질 리스크 관리를 결합시켜, 예를 들어 디자인 스페이스(design space) 및/또는 RTR(real-time release) 테스트 방안을 포함하는 적절한 관리 전략 확립

(출처: ICH Q8(R2))

A-Mab 제품 개발 과정이 그림 1.1에 정리되어 있다. 분자의 디자인에서 시작하여 궁극적으로는 상업적 제조에 적용할 최종 공정 및 관리 전략까지 전반적인 개발 과정과 활동을 보여 준다.

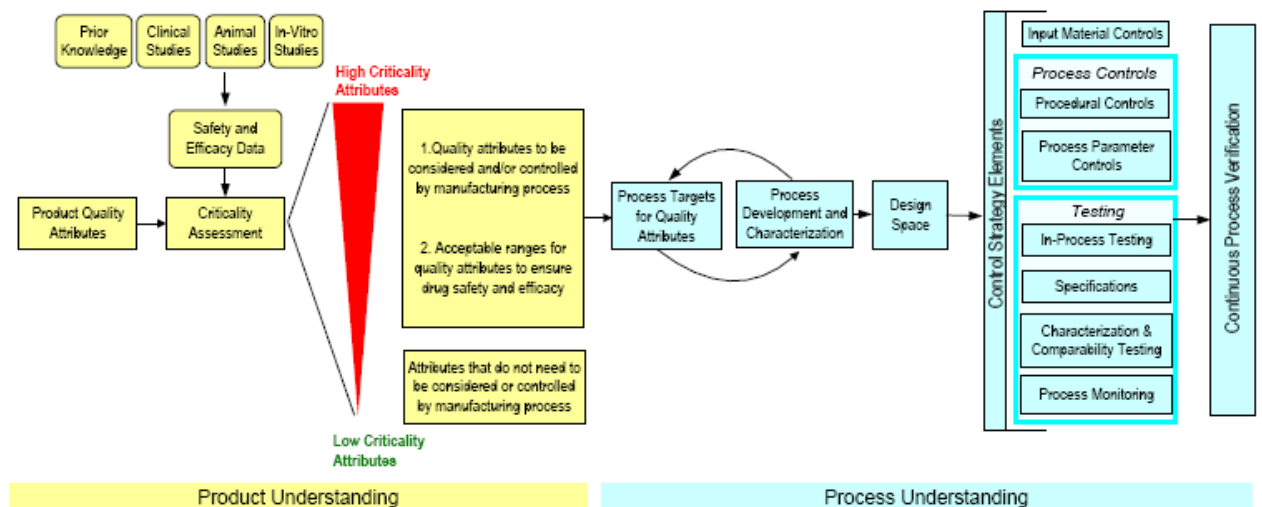


그림 1.1 제품 개발 프로세스 개요

의약품의 바람직한 임상적 효과와 연관이 있는 관련 제품 품질 특성 모두를 파악할 수 있는 효과적이고 포괄적인 방법을 구비하는 것이 QbD 전략의 기본 요소이자 토대이다. 이 "케이스 스터디"에서는 제품 이해를 바탕으로 제품의 CQA와 TPP(Target Product Profile)를 연계시키는 방법의 예를 제시한다.

CQA(Critical Quality Attribute)

원하는 제품 품질을 보장하기 위하여 적절한 한도, 범위, 또는 분포 이내에 있어야 하는, 물리적, 화학적, 생물학적 또는 미생물학적 특징이나 특성.

품질: 약효 성분이나 의약품의 예정 용도 적합성. 확인, 함량, 순도 등의 특성 요소가 이에 포함된다(ICH Q6A).

출처: ICH Q8(R2)

생물학적 고분자의 CQA 파악과 관련된 문제점을 살펴본다. 임상 실험 결과와 해당 분자 및 질병의 생물학적 정보, 유사 클래스 분자와 동물 실험, 체외 실험을 통해 확보한 선행 지식을 바탕으로 RA를 실시하여 품질 특성 요소의 순위를 매기는 방법을, 일련의 예를 통해 설명한다.

리스크(Risk)

리스크는 심각도(결과)와 확률(잘못될 가능성)의 곱이다.

무엇이 잘못될 수 있는가(특성 요소)?

그에 따른 결과는(심각도)?

잘못될 가능성은(확률)?

