



2014년 3월 21일

EMA/CHMP/CVMP/QWP/441071/2011- Rev.2

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)/ Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

판매 허가 변경 신청을 위한 안정성 시험 가이드라인(Guideline on stability testing for applications for variations to a marketing authorisation)

Draft Agreed by CHMP / CVMP Quality Working Party	June 2011
Adoption by CHMP for release for consultation	June 2011
Adoption by CVMP for release for consultation	July 2011
End of consultation (deadline for comments)	31 January 2012
Agreed by QWP	December 2013
Agreed by CHMP	February 2014
Adoption by CVMP	January 2014
Date for coming into effect	6 months after publication

This guideline replaces Guideline on stability testing for applications for variations to a marketing authorisation previous version (CPMP/QWP/576/96 Rev 1, EMEA/CVMP/373/04).

Keywords	<i>Stability, stability testing, stability data, chemical active substance, specification, variation</i>
-----------------	---

목차

요약(Executive summary)

1. 서론(배경)(Introduction (background))
2. 적용 범위(Scope)
3. 법적 근거(Legal basis)
4. 공통 기준(General requirements)
5. I형 변경(Type I variations)
6. II형 변경(Type II variations)
7. 이행 배치(Commitment batches)

참고 문헌(References)

부록 I(Annex I)

부록 II(Annex II)

요약(Executive summary)

This guideline provides guidance on the stability data which have to be generated in order to support a variation to a marketing authorisation. The guideline provides general guidance on stability testing for type IA and type IB variations and addresses the data requirements for common type II variations.

이 문서는 판매 허가 변경 신청 시에 확보해야 하는 안정성 데이터에 관한 가이드라인을 제시한다. IA형 변경과 IB형 변경 시의 안정성 시험에 관한 가이드라인을 제시하고, II형 변경 시의 데이터 기준을 설명한다.

1. 서론(배경)(Introduction (background))

This guideline describes the stability testing requirements for variations to a marketing authorisation after approval. This guideline is an extension of the CHMP and CVMP Guidelines on stability testing of existing active substances and related finished products and the respective ICH/VICH Guidelines for new active substances and drug products. It is intended to be applied in the European Union.

승인 이후 판매 허가 변경 시의 안정성 시험 기준을 설명한다. 이 가이드라인은 기존 활성 성분과 관련 완제 의약품의 안정성 시험에 관한 CHMP/CVMP 가이드라인과 새로운 활성 성분과 완제 의약품에 대한 ICH/VICH 가이드라인을 확장한 것이다. 이 문서는 EU 지역에서 적용된다.

The guideline seeks to illustrate the stability data required for variations to active substances and/or finished products. It is not always necessary to comply with this guideline when there are scientifically justifiable reasons for using alternative approaches (e.g., quality by design concept). However, the stability data outlined in this guideline reflects the usual expectation of the regulators.

활성 성분 및/또는 완제 의약품의 허가 변경에 필요한 안정성 데이터의 예를 설명한다. 과학적으로 타당한 이유가 있어 다른 방법을 적용하고자 한다면(예, QbD 개념), 이 문서를 반드시 따라야 할 필요는 없다. 하지만 이 문서에 기술된 안정성 데이터는 규제 기관의 일반적인 기대 기준이라 할 수 있다.

While the guideline provides a general indication on the requirement for stability testing, it allows sufficient flexibility to encompass the variety of different practical situations required for specific scientific situations and characteristics of the

material being evaluated.

안정성 시험 기준에 관한 일반적인 사항을 설명하며, 평가 대상 물품의 특성과 특이적인 과학적 상황에 맞춰 다양한 실무 상황에 적용할 수 있도록 충분한 유연성을 보장한다.

2. 적용 범위(Scope)

The purpose of this guideline is to outline the stability data which have to be generated in case of variations. It is applicable to chemical active substances and related finished products, herbal substances, herbal preparations and related herbal medicinal products. Radiopharmaceuticals, biologicals/immunologicals and products derived from biotechnology are not within the scope of this guideline.

이 가이드라인의 목적은 허가 변경 시에 확보해야 할 안정성 데이터 기준을 제시하는 것이다. 화학적 활성 성분과 관련 완제 의약품, 생약 성분, 생약 조제물과 관련 생약 의약품에 적용된다. 방사성 의약품, 생물학적제제/면역학적제제와 생명 공학 유래 제품은 이 문서의 적용 대상이 아니다.

Variations for active substances and finished products encompass a wide range of situations. The Guideline provides general guidance on stability testing in case of type I (A and B) variations. Furthermore, it addresses the information required for active substances and/or finished products in common type II variations as listed in section 6.

활성 성분과 완제 의약품의 변경 상황은 다양하다. I형(A/B) 변경 시의 안정성 시험에 관한 일반적인 가이드라인을 제시한다. 또한 섹션 6에 정리한 바와 같이, 활성 성분 및/또는 완제의약품의 일반적인 II형 변경 시에 제출해야 하는 정보도 규정한다.

3. 법적 근거(Legal basis)

This guideline should be utilised in conjunction with Commission Regulation (EC) No 1234/2008 as amended and the introduction and general principles section (4) of Annex I to Directives 2001/82 and 2001/83 as amended.

이 가이드라인은 디렉티브 2001/82와 2001/83 부록 I의 서론과 일반 원칙 섹션 (4), 그리고 집행위원회 규정 (EC) No 1234/2008과 연계하여 적용해야 한다.

4. 공통 기준(General requirements)

Guideline on Stability Testing for Applications for Variations to Marketing Authorisation GE034b

In cases of variations which require generation of stability data on the finished product or the active substance, the stability studies required, including commitment batches, should always be continued up to the approved shelf-life / retest period and the authorities should be informed immediately if any problems with the stability appear during storage, e.g. if outside specification or potentially outside specification.

활성 성분이나 완제의약품의 안정성 데이터를 확보해야 하는 변경인 경우, 이행 배치를 포함해 필수 안정성 시험을 승인 받은 유효기간/재시험기간까지 계속해야 하며, 보관 도중에 안정성 문제가 발생하면 규제 기관에 즉시 보고해야 한다(예, 규격을 벗어나거나 규격을 벗어날 가능성이 있는 경우).

The scope and design of the stability studies for variations and changes are based on the knowledge and experience acquired of the active substances and finished products. The available information must be taken into account such as:

허가 변경과 기타 변경 시의 안정성 시험 범위와 디자인은 활성 성분과 완제의약품에 대한 지식과 경험을 바탕으로 정한다. 다음과 같은 가용 정보를 고려한다.

a) For active substances:

활성 성분:

- the stability profile including the results of stress testing, if applicable (except herbals);
해당되는 경우에 가속 시험 결과를 포함한 안정성 프로파일(생약 제외)
- the supportive data;
보조 데이터
- the primary data of long term and accelerated* testing.
주요 장기/가속* 시험 데이터

b) For finished products:

완제의약품

- the supportive data;
보조 데이터
- the primary data of long term and accelerated* testing.
주요 장기/가속* 시험 데이터

In all variations, the applicant assesses whether the intended change has the

potential to impact the quality characteristics and stability of the active substances and/or the finished products and consequently on their stability.

