

KOREA 2020

DISCOVERY
SUMMIT

ONLINE



QbD 적용시 JMP의 활용

- 공정 이해(Process Understanding) -

한가람경영혁신연구소
김종민 대표



01 경영혁신/품질혁신

- ▶ 품질혁신 / 6시그마
- ▶ R&D 방법론(QFD/TRIZ 등)
- ▶ 기술경영(MOT)/기술전략



02 통계분석/DOE

- ▶ 연구개발 데이터 통계분석
- ▶ 공정/품질 데이터분석
- ▶ DOE(실험계획법)



고객가치를
극대화하는
교육/컨설팅

03 바이오/제약 QbD

- ▶ Global 向 QbD 적용체계 구축
- ▶ FDA/EMA 허가·허가보완 대응
- ▶ RA/PC/CPV/Control Strategy



04 Biosimilar 허가

- ▶ Analytical Similarity Assessment
- ▶ QA Tiering / Risk Assessment
- ▶ Tier별 동등성 입증 전략



QbD(Quality by Design, 설계기반 품질고도화)

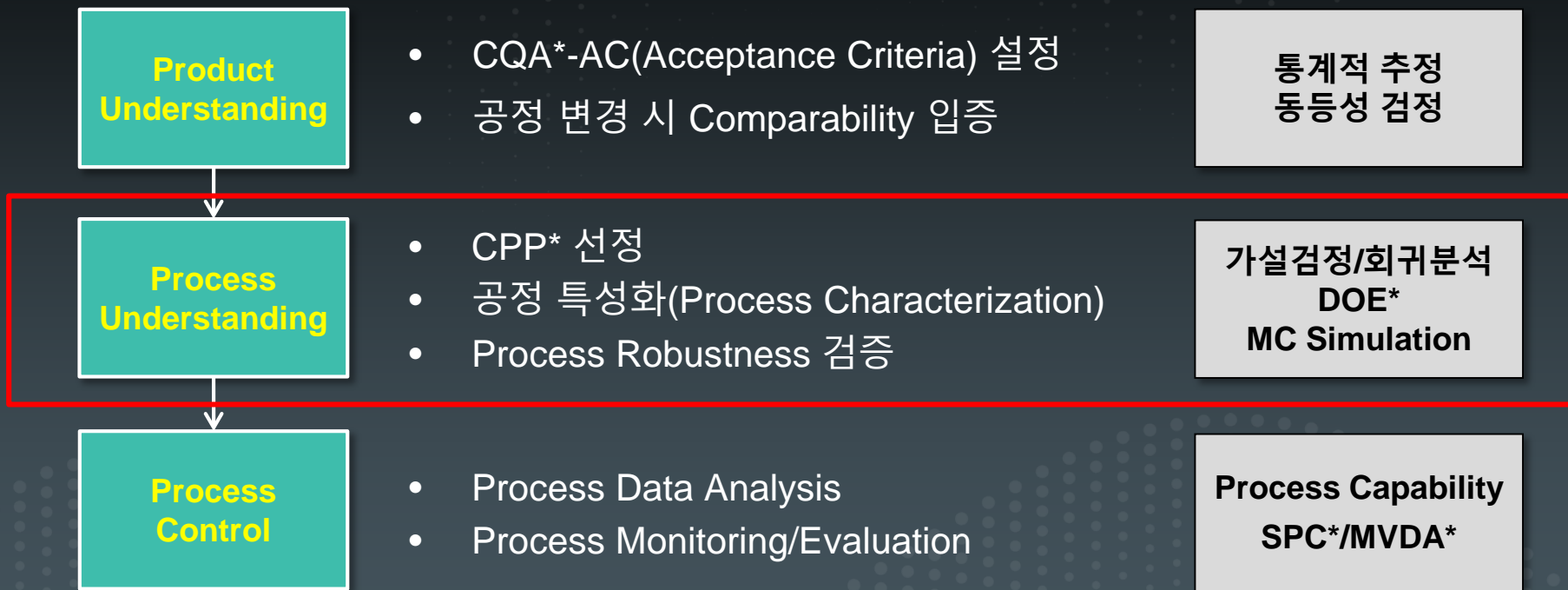
- 정의

A systematic approach to development that begins with predefined objectives and emphasizes **product and process understanding and process control**, based on sound science and quality risk management