출처: ICH Q9

이 활동을 통해 얻는 결과물은 품질 특성 요소를 이분법 방식으로 "중요"와 "비중요"로 나눈 것이 아니다. 그보다는 품질 특성 요소의 분류와 관련하여 불확실한 부분이 있다는 현실과 고분자의 구조-기능 관계의 복잡성을 보다 정확히 반영하여, "중요도 연속체(Continuum of Criticality)" 형식의 결과물을 얻게 된다. 이를 바탕으로 제조 공정에서 모니터하고 관리해야 하는 품질 특성 요소 세트를 파악한다. 또한 바람직한 제품 품질을 확보하기 위한, 품질 특성 요소 각각의 목표 범위 선정에 관한 근거를 확보할 수 있다.

이 품질 목표는 공정 개발 활동의 토대 역할을 하며, 공정 단계, 물품 특성 요소, 설비 디자인 및 제조 공정 관리 방법을 정하는데 기준이 된다. 약효 성분 및/또는 의약품 CQA에 영향을 줄 가능성이 큰 공정 파라미터와 물품 특성 요소를 파악하기 위하여, 개발 라이프사이클 전체에 걸쳐 RA를 반복적으로 수행한다(그림 1.2).

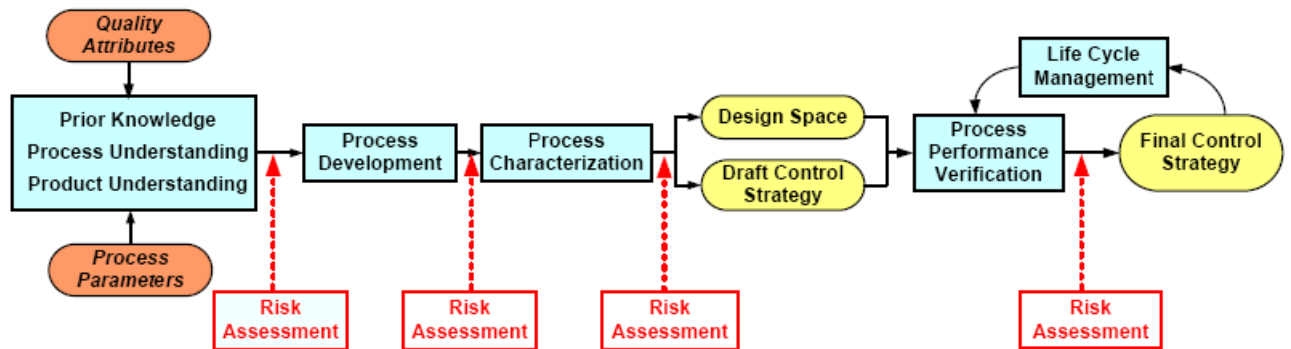


그림 1.2 A-Mab 개발 라이프사이클과 반복적인 RA(Risk Assessment)

초기 RA(risk assessment)에서는 선행 지식과 앞서의 개발 경험을 바탕으로, 공정 특성 분석 연구 시에 고려해야 할 파라미터와 특성 요소를 파악한다. 다변량(DOE) 및 단변량 방식을 조합하여, 공정 반응을 매핑하고 파라미터 사이의 상호 작용을 파악하며 허용 범위를 규정한다. 이를 통해 공정 이해도가 높아지며, 이는 이후 단계의 RA에서 예정 디자인 스페이스와 관리 전략의 토대가 되는 CPP를 최종적으로 선정하는데 기여한다.

CPP(Critical Process Parameter)

변동이 발생하는 경우에 핵심 품질 특성(CQA)에 영향을 줄 수 있으므로, 바람직한 품질을 확보하기 위하여 모니터 또는 관리해야 하는 공정 파라미터.

이 케이스 스터디에서는 리스크를 바탕으로 CPP를 다음과 같이 나눈다.

WC-CPP(Well Controlled-Critical Process Parameter): 디자인 스페이스를 벗어날 리스크가 적은 파라미터.

CPP(Critical Process Parameter): 디자인 스페이스를 벗어날 리스크가 큰 파라미터.

이때 설비 디자인 관련 사항, 공정 관리 능력과 복잡성, 디자인 스페이스의 규모와 신뢰성,

파라미터 이상 상황의 감지/측정 능력 등을 포함하여, 여러 요소의 조합을 바탕으로 RA(risk assessment)를 실시한다.

