

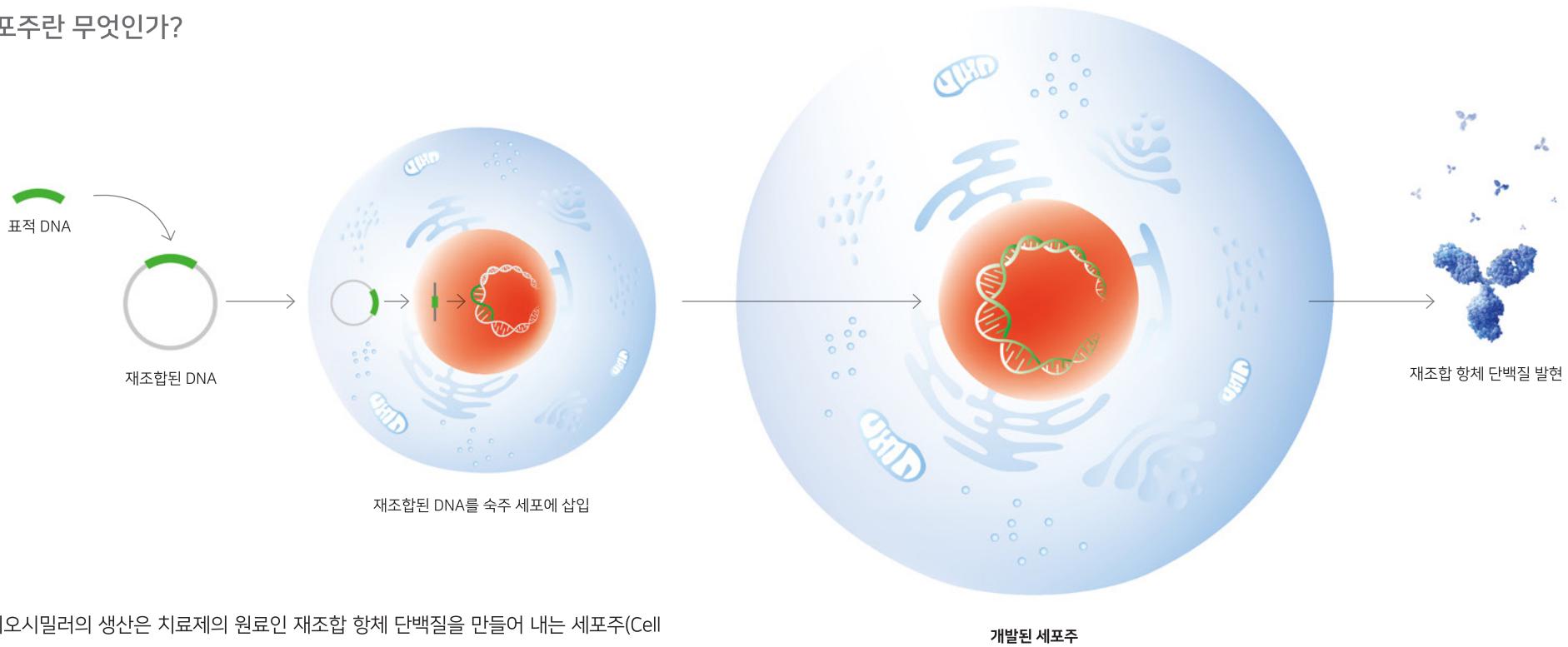
Biosimilar Production Process 1
Cell Line Development

바이오시밀러 생산 과정 1
세포주 개발



About Cell Line

세포주란 무엇인가?



바이오시밀러의 생산은 치료제의 원료인 재조합 항체 단백질을 만들어 내는 세포주(Cell Line) 개발에서부터 시작합니다.

세포주 개발에는 동물 조직에서 추출한 1차 세포(Primary Cell)를 사용합니다. 먼저 동물 세포 중 무한 증식 특성을 보유한 1차 세포를 선택해 숙주(Host)로 삼아 재조합 DNA를 삽입합니다. 재조합 DNA가 삽입된 숙주 세포는 일정 기간 배양을 거쳐 성장 후 바이오 의약품의 원료인 재조합 항체 단백질을 생산해 내게 됩니다. 이 세포들 중 안전, 품질, 생산성 등을 고려해 바이오의약품 생산에 사용되는 생산 세포주를 최종 선택하게 됩니다.

