



국제약품규제조화위원회(ICH)

ICH 조화 가이드라인

원료 및 완제의약품 안정성시험

Q1

초안

2025년 4월 11일에 채택

현재 의견 조회 중

ICH 절차 Step 2에서 ICH 전문가위원회의 동의로 합의된 초안문 또는 가이드라인이 국가 또는 지역적 절차에 따라 내·외부 의견조회를 실시하고자 ICH 총회에서 ICH 지역의 규제당국으로 전달됨.

ICH Q1

문서 이력

코드	이력	날짜
Q1	ICH 총회 회원이 Step 2로 승인하고 의견조회 실시	2025년 4월 11일

법적 공지: 이 문서는 저작권에 의해 보호되며 항상 이 문서의 저작권이 항상 ICH에 있다는
공증 하에 사용, 재생산, 다른 문서에 통합, 적용, 수정, 번역, 또는 배포될 수 있다. 본
문서가 어떠한 경우로든 적용, 수정, 또는 번역이 되는 경우 명확히 기재/표기를 하거나
변경이 이루어졌다는 사실을 확인하거나 또는 원 문서를 기반으로 한 합당한 단계를 거쳐야만
한다. 원 문서의 적용, 수정, 또는 번역이 ICH에 의해 승인 또는 후원 되었다는 표식은
어떠한 경우에도 금한다.

본 문서는 보증서 없이 “원문 그대로” 제공된다. 어떠한 경우라도 ICH 또는 원문의 저자는 문서 사용으로 야기된 모든 소송, 손상, 또는 기타 책임사항에 대한 책임이 없다. 상기 명시된 허가사항은 제 3자가 제공하는 내용에는 적용되지 않는다. 따라서 저작권이 제 3자에게 있는 문서의 경우 재생산은 저작권 소지자로부터 허가를 받아야만 한다.

ICH 조화 지침
원료 및 완제의약품 안정성 시험
Q1
ICH 합의 지침

1. 개요	1
1.1. 목적	1
1.2. 범위	1
1.3. 일반 원칙	2
2. 가혹시험조건 및 강제분해조건 안정성시험	5
2.1 가혹시험	6
2.2 강제 분해 시험	6
2.3. 결과 및 분석	7
3. 공식 안정성시험 설계	8
3.1. 일반원칙	8
3.2 표준 접근법에 따른 초기 재시험기간 및 사용기간을 뒷받침하는 안정성시험 자료	10
3.3 안정성을 나타내는 주요 품질 특성	12
3.3.1. 재시험기간 또는 사용기간 설정을 위한 권고사항	12
3.3.2 전주기 관리를 위한 안정성시험 계획 권장사항	13
3.4. 규격	13
3.4.1. 시험방법	13
3.4.2. 허용 기준	14

3.4.3. 약전 주요 품질 특성 및 분석 방법	14
3.5 백신에 대한 추가 고려 사항	14
3.6 의약품과 의료기기의 조합에 대한 추가 고려 사항	14
3.7 위해 관리	15
4. 배치 선정	15
4.1 초기 안정성 배치 선정 고려 사항	16
4.2 최초 규제 제출 시 다수 생산 시설에 대한 고려사항	17
4.3 백신에 대한 고려사항	18
4.4 연속제조공정에 대한 고려사항	18
5. 용기 마개 시스템	18
6. 시험 주기	19
7. 보관조건	20
7.1 일반적 고려사항	20
7.2 실온보관 품목 고려사항	21
7.2.1 불투과용기에 포장된 품목	22
7.2.2 반투과용기에 포장된 품목	23
7.3 냉장보관에 대한 고려 사항	24
7.4 냉동보관에 대한 고려 사항	25
8. 광안정성	25
8.1 광안정성시험 목적	25
8.2 강제 광분해	27
8.3 확증 광안정성시험	28
8.4 광원 및 광노출	29
9. 중간체의 공정 및 보관기간 안정성 고려 사항	31
9.1 일반적 고려사항	31
9.2 합성 화학물에 대한 고려사항	32
9.3 생물의약품에 대한 고려사항	33

9.4 중간체 또는 반제품 보관기간 위해 평가 고려 사항 예시	33
9.4.1 비무균 경구 고형제	33
9.4.2 무균 주사제	34
10. 단기 보관조건	34
11. 개봉 후 안정성	35
11.1 개봉 후 안정성시험 목적	35
11.2 개봉 후 안정성시험 설계	36
11.2.1. 배치 선정	36
11.2.2 기준 및 시험방법 선정	37
11.3 사용기간 및 저장 방법의 표시기재	37
12. 표준품, 새로운 첨가제 및 면역증강제	37
12.1 표준품	38
12.1.1. 합성의약품 표준품 고려 사항	38
12.1.2 생물의약품 표준품 고려 사항	38
12.2. 새로운 첨가제	39
12.3. 백신 면역증강제	39
13. 안정성시험 자료 평가	40
13.1 일반적 고려사항	40
13.1.1 재시험기간	41
13.1.2 합성 화학 성분 의약품 사용기간 시작 시점	41
13.1.3 생물의약품의 사용기간 시작 시점	41
13.2 재시험기간 또는 사용기간 설정을 위한 장기보존 시험 통계적 평가	42
13.2.1 개별 배치를 위한 선형 회귀	42
13.2.2 배치 결합 통계적 평가	43
13.2.3 자료 스케일의 변환	43
13.2.4 안정성 모델링과 외삽	44
13.2.5 합성 화학 성분의 외삽	45

13.2.6 가속조건에서 유의한 변화가 없는 경우	47
13.2.6.1 장기보존 및 가속시험 자료에서 변동성이 거의 또는 전혀 없으며 시간 경과에 따라 변화가 거의 또는 전혀 없는 경우(시나리오 A)	47
13.2.6.2 장기시험자료 또는 가속시험자료에서 변동성 및(또는) 시간 경과에 따른 변화가 있는 경우(시나리오 B)	47
13.2.6.3 통계분석이 가능하지 않은 자료(시나리오 B.I)	49
13.2.6.4 통계분석이 가능한 자료(시나리오 B.II)	49
13.2.7 가속시험에서 유의적인 변화가 있는 경우	49
13.2.7.1 가속시험에서 유의적인 변화가 있는 경우(냉장보관 조건)(시나리오 C)	49
13.2.7.2 가속시험 또는 중간조건 시험에서 유의적인 변화가 있는 경우(실온보관 조건)(시나리오 D)	49
13.2.7.3 가속시험에서 유의적인 변화가 있었으나 중간조건 시험에서 유의적인 변화가 없는 경우(실온보관 조건)(시나리오 E)	50
13.2.7.3.1 통계적인 분석이 불가능한 경우(시나리오 E.I)	50
13.2.7.3.2 통계적인 분석이 가능한 경우(시나리오 E.II)	50
13.2.8 화학성분의 냉동보관 시 외삽	50
13.2.9 생물의약품의 외삽	50
13.3 다요인, 전체 설계 시험의 시험자료 분석	51
13.3.1 개별 조합별 자료 통합 검정	52
13.3.2 모든 요인 및 요인 조합의 자료 통합 검정	52
13.4 자료 작성	54
14. 표시기재	54
14.1 표시기재에 명시된 조건을 벗어난 이탈	54
15. 허가 후 전주기 관리를 위한 안정성시험 고려사항	55
15.1 안정성 이행 약속	55
15.2 시판 후 안정성시험	56
15.3 전주기 안정성시험	57
15.4 새로운 제형 및 새로운 용량 또는 농도를 뒷받침하는 안정성시험	60

16. 용어정의	60
17. 참고 문헌	67
18. 부록	69
부록 1: 안정성시험계획 축소설계	69
부록 2 안정성 모델링	80
부록 3 침단바이오의약품(ATMP)의 안정성	94

1. 개요

1.1 목적

3

이 지침은 원료 및 완제의약품의 안정성 자료 요구사항을 개략적으로 설명한다. 이 지침은 허가받은 의약품뿐만 아니라 허가 신청 및 허가 후 변경관리, 전주기 관리, 그리고 적용 가능한 경우 마스터 파일에도 적용한다. 본 지침에서는 이러한 신청을 통칭하여 규제 제출(regulatory submissions)이라고 한다.

8

ICH Q1은 ICH Q1A~F 및 Q5C을 대체하는 통합 개정판으로, 안정성과 관련된 원칙에 대한 추가 지침을 제공한다.

11

1.2 범위

13

이 지침은 다음의 합성의약품 및 생물의약품의 원료 및 완제의약품에 적용된다.

15

- 화학적으로 합성된 원료의약품(올리고뉴클레오타이드, 다당류, 폴리펩타이드를 포함하며, 본 지침에서는 '합성 화학 성분' 또는 '합성체'로 통칭), 반합성 원료의약품, 그리고 발효 유래 원료의약품

19

- 재조합 DNA(rDNA) 기술을 이용하여 생산되거나 인간, 동물 또는 식물 조직, 기타 자연적 원천(혈장 유래 제품과 같은 체액 포함) 또는 세포 배양에서 분리된 치료용 단백질/폴리펩타이드, 다당류 및 프로테오글리칸

23

- 단백질 또는 폴리펩타이드가 다른 부분(예: 항체-약물 접합체)과 결합된 접합 의약품

25

- 백신, 알레르기 진단, 예방 또는 치료제, 면역증강제

27

- 자가 및 동종 세포 기반 물질(유전자 변형 ex-vivo가 포함될 수 있음), (첨단바이오 의약품(ATMPs)의 안정성에 대한 내용은 부록 3 참고).

30

- 의료기기와 결합된 의약품의 약물 성분 부분(일체형 또는 공동 포장 포함)

32

- 첨부용제

34

- 의약품으로 규제되는 생약제제

36

이 지침은 모든 규제 제출에 적용되며, 지역 규정에 따라 처방약과 비처방약(예: 규제 된 일반 의약품), 신약(예: 새로운 화합물), 새로운 제형, 제네릭의약품 및 바이오시밀 러에 적용될 수 있다.

40

이 지침에 설명된 원칙은 ICH Q12에서 논의된 내용을 포함하여, 지원적이고 확증적 인 안정성 연구가 필요한 허가 후 변경 관리에도 적용된다.

43

이 지침은 임상 개발 단계에서 원료의약품 및 완제의약품에 직접 적용되지는 않지만, 제약 개발 과정에서 제품 및 공정에 대한 이해도가 높아짐에 따라 적절하게 적용될 수 있다. 초기 안정성 요구사항을 충족하는 개발 배치의 자료는 허가 시 제출자료를 보강하고 전주기 관리를 위해 사용할 수 있다. (허가 후 전주기 관리를 위한 안정성 고려사항은 15항 참조)

49

이 지침은 의약품과 의료기기 결합체의 의료기기 구성 요소, 방사선 의약품, 전체 혈 액 제제에는 적용되지 않는다.

52

53 1.3 일반 원칙

54

안정성시험의 목적은 원료 또는 완제의약품의 품질이 온도, 습도, 빛, 교반과 같은 다 양한 환경적 및 물리적 요인의 영향에 대한 변화를 입증하는 것이다. 안정성시험은 원 료의약품에 대해 재시험기간 또는 사용기간을 설정하고, 의약품에 대해서는 설정 보관 조건에서의 사용기간을 설정한다. 사용기간은 일부 지역에서는 만료 날짜 또는 만료 기간으로도 지칭된다. 이 지침은 범위 내 모든 분자 유형에 대한 안정성을 설정하기 위한 포괄적인 지침을 제공하며, 과학적 및 위해 기반 원칙을 어떻게 적용할 수 있을 지에 대한 권장 사항을 포함한다. 각 안정성 관련 주제를 평가하기 위한 표준 접근 방 식은 안정성을 평가하는 일반 원칙과 전략을 설명함으로써 제공된다. 또한, ICH Q8-Q11 및 Q14에 설명된 품질 설계(QbD) 원칙은 주요 품질 특성(CQA)에 대한 향상 된 이해와 제조 공정이 이러한 속성에 미치는 영향을 통해 전체 안정성 전략 설계에 적용될 수 있다.

66

이 지침은 안정성시험에 대한 포괄적인 접근을 위해 전체적으로 고려되어야 한다.

68

표준 안정성 자료 패키지의 예를 제시하고, 평가 대상 자료의 특성과 과학적 고려사항 에 따라 발생할 수 있는 다양한 상황을 포괄할 수 있도록 대안적이며 과학적으로 타 당한 접근법에 대한 지침을 제공한다. 과학 및 위해 기반 원칙(예: ICH Q8 - Q11 및 ICH Q12의 섹션 IX)에 기반한 대체 전략은 신청사의 제안에 따라 원료의약품 및 완

73 제의약품에 적용될 수 있다. 이러한 전략은 품질 위해 관리 원칙, 의약품 개발 자료
 74 (예: 2항 - 가속시험조건 및 강제분해조건 안정성시험), 선행 지식 및 모델링(예: 부록
 75 2 - 안정성 모델링)을 활용할 수 있다.

76

77 특별히 명시되지 않는 한, 이 지침에 설명된 권장 사항은 원료의약품과 완제의약품 모
 78 두 적용된다.

79

80 - 각 항은 관련이 있을 경우 특정 품목 유형(예: 합성의약품, 생물의약품, 백신 또는
 81 의료기기와 결합된 의약품)에 대한 지침을 포함할 수 있다.

82 - 반합성체, 발효 품목 및 복합 의약품의 경우, 합성의약품과 생물의약품에 대한 권장
 83 사항을 적절하게 적용한다.

84 - 이 지침에서 "품목"이 단독으로 언급될 경우, 이는 "원료와 완제의약품"을 뜻한다.

85 - 의약품 원료 및 완제의약품에 대한 안정성시험의 일반 원칙과 자료 요구사항에 대
 86 한 권장 사항은 규제 제출 및 전주기 관리에서 모든 기후 구역에 적용된다. 세계 어
 87 느 지역에서는 평균 역학 온도(MKT)는 기후 데이터를 통해 도출할 수 있으며, 이는
 88 세계를 네 가지 기후 구역(I-IV)으로 나눈다(13, 14). 세계의 네 기후 구역은 W.
 89 Grimm(15)에 의해 처음 설명된 개념을 기반으로 한 특징적인 연간 기후 조건에 따
 90 라 구분되며, W. Grimm(16)에서 업데이트되고 WHO 기술 보고서(13, 14)에서 채택
 91 되었다. 이 지침은 네 가지 기후 구역 모두를 다룬다. 안정성 정보가 더 엄격한 기
 92 후 구역의 보관 조건에서 생성되면, 해당 정보가 이 지침과 일치하고 표시사항 및
 93 보관 사항이 지역 요구 사항에 부합하는 경우 다른 기후 구역에서도 허용될 수 있
 94 다는 원칙이 설정되었다.

95 - 이 권장 사항은 원료의약품 중간체와 완제의약품 반제품에도 적용될 수 있다. 제조
 96 공정 중 보관되는 중간체(예: 가공되지 않은 대량 배양물, 과립)는 "중간체의 제조공
 97 정 및 보관기간에 대한 안정성 고려 사항"에 따라 평가한다. 제조 공정 중 분리되어
 98 포장 및 저장되는 중간체에 대해서는 보관 기간을 설정할 수 있으며, 이 지침의 해
 99 당 항에 따라 재시험기간 또는 사용기간을 설정하는 것이 적절할 수 있다(예, 접합
 100 전 항체와 분무 건조 분산체).

101 - 이 권장 사항은 표준품뿐만 아니라 이러한 구성 요소의 안정성이 의약품 성능에 중
 102 요한 영향을 미칠 수 있는 특정 부형제 및 면역증강제가 포함된 의약품에도 적용될
 103 수 있다. 자세한 지침은 "표준품, 새로운 첨가제 및 면역증강제"에 대한 12항을 참조
 104 한다. 첨부용매 또는 희석제는 의약품에 대한 권장 사항을 따른다.

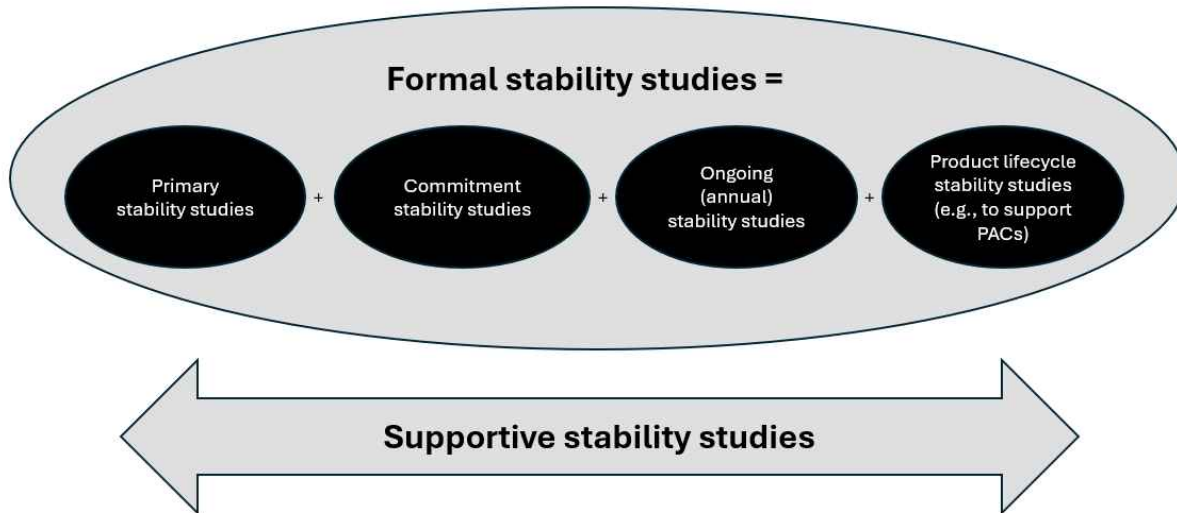
105 - 이 지침에서 안정성 자료 패키지에 대한 규제 기대 사항은 연속 제조(CM) 공정을
 106 사용하여 제조된 원료의약품 및 완제의약품에도 적용된다.

