

생물의약품 안정성시험 가이드라인

Guideline on Stability Testing of Biological Product

2013년

목 차

1. 서론	1
2. 적용범위	1
3. 용어정의	1
4. 시험기준	2
4.1. 장기보존시험기준	
4.2. 가혹시험기준	
4.3. 가속시험기준	
4.4. 동결건조제품의 용해(reconstitution) 후 안정성시험기준 등	
5. 시험의 생략	6
6. 사용기간 등 설정기준	7
7. 시험자료 제출	7
8. 기타(허가변경 시 고려사항)	7
8.1. 제조방법 변경	
8.2. 포장단위 추가	
8.3. 사용(유효)기간 연장을 위한 안정성시험자료의 제출기준	
9. 참고문헌	8
[별표 1] 브래케팅디자인(Bracketing Design)	10
[별표 2] 매트릭스디자인(Matrix Design)	11

이 가이드라인은 관련 업계의 이해관계자 및 산·학·연 전문가의 의견을 반영하여 현재의 과학기술 수준에서 생물약품의 안정성시험에 대한 일반적인 원칙과 방법을 제시하고자 작성되었습니다. 생물약품에 대한 심사 경험과 전문가의 의견에 근거하여 식품약품안전청의 최근 견해를 기술하였으며, 향후 과학기술의 발전에 따라 추가적으로 수정될 수 있습니다.

※ 동 가이드라인에 대하여 의견이 있는 경우 식품약품안전청 바이오생약국 바이오생약심사부(유전자재조합의약품과)로 문의하시기 바랍니다.

전화번호 : 043-719-3503

팩스번호 : 043-719-3500

생물의약품 안정성시험 가이드라인

1. 서론

의약품, 의약외품 및 생물의약품의 안정성시험 수행을 위해서는 '의약품 등의 안정성시험 기준(식품의약품안전청 고시)'을 준수해야 한다. 그러나 생물의약품의 경우 그 특성상 온도변화, 산화, 광선(빛)과 같은 환경적 요인에 매우 민감하므로, 생물학적 활성을 유지하고 변성을 방지하기 위해 엄격한 조건에서 보관하는 것이 필수적으로 요구된다. 또한 제품의 유효성과 순도 등 품질에 영향을 미칠 수 있는 외적 조건을 충분히 고려하여 사용(유효)기간 및 보관조건을 설정해야 한다.

이 가이드라인에서는 품목허가 시 제출하여야 하는 안정성시험 자료와 관련하여 '의약품 등의 안정성시험 기준'에 더하여 생물의약품의 특성을 고려한 안정성시험 수행의 구체적인 방법 및 기준을 제시하고자 하였다.

2. 적용범위

이 가이드라인은 백신, 혈장분획제제, 항독소, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 세포치료제, 유전자치료제 등 생물의약품에 적용되며, 혈액성분제제, 체외진단용의약품(*in vitro* diagnostics)은 포함되지 않는다.

또한 이 가이드라인에서는 제조 또는 수입품목의 (변경)허가를 위해 필요한 원료의약품과 완제의약품의 안정성시험기준 등에 대한 사항을 정하고 있으며, 임상시험용의약품에 대해서는 직접 적용하지 않는다.

3. 용어정의

이 가이드라인에서 사용되는 용어의 정의는 아래와 같으며, 이 가이드라인에서 정의하지 않은 사항은 '의약품 등의 안정성시험 기준(식품의약품안전청 고시)' 등 관련규정을 따른다.