-ICH* Q8(R2)

*ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use

QbD에서의 통계 활용



*CQA: Critical Quality Attribute(중요품질속성), CPP: Critical Process Parameter(중요공정변수), DOE: Design Of Experiments(실험계획법)
SPC: Statistical Process Control(통계적 공정관리), MVDA: Multi-Variate Data Analysis(다변량분석)

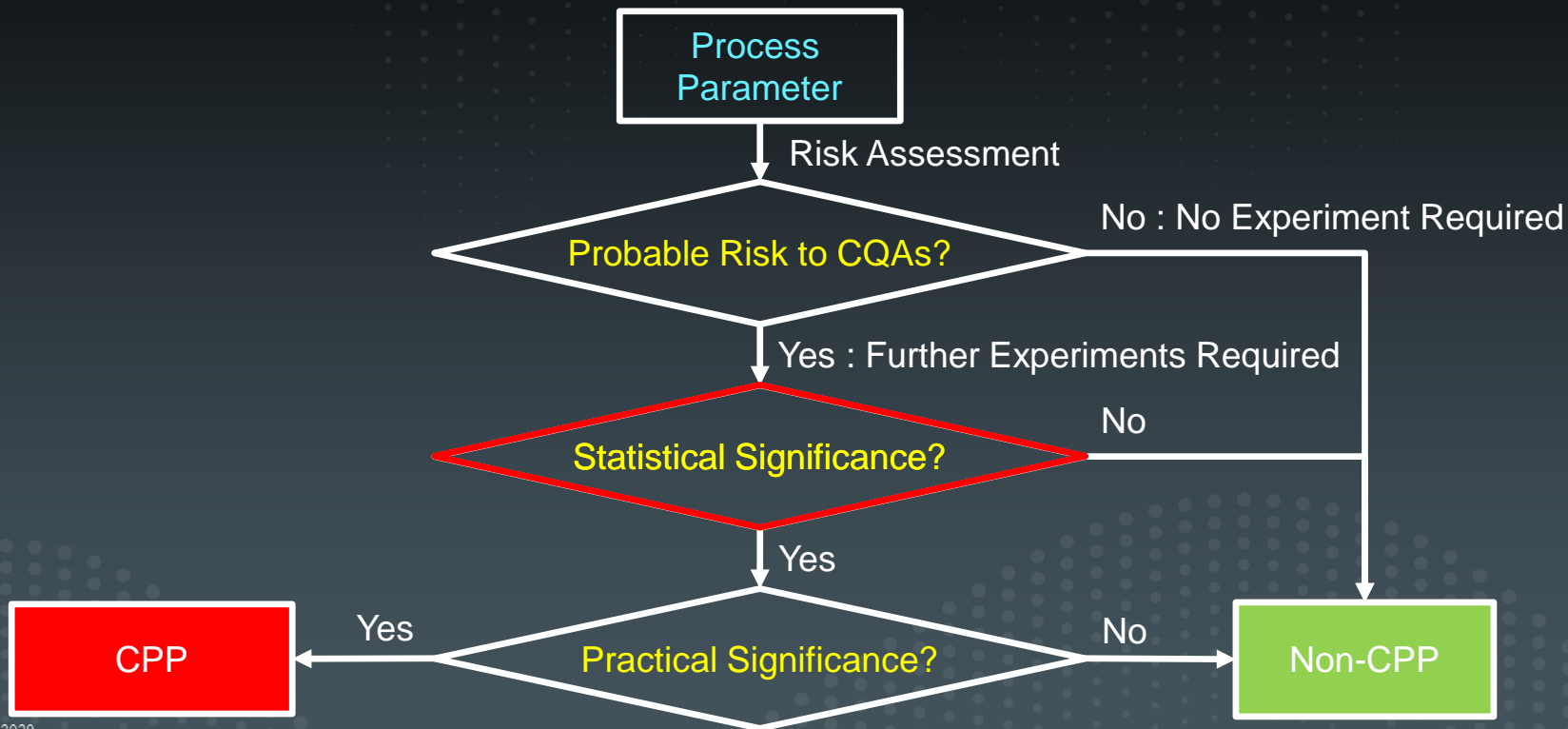
I. CPP 선정

- CPP(Critical Process Parameter)