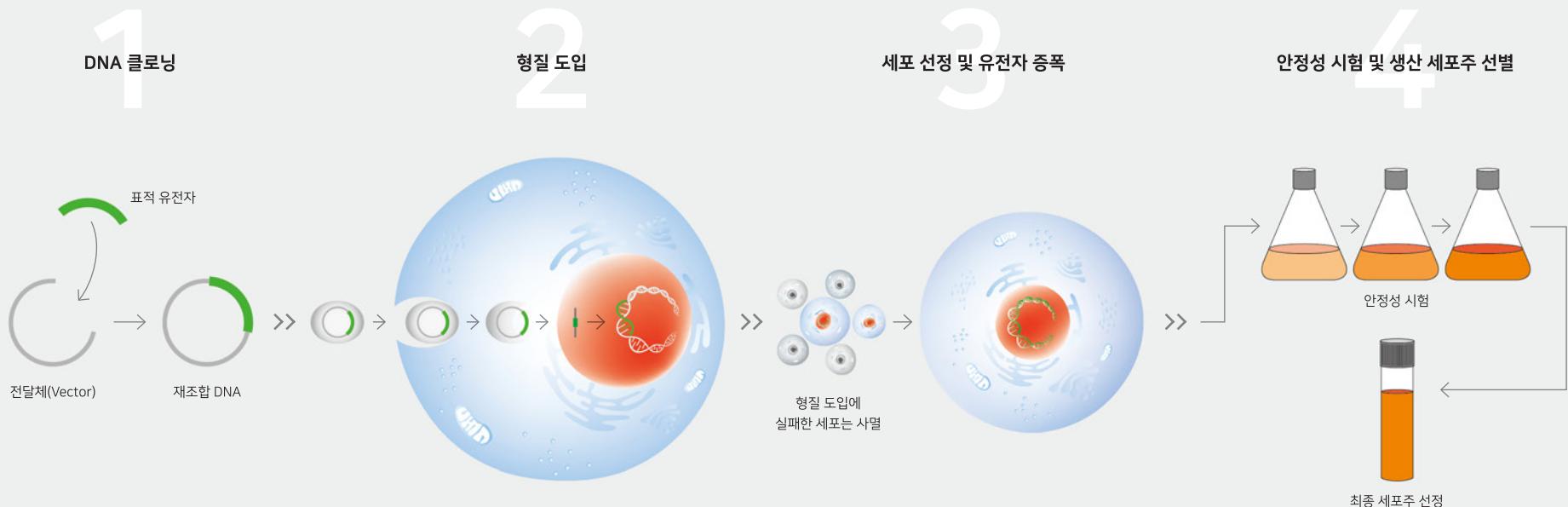
세포주 개발에는 약 8~9개월 정도가 소요됩니다. 개발의 가장 초기 단계인 고발현, 고품질 세포주 개발 과정은 후속 생산 단계는 물론 제품 생산성에도 직접 영향을 주기 때문에 매우 중요합니다.

Development Process of Cell Line

세포주의 개발 과정

세포주 개발 과정은 크게 4단계로 구성됩니다. 먼저 'DNA 클로닝'으로 만든 재조합 DNA를 숙주 세포의 게놈(Genome)에 '형질 도입'해 후보 세포주를 확보합니다. 그 후 '유전자 증폭' 과정을 거쳐 생산성이 강화된 개체만 선별하여 오리지널 의약품과 가장 유사한 품질의 항체 단백질을 생성하는 세포주를 최종 세포주로 선정합니다.

세포주 개발 과정



숙주 세포에 도입할 재조합 DNA를 만드는 과정으로
표적 유전자를 전달체(Vector)에 삽입

전기적 또는 화학적 방법을 통해
재조합 DNA를 숙주 세포에 전달

숙주 세포 게놈에 삽입된 재조합 DNA를
인위적으로 증폭해 생산 세포주의 생산성 제고

오리지널 제품과 품질이 유사한 생산 세포주 선별 후,
90일 이상 계대 배양¹하며 최종 생산 세포주로 선정

¹ 계대 배양 세포를 주기적으로 새로운 배지에 이식시켜 균주를 보존하고 세포의 대를 이어가는 배양 방식

What Are Cell Lines Derived from?