- ① ‘생물의약품’은 사람이나 다른 생물체에서 유래된 것을 원료 또는 재료로 하여 제조한 의약품으로서 보건위생상 특별한 주의가 필요한 의약품을 말하며, 생물학적제제(백신, 혈장분획제제, 항독소), 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 세포치료제, 유전자치료제 및 기타 식품의약품안전청장이 인정하는 제제를 포함한다.
- ② ‘반투과 용기(Semi Permeable containers)’라 함은 용질 손실은 방지하면서 용매(일반적으로 물)의 통과는 허용하는 용기를 말한다. 반투과 용기의 예로는 LVP(Large Volume Parenteral)용 반경질 LDPE(Low-Density Polyethylene) 파우치와 플라스틱백, LDPE 앰플, 병, 바이알이 있다.
- ③ ‘배치(또는 로트)’라 함은 동일한 제조공정으로 제조되어 균질성을 가지는 의약품의 일정한 분량을 말한다.
- ④ ‘완제의약품’이라 함은 모든 제조공정이 완료되어 최종적으로 인체에 투여할 수 있도록 일정한 제형으로 제조된 의약품을 말한다.
- ⑤ ‘원료의약품’이라 함은 합성, 발효, 추출 등 또는 이들의 조합에 의하여 제조된 물질로서 완제의약품의 제조에 사용되는 것을 말한다.
- ⑥ ‘파일럿 규모 배치’라 함은 실제 생산규모를 충분히 대표하며 배양, 회수, 정제 방법은 동일하되 생산 규모만 다른 제조방법으로 생산한 배치를 말한다. 의약품 제조 및 품질관리 기준(GMP)에 적합하게 생산된 배치이어야 하며, 생산 규모 변경에 따른 일부 공정변수의 변경은 가능하다.

4. 시험기준

4.1. 장기보존시험기준

4.1.1. 배치의 선정

4.1.1.1. 원료의약품

최종 제제화 및 충전 공정 전 원료의약품을 보관하는 경우, 제조방법과 저장 조건이 실제 생산 규모를 대표하는 3배치 이상에 대하여 시험하는 것을 원칙으로 한다.

다만, 파일럿 규모 배치를 이용하여 사용(유효)기간을 설정해야 하는 경우, 실제 생산 규모 배치를 포함하여 3배치 이상에 대하여 시험한 자료를 제출할

수 있다. 이 때, 품목허가 후 실제 생산 규모 3배치(품목허가에 사용한 배치 포함)에 대하여 시험한 자료를 확보하여야 한다.

안정성시험에 사용되는 원료의약품의 품질은 비임상시험과 임상시험에 사용된 물질의 품질 및 실제 생산 규모의 품질을 대표하여야 한다. 또한 저장용기는 생산 규모에서 사용되는 용기를 대표하여야 하며, 보다 작은 크기의 저장용기를 사용할 경우, 용기들이 같은 물질로 구성되어 있으며 같은 형태의 용기 및 포장재(closure system)를 사용했다는 것을 제시하여야 한다.

4.1.1.2. 완제의약품

실제 시판할 제품의 생산 규모를 대표하는 3배치 이상에 대하여 시험하는 것을 원칙으로 한다.

다만, 파일럿 규모 배치를 이용하여 사용(유효)기간을 설정해야 하는 경우에는 파일럿 규모와 실제 생산 규모 각 3배치 이상에 대하여 시험한 자료를 제출한다.

가능한 다른 배치의 원료의약품으로부터 만들어진 완제의약품으로 안정성시험을 수행하여야 하며, 안정성시험에 사용되는 완제의약품의 품질은 비임상시험과 임상시험에 사용된 물질의 품질과 실제 생산 규모의 품질을 대표하여야 한다.

4.1.2. 보존조건

4.1.2.1. 온도 및 습도

사용온도에 따라 다음의 조건에서 시험해야 하며, 다만 별도의 저장온도가 설정된 경우에는 그 설정온도로 시험할 수 있다. 높거나 낮은 습도에 대하여 영향을 받지 않는 용기를 사용하는 경우, 다른 상대습도에서의 안정성시험은 생략할 수 있다.

4.1.2.1.1. 실온보관의약품

25±2℃/상대습도 60±5% 또는 30±2℃/상대습도 65±5%로 한다. 다만, 반투과용기의 경우 25±2℃/상대습도 40±5% 또는 30±2℃/상대습도 35±5%로 한다.

4.1.2.1.2. 냉장보관의약품

5±3℃로 한다.

4.1.2.1.3. 냉동보관의약품

-20±5℃로 한다.

