

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

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

생명 공학 제품의 품질: 생명 공학/생물학적 제품의
안정성 시험
(Quality of Biotechnological Products: Stability Testing
of Biotechnological/Biological Products)
Q5C

Current *Step 4* version
dated 30 November 1995

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.

Q5C
Document History

First Codification	History	Date	New Codification November 2005
Q5C	Approval by the Steering Committee under Step 2 and release for public consultation	29 March 1995	Q5C

Current Step 4 version

Q5C	Approval by the Steering Committee under Step 4 and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies.	30 November 1995	Q5C
-----	---	------------------	-----

**QUALITY OF BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS:
STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS**

*Annex to the Tripartite ICH Guideline for the Stability Testing of New Drug Substances and
Products*

ICH Harmonised Tripartite Guideline

Having reached *Step 4* of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting on 30 November 1995, this guideline is recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH.

1. 서론(PREAMBLE)

The guidance stated in the ICH harmonised tripartite guideline "Stability Testing of New Drug Substances and Products" (27 October 1993) applies in general to biotechnological/biological products. However, biotechnological/biological products do have distinguishing characteristics to which consideration should be given in any well-defined testing program designed to confirm their stability during the intended storage period. For such products, in which the active components are typically proteins and/or polypeptides, maintenance of molecular conformation and, hence of biological activity, is dependent on noncovalent as well as covalent forces. The products are particularly sensitive to environmental factors such as temperature changes, oxidation, light, ionic content, and shear. In order to ensure maintenance of biological activity and to avoid degradation, stringent conditions for their storage are usually necessary.

ICH 가이드라인 "새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험"(1993년 10월 27일)이 일반적으로 생명 공학/생물학적 제품에도 적용된다. 하지만 생명 공학/생물학적 제품은 뚜렷한 특성을 갖고 있으며, 예정 보관 기간 동안 안정성을 확인하기 위한 시험 프로그램을 설계할 때는 이와 같은 특성을 고려해야 한다. 활성 성분이 일반적으로 단백질 및/또는 폴리펩타이드인 이러한 제품의 분자 형태 유지와 생물학적 활성 유지는 공유 결합과 비공유 결합의 강도에 달렸다. 제품은 특히 온도 변화, 산화, 빛, 이온 함량, 전단 등 환경 요소에 민감하다. 생물학적 활성을 유지하고 분해를 피하기 위하여, 엄격한 보관 조건이 필수적이다.

The evaluation of stability may necessitate complex analytical methodologies. Assays for

biological activity, where applicable, should be part of the pivotal stability studies. Appropriate physicochemical, biochemical and immunochemical methods for the analysis of the molecular entity and the quantitative detection of degradation products should also be part of the stability program whenever purity and molecular characteristics of the product permit use of these methodologies.

안정성 평가를 위해서는 복잡한 분석 방법이 필요할 수 있다. 해당되는 경우에는 중추 안정성 시험 시에 생물학적 활성을 분석한다. 제품의 분자 특성과 순도를 감안하여 적용 가능하다고 판단되면, 분자 구조물의 분석과 분해 산물의 정량적 검출에 적절한 이화학적, 생화학적, 면역화학적 방법도 안정성 프로그램에 포함시킨다.

With the above concerns in mind, the applicant should develop the proper supporting stability data for a biotechnological/biological product and consider many external conditions which can affect the product's potency, purity and quality. Primary data to support a requested storage period for either drug substance or drug product should be based on long-term, real-time, real-condition stability studies. Thus, the development of a proper long-term stability program becomes critical to the successful development of a commercial product. The purpose of this document is to give guidance to applicants regarding the type of stability studies that should be provided in support of marketing applications. It is understood that during the review and evaluation process, continuing updates of initial stability data may occur.

신청업체는 상기 사항을 고려하여 생명 공학/생물학적 제품의 근거 안정성 데이터를 적절하게 확보하고, 제품의 역가, 순도, 품질에 영향을 줄 수 있는 많은 외적 조건을 고려해야 한다. 원료의약품이나 완제의약품의 보관 기간을 뒷받침하는 주요 데이터를, 장기 실시간 실제 조건 안정성 시험을 통해 확보한다. 그러므로 적절한 장기 안정성 프로그램은 성공적인 제품 개발에 매우 중요하다. 이 문서의 목적은 판매 허가 신청 문서를 뒷받침하기 위해 제공해야 할 안정성 시험의 종류에 관한 가이드라인을 제공하는데 있다. 심사와 평가 과정에서 초기 안정성 데이터를 지속적으로 업데이트할 수도 있다.

2. 적용 범위(SCOPE OF THE ANNEX)

The guidance stated in this annex applies to well-characterised proteins and polypeptides, their derivatives and products of which they are components, and which are isolated from tissues, body fluids, cell cultures, or produced using rDNA technology. Thus, the document covers the generation and submission of stability data for products such as cytokines

(interferons, interleukins, colony-stimulating factors, tumour necrosis factors), erythropoietins, plasminogen activators, blood plasma factors, growth hormones and growth factors, insulins, monoclonal antibodies, and vaccines consisting of well-characterised proteins or polypeptides. In addition, the guidance outlined in the following sections may apply to other types of products, such as conventional vaccines, after consultation with the appropriate regulatory authorities. The document does not cover antibiotics, allergenic extracts, heparins, vitamins, whole blood, or cellular blood components.

