

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR
REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

규격: 생명 공학/생물학적 제품의 시험 절차와 허용 기준

(Specifications: Test Procedures and Acceptance
Criteria for Biotechnological/Biological Products)

Q6B

Current *Step 4* version
dated 10 March 1999

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

Q6B
Document History

First Codification	History	Date	New Codification
			November 2005
Q6B	Approval by the Steering Committee under Step 2 and release for public consultation	27 February 1998	Q6B

Current Step 4 version

Q6B	Approval by the Steering Committee under Step 4 and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies.	10 March 1999	Q6B
-----	---	---------------	-----

**SPECIFICATIONS: TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR
BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS**

ICH Harmonised Tripartite Guideline

Having reached *Step 4* of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting on 10 March 1999, this guideline is recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH.

목차

1. **서론(INTRODUCTION)**
 - 1.1 목적(Objective)
 - 1.2 배경(Background)
 - 1.3 적용 범위(Scope)
2. **규격 설정 시에 고려해야 할 원칙(PRINCIPLES FOR CONSIDERATION IN SETTING SPECIFICATIONS)**
 - 2.1 특성 평가(Characterization)
 - 2.1.1 이화학적 특징(Physicochemical properties)
 - 2.1.2 생물학적 활성(Biological activity)
 - 2.1.3 면역화학적 특징(Immunochemical properties)
 - 2.1.4 순도, 불순물, 오염물(Purity, impurities and contaminants)
 - 2.1.5 함량(Quantity)
 - 2.2 분석 관련 고려 사항(Analytical Considerations)
 - 2.2.1 참조 표준품 및 참조 물질(Reference standards and reference materials)
 - 2.2.2 분석 방법 밸리데이션(Validation of analytical procedures)
 - 2.3 공정 관리(Process Controls)
 - 2.3.1 공정 관련 고려 사항(Process-related considerations)
 - 2.3.2 공정 허용 기준 및 조치 기준(In-process acceptance criteria and action limits)
 - 2.3.3 원료와 첨가제 규격(Raw materials and excipient specifications)
 - 2.4 약전 규격(Pharmacopoeial Specifications)
 - 2.5 출하 승인 기준 vs. 유효기간 기준(Release Limits vs. Shelf-life Limits)

2.6 통계적 개념(Statistical Concepts)

3. 규격의 타당성 증명(JUSTIFICATION OF THE SPECIFICATION)

4. 규격(SPECIFICATIONS)

4.1 원료의약품 규격(Drug Substance Specification)

4.1.1 성상 및 설명(Appearance and description)

4.1.2 확인(Identity)

4.1.3 순도 및 불순물(Purity and impurities)

4.1.4 역가(Potency)

4.1.5 함량(Quantity)

4.2 완제의약품 규격(Drug Product Specification)

4.2.1 성상 및 설명(Appearance and description)

4.2.2 확인(Identity)

4.2.3 순도 및 불순물(Purity and impurities)

4.2.4 역가(Potency)

4.2.5 함량(Quantity)

4.2.6 일반 시험(General tests)

4.2.7 제형별 추가 시험(Additional testing for unique dosage forms)

5. 용어 정의(GLOSSARY)

6. 첨부(APPENDICES)

6.1 이화학적 특성 평가(Appendix for Physicochemical Characterization)

6.1.1 구조적 특성 평가와 확인(Structural characterization and confirmation)

6.1.2 이화학적 특징(Physicochemical properties)

6.2 불순물(Appendix for Impurities)

6.2.1 공정 관련 불순물과 오염 물질(Process-related impurities and contaminants)

6.2.2 분해 산물을 포함한 제품 관련 불순물(Product-related impurities including degradation products)

SPECIFICATIONS: TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS

1. 서론(INTRODUCTION)

1.1 목적(Objective)

This guidance document provides general principles on the setting and justification, to the extent possible, of a uniform set of international specifications for biotechnological and biological products to support new marketing applications.

이 가이드 문서는 생명 공학/생물학적 제품의 판매 허가 신청을 위한 통일된 국제 규격 설정과 타당성 증명에 관한 일반 원칙을 최대한 제시하기 위한 것이다.

1.2 배경(Background)

A specification is defined as a list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria which are numerical limits, ranges, or other criteria for the tests described. It establishes the set of criteria to which a drug substance, drug product or materials at other stages of its manufacture should conform to be considered acceptable for its intended use. "Conformance to specification" means that the drug substance and drug product, when tested according to the listed analytical procedures, will meet the acceptance criteria. Specifications are critical quality standards that are proposed and justified by the manufacturer and approved by regulatory authorities as conditions of approval.

규격은 시험 항목, 분석 방법 참조 정보, 적절한 허용 기준(해당 시험 항목의 수치 한도, 범위 또는 기타 기준)의 목록으로 규정된다. 예정 용도에 적합한 것을 간주되기 위해 원료의약품이나 완제의약품, 또는 기타 제조 단계에 있는 물품이 부합해야 하는 기준 세트가 규격이다. "규격 부합"이라 함은 원료의약품과 완제의 pharm을 지정 분석 절차에 따라 시험할 때, 허용 기준을 충족한다는 의미이다. 규격은 제조업체가 제안하고 타당성을 제시하며 규제 기관이 승인 조건으로 승인하는 핵심적인 품질 기준이다.

Specifications are one part of a total control strategy designed to ensure product quality and consistency. Other parts of this strategy include thorough product characterization during development, upon which many of the specifications are based, adherence to Good Manufacturing Practices, a validated manufacturing process, raw materials testing, in-process

testing, stability testing, etc.

규격은 제품 품질과 일관성을 보증하기 위한, 종합적인 관리 전략의 한 부분이다. 관리 전략의 다른 부분으로는, 개발 도중 실시하는 철저한 제품 특성 평가(이 결과에 근거하여 규격을 설정한다)와 GMP 기준 준수, 밸리데이션된 제조 공정, 원료 시험, 공정 시험, 안정성 시험 등이 있다.

Specifications are chosen to confirm the quality of the drug substance and drug product rather than to establish full characterization and should focus on those molecular and biological characteristics found to be useful in ensuring the safety and efficacy of the product.

규격은 완벽한 특성 평가가 아니라 원료의약품과 완제의약품의 품질을 확인하기 위한 것으로, 제품의 안전성과 유효성을 보증하는데 유용한 것으로 밝혀진 분자적 특성과 생물학적 특성에 중점을 두어야 한다.

1.3 적용 범위(Scope)

The principles adopted and explained in this document apply to proteins and polypeptides, their derivatives, and products of which they are components (e.g., conjugates). These proteins and polypeptides are produced from recombinant or non-recombinant cell-culture expression systems and can be highly purified and characterized using an appropriate set of analytical procedures.

이 문서에서 채택하여 설명하는 원칙은 단백질과 폴리펩타이드, 그의 유도체, 그리고 이들을 구성 원료로 하는 제품(예, 접합체)에 적용된다. 단백질과 폴리펩타이드는 재조합 또는 비-재조합 세포 배양 발현 시스템으로 생산되며, 고도로 정제하고 적절한 분석 방법을 이용해 특성 평가를 할 수 있다.

The principles outlined in this document may also apply to other product types such as proteins and polypeptides isolated from tissues and body fluids. To determine applicability, manufacturers should consult with the appropriate regulatory authorities.

또한 이 문서에 제시된 원칙을 조직과 체액에서 분리한 단백질과 폴리펩타이드 등 다른 제품 유형에도 적용할 수 있다. 제조업체는 해당 규제 기관과 협의하여 적용 여부를 결정한다.

This document does not cover antibiotics, synthetic peptides and polypeptides, heparins, vitamins, cell metabolites, DNA products, allergenic extracts, conventional vaccines, cells, whole

blood, and cellular blood components. A separate ICH Guideline, "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drugs Substances and New Drug Products: Chemical Substances" addresses specifications, and other criteria for chemical substances.

항생제, 합성 펩타이드와 폴리펩타이드, 헤파린, 비타민, 세포 대사 산물, DNA 제품, 알레르겐 추출물, 전통적인 백신, 세포, 전혈, 세포성 혈액 성분은 이 문서의 대상이 아니다. 화학적 성분의 규격과 기타 기준은 ICH 가이드라인 "규격: 새로운 원료의약품과 새로운 완제의약품의 시험 절차와 허용 기준: 화학 성분"을 참조한다.

This document does not recommend specific test procedures or specific acceptance criteria nor does it apply to the regulation of preclinical and/or clinical research material.

이 문서는 특정 시험 방법이나 특정 허용 기준을 권장하기 위한 것이 아니며, 전임상 및/또는 임상 시험용 제품의 규제에 적용되지 않는다.

2. 규격 설정 시에 고려해야 할 원칙(PRINCIPLES FOR CONSIDERATION IN SETTING SPECIFICATIONS)

2.1 특성 평가(Characterization)

Characterization of a biotechnological or biological product (which includes the determination of physicochemical properties, biological activity, immunochemical properties, purity and impurities) by appropriate techniques is necessary to allow relevant specifications to be established. Acceptance criteria should be established and justified based on data obtained from lots used in preclinical and/or clinical studies, data from lots used for demonstration of manufacturing consistency and data from stability studies, and relevant development data.

관련 규격을 설정하기 위해서는 적절한 기법으로 생명 공학 또는 생물학적 제품의 특성(이화학적 특징, 생물학적 활성, 면역화학적 특징, 순도, 불순물 포함)을 평가할 필요가 있다. 전임상 및/또는 임상 시험에 사용한 로트의 데이터, 제조 일관성 증명에 사용된 로트의 데이터와 안정성 시험 데이터, 그리고 관련 개발 데이터에 근거하여 허용 기준을 확립하고 타당성을 증명한다.

Extensive characterization is performed in the development phase and, where necessary, following significant process changes. At the time of submission, the product should have been compared with an appropriate reference standard, if available. When feasible and relevant, it should be compared with its natural counterpart. Also, at the time of submission,

the manufacturer should have established appropriately characterized in-house reference materials which will serve for biological and physicochemical testing of production lots. New analytical technology and modifications to existing technology are continually being developed and should be utilized when appropriate.