4.1.2.2. 용기 및 마개

액상제품의 경우, 충전된 약액과 용기 및 마개의 상호작용에 의해 제품의 품질변화가 있을 수 있으므로, 상호작용의 가능성을 배제할 수 없다면 마개가 품질에 주는 영향을 평가하기 위해 똑바른 위치(upright)와 함께 뒤집어서(inverted) 또는 눕혀서(horizontal) 보관한 조건으로 안정성시험을 수행한다.

4.1.3. 시험기간

신약은 최소 12개월 이상, 자료제출의약품 중 신규품목은 최소 12개월 이상, 그 외 신규품목을 변경 또는 개량하여 품목을 추가하고자 하는 경우는 최소 6개월 이상 시험한다. 다만, 의약품 등의 특성에 따라 시험기간을 따로 정할 수 있다. 생물학의약품의 사용(유효)기간은 제제의 특성에 따라 며칠부터 몇 년까지 다양하며 모든 제제군에 적용할 수 있는 일반적인 안정성시험기간 설정은 어렵다. 따라서 제제의 특성상 안정성시험기간을 별도로 정하여야 하는 제품의 경우 식품의약품안전청과 논의하는 것이 바람직하다. 품목(변경)허가 시 제출하여야 하는 안정성시험자료는 신청한 사용(유효)기간 이상의 자료제출을 원칙으로 한다. 다만, 파일럿 규모 배치를 이용하여 사용(유효)기간을 설정해야 하는 경우에는 동 배치의 신청 사용(유효)기간 이상 시험한 장기보존시험자료와 실제 생산 규모 배치에 대한 장기보존시험자료 및 장기보존시험계획서를 함께 제출하여야 한다. 완제의약품의 경우 실제 생산 규모 배치로 최소 6개월 이상 시험한 자료가 필요하다. 파일럿 규모 배치와 실제 생산 규모 배치를 합하여 원료의약품의 사용(유효)기간을 설정하고자 하는 경우, 짧은 시험기간에 근거하여 인정받을 수 있다. 허가 시 제출했던 장기보존시험계획서 및 이에 따른 시험결과는 의약품 제조 및 품질관리 정기점검시 확인할 수 있도록 관리 및 비치하여야 하며, 그 시험결과가 부적합한 경우에는 식품의약품안전청장에게 이를 즉시 보고·제출하여야 한다.

4.1.4. 측정시기

1년 이상의 사용(유효)기간을 신청한 경우에는 시험개시 때와 첫 1년간은 3개월마다, 그 후 2년까지는 6개월마다, 2년 이후부터는 1년에 1회 시험한다. 다만, 1년 이하의 사용(유효)기간을 신청한 경우 시험개시 때와 처음 3개월간은 1개월마다 그 후부터는 3개월마다 시험한다. 그러나 제품의 안정성을 증명하기에 적

합한 자료가 있는 품목에 대해 허가 후 안정성시험을 수행하는 경우에는 특정 검사시기(예, 9개월 시점)의 시험을 생략할 수 있다.

4.1.5. 시험항목

기준 및 시험방법에 설정한 전 항목을 원칙으로 한다. 다만, 시험항목을 생략할 경우에는 그 사유를 명확히 기재하여야 한다.

4.2. 가속시험기준

가속조건하에서의 안정성시험은 신청된 저장조건외의 다른 조건(예 : 생물의약품 운송 중)에 제품이 노출될 경우 이러한 조건 변화가 제품에 미치는 영향을 결정하고 원료의약품 및 완제의약품의 분해 양상을 파악하는데 도움을 줄 수 있다.

4.2.1. 시험조건

광선(빛), 온도, 습도의 3조건을 검체의 특성을 고려하여 설정한다. 다만, 검체가 원료의약품인 경우에는 수용액 상태에서의 시험조건(광선, 온도, pH)을 포함하여 시험한다.

4.2.2. 시험항목

품질관리상 중요한 항목 및 분해산물 생성유무를 확인 및 정량하여야 하며, 중요한 분해산물은 그에 대한 물리화학적 성질, 독성 및 약리시험자료 등을 제출하여야 한다.

4.2.3. 배치의 선정/시험기간

검체의 특성 및 시험조건에 따라 적절히 정한다.