이 부록의 가이드라인은 특성 평가가 충분하게 완료된 단백질과 폴리펩타이드, 그의 유도체, 그리고 이들을 성분으로 함유하는 제품과 rDNA 기술로 생산되거나 조직, 체액, 세포 배양액에서 분리한 것에 적용한다. 그러므로 이 문서는 사이토카인(인터페론, 인터루킨, CSF, TNF), EPO, PA, 혈장 인자, 성장 호르몬 및 성장 인자, 인슐린, 단일 클론 항체, 특성 평가가 충분하게 완료된 단백질 또는 폴리펩타이드로 구성된 백신 같은 제품의 안정성 데이터 생산과 제출을 대상으로 한다. 이외에도 아래에 기술된 사항을, 해당 규제 기관과 협의한 다음에 전통적인 백신 같은 다른 유형의 제품에도 적용할 수 있다. 항생제, 알레르겐 추출물, 헤파린, 비타민, 전혈, 세포성 혈액 성분은 이 문서의 대상이 아니다.

3. 용어 정의(TERMINOLOGY)

For the basic terms used in this annex the reader is referred to the "Glossary" in the ICH harmonised tripartite guideline "Stability Testing of New Drug Substances and Products" (27 October 1993). However, since manufacturers of biotechnological/biological products sometimes use traditional terminology, traditional terms are specified in parentheses to assist the reader. A supplemental glossary is also included that explains certain terms used in the production of biotechnological/biological products.

이 부록에 사용된 기본 용어의 의미는 ICH 가이드라인 "새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험"(1993년 10월 27일)의 "용어 정의"를 참조한다. 하지만 생명 공학/생물학적 제품 제조업체가 전통적인 용어를 사용하기도 하므로, 전통적인 용어를 괄호로 표기했다. 또한 생명 공학/생물학적 제품 생산과 관련된 일부 용어의 의미를 정리했다.

4. 배치 선정(SELECTION OF BATCHES)

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

Where bulk material is to be stored after manufacture but prior to formulation and final

manufacturing, stability data should be provided on at least 3 batches for which manufacture and storage are representative of the manufacturing scale of production. A minimum of 6 months stability data at the time of submission should be submitted in cases where storage periods greater than 6 months are requested. For drug substances with storage periods of less than 6 months, the minimum amount of stability data in the initial submission should be determined on a case-by-case basis. Data from pilot-plant scale batches of drug substance produced at a reduced scale of fermentation and purification may be provided at the time the dossier is submitted to the regulatory agencies with a commitment to place the first 3 manufacturing scale batches into the long-term stability program after approval.

별크를 제조하고 나서 조제 및 최종 제조에 사용할 때까지 보관한다면, 제조 및 보관 조건이 실제 제조 스케일을 대표하는 최소 3개 배치의 안정성 데이터를 제출해야 한다. 6개월 이상의 보관 기간을 신청하는 경우에는, 신청 시점에 최소 6개월의 안정성 데이터를 제출한다. 보관 기간이 6개월 미만인 원료의약품인 경우, 최초 제출 문서에 포함시킬 안정성 데이터의 최소 수준을 상황별로 결정한다. 최초 3개 제조 스케일 배치를 승인 이후에 장기 안정성 프로그램에 따라 시험하겠다는 이행 약속과 함께 허가 문서를 규제 기관에 제출하는 경우, 축소 스케일의 발효 및 정제 조건에서 생산한 파일럿 플랜트 스케일의 원료의약품 배치에 대한 데이터를 제공할 수 있다.

The quality of the batches of drug substance placed into the stability program should be representative of the quality of the material used in preclinical and clinical studies and of the quality of the material to be made at manufacturing scale. In addition, the drug substance (bulk material) made at pilot-plant scale should be produced by a process and stored under conditions representative of that used for the manufacturing scale. The drug substance entered into the stability program should be stored in containers which properly represent the actual holding containers used during manufacture. Containers of reduced size may be acceptable for drug substance stability testing provided that they are constructed of the same material and use the same type of container/closure system that is intended to be used during manufacture.

안정성 프로그램에 포함시킬 원료의약품 배치의 품질은, 전임상 및 임상 시험에 사용된 제품의 품질과, 제조 스케일에서 만든 제품의 품질을 대표해야 한다. 이외에도 파일럿 플랜트 스케일의 원료의약품(별크)은 제조 스케일 공정을 대표하는 공정과 조건에서 생산하고 보관해야 한다. 안정성 프로그램에 투입하는 원료의약품은, 제조에 사용하는 실제 보관 용기를 적절하게 대표하는 용기에 담아 보관한다. 작은 크기의 용기를 원료의약품

안정성 시험에 사용할 수 있으나, 제조에 사용할 용기/마개 시스템과 동일한 유형과 동일한 재질로 만든 것이어야 한다.

4.2. 중간 제품(Intermediates)

During manufacture of biotechnological/biological products, the quality and control of certain intermediates may be critical to the production of the final product. In general, the manufacturer should identify intermediates and generate in-house data and process limits that assure their stability within the bounds of the developed process. While the use of pilot-plant scale data is permissible, the manufacturer should establish the suitability of such data using the manufacturing scale process.

생명 공학/생물학적 제품 제조 과정에서 일부 중간 제품의 품질 및 관리가 최종 제품의 생산에 매우 중요할 수 있다. 일반적으로 중간 제품을 파악하고, 개발된 공정 범위 안에서 중간 제품의 안정성을 보증하는 자체 데이터를 확보하고 공정 기준을 설정해야 한다. 파일럿 플랜트 스케일 데이터의 활용도 가능하지만, 제조 스케일 공정에서 이와 같은 데이터의 적합성을 확립한다.