개발 단계와 필요한 경우에는 중요 공정 변경 이후에 광범위한 특성 평가를 실시한다. 신청 문서 제출 시점에는 활용 가능한 경우에 적절한 참조 표준품과 제품의 비교 평가가 완료되어야 한다. 타당하고 관련성이 있는 경우에는, 자연 상태의 해당 물품과 비교한다. 또한 제출 시점에 제조업체는 생산 로트의 생물학적/이화학적 시험에 사용할 자체 참조 물질을 확립하고 특성 평가를 적절하게 완료해야 한다. 새로운 분석 기술과 기존 기술을 변형한 기술이 계속해서 개발되고 있으며, 적절한 경우에는 그러한 기술을 사용한다.

2.1.1 이화학적 특징(Physicochemical properties)

A physicochemical characterization program will generally include a determination of the composition, physical properties, and primary structure of the desired product. In some cases, information regarding higher-order structure of the desired product (the fidelity of which is generally inferred by its biological activity) may be obtained by appropriate physicochemical methodologies.

이화학적 특성 평가 프로그램은 일반적으로 목적 산물의 조성, 물리적 특징, 일차 구조 평가를 포함한다. 때로는 목적 산물의 고차 구조 관련 정보(생물학적 활성으로 고차 구조의 정확성 추정)를 적절한 이화학적 방법으로 확보할 수 있다.

An inherent degree of structural heterogeneity occurs in proteins due to the biosynthetic processes used by living organisms to produce them; therefore, the desired product can be a mixture of anticipated post-translationally modified forms (e.g., glycoforms). These forms may be active and their presence may have no deleterious effect on the safety and efficacy of the product (section 2.1.4). The manufacturer should define the pattern of heterogeneity of the desired product and demonstrate consistency with that of the lots used in preclinical and clinical studies. If a consistent pattern of product heterogeneity is demonstrated, an evaluation of the activity, efficacy and safety (including immunogenicity) of individual forms may not be necessary.

생물이 단백질을 생산하는 생합성 과정 때문에, 어느 정도는 내재적으로 단백질 구조의 이질성이 발생한다. 그러므로 목적 산물은 예상했던 번역 이후 변형 형태의 혼합물일 수 있다(예, 당복합체). 이러한 형태가 활성을 보일 수 있으며, 이들의 존재가 제품 안전성과

유효성에 부정적인 영향을 주지 않을 수도 있다(섹션 2.1.4). 제조업체는 목적 산물의 이질성 패턴을 규정하고, 전임상과 임상 시험에 사용된 로트와 비교해 일관성이 있음을 증명해야 한다. 제품 이질성 패턴의 일관성이 증명되면, 개별 형태의 활성, 유효성, 안전성(면역원성 포함) 평가가 필요하지 않을 수 있다.

Heterogeneity can also be produced during manufacture and/or storage of the drug substance or drug product. Since the heterogeneity of these products defines their quality, the degree and profile of this heterogeneity should be characterized, to assure lot-to-lot consistency. When these variants of the desired product have properties comparable to those of the desired product with respect to activity, efficacy and safety, they are considered product-related substances. When process changes and degradation products result in heterogeneity patterns which differ from those observed in the material used during preclinical and clinical development, the significance of these alterations should be evaluated.

또한 원료의약품이나 완제의약품 제조 및/또는 보관 중에 이질성이 나타날 수 있다. 이들 제품의 이질성이 품질을 결정하므로, 이질성 정도와 프로파일을 평가하고 로트간 일관성을 확인한다. 이와 같은 목적 산물의 변종이 활성, 유효성, 안전성 측면에서 목적 산물과 동등한 특징을 갖는다면, 이 변종을 제품 관련 성분으로 간주한다. 공정 변경과 분해 산물로 인해 이질성 패턴이 나타나고 그 패턴이 전임상과 임상 개발 단계에서 사용된 제품과 다르다면, 이러한 변화의 의미를 평가해야 한다.

Analytical methods to elucidate physicochemical properties are listed in Appendix 6.1. New analytical technology and modifications to existing technology are continually being developed and should be utilized when appropriate.

이화학적 특징 평가를 위한 분석 방법이 첨부 6.1에 정리되어 있다. 새로운 분석 기술과 기존 기술을 변형한 기술이 계속해서 개발되고 있으며, 적절한 경우에는 그러한 기술을 사용해야 한다.

For the purpose of lot release (section 4), an appropriate subset of these methods should be selected and justified.

로트 출하 승인을 위해(섹션 4), 적절한 분석 방법을 선정하고 타당성을 증명한다.

2.1.2 생물학적 활성(Biological activity)

Assessment of the biological properties constitutes an equally essential step in establishing a

complete characterization profile. An important property is the biological activity that describes the specific ability or capacity of a product to achieve a defined biological effect.

생물학적 특징의 평가는 완전한 특성 평가 프로파일을 확립하는데 필수적인 단계에 해당된다. 지정 생물학적 효과를 달성하는 특이적인 능력 또는 역량을 보여주는 생물학적 활성이 중요한 특성이다.

A valid biological assay to measure the biological activity should be provided by the manufacturer. Examples of procedures used to measure biological activity include:

생물학적 활성을 평가하는 유효한 생물학적 분석 방법을 제조업체가 제공한다. 생물학적 활성 측정 방법의 예는 다음과 같다.

- Animal-based biological assays, which measure an organism's biological response to the product;
동물 기반 생물학적 분석: 제품에 대한 생물학적 반응 평가.
- Cell culture-based biological assays, which measure biochemical or physiological response at the cellular level;
세포 배양 기반 생물학적 분석: 세포 수준의 생화학적 또는 생리학적 반응 평가.
- Biochemical assays, which measure biological activities such as enzymatic reaction rates or biological responses induced by immunological interactions.
생화학적 분석: 면역학적 상호작용에 의해 유도된 생물학적 반응 또는 효소 반응 속도 등 생물학적 활성 평가.

Other procedures such as ligand and receptor binding assays, may be acceptable.

리간드와 수용체 결합 분석 등 다른 방법도 가능하다.

Potency (expressed in units) is the quantitative measure of biological activity based on the attribute of the product which is linked to the relevant biological properties, whereas, quantity (expressed in mass) is a physicochemical measure of protein content. Mimicking the biological activity in the clinical situation is not always necessary. A correlation between the expected clinical response and the activity in the biological assay should be established in pharmacodynamic or clinical studies.

역가(단위로 표시)는 관련 생물학적 특징과 연계된 제품의 특성 항목에 근거하여 생물학적 활성을 정량적으로 나타낸 것이고, 함량(질량으로 표시)은 단백질 함량의 이화학적 측정 결과에 해당된다. 임상 상황에서 생물학적 활성을 모의하는 방법이 항상 필요한 것은 아니다. 생물학적 분석 시의 활성과 예상 임상 반응 사이의 상관 관계를 임상 시험 또는 약리학 시험을 통해 확립한다.

The results of biological assays should be expressed in units of activity calibrated against an international or national reference standard, when available and appropriate for the assay utilized. Where no such reference standard exists, a characterized in-house reference material should be established and assay results of production lots reported as in-house units.

활용 가능하며 해당 분석에 적절한 경우, 국제 또는 국가 참조 표준품에 대비하여 교정한 활성 단위로 생물학적 분석 결과를 나타낸다. 그와 같은 참조 표준품이 없다면, 특성 평가가 완료된 자체 참조 물질을 확립하고 생산 로트의 분석 결과를 자체 단위로 보고한다.

Often, for complex molecules, the physicochemical information may be extensive but unable to confirm the higher-order structure which, however, can be inferred from the biological activity. In such cases, a biological assay, with wider confidence limits, may be acceptable when combined with a specific quantitative measure. Importantly, a biological assay to measure the biological activity of the product may be replaced by physicochemical tests only in those instances where:

복잡한 분자인 경우에 이화학적 정보가 많을 수 있지만, 그런 정보로는 고차 구조를 확인할 수 없고, 오히려 생물학적 활성을 통해 고차 구조를 유추하여 확인하기도 한다. 이럴 때는 특정 정량적 지표와 결합시킨 생물학적 분석(신뢰한계를 넓게 설정)도 허용될 수 있다. 또한 다음과 같은 경우에는 제품의 생물학적 활성을 측정하는 생물학적 분석 대신 이화학적 시험을 채택할 수도 있다.

- sufficient physicochemical information about the drug, including higher-order structure, can be thoroughly established by such physicochemical methods, and relevant correlation to biologic activity demonstrated; and
고차 구조를 포함하여 의약품에 대한 이화학적 정보를 이화학적 방법으로 철저하게 충분히 확립하고, 생물학적 활성과 상관 관계를 증명할 수 있는 경우.
- there exists a well-established manufacturing history.

제조 이력이 충분하게 확립된 경우.

Where physicochemical tests alone are used to quantitate the biological activity (based on appropriate correlation), results should be expressed in mass.

이화학적 시험만으로 생물학적 활성을 정량한다면(적절한 상관 관계에 근거하여), 결과를 질량 단위로 나타낸다.

For the purpose of lot release (section 4), the choice of relevant quantitative assay (biological and/or physicochemical) should be justified by the manufacturer.

로트 출하 승인을 위해(섹션 4), 관련성이 있는 정량 분석(생물학적 및/또는 이화학적 방법) 방법을 선택하고 타당성을 증명한다.

2.1.3 면역화학적 특징(Immunochemical properties)

When an antibody is the desired product, its immunological properties should be fully characterized. Binding assays of the antibody to purified antigens and defined regions of antigens should be performed, as feasible, to determine affinity, avidity and immunoreactivity (including cross-reactivity). In addition, the target molecule bearing the relevant epitope should be biochemically defined and the epitope itself defined, when feasible.

항체가 목적 산물인 경우에는 면역학적 특징을 충분히 평가해야 한다. 가능하면 정제 항원 및 항원의 지정 지역과 항체의 결합을 분석하여, 친화력, 결합력, 면역 반응성(교차 반응성 포함)을 분석한다. 이외에도 관련 에피토프를 갖는 표적 분자를 생화학적으로 규정하고, 가능하면 에피토프 자체도 규정한다.

For some drug substances or drug products, the protein molecule may need to be examined using immunochemical procedures (e.g., ELISA, Western-blot) utilizing antibodies which recognize different epitopes of the protein molecule. Immunochemical properties of a protein may serve to establish its identity, homogeneity or purity, or serve to quantify it.

