

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

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

제조 공정 변경 대상 생명 공학/생물학적 제품의 동등성
(Comparability of Biotechnological/Biological Products
Subject to Changes in Their Manufacturing Process)
Q5E

Current *Step 4* version
dated 18 November 2004

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.

Q5E
Document History

First Codification	History	Date	New Codification November 2005
Q5E	Approval by the Steering Committee under Step 2 and release for public consultation	13 November 2003	Q5E

Current Step 4 version

Q5E	Approval by the Steering Committee under Step 4 and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies.	18 November 2004	Q5E
-----	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------	-----

**COMPARABILITY OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS SUBJECT TO
CHANGES IN THEIR MANUFACTURING PROCESS**

ICH Harmonised Tripartite Guideline

Having reached *Step 4* of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting on 18 November 2004, this guideline is recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH.

목차

- 1. 서론(INTRODUCTION)**
 - 1.1 목적(Objectives of the Guideline)
 - 1.2 배경(Background)
 - 1.3 적용범위(Scope)
 - 1.4 일반 원칙(General Principles)
- 2. 가이드라인(GUIDELINES)**
 - 2.1 동등성 평가 시의 고려 사항(Considerations for the Comparability Exercise)
 - 2.2 품질 관련 고려 사항(Quality Considerations)
 - 2.2.1 분석 기법(Analytical Techniques)
 - 2.2.2 특성 평가(Characterisation)
 - 2.2.3 규격(Specifications)
 - 2.2.4 안정성(Stability)
 - 2.3 제조 공정 관련 고려 사항(Manufacturing Process Considerations)
 - 2.4 개발 시의 동등성 증명(Demonstration of Comparability during Development)
 - 2.5 비임상 및 임상 관련 고려 사항(Nonclinical and Clinical Considerations)
 - 2.5.1 비임상 및 임상 시험 계획 시에 고려해야 할 요소(Factors to be Considered in Planning Nonclinical and Clinical Studies)
 - 2.5.2 시험 유형(Type of Studies)
- 3. 용어 정의(GLOSSARY)**
- 4. 참고 문헌(REFERENCES)**

COMPARABILITY OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS SUBJECT TO CHANGES IN THEIR MANUFACTURING PROCESS

1. 서론(INTRODUCTION)

1.1 목적(Objectives of the Guideline)

The objective of this document is to provide principles for assessing the comparability of biotechnological/biological products before and after changes are made in the manufacturing process for the drug substance or drug product. Therefore, this guideline is intended to assist in the collection of relevant technical information which serves as evidence that the manufacturing process changes will not have an adverse impact on the quality, safety and efficacy of the drug product. The document does not prescribe any particular analytical, nonclinical or clinical strategy. The main emphasis of the document is on quality aspects.

이 문서의 목적은 원료의약품 또는 완제의약품 제조 공정 변경 전/후 생명 공학/생물학적 제품의 동등성 평가 원칙을 제시하는 것이다. 그러므로 이 가이드라인은 제조 공정 변경이 완제의약품의 품질, 안전성, 유효성에 부정적인 영향을 주지 않을 것이라는 증거 역할을 하는 관련 기술 정보의 수집을 지원하기 위한 것이다. 이 문서는 특별한 분석, 비임상 또는 임상 전략을 규정하지 않는다. 이 문서의 중점 사항은 품질 부분이다.

1.2 배경(Background)

Manufacturers ¹ of biotechnological/biological products frequently make changes to manufacturing processes ² of products ³ both during development and after approval.

¹ For convenience, when the term "manufacturer" is used, it is intended to include any third party having a contractual arrangement to produce the intermediates, drug substance, or drug product on behalf of the marketing authorisation holder (or the developer, if prior to market authorisation).

편의상 "제조업체"에는 판매 허가 보유자(또는 판매 허가 이전인 경우에는 개발업체)를 위하여 중간 제품, 원료의약품 또는 완제의약품을 생산하는 계약 관계의 제3자도 포함된다.

² For convenience, when the term "manufacturing process(es)" is used, it also includes facilities and equipment that might impact on critical processing parameters and,

Reasons for such changes include improving the manufacturing process, increasing scale, improving product stability, and complying with changes in regulatory requirements. When changes are made to the manufacturing process, the manufacturer generally evaluates the relevant quality attributes of the product to demonstrate that modifications did not occur that would adversely impact⁴ the safety and efficacy of the drug product. Such an evaluation should indicate whether or not confirmatory nonclinical or clinical studies are appropriate.

제품 개발 도중이나 승인 이후에 생명 공학/생물학적 제품 제조업체가 제조 공정을 변경할 수 있다. 그러한 변경의 이유로는 제조 공정 개선, 스케일 증가, 제품 안정성 개선, 변경된 규제 기준 준수 등이 있다. 제조 공정을 변경하고자 하는 제조업체는 일반적으로 그 제품의 관련 품질 특성을 평가하여, 의약품의 안전성과 유효성에 부정적인 영향을 주는 변화가 발생하지 않았음을 증명해야 한다. 그러한 평가를 통해 확증 비임상 또는 임상 시험이 적절한지 파악한다.

While ICH documents have not specifically addressed considerations for demonstrating comparability between pre-change and post-change product, several ICH documents have provided guidance for technical information and data to be submitted in marketing applications that can also be useful for assessing manufacturing process changes (see

thereby, on product quality.

편의상 "제조 공정"에는 핵심 공정 파라미터에 영향을 줄 수 있으며, 그에 따라 제품 품질에도 영향을 줄 수 있는 시설과 설비도 포함된다.

- ³ For convenience, when the term "product" is used without modifiers, it is intended to refer to the intermediates, drug substance, and drug product.

편의상 "제품"이란 용어를 아무런 수식어 없이 사용할 때는, 중간 제품, 원료의약품, 완제의약품을 의미한다.

- ⁴ Improvement of product quality is always desirable and encouraged. If the results of the comparability exercise indicate an improved quality suggesting a significant benefit in efficacy and/or safety, the pre- and post-change product may not be comparable. However, this result could be considered acceptable. The manufacturer is advised to consult the appropriate regional Regulatory Authority.

제품 품질 개선은 항상 바람직하며 권장된다. 동등성 평가를 통해 품질 개선 결과가 확인되고 유효성 및/또는 안전성 측면에서 상당한 유익성이 있는 것으로 파악되면, 변경 전/후 제품은 동등하지 않다고 볼 수 있다. 하지만 이러한 결과는 수용 가능한 것으로 볼 수 있다. 해당 규제 기관과 협의할 것을 권고한다.

Section 4.0 References). This document builds upon the previous ICH guidelines and provides additional direction regarding approaches to:

ICH 문서가 변경 전/후 제품의 동등성 증명 시에 고려해야 할 것을 구체적으로 다루고 있지 않지만, 제조 공정 변경의 평가에 유용할 수 있으며 판매 신청 문서에 포함시켜 제출해야 하는 기술 정보와 데이터에 관한 가이드라인이 여러 ICH 문서에 제시되어 있다(섹션 4.0 "참고 문헌" 참조). 이 문서는 다른 ICH 가이드라인을 바탕으로 하며, 다음과 관련하여 추가 사항을 제시한다.

- Comparing post-change product to pre-change product following manufacturing process changes; and
제조 공정 변경 이후에 변경 이전 제품과 변경 이후 제품 비교
- Assessing the impact of observed differences in the quality attributes caused by the manufacturing process change for a given product as it relates to safety and efficacy of the product.
제품 안전성 및 유효성과 관련하여 제조 공정 변경에 따른 품질 특성의 차이가 미치는 영향 평가

1.3 적용 범위(Scope)

The principles adopted and explained in this document⁵ apply to:

이 문서에 기술된 원칙의 적용 대상은 다음과 같다.