4.3. 완제의약품(최종 용기 제품)(Drug Product (Final Container Product))

Stability information should be provided on at least 3 batches of final container product representative of that which will be used at manufacturing scale. Where possible, batches of final container product included in stability testing should be derived from different batches of bulk material. A minimum of 6 months data at the time of submission should be submitted in cases where storage periods greater than 6 months are requested. For drug products with storage periods of less than 6 months, the minimum amount of stability data in the initial submission should be determined on a case-by-case basis. Product expiration dating will be based upon the actual data submitted in support of the application. Since dating is based upon the real-time/real-temperature data submitted for review, continuing updates of initial stability data should occur during the review and evaluation process. The quality of the final container product placed on stability studies should be representative of the quality of the material used in the preclinical and clinical studies. Data from pilot-plant scale batches of drug product may be provided at the time the dossier is submitted to the regulatory agencies with a commitment to place the first 3 manufacturing scale batches into the long term stability program after approval. Where pilot-plant scale batches were

submitted to establish the dating for a product and, in the event that product produced at manufacturing scale does not meet those long-term stability specifications throughout the dating period or is not representative of the material used in preclinical and clinical studies, the applicant should notify the appropriate regulatory authorities to determine a suitable course of action.

제조 스케일에서 사용되는 것을 대표하는 최종 용기에 포장된 최소 3개 배치의 제품에 대한 안정성 정보를 제출해야 한다. 안정성 시험에 포함된 최종 용기 제품 배치는, 가능하면 서로 다른 벌크 배치로 만든 것이어야 한다. 6개월 이상의 보관 기간을 신청하는 경우에는, 신청 시점에 최소 6개월의 안정성 데이터를 제출한다. 보관 기간이 6개월 미만인 완제의약품인 경우, 최초 제출 문서에 포함시킬 안정성 데이터의 최소 수준을 상황별로 결정한다. 제품 유효 기간은 신청 문서를 뒷받침하기 위해 제출하는 실제 데이터에 근거해야 한다. 심사를 위해 제출된 실시간/실제 온도 데이터를 근거로 유효 기간을 설정하므로, 심사와 평가 과정에서 최초 안정성 데이터를 지속적으로 업데이트한다. 안정성 시험에 투입하는 최종 용기 제품의 품질은 전임상 및 임상 시험에 사용된 제품의 품질을 대표해야 한다. 최초 3개 제조 스케일 배치를 승인 이후에 장기 안정성 프로그램에 따라 시험하겠다는 이행 약속과 함께 허가 문서를 규제 기관에 제출하는 경우, 파일럿 플랜트 스케일 의약품 배치의 데이터를 제출할 수 있다. 파일럿 플랜트 스케일 배치를 제품 유효기간 확립을 위해 제출하고, 제조 스케일로 생산된 제품이 유효 기간 동안 장기 안정성 규격에 부합하지 못하거나 전임상 및 임상 시험에 사용된 제품을 대표하지 못하는 경우에는, 해당 규제 기관에 보고하여 적합한 조치를 결정해야 한다.

4.4. 검체 선정(Sample Selection)

Where one product is distributed in batches differing in fill volume (e.g., 1 millilitre (ml), 2 ml, or 10 ml), unitage (e.g., 10 units, 20 units, or 50 units), or mass (e.g., 1 milligram (mg), 2 mg, or 5 mg) samples to be entered into the stability program may be selected on the basis of a matrix system and/or by bracketing.

한 제품이 여러 충전량(예, 1 mL, 2 mL, 10 mL), 단위(예, 10단위, 20단위, 50단위), 또는 질량(예, 1 mg, 2 mg, 5 mg)의 배치로 판매되는 경우, 매트릭스 시스템 및/또는 브라켓 방법으로 안정성 프로그램에 포함시킬 검체를 선정할 수 있다.

Matrixing, i.e., the statistical design of a stability study in which different fractions of samples are tested at different sampling points, should only be applied when appropriate documentation is provided that confirms that the stability of the samples tested represents

the stability of all samples. The differences in the samples for the same drug product should be identified as, for example, covering different batches, different strengths, different sizes of the same closure and possibly, in some cases, different container/closure systems. Matrixing should not be applied to samples with differences that may affect stability, such as different strengths and different containers/closures, where it cannot be confirmed that the products respond similarly under storage conditions.

매트릭스 방법은 서로 다른 검체 부분을 서로 다른 시점에 시험하는 통계적인 안정성 시험 디자인으로, 시험 대상 검체의 안정성이 모든 검체의 안정성을 대표함을 보여주는 적절한 문서가 있을 때만 적용한다. 예를 들어 다른 배치, 다른 함량, 동일 마개의 다른 크기, 그리고 때로는 다른 용기/마개 시스템 등 동일한 의약품의 검체 차이를 파악한다. 제품이 보관 조건에서 유사하게 반응함을 확인할 수 없는 경우, 안정성에 영향을 줄 수 있는 차이(예, 함량 차이, 용기/마개 차이)를 지닌 검체에 매트릭스 방법을 적용해서는 안 된다.

Where the same strength and exact container/closure system is used for 3 or more fill contents, the manufacturer may elect to place only the smallest and largest container size into the stability program, i.e., bracketing. The design of a protocol that incorporates bracketing assumes that the stability of the intermediate condition samples are represented by those at the extremes. In certain cases, data may be needed to demonstrate that all samples are properly represented by data collected for the extremes.