A process parameter whose variability has an **impact on critical quality attribute** and therefore should be **monitored or controlled** to ensure the process produces the desired quality

--ICH Q8(R2)

CPP 선정



KOREA 2020

CPP 선정

- Statistical Significance(통계적 유의성)

공정변수의 수준 변화에 따른 CQA의 차이에 대한 통계적 가설검정 실시

- Univariate(OFAT*) study : Fit Y by X → t-Test / ANOVA* / Correlation

- Multivariate(DOE) study : Screening/Model script → 주효과 분석

- p-value < α [0.05] → 통계적으로 유의한 차이

KOREA 2020



*OFAT: One Factor At a Time(한번에 한 인자 변화 실험), ANOVA: Analysis Of Variance(분산분석)

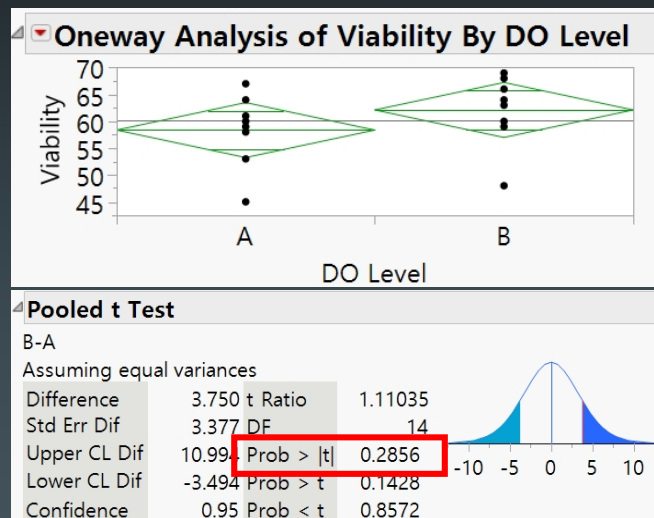
CPP 선정 : Statistical Significance

■ Univariate Study(OFAT) 사례

Cell Culture Process에서 Dissolved Oxygen(DO)가 Cell Viability에 영향을 주는지 파악하고자 한다.

DO를 2가지 수준(A, B)으로 나누어 각각 8회씩 실험해 다음과 같은 결과를 얻었을 때, DO는 Cell Viability에 영향을 주는 변수인가?

A	45	59	60	64	58	67	53	61
B	59	68	63	66	48	64	69	60



CPP 선정 : Statistical Significance

- Multivariate Study(DOE) 사례

배양 공정에서 CQA(Y)에 영향을 줄 가능성이 있는 아래 7개의 인자들 중 유의한 영향을 주는 인자를 선정한다.

A	Cell transfer holding time	-1	+1
B	Initial viability	-1	+1
C	Media feed amount	-1	+1
D	Culture duration	-1	+1
E	Initial VCD	-1	+1
F	DO	-1	+1
G	pH	-1	+1

Screening for Y

Contrasts

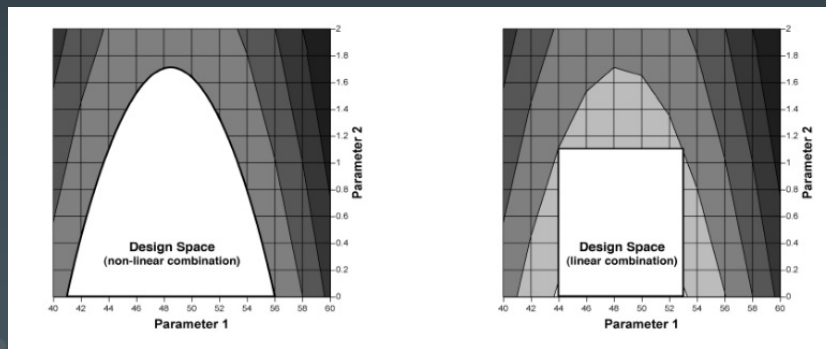
Term	Contrast	Lenth	Individual p-Value	Simultaneous p-Value
G	33.1603	96.81	<.0001*	<.0001*
E	22.1770	64.74	<.0001*	<.0001*
C	7.1538	20.88	<.0001*	<.0001*
A	0.4674	1.36	0.1744	0.9246
F	-0.3894	-1.14	0.2460	0.9875
D	-0.3263	-0.95	0.3230	0.9990
B	0.0189	0.06	0.9604	1.0000
G*G	-17.5564	-51.25	<.0001*	<.0001*
G*E	-17.7413	-51.79	<.0001*	<.0001*
G*C	6.0732	17.73	<.0001*	<.0001*
E*C	-0.1612	-0.47	0.6644	1.0000
G*F	0.6269	1.83	0.0800	0.6437