- 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 characterised using an appropriate set of analytical procedures;
단백질과 폴리펩타이드, 이의 유도체, 그리고 이들을 구성 성분으로 하는 제품(예, 접합체). 단백질과 폴리펩타이드는 재조합 또는 비재조합 세포 배양 발현 시스템으로 생산되며, 고도로 정제하여 적절한 분석 방법으로 특성을

⁵ This document applies to situations in which all three of the bulleted conditions are present.

3개 조건이 모두 존재하는 상황에 이 문서가 적용된다.

평가할 수 있다.

- Products where manufacturing process changes are made by a single manufacturer, including those made by a contract manufacturer, who can directly compare results from the analysis of pre-change and post-change product; and
계약 제조업체가 추진하는 변경을 포함하여, 단일 제조업체가 제조 공정을 변경하여 제조한 제품으로 그 제조업체가 변경 전/후 제품을 분석하고 결과를 직접 비교할 수 있는 경우.
- Products where manufacturing process changes are made in development or for which a marketing authorisation has been granted.
판매 허가를 받았거나 개발 중에 제조 공정이 변경된 제품.

The principles outlined in this document might also apply to other product types such as proteins and polypeptides isolated from tissues and body fluids. Manufacturers are advised to consult with the appropriate regional Regulatory Authority to determine applicability.

조직 및 체액에서 분리한 단백질과 폴리펩타이드 같은 다른 유형의 제품에도 이 문서에 기술된 원칙을 적용할 수 있다. 제조업체는 해당 규제 기관 협의하여 적용 여부를 판단할 것을 권고한다.

1.4 일반 원칙(General Principles)

The goal of the comparability exercise is to ensure the quality, safety and efficacy of drug product produced by a changed manufacturing process, through collection and evaluation of the relevant data to determine whether there might be any adverse impact on the drug product due to the manufacturing process changes.

동등성 평가의 목적은 관련 데이터 수집과 평가를 통해, 변경 제조 공정으로 생산된 의약품의 품질, 안전성, 유효성을 확인하고, 제조 공정 변경으로 인하여 의약품에 부정적인 영향이 발생했는지 파악하는 것이다.

The demonstration of comparability does not necessarily mean that the quality attributes of the pre-change and post-change product are identical, but that they are highly similar and that the existing knowledge is sufficiently predictive to ensure that any differences in quality

attributes have no adverse impact upon safety or efficacy of the drug product.

동등성이 증명된다고 해서 변경 전/후 제품의 품질 특성이 동일하다는 의미는 아니다. 단지 변경 전/후 제품이 상당히 유사하며 기존 지식으로 품질 차이가 의약품의 안전성이나 유효성에 부정적인 영향을 주지 않으리라고 충분히 예측된다는 의미이다.

A determination of comparability can be based on a combination of analytical testing, biological assays, and, in some cases, nonclinical and clinical data. If a manufacturer can provide assurance of comparability through analytical studies alone, nonclinical or clinical studies with the post-change product are not warranted. However, where the relationship between specific quality attributes and safety and efficacy has not been established, and differences between quality attributes of the pre- and post-change product are observed, it might be appropriate to include a combination of quality, nonclinical, and/or clinical studies in the comparability exercise.

분석 시험, 생물학적 분석, 그리고 때로는 비임상 및 임상 데이터를 조합하여 동등성을 평가할 수 있다. 제조업체가 분석 시험만으로도 동등성을 보증할 수 있다면, 변경 이후 제품의 비임상 또는 임상 시험은 필요하지 않다. 하지만 특정 품질 특성과 안전성 및 유효성 사이의 관계가 확립되지 않았고 변경 전/후 제품의 품질 특성 차이가 관찰된다면, 품질 분석, 비임상 시험, 및/또는 임상 시험을 조합하여 동등성 평가를 실시하는 것이 적절하다.

To identify the impact of a manufacturing process change, a careful evaluation of all foreseeable consequences for the product should be performed. In consideration of this evaluation, appropriate criteria to define highly similar post-change product can be established. Generally, quality data on the pre- and post-change product are generated, and a comparison is performed that integrates and evaluates all data collected, e.g., routine batch analyses, in-process control, process validation/evaluation data, characterisation and stability, if appropriate. The comparison of the results to the predefined criteria should allow an objective assessment of whether or not the pre- and post-change product are comparable.

제조 공정 변경의 파급 영향을 파악하기 위하여, 예상 가능한 모든 것을 신중하게 평가한다. 이 평가 결과를 고려하여 변경 이후 제품이 상당히 유사한지 판단하기 위한 기준을 적절하게 설정한다. 일반적으로 변경 전/후 제품의 품질 데이터를 확보하고, 수집된 모든 데이터(예, 일반 배치 분석, IPC, 공정 밸리데이션/평가 데이터, 특성 평가 및 안정성)를 통합하여 평가하는 비교 작업을 실시한다. 미리 규정해 놓은 기준에 대비하여 결과를

비교하면, 변경 전/후 제품의 동등성을 객관적으로 평가한다.

Following the evaluation of the quality attributes, the manufacturer could be faced with one of several outcomes, including:

품질 특성 평가 시에 다음과 같은 상황이 발생할 수 있다.

- Based on appropriate comparison of relevant quality attributes, pre- and post-change product are highly similar and considered comparable, i.e., no adverse impact on safety or efficacy profiles is foreseen;
관련 품질 특성의 적절한 비교에 근거하여, 변경 전/후 제품이 상당히 유사하며 동등하다고 판단되는 경우. 즉, 안전성 또는 유효성 프로파일에 대한 부정적인 영향이 예상되지 않는 경우.
- Although the pre- and post change product appear highly similar, the analytical procedures used are not sufficient to discern relevant differences that can impact the safety and efficacy of the product. The manufacturer should consider employing additional testing (e.g., further characterisation) or nonclinical and/or clinical studies to reach a definitive conclusion;
변경 전/후 제품이 상당히 유사해 보이지만, 제품의 안전성과 유효성에 영향을 줄 수 있는 관련 차이를 파악하기에는 분석 절차가 충분하지 않은 경우. 이 경우에 제조업체는 확정적인 결론을 도출하기 위해 추가 시험(예, 추가 특성 평가)이나 비임상 및/또는 임상 시험 실시를 고려해야 한다.
- Although the pre- and post-change product appear highly similar, some differences have been observed in the quality attributes of the pre-change and post-change product, but it can be justified that no adverse impact on safety or efficacy profiles is expected, based on the manufacturer's accumulated experience, relevant information, and data. In these circumstances, pre- and post-change product can be considered comparable;
변경 전/후 제품이 상당히 유사해 보이지만, 변경 전/후 제품의 품질 특성에서 일부 차이가 관찰되고, 제조업체가 축적한 경험, 관련 정보, 데이터에 근거하여 검토했을 때 안전성 또는 유효성 프로파일에 대한 부정적인 영향이 예상되지 않음을 타당하게 증명할 수 있는 경우. 이와 같은 상황에서는 변경 전/후 제품이 동등한 것으로 볼 수 있다.

