

Guidance for Industry
의약품 제조에 사용되는 단일 클론 항체
(Monoclonal Antibodies Used As Reagents in Drug
Manufacturing)

gmpeye

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
March 2001

Guidance for Industry
의약품 제조에 사용되는 단일 클론 항체
(Monoclonal Antibodies Used As Reagents in Drug
Manufacturing)

Additional copies are available from:

*Drug Information Branch, HFD-210
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
5600 Fishers Lane
Rockville, Maryland 20857
(Tel) 301-827-4573
(Internet) <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
or
Office of Communications
Training and Manufacturers Assistance, HFM-40
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
1401 Rockville Pike
Rockville, Maryland 20852-1448
(Fax) 888-CBERFAX or 301-827-3844
(Voice Information) 800-835-4709 or 301-827-1800
(Internet) <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>*

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
March 2001**

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 배경(BACKGROUND)
- III. 단일 클론 항체 시약 생산(PRODUCTION OF MONOCLONAL ANTIBODY REAGENTS)
- IV. 의약품 제조 시의 단일 클론 항체 시약(MONOCLONAL ANTIBODY REAGENTS IN DRUG MANUFACTURING)
 - A. 원료의약품 정제(Purification of Drug Substance)
 - B. 동등성(Comparability)
- V. 단일 클론 항체 시약 규격(SPECIFICATIONS FOR MONOCLONAL ANTIBODY REAGENTS)
 - A. 비접합 단일 클론 항체 시약 시험(Testing of Unconjugated Monoclonal Antibody Reagents)
 - B. 고체 지지물에 연결된 단일 클론 항체 시험(Testing of Monoclonal Antibody Reagents Linked to Solid Support)
- VI. 단일 클론 항체 시약의 안정성(STABILITY OF MONOCLONAL ANTIBODY REAGENTS)
- 참고 문헌(REFERENCES)

GUIDANCE FOR INDUSTRY¹

Monoclonal Antibodies Used as Reagents in Drug Manufacturing

This guidance represents the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. An alternative approach may be used if such approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations.

이 가이드 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하거나 인정하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규의 기준을 만족시킬 수 있는 다른 방법이 있다면, 그 방법을 활용할 수도 있다.

I. 서론(INTRODUCTION)

This guidance is intended to provide recommendations to sponsors and applicants on the use of monoclonal antibodies (mAbs) as reagents in the manufacture of drug substances² that are regulated by the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) or the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). The guidance focuses on the chemistry, manufacturing, and control (CMC) issues that should be addressed in new drug applications (NDAs), abbreviated new drug applications (ANDAs), biologics license applications (BLAs), supplements to these applications, or investigational new drug applications (INDs).

이 가이드 문서는 CDER 또는 CBER 규제 대상 원료의약품 제조에 시약으로 사용되는 단일 클론 항체(mAb)와 관련된 권고 사항을 임상 시험 의뢰자와 신청업체에 제시하기 위한 것이다. 이 가이드 문서는 NDA, ANDA, BLA, 이들 문서의 변경 신청 문서, IND에서 다루야

¹ This guidance has been prepared by the Monoclonal Antibodies Working Group of the rDNA Reagent Technical Committee of the Complex Drug Substances Coordinating Committee (CDS CC) in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER), with input from the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), at the FDA.

이 가이드 문서는 FDA CBER의 의견을 반영해, CDER CDS CC의 "rDNA 시약 기술위원회" 산하 "단일 클론 항체 실무그룹"이 작성했다.

² The term *drug substance*, which is used throughout the text, is intended to include biological products as defined in 21 CFR 600.3(g).

본문 전체에 나오는 "원료의약품"이라는 용어에는, 21 CFR 600.3(g)에 정의된 생물학적 제품도 포함된다.

하는 CMC 부분에 중점을 둔다.

