

A-VAX: Applying Quality by Design to Vaccines

CMC-Vaccines Working Group

May 2012



CMC-Vaccine Working Group Quality by Design Case Study: A-VAX: Applying Quality by Design to Vaccines

머리글

이번 A-VAX 사례 연구에 많은 분이 참여했으며, 5개 참가 업체 (GlaxosmithKline, MedImmune, Merck, Pfizer, Sanofi Pasteur)의 적극적인 협조가 없었다면 불가능했을 것이다.

이번 사례 연구의 진행을 맡은 Pricewaterhouse Coopers는 이번 연구에 참여하신 모든 분의 열정과 헌신에 감사를 드린다.

GSK		MedImmune	Merck	Pfizer	Sanofi Pasteur	PwC
Annick Vandercammen	Nancy Cauwenberghs	Bob Ferris	Beth Junker	Amit Banerjee	Carole Ghiglieri	Phil Gomez
Cecile Ponsar	Ouzama Nicholson	Harry Yang	Dave Maraldo	Basav Ghosh	Christian Klock	Sam Venugopal
Roland Mainil	Sandrine Dessoy	John Finkbohner	Dicky Abraham	Greg Steeno	Dave Jaipersad	Sujeet Deshpande
Catherine Vigano-Wolff	Tim Schofield	Jonathan Liu	Jeff Blue	Lakshmi Khandke	Earl Zablackis	Tim Durst
Jean-Francois Chaubard	Vivian La Bras	Mark Schenerman	Jim Warren	Leslie Bloom	Guillermo Albanesi	
David Le-Tallec		Mark Thompson	Joseph Schaller	Lynn Phelan	Pierre Chouvenc	
Gabriel Caliaro		Michael Washabaugh	Mark Mikola	Mark Ruppen	Randy Halstead	
Benoit Champluvier		Ranjit Deshmukh	Mary Retzlaff	Paul Rohlfing	Regis Gervier	
Linda Kramer			Mike Kosinski	Robert Repetto	Velupillai Puvanesarajah	
Marie-Helen Parker			Nilesh Mehta	Roberto Rodriguez	Victor Awafo	
Michael Schwartz			Rachel Thornton	Sandeep Nema		
			Robert Sitrin			
			Tara Lorenz			

목차

1. 서론: CMC-백신 실무 그룹(CMC-VWG) QbD 사례 연구
 - 1.1 배경
 - 1.2 개발 전략의 차이
 - 1.3 사례 연구의 목적
 - 1.4 예상 혜택
 - 1.5 발행 및 교육 목적의 사용
 - 1.6 사례 연구의 중점 사항과 구조
 - 1.7 섹션 요약
 - 1.7.1 TPP(Target Product Profile), CQA(Critical Quality Attributes), 제품 RA(Risk Assessment)
 - 1.7.2 공정 개발 섹션(업스트림, 다운스트림, 완제의약품)
 - 1.7.3 관리 전략
 - 1.7.4 규제 섹션
 - 1.7.5 구축 섹션
2. TPP(Target Product Profile), CQ(Critical Quality Attributes), 제품 RA(Risk Assessment)
 - 2.1 요약
 - 2.2 과학적 근거와 질병 개요
 - 2.3 생물학적 표적과 질병 발생에 있어서 생물학적 표적의 역할
 - 2.4 임상 시험 현황
 - 2.5 A-VAX의 중요 분자적 특성
 - 2.6 제품 RA(Risk Assessment) 도구와 잠재 CQA(Critical Quality Attributes)
 - 2.7 주의 사항 및 한계
3. 관리 전략 섹션
 - 3.1 서론
 - 3.1.1 용어정의
 - 3.1.2 라이프사이클 방식의 CQA 파악과 관리
 - 3.1.3 QA(Quality Attribute)의 규격과 관리 기준
 - 3.2 CPP 파악과 디자인 스페이스 규정을 위한 프레임워크
 - 3.3 제조 관리 전략
 - 3.3.1 A-VAX 공정 관리

- 4. 업스트림(다당류) 섹션
 - 4.1 요약
 - 4.2 각 공정 단계 개요
 - 4.2.1 세포 बैं크(Cell Bank)
 - 4.2.2 배지(Media)
 - 4.2.3 셰이크 플라스크(Shake Flask): 1단계
 - 4.2.4 셰이크 플라스크(Shake Flask): 2단계
 - 4.2.5 50 L 시드 배양(Seed Fermentation)
 - 4.2.6 1,000 L 생산 발효(Production Fermentation)
 - 4.2.7 불활화(Inactivation)
 - 4.2.8 공정 흐름도
 - 4.2.9 선행 지식
 - 4.3 공정 RA(Risk Assessment)
 - 4.3.1 공정 분석(Ishikawa Diagram)
 - 4.3.2 생산 발효/불활화 공정 단계를 QbD 분석 대상으로 선택한 이유
 - 4.4 DOE(Design of Experiment)
 - 4.4.1 반복 단위의 반응 표면 및 분산 분석
 - 4.4.2 다당류 수율의 반응 그래프
 - 4.4.3 세포 용해 반응 표면도
 - 4.5 CPP(Critical Process Parameter)의 선정
 - 4.6 CPP 범위 확립을 위한 OFAT 실험
 - 4.7 RM2 로트간 변동성 조사
 - 4.8 FMEA(Failure Modes and Effects Analysis)
 - 4.8.1 FMEA 방법
 - 4.9 공정 이해에 근거한 지속적 개선
- 5. 업스트림(VLP) 섹션
 - 5.1 요약
 - 5.2 공정 설명
 - 5.2.1 각 공정 단계 개요
 - 5.2.2 선행 지식
 - 5.2.3 QbD 조사 대상으로 일차 회수 단계를 선택한 이유
 - 5.2.4 VLP 일차 회수 단계 공정 흐름도
 - 5.3 공정 RA(Risk Assessment)