- Although the pre- and post-change product appear highly similar, some differences have been identified in the comparison of quality attributes and a possible adverse impact on safety and efficacy profiles cannot be excluded. In such situations, the generation and analysis of additional data on quality attributes are unlikely to assist in determining whether pre- and post-change product are comparable. The manufacturer should consider performing nonclinical and/or clinical studies;
변경 전후 제품이 상당히 유사해 보이지만 품질 특성 비교 시에 일부 차이가 확인되고, 안전성 및 유효성 프로파일에 대한 부정적인 영향을 배제할 수 없는 경우. 이와 같은 상황에서는 품질 특성 관련 추가 데이터의 생산 및 분석으로는, 변경 전/후 제품의 동등성을 결정하지 못할 수 있다. 제조업체는 비임상 및/또는 임상 시험 실시를 고려해야 한다.
- Differences in the quality attributes are so significant that it is determined that the products are not highly similar and are therefore not comparable. This outcome is not within the scope of this document and is not discussed further.
품질 특성 차이가 커서 제품이 상당히 유사하지 않으며, 그러므로 동등하지 않다고 판단되는 경우. 이와 같은 상황은 이 문서의 범위에 속하지 않으며, 더 자세히 설명하지 않는다.

2. 가이드라인(GUIDELINES)

2.1 동등성 평가 시의 고려 사항(Considerations for the Comparability Exercise)

The goal of the comparability exercise is to ascertain that pre- and post-change drug product is comparable in terms of quality, safety, and efficacy. To meet this goal, the product should be evaluated at the process step most appropriate to detect a change in the quality attributes. This may entail evaluating the product at multiple stages of manufacture. For example, even though all process changes occurred in the manufacture of the drug substance, in cases where the drug product could be impacted by the change, it might be appropriate to collect data on both the drug substance and the drug product to support the determination of comparability. Comparability can often be deduced from quality studies

alone (limited or comprehensive analysis, as appropriate), but might sometimes need to be supported by comparability bridging studies. The extent of the studies necessary to demonstrate comparability will depend on:

동등성 평가의 목적은 변경 전/후 제품이 품질, 안전성, 유효성 측면에서 동등한지 확인하는 것이다. 이를 위하여 품질 특성의 변화를 파악하는데 가장 적절한 공정 단계에서 제품을 평가해야 한다. 여러 제조 단계에서 제품을 평가할 수도 있다. 예를 들어 모든 공정 변경이 원료의약품 제조에서만 발생하더라도, 완제의약품이 그 변경의 영향을 받을 수 있다면, 원료의약품과 완제의약품 모두에 대한 데이터를 수집하여 동등성을 평가하는 것이 적절할 수 있다. 품질 평가만으로(제한적인 분석 또는 종합적인 분석) 동등성을 추정할 수도 있으나, 동등성 가교 시험으로 뒷받침해야 하는 경우도 있다. 동등성 증명에 필요한 시험의 정도는 다음 요소에 따라 달라진다.

- The production step where the changes are introduced;
변경 대상 생산 단계
- The potential impact of the changes on the purity as well as on the physicochemical and biological properties of the product, particularly considering the complexity and degree of knowledge of the product (e.g., impurities, product- related substances);
특히 제품 지식 정도와 복잡성(예, 불순물, 제품 관련 성분)을 감안하여, 변경이 제품의 이화학적/생물학적 특성과 순도에 미치는 영향
- The availability of suitable analytical techniques to detect potential product modifications and the results of these studies; and
제품 변화 가능성을 감지할 수 있는 적합한 분석 기법의 가용성과 이 시험 결과
- The relationship between quality attributes and safety and efficacy, based on overall nonclinical and clinical experience.
전반적인 비임상 및 임상 경험에 근거하여, 품질 특성과 안전성/유효성 사이의 관계

When considering the comparability of products, the manufacturer should evaluate, for example:

제품의 동등성을 검토할 때, 제조업체는 예를 들어 다음 사항을 평가해야 한다.

- Relevant physicochemical and biological characterisation data regarding quality attributes;
품질 특성 요소와 관련된 이화학적/생물학적 특성 평가 데이터
- Results from analysis of relevant samples from the appropriate stages of the manufacturing process (e.g., intermediate, drug substance, and drug product);
적절한 제조 공정 단계에서 채취한 관련 검체의 분석 결과(예, 중간 제품, 원료의약품, 완제의약품)
- The need for stability data, including those generated from accelerated or stress conditions, to provide insight into potential product differences in the degradation pathways of the product and, hence, potential differences in product-related substances and product-related impurities;
제품 분해 경로의 차이와 그에 따른 제품 관련 성분 및 제품 관련 불순물 차이를 파악하기 위해, 가속 또는 가혹 조건 시험 데이터를 포함한 안정성 데이터의 필요성
- Batches used for demonstration of manufacturing consistency;
제조 일관성 증명에 사용된 배치
- Historical data that provide insight into potential "drift" of quality attributes with respect to safety and efficacy, following either a single or a series of manufacturing process changes. That is, the manufacturer should consider the impact of changes over time to confirm that an unacceptable impact on safety and efficacy profiles has not occurred.
단일 또는 일련의 제조 공정 변경 이후, 안전성 및 유효성과 관련하여 품질 특성 요소의 "드리프트" 가능성을 파악할 수 있는 과거 데이터. 즉, 시간 경과에 따른 변경의 영향을 고려하여, 안전성과 유효성 프로파일에 바람직하지 않은 영향이 발생하지 않았음을 확인한다.

In addition to evaluating the data, manufacturers should also consider:

데이터 평가 이외에도 제조업체는 다음 사항을 고려해야 한다.

- Critical control points in the manufacturing process that affect product characteristics, e.g., the impact of the process change on the quality of in-process materials, as well as the ability of downstream steps to accommodate material from a changed cell culture process;
제품 특성에 영향을 주는, 제조 공정의 중요 관리 포인트. 예, 공정 변경이 공정 물품의 품질에 미치는 영향과 다운스트림 단계가 변경된 세포 배양 공정의 결과물을 처리할 수 있는 능력.
- Adequacy of the in-process controls including critical control points and in-process testing: In-process controls for the post-change process should be confirmed, modified, or created, as appropriate, to maintain the quality of the product;
중요 관리 포인트와 공정 시험을 포함해 IPC의 적절성. 제품 품질의 유지를 위하여, 변경 이후 공정의 IPC를 확인하거나 변형하거나 새로 도입한다.
- Nonclinical or clinical characteristics of the drug product and its therapeutic indications (see section 2.5).
의약품의 비임상 또는 임상 특성 및 의약품의 치료 적응증(섹션 2.5 참조)

2.2 품질 관련 고려 사항(Quality Considerations)

2.2.1. 분석 기법(Analytical Techniques)

The battery of tests for the comparability exercise should be carefully selected and optimised to maximise the potential for detecting relevant differences in the quality attributes of the product that might result from the proposed manufacturing process change. To address the full range of physicochemical properties or biological activities, it might be appropriate to apply more than one analytical procedure to evaluate the same quality attribute (e.g., molecular weight, impurities, secondary/tertiary structures). In such cases, each method should employ different physicochemical or biological principles to collect data for the same parameter to maximise the possibility that differences in the product caused by a change in the manufacturing process might be detected.

동등성 평가를 위한 시험 항목을 신중하게 선정하고, 제조 공정 변경에 따라 발생할 수 있는 제품 품질 특성 요소의 차이를 최대한 찾아낼 수 있게 최적화한다. 전체 이화학적 특성이나 생물학적 활성을 평가하기 위하여, 하나 이상의 분석 방법으로 동일한 품질 특성 요소(예, 분자량, 불순물, 이차/삼차 구조)를 평가하는 것이 적절할 수 있다. 그와 같은 경우에 동일한 파라미터에 대하여 이화학적 또는 생물학적 원리가 서로 다른 방법으로 시험하고 데이터를 수집해, 제조 공정 변경에 의한 제품 특성 차이를 최대한 찾아낸다.