This document presents issues associated with and recommendations on the documentation to support the use of mAb reagents generated by hybridoma technology or production of recombinant mAb or their fragments in bacteria, including phage display technology, fungi (yeasts and molds), and nonprimate animal-derived transfected cell lines. Monoclonal antibodies or their fragments generated by other methods can present additional concerns. The recommendations provided in this document should be considered when such materials are used; however, the guidance does not address the particular method of production of the mAbs or their fragments.

세균(파지 디스플레이 기술 포함), 진균(효모와 곰팡이), 그리고 비영장류 동물 유래 형질 감염 세포주를 활용한 재조합 mAb 또는 항체 절편의 생산이나 하이브리도마 기술로 만든 mAb 시약의 사용을 뒷받침하는 문서와 관련된 주요 사항과 권고 기준을 정리한다. 다른 방법으로 만든 단일 클론 항체 또는 항체 절편과 관련하여 추가로 고려해야 할 부분이 있을 수 있다. 그러한 물질을 사용할 때는 이 문서에 기술된 권고 사항을 고려해야 한다. 하지만 이 가이드 문서는 mAb 또는 항체 절편을 생산하는 특정 방법을 다루지 않는다.

This document does not provide recommendations on mAbs that are used as diagnostics, radiolabeled imaging agents, or therapeutic products. For a discussion of mAb products for human therapeutic or diagnostic use please refer to the Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use (PTC 1997).³ The recommendations for characterization and testing for mAbs used as parenteral pharmaceuticals are by necessity stringent, and not all of them are applicable to mAbs that are used as reagents in drug manufacturing.

진단 제품, 방사성 표지 영상화제 또는 치료제로 사용되는 mAb에 대한 권고 사항은 이 문서에서 다루지 않는다. 사람 치료 또는 진단 용도의 mAb 제품과 관련해서는 "사람용 단일 클론 항체 제품 제조 및 시험 관련 고려 사항(PTC 1997)"을 참조한다. 주사제 의약품으로 사용되는 mAb의 특성 분석 및 시험에 관한 권고 기준은 엄격할 수밖에 없으며, 의약품 제조에 시약으로 사용되는 mAb에는 모든 권고 기준이 적용되지 않는다.

II. 배경(BACKGROUND)

Monoclonal antibodies are immunoglobulin molecules secreted from a population of

³ This document is available on the Internet at <http://www.fda.gov/cber/points.htm>.

identical cells (i.e., cloned cells). They are homogeneous in structure and binding specificity. In the context of this guidance, *mAb reagents* refers to monoclonal antibodies used as reagents in a drug substance manufacturing process.

단일 클론 항체는 동일 세포 집단(클론 세포)에서 분비된 면역글로불린 분자이다. 구조와 결합 특이성이 균질하다. 이 가이드 문서에서 "mAb 시약"이라 함은, 원료의약품 제조 공정에 시약으로 사용되는 단일 클론 항체를 의미한다.

The issues related to mAbs used as reagents are somewhat different from those of mAbs used as parenteral therapeutic agents. For mAb reagents, the primary emphasis is on assessment of the following:

시약으로 사용되는 mAb와 관련된 주요 사항은 주사 치료제로 사용되는 mAb와 약간 다르다. mAb 시약인 경우에는 다음 항목의 평가에 중점을 둔다.

- Biological safety, in particular the assessment of contamination of the mAb reagent with adventitious agents and/or process-related impurities from the cell substrate or cell line sources.
생물학적 안전성, 특히 세포 기질이나 세포주 유래 공정 관련 불순물 및/또는 외래성 인자에 의한 mAb의 오염 여부 평가.
- Performance characteristics of the mAb reagent during drug substance manufacture (e.g., avidity and specificity for the target molecule).
원료의약품 제조 시 mAb 시약의 성능 특성(예, 표적 분자에 대한 특이성과 결합력).
- Potential presence of residual amounts of the mAb reagent in the final drug substance and/or drug product.
최종 원료의약품 및/또는 완제의약품에 mAb 시약 잔류물이 존재할 가능성.