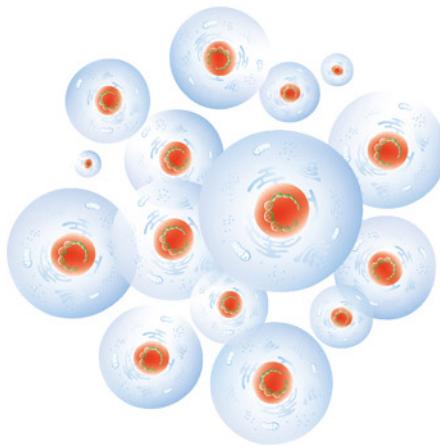
세포주는 무엇에서 유래하는가?

세포주 개발에는 무한 증식이 가능한 중국 햄스터 난소 세포(CHO, Chinese Hamster Ovary Cell)나 쥐 골수암 세포인 Sp2/0, NSO 등이 숙주 세포로 사용됩니다. 분열 횟수가 한정되어 일정 증식 기간이 지난 후에는 사멸하는 일반 동물 세포와 달리 이들 세포는 영양만 충분히 공급되면 끊임없이 증식하기 때문에 항체 생산을 위한 세포주 개발에 적합합니다.

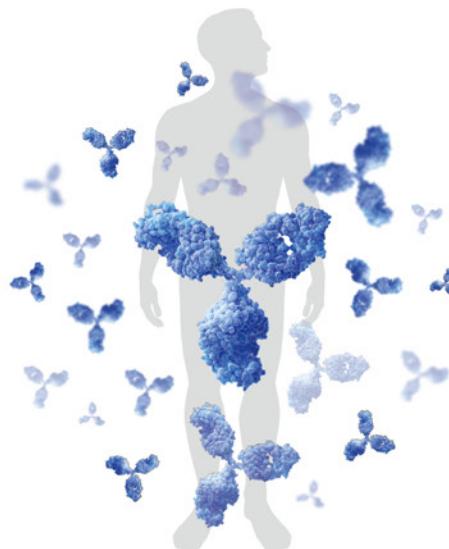
또한 이 숙주 세포들은 자체 항체를 발현하지 않고, 인간과 매우 유사한 품질의 항체 단백질 생산이 가능하며, 다년간의 연구로 안전성이 충분히 검증되어 있어 재조합 단백질 생산에 널리 이용되고 있습니다.

셀트리온의 바이오시밀러인 램시마는 Sp2/0을, 트룩시마는 CHO를 이용해 생산되고 있습니다.

숙주 세포의 특성



1
무한 증식 특성을 지녀
높은 항체 생산성 보유



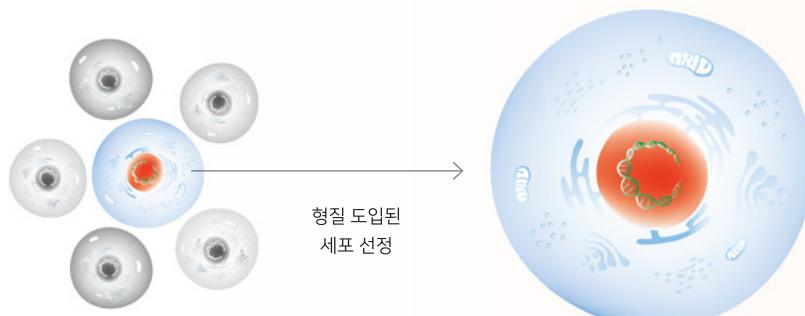
2
치료용 항체 단백질 외 다른 항체 발현이 없고
인간 항체와 매우 유사한 품질의 항체 단백질 발현



3
다년간의 글로벌 연구를 바탕으로
검증된 안전성

How to Maintain Consistent Quality of Antibody?