동일 함량 및 정확한 용기/마개 시스템을 3개 이상의 충전 함량에 적용한다면, 가장 작은 용기 크기와 가장 큰 용기 크기를 안정성 프로그램에 투입하는 방법을 선택할 수 있다(브라켓). 브라켓 방식의 프로토콜 디자인은, 극단 조건의 검체 안정성이 중간 조건 검체의 안정성을 대표한다는 가정을 바탕으로 한다. 극단 조건의 데이터가 모든 검체를 적절하게 대표함을 증명하는 데이터가 필요할 수 있다.

5. 안정성 지시성 프로파일(STABILITY-INDICATING PROFILE)

On the whole, there is no single stability-indicating assay or parameter that profiles the stability characteristics of a biotechnological/biological product. Consequently, the manufacturer should propose a stability-indicating profile that provides assurance that changes in the identity, purity and potency of the product will be detected.

생명공학/생물학적 제품의 안정성 특성을 보여주는 하나의 안정성 지시성 분석 항목이나 파라미터는 없다. 그러므로 제품 확인, 순도, 역가의 변화를 감지할 수 있음을 보증하는 안정성 지시성 프로파일을 제조업체가 제시해야 한다.

At the time of submission, applicants should have validated the methods that comprise the stability-indicating profile and the data should be available for review. The determination of which tests should be included will be product-specific. The items emphasised in the following subsections are not intended to be all-inclusive, but represent product characteristics that should typically be documented to adequately demonstrate product stability.

문서 제출 당시에 신청업체는 안정성 지시성 프로파일을 포함하는 시험 방법을 밸리데이션했어야 하며, 관련 데이터의 검토가 가능해야 한다. 포함시켜야 할 시험 항목을 제품별로 결정한다. 아래에서 강조하여 설명하는 항목이 전부는 아니며, 이들 항목은 일반적으로 제품 안정성을 적절하게 증명하기 위하여 문서화를 해야 하는 제품 특성을 대표하는 것이다.

5.1. 프로토콜(Protocol)

The dossier accompanying the application for marketing authorisation should include a detailed protocol for the assessment of the stability of both drug substance and drug product in support of the proposed storage conditions and expiration dating periods. The protocol should include all necessary information which demonstrates the stability of the biotechnological/biological product throughout the proposed expiration dating period including, for example, well-defined specifications and test intervals. The statistical methods that should be used are described in the tripartite guideline on stability.

판매 허가 신청 문서와 함께 제출하는 문서에, 예정 보관 조건과 유효 기간을 뒷받침하기 위해 원료의약품과 완제의약품의 안정성을 평가하기 위한 구체적인 프로토콜을 포함시켜야 한다. 예정 유효 기간 전체에 걸쳐 생명 공학/생물학적 제품의 안정성을 증명하는 모든 필수 정보(예, 충분히 규정된 규격 및 시험 주기)가 프로토콜에 포함되어야 한다. 이때 적용할 통계적인 방법이 안정성 가이드라인에 기술되어 있다.

5.2. 역가(Potency)

When the intended use of a product is linked to a definable and measurable biological activity, testing for potency should be part of the stability studies. For the purpose of stability testing of the products described in this guideline, potency is the specific ability or capacity of a product to achieve its intended effect. It is based on the measurement of some

attribute of the product and is determined by a suitable quantitative method. In general, potencies of biotechnological/biological products tested by different laboratories can be compared in a meaningful way only if expressed in relation to that of an appropriate reference material. For that purpose, a reference material calibrated directly or indirectly against the corresponding national or international reference material should be included in the assay.

제품의 예정 용도가 규정/측정 가능한 생물학적 활성과 연계되어 있다면, 안정성 시험 시에 역가 시험을 실시한다. 이 가이드라인에 기술된 제품의 안정성 시험에서, 역가는 예정 효과를 달성할 수 있는 제품의 특이적 능력 또는 성능을 의미한다. 제품의 특성을 측정하고 적합한 정량적 방법으로 분석하여 역가를 평가한다. 일반적으로 적절한 참조 물질의 역가에 대비하여 나타내는 경우에만, 서로 다른 시험실에서 시험한 생명 공학/생물학적 제품의 역가를 유의미하게 비교할 수 있다. 이를 위하여 국가 또는 국제 표준 물질에 대비하여 직접적으로 또는 간접적으로 교정한 참조 물질을 역가 시험에 사용한다.

Potency studies should be performed at appropriate intervals as defined in the stability protocol and the results should be reported in units of biological activity calibrated, whenever possible, against nationally or internationally recognised standard. Where no national or international reference standards exist, the assay results may be reported in in-house derived units using a characterised reference material.

안정성 프로토콜에 규정된 적절한 주기로 역가 시험을 실시하고, 시험 결과를 가능하면 국가 또는 국제적으로 인정되는 표준품에 대비하여 교정한 생물학적 활성 단위로 보고한다. 국가 또는 국제 참조 표준품이 없다면, 특성 평가가 완료된 참조 물질을 이용해 자체적으로 정한 단위로 분석 결과를 보고할 수 있다.

In some biotechnological/biological products, potency is dependent upon the conjugation of the active ingredient(s) to a second moiety or binding to an adjuvant. Dissociation of the active ingredient(s) from the carrier used in conjugates or adjuvants should be examined in real-time/real-temperature studies (including conditions encountered during shipment). The assessment of the stability of such products may be difficult since, in some cases, in vitro tests for biological activity and physicochemical characterisation are impractical or provide inaccurate results. Appropriate strategies (e.g., testing the product prior to conjugation/binding, assessing the release of the active compound from the second moiety, in vivo assays) or the use of an appropriate surrogate test should be considered to overcome the inadequacies of in vitro testing.