이 문서에서 디자인 스페이스의 설정 방법에 관한 예를 다양하게 제시한다. 모든 디자인 스페이스는 CPP(또는 WC-CPP)와 CQA 사이의 다변량 상호작용에 해당된다.

전반적인 관리 전략은 단위 공정의 디자인 스페이스를 바탕으로 하며, 모든 제품 품질 목표의 충족을 높은 수준으로 보증할 수 있는 과학/리스크 기반 방법으로 선정한다. 이를 위하여 합리적인 테스트 전략과 공정 관리 및 절차적 관리 대책을 포함하는 여러 관리 요소의 조합을 바탕으로, 각각의 품질 특성 요소마다 관리 전략을 수립한다. 그러므로 개별 관리 전략의 합이 전체 공정 관리 전략에 해당된다.

지속적인 공정 베리피케이션을 통해, 제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 제품 품질을 보증한다.

1.3 케이스 스터디의 구성

이 케이스 스터디는 단클론 항체의 개발 과정에서 일반적으로 수행하는 일련의 활동에 해당되는 여러 섹션으로 구성된다. 각각의 섹션마다 청색 텍스트나 박스로 주요 사항을 강조하여 정리한다.

2장: CQA(CRITICAL QUALITY ATTRIBUTES)

목표 제품 프로파일을 바탕으로 항체 제품의 바람직한 품질 특성 요소와 그의 성능 특성 요소를 파악하면서 제품 개발이 시작된다. 임상적 안전성과 유효성을 최대화하고 바람직한 프로파일을 달성할 수 있게 분자를 설계한다. 목표 제품 프로파일을 바탕으로 일차 CQA 리스트를 정하고, 관련 관리 도구도 고려한 새로운 스프레드시트 도구를 활용하여 중요도에 따라 순위를 정했다. 새로운 평가 도구를 활용하여 특정 특성 요소의 중요도를 평가했으며, 이 부분을 자세히 설명한다. 유사 분자와 관련된 선행 지식과 경험을 포함하여, 체외 실험 데이터, 비임상 데이터, 임상 데이터 등 다양한 데이터를 활용하여 특정 품질 특성 요소의 중요도 평가 방법을 보여 준다. 이 케이스 스터디에서는 4개 품질 특성 요소를 자세히 살펴보고, 이를 중심으로 디자인 스페이스를 규정하고 구체적인 관리 전략을 수립한다.

3장 & 4장: 업스트림/다운스트림 공정

리스크 기반 방식을 적용하여 제조 공정 단계 각각을 평가해, 공정 성능과 제품 품질에

리스크가 될 수 있는 공정 파라미터와 특성 요소를 파악한다. RA(risk assessment) 도구는 ICH Q9 가이드라인과 ICH가 발행한 관련 자료에 기술되어 있으므로, 여기서는 자세히 설명하지 않는다. 다른 mAb 개발 경험과 플랫폼 프로세스의 활용을 통해 얻은 선행 지식이 일차 RA의 기반이 된다. 이후의 RA는 A-Mab 개발 라이프사이클 동안 축적한 지식을 활용하여 진행한다.

그림 1.2에 나타난 바와 같이, A-Mab 개발 도중에 여러 차례에 걸쳐 RA를 실시하여 공정 특성 분석과 최적화 실험의 방향을 정한다. 이들 연구는 상업적 규모의 제조 공정을 대표하며 그때의 공정 성능을 예측할 수 있는 것으로 증명된 스케일다운 모델을 이용하여 실시했다. DoE 실험을 통해 투입 공정 파라미터와 산출물 품질 특성 요소 사이의 관계를 이해할 수 있었다. 이외에도 임상 제조 경험은 여러 제조 규모에서 공정 성능과 공정 관리에 대한 이해를 높이는데 기여했다.

단위 공정별 공정 파라미터 특성 분석을 업스트림 및 다운스트림 공정 관련 섹션에서 자세히 설명한다. 제품 품질과 연계된 공정 파라미터만을 활용하여 디자인 스페이스 범위를 규정했다.

