



식품의약품안전처

항체의약품 임상 승인 신청

[품질자료의 요건]

2015.05.21

유전자재조합의약품과
김광제

의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정(식약처 고시)

- 제5조(제출자료의 요건)

- [별표3]임상시험용 생물의약품의 품질문서 작성방법

* 참고 : 임상시험용 생물의약품 품질평가 가이드라인

쉽다~ ^^

작성방법 대로만 작성하면
되겠는걸~~!! ㅋㅋㅋ



헉!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

어느 정도의 자료가 필요할까?

임상 단계별로 제출 자료는?

변경 신청 시 **동등성 자료**는
어떻게 준비하지?

..... ////

임상시험 품질자료

안전!!!!

심사자

1상- 기본 안전성 확보

2상- 추가 정보 제출

3상- 최종 시판 고려



신청자

비용 $\pi\pi$
시간 $\pi\pi\pi$

1상- 1상 자료?

2상- 2상 자료??

3상- 3상 자료???

품질

원칙 1 : 인체에 대한 안전성 확보

원칙 2 : 개발 단계별로 가능한 범위까지 제출

원칙 3 : 이전 단계 임상시험에 비해 변경, 추가된 사항을 기재

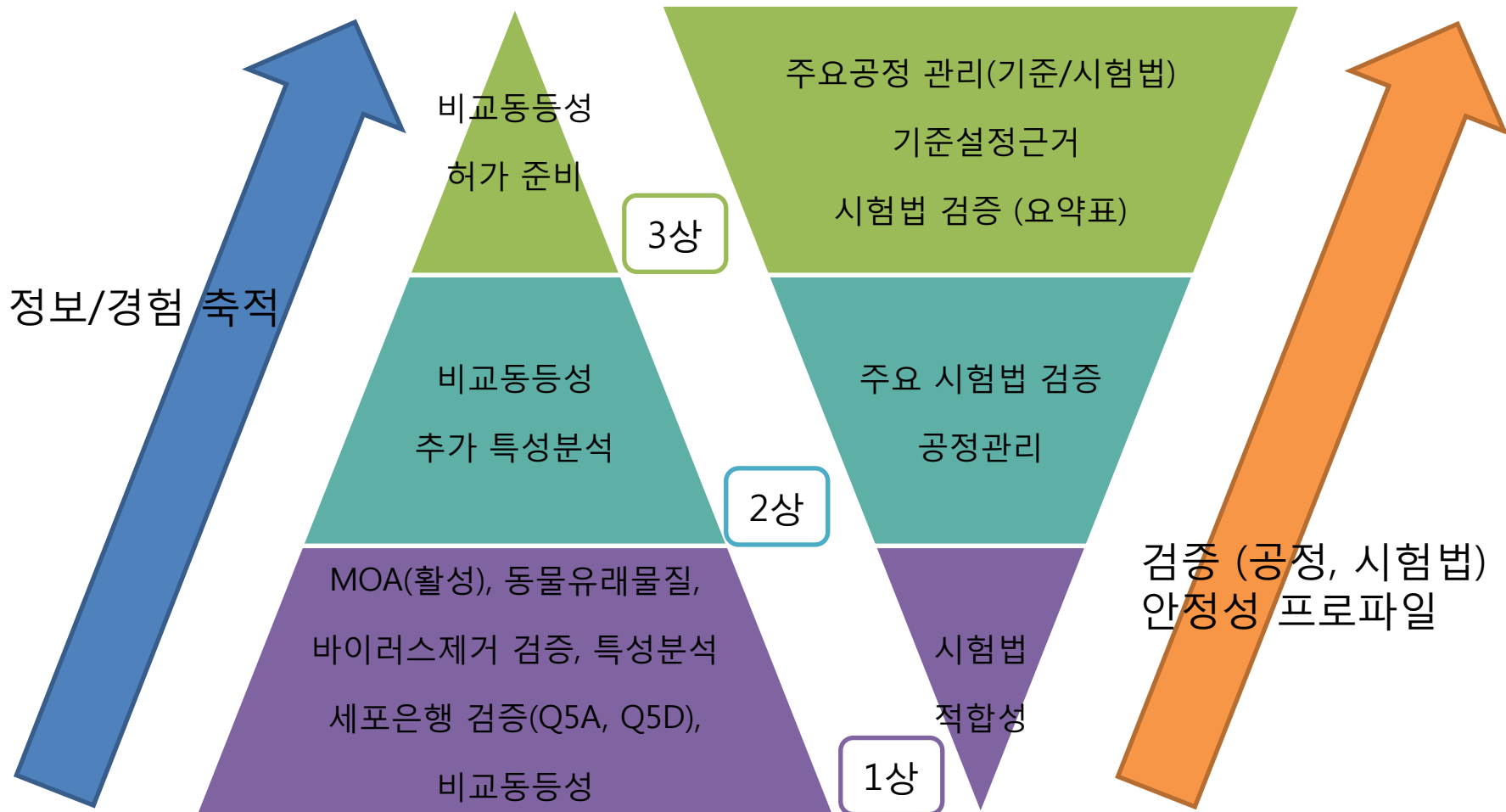
➡ 인체에 대한 **안전성을 확보**하려면 어떤 자료가 필요할까?

