

의약품 연속제조(CM) 공정의 이점과 기회

김지운 선임연구원 한국바이오협회 바이오경제연구센터
편도규 생산본부장 대웅바이오

연속제조(Continuous manufacturing, CM)란 중단없이 원료를 지속적으로 공급 및 처리하여 제품을 제조하는 방식을 의미한다. CM 및 관련 용어에 대한 다양한 해석이 존재하지만, 미국식품의약국(FDA)에 따른 의약품에서의 CM은 ‘엔드 투 엔드(end-to-end)’ 개념으로, 약물 또는 약물 기반제품의 공정 단계가 단일 연속 시스템으로 완전히 통합되는 접근 방식을 말한다. 이는 기존 배치(Batch)식 생산 프로세스와 비교해볼 때, 단계별로 약물생산을 중단하고 처리할 필요가 없다는 점에서 잠재적으로 약물의 품질과 일관성 모두 향상시킬 수 있다.

최근 들어 제약산업에서 CM 산업이 이슈화된 원인으로는 크게 두 가지가 있다. 먼저, 글로벌 제약산업의 변화를 꼽을 수 있다. 제약산업은 대량의 블록버스터 의약품을 생산하는 데서 전문의약품 및 희귀질환과 같은 맞춤형 의약품 생산으로의 전환을 시도하고 있다. 이를 위해서는 현재의 BM(Batch manufacturing) 시스템에서 유연성 및 대량생산의 이점을 가지는 CM으로의 전환이 필요하다. 다음으로는, 미국의 코로나 19로 인한 공급망 재편에 대한 부분이다. 코로나19 발생 이후, 미국은 자국 내 제조회사 유치를 강조하는 ‘온쇼어링(onshoring)/리쇼어링(Reshoring)’을 추진하여 의약품의 지속적인 제조가 티핑포인트(tipping point)에 도달하였다.

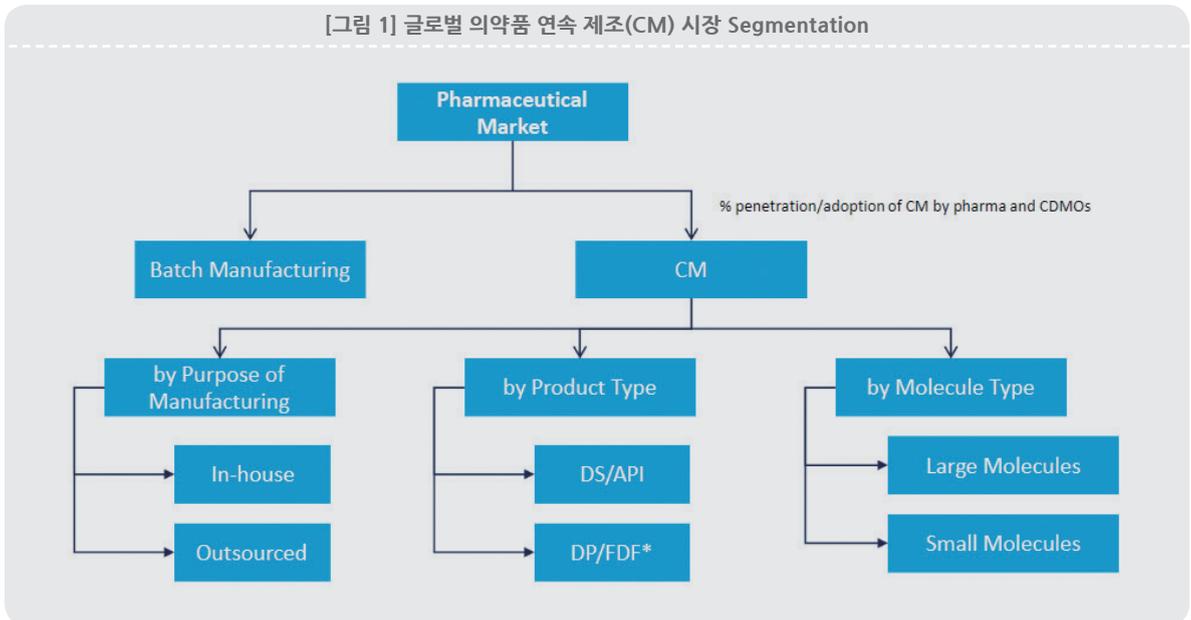
제네릭 의약품의 약가를 낮게 유지하기 위해 CM을 채택함으로써 생산비용을 낮추고 특히 대량생산에서 엄청난 비용을 절감할 수 있다는 점에서 기회를 가진다. 그러나, 아직까지 규제的不확실성이 존재하며 CM 구현을 위한 높은 초기 비용이 발생한다는 점에서 제조기업은 큰 장벽에 직면해 있는 상황이다. 이로 인해, 일부 기업은 배치(BM)와 연속공정(CM)의 장점을 결합하는 하이브리드 시스템을 채택하기도 한다. 본 브리프에서는 글로벌 의약품 시장 변화에 따른 연속공정의 이점과 기회를 소개하고, 규제적 조화에 대해 다룸으로써 의약품 제조 기업들이 경쟁력을 강화할 수 있는 방향에 대해 시사하고자 한다.