허가 변경 시에 신청업체는 예정 변경이 활성 성분 및/또는 완제의약품의 품질 특성과 안정성에 영향을 미칠 가능성이 있는지 평가한다.

When stability data are required, the choice of test conditions, defined in this guideline refers to

안정성 데이터가 필요한 경우에는 다음 문서를 참고하여 안정성 시험 조건을 선택한다.

- CHMP/ICH Guideline on Stability Testing of New Drug Substances and Products, CHMP/ICH "새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험 가이드라인"
- CHMP/QWP Guideline on Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products, CHMP/QWP "기존 활성 성분 및 관련 완제의약품의 안정성 시험 가이드라인"
- the CVMP/VICH Guideline on Stability Testing of New Veterinary Drug Substances and Medicinal Products CVMP/VICH "새로운 동물 원료의약품 및 완제의약품의 안정성 시험 가이드라인"
- and the CVMP/QWP Note for Guidance on Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products, respectively. CVMP/QWP "기존 활성 성분 및 관련 완제의약품의 안정성 시험 가이드라인"

Where appropriate, the concept of bracketing and matrixing as described in the CHMP/ICH and the CVMP/VICH Note for Guidance on Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products may be applied across related products.

적절한 경우에는 CHMP/ICH와 CVMP/VICH의 "원료의약품 및 완제의약품의 안정성 시험을 위한 브라켓 디자인과 매트릭스 디자인"에 관한 가이드라인 문서에 기술된 브라켓/매트릭스 개념을 관련 제품에 적용할 수 있다.

The results of stability studies of the varied active substance/finished product, including the requested time period as defined below, using long term and accelerated* testing conditions, should be compared to studies performed on the unchanged active substance/finished product. This ensures that the change does not negatively impact the stability profile, i.e. that the specification limits of the active substance/finished product will still be met at the end of the proposed retest

period/shelf-life. The comparison data of the unchanged product submitted with the variation may come from previous studies.

장기/가속* 시험 조건에서 아래에 기술된 기간을 포함해 변경 이후 활성 성분/완제의약품의 안정성 시험 결과를 변경 이전 활성 성분/완제 의약품 시험 결과와 비교한다. 이렇게 하여 변경이 안정성 프로파일에 부정적인 영향을 미치지 않음을 확인한다. 즉, 예정 재시험기간/유효기간 종료 시점에도 활성 성분/완제의약품이 규격 기준에 부합함을 확인한다. 변경 신청 시에 제출하는 변경 이전 제품 비교 데이터는 예전 안정성 시험에서 확보한 것일 수 있다.

In relation to herbal substances, herbal preparations and related herbal medicinal products the guideline on quality of herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products (EMA/CPMP/QWP/2819/00 Rev. 2), the guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products (EMA/CPMP/QWP/2820/00 Rev. 2) should also apply. The testing of herbal substances and herbal preparations, testing at accelerated storage conditions or at the intermediate storage conditions may be omitted if justified by the applicant and if the storage conditions below 25°C are clearly labelled on the product.

생약 성분, 생약 조제물, 관련 생약 의약품과 관련해서는, 생약 의약품/전통 생약 의약품 품질 가이드라인(EMA/CPMP/QWP/2819/00 Rev. 2), 생약 성분, 생약 조제물, 생약 의약품/전통 생약 의약품의 규격, 시험 절차, 허용 기준 가이드라인(EMA/CPMP/QWP/2820/00 Rev. 2)도 적용한다. 신청업체가 타당성을 증명하고 25°C 이하 보관 조건을 제품에 명확히 표시한다면, 생약 성분과 생약 조제물의 시험, 가속 보관 조건 시험 또는 중간 보관 조건 시험을 생략할 수 있다.

Where extrapolation of data is applicable, see Annex II for further information.

데이터 외삽이 가능한 경우에는 부록 II를 참조한다.

5. I형 변경(Type I variations)

If a variation to a marketing authorisation fulfils the conditions defined in the Commission Regulation (EC) No 1234/2008 for Type IA variations, and if stability data are required, the minimum set of data to be submitted with the variation is defined in the Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of

Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures.

판매 허가 변경 사항이 IA형 변경에 관한 집행위원회 규정 (EC) 1234/2008에 규정된 조건에 부합하고 안정성 데이터가 요구되는 경우, 변경 신청 시에 제출해야 할 최소 수준의 데이터 세트는, 각종 허가 변경 카테고리에 관한 세부 가이드라인, 사람 의약품과 동물 의약품의 판매 허가 변경 심사에 관한 2008년 11월 24일자 집행위원회 규정 (EC) No 1234/2008의 II장, IIa장, III장, IV장에 기술된 절차의 운영에 관한 가이드라인, 그리고 이들 절차에 따라 제출할 문서에 관한 가이드라인에 규정되어 있다.

A Type IB variation is the default category under the Commission Regulation (EC) No 1234/2008. The associated classification guideline provides examples of different types of Type IB changes that have been included in the guideline with recommended documentation. Where a change may impact stability, the required stability data at the time of submission are specified in the guideline. In other Type IB by default changes, which are not specifically described in the classification guideline, the required stability data has to be decided on a case by case basis. However, consideration should be given to specified requirements for any other similar changes which have actually been included as examples in the guideline.

IB형 변경은 집행위원회 규정 (EC) No. 1234/2008에 따른 기본 카테고리이다. 관련 분류 가이드라인에 여러 가지 IB형 변경의 예와 문서 기준이 정리되어 있다. 안정성에 영향을 미칠 가능성이 있는 변경을 추진하는 경우, 신청에 필요한 안정성 데이터가 가이드라인에 명시되어 있다. 분류 가이드라인에 구체적으로 기술되어 있지 않은 다른 IB형 기본 변경인 경우, 필수 안정성 데이터를 개별적으로 평가하여 결정한다. 하지만 가이드라인에 예로 포함된 다른 유사 변경에 대해 명시된 기준을 고려하여 정한다.

6. II형 변경(Type II variations)

The Commission Regulation (EC) No 1234/2008 defines Type II variations as major variations which may have a significant impact on the quality, safety or efficacy of medicinal products. Type II variations are defined in the Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of the Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing

authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures. However, data to be submitted with these variations are not defined in the majority of cases.

집행위원회 규정 (EC) No 1234/2008은 의약품의 품질, 안전성 또는 유효성에 중대한 영향을 미칠 수 있는 중요 변경을 II형 변경으로 정의한다. 각종 허가 변경 카테고리에 관한 세부 가이드라인, 사람 의약품과 동물 의약품의 판매 허가 변경 심사에 관한 2008년 11월 24일자 집행위원회 규정 (EC) No 1234/2008의 II장, IIa장, III장, IV장에 기술된 절차의 운영에 관한 가이드라인, 그리고 이들 절차에 따라 제출할 문서에 관한 가이드라인에 II형 변경이 규정되어 있다. 하지만 이와 같은 변경 신청 시에 제출할 데이터의 종류는 대부분의 경우에 명확히 규정되어 있지 않다.