- 5.3.1 C&E(Cause and Effect) 매트릭스를 이용한 RA
 - 5.4 고 리스크 공정 파라미터/MA(Material Attributes)
 - 5.4.1 DOE 대상 파라미터 선정(일차 회수 단계)
 - 5.5 DOE #1: 부분 요인 디자인(스케일다운 모델 - 2 L 발효기)
 - 5.5.1 부분 요인 디자인 분석
 - 5.6 DOE #2: 관리/제조 스페이스 설정을 위한 CCD(Central Composite Design)(스케일다운 모델 - 2 L 발효기)
 - 5.6.1 CCD 분석
 - 5.7 최대 단백질 함량 확보를 위한 조건
 - 5.8 VLP 일차 회수 단계의 디자인 스페이스
 - 5.9 디자인 스페이스 조사
 - 5.10 E. coli VLP - 일차 회수 단계의 중요도 요약
 - 5.11 DOE #3: 관리 스페이스의 목표 조건에서 모델 베리피케이션(실제 규모 모델, 예: 20 L 발효기)
 - 5.11.1 완전 요인 디자인 분석
 - 5.12 밸리데이션 이후 활동
6. 다운스트림 섹션
- 6.1 요약
 - 6.1.1 다운스트림 섹션의 주요 사항
 - 6.1.2 백신 다운스트림 공정의 QbD 요소
 - 6.2 다당류 공정
 - 6.2.1 공정 개요
 - 6.2.2 단위 공정 선정: 효소 추출
 - 6.3 다당류 추출 단계의 초기 공정 개발
 - 6.3.1 선행 지식
 - 6.3.2 초기 공정 개발
 - 6.4 다당류 추출 초기 공정 RA(Risk Assessment)
 - 6.5 후기 단계 RA(Risk Assessment)
 - 6.6 다당류 추출 공정 디자인 스페이스
 - 6.6.1 개요
 - 6.6.2 실험 디자인
 - 6.6.3 최적화 및 기준 조건 결정
 - 6.6.4 디자인 스페이스 결정
 - 6.6.5 단일 변량 실험

- 6.7 다당류 추출 공정 스케일업
- 6.8 다당류 추출 공정의 허가 이후 변경
- 6.9 VLP(Virus-Like Particle) 동결 공정
 - 6.9.1 공정 개요
 - 6.9.2 단위 공정 선정
- 6.10 VLP 동결 단계 초기 공정 개발
- 6.11 VLP 동결 공정 RA(Risk Assessment)
- 6.12 VLP 동결 디자인 스페이스
- 6.13 Ps-VLP 결합 공정
- 6.14 Ps-VLP 결합 초기 공정 개발
 - 6.14.1 선행 지식
 - 6.14.2 활성화
 - 6.14.3 결합
- 6.15 Ps-VLP 결합 공정 초기 RA(Risk Assessment)
- 6.16 Ps-VLP 결합 후기 단계 RA(Risk Assessment)
- 6.17 Ps-VLP 결합 공정 디자인 스페이스
 - 6.17.1 목적
 - 6.17.2 활성화 단계
 - 6.17.3 결합 단계
- 6.18 Ps-VLP 결합 공정 스케일업
 - 6.18.1 혼합에 대한 활성화/결합의 민감성
 - 6.18.2 스케일 의존적 이슈
 - 6.18.3 공정 모델
- 6.19 허가 이후 Ps-VLP 결합 공정 변경
 - 6.19.1 변경의 이유
 - 6.19.2 방법

- 7. 완제의약품 섹션
 - 7.1 목표 제품 프로파일(Target Product Profile)
 - 7.2 완제의약품 CPA(Critical Product Attributes)
 - 7.3 초기 조성 및 공정 개발
 - 7.3.1 조제 공정 개발
 - 7.3.2 동결 건조 공정 개발
 - 7.3.3 면역 보조제 개발
 - 7.4 일차 RA(Risk Assessment): C&E(Cause and Effect)

- 7.5 디자인 스페이스 개발
 - 7.5.1 선행 지식의 활용: 조사가 필요하지 않은 파라미터
 - 7.5.2 조성 실험 및 DOE
- 7.6 투여 방법과 안정성
- 7.7 동결 건조 공정 개발 및 DOE
 - 7.7.1 면역 보조제 멸균 공정 개발
 - 7.7.2 알루미늄 멸균 DOE
- 7.8 스케일업 RA(Risk Assessment): FMEA 분석
 - 7.8.1 FMEA(Failure Modes and Effect Analysis)
- 7.9 스케일업 시 고려 사항과 제조소 이전
 - 7.9.1 조성 스케일업 관련 고려 사항
 - 7.9.2 동결 건조 공정 스케일업 관련 고려 사항
 - 7.9.3 파일럿 스케일에서 상업적 스케일로 동결 건조 공정 스케일업과 이전
 - 7.9.4 면역 보조제 공정 스케일업 관련 고려 사항
 - 7.9.5 DOE 범위
 - 7.9.6 DOE를 통해 구한 최적 속도의 외삽
 - 7.9.7 면역 보조제 스케일업 이전:
- 7.10 관리 전략
 - 7.10.1 파라미터 중요도 평가
- 7.11 DP 동결 건조 공정 제조소 변경 시의 동등성 프로토콜
 - 7.11.1 서론
 - 7.11.2 변경 사항
 - 7.11.3 동등성의 증명
 - 7.11.4 규제 기관 보고 카테고리(안)
 - 7.11.5 장기 프로토콜 유지 관리
- 8. 규제 섹션
 - 8.1 백신 라이프사이클 변경 평가
 - 8.1.1 개발 단계의 변경
 - 8.1.2 승인 이후 변경(Post-Approval Change)
 - 8.2 전통적 내용과 QbD 정보를 모두 포함하는(하이브리드 형식) 규제 기관 제출 문서
 - 8.3 규제 기관 제출 문서에 기술하는 QbD 정보에 관한 가이드라인
 - 8.3.1 선행 지식의 활용

- 8.3.2 디자인 스페이스
- 8.3.3 관리 전략
- 8.3.4 공정 밸리데이션
- 8.4 규제/품질 감독
- 8.5 강화/QbD 허가 신청 절차
 - 8.5.1 보다 강력한 관리 전략과 지속적 개선을 뒷받침하는 QbD
 - 8.5.2 규제 유연성 범위와 승인 이후 변경 관리 계획
- 8.6 EU의 강화 QbD 제품 규제 프레임워크
- 8.7 EU의 규제 유연성 적용 범위
- 8.8 최종 제품 시험 감소
 - 8.8.1 CMP 구축 관련 유연성
- 8.9 미국의 QbD 규제 제도
 - 8.9.1 허가/시판 제품
- 8.10 지속적 개선의 추진 방법(미국)
 - 8.10.1 반복적 변경의 관리
 - 8.10.2 보충 문서 보고 카테고리
 - 8.10.3 CP 내용의 변형/업데이트
 - 8.10.4 로트 출하 승인 시험 감축
- 8.11 QbD 원칙의 백신 제품 적용에 있어서 미래의 과제
 - 8.11.1 이차 또는 적응성 허용 기준
- 9. 구축 섹션
 - 9.1 요약
 - 9.2 구축 섹션 개요
 - 9.3 강화 방식의 중요 이해 관계자
 - 9.4 강화 방식 추진 범위와 파급 영향
 - 9.5 비즈니스 케이스: 환자
 - 9.6 비즈니스 케이스: 제조업체
 - 9.7 비즈니스 케이스: 규제 기관
 - 9.8 강화 방식 구축 관련 비즈니스 케이스
 - 9.9 비즈니스 케이스 맞춤화 프레임워크
 - 9.10 참고 문헌
- 10. QbD 방식의 생백신 개발(업스트림 - LAIV)
 - 10.1 서론 - 바이러스 기반 백신 제품