일부 원료의약품이나 완제의약품인 경우에는, 단백질 분자의 서로 다른 에피토프를 인식하는 항체를 이용한 면역화학적 방법(예, ELISA, Western-blot)으로 단백질 분자를 검사할 필요가 있다. 단백질의 면역화학적 특징은 확인, 이질성 또는 순도 평가나 정량 분석에 도움이 될 수 있다.

If immunochemical properties constitute lot release criteria, all relevant information pertaining

to the antibody should be made available.

면역화학적 특징이 로트 출하 승인 기준을 구성한다면, 항체와 관련된 모든 관련 정보가 있어야 한다.

2.1.4 순도, 불순물, 오염 물질(Purity, impurities and contaminants)

- 순도(Purity)

The determination of absolute, as well as relative purity, presents considerable analytical challenges, and the results are highly method-dependent. Historically, the relative purity of a biological product has been expressed in terms of specific activity (units of biological activity per mg of product) which is also highly method-dependent. Consequently, the purity of the drug substance and drug product is assessed by a combination of analytical procedures.

절대 순도와 상대 순도 분석은 상당히 어려우며, 결과도 분석 방법에 따라 큰 차이를 보인다. 일반적으로 생물학적 제품의 상대 순도는 특이 활성(제품 mg 당 생물학적 활성 단위)으로 표현하는데, 이 역시 분석 방법에 따라 차이를 보인다. 그러므로 여러 분석 방법을 조합하여 원료의약품과 완제의약품의 순도를 평가한다.

Due to the unique biosynthetic production process and molecular characteristics of biotechnological and biological products, the drug substance can include several molecular entities or variants. When these molecular entities are derived from anticipated post-translational modification, they are part of the desired product. When variants of the desired product are formed during the manufacturing process and/or storage and have properties comparable to the desired product, they are considered product-related substances and not impurities (section 2.1.1).

생명 공학 제품과 생물학적 제품의 독특한 생합성 생산 공정과 분자 특성 때문에, 여러 가지 분자 또는 변종이 원료의약품에 포함되어 있을 수 있다. 예상했던 번역 이후 변형에 의해 이들 분자가 유래된 것이라면, 목적 산물의 한 부분에 해당된다. 목적 산물의 변종이 제조 공정이나 보관 중에 형성되고 목적 산물과 동등한 특징을 갖는다면, 제품 관련 성분에 해당되며 불순물로 간주되지 않는다(섹션 2.1.1).

Individual and/or collective acceptance criteria for product-related substances should be set, as appropriate.

적절한 경우에는 제품 관련 성분에 대하여 개별 및/또는 전체 허용 기준을 설정한다.

For the purpose of lot release, (section 4), an appropriate subset of methods should be selected and justified for determination of purity.

로트 출하 승인을 위해(섹션 4), 적절한 순도 분석 방법을 선정하고 타당성을 증명한다.

- 불순물(Impurities)

In addition to evaluating the purity of the drug substance and drug product, which may be composed of the desired product and multiple product-related substances, the manufacturer should also assess impurities which may be present. Impurities may be either process or product-related. They can be of known structure, partially characterized, or unidentified. When adequate quantities of impurities can be generated, these materials should be characterized to the extent possible and, where possible, their biological activities should be evaluated.

목적 산물과 여러 제품 관련 성분으로 구성될 수 있는 원료의약품과 완제의약품의 순도 평가 이외에도, 제조업체는 존재할 가능성이 있는 불순물을 평가해야 한다. 공정 관련 불순물과 제품 관련 불순물이 있다. 구조가 알려진 것일 수도 있고, 부분적으로 특성 평가가 된 것도 있으며, 아니면 미확인 불순물일 수도 있다. 적절한 양의 불순물이 생성된다면, 최대한 특성 평가를 실시하고 가능하면 생물학적 활성도 평가한다.

Process-related impurities encompass those that are derived from the manufacturing process, i.e., cell substrates (e.g., host cell proteins, host cell DNA), cell culture (e.g., inducers, antibiotics, or media components), or downstream processing (see "Appendix", section 6.2.1). Product-related impurities (e.g., precursors, certain degradation products) are molecular variants arising during manufacture and/or storage, which do not have properties comparable to those of the desired product with respect to activity, efficacy, and safety.

공정 관련 불순물은 제조 공정, 즉 세포 기질(예, 숙주 세포 단백질, 숙주 세포 DNA), 세포 배양(예, 유도 물질, 항생제 또는 배지 성분) 또는 다운스트림 공정("첨부" 섹션 6.2.1 참조)에서 유래한 것을 포함한다. 제품 관련 불순물(예, 전구 물질, 분해 산물)은 제조 및/또는 보관 중에 발생하는 변종 분자로, 활성, 유효성, 안전성 측면에서 목적 산물과 동등한 특징을 갖지 않는 것이다.

Further, the acceptance criteria for impurities should be based on data obtained from lots used in preclinical and clinical studies and manufacturing consistency lots.

또한 전임상 및 임상 시험 로트와 제조 일관성 시험 로트의 데이터에 근거하여 불순물 허용

기준을 설정한다.

Individual and/or collective acceptance criteria for impurities (product-related and process-related) should be set, as appropriate. Under certain circumstances, acceptance criteria for selected impurities may not be necessary (section 2.3).

적절한 경우에는 불순물(제품 관련 및 공정 관련)에 대하여 개별 및/또는 전체 허용 기준을 설정한다. 상황에 따라서는 일부 불순물에 대한 허용 기준이 필요하지 않을 수 있다(섹션 2.3).

Examples of analytical procedures which may be employed to test for the presence of impurities are listed in Appendix 6.2. New analytical technology and modifications to existing technology are continually being developed and should be utilized when appropriate.

불순물의 존재를 시험하기 위해 채택할 수 있는 분석 방법의 예가 첨부 6.2에 정리되어 있다. 새로운 분석 기술과 기존 기술을 변형한 기술이 계속 개발되고 있다. 타당성이 있는 경우에는 그러한 기술을 사용한다.

For the purpose of lot release (section 4), an appropriate subset of these methods should be selected and justified.

로트 출하 승인을 위해(섹션 4), 적절한 분석 방법을 선정하고 타당성을 증명한다.

- **오염 물질(Contaminants)**

Contaminants in a product include all adventitiously introduced materials not intended to be part of the manufacturing process, such as chemical and biochemical materials (e.g., microbial proteases), and/or microbial species. Contaminants should be strictly avoided and/or suitably controlled with appropriate in-process acceptance criteria or action limits for drug substance or drug product specifications (section 2.3). For the special case of adventitious viral or mycoplasma contamination, the concept of action limits is not applicable, and the strategies proposed in ICH Harmonised Tripartite Guidelines "Quality of Biotechnological/Biological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Derived Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin" and "Quality of Biotechnological/Biological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products" should be considered.

제품의 오염 물질로는 제조 공정의 한 부분으로 의도하지 않았던 모든 외래성 유입 물질(예,

화학 물질 및 생화학적 물질(예, 미생물 단백질 분해 효소), 및/또는 미생물 종)이 있다. 오염 물질을 최대한 피해야 하며, 원료의약품 또는 완제의약품 규격에 적절한 공정 허용 기준 또는 조치 기준을 설정해 최대한 피하거나 적합하게 관리해야 한다(섹션 2.3). 외래성 바이러스 또는 마이코플라스마 오염 등 특별한 경우에는 조치 기준 개념이 적용되지 않으며, ICH 가이드라인 "생명 공학/생물학적 제품의 품질: 사람 또는 동물 기원 세포주 유래 생명 공학 제품의 바이러스 안전성 평가"와 "생명 공학/생물학적 제품의 품질: 생명 공학/생물학적 제품 생산용 세포 기질 확립 및 특성 평가"에 기술된 전략을 고려한다.

2.1.5 함량(Quantity)

Quantity, usually measured as protein content, is critical for a biotechnological and biological product and should be determined using an appropriate assay, usually physicochemical in nature. In some cases, it may be demonstrated that the quantity values obtained may be directly related to those found using the biological assay. When this correlation exists, it may be appropriate to use measurement of quantity rather than the measurement of biological activity in manufacturing processes, such as filling.

일반적으로 단백질 함량으로 측정되는 함량은 생명 공학 및 생물학적 제품인 경우에 매우 중요하며, 적절한 분석 방법, 일반적으로 이화학적 방법으로 분석한다. 함량 분석 결과값을 생물학적 분석 결과와 직접적으로 연계시킬 수 있음을 증명하는 것도 가능한 경우가 있다. 이러한 상관 관계가 존재한다면, 제조 공정(예, 충전)에서 생물학적 활성을 측정하는 것보다는 함량을 분석하는 방법이 적절할 수 있다.

2.2 분석 관련 고려 사항(Analytical Considerations)

2.2.1 참조 표준품 및 참조 물질(Reference standards and reference materials)

For drug applications for new molecular entities, it is unlikely that an international or national standard will be available. At the time of submission, the manufacturer should have established an appropriately characterized in-house primary reference material, prepared from lot(s) representative of production and clinical materials. In-house working reference material(s) used in the testing of production lots should be calibrated against this primary reference material. Where an international or national standard is available and appropriate, reference materials should be calibrated against it. While it is desirable to use the same reference material for both biological assays and physicochemical testing, in some cases, a separate reference

material may be necessary. Also, distinct reference materials for product-related substances, product-related impurities and process-related impurities, may need to be established. When appropriate, a description of the manufacture and/or purification of reference materials should be included in the application. Documentation of the characterization, storage conditions and formulation supportive of reference material(s) stability should also be provided.

NME 의약품 신청 시에, 국제 또는 국가 표준품이 없을 것이다. 신청 문서 제출 시점에 제조업체는 생산 제품과 임상 제품을 대표하는 로트로 자체 일차 참조 물질을 제조하고 적절하게 특성 평가를 완료한 상태여야 한다. 생산 로트의 시험에 사용하는 자체 상용 참조 물질은 이 일차 참조 물질을 이용해 교정한다. 국제 또는 국가 표준품이 있고 적절한 경우에는, 그에 대비하여 참조 물질을 교정한다. 생물학적 분석과 화학적 시험 모두에 동일한 참조 물질을 사용하는 것이 바람직하지만, 별도 참조 물질이 필요할 수도 있다. 또한 제품 관련 성분, 제품 관련 불순물, 공정 관련 불순물에 대한 참조 물질도 별도로 확립할 필요가 있다. 적절한 경우에는 참조 물질의 제조 및/또는 정제에 관한 정보를 신청 문서에 기술한다. 참조 물질의 안정성을 뒷받침하는 특성 평가, 보관 조건, 조제 관련 문서도 제공한다.

