



2016년 7월 21일

EMA/CHMP/BWP/532517/2008

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

단일 클론 항체와 관련 제품의 개발, 생산, 특성 평가, 규격 설정에 관한 가이드라인(Guideline on development, production, characterisation and specification for monoclonal antibodies and related products)

3R's technical update	January 2016
Agreed by Biologics Working Party	January 2016
Adopted by CHMP	July 2016
Date for coming into effect	September 2016

* This is a technical update to reflect current best practice with regard to implementation of 3Rs approaches and it is not intended as a full revision of this guideline (only sections 1, 5.3 and 6.3 are affected). In addition, minor changes have been introduced to reflect the new Agency templates, for example addition of an Executive Summary. All these changes are considered to be minor and uncontroversial and consequently a consultation phase was considered to be unnecessary.

3R 방식의 구축과 관련된 현 "베스트 프랙티스"를 반영한 기술적 업데이트이며, 이 가이드라인을 전면 개정하기 위한 것이 아니다(섹션 1, 5.3, 6.3 부분만 해당). 또한 EMA의 새로운 템플레이트를 반영하여 경미하게 변경된 부분도 있다(예, 요약 추가). 이 모든 변경은 경미하고 논란이 될 것은 없다고 생각되며, 그러므로 협의 단계를 거칠 필요가 없다고 판단했다.

This guideline replaces the guideline on "Production and quality control of monoclonal antibodies" (3AB4A).

이 가이드라인은 "단일 클론 항체 생산 및 품질 관리" 가이드라인(3AB4A)을 대체한다.

This guideline replaces the quality requirements for monoclonal antibodies set forth in the guideline on “Radiopharmaceuticals based on monoclonal antibodies” (3AQ21A).

이 가이드라인은 "단일 클론 항체를 기반으로 한 방사성의약품" 가이드라인(3AQ21A)에 규정된 단일 클론 항체에 대한 품질 기준을 대체한다.

This guideline replaces “Guideline on development, production, characterisation and specification for monoclonal antibodies and related products” (EMA/CHMP/BWP/157653/2007).

이 가이드라인은 "단일 클론 항체와 관련 제품의 개발, 생산, 특성 평가, 규격 설정에 관한 가이드라인"(EMA/CHMP/BWP/157653/2007)을 대체한다.

Keywords	<i>Monoclonal antibody, recombinant proteins, quality, characterisation, specification, hybridoma</i>
-----------------	---

단일 클론 항체와 관련 제품의 개발, 생산, 특성 평가, 규격 설정에 관한 가이드라인(Guideline on development, production, characterisation and specification for monoclonal antibodies and related products)

목차

요약(Executive summary)

1. 서론(배경)(Introduction (background))
2. 적용 범위(Scope)
3. 법적 근거(Legal basis)
4. 단일 클론 항체의 개발(Development of the monoclonal antibody)
5. 단일 클론 항체의 생산(Production of monoclonal antibodies)
 - 5.1. 공통(General considerations)
 - 5.2. 플랫폼 제조(Platform manufacturing)
 - 5.3. 바이러스 안전성 및 TSE(Viral safety and Transmissible Spongiform Encephalopathy)
6. 단일 클론 항체의 특성 평가(Characterisation of monoclonal antibodies)
 - 6.1. 이화학적 특성 평가(Physicochemical characterisation)
 - 6.2. 면역학적 특성(Immunological properties)
 - 6.3. 생물학적 활성(Biological activity)
 - 6.4. 순도, 불순물, 오염물질(Purity, impurity and contaminants)
 - 6.5. 함량(Quantity)
7. 규격(Specifications)
 - 7.1. 확인(Identity)
 - 7.2. 순도와 불순물(Purity and impurities)
 - 7.3. 역가(Potency)
 - 7.4. 함량(Quantity)
 - 7.5. 공통 시험(General tests)
8. 단일 클론 항체 관련 제품(Monoclonal antibody-related products)

참고 문헌(References)

부록 - 단일 클론 항체의 교차 반응성에 대한 면역조직화학적 조사 또는 세포화학적 조사에 사용하는 권장 사람 조직 리스트(Annex - suggested list of human tissues to be used for immunohistochemical or cytochemical investigations of cross reactivity of monoclonal antibodies)

요약(Executive summary)

This guideline addresses quality aspects of monoclonal antibodies for human use in the context of a marketing authorisation application. Guidance is provided in relation to development, production, characterisation and control for this class of products.

판매 허가 신청과 관련하여 사람 투여용 단일 클론 항체의 품질 부분을 이 가이드라인에서 설명한다. 이러한 제품의 개발, 생산, 특성 평가, 관리와 관련된 가이드라인을 제시한다.

The concept of platform manufacturing is presented in the guideline to support the use, where appropriate and justified, of data derived from relevant experience.

적절하고 타당성이 있는 경우에 관련 경험에서 확보한 데이터의 활용을 뒷받침하기 위하여, 플랫폼 제조 개념을 설명한다.

The guideline explains the importance of characterisation and control of relevant glycosylation structures and biological activity.

관련 글리코실화 구조와 생물학적 활성의 특성 평가/관리가 중요함을 설명한다.

This guideline does not include requirements regarding the use of specific analytical methods in order to allow flexibility in the selection of methods and take into account future technology evolutions. However, references to relevant European Pharmacopoeia monographs are present.

미래 기술의 발전을 고려하고 분석 방법을 유연하게 선정할 수 있도록 하기 위해, 특정 분석 방법의 사용에 대한 기준을 제시하지 않는다. 하지만 관련 유럽약전 모노그래프 정보를 표시했다.

1. 서론(배경)(Introduction (background))

This guideline lays down quality requirements for monoclonal antibodies.

이 가이드라인에서 단일 클론 항체의 품질 기준을 제시한다.

Monoclonal antibodies are immunoglobulins (Ig) with a defined specificity derived from a monoclonal cell line. Their biological activities are characterised by a specific binding characteristic to a ligand (commonly known as antigen), and may be dependent on immune effector function such as antibody-dependent cellular

cytotoxicity (ADCC) and complement-dependent cytotoxicity (CDC).

단일 클론 항체는 단일 클론 세포주에서 유래하며 지정 특이성을 갖춘 면역글로불린(Ig)이다. 특정 리간드(일반적으로 항원으로 알려진 물질)에 대한 특이적 결합 특성을 토대로 단일 클론 항체의 생물학적 활성을 평가하며, ADCC와 CDC 같은 면역 효과 기능에 의해 단일 클론 항체의 생물학적 활성이 결정될 수 있다.

Monoclonal antibodies may be generated by recombinant DNA (rDNA) technology, hybridoma technology, B lymphocyte immortalisation or other technologies (e.g. display technology, genetically engineered animals).

재조합 DNA(rDNA) 기술, 하이브리도마 기술, B 림프구 불멸화 등 다양한 기술(예, 디스플레이 기술, 유전자 조작 동물)로 단일 클론 항체를 생산할 수 있다.