4.3. 가속시험기준

생물의약품의 사용(유효)기간은 장기보존시험을 기준으로 설정한다. 그러나 가속시험 조건하에서의 안정성시험자료는 사용(유효)기간 설정, 제형의 변화·생산 규모의 증가 등 향후 제품개발과 관련된 안정성 정보의 제공 및 원료의약품과 완제의약품의 분해 특성 분석에 도움을 주므로 원료의약품과 완제의약품에 대한 가속시험을 수행할 것을 권고한다.

4.3.1. 배치의 선정

장기보존시험기준을 따른다.

4.3.2. 보존조건

사용온도에 따라 다음의 조건에서 시험한다.

4.3.2.1. 실온보관의약품

40±2℃/상대습도 75±5% 또는 온도에 따른 적절한 상대습도를 고려하여 장기보존시험 지정 저장온도 보다 15℃ 이상 높은 온도로 한다. 다만, 반투과 용기의 경우 40±2℃/상대습도 25% 이하로 한다.

4.3.2.2. 냉장보관의약품

25±2℃/상대습도 60±5%로 한다.

4.3.2.3. 냉동보관의약품

개개의 품목에 따라 별도로 기준을 정한다.

4.3.3. 시험기간

일반적으로 6개월 이상 시험하나, 제품의 특성에 따라 따로 설정할 수 있다.

4.3.4. 측정시기

시험개시 때를 포함하여 최소 3번의 시험을 수행하여야 하며, 약물의 개발단계 도중 가속시험에서 유의적인 변화가 관찰된 경우에는 최소 4번의 시험을 수행하여야 한다.

4.3.5. 시험항목

장기보존시험기준에 따른다.

4.4. 동결건조제품의 용해(reconstitution) 후 안정성시험기준 등

‘다회용의약품’, ‘동결건조제품의 용해 후’ 또는 ‘액상제품의 희석 후’의 보관조건 및 기간을 허가사항에 반영하기 위해서는 해당 조건하에서 안정성시험을 수행해야 한다. 이때 시험항목의 설정은 원칙적으로 장기보존시험의 기준을 따르며 보관조건, 시험기간, 측정시기 등은 제품의 특성을 고려하여 정할 수 있다.

5. 시험의 생략

주성분의 종류와 제형이 동일한 제제는 브래케팅디자인 또는 매트릭스디자인에 따라 시험의 일부를 생략할 수 있다. 다만, 제형의 특수성이 인정되는 제제는 제외한다.

5.1. 브래케팅디자인[별표 1]

5.2. 매트릭스디자인[별표 2]

6. 사용기간 등 설정기준

일반적으로 사용기간 등은 실제 수행한 장기보존시험기간 이내로 정한다.

의약품의 경우 장기보존시험과 가속시험 결과를 외삽하는 방법을 이용하여 사용기간 등을 정할 수 있으나, 생물의약품에는 적용되지 않는다.

브래케팅디자인에 의해 사용기간 등을 정할 때, 주성분의 최고 분량(또는 최고 용기 충전량)을 함유한 제제와 최저 분량(또는 최저 용기 충전량)을 함유한 제제의 시험결과에 차이가 있을 때는 안정성이 낮은 제제의 시험결과에 따라 사용기간 등을 정한다.

7. 시험자료 제출

시험자료는 이 규정의 시험기준에 따라 설비가 충분한 시설에서 경험과 책임이 있는 시험자에 의하여 검증된 시험법에 따라 실시한 자료이어야 하며, 다음과 같은 내용이 포함되어야 한다.

- 1) 시험기관의 명칭, 소재지, 시험에 사용된 주요설비 등 시설에 관한 사항
- 2) 시험책임자의 성명, 직책, 시험경력 및 자격면허 사항
- 3) 제품명, 첨가제를 포함한 원료약품의 분량, 용기 및 포장형태, 제조일자, 생산량 및 제조번호
- 4) 시험기간 및 보존(시험)조건
- 5) 시험결과에 대한 시험책임자의 종합의견

생물의약품의 안정성 특성을 분석할 수 있는 단일시험항목이나 변수는 존재하지 않는다. 따라서, 신청자는 확인, 순도, 역가 등의 변화를 확인할 수 있는 주요 안정성 지표자료 제시를 통하여 안정성시험 전반에 대한 결과를 고찰하여야 한다.