2.2.2 분석 방법 밸리데이션(Validation of analytical procedures)

At the time the application is submitted to the regulatory authorities, applicants should have validated the analytical procedures used in the specifications in accordance with the ICH Harmonised Tripartite Guidelines "Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology" and "Validation of Analytical Procedures: Methodology", except where there are specific issues for unique tests used for analyzing biotechnological and biological products.

생명 공학/생물학적 제품의 분석에 사용되는 독특한 시험과 관련해 특별한 문제가 있는 경우를 제외하고, 신청 문서를 규제 기관에 제출할 시점에, 신청업체는 ICH 가이드라인 "분석 절차 밸리데이션: 용어 정의"와 "분석 절차 밸리데이션: 방법"에 따라 규격에 포함된 분석 절차의 밸리데이션을 완료한 상태여야 한다.

2.3 공정 관리(Process Controls)

2.3.1 공정 관련 고려 사항(Process-related considerations)

Adequate design of a process and knowledge of its capability are part of the strategy used to develop a manufacturing process which is controlled and reproducible, yielding a drug

substance or drug product that meets specifications. In this respect, limits are justified based on critical information gained from the entire process spanning the period from early development through commercial scale production.

규격에 부합하는 원료의약품 또는 완제의약품을 생산하며 재현성과 관리 상태를 갖춘 제조 공정을 개발하기 위한 전략의 한 부분이, 적절한 공정 디자인과 공정 능력에 대한 지식이다. 이와 관련하여 초기 개발 단계부터 상업적 스케일 생산 기간 전체에 걸쳐 확보한 중요 정보에 근거하여 기준을 정하고 타당성을 증명한다.

For certain impurities, testing of either the drug substance or the drug product may not be necessary and may not need to be included in the specifications if efficient control or removal to acceptable levels is demonstrated by suitable studies. This testing can include verification at commercial scale in accordance with regional regulations. It is recognized that only limited data may be available at the time of submission of an application. This concept may, therefore, sometimes be implemented after marketing authorization, in accordance with regional regulations.

일부 불순물의 경우에는 효율적인 관리나 허용 수준까지 제거할 수 있음이 적합한 시험을 통해 증명되면, 원료의약품이나 완제의약품의 시험이 필요하지 않고 규격에 포함시키지 않을 수도 있다. 이때 지역별 규정에 따라 상업적 스케일에서 베리피케이션한다. 신청 문서 제출 시점에는 활용 가능한 데이터가 제한적임이 인정된다. 그러므로 지역별 규정에 따라 판매 허가 이후에 이 개념을 적용할 수도 있다.

2.3.2 공정 허용 기준 및 조치 기준(In-process acceptance criteria and action limits)

In-process tests are performed at critical decision making steps and at other steps where data serve to confirm consistency of the process during the production of either the drug substance or the drug product. The results of in-process testing may be recorded as action limits or reported as acceptance criteria. Performing such testing may eliminate the need for testing of the drug substance or drug product (section 2.3.1). In-process testing for adventitious agents at the end of cell culture is an example of testing for which acceptance criteria should be established.

중요 의사 결정 단계와 원료의약품이나 완제의약품 생산 시에 공정 일관성을 확인하는데 중요한 역할을 하는 데이터가 확보되는 기타 단계에서 공정 시험을 실시한다. 공정 시험 결과를 조치 기준 또는 허용 기준에 대비하여 평가하고 기록한다. 그와 같은 시험을 실시하면, 원료의약품이나 완제의약품의 시험 필요성이 없어질 수 있다(섹션 2.3.1). 세포

배양 말기에 실시하는 외래성 인자 공정 시험은, 허용 기준을 설정해야 하는 시험의 한 예에 해당된다.

The use of internal action limits by the manufacturer to assess the consistency of the process at less critical steps is also important. Data obtained during development and validation runs should provide the basis for provisional action limits to be set for the manufacturing process. These limits, which are the responsibility of the manufacturer, may be used to initiate investigation or further action. They should be further refined as additional manufacturing experience and data are obtained after product approval.

덜 중요한 단계에서 공정 일관성을 평가하기 위해 제조업체가 내부 조치 기준을 설정해 활용하는 것도 중요하다. 개발 데이터와 밸리데이션 데이터를 토대로, 제조 공정에 대하여 잠정 조치 기준을 설정한다. 제조업체의 책임으로 설정하는 이 기준을 활용하여 조사 또는 추가 조치를 개시할 수 있다. 제품 승인 이후에 제조 경험이 쌓이고 데이터가 축적되면서 이 기준을 조정할 수 있다.

2.3.3 원료와 첨가제 규격(Raw materials and excipient specifications)

The quality of the raw materials used in the production of the drug substance (or drug product) should meet standards, appropriate for their intended use. Biological raw materials or reagents may require careful evaluation to establish the presence or absence of deleterious endogenous or adventitious agents. Procedures which make use of affinity chromatography (for example, employing monoclonal antibodies), should be accompanied by appropriate measures to ensure that such process-related impurities or potential contaminants arising from their production and use do not compromise the quality and safety of the drug substance or drug product. Appropriate information pertaining to the antibody should be made available. 원료의약품(또는 완제의약품) 생산에 사용되는 원료의 품질은, 예정 용도에 적절한 표준에 부합해야 한다. 생물학적 원료 또는 시약인 경우에는, 유해한 내인성 또는 외래성 인자의 존재를 확인하기 위한 평가가 필요할 수 있다. 친화성 크로마토그래피를 활용하는 절차(예, 단일 클론 항체 사용)인 경우, 그의 생산 및 사용에 따라 발생하는 공정 관련 불순물 또는 잠재 오염 물질이 원료의약품이나 완제의약품의 품질과 안전성을 훼손시키지 않도록 하기 위한 대책을 적절하게 구비해야 한다. 항체와 관련된 적절한 정보가 있어야 한다.

The quality of the excipients used in the drug product formulation (and in some cases, in the drug substance), as well as the container/closure systems, should meet pharmacopoeial

standards, where available and appropriate. Otherwise, suitable acceptance criteria should be established for the non-pharmacopoeial excipients.

용기/마개 시스템과 완제의약품 제제(때로는 원료의약품)에 사용되는 첨가제의 품질은 적절하고 가능한 경우에 약전 표준에 부합해야 한다. 아니면 약전 미수재 첨가제인 경우에 적합한 허용 기준을 설정해야 한다.

2.4 약전 규격(Pharmacopoeial Specifications)

Pharmacopoeias contain important requirements pertaining to certain analytical procedures and acceptance criteria which, where relevant, are part of the evaluation of either the drug substance or drug product. Such monographs, applicable to biotechnological and biological products, generally include, but are not limited to tests for sterility, endotoxins, microbial limits, volume in container, uniformity of dosage units and particulate matter. With respect to the use of pharmacopoeial methods and acceptance criteria, the value of this guidance is linked to the extent of harmonisation of the analytical procedures of the pharmacopoeias. The pharmacopoeias are committed to developing identical or methodologically equivalent test procedures and acceptance criteria.

약전은 관련성이 있는 경우에 원료의약품 또는 완제의약품 평가에 필요한, 분석 방법 및 허용 기준과 관련된 중요한 기준을 제시한다. 생명 공학 제품과 생물학적 제품에 적용되는 모노그래프는 일반적으로 무균, 엔도톡신, 미생물 한도, 실용량, 제제균일성, 미립자 시험을 포함하되 이에 국한되지 않는다. 약전 방법과 허용 기준의 사용과 관련하여, 이 가이드라인의 가치는 약전 분석 방법의 조화 수준과 연계되어 있다. 약전 기관은 동일하거나 방법적으로 동등한 시험 절차와 허용 기준의 개발을 추구한다.

2.5 출하 승인 기준 vs. 유효기간 기준(Release Limits vs. Shelf-life Limits)

The concept of release limits vs. shelf-life limits may be applied where justified. This concept pertains to the establishment of limits which are tighter for the release than for the shelf-life of the drug substance or drug product. Examples where this may be applicable include potency and degradation products. In some regions, the concept of release limits may only be applicable to in-house limits and not to the regulatory shelf-life limits.

타당성을 증명할 수 있는 경우에는 출하 승인 기준 vs. 유효기간 기준 개념을 적용할 수 있다. 이 개념은 원료의약품이나 완제의약품의 유효기간 기준보다 출하 승인 기준을 더 엄격하게 설정하는 것이다. 이 개념이 적용될 수 있는 예로는 역가와 분해 산물이 있다.

일부 지역에서는 출하 승인 기준 개념을 자체 기준에만 적용하며, 규제 대상 유효 기간 기준에 적용하지 않는다.

2.6 통계 개념(Statistical Concepts)

Appropriate statistical analysis should be applied, when necessary, to quantitative data reported. The methods of analysis, including justification and rationale, should be described fully. These descriptions should be sufficiently clear to permit independent calculation of the results presented.

필요한 경우에는 보고 대상 정량적 데이터를 적절한 통계 방법으로 분석한다. 분석 방법(타당성과 근거 포함)을 충분히 기술한다. 제출된 결과를 독립적으로 계산할 수 있게 충분히 자세하게 기술한다.

3. 규격의 타당성 증명(JUSTIFICATION OF THE SPECIFICATION)

The setting of specifications for drug substance and drug product is part of an overall control strategy which includes control of raw materials and excipients, in-process testing, process evaluation or validation, adherence to Good Manufacturing Practices, stability testing, and testing for consistency of lots. When combined in total, these elements provide assurance that the appropriate quality of the product will be maintained. Since specifications are chosen to confirm the quality rather than to characterize the product, the manufacturer should provide the rationale and justification for including and/or excluding testing for specific quality attributes. The following points should be taken into consideration when establishing scientifically justifiable specifications.

원료의약품과 완제의약품 규격 설정은 원료와 첨가제 관리, 공정 시험, 공정 평가 또는 밸리데이션, GMP 기준 준수, 안정성 시험, 로트 일관성 시험을 포함하는 전반적인 관리 전략의 한 부분이다. 이들 요소가 총체적으로 결합되면, 제품의 적절한 품질이 유지되리라고 보증할 수 있다. 규격은 제품 특성 평가가 아니라 품질 확인을 위해 설정하므로, 제조업체는 특정 품질 특성 시험 항목의 포함 또는 배제 근거를 제시하고 타당성을 증명해야 한다. 다음 사항을 고려하여 과학적으로 타당하게 규격을 설정한다.