➡ **가능한 범위?**

➡ 변경에 대한 **동등성 자료**는 어느 정도로 제출해야 할까?

임상 단계별 자료

인체에 대한 안정성을 확보하기 위해 제출 가능한 자료의 범위?



MOA(활성), 동물유래물질,
바이러스제거 검증, 특성분석
세포은행 검증(Q5A, Q5D)

비교동등성

시험법
적합성

1상

**중요하게
봅니다!!**

- 1) MOA : 생물학적 특성 분석/역가(활성) 연관성
- 2) 동물유래물질 : 사용한 동물유래 물질의 위험성 평가
- 3) 세포은행 검증(Q5A, Q5D), 발현구조체 분석
- 4) 바이러스제거 검증 (변경된 공정에 따라 재평가)
- 5) 특성분석
- 6) 공정 중 관리 (개발 과정 중 기준 상세 기재/ 재검토)
- 7) 기준 설정, 시험 방법 검증
- 8) 표준품
- 9) 배치분석, 안정성
- 10) 제조방법 변경이 있는 경우 비교동등성 자료

S.1.3.

일반적 특성

- ➡ 원료의약품의 물리화학적, 생물학적, 면역학적 특성 등에 대해 간략히 기재
- ➡ 예상되는 작용 기전(mechanism of action)을 기술

➡ 사례

MOA

- blocks ligand binding to the receptor
- inhibiting downstream signaling
- down-regulates expression of Target A
- antibody-dependent cell mediated-cytotoxicity (ADCC)

Parameter	Result
Chemical formula	내용은 비공개 ^^
Theoretical molecular weight	
Theoretical isoelectric point (pI)	
Theoretical absorbance of a 1 mg/mL solution	

S.2.3.

원료 관리

- ➔ 원료 물질, 시약, 용매 등 목록(물질 종류, 용도) 과 품질관리기준(공정서, 자사기준 등) 제출
- ➔ 생물유래 원료에 대한 정보 제출
 - 종류, 기원, 제조원, 사용되는 제조단계, 용도, 적합성 등
 - 바이러스 안정성 정보에 대한 요약자료
 - 인체 유래 성분 사용 시 적합성 여부
 - 반추동물 유래 성분인 경우 전염성해면상뇌증(TSE) 미감염 증명서
- ➔ 세포기질 (기원, 유래, 발현구조체 분석자료 등)
- ➔ 세포은행 (특성분석, 관리 등에 대한 자료)

➔ 사례

Fetal Bovine Serum (FBS)



Component of cryopreservation media used for the host cell line prior to transfection, and of the medium used in early phase of cell line development.

during host cell development in the cryopreservation of a host cell bank, and for the early phase of cell line development, was manufactured by Invitrogen Corporation and meets the criteria described in European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) certifications.