The recommendations in this guidance apply to the use of mAb reagents in the drug substance manufacturing process where the mAb reagent is used to purify the drug substance. The extent of characterization required for the mAb reagent depends on the nature of the steps that follow use of the mAb, and thus will vary among submissions. While many CMC concerns regarding the use of mAb reagents are unique to biotechnology-produced reagents, the general concepts expressed in the FDA Guideline for Submitting

Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances (FDA 1987) also apply. An early and continued dialogue between the applicant and the Agency is encouraged to discuss the data that should be submitted to support the use of the mAb reagent.

이 가이드 문서의 권고 사항은 원료의약품 제조 공정에 사용되는 mAb 시약에 적용된다. mAb 시약은 원료의약품의 정제에 사용된다. mAb 사용 이후 공정 단계의 특성에 따라 mAb 시약의 특성 분석 정도가 결정되며, 그러므로 제출 문서마다 다를 수 있다. mAb 시약의 사용과 관련된 CMC 부분은 주로 생명공학 기술로 생산되는 시약과 관련이 있지만, "의약품 신청 문서 가운데 원료의약품 제조 관련 근거 문서 제출에 대한 FDA 가이드라인"(FDA 1987)에 제시된 공통 개념도 적용된다. mAb 시약의 사용을 뒷받침하기 위해 제출해야 하는 데이터와 관련하여, 신청업체와 FDA가 초기 단계부터 지속적으로 협의할 필요가 있다.

III. 단일 클론 항체 시약 생산(PRODUCTION OF MONOCLONAL ANTIBODY REAGENTS)

The sponsor or applicant should submit information (e.g., production process, specification) to support the use of the mAb reagent or a letter of authorization (LOA) to a drug master file (DMF) that contains this information.

임상 시험 의뢰자 또는 신청업체는 mAb 시약의 사용을 뒷받침하는 정보(예, 생산 공정, 규격)를 제출하거나, 이 정보가 포함되어 있는 DMF에 대한 LOA를 제출해야 한다.

A description of the mAb manufacturing process should be provided. The description is used to assess the potential impact on the biological safety, quality, and purity of the drug substance and/or drug product. The mAb reagent should be adequately characterized and its identity, purity, and structural integrity should be assessed, as these factors are vital to its efficient and uninterrupted performance during production of drug substances (see section IV). Reagents that have not been fully characterized for viral safety should not be introduced into facilities where biologics and drugs from mammalian cell culture are produced because of the potential for cross-contamination. Additional recommendations relating to mAb reagents are:

mAb 제조 공정을 기술한다. 이 정보를 토대로 원료의약품 및/또는 완제의약품의 생물학적 안전성, 품질, 순도에 미칠 영향을 평가한다. mAb 시약의 특성을 적절하게 분석하고, mAb의 확인, 순도, 구조적 완전성을 평가한다. 이들 요소는 원료의약품 생산 시에 mAb가 아무 문제 없이 효율적으로 성능을 발휘하는데 중요하다(섹션 IV 참조). 바이러스 안전성을

충분히 평가하지 않은 시약을, 포유류 세포 배양으로 생물학적제제와 의약품을 생산하는 시설에 반입해서는 안 된다. 교차 오염 가능성이 있기 때문이다. mAb 시약과 관련된 추가 권고 사항은 다음과 같다.

- For mAb reagents prepared using hybridoma propagation, serum additives in culture media should be free of contaminants and adventitious agents.
하이드리도마 증식으로 mAb 시약을 만드는 경우, 배양 배지의 혈청 첨가제에 오염물질과 외래성 인자가 없어야 한다.
- Manufacturers should use bovine-derived materials only from cattle that were born, raised, and slaughtered in countries that are free of BSE (bovine spongiform encephalopathy).⁴
BSE 청정 국가에서 태어나 자라고 도축한 소에서 확보한 원료만 사용한다.