- 규격을 제조 공정과 연계시킨다(Specifications are linked to a manufacturing process).

Specifications should be based on data obtained from lots used to demonstrate manufacturing consistency. Linking specifications to a manufacturing process is important, especially for product-related substances, product-related impurities and process-related impurities. Process changes and degradation products produced during storage may result in heterogeneity patterns which differ from those observed in the material used during preclinical and clinical development. The significance of these alterations should be evaluated.

규격은 제조 일관성 증명에 사용된 로트의 데이터를 토대로 해야 한다. 제조 공정과 규격의 연계는 중요하며, 제품 관련 성분, 제품 관련 불순물, 공정 관련 불순물인 경우에 특히 그렇다. 보관 시에 발생하는 분해 산물과 공정 변경 때문에, 전임상과 임상 시험에 사용된 제품과 다른 이질성 패턴이 발생할 수 있다. 이러한 변화의 의미를 평가한다.

- 규격은 원료의약품과 완제의약품의 안정성을 반영해야 한다(*Specifications should account for the stability of drug substance and drug product*).

Degradation of drug substance and drug product, which may occur during storage, should be considered when establishing specifications. Due to the inherent complexity of these products, there is no single stability-indicating assay or parameter that profiles the stability characteristics. Consequently, the manufacturer should propose a stability-indicating profile. The result of this stability-indicating profile will then provide assurance that changes in the quality of the product will be detected. The determination of which tests should be included will be product-specific. The manufacturer is referred to the ICH Harmonised Tripartite Guideline: "Stability Testing of Biotechnological/Biological Products".

보관 중에 발생할 수 있는 원료의약품과 완제의약품의 분해를 고려하여 규격을 설정한다. 이들 제품의 내재적 복잡성 때문에, 하나의 안정성 지시성 분석 항목이나 파라미터로 안정성 특성을 파악하기는 어렵다. 그러므로 제조업체는 안정성 지시성 프로파일을 제시해야 한다. 이 안정성 지시성 프로파일은 제품 품질의 변화를 감지할 수 있어야 한다. 포함시킬 시험 항목을 제품별로 결정한다. ICH 가이드라인 "생명 공학/생물학적 제품의 안정성 시험"을 참조한다.

- 규격을 전임상 시험 및 임상 시험과 연계시킨다(*Specifications are linked to preclinical and clinical studies*).

Specifications should be based on data obtained from lots used in pre-clinical and clinical studies. The quality of the material made at commercial scale should be representative of the

lots used in preclinical and clinical studies.

전임상 시험과 임상 시험에 사용된 로트의 데이터에 근거하여 규격을 정한다. 상업적 스케일로 만든 제품의 품질은 전임상 시험 로트와 임상 시험 로트를 대표해야 한다.

- 규격을 분석 방법과 연계시킨다(*Specifications are linked to analytical procedures*).

Critical quality attributes may include items such as potency, the nature and quantity of product-related substances, product-related impurities, and process-related impurities. Such attributes can be assessed by multiple analytical procedures, each yielding different results. In the course of product development, it is not unusual for the analytical technology to evolve in parallel with the product. Therefore, it is important to confirm that data generated during development correlate with those generated at the time the marketing application is filed.

CQA로는 역가, 제품 관련 성분, 제품 관련 불순물, 공정 관련 불순물의 특성과 양 등이 있다. 이들 항목은 각기 서로 다른 결과가 생산되는 여러 분석 방법으로 평가할 수 있다. 제품 개발 과정에서 제품과 함께 분석 기술도 진화한다. 그러므로 개발 과정에서 확보된 데이터와 판매 허가 신청 당시에 생산된 데이터가 상관성이 있는지 확인하는 것이 중요하다.

4. 규격(SPECIFICATIONS)

Selection of tests to be included in the specifications is product specific. The rationale used to establish the acceptable range of acceptance criteria should be described. Acceptance criteria should be established and justified based on data obtained from lots used in preclinical and/or clinical studies, data from lots used for demonstration of manufacturing consistency, and data from stability studies, and relevant development data.

규격에 포함시킬 시험 항목을 제품 특이적으로 선택한다. 허용 기준의 범위 설정 근거를 기술한다. 전임상 및/또는 임상 시험 로트의 데이터, 제조 일관성 증명에 사용된 로트의 데이터, 안정성 시험 데이터, 관련 개발 데이터에 근거하여 허용 기준을 설정하고 타당성을 증명한다.

In some cases, testing at production stages rather than at the drug substance or drug product stages may be appropriate and acceptable. In such circumstances, test results should be considered as in-process acceptance criteria and included in the specification of drug substance or drug product in accordance with the requirements of the regional regulatory

authorities.

원료의약품이나 완제의약품 단계보다 생산 단계에서 시험하는 것이 더 적절하고 적합한 경우도 있다. 그럴 때는 지역 규제 기관의 기준에 따라, 시험 결과를 공정 허용 기준에 대비하여 평가하고 원료의약품 또는 완제의약품 규격에 포함시킨다.

4.1 원료의약품 규격(Drug Substance Specification)

Generally, the following tests and acceptance criteria are considered applicable to all drug substances (for analytical procedures see section 2.2.2). Pharmacopoeial tests (e.g., endotoxin detection) should be performed on the drug substance, where appropriate. Additional drug substance specific acceptance criteria may also be necessary.

일반적으로 모든 원료의약품에 다음과 같은 시험 항목과 허용 기준이 적용된다고 볼 수 있다(분석 방법은 섹션 2.2.2 참조). 적절한 경우에는 원료의약품을 약전 방법으로 시험한다(예, 엔도톡신 검출). 원료의약품 특이적 허용 기준이 추가로 필요할 수도 있다.

4.1.1 성상 및 설명(Appearance and description)

A qualitative statement describing the physical state (e.g., solid, liquid) and color of a drug substance should be provided.

원료의약품의 물리적 상태(예, 고체, 액체)와 색에 대한 정성적 기준을 제시한다.

4.1.2 확인(Identity)

The identity test(s) should be highly specific for the drug substance and should be based on unique aspects of its molecular structure and/or other specific properties. More than one test (physicochemical, biological and/or immunochemical) may be necessary to establish identity. The identity test(s) can be qualitative in nature. Some of the methods typically used for characterization of the product as described in section 2.1 and in Appendix 6.1 may be employed and/or modified as appropriate for the purpose of establishing identity.

확인 시험은 원료의약품에 특이적이고 분자 구조의 고유한 부분 및/또는 기타 특이적 특징을 바탕으로 해야 한다. 하나 이상의 확인 시험(이화학적, 생물학적 및/또는 면역화학적)이 필요할 수 있다. 확인 시험은 정성적인 것일 수 있다. 섹션 2.1 및 첨부 6.1에 기술된 제품 특성 평가에 흔히 사용되는 분석 방법 일부를 확인 시험 용도로 채택하거나 적절하게 변형하여 채택할 수 있다.

4.1.3 순도 및 불순물(Purity and impurities)

The absolute purity of biotechnological and biological products is difficult to determine and the results are method-dependent (section 2.1.4.). Consequently, the purity of the drug substance is usually estimated by a combination of methods. The choice and optimization of analytical procedures should focus on the separation of the desired product from product-related substances and from impurities.

생명 공학 제품과 생물학적 제품의 절대 순도는 분석하기 어렵고, 결과도 분석 방법에 따라 다르다(섹션 2.1.4). 그러므로 원료의약품의 순도는 일반적으로 여러 방법을 조합하여 추정한다. 분석 방법을 선택하고 최적화할 때는, 목적 산물을 제품 관련 성분이나 불순물과 분리시키는데 중점을 두어야 한다.

The impurities observed in these products are classified as process-related and product-related:

이들 제품에서 발견되는 불순물은 공정 관련 불순물과 제품 관련 불순물로 분류된다.

- Process-related impurities (section 2.1.4) in the drug substance may include cell culture media, host cell proteins, DNA, monoclonal antibodies or chromatographic media used in purification, solvents and buffer components. These impurities should be minimized by the use of appropriate well-controlled manufacturing processes.
원료의약품의 공정 관련 불순물(섹션 2.1.4)로는 세포 배양 배지, 숙주 세포 단백질, DNA, 정제에 사용된 단일 클론 항체 또는 크로마토그래피 매체, 용매, 완충액 성분 등이 있다. 적절하고 잘 관리되는 제조 공정으로 제조하여 이와 같은 불순물을 최소화한다.
- Product-related impurities (section 2.1.4) in the drug substance are molecular variants with properties different from those of the desired product formed during manufacture and/or storage.
원료의약품의 제품 관련 불순물(섹션 2.1.4)로는 제조 및/또는 보관 중에 형성되며 목적 산물과 다른 특징을 지닌 변종 분자가 있다.

For the impurities, the choice and optimization of analytical procedures should focus on the

separation of the desired product and product-related substances from impurities. Individual and/or collective acceptance criteria for impurities should be set, as appropriate. Under certain circumstances, acceptance criteria for selected impurities may not be required (section 2.3).

불순물의 분석 방법을 선택하고 최적화할 때는, 목적 산물과 제품 관련 성분을 불순물과 분리시키는데 중점을 두어야 한다. 개별 및/또는 전체 불순물 허용 기준을 설정한다. 상황에 따라서는 일부 불순물에 대한 허용 기준이 필요하지 않을 수 있다(섹션 2.3).

4.1.4 역가(Potency)

A relevant, validated potency assay (section 2.1.2) should be part of the specifications for a biotechnological or biological drug substance and/or drug product. When an appropriate potency assay is used for the drug product (section 4.2.4), an alternative method (physicochemical and/or biological) may suffice for quantitative assessment at the drug substance stage. In some cases, the measurement of specific activity may provide additional useful information.

생명 공학 또는 생물학적 원료의약품 및/또는 완제의약품 규격에, 관련성이 있는 벨리데이션된 역가 분석(섹션 2.1.2)을 포함시킨다. 완제의약품에 대하여 적절한 역가 분석을 실시한다면(섹션 4.2.4), 원료의약품 단계에서는 다른 방법(이화학적 및/또는 생물학적)으로 정량적 평가를 할 수도 있다. 특히 활성 측정으로 유용한 정보를 추가로 얻을 수도 있다.