This guideline covers principles and general requirements for development, production, characterisation and specifications for monoclonal antibodies to be used as, or in the production of, human medicinal products.

사람 의약품의 생산에 사용되거나 사람 의약품으로 사용되는 단일 클론 항체의 개발, 생산, 특성 평가, 규격 설정에 관한 원칙과 일반 기준을 정리한다.

In accordance with the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes and Directive 2010/63/EU on protection of animals used for scientific purposes, the 3R principles (replacement, reduction and refinement) should be applied to production and control testing of medicinal products.

"실험 및 기타 과학적 목적으로 사용되는 척추 동물의 보호에 관한 유럽 협정"과 과학적 목적으로 사용되는 동물의 보호에 관한 디렉티브 2010/63/EU에 따라, 의약품 생산 및 품질 관리 시험에 3R 원칙(대체, 감소, 개선)을 적용해야 한다.

2. 적용 범위(Scope)

This guideline addresses quality issues for the marketing authorisation of monoclonal antibodies derived from a monoclonal cell line, and intended for therapeutic and prophylactic use (including ex vivo application), and in vivo diagnostic use.

단일 클론 세포주에서 유래하며 치료 및 예방 용도(생체외 용도 포함)와 체내 진단 용도를 목적으로 하는 단일 클론 항체의 판매 허가를 위한 품질 문제를 이 문서에서 설명한다.

The principles described in this document apply to monoclonal antibodies used as reagents, as well as monoclonal antibody-related products, such as fragments, conjugates, and fusion proteins. However, their applicability will be determined on a case-by-case basis, based on their specific properties, and may be addressed in specific annexes.

이 문서에 기술된 원칙을 시약으로 사용되는 단일 클론 항체는 물론이고, 단일 클론 항체 관련 제품(예, 절편, 접합체, 융합 단백질)에 적용한다. 하지만 적용 여부는 각각의 특성을 고려하여 상황별로 판단하며, 적용 대상을 보다 구체적인 부록 문서로 다룰 수 있다.

Polyclonal antibodies (fractionated or recombinant) are outside the scope of this guideline, although its principles should be applied where appropriate.

다클론 항체(분획 또는 재조합)는 이 가이드라인의 적용 대상이 아니지만, 이 문서의 원칙을 적절하게 적용할 수 있다.

The scope of this guideline does not include:

다음과 같은 단일 클론 항체는 이 가이드라인 문서의 적용 대상이 아니다.

- Monoclonal antibodies to be used for diagnostic purposes in vitro;
체외 진단 목적으로 사용하는 단일 클론 항체.
- Monoclonal antibodies used in clinical trials. However, the principles described in this document should be taken into account in the production and control of monoclonal antibodies in clinical trials, and their applicability will be determined on a case-by-case basis.

임상 시험에 사용되는 단일 클론 항체. 하지만 임상 시험에 사용되는 단일 클론 항체의 생산과 관리 시에 이 문서에 기술된 원칙을 고려해야 하며, 적용 여부는 상황별로 판단한다.

3. 법적 근거(Legal basis)

This guideline should be read in conjunction with the introduction and general principles and Part 2 of Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended.

이 가이드라인은 디렉티브 2001/83/EC 부록 I의 서론과 일반 원칙, 파트 2와 연계하여 읽어야 한다.

This guideline replaces the guideline on "Production and quality control of monoclonal antibodies" (3AB4a).

이 가이드라인은 "단일 클론 항체의 생산과 품질 관리" 가이드라인(3AB4a)을 대체한다.

This guideline replaces the quality requirements for monoclonal antibodies set forth in the guideline on "Radiopharmaceuticals based on monoclonal antibodies" (3AQ21A).

이 가이드라인은 "단일 클론 항체 기반 방사성 의약품" 가이드라인(3AQ21A)에 기술된 단일 클론 항체 관련 품질 기준을 대체한다.

This guideline replaces "Guideline on development, production, characterisation and specification for monoclonal antibodies and related products" (EMA/CHMP/BWP/157653/2007).

이 가이드라인은 "단일 클론 항체 및 관련 제품의 개발, 생산, 특성 평가, 규격 설정에 관한 가이드라인"(EMA/CHMP/BWP/157653/2007)을 대체한다.

This guideline should be read in conjunction with all other relevant guidelines, especially those pertinent to the production and quality control of rDNA products. Furthermore, reference is made to the Ph. Eur. monograph on "Monoclonal antibodies for human use" (2031).

다른 관련 가이드라인, 특히 rDNA 제품의 생산 및 품질 관리와 관련된 가이드라인과 연계하여 이 가이드라인 문서를 읽어야 한다. 또한 "사람용 단일 클론 항체"에 관한 유럽약전 모노그래프(2031)를 참조한다.

4. 단일 클론 항체의 개발(Development of the monoclonal antibody)

The structure of the monoclonal antibody should be justified with respect to its mechanism of action, biological activity and stability. This justification should at least include discussion on the suitability of the product's immunochemical properties (e.g. affinity, cross-reactivity, isotype, allotype) and the importance and integrity of effector function. Furthermore, the risk of inducing antibody responses in patients should be carefully considered, especially when the product does not have a high homology with human immunoglobulin, or when potentially immunogenic epitopes are identified in the structure, as it may result in clinical

adverse reactions and/or modify the therapeutic potential.

작용 메커니즘, 생물학적 활성, 안정성 측면에서 단일 클론 항체의 구조가 타당함을 증명한다. 이때 면역화학적 특성(예, 친화성, 교차 반응성, 동형, 동종이형)의 적합성과 효과 기능의 중요성과 완전성을 포함하여 타당성을 증명한다. 또한 환자에서 항체 반응을 유도할 리스크도 신중하게 고려해야 하는데, 제품이 사람 면역글로불린과 높은 상동성을 갖지 않거나 제품 구조에서 면역원성 에피토프가 확인된 경우에 특히 그렇다. 그에 따라 임상적 이상 반응이 발생하거나 치료 특성이 변할 수 있기 때문이다.

The cell substrate to be used for the production of the monoclonal antibodies should be a stable and continuous monoclonal cell line that has been developed by means of recombinant DNA and/or other suitable technologies. The rationale for selecting the cell substrate should be discussed with regards to its capability to produce the desired product quality, compared to other relevant approaches.

단일 클론 항체 생산에 사용되는 세포 기질은 안정적이고 연속적인 단일 클론 세포주이고, 재조합 DNA 기술이나 기타 적합한 기술로 개발된 것이어야 한다. 다른 관련 방법과 비교하여 바람직한 제품 품질의 생산 능력을 중심으로, 세포 기질의 선정 근거를 설명한다.

When the cell substrate is obtained by recombinant DNA technology, a description of the expression system used for the production of antibodies should be in accordance with relevant guidelines, especially "Production and Quality Control of medicinal products derived by recombinant DNA technology"(3AB1A), and the relevant ICH guidelines Q5A (viral safety), Q5B (expression constructs) and Q5D (cell substrates).