- 10.2 요약
- 10.3 공정 개요(2상 공정)
- 10.4 단위 공정 선정
 - 10.4.1 CQA와 KPA의 파악
 - 10.4.2 단위 공정 선정
- 10.5 선행 지식 파악(2상 종료 이전까지 업무 성과와 다른 공정)
- 10.6 2상 말기의 공정 RA(Risk Assessment)
 - 10.6.1 고 리스크 공정 파라미터 파악(2상 200 L 스케일)
 - 10.6.2 3상 스케일업 리스크 파악
- 10.7 스케일업과 스케일다운 모델
 - 10.7.1 혼합의 스케일업
 - 10.7.2 스케일다운 모델
- 10.8 3상 공정 최적화 전략
 - 10.8.1 OFAT 분석
 - 10.8.2 DOE 분석
 - 10.8.3 3상 공정 밸리데이션(최종 제조 스케일)
 - 10.8.4 2상 공정과 3상 공정(최종 스케일) 비교
- 10.9 디자인 스페이스와 관리 스페이스
 - 10.9.1 CPP(Critical Process Parameters)
 - 10.9.2 예측 모델
 - 10.9.3 최적 공정 - 만족도 함수(Desirability Function)
 - 10.9.4 디자인 스페이스
 - 10.9.5 관리 스페이스
 - 10.9.6 공정 파라미터의 카테고리 분류

1. 서론: CMC-백신 실무 그룹(CMC-VWG) QbD 사례 연구

1.1 배경

QbD(Quality by Design) 원칙을 적용하여 단일 클론 항체 제품을 개발하고 제조하는 방법을 실제 사례와 함께 설명하는 A-Mab 사례 문서가 2009년에 발표되었다(http://www.casss.org/associations/9165/files/Case_Study_Press_Release.pdf, http://www.ispe.org/index.php/ci_id/20555/la_id/1.htm). 이후 백신 제품을 대상으로 이와 유사한 사례 연구를 하자는 제안이 있었다. 단일 클론 항체와 백신 제품의 개발 전략이 다르므로, 백신 제품을 대상으로 새로운 사례 연구를 추진할 필요가 있다는 결론에 이르렀다.

2010년 초에 업계와 규제 기관은 백신 제품 사례 연구의 타당성을 협의했다. 이 협의 결과에 따라, 컨설팅 업체(PRTM, 현재의 Pricewaterhouse Coopers)가 타당성 평가를 실시했다.

이후 5개 업체(GSK, MedImmune, Merck, Pfizer, Sanofi Pasteur)가 VWG(Vaccine Working Group)에 참여했다. VWG의 목적은 QbD 원칙을 백신 개발과 제조에 적용할 수 있는지, 적용할 수 있다면 어떻게 할지, 함께 연구하는 것이었다.

1.2 개발 전략의 차이

백신 사례 연구에서 강조하는 QbD 원칙은 기본적으로 A-Mab 사례와 동일하지만, QbD 원칙을 백신 제품에 적용하는데 있어서 다른 부분에 중점을 두어 살펴본다면, QbD 기법의 실무 적용 방법을 이해하고 발전시키는데 도움이 될 것이다.

A-Mab 사례 연구와 백신 사례 연구의 차이점 가운데 하나는, 플랫폼 기술(CHO(Chinese Hamster Ovary) 세포를 교반식 탱크에서 배양하고 칼럼 정제 공정을 거쳐 단일 클론 항체 생산)이 아닌, 비-플랫폼(non-platform) 제품/공정(백신 제품의 일반적인 특성)에 QbD 원칙을 적용한다는 점이다. 품질 특성 요소의 임상적 연관성을 바탕으로 규격을 설정하고 역가 시험법을 개발하기가 어렵다는 점을 고려하면, 다변량 디자인 스페이스(multivariate design space)를 규정하고 관련 공정/제품 이해를 확보할 수 있는 능력이 특히 중요하다고 볼 수 있다.

백신 사례 연구의 또 다른 차이점은, 대다수 백신을 건강한 사람에게 예방 목적으로

투여한다는 사실과 관련이 있다. 지속적인 약물 감시(pharmacovigilance) 결과, 그리고 QbD가 제조업체의 품질 경영 시스템을 개선하고 규제 기관의 감독 수준을 완화시키는데 기여할지 여부(예, 규제 기관의 로트 출하 승인 제도)도 중요한 논의 사항이다. 복잡한 원료로 고품질의 백신 제품을 일관되게 확보할 필요가 있으며, 그에 따라 원료 특성 요소 파악, 리스크 분석, 관리 전략 수립이 더욱 강조된다. 또한 중요 가이드 문서의 발행 시점도 차이가 나는데, 예를 들어 A-Mab 사례 연구 당시에는 ICH Q11과 FDA의 PV(Process Validation) 문서가 공식적으로 발표되지 않았었다.

개발 및 제조 전략에 영향을 주는 단일 클론 항체와 백신의 주요 차이점은 다음과 같다.

단일 클론 항체	백신	의미
특성 분석이 잘 되어 있는 경우가 많다.	특성 분석이 어려운 경우가 많다.	분석에 의한 동등성 평가가 쉽지 않다. 공정 도중에 제품 품질을 모니터링하기가 쉽지 않다.
임상적 성능의 대체 바이오마커나 작용 기작과 명확하게 연계시킬 수 있다.	임상적 역가 대체 방법을 확립하기 어렵다.	허가 이후 공정 개선이 어렵다.
공정과 제품의 일관성	제품/공정이 훨씬 복잡하고 예측성이 떨어진다.	제품/공정 라이프사이클 동안 변동성이 크다.
치료 환자 집단	예방 환자 집단	품질 보증의 기본 원칙: "공정이 곧 제품이다."
공정 이해가 충분하다. 시험 방법의 검출 능력도 우수하다.	공정 이해가 충분하지 않다. 특성 요소의 변화를 찾아내기 어렵다.	경험적 공정 모델에 의거한 파라미터와 품질 특성 요소의 연계 제조 변경의 보다 엄격한 규제

단일 클론 항체와 백신 제품의 이러한 차이 때문에 개발 전략도 달라질 수밖에 없다. 이 사례 연구의 목적은 이와 같은 차이에 중점을 두어, QbD 원칙을 백신 제품 개발에 적용하는 방법을 보여 주는데 있다.

1.3 사례 연구의 목적

이번 사례 연구의 목적은 QbD 원칙의 실무 적용 방법을 제시하고, 다음 사항에 대한

논의를 촉진하는데 있다.