It can be difficult to ensure that the chosen set of analytical procedures for the pre-change product will be able to detect modifications of the product due to the limitations of the assays (e.g., precision, specificity, and detection limit) and the complexity of some products due to molecular heterogeneity. Consequently, the manufacturer should determine:

변경 이전 제품의 분석 방법은 분자 이질성으로 인한 일부 제품의 복잡성과 분석 방법의 한계(예, 정밀성, 특이성, 검출 한계) 때문에 제품의 변화를 감지할 능력이 있다고 보기 어려울 수 있다. 그러므로 제조업체는 다음 사항을 결정해야 한다.

- Whether or not existing tests remain appropriate for their intended use or should be modified. For example, when the manufacturing process change gives rise to a different impurity profile in the host cell proteins, manufacturers should confirm that the test used to quantitate these impurities is still suitable for its intended purpose. It might be appropriate to modify the existing test to detect the new impurities;
기존 시험이 예정 용도에 계속 적절할지, 아니면 변경해야 할지 평가한다. 예를 들어 제조 공정 변경으로 숙주 세포 단백질의 불순물 프로파일이 달라진다면, 제조업체는 이들 불순물의 정량 시험이 예정 목적에 계속 적합한지 확인해야 한다. 새로운 불순물의 검출을 위해 기존 시험을 변경하는 것이 적절할 수도 있다.
- The need to add new tests as a result of changes in quality attributes that the existing methods are not capable of measuring. That is, when specific changes in quality attributes are expected as a result of a process change (e.g., following addition of a new raw material or modification of a chromatographic purification step), it might be appropriate to develop new analytical procedures, i.e., to employ additional analytical techniques above and beyond those used previously for characterisation or routine testing.

기존 방법으로는 측정할 수 없는 품질 특성 요소의 변화에 따라 새로운 시험을 추가할 필요가 있는지 평가한다. 공정 변경의 결과로 특정 품질 특성 요소의 변화가 예상되는 경우(예, 크로마토그래피 정제 단계의 변경 또는 새로운 원료의 추가에 따라), 새로운 분석 방법, 즉 예전 특성 평가나 일상 시험에 사용된 것 이외의 추가적인 분석 기법을 채택하는 것이 적절할 수 있다.

The measurement of quality attributes in characterisation studies does not necessarily entail the use of validated assays but the assays should be scientifically sound and provide results that are reliable. Those methods used to measure quality attributes for batch release should be validated in accordance with ICH guidelines (ICH Q2A, Q2B, Q5C, Q6B), as appropriate.

특성 평가 시험 시의 품질 특성 요소 분석에 반드시 밸리데이션된 분석 방법을 사용해야 하는 것은 아니지만, 과학적으로 타당해야 하며 신뢰할 수 있는 결과가 확보되어야 한다. 배치 출하 승인을 위한 품질 특성 요소 분석 방법은 ICH 가이드라인(ICH Q2A, Q2B, Q5C, Q6B)에 따라 밸리데이션해야 한다.

2.2.2 특성 평가(Characterisation)

Characterisation of a biotechnological/biological product by appropriate techniques, as described in ICH Q6B, includes the determination of physicochemical properties, biological activity, immunochemical properties (if any), purity, impurities, contaminants, and quantity.

ICH Q6B에 기술된 바와 같이, 적절한 기법에 의한 생명 공학/생물학적 제품의 특성 평가에는, 이화학적 특성, 생물학적 활성, 면역화학적 특성(해당되는 경우), 순도, 불순물, 오염 물질, 정량 분석이 포함된다.

When a manufacturing process change has been made that has the potential to have an impact on quality attributes, a complete or limited (but rationalised) repetition of the characterisation activity conducted for the market application is generally warranted to directly compare the pre-change and post-change product. However, additional characterisation might be indicated in some cases. For example, when process changes result in a product characterisation profile that differs from that observed in the material used during nonclinical and clinical studies or other appropriate representative materials (e.g., reference materials, marketed batches), the significance of these alterations should be evaluated. Results of comprehensive characterisation of the material used in pivotal clinical

trials could provide a useful point of reference for subsequent comparability exercises.

품질 특성 요소에 영향을 줄 가능성이 있는 제조 공정 변경인 경우, 판매 신청 시에 실시했던 특성 평가 활동을 모두 또는 제한적으로(하지만 합리적 근거를 갖고) 반복하여, 변경 전/후 제품을 직접 비교할 필요가 있다. 하지만 추가적인 특성 평가가 필요한 경우도 있다. 예를 들어 비임상 및 임상 시험에 사용한 물품 또는 기타 적절한 대표 물품(예, 참조 물질, 시판 배치)에서 관찰된 것과 다른 제품 특성 프로파일이 공정 변경 때문에 나타난다면, 이러한 변화의 의미를 평가해야 한다. 중추 임상 시험에 사용된 물품의 종합적인 특성 평가 결과는, 이후 동등성 평가 시에 유용한 기준점 역할을 할 수 있다.

Each of the following criteria should be considered as a key point in the conduct of the comparability exercise:

다음 항목 각각을 고려하여 동등성 평가를 실시한다.

이화학적 특징(Physicochemical Properties)

The manufacturer should consider the concept of the desired product (and its variants) as defined in ICH Q6B when designing and conducting a comparability exercise. The complexity of the molecular entity with respect to the degree of molecular heterogeneity should also be considered. Following a manufacturing process change, manufacturers should attempt to determine that higher order structure (secondary, tertiary, and quaternary structure) is maintained in the product. If the appropriate higher order structural information cannot be obtained, a relevant biological activity assay (see biological activity below) could indicate a correct conformational structure.

제조업체는 동등성 평가를 설계하고 실시할 때, ICH Q6B에 정의된 목적 산물(및 목적 산물의 변종) 개념을 고려해야 한다. 분자 이질성 정도와 관련하여 분자 성분의 복잡성도 고려한다. 제조 공정 변경 이후에는 고차 구조(2차, 3차, 4차 구조)가 유지되는지 확인한다. 적절한 고차 구조 정보가 없다면, 관련 생물학적 활성 분석(아래 생물학적 활성 참조)을 통해 구조의 정확성을 파악할 수도 있다.

생물학적 활성(Biological Activity)

Biological assay results can serve multiple purposes in the confirmation of product quality attributes that are useful for characterisation and batch analysis, and, in some cases, could serve as a link to clinical activity. The manufacturer should consider the limitations of

biological assays, such as high variability, that might prevent detection of differences that occur as a result of a manufacturing process change.

생물학적 분석 결과는 제품 품질 특성 확인 시에 여러 목적으로 활용될 수 있는데, 특성 평가 및 배치 분석에 유용하며, 때로는 임상적 활성과 연계하여 평가할 수 있다. 제조업체는 제조 공정 변경에 따라 발생하는 차이의 검출을 저해할 가능성이 있는, 생물학적 분석의 한계(예, 큰 변동성)를 고려해야 한다.

In cases where the biological assay also serves as a complement to physicochemical analysis, e.g., as a surrogate assay for higher order structure, the use of a relevant biological assay with appropriate precision and accuracy might provide a suitable approach to confirm that change in specific higher order structure has not occurred following manufacturing process changes. Where physicochemical or biological assays are not considered adequate to confirm that the higher order structure is maintained, it might be appropriate to conduct a nonclinical or clinical study.