☑ 의약품 연속제조(CM) 개요와 배경

연속제조(Continuous manufacturing)란 중단 없이 단일 생산라인에서 ‘E2E(End to End, 엔드 투 엔드)’ 로 의약품을 제조하는 방식이다. 배치식 제조(Batch manufacturing)는 한 공정에서 다음 공정으로 재료를 운반, 테스트 및 재공급해야 하지만 연속제조공정의 경우 단일 제조 현장에서 인라인으로 모든 테스트, 공급 및 처리를 실행할 수 있다. 최근, 제조기업에서 CM방식을 채택하고자 하는 이유는 아래와 같다.

먼저, 제약기업은 CM 공정을 통한 제조시간과 휴먼에러를 축소하고 품질을 향상시키는 대전제 하에 다른 제조기업과의 경쟁, 연구개발 비용증가, 선진국의 저성장 예상, 환자를 위한 의약품의 경제성에 대한 수요 증가로 인해 운영 및 자본지출을 줄이기 위한 목적으로 CM 사용을 모색하고 있다. 둘째, 혁신적인 치료법의 시장 출시 속도에 대한 니즈가 증가하고 있다. CM은 제품 개발을 가속화하여 제품 품질을 손상시키지 않고 의약품을 더 빨리 생산해낼 수 있다. 셋째, 제약 산업은 메가 블록버스터 제품에서 맞춤형 의약품 생산으로 점진적으로 전환하고 있다. 이를 위해 현재 배치식 제조 시스템에서 대량 생산 및 다양한 제품을 생산할 수 있는 유연한 방식의 CM으로의 전환이 필요하다. 마지막으로, CM은 더욱 친환경적인 프로세스를 지원하고 환경에 미치는 영향이 감소하는 것으로 입증되었으므로 향후 몇 년 동안 쟁점이 될 것이며 제조기업에 더 큰 압력을 가할 것으로 예상된다.