The following Type II variations refer to specific Type II variations as outlined in the Guidelines mentioned above.

다음과 같은 II형 변경이 상기에서 언급한 가이드라인에 II형 변경으로 기술된 것이다.

The stability data outlined below should to be part of the documentation at submission of the variation.

아래에서 설명하는 안정성 데이터를 허가 변경 신청 문서에 포함시켜야 한다.

6.1. (B.I.a.1.b) Change in the manufacturer of a starting material / reagent / intermediate used in the manufacturing process of the active substance or change in the manufacturer (including where relevant quality control testing sites) of the active substance, where no Ph. Eur. certificate of suitability is part of the approved dossier: Introduction of a manufacturer of active substance supported by an ASMF

활성 성분 제조 공정에 사용되는 출발 물질 / 시약 / 중간 제품 제조업체 변경 또는 유럽약전 적합성 증명서가 승인 받은 허가 문서에 포함되지 않은 경우에 활성 성분 제조업체(해당되는 경우에는 품질 관리 시험 시설 포함) 변경: ASMF가 있는 활성 성분 제조업체 도입

In case of an introduction of a manufacturer of the active substance that is supported by an ASMF stability data should be included in the applicants part of the ASMF.

ASMF가 있는 활성 성분 제조업체를 선정하는 경우, 안정성 데이터를 ASMF의 신청업체

부분에 포함시켜야 한다.

In relation to stability data, of the active substance, the recommendations given in the guideline on stability testing of existing active substances and finished products should be utilised.

활성 성분의 안정성 데이터와 관련하여 기존 활성 성분 및 완제의약품의 안정성 시험 가이드라인에 제시된 권고 사항을 적용한다.

If the quality characteristics/impurity profile of the active substance are changed in a way that may impact the stability of the finished product, additional stability data on the finished product, in long term and accelerated* conditions, six months data on at least two batches of at least pilot scale batch size are recommended.

활성 성분의 품질 특성/불순물 프로파일이 변경되고 그에 따라 완제의약품의 안정성이 영향을 받을 가능성이 있다면, 완제의약품을 대상으로 안정성 시험을 추가로 실시해(장기/가속* 조건, 최소한 파일럿 스케일의 최소 2개 배치, 6개월 데이터) 제출할 것을 권고한다.

6.2. (B.1.a.1.c) Change in the manufacturer of a starting material / reagent / intermediate used in the manufacturing process of the active substance or change in the manufacturer (including where relevant quality control testing sites) of the active substance, where no Ph. Eur. certificate of suitability is part of the approved dossier: The proposed manufacturer uses a substantially different route of synthesis or manufacturing conditions, which may have a potential to change important quality characteristics of the active substance, such as qualitative and/or quantitative impurity profile requiring qualification, or physico-chemical properties impacting on bioavailability

활성 성분 제조 공정에 사용되는 출발 물질 / 시약 / 중간 제품 제조업체 변경 또는 유럽약전 적합성 증명서가 승인 받은 허가 문서에 포함되지 않은 경우에 활성 성분 제조업체(해당되는 경우에는 품질 관리 시험 시설 포함) 변경: 예정 제조업체가 실질적으로 다른 합성 경로나 제조 조건을 사용하며, 그에 따라 생체이용률에 영향을 미치는 이화학적 특성이나 적격성평가가 필요한 양적/질적 불순물 프로파일 등 활성 성분의 중요 품질 특성이 달라질 가능성이 있는 경우.

In relation to stability data of the active substance, the recommendations given in

the guideline on stability testing of existing active substances and finished products should be utilised.

활성 성분의 안정성 데이터와 관련하여 기존 활성 성분 및 완제의약품의 안정성 시험 가이드라인에 제시된 권고 사항을 적용한다.

If the quality characteristics of the active substance are changed in a way that may impact the stability of the finished product, additional stability data on the finished product, in long term and accelerated* testing conditions, six months data on at least two batches of at least pilot scale batch size are recommended.

활성 성분의 품질 특성이 변경되고 그에 따라 완제의약품의 안정성이 영향을 받을 가능성이 있다면, 완제의약품을 대상으로 안정성 시험을 추가로 실시해(장기/가속* 조건, 최소한 파일럿 스케일의 최소 2개 배치, 6개월 데이터) 제출할 것을 권고한다.

6.3. (B.1.a.1.g) Change in the manufacturer of a starting material / reagent / intermediate used in the manufacturing process of the active substance or change in the manufacturer (including where relevant quality control testing sites) of the active substance, where no Ph. Eur. certificate of suitability is part of the approved dossier: Introduction of a new manufacturer of the active substance that is not supported by an ASMF and requires significant update to the relevant active substance section of the dossier

활성 성분 제조 공정에 사용되는 출발 물질 / 시약 / 중간 제품 제조업체 변경 또는 유럽약전 적합성 증명서가 승인 받은 허가 문서에 포함되지 않은 경우에 활성 성분 제조업체(해당되는 경우에는 품질 관리 시험 시설 포함) 변경: ASMF가 없고 허가 문서 가운데 활성 성분 부분의 중대한 업데이트가 필요한 상황에 해당되는 새로운 제조업체 도입

In relation to stability data of the active substance, the recommendations given in the guideline on stability testing of existing active substances and finished products should be utilised.

활성 성분의 안정성 데이터와 관련하여 기존 활성 성분 및 완제의약품의 안정성 시험 가이드라인에 제시된 권고 사항을 적용한다.

If the quality characteristics of the active substance are changed in a way that may impact the stability of the finished product, additional stability data on the finished

product, in long term and accelerated* testing conditions, six months data on at least two batches of at least pilot scale batch size are recommended.

활성 성분의 품질 특성이 변경되고 그에 따라 완제의약품의 안정성이 영향을 받을 가능성이 있다면, 완제의약품을 대상으로 안정성 시험을 추가로 실시해(장기/가속* 조건, 최소한 파일럿 스케일의 최소 2개 배치, 6개월 데이터) 제출할 것을 권고한다.

6.4. (B.1.a.2.b) Changes in the manufacturing process of the active substance: Substantial changes to the manufacturing process of the active substance which may have a significant impact on the quality, safety or efficacy of the medicinal product

활성 성분 제조 공정 변경: 의약품의 품질, 안전성 또는 유효성에 중대한 영향을 미칠 가능성이 있는 활성 성분 제조 공정의 실질적 변경

In variations to the manufacturing process of the active substance, the following approaches may be considered as acceptable:

활성 성분 제조 공정 변경인 경우에 다음과 같은 방식이 적절하다고 볼 수 있다.

If the quality characteristics (e.g. physical characteristics, impurity profile) of the active substance are changed in a way that stability may be compromised, comparative stability data are recommended in long term and accelerated* testing conditions, on the active substance before and after the change:

활성 성분의 품질 특성(예, 물리적 특성, 불순물 프로파일)이 변경되고 그에 따라 안정성이 영향을 받을 가능성이 있다면, 변경 전과 후의 활성 성분을 상대로 장기 시험 조건과 가속* 시험 조건에서 비교 안정성 시험을 실시하고 데이터를 제출할 것을 권고한다.