The predominant concern with the use of mAb reagents in drug substance manufacture is the introduction of adventitious agents (e.g., viruses, bacteria, fungi, mycoplasma) and/or process-related impurities (e.g., protein and DNA contaminants, column leachables, media components) into the drug substance. Of particular concern are those that are not removed during drug substance manufacture steps after the introduction of the mAb reagent. In many instances, the extent of the cell bank safety characterization and the clearance studies for adventitious agents and/or process-related impurities should follow the established standards for mAbs intended for human use (see PTC 1997, sections II.B and C). A reduced level (i.e., less than recommended in PTC 1997) of testing of cell banks and/or validation of the procedures used to remove or inactivate adventitious agents and/or process-related impurities during purification of the mAb may be appropriate under certain circumstances, with justification. Early dialogue with the Agency is encouraged when a reduced level of testing and/or validation is planned. A reduced level can be justified when, for example:

원료의약품 제조에 mAb 시약을 사용하는 것과 관련하여 주로 우려되는 부분은, 외래성

⁴ A list of countries affected by BSE or those that have a substantial risk associated with BSE (due to a lack of implementation of an adequate surveillance program) can be found on the Internet at <http://www.aphis.usda.gov/NCIE/country.htm>
BSE의 영향을 받은 국가 또는 BSE와 관련하여 실질적인 리스크가 있는 국가(적절한 감시 프로그램의 결여로 인해) 리스트를 인터넷에서 확인할 수 있다(<http://www.aphis.usda.gov/NCIE/country.htm>).

인자(예, 바이러스, 세균, 진균, 마이코플라스마) 및/또는 공정 관련 불순물(예, 단백질 및 DNA 오염물, 칼럼 유출물, 배지 성분)이 원료의약품에 유입될 가능성이 있다. mAb 시약 도입 이후의 원료의약품 제조 단계에서 제거되지 않는 것이 특히 우려 대상이다. 사람용 mAb에 대해 설정된 표준에 따라 세포 은행 안전성 평가와 외래성 인자 및/또는 공정 관련 불순물 클리어런스 시험을 실시한다(PTC 1997, 섹션 II.B/C 참조). 세포 은행 시험 및/또는 mAb 정제 시의 공정 관련 불순물 및/또는 외래성 인자 제거 또는 불활화 절차에 대한 밸리데이션 수준을 축소(즉, PTC 1997에 권고된 수준 이하)하여 실시하는 것도 상황에 따라서는 적절할 수 있으나, 타당성을 제시해야 한다. 시험 및/또는 밸리데이션 수준의 축소를 계획할 때는 FDA와 미리 협의하는 것이 바람직하다. 예를 들어 다음과 같은 경우에 시험/밸리데이션 수준의 축소가 타당할 수 있다.

- The drug product is terminally sterilized.
완제의약품을 사후 멸균하는 경우.
- The use of the reagent is followed by adequate steps for the removal and/or inactivation of the adventitious agents and/or process-related impurities. In this instance, the overall assessment of the removal and/or inactivation process can take into account validation data from steps in the manufacture of the reagent and manufacture of the drug substance.
시약을 사용한 다음에 외래성 인자 및/또는 공정 관련 불순물의 제거 및/또는 불활화 단계를 거치는 경우. 이럴 때는 원료의약품 제조 공정과 시약 제조 단계의 밸리데이션 데이터를 감안하여, 제거 및/또는 불활화 공정을 종합적으로 평가한다.
- Processing steps downstream of the reagent include extremes of pH or organic solvents, and there are reliable data in the scientific literature that the extremes remove and/or inactivate adventitious agents and/or process-related impurities.
시약 투입 이후 공정 단계에 극단적인 pH 조건이나 유기 용매 처리 단계가 있으며, 그러한 극단적인 조건이 외래성 인자 및/또는 공정 관련 불순물을 제거하거나 불활화한다는 믿을만한 데이터가 과학 문헌에 제시되어 있는 경우.
- The mAb reagent is produced in an expression system in which human

infectious agents do not propagate (e.g., plants, bacteria, fungi, insect cultures).