[그림 1] 글로벌 의약품 연속 제조(CM) 시장 Segmentation



출처: Frost&sullivan

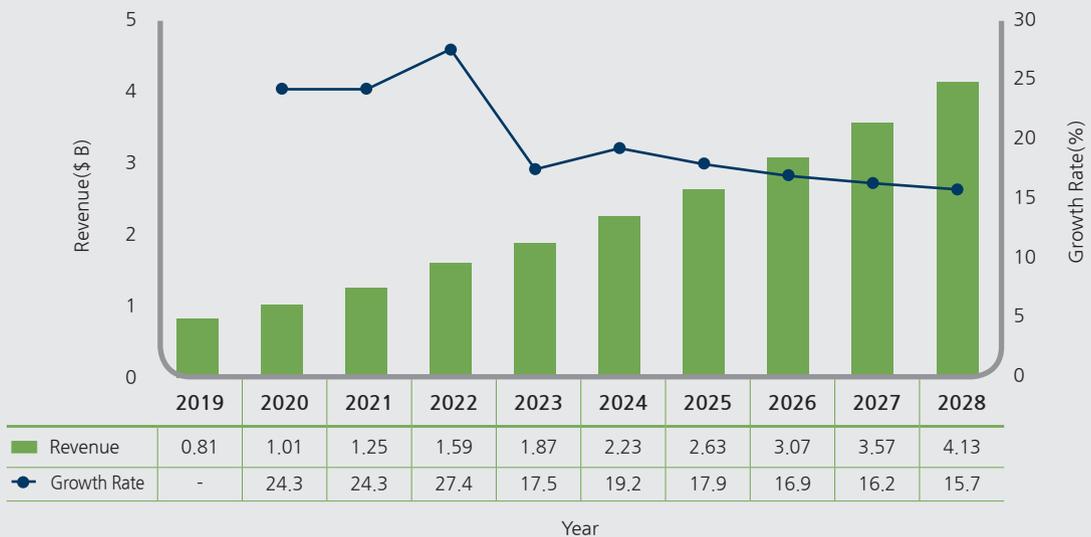
📦 글로벌 의약품 연속 제조(CM) 시장 동향

CM 시장은 코로나19 대유행 기간에 제조업 수요의 급격한 증가를 기반으로 하여 '20년에서 '22년 사이 강력한 성장을 나타내었다. 글로벌 제약 CM 시장은 '22년 15억 9천만 달러의 추정 가치를 가지게 되었다. 대부분 기업은 전체 제조 공정 중 일부 CM 공정의 장점만 적용한 원료 의약품(Drug substance, DS) 제조 역량을 보유하고 있어 성장 기회를 얻지만, 제약 및 CDMO 기업들의 CM 채택률이 소폭 감소하여 '23년의 성장률은 다소 둔화될 것으로 예상된다.

'22년에서 '28년 사이에 CM 시장의 연평균성장률(CAGR)은 17.2%이며, 기업들은 다양한 치료제 제조의 지원을 위해 더 큰 규모의 CM시설을 구축하는데 지속적으로 투자하고 있다. CM은 엄청난 잠재력을 가지고 있지만 특정 약물에 있어서는 BM방식을 필요로 하기 때문에 이러한 부분이 향후 CM 제조 시장의 성장에 영향을 미칠 수 있다. BM 제조는 기존에 구축된 시스템을 사용하므로 초기 비용이 낮고 기존 제조 분야에서 전문성을 가지기 때문이다.

백악관 자료에 따르면, 최근 수십년 동안 미국에 공급하는 API(Active Pharmaceutical Ingredient, 원료의약품)의 70% 이상이 해외에서 공급되고 있다. 이에 코로나19 발생 이후 국내 의약품 제조 부족에 대한 논의가 시작되면서 지속적으로 CM방식을 채택해왔다. 제약업계는 지난 10년동안 기존 워크플로를 개선하기 위해 drug discovery, 개발 및 제조 전반에 걸쳐 혁신적인 접근 방식을 지원하고 있다.