- 공중 보건 기준을 충족하는 견고한 백신 제조 공정을 개발하기 위해 QbD 원칙을 적용하는 방법
 - 리스크 기반 백신 개발 방법
 - 공정과 제품 이해를 확보하는 과학적인 방법
 - 지속적 개선
 - 공정 관리와 분석 관리를 통합한 백신 제조
- 백신 제품 개발의 논리적 토대를 강화하고 규제 기관 제출 문서의 투명성을 향상시키는 방법
- 안전하고 유효한 백신 제품을 더 빨리 출시하기 위한 기법의 문서화 방법
- 효율적인 심사: PAS(post-approval supplement) 건수 감소
- 개발 과정과 전체 제품 품질 시스템에 QbD를 적용하는 방법에 대한 실제 사례 제공
- ICH Q8, Q9, Q10, Q11 추진을 위한 도구, 프레임워크 등의 개발
- 사례 연구에서 예시한 전략과 주요 혜택의 연계

QbD 원칙을 백신 제품에 적용하는데 있어서 중요한 부분을 이 사례 연구에서 살펴본다. 이 문서에 기술된 아이디어와 개념은 하나의 예이며, 다른 방식을 채택할 수도 있다. 또한 백신 제품에 QbD 원칙을 효과적으로 적용하기 위해서는, 제조 품질 시스템과 규제 제도의 실질적인 변화가 필요할 것이다.

1.4 예상 혜택

QbD 원칙과 기본 개념, 그리고 QbD 원칙을 바탕으로 한 백신 제품 개발 방법을 이해하는데 이 사례 연구가 도움이 되기를 바란다. 이 문서는 QbD 개념을 업계와 규제 기관의 실무에 적용하는데 기여할 것이라 생각한다. 또한 QbD 원칙을 적용하려면 백신 제품 개발에 관한 종래의 사고를 바꿔야 할 것이다.

QbD 원칙에 의거한 개발 방법은 비즈니스 측면과 규제 측면에서 다음과 같은 여러 가지 가치를 창출하는데 기여할 것이다.

- 제품과 공정에 대한 이해 향상: 여러 가지 도구와 방법을 활용하여 제품과 공정에 대한 이해 구축
- 견고하고 일관성을 갖춘 공정 확보: 공정 변경의 파급 영향에 대한 명확한 이해
- 더욱 신속한 개발과 규제 기관 심사

- 비용-혜택 분석 프레임워크

QbD 방식은 제품/공정 이해를 체계적으로 축적하는데 기여하며, 이러한 이해는 백신 제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 매우 중요하다.

1.5 발행 및 교육 목적의 사용

QbD 기법에 관한 추가적인 논의를 촉진하기 위하여 이 사례 연구 문서를 발행하며, PDA(Parenteral Drug Association)(<http://www.pda.org/>)를 통해 공개한다. 이 문서는 새로운 규제 기준을 제시하는 것이 아니며, 규제 기관 제출 문서에 관한 새로운 기준도 아니다. 하지만 ICH 가이드라인과 다른 각종 가이드 문서의 원칙과 개념에 맞춰 이 문서를 만들었다. 업체마다 원칙의 이해와 적용 방식이 다를 수 있다. 또한 상황에 따라 적용 범위와 적용 가능성도 다를 것이다.

이 사례 연구 문서는 여러 가지 주제로 구성되었다. 기본적으로 업무 분야별 경계를 허물고 다양한 상황을 살펴보겠다는 목표로 사례 연구를 진행했으며, 일정한 성과도 거두었다. 이 사례 연구 문서에 제시된 예는 규제 기관의 기준이나 기대 사항이 아니다. 백신 개발은 무한한 성공과 도전의 영역이었으며, 앞으로도 그럴 것이다. 프로젝트 자체의 목표, 시기, 시장 등에 따라 프로젝트마다 개발 전략이 다를 수 있다. RA(risk assessment)와 DOE(design of experiment) 방식의 제품 개발이 바람직하기는 하지만 절대적인 것은 아니다. 여러 가지 방법 가운데 하나에 불과하다.

이 사례 연구 문서는 합의 문서(consensus document)가 아니다. RA(risk assessment) 도구, CQA(critical quality attribute) 결정, 공정 성능, 데이터의 구체성 등에 대하여 다양한 의견이 나왔는데, 모든 것을 이 사례 연구 문서에서 다루지 않았다.

규제 기관이 방침을 바꾸면 QbD 추진에 도움이 될 수 있는 부분도 이 문서에서 살펴본다. 이외에도 이 문서에서 제시하는 사례는 QbD 방법의 실무 적용 방식을 이해하는데 도움을 주기 위한 것이며, "실제" 상황을 완전히 반영한 것은 아니다. 이번 사례 연구를 진행하며 몇 가지 가정을 세웠다. 예를 들어 여러 단위 공정의 변경에 따른 파급 영향을 다루지 않는다고 가정했다. 또한 RA(risk assessment), 통계 분석, 디자인 스페이스 설정에 활용할 수 있는 방법이 여러 가지 있다고 보았다. 이외에도 필요에 따라 제조업체의 품질 경영 시스템을 개선하면, 허가 이후 신뢰성 있는 QbD 추진이 가능하다고 가정했다.

1.6 사례 연구의 중점 사항과 구조

생/약독화/사멸 바이러스 백신, 단백질 결합 백신, 단백질 아단위 백신, DNA 백신 등 다양한 종류의 백신 제품이 있다. 모든 종류의 백신을 다 다루기는 불가능하므로, VWG는 다소 복잡한 공정의 예로 가상의 탄수화물/단백질 결합 백신을 선택해 사례 연구를 진행하기로 결정했다. 또한 단백질 결합 백신과는 관계가 없으나 기본 개념을 한 종류 이상의 백신 제품에 확대시켜 적용하기 위한 차원에서, 바이러스 백신 생산 및 수득 공정에 관한 사례도 포함시켰다. A-Mab 사례 문서에 제시된 것을 보완하고 실제 백신 제조 상황에 적용하는 방법을 이해하는데 도움이 되는 개념과 예를 선택했다.

이 사례 연구 문서는 크게 두 부분으로 구성된다. 일반적인 주제를 다룬 섹션과 공정 특이적 섹션이 그것이다. 일반 주제 섹션에서는 QbD 방식에 의거한 백신 제품 개발 방법을 전반적으로 설명한다. 공정 특이적 섹션에서는 단일 공정 단계 또는 여러 공정 단계를 QbD 방식으로 개발하는 방법을 설명한다. 업스트림 공정, 다운스트림 공정, 완제 의약품 제조 공정 가운데 사례 연구 대상 공정 단계를 선정했다. 여러 공정 단계의 연계성을 QbD 방식으로 증명하는 것은 이 사례 연구의 범위를 벗어난다. 그러므로 특정 공정 단계에서 변경을 추진하려면, 다른 공정 단계에 부정적인 영향이 없음을 증명할 필요가 있다. 이 문서는 추가적인 논의를 위한 출발점이라 할 수 있다.

1.7 섹션 요약

섹션별 주요 사항은 다음과 같다.