사람 감염성 인자가 증식하지 않는 발현 시스템(예, 식물, 세균, 진균, 곤충 배양)으로 mAb 시약이 생산되는 경우.

IV. 의약품 제조 시의 단일 클론 항체 시약(MONOCLONAL ANTIBODY REAGENTS IN DRUG MANUFACTURING)

A major use of mAb reagents is in the purification of drug substance by mAbs attached to a solid support (e.g., immunoaffinity chromatography). Issues relating to and recommendations on the information to submit in support of the use of mAb reagents in the purification process are discussed below. The information that should be submitted to support other uses of mAb reagents in drug manufacture will depend on the use and are not discussed in this guidance. Sponsors or applicants with questions on documentation to support other uses of mAb reagents are encouraged to contact the Agency.

mAb 시약은 주로 고체 지지물에 부착시켜(예, 면역친화성 크로마토그래피) 원료의약품을 정제하는데 사용된다. mAb 시약을 사용한 정제 공정을 뒷받침하기 위해 제출하는 정보에 관한 권고 기준과 주요 사항을 아래에서 설명한다. mAb 시약을 의약품 제조에 다른 용도로 사용하는 경우, 이를 뒷받침하기 위해 제출해야 할 정보는 용도에 따라 달라지며, 이 부분은 이 가이드 문서에서 다루지 않는다. 다른 용도의 mAb 시약 사용을 뒷받침하는 문서에 대하여 궁금한 것이 있는 임상 시험 의뢰자나 신청업체는 FDA에 문의한다.

A. 원료의약품 정제(Purification of Drug Substance)

The drug substance purification processes should be described in the application. The drug substance manufacturer should establish a specification for the incoming mAb reagent, and perform testing before using the reagents in the manufacturing process. In addition to identity testing for the incoming mAb reagent, drug substance manufacturers should carry out additional testing (e.g., binding activity, adventitious agents) to ensure that the reagent will perform as intended. Affinity and specificity studies are recommended to assess whether the characteristics of a mAb reagent are optimal for targeted binding to the appropriate substrate during the manufacture of the drug substance.

원료의약품 정제 공정을 신청 문서에 기술한다. 원료의약품 제조업체는 입고 mAb 시약의 규격을 설정하고, 제조 공정에 사용하기 전에 시험을 실시해야 한다. 입고 mAb 시약의

확인 시험 이외에도, 원료의약품 제조업체는 mAb 시약이 의도한 대로 성능을 발휘하는지 확인하기 위한 추가 시험을 실시해야 한다(예, 결합 활성, 외래성 인자). mAb 시약의 특성이 원료의약품 제조 시에 해당 표적 기질과 결합하는데 적합한지 평가하기 위하여, 친화성 시험과 특이성 시험을 할 필요가 있다.

Leaching of mAb or impurities from the solid support into the final product should be considered when specifications are established for the drug substance. The amount of column leachables is not uniform over the column lifespan and depends on several factors (e.g., length of storage, solutions used in the regeneration and/or sanitization steps, column operating parameters). A variety of methods can be used to test for leachables such as sampling the buffer flow-through prior to the load of the drug substance intermediate, in-process testing of the intermediate bulk, or testing the final drug substance. Alternatively, if documentation is available that the production steps that follow the use of the reagent mAb reduce the maximum amount of column leachables to appropriate levels, this documentation can be provided in lieu of routine testing for leachables.

