

1번 문제

1. 문제 분야 : 후보물질 발굴

2. 문제명 : 차세대 ADC 개발 전략

3. 문제 내용

- 문제 관련 배경설명 : 최근 항체-약물 접합체(Antibody Drug Conjugate, ADC)는 항암제 시장에서 가장 빠르게 성장하는 치료제 플랫폼 중 하나로 자리 잡고 있습니다. 초기 ADC는 제한적인 치료지수(Therapeutic Index)와 독성 문제를 가지고 있었으나, 최근에는 새로운 Target, Linker, Payload 기술의 발전으로 임상적 성공 사례가 빠르게 증가하고 있습니다. 현재 시장에는 다수의 ADC가 승인되어 있으며, 글로벌 제약사들은 차세대 ADC(Next-generation ADC) 개발 경쟁을 가속화하고 있습니다. 귀하는 업무담당자로서 향후 ADC 연구개발 포트폴리오를 구축하기 위해 차세대 ADC 플랫폼 전략을 수립하려고 합니다. 승인된 ADC 3개를 선택하여 비교하고, 비교 결과를 바탕으로 차세대 ADC 플랫폼 1개를 선정하시오.
- Step1 : 현재 승인된 ADC 중 3개를 선정하여 분석하시오.
 - 분석 대상 예시 : Enhertu, Padcev, Trodelvy, Datroway, Tivdak
 - 분석 항목: Target, Antibody, Linker, Payload, DAR, 임상의 성과, 독성, 차별화 포인트 등
 - 요구사항: 승인 ADC 간의 공통점과 차이점을 분석하고 최근 성공한 ADC들의 핵심 성공요인은 무엇인지 본인의 의견을 제시하시오.
- Step2 : Step 1에서 분석한 내용을 바탕으로 시장성과 기술성을 근거로 우리 회사에서 개발할 ADC platform 전략을 제안하시오.
 - 다음 중 반드시 하나 선택: 신규 Target, 신규 Linker, 신규 Payload, Bispecific ADC, Dual Payload ADC
- Step3 : 선택한 전략에 대해 개발 타당성을 아래 항목에 대해 분석하여 평가하시오.
 - 과학적 타당성, 개발 가능성, 임상 개발 가능성, 사업성, risk 분석
- Step4 : 위의 평가 및 분석을 통해 최종 전략을 제안하시오.
 - 필수 포함 항목: 선택한 플랫폼 전략, 선정근거, 예상 장점과 risk, 개발 로드맵 (3~5년)

4. 산출물 : 결과보고서

- 필수 포함: 승인된 ADC 비교분석표, ADC 성공 요인 분석, 차세대 ADC platform전략 제안, 타당성 평가, 최종 권고안

2번 문제

1. 문제 분야 : 제조공정

2. 문제명 : 바이오의약품 생산수율(Yield) 개선

3. 문제 내용

- 문제 관련 배경설명 : CHO Cell 기반 항체 생산 공정에서 최근 생산수율이 감소하였습니다(과거평균 6.0g/L → 현재 titer: 4.5g/L). 과거 대비 공정조건이 변경된 항목을 조사하였더니 다음 세 가지가 변경되었습니다. 1. 배지의 공급업체 변경, 2. Seed train 변경, 3. 배양기간 증가. 생산기술팀의 공정개선 업무담당자로서 수율 감소원인을 분석하고 개선전략을 제안하시오.
- Step1 : 생산수율 감소의 원인을 분석하시오.
 - 요구사항: 가능한 원인을 단순 나열하지 말고, 서로의 연관성을 설명할 것. 공정 흐름에 따라 어떤 단계에서 문제가 발생했을 가능성이 높은지 제시할 것
- Step2 : 원인 규명을 위한 데이터 분석 및 실험 계획을 수립하시오.
 - 포함 내용: 확인해야 할 공정 data(예: VDC, viability, glucose, lactate, pH 등) 항목 선정, 비교 실험 또는 확인 실험의 설계, 원인별 검증 전략
 - 요구사항: 어떤 데이터를 먼저 봐야 하는지 우선순위를 설명할 것, 단순 관찰이 아니라 원인 확인을 위한 실험 논리를 제시할 것
- Step3 : DOE 또는 개선 실험 계획을 제안하시오(수율 개선을 위해 어떤 조건을 최적화할지 설계하시오).
 - 예시 변수: 배지 조성, seed density, 배양기간, feeding strategy
 - 요구사항: DOE가 필요한 이유를 설명하고 어떤 변수를 독립변수로 둘지 제시하고 개선 효과를 판단할 수 있는 평가지표를 함께 제시할 것
- Step4 : 분석한 결과를 바탕으로 실제 공정에 적용할 최종 개선안과 기대효과를 제시하시오.
 - 포함 내용: 단기/중기/장기 개선안, 예상되는 생산성 향상 효과, 개선안 도입 시 고려해야 할 한계점