재조합 DNA 기술로 세포 기질을 확보한 경우, 관련 가이드라인, 특히 "재조합 DNA 기술로 만든 의약품의 생산과 품질 관리"(3AB1A)와 ICH 가이드라인 Q5A(바이러스 안전성), Q5B(발현 구조물), Q5D(세포 기질)에 따라 항체 생산에 사용된 발현 시스템을 기술한다.

When one or more specific procedures are performed during development, prior to the isolation of the monoclonal cell line, such as cell fusion, viral transformation, gene library of phage display screening, application of in silico, in vitro or in vivo technologies, these procedures do not need to be described in great detail. However, sufficient information on these procedures should be provided to allow assessment of the identity and purity of the monoclonal cell line, when relevant to the safety and efficacy of the product (e.g. amino acid or post-translational modifications to

modulate immunogenicity or effector functions, and information regarding adventitious agents and potential contaminants).

세포 융합, 바이러스 형질 전환, 파지 디스플레이 스크리닝 유전자 라이브러리, 인실리코, 체내, 체외 기술 적용 등 단일 클론 세포주 분리에 앞서 하나 이상의 특정 방법을 개발에 사용한 경우, 그 방법을 자세히 기술할 필요는 없다. 하지만 제품의 안전성 및 유효성과 관련이 있는 경우, 단일 클론 세포주의 확인 및 순도 평가를 위하여 이 방법에 대한 정보를 충분히 제공해야 한다(예, 면역원성이나 효과 기능을 조절하기 위한 아미노산 또는 번역후 변형, 외래성 인자와 오염 물질 관련 정보).

The immortalisation of a human or non-human B-lymphocyte through cell fusion or transformation may be necessary to obtain a stable and continuous monoclonal cell line to be used for antibody production. The choice of using this approach should be cautiously considered and appropriately justified with regards to safety and efficacy. 항체 생산에 사용할 안정적이고 연속적인 단일 클론 세포주를 확보하기 위해, 세포 융합이나 변형을 통해 사람 또는 비사람 B 림프구의 불멸화가 필요할 수 있다. 이러한 방식을 선택할 필요가 있는지 신중하게 검토하고, 안전성과 유효성 측면에서 타당성을 적절하게 증명한다.

The use of human B-lymphocytes as parental cell lines raises specific concerns with respect to the transmission of infectious agents, including the agent causing variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD), as well as other human pathogens. The use of human lymphocytes transformed with Epstein-Barr virus (EBV) raises further concerns due to the presence of infectious EBV.

모 세포주로 사람 B 림프구를 사용하는 경우에는, vCJD를 유발하는 인자와 기타 사람 병원체를 포함해 감염성 인자의 전파와 관련된 문제가 발생할 수 있다. EBV로 형질 변환된 사람 림프구를 사용하는 경우에는 감염성 EBV의 존재로 인한 문제도 고려해야 한다.

Hybridoma cell lines obtained through the fusion of human or non-human B-lymphocytes with myeloma cells may be used as cell substrates. The origin and characteristics of the parental cell should be documented, including information on the health history of the donors, the fusion partner used and the materials of human or animal origin to which it has been exposed (e.g. feeder cells and myeloma cells).

사람 또는 비사람 B 림프구와 골수종 세포의 융합으로 확보된 하이브리도마 세포주를 세포 기질로 사용할 수 있다. 기증자의 건강 이력, 사용한 융합 파트너, 노출 시켰던 사람 또는

동물 유래 물질(예, 지지 세포와 골수종 세포)에 관한 정보를 포함해, 모세포의 유래와 특성을 문서화한다.

5. 단일 클론 항체의 생산(Production of monoclonal antibodies)

5.1. 공통(General considerations)

The manufacturing process should be appropriately described and validated. Validation studies should at least include i) the demonstration that the process is capable of producing product of consistent quality, in line with an appropriately defined control strategy, ii) an evaluation of the process capability (e.g. elimination of process-related impurities, viruses), and iii) the demonstration that each operational unit performs appropriately (e.g. validation of purification column, aseptic filling).

제조 공정을 적절하게 기술하고 밸리데이션한다. 밸리데이션 시험을 통해 최소한 i) 적절하게 규정한 관리 전략에 따라 일관된 품질의 제품을 생산할 수 있는 공정임을 증명하고, ii) 공정 능력을 평가하며(예, 공정 관련 불순물, 바이러스의 제거), iii) 각 단위 작업의 적절한 성능을 증명(예, 정제 칼럼, 무균 충전 밸리데이션)한다.

Attention should be focused on the setting of in-process controls (including product quality attributes and process parameters), as well as the drug substance and drug product specifications. These controls should be capable of monitoring relevant quality attributes, such as product-related substances and impurities (e.g. disulfide bond integrity or mismatch, deamidation, oxidation, truncation, aggregates) or process-related impurities (e.g. host cell protein, DNA, protein A, bovine serum and culture media residues), as well as relevant process parameters (e.g. column loads, pH, temperature).

IPC(제품 품질 특성 요소와 공정 파라미터 포함)와 원료의약품 및 완제의약품 규격 설정에 주의를 기울인다. 제품 관련 성분과 불순물(예, 이황화 결합 완전성 또는 미스매치, 탈아미드화, 산화, 절단, 응집)이나 공정 관련 불순물(예, 숙주 세포 단백질, DNA, 단백질 A, 소혈청, 배양 배지 잔류물) 등 관련 품질 특성 요소와 공정 파라미터(예, 칼럼 로드, pH, 온도)를 모니터링할 수 있어야 한다.

When protein A is used in the purification process, the source of the protein A (e.g. *S. aureus*, recombinant) and its preparation method (e.g. purified using human

IgG) should be appropriately documented. Where human IgG has been used in the preparation, it should be demonstrated that the quality of human IgG is suitable for its intended use, especially with regards to viral safety.

정제 공정에 단백질을 사용하는 경우, 단백질 A의 출처(예, *S. aureus*, 재조합)와 제조 방법(예, 사람 IgG를 이용해 정제)을 적절하게 문서화한다. 사람 IgG를 제조에 사용한다면, 사람 IgG의 품질이 특히 바이러스 안전성과 관련하여 용도에 적합함을 증명한다.

5.2. 플랫폼 제조(Platform manufacturing)

The development of processes used for the production of monoclonal antibodies very much depends on the manufacturer's knowledge of the product and manufacturing process.

단일 클론 항체 생산 공정 개발에는 제조업체의 제품 및 제조 공정 지식이 매우 중요하다.

Some manufacturers have gained considerable experience in the production of monoclonal antibodies, and have developed a production strategy based on similar manufacturing processes (i.e. using a pre-defined host cell, cell culture and purification process). This approach is often referred to as "platform manufacturing". 단일 클론 항체 생산 경험을 축적하고 유사한 제조 공정에 근거하여 생산 전략(사전에 규정한 숙주 세포, 세포 배양 및 정제 공정 이용)을 개발한 제조업체도 있다. 이와 같은 방식을 "플랫폼 제조"라 부른다.