- for active substances known to be stable: three months data on at least one batch of at least pilot scale batch size (see Annex I for the definition of stable active substance).

안정적인 것으로 알려진 활성 성분: 최소한 파일럿 스케일로 제조된 최소 1개 배치의 3개월 데이터(안정적인 활성 성분의 의미는 부록 I 참조)

- for active substances known to be unstable: six months data on at least three batches of at least pilot scale batch size.

안정적이지 않은 것으로 알려진 활성 성분: 최소한 파일럿 스케일로 제조된 최소 3개 배치의 6개월 데이터

If the quality characteristics of the active substance are changed in a way that may impact the stability of the finished product, additional stability data on the finished product, in long term and accelerated* testing conditions, six months data on at least two batches of at least pilot scale batch size are recommended.

활성 성분의 품질 특성이 변경되고 그에 따라 완제의약품의 안정성이 영향을 받을 가능성이 있다면, 완제의약품을 대상으로 안정성 시험을 추가로 실시해(장기/가속* 조건, 최소한 파일럿 스케일의 최소 2개 배치, 6개월 데이터) 제출할 것을 권고한다.

6.5. (B.1.a.2.d) Changes in the manufacturing process of the active substance: The change relates to a herbal medicinal product and there is a change to any of the following: geographical source, manufacturing route or production

활성 성분 제조 공정 변경: 생약 의약품과 관련이 있고 다음에 해당되는 변경: 원산지, 제조 경로 또는 생산 방법

In variations to the manufacturing process of the active substance, the following approaches may be considered as acceptable:

활성 성분 제조 공정 변경인 경우에 다음과 같은 방식이 적절하다고 볼 수 있다.

If the quality characteristics (e.g. physical characteristics, impurity profile) of the active substance are changed in a way that stability may be compromised, comparative stability data are recommended in long term and accelerated* term testing conditions, on the active substance before and after the change:

활성 성분의 품질 특성(예, 물리적 특성, 불순물 프로파일)이 변경되고 그에 따라 안정성이 영향을 받을 가능성이 있다면, 변경 전과 후의 활성 성분을 상대로 장기 시험 조건과 가속* 시험 조건에서 비교 안정성 시험을 실시하고 데이터를 제출할 것을 권고한다.

- for active substances known to be stable: three months data on at least one batch of at least pilot scale batch size (see Annex I for the definition of stable active substance).
안정적인 것으로 알려진 활성 성분: 최소한 파일럿 스케일로 제조된 최소 1개 배치의 3개월 데이터(안정적인 활성 성분의 의미는 부록 I 참조)
- for active substances known to be unstable: six months data on at least three

batches of at least pilot scale batch size.

안정적이지 않은 것으로 알려진 활성 성분: 최소한 파일럿 스케일로 제조된 최소 3개 배치의 6개월 데이터

If the quality characteristics of the active substance are changed in a way that may impact the stability of the finished product, additional stability data on the finished product, in long term and accelerated* testing conditions, six months data on at least two batches of at least pilot scale batch size are recommended.

활성 성분의 품질 특성이 변경되고 그에 따라 완제의약품의 안정성이 영향을 받을 가능성이 있다면, 완제의약품을 대상으로 안정성 시험을 추가로 실시해(장기/가속* 조건, 최소한 파일럿 스케일의 최소 2개 배치, 6개월 데이터) 제출할 것을 권고한다.

6.6. (B.I.c.1.b) - Change in immediate packaging of the active substance: Qualitative and/or quantitative composition for sterile and non-frozen biological/immunological active substances

활성 성분 직접 포장 자재 변경: 무균/비동결 생물학적/면역학적 활성 성분을 위한 양적/질적 조성

(Note: According to the scope this guideline is not applicable to biological/immunological active substances).

(주: 이 문서의 적용 범위에 따라, 생물학적/면역학적 활성 성분은 적용 대상이 아니다.)

In case of a change to the immediate packaging of a sterile active substance the following approach may be considered as acceptable:

무균 활성 성분의 직접 포장 자재 변경인 경우에 다음과 같은 방식이 적절하다고 볼 수 있다.

Comparative stability data are required using long term and accelerated* testing conditions of six months in duration on at least 2 batches of at least pilot scale of the active substance.

최소한 파일럿 스케일의 최소 2개 활성 성분 배치로 장기/가속* 조건에서 6개월 동안 비교 안정성 시험을 실시한다.

6.7. (B.II.a.3.b.2) Change in composition (excipients) of the finished product: Qualitative or quantitative changes in one or more excipients that

may have a significant impact on the safety, quality or efficacy of the medicinal product.

완제의약품 조성(첨가제) 변경: 의약품의 안전성, 품질 또는 유효성에 중대한 영향을 미칠 가능성이 있는 하나 이상 첨가제의 양적 또는 질적 변경

In case of a change in the composition of the finished product, the following approaches may be considered as acceptable:

완제의약품의 조성 변경인 경우에 다음과 같은 방식이 적절하다고 볼 수 있다.

For conventional dosage forms (e.g. conventional release solid dosage form, solutions) and when the active substance is known to be stable, comparative stability data, 6 months in duration, long term and accelerated* testing conditions on at least two batches of at least pilot scale are recommended.

일반적인 제형(예, 기존 방출 방식의 고형제, 액제)이고 활성 성분이 안정적인 경우, 최소한 파일럿 스케일의 최소 2개 배치로 장기/가속* 조건에서 비교 안정성 시험을 실시하고 6개월 데이터를 제출할 것을 권고한다.

For critical dosage forms (e.g. modified release form) or when the active substance is known to be unstable, comparative stability data 6 months in duration, long term and accelerated* stability testing conditions on at least three primary batches are recommended. Two of three batches should be at least pilot scale; the third batch may be smaller.

중요 제형이거나(예, 변형 방출 제형) 활성 성분이 안정적이지 않은 경우, 최소한 3개 기본 배치로 장기/가속* 비교 안정성 시험을 실시해 6개월 데이터를 제출할 것을 권고한다. 3개 배치 가운데 2개 배치는 최소한 파일럿 스케일이어야 하고, 세 번째 배치는 규모가 작을 수 있다.

6.8. (B.II.a.4.b) Change in coating weight of oral dosage forms or change in weight of capsule shells: Gastro-resistant, modified or prolonged release pharmaceutical forms where the coating is a critical factor for the release mechanism

내용 제제의 코팅 중량 변경 또는 캡슐 피막의 중량 변경: 코팅이 방출 메커니즘에 중요한 요소로 작용하는 위내성, 변형 또는 장기 방출 제형.

In variations to the coating weight of oral dosage forms, the following approach

may be considered as acceptable:

내용 제제의 코팅 중량 변경인 경우에 다음과 같은 방식이 적절하다고 볼 수 있다.

Comparative stability data, 6 months in duration, long term and accelerated* stability testing conditions on at least three primary batches are recommended. Two of three batches should be at least pilot scale; the third batch may be smaller.