일부 생명 공학/생물학적 제품의 역가는 활성 성분과 이차 부분의 접합이나 면역 보조제의 결합에 의존한다. 접합 또는 보조 성분으로 사용되는 캐리어와 활성 성분의 분리 여부도 실시간/실제 온도 시험(운송 시에 발생할 수 있는 조건 포함) 시에 조사한다. 생물학적 활성의 체외 시험과 이화학적 특성 평가가 실제로 가능하지 않거나 결과가 부정확한 경우도 있으므로, 제품의 안정성 평가가 어려울 수 있다. 체외 시험의 부적절성을 극복하기 위하여, 적절한 전략(예, 접합/결합 이전에 제품 시험, 이차 부분에서 활성 화합물의 방출 평가, 체내 분석)이나 적절한 대체 시험 방법을 검토한다.

5.3. 순도 및 분자적 특성 평가(Purity and Molecular Characterisation)

For the purpose of stability testing of the products described in this guideline, purity is a relative term. Due to the effect of glycosylation, deamidation, or other heterogeneities, the absolute purity of a biotechnological/biological product is extremely difficult to determine. Thus, the purity of a biotechnological/biological product should be typically assessed by more than one method and the purity value derived is method-dependent. For the purpose of stability testing, tests for purity should focus on methods for determination of degradation products.

이 가이드라인에 기술된 제품의 안정성 시험에서 순도는 상대적인 개념이다. 당화, 탈아미드화, 또는 기타 이질성의 영향 때문에, 생명 공학/생물학적 제품의 절대 순도를 평가하기 매우 어렵다. 그러므로 생명 공학/생물학적 제품의 순도를 하나 이상의 방법으로 평가해야 하며, 이에 따른 순도값은 평가 방법에 따라 다르다. 안정성 시험에서 순도 시험은 분해 산물 분석 방법에 중점을 두어야 한다.

The degree of purity, as well as individual and total amounts of degradation products of the biotechnological/biological product entered into the stability studies, should be reported and documented whenever possible. Limits of acceptable degradation should be derived from the analytical profiles of batches of the drug substance and drug product used in the preclinical and clinical studies.

가능하면 안정성 시험에 투입된 생명 공학/생물학적 제품의 분해 산물 총량과 개별 분해 산물의 양, 그리고 순도를 보고하고 문서화한다. 전임상 및 임상 시험에 사용된 원료의약품과 완제의약품 배치의 분석 프로파일을 바탕으로 허용 분해 기준을 도출한다.

The use of relevant physicochemical, biochemical and immunochemical analytical methodologies should permit a comprehensive characterisation of the drug substance

and/or drug product (e.g., molecular size, charge, hydrophobicity) and the accurate detection of degradation changes that may result from deamidation, oxidation, sulfoxidation, aggregation or fragmentation during storage. As examples, methods that may contribute to this include electrophoresis (SDS-PAGE, immunoelectrophoresis, Western blot, isoelectrofocusing), high-resolution chromatography (e.g., reversed-phase chromatography, gel filtration, ion exchange, affinity chromatography), and peptide mapping.

관련 이화학적, 생화학적, 면역화학적 분석 방법으로, 원료의약품 및/또는 완제의약품의 포괄적인 특성 평가(예, 분자 크기, 전하, 소수성)와 보관 중의 탈아미드화, 산화, 설폭시화, 응집 또는 절편화로 인해 발생할 수 있는 분해 산물 변화의 정확한 검출이 가능해야 한다. 전기영동(SDS-PAGE, 면역전기영동, 웨스턴블롯, IEF), 고분해능 크로마토그래피(예, 역상 크로마토그래피, 겔 여과, 이온 교환, 친화성 크로마토그래피), 펩타이드 매핑 등을 예로 들 수 있다.

Wherever significant qualitative or quantitative changes indicative of degradation product formation are detected during long-term, accelerated and/or stress stability studies, consideration should be given to potential hazards and to the need for characterisation and quantification of degradation products within the long-term stability program. Acceptable limits should be proposed and justified, taking into account the levels observed in material used in preclinical and clinical studies.

장기, 가속, 및/또는 가속 안정성 시험 중에 분해 산물의 형성을 의미하는 중요한 정량적 또는 정성적 변화가 감지되면, 장기 안정성 프로그램에서 분해 산물 특성 평가 및 정량 평가의 필요성과 잠재 위해 요소를 검토해야 한다. 전임상 및 임상 시험에 사용된 제품에서 관찰된 수준을 고려하여, 허용 한도 기준을 제시하고 타당성을 증명한다.

For substances that cannot be properly characterised or products for which an exact analysis of the purity cannot be determined through routine analytical methods, the applicant should propose and justify alternative testing procedures.

일반적인 분석 방법으로 순도를 정확히 분석할 수 없는 제품이나 특성을 적절하게 평가할 수 없는 성분인 경우, 신청업체는 대체 시험 방법을 제시하고 타당성을 증명해야 한다.

5.4. 기타 제품 특성(Other Product Characteristics)

The following product characteristics, though not specifically relating to biotechnological/biological products, should be monitored and reported for the drug

product in its final container:

다음과 같은 제품 특성은 생명 공학/생물학적 제품에 특이적인 것은 아니지만, 최종 용기 상태의 완제의약품에 대하여 모니터링하고 결과를 보고해야 한다.

Visual appearance of the product (colour and opacity for solutions/suspensions; colour, texture and dissolution time for powders), visible particulates in solutions or after the reconstitution of powders or lyophilised cakes, pH, and moisture level of powders and lyophilised products.

제품 성상(용액/현탁액의 색상 및 혼탁도, 분말의 색상, 질감, 용해 시간), 용액의 불용성 이물 또는 분말이나 동결 건조 케이크의 용해 이후 불용성 이물, pH, 분말 및 동결 건조 제품의 함습도.