또한 생물학적 분석이 이화학적 분석을 보완하는 역할을 한다면(예, 고차 구조의 대체 분석), 적절한 정밀성과 정확성을 갖춘 생물학적 분석을 실시하여 제조 공정 변경에 따라 특정 고차 구조가 변하지 않았음을 확인할 수도 있다. 이화학적 또는 생물학적 분석이 고차 구조 유지 여부를 확인하는데 적절하지 않다면, 비임상 또는 임상 시험 실시가 적절할 수 있다.

When changes are made to a product with multiple biological activities, manufacturers should consider performing a set of relevant functional assays designed to evaluate the range of activities. For example, certain proteins possess multiple functional domains that express enzymatic and receptor mediated activities. In such situations, manufacturers should consider evaluating all relevant functional activities.

여러 생물학적 활성을 갖는 제품에 변경이 도입되는 경우, 제조업체는 다양한 활성을 평가할 수 있는 관련 기능 분석의 실시를 고려해야 한다. 예를 들어 효소 활성과 수용체 매개 활성을 나타내는 여러 기능 영역을 가진 단백질이라면, 모든 관련 기능 활성의 평가를 고려해야 한다.

Where one or more of the multiple activities are not sufficiently correlated with clinical safety or efficacy or if the mechanism of action is not understood, the manufacturer should justify that nonclinical or clinical activity is not compromised in the post-change product.

하나 이상의 여러 활성이 임상 안전성 또는 유효성과 충분한 상관관계를 갖지 않거나 작용

메커니즘이 파악되지 않았다면, 제조업체는 변경 이후 제품의 비임상 또는 임상 활성이 훼손되지 않았음을 타당하게 증명해야 한다.

면역화학적 특징(Immunochemical Properties)

When immunochemical properties are part of the characterisation (e.g., for antibodies or antibody-based products), the manufacturer should confirm that post-change product is comparable in terms of the specific properties.

면역화학적 특징이 특성 평가의 한 부분에 해당되는 경우(예, 항체 또는 항체 기반 제품), 제조업체는 변경 이후 제품의 특이적 특징이 동등함을 확인해야 한다.

순도, 불순물, 오염 물질(Purity, Impurities, and Contaminants)

The combination of analytical procedures selected should provide data to evaluate whether a change in purity profile has occurred in terms of the desired product.

여러 분석 방법을 선정하고 조합하여 목적 산물의 순도 프로파일이 달라졌는지 평가한다.

If differences are observed in the purity and impurity profiles of the post-change product relative to the pre-change product, the differences should be evaluated to assess their potential impact on safety and efficacy. Where the change results in the appearance of new impurities, the new impurities should be identified and characterised when possible. Depending on the impurity type and amount, it might be appropriate to conduct nonclinical or clinical studies to confirm that there is no adverse impact on safety or efficacy of the drug product.

변경 이전 제품에 비하여 변경 이후 제품의 순도 및 불순물 프로파일에서 차이가 나타나면, 그 차이를 평가하여 안전성과 유효성에 대한 영향을 파악해야 한다. 변경으로 인하여 새로운 불순물이 나타난다면, 새로운 불순물을 확인하고 가능하면 특성 평가를 실시한다. 불순물 종류와 양에 따라, 비임상 또는 임상 시험을 실시하여 완제의약품의 안전성 또는 유효성에 부정적인 영향이 없음을 확인하는 것도 적절할 수 있다.

Contaminants should be strictly avoided and/or suitably controlled with appropriate in-process acceptance criteria or action limits for drug substance or drug product. New contaminants should be evaluated to assess their potential impact on the quality, safety and efficacy of the product.

원료의약품 또는 완제의약품에 대하여 적절한 공정 허용 기준 또는 조치 기준을 설정해, 오염 물질을 최대한 피하거나 적합하게 관리해야 한다. 새로운 오염 물질이 있으면 평가를 실시하여, 제품의 품질, 안전성, 유효성에 미치는 영향을 파악한다.

2.2.3 규격(Specifications)

The tests and analytical procedures chosen to define drug substance or drug product specifications alone are generally not considered adequate to assess the impact of manufacturing process changes since they are chosen to confirm the routine quality of the product rather than to fully characterise it. The manufacturer should confirm that the specifications after the process change are appropriate to ensure product quality. Results within the established acceptance criteria, but outside historical manufacturing control trends, might suggest product differences that warrant additional study or analysis. Modification, elimination, or addition of a test (i.e., in the specification) might be indicated where data suggest that the previous test is no longer relevant for routine batch analysis of the post-change product. For example, the elimination of bovine serum from the cell culture process would remove the need for related analyses. However, a widening of the acceptance criteria is generally not considered appropriate unless justified. In some cases, additional tests and acceptance criteria on the relative amount of specific new impurities might be appropriate if the impurity profile is different following the manufacturing process changes. When evaluating both the test methods and acceptance criteria for the post-change product, it is important to consider the general principles for setting specifications as defined in Q6B, i.e., the impact of the changes on the validated manufacturing process, characterisation studies, batch analysis data, stability data, and nonclinical and clinical experience.

원료의약품 또는 완제의약품 규격을 규정하기 위하여 선택한 시험 항목과 분석 절차만으로는 제조 공정 변경의 영향을 평가하는데 적당하다고 볼 수 없다. 제품의 완전한 특성 평가가 아니라, 제품의 일상적인 품질 확인을 위해 선택된 것이기 때문이다. 제조업체는 공정 변경 이후에 규격이 제품 품질 보증에 적절한지 확인해야 한다. 설정된 허용 기준에 부합하지만 과거 제조 관리 경향을 벗어나는 결과가 나온다면, 이는 제품 품질의 차이를 의미하는 것으로 볼 수 있다. 그러므로 추가 시험이나 분석이 필요하다. 변경 이후 제품의 일상 배치 분석에 예전 시험이 더 이상 관련성이 없음을 보여 주는 데이터가 확보되면, 시험 항목의 변경, 삭제 또는 추가(즉, 규격에서)가 필요할 수 있다. 예를 들어 세포 배양 공정에서 소혈청을 사용하지 않게 되면, 이와 관련된 분석도 필요 없을 것이다.

하지만 타당성을 증명할 수 없다면, 허용 기준 범위를 넓히는 것은 적절하다고 생각되지 않는다. 제조 공정 변경 이후에 불순물 프로파일이 달라진다면, 새로운 불순물에 대한 추가 시험과 새로운 불순물의 상대 함량에 대한 허용 기준을 설정하는 것이 적절할 수 있다. 변경 이후 제품의 시험 방법과 허용 기준을 평가할 때는, Q6B에 규정된 규격 설정 일반 원칙을 고려하는 것이 중요하다(변경이 밸리데이션된 제조 공정, 특성 평가 시험, 배치 분석 데이터, 안정성 데이터, 비임상 및 임상 경험에 미치는 영향).

2.2.4 안정성(Stability)

For certain manufacturing process changes, even slight modifications of the production procedures might cause changes in the stability of the post-change product. Any change with the potential to alter protein structure or purity and impurity profiles should be evaluated for its impact on stability, since proteins are frequently sensitive to changes, such as those made to buffer composition, processing and holding conditions, and the use of organic solvents. Furthermore, stability studies might be able to detect subtle differences that are not readily detectable by the characterisation studies. For example, the presence of trace amounts of a protease might only be detected by product degradation that occurs over an extended time period; or, in some cases, divalent ions leached from the container closure system might change the stability profile because of the activation of trace proteases not detected in stability studies of the pre-change product. Therefore, real-time/real temperature stability studies on the product potentially affected by the change should be initiated, as appropriate.