107 - 부록은 향상된 접근 방식에 대한 구체적인 지침을 통해 지침을 보완하거나, 특정하
 108 고 고유한 안정성 고려 사항이 있는 제품 유형에 대한 품목별 지침을 제공하는 것

을 목적으로 한다. 부록 1은 안정성시험 축소 설계에 대한 지침을 제공하며, 부록 2
 는 안정성 모델링에 대한 지침을 제공하고, 부록 3은 첨단바이오회의약품(ATMP)에 대
 한 추가 고려 사항을 제공한다.

주요 안정성시험 유형은 그림 1과 같다.

그림 1 안정성시험 종류



공식 안정성시험은 가속, 중간, 또는 장기 보관 조건(적용 가능한 경우)에서 수행되는
 초기 안정성시험, 안정성 이행 약속, 시판 후 안정성시험 또는 전주기 안정성시험으로,
 재시험기간 또는 사용기간을 설정하거나 확인하는 데 사용된다. 참고용 안정성시험은
 품목의 실제 사용(표시사항 포함) 또는 재시험기간 또는 사용기간을 지원하기 위해 수
 행되는 안정성시험이다(예: 광안정성, 개봉 후 안정성, 단기 시험 및 이탈 또는 모델링
 에 관한 시험). 공식 및 참고용 안정성시험과 그 목적은 이 지침의 여러 항목에서 설명
 한다. 공식 안정성시험 외에도 안정성 지식과 품목 이해를 위한 시험에 대한 지침을
 제공한다(2항 - 가속 및 강제분해 조건 시험 참조). 이러한 개발 시험은 일부 정보가
 초기 안정성 프로토콜을 개발하고 안정성 지시 방법론을 검증하는 데 사용되기 때문
 에 2항에 제시한다.

이 지침은 3항 - 공식 안정성시험 설계부터 7항 - 보관 조건까지 시험계획서 설계 전
 략에 대해 논의한다. 이 항목의 권장 사항은 초기 안정성 연구에 적용되거나 시험계획서
 설계의 원칙은 모든 안정성시험계획서에 적용한다 (예: 사용기간 설정, 시판 후 안정성
 시험 및 전주기 관리를 위한 안정성시험, 변경 시 안정성시험 포함)

대표 배치의 개념은 재시험기간 또는 사용기간을 설정하는 데 지원하는 용도로 이 지

136 침 전반에 걸쳐 언급된다. 대표 배치의 설정 근거는 원료의약품과 완제의약품 유형,
137 제조 공정에 따라 달라질 수 있다. 이는 4항 - 배치 선정에서 세부적으로 제시한다.

138

139 신청자는 안정성시험계획서를 설계하고 품목 표시사항에 포함될 정보를 정의할 때 사
140 용 가능한 모든 안정성시험 결과를 참고한다(예: 보관 지침). 여기에는 보관 시간의 영
141 향, 초기 안정성 자료 및 참고용 안정성 자료를 고려하여 장기, 단기 및 개봉 후 보관
142 조건에 대한 정보를 제공한다. 많은 경우, 안정성시험계획서 설계는 최종 품질에 미칠
143 잠재적인 영향에 따라 다를 수 있으며, 따라서 품질 위해 관리에 기반할 수 있다.

144

145 이 지침은 제출 절차나 지역별 요구 사항을 명시하지 않는다.

146

147 2. 가속시험조건 및 강제분해조건 안정성시험

148

149 품목 지식은 공식 안정성시험을 설계하는 데 유용하다. 개발 연구는 발생할 수 있는
150 물리적, 화학적, 생물학적 변화를 특성화하고, 품목의 분해양상과 본질적인 안정성을
151 확립하며, 분석 절차의 안정성을 나타내는 특성을 확인하고 검증하는 데 도움이 된다.
152 또한, 규격을 설정하고 표시기재에 명시된 조건 외의 예상치 못한 노출이 품목에 미치
153 는 영향을 평가하는 데도 활용될 수 있다(14.1항 - 표시기재 외 일탈 참조).

154 이러한 개발 연구는 초기 안정성시험계획서를 설계하는 데 기여할 뿐만 아니라, 전주
155 기 관리에서 변경을 지원하는 시험계획서에도 적용될 수 있다(3항 - 공식 안정성시험
156 설계 및 15항 - 안정성 이행 약속 및 허가 후 전주기 관리를 위한 안정성시험 고려
157 사항 참조).

158

159 품목 지식을 생성하는 과정에서 가속 조건 또는 가속 조건 시험을 수행하며, 이때 강
160 제 분해 조건을 포함할 수 있다. 이 시험의 성격은 이용 가능한 지식, 평가 대상인 원
161 료의약품 또는 완제의약품의 유형, 그리고 조사하는 품질 특성에 비례한다.

162

163 정의된 기간 동안 가속 조건(온도 및 해당하는 경우 습도)은 제품의 화학적 분해, 물
164 리적 변화 또는 생화학적 변화의 속도를 높이기 위한 것이다. 가속 조건에서 생성된
165 자료는 품목 지식을 얻고 외삽, 재시험 또는 사용기간 결정을 지원하고 표시기재 보관
166 조건을 벗어나는 일탈의 영향을 평가하는 데 사용될 수 있다. 가속시험은 일반적으로
167 3항 - 공식 안정성시험 설계부터 7항 - 보관 조건에 설명된 공식 안정성 프로그램
168 의 일부로 포함된다.

169

170 원료의약품 또는 완제의약품에 대한 가속한 영향을 평가하기 위해 수행되는 개발 연
171 구는 두 가지 범주로 나눌 수 있다.

172 1) 가속조건시험 : 가속 조건보다 더 가속하지만 반드시 시료를 의도적으로 분해하는
173 것은 아님

174 2) 강제 분해 조건 시험 : 시료를 의도적으로 분해하기 위한 연구(예: 온도, 습도, pH,
175 산화, 교반, 광선)

176

177 이 항의 목적은 가속조건과 강제분해조건 하에서 개발 연구의 원칙, 결과 해석을 위한
178 개념, 연구 설계 및 고려 사항을 명확하게 제시하는 것에 있다.

179

180 2.1 가속시험

181

182 가속시험은 품목 지식을 이해하는 데 도움이 될 수 있으며, 이 시험에서 수집된 자료
183 는 표시기재에 정의된 조건을 벗어난 예상치 못한 일탈을 해결하는 데 유용할 수 있
184 다(14.1항 - 표시기재 조건을 벗어난 일탈 참조).

185 가속 조건 시험에는 가속 조건 이상의 온도 및 습도, 온도변화 및 동결-해동 연구가
186 포함될 수 있다. 합성 화학물질의 경우, 이러한 연구는 완제의약품 단일 배치에 대해,
187 해당되는 경우 직접 노출된 원료의약품 단일 배치에 대해 또는 용기-마개 시스템 내에
188 서 수행될 수 있다. 생물의약품의 경우, 최소한 단일 배치의 의약품에 대해 가속시험
189 을 수행할 수 있지만, 해당 의약품을 대표할 수 있는 경우 단일 배치의 원료의약품을
190 사용하는 것이 타당성을 입증할 수도 있다.

191

192 2.2 강제 분해 시험

193

194 강제 분해 시험을 활용하여 잠재적인 분해 경로를 조사하고, 이를 통해 품목 지식을
195 얻을 수 있다. 이 시험은 제품의 본질적인 안정성을 이해하고, 분석 절차의 안정성을
196 나타내는 특성을 개발 및 확인하는 데 사용된다(ICH Q2 및 ICH Q14 참조). 과학 문
197 헌을 포함하여 확인된 분해 산물 및 경로에 대한 데이터가 있는 경우, 이를 활용하여
198 품목 지식을 얻는 것이 허용된다.

199

200 원료의약품에 대해 단일배치에 대해서 강제 조건을 평가하는 것을 권고한다. 온도 상
201 승, 적절한 경우 습도(예: 상대습도(RH) 75% 이상), 원료의약품에 대한 산화 및 광분
202 해의 영향이 포함되어야 한다. 시험에서는 다양한 pH 값에 걸쳐 원료의약품의 가수분
203 해 민감성을 평가해야 한다. 또한, 강제 조건의 조합은 특정 상황(예: 교반 및 열 처
204 리)에서 시험하는 것이 적합할 수 있다.

205

206 완제의약품의 경우, 노출된 완제의약품의 단일 배치에 대해 강제 분해 조건에서 시험
207 하는 것이 권장된다. 적절한 경우, 온도, 습도(예: 75% RH 이상) 및 빛의 영향을 포함

208 해야 한다. 또한, 특정 유형의 품목 및 제형에 대해 추가적인 강제 조건이 적합할 수
209 있다.

210

211 생물의약품의 경우, 강제 분해 시험은 원료의약품의 단일 배치에 대해 수행될 수 있지
212 만, 완제의약품의 단일 배치를 사용하는 것이 타당할 수 있다.

213

214 강제 광분해 조건은 강제 분해 시험의 필수적인 부분이 될 수 있다. 강제 광분해 조건
215 시험의 목적은 품목의 전반적인 감광성을 평가하는 것이다. 이 시험에서는 확증 연구
216 에 사용된 광선 조건보다 더 극단적인 광선 조건에 노출되어야 한다(8항 - 광안정성
217 참조).

218

219 강제 분해 시험에서는 품목의 민감도에 따라 조건과 지속 기간을 조정해야 할 수도
220 있다. 개발 및 분석 절차 검증 목적을 위해 광범위한 분해가 발생하는 경우, 노출을
221 제한하고 강제 분해 시험을 종료하는 것이 적절하다. 마찬가지로, 안정적인 물질의 경
222 우 적절한 노출 수준을 사용한 후 시험을 종료할 수 있다. 비록 사용된 노출 수준은
223 적합해야 하지만, 이러한 실험의 설계는 신청자의 재량에 따라 결정된다.

224

225 2.3 결과 및 분석

226

227 강제분해 조건을 포함하여, 가혹 조건 시험할 때, 노출 기간이 끝난 후에는 물리적, 화
228 학적 또는 생물학적 특성(예: 물리적 상태, 투명도, 색상, 분해 생성물, 입자 크기, 효
229 능)에서의 어떤 변화도 해당되는 경우 검출할 수 있는 적절한 절차에 따라 검토해야
230 한다.

231

232 정상적인 보관 조건에서는 발생할 가능성이 없는 특성 변화가 강제 분해 조건 및 가
233 혹 조건(예: 분해 생성물 생성)에서 발생할 수 있다. 이 정보는 적절한 분석 절차를 개
234 발하고 검증하는 데 유용할 수 있으며, 전반적인 관리 전략 근거를 마련하기 위한 포
235 괄적인 접근 방식의 일부가 될 수 있다.

236

237 이러한 시험에서 얻은 자료는 품목에 대한 이해를 돕고, 안정성시험 중에 모니터링해
238 야 하는 잠재적인 안정성을 나타내는 주요 품질 특성을 식별하는 데 유용하며, 안정성
239 시험계획서 설계에 기여할 수 있다(3항 - 공식 안정성시험 설계 참조). 강제 분해 시
240 험은 공식적인 안정성시험의 일부는 아니지만, 그 결과는 규제 당국에 제공되는 정보
241 (예: 분석 절차 검증, 제품 특성화, 사양 또는 포장 고려 사항 지원)의 중요한 부분이
242 다. 가혹시험 자료가 표시기재의 근거자료인 경우, 제출자료에 포함되어야 한다.

243

244 3. 공식 안정성시험 설계

245

246 이 항에서는 허가 신청 시 보관기간 또는 재시험기간을 설정하기 위해 안정성시험계
 247 획서를 수립하는 데 필요한 지침을 제공하며, 이는 4항 - 배치 선정부터 7항 - 보관
 248 조건까지 함께 고려한다. 그림 2는 신청자가 공식 안정성시험계획서의 설계 및 개발에
 249 접근하는 방법을 제시한다. 그림에서 "사용 가능한 안정성 데이터"는 개발 초기에 수
 250 행된 장기보존 및 가속시험과 2항 - 가속시험조건 및 강제분해조건 안정성시험을 통해
 251 얻은 지식을 나타낸다.

252

253 언급된 경우, 이 항에서는 재시험기간 또는 사용기간을 결정하기 위한 초기 안정성시
 254 험계획서를 확립하기 위한 구체적인 지침을 제공하며(13항 - 안정성시험 자료 평가
 255 참조), 적용 가능한 경우, 이 지침은 15항 - 안정성 이행 약속 및 허가 후 전주기 관
 256 리를 위한 안정성시험 고려사항(안정성 이행약속, 시판 후 안정성시험 및 전주기관리
 257 를 위한 안정성시험)과 부록 1 - 안정성시험 축소 설계(축소된 연구 설계가 적합한
 258 경우)와 함께 활용되어야 한다.

259

260 3.1 일반원칙

261

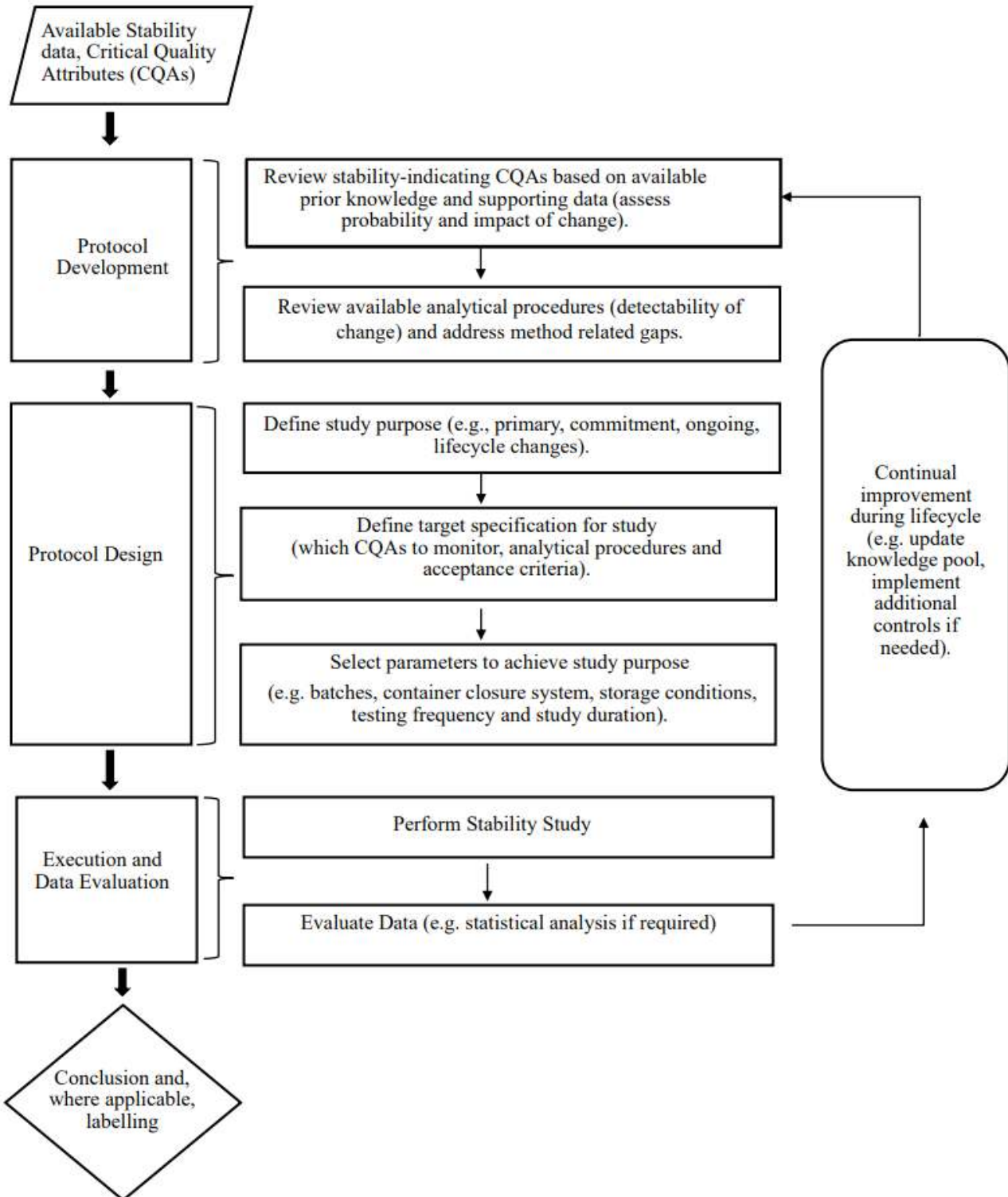
262 재시험기간이나 사용기간을 설정하거나 확정하려면 제출자료에 안정성시험계획서 요
 263 약을 제공해야 한다. 안정성시험계획서에는 재시험기간 또는 사용기간 전체에 걸쳐 신
 264 청 보관 조건 하에서 원료의약품 또는 완제의약품의 안정성을 확립하거나 확인하는
 265 데 필요한 모든 정보가 포함되어 있다. 여기에는 장기보관조건, 단기보관 조건, 일탈
 266 및 사용 중 보관 조건을 설정하는 초기 안정성시험 또는 참고용 자료가 포함된다.

267

268 그림 2에 안정성시험계획서의 개발, 설계 및 실행을 위한 일반적인 절차를 제시하였
 269 다. 신청자는 의약품 개발 과정에서 지식과 이해를 구축하여 적절한 보관 조건에서 안
 270 정성을 나타내거나 나타낼 가능성이 있는 주요 품질 특성을 식별하고 이 정보를 사용
 271 하여 공식 안정성시험을 뒷받침하는 시험계획서를 설계한다. 안정성시험에는 보관 중
 272 에 변경되기 쉽고 품질, 안전성 및 유효성에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있는 특성에
 273 대한 시험 항목이 포함되어야 한다. 품목 전주기 동안 지식이 쌓이면 안정성시험설계
 274 가 최적화될 수 있다. 재시험기간 또는 사용기간을 연장하기 위한 안정성시험계획서
 275 변경은 15항 - 안정성시험 이행 약속 및 허가 후 전주기 관리를 위한 안정성 고려사
 276 항에 따라 확립되어야 한다.