Sterility testing or alternatives (e.g., container/closure integrity testing) should be performed at a minimum initially and at the end of the proposed shelf-life.

무균 시험 또는 대체 시험(예, 용기/마개 완전성 시험)을 최소한 초기 시점과 예정 유효 기간 말기에 실시한다.

Additives (e.g., stabilisers, preservatives) or excipients may degrade during the dating period of the drug product. If there is any indication during preliminary stability studies that reaction or degradation of such materials adversely affect the quality of the drug product, these items may need to be monitored during the stability program.

완제의약품 유효 기간 동안 첨가제(예, 안정제, 보존제) 또는 부원료가 분해될 수 있다. 예비 안정성 시험 시에 상기 원료의 반응 또는 분해가 완제의약품 품질에 부정적인 영향을 주는 것으로 나타나면, 이 항목도 안정성 시험 시에 모니터링할 필요가 있다.

The container/closure has the potential to adversely affect the product and should be carefully evaluated (see below).

용기/마개는 제품에 부정적인 영향을 줄 가능성이 있으므로 신중하게 평가해야 한다(아래 참조).

6. 보관 조건(STORAGE CONDITIONS)

6.1. 온도(Temperature)

Since most finished biotechnological/biological products need precisely defined storage temperatures, the storage conditions for the real-time/real-temperature stability studies may be confined to the proposed storage temperature.

대부분의 최종 생명 공학/생물학적 제품은 보관 온도를 정밀하게 규정할 필요가 있으므로, 예정 보관 온도에 국한하여 실시간/실제 온도 안정성 시험의 보관 조건을 설정할 수 있다.

6.2. 습도(Humidity)

Biotechnological/biological products are generally distributed in containers protecting them against humidity. Therefore, where it can be demonstrated that the proposed containers (and conditions of storage) afford sufficient protection against high and low humidity, stability tests at different relative humidities can usually be omitted. Where humidity-protecting containers are not used, appropriate stability data should be provided.

생명 공학/생물학적 제품은 일반적으로 습기로부터 제품을 보호하는 용기에 충전하여 출하된다. 그러므로 예정 용기(및 보관 조건)가 고습도 및 저습도로부터 제품을 충분히 보호한다는 것이 증명되면, 다양한 상대 습도에서 실시하는 안정성 시험을 일반적으로 생략할 수 있다. 습기 보호 용기를 사용하지 않으면, 적절한 안정성 데이터를 제공해야 한다.

6.3. 가속 및 가혹 조건(Accelerated and Stress Conditions)

As previously noted, the expiration dating should be based on real-time/real-temperature data. However, it is strongly suggested that studies be conducted on the drug substance and drug product under accelerated and stress conditions. Studies under accelerated conditions may provide useful support data for establishing the expiration date, provide product stability information for future product development (e.g., preliminary assessment of proposed manufacturing changes such as change in formulation, scale-up), assist in validation of analytical methods for the stability program, or generate information which may help elucidate the degradation profile of the drug substance or drug product. Studies under stress conditions may be useful in determining whether accidental exposures to conditions other than those proposed (e.g., during transportation) are deleterious to the product and also for evaluating which specific test parameters may be the best indicators of product stability. Studies of the exposure of the drug substance or drug product to extreme conditions may help to reveal patterns of degradation; if so, such changes should be

monitored under proposed storage conditions. While the tripartite guideline on stability describes the conditions of the accelerated and stress study, the applicant should note that those conditions may not be appropriate for biotechnological/biological products. Conditions should be carefully selected on a case-by-case basis.

앞서 설명한 바와 같이, 유효기간은 실시간/실제 온도 데이터에 근거하여 설정해야 한다. 하지만 가속 및 가혹 조건에서도 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험을 실시할 필요가 있다. 가속 조건 시험은 유효기간 설정에 도움이 되는 근거 데이터를 제공하고, 미래의 제품 개발에 필요한 제품 안정성 정보를 제공하며(예, 제제 변경, 스케일업 등 예정 제조 변경의 예비 평가), 안정성 프로그램을 위한 분석 방법의 밸리데이션에 도움이 되고, 또는 원료의약품이나 완제의약품의 분해 산물 프로파일을 파악하는데 도움이 되는 정보를 확보하는데 유용할 수 있다. 가혹 안정성 시험은 예정 조건 이외의 다른 조건에 우발적으로 노출(예, 운송 중)되면 제품이 부정적인 영향을 받는지 파악하고, 제품 안정성의 지표로 가장 좋은 시험 파라미터가 어떤 것인지 평가하는데 유용할 수 있다. 원료의약품 또는 완제의약품을 극단 조건에 노출시키는 시험은, 분해 패턴을 파악하는데 도움이 될 수 있다. 실제로 분해가 발생한다면, 예정 보관 조건에서 그와 같은 변화를 모니터링해야 한다. 안정성 가이드라인에 가속 및 가혹 시험 조건이 기술되어 있지만, 이들 조건이 생명 공학/생물학적 제품에 적절하지 않을 수 있다. 경우별로 조건을 신중하게 선정한다.

6.4. 빛(Light)

Applicants should consult the appropriate regulatory authorities on a case-by-case basis to determine guidance for testing.

신청업체는 경우별로 해당 규제 기관과 협의하여 시험 가이드라인을 정해야 한다.