As for any medicinal product, the manufacturing process of a product that has been developed using a platform manufacturing approach should be appropriately validated at the time of marketing authorisation application. Validation studies should include data derived from the final manufacturing process and site(s) used to produce the product to be commercialised. Nevertheless, when appropriately justified and documented, data derived from other relevant experience may be used to support or reduce the data derived from the final commercial process to be submitted.

다른 의약품과 마찬가지로, 플랫폼 제조 방식으로 개발된 제품의 제조 공정이 판매 허가 신청 시점에 적절하게 밸리데이션되어 있어야 한다. 상업화 대상 제품을 생산하는 제조소와 최종 제조 공정을 밸리데이션하여 데이터를 확보한다. 그럼에도 불구하고, 적절하게 타당성을 증명하고 문서화한 경우에는, 다른 관련 경험에서 확보한 데이터를 활용해, 신청 대상 최종 상업적 공정에서 확보되는 데이터를 뒷받침하거나 축소할 수 있다.

Considering that quality attributes are specific for a given product and its manufacturing process, the suitability of analytical methods, and more generally the control strategy, should be specifically demonstrated for the product and process being registered. As a consequence, the suitability of the control strategy, demonstrated to be suitable for the analysis of other product(s) derived from the same platform manufacturing approach, should be carefully re-considered, as it may not be adapted to the product and process being submitted. For instance, process-related impurities, such as host cell proteins (HCP), are highly dependent on the process, and the controls applied for a given product and process may not be suitable for other products using the same platform manufacturing (e.g. different cell substrates derived from a common parenteral cell line, similar culture and purification conditions).

품질 특성 요소가 특정 제품과 제품 제조 공정에 특이적인 것임을 고려하면, 분석 방법의 적합성, 그리고 보다 일반적으로 관리 전략의 적합성을 등록 대상 제품과 공정에 대하여 구체적으로 증명해야 한다. 그러므로 동일한 플랫폼 제조 방식에서 유래한 다른 제품의 분석에 적합한 것으로 증명된 관리 전략의 적합성을 신중하게 재검토해야 한다. 신청 대상 제품과 공정에 맞게 조정된 상태가 아닐 수 있기 때문이다. 예를 들어 숙주 세포 단백질 같은 공정 관련 불순물은 공정의 영향을 크게 받으며, 특정 제품과 공정에 적용된 관리 방법이 동일한 플랫폼 제조 공정으로 생산되는 다른 제품에는 적합하지 않을 수 있다(예, 공통 모세포주에서 유래한 다른 세포 기질, 유사한 배양 및 정제 조건).

When a change is made to an already authorised process following a platform manufacturing approach, the impact of this change should be specifically evaluated for the concerned product and process. Nevertheless, when appropriately justified and documented, data derived from relevant experience may be used to support or reduce the data derived for the post-changed product and process to be submitted. Furthermore, when several products are derived from a common platform manufacturing process, and modifications (e.g. process optimisation, improvement) are introduced in only one or some of them, the rationale for the harmonisation strategy adopted or for the lack of harmonisation should be discussed.

플랫폼 제조 방식에 따라 이미 허가 받은 공정을 변경하는 경우, 이 변경의 영향을 관련 제품과 공정에 대하여 구체적으로 평가한다. 그럼에도 불구하고 적절하게 타당성을 증명하고 문서화한다면, 변경 이후 제품과 공정에 대해 제출할 데이터를 관련 경험에서 확보한 데이터로 뒷받침하거나 축소할 수 있다. 또한 공통 플랫폼 제조 공정으로 여러

제품을 만들며 이 가운데 하나 또는 일부에만 변형(예, 공정 최적화, 개선)을 도입한다면, 조화 전략의 채택 근거 또는 조화의 결여 근거를 설명한다.

5.3. 바이러스 안전성 및 TSE(Viral safety and Transmissible Spongiform Encephalopathy)

Viral safety aspects of monoclonal antibodies covered by this guideline should comply with ICH Q5A. The scope of this guideline includes monoclonal antibodies derived from hybridoma cell lines or from cells genetically engineered to express a monoclonal antibody. Whenever production of monoclonal antibodies is performed using animals (e.g. engineered animals), ICH Q5A should be followed with particular reference to Appendix 1. Source cells (e.g. host cells) should undergo suitable screening for adventitious agents (i.e. extraneous agents and endogenous agents). The choice of viruses for the tests is dependent on the species and tissue of origin of the production cell and the nature of any other biological raw material used in production.

이 가이드라인의 대상이 되는 단일 클론 항체의 바이러스 안전성 부분은 ICH Q5A에 부합해야 한다. 이 가이드라인의 적용 범위에는 특정 단일 클론 항체를 발현하도록 유전자 조작을 한 세포나 하이브리도마 세포주에서 유래한 단일 클론 항체도 포함된다. 동물을 이용해 단일 클론 항체를 생산하는 경우(예, 유전자 조작 동물), ICH Q5A를 준수해야 하며 특히 부록 1을 참조한다. 유래 세포(예, 숙주 세포)에 대하여 외래성 인자 스크리닝 검사를 적합하게 실시한다(즉, 외인성 인자와 내인성 인자). 생산에 사용되는 다른 생물학적 원료의 특성과 생산 세포의 유래 종 및 조직을 고려하여 시험용 바이러스를 선택한다.

The importance of good studies on the validation of viral reduction is emphasised. The virus-reducing capacity of manufacturing steps should be validated for the submitted product and its manufacturing process according to ICH Q5A. These validation studies are usually performed using intermediates from the specific production process in order to cover potential or unexpected product-specific factors affecting virus reduction. Nevertheless, when appropriately justified and documented, relevant studies (e.g. derived from a platform manufacturing approach) can also be helpful to establish and evaluate virus-reducing process steps, and thus may help to reduce the number of validation studies to be submitted. Such data may be considered supportive, e.g. for investigation of the potential influence of varying process parameters on virus reduction, performance

of columns after multiple production cycles, virus carry-over studies or studies on column sanitisation. In all cases, the manufacturer should justify the relevance of these data for the specific product. A rationale should be provided why prior in-house data can be applied to the new product, e.g. referring to viral reduction data of a particular process step would be possible when the product intermediate at the stage before such a step has comparable biochemical properties and is purified by identical methods. The manufacturer should provide a critical analysis of the manufacturing step for which these supportive in-house data will be applied and on the composition of the respective product intermediate. The analysis should provide confidence in the conclusion that in both cases the established manufacturing step is similar in its capacity to inactivate/remove potential virus contaminants. If the comparison of the step is not entirely convincing, or if the database cannot rule out a product-specific effect on virus reduction capacity, confirmatory runs using product-specific process intermediates are expected.