II. 공정 특성화(Process Characterization)

- 설계공간(Design Space)

The **multidimensional combination and interaction** of input variables (e.g., material attributes) and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality

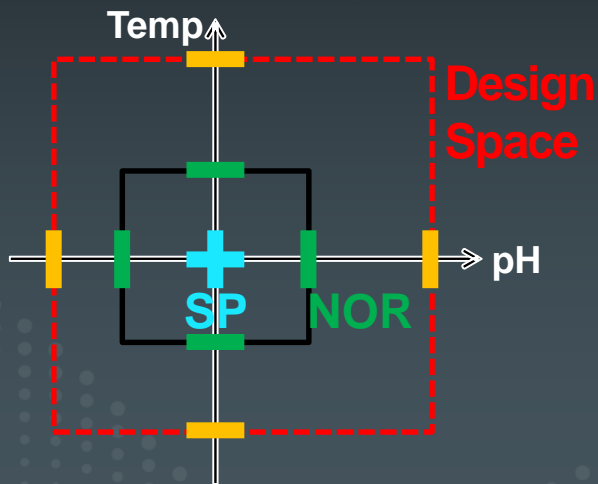
--ICH Q8(R2)



공정 특성화(Process Characterization)

- 운영범위(Normal Operating Range)

- Design Space 내에서 공정능력을 감안하여 설정



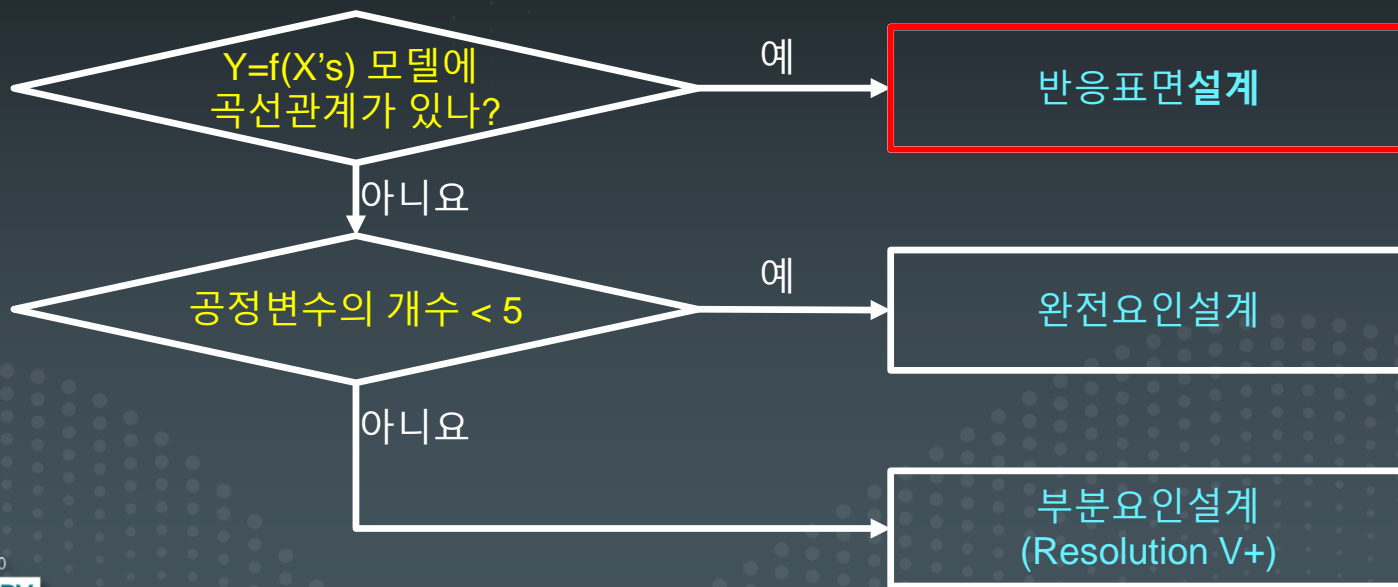
SP: Set Point

NOR: Normal Operating Range

PAR: Proven Acceptable Range

공정 특성화(Process Characterization)

- DOE 선택 Guideline



Process Characterization (Design Space / PAR 설정)

Acceptance Criteria of CQA's

	Low	Target	High
Y1	86	90	94
Y2	73	77	81

Characterization Range of PP's

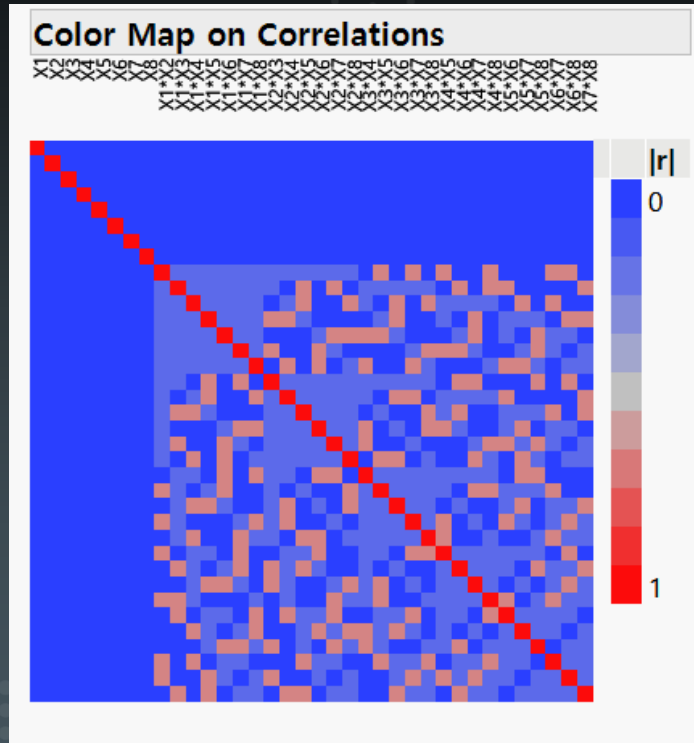
A	260	300
B	50	100
C	40	60