생산 절차를 조금만 변형해도 변경 이후 제품의 안정성이 달라질 수 있는 제조 공정 변경도 있다. 단백질 구조나 순도 및 불순물 프로파일을 변화시킬 수 있는 변경은 안정성에 미칠 영향을 평가해야 한다. 단백질은 완충액 조성 변경, 공정 및 보관 조건 변경, 유기 용매 사용 관련 변경에 민감할 수 있기 때문이다. 또한 안정성 시험을 통해 특성 평가 시험으로는 용이하게 감지되지 않는 미묘한 차이를 찾아낼 수도 있다. 예를 들어 오랜 시간에 걸쳐 발생하는 제품 분해를 통해 미량의 단백질 분해 효소가 존재함을 찾아낼 수도 있다. 또는 용기 마개 시스템에서 유출된 2가 이온 때문에, 변경 이전 제품의 안정성 시험에서 검출되지 않은 미량의 단백질 분해 효소가 활성화되어, 안정성 프로파일이 변할 수 있다. 그러므로 변경의 영향을 받았을 가능성이 있는 제품으로 실시간/실제 온도 안정성 시험을 실시해야 한다.

Accelerated and stress stability studies are often useful tools to establish degradation

profiles and provide a further direct comparison of pre-change and post-change product. The results thus obtained might show product differences that warrant additional evaluation, and also identify conditions indicating that additional controls should be employed in the manufacturing process and during storage to eliminate these unexpected differences. Appropriate studies should be considered to confirm that suitable storage conditions and controls are selected.

가속 및 가속 안정성 시험은 분해 프로파일을 확립하고 변경 전/후 제품의 직접 비교에 유용하다. 가속 및 가속 안정성 시험 결과를 통해 추가 평가가 필요한 차이가 확인될 수 있고, 이러한 예상치 못한 차이를 배제하기 위하여 제조 공정과 보관 시에 추가 관리가 필요함을 보여 주는 상황이 파악되기도 한다. 적합한 보관 조건과 관리 방안을 선정하고 확인하는데 적절한 시험을 검토한다.

ICH Q5C and Q1A(R) should be consulted to determine the conditions for stability studies that provide relevant data to be compared before and after a change.

ICH Q5C와 Q1A(R)을 참고하여 변경 전/후 비교에 필요한 데이터를 확보할 수 있는 안정성 시험 조건을 결정한다.

2.3 제조 공정 관련 고려 사항(Manufacturing Process Considerations)

A well-defined manufacturing process with its associated process controls assures that acceptable product is produced on a consistent basis. Approaches to determining the impact of any process change will vary with respect to the specific process, the product, the extent of the manufacturer's knowledge of and experience with the process, and development data generated. The manufacturer should confirm that the process controls in the modified process provide at least similar or more effective control of the product quality, compared to those of the original process.

충분히 규정된 제조 공정과 관련 공정 관리가 적합한 제품의 일관된 생산을 보증한다. 공정 변경의 영향을 평가하는 방법은 공정, 제품, 제조업체의 공정 관련 지식과 경험 정도, 개발 데이터에 따라 다양하다. 제조업체는 변경된 공정의 공정 관리가 최초 공정과 비교해 적어도 유사한 수준 또는 그 이상으로 제품 품질을 효과적으로 관리할 수 있는지 확인해야 한다.

A careful consideration of potential effects of the planned change on steps downstream and quality parameters related to these steps is extremely important (e.g., for acceptance criteria,

in-process specification, in-process tests, in-process hold times, operating limits, and validation/evaluation, if appropriate). This analysis will help identify which tests should be performed during the comparability exercise, which in-process or batch release acceptance criteria or analytical procedures should be re-evaluated and which steps should not be impacted by the proposed change. For example, analysis of intermediates might suggest potential differences that should be evaluated to determine the suitability of existing tests to detect these differences in the product. The rationale for excluding parts of the process from this consideration should be justified.

예정 변경이 다운스트림 공정 단계 및 이와 관련된 품질 파라미터에 미치는 영향을 신중하게 검토하는 것이 매우 중요하다(예, 허용 기준, 공정 규격, 공정 시험, 공정 보관 시간, 작업 기준, 밸리데이션/평가 등). 이러한 분석은 동등성 평가 시에 어떤 시험을 해야 하며, 공정 물품 또는 배치 승인 허용 기준이나 분석 방법 가운데 어떤 것을 재평가해야 하고, 어떤 단계가 변경의 영향을 받지 않아야 하는지 파악하는데 도움이 된다. 예를 들어 중간 제품 분석을 통해, 기존 시험이 제품 차이를 파악하는데 적합한지 판단하기 위해 평가해야 하는 예상 가능한 차이점이 무엇인지 파악할 수 있다. 이때 공정의 특정 부분을 고려 대상에서 제외할 때는 근거를 타당하게 제시해야 한다.

While the process will change and the associated controls might be redefined, the manufacturer should confirm that pre-change and post-change product are comparable. To support the comparison it is often useful to demonstrate, for example, that specific intermediates are comparable or that the modified process has the capability to provide appropriate levels of removal for process- and product-related impurities, including those newly introduced by the process change. To support process changes for approved products, data from commercial-scale batches are generally indicated.

공정이 변경되면 관련 관리 방법도 다시 규정할 필요가 있으며, 제조업체는 변경 전/후 제품이 동등함을 확인해야 한다. 이러한 비교를 뒷받침하기 위하여, 예를 들어 특정 중간 제품이 동등하거나 변경된 공정이 공정 및 제품 관련 불순물(공정 변경으로 새롭게 발생한 것 포함)을 적절한 수준으로 제거할 수 있음을 증명할 필요가 있다. 승인된 제품의 공정 변경을 뒷받침하려면, 일반적으로 상업적 스케일 배치에서 확보된 데이터가 필요하다.

The process assessment should consider such factors as the criticality of the process step and proposed change, the location of the change and potential for effects on other process steps, and the type and extent of change. Information that can aid this assessment is generally available from several sources. The sources can include knowledge from process

development studies, small scale evaluation/validation studies, experience with earlier process changes, experience with equipment in similar operations, changes in similar manufacturing processes with similar products, and literature. Although information from external sources is useful to some extent, it is within the context of the specific manufacturing process and specific product that the change should be assessed.

공정 평가 시에는 해당 공정 단계 및 예정 변경의 중요성, 변경 위치, 다른 공정 단계에 영향을 미칠 가능성, 변경 유형과 정도 같은 요소들을 고려한다. 이 평가에 도움이 되는 정보를 여러 곳에서 확보할 수 있다. 예를 들어 공정 개발 시험, 소규모 평가/밸리데이션 시험, 과거 공정 변경 경험, 유사한 설비 운영 경험, 유사한 제품을 생산하는 유사한 제조 공정의 변경, 참고 문헌에서 관련 정보를 확보할 수 있다. 외부에서 확보한 정보도 어느 정도는 유용하지만, 해당 제조 공정과 제품의 특성을 감안하여 변경을 평가해야 한다.

When changes are made to a process, the manufacturer should demonstrate that the associated process controls, including any new ones, provide assurance that the modified process will also be capable of providing comparable product. The modified process steps should be re-evaluated and/or re-validated, as appropriate. The in-process controls, including critical control points and in-process testing, should ensure that the post-change process is well controlled and maintains the quality of the product. Typically, re-evaluation/re-validation activities for a simple change might be limited to the affected process step, if there is no evidence to indicate that there is impact on the performance of subsequent (downstream) process steps, or on the quality of the intermediates resulting from the subsequent steps. When the change considered affects more than a single step, more extensive analysis of the change and resultant validation might be appropriate.