바이러스 감소 공정의 밸리데이션 실험을 적절하게 실시하는 것이 중요하다. 신청 대상 제품과 제조 공정에 대하여 ICH Q5A에 따라 제조 단계의 바이러스 감소 능력을 밸리데이션한다. 바이러스 감소에 영향을 미치는 잠재적 또는 예상치 못한 제품 특이적 요소를 평가하기 위해, 해당 생산 공정에서 유래한 반제품을 이용하여 밸리데이션 실험을 실시한다. 그럼에도 불구하고 적절하게 타당성을 증명하고 문서화한다면, 관련 실험 자료(예, 플랫폼 제조 방식에서 유래한 자료)도 바이러스 감소 공정 단계를 확립하고 평가하며, 제출할 밸리데이션 실험 횟수를 줄이는데 도움이 될 수 있다. 이와 같은 데이터가 보조적인 것으로 간주될 수 있다(예, 각종 공정 파라미터가 바이러스 감소에 미치는 영향 조사, 여러 생산 사이클 이후 칼럼의 성능, 바이러스 이월 실험, 또는 칼럼 위생 처리 실험). 새로운 제품에 내부 선행 데이터를 적용하는 경우에는 그 근거를 제시해야 한다. 예를 들어 특정 공정 단계 이전의 반제품이 동등한 생화학적 특성을 가지며 동일한 방법으로 정제된다면, 그 공정 단계의 바이러스 감소 데이터를 참고할 수 있을 것이다. 제조업체는 이와 같은 내부 보조 데이터를 적용하는 제조 단계의 분석 자료와 해당 반제품의 구성에 관한 정보를 제공해야 한다. 이때 제조 단계의 바이러스 오염 물질 불활화/제거 능력이 유사하다는 결론을 신뢰할 수 있는 분석 자료를 제공한다. 공정 단계의 비교가 전적으로 신뢰하기 어렵거나 데이터베이스의 자료에 의하면 바이러스 감소 능력에 대한 제품 특이적 영향을 배제할 수 없는 경우, 제품 특이적인 공정 반제품을 이용해 확증 실험을 해야 할 것이다.

Where materials of bovine or other TSE-relevant animal species have been used in development or manufacture, the Note for Guidance on “Minimising the Risk of

Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products" (EMA/410/01) should be consulted.

소 또는 기타 TSE 관련 동물 중 유래 물질을 개발이나 제조에 사용했다면, "사람과 동물 의약품을 통한 동물 해면상 뇌증 인자의 전파 리스크 최소화" 가이드라인(EMA/410/01)을 참조한다.

6. 단일 클론 항체의 특성 평가(Characterisation of monoclonal antibodies)

The monoclonal antibody should be characterised thoroughly. This characterisation should include the determination of physicochemical and immunochemical properties, biological activity, purity, impurities and quantity of the monoclonal antibody, in line with ICH Q6B guideline. At the time of submission, the manufacturer should have established appropriately characterised in-house reference materials which will serve for biological and physicochemical testing of production lots.

단일 클론 항체의 특성 평가를 철저하게 실시한다. 이때 이화학적/면역화학적 특성, 생물학적 활성, 순도, 불순물, 단일 클론 항체의 양을 ICH Q6B 가이드라인에 따라 평가한다. 신청 문서의 제출 시점에 제조업체는 적절하게 특성 평가를 완료한 자체 참조 물질을 확립해야 한다. 이 참조 물질은 생산 로트의 생물학적/이화학적 시험에 사용된다.

6.1. 이화학적 특성 평가(Physicochemical characterisation)

A physicochemical characterisation program will generally include a determination of the class, subclass, light chain composition (kappa and/or lambda chain) and primary structure of the monoclonal antibody.

이화학적 특성 평가 프로그램은 일반적으로 단일 클론 항체의 클래스와 서브클래스 분석, 경쇄 조성(카파 및/또는 람다 체인), 일차 구조 분석으로 구성된다.

The amino acid sequence should be deduced from DNA sequencing and confirmed experimentally by appropriate methods (e.g. peptide mapping, amino acid sequencing, mass spectrometry analysis). The variability of N- and C-terminal amino-acid sequences should be analysed (e.g. C-terminal lysine(s)).

DNA 서열 분석을 통해 아미노산 서열을 추정하고 적절한 방법(예, 펩타이드 매핑, 아미노산 서열 분석, MS 분석)으로 확인한다. N 말단과 C 말단 아미노산 서열의 변동성을 분석한다(예, C 말단 라이신).

Free sulphydryl groups and disulfide bridges should be determined. Disulfide bridge integrity and mismatch should be analysed.

자유 설프히드릴 기와 이황화 가교를 파악한다. 이황화 가교 완전성과 미스매치를 분석한다.

The carbohydrate content (neutral sugars, amino sugars and sialic acids) should be determined. In addition, the structure of the carbohydrate chains, the oligosaccharide pattern (antennary profile), the glycosylation site(s) and occupancy should be analysed.

탄수화물 함량(중성 당, 아미노 당, 시알산)을 분석한다. 이외에도 탄수화물 체인의 구조, 올리고사카라이드 패턴(안테나 프로파일), 글리코실화 부위, 점유율도 분석한다.

Typically, monoclonal antibodies have one N-glycosylation site on each heavy chain located in the Fc region. The light chain is usually not glycosylated. However, additional glycosylation site(s) in the heavy chains may occur, and thus their presence or absence should be confirmed. Glycan structures should be characterised, and particular attention should be paid to their degree of mannosylation, galactosylation, fucosylation and sialylation. The distribution of the main glycan structures present (often G0, G1 and G2) should be determined.

일반적으로 단일 클론 항체는 각 중쇄의 Fc 지역에 1개 N 글리코실화 부위를 갖는다. 경쇄는 일반적으로 글리코실화되지 않는다. 하지만 중쇄에 추가적인 글리코실화 부위가 발생할 수 있으므로, 추가적인 글리코실화 유무를 확인한다. 글리칸 구조를 평가하고, 만노스화, 갈락토오스화, 푸코스화, 시알산화 정도에 특히 주의를 기울인다. 주요 글리칸 구조의 분포(G0, G1, G2)를 파악한다.

Higher-order structure of the monoclonal antibody should be characterised by appropriate physicochemical methodologies.

단일 클론 항체의 고차 구조를 적절한 이화학적 방법으로 평가한다.

6.2. 면역학적 특성(Immunological properties)

The immunological properties of the antibody should be fully characterised. Binding assays of the antibody to purified antigens and defined regions of antigens should be performed, where feasible, to determine affinity, avidity and immunoreactivity (including cross reactivity with other structurally homologous

proteins). Unintentional reactivity/cytotoxicity for human tissues distinct from the intended target should be documented. Crossreactivity with a range of human tissues should be determined using immunohistochemical procedures (see Annex I). Where appropriate, cross reference to non-clinical and/or clinical section(s) may be made.