4.1.5 함량(Quantity)

The quantity of the drug substance, usually based on protein content (mass), should be determined using an appropriate assay. The quantity determination may be independent of a reference standard or material. In cases where product manufacture is based upon potency, there may be no need for an alternate determination of quantity.

일반적으로 단백질 함량(질량)을 토대로 원료의약품의 양을 적절한 방법으로 분석한다. 참조 표준품이나 참조 물질과 무관하게 함량 분석을 할 수 있다. 역가를 기반으로 제품을 제조하는 경우에는, 다른 방식으로 함량을 분석할 필요가 없을 것이다.

4.2 완제의약품 규격(Drug Product Specification)

Generally, the following tests and acceptance criteria are considered applicable to all drug products. Each section (4.2.1 - 4.2.5) is cross-referenced to respective sections (4.1.1 - 4.1.5)

under Drug Substance. Pharmacopoeial requirements apply to the relevant dosage forms. Typical tests found in the pharmacopoeia include, but are not limited to sterility, endotoxin, microbial limits, volume in container, particulate matter, uniformity of dosage units, and moisture content for lyophilized drug products. If appropriate, testing for uniformity of dosage units may be performed as in-process controls and corresponding acceptance criteria set.

일반적으로 모든 완제의약품에 다음과 같은 시험 항목과 허용 기준이 적용된다고 볼 수 있다. 섹션별(4.2.1 – 4.2.5) 원료의약품의 해당 섹션(4.1.1. – 4.1.5)을 참조한다. 관련 제형에는 약전 기준이 적용된다. 약전의 일반적인 시험 항목으로는 무균, 엔도톡신, 미생물 한도, 실용량, 미립자, 제제균일성, 동결건조 제품인 경우에는 함습도가 있으나 이에 국한되지 않는다. 적절한 경우에는 제제균일성 시험을 IPC로 할 수도 있고, 그에 해당되는 허용 기준을 설정한다.

4.2.1 성상 및 설명(Appearance and description)

A qualitative statement describing the physical state (e.g., solid, liquid), color, and clarity of the drug product should be provided.

완제의약품의 물리적 상태(예, 고체, 액체), 색, 투명도에 대한 정성적 기준을 제시한다.

4.2.2 확인(Identity)

The identity test(s) should be highly specific for the drug product and should be based on unique aspects of its molecular structure and for other specific properties. The identity test(s) can be qualitative in nature. While it is recognized that in most cases, a single test is adequate, more than one test (physicochemical, biological and/or immunochemical) may be necessary to establish identity for some products. Some of the methods typically used for characterization of the product as described in section 2.1 and in Appendix 6.1 may be employed and/or modified as appropriate for the purpose of establishing identity.

확인 시험은 완제의약품에 특이적이고 분자 구조의 고유한 부분 및/또는 기타 특이적 특징을 바탕으로 해야 한다. 확인 시험은 정성적인 것일 수 있다. 대부분의 경우에는 하나의 시험이 적절하다고 인정되지만, 일부 제품은 하나 이상의 확인 시험(이화학적, 생물학적 및/또는 면역화학적)이 필요할 수 있다. 섹션 2.1 및 첨부 6.1에 기술된 제품 특성 평가에 흔히 사용되는 분석 방법 일부를 확인 시험 용도로 채택하거나 적절하게 변형하여 채택할 수 있다.

4.2.3 순도 및 불순물(Purity and impurities)

Impurities may be generated or increased during manufacture and/or storage of the drug product. These may be either the same as those occurring in the drug substance itself, process-related, or degradation products which form specifically in the drug product during formulation or during storage. If impurities are qualitatively and quantitatively (i.e., relative amounts and/or concentrations) the same as in the drug substance, testing is not necessary. If impurities are known to be introduced or formed during the production and/or storage of the drug product, the levels of these impurities should be determined and acceptance criteria established.

완제의약품의 제조 및/또는 보관 중에 불순물이 발생하거나 증가할 수 있다. 원료의약품 자체에서 발생하는 것과 동일하거나 공정 관련 불순물이거나 조제 또는 보관 중에 완제의약품에서 특이적으로 형성되는 분해 산물일 수 있다. 불순물이 정량적으로나 정성적으로(즉, 상대 양 및/또는 농도) 원료의약품의 불순물과 동일하다면, 시험이 필요하지 않다. 불순물이 완제의약품 생산 및/또는 보관 중에 도입되거나 형성된다면, 불순물 수준을 분석하고 허용 기준을 설정한다.

Acceptance criteria and analytical procedures should be developed and justified, based upon previous experience with the drug product, to measure changes in the drug substance during the manufacture and/or storage of the drug product.

완제의약품 관련 경험에 근거하여, 완제의약품 제조 및/또는 보관 시의 원료의약품 변화를 평가하기 위한 허용 기준과 분석 방법을 개발하고 타당성을 증명한다.

The choice and optimization of analytical procedures should focus on the separation of the desired product and product-related substances from impurities including degradation products, and from excipients.

분석 방법을 선택하고 최적화할 때는, 목적 산물과 제품 관련 성분을 불순물(분해 산물 포함) 및 첨가제와 분리시키는데 중점을 두어야 한다.

4.2.4 역가(Potency)

A relevant, validated potency assay (section 2.1.2) should be part of the specifications for a biotechnological and biological drug substance and/or drug product. When an appropriate potency assay is used for the drug substance, an alternative method (physicochemical and/or

biological) may suffice for quantitative assessment of the drug product. However, the rationale for such a choice should be provided.

생명공학 또는 생물학적 원료의약품 및/또는 완제의약품 규격에, 관련성이 있는 벨리데이션된 역가 분석(섹션 2.1.2)을 포함시킨다. 원료의약품에 대하여 적절한 역가 분석을 실시한다면, 완제의약품의 정량적 평가를 위한 다른 방법(이화학적 및/또는 생물학적)으로도 충분할 수 있다. 하지만 그렇게 선택한 근거를 제공해야 한다.

4.2.5 함량(Quantity)

The quantity of the drug substance in the drug product, usually based on protein content (mass), should be determined using an appropriate assay. In cases where product manufacture is based upon potency, there may be no need for an alternate determination of quantity.

일반적으로 단백질 함량(질량)에 근거해 완제의약품에 존재하는 원료의약품의 양을 적절한 방법으로 분석한다. 역가를 기반으로 제품을 제조하는 경우에는, 다른 방식으로 함량을 분석할 필요가 없을 것이다.

4.2.6 일반 시험(General tests)

Physical description and the measurement of other quality attributes is often important for the evaluation of the drug product functions. Examples of such tests include pH and osmolality.

다른 품질 특성 항목의 평가와 물리적 정보가 완제의약품의 기능을 평가하는데 중요할 수 있다. 대표적인 시험 항목으로는 pH와 삼투물농도가 있다.

4.2.7 제형별 추가 시험(Additional testing for unique dosage forms)

It should be recognized that certain unique dosage forms may need additional tests other than those mentioned above.

앞서 정리한 것 이외에도 제형에 따라 추가 시험이 필요할 수 있다.

5. 용어 정의(GLOSSARY)

허용 기준(Acceptance criteria):

Numerical limits, ranges, or other suitable measures for acceptance of the results of analytical

procedures which the drug substance or drug product or materials at other stages of their manufacture should meet.

분석 시험 결과의 적합성을 판단하기 위한 수치 한도, 범위 또는 기타 적합한 지표로, 원료의약품이나 완제의약품 또는 기타 제조 단계의 물품이 부합해야 하는 것이다.

조치 기준(Action Limit)

An internal (in-house) value used to assess the consistency of the process at less critical steps. 덜 중요한 단계에서 공정의 일관성을 평가하는데 사용하는 내부(사내) 기준.

생물학적 활성(Biological Activity)

The specific ability or capacity of the product to achieve a defined biological effect. Potency is the quantitative measure of the biological activity.

지정 생물학적 효과를 달성할 수 있는 특이적 능력 또는 역량. 역가는 생물학적 활성의 정량적 지표이다.

오염 물질(Contaminants)

Any adventitiously introduced materials (e.g., chemical, biochemical, or microbial species) not intended to be part of the manufacturing process of the drug substance or drug product.

원료의약품이나 완제의약품 제조 공정의 한 부분으로 의도하지 않았던 외래성 유입 물질(예, 화학 물질, 생화학 물질 또는 미생물 중).

분해 산물(Degradation Products)

Molecular variants resulting from changes in the desired product or product-related substances brought about over time and/or by the action of, e.g., light, temperature, pH, water, or by reaction with an excipient and/or the immediate container/closure system. Such changes may occur as a result of manufacture and/or storage (e.g., deamidation, oxidation, aggregation, proteolysis). Degradation products may be either product-related substances, or product-related impurities.

시간 경과에 따라 또는 빛, 온도, pH, 물의 작용이나 첨가제 및/또는 직접 용기/마개 시스템과 반응하여, 목적 산물 또는 제품 관련 성분이 변하여 발생하는 변종 분자. 제조 및/또는 보관의 결과로 그런 변화가 발생하기도 한다(예, 탈아미드화, 산화, 응집, 단백질 분해). 분해 산물은 제품 관련 성분 또는 제품 관련 불순물일 수 있다.

목적 산물(Desired Product)

(1) The protein which has the expected structure, or (2) the protein which is expected from the DNA sequence and anticipated post-translational modification (including glycoforms), and from the intended downstream modification to produce an active biological molecule.

(1) 예상 구조를 갖는 단백질 또는 (2) DNA 서열과 예상했던 번역 이후 변형(당복합체 포함)과 활성 생물학적 분자 생산을 위한 예정 다운스트림 변형을 통해 예상되는 단백질.

완제의약품(제제; 최종 제품)(Drug Product (Dosage Form; Finished Product))

A pharmaceutical product type that contains a drug substance, generally, in association with excipients.

일반적으로 첨가제와 연계된 상태인 원료의약품을 함유하는 의약품.

원료의약품(벌크)(Drug Substance (Bulk Material))

The material which is subsequently formulated with excipients to produce the drug product. It can be composed of the desired product, product-related substances, and product- and process-related impurities. It may also contain excipients including other components such as buffers.

완제의약품 생산을 위해 첨가제와 함께 조제되는 물질. 목적 산물, 제품 관련 성분, 제품/공정 관련 불순물로 구성될 수 있다. 또한 완충액 같은 다른 성분을 포함해 첨가제를 함유하기도 한다.