8. 기타(변경허가 시 고려사항)

8.1. 제조방법 변경

기허가 품목의 제조방법이 변경되는 경우에도 안정성시험자료를 제출하여야 하며 6개월 이상의 실제 생산 규모 배치에 대한 장기보존시험자료와 장기보존시험계획서를 제출함으로써 변경 이전의 사용(유효)기간 또는 그 기간 이내의 범위에서 사용(유효)기간을 인정받을 수 있다. 장기보존시험계획서 제출 시 부적합한 안정성시험결과 발생에 따른 향후 대책을 함께 제출하여야 한다.

8.2. 포장단위 추가

기허가 품목과 단위 중량(용량) 중 주성분과 첨가제의 농도가 동일하나 용기 충전량만 다른 품목을 추가하고자 하는 경우에도 안정성시험자료를 제출하여야 하며 브래케팅디자인을 적용할 수 있다. 이 경우에도 8.1. 제조방법변경에 따른 안정성 시험자료 제출과 동일한 절차에 따라 사용(유효)기간을 인정 받을 수 있다.

8.3. 사용(유효)기간 연장을 위한 안정성시험자료의 제출기준

기존 허가 당시 제출된 안정성시험자료에 사용된 배치와 동일한 배치로 실시한 안정성 시험자료를 근거로 사용(유효)기간 연장을 신청하는 경우, 추가로 실시한 안정성시험자료와 함께 기존 허가 당시 제출된 안정성시험자료 또는 안정성시험 요약자료를 제출하여야 한다.

9. 참고문헌

- 1) 의약품 등의 안정성시험 기준(식품의약품안전청 고시)
- 2) 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청 고시)
- 3) ICH guideline Q5C - Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products
- 4) ICH guideline Q1A(R2) - Stability Testing of New Drug Substances and Products
- 5) ICH guideline Q1B - Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products
- 6) ICH guideline Q1C - Stability Testing for New Dosage Forms Annex to the ICH Harmonised Tripartite Guideline on Stability Testing for New Drugs and Products
- 7) ICH guideline Q1D - Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products
- 8) ICH guideline Q1E - Evaluation for Stability Data
- 9) ICH guideline Q1F - Stability Data Package for Registration Applications in

Applications in Climatic Zones III and IV

- 10) Guideline on Stability Testing for Applications for Variations to a Marketing Authorisation(EMEA/CVMP/373/04, CPMP/QWP/576/96 Rev 1, 2005/05/19)

[별표 1] 브래케팅디자인(Bracketing Design)

1. 주성분 분량이 다른 세 가지 이상의 제제에서 단위 중량(용량) 중 주성분과 첨가제의 농도가 동일하나 용기 충전량만 다른 세 가지 이상의 제제에 적용하는 방법으로, 주성분의 최고 분량 또는 최고 용기 충전량을 함유한 제제와 최저분량 또는 최저 용기 충전량을 함유한 제제의 시험자료로 중간 분량 또는 중간 용기 충전량을 함유한 제제의 사용기간 등을 정할 수 있다.
2. 최고 분량 (또는 용기 충전량) 함유제제와 최저 분량 (또는 용기 충전량) 함유제제는 모든 시점의 시험결과가 있어야 한다.
3. 브래케팅디자인의 예

주성분의 분량	1 mg			2 mg			4 mg		
로트	1	2	3	1	2	3	1	2	3
시험여부	T*	T	T				T	T	T

또는

용기 충전량	0.5 mL			1 mL			2 mL		
로트	1	2	3	1	2	3	1	2	3
시험여부	T*	T	T				T	T	T

* T : 시험로트

- 가. 주성분의 분량이 1, 2, 4 mg인 경우 1 mg과 4 mg 제제의 시험자료로 2 mg 제제의 사용기간 등을 신청할 수 있다.
- 나. 용기 충전량이 0.5 mL, 1 mL, 2 mL인 경우 0.5 mL와 2 mL 용기 충전량 제제의 시험자료로 1 mL 용기 충전량 제제의 사용기간 등을 신청할 수 있다.