항체의 면역학적 특성을 충분히 평가한다. 정제 항원과 항원의 지정 지역에 항체가 결합하는 정도를 분석하고, 가능하면 친화성, 결합성, 면역 반응성(다른 구조적 상동 단백질과 교차 반응성 포함)을 평가한다. 예정 표적 부위에서 멀리 떨어진 사람 조직에 대한 의도하지 않은 반응성/세포 독성도 문서화한다. 다양한 사람 조직과의 교차 반응성을 면역조직화학 방법으로 분석한다(부록 I 참조). 적절한 경우에는 비임상 및/또는 임상 섹션의 상호 참조 정보도 표시한다.

The complementary determining regions (CDR) should be identified, unless otherwise justified.

달리 타당성을 증명하지 못하면, CDR을 파악해야 한다.

The epitope and molecule bearing the relevant epitope should be defined. This should include a biochemical identification of these structures (e.g. protein, oligosaccharide, glycoprotein, glycolipid), and relevant characterisation studies (amino acid sequence, carbohydrate structure) to the extent possible.

에피토프와 관련 에피토프를 가진 분자를 규명한다. 이때 이 구조물(예, 단백질, 올리고사카라이드, 당단백, 당지질)의 생화학적 확인 시험과 관련 특성 평가 시험(아미노산 서열, 탄수화물 구조)을 최대한 실시한다.

The ability for complement binding and activation, and/or other effector functions should be evaluated, even if the intended biological activity does not require such functions.

보체 결합 및 활성화 능력과 기타 효과 기능을 평가한다. 예정 생물학적 활성이 이와 같은 기능을 필요로 하지 않더라도 평가를 실시한다.

6.3. 생물학적 활성(Biological activity)

The biological activity (i.e. the specific ability or capacity of a product to achieve a defined biological effect) should be assessed by appropriate in vitro assay(s). Where in vivo assays are necessary, the use of such assays should be thoroughly

justified. The mechanism of action and the importance (or consequences) of the product effector functions with regards to the safety and efficacy of the product should be discussed.

적절한 체외 분석 방법으로 생물학적 활성(제품이 지정 생물학적 효과를 달성할 수 있는 특이적인 능력 또는 역량)을 평가한다. 체내 분석이 필요한 경우에는, 그와 같은 분석의 타당성을 철저하게 증명한다. 제품의 안전성 및 유효성과 관련하여 제품 효과 기능의 중요성(또는 그에 따른 결과)과 작용 메커니즘을 설명한다.

For antibodies where effector function may play a role in the mechanism of action, and/or have an impact on the product safety and efficacy, a detailed analysis of ADCC, cytotoxic properties (e.g. apoptosis), ability for complement binding and activation and other effector functions, including Fc gamma receptor binding activity, and neonatal Fc receptor (FcRn) binding activity should be provided, as appropriate. 효과 기능이 작용 메커니즘에 중요한 역할을 하거나 제품 안전성 및 유효성에 영향을 미칠 수 있는 항체인 경우, ADCC, 세포 독성(예, 세포 사멸), 보체 결합 및 활성화 능력, Fc 감마 수용체 결합 활성을 포함한 기타 효과 기능, 신생 Fc 수용체(FcRn) 결합 활성을 자세히 분석한 자료를 제공해야 한다.

6.4. 순도, 불순물, 오염 물질(Purity, impurity and contaminants)

Monoclonal antibodies commonly display several sources of heterogeneity (e.g. C-terminal lysine processing, N-terminal pyroglutamate, deamidation, oxidation, isomerisation, fragmentation, disulfide bond mismatch, N-linked oligosaccharide, glycation), which lead to a complex purity/impurity profile comprising several molecular entities or variants. This purity/impurity profile should be assessed by a combination of orthogonal methods, and individual and/or collective acceptance criteria should be considered for relevant product-related variants.

단일 클론 항체의 이질성을 유발하는 반응이 몇 가지 있는데(예, C 말단 라이신 처리, N 말단 피로글루타메이트, 탈아미드화, 산화, 이성질체화, 절편화, 이황화 결합 미스매치, N 연결 올리고사카라이드, 당화), 그 때문에 여러 가지 분자나 변이체를 포함해 순도/불순물 프로파일이 복잡해진다. 이 순도/불순물 프로파일을 직교 방법을 조합해 평가하며, 제품 관련 변이체에 대하여 개별 허용 기준이나 전체 허용 기준을 고려해야 한다.

These methods generally include the determination of physicochemical properties such as molecular weight or size, isoform pattern, extinction coefficient,

electrophoretic profiles, chromatographic data and spectroscopic profiles. In addition, suitable methods should be proposed to qualitatively and quantitatively analyse heterogeneity related to charged variants.

이들 방법은 일반적으로 분자량이나 크기, 아이소형 패턴, 흡광계수, 전기 영동 프로파일, 크로마토그래피 데이터, 분광광도 프로파일 등 이화학적 특성 분석 방법으로 구성된다. 또한 전하 변이체와 관련된 이질성을 정량적/정성적으로 분석하는데 적합한 방법도 제시한다.

Multimers and aggregates should also be appropriately characterised using a combination of methods. The formation of aggregates, sub-visible and visible particulates in the drug product is important and should be investigated and closely monitored on batch release and during stability studies. In addition to the pharmacopoeial test for particulate matter, other orthogonal analytical methods may be necessary to determine levels and the nature of particulates.

다량체와 응집물도 여러 가지 방법을 조합하여 적절하게 평가한다. 의약품에 존재하는 응집물, 불용성 이물, 불용성 미립자도 중요하므로, 배치 출하 승인 시험과 안정성 시험 시에 조사하고 모니터링해야 한다. 약전 방법에 따른 미립자 시험 이외에도, 다른 직교 분석 방법으로 미립자의 특성과 수준을 조사할 필요가 있다.

Potential process-related impurities (e.g. HCP, host cell DNA, cell culture residues, downstream processing residues) should be identified, and evaluated qualitatively and/or quantitatively, as appropriate.

잠재 공정 관련 불순물(예, HCP, 숙주 세포 DNA, 세포 배양 잔류물, 다운스트림 공정 잔류물)을 확인하고, 정량적 또는 정성적으로 평가한다.

Contaminants, which include all adventitiously introduced materials not intended to be part of the manufacturing process (e.g. microbial species, endotoxins) should be strictly avoided and/or suitably controlled. Where non-endotoxin pro-inflammatory contaminants, such as peptidoglycan, are suspected, the use of additional testing, such as the monocyte activation test, should be considered.

제조 공정의 한 부분으로 의도하지 않았던 모든 외래성 유입 물질을 포함해(예, 미생물 종, 엔도톡신) 오염 물질을 철저히 피하거나 적합하게 관리해야 한다. 비엔도톡신 염증 유발성 오염 물질(예, 펩티도글리칸)의 존재가 의심된다면, 단핵구 활성화 시험 같은 추가 시험을 고려해야 한다.

6.5. 함량(Quantity)

Quantity should be determined using an appropriate physicochemical and/or immunochemical assay.

적절한 이화학적 및/또는 면역화학적 방법으로 함량을 분석한다.