[그림 2] 글로벌 의약품 연속 공정(CM) 시장



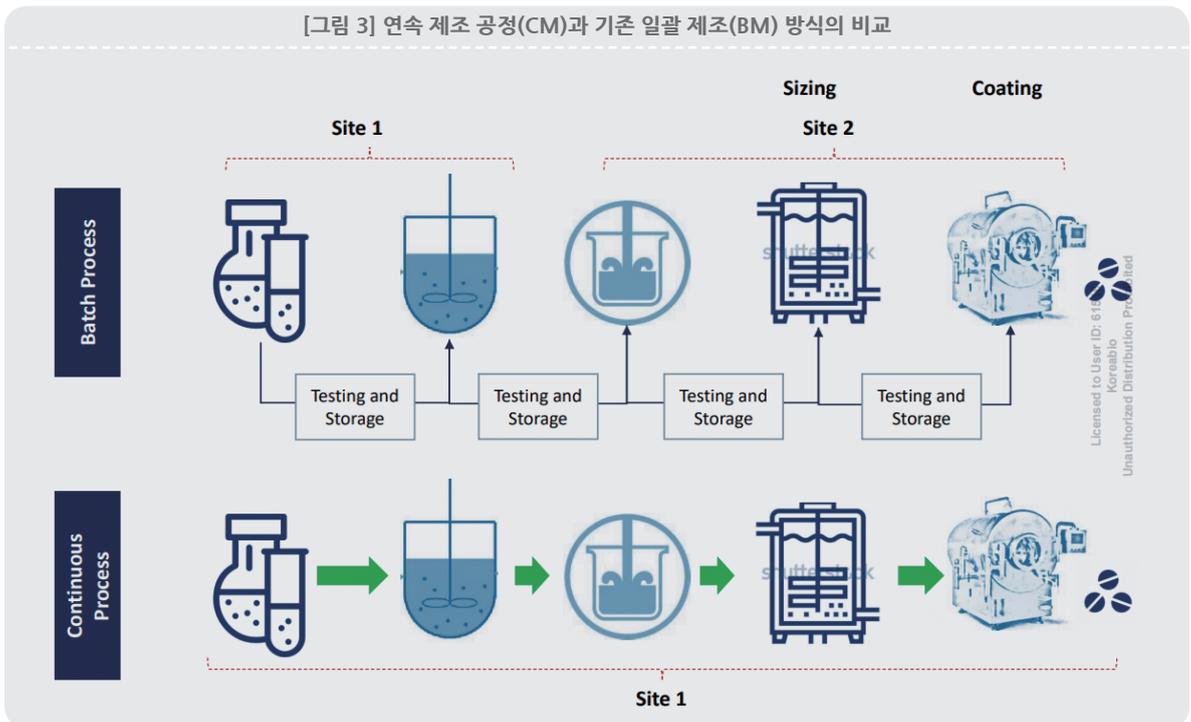
출처: Frost&sullivan

🏥 의약품 연속 제조(CM)의 이점

기존 배치식 제조 시스템에서 연속공정(CM)으로 대체함으로써 의약품 생산에서 상당한 부분을 개선시킬 수 있다. BM식 제조와 달리 CM제조는 원료와 제품이 장비에 지속적으로 공급되고 배출되어 지며 모든 재료가 하나의 시스템으로 통합하여 지속적으로 흐르게끔 하기 때문에 제조 단계의 수를 줄여준다. 따라서, CM은 원료에서 완제품까지의 처리시간을 잠재적으로 단축하므로 기존 BM방식에 비해 효율적이라고 할 수 있다.

또한, CM은 공급망 중단(Supply chain disruptions)과 약물 부족(Drug shortages)등 급격한 수요변화에 신속히 대응할 수 있는 수단이 된다. 구체적으로, 원료의약품(Drug substance, DS)과 완제의약품(Drug Product, DP) 등 현재는 분리되어 있는 제조 부문을 연결함으로써 공급망 측면에서 적기공급생산(JIT, Just-in-time) 제조를 이루어낼 수 있다. 이러한 이점은 코로나19와 같은 감염 질환에서 더욱 강조되는 부분이며 결과적으로 경제 회복에 엄청난 영향을 미칠 수 있다. 또한, 전체 약물개발 프로세스를 가속화하고 시장 출시 시간을 단축하기 때문에 기존의 Scale-up 절차가 더 이상 필요하지 않다.

[그림 3] 연속 제조 공정(CM)과 기존 일괄 제조(BM) 방식의 비교



출처: Frost&sullivan

+ 연속제조 승인 현황

'15년 CM 제조 의약품 첫 번째 승인 이후, 총 8개의 의약품이 승인되었다. 승인된 모든 약물은 경구 투여용 고체 제형 의약품(Oral solid dosage, OSD)이다. 따라서, API, 바이오의약품 및 기타 의약품 제형을 위한 CM의 추가 개발이 필수적으로 요구된다.

아래 표 1의 승인 의약품은 별도 라인으로 생산된 API를 활용한다. 현재 지속적인 API 생산과 의약품 공정을 통합하는 end-to-end CM 개발이 진행되고 있지만, cGMP(Current Good Manufacturing Practice) 표준을 준수하는 제품은 아직 없다. 이는 완제의약품에 비해 원료의약품(Drug substance)의 연속 공정에 더 많은 기술적인 문제가 존재함을 의미한다. 지속적인 API 제조는 단위 작업의 더 많은 양과 다양성, 더 긴 약물 체류 시간(Residence time)으로 인해 더 복잡하다. 그러나, 많은 기업과 조직에서 API 생산을 위한 지속적인 Flow-process를 개발하고 있다.