6.5. 용기/마개(Container/Closure)

Changes in the quality of the product may occur due to the interactions between the formulated biotechnological/biological product and container/closure. Where the lack of interactions cannot be excluded in liquid products (other than sealed ampoules), stability studies should include samples maintained in the inverted or horizontal position (i.e., in contact with the closure), as well as in the upright position, to determine the effects of the closure on product quality. Data should be supplied for all different container/closure combinations that will be marketed.

생명 공학/생물학적 제품과 용기/마개 사이의 상호 작용 때문에 제품 품질 변화가 발생할

수 있다. 액체 제품(밀봉 앰플 이외)에서 상호 작용 결여를 배제할 수 없다면, 뒤집거나 수평 상태(마개와 접촉한 상태), 그리고 똑바로 세운 상태로 검체를 유지하며 안정성 시험을 실시해, 마개가 제품 품질에 미치는 영향을 파악한다. 판매 예정인 모든 용기/마개 조합에 대한 데이터를 제공해야 한다.

In addition to the standard data necessary for a conventional single-use vial, the applicant should demonstrate that the closure used with a multiple-dose vial is capable of withstanding the conditions of repeated insertions and withdrawals so that the product retains its full potency, purity, and quality for the maximum period specified in the instructions-for-use on containers, packages, and/or package inserts. Such labelling should be in accordance with relevant national/regional requirements.

전통적인 일회용 바이알에 대한 표준 데이터 이외에도, 신청업체는 다회 투여 용량 바이알에 사용되는 마개가 반복적인 삽입/인출 조건을 견딜 수 있으며, 그에 따라 제품이 용기, 포장 및/또는 포장 인서트의 사용 방법에 지정된 최대 기간 동안 역가, 순도, 품질이 완전하게 유지됨을 증명해야 한다. 그와 같은 표시 사항은 관련 국가/지역 기준에 부합해야 한다.

6.6. 동결 건조 제품의 용해 이후 안정성(Stability after Reconstitution of Freeze-Dried Product)

The stability of freeze-dried products after their reconstitution should be demonstrated for the conditions and the maximum storage period specified on containers, packages, and/or package inserts. Such labelling should be in accordance with relevant national/regional requirements.

동결 건조 제품의 용해 이후 안정성을 용기, 포장 및/또는 포장 인서트에 지정된 최대 보관 기간과 조건에서 증명해야 한다. 그와 같은 표시 사항은 관련 국가/지역 기준에 부합해야 한다.

7. 시험 주기(TESTING FREQUENCY)

The shelf-lives of biotechnological/biological products may vary from days to several years. Thus, it is difficult to draft uniform guidelines regarding the stability study duration and testing frequency that would be applicable to all types of biotechnological/biological products. With only a few exceptions, however, the shelf-lives for existing products and

potential future products will be within the range of 0.5 to 5 years. Therefore, the guidance is based upon expected shelf-lives in that range. This takes into account the fact that degradation of biotechnological/biological products may not be governed by the same factors during different intervals of a long storage period.

생명 공학/생물학적 제품의 유효기간은 며칠에서 몇 년까지 다양하다. 그러므로 모든 종류의 생명 공학/생물학적 제품에 적용할 수 있는 통일된 안정성 시험 기간 및 시험 주기 관련 가이드라인을 제시하기 어렵다. 하지만 일부 예외가 있으나, 기존 제품과 미래 제품의 유효기간은 대부분 0.5~5년이다. 그러므로 이 범위의 예상 유효 기간에 근거하여 가이드라인을 제시한다. 생명 공학/생물학적 제품의 분해는 장기 보관 기간의 여러 시기에 동일한 요소의 영향을 받지 않음을 감안하여 정리했다.

When shelf-lives of 1 year or less are proposed, the real-time stability studies should be conducted monthly for the first 3 months and at 3 month intervals thereafter.

1년 이하의 유효 기간을 제시할 때는, 첫 3개월 동안은 매월, 그리고 그 이후부터는 3개월 주기로 실시간 안정성 시험을 실시한다.

For products with proposed shelf-lives of greater than 1 year, the studies should be conducted every 3 months during the first year of storage, every 6 months during the second year, and annually thereafter.

1년을 초과하여 유효 기간을 제시할 때는, 첫 1년 동안은 3개월마다, 두 번째 연도에는 6개월마다, 그리고 그 이후부터는 연 1회 주기로 시험한다.

While the testing intervals listed above may be appropriate in the pre-approval or pre-licence stage, reduced testing may be appropriate after approval or licensure where data are available that demonstrate adequate stability. Where data exist that indicate the stability of a product is not compromised, the applicant is encouraged to submit a protocol which supports elimination of specific test intervals (e.g., 9 month testing) for post-approval/post-licensure, long-term studies.

상기 시험 주기는 승인 이전 또는 허가 이전 단계에 적절할 수 있지만, 적절한 안정성을 증명하는 데이터가 확보된 승인 또는 허가 이후 단계에서는 단축 시험도 가능하다. 제품 안정성이 훼손되지 않는다는 데이터가 존재하면, 신청업체는 승인/허가 이후 장기 시험 시에 특정 시험 주기(예, 9개월 시험)를 생략한 프로토콜을 제출할 수 있다.

8. 규격(SPECIFICATIONS)

Although biotechnological/biological products may be subject to significant losses of activity, physicochemical changes, or degradation during storage, international and national regulations have provided little guidance with respect to distinct release and end of shelf-life specifications. Recommendations for maximum acceptable losses of activity, limits for physicochemical changes, or degradation during the proposed shelf-life have not been developed for individual types or groups of biotechnological/biological products but are considered on a case-by-case basis. Each product should retain its specifications within established limits for safety, purity, and potency throughout its proposed shelf-life. These specifications and limits should be derived from all available information using the appropriate statistical methods. The use of different specifications for release and expiration should be supported by sufficient data to demonstrate that clinical performance is not affected as discussed in the tripartite guideline on stability.