277

그림 2 안정성시험 개발, 설계 및 실행을 위한 일반적인 순서 흐름도



안정성시험계획서 설계에 대해 자세히 설명된 원칙은 허가 시 제출자료부터 전주기 관리까지 적용한다. 정확한 프로토콜 설계는 원료의약품 또는 완제의약품, 시험 목적 및 이용 가능한 사전 지식에 따라 달라진다.

광안정성, 일탈, 단기 보관 및 사용 중 조건에 대한 추가 시험계획서 고려사항은 해당 항에 설명되어 있다(8항 - 광안정성, 14.1항 - 표시기재 조건을 벗어난 일탈, 10항

285 - 단기 보관 조건, 11항 - 개봉 후 안정성 참조).

286

287 전체 안정성시험계획서 설계는 모든 설계 요소의 모든 조합에 대해 원료의약품의 최
288 소 3개 배치 또는 의약품의 용량, 충전량 또는 농도의 최소 3개 배치를 포함하고 모든
289 시점에서 시험한다. 브래케팅, 매트릭스, 지식, 위해 기반 프로토콜 감소 및 안정성 모
290 델과 같은 안정성시험계획서 설계에 대한 대체 접근 방식은 부록 1 - 안정성시험 축
291 소 설계 및 부록 2 - 안정성 모델링에 설명되어 있다. 첨단바이오의약품(ATMP)에 대
292 한 추가 고려사항은 부록 3 - 첨단바이오의약품(ATMP)의 안정성에 제시되어 있다.

293

294 3.2 표준 접근법에 따른 초기 재시험기간 및 사용기간을 뒷받침하는 안정성시험 자료

295

296 이 항에서는 1차 안정성시험자료를 사용하여 재시험기간, 사용기간 및 보관 조건 설정
297 에 대한 지침을 제공한다(4항 - 배치 선정 참조). 이는 표준 적용 방식으로 간주된다.
298 표준 적용 방식이 채택되면 표 1에 제공된 권장 사항은 13항 - 안정성시험 자료 평
299 가에 제공된 지침에 따라 재시험기간 및 사용기간을 설정하기 위해 최초 허가 제출
300 시 근거자료의 최소기간을 설정한다. ICH Q8 - Q11에 따른 사전 지식과 품목 성능에
301 대한 강화된 지식 및 부록 2 - 안정성 모델링에 논의된 모델링을 포함하여 적절한 타
302 당성이 뒷받침된다면 이 항에 설명된 원칙과 관행에 대한 대체 접근 방식이 허용될
303 수 있다.

304

305 허가신청 시 제출한 안정성시험자료는 신청한 재시험기간이나 사용기간 및 보관 조건
306 을 뒷받침하기에 충분해야 한다. 장기보존 시험은 최소한 신청한 재시험기간 또는 사
307 용기간 동안 시험이 지속적으로 수행되어야 한다.

308

309 적절한 경우, 가속 보관 조건 및 중간 보관 조건에서 얻은 자료는 설정된 보관 조건을
310 일시적으로 벗어난 단기 이탈(예: 운송 중)의 영향을 평가하는 데 사용할 수 있다. 합
311 성의약품의 경우, 가속시험 자료는 13.2.5항 - 합성 화학 성분의 외삽에 따라 외삽을
312 가능하게 하기 위해 필요하다. 생물의약품의 경우, 가속시험 자료는 제품 이해(Product
313 Understanding)에 활용되며, 분석 비교동등성(Analytical Comparability)을 뒷받침하는
314 데 사용할 수 있다.

315 비록 가속시험 자료가 생물의약품의 재시험기간 또는 유효 기간을 설정하는 데 사용
316 되지는 않지만, 해당 자료를 규제 제출에 포함하는 것이 강력히 권장된다.

317

318 기본 배치 선정은 4항 - 배치 선정, 표 2를 참고한다. 합성의약품 및 생물의약품의
319 경우 초기 배치는 생산 배치일 수 있지만 반드시 생산 배치일 필요는 없다.

320

321 생물의약품의 원료의약품과 완제의약품은 일반적으로 생물학적 활성을 유지하고 분해
 322 를 방지하기 위해 보관 조건이 엄격하다. 이는 분자 형태와 생물학적 활성이 비공유
 323 및 공유 결합력에 의존하여 환경 요인(예: 온도 변화, 산화, 빛, 이온 함량 및 **전단**)에
 324 대한 민감도가 높기 때문이다. 안정성을 평가하려면 물리화학적, 생화학적, 면역화학적
 325 방법을 포함한 복잡한 분석 방법이 필요할 수 있으며 제품의 효능, 순도 및 품질에 영
 326 향을 미칠 수 있는 많은 외부 조건을 고려해야 한다. 생물의약품의 원료의약품 및 완
 327 제의약품의 경우, 대체 접근법이 타당하지 않은 한, 설정한 사용기간을 만족하는 3개
 328 초기 배치 자료를 제출해야 한다. 이러한 초기 배치가 생산 규모가 아닌 경우, 규제
 329 제출 평가를 뒷받침하기 위해 생산 배치의 최소 6개월 데이터도 제출해야 한다. 유효
 330 기간이 6개월을 초과하는 경우 초기 배치의 최소 6개월 안정성 자료를 제출해야 한다.
 331 유효 기간이 6개월 미만인 원료의약품 및 완제의약품의 경우, 최초 규제 제출 시 최소
 332 안정성 자료요건을 사례별로 결정해야 한다. 시판 후 안정성시험에 대한 지침은 15항
 333 - 안정성 이행약속 및 허가 후 전주기 관리를 위한 안정성 고려사항을 참고한다.

334
 335 재시험기간이나 사용기간을 설정하기 위한 안정성 연구에는 제안된 용기 마개 시스템
 336 을 포괄하는 각 함량, 충전량 또는 농도별로 3개의 배치가 포함되어야 한다. 타당한
 337 사유를 제출하는 경우 축소 설계를 적용할 수 있다. (부록 1 - 안정성시험 축소 설계
 338 참조).

339
 340 화학의약품 및 생물의약품의 경우, 초기 배치가 생산 규모가 아니거나 일부만 생산 규
 341 모인 경우 신청자는 15.1항 - 안정성시험 이행 약속에 따라 재시험기간 또는 사용기
 342 간을 설정하고 확인하기 위해 안정성시험을 계속하거나 시작 및 완료해야 한다.

343

344 **표 1 초기 재시험기간 또는 저장 기간을 뒷받침하기 위해 표준 접근법에서**
 345 **권장되는 제출 시 최소 핵심 안정성 자료¹**

346

제품 유형	배치 종류	배치 수 ²	장기 보존 시험 기간	가속시험 기간
새로운 합성 화학 성분, 신약 원료의약품 또는 완제의약품 ⁴	초기 ⁵	3	12개월	6개월 ³
제네릭의약품 또는 바이오시밀러	초기 ⁵	3	6개월	6개월 ³
생물학적제제	초기, 생산 ⁵	3	6개월 ⁶	6개월 ⁷

¹ 시험 횟수는 6항 - 시험주기를 참고한다.

² 전체 설계의 경우, 해당 원료의약품의 최소 3개 배치 또는 신청한 용기포장을 반영한 각 용량을 포함하여 시험해야 한다. 타당한 근거가 있는 경우 축소 설계를 적용할 수 있다.(부록 1 - 안정성시험 축소 설계 참고)

³ 가속 조건에서 초기 3개월 이내에 중대한 변화(13항 - 안정성시험 자료 평가 참고) 또는 기준 초과 결과가 발생하는 경우, 6개월까지 시험을 계속 진행할 필요가 없다고 간주된다

⁴ 원칙적으로, 새로운 제형 및 새로운 용량 또는 농도의 안정성시험 계획은 신약에 대한 지침을 따라야 한다. 그러나 타당한 근거가 있는 특정 경우에는 제출 시 축소된 안정성시험 자료(예:

6개월 가속시험 및 6개월 장기시험 자료)가 허용될 수 있다(15.4항 - 새로운 제형 및 새로운 함량 또는 농도를 뒷받침하는 안정성시험 참고)

⁵ 신청한 재시험기간 또는 사용기간에 해당하는 생산 배치에 대해 안정성시험을 지속적으로 수행할 것을 약속해야 한다.

⁶ 초기 배치는 생산 배치일 수도 있지만 반드시 생산 배치일 필요는 없다. 생산 배치가 아닌 주 배치의 데이터로부터 제안된 재시험기간 또는 사용기간이 6개월을 초과하는 경우, 생산 배치의 안정성 데이터는 최소 6개월 이상이어야 한다. 일반적으로 사용기간은 안정성 자료가 사용기간까지 확보된 3개의 초기 배치로 뒷받침되어야 한다.

⁷ 적합한 저장 조건과 제품 유형에 따라 가속 조건 하에서 시험을 수행하는 것이 강력히 권장되며, 선택된 저장 조건에 따라 최소 시간 기간을 입증해야 한다. 초기 및 최종을 포함한 최소 세 개 시점을 권장한다.

347

348 원료 및 완제의약품이 표 1에 제시된 시험 기간보다 짧은 저장 기간을 목표로 할 경
349 우, 초기 허가신청 시 최소 안정성 자료의 양은 품목별 위험에 따라 결정되어야 하며,
350 6항 - 시험 주기에 따라야 한다.

351

352 3.3 안정성을 나타내는 주요 품질 특성

353

354 주요 품질 특성은 ICH Q6A, Q6B 및 ICH Q8-Q11에 요약된 원칙을 사용하여 확인되
355 어야 한다. 원료 또는 완제의약품의 안정성시험계획서를 설계할 때, 주요 품질 특성
356 및 목표 기준에 대한 정보는 이미 설정되어 있어야 한다. 이전 지식과 개발 데이터를
357 바탕으로 신청자는 안정성을 나타내는 주요 품질 특성을 식별해야 하며, 이는 저장 중
358 에 변화할 수 있으며 원료 또는 완제의약품의 기능 또는 품질에 영향을 미칠 수 있는
359 특성이다.

360

361 3.3.1 재시험기간 또는 사용기간 설정을 위한 권고사항

362

363 재시험기간 또는 사용기간을 설정하기 위한 안정성시험은 안정성을 나타내는 주요 품
364 질 특성을 포함하고 저장 및 사용을 통한 품질을 입증할 수 있는 적절한 정보를 수집
365 해야 한다. 합성 원료 및 완제의약품의 경우, 안정성시험은 물리적 및 화학적 특성을
366 적절하게 고려해야 한다. 생물의약품의 원료 및 완제의 경우, 제품의 물리화학적 특성,
367 순도 및 불순물 수준, 면역학적 특성, 생물학적 활성에 영향을 미치는 주요 품질 특성
368 변화를 적절하게 평가해야 한다. 합성의약품과 생물의약품 모두에 대해, 안정성에서
369 미생물학적 특성과 제품 성능 특성을 확인해야 한다. 온도, 산화, 빛, 습도 및 전단력
370 변화에 특히 민감한 제품의 경우, 영향을 받을 수 있는 품질 특성을 평가해야 한다.
371 안정성 규격에 포함될 속성에 대한 추가 정보는 ICH Q6A 및 Q6B를 참고한다.

372

373 안정성 조건에서 첨가제의 함량이나 특성이 변할 수 있고, 이로 인해 완제의약품의 주
374 요 품질 특성에 영향을 미칠 가능성이 있는 경우, 해당 항목은 완제의약품의 안정성시
375 험에서 평가되어야 한다(예: 계면활성제 수준, 보존제 함량). 생물의약품에서 안정제가

필요한 경우에도 동일한 고려 사항을 적용한다. 함께 포장된 희석제는 의약품에 대한
권장 사항을 따른다. 추가 원료 또는 완제의약품 안정성 자료가 필요한지 여부를 이해
하기 위해 개발 자료와 첨가제 사전 지식을 사용할 수 있는 위해 기반 접근 방식이
권장된다.

ICH Q3D 및 Q3E에 제시된 원칙에 따라, 안정성을 반영하는 중요 품질 특성에 대한
고려 사항에는 해당 저장 용기와의 잠재적인 상호 작용, 투여 또는 전달 장치(예: 주사
기 벽, 카테터 및 주사 바늘), 분산 매체(예: 재구성 또는 희석용 용매)와의 접촉이 포
함되어야 한다.

3.3.2 전주기 관리를 위한 안정성시험 계획 권장사항

재시험기간이나 사용기간을 설정한 후 추가 지식을 얻은 후 자료에서 일부 주요 품질
특성이 안정성에 대해 변경되지 않음을 확인할 수 있으며 전주기를 지원하기 위한 안
정성시험계획서가 업데이트될 수 있다(15항 - 안정성 이행약속 및 허가 후 전주기 관
리를 위한 안정성 고려사항, 부록 1 - 안정성시험 축소 설계).

3.4 규격

3.4.1 시험방법

공식 안정성시험을 수행하기 전에, 안정성 지표로서의 주요 품질 특성을 ICH Q2 및
Q14에 따라 평가해야 한다. 안정성을 나타내는 주요 품질 특성의 변화를 모니터링하
기 위해 사용되는 분석 절차는 제품 품질의 변화가 예상 재시험기간 또는 사용기간
동안 검출, 측정 및 이해될 수 있는 절차로 밸리데이션되어야 한다. 잠재적인 분해 경
로 설정(3.2항-표준 접근법에 따른 초기 재시험기간 및 사용기간을 뒷받침하는 안정성
시험 자료 참고)은 적절한 분석 절차를 개발하고 밸리데이션 할 때 중요하다. 합성 화
학 성분의 경우 가능한 경우 적절한 안정성 지표 시험을 선택할 때 시험된 속성 간의
시험전후의 질량 불변(mass balance)를 고려해야 한다. 예를 들어, 고형제 원료의약품
또는 완제의약품의 경우 활성 부분의 명백한 감소는 분해 생성물의 증가 또는 수분
함량의 증가로 인해 발생할 수 있다.

정당한 사유가 있을 경우 동일한 품질 속성에 대해 사용되는 안정성시험 분석 절차는
출하 시험 분석절차와 다를 수 있다(예: 안정성시험 중에는 무균 시험 대신 용기 밀봉
완전성 시험을 사용할 수 있음). 안정성 지표 품질 속성이 출하 시험의 일부로 시험되
지 않았을 경우 (예: 관련 주요 품질 특성이 ICH Q8에 설명된 대로 공정 중에 측정
및 관리 되는 경우), 안정성시험을 지원하기 위해 추가 분석 절차가 설정되어야 한다.

3.4.2 허용 기준

사용기간 허용 기준은 ICH Q6A 및 Q6B에 따라 원료의약품 개발 및 제조부터 완제의약품의 사용기간까지 모든 안정성 정보를 고려해야 한다. 이러한 지침에 따라 주요 품질 특성을 나타내는 안정성이 시간이 지남에 따라 변하는 경우, 원료 또는 완제의약품의 품질이 사용기간 종료 시점까지 유지되도록 보장하기 위해 사용기간 기준보다 더 엄격한 출하 기준을 설정하는 것이 적절할 수 있다. 일반적으로 출하 기준 및 사용기간 기준 차이는 적절한 근거자료로 입증해야 한다. 원칙적으로 원료의약품에 재시험기간이 설정된 경우, 허용기준은 출하 시와 동일하다.

3.4.3 약전 주요 품질 특성 및 분석 방법

약전 각조에 수재되어 있는 원료의약품 및 완제의약품과 일반시험법은 신청 국가에서 이용가능한 경우 안정성시험계획서를 설계하는데 적절한 출발점이 된다. 설정한 분석절차가 약전에 수록된 절차와 다른 경우, 그 차이는 과학적으로 타당해야 한다(예: 동등성 입증). 안정성에 차이가 발생할 수 있는 경우, 이를 적절하게 관리하기 지식 및 위해 기반 접근법을 적용해야 한다.

3.5 백신에 대한 추가 고려 사항

품목의 역가가 유효 성분의 다른 성분(예: 운반체)과 결합 또는 흡착에 따라 달라지는 경우, 신청자는 보관 중 유효 성분이 운반체로부터 분리될 가능성을 평가해야 한다(예: 접합 백신의 경우).

품목의 역가가 면역증강제의 포함 여부에 따라 달라지는 경우, 안정성시험 기간 동안 해당 면역증강제에 대한 주요 품질 특성을 평가해야 한다.

백신의 안정성시험에는 제품의 효능(적절한 방법을 사용하여 의도한 효과를 달성할 수 있는 특정 능력이나 용량)을 평가하는 메커니즘을 포함하는 것이 강력히 권장된다.

3.6 의약품과 의료기기의 조합에 대한 추가 고려 사항

의약품과 의료기기의 조합의 안정성은 (a) 의약품의 주요 품질 특성과 (b) 보관부터 투여 완료까지의 의약품-의료기기 조합 성능 특성을 고려한다(11항 - 개봉 후 안정성 참조). 기기 구성 요소의 기능적 성능 특성은 이 지침의 범위를 벗어나며, 의료기기 설계 검증 연구를 통해 다뤄진다.

의약품과 의료기기의 결합(결합 또는 공동 포장)에 대한 안정성시험계획 설계는 의약품에 대해 설명된 것과 동일한 원칙을 따라야 하며, 위해평가와 접촉물질과의 적합성

도 포함한다. 의약품 구성 요소의 안정성 지표 속성은 의료 기기의 기능적 성능 특성에 영향을 미칠 수 있으며, 안정성시험과 결론은 이러한 상호 작용을 고려해야 한다. 장기 보관에 의해 영향을 받을 수 있는 의약품과 의료기기의 완전히 조합된 결합체의 투여 의존적인 기능적 특성(주요 품질 특성은 조립 후에만 평가할 수 있는)을 고려해야 한다. 보관 방향은 위해 평가를 기반으로 설정될 수 있다. 의약품과 의료기기가 같이 포장된 경우, 사용기간은 기기 구성 요소 또는 의약품 구성 요소의 사용기간 중 더 짧은 기간을 기준으로 해야 한다.