최소한 3개 기본 배치로 장기/가속* 비교 안정성 시험을 실시해 6개월 데이터를 제출할 것을 권고한다. 3개 배치 가운데 2개 배치는 최소한 파일럿 스케일이어야 하고, 세 번째 배치는 규모가 작을 수 있다.

6.9. (B.II.a.5.) Change in concentration of a single-dose, total use parenteral product, where the amount of the active substance per unit dose (i.e. the strength) remains the same

단위 용량 당 활성 성분의 양(함량)이 동일한, 전량 투여 1회 용량 주사제의 농도 변경

In variations in concentration of single-dose, total use parenteral product, the following approaches may be considered as acceptable:

전량 투여 1회 용량 주사제의 농도 변경인 경우에 다음과 같은 방식이 적절하다고 볼 수 있다.

Comparative stability data, 6 months in duration, long term and accelerated* stability testing conditions on at least three primary batches are recommended. Two of three batches should be at least pilot scale; the third batch may be smaller.

최소한 3개 기본 배치로 장기/가속* 비교 안정성 시험을 실시해 6개월 데이터를 제출할 것을 권고한다. 3개 배치 가운데 2개 배치는 최소한 파일럿 스케일이어야 하고, 세 번째 배치는 규모가 작을 수 있다.

6.10. (B.II.b.1.c) Replacement or addition of a manufacturing site for part or all of the manufacturing process of the finished product: Site where any manufacturing operation(s) take place, except batch release, batch control, and secondary packaging, for biological/immunological medicinal products, or for pharmaceutical forms manufactured by complex manufacturing processes

완제의약품 제조 공정 전체 또는 일부를 담당하는 제조소 교체 또는 추가: 복잡한 제조 공정으로 제조되는 제제 또는 생물학적/면역학적 의약품인 경우에 배치 출하 승인, 배치

관리, 이차 포장을 제외하고 제조 작업을 하는 시설.

(Note: According to the scope this guideline is not applicable to biological/immunological active substances and related finished products).

(주: 이 문서의 적용 범위에 따라, 생물학적/면역학적 활성 성분과 관련 완제의약품은 적용 대상이 아니다.)

In variations (replacement or addition) to a manufacturing site for part or all of the manufacturing process of the finished product, the following approaches may be considered as acceptable:

완제의약품 제조 공정 전체 또는 일부의 제조소 변경(교체 또는 추가)인 경우에 다음과 같은 방식이 적절하다고 볼 수 있다.

If the quality characteristics (e.g. physical characteristics, impurity profile) of the finished product are changed in a way that stability may be compromised, comparative stability data are recommended in long term and accelerated* testing conditions, on the finished product before and after the change:

완제의약품의 품질 특성(예, 물리적 특성, 불순물 프로파일)이 변경되고 그에 따라 안정성이 영향을 받을 가능성이 있다면, 변경 전과 후의 완제의약품을 상대로 장기 시험 조건과 가속* 시험 조건에서 비교 안정성 시험을 실시하고 데이터를 제출할 것을 권고한다.

For conventional dosage forms (e.g. conventional release solid dosage form, solutions) and when the active substance is known to be stable, comparative stability data, 6 months in duration, long term and accelerated* testing conditions on at least two batches of at least pilot scale are recommended.

일반적인 제형(예, 기존 방출 방식의 고형제, 액제)이고 활성 성분이 안정적인 경우, 최소한 파일럿 스케일의 최소 2개 배치로 장기/가속* 조건에서 비교 안정성 시험을 실시하고 6개월 데이터를 제출할 것을 권고한다.

For critical dosage forms (e.g. modified release form) or when the active substance is known to be unstable, comparative stability data, 6 months in duration, long term and accelerated* stability testing conditions on at least three primary batches are recommended. Two of three batches should be at least pilot scale; the third batch may be smaller.

중요 제형이거나(예, 변형 방출 제형) 활성 성분이 안정적이지 않은 경우, 최소한 3개 기본

배치로 장기/가속* 비교 안정성 시험을 실시해 6개월 데이터를 제출할 것을 권고한다. 3개 배치 가운데 2개 배치는 최소한 파일럿 스케일이어야 하고, 세 번째 배치는 규모가 작을 수 있다.

6.11. (B.II.b.3.b) Change in the manufacturing process of the finished product, including an intermediate used in the manufacture of the finished product: Substantial changes to a manufacturing process that may have a significant impact on the quality, safety and efficacy of the medicinal product

완제의약품 제조에 사용되는 반제품을 포함하여, 완제의약품 제조 공정 변경: 의약품의 품질, 안전성, 유효성에 중대한 영향을 미칠 가능성이 있는 제조 공정의 실질적 변경.

In variations to the manufacturing process of the finished product, the following approaches may be considered as acceptable:

완제의약품 제조 공정 변경인 경우에 다음과 같은 방식이 적절하다고 볼 수 있다.

If the quality characteristics (e.g. physical characteristics, impurity profile) of the finished product are changed in a way that stability may be compromised, comparative stability data are recommended in long term and accelerated* testing conditions, on the finished product before and after the change:

완제의약품의 품질 특성(예, 물리적 특성, 불순물 프로파일)이 변경되고 그에 따라 안정성이 영향을 받을 가능성이 있다면, 변경 전과 후의 완제의약품을 상대로 장기 시험 조건과 가속* 시험 조건에서 비교 안정성 시험을 실시하고 데이터를 제출할 것을 권고한다.

For conventional dosage forms (e.g. conventional release solid dosage form, solutions) and when the active substance is known to be stable, comparative stability data, 6 months in duration, long term and accelerated* testing conditions on at least two batches of at least pilot scale are recommended.

일반적인 제형(예, 기존 방출 방식의 고형제, 액제)이고 활성 성분이 안정적인 경우, 최소한 파일럿 스케일의 최소 2개 배치로 장기/가속* 조건에서 비교 안정성 시험을 실시하고 6개월 데이터를 제출할 것을 권고한다.

For critical dosage forms (e.g. modified release form) or when the active substance is known to be unstable, comparative stability data, 6 months in duration, long term and accelerated* stability testing conditions on at least three primary batches

are recommended. Two of three batches should be at least pilot scale; the third batch may be smaller.

중요 제형이거나(예, 변형 방출 제형) 활성 성분이 안정적이지 않은 경우, 최소한 3개 기본 배치로 장기/가속* 비교 안정성 시험을 실시해 6개월 데이터를 제출할 것을 권고한다. 3개 배치 가운데 2개 배치는 최소한 파일럿 스케일이어야 하고, 세 번째 배치는 규모가 작을 수 있다.

6.12. (B.II.b.3.d) - Change in the manufacturing process of the finished product, including an intermediate used in the manufacture of the finished product: Introduction of a non-standard terminal sterilisation method

완제의약품 제조에 사용되는 반제품을 포함하여, 완제의약품 제조 공정 변경: 비표준 사후 멸균 방법 도입

In variations to the manufacturing process of the finished product, the following approaches may be considered as acceptable:

완제의약품 제조 공정 변경인 경우에 다음과 같은 방식이 적절하다고 볼 수 있다.