생명 공학/생물학적 제품 보관 시에 상당한 활성 상실, 이화학적 변화 또는 분해가 나타날 수 있지만, 출하 승인 규격과 유효 기간 종료 시점 규격과 관련하여 가이드라인을 제시한 국가 및 국제 규정은 거의 없다. 생명 공학/생물학적 제품 유형 또는 그룹별로 예정 유효 기간 동안 최대 허용 활성 상실, 이화학적 변화의 한계 또는 분해에 대한 권고 사항이 개발되지 않은 상태이므로, 이러한 부분을 상황별로 검토한다. 각 제품은 예정 유효 기간 동안 안전성, 순도, 역가 기준을 충족해야 한다. 규격과 기준은 적절한 통계 방법을 이용하여 모든 가용 정보를 바탕으로 도출한다. 안정성 가이드라인에서 설명하고 있는 바와 같이, 임상 성능이 영향을 받지 않음을 증명하는 충분한 데이터를 구비하여, 출하 승인 규격과 유효 기간 규격을 다르게 설정해 운영하는 방식의 타당성을 뒷받침한다.

9. 표시 사항(LABELLING)

For most biotechnological/biological drug substances and drug products, precisely defined storage temperatures are recommended. Specific recommendations should be stated, particularly for drug substances and drug products that cannot tolerate freezing. These conditions, and where appropriate, recommendations for protection against light and/or humidity, should appear on containers, packages, and/or package inserts. Such labelling should be in accordance with relevant national/regional requirements.

대다수 생명 공학/생물학적 원료의약품과 완제의약품에 대하여, 보관 온도를 정밀하게 규정한다. 특히 동결해서는 안 되는 원료의약품과 완제의약품인 경우에, 구체적인 권고 사항을 명시한다. 이러한 조건과 적절한 경우에는 차광 및/또는 습도 조건을 용기, 포장

및/또는 포장 인서트에 표기한다. 상기 표시 사항은 관련 국가/지역 기준에 부합해야 한다.

10. 용어 정의(GLOSSARY)

접합 제품(Conjugated Product)

A conjugated product is made up of an active ingredient (for example, peptide, carbohydrate) bound covalently or noncovalently to a carrier (for example, protein, peptide, inorganic mineral) with the objective of improving the efficacy or stability of the product.

제품 안정성 또는 유효성 증진을 목적으로, 활성 성분(예, 펩타이드, 탄수화물)을 공유 결합 또는 비공유 결합으로 캐리어(예, 단백질, 펩타이드, 무기물)에 결합시켜 접합 제품을 만든다.

분해 산물(Degradation Product)

A molecule resulting from a change in the drug substance (bulk material) brought about over time. For the purpose of stability testing of the products described in this guideline, such changes could occur as a result of processing or storage (e.g., by deamidation, oxidation, aggregation, proteolysis). For biotechnological/biological products some degradation products may be active.

시간 경과에 따른 원료의약품(벌크)의 변화로 발생하는 분자. 이 가이드라인에 기술된 제품의 안정성 시험과 관련하여, 상기 변화는 공정 또는 보관의 결과로 발생할 수 있다(예, 탈아미드화, 산화, 응집, 단백질 분해). 생명 공학/생물학적 제품인 경우에 일부 분해 산물은 활성을 띠기도 한다.

불순물(Impurity)

Any component of the drug substance (bulk material) or drug product (final container product) which is not the chemical entity defined as the drug substance, an excipient, or other additives to the drug product.

원료의약품, 첨가제, 또는 의약품 제조에 투입되는 기타 화학 물질이 아니면서, 원료의약품(벌크) 또는 완제의약품(최종 용기 제품)에 존재하는 성분.

중간 제품(Intermediate)

For biotechnological/biological products, a material produced during a manufacturing process which is not the drug substance or the drug product but whose manufacture is critical to the successful production of the drug substance or the drug product. Generally, an intermediate will be quantifiable and specifications will be established to determine the

successful completion of the manufacturing step prior to continuation of the manufacturing process. This includes material which may undergo further molecular modification or be held for an extended period of time prior to further processing.

생명 공학/생물학적 제품인 경우에, 원료의약품 또는 완제의약품은 아니지만 원료의약품 또는 완제의약품의 성공적인 생산에 매우 중요하며 제조 과정에서 생산되는 물품을 의미한다. 일반적으로 중간 제품은 정량 평가가 가능하며, 제조 공정의 계속에 앞서 제조 단계의 성공적인 완료 여부를 판단하기 위해 규격을 설정한다. 여기에는 추가적인 분자적 변형을 거치거나 추가 가공에 앞서 장기간 보관되는 물품이 포함된다.

제조 스케일 생산(Manufacturing Scale Production)

Manufacture at the scale typically encountered in a facility intended for product production for marketing.

판매용 제품 생산 시설에서 일반적인 스케일로 제조.

파일럿 플랜트 스케일(Pilot-Plant Scale)

The production of the drug substance or drug product by a procedure fully representative of and simulating that to be applied at manufacturing scale. The methods of cell expansion, harvest, and product purification should be identical except for the scale of production.

제조 스케일에서 적용되는 것을 충분히 대표하고 시뮬레이션한 절차에 따라 원료의약품 또는 완제의약품 생산. 생산 스케일만 제외하고, 세포 증식, 수확, 제품 정제 방법이 동일해야 한다.