공정을 변경할 때 제조업체는 새로운 것을 포함해 관련 공정 관리가 변형된 공정에서 동등한 제품이 생산될 것이라고 보증할 수 있음을 증명해야 한다. 변형 공정 단계를 재평가 및/또는 재밸리데이션한다. 중요 관리 포인트 및 공정 시험을 포함한 IPC는, 변경 이후 공정이 잘 관리되며 제품 품질이 유지됨을 확인할 수 있어야 한다. 일반적으로 다음 (다운스트림) 공정 단계의 성능이나 다음 단계의 결과로 생산되는 중간 제품의 품질이 영향을 받는다는 증거가 없으면, 간단한 변경의 재평가/재밸리데이션은 해당 공정 단계에만 국한하여 할 수 있다. 변경이 하나 이상의 단계에 영향을 준다면, 변경의 광범위한 분석과 그에 따른 밸리데이션 실시가 적절할 수 있다.

Demonstration of state of control with the modified/changed manufacturing process might include, but is not limited to, such items as:

다음 항목을 포함하되 이에 국한하지 않고, 변형/변경 제조 공정이 관리 상태에 있음을 증명한다.

- Establishment of modified specifications for raw, source and starting materials, and reagents;
원료, 기원 물질, 출발 물질, 시약의 변경 규격 확립
- Appropriate bioburden and/or viral safety testing of the post-change cell banks and cells at the limit of in vitro cell age for production;
변경 이후 세포 बैं크 및 생산용 체외 세포 연령 한도 세포의 적절한 바이오버든 및/또는 바이러스 안전성 실험
- Adventitious agent clearance;
외래성 인자 클리어런스
- Removal of product- or process-related impurities, such as residual host cell DNA and proteins; and
잔류 숙주 세포 DNA 및 단백질 등 제품 또는 공정 관련 불순물 제거
- Maintenance of the purity level.
순도 수준 유지

For approved products, an appropriate number of post-change batches should be analysed to demonstrate consistent performance of the process.

승인된 제품인 경우에 적절한 수의 변경 이후 제품 배치를 분석하여 공정 성능의 일관성을 증명한다.

To support the analysis of the changes and the control strategy, the manufacturer should prepare a description of the change that summarises the pre-change and the post-change manufacturing process and that clearly highlights modifications of the process and changes in controls in a side-by-side format.

관리 전략과 변경의 분석을 뒷받침하기 위하여, 제조업체는 변경 이전과 변경 이후 제조 공정을 요약하고 공정 변형 및 관리 방법 변경 사항을 나란히 비교하며 명확하게 정리한 변경 문서를 작성해야 한다.

2.4 개발 시의 동등성 증명(Demonstration of Comparability during Development)

During product development, it is expected that multiple changes in the manufacturing process will occur that could impact drug product quality, safety, and efficacy. Comparability exercises are generally performed to demonstrate that nonclinical and clinical data generated with pre-change product are applicable to post-change product in order to facilitate further development and, ultimately, to support the marketing authorisation. Comparability studies conducted for products in development are influenced by factors such as the stage of product development, the availability of validated analytical procedures, and the extent of product and process knowledge, which are limited at times due to the available experience that the manufacturer has with the process.

제품 개발 단계에서도 의약품 품질, 안전성, 유효성에 영향을 줄 수 있는 제조 공정 변경이 많이 발생할 수 있다. 추가 개발을 촉진하고 궁극적으로는 판매 허가를 뒷받침하기 위하여, 변경 이전 제품으로 확보한 비임상 및 임상 데이터가 변경 이후 제품에도 적용될 수 있음을 증명하는 동등성 평가를 실시한다. 개발 중인 제품의 동등성 평가는 제품 개발 단계, 밸리데이션된 분석 방법 확보 여부, 제품 및 공정 지식 수준 등 다양한 요소의 영향을 받는데, 이러한 부분은 제조업체가 해당 공정에 대해 갖고 있는 경험 수준 때문에 제한적일 수 있다.

Where changes are introduced in development before nonclinical studies, the issue of assessing comparability is not generally raised because the manufacturer subsequently conducts nonclinical and clinical studies using the post-change product as part of the development process. During early phases of nonclinical and clinical studies, comparability testing is generally not as extensive as for an approved product. As knowledge and information accumulate, and the analytical tools develop, the comparability exercise should utilise available information and will generally become more comprehensive. Where process changes are introduced in late stages of development and no additional clinical studies are planned to support the marketing authorisation, the comparability exercise should be as comprehensive and thorough as one conducted for an approved product. Some outcomes of the comparability studies on quality attributes can lead to additional nonclinical or clinical studies.

비임상 시험 이전 단계에서 변경이 도입되면, 일반적으로 동등성 평가 문제가 제기되지 않는다. 제조업체가 개발 과정에서 변경 이후 제품을 사용해 비임상 및 임상 시험을

실시하면 되기 때문이다. 비임상 및 임상 초기 단계에서는 승인 받은 제품에 대해 요구되는 정도의 광범위한 동등성 시험은 필요하지 않다. 지식과 정보가 축적되고 분석 도구가 발전됨에 따라, 가용 정보를 활용해 동등성 평가를 실시하고 점차 더 포괄적으로 진행한다. 공정 변경이 개발 후기 단계에 도입되고 판매 허가를 뒷받침하는 추가 임상 시험이 계획되어 있지 않은 경우, 동등성 평가 작업은 승인 받은 제품과 비슷한 수준으로 종합적이고 철저하게 진행해야 한다. 품질 특성 요소의 동등성 평가 결과에 따라, 비임상 또는 임상 시험이 추가로 필요할 수 있다.

In order for a comparability exercise to occur during development, appropriate assessment tools should be used. Analytical procedures used during development might not be validated, but should always be scientifically sound and provide results that are reliable and reproducible. Due to the limitations of the analytical tools in early clinical development, physicochemical and biological tests alone might be considered inadequate to determine comparability, and therefore, bridging nonclinical and/or clinical studies, as appropriate, might be needed.

개발 단계에서 동등성 평가를 하려면, 적절한 평가 도구를 사용해야 한다. 개발 시에 사용하는 분석 방법이 밸리데이션되지 않은 상태일 수 있으나, 과학적으로 타당하고 신뢰성과 재현성을 갖춘 결과가 나와야 한다. 초기 임상 단계에서는 분석 도구의 한계 때문에, 이화학적/생물학적 시험만으로는 동등성을 평가하는데 적절하다고 볼 수 없으며, 그러므로 가교 비임상 및/또는 임상 시험이 필요할 수 있다.

2.5 비임상 및 임상 관련 고려 사항(Nonclinical and Clinical Considerations)

2.5.1 비임상 및 임상 시험 계획 시에 고려해야 할 요소(Factors to be Considered in Planning Nonclinical and Clinical Studies)

Determinations of product comparability can be based solely on quality considerations (see section 2.2) if the manufacturer can provide assurance of comparability through analytical studies as suggested in this document. Additional evidence from nonclinical or clinical studies is considered appropriate when quality data are insufficient to establish comparability. The extent and nature of nonclinical and clinical studies will be determined on a case-by-case basis in consideration of various factors, which include among others:

제조업체가 이 문서에 제시된 분석 시험을 통해 동등성을 보증할 수 있다면, 품질 관련 사항(섹션 2.2 참조)에만 근거하여 제품 동등성을 판단할 수 있다. 하지만 품질

데이터만으로는 동등성 확립에 충분하지 않다면, 비임상 또는 임상 시험을 실시해 추가 증거를 확보하는 방법이 적절할 것이다. 비임상 및 임상 시험의 정도와 성격은 무엇보다도 다음 항목을 포함해 다양한 요소를 고려하여 상황별로 결정한다.