5장: 의약품

5장에서는 조성 디자인, 조제, 여과, 충전 단계를 설명하며, 여기서도 일부 CQA 항목에 중점을 둔다. 의약품은 접근 방식이 약간 다르다. 단클론 항체 제품의 조성 및 제조 공정에 관한 선행 지식이 풍부하므로, 이 제품과 공정이 기본적으로 플랫폼 공정이라고 생각할 수 있다. RA(risk assessment)와 목표를 정확히 잡은 실험을 통해, 다른 제품을 상대로 개발된 디자인 스페이스와 검증된 허용 범위를 재활용할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 또한 무차원 분석(dimensionless analysis)을 통해 스케일 독립성(scale independence)이 있음을 보여 준다.

이외에도 FTA(Fault Tree Analysis)의 예를 포함시켜, 이 기법이 QbD 원칙을 뒷받침하는데 유용함을 증명한다.

6장: 관리 전략

CPP와 WC-CPP의 관리에 중점을 둔다. 제품 품질을 보증하기 위해서는 이 둘이 디자인 스페이스 안에서 유지되어야 하기 때문이다. 정규 제조 시에는 공정을 관리 스페이스(control space) 안에서 운영한다.

관리 스페이스(Control Space)

디자인 스페이스 가운데 정규 제조 시의 공정 한도 기준(공정 파라미터와 투입물 변수에 대해 설정)에 해당되는 지역. 관리 스페이스는 다차원적 스페이스이거나 단일 변량 공정 범위의 조합일 수 있다.

다양한 메커니즘을 활용하여 4개 주요 품질 특성 요소(glycosylation, deamidation, host cell proteins, aggregation)를 중심으로 관리 대책을 구축하고 관리 상태를 증명하는 관리 전략을 살펴본다. 공정 의존성과 중요도가 서로 다른 특성 요소에 서로 다른 종류의 관리 전략을 적용하는 방법을 설명한다.

7장 7: 규제 관련 의미

케이스 스터디에 기술된 접근 방식이 규제 기관의 규제 방법과 관련된 의미를 살펴본다. ICH Q8(R2)은 보다 유연한 규제 방법을 추구할 기회를 설명하고 있으며, ICH Q10은 과학/리스크 기반 규제 방법의 기회가 많이 있음을 제시하고 있다. 제품 및 공정 이해 강화를 토대로, 라이프사이클 관리를 위한 프로세스와 개선 방향을 제안한다.

부록 1: 용어 정의

이 케이스 스터디 전체에 걸쳐 주요 용어와 개념을 박스 형식으로 강조하여 정리한다. 또한 이 문서의 마지막에 각종 용어의 의미를 정리해 놓았다.

주

이 문서를 반드시 순서대로 읽어야 하는 것은 아니지만, 정보를 반복하지 않도록 노력했기 때문에 그렇게 하는 편이 도움이 되리라 생각한다. 또한 특정 주제(예, 무차원 분석, 엔지니어링 모델)에 관심이 있는 사람을 위하여 여러 가지 데이터와 정보가 있는 섹션을 표시해 놓았다. 이들 섹션에 제시된 주장과 결론을 수용한다면, 모든 것을 자세히 읽을 필요는 없다.

주의

이 문서에 기술된 사항은 규제 기관에 제출하는 문서의 모델을 제시하기 위한 것이 아님을 강조하고자 한다.

목표	
<u>다음은 이 케이스 스터디의 목표이다.</u>	<u>다음은 이 케이스 스터디의 목표가 아니다.</u>
QbD 원칙의 적용 방법을 명확히 제시한다.	반드시 따라야 하는 방법을 제시한다.
시판되고 있거나 연구 단계인 단클론 항체에 관한 모든 지식 기반을 최대한 활용한다.	전통적인 방법을 따른다.
약효 성분과 의약품을 대상으로 적용 사례를 보여 준다.	가능한 모든 단위 공정을 대상으로 한다.
실제 데이터에 근거하여 예를 제시한다.	모든 품질 특성 요소나 공정 파라미터를 다룬다.
과학/리스크 기반 방법을 제시한다.	규제 기관 제출 서류 모델을 제시한다.
QbD 추진 방법이 다양함을 보여 준다.	표준을 제시한다.

이 케이스 스터디가 많은 사람의 기대에 부응하며, 토론과 논의, 학습을 자극하는 촉매제 역할을 하기를 기대한다.

총 323페이지입니다.

파일 (**Printable PDF**) 구입을 원하시는 분은 gmpeye@hanmail.net으로 연락 주시기 바랍니다.