1.7.1 TPP(Target Product Profile), CQA(Critical Quality Attributes), 제품 RA(Risk Assessment)

이번 사례 연구 대상 제품의 명칭을 A-VAX로 정했다. X. horrificus에 의한 소아 감염성 질병인 쿠티스(cooties)의 예방을 위한 5가 다당류-VLP 결합 백신이며, 2상 임상 시험을 성공리에 끝냈다.

이 백신은 5개 혈청형의 다당류로 구성되는데, 이 5개 혈청형 다당류가 쿠티스 발병 원인의 80%를 차지하는 것으로 밝혀졌다. 정확한 보호 메커니즘은 알려지지 않았다. 다만 운반 단백질(carrier protein)(VLP)과 결합시키고 면역 보조제(알루미늄 염)에 흡착시키면, 동물과 성인 집단에서 강력한 세포성/체액성 면역 반응을 유도한다. 이 반응은 질병 발생 이후 생존 환자에서 관찰된 면역 반응 수준과 유사하다. QTPP(Quality Target Product Profile)를 정하고 이를 바탕으로 A-VAX의 개발/제조 전략을 수립했다.

다음 목표를 달성하기 위하여, 제품 규정 및 개발 시작 시점부터 QbD 원칙을 적용한다.

- 환자의 요구와 유효성 기준을 충족하는 제품을 설계한다.
- 변동의 출처를 파악하고 적절한 전략을 수립해 관리한다.
- 제품 CQA를 일관되게 충족시킬 수 있는 공정을 설계한다.
- 제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 제품 품질이 유지되도록, 공정을 지속적으로 모니터하고 평가하고 업데이트한다.

구조-기능 관계에 대한 현재의 이해 수준과 선행 지식을 바탕으로 CQA를 선정하고, RA(risk assessment) 도구를 개발해 각 품질 특성 요소(quality attribute; QA)에 적용했다. 그리고 구조-기능 관계와 안전성/유효성에 미치는 영향을 파악하는데 중점을 두어, 연구를 진행하고 문헌을 검색하는 등 지식을 축적하며 CMC 활동을 추진했다. 이런 활동을 거쳐 축적한 지식을 활용해, 제품 라이프사이클 동안 반복적으로 CQA RA(risk assessment)를 실시한다.

1.7.2 공정 개발 섹션(업스트림, 다운스트림, 완제의약품)

백신 제품 제조 공정을 3개 카테고리(업스트림, 다운스트림, 완제)로 나누고, QbD 요소의 적용 방법을 사례와 함께 설명한다. 다음을 포함하여 QbD 원칙에 의거한 제조 공정 개발 방법을 설명한다.

- 선행 지식과 일차 개발 활동 결과를 바탕으로 공정 규정
- 초기 단계 공정 RA(risk assessment)(예, C&E(cause and effect) 분석)
- 고 리스크 파라미터 파악(예, 스크리닝 DOE, OFAT(one factor at a time))
- 후기 단계(와 스케일업) RA(risk assessment)(예, FMEA(failure mode and effects analysis))
- 고 리스크 단계와 관련 고 리스크 파라미터의 이해를 위한 DOE(예, 최적화 DOE, 디자인 스페이스 랭킹 실험, 모델링 시뮬레이션)
- 스케일업과 확인
- 관리 전략, 공정 밸리데이션, 지속적 개선(고 변동성/고 리스크 영역)

1.7.2.1 업스트림 섹션

업스트림 섹션에서는 3개 주요 사항을 다룬다.

- 다당류와 VLP(virus-like particle)의 발현과 생산
- 생백신 개발. (QbD 방식에 의거한 생백신 개발 방법을 연구한다면, 이번 사례 연구의 깊이가 더해질 것이라고 생각했다.) 이 부분은 특별 섹션으로 정리했다.

다당류

품질 특성이 충분하게 규명된 다당류 원료를 안정적으로 생산하여 다운스트림 공정을 진행하려면, 업스트림 공정을 확실하게 연구하고 개발해야 한다.

다당류 섹션에서는 다당류 발효 공정, 그리고 각종 원료, 발효기 운전 파라미터, 불활화 파라미터의 영향을 설명한다. 이미 발표된 참고문헌과 공정 RA(risk assessment)를 통해 확보한 선행 지식을 활용하여, 추가 평가가 필요한 요소를 파악한다. 이시카와 다이어그램(Ishikawa diagram)과 C&E 매트릭스(cause and effect matrix) 도구를 이용하여, DOE(design of experiment) 또는 OFAT(one factor at a time) 방법으로 더 조사할 필요가 있는 공정 단계를 파악할 수 있다. FMEA(failure modes and effects analysis) 방법으로 공정 리스크를 평가하고, CPA(critical process attributes)를 관리하기 위한 전략을 수립한다.

VLP 사례

VPL 섹션에서는 업스트림 공정(E. coli를 이용한 VLP 생산)과 업스트림 공정에 투입되는 물품의 품질 특성 요소가 벌크 VLP의 핵심 특성 요소에 미치는 영향을 평가한다. 업스트림 VLP 생산 공정 가운데 수득 단계(harvest)를 대상으로, VLP의 품질 특성에 영향을 미칠 가능성이 있는 파라미터의 평가와 선정 방법을 설명한다.

VLP 사례의 주요 사항

1. 일반적으로 사용되는 여러 가지 도구를 이용하여 QbD 방법으로 CPP와 디자인 스페이스를 규정하고 밸리데이션 이후의 지속적 생산을 뒷받침하는 공정 조건을 확립하는 방법을 설명한다.
2. 또한 QA(quality attribute)에 영향을 미치거나 미치지 않는 밸리데이션 이후의 변경을 예와 함께 설명한다.
3. C&E(cause and effect) 매트릭스와 FMEA(failure mode and effects analysis) 같은 일반적으로 사용되는 도구를 이용해, 백신 공정의 변경과 관련된 리스크를

합리적으로 평가하는 방법을 설명한다. 공정 파라미터가 제품 QA(quality attribute)에 미치는 영향을 DOE 방법으로 분석하고, 개별 프로세스 파라미터의 변경과 관련된 리스크를 평가한다.

4. 스케일다운 모델을 이용하여 완전 요인 디자인(full factorial design)과 부분 요인 디자인(fractional design) 실험에서 평가 대상 파라미터의 수를 줄이고 이와 같은 실험을 통해 규정한 디자인 스페이스의 타당성을 증명한다.

생백신 사례

바이러스 성분을 기반으로 하는 백신 제품은, 인플루엔자, 폴리오바이러스, A형 간염백신 바이러스 백신을 포함하여 상당히 많다. 바이러스 성분이 포함되어 있으므로, 제조 공정 개발 단계에서 반드시 고려해야 할 사항이 몇 가지 있다. 이와 같은 공정 제약 때문에 단일 클론 항체 제품 제조 공정에 비해 공정 플랫폼을 만들기가 훨씬 어려우며, 그에 따라 공정 이력 데이터와 선행 지식이 적다.

