



**MADE
WITH**
HEART & SCIENCE

WHITEPAPER

FIH (first-in-human) 임상 일정 단축을 위한 무균제형 전략

Christy Eatmon

Global SME, Thermo Fisher Scientific



Abstract

긴 시간과 많은 비용이 드는 의약품 출시 경로에서, 후보물질의 임상을 준비하기 위한 초기 개발결정은 전체 의약품 개발 과정에서 가장 중요한 단계이다. 처음부터 복잡한 제제를 만들면 이후 단계에서 시장 진출을 지연시킬 수 있는 문제와 병목 현상이 추가될 수 있다. 반면, 지나치게 서두른 나머지 충분한 데이터를 수집하지 못해도 일정 단축이 어려워질 수 있다. 게다가 무균 주사제는 제형 개발 중에 특수한 제조 및 포장 요건을 요구하는 경우가 있다. 그렇기 때문에 무균 주사제는 단순하지만 안정적인 제형을 만들기 위한 전략을 채택해 제품의 전체 수명주기에 걸쳐 탄탄한 기반을 마련하는 것이 중요하다.

임상시험 목표에 맞춘 제형 개발

의약품의 품질과 개발 속도 사이의 이상적인 균형을 달성하기 위해서는 각 임상시험 단계의 목표에 맞춰 제형을 개발해야 한다. 이를 위해서는 목표 의약품의 프로필과 각 개발 단계의 필수 요건을 파악해야 한다.

임상 1상의 주요 목표는 안전성을 시험하고 최적의 용량을 결정하는 것이므로, 다양한 용량이 투여될 것이라는 점을 감안해 제형을 준비해야 한다. 전임상시험에서는 인간에 대한 임상 진행 여부를 결정하기 위해 최소 2종의 동물에서 원료의약품(API)의 독성 및 약동학(PK)에 대한 충분한 데이터를 입증해야 한다. API의 안전성과 내약성은 건강한 지원자 또는 환자를 대상으로 임상 1상에서 측정된다.



임상 2상의 목표는 검증된 임상적 종료점(Clinical endpoint)에 대해 API의 효과를 평가하는 것이다. 일부 임상 스폰서는 단일 임상 배치를 원할 수 있지만, 시험 전체에 걸쳐 등록률이 증가함에 따라 활용되는 더 작은 규모의 배치만 만드는 경우도 있다. 임상 3상으로 진입할 때는 임상시험 참가자가 늘고 각 임상 단계 관문과 관련된 검증 요건이 증가하면서 제형 요건이 크게 변한다. 각 단계에 등록한 환자 수는 적응증에 따라 달라진다.

리스크 완화를 통한 시장 출시 속도 향상

무균 주사제를 개발할 때는 과거 완료된 기타 연구는 물론 사전 제형 개발 스크리닝 과정에서 나온 모든 기존 의약품 개발 데이터를 수집하고 검토해야 한다. 기존 데이터를 평가하면 해당 시점까지 수행된 반복적 업무를 하지 않아도 되므로 일정을 단축하고 비용을 절감할 수 있다.

FIH 임상 전에 검토해야 하는 연구와 개발 측면이 있는데, 이는 전임상 제형 작업과 공정 개발 두 가지로 나눌 수 있다. 전임상 제형 작업은 제형 개발과 분석 측면 모두에 걸친 기초연구를 비롯해 개념 증명(PoC)을 포함한다. 안정적인 제형이 확인되면 공정 개발이 시작된다.

공정 개발의 목표는 배합, 여과, 무균 충전의 전 공정에 걸쳐 관리될 수 있을 만큼 제형이 충분히 견고한 지 확인하는 것이다. 비 GMP 환경에서 이행되는 개발 업무는 FIH 임상 시료 준비에 사용되는 공정으로 직접 이어진다. FIH 시험 준비의 일환으로 단계별로 적합한 분석법을 정립해야 하며 임상 라벨링 및 유통 계획도 고려해야 한다. 전반적으로 일정을 단축하려면 앞서 언급한 여러 활동을 동시에 진행해야 한다. 성공적인 임상 의약품 출시를 위한 일정을 수립하고 필요한 활동을 계획할 때는 경험이 풍부한 프로그램 관리자가 소중한 자산이 될 수 있다.

서모 피셔 사이언티픽의 제형 개발 방법

제형 개발 중에는 많은 요인이 고려돼야 하지만, 의사결정을 좌우하는 것은 후보물질에 대한 기존 데이터다. 무균 제형을 개발할 때는 다음의 세 가지 간단한 접근 방식을 적용할 수 있다.