It should be demonstrated that the quantity values obtained are directly related to those derived using the biological assay. When this correlation exists, it may be appropriate to use measurement of quantity rather than the measurement of biological activity in the product labelling and manufacturing processes, such as filling.

함량 결과값은 생물학적 분석 방법으로 구한 것과 직접적인 관련성이 증명되어야 한다. 이러한 상관관계가 존재한다면, 제품 라벨링 및 제조 공정(예, 충전) 시에 생물학적 활성을 평가하지 않고 함량을 측정하는 방법이 더 적절할 수 있다.

7. 규격(Specifications)

Specifications are one part of a total control strategy designed to ensure product quality and consistency, and when tested, the product should be in compliance with its specification. Specifications should be set and take into account relevant quality attributes identified in characterisation studies. Selection of tests to be included in the specifications is product specific. The rationale used to establish the acceptable range of acceptance criteria should be described. Acceptance criteria should be established and justified taking into account data obtained from lots used in preclinical and/or clinical studies, data from lots used for demonstration of manufacturing consistency, data from stability studies and relevant development data, in accordance with ICH Q6B.

규격은 제품 품질과 일관성을 보증하기 위한 총체적 관리 전략의 한 부분이며, 제품의 시험 시에 규격 기준에 부합해야 한다. 특성 평가 시험에서 파악된 관련 품질 특성 요소를 고려하여 규격을 설정한다. 규격에 포함시킬 시험 항목을 제품 특이적으로 선정한다. 적합한 허용 기준 범위의 설정 근거를 기술한다. 전임상 및/또는 임상 시험에 사용된 로트의 데이터, 제조 일관성 증명에 사용된 로트의 데이터, 안정성 시험 데이터, 관련 개발 데이터를 고려하여 ICH Q6B에 따라 허용 기준을 설정하고 타당성을 증명한다.

7.1. 확인(Identity)

The identity test(s) should be highly specific and should be based on unique aspects of the product's molecular structure and/or other specific properties (e.g. peptide map, anti-idiotypic immunoassay, or other appropriate method). Considering the great similarity of the constant domains of different antibodies, more than one test (physicochemical, biological and/or immunochemical) may be necessary to establish identity, and such test(s) should be able to discriminate other antibodies that may be manufactured in the same facility.

확인 시험은 상당히 특이적이고, 제품 분자 구조의 고유한 부분 및/또는 기타 특이적 특성을 토대로 정한다(예, 펩타이드맵, 항이디오타입 면역분석, 기타 적절한 방법). 서로 다른 항체의 불변 영역이 상당히 유사함을 고려하면, 하나 이상의 확인 시험(이화학적, 생물학적, 면역화학적)이 필요할 수 있으며, 동일 시설에서 제조되는 다른 항체와 구분할 수 있는 시험이어야 한다.

7.2. 순도와 불순물(Purity and impurities)

As noted in the characterisation section, monoclonal antibodies may display a complex purity/impurity profile that should be assessed by a combination of orthogonal methods, and for which individual and/or collective acceptance criteria should be established for relevant product-related variants. For example, separation methods based on charge heterogeneity should be considered to quantitatively and qualitatively monitor charge variants.

특성 평가 항목에서 설명한 바와 같이, 단일 클론 항체가 복잡한 순도/불순물 프로파일을 나타낼 수 있으므로, 여러 가지 직교 방법을 조합해 평가하고 제품 관련 변이체에 대하여 개별 허용 기준이나 전체 허용 기준을 설정해야 한다. 예를 들어 전하 이질성에 근거한 분리 방법으로 전하 변이체를 정량적/정성적으로 모니터링하는 방법을 고려한다.

Chromatographic and/or electrophoretic methods capable of detecting product truncation, dissociation and polymerisation should be included, and quantitative limits should be proposed for these, as appropriate.

제품 절단, 해리, 중합체화를 검출할 수 있는 크로마토그래피 방법이나 전기 영동 방법을 포함시키며, 이에 대한 정량 한계도 제시한다.

Particular attention should be paid to the demonstration of the suitability of the analytical methods used to control multimers and aggregates.

다량체와 응집물의 관리에 사용되는 분석 방법의 적합성 증명에 특히 주의를 기울인다.

Considering that glycosylation may have an impact on the pharmacokinetics of the product, and may modulate its immunogenic properties, appropriate acceptance criteria should be considered for this attribute. In addition, such control will further confirm the consistency of the product.

글리코실화가 제품의 PK 특성에 영향을 미치고 면역원성을 변화시킬 수 있음을 고려하여, 이 특성 요소에 대하여 허용 기준을 적절하게 설정한다. 이외에도 이와 같은 관리를 통해 제품의 일관성이 추가적으로 확인될 수 있다.

As a consequence, tests and acceptance limits for relevant glycosylation structures should be carefully considered (e.g. relative amounts of G0, G1 and/or G2 of Fc fragments, levels of galactosylation, fucosylation and sialylation) taking into account the intended and potential impact of this attribute on the biological activity in the context of the clinical situation (e.g. the presence of functional effector functions not being required for the intended mechanism of action, Fab glycosylation).

그러므로 임상 상황에서 이러한 특성 요소가 생물학적 활성에 미치는 영향(의도하는 영향과 잠재적 영향)을 고려하여(예, 기능성 효과 기능의 존재가 예정 작용 메커니즘에 필요하지 않은 경우, Fab 글리코실화), 관련 글리코실화 구조에 대한 시험 항목과 허용 기준을 신중하게 검토한다(예, Fc 절편의 G0, G1, G2 상대 함량, 갈락토오스화/푸코스화/시알산화 수준).

The control of relevant process-related impurities should be included in the control strategy. In some situations, and where appropriately demonstrated, their control may be performed on an intermediate product, at an appropriate process step. Routine testing may not be necessary for some impurities for which the process has been demonstrated to achieve high reduction levels. Control of residual protein A, HCP, residual DNA and other potential culture or purification residues are typically part of the drug substance specification, as appropriate. In addition, such control provides valuable information on process consistency and performance.

공정 관련 불순물의 관리 방법을 관리 전략에 포함시킨다. 적절하게 증명되는 경우에는 상황에 따라 공정 관련 불순물의 관리를 적절한 공정 단계의 반제품을 대상으로 실시할 수 있다. 공정 중에 높은 감소율이 달성되는 것으로 증명된 일부 불순물에 대해서는 일상적인 시험이 필요하지 않을 수 있다. 잔류 단백질 A, HCP, 잔류 DNA, 기타 배양 또는 정제

잔류물의 관리도 일반적으로 원료의약품 규격의 한 부분으로 포함시킨다. 또한 이와 같은 관리를 통해 공정 일관성과 성능에 대하여 중요한 정보를 얻을 수 있다.

7.3. 역가(Potency)

Potency is the quantitative measure of biological activity based on an attribute of the product which is linked to the relevant biological properties. A relevant potency assay should be part of the specifications for drug substance and/or drug product, and should ideally reflect the biological activity in the clinical situation.