4. 산출물 : 결과보고서

- 포함내용 : Root Cause 분석, 데이터/실험 기반 검증 계획, DOE 설계 또는 개선 실험 계획, 개선안, 예상 효과

5. 문제 부연내용

- 통계 프로그램을 이용한 실제 DOE 분석은 요구하지 않으며, 실험 설계 개념을 설명하는 수준으로 작성 가능합니다.
참가자는 제한된 공정 정보만으로 원인 가설을 세우고, 이를 검증하기 위한 데이터와 실험 설계를 제안합니다.

3번 문제

1. 문제 분야 : QA

2. 문제명 : CSV와 전자데이터 관리

3. 문제 내용

- 문제 관련 배경설명 : 최근 제약산업은 종이 기반 기록관리 시스템에서 전자 기반 관리시스템으로 빠르게 전환하고 있습니다. 한 바이오제약사는 기존 QC 시험기록을 관리하던 종이 기반 시스템을 전자시스템(LIMS: Laboratory information management system)으로 전환하려고 합니다. 회사는 향후 규제기관 실사를 앞두고 있으며, 신규 시스템의 적격성을 입증해야 합니다. 전자시스템 도입 시 필요한 CSV 및 Data Integrity 전략을 수립하시오.
※ 본 문제에서는 LIM가 QC 시험 결과 입력·검토·승인 기능을 포함한다고 가정합니다.
- Step1 : GAMP 5 카테고리 분류 상 LIMS 시스템을 어느 카테고리로 분류해야 할지 근거와 함께 제시하시오. 또한 GAMP5 카테고리별로 요구되는 validation 수준의 차이를 비교하시오.
- Step2 : [CSV] LIMS 도입을 위한 CSV(Computerized system validation) 계획을 수립하시오. 반드시 하기내용들을 포함하여 수립하고, URS 핵심항목 5개 이상, DQ/IQ/OQ/PQ 각각 2개 이상 주요 활동과 주요 산출물 예시를 제시하시오.
 - URS(User requirement specification)의 핵심요건 도출
 - DQ→IQ→OQ→PQ 각 단계별 수행활동과 산출물 정의
- Step3 : [Data Integrity] 전자데이터의 무결성을 확보하기 위한 시스템 요건을 FDA 21 CFR Part 11 및 EU GMP Annex 11 기반으로 도출하고 비교하시오.
 - 비교항목: Audit trail, Electronic signature, Access control, Backup&Recovery, Data Retention
- Step4 : [Migration] LIMS 도입으로 인한 종이기록에서 전자기록으로 데이터의 이전(migration) 계획을 수립하시오 (Migration 대상은 최근 3년간 기록을 우선 이전 대상으로 가정한다).
 - 포함사항: Migration 범위, Risk assessment, Verification strategy, Validation plan
- Step5 : [운영 및 유지관리 전략] LIMS 시스템 운영 중 발생 가능한 시스템 장애, 데이터 손실, 비인가접근 발생시 대응 절차 및 예방절차를 수립하시오.

4. 산출물 : 결과보고서

- 포함내용 : 시스템 분류 근거, CSV 계획, Data integrity 분석, Migration 전략, 운영관리 전략

5. 문제 부연내용

- 참조 기준 : GAMP 5 (2nd edition), FDA 21 CFR Part 11, EU GMP annex 11, PIC/S PI 011, ISPE data Integrity Guide
- CSV(Computerized System Validation)는 GMP 환경에서 사용하는 전산시스템이 의도된 목적대로 작동함을 입증하는 활동입니다.
- 출제의도 : 참가자는 LIMS와 EBR의 기능적 차이를 비교하고, 이에 기반하여 CSV 및 Data Integrity 전략을 설계해야 합니다.