현재 완전히 연속적인 바이오프로세싱 시설이 없기 때문에, 연속 다운스트림(Down-stream) 단위 작업은 하이브리드 시스템(BM과 CM의 통합)으로 구현될 것으로 예상된다. 또한, CM의 개발이 진행됨에 따라 향후 몇 년안에 다양한 제형의 약물이 승인될 것이다.

[표 1] FDA 연속공정 승인 의약품 및 기업

승인 날짜	기업명	제품	승인 기관	적응증
-	Janssen Pharmaceuticals	Tramacet	PMDA	Pain
2019.1	Vertex Pharmaceuticals	Trikafta	FDA	Cystic fibrosis
2018.11	Pfizer	Lorbrena	-	ALK-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)
2018.11	Pfizer	Daurismo	FDA	Acute myeloid leukemia(AML)
2018.02	Vertex Pharmaceuticals	Symdeko/Symkevi	FDA, EMA	Cystic fibrosis
2017.09	Eli Lilly & Co.	Verzenio	FDA, PDMA	Breast cancer
2016.04	Janssen Pharmaceuticals	Prezista	FDA, EMA	HIV
2015.07	Vertex Pharmaceuticals	Orkambi	FDA, EMA	Cystic fibrosis

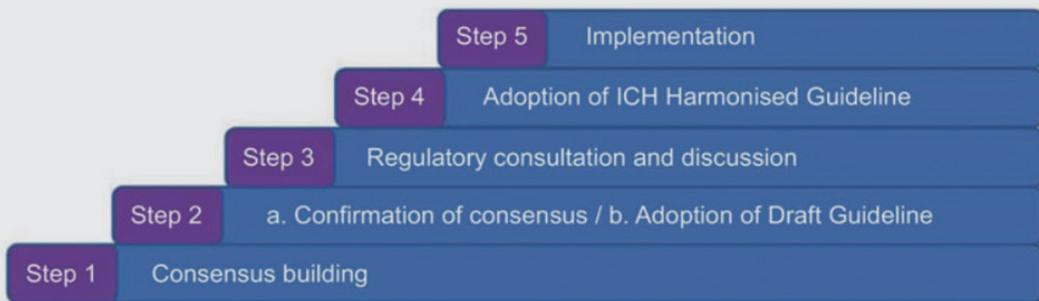
출처: GABI Journal

CM에 대한 규제 지침

현재, CM 규제에 대하여 ICH(ICH Q13), FDA 및 ASTM International(ASM E2968)의 세 가지 주요 규제 지침이 있다. FDA 지침은 작업중이었으나 '23년 3월, 새로운 업계지침인 Q13 원료의약품 및 완제의약품의 연속제조지침(Q13 continuous manufacturing of drug substances and drug products guidance for industry)을 마련하였다. 이 지침은 기존 ICH 품질 지침을 기반으로 하고 원료의약품 및 완제의약품의 CM에 특정한 과학적 접근방식과 규제 고려사항을 추가로 설명한다. 반면, 세계보건기구(WHO), 의약품실사협력기구(PIC/S), 동남아시아국가연합(ASEAN) 등 다른 RA 및 국제기구는 CM에 대한 가이드라인을 마련하지 않은 현황이다. 명확한 지침이 마련되지 않을 경우, 규제의 불확실성으로 인해 제조업체는 새로운 기술 채택(CM)시 규제 승인이 지연되는 부분에 대하여 감안해야 할 것이다.

가이드라인 간의 주요 차이점은 FDA 가이드라인 초안이 바이오의약품 및 API에는 적용되지 않는다는 것이다. 많은 이해관계자들이 이러한 차이점에 대한 우려를 표명하였으며 FDA 지침이 ICH Q13과 일치하여 전 세계적으로 조화를 이루기를 기대한다. ICH 가이드라인은 법으로 의무화되어 있지는 않지만 아래그림(그림 4)과 같이 ICH 절차 5단계에 따라 구현해야 한다. 결과적으로, 전 세계 RA가 조화된 ICH 가이드라인을 구현해냄으로써 제조업체는 다양한 국가의 규제 기대치를 보다 명확하게 이해할 수 있을 것이다.