역가는 관련 생물학적 특성과 연계된 제품의 특성 요소에 근거한, 생물학적 활성의 정량적 지표이다. 관련 역가 분석 항목을 원료의약품 및/또는 완제의약품 규격에 포함시키며, 임상 상황에서 생물학적 활성을 반영하여 정하는 것이 이상적이다.

For antibodies for which the clinical activity is only dependent on binding/neutralising properties, a potency assay that measures binding to the target (i.e. binding assay) may be deemed acceptable, if appropriately justified. Where effector functions are relevant for clinical activity, a cell-based bioassay or another assay that takes effector functions into account should be performed. A combination of two separate methods, one measuring the specificity and one giving an indication of an effector function (e.g. complement activation, C1q binding, Fc gamma receptor binding) may be acceptable if a cell-based assay is not feasible or if the combination of two methods gives more precise results.

임상적 활성이 결합/중화 특성에 의존하는 항체인 경우, 적절하게 타당성을 제시한다면, 표적 부위에 결합하는 정도를 측정하는 역가 시험 방법(결합 분석)이 적절하다고 볼 수 있다. 효과 기능이 임상적 활성에 관련이 있는 경우, 세포 기반 생물 분석이나 효과 기능을 고려한 다른 분석을 실시한다. 세포 기반 분석이 가능하지 않거나 2개 방법의 조합 시에 더 정밀한 결과를 얻을 수 있는 경우, 특이성을 평가하는 방법 하나와 효과 기능을 보여주는 방법 하나(예, 보체 활성화, C1q 결합, Fc 감마 수용체 결합) 등 2개 방법을 조합하는 것이 적합할 수 있다.

Although the two types of potency assays (binding or cell-based) often yield comparable results, these assays cannot be deemed interchangeable, because there are product attributes that may not affect binding to target (e.g. glycosylation, fragmentation) but may affect further signalling or receptor expression.

두 종류의 역가 분석 방법(결합 또는 세포 기반)으로 동등한 결과를 얻을 수 있지만, 이와

같은 분석이 상호 교체 가능한 것으로 생각되지 않는데, 표적 부위 결합에 영향을 주지 않지만(예, 글리코실화, 절편화) 추가적인 시그널링이나 수용체 발현에 영향을 주는 제품 특성이 있기 때문이다.

Specific activity (biological activity per mass) is of considerable value to demonstrate consistency of production.

특이 활성(질량 당 생물학적 활성)은 생산의 일관성을 증명하는데 중요하다.

7.4. 함량(Quantity)

The quantity of the drug substance, usually based on protein content (mass), should be determined using an appropriate assay.

일반적으로 단백질 함량(질량)을 기준으로, 원료의약품의 양을 적절한 방법으로 분석한다.

7.5. 공통 시험(General tests)

Appearance, solubility, pH, osmolality, extractable volume, sterility, bacterial endotoxins, stabiliser and water, should be assessed where appropriate.

적절한 경우에 색상, 용해도, pH, 삼투농도, 실용량, 무균, 엔도톡신, 안정화제, 수분을 평가한다.

Visible and sub-visible particulate matter in drug product should comply with the requirements set forth in the European Pharmacopoeia.

완제의약품의 불용성 이물과 불용성 미립자 함량은 유럽약전 기준에 부합해야 한다.

8. 단일 클론 항체 관련 제품(Monoclonal antibody-related products)

In addition to intact, non-modified monoclonal antibodies, the scientific principles described in this document can be applied to other monoclonal antibody related products, such as antibody fragments (including single-chain variable fragment (scFv)), fusion proteins, conjugated monoclonal antibodies, bispecific antibodies and radiolabelled antibodies. However, their applicability will be determined on a case-by-case basis, based on the specific properties of the product.

변형되지 않은 완전한 상태의 단일 클론 항체 이외에도, 항체 절편(단일 체인 가변 절편), 융합 단백질, 접합 단일 클론 항체, 이중 특이성 항체, 방사성 표지 항체 등 다른 단일

클론 항체 관련 제품에도 이 문서에 기술된 과학적 원칙을 적용할 수 있다. 하지만 적용 여부는 제품의 구체적인 특성을 고려하여 상황별로 결정한다.

Additional monoclonal antibody-related product specific annexes will progressively be developed and will be made available on the EMA website, as appropriate.

추가적인 단일 클론 항체 관련 제품 특이적 부록을 점진적으로 개발하여 EMA 웹사이트에 공개할 예정이다.

gmpeye

참고 문헌(References)

- ICH Q5A (R1) "Viral safety Evaluation of Biotechnology Products derived from Cell Lines of Human or Animal Origin" (CPMP/ICH/295/95)
- ICH Q5B "Analysis of the Expression Construct in Cell Lines used for Production of r-DNA derived Protein Products" (CPMP/ICH/139/95)
- ICH Q5D "Derivation and Characterisation of Cell Substrates used for Production of Biotechnological/Biological Products" (CPMP/ICH/294/95)
- ICH Q5E "Comparability of Biotechnological/Biological Products subject to Changes in their Manufacturing Process" (CPMP/ICH/5721/03)
- ICH Q6B "Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products" (CPMP/ICH/365/96)
- Note for Guidance on "Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products" (EMA/410/01)
- Guideline on "Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins" (CHMP/BMWP/14327/06)
- Guideline on "Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products" (EMA/CHMP/SWP/28367/2007)
- Ph. Eur. Monograph on "Monoclonal antibodies for human use" (2031)
- Ph. Eur. Monograph on "Human normal Immunoglobulin" (0338)
- Ph. Eur. Monograph on "Parenteral preparations" (0520): 2.9.19. Particulate contamination: sub-visible particles (20919)

- Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the "Community code relating to medicinal products for human use", as amended

gmpeye

부록 - 단일 클론 항체의 교차 반응성에 대한 면역조직화학적 조사 또는 세포화학적 조사에 사용하는 권장 사람 조직 리스트

(Annex - suggested list of human tissues to be used for immunohistochemical or cytochemical investigations of cross reactivity of monoclonal antibodies.)

This list should reflect the specificity of the antibody and its particular use.

이 리스트는 항체의 특이성과 항체의 특정 용도를 반영한 것이다.

- Tonsil, thymus, lymph node;
편도, 흉선, 림프절
- Bone marrow, blood cells;
골수, 혈액 세포
- Lung, liver, kidney, bladder, spleen, stomach including underlying smooth muscle, intestine,
폐, 간, 신장, 방광, 비장, 내재 평활근을 포함한 위, 장
- Pancreas, parotid, thyroid, parathyroid, adrenal, pituitary;
췌장, 이하선, 갑상선, 부갑상선, 부신, 뇌하수체
- Brain, peripheral nerve;
뇌, 말초 신경
- Heart, striated muscle;
심장, 횡문근
- Ovary, testis;
난소, 고환
- Skin;
피부
- Blood vessels.
혈관