첨가제(Excipient)

An ingredient added intentionally to the drug substance which should not have pharmacological properties in the quantity used.

사용한 양으로는 약리학적 특징을 나타내지 않으며, 원료의약품에 의도적으로 첨가되는 성분.

불순물(Impurity)

Any component present in the drug substance or drug product which is not the desired product, a product-related substance, or excipient including buffer components. It may be either process- or product-related.

목적 산물, 제품 관련 성분, 또는 완충액 성분을 포함한 첨가제가 아니며, 원료의약품 또는 완제의약품에 존재하는 성분. 공정 관련 불순물과 제품 관련 불순물이 있다.

자체 일차 참조 물질(In-house Primary Reference Material)

An appropriately characterized material prepared by the manufacturer from a representative lot(s) for the purpose of biological assay and physicochemical testing of subsequent lots, and against which in-house working reference material is calibrated.

이후 생산되는 로트의 생물학적 분석과 이화학적 시험을 위해, 제조업체가 대표 로트로 만들고 특성 평가를 적절하게 완료한 물질로, 이에 근거하여 자체 상용 참조 물질을 교정한다.

자체 상용 참조 물질(In-house Working Reference Material)

A material prepared similarly to the primary reference material that is established solely to assess and control subsequent lots for the individual attribute in question. It is always calibrated against the in-house primary reference material.

일차 참조 물질과 유사하게 제조하며 이후 생산 로트의 해당 특성 항목 평가 및 관리를 목적으로 확립된 물질. 자체 일차 참조 물질에 대비하여 교정한다.

역가(Potency)

The measure of the biological activity using a suitably quantitative biological assay (also called potency assay or bioassay), based on the attribute of the product which is linked to the relevant biological properties.

관련 생물학적 특징과 연계된 제품의 특성에 근거하여, 적합한 정량적 생물학적 분석 방법(또는 역가 분석이나 생물 분석)으로 분석한 생물학적 활성 지표.

공정 관련 불순물(Process-Related Impurities)

Impurities that are derived from the manufacturing process. They may be derived from cell substrates (e.g., host cell proteins, host cell DNA), cell culture (e.g., inducers, antibiotics, or media components), or downstream processing (e.g., processing reagents or column leachables).

제조 공정 유래 불순물. 세포 기질(예, 숙주 세포 단백질, 숙주 세포 DNA), 세포 배양(예, 유도 물질, 항생제, 배지 성분), 또는 다운스트림 공정(예, 공정 시약 또는 칼럼 유출물)에서 유래할 수 있다.

제품 관련 불순물(Product-Related Impurities)

Molecular variants of the desired product (e.g., precursors, certain degradation products arising during manufacture and/or storage) which do not have properties comparable to those of the desired product with respect to activity, efficacy, and safety.

활성, 유효성, 안전성 측면에서 목적 산물과 동등한 특징을 갖지 않는, 목적 산물의 변종 분자(예, 전구 물질, 제조 및/또는 보관 중에 발생하는 분해 산물).

제품 관련 성분(Product-Related Substances)

Molecular variants of the desired product formed during manufacture and/or storage which are active and have no deleterious effect on the safety and efficacy of the drug product. These variants possess properties comparable to the desired product and are not considered impurities.

제조 및/또는 보관 중에 형성되는 목적 산물의 변종 분자로 활성이 있으며 제품의 안전성과 유효성에 유해한 영향을 미치지 않는 것. 목적 산물과 동등한 특징을 가지며 불순물로 간주되지 않는다.

참조 표준품(Reference Standards)

Refer to international or national standards.

국제 표준품 또는 국가 표준품.

규격(Specification)

A specification is defined as a list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria which are numerical limits, ranges, or other criteria for the tests described. It establishes the set of criteria to which a drug substance, drug product or materials at other stages of its manufacture should conform to be considered acceptable for its intended use. "Conformance to specification" means that the drug substance and drug product, when tested according to the listed analytical procedures, will meet the acceptance criteria. Specifications are critical quality standards that are proposed and justified by the manufacturer and approved by regulatory authorities as conditions of approval.

규격은 시험 항목, 분석 방법 참조 정보, 적절한 허용 기준(해당 시험 항목의 수치 한도, 범위 또는 기타 기준)의 목록으로 규정된다. 원료의약품이나 완제의약품 또는 기타 제조 단계의 물품이 목적 용도에 적합한 것으로 간주되기 위해 부합해야 하는 기준 세트가 규격이다. "규격 부합"이라 함은 원료의약품 및/또는 완제의약품을 규격에 지정된 분석 절차에 따라 시험할 때, 허용 기준을 충족한다는 의미이다. 규격은 제조업체가 제안하고 타당성을 제시하며 규제 기관이 승인의 조건으로 승인한 핵심적인 품질 표준이다.

6. 첨부(APPENDICES)

6.1 이화학적 특성 평가(Appendix for Physicochemical Characterization)

This appendix provides examples of technical approaches which might be considered for structural characterization and confirmation, and evaluation of physicochemical properties of the desired product, drug substance and/or drug product. The specific technical approach employed will vary from product to product and alternative approaches, other than those included in this appendix, will be appropriate in many cases. New analytical technology and modifications to existing technology are continuously being developed and should be utilized when appropriate.

목적 산물, 원료의약품 및/또는 완제의약품의 이화학적 특성 평가와 구조적 특성 평가 및 확인을 위해 고려할 필요가 있는 기술적 방법의 예를 정리한다. 제품별로 기술적 방법이 다를 수 있으며, 여기에 정리된 것 이외의 다른 방법이 적절한 경우도 많다. 새로운 분석 기술과 기존 기술을 변형한 기술이 계속해서 개발되고 있다. 타당성이 있는 경우에는 그러한 기술을 사용한다.

6.1.1 구조적 특성 평가와 확인(Structural characterization and confirmation)

a) 아미노산 서열(Amino acid sequence)

The amino acid sequence of the desired product should be determined to the extent possible using approaches such as those described in items b) through e) and then compared with the sequence of the amino acids deduced from the gene sequence of the desired product.

b)~e)에 기술된 방법으로 목적 산물의 아미노산 서열을 최대한 분석하고, 목적 산물의 유전자 서열에 의거해 추정된 아미노산 서열과 비교한다.

b) 아미노산 조성(Amino acid composition)

The overall amino acid composition is determined using various hydrolytic and analytical procedures, and compared with the amino acid composition deduced from the gene sequence for the desired product, or the natural counterpart, if considered necessary. In many cases amino acid composition analysis provides some useful structural information for peptides and small proteins, but such data are generally less definitive for large proteins. Quantitative amino acid analysis data can also be

used to determine protein content in many cases.

다양한 가수 분해 방법과 분석 방법으로 전체 아미노산 조성을 분석하고, 목적 산물의 유전자 서열에 의거해 추정된 아미노산 조성이나 필요하다고 생각되는 경우에는 천연물의 아미노산 조성과의 비교한다. 대개는 아미노산 조성 분석으로 펩타이드와 작은 단백질의 구조에 관한 유용한 정보를 일부 얻을 수 있지만, 큰 단백질인 경우에는 일반적으로 유용성이 떨어진다. 정량적 아미노산 분석 데이터를 활용하여 단백질 함량을 평가할 수도 있다.

c) 말단 아미노산 서열(Terminal amino acid sequence)

Terminal amino acid analysis is performed to identify the nature and homogeneity of the amino- and carboxy-terminal amino acids. If the desired product is found to be heterogeneous with respect to the terminal amino acids, the relative amounts of the variant forms should be determined using an appropriate analytical procedure. The sequence of these terminal amino acids should be compared with the terminal amino acid sequence deduced from the gene sequence of the desired product.

N-/C-말단 아미노산의 특성과 균질성 확인을 위해 말단 아미노산 분석을 실시한다. 목적 산물의 말단 아미노산이 이질적인 것으로 밝혀지면, 적절한 분석 방법으로 변종 형태의 상대 함량을 분석한다. 말단 아미노산 서열을 목적 산물의 유전자 서열에 의거해 추정된 말단 아미노산 서열과 비교한다.

d) 펩타이드 맵(Peptide map)

Selective fragmentation of the product into discrete peptides is performed using suitable enzymes or chemicals and the resulting peptide fragments are analyzed by HPLC or other appropriate analytical procedure. The peptide fragments should be identified to the extent possible using techniques such as amino acid compositional analysis, N-terminal sequencing, or mass spectrometry. Peptide mapping of the drug substance or drug product using an appropriately validated procedure is a method that is frequently used to confirm desired product structure for lot release purposes. 적합한 효소 또는 화학 물질을 이용하여 제품을 일정한 펩타이드로 선택적인 절편화를 실시하고, 그렇게 형성된 펩타이드 절편을 HPLC나 다른 적절한 방법으로 분석한다. 아미노산 조성 분석, N-말단 서열 분석, 또는 MS 같은 기법으로 펩타이드 절편을 최대한 분석한다. 적절하게 밸리데이션된 방법으로

원료의약품이나 완제의약품의 펩타이드 매핑을 실시하여, 로트 출하 승인 목적으로 목적 산물 구조를 확인한다.

e) 설프히드릴기와 이황화 가교(Sulfhydryl group(s) and disulfide bridges)

If, based on the gene sequence for the desired product, cysteine residues are expected, the number and positions of any free sulfhydryl groups and/or disulfide bridges should be determined, to the extent possible. Peptide mapping (under reducing and non-reducing conditions), mass spectrometry, or other appropriate techniques may be useful for this evaluation.

목적 산물의 유전자 서열에 근거하여 시스테인 잔기가 있을 것으로 예상되면, 자유 설프히드릴기 및/또는 이황화 가교의 수와 위치를 최대한 파악한다. 이를 위해 펩타이드 매핑(환원 조건과 비환원 조건), MS 또는 기타 적절한 방법을 사용할 수 있다.

f) 탄수화물 구조(Carbohydrate structure)

For glycoproteins, the carbohydrate content (neutral sugars, amino sugars, and sialic acids) is determined. In addition, the structure of the carbohydrate chains, the oligosaccharide pattern (antennary profile) and the glycosylation site(s) of the polypeptide chain is analyzed, to the extent possible.