- 1. 원점에서 개발하지 않을 것:** 가능하면 승인된 부형제와 표준 공정을 사용하고 실패한 경우에만 새로운 제형 접근 방식으로 넘어가야 한다.
- 2. 끝을 염두에 두고 시작할 것:** 의약품의 충전과 투약 방식을 고려해야 한다. 목표 농도가 예상용량과 일치하는지 확인하고, 확장 및 검증 가능한 공정을 개발해야 한다.
- 3. 공정을 지나치게 복잡하게 만들지 않을 것:** 장기간의 다단계 공정이 FDA 승인을 받을 가능성이 얼마나 되지 생각하고 엔지니어링 및 운영 팀이 복잡한 공정과 제형을 관리할 수 있을지 고려해야 한다.

초기 연구에는 용해도가 포함돼야 하며, 그 다음에 부형제와 완충액 스크리닝을 실시해야 한다. 이 두 가지 스크리닝의 목표는 안정적인 액체 제형 준비가 가능한지 판단하고, 어떤 부형제와 완충액을 조합했을 때 제형 안정성이 가장 커지는지 파악하는 것이다. 일반적으로 몇 가지 프로토타입 제형을 만들어 단기 가속 안정성을 평가한다. 프로토타입 수를 제한하기 위해 실험 계획법(DoE)을 실시할 수 있으며 DOE는 API가 제한된 경우에도 적용할 수 있다.

프로토타입 평가 후 스케일업 및 공식적인 안정성 연구를 위해 상위 1~2개를 선택해야 한다. 스케일업 배치는 임상 배치 공정을 개발하고 최적화하는 데는 물론 제형 및 공정 매개변수로도 사용된다. 바이오의약품이나 고분자는 충전 준비 상태의 냉동 용액의 형태로 완제의약품 제조 시설에 전달되는 경우가 많다. 일반적으로 이런 의약품에는 제형 작업이 거의 필요하지 않지만 일부는 투약 전략에 맞게 농도를 조절하기 위해 충전 전 희석해야 할 수 있다. 이러한 후보물질의 경우, 원료의약품 시설의 업스트림에서 안정적인 제형이 개발되는 경우가 많다. 그러나 최초 임상 배치의 생산과 관련된 위험성을 평가하기 위해 공정 시험이 필요할 수 있다.

제형 개발 중 실질적 고려사항

개념증명이 완료되고 유력한 제형이 확인되면 완제의약품을 배송할 방법을 결정해야 한다. 농도, 용량, 충전량, 배치 준비 공정을 시작하는 데 필요한 배치 사이즈도 정해야 한다. 배치 준비에는 원료의약품과 완제의약품의 사양, 공정 중 테스트, 해당 테스트 방법, 배치 기록, 기타 GMP 생산에 필요한 기타 문서가 포함된다. 제형 개발 공정의 데이터는 임상 생산을 위한 매개변수 중 다수를 결정하는 경우가 많다.

1상 용량 증량 시험의 경우, 용량 범위를 평가해 농도와 충전량의 최적의 조합을 정해야 한다. 가능하면 병원 내 폐기물을 줄임과 동시에 다양한 범위의 용량을 위해 제조되는 배치 또는 농도 수를 줄이는 것을 목표로 한다. 여러 농도 또는 다양한 충전량이 필요하다고 생각하는 경우가 많은데, 단일 농도 및 충전량을 준비한 다음 저용량에는 일부 바이알을 활용하고 고용량에 여러 바이알을 활용하는 것이 보다 효율적일 수 있다.

농도와 충전량을 결정한 후에는 FIH 임상에 필요한 바이알 수를 계산해야 한다. 필요한 바이알 수를 계산할 때는 공정 중 테스트 및 출하 테스트를 감안해야 한다. 또한 라인 손실, 미생물 테스트, 안정성 시험을 위한 물질도 추정에 포함해야 한다.

Batch readiness includes preparing specifications for drug substance and drug product, any required in-process testing, methods for those tests, batch records, and other documentation required for GMP production.



무균 제형에 대한 고려사항

유리 바이알은 무균 주사제 FIH 임상에서 일정을 단축하고 경제적으로 효율성을 높일 수 있는 옵션으로 꼽힌다. 일반적으로 유리 바이알은 주사기, 카트리지, 기타 비 유리 용기에 비해 구하기 쉽고 저렴하다. 바이알과 고무 스톱퍼는 이미 적격테스트를 통과한 일반적인 구성이므로 자본 지출, 용기 밀봉 테스트 등 기타 비용과 시간이 많이 소요되는 활동이 필요 없다.

안정성을 목적으로 비 유리 바이알을 사용하는 것이 합리적이거나 상용화 일정이 앞당겨져서 주사기를 사용해야 하는 경우가 있을 수 있다. 어떤 경우든 용기 선택은 일정, 투여 경로, 상용화를 위한 인허가 경로에 따라 결정돼야 한다.