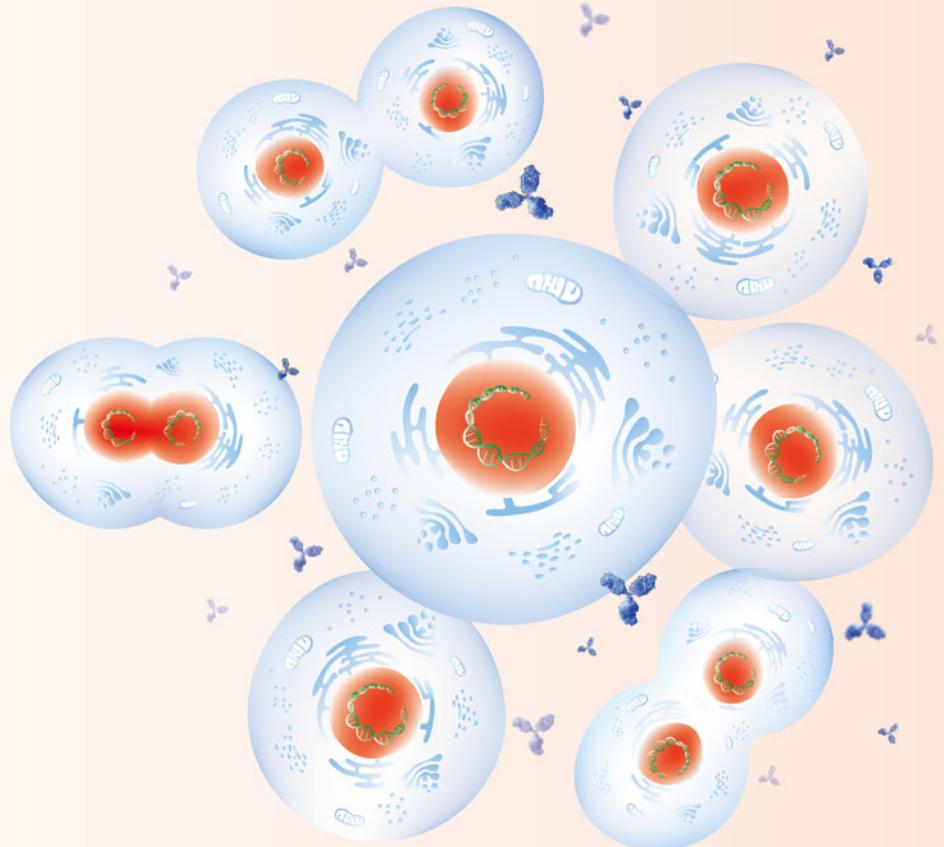
세포주는 어떻게 균일한 품질의 항체를 생산하는가?



형질 도입된
세포 선정

>>

단일 세포를 이용해
동일한 유전 형질의
세포주 배양



균일한 품질의 항체 단백질 생성

의약품 생산 시 균일한 품질의 약효를 유지하는 것은 매우 중요합니다.

의약품 생산에는 최종 선정된 단일 세포주를 배양해서 사용합니다. 배양된 세포주들은 단일 세포주에서 분열되었기 때문에 모두 동일한 유전적 형질을 가지며, 따라서 이들이 생산하는 재조합 항체 단백질도 일정하고 균일한 효능을 유지할 수 있습니다.

How to Store Cell Line?