품질 관련 사항(Quality findings)

- Drug product - The type, nature, and extent of differences between the post-change product and the pre-change product with respect to quality attributes including product-related substances, the impurity profile, stability and excipients. For example, new impurities could warrant toxicological studies for qualification;
완제의약품 – 제품 관련 성분, 불순물 프로파일, 안정성, 첨가제를 포함하여, 품질 특성 요소와 관련해 변경 전/후 제품 사이에 나타나는 차이의 유형, 성격, 정도. 예를 들어 새로운 불순물이 발생한다면, 안전성 확인을 위한 독성 시험이 필요할 것이다.
- Results of the evaluation/validation studies on the new process including the results of relevant in-process tests;
관련 공정 시험 결과를 포함하여, 새로운 공정의 평가/밸리데이션 결과.
- Availability, capabilities and limitations of tests used for any comparability studies.
동등성 평가 시험을 위한 시험의 가용성, 능력, 한계.

제품 특성과 지식 수준(The nature and the level of knowledge of the product)

- Product complexity, including heterogeneity and higher order structure - Physicochemical and in vitro biological assays might not be able to detect all differences in structure and/or function;
이질성 및 고차 구조를 포함한 제품의 복잡성 – 이화학적/체외 생물학적 분석으로는 구조 및/또는 기능의 차이를 모두 찾아내지 못할 수 있다.
- Structure-activity relationship and strength of the association of quality attributes with safety and efficacy;

구조-활성 관계 및 품질 특성 요소와 안전성/유효성 사이의 연관 관계 정도.

- Relationship between the therapeutic protein and endogenous proteins and the consequences for immunogenicity;
치료 단백질과 내인성 단백질 사이의 관계와 면역원성 관련 의미.
- Mode(s) of action (unknown vs. known, single vs multiple active sites).
작용 방식(알려지지 않은 vs. 알려진, 단일 vs. 복합 활성 부위).

제품 관련 기존 비임상 및 임상 데이터, 제품 용도, 제품 클래스(Existing nonclinical and clinical data relevant to the product, aspects of product use and product class)

- Therapeutic indications/target patient groups - The impact of possible differences can vary between patient groups, e.g., risk for unintended immunogenicity. It may be appropriate to consider the consequences separately for each indication;
치료 적응증/목표 환자 그룹 - 환자 그룹에 따라 차이의 영향이 다를 수 있다(예, 의도하지 않은 면역원성 리스크). 적응증 각각에 대한 영향을 별도로 고려하는 것이 적절할 수 있다.
- Posology, e.g., dosing regimen, route of administration - The risk of certain possible consequences of a difference, such as immunogenicity, could be higher with chronic administration as compared to short term administration; subcutaneous administration might induce immunogenicity more often than intravenous administration;
약량학(예, 용법/용량, 투여 경로) - 단기 투여에 비하여 만성 투여 시에 차이에 따른 영향과 리스크(예, 면역원성)가 더 클 수 있다. 정맥 투여보다 피하 투여가 면역원성을 더 유도할 수 있다.
- The therapeutic window/dose-response curve - The impact of a certain change could be different for products that have a wide therapeutic window as compared to those with a more narrow window. The safety or efficacy of products with a steep or a bellshaped dose-response curve can be affected by minor changes in pharmacokinetics or receptor-binding;

치료 용량 범위/용량-반응 곡선 – 치료 용량 범위가 좁은 의약품과 비교할 때, 치료 용량 범위가 넓은 제품인 경우에 변경에 따른 영향이 다를 수 있다. 용량-반응 곡선이 가파르거나 종 모양을 보이는 제품의 안전성이나 유효성은 PK 또는 수용체-결합의 경미한 변경에 의해서도 영향을 받을 수 있다.

- Previous experience, e.g., immunogenicity, safety - The experience with the original product or with other products in the same class can be relevant, especially with regard to rare adverse effects, e.g., knowledge about the consequences of immunogenicity;
과거 경험(예, 면역원성, 안전성) – 오리지널 제품 또는 동일 클래스에 속하는 다른 제품의 경험도 특히 희귀한 이상 영향과 관련하여 관련성이 있을 수 있다(예, 면역원성의 영향에 대한 지식).
- PK/PD relation, distribution, clearance.
PK/PD 관계, 분포, 제거.

2.5.2 시험 유형(Type of Studies)

The nonclinical and clinical studies referred to in this document might include, depending on the situation, PK studies, PD studies, PK/PD studies, clinical efficacy studies, specific safety studies, immunogenicity studies and pharmacovigilance studies. The purpose of these studies is to enable comparison of pre- and post-change product. Where appropriate, these studies should be direct comparative studies.

이 문서에서 말하는 비임상 및 임상 시험에는 상황에 따라 PK 시험, PD 시험, PK/PD 시험, 임상 유효성 시험, 특정 안전성 시험, 면역원성 시험, 약물 감시 시험이 포함될 수 있다. 이들 시험의 목적은 변경 전/후 제품을 비교하는 것이다. 적절한 경우에는 직접 비교 시험 방식으로 실시한다.

3. 용어 정의(GLOSSARY)

동등성 가교 시험(Comparability Bridging Study):

A study performed to provide nonclinical or clinical data that allows extrapolation of the existing data from the drug product produced by the current process to the drug product

from the changed process.

현행 공정으로 생산된 의약품의 기존 데이터를 변경 공정에서 생산된 의약품에 외삽할 수 있는 비임상 또는 임상 데이터를 확보하기 위해 실시하는 시험.

동등성(Comparable):

A conclusion that products have highly similar quality attributes before and after manufacturing process changes and that no adverse impact on the safety or efficacy, including immunogenicity, of the drug product occurred. This conclusion can be based on an analysis of product quality attributes. In some cases, nonclinical or clinical data might contribute to the conclusion.

제조 공정 변경 전/후 제품이 매우 유사한 품질 특성을 가지며, 면역원성을 포함하여 의약품의 안전성이나 유효성에 부정적인 영향이 발생하지 않았다는 결론. 제품 품질 특성 요소의 분석에 근거하여 이와 같은 결론을 내릴 수 있다. 때로는 비임상 또는 임상 데이터가 필요할 수 있다.

동등성 평가(Comparability Exercise):

The activities, including study design, conduct of studies, and evaluation of data, that are designed to investigate whether the products are comparable.

제품의 동등성을 조사하기 위한 활동(시험 디자인, 시험 실시, 데이터 평가 포함).

품질 특성 요소(Quality Attribute):

A molecular or product characteristic that is selected for its ability to help indicate the quality of the product. Collectively, the quality attributes define identity, purity, potency and stability of the product, and safety with respect to adventitious agents. Specifications measure a selected subset of the quality attributes.

제품의 품질을 보여주는데 도움이 되는 능력을 근거로 선정된 분자적 특성 또는 제품 특성. 품질 특성 요소는 집합적으로 제품의 확인, 순도, 역가, 안정성, 그리고 외래성 인자와 관련된 안전성을 규정한다. 규격은 품질 특성 요소 가운데 일부를 선정하여 정한 것이다.

4. 참고 문헌(REFERENCES)

Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin (Q5A).

Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products (Q5B).

Stability Testing of Biotechnological/Biological Products (Q5C).

Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products (Q5D).

Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (Q6B).

Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (Q7A).

Validation of Analytical Procedures (Q2A).

Validation of Analytical Procedures: Methodology (Q2B).

Common Technical Document (M4Q).

Stability Testing of New Drug Substances and Products (Q1A) (Second Revision).

Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals (S6).

Statistical Principles for Clinical Trials (E9).

Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (E10).