원료의약품 규격을 정할 때는 고체 지지물에서 불순물이나 mAb가 유출되어 최종 제품에 유입될 가능성을 고려해야 한다. 칼럼 사용 기간 동안 칼럼 유출물의 양이 일정하지 않으며, 여러 요소(예, 보관 기간, 재생 및/또는 위생 처리에 사용하는 용액, 칼럼 작업 파라미터)의 영향을 받는다. 유출물 시험에 다양한 방법을 활용할 수 있다(예, 원료의약품 중간 제품 로딩 전에 완충액 FT 검체 채취, 중간 제품 벌크의 공정 시험, 최종 원료의약품 시험). 또는 mAb 시약 사용 이후 생산 단계에서 칼럼 유출물의 최대 양이 적절한 수준으로 감소된다는 문서가 있다면, 일상 유출물 시험 대신 이 문서를 제공할 수 있다.

Data on the ability of the affinity column to achieve the intended purity under specified working conditions should be submitted. The stability of the mAb reagent during use, the column performance, and the microbial contaminants should be monitored during production of drug substance and documented by the drug substance manufacturer. Tests and acceptance criteria for residual mAb should be included in the specifications for drug substances processed with mAb reagents. Residual mAb should be monitored by sensitive and specific assay (e.g., enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)).

친화성 칼럼이 지정 작업 조건에서 의도한 바의 순도를 달성할 수 있다는 데이터를 제출한다. 사용 시 mAb 시약의 안정성, 칼럼 성능, 미생물 오염 여부도 원료의약품 제조업체가 원료의약품 생산 시에 모니터링하고 문서화해야 한다. mAb 시약으로 생산한 원료의약품 규격에, 잔류 mAb 시험 및 허용 기준을 포함시켜야 한다. 민감성과 특이성을

갖춘 분석 방법(예, ELISA)으로 잔류 mAb를 모니터링한다.

B. 동등성(Comparability)

Changes in the mAb supplier or changes in the manufacturing process of mAb or solid support are considered to be drug substance manufacturing process changes that can have an effect on the biological safety and effectiveness of the drug substance and, consequently, the final product. In cases where significant changes have been implemented in the mAb manufacturing process that may change the purity or the performance of the reagent (e.g., specificity, avidity, microbiological safety), appropriate product comparability testing should be performed. The guidance document entitled FDA Guidance Concerning Demonstration of Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology-Derived Products (1996) contains a discussion of comparability testing for mAbs used parenterally. Comparability testing for mAb reagents should focus mainly on the performance characteristics of the reagent and its purity and stability. This is particularly important when changes in the reagent manufacture are likely to have an impact on the biological safety, purity, quality, or stability of the drug substance and/or drug product.

mAb 공급업체가 변경되거나 mAb 또는 고체 지지물 제조 공정이 변경되는 경우, 원료의약품과 최종 제품의 생물학적 안전성과 유효성에 영향을 줄 수 있는 원료의약품 제조 공정 변경으로 간주된다. 시약의 순도나 성능(예, 특이성, 결합력, 미생물학적 안전성)을 변화시킬 수 있는 mAb 제조 공정의 중대한 변경을 추진하는 경우, 제품 동등성 시험을 적절하게 실시해야 한다. 주사제로 사용되는 mAb의 동등성 실험에 관한 정보는, FDA 가이드 문서 "생명 공학 유래 치료 제품을 포함한 사람 생물학적 제품의 동등성 증명"(1996년)을 참조한다. mAb 시약의 동등성 시험 시에는 시약의 성능 특성과 순도 및 안정성에 중점을 두어야 한다. 시약 제조 방법의 변경이 원료의약품 및/또는 완제의약품의 생물학적 안전성, 순도, 품질 또는 안정성에 영향을 줄 가능성이 있는 경우에는 특히 중요하다.

V. 단일 클론 항체 시약 규격(SPECIFICATIONS FOR MONOCLONAL ANTIBODY REAGENTS)

Specifications for the mAb reagents should be provided. A certificate of analysis (COA) should be available for each individual reagent lot. For monoclonal antibodies linked to a solid support, COAs should be provided for both forms, unconjugated and linked. A copy of

a representative COA should be provided.

mAb 시약 규격을 제시해야 한다. 시약 로트별로 COA가 있어야 한다. 고체 지지물에 연결된 단일 클론 항체인 경우, 두 가지 형태(비접합 및 연결) 모두의 COA를 제공한다. 대표 COA 사본을 제공한다.