이런 점을 고려하여 이 섹션에서는 QbD 방법으로 바이러스 기반 백신 제품을 개발하는 방법을 설명한다.

생백신 사례의 주요 사항

1. 바이러스 백신 개발 과정에서 CQA(critical quality attribute)와 KPA(key process attribute)를 함께 검토하는 방법을 예와 함께 설명한다. CQA와 KPA를 고려한 RA(risk assessment) 방법도 제시한다.
2. 마이크로캐리어(micro-carrier) 기반 세포 배양의 여러 가지 측면(즉, 혼합과 전단 스트레스에 미치는 영향)을 고려하여 스케일다운 바이옱터 모델 확립하고, 이를 바탕으로 바이옱터의 효율적인 스케일업을 위한 방법을 제시한다.
3. 바이러스 백신 제품 개발에 사용하는 분석 도구의 변동성을 고려하여 디자인 스페이스를 구축한다.

1.7.2.2 다운스트림 공정

다운스트림 제조 공정 개발 섹션은 세 부분으로 구성된다. 2개 부분은 업스트림 공정에서 생산된 다당류(polysaccharide; PS)와 VLP(virus-like particle)의 정제를 다룬다. 그리고 나머지 1개 부분에서는 PS와 VLP의 결합 공정을 다룬다. 일반적인 단위 공정의 조합에 의거하여 PS와 VLP를 정제하고 이 둘을 결합시키므로, "플랫폼(platform)" 공정과 비슷한

점이 많다. 그러므로 유사 공정과 유사 제품 관련 경험과 선행 지식을 공정 개발에 활용할 수 있다. 하지만 PS와 VLP의 종류에 따라 특성이 다르고 공정 조건도 달라지기 때문에 "플랫폼" 공정이라 보기는 어렵다.

업스트림 섹션과 마찬가지로 일부 단위 공정을 선정하여, QbD 원칙을 백신 공정 개발에 적용하는 방법을 설명한다. 다운스트림 섹션의 3개 부분(PS 정제, VLP 정제, PS-VLP 결합)을 유사하게 구성했다. 우선 공정을 전반적으로 살펴보고, 예로 선택한 대표적인 공정 단계를 자세히 설명한다. 다음에 대표 공정 단계 각각에 대하여 선행 지식, 일차 공정 RA(risk assessment), 그리고 초기 단계 공정 개발을 요약한다. 다음에 후기 단계 공정 RA(risk assessment)를 정리하고, 디자인 스페이스에 대해 설명한다. 그리고 디자인 스페이스를 바탕으로 허가 이후 변경 사항 2가지의 타당성을 증명한다.

- X. lyticus에서 정제한 비재조합 효소(horrificase)를 E. coli에서 발현시킨 재조합 효소(horrificase)로 대체하는 변경
- 결합 단계에서 배양 시간을 단축하여 제조 시설의 생산성을 높이는 변경

다운스트림 섹션의 주요 사항

1. 여러 가지 RA(risk assessment) 방법으로 백신 공정을 평가한다.
2. 디자인 스페이스의 규정에 따라 견고한 공정 운영(PS 추출)이 가능하다.
3. 공정 파라미터, 그리고 백신 QA(quality attribute)와 백신 공정 성능 사이의 연관 관계에 관한 이해가 강화된다.
4. QbD 방법으로 공정 지식을 강화하고 디자인 스페이스를 규정함으로써 허가 이후 변경을 원활히 추진할 수 있다.

1.7.2.3 완제의약품

QbD 기법으로 완제 의약품 제조 공정을 개발하는 방법을 설명한다. 알루미늄 면역 보조제 백신의 조성, 동결 건조 공정, 그리고 알루미늄 면역 보조 희석액의 멸균 공정 등 3개 공정의 개발 방법을 살펴본다. 모두 균질한 품질의 제품을 생산하는데 중요한 것이다.

조성 개발에서는 알루미늄 면역 보조제에 항원을 신속하게 흡착시키는 최적의 용액 조건을 이해하는 것이 중요하다. 항원의 안정성을 확보하기 위해 동결 건조 단계가 포함되었기 때문이다. 선행 지식이 제한적이기 때문에 알루미늄과 항원 성분을 모두 함유한 동결 건조 제품을 개발하지 않았다. 그러므로 희석 시에 항원 성분이 면역 보조제에 신속하게

흡착되고 실제로 투여되는 백신 제품의 품질 일관성을 확보하기 위해서는, 항원이 알루미늄 면역 보조제에 흡착되는 역학을 명확히 이해하는 것이 중요하다.

동결 건조 사이클을 처음에는 실험실 규모에서 연구했다. 다음에는 파일럿 스케일과 상업적 스케일로 넘어가면서 동결 건조 사이클의 스케일 확장성(scalability)과 적용성(applicability)을 살펴본다. 동결 건조 공정의 스케일 확장성 부분에서 선행 지식이 중요한 역할을 한다. 스케일 확장성을 갖춘 견고한 공정을 개발하는데 도움이 되는 정보가 충분하기 때문이다.

마지막으로 알루미늄 면역 보조제 함유 희석액의 멸균과 혼합 공정을 설명한다. 알루미늄 면역 보조제 희석액은 균질해야 하며, 희석액을 적절하게 멸균해야 한다. 그래야 의약품과 희석액을 혼합하여 용해시킬 때, 적절한 흡착과 균질성이 확보된다. 그래야 투여되는 백신 제품의 품질이 일관성을 갖추게 된다.

업스트림/다운스트림 섹션과 마찬가지로, 조성, 동결건조, 알루미늄 멸균과 관련된 특정 단위 공정을 선택하고 기존 방법과 QbD 방법으로 연구했다. 초기 단계 일차 RA(risk assessment)(C&E(cause and effect) 매트릭스)를 실시하여, 공정 이해를 확보하기 위해서는 추가 실험이 필요하다고 판단되는 공정 파라미터를 파악했다. 이번 사례 연구의 대상으로 선정한 공정은 백신 의약품의 일반적인 단위 공정이므로, 평가를 진행하는데 활용할 수 있는 선행 지식이 풍부하다.

완제의약품 섹션의 주요 사항

1. 완제의약품 조제 공정을 전반적으로 설명하고, QbD 원칙을 적용할 수 있는 곳을 정리한다.
2. 선행 지식과 일차 RA(risk assessment) 도구(다른 여러 가지 도구/방법을 활용할 수 있음)를 효과적으로 활용하여, 견고한 공정을 개발하기 위해 중점을 두어야 하는 부분을 파악한다.
3. 견고한 공정을 개발하기 위해서는, RA(risk assessment)를 여러 차례 반복한다. 디자인 스페이스의 규정이 중요하다.
4. 공정 RA(risk assessment) 방법으로 파라미터 리스트와 그에 해당되는 CQA의 관계를 파악하고, 초기 개발 실험 결과를 바탕으로 규정한 디자인 스페이스를 확증한다.
5. 동결 건조 공정 개발 시에 소규모 모델을 이용하여 스케일업을 진행하고, 실험실 스케일과 파일럿 스케일에서 얻은 결과가 상업적 스케일 공정과 일치하는지 확증한다.