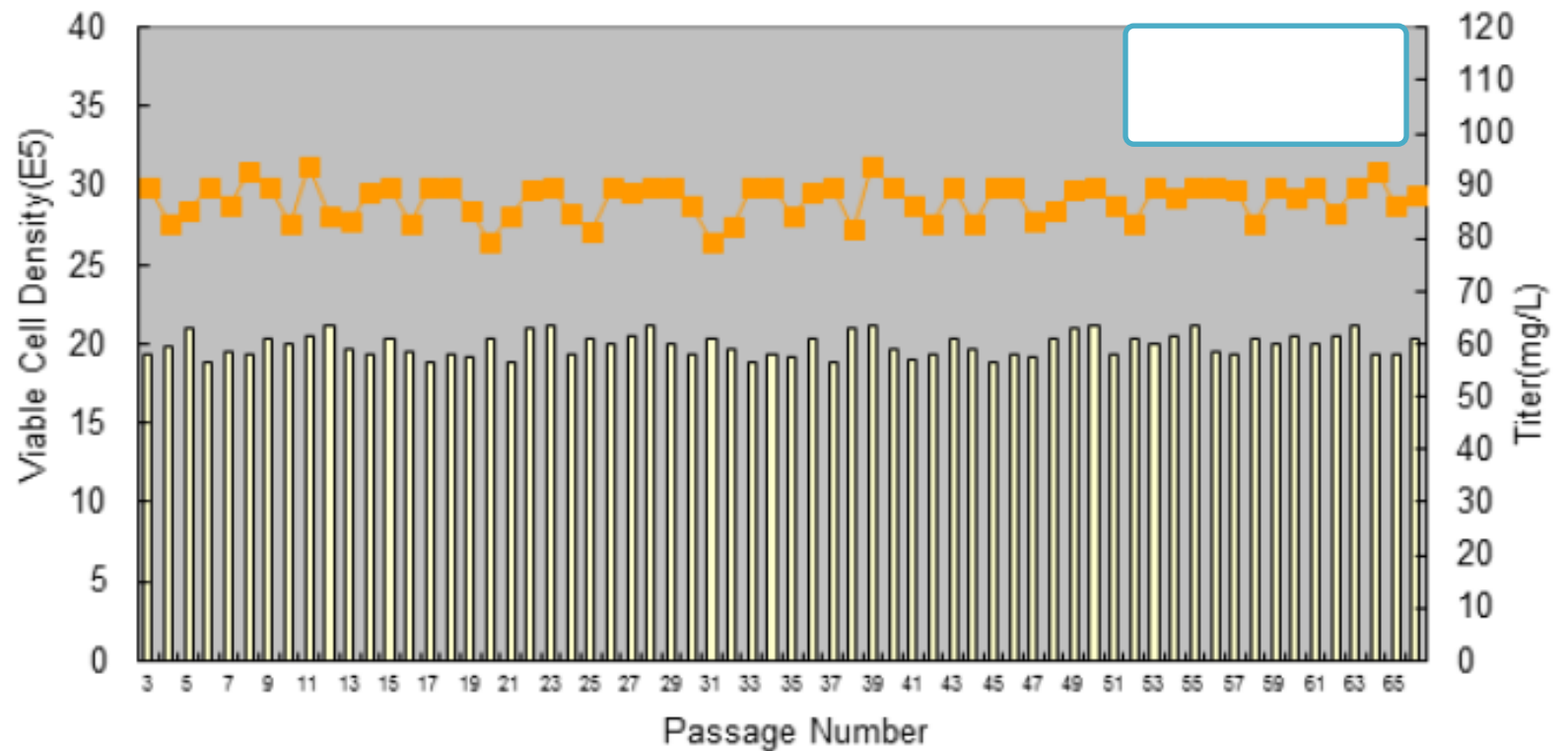
사례

ICHQ5A 기준	MCB	WCB	EPC
Test for Retroviruses and Other Endogenous Viruses			
Infectivity	+	–	+
Electorn microscopy	+	–	+
Reverse transcriptase	+	–	+
Other virus–specific tests	as appropriate	–	as appropriate
Test for Non–endogenous or Adventitious Viruses			
In vitro Assays	+	–(EPC에서)	+
In vivo Assays	+	–(EPC에서)	+
Antibody production tests (eg, MAP, HAP, RAP)	+	–	–
Other virus–specific tests	+	–	–
특성 분석			
Isoenzyme			
sterility(direct method)			
mycoplasma			
기타			