If the quality characteristics (e.g., impurity profile) of the finished product are changed in a way that stability may be compromised, comparative stability data are recommended in long term and accelerated* testing conditions, on the finished product before and after the change:

완제의약품의 품질 특성(예, 불순물 프로파일)이 변경되고 그에 따라 안정성이 영향을 받을 가능성이 있다면, 변경 전과 후의 완제의약품을 상대로 장기 시험 조건과 가속* 시험 조건에서 비교 안정성 시험을 실시하고 데이터를 제출할 것을 권고한다.

For conventional dosage forms (e.g. solutions) and when the active substance is known to be stable, comparative stability data, 6 months in duration, long term and accelerated* testing conditions on at least two batches of at least pilot scale are recommended.

일반적인 제형(예, 액제)이고 활성 성분이 안정적인 경우, 최소한 파일럿 스케일의 최소 2개 배치로 장기/가속* 조건에서 비교 안정성 시험을 실시하고 6개월 데이터를 제출할 것을 권고한다.

For critical dosage forms (e.g. suspensions or emulsions for injection) or when the active substance is known to be unstable, comparative stability data, 6 months in

duration, long term and accelerated* stability testing conditions on at least three primary batches are recommended. Two of three batches should be at least pilot scale; the third batch may be smaller.

중요 제형이거나(예, 주사용 유제 또는 현탁제) 활성 성분이 안정적이지 않은 경우, 최소한 3개 기본 배치로 장기/가속* 비교 안정성 시험을 실시해 6개월 데이터를 제출할 것을 권고한다. 3개 배치 가운데 2개 배치는 최소한 파일럿 스케일이어야 하고, 세 번째 배치는 규모가 작을 수 있다.

6.13. (B.II.b.3.e) Change in the manufacturing process of the finished product, including an intermediate used in the manufacture of the finished product: introduction or increase in the overage that is used for the active substance

완제의약품 제조에 사용되는 반제품을 포함하여, 완제의약품 제조 공정 변경: 활성 성분 오버리지 도입이나 오버리지 증가

In variations to the manufacturing process of the finished product, the following approaches may be considered as acceptable:

완제의약품 제조 공정 변경인 경우에 다음과 같은 방식이 적절하다고 볼 수 있다.

If the quality characteristics (e.g. content of active substance) of the finished product are changed in a way that stability may be compromised, comparative stability data are recommended in long term and accelerated* testing conditions, on the finished product before and after the change:

완제의약품의 품질 특성(예, 활성 성분 함량)이 변경되고 그에 따라 안정성이 영향을 받을 가능성이 있다면, 변경 전과 후의 완제의약품을 상대로 장기 시험 조건과 가속* 시험 조건에서 비교 안정성 시험을 실시하고 데이터를 제출할 것을 권고한다.

For conventional dosage forms (e.g. conventional release solid dosage form, solutions) and when the active substance is known to be stable, comparative stability data, 6 months in duration, long term and accelerated* testing conditions on at least two batches of at least pilot scale are recommended.

일반적인 제형(예, 기존 방출 방식의 고형제, 액제)이고 활성 성분이 안정적인 경우, 최소한 파일럿 스케일의 최소 2개 배치로 장기/가속* 조건에서 비교 안정성 시험을 실시하고 6개월 데이터를 제출할 것을 권고한다.

For critical dosage forms (e.g. modified release form) or when the active substance is known to be unstable, comparative stability data, 6 months in duration, long term and accelerated* stability testing conditions on at least three primary batches are recommended. Two of three batches should be at least pilot scale; the third batch may be smaller.

중요 제형이거나(예, 변형 방출 제형) 활성 성분이 안정적이지 않은 경우, 최소한 3개 기본 배치로 장기/가속* 비교 안정성 시험을 실시하고 6개월 데이터를 제출할 것을 권고한다. 3개 배치 가운데 2개 배치는 최소한 파일럿 스케일이어야 하고, 세 번째 배치는 규모가 작을 수 있다.

6.14. (B.II.b.4.d) Change in the batch size (including batch size ranges) of the finished product: The change relates to all other pharmaceutical forms manufactured by complex manufacturing processes

완제의약품 제조 규모 변경(제조 규모 범위 포함): 복잡한 제조 공정으로 제조되는 다른 모든 제제와 관련된 변경

In variations to the batch size of the finished product, the following approaches may be considered as acceptable:

완제의약품 제조 규모 변경인 경우에 다음과 같은 방식이 적절하다고 볼 수 있다.

If the quality characteristics (e.g. impurity profile) of the finished product are changed in a way that stability may be compromised, comparative stability data are recommended in long term and accelerated* testing conditions, on the finished product before and after the change:

완제의약품의 품질 특성(예, 불순물 프로파일)이 변경되고 그에 따라 안정성이 영향을 받을 가능성이 있다면, 변경 전과 후의 완제의약품을 상대로 장기 시험 조건과 가속* 시험 조건에서 비교 안정성 시험을 실시하고 데이터를 제출할 것을 권고한다.

For conventional dosage forms manufactured by a complex manufacturing process and when the active substance is known to be stable, comparative stability data, 6 months in duration, long term and accelerated* testing conditions on at least two batches of at least pilot scale are recommended.

복잡한 제조 공정으로 제조되는 일반적인 제형이고 활성 성분이 안정적인 경우, 최소한 파일럿 스케일의 최소 2개 배치로 장기/가속* 조건에서 비교 안정성 시험을 실시하고 6개월 데이터를 제출할 것을 권고한다.

For critical dosage forms (e.g. modified release form) or when the active substance is known to be unstable, comparative stability data, 6 months in duration, long term and accelerated* stability testing conditions on at least three primary batches are recommended. Two of three batches should be at least pilot scale; the third batch may be smaller.

중요 제형이거나(예, 변형 방출 제형) 활성 성분이 안정적이지 않은 경우, 최소한 3개 기본 배치로 장기/가속* 비교 안정성 시험을 실시해 6개월 데이터를 제출할 것을 권고한다. 3개 배치 가운데 2개 배치는 최소한 파일럿 스케일이어야 하고, 세 번째 배치는 규모가 작을 수 있다.

6.15. (B.II.e.1.a.3) Change in immediate packaging of the finished product: Qualitative and quantitative composition: Sterile medicinal products and biological/immunological medicinal products

완제의약품 직접 포장 자재 변경: 양적/질적 조성: 무균 의약품, 생물학적/면역학적 의약품

(Note: According to the scope this guideline is not applicable to biological/immunological active substances and related finished products).

(주: 이 문서의 적용 범위에 따라, 생물학적/면역학적 활성 성분과 관련 완제의약품은 적용 대상이 아니다.)

In case of a change to the immediate packaging of the finished product the following approach may be considered as acceptable:

완제의약품 직접 포장 자재 변경인 경우에 다음과 같은 방식이 적절하다고 볼 수 있다.