의약품과 의료기기의 각 유형의 조합에는 고유한 품질 특성 목록과 투여 의존적인 기능적 성능 특성을 가져야 한다. 속성은 해당 제품의 구체적인 설계를 기준으로 위험 평가를 실시하여 중요 속성 또는 특성을 식별해야 한다. 위해 평가는 기기 설계 개발 연구의 데이터와 의약품과 의료기기의 유사한 조합에 대한 사전 지식이 포함될 수 있다. 안정성시험계획서는 시판용 품목을 대표하는 조립된(결합 또는 공동 포장) 품목을 사용해야 한다. 의약품과 의료기기의 조합이 판매를 위해 설정한 대로 안정성시험이 수행되지 않았다면, 변경된 사항은 안정성에 미치는 영향을 고려하여 평가하고 정당화해야 한다.

3.7 위해 관리

4항 - 배치 선정부터 7항 - 보관 조건까지 설명된 시험계획 설계의 다양한 측면을 설명할 때 과학 및 위해기반 접근법을 활용해야 한다.

승인된 안정성시험계획서에 위해 관리 정보를 포함하는 것은 의무 사항은 아니지만, 강화 또는 축소된 프로토콜 접근법에 대한 정당화하는 근거가 되는 경우, 위해 평가 과정, 결과 및 안정성시험계획서와의 연관성에 대한 정보가 설명되어야 한다.

4. 배치 선정

원료 및 완제의약품의 재시험기간 또는 사용기간을 설정하기 위해, 일반적으로 3개의 초기 배치에 대한 안정성 자료를 제출해야 한다. 배치 요구 사항에 대한 대체 접근법은 정당화될 경우 지원될 수 있다. 원료 및 완제의약품의 초기 배치 제조 공정은 생산 배치에 사용된 제조 공정과 유사하거나 대표적이어야 하지만 반드시 동일할 필요는 없다. 따라서, 초기 배치가 반드시 생산 배치일 필요는 없다. 초기 배치에 대한 제조 공정과 생산 배치에 제안된 제조 공정의 차이는 정당화되어야 한다. 초기 안정성 배치에 대한 구체적인 고려 사항은 표 2에 제공된다.

주요 시험이 아닌 경우(예: 사용 중 안정성, 광 안정성, 보조 시험 및 허가 후 변경 사

484 항을 뒷받침하는 안정성시험)에서 비생산 배치를 사용하는 경우, 배치는 아래 설명된
485 대로 대표성을 가져야 한다.

486

- 487 • 합성 화학 성분: 화학적으로 합성된 원료의약품은 동일한 합성 경로로 제조되어야
488 한다. 제조 공정 매개변수의 변경은 과학적으로 입증되어야 한다. 완제의약품은 동
489 일한 제형 및 제조 방법이어야 한다.
- 490 • 생물의약품: 안정성 프로그램에 배치된 모든 원료 및 완제의약품 배치는 제안된 생
491 산 제조 공정과 유사한 공정을 사용하여 제조되어야 하며, 생산 배치와 분석적으로
492 동등한 수준이어야 한다(ICH Q5E 참조). 임상 배치와 비생산 배치의 분석적 비교
493 가능성을 생산 배치와 입증해야 한다. 포괄적인 분석적 동등성 평가에는 추가 특성
494 시험이 포함될 수 있다.

495

496 4.1 초기 안정성 배치 선정 고려 사항

497

498 가능한 경우, 안정성시험에 포함된 배치는 원료의약품 배치의 변동성을 확인하기 위해
499 서로 다른 원료의약품 배치로 제조되어야 한다. 축소된 안정성시험 설계가 적용되지
500 않는 한, 약물 제품의 각 함량별, 충전량별 및 용기 마개 시스템에 대해 안정성시험을
501 수행해야 한다(부록 1 - 안정성시험계획 축소 설계 참조).

502 원료 및 완제의약품의 초기 안정성 배치는 위에서 설명한 대로 임상 및 생산 배치를
503 대표해야 한다. 초기 및 생산 배치를 대표하는 추가 개발 배치도 참고용 안정성 자료
504 로 포함될 수 있다 .

505

506 1차 안정성 배치 선택 시 추가 고려 사항은 아래 표 2를 참고한다.

507

508 표 2 원료 및 완제의약품의 초기 안정성 배치에 대한 고려 사항

509

	합성 화학 성분	생물의약품
원료의약품	<ul style="list-style-type: none"> 동일한 화학 합성 경로 유사한 제조 공정(차이점 정당화) 최소한, 모든 배치는 파일럿 규모로 제조되어야 함² 신청 규격에 적합함 생산 배치와 동일한 재질 및 유형의 용기포장 	<ul style="list-style-type: none"> 해당되는 경우 동일한 세포 생산 시스템 유사한 제조 공정(차이점 정당화) 신청한 출하 규격에 적합함 생산 배치와 동일한 재질 및 유형의 용기포장 생산 배치와 동등성(ICH Q5E)
완제의약품	<ul style="list-style-type: none"> 동일한 제형¹ 및 동일 처방 최소 2개의 배치가 최소한 파일럿 규모²로 제조되며, 정당한 이유가 있는 경우 다른 배치는 더 작을 수 있음 동일한 작동 원리 장비로 동일한 제조 공정 설정한 허가신청 출하규격 충족 	<ul style="list-style-type: none"> 동일한 제형 및 동일 처방 생산 배치와 비교동등성(예: ICH Q5E) 설정한 허가신청 출하규격 충족 축소된 프로토콜 디자인이 적용되지 않는 경우 동일한 충전량¹ 허가신청과 동일한 용기 포장

	<ul style="list-style-type: none"> • 축소된 프로토콜 디자인이 적용되지 않는 경우 동일한 충전량¹ • 허가신청과 동일한 용기 포장 	
--	---	--

¹ 예외가 적용될 수 있는 경우에 대한 세부 사항은 부록 1 - 안정성시험 축소 설계를 참고한다.

² ICH Q13에 따라, 합성의약품에 대한 파일럿 배치의 정의는 연속 제조 공정에는 적용하지 않는다.

510

511 허가 신청 시 장기보존 시험 자료가 신청한 재시험기간이나 사용기간을 포함하지 않
512 는 경우, 15항 - 허가 후 전주기 관리를 위한 안정성 고려사항을 참고한다.

513

514 4.2 최초 규제 제출 시 다수 생산 시설에 대한 고려사항

515

516 각 제조소에서 제공된 안정성 자료는 최초 규제 제출 시 전체 제품, 공정 및 제조 시
517 설의 위험에 비례해야 하며, 지역별 요구사항에 부합해야 한다. 합성의약품과 생물의
518 약품 모두에서, 제품, 공정 및 제조소가 동등한 경우에는 추가 제조소에서 재시험기간
519 또는 사용기간을 새로 설정할 필요가 없다. 추가 제조소란, 허가심사 자료 제출 시 제
520 안된 제조소 중 원래의 생산 규모 배치가 제조된 원료의약품 및 완제의약품 제조소를
521 제외한 모든 제조소를 의미한다.

522 합성 화학 성분의 경우, 초기 배치의 자료와 각 생산 시설의 비교자료를 허가 심사 자
523 료에 포함해야 한다. 각 생산 시설에 제공되는 안정성 자료의 양은 원료의약품 또는
524 완제의약품의 추가 생산 시설 도입과 관련된 위해 수준에 따라 달라진다. 각 생산 시
525 설에 대한 안정성시험 이행 약속은 15.1항 - 안정성시험 이행 약속에 따라 설정되어
526 야 한다. 안정성시험 이행 약속에서 각 생산 시설의 생산 배치 수는 과학적 근거와 위
527 해 평가를 지원하는 경우 세 개보다 적을 수 있다.

528 생물의약품의 경우, 각 생산 시설에 제공되는 기본 최소 안정성 데이터는 3.2항 - 표준
529 접근법에 따른 초기 재시험기간 및 사용기간을 뒷받침하는 안정성시험 자료의 표 1에
530 명시된 대로 해야 한다. 그러나 품목 및 공정에 대한 이해도가 향상된 생물의약품의
531 경우, 원래 생산 시설에서 제조 공정을 이전받는 추가 생산 시설에 대해서는 과학적이
532 고 위해 기반의 대체 접근 방식이 정당화될 수 있다. 제안된 추가 생산 시설에서 제조
533 된 상업 규모 생산 배치와 원래 생산 시설의 초기 배치 간의 동등성 평가에는 가속
534 또는 가속시험 결과가 포함되어야 하며, 이는 ICH Q5E를 참조해야 한다. 분석 동등
535 성, 공정 동등성 및 유사 품목 유형의 제조를 위한 생산 시설 이력을 고려한 위해 평
536 가를 바탕으로, 제조 공정을 이전받는 시설은 규제 제출 시 생산 규모 안정성시험 수
537 를 줄인 것을 제안할 수 있다. 안정성시험자료를 축소하는 것이 정당화될 경우, 각 생
538 산 시설에서 제안된 재시험기간 또는 사용기간 동안 총 세 개의 생산 규모 배치에 대
539 해 안정성 연구를 계속 진행하겠다는 약속을 15.1항 - 안정성 이행 약속에 따라야 한
540 다.

541

542 **4.3 백신에 대한 고려사항**

543

544 일반적으로, 백신의 사용기간 설정에는 생산 규모 배치가 사용된다. 만약 생산배치가
 545 아닌 배치를 초기 배치로 사용되는 경우, 제품 지식, 동등성 연구 및 위해 평가를 바
 546 탕으로 정당화가 필요하다. 표 2에 나와 있는 생물의약품의 초기 배치에 대한 나머지
 547 권장 사항은 백신에도 적용된다.

548

549 **4.4 연속제조공정에 대한 고려사항**

550

551 연속 제조 공정에서 배치 선정에 대한 지침은 ICH Q13 지침을 참조한다. 재조합 단
 552 백질 생물의약품의 경우, 여러 주요 원료의약품 안정성 배치를 제조하기 위해 단일 시
 553 작 및 중단 순서를 사용하는 것(ICH Q13 참조)은 일반적으로 적용되지 않는다. 주요
 554 원료의약품 안정성 배치는 여러 번의 배양 또는 세포 은행 해동에서 얻어야 하며, 전
 555 체 세포 배양 기간을 포함해야 한다. 연속 제조 공정으로 제조된 초기 완제의약품 안
 556 정성 배치는 다양한 원료의약품 배치에 대한 변동성을 반영해야 한다.

557

558 **5. 용기 마개 시스템**

559

560 용기 마개 시스템은 1차 포장(제품과 접촉하는 부분)과 의약품에 추가적인 보호를 제
 561 공하기 위한 경우 또는 의약품과 의료기기의 조합같이 기능적일 경우의 2차 포장을
 562 포함한다. 안정성시험 설계는 2차 포장이 보호적이거나 화학적, 물리적, 또는 기능적
 563 특성에 직접적인 영향을 미칠 경우, 타당한 사유를 제출하지 않을 경우 2차 포장을 고
 564 려하고 포함해야 한다.

565 원료의약품에 대한 초기 안정성시험은 저장 및 운송을 위한 제안된 포장과 동일하거
 566 나 이를 대표하는 용기 마개 시스템으로 수행되어야 한다. 용기 마개 시스템은 생산
 567 배치와 동일한 유형 및 재질이어야 한다. (크기는 더 작을 수 있다.) 완제의약품의 경
 568 우, 상업용 용기 마개 시스템을 사용하는 것이 권장된다. 완제의약품에 대해서는, 제안
 569 된 용기-마개 시스템이 제형을 적절히 보호하고, 제형과의 적합성이 있으며, 품목의 의
 570 도된 유효기간 동안 설계된 방식대로 기능할 수 있음을 보장할 수 있도록 시판용 용
 571 기-마개를 사용할 것이 권장된다. 적용 가능한 경우, 포장 구성 요소가 제품으로 이행
 572 될 수 있는 물질(예: 라벨의 잉크 또는 접착제)이 미치는 영향도 고려해야 한다.

573 원료의약품 또는 완제의약품과 해당 용기 마개 시스템 간의 상호작용으로 인해 품목
 574 의 품질 변화가 발생할 수 있으며, 이러한 상호작용이 품목 안정성에 미치는 영향을

575 평가해야 한다. 또한, 용기의 배향(orientation)이 완제의약품의 중요 품질 특성에 미치
576 는 영향은 개발 과정에서 얻은 사전 지식 또는 안정성시험의 일부로 평가해야 한다.

577 액상, 용액, 반고형제 및 현탁제의 초기 배치의 경우, 최악 조건의 배치 방향이 입증
578 자료로 정당화 되지 않는 한, 제품을 거꾸로(또는 수평) 및 직립(또는 수직) 상태로 보
579 관해야 한다. 그러나, 의약품과 용기 마개 시스템간의 상호작용 가능성을 배제할 수
580 없는 경우, 안정성시험에서 거꾸로 된(또는 수평) 상태와 직립(또는 수직) 상태로 보관
581 한 샘플을 모두 포함해야 한다. 예를 들어, 저장 방향이 압축 정량 분무 흡입기
582 (pressurised metered dose inhaler)의 투여 용량 또는 재사용 시 준비 시간(repriming
583 period)에 중대한 영향을 미칠 수 있는 경우가 해당된다.

584

585 6. 시험 주기

586

587 설정한 시험계획은 13항 - 안정성시험 자료 평가에 명시된 원칙에 부합해야 하며, 품
588 목 유형에 적합한 경우 외삽 또는 안정성 모델을 검증할 수 있는 충분한 시점을 포함
589 해야 한다.

590

591 초기 안정성시험의 경우, 시험 주기는 원료 또는 완제의약품의 안정성 프로파일을 확
592 립하기에 충분해야 한다. 원료 또는 완제의약품의 재시험기간 또는 사용기간이 12개월
593 이하로 제안된 경우, 장기보존 조건에서의 시험 주기는 첫 3개월 동안 매월 시험을 권
594 장하며, 이후에는 3개월 간격으로 시험을 진행해야 한다. 재시험기간 또는 사용기간이
595 매우 짧은 경우에는 충분한 시험 횟수를 고려해야 한다. 재시험기간 또는 사용기간이
596 12개월을 초과하는 원료 또는 완제의약품의 경우, 장기보존 조건에서의 시험 주기는
597 일반적으로 첫 번째 년도에는 3개월마다, 두 번째 년도에는 6개월마다, 그 이후에는
598 제안된 재시험기간 또는 사용기간이 끝날 때까지 매년 시험을 권장한다.

599 무균 시험 또는 대체 방법(예: 용기-마개 시스템 완전성 시험)은 최소한 매년 수행해야
600 하며, 초기 시험과 제안된 재시험기간 또는 사용기간 종료 시에도 포함되어야 한다.

601 가속 조건에서의 시험에서는 최소 세 개의 시점, 즉 초기 및 최종 시점을 포함하는 것
602 이 권장된다(예, 6개월 시험의 경우 0, 3, 6개월 시험이 권장됨). 가속시험 결과가 중요
603 한 변화 기준(13항 - 안정성시험 자료 평가)에 도달할 가능성이 있거나 규격을 벗어
604 날 가능성이 있는 경우(예: 개발 경험을 바탕으로 예상되는 경우), 시험 주기를 증가시
605 키는 것이 권장된다. 시험 주기를 증가시키는 방법은 (a) 장기 안정성을 더 잘 예측할
606 수 있는 추가적인 덜 심한 온도 조건(즉, 중간 조건)을 포함하거나, (b) 가속시험 설계
607 에 최종 시점보다 이른 추가 시점을 포함한다. 이 경우, 외삽이 적용 가능한지 여부를
608 결정할 때 13항 - 안정성시험 자료 평가의 권장 사항을 따르는 것을 배제하지 않는

다. 중간 조건에서는 최소 네 개의 시점, 즉 초기 및 최종 시점을 포함하는 것이 권장
된다(예: 12개월 시험의 경우 0, 6, 9, 12개월).

611

부록 1 - 안정성시험 축소 설계 및 15.3항 - 전주기 안정성시험에서 논의된 바와 같
이, 잠재적인 안정성 지표인 중요 품질 특성이 시간에 따라 변하지 않는 경우, 시험
주기를 감소시키는 것이 정당화될 수 있다. 대체 전략이 적용되는 경우에는 이 장에서
권장하는 최소 시험 주기는 해당되지 않을 수 있다(13항 - 안정성시험 자료 평가 및
부록 2 - 안정성 모델링 참조).

617

618 7. 보관조건

619

620 7.1 일반적 고려사항

621

원료와 완제의약품의 안정성은 열 및 습도 조건을 시험할 수 있는 적절한 허용 범위
내의 보관 조건에서 평가해야 하며, 해당되는 경우 잠재적인 용매 손실에 대한 민감성
도 고려해야 한다. 빛에 대한 민감성은 8항 - 광안정성을 참조한다. 선택된 보관 조건
과 연구 기간은 의도된 보관 및 사용을 포함하여, 운송 및 단기 보관 조건에 대한 고
려사항을 포함해야 한다(10항 - 단기 보관 조건 참조). 사용기간을 지원하기 위한 보관
조건에 대한 조언은 11항 - 개봉 후 안정성에 자세히 설명되어 있다.

628

가속시험 또는 가혹시험은 품목의 안정성 정보를 확립하는 데 필수적이다. 예를 들어,
분해 경로 및 분자의 고유 안정성을 확립하고, 분석 절차의 안정성 지표로서의 특성을
확인하며(2항 - 가혹시험조건 및 강제분해조건 안정성시험과 3.3항 - 안정성을 나타
내는 주요 품질 특성 참조), 보관 조건에서의 의도하지 않은 변동을 확인하는 데 필요
하다. 가속 조건에서 생성된 자료는 안정성 모델링을 가능하게 할 수 있다. 가속시험
자료는 설정한 재시험기간과 사용기간을 외삽하는 데 도움을 줄 수 있다(13항 - 안정
성시험 자료 평가 참조).

636

대부분의 생물의약품은 물리적 조건에 민감하므로, 가속조건에서 얻은 데이터는 분석
절차의 안정성 지표로서의 특성을 확인하거나 생물의약품의 원료 또는 완제의약품의
분해 프로파일을 밝히는 데 도움이 될 수 있다. 가속 조건에서 얻은 자료는 제조 변경
이 안정성 프로파일에 영향을 미치지 않았음을 입증하는 근거로 활용될 수 있다.