1상 전 MCB 반드시 확립
BUT!! WCB는 선택



Cell-line Stability(3day Subculture)

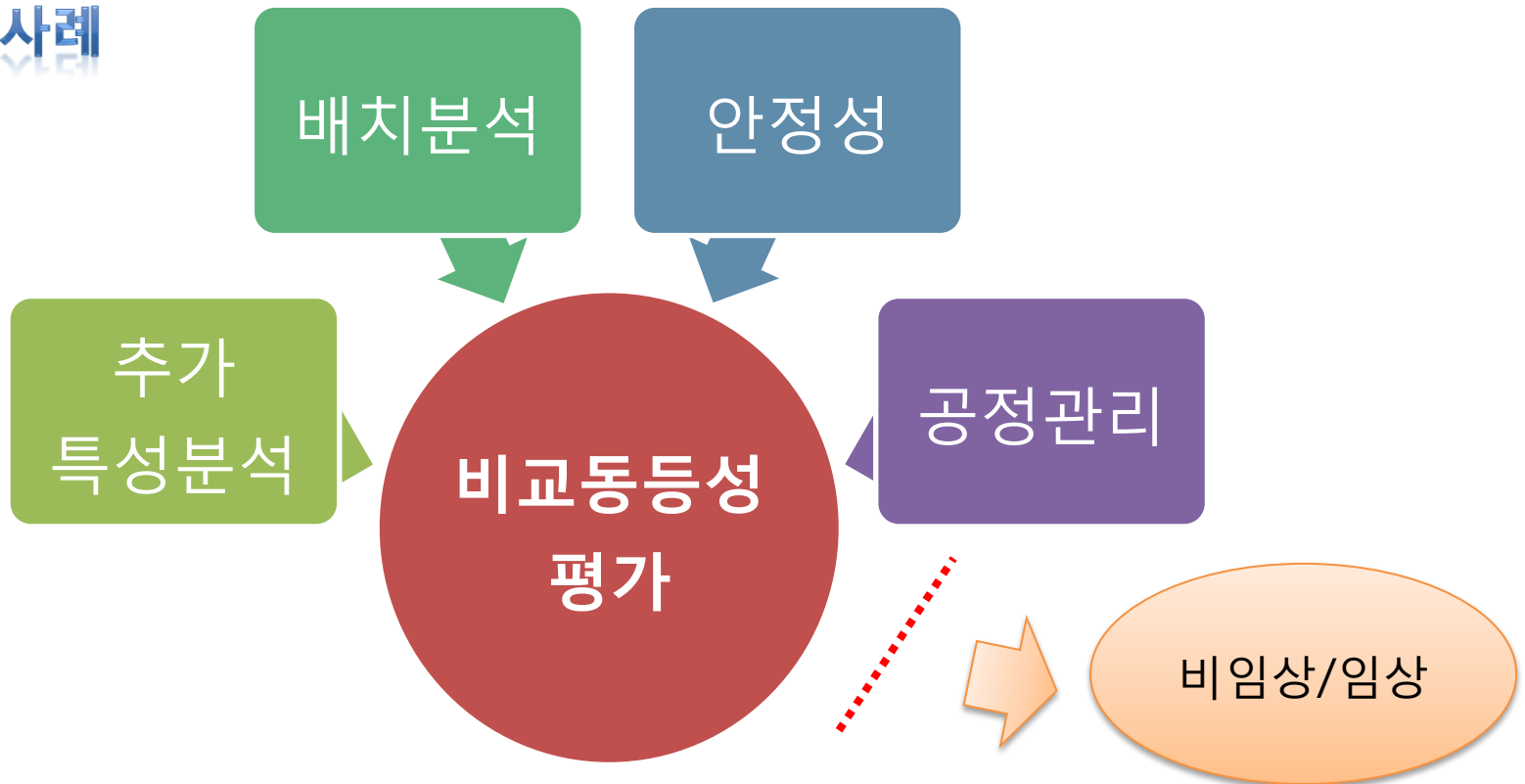


S.2.6.