FIH 연구까지의 일정을 단축하려고 할 때 또 다른 주요 고려 사항은 의약품이 최초 형태에 국한되지 않고 2상 또는 심지어 3상에서 추가로 변경될 수 있다는 점이다. 대다수의 경우에 병원 배송을 위한 가장 빠른 방법은 동결된 액체 바이알로 공급하는 것이다. 안정성이 알려지지 않았거나 안정성 정보가 제한적일 때 동결된 액체 상태를 사용할 수 있다. 안정성 데이터가 확보됨에 따라 액체 냉장 바이알로 이동할 것인지, 아니면 동결 건조 형태로 이동할 것인지 결정할 수 있다.

형태 변경의 근거가 되는 연구는 2상과 동시에 진행해, 3상이 되면 상용화 형태를 분명하게 파악할 수 있게 된다. 임상 3상 시료는 특히 일정을 앞당길 때 상용화할 형태와 동일하거나 매우 유사해야 한다. 의약품의 유통기한을 연장하거나 임상 또는 환자의 제품 사용법을 쉽게 변경하는 것이 목표라면 형태 변경을 고려해야 한다. 바이알에서 주사기 또는 카트리지로 변경할 때는 실리콘, 텅스텐 등 새로운 접촉 물질이 있을 때도 제형이 안정적인지 확인하기 위한 추가 안정성 연구가 필요하다.

임상 각 단계를 거치면서 의약품은 필터 검증, 용출성 및 침출성 연구, 접착 부품 호환성, 혼합 연구, 전단 응력 평가 등 추가 공정 연구를 거쳐야 할 수 있다. 또한 신속한 일정으로 인해 데이터 격차가 발생하지 않도록 위험 평가도 통과해야 한다..

데이터의 중요성

제형 개발 중에 위험 기반 접근법을 적용하면 의약품 상용화를 지연시킬 수 있는 결정적인 오류 발생을 방지할 수 있다. 임상시험 중에 중요한 데이터를 수집하면 완제의약품의 안전성과 안정성을 지원하는 데 도움이 된다.

일정을 단축하거나 제품을 패스트트랙으로 개발할 때는 임상 배치를 거의 만들지 않게 된다. 이런 경우에는 규제 기관에 인허가 신청서를 제출할 때 처음부터 확실한 데이터를 수집하는 것이 보다 중요해진다. 개발 과정에서 데이터 중심의 의사결정은 성공적인 임상 프로그램의 열쇠가 되며 상용화로 가는 길을 열어준다.

About us

Thermo Fisher Scientific의 제약 서비스 Patheon(파테온)은 업계 최고의 CDMO로서 모든 규모의 제약, 바이오 기업에게 의약품 개발, 초기 및 후기 임상 단계별 제형 개발 및 제조, 임상 시험 서비스, 의약품 상업 생산 및 공급 서비스를 제공합니다. Patheon은 전 세계 65개의 생산 시설 네트워크를 토대로 원료의약품, 바이오의약품 개발 및 제조를 위한 광범위한 역량과 전문성을 보유하고 있으며, 세포 유전자 치료제와 백신 개발을 위한 바이러스 벡터, cGMP plasmid DNA 개발 및 제조 서비스, 임상 시험 솔루션과 완제의약품 생산, 패키징 및 통합 물류 서비스를 포함한 의약품 개발과 생산 전 과정을 지원합니다.

Patheon은 미국, 유럽, 아시아, 호주 전역에 걸쳐 생산 시설을 보유하고 있으며, 또한 Quick to Care™ 프로그램을 통해 고객의 의약품 개발 일정에 부합하는 개발 계획 및 임상 서비스를 제공합니다. Thermo Fisher Scientific 제약 서비스 Patheon은 선도적인 CDMO로서 글로벌 최고 수준의 품질과 신뢰, 규정 준수를 기반으로 고객과 함께 의약품의 가능성을 빠르게 현실화할 수 있도록 혁신을 지속합니다.



Christy Eatmon

Global SME, Thermo Fisher Scientific

Christy Eatmon은 글로벌 비즈니스 개발팀 소속으로 Thermo Fisher의 무균 주사제 제조 비즈니스의 전략적인 설계와 기술 지원을 담당하고 있습니다. Christy는 제약 업계에서 15년 이상 공정 엔지니어링과 제품 개발, 무균 제조 및 충전에 대한 전문성을 쌓았으며 저분자 및 고분자 무균 제제에 대한 풍부한 전문성과 함께 의약품 개발의 전 단계에 대한 실무 지식을 보유하고 있습니다. Christy는 노스 캐롤라이나주 그린빌에 위치한 생산 시설에서 상업 생산 및 의약품 개발 서비스 분야 선임 수석 및 과학자를 역임한 바 있습니다.