641

신청한 용기 마개 시스템 및 보관 조건이 고습 및 저습 조건에 대해 충분한 보호를
제공함을 입증할 수 있는 경우에는, 서로 다른 상대습도 조건에서의 안정성시험은 일

반적으로 생략할 수 있다. 비투과성 용기 이외의 용기를 사용하는 경우에는 권장 보관 조건하에서의 적절한 안정성 자료를 제출하여야 한다.

다양한 안정성시험에 적용될 보관 조건은 다음 항에 자세히 설명되어 있다. 사용되는 장비는 이 지침에서 정의된 범위 내에서 보관 조건을 제어할 수 있어야 한다. 실제 온도와 습도(제어되는 경우)는 안정성 보관 동안 모니터링해야 한다. 보관 시설의 문을 열 때 발생하는 단기적인 변화는 피할 수 없는 것으로 간주한다. 장비 고장으로 인한 변동의 효과는 안정성 결과에 영향을 미친다고 판단되는 경우 다루어지고 보고되어야 한다. 24시간 이상 정의된 허용 범위를 초과하는 변동은 시험 보고서에 기술되어야 하며, 그 효과를 평가해야 한다.

정당화될 경우 대체 보관 조건을 사용할 수 있다. 이 권장 사항은 특별히 명시되지 않는 한, 합성 화학 성분과 생물의약품 모두에 적용된다.

7.2 실온보관 품목 고려사항

각 기후 지역에 적용 가능한 권장 보관 조건은 아래 표에 나와 있다.

표 3 각 기후대에 대한 보관 조건 권장 사항¹

Climatic Zone ¹	Long-term ²	Intermediate	Accelerated
I and II	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH, or 30°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH
	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH, or 30°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	Not applicable	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH
III	30°C ± 2°C/35% RH ± 5% RH, or 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH, or 30°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	Not applicable	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH
IVa	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH, or 30°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	Not applicable	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH
IVb	30°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	Not applicable	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH

¹보다 엄격한 보관 조건에 대한 특정 지역 요구 사항이 적용될 수 있다.

²1.3항 - 지침 소개 및 일반 원칙을 참조한다.

신청자는 시험할 장기보존 시험 조건을 결정하고 정당화해야 한다.

일반적으로, 표시기재 사항을 뒷받침하기 위한 안정성 자료는 표 3에 제시된 더 가혹

한 기후대 보관 조건에서 생성된 자료로도 적합한 것으로 인정될 수 있다. 보다 엄격한 장기 보관 조건(예: $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$)에서의 시험은 원료의약품 또는 완제의약품이 노출될 수 있는 모든 기후 지역을 포함하므로 정당화될 수 있다. 그러나 원료 또는 완제의약품이 제안된 재시험기간 또는 사용기간 보다 엄격한 조건(예: $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$)에서 보관 시 허용 기준 내에 유지되지 않는 것이 입증되면, 다음과 같은 접근 방법을 고려할 수 있다.

- 의도된 기후 지역에 대한 대체 장기 보관 조건
- 재시험기간 또는 사용기간의 최소 축소
- 대체 용기 마개 시스템에서의 안정성 평가
- 제형 및 제조 공정 옵션에 대한 평가

장기보존 시험이 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 에서 수행되고 가속 조건에서 6개월 시험 중에 유의적인 변화가 발생하는 경우, 중간 보관 조건에서 추가 시험을 수행하고 이를 유의적인 변화 기준에 따라 평가해야 한다(13항 - 안정성시험 자료 평가 참조).

만약 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 또는 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 가 장기 보존 조건이라면, 중간 조건은 정의되어 있지 않다.

기후 지역 III의 안정성시험에서는 기준 상대 습도(예: $35\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$)에서 시험하는 대신, 높은 상대 습도(예: $65\% \text{RH} \pm 5\%$ 또는 $75\% \text{RH} \pm 5\%$)에서 안정성시험을 수행하는 대체 접근법을 수학적 계산을 통해 달성할 수 있다. 이는 용기 마개 시스템의 투과 계수를 실험적으로 결정함으로써 달성할 수 있다(예, 7.2.2항 - 반투과용기에 포장된 품목에서 예시 1 참조).

7.2.1 불투과용기에 포장된 품목

원료 및 완제의약품이 불투과용기(예: 알루미늄/알루미늄 호일 블리스터, 밀봉된 유리 용기)에 포장된 경우, 수분이나 용매의 통과에 대한 영구적인 장벽을 제공하므로 수분에 대한 민감성이나 용매 손실 가능성은 문제가 되지 않는다. 따라서 불투과용기에 보관된 품목의 안정성시험은 어떤 습도 조건에서도 수행할 수 있다.

7.2.2 반투과용기에 포장된 품목

반투과용기에 포장된 원료 및 완제의약품은 수분에 대한 민감성이나 용매 손실 가능성이 우려된다. 반투과용기는 수분, 용매 또는 기체의 통과를 허용하면서 용질 손실은

방지할 수 있다. 용매 이동 메커니즘은 용기의 한 면에 흡수되어 용기 재료의 내부를 통해 확산되고 다른 면에서 탈착되는 방식으로 발생한다. 용기 벽을 통한 이동은 부분 압력 기울기에 의해 구동된다.

수성 제품이 반투과용기에 포장된 경우, 수분 손실 가능성을 물리적, 화학적, 생물학적 및 미생물학적 안정성 평가와 함께 평가해야 한다. 이 평가는 아래에서 논의된 것처럼 낮은 상대 습도 조건에서 수행되어야 한다. 궁극적으로, 반투과용기에 저장된 수성 제품이 낮은 상대 습도 환경에서 견딜 수 있음을 입증해야 한다

비수성 용매 기반 제품의 경우, 유사한 접근 방식을 개발하여 적용할 수 있다.

표 4 반투과용기에 대한 보관 조건 권장사항

장기보존	중간조건	가속
25°C ± 2°C/40% RH ± 5% RH	30°C ± 2°C/35% RH ± 5% RH	40°C ± 2°C/최대 25% RH
30°C ± 2°C/35% RH ± 5% RH	해당없음	

보다 가혹한 장기 조건(예: 30°C ± 2°C/35% RH ± 5% RH)에서의 시험이 정당화될 수 있다.

반투과용기에 포장된 품목의 경우, 40°C ± 2°C /NMT 25% RH에서 3개월 저장에 해당하는 조건에서 초기 값 대비 5%의 수분 손실은 유의한 변화로 간주한다. 그러나, 소형 용기(1mL 이하) 또는 단위 용량 품목의 경우, 40°C ± 2°C /NMT 25% RH에서 3개월 저장에 해당하는 조건에서 5% 이상의 수분 손실이 발생하더라도, 정당한 근거가 제공될 경우 허용될 수 있다.

가속 조건에서의 수분 손실만으로는 중간 저장 조건에서의 시험이 반드시 요구되지 않는다. 그러나, 25°C ± 2°C / 40% RH ± 5% RH에서 보관할 경우, 제안된 재시험기간 또는 사용기간 동안 유의한 수분 손실이 발생하지 않았음을 입증하는 데이터를 제공해야 한다.

장기 안정성시험이 25°C ± 2°C / 40% RH ± 5% RH에서 수행되는 경우, 가속 조건에서 6개월 동안 시험하는 동안 수분 손실 이외의 유의한 변화가 발생하면 30°C에서의 온도 영향을 평가하기 위해 중간 저장 조건에서 추가 시험을 수행해야 한다.

30°C ± 2°C / 35% RH ± 5% RH가 장기 저장 조건인 경우, 중간 조건은 수행하지 않는다.

737

738 표 5에서 권장하는 기준 상대 습도에서의 시험을 수행하는 대안적인 접근 방식은, 더
 739 높은 상대 습도에서 안정성시험을 수행하고 계산을 통해 기준 상대 습도에서의 수분
 740 손실을 도출하는 것이다. 이는 용기 마개 시스템의 투과 계수를 실험적으로 결정함으
 741 로써 가능하다(예: 아래의 예시처럼, 동일한 온도에서 두 상대 습도 조건 간의 용기 마
 742 개 시스템의 수분 손실 속도 비율을 계산하여 도출). 용기 마개 시스템의 투과 계수는
 743 제안된 의약품의 최악의 시나리오(예: 여러 농도 중 가장 희석된 상태)를 사용하여 실험적으로 결정할 수 있다.

745

746 예시 1. 수분 손실을 결정하는 방법:

747 특정 용기 마개 시스템, 용기 크기 및 충전량을 가진 제품의 경우, 기준 상대 습도에
 748 서의 수분 손실 속도를 도출하는 적절한 방법은 동일한 온도에서 대체 상대 습도에서
 749 측정된 수분 손실 속도에, 결정된 수분 손실 속도 비율을 곱한다.

750 실험적으로 결정된 아래 표 5의 수분 손실 속도 비율을 적용한다. 또한, 저장 기간 동
 751 안 대체 상대 습도에서의 수분 손실 속도가 선형적으로 유지됨을 입증해야 한다.

752 아래의 예시에서, 특정 온도(예: 40°C)에서 신청한 용기 마개 시스템의 수분 손실 속도
 753는 NMT 25% RH에서의 저장 중 실험적으로 결정된 값이며, 이는 75% RH에서 측정
 754된 수분 손실 속도에 해당하는 수분 손실 속도 비율 3.0을 곱한 값이다.

755

756 표 5 수분 손실을 산출 예시

757

다른 상대 습도	참조 상대 습도	특정 온도에서의 수분손실율 ¹
60% RH	25% RH	1.9
60% RH	40% RH	1.5
65% RH	35% RH	1.9
75% RH	25% RH	3.0

¹수분손실율 = (100 - 참조상대습도 %)/(100 - 다른상대습도 %)

758

759 위 표 5에 설명된 비율은 예시이다. 다양한 상대 습도 조건에서 제안된 용기 마개 시
 760 스템에 대해 실험적으로 결정된 실제 수분 손실 속도 비율을 제공해야 한다.

761

762 7.3 냉장보관에 대한 고려 사항

763

764 장기보존을 위해 냉장보관되는 원료 및 완제의약품에 대한 권장 사항은 아래와 같다.
 765 가속 조건은 온도의 영향을 입증하기 위한 것이며, 정당한 이유가 있을 경우 능동적인
 766 습도 조절은 필요하지 않을 수 있다.

767

768 표 6 냉장보관 조건

769

장기	가속
----	----

5°C ± 3°C

25°C ± 2°C 또는 타당성이 입증되는 경우 대체 온도 조건

반투과용기에 포장된 수용성 제품의 경우, 수분 손실 정도를 평가할 수 있는 적절한 정보를 제공해야 한다.

냉장 조건에서 저장되는 제품의 경우, 가속 조건에서 첫 3개월 내에 유의한 변화나 규격 외 결과가 발생하면, 운송 및 취급의 영향을 다루는 논의를 제공해야 한다(14항 - 표시기재 참조).

합성의약품의 경우, 첫 3개월 내에 유의한 변화가 발생한 경우, 6개월까지 가속 조건에서 시험을 계속하는 것은 불필요한 것으로 간주된다.

7.4 냉동보관에 대한 고려 사항

냉동보관 조건에서의 장기보존 시험을 위한 원료 및 완제의약품에 대한 권장 사항은 다음과 같다.

표 7 냉동보관 또는 -20°C이하 보관 조건

장기
-20°C 또는 -20°C이하

가속 조건이나 가혹 조건(예: 5°C ± 3°C, 25°C ± 2°C, 30°C ± 2°C 또는 원료의약품 또는 완제의약품의 고유 특성에 따라 적절한 조건)에서 적절한 기간 동안 시험을 수행하여 신청한 표시기재 저장조건을 벗어난 단기 변동의 영향을 고려해야 한다 (14.1항 - 표시기재 조건을 벗어난 일탈 참조).

8 광안정성

8.1 광안정성시험 목적

이 항은 초기 규제 제출 및 전주기 관리에서 변경에 대한 광안정성 자료 확보 원칙을 다룬다.

품목의 고유한 광안정성 특성은 빛 노출이 품목의 효능이나 환자 안전을 위협할 수 있는 용납할 수 없는 변화를 초래하지 않음을 입증하기 위해 평가되어야 한다. 일반적으로 광안정성시험 목적에 적합한 대표적인 배치에서 수행한다. 광안정성 특성 및 제어 조건이 최초 규제 제출 시 설정된 것에 영향을 미쳤다고 평가할 때, 관련 변경 사

805 항(예: 제형, 용기 마개 시스템, 사용 조건 등)에 대응하여 광안정성시험을 반복해야
806 할 수 있다(15.3항 - 전주기 안정성시험 참조).

807

808 광안정성 자료를 생성하고 평가하기 위해 두 가지 특정 연구를 수행한다.

809

- 810 • 강제 광분해 시험 - 강제 분해 평가의 중요한 부분이 될 수 있으며 개발 단계에
811 서 수행될 수 있는 시험이다. 이 정보는 방법 개발, 분해 경로 규명, 그리고 제어
812 전략 수립을 위해 의약품 원료와 의약품의 전반적인 광감도를 평가하는 데 사용될
813 수 있다 (섹션 2 - 가혹 및 강제 분해 조건하에서의 개발 안정성시험 참조).
- 814 • 확증 광안정성시험 - 광분해 가능성이 확인된 경우 수행되는 시험이다. 이 시험의
815 목적은 광안정성 특성을 확립하여 1차 또는 2차 포장재가 빛에 민감한 제품을 보
816 호하는 능력과 제조, 저장, 운송 및 사용 중 제품 품질에 미치는 빛의 영향을 이해
817 하는 것이다. 이 자료는 표시기재(예: 저장 조건)에 대한 참고 자료로 사용할 수 있
818 다.

819

820 광안정성시험에 대한 체계적인 접근 방식이 권장되며, 적절하게 다음을 포함해야 한
821 다:

822 i. 원료 또는 완제의약품에 직접 노출된 시험; 필요할 경우

823 ii. 1차 포장에 담긴 의약품 또는 완제의약품에 대한 시험; 필요할 경우

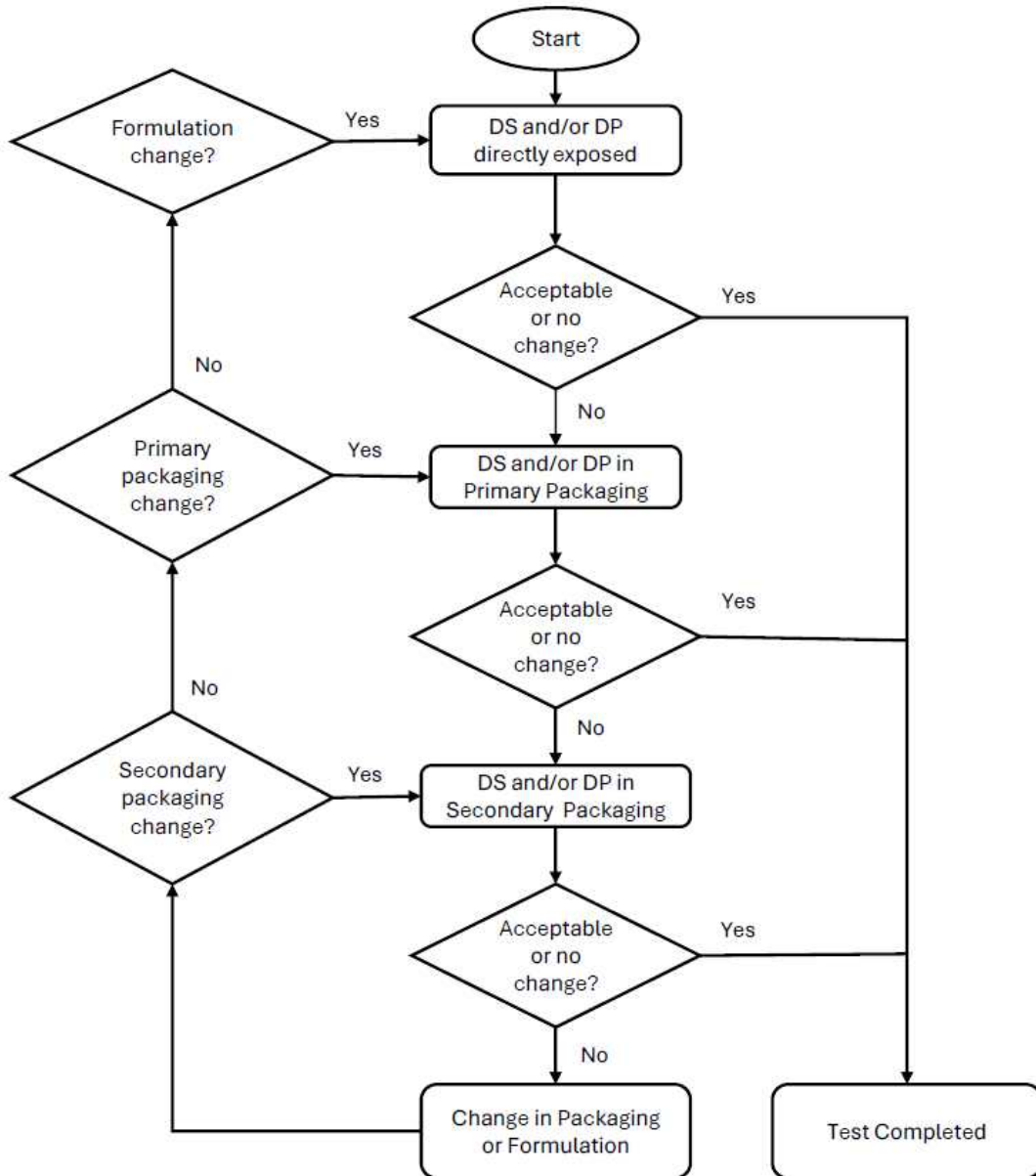
824 iii. 2차 포장에 담긴 원료 또는 완제의약품에 대한 시험

825

826 일반적으로, 시험은 검체를 직접 노출시키는 시험을 시작으로 순차적으로 진행되며,
827 필요에 따라 원료 또는 완제의약품의 1차 포장, 그 후 2차 포장에서 시험이 진행된다.
828 광민감성이 있는 품목인 경우(예: 대부분의 생물의약품), 병행 시험은 과학적 및 위해
829 기반 접근 방식으로 수행할 수 있다. 시험의 범위는 빛 노출 시험이 끝난 후 허용 가
830 능한 변화가 발생했는지, 아니면 변화가 없었는지를 평가하여 확립해야 한다. 허용 가
831 능한 변화는 신청자가 타당성을 입증한 한도 내에서의 변화이다. 만약 허용할 수 없는
832 변화가 관찰되면, 포장이나 제형의 변경이 제안되어야 한다. 시험은 의약품 원료 및
833 완제의약품이 적절하게 빛 노출로부터 보호된다는 결과가 나올 때까지 진행해야 한다
834 (그림 3 - 의약품의 광안정성시험을 위한 결정 흐름도 참조).