제조공정 개발

- ➔ 제조 공정 및 관리 전략은 계속 개선 및 최적화 필요
- ➔ 제조 공정 및 관리 변경에 대해 요약하고 그 근거 제출
- ➔ 변경 전/후 비교 분석(Comparability) 결과 제출

➔ 사례



→ 사례

추가 특성분석

제출 권고!
3상 Yes!!

1상 : 임상 수행을 위한 제조공정 변경

2상 : 공정 최적화를 위한 변경 단계

3상 : NDA 고려 실제 생산 공정 최적화

배치분석

Yes !

- 1상 : 비임상/1상 배치 분석 결과비교

- 2상 : 1상/2상 배치 분석 결과비교
변경된 기준 적용

- 3상 : 2상/3상 배치분석 결과 비교
2상 결과 범위(historical range)
비교 결과 고찰
강화된 기준 적용

몇 배치씩
비교해야
할까요?

안정성

Yes !

3개월 이상
권고!

- 1상 : 비임상/1상 안정성 결과 제출

- 2상 : 1상/2상 안정성 결과 제출
변경된 기준 적용

- 3상 : 2상/3상 안정성 결과 제출
강화된 기준 적용

공정관리

No !

3상 권고!

- 1상 : 공정 중

- 2상 : 공정 중 기준에 대한 결과 확인
변경된 기준 적용

- 3상 : 공정 중 기준에 대한 결과 확인
불순물 등 관리
강화된 기준 적용

S.3.

특성분석

- ➔ 구조 및 조성, 물리화학적 특성, 생물학적 특성 분석
- ➔ 불순물 (공정관련, 제품관련) 기재
- ➔ 1상 시험 이전의 개발단계에서 적절한 특성 분석 실시

➔ 사례

최대한 빠른 시점에서
특성분석 완료 필요!!!

1상

특성 분석 (구조/
조성, 물리화학적,
생물학적 특성)

2상

추가 특성분석

3상

최종 특성분석
(역가 확립)

생물학적 활성에
대한 연구/경험
추적을 통하여
역가 확립 !!!

사례

1) 구조/조성

- 아미노산 서열(펩타이드 맵핑), 분자량, AA 조성, N/C 말단, Oxidation, Deamidation 등
- N-당화 프로파일, 시알산, 성분당 등
- S-S, CD(Near, Far UV), DSC 등
- UV (흡광계수)

2) 물리화학적 성질

- CE-SDS(SDS-PAGE) R/NR 등
- Iso electric focusing (cIEF) 등
- RP-HPLC, IEC(CEX, AEX), SEC 등

3) 생물학적 성질

- ADCC, CDC, FcR binding
- Target(antigen) binding, target specificity 등
- Cell based assay
- 역가 설정

3상

1) 생물학적 성질

- **역가 확립** 완료!!!

S.2.4.

주요 공정 및
중간체 관리

- ➔ 제품의 품질과 안전성에 영향을 미칠 수 있는 주요공정에 대한 허용기준 및 시험방법에 대한 사항 가능한 범위 제출
- ➔ **중간체 품질관리 정보**(저장기간, 저장조건, 시험결과 등) 기재

➔ 사례

	Seeding density	Target	<input type="text"/>	<input type="text"/>
			viable cells /mL	viable cells /mL
<input type="text"/>	<input type="text"/>			
Bioreactor	<input type="text"/>			
	Daily Viability %	<input type="text"/>		
	Daily bioburden	<input type="text"/>		

바이러스 불활화후
여과액

엔도톡신, 미생물한도,
전기영동(환원, 비환원), SE-HPLC

S.2.5.

공정 검증 및 평가

- ➡ 임상 단계 공정 검증 자료 생략 또는 가능한 범위로 제출
- ➡ 전 개발과정에서 검증 및 평가자료 수집
- ➡ 바이러스 제거 검증 자료 제출

➡ 사례

Table 2.1.A-3: Summary of Viral Clearance Results

Process Step	Viral Reduction (Log ₁₀)*			
	XMuLV (Run 1)	XMuLV (Run 2)	MMV (Run 1)	MMV (Run 2)
Overall Clearance ⁴				

* Values shown are the calculated titer and 95% confidence interval.