The COA should provide the test results, including those for adventitious agents, expiration date, and a disclaimer statement in large bold lettering: **REAGENT USE ONLY; NOT INTENDED FOR HUMAN USE.**

COA에는 시험 결과(외래성 인자 시험 결과 포함), 유효일자, 굵은 글씨로 쓴 문구(시약용: 인체 투여 용도 아님)를 표기한다.

A. 비접합 단일 클론 항체 시약 시험(Testing of Unconjugated Monoclonal Antibody Reagents)

Tests to adequately characterize the unconjugated mAb reagent typically include:

비접합 mAb 시약의 적절한 특성 분석을 위한 시험 항목은 일반적으로 다음과 같다.

- Identity (e.g., reducing and nonreducing sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) pattern, isoelectric focusing (IEF) profile)
확인(예, 환원 및 비환원 SDS-PAGE 패턴, IEF 프로파일)
- Purity (e.g., high performance liquid chromatography (HPLC), SDS-PAGE, capillary electrophoresis)
순도(예, HPLC, SDS-PAGE, CE)
- Protein concentration
단백 농도
- Binding to the target molecule
표적 분자 결합
- pH

- Microbial and/or bacterial endotoxin limits, as appropriate
미생물 및/또는 세균 엔도톡신 한도(적절한 경우)
- Preservatives, as appropriate
보존제(적절한 경우)

B. 고체 지지물에 연결된 단일 클론 항체 시험(Testing of Monoclonal Antibody Reagents Linked to Solid Support)

Tests for mAb reagents linked to solid support should include, at minimum, the following:
고체 지지물에 연결된 mAb 시약의 시험 항목은 최소한 다음과 같다.

- Physical characteristics (e.g., mean particle size, matrix structure)
물리적 특성(예, 평균 입자 크기, 매트릭스 구조)
- Concentration of mAb (e.g., milligrams of mAb per gram of resin)
mAb 농도(예, mAb mg/g 레진)
- Specific binding capacity at recommended temperature and buffer ranges
권장 온도 및 완충액 범위에서 특이적 결합 능력
- Amount of leaching of mAb
mAb 유출량
- Microbial and/or bacterial endotoxin limits, as appropriate
미생물 및/또는 세균 엔도톡신 한도(적절한 경우)
- Preservatives, as appropriate
보존제(적절한 경우)

VI. 단일 클론 항체 시약의 안정성(STABILITY OF MONOCLONAL ANTIBODY REAGENTS)

The mAb manufacturer should perform real-time stability studies of unconjugated and

conjugated mAb. Based on these studies, the mAb manufacturer should determine and provide an expiry date for each lot of mAb reagent. Stability indicating tests should focus on performance and physical integrity of the mAb reagent. Either the drug substance manufacturer or the reagent manufacturer should provide data supporting the in-use chemical stability of the column and mAb reagent using the recommended storage buffer, regeneration and/or cleaning solutions under specific time and temperatures.

mAb 제조업체는 비접합 및 접합 mAb의 실시간 안정성 시험을 실시해야 한다. 이 시험 결과에 근거하여, mAb 제조업체는 mAb 시약 로트별 유효 일자를 부여한다. mAb 시약의 성능과 물리적 완전성에 중점을 두어 안정성 지시성 시험 항목을 정한다. 원료의약품 제조업체나 시약 제조업체는 권장 보관 완충액, 재생 및/또는 세척액(지정 시간, 온도 조건)을 사용해, mAb 시약과 칼럼의 사용 시 화학적 안정성 데이터를 제공해야 한다.

참고 문헌(REFERENCES)

Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use, FDA, 1997 (PTC 1997).

Guideline for Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances, FDA, 1987.

FDA guidance for industry on Demonstration of Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology-Derived Products, FDA, 1996.