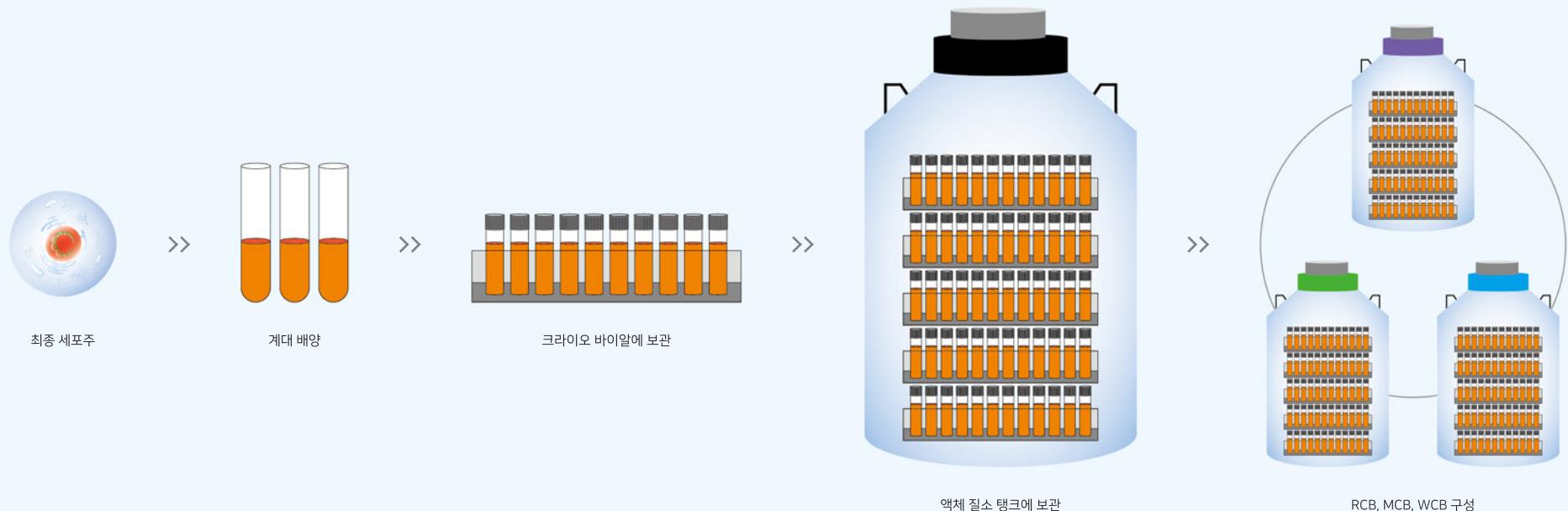
생산 세포주의 보관

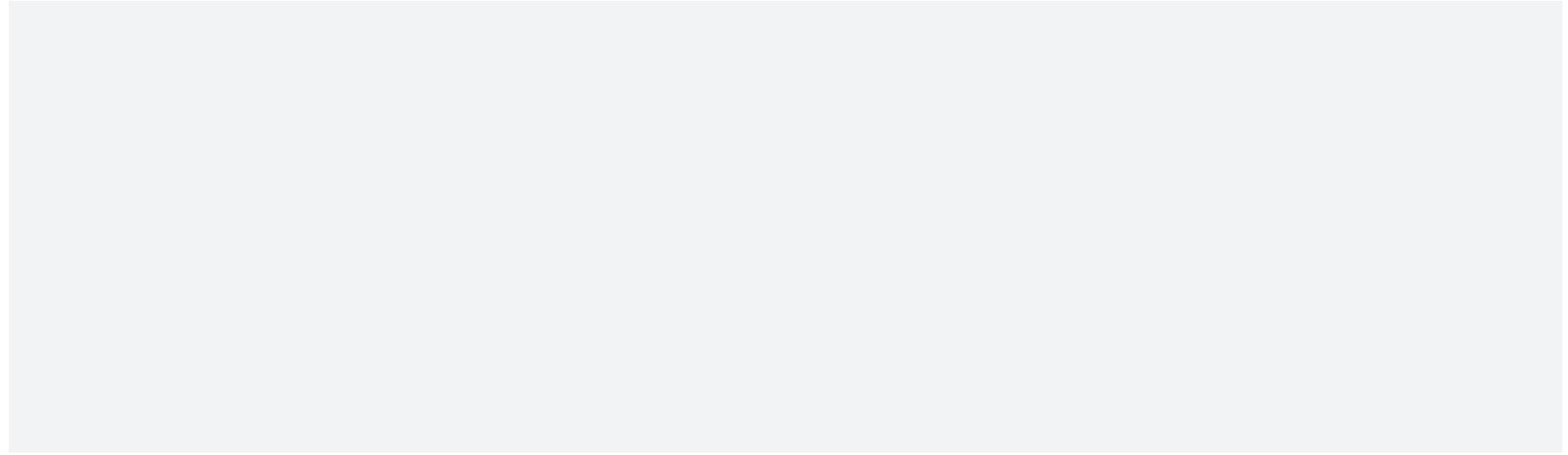
최종 생산 세포주는 크라이오 바이알(Cryovial)이라는 1~2mL 용량의 작은 보관용 용기에 배지와 함께 담겨 영하 180도의 액체 질소 탱크에 보관됩니다.

개발이 끝난 세포주는 계대 배양을 거쳐 세포 은행을 구성하게 됩니다. 세포 은행은 연구 목적의 RCB(Research Cell Bank)와 생산에 직접 사용되는 WCB(Working Cell Bank), 소진된 WCB를 구성하기 위해 구축된 MCB(Master Cell Bank)로 구분됩니다.

셀트리온은 세포 은행에 보관된 세포주를 해동해 스케일업(Scale-Up)² 한 후 12,500L 또는 15,000L의 생산용 바이오리액터(Bioreactor)에서 항체 의약품을 생산하고 있습니다.

² 스케일업(Scale-Up) 1개의 세포주를 지속 배양해 실제 생산에 사용되는 용량까지 규모를 늘리는 과정





(주)셀트리온
22014 인천광역시 연수구 아카데미로 23
T. 032-850-5000

www.celltrion.com