835 **그림 3 의약품의 광안정성시험 의사결정 흐름도**

836



837

838

839 8.2 강제 광분해

840

841 강제 광분해는 강제 분해 전략의 중요한 부분이므로, 개념, 연구 설계 고려 사항 및
 842 결과 해석에 대한 세부 사항은 2항 - 가혹시험조건 및 강제분해조건 안정성시험에서
 843 확인할 수 있다. 강제 광분해 시험을 위한 광원 및 광노출 조건에 대한 자세한 내용은
 844 8.4항 - 광원 및 광노출에서 참조한다.

845 강제 광분해 시험이 확인 광안정성시험과 결합된 경우, 8.3항 - 확증 광안정성시험에서
 846 고형제의 원료의약품과 같은 제공된 특정 샘플 고려 사항을 고려 한다.

847

848 8.3 확증 광안정성시험

849

850 확증 시험은 제조공정, 처방, 장기보존 기간 또는 개봉 후 사용기간(11항 - 개봉 후
851 안정성 참조)에서 특별한 주의 필요 여부와 차광 용기 마개 시스템 및 특별한 표시 정
852 보 필요 여부를 확인하기 위해 수행한다. 확증 시험 수행 여부, 시험 설계 및 결과 해
853 석에 대한 지침은 '그림 3 - 의약품의 광안정성 의사결정 흐름도'에 제시되어 있다.

854

855 합성 화학 성분의 경우, 확증 광안정성시험은 일반적으로 원료의약품과 완제의약품 각
856 각 1개 배치에 대해 수행한다. 생물의약품의 경우, 일반적으로 완제의약품 1개 배치에
857 대해 시험한다. 확증 시험은 보통 1차 용기 포장을 사용하여 수행하며, 필요한 경우 2
858 차 포장도 포함한다. 과학 및 위해 기반의 대체 접근법은 적절한 근거가 제시되는 경
859 우 고려할 수 있으며, 확증 광안정성시험이 필요하지 않은 경우도 포함될 수 있다. 예
860 를 들어, 완전히 노출된 원료의약품 시료 또는 완전히 노출된 완제의약품 시료에서 광
861 분해가 관찰되지 않은 경우, 확증 시험의 추가 시험은 필요하지 않다. 일차 포장이 빛
862 에 대해 완전히 불투과성임이 입증된 제품(예: 알루미늄 튜브 캔 또는 알루미늄/알루
863 미늄 블리스터)의 경우, 일반적으로 직접 노출된 완제의약품에 대해서만 시험을 수행
864 한다.

865

866 확증 시험 제조단위의 결과가 광안정성 또는 광분해성 측면에서 결정적이지 않은 경
867 우, 추가 배치에 대한 시험 또는 새로운 시험 설계를 고려해야 한다.

868

869 고형제 완제의약품에 대한 직접 조사 시험의 경우, 적절한 양의 시료를 채취하여 유리
870 또는 플라스틱 접시에 단일 층으로 펴서 담고, 필요하다고 판단되는 경우 적절한 투명
871 덮개로 보호한다. 정제 및 캡슐은 단일 층으로 펴서 배열한다. 정제 또는 캡슐을 제외
872 한 고체는 일반적으로 두께가 3밀리미터를 초과하지 않도록 접시 전체에 고르게 펼쳐
873 야 한다. 직접 노출이 어려운 경우(예: 액제이거나, 광선으로 인하지 않은 산화에 민감
874 한 제제 등), 시료는 적절한 보호용 불활성 투명 용기(예: 석영) 안에 담아야 한다. 일
875 반적으로 시료는 광원에 최대한 넓은 면적이 노출되도록 배치한다.

876

877 완제의약품을 1차 또는 2차 포장 상태에서 시험해야 하는 경우, 검체는 광원에 대해
878 수평 또는 수직 방향으로 배치하여 가능한 한 균일하게 노출되도록 해야 한다. 대용량
879 용기(예: 디스펜싱 팩)를 시험할 때는 시험 조건을 일부 조정해야 할 수도 있다. 일반
880 적으로 용기 내에서 가장 넓은 광 노출 면적을 가진 검체를 시험 대상으로 한다.

881

882 노출 기간이 끝난 후, 대표 검체(광노출 균일성 고려)를 적절한 목적에 적합한 분석
883 절차를 통해 물리적, 화학적 또는 생물학적 특성의 변화(함량 또는 효능 및 광분해로
884 인해 발생할 가능성이 있는, 특성화 연구를 통해 확인된 분해물 포함)에 대해 시험해

야 한다. 분말 형태 검체인 경우, 각 시험에서 대표성 있는 부분이 사용되도록 검체 채취가 이루어져야 한다. 정제나 캡슐과 같은 경구 고형제 경우, 적절한 수량의 단위를 대상으로 시험을 수행해야 하며, 통계적 시료 채취 방법이 사용될 수 있다. 크림, 연고, 현탁액과 같이 노출 후 균일하지 않을 수 있는 다른 물질의 경우에도, 균일성 또는 전체 시료의 용해와 같은 유사한 시료 채취 고려사항이 적용된다.

노출된 검체의 분석은, 시험에 암 대조용으로 사용된 보호 검체가 있을 경우, 해당 검체의 분석과 동시에 수행해야 한다. 광노출에 따른 변화가 수용 가능한지를 판단하기 위해 광안정성시험 결과를 평가할 때에는, 재시험기간 또는 사용기간 동안 품목이 제안된 규격 내에 유지될 것임을 보장하기 위해 다른 공식적인 안정성시험에서 얻은 결과를 함께 고려해야 한다. 변화의 정도가 크거나 허용 기준을 충족하지 못하는 경우, 광 노출을 줄이기 위한 특별한 조치가 필요할 수 있으며, 이러한 조치에는 제형 변경, 용기 마개 시스템(2차 포장 포함)의 재설계, 장기보존 시험자료와 연계된 원료의약품 또는 완제의약품의 재시험기간 또는 사용기간 단축, 보관 및 사용 시 표시기재 사항의 변경 등이 포함될 수 있다('그림 3 - 의약품의 광안정성시험의 의사결정 흐름도' 참조).

8.4 광원 및 광노출

이 항에서는 강제 광분해 시험 및 확증 광안정성시험을 지원하기 위해 사용할 수 있는 광원과 광노출 조건을 설명한다. 강제 분해 시험의 경우, 품목의 광감성과 사용되는 광원의 강도에 따라 다양한 노출 조건을 사용할 수 있다. 확증 광안정성시험은 제조, 보관, 유통 및 사용 중 발생할 수 있는 광노출을 기반으로 수행해야 한다.

광안정성시험에서 빛의 스펙트럼 특성, 누적 광량 및 온도를 고려하는 것이 중요하다. 이러한 요소들의 조합은 광분해 속도 및 시험 설계에 영향을 미치기 때문이다.

아래에 설명된 광원은 광안정성시험에 적합한 것으로 간주된다. 적절한 근거가 제시되는 경우에는 대체 광원을 사용할 수 있다. 신청자는 국소적인 온도 변화의 영향을 최소화하기 위해 적절한 온도 제어를 유지하거나, 달리 정당화되지 않는 한 동일한 환경에서 암 대조군을 포함해야 한다. 다음 조건에 대해서는 광원 제조업체의 스펙트럼 분포 사양을 참조할 수 있다.

조건 1 :

D65(야외 자연광) 표준 광원(현재 ISO/CIE 18909:2022에 정의됨)과 유사한 광노출을

921 위해, 가시광선과 자외선(UV)을 함께 방출하는 인공 주광 형광 램프, 크세논 또는 금
922 속 할로젠 램프를 적절한 필터와 함께 복사광 광원으로 사용하는 것이 권장된다.

923

924 조건 2 :

925

926 냉백형광등과 근자외선등을 결합하여 ID65(실내 자연광) 표준 광원과 유사한 광노출을
927 제공할 수 있는 방식으로, 근자외선등은 320~360 nm 범위에서 자외선A가 최소 25%
928 이상, 360~400 nm 범위에서 최소 25% 이상을 포함해야 한다.

929

930 조건 3 :

931

932 실내/온화한 광 조건(주로 제조, 가공 및 사용 중 400 nm 이상의 빛)에서는 형광등
933 또는 LED 램프를 권장한다.

934 강제 광분해 시험의 광노출은 확증 시험에서 사용된 광 강도의 두 배와 같은 더 높은
935 광 강도를 필요로 할 수 있다. 그러나 제품의 광감성에 따라 더 온화한 조건이 광분해
936 를 방지하는 데 더 적합할 수 있다. 예를 들어, 시료는 일반적으로 $43-260 \times 10^3$ 렉스
937 시간(>400 nm)과 0.3-3 Wh/m²(350-400 nm)의 범위로 1일에서 7일 동안 노출될 수 있
938 다.

939

940 확증 시험에서는 제조, 보관 및 사용 중 제어된 조건 하에서 빛의 영향을 평가하기 위
941 해, 시료는 전체 조도가 최소 120만 렉스 시간 이상이고, 자외선 에너지가 최소 200
942 Wh/m² 이상인 빛에 노출될 수 있다. 정당화될 경우, 대체 접근법도 제품의 광감성,
943 선택된 광원, 제조 조건 및 포장에 따라 적합할 수 있다. 제조 중 전체 광노출은 광노
944 출을 측정하고 평균 광노출 및 자외선 에너지를 정의함으로써 결정할 수 있다(예: 렉
945 스시간(Luxh) 및/또는 Wh/m²로). 최악의 경우 광노출 시간과 평균 광노출 수치를 사
946 용하여 확증 시험에서 광노출 시간과 광원과의 거리 고려 사항을 정의할 수 있다.

947

948 확증 시험에서는 제조, 보관 및 사용 중 제어된 조건 하에서 빛의 영향을 평가하기 위
949 해, 시료는 전체 조도가 최소 120만 렉스 시간 이상이고, 통합된 근자외선 에너지가
950 최소 200 Wh/m² 이상인 빛에 노출될 수 있다. 정당화될 경우, 대체 접근법도 제품의
951 광감성, 선택된 광원, 제조 조건 및 포장에 따라 적합할 수 있다. 제조 중 전체 광노출
952 은 광노출을 측정하고 평균 광노출 및 자외선 에너지를 정의함으로써 결정할 수 있다
953 (예: 렉스시간(Luxh) 및/또는 Wh/m²로). 최악의 경우 광노출 시간과 평균 광노출 수
954 치를 사용하여 확증 시험에서 광노출 시간과 광원과의 거리 고려 사항을 정의할 수
955 있다.

956

957 9. 중간체의 공정 및 보관기간 안정성 고려 사항

958

959 9.1 일반적 고려사항

960

961 중간체(즉, 원료의약품 중간체 및 완제의약품 반제품(별크 의약품 포함))는 의약품 제
 962 조 및 품질관리 기준(GMP)과 의약품 유통관리기준(GDP)따라 적절한 조건에서 제조
 963 및 저장되도록 관리가 이루어져야 한다. 저장 또는 운송 조건은 의약품 유통관리기준
 964 에 따라 중간체의 이후 처리, 안정성, 안전성 또는 품질에 해로운 영향을 미치지 않아
 965 야 한다. 제조공정 시간은 제조 단계 또는 일련의 단계를 수행하는 데 필요한 정해진
 966 시간으로 간주될 수 있으며, 제조 장비와의 적합성을 고려해야 한다.

967

968 공정시간은 제조공정의 하나 또는 일련의 단계를 수행하는데 필요한 확립된 기간으로
 969 간주 될 수 있으며, 제조장비와 적합성을 고려해야 한다.

970 중간체 보관 기간은 원료약품(예: 투입된 원자재, 원료의약품 중간체 및 완제의약품 반
 971 제품)이 추가 공정 또는 최종 용기 마개 시스템에 포장될 때까지 대기하는 정해진 시
 972 간으로 간주될 수 있으며, 지정된 조건 하에 보관 또는 운송될 수 있다.

973

974 중간체 보관시간은 분취 원료, 원료의약품 중간체, 완제의약품 반제품 등과 같은 물질
 975 이 추가 제조공정 또는 최종 포장공정을 대기하는 동안 특정 조건 아래에서 보관 또
 976 는 운송될 수 있는 확립된 기간으로 간주한다. 이러한 중간체는 품질을 확보하고 다음
 977 제조공정 단계로의 진행 전까지 설정된 관리전략 내에서 유지될 수 있도록 최대 보관
 978 시간을 설정하여야 한다. 중간체는 설정된 보관 기간을 초과하여 사용해서는 안된다.
 979 중간체 보관기간 시험을 위한 작성된 시험계획서, 절차 또는 프로그램은 3.1항 - 일반
 980 원칙에서 설명된 원칙을 고려하여 따라야 한다.

981

982 최대 보관기간 설정에 사용되는 자료는 설정된 중간체의 보관기간을 포함하여야 하며,
 983 안정성시험은 해당 원료의약품 또는 완제의약품 중간체의 저장 조건을 뒷받침할 수
 984 있도록 관련 온도 및 습도 조건에서 수행되어야 한다. 이 시험에서 사용된 온도 및 습
 985 도 조건이 이 지침의 7항 - 보관 조건에 설명된 저장 조건과 일치하지 않는 경우, 다
 986 른 조건을 설정하여 시험하는 경우 타당한 사유를 제출하여야 한다.

987

988 품목이 저장 중에 발생할 수 있는 빛에 민감한 경우, 자료는 8항 - 광안정성에서 설명
 989 된 바와 같이 노출을 허용 가능한 수준으로 제한할 수 있는지 확인해야 한다. 다수 제
 990 조소가 관련된 경우, 중간체의 운송을 고려하여 안정성시험해야 한다. 축소된 설계를
 991 고려할 경우, 부록 1 - 안정성시험계획 축소 설계의 원칙이 적용될 수 있다. 누적 보관
 992 기간은 일반적으로 공정 밸리데이션의 일환으로 평가된다. 안정성 관련 위험이 확인된

경우, 누적 보관기간에 대한 시험이 필요할 수 있다.

994

원료의약품 및 완제의약품 중간체의 제조공정 외에 포장되어 저장되거나 구매되는 경우, 보관 기간이 아니라 재시험기간 또는 사용기간을 설정하는 것이 적절할 수 있다. 이 지침의 각 항에 설명된 권장 사항은 재시험기간 또는 사용기간을 지원하는 안정성 연구와 해당 저장 조건에 대한 명시 사항에 대해 따라야 한다. 이러한 상황에서는 해당 재검사 기간 또는 유효 기간을 지원하는 안정성 연구와 관련된 저장 조건 명시 사항을 위한 지침 내의 각 항에 설명된 권장 사항을 따라야 한다.

1001

합성 화학 성분 및 생물의약품에 특유한 고려사항을 포함하여, 중간체에 대한 안정성 권장사항은 아래에 설명되어 있다.

1004

9.2 합성 화학물에 대한 고려사항

1006

원료의약품 중간체 보관기간은 의약품 제조 및 품질관리 기준 원칙을 고려하고 작성된 절차를 준수해야 한다. 그러나 원료의 공정 단계에서 보관기간이 존재하고, 이 보관기간이 약물 원료의 품질에 영향을 미칠 수 있는 경우, 이 항의 원칙이 적용된다.

1010

설정된 경우, 중간체의 제조 시간과 최대 보관시간은 제조 공정 설명에 포함되어야 한다. 의약품 제조 공정에 대한 위험 평가 및 관리 전략에는 보관시간 시험 수행 여부에 대한 평가가 포함되어야 한다. 반제품이나 중간체가 있는 경우, 공정 시간 및 보관기간을 뒷받침하는 자료는 허가심사 자료에 포함되어야 한다.

중간체의 보관기간이 연장되는 경우(예: 전체 제조 공정에서 고형제 30일 이상, 비고형제 또는 무균 제제는 24시간 이상), 보관기간의 적절성을 입증하는 자료와 함께, 시판 용과 유사한 용기, 보관기간 또는 운송 방식에 대한 정보가 허가심사 자료에 포함되어야 한다. 제조소 간 중간체가 운송되는 경우, 운송 방식 및 운송 방법은 제조 공정 설명에서 일반적인 용어로 기술되어야 한다(예: 중간체 용기, 보관 및 운송 조건).

1020

배치 공정(연속 제조 공정이 아닌 경우)으로 생산된 원료의약품 또는 완제의약품의 경우, 보관기간을 뒷받침하는 자료는 작성되어야 하며 전체 공정을 대표하는 것이어야 한다. 보관기간을 뒷받침하는 데이터가 생산 규모의 배치에서 생성되지 않은 경우, 이러한 데이터를 생산 규모의 배치에서 수행하는 승인 후 안정성시험을 통해 검증해야 한다. 연속 제조 공정을 사용하는 경우, 보관기간을 뒷받침할 배치를 선택할 때 ICH Q13 가이드라인에 명시된 원칙을 따라야 한다.