당단백질인 경우에는 탄수화물 함량(중성당, 아미노당, 시알산)을 분석한다. 또한 탄수화물 체인 구조, 올리고사카라이드 패턴(안테나 프로파일), 폴리펩타이드 체인의 글리코실화 부위를 최대한 분석한다.

6.1.2 이화학적 특징(Physicochemical properties)

a) 분자량 또는 크기(Molecular weight or size)

Molecular weight (or size) is determined using size exclusion chromatography, SDS-polyacrylamide gel electrophoresis (under reducing and/or non-reducing conditions), mass spectrometry, and other appropriate techniques.

크기 배제 크로마토그래피, SDS-PAGE(환원 조건 및/또는 비환원 조건), MS, 기타 적절한 방법으로 분자량(크기)을 분석한다.

b) 동종형 패턴(Isoform pattern)

This is determined by isoelectric focusing or other appropriate techniques.
IEF 또는 기타 적절한 방법으로 분석한다.

c) 흡광 계수(또는 몰 흡수 계수)(Extinction coefficient (or molar absorptivity))

In many cases it will be desirable to determine the extinction coefficient (or molar absorptivity) for the desired product at a particular UV/visible wavelength (e.g., 280 nm). The extinction coefficient is determined using UV/visible spectrophotometry on a solution of the product having a known protein content as determined by techniques such as amino acid compositional analysis, or nitrogen determination, etc. If UV absorption is used to measure protein content, the extinction coefficient for the particular product should be used.

특정 UV/Vis 파장(예, 280 nm)에서 목적 산물의 흡광 계수(또는 몰 흡수 계수)를 분석하는 것이 바람직하다. 아미노산 조성 분석, 질소 분석 등 여러 가지 방법으로 단백질 함량을 분석하여 단백질 함량을 알고 있는 제품 용액을 이용해, UV/Vis 스펙트로포토미터로 흡광 계수를 분석한다. UV 흡광도를 이용하여 단백질 함량을 측정한다면, 해당 제품의 흡광 계수를 이용한다.

d) 전기 영동 패턴(Electrophoretic patterns)

Electrophoretic patterns and data on identity, homogeneity and purity can be obtained by polyacrylamide gel electrophoresis, isoelectric focusing, SDS-polyacrylamide gel electrophoresis, Western-blot, capillary electrophoresis, or other suitable procedures.

전기 영동 패턴과 확인, 균질성, 순도 데이터를 PAGE, IEF, SDS-PAGE, WB, CE, 기타 적합한 방법으로 확보할 수 있다.

e) 액체 크로마토그래피 패턴(Liquid chromatographic patterns)

Chromatographic patterns and data on the identity, homogeneity, and purity can be obtained by size exclusion chromatography, reverse-phase liquid chromatography,

ion-exchange liquid chromatography, affinity chromatography or other suitable procedures.

크기 배제 크로마토그래피, 역상 액체 크로마토그래피, 이온 교환 액체 크로마토그래피, 친화성 크로마토그래피, 기타 적합한 방법으로 크로마토그래피 패턴과 확인, 균질성, 순도 데이터를 확보할 수 있다.

f) 분광학적 프로파일(Spectroscopic profiles)

The ultraviolet and visible absorption spectra are determined as appropriate. The higher-order structure of the product is examined using procedures such as circular dichroism, nuclear magnetic resonance (NMR), or other suitable techniques, as appropriate.

적절한 경우에 자외선 및 가시 광선 흡수 스펙트럼을 분석한다. 제품의 고차 구조를 CD, NMR, 기타 적합한 기법으로 조사한다.

6.2 불순물(Appendix for Impurities)

This appendix lists potential impurities, their sources and examples of relevant analytical approaches for detection. Specific impurities and technical approaches employed, as in the case of physicochemical characterization, will vary from product to product and alternative approaches, other than those listed in this appendix will be appropriate in many cases. New analytical technology and modifications to existing technology are continuously being developed, and should be applied when appropriate.

불순물의 종류, 불순물의 출처, 불순물 검출을 위한 분석 방법의 예를 정리한다. 불순물 종류와 기술적 방법은 이화학적 특성 평가와 마찬가지로 제품에 따라 다르며, 여기에 제시된 것 이외의 다른 방식이 더 적절한 경우도 많다. 새로운 분석 기술과 기존 기술을 변형한 기술이 계속해서 개발되고 있다. 타당성이 있는 경우에는 그러한 기술을 사용한다.

6.2.1 공정 관련 불순물과 오염 물질(Process-related impurities and contaminants)

These are derived from the manufacturing process (section 2.1.4) and are classified into three major categories: cell substrate-derived, cell culture-derived and downstream-derived.

제조 공정에서 유래하는 것이며(섹션 2.1.4), 세포 기질 유래, 세포 배양 유래, 다운스트림 유래 등 3개 카테고리로 분류된다.

- a) Cell substrate-derived impurities include, but are not limited to, proteins derived from the host organism, nucleic acid (host cell genomic, vector, or total DNA). For host cell proteins, a sensitive assay e.g., immunoassay, capable of detecting a wide range of protein impurities is generally utilized. In the case of an immunoassay, a polyclonal antibody used in the test is generated by immunization with a preparation of a production cell minus the product-coding gene, fusion partners, or other appropriate cell lines. The level of DNA from the host cells can be detected by direct analysis on the product (such as hybridization techniques). Clearance studies, which could include spiking experiments at the laboratory scale, to demonstrate the removal of cell substrate-derived impurities such as nucleic acids and host cell proteins may sometimes be used to eliminate the need for establishing acceptance criteria for these impurities.

세포 기질 유래 불순물에는 숙주 개체 유래 단백질과 핵산(숙주 세포 유전체, 벡터 또는 총 DNA)이 있지만 이에 국한되지 않는다. 숙주 세포 단백질인 경우에는 다양한 단백질 불순물을 검출할 수 있는 민감한 분석 방법(예, 면역 분석)이 일반적으로 활용된다. 면역 분석인 경우에는, 제품 코딩 유전자가 없는 생산 세포, 융합 파트너, 또는 기타 적절한 세포주로 면역시커 시험에 사용할 다클론 항체를 생산한다. 숙주 세포 유래 DNA의 양은 제품의 직접 분석으로 검출할 수 있다(예, 하이브리드화 기법). 실험실 규모의 스팅킹 실험을 포함한 클리어런스 실험으로 핵산이나 숙주 세포 단백질 등 세포 기질 유래 불순물의 제거를 증명하여, 이 실험 결과에 의거하여 이들 불순물의 허용 기준을 설정하지 않을 수 있다.

- b) Cell culture-derived impurities include, but are not limited to, inducers antibiotics, serum, and other media components.
세포 배양 유래 불순물에는 유도 물질, 항생제, 혈청, 기타 배지 성분이 있으나 이에 국한되지 않는다.
- c) Downstream-derived impurities include, but are not limited to, enzymes, chemical and biochemical processing reagents (e.g., cyanogen bromide, guanidine, oxidizing and reducing agents), inorganic salts (e.g., heavy

metals, arsenic, non metallic ion), solvents, carriers, ligands (e.g., monoclonal antibodies), and other leachables.

다운스트림 유래 불순물에는 효소, 화학/생화학적 공정 시약(예, 브롬화시안, 구아니딘, 산화제, 환원제), 무기염(예, 중금속, 비소, 비금속 이온), 용매, 캐리어, 리간드(예, 단일 클론 항체), 기타 유출물이 있으나 이에 국한되지 않는다.

For intentionally introduced, endogenous and adventitious viruses, the ability of the manufacturing process to remove and/or inactivate viruses should be demonstrated as described in ICH Harmonised Tripartite Guideline "Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin"

의도적으로 도입한 내인성 및 외래성 바이러스인 경우에, ICH 가이드라인 "사람 또는 동물 기원 세포주 유래 생명 공학 제품의 바이러스 안전성 평가"에 기술된 바에 따라, 제조 공정의 바이러스 제거 및/또는 불활화 능력을 증명한다.

6.2.2 분해 산물을 포함한 제품 관련 불순물(Product-related impurities including degradation products)

The following represents the most frequently encountered molecular variants of the desired product and lists relevant technology for their assessment. Such variants may need considerable effort in isolation and characterization in order to identify the type of modification(s). Degradation products arising during manufacture and/or storage in significant amounts should be tested for and monitored against appropriately established acceptance criteria.

가장 빈번하게 발생하는 목적 산물의 변종 분자와 변종 분자 평가 기법은 다음과 같다. 변종 분자인 경우에 변형 유형을 파악하려면 분리와 특성 분석에 상당한 노력이 필요할 수 있다. 제조 및/또는 보관 중에 상당한 양으로 발생하는 분해 산물에 대해서는, 허용 기준을 적절하게 설정하고 이에 대비하여 시험하고 모니터링을 한다.

- a) Truncated forms: Hydrolytic enzymes or chemicals may catalyze the cleavage of peptide bonds. These may be detected by HPLC or SDS-PAGE. Peptide mapping may be useful, depending on the property of the variant.
절단 형태: 가수 분해 효소 또는 화학 물질이 펩타이드 결합의 절단을 촉매할 수 있다. HPLC나 SDS-PAGE로 이러한 절단을 검출할 수 있다.

변종의 특징에 따라 펩타이드 매핑 방법이 유용할 수 있다.

- b) Other modified forms: Deamidated, isomerized, mismatched S-S linked, oxidized or altered conjugated forms (e.g., glycosylation, phosphorylation) may be detected and characterized by chromatographic, electrophoretic and/or other relevant analytical methods (e.g., HPLC, capillary electrophoresis, mass spectroscopy, circular dichroism).

기타 변형 형태: 크로마토그래피, 전기 영동, 기타 분석 방법(예, HPLC, CE, MS, CD)으로 탈아미드화, 이성질화, 미스매치 S-S 결합, 산화, 또는 변형 접합 형태(예, 글리코실화, 인산화)를 검출하고 특성 평가를 할 수 있다.

- c) Aggregates: The category of aggregates includes dimers and higher multiples of the desired product. These are generally resolved from the desired product and product-related substances, and quantitated by appropriate analytical procedures (e.g., size exclusion chromatography, capillary electrophoresis).

응집: 목적 산물의 이량체와 그 이상의 결합체가 이 카테고리에 속한다. 일반적으로 응집물을 목적 산물 및 제품 관련 성분과 분리시키고, 적절한 분석 방법(예, 크기 배제 크로마토그래피, CE)으로 정량 분석을 할 수 있다.