4번 문제

1. 문제 분야 : QC

2. 문제명 : Endotoxin 및 불용성 미립자 시험, 제품 품질 기준 설정

3. 문제 내용

- 문제 관련 배경설명 : 정맥주사용 단백질의약품(10 mg/mL, 10 mL vial)의 품질관리를 위해 Endotoxin 시험과 불용성 미립자 시험의 허용 기준을 설정해야 합니다. 본 제품은 1회 투여량 10 mL 환자 체중 70 kg 으로 가정한다. 품질시험 기준 설정과 시험법 Validation 전략을 제안하시오.
- Step1 : Endotoxin 시험법 상 endotoxin 허용 기준 산출 근거를 다음 공식을 활용하여 단계별로 계산하고, 각 변수의 정의와 출처를 명확히 하시오.
 - 기준: $K(\text{발열 역치})/M(\text{최대투여용량/kg/hr}) = \text{endotoxin Limit}$
 - USP <85>, EP 2.6.14와의 비교분석 포함
- Step 2 : Endotoxin 시험법인 LAL test(Limulus Amebocyte lysate)의 세 가지 방법(gel Clot, Turbidimetric, Chromogenic)을 비교하고, 단백질 제제에서 발생하는 제품간섭(product interference)의 원인과 극복방법을 기술하시오.
- Step 3 : 재조합인자 C(rFC) 기반 시험법을 LAL 대비 비교하여 기술적 차이와 장단점, 규제 수용성을 분석하시오.
- Step 4 : Endotoxin과 미립자 오염의 공정 내 발생 경로를 원수(WFI), 1차용기, 충전장비, 원료 등 단계별로 분석하고 각 단계의 예방관리 전략을 제시하시오.
 - ※ 참조기준: USP <85> <86> <788> <789>/EP 2.6.14/ICH Q6B/FDA guidance for Endotoxin

4. 산출물 : 결과보고서

- 포함내용 : 계산 근거, 시험법 비교, Validation 전략, 오염관리 전략

5. 문제 부연내용

- K는 체중 1kg당 허용 endotoxin 한도, M은 1시간당 최대 투여량을 의미합니다. 미립자 시험은 10 mL vial 기준만 다루도록 합니다.

5번 문제

1. 문제 분야 : QC

2. 문제명 : OOS 발생 시 품질조사 및 배치 판정 전략

3. 문제 내용

- 문제 관련 배경설명 : 항체의약품 완제품(Batch No. A26001)의 품질시험 중 Potency 시험 결과가 규격을 벗어났습니다. 제품의 규격은 potency가 90~110%이나, 최초 시험 결과는 88%였고 동일 시료를 사용한 재시험결과 해당인원의 결과는 92%, 타시험자의 시험결과 91%를 나타냈습니다. QC 부서는 OOS(Out of Specification) 조사에 착수하였으며, QA는 해당 Batch의 출하 여부를 결정해야 합니다. 귀하는 품질관리(QC) 담당자로서 OOS 원인을 조사하고, 해당 Batch의 처리 방향을 제안해야 합니다. 제공된 정보를 바탕으로 OOS 조사 및 Batch 판정 전략을 수립하시오.
- Step1 : OOS 발생 원인을 분석하시오(원인도출).
 - 가능한 원인을 우선순위별로 제시하고 원인별 근거를 설명할 것
- Step2 : 조사 전략을 수립하여 제시하시오.
 - 조사 포함 내용: 어떤 데이터를 검토해야하는지, 어떤 순서로 조사할지(흐름도 필수), 추가 시험이 필요한지 여부를 포함하고 조사의 우선순위를 설명할 것
- Step3 : 배치 판정 전략을 제안하시오.
 - 배치 판정 선택지 : Release, Reject, 추가조사 중 선택 1
 - 요구사항 : 본인의 선택 근거를 설명할 것
- Step4 : CAPA를 제안하시오(단기/장기로 구분).

4. 산출물 : 결과보고서

- 포함내용 : OOS 원인 가설 분석, 조사 flow chart, 조사전략 및 추가 시험 계획, 의사결정의 근거, CAPA, 최종 권고안

5. 문제 부연내용 : 하기 데이터 참조

- 제품 규격 (specification) 및 최초 시험결과

항목	규격	최초 시험 결과 (A26001)
Appearance	적합	적합
Potency	90~110 %	88%
Purity	≥ 95.0 %	98.7%
Aggregate	≤ 3.0 %	1.4%
Endotoxin	≤ 0.25 EU/mL	0.05 EU/mL
Particulate Matter	적합	적합
Sterility	적합	적합

- 재시험 결과

시험자	Potency
기존인원	92%
신규인원	91% %

- 분석기록 검토 결과 : Cell based assay, Positive control/Negative control/Standard curve 적합
- 제조기록 검토 결과 : 공정 이탈 없음, 환경모니터링 적합, 배치 기록 이상 없음.
- 과거 배치 결과

Batch	Potency (%)
A25997	101
A25998	99
A25999	97
A26000	95
A26001	88 (OOS)