In the case of less protective packaging or when a risk of interaction occurs for a sterile medicinal product, comparative stability data are recommended using long term and accelerated* testing conditions of six months in duration on at least three primary batches of the finished product. Two of three batches should be at least pilot scale; the third batch may be smaller.

보호성이 적은 포장 자재, 또는 무균 의약품인 경우에 상호작용 리스크가 있는 경우, 최소한 3개 기본 배치로 장기/가속* 비교 안정성 시험을 실시해 6개월 데이터를 제출할 것을 권고한다. 3개 배치 가운데 2개 배치는 최소한 파일럿 스케일이어야 하고, 세 번째 배치는 규모가 작을 수 있다.

6.16. (B.II.e.1a.4) Change in immediate packaging of the finished product: Qualitative and quantitative composition: The change relates to a less protective pack where there are associated changes in storage conditions and/or reduction in shelf life.

완제의약품 직접 포장 자재 변경: 양적/질적 조성: 보관 조건이 변경되거나 유효 기간이 단축되는, 보호성이 적은 포장의 변경.

In case of a change to the immediate packaging of the finished product the following approach may be considered as acceptable:

완제의약품 직접 포장 자재 변경인 경우에 다음과 같은 방식이 적절하다고 볼 수 있다.

In the case of less protective packaging or when a risk of interaction occurs, mainly for semi-solid or liquid dosage forms, comparative stability data are recommended using long term and accelerated* testing conditions of six months in duration on at least three primary batches of the finished product. Two of three batches should be at least pilot scale; the third batch may be smaller.

보호성이 적은 포장 자재, 또는 주로 반고형제나 액제인 경우에 상호작용 리스크가 있는 경우, 최소한 3개 기본 배치로 장기/가속* 비교 안정성 시험을 실시해 6개월 데이터를 제출할 것을 권고한다. 3개 배치 가운데 2개 배치는 최소한 파일럿 스케일이어야 하고, 세 번째 배치는 규모가 작을 수 있다.

6.17. (B.II.e.1.b.2) Change in immediate packaging of the finished product: Change in type of container or addition of a new container: Sterile medicinal products and biological/immunological medicinal products

완제의약품 직접 포장 자재 변경: 용기 유형 변경 또는 새로운 용기 추가: 무균 의약품, 생물학적/면역학적 의약품

(Note: According to the scope this guideline is not applicable to biological/immunological active substances and related finished products).

(주: 이 문서의 적용 범위에 따라, 생물학적/면역학적 활성 성분과 관련 완제의약품은 적용 대상이 아니다.)

In case of a change to the immediate packaging of the finished product the following approach may be considered as acceptable:

완제의약품 직접 포장 자재 변경인 경우에 다음과 같은 방식이 적절하다고 볼 수 있다.

In the case of less protective packaging or when a risk of interaction occurs, mainly for semi-solid or liquid dosage forms, comparative stability data are recommended using long term and accelerated* testing conditions of six months in duration on at least three primary batches of the finished product. Two of three batches should be at least pilot scale; the third batch may be smaller.

보호성이 적은 포장 자재, 또는 주로 반고형제나 액제인 경우에 상호작용 리스크가 있는 경우, 최소한 3개 기본 배치로 장기/가속* 비교 안정성 시험을 실시해 6개월 데이터를 제출할 것을 권고한다. 3개 배치 가운데 2개 배치는 최소한 파일럿 스케일이어야 하고, 세 번째 배치는 규모가 작을 수 있다.

6.18. (B.II.e.4.b) Change in shape or dimensions of the container or closure (immediate packaging): The change in shape or dimensions concerns a fundamental part of the packaging material, which may have a significant impact on the delivery, use, safety or stability of the finished product

용기 또는 마개(직접 포장 자재)의 형태 또는 크기 변경: 형태나 크기 변경은 포장 자재의 근본적인 부분과 관련된 것이며, 완제의약품의 전달, 사용, 안전성 또는 안정성에 중대한 영향을 미칠 수 있다.

In variations to the immediate packaging of the finished product, which may have a significant impact on the stability of the finished product, the following approach may be considered as acceptable:

완제의약품의 안정성에 중대한 영향을 미칠 수 있는 완제의약품 직접 포장 자재 변경인 경우에 다음과 같은 방식이 적절하다고 볼 수 있다.

If the quality characteristics (e.g. impurity profile) of the finished product are changed in a way that stability may be compromised, comparative stability data are recommended in long term and accelerated* testing conditions, on the finished product before and after the change:

완제의약품의 품질 특성(예, 불순물 프로파일)이 변경되고 그에 따라 안정성이 영향을 받을 가능성이 있다면, 변경 전과 후의 완제의약품을 상대로 장기 시험 조건과 가속* 시험 조건에서 비교 안정성 시험을 실시하고 데이터를 제출할 것을 권고한다.

For conventional dosage forms manufactured by a complex manufacturing process and when the active substance is known to be stable, comparative stability data, 6 months in duration, long term and accelerated* testing conditions on at least two batches of at least pilot scale are recommended.

복잡한 제조 공정으로 제조되는 일반적인 제형이고 활성 성분이 안정적인 경우, 최소한 파일럿 스케일의 최소 2개 배치로 장기/가속* 조건에서 비교 안정성 시험을 실시하고 6개월 데이터를 제출할 것을 권고한다.

For critical dosage forms (e.g. modified release form) or when the active substance is known to be unstable, comparative stability data, 6 months in duration, long term and accelerated* stability testing conditions on at least three primary batches are recommended. Two of three batches should be at least pilot scale; the third batch may be smaller.

중요 제형이거나(예, 변형 방출 제형) 활성 성분이 안정적이지 않은 경우, 최소한 3개 기본 배치로 장기/가속* 비교 안정성 시험을 실시해 6개월 데이터를 제출할 것을 권고한다. 3개 배치 가운데 2개 배치는 최소한 파일럿 스케일이어야 하고, 세 번째 배치는 규모가 작을 수 있다.

6.19. (B.II.e.5.c) Change in pack size of the finished product: Change in fill weight/fill volume of sterile multidose (or single-dose) parenteral medicinal product, including biological/immunological medicinal products

완제의약품 포장 단위 변경: 생물학적/면역학적 의약품을 포함해 무균 다회 용량(또는 단일 용량) 주사제 의약품의 충전 중량/충전 부피 변경

(Note: According to the scope this guideline is not applicable to biological/immunological active substances and related finished products).

(주: 이 문서의 적용 범위에 따라, 생물학적/면역학적 활성 성분과 관련 완제의약품은 적용 대상이 아니다.)

In case of such a change to the pack size of the finished product the following approach may be considered as acceptable:

완제의약품 포장 단위 변경인 경우에 다음과 같은 방식이 적절하다고 볼 수 있다.

If the quality characteristics (e.g. impurity profile) of the finished product are changed in a way that stability may be compromised, comparative stability data are

recommended in long term and accelerated* testing conditions, on the finished product before and after the change:

완제의약품의 품질 특성(예, 불순물 프로파일)이 변경되고 그에 따라 안정성이 영향을 받을 가능성이 있다면, 변경 전과 후의 완제의약품을 상대로 장기 시험 조건과 가속* 시험 조건에서 비교 안정성 시험을 실시하고 데이터를 제출할 것을 권고한다.