** The lower clearance number (indicated in bold) in the duplicate runs was used to calculate the overall clearance capacity.

S.4.1
S.4.2

기준/시험방법

➔ 확인, 순도, 함량, 역가 설정

➔ 허용기준은 제한된 수의 개발 배치와 비임상, 임상 배치를
기초로 설정

➔ 예비기준으로 이후 개발 과정에서 재검토/조정

밸리데이션 결과 요약표 기재

➔ 사례

많은 정보 명확한 기준

3상

기준 : 현 단계에 맞게 조정
시험방법 적합성 확인

2상

1상

기준 : 제한된 배치로 예비 설정
시험방법 : 발전 중(적합성 확인)
- 허용한도/ 파라미터 설정

확인, 순도(불순물),
역가, 함량 설정 필수!

특성분석
결과 고려

사례

* 별규

- 1) 확인 : 펩타이드 맵핑, SDS-PAGE(R/NR), IEF, WB, CEX, N-Glycan, binding assay 등
- 2) 순도 : SEC-HPLC, IEC-HPLC(CEX, AEX), CE-SDS(R/NR) 등
불순물 : HCP, HCD, Protein A, 기타 배양 배지 첨가물(insulin, antifoam 등) 등
- 3) 함량 : UV (280nm)/ 흡광계수, 안정제(Polysorbate 등) 등
- 4) 역가 : cell based assay(proliferation , cell death 등), binding assay 등
- 5) 성상, pH, 삼투압, 엔도톡신, 바이오버든 (무균) 등

* 기준 및 시험방법

- 1) 확인 : SDS-PAGE(R/NR), IEF, WB, CEX 등
- 2) 순도 : SEC-HPLC, IEC-HPLC(CEX, AEX), CE-SDS(R/NR) 등
- 3) 함량 : UV (280nm)/ 흡광계수, 안정제(Polysorbate 등)
- 4) 역가 : cell based assay(proliferation , cell death 등), binding assay 등
- 5) 성상, pH, 삼투압, 엔도톡신, 무균, 불용성 이물, 불용성 미립자, 실용량 등

사례

항목		기준
성상		
pH		
N-glycan profile		
삼투압		
cIEF		
함량	protein conc.	
역가	ELISA	
확인	펩타이드 맵핑	
	CEC	
순도	CE-HPLC	
	CE-SDS(R)	
	CE-SDS(NR)	
	SEC-HPLC	
	불순물	HC DNA
		HCP
		Protein A
엔도톡신		
바이오버든		

S.4.4

배치분석

- ➔ 확립된 예비 기준에 대한 적합성 여부 확인
- ➔ 배치의 용도, 배치 번호, 크기, 제조소, 제조일자, 관리방법 허용기준 및 시험방법, 제조공정 버전을 목록으로 작성

➔ 사례

Lot Number	Manufacturing Facility	Scale	Cell Bank	Use
<input type="text"/>	<input type="text"/>	500 L	MCB	Current GMP Reference Standard <input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	500 L	MCB	GMP drug substance stability <input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	100 L	MCB	Interim Reference Standard GLP toxicology study <input type="text"/>

사례

Quality Attributes	Method	Acceptance Criteria for GMP Lots	GMP	GMP	Development
Safety	Endotoxin				
	Bioburden				
Identity	Peptide Map				
Strength	Concentration by UV, A_{280}				
Purity					

S.5.

표준품 또는
표준물질

➡ **표준품에 대해 간략히 기재**(제조방법, 품질관리 시험결과 제출)

➡ **개발 초기 자사 표준품 설정 권장**(공인 표준품 없는 경우)

➡ **표준품 변경, 추가 : 전 표준품과 관계, 적합성 자료 제출**

➡ 사례

Table 1-7

Summary of references

Reference batch no.	Derived from drug substance batch no.	Drug substance manufacturing process	Preparation of reference material	Use of reference material
		B		For drug substance and drug product: all release and stability <input type="text"/>
		B		For drug substance and drug product: all release and stability <input type="text"/>
		D		For drug substance and drug product: all release and stability <input type="text"/>

S.7.