III. 확정선별설계(Definitive Screening Design, DSD)

- 공정개발(Process Development) 단계에서 활용 시 효율성 제고 가능
 - Screening과 동시에 공정변수별 곡선성 파악 가능
 - Screening 결과 중요공정변수 개수가 충분히 적을 경우 최적화도 가능
 - 적은 실험 수로 설계가능하므로 신속한 공정개발 가능
- 공정변수의 수 : 짝수 $\rightarrow 2n+1$ run, 홀수 $\rightarrow 2n+3$ run

확정선별설계(Definitive Screening Design, DSD)

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8
-1	1	1	0	-1	-1	1	-1
-1	-1	1	-1	1	1	0	-1
1	1	-1	1	-1	-1	0	1
0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	-1	-1	0	1	1	-1
0	1	1	1	1	1	1	1
1	0	1	1	-1	1	-1	-1
-1	1	0	-1	-1	1	-1	1
1	-1	-1	0	1	1	-1	1
-1	-1	1	1	0	-1	-1	1
0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
1	-1	1	-1	-1	0	1	1
-1	0	-1	-1	1	-1	1	1
1	1	1	-1	1	-1	-1	0
-1	-1	-1	1	-1	1	1	0
1	-1	0	1	1	-1	1	-1
-1	1	-1	1	1	0	-1	-1



KOREA 2020

DISCOVERY
SUMMIT

ONLINE