Comparative stability data are recommended using long term and accelerated* testing conditions of six months in duration on at least three primary batches of the finished product. Two of three batches should be at least pilot scale; the third batch may be smaller.

최소한 3개 기본 배치로 장기/가속* 비교 안정성 시험을 실시해 6개월 데이터를 제출할 것을 권고한다. 3개 배치 가운데 2개 배치는 최소한 파일럿 스케일이어야 하고, 세 번째 배치는 규모가 작을 수 있다.

7. 이행 배치(Commitment batches)

For Type IA and IB variations that require the generation of stability data on the finished product, adequate follow up studies on commitment batches are necessary. 완제 의약품의 안정성 데이터를 확보해야 하는 IA형과 IB형 변경인 경우, 이행 배치로 적절한 추적 시험을 실시할 필요가 있다.

For Type II variations that require the generation of stability data on the finished product, at least the first production scale batch manufactured according to the approved variation should be placed on long term stability testing protocol. The stability testing protocol is as described in the original application unless it has previously been varied. Stability studies need to be continued to cover the entire shelf-life. The results of these stability studies should be made available on request and the authorities should be informed if any problems appear with the stability studies.

완제 의약품의 안정성 데이터를 확보해야 하는 II형 변경인 경우, 적어도 승인 받은 변경 조건에서 제조한 첫 생산 스케일 배치로 장기 안정성 시험을 실시한다. 최초 신청 문서에 기술된 안정성 시험 계획서가 변경되지 않았다면, 이 계획서에 따라 진행한다. 유효 기간 전체에 걸쳐 안정성 시험을 실시한다. 요청이 있는 경우에는 이 안정성 시험 결과를 제공할 수 있어야 하며, 안정성 시험 도중에 문제가 발생하면 규제 기관에 보고한다.

참고 문헌(References)

Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of the Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures (OJ, 2013/C 223/01, Volume 56, 2 August 2013, p. 1)

Guideline on Stability Testing of New Drug Substances and Products (CPMP/ICH/2736/99-ICH Q1A)

Guideline on Stability Testing of New Veterinary Drug Substances and Medicinal Products (CVMP/VICH/899/99 Rev.1-VICH GL3)

Guideline on Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products (CPMP/QWP/122/02 Rev. 1 corr)

Note for Guidance on Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products (EMA/CVMP/QWP/846/99-Rev.1)

Note for Guidance on Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (CPMP/ICH/4104/00-ICH Q1D)

Bracketing and matrixing designs for stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products (EMA/CVMP/VICH/581467/2007-VICH GL45)

Note for Guidance on Evaluation of Stability Data (CPMP/ICH/420/02)

Guideline on Statistical Evaluation of Stability Data (EMA/CVMP/VICH/858875/2011)

Note for guidance on quality of herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products (EMA/CPMP/QWP/2819/00 Rev. 2)

Guideline on Stability Testing for Applications for Variations to Marketing Authorisation GE034b

Note for guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products (EMA/CPMP/QWP/2820/00 Rev. 2)

*according to ICH/VICH conditions; where appropriate; intermediate storage conditions, if applicable

ICH/VICH 조건; 적절한 경우; 해당되는 경우에는 중간 보관 조건

gmpeye

부록 I (Annex I)

An active substance is considered as stable if it is within the initial specifications when stored at 25°C/ 60 % RH or 30°C/65% RH, respectively, (2 years) and 40°C/75 %RH (6 months).

25°C/60% RH 또는 30°C/65% RH(2년)와 40°C/75% RH(6 개월)에서 보관해도 초기 규격 기준 이내인 활성 성분은 안정하다고 간주한다.

부록 II (Annex II)

Where the data submitted, long term 25°C/60% RH or 30°C/65% RH, respectively, and accelerated 40°C/75% RH or, in case of aqueous products in semi-permeable containers, the respective storage conditions defined in the CHMP and CVMP Guidelines on Stability Testing of Active Substances and Related Finished Products, show that there is no adverse effect on the stability of the active substance/finished product, the retest period/shelf life originally granted can normally be retained, based on comparison with the original data submitted. However, where the data demonstrate an adverse change in product stability, a new shelf life must be assigned. Based on a case-by-case decision, extrapolation of data may be applied.

25°C/60% RH 또는 30°C/65% RH의 장기 조건과 40°C/75% RH 가속 조건 또는 반투성 용기에 충전한 액체 제품인 경우에는 CHMP와 CVMP의 "활성 성분 및 관련 완제의약품의 안정성 시험 가이드라인"에 규정된 해당 보관 조건에서 확보한 데이터를 통해, 활성 성분/완제품의 안정성에 미치는 부정적 영향이 없는 것으로 밝혀지면, 최초 제출 데이터와 비교 평가하여 일반적으로 최초에 허가된 재시험 기간/유효기간을 유지할 수 있다. 하지만 제품 안정성에 부정적 변화가 있는 것으로 나타나면, 새로운 유효기간을 설정한다. 상황에 따라서는 데이터를 외삽할 수 있다.

If real time data are supported by results from studies conducted under accelerated or intermediate storage conditions, the retest period/shelf-life may be extended beyond the end of real time studies. Normally, in those cases in which long-term and accelerated data show little or no change over time and little or no variability the proposed retest period can be extrapolated up to twice but should not be more than 12 months beyond the period covered by long-term data. The degree up to which extrapolation will be acceptable following to a change to the active substance or finished product that shows an adverse effect to the stability will largely depend

on the change over time, variability of data observed, proposed storage conditions and extent of statistical analyses performed. It will always have to be a case-by-case decision. For more detailed information on statistical evaluation of stability data please refer to the CHMP/ICH Note for Guidance on Evaluation of Stability Data or the CVMP/VICH Guideline on Statistical Evaluation of Stability Data in case of veterinary medicinal products.

가속 또는 중간 보관 조건의 시험 결과로 실시간 데이터를 뒷받침한다면, 재시험 기간/유효기간을 실시간 시험 종료 시점 이상으로 연장시킬 수 있다. 일반적으로 시간 경과에 따른 변화가 거의 또는 전혀 없고 변동성도 거의 또는 전혀 없음을 보여주는 장기/가속 데이터가 있는 경우에는, 예정 재시험 기간을 2배까지 외삽할 수 있으나, 장기 데이터 대상 기간보다 12개월을 넘지 않아야 한다. 안정성에 부정적인 영향을 미치는 활성 성분 또는 완제품의 변경 이후 외삽 인정 수준은 시간 경과에 따른 변화, 데이터의 변동성, 예정 보관 조건, 통계 분석 수준에 따라 달라진다. 각각의 경우마다 평가하고 결정한다. 안정성 데이터의 통계 평가에 관한 자세한 사항은, CHMP/ICH "안정성 데이터 평가 가이드라인" 또는 동물 의약품인 경우에 CVMP/VICH "안정성 데이터 평가 가이드라인"을 참조한다.