6. 제조 사업장 사이의 이전을 예로 들어, 모델링에 활용했던 중요 설비 특성 요소(예, 질식 유동(choke flow), 열 전달율(rate of heat transfer), 동결 공정, 파라미터)의 동등성을 증명하고 이전이 적절함을 보여 주는 방법을 설명한다. (동등성 프로토콜(comparability protocol)을 이용해 사업장 사이의 공정 이전(허가 이전이나 이후)이 성공적임을 증명하는 방법을 설명한다.)

1.7.3 관리 전략

A-VAX의 관리 전략을 라이프사이클 관리 관점에서 설명한다. 잠재 CQA(critical quality attribute) 파악 등 초기 개발 경험과 선행 지식, 비임상 시험과 임상 시험 결과를 종합적으로 고려하여, 시험 항목과 공정 관리 파라미터를 파악하고 각각의 적정 규격과 공정 범위를 설정한다.

백신 제품의 독특한 특성을 감안하여 관리 전략을 설정했다. 유효 기간 동안 백신의 품질 특성이 적합 상태를 유지하는지 확인하는데 적용하는 품질 기준과 연계하여 백신 제품의 출하 승인을 결정한다. 역가 분석 등 중요 시험 방법을 관련 품질 표준에 의거해 개발했으며, QbD 원칙을 채택하여 백신 품질의 신뢰성을 보증했다. 백신 품질 평가의 내재적 특성을 고려하여, 이번 사례 연구에서는 규격(specification)과 관리 한도 기준(control limit)의 의미와 차이, 적절한 분석의 중요성을 강조하여 설명한다.

CQA와 CPP(critical process parameter)의 규격은 CPP(critical process parameter)를 파악하고 범위를 설정하는데 토대가 된다. 백신 단위 공정을 과학적이고 실험적으로 평가하고 최적화하며, 적합한 제품 성능을 보장하는 지역을 파악한다. 그러므로 소규모 스케일에서 실험을 실시하여, 공정 파라미터와 공정 성능의 관계를 평가하고, 이를 바탕으로 품질 규격에 부합하는 제품이 생산되는 지역을 밝혀낸다("디자인 스페이스"). 상업적 스케일로 백신 제품을 제조하는 동안 지속적 베리피케이션을 통해 관리 전략의 적절성을 모니터하고 필요한 경우에는 조정한다. 그러므로 관리 전략은 살아있는 계획이며, 백신 제품의 일생에 걸쳐 지속적으로 개선하고 발전시킨다.

개발 단계에서 QA(quality attributes)를 평가하고 궁극적으로 최종 관리 전략으로 이어지는 사례 상황을 설명한다. 제조 모델링 결과를 비임상과 임상 시험 계획과 추진에 활용한다. 과학적인 개발과 문서화로 종래의 사고를 보완하며, 과학적인 개발과 문서화는 관리 전략의 커뮤니케이션과 예상치 못한 공정/제품 문제 상황 발생 시에 신속하게 대응하는데 도움이 된다.

관리 전략 섹션의 주요 사항

1. 공정 개발 활동 성과, 분석 결과, 비임상 및 임상 시험 결과 등을 종합적으로 고려하여 관리 전략을 수립한다.
2. 리스크 기반 과학적 방법으로 백신 관리 전략을 수립한다면, 제품 품질과 공정 관리에 대한 신뢰가 더욱 커진다.
3. 전략적 연구 개발 실험은 제품/공정 이해의 축적과 전파, 그리고 지속적 공정 베리피케이션과 개선에 기여한다.

1.7.4 규제 섹션

강화 QbD 방법에 대한 규제 기관과 백신 업체의 경험이 축적되면서, 디자인 스페이스를 규제 기관 제출 문서에 포함시켜 심사를 거쳐 승인받고, 실제 백신 제품 제조에 적용할 수 있는 환경이 만들어질 것이다.

이 섹션에서는 QbD 개념을 규제 기관 제출 문서에 적용하는 방법을 살펴본다. 이 사례 연구 문서의 다른 섹션에서 설명한 전략을 다시 정리하고 다양한 종류의 규제 기관 제출 문서에 이 전략을 가장 바람직하게 기술하는 방법을 제시한다. 특정 전략을 "승인"할 의도는 없지만, 특정 전략에 맞는 적절한 데이터 수준과 타당성 증명 수준에 대하여 가이드라인을 제시한다. 이런 식으로 이 사례 연구 문서를 구성하여, QbD 원칙을 적용한 백신 개발과 관련된 문제점을 파악하고 이해하는데 필요한 부분을 도출하고 정리했다.

이 사례 연구 문서는 QbD 원칙을 백신 개발과 제품 라이프사이클 관리에 적용하는 방법을 다룬 과학적 문서이다. ICH Q8, Q9, Q10, Q11에 기술된 과학적 원칙과 도구를 백신 개발 단계와 승인 이후의 라이프사이클 관리 시에 적용하는 방법의 예를 제시하기 위한 것이다.

이 개념의 적용에 대해 관련자들의 논의를 촉진하기 위하여 이 사례 문서를 만들었다. 이 문서는 허가 신청 문서 모델이 아니며, 이 문서에 제시된 사례를 정리하여 실제 허가 신청 문서를 만들 수 있다고 생각하지 않는다. 과학적 원칙을 살펴보고, QA(quality attribute)의 설정, RA(risk assessment) 실시, 실험 실시, 그리고 디자인 스페이스와 관리 전략의 설정에 따라 공정 관리의 견고성이 강화되고 지속적 개선이 촉진됨을 실제 데이터와 함께 설명한다. 분석을 뒷받침하기 위해 어떤 데이터가 필요하고, 어느 부분에서 요약 정보가 더 적절하며, 데이터를 어떻게 분석할 수 있는지 섹션마다 살펴본다.

- 일반적으로 전체 백신 제품 제조 공정 가운데 특정 공정 단계에만 QbD 원칙을

적용해 공정을 개발하고("표적식 (targeted) QbD 추진"), 하이브리드(hybrid) 형식으로 규제 기관 제출 문서를 작성하는 방식이 표준으로 자리잡을 것이다.

- QbD를 적용함으로써 가장 혜택을 볼 가능성이 있는 영역에 국한하여 QbD를 적용할 수 있다. 허가 이후에 변경 가능성이 있는 부분이 주로 QbD 적용 대상이 될 것이다(예, 설비 변경, 공정 변경, 제조 사업장 변경).
- 동등성 프로토콜(예, 승인 이후 변경 관리 프로토콜/확대 변경 프로토콜)은 제품 라이프사이클 동안 QbD를 적용하는 유연한 메커니즘을 제공한다(예, 최초 판매 허가 신청 문서에 동등성 프로토콜을 포함시켜 제출하거나 승인 이후에 제출).