[그림 4] ICH 가이드라인 절차의 5 STEP



맺음말

본 브리프에서 소개한 것과 같이, 현재 CM 제조를 통해 승인된 모든 의약품은 경구 투여용 고체 제형 의약품(Oral solid dosage, OSD)이기 때문에 FDA 가이드라인 또한 저분자 OSD 약물에 맞춰져 있다. 저분자 약물 생산을 위해 만들어진 기존 장비는 바이오의약품에 적용하기 어렵다. 바이오 의약품 제조 공정 및 제품은 복잡하기 때문에 이에 비추어 볼 때 바이오의약품의 CM은 제네릭 의약품보다 기술적으로 더 어려운 것이 사실이다. 특히, 백신 제조에 있어서 바이러스 불활성화, 한외여과 및 정용여과를 위한 CM을 개발할 필요가 있다. 이러한 실현을 위해 바이오의약품 CM에 대한 더 많은 연구 및 투자가 필요하다.

CM의 가장 큰 허들은 통합 QbD(Quality by Design) 품질 시스템 달성을 목적으로 실시간 품질 모니터링을 가능하게 하기 위한 PAT(Process analytical technology)에 대한 높은 초기 투자 비용이다. 대부분의 제조업체에 있어서 CM에 대한 투자는 우선순위가 아니며, 특히 제네릭 제조업체의 경우 저수익의 마진으로 운영되기 때문에 상당한 장벽이 될 것이다. 그러나, CM 장비에 필요한 높은 초기 자본 투자에도 불구하고 대량생산시에는 경제적 이익을 기대할 수 있기 때문에 장기적으로 살펴봐야 할 필요가 있다.

비즈니스 측면에서 보면, CM은 약물개발의 초기 단계에서 구현되어야 한다. 일반적으로 개발 단계나, 임상시험 중에 제조방법을 변경하는 경우 비교동등성의 입증 등 규제 요구사항 등이 필요할 수 있다. 특히, 바이오의약품의 경우 기존 배치 프로세스를 수정하는 것보다 임상 단계에서 CM을 구현하는 것이 더욱 효과적인데, 이는 본질적으로 더 복잡하고 공정 의존도가 높기 때문이다. 규제의 불확실성으로 인해 CM 등 신기술을 채택하는 부분이 지연될 수 있기 때문에 제약 산업에서 CM이 광범위하게 구현되기 위해서는 확실하게 입증된 이점이 있어야 한다. 따라서, 규제 기관에서는 CM에 대한 특정 가이드라인을 만들어야 하며, 전 세계적으로 조화되어야 할 것이다.

제약분야에서의 CM은 신항 분야이기 때문에 앞서 소개한 극복해야 할 여러 과제들이 많다. 그러나, 이러한 도전은 제약 제조의 혁신적 측면에서 큰 도전으로 여겨진다. 다양한 의약품 제형 및 바이오의약품에 대한 CM이 추진력을 얻고 있기 때문에 향후에는 더욱 보편화 될 것으로 전망해본다.

< 참고자료 >

1. Hock, Sia Chong, Teh Kee Siang, and Chan Lai Wah. "Continuous manufacturing versus batch manufacturing: benefits, opportunities and challenges for manufacturers and regulators." *Generics and Biosimilars Initiative Journal* 10.1 (2021): 1-14.
2. Frost&sullivan, *Global pharmaceutical continuous manufacturing market, Growth opportunities*, 2023.02.03.
3. Domokos, Andras, et al. "Integrated continuous pharmaceutical technologies—A review." *Organic Process Research & Development* 25.4 (2021): 721-739.
4. *Fierce pharma, End-to-end: Can pharma finally make the dream of continuous manufacturing a reality?*, 2021. 06.01
5. The White House, *FACT SHEET: The Biden- Harris Administration's National Security Strategy*, 2022. 10.12
6. *Bioprocess international, US FDA publishes final continuous manufacturing guidance*, 2023.03.06

Writer

김지운 한국바이오협회 바이오경제연구센터, 선임연구원

Reviewer

편도규 대웅바이오, 생산본부장

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2023년 5월 | 발행인 : 오기환 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터
 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.org
 * 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 e-mail : kberc@koreabio.org