1027

9.3 생물의약품에 대한 고려사항

생물의약품 제조 과정에서 특정 공정 중간체의 품질 및 관리는 원료의약품 또는 완제의약품 생산에 중요할 수 있다. 일반적으로 제조업체는 공정 중간체를 식별하고 자료를 생성하며, 개발된 제조 공정 조건 내에서 안정성을 보장할 수 있도록 공정 한계 및 보관 기간을 정의해야 한다. 검체는 보관 시간에 의해 영향을 받을 수 있는 제품 품질 속성을 주기적으로 시험한다. 생물의약품에 대한 중간체 및 반제품 보관 기간 시험은 일반적으로 두 가지 요소를 고려한다: (a) 물리화학적 안정성 및 (b) 미생물 관리 전략. 물리화학적 안정성 부분은 공정 특성화의 일환으로 생산 규모를 대표하는 소규모 배치에서 수행될 수 있으며, 순도 및 불순물과 같은 관련 주요 품질 특성을 모니터링 하여 평가해야 한다. 미생물 관리 전략은 생산 규모 배치의 제조 공정에 대해 입증되어야 한다. 대체 물질 및 기타 접근 방식을 사용하는 것은 정당화되어야 한다. 물리화학적 보관기간(holding time)과 미생물 보관기간이 별도의 시험에서 설정될 경우, 설정된 보관기간은 두 보관기간 중 더 짧은 기간이 된다. 분석 절차를 중간체에 적용하여 보관 기간을 결정할 수 없는 경우, 보관 기간의 적합성은 후속 단계 중간체, 원료의약품 또는 완제의약품의 품질을 평가하여 뒷받침할 수 있다.

9.4 중간체 또는 반제품 보관기간 위해 평가 고려 사항 예시

다음은 두 가지 유형의 의약품 제조 공정에 대한 위해 평가 시 고려될 수 있는 단계 예시이다. 제형에 따라 다른 단계와 고려 사항이 관련될 수 있다.

9.4.1 비무균 경구 고형제

다음은 비무균 경구 고형제 의약품 제조 공정에 대한 위해 평가를 수행할 때 중간체의 제조공정 및 보관기간을 확인하기 위해 고려할 수 있는 단계의 예시이다. 제형에 따라 다른 단계와 고려 사항이 관련될 수 있다.

표 8 비무균 고형 경구 제제의 제조 단계 및 중간체

Production Step	Intermediate
Binder preparation to granulation	Granulate
Wet granulation to drying	Dried granulate
Dried granules to lubrication/blending	Lubricated blend
Mixing to a dry blend	Blend
Granulation to compressed tablets	Tablet Cores
Coating solution/suspension to preparation	Coating solution/suspension
Coating to packaging in bulk containers	Bulk coated tablets

9.4.2 무균 주사제

다음은 무균 주사제 제조 공정에 대한 위해 평가를 수행할 때 중간체의 제조공정 및 보관기간을 확인하기 위해 고려할 수 있는 단계의 예시이다

- 원료의약품 제조공정에서 벌크 원료의약품으로 가는 15-25°C에서 가공 시간
- 동결 공정 중간체
- 원료의약품 제조 시작(예: 약물 물질 해동)부터 충전 종료까지의 실온(예: 15-25°C)에서의 가공 시간

10. 단기 보관조건

의약품 표시기재(14항 - 표시기재 참고)에는 해당 의약품의 단기 보관조건이 명시될 수 있다.

단기 보관조건은 1차 포장용기의 밀봉이 유지된 상태에서, 장기 보관조건이나 개봉 후 사용기간과는 다른 조건을 의미한다.

단기 보관조건은 환자나 의료인이 반드시 따라야 하는 사항은 아니며, 선택적으로 사용할 수 있다.

이 조건은 의약품의 예상 보관 상황을 고려하여, 지역별 요건에 따라 환자 또는 의료인의 편의를 위해 설정된다.

예를 들어, 냉장보관이 필요한 의약품을 일정 기간 동안 실온에서 보관할 수 있도록 허용하는 경우가 이에 해당한다.

이러한 경우, 단기 보관조건과 허용 기간은 장기 보관조건 및 사용기간과 함께 표시기재에 명시해야 한다.

단기 저장 조건은 의약품의 사용기간을 초과하여 적용하는 것을 의도하지 않는다.

단기 저장 조건은 투여 준비를 위해 필요한 조작(예: 실온으로의 온도 평형화 등)과는 구별되며, 이러한 조작은 사용 설명서에 따라 수행된다.

의약품이 일정 기간의 단기 보관 후 장기보관 조건으로 다시 보관될 수 있는 경우, 해당 단기 보관 조건을 뒷받침하는 자료는 초기 안정성시험의 일환으로 제공되어야 한다.

모든 품목에 단기 보관 조건이 필요한 것은 아니다. 단 단기 보관 조건이 설정되면, 안정성에 영향을 줄 수 있는 변경이 없는 한 이를 주기적으로 재평가할 필요는 없다.

특정 단기보관 조건에 대한 안정성시험 설계는 장기보존 시험에 적용되는 일반 원칙(3항 - 공식 안정성시험 설계 참조)을 따라야 하며, 모든 관련 기후대를 고려해야 한다.

일반적으로 본 시험에는 최소 2개 제조 배치를 포함해야 한다. 배치 수 및 경과 검체에 대한 고려사항은 개봉 후 안정성시험에 대해 기술된 일반 원칙(11.2.1항 - 배치 선

1095 정 참조)을 기반으로 해야 한다.

1096 추가적으로, 신청자는 단기 보관 조건을 지원하기 위해 모델링(부록 2 - 안정성 모델
1097 링 참조)과 같은 대체 전략을 정당화할 수 있다.

1098 신청자는 신청한 단기 보관 조건에서 의약품이 사용기간 규격 내에 유지됨을 입증해
1099 야 한다.

1100

1101 11. 개봉 후 안정성

1102

1103 11.1 개봉 후 안정성시험 목적

1104

1105 이 항에서는 개봉 후 사용기간 및 저장 조건을 확인하는 것으로, 이 기간 동안 의약
1106 품의 품질은 설정한 기준 내에 유지되어야 한다. 개봉 후 조건은 1차 포장 용기가 처
1107 음 개봉된 후, 조제, 저장 및 투여 과정을 포함하며 의약품의 실제 사용과 유사한 것
1108 으로 정의한다. 이 항에 설명된 원칙은 일반적으로 투여 전에 희석, 재구성 또는 혼합
1109 하여 저장되는 단일 투여 의약품 뿐만 아니라 다회 투여 의약품과 의료기기와 결합된
1110 단일 용기 또는 조합도 포함된다. 즉시 사용을 위해 일회용 용기에 포장되고 조제가
1111 필요하지 않은 품목은 일반적으로 사용기간을 설정할 필요가 없으며, 개봉 후 안정성
1112 시험의 대상이 되지 않는다.

1113 의약품과 의료기기의 조합을 즉시 사용을 위해 조립하는 것은 사용 중 안정성시험의
1114 맥락에서 준비에 해당하지 않는다. 설정한 저장 저장 조건과는 다른 조건 하에서, 투
1115 여 중 일정시간 동안 약물이 전달 장치와 접촉 상태로 유지될 수 있는 의약품(예: 의
1116 약품이 포함된 이식형 주입 펌프)의 경우, 사용기간 안정성시험을 통해 해당 기간 동
1117 안 의약품이 안정하게 유지되며 약물을 전달하는 장치에 부정적인 영향을 미치지 않
1118 는다는 것을 입증해야 한다.

1119

1120 조제가 필요한 경우와 다회용 품목의 사용 조건은 의약품의 물리화학적 특성 또는 미
1121 생물 오염과 관련하여 품질에 위험을 초래할 수 있다. 허가 시 이러한 품목에 대한 사
1122 용 중 안정성시험 자료가 포함되어야 하며, 이 자료는 사용기간과 지침을 기반으로 한
1123 다. 이 항은 여러 제품 유형에 적용 가능한 사용기간과 저장 조건을 설정하거나 확인
1124 하기 위한 핵심 프레임워크를 정의한다. 여기에는 배치 선택, 시험 설계, 분석 절차 및
1125 기준이 포함된다. 제제와 접촉하고 조제 및 투여에 사용되는 물질은 의약품과의 적합
1126 성이 입증되어야 한다.

1127

1128 일부 경우, 품목에 대해 허가 후 변동이나 변경이 이루어진 경우(예: 제형, 용기 밀폐
1129 시스템), 이러한 시험은 반복될 필요가 있을 수 있다. 이러한 시험을 반복해야 하는지
1130 여부를 결정하기 위해서는 "15.2 - 시판 후 안정성" 에 따라 변경 사항에 대한 평가

가 수행되어야 한다.

11.2 개봉 후 안정성시험 설계

3항 - 공식 안정성시험 설계에 설명된 일반 원칙을 따라야 한다. 시험계획서는 관련 된 사용 지침에 상세히 설명된 대로 제품의 의도된 사용을 시뮬레이션해야 한다(예: 바이알에 저장된 다회용 제품의 경우, 개봉 후 용기 마개 시스템이 반복적인 삽입 및 추출 조건을 견딜 수 있음을 입증해야 한다). 개봉 후 안정성시험을 설계할 때, 약물이 사용될 수 있는 조건을 고려해야 하며, 여기에는 사용 중 약물이 다양한 환경 요인에 노출되는 최대 시간이 포함된다. 재구성, 희석 또는 혼합을 포함한 준비가 필요한 검체의 경우, 개봉 후 안정성시험은 지정된 저장 조건에서 최대 저장 기간 동안 제품의 준비 및 취급을 통한 안정성을 입증해야 합니다. 시험 기간, 조건, 분석 절차의 선택 및 수용 기준은 사용기간 동안 제품 품질이 유지된다는 것을 입증하기에 적합하다고 정당화되어야 한다. 최소 저장 조건과 사용 횟수는 최악조건을 고려하여 사용 설명서에 반영되어야 한다.

타당성이 입증 되는 경우, 시험계획서 설계에 대해 대체 방법(예: 최악의 경우 접근법)을 고려할 수 있다. 예를 들어, 경구 고형제의 경우, 신청자는 개봉 후 안정성시험 대신 개방 용기 시험을 사용할 수 있음을 정당화할 수 있다.

11.2.1 배치 선정

일반적으로, 개봉 후 안정성 자료는 대표적인 의약품 두 배치에 대해 제공되어야 한다. 제품 지식과 이용 가능한 초기 안정성 자료를 고려한 위해 평가를 바탕으로, 적절히 정당화되는 경우 배치 선정에 대한 대체 방법을 고려할 수 있다. 적어도 하나의 배치는 사용기간 종료 직전에 선택해야 한다. 만약 이러한 결과가 제공되지 않은 경우, 제출된 안정성시험의 마지막 시점에서 한 배치가 시험되어야 한다. 경과된 배치 자료가 제출 시점에 제공되지 않는 경우, 해당 자료를 제공할 의무나, 위해 평가를 바탕으로 해당 자료가 필요하지 않음을 정당화하는 설명을 제출해야 한다. 모든 사용기간 중 안정성시험 배치는 판매를 위한 용기 마개 시스템(예: 다회용 바이알, 의약품과 의료기기의 조합으로 구성된 다회용 시스템) 또는 투여 설정에서 제공되어야 한다.

다양한 충전량, 농도 또는 제형으로 제공되는 의약품의 경우, 대표적이거나 최악의 경우 접근법, 브래के팅(bracketing) 또는 매트릭스(matrixing) 접근법을 정당화와 함께 적용할 수 있다(부록 1 - 안정성시험 축소 설계 참조).

11.2.2 기준 및 시험방법 선정

1167

1168 안정성시험에 포함된 시험방법과 기준은 제안된 사용기간 동안 변화할 가능성이 가장
 1169 높은 주요 품질 특성을 고려한 위해 기반 접근법을 사용하여 정당화해야 한다(3.3항 -
 1170 안정성을 나타내는 주요 품질 특성 참조). 분석 절차는 의도된 목적에 적합해야 하며,
 1171 신청한 사용기간 동안 제품의 물리적, 화학적 및 미생물 안정성을 입증할 수 있도록
 1172 선택되어야 한다.

1173 합성 화학 성분의 경우, 선택된 물리적 및 화학적 품질 특성은 제형 및 처방에 적합해
 1174 야 한다. 예를 들어, 색상, 냄새, 투명도, 밀봉 상태, 입자 물질, 입자 크기, 수분 함량,
 1175 정량, 분해 생성물, 봉해, 항균 보존제 및 항산화제 함량, pH 및 점도, 미생물시험과
 1176 같은 특성은 해당되는 경우 시험 대상으로 고려해야 하며, 제형과 관련된 위해성도 추
 1177 가 고려 사항으로 반영해야 한다.

1178 생물의약품의 경우, 선택된 물리적 및 화학적 품질 특성은 개별 제형에 적합해야 한다
 1179 (18). 예를 들어, 단백질 함량, 외관, 투명도, 색상, 육안으로 보이는 입자 및 고분자 같
 1180 은 물리적 및 화학적 품질 특성은 특별한 사유가 없는 한 시험해야 하며, 제품 관련
 1181 변이체나 불순물, 미세 입자는 해당되는 경우 시험해야 한다. 효력 시험 또는 작용 기
 1182 전을 다루는 시험방법은 해당되는 경우 포함해야 하며, 잠재적인 분석 제한 사항은 이
 1183 해해야 한다. 생물의약품에 대해서는 제안된 사용기간 동안 미생물 안정성을 평가해야
 1184 한다. 일반적으로 권장되는 시험에는 보존제 효능 시험(PET) 또는 항균 효과 시험
 1185 (AET), 또는 미생물 한도시험이 포함된다. 위험이 낮은 경우, 적절히 정당화된 위해
 1186 평가를 바탕으로 미생물 시험을 생략할 수 있음을 정당화할 수 있다.

1187

1188 11.3 사용기간 및 저장 방법의 표시기재

1189

1190 개봉 후 안정성 자료는 사용기간 및 보관 조건의 설정 필요 여부를 판단하는 데 활용
 1191 되어야 한다. 사용기간 및 저장 조건은 지역 규정에 따라 표시기재 사항에 명시되어야
 1192 한다.

1193 경우에 따라 사용기간을 표시기재 사항에 설정할 필요가 없을 수도 있다. 예를 들어,
 1194 일정 용량이 연속적으로 사용되도록 설계된 다회 투여용 용기에 보관되는 경구 투여
 1195 제제의 경우, 개봉 후 안정성 자료를 통해 의도된 사용기간 동안의 보관이 가능성이
 1196 입증된다면, 표시기재 사항에 사용기간을 포함하지 않아도 될 수 있다.

1197

1198 12. 표준품, 새로운 첨가제 및 면역증강제

1199

1200 이 항은 표준품, 새로운 첨가제(예: 의약품에 처음 사용되거나 새로운 투여 경로로 사
 1201 용되는 부형제) 및 면역 증강제에 대한 안정성 고려 사항을 다룬다. 새로운 첨가제와
 1202 면역 증강제는 의약품의 품질에 미칠 수 있는 중요한 영향을 고려하여 논의된다.

1203 첨가제(예: 안정제 및 보존제)는 재시험기간 동안 또는 의약품의 사용기간 동안 분해
 1204 될 수 있다. 이러한 물질(첨가제)은 그들의 반응, 분해 또는 고갈이 의약품의 품질에
 1205 부정적인 영향을 미칠 가능성이 있을 경우 안정성 프로그램 동안 모니터링해야 한다.
 1206 일반적인 안정성시험 설계 고려 사항은 3.3항 의약품의 안정성을 나타내는 주요 품질
 1207 특성에서 참조할 수 있다.

1208

1209 12.1 표준품

1210

1211 표준품(ICH Q2/Q14에서 정의)은 저장된 중간체, 원료 또는 완제의약품의 품질 관리
 1212 시 사용되며, 과학적으로 유효한 결과를 얻을 수 있도록 충분히 균질하고 안정적이어
 1213 야 한다. 표준품의 제형, 물질 구성, 저장 방법 또는 용기 마개 시스템이 원료 또는 완
 1214 제의약품과 다를 경우, 이러한 차이를 반영하는 특정 표준품 안정성 프로그램이 필요
 1215 할 수 있으며, 이에선 사용기간이 설정되어야 한다. 외부에서 조달된, 잘 특성화된 표
 1216 준품은 안정성 및 저장에 대한 제조업체의 권장 사항을 따라야 하며 품질 관리 시스
 1217 템 내에서 관리되어야 한다(예: 공정서 표준품). 안정성 자료는 자체 표준품의 사용기
 1218 간을 지원하는 데 제공되어야 한다. 이러한 자료는 일반적으로 생물의약품의 규제 제
 1219 출 시 제공되며, 합성의약품의 경우 제약 품질 시스템(PQS) 내에서 관리된다.

1220

1221 12.1.1 합성의약품 표준품 고려 사항

1222

1223 합성 원료의약품, 중간체 및 완제의약품 표준품의 사용기간은 수용 가능한 안정성 자
 1224 료와 재적격성 평가를 통해 제약 품질 시스템(PQS) 하의 확립된 관리 전략에 따라 연
 1225 장될 수 있다. 화학의약품 표준품은 원료의약품 및 완제의약품보다 더 보수적인 보관
 1226 조건에서 보관될 수 있다.

1227

1228 12.1.2 생물의약품 표준품 고려 사항

1229

1230 생물의약품 표준품의 사용기간은 일반적으로 해당 원료의약품, 중간체 또는 완제의약
 1231 품을 저장하는 데 사용되는 조건 하에서 보관될 때, 이용 가능한 장기 보존 시험 자료
 1232 로 지원되어야 한다. 잘 특성화된 원료 또는 완제의약품이 자체 표준품으로 사용되고
 1233 보관 조건이 원료 또는 완제의약품을 보관하는 데 사용된 조건과 동일한 경우, 원료
 1234 또는 완제의약품의 안정성 자료가 표준품의 사용기간을 지원할 수 있으며, 추가적인
 1235 표준품 특이적인 안정성시험이 필요하지 않을 수 있다.