규제 섹션의 주요 사항

QbD 원칙에 의거하여 개발된 백신 제품의 예가 많지 않으나, 주요 QbD 개념(특히 제품 지식의 강화)을 통합시키면 다음과 같은 혜택을 실현할 수 있다.

- 공정 범위와 관리 전략 요소를 뒷받침하는 데이터가 더욱 강화된다.
- 제품 품질 유지와 보증이 가능한 변경 관리 방법을 적절하게 규정할 수 있다. 전면적인 사전 심사/승인 방법부터 업체의 품질 시스템에 의거한 자율적인 변경 관리까지, 다양한 방법 가운데 가장 적절한 변경 관리 방법을 정할 수 있다.

이 섹션에 기술된 가이드라인을 요약하면 다음과 같다.

- 개발 과정에서 축적한 강화된 제품/공정 지식을 최대한 활용하기 위해서는, 디자인 스페이스를 규정하여 규제 기관 제출 문서에 포함시킬 필요가 있다.
- 현재까지는 디자인 스페이스 안에서의 변경 관리 경험이 제한적이므로, 미국과 유럽에서 이 방식을 인정받기 위해서는 변경 관리 계획의 제출을 고려해볼 수 있다. 이렇게 함으로써 제품 라이프사이클 동안 발생될 가능성이 있는 변경 사안의 처리 방법을 명확히 제시할 수 있다.

미래의 과제를 살펴보면서 "규제 섹션"을 마무리한다. QbD 원칙의 적용 시에 실현할 수 있는 다양한 효과를 설명한다. 하지만 충분한 답을 얻지 못한 부분도 있다. 앞으로 많은 논의가 필요한 부분이다.

한 가지 예는 이차(secondary) 또는 적응성(adaptive) 허용 기준을 CMP에 포함시키는 것이다. CMP 개발 시에 CQA/CPP 허용 기준을 바탕으로 관리 전략을 수립한다. 특정 로트의 CQA 결과가 이 허용 기준을 벗어날 수 있다. 이런 부분은 통상적인 절차에 따라

일탈로 처리할 수 있다. 아니면 이차 또는 적응성 허용 기준을 미리 설정하고 CMP에 통합시켜, CQA 결과의 적합성을 평가하는데 활용할 수도 있다.

1.7.5 구축 섹션

QbD 원칙에 의거한 백신 제품 공정 개발에 관한 비즈니스 케이스(business case) 평가 시에 고려할 사항을 이 섹션에서 살펴본다. 비즈니스 케이스 평가를 위한 도구와 가치 요소(value driver)를 중점적으로 설명한다. 이런 부분을 통해 백신 개발에 QbD 원칙의 적용을 촉진하는 가치 요소를 더 정확히 이해할 수 있을 것이다. 또한 경영자에게 QbD 개념과 그에 따른 효과를 제시하고 지원을 이끌어내는데 도움이 될 것이다. 종래의 백신 공정 개발 방법으로도 안전하고 효과적이며 신뢰성 있는 제조 공정이 확보되었다. 그러므로 비즈니스 케이스 평가에 있어서 중요한 부분은, QbD에 대한 투자에 따라 얻게 될 추가적인 가치를 구체적으로 파악하는 것이다. 공정 RA(risk assessment)에서 파악된 리스크에 대처하기 위한 수단으로, 단위 공정 단계에 QbD를 적용하기로 결정하기도 한다. 이 사례 연구에서는 다운스트림 섹션과 완제 의약품 개발 섹션에서 설명한 구체적인 예를 통해, QbD의 적용에 따라 실현할 수 있는 가치를 평가한다.

이 사례에서 가치 흐름(value stream) 지표로 비용과 혜택을 평가한다. 이 지표는 다음 사항에 대한 조직의 "예측 능력"을 의미한다.

- 안전성과 유효성
- 제품 가용성
- 경제성

이 방법으로 모든 불확실성과 리스크가 없어진다면, QbD 방식에 대한 비즈니스 케이스는 명확할 것이다. 하지만 종래의 방법이든 강화 방법이든 공정/제품 지식을 완벽하게 생산하지는 못한다. 그러므로 두 방식을 구분하는 가장 중요한 요소는, 추가적인 공정 지식의 가치와 그 정보의 활용 방법이다.

공정 개발 RA(risk assessment)를 통해 QbD 적용으로 가장 혜택을 볼 수 있는 부분이 파악되기도 한다. 종래의 전략과 QbD 전략 모두를 성공적으로 적용할 수 있다. 하지만 QbD를 통해 확보한 추가적인 공정 지식이 견고한 관리 전략을 수립하고 리스크 기반 의사 결정을 내리는데 유용한 경우도 있다. 이와 같은 추가적인 지식이 중요 이해 관계자에게 가치를 부가하는 고 리스크 상황이라는 비즈니스 케이스 평가 결과가 나온다면, 강화된 방법이 더 적합하다고 볼 수 있다. 하지만 저 리스크 상황에서는 종래의 방식이 더

효과적일 수 있으며, QbD 방식을 적용한 추가적인 활동으로 얻는 성과물의 가치도 제한적일 것이다.

이와 같이 저 리스크 상황에서는 추가적인 QbD 활동이 이해관계자에게 가치를 부가하지 않고, 제조업체와 규제 기관 모두가 부담해야 할 투자 규모가 커지기 때문에, 안전하고 유효한 의약품 확보에 오히려 방해가 될 수 있다. 그러므로 QbD 가치 요소와 이해관계자를 명확히 이해한다면, 실질적인 가치를 실현할 수 있는 부분에 자원을 집중시킴으로써, 제조업체와 규제 기관 모두에게 도움이 될 것이다.

구축 섹션의 주요 사항

1. 강화 방식으로 백신 공정을 개발함으로써 많은 이해관계자(환자, 제조업체, 규제 기관)가 혜택을 볼 수 있다. (개념과 정의는 ICH Q8과 Q11 참조)
2. 강화 방식은 안전성, 유효성, 가용성, 경제성 등 가치 흐름 지표의 예측 능력을 개선시킨다.
3. 가치 흐름 방식으로 비즈니스와 규제 동력 요소의 중요도를 평가하고 우선순위를 정할 수 있으며, 이는 강화 방식에 대한 투자를 뒷받침한다.
4. 강화 방식의 ROI 분석은 업체, 규제 기관, 제품별로 실시할 필요가 있다. 가치 흐름이 다르며 고려해야 할 부분도 다르기 때문이다. 개별화 방법(individualized approach)의 개발에 활용할 수 있는 프레임워크의 예도 이 사례 연구 문서에서 설명한다.

총 421페이지입니다.

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