안정성

- ➔ **안정성 시험계획 기재**(시험간격은 일반적으로 ICH Q5C를 따름)
- ➔ **안정성 배치 품질-임상시험에 사용될 물질의 품질을 대표**
- ➔ **제안된 보관 조건에서 안정성 평가**
(분해 프로파일 이해를 위해 가속 및 가혹 시험 권장)

➔ 사례

Stability Testing Attribute	Time Points and Storage Conditions																	
	-80°C (Intended Storage Condition)										2-8°C (Accelerated Condition)				25°C (Accelerated Condition)			
	0	3	6	9	12	18	24	36	48	60	1	2	3	6	0.5	1	2	3
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	X	NP	NP	NP	X	NP	X	X	X	X	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
X	NP	NP	NP	X	NP	X	X	X	X	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
X	NP	NP	NP	X	NP	X	X	X	X	NP	NP	NP	X	NP	NP	NP	NP	X

NP: Not planned



Assay	Acceptance Criteria	Time 0	-70°C				
			3 Months	6 Months	9 Months	12 Months	18 Months
Visual Appearance							
pH							
Osmolality							
Concentration							

P.3.3.

제조공정 및
공정 관리

- ➡ 제조 방법에 대하여 단위공정 별로 기재
- ➡ IPC(In-Process Control) 등이 포함된 제조공정도 제출
- ➡ 원료의약품 배치 크기 및 생산규모 기재
- ➡ **3상 배치 크기 결정 시 실제 생산 규모에 대하여 고려**

P.3.5.

공정 검증 및
평가

- ➡ 임상 단계 공정 검증 자료 생략 또는 가능한 범위로 제출
- ➡ **무균 공정 등 안전성 관련 주요 공정 타당성 자료 요약 제출**

R.

지역별 정보

- ➡ 유전자변형 생물체를 이용하여 국내에서 제조하는 경우
- ➡ **생물학적제제 등의 품목허가심사 규정 별표 14에 따라작성**

1. 숙주에 관한 자료

- 가. 명칭, 유래 및 분류학적 특성
- 나. 유전자변형생물체의 사용목적과 같은 용도로 이용된 경험
- 다. 숙주 및 근연종에서의 유해물질 생산 등 위해성 보고자료

2. 공여체에 관한 자료

- 가. 명칭, 유래 및 분류학적 특성
- 나. 유전자변형생물체의 사용목적과 같은 용도로 이용된 경험
- 다. 공여체 및 근연종에서의 유해물질 생산 등 위해성 보고자료

3. 벡터에 관한 자료

- 가. 명칭 및 유전요소의 유래
- 나. 벡터 내 유전적 요소 및 유전자 염기서열
- 다. 벡터가 다른 세포로 전달될 가능성 또는 숙주 의존성
- 라. 중간숙주에 대한 자료

4. 도입유전자에 관한 자료

- 가. 도입유전자의 명칭, 크기 및 기능
- 나. 조절인자 (전사개시인자 및 종결인자) 및 선발표지유전자
- 다. 그 밖의 조절인자 및 위해염기서열의 존재여부
- 라. 외인성(exogenous) 전사 해독프레임(open reading frame)의 유무 및 발현 정도

5. 유전자변형생물체의 일반적 특성에 관한 자료

- 가. 유전자변형생물체 내 도입된 유전자에 관한 자료
 - (1) 유전자변형생물체 내에 도입된 유전자의 도입위치 및 주변을 포함한 염기서열
 - (2) 유전자변형생물체 게놈에 도입된 유전자의 도입부위의 수 및 복제 수
 - (3) 유전적 안정성 및 측정방법에 관한 자료
- 나. 유전자산물에 관한 자료
 - (1) 유전자산물의 형질 특성(단백질, 비번역 RNA 등)
 - (2) 유전자산물의 기능
 - (3) 도입결과 변화되는 표적단백질의 발현 정도, 시기 및 측정방법과 이의 민감도
- 다. 숙주와 유전자변형생물체의 생존 및 증식의 차이를 비교한 자료
- 라. 유전자변형생물체의 검출 및 확인방법



식품의약품안전처

감사합니다