[별표 2] 매트릭스디자인(Matrix Design)

1. 주성분의 분량이 다른 두 가지 이상 제제 또는 단위 중량(용량) 중 주성분과 첨가제의 농도가 동일하나 용기 충전량만 다른 두 가지 이상 제제 등에 적용하는 방법으로 주성분의 분량이 서로 다름에도 불구하고 저장조건하에서 유사하게 반응하는 경우에 한하여 적용할 수 있다. 시험개시, 12개월, 시험종료 시점을 제외한 어느 한 시점에서는 한 개 이상의 로트에 대한 시험자료로 모든 로트의 시험결과를 대표하여 사용기간 등을 정할 수 있다.
2. 각 로트마다 다음의 조건을 충족하여야 한다.
 - 가. 시험개시, 12개월, 시험종료 시점에서는 시험결과가 있어야 한다.
 - 나. 시험개시와 12개월 사이에는 그 2시점을 포함하여, 3시점 이상의 시험결과가 있어야 한다.
 - 다. 한 로트에서 연속되는 2시점의 시험을 모두 생략할 수 없다.
3. 매트릭스디자인의 예 : 주성분의 분량이 2가지 이상인 제제에서, 1/2 생략시험, 1/3 생략시험의 매트릭스 디자인을 사용한다.
 - 가. 1/2 생략시험
 - 1) 두 시점 중 한 시점을 생략할 수 있다.
 - 2) 예 1의 총 48시점에서 24시점 이하를 생략할 수 있으나, 시험개시, 12개월, 시험종료 시점에서 시험결과가 있어야 하므로 24시점보다 적은 15시점이 생략되었다.

예 1. 1/2 생략시험

시험시점(개월)		0	3	6	9	12	18	24	36	
합량*	합량 1	로트 1	T	T		T	T		T	T
		로트 2	T	T		T	T	T		T
		로트 3	T		T		T	T		T
	합량 2	로트 1	T		T		T		T	T
		로트 2	T	T		T	T	T		T
		로트 3	T		T		T		T	T

* 합량 : 1단위 제형 중 유효성분의 양을 말한다.

나. 1/3 생략시험

- 1) 세 시점 중 한 시점을 생략할 수 있다.
- 2) 예 2의 총 48시점에서 16시점 이하를 생략할 수 있으나, 시험개시, 12개월, 시험

종료 시점에서 시험결과가 있어야 하므로 16시점보다 적은 10시점이 생략되었다.

예 2. 1β 생략시험

시험시점(개월)		0	3	6	9	12	18	24	36	
합량*	합량 1	로트 1	T	T		T	T		T	T
		로트 2	T	T	T		T	T		T
		로트 3	T		T	T	T	T	T	T
	합량 2	로트 1	T		T	T	T	T	T	T
		로트 2	T	T		T	T		T	T
		로트 3	T	T	T		T	T		T

* 합량 : 1 단위 제형 중 유효성분의 양을 말한다.

4. 매트릭스 디자인은 사용한 근거자료를 함께 제출하여야 하며, 시험데이터가 시간에 따른 변화나 변동이 큰 경우에는 사용될 수 없으며, 시험 초기부터 잘 계획되어 시험되어야 한다.

생물의약품 안정성 시험 가이드라인

발 행 일 : 2013년 3월

편 집 위 원 장 : 식품의약품안전청 바이오생약국장 이정석

편 집 위 원 : 식품의약품안전청 바이오생약심사부

손여원, 최영주, 정지원, 백경민, 송치원, 백대현,
김영은, 송 현, 김진아, 권오석, 김신영, 박혜원
김은정, 김봉화, 김수정, 채송아

발 행 부 서 : 식품의약품안전청 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과

연 락 처 : 식품의약품안전청 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과

전 화 번 호 : 043) 719-3503

팩 스 번 호 : 043) 719-3500