1236

1237 대체 보관 조건은 자체 생물의약품 표준품의 사용기간을 원료의약품, 중간체 또는 원
 1238 료의약품의 재시험기간 또는 사용기간을 넘어서 연장할 수 있다(예: 원료 또는 완제의

1239 약품 저장 조건보다 충분히 낮은 온도에서 안정한 저장). 대체 보관 조건은 자체 장기
 1240 안정성 자료의 추세 분석을 허용하는 동시 안정성시험 전략으로 정당화되어야 한다.
 1241 표준품의 사용기간은 프로토콜(예: 자격 증명)에 따라 수용 가능한 안정성 자료를 통
 1242 해 연장될 수 있다.

1243
 1244 원료 또는 완제의약품의 안정성 지표가 되는 중요 품질 특성(예: 함량)이 표준품을 기
 1245 준으로 관리되는 경우, 원료 또는 완제의약품의 안정성 프로파일이 변하지 않도록 표
 1246 준품의 안정성에 대해 더 엄격한 안정성 허용 기준과 경향 분석을 포함한 위해 기반
 1247 접근법을 고려해야 한다.

1248

1249 12.2 새로운 첨가제

1250

1251 새로운 첨가제는 의약품의 안정성에 미치는 영향을 평가해야 하며, 관련 정보는 이 지
 1252 침의 해당 항에 설명된 권장 사항에 따라 규제 제출에 포함되어야 한다(3항 - 공식
 1253 안정성시험계획서 설계, 6항 - 시험 주기, 7항 - 보관 조건 참조). 첨가제가 단백질(예:
 1254 알부민)이고 생물의약품 성분과 함께 사용되는 경우, 첨가제의 알려진 분해 프로파일
 1255 과 생물의약품 성분 또는 의약품에 미치는 영향을 명확히 하기 위해 추가적인 위해
 1256 평가가 제공되어야 한다. 단백질 기반 첨가제의 경우, 완제의약품 안정성시험에서 단
 1257 백질과 다른 첨가제 간의 상호작용 가능성, 완제의약품 내에서의 온전한 첨가제의 함
 1258 량, 완제의약품의 면역원성에 미치는 영향, 그리고 공정 관련 불순물이 첨가제에 의해
 1259 검출이 어려워질 가능성 등을 포함하여 평가해야 한다.

1260

1261 12.3 백신 면역증강제

1262

1263 백신에 대한 규제 제출 시에는 면역증강제의 안정성 데이터가 포함되어야 한다. 면역
 1264 증강제의 안정성은 공식적인 안정성시험을 통해 평가해야 한다. 면역증강제의 안정성
 1265 을 확인하기 위한 대체 전략이 적용 가능할 경우, 신청자는 조기에 규제 당국과 협의
 1266 하는 것을 고려해야 한다.

1267 안정성시험은 제형 또는 제제 형태에 따라 달라지며, 면역증강제가 포함된 백신 완제
 1268 의약품은 면역증강제가 별도의 바이알에 제공되는 제형과는 다른 고려사항이 적용된
 1269 다. 면역 증강제가 제조 현장에서 원료의약품과 혼합되어 면역증강제를 포함한 백신
 1270 의약품이 제조되는 경우, 1차 용기에서의 백신 사용기간을 뒷받침하는 자료가 필요하
 1271 다. 항원이 면역증강제에 흡착됨으로써 효과를 나타내는 면역증강 백신(예: 알루미늄/
 1272 항원 혼합물)의 경우, 안정성 모니터링에서는 항원의 흡착 또는 결합 정도와 저장 중
 1273 면역증강제로부터 항원 이탈 정도를 고려해야 한다.

1274 면역증강제와 백신 항원(백신 구성성분)이 별도의 용기에 제공되는 경우, 각 백신 구

성 성분의 저장 기간과 저장 조건을 반영한 사전에 정의된 적절한 시험계획에 따라
각 구성성분의 안정성을 평가해야 한다.

혼합 후 즉시 투여되지 않는 경우에는 면역증강제-항원 혼합물의 사용 중 안정성을 평가해야 하며, 이는 사용 중 조건 및 기간에 따라 평가되어야 한다(11항 - 개봉 후 안정성 참조). 면역증강제/백신 항원 혼합물 내에서 면역증강제의 완전성을 평가하기 위해 적절한 허용기준을 설정하는 것이 중요하다. 개봉 후 안정성시험에서 생성된 자료는 혼합 백신의 사용 지침을 뒷받침하는 데 활용된다.

13. 안정성시험 자료 평가

13.1 일반적 고려사항

품목 전주기에 걸쳐 다양한 목적을 위해 안정성 자료가 수집된다. 안정성 정보를 제시하고 평가할 때는 체계적인 접근 방식을 채택해야 한다. 본 항에서는 권장 저장 조건에서의 장기보존 시험 자료를 기반으로 원료의 재시험기간 또는 사용기간, 완제의약품의 사용기간을 설정하기 위한 안정성시험자료 평가에 중점을 둔다. 제출 시점에 요구되는 최소한의 안정성시험자료는 3항 공식 안정성시험 설계와 표 1을 참고한다.

또한, 권장 저장 조건에서의 장기보존 시험자료가 제한적인 경우에는 다음을 기반으로 재시험기간 또는 사용기간을 제안할 수 있다.

- 향상된 안정성 모델링 기법을 사용하여, 이용 가능한 실시간 데이터를 초과하는 시점까지의 안정성 프로파일을 예측하거나 외삽하는 방법 (부록 2 - A2-2항 향상된 안정성 모델링 참조).

- 합성 화학 성분의 경우, 가속 조건에서의 안정성 자료를 활용한 의사 결정도 접근법을 통해 실시간 데이터의 제한적인 외삽이 가능할 수 있다. 그러나 생물의약품의 경우에는 가속 조건에서의 속성 변화 정도를 기반으로 한 의사 결정도 접근법이 적합하지 않다. 이는 생물의약품이 가지고 있는 고유한 분해 기전의 차이와 구조 및 기능의 차이 때문이다.

포괄적인 안정성 데이터 평가는 저장된 중간체, 공정 중 보관기간, 장기 보관 조건 외의 단기 보관 조건에서의 변동 위험, 그리고 환자에게 투여 완료될 때까지의 제품 조작(개봉 후 안정성)을 모두 고려해야 한다.

원료 및 완제의약품에 대한 자료 평가는 최소한 세 개의 주요 배치에서 얻은 안정성 자료를 바탕으로 제공된다. 여기서 배치는 단일 요소로 고려되며, 다인자 제품은 완전한 설계로 평가된다(예: 동일한 원료의약품을 사용한 다른 함량, 농도, 용기 마개 시스템)

1311 템 크기 등). 또한, 배치 간 변동성과 기타 요인은 향후 생산 배치가 재시험기간 또는
 1312 사용기간 동안 허용 기준 내에서 유지될 확신에 영향을 미친다. 설계가 축소된 다인자
 1313 제품에 대한 연구는 부록 1 - 축소된 안정성시험 설계에서 논의된다.
 1314 외삽 및 모델링의 원칙이 다른 제품 유형(예: 침단바이오회의약품(ATMP) 또는 백신)에
 1315 적용될 수 있다고 판단될 경우, 신청자는 규제 당국과의 사전에 협의해야 한다.

1316

1317 13.1.1 재시험기간

1318

1319 재시험기간은 일반적으로 합성 화학 성분의 원료의약품에 대해 사용기간을 설정하는
 1320 대신 적용된다. 이 접근법은 정당화 될 경우 안정성 프로파일이 잘 이해된 생물의약품
 1321 의 원료의약품에 대해서도 일부 경우에 제안될 수 있다. 생물의약품 원료의약품의 재
 1322 시험기간이 적용될 수 있는 예로는, 동결 보관되며 저장 기간 동안 제품 품질에 거의
 1323 변화가 없는 **잘 특징 지어진** IgG 치료용 단클론 항체가 있다.

1324

1325 13.1.2 합성 화학 성분 의약품 사용기간 시작 시점

1326

1327 사용기간의 시작일은 생산일로 해야 하며, 이는 원료의약품이 다른 원료와 결합되는
 1328 첫 번째 제조 단계를 기준으로 정의된다.

1329 지역 요구 사항에 따라 다음과 같은 접근 방식을 고려해야 한다:

- 1330 • 생산일로부터 30일 이내에 출하일이 설정된 경우, 약물 제품 배치의 사용기간 시작
 1331 일은 해당 배치의 출하일을 기준으로 계산할 수 있다.
- 1332 • 원료의약품이 단일 성분으로 구성된 완제의약품의 경우, 최종 완제의약품 용기에
 1333 채워지는 충전 작업의 초기 날짜를 생산일로 간주한다.

1334

1335 완제의약품의 제조공정 중간체 저장 단계가 있고 사용기간 시작일이 위에서 설명한
 1336 대로 정의되지 않은 경우, 이러한 저장 단계는 선언되고 정당화되어야 하며, 약물 제
 1337 품 중간체의 누적 최대 보관 시간을 나타내는 배치들의 완제의약품 안정성 프로그램
 1338 에 포함되어야 한다.

1339

1340 13.1.3 생물의약품의 사용기간 시작 시점

1341

1342 생물의약품 완제의약품의 사용기간 시작일은 제조일로 시작된다. 예를 들어, 액제 완
 1343 제의약품의 경우 여과 또는 충전 날짜가 해당된다. 완제의약품의 충전 작업이 여러 날
 1344 에 걸쳐 이루어지는 경우, 충전 작업의 최초 날짜를 제조일로 간주한다. 유효기간의
 1345 시작일을 정의하는 데 다른 접근 방식을 사용하는 것도 가능하나, 그에 대한 타당한
 1346 근거가 제시되어야 한다.

13.2 재시험기간 또는 사용기간 설정을 위한 장기보존 시험 통계적 평가

모든 초기 및 참고용 안정성시험에서 얻은 자료는 재시험기간 또는 사용기간을 설정하기 위해 평가되어야 한다. 통계적 평가는 모든 초기 안정성시험을 포함하고, 사용 가능한 생산 규모 연구와 필요시 안정성 프로그램에 포함된 배치에서 추가적인 보조 데이터를 통해 보완되어야 한다(4항-배치 선정 참조). 설정된 저장 조건에서 시간이 지남에 따라 변경될 가능성이 있는 주요 품질 특성의 안정성 프로필을 평가하여 재시험기간 또는 사용기간을 설정해야 한다. 각 주요품질특성은 개별적으로 평가되어야 하며, 재시험기간 또는 사용기간을 설정하기 위한 전체 평가가 이루어져야 한다. 설정한 재검사 기간 또는 사용기간은 어느 하나의 단일 품질 속성에 대해서도 예측된 값을 초과해서는 안 된다.

정량 분석 절차에서 얻은 자료는 적절한 통계적 도구를 사용하여 평가되어야 하며, 반정량적 또는 정성적 분석 절차의 결과는 통계 분석에 적합하지 않을 수 있지만 여전히 평가되어야 한다. 개별 배치 간 변동성의 정도와 데이터 시점의 수는 향후 생산 배치가 설정된 재시험기간 또는 사용기간 동안 규격을 만족할 것이라는 신뢰도에 영향을 미친다(24).

원료물질, 중간체 또는 제품의 배치로부터 재시험기간 또는 사용기간을 설정하기 위해 안정성 데이터를 평가할 수 있는 유효한 통계 기법은 다양하다. 사용된 통계 기법은 제품 유형, 분석에 사용된 데이터 세트(배치, 시험 설계 요소 등), 평가 목적에 적합함을 타당하게 입증해야 한다. 다음 절에서는 일반적으로 사용되는 일부 접근 방식을 설명하며, 모든 상황을 다루지는 않는다 (26, 27).

13.2.1 개별 배치를 위한 선형 회귀

장기 보존 조건에서 각 초기 배치는 재시험기간 또는 사용기간을 설정하기 위해 개별적으로 평가할 수 있다. 배치 간 또는 다른 요인이나 요인 조합 간에 안정성 차이가 관찰되어 자료를 결합할 수 없는 경우, 설정한 재시험기간 또는 사용기간은 어떤 배치, 다른 요인 또는 요인 조합에서 지원되는 가장 짧은(최악의 경우) 기간을 초과해서는 안 된다. 시간에 따라 선형 패턴으로 변할 것으로 예상되는 정량적 속성이나 추천된 저장 조건에서 선형 패턴을 따르는 로그 변환된 데이터에 대한 자료 평가 방법은 선형 회귀 분석을 통한 접근이다. 시간에 따른 가정된 선형 관계와 변수의 정규 분포 적합성은 회귀선의 잔차 분석(적합도 평가)을 통해 뒷받침될 수 있다.

정량적 속성의 분석은 평균에 대한 95% 신뢰 구간이 제안된 수용 기준과 교차하는 가

장 이른 시간을 결정함으로써 수행할 수 있다. 상한선과 하한선이 있는 허용 기준을 가진 속성의 경우, 양측 95% 신뢰 구간이 권장된다. 평가 중인 각 개별 배치에 대해 평균에 대한 신뢰 구간이 허용 한계를 교차하는 지점이 일반적으로 결정된다(개별 배치 예시에 대한 안정성 모델링은 부록 2에 설명됨). 이 접근 방식을 사용하면, 상한선과 하한선은 각각 하나의 허용 기준에 대해 개별적으로 하나의 측면 한계로 평가될 수 있다. 순도/유연물질과 같이 하한선 또는 상한선만 있는 속성의 경우, 단측 95% 신뢰 구간이 권장된다.

개별 배치에 대한 재검토 기간 또는 사용기간은 먼저 개별 절편, 개별 기울기 및 모든 배치에서 계산된 결합 평균 제품 오차를 사용하여 추정해야 한다. 각 배치의 추정된 재시험기간 또는 사용기간이 설정 기간보다 길면, 일반적으로 설정한 재시험기간 또는 사용기간이 적합한 것으로 간주된다. 그러나 하나 이상의 추정된 재시험기간 또는 사용기간이 제안된 기간보다 짧으면, 더 긴 재시험기간 또는 사용기간을 추정하기 위해 해당 배치들을 통합할 수 있는지를 판단하는 통계적 검정을 수행할 수 있다.

13.2.2 배치 결합 통계적 평가

다른 대표 배치의 자료를 하나의 전체 추정치로 결합하는 것이 유리할 수 있다. 선형 회귀 분석은 개별 배치에서 속성의 선형 안정성 프로파일을 정의하는 매개변수가 결합될 수 있는지 여부를 테스트하며, 이는 먼저 시간에 따른 변화 또는 기울기, 그 다음에는 y-절편을 결정한다. 다른 배치의 데이터를 결합할 수 있는 능력을 평가하기 위한 적절한 통계적 접근 방식은 미리 정의하고 정당화해야 한다(22, 23). 추가적인 통계적 고려사항은 부록 2 - 안정성 모델링을 참조한다. 선택한 절차의 통계적 특성이 적합함을 입증하기 위해 시뮬레이션 연구가 유용할 수 있다(25).

13.2.3 자료 스케일의 변환

분해 동역학이 복잡하고 감소하는 경우(예: 빠른 초기 속도 뒤에 느린 장기 속도가 이어지는 이차 분해 프로파일이나 평탄한 프로파일을 보일 수 있는 데이터) 선형 회귀 분석은 선형 회귀가 최악의 경우 사용기간 또는 재시험기간을 제공할 때 제안될 수 있다. 속성과 시간 간의 관계는 데이터가 선형 회귀 분석을 위해 변환되어야 하는지를 결정한다. 관계는 산술적 또는 로그 스케일에서 선형 또는 비선형 함수로 표현될 수 있다. 일부 경우에는 비선형 회귀가 실제 관계를 더 잘 반영할 수 있다. 선형 함수가 평탄한 데이터에 맞춰지면 평탄한 구간을 넘어서는 데이터 포인트가 회귀선을 이후 시점으로 왜곡시킬 수 있다는 점을 유의해야 한다. 이 항에서는 선형 회귀 분석을 설명하지만, 타당한 근거가 제시되는 경우 다른 접근법(예: 비선형 회귀 분석)도 사용할

수 있다. 스케일 변환을 사용할 경우, 모든 개별 배치 및 (적절한 경우) 통합 배치에 대해 도출된 분해 프로파일에의 적합도를 평가하기 위해 통계 기법을 사전에 적용해야 한다. 비선형 모델에 대한 변환은 품질속성 및/또는 분석 방법에 대한 이해와 같은 과학적 관점에서 타당하게 입증되어야 한다.

13.2.4 안정성 모델링과 외삽

외삽은 시험결과를 활용하여 미래의 결과를 추론하는 방법으로, 특정 조건 하에서는 합성의약품 및 생물의약품에 적용될 수 있는 안정성 모델링의 한 형태이다. 외삽을 통해 장기보존 자료로 확인된 기간을 초과하여 사용기간을 연장하는 것이 규제 제출자료에서 제안될 수 있다. 안정성 자료의 외삽이 적절한지는 품목 유형에 대한 이해 수준, 안정성 지표 특성과 시간 경과에 따른 변화에 대한 관련 지식, 수학적 또는 기타 계산 모델의 적합도, 그리고 추가 시점, 추가 배치 또는 사전 지식을 포함할 수 있는 관련 보충 자료의 존재 여부에 따라 달라진다. 관련 보충 자료에는 다음 조건을 충족하는 개발용 배치에서 얻은 만족스러운 장기보존 자료가 포함된다: (1) 주요 안정성 배치와 유사한 제형으로 제조되었거나, (2) 더 작은 규모로 제조되었거나, (3) 주요 안정성 배치와 유사한 용기 밀봉 시스템에 포장된 경우.

안정성 자료의 외삽은 사용 가능한 장기보존 자료로 다루어진 기간을 넘어 동일한 변화 프로필이 계속 적용될 것이라고 가정하며, 이는 미래 배치에도 적용될 수 있어야 한다. 가정된 변화 프로필의 정확성은 특히 안정성 자료가 제한적일 때 중요한 고려사항이다. 모든 외삽은 정당화되어야 하며, 이전 지식을 바탕으로 한 과학적 근거가 있어야 한다.

이 항에 설명된 방법론은 장기 안정성 자료를 외삽하는 데 사용할 수 있다. 장기보존 자료를 맞추기 위해 회귀선이나 곡선을 추정할 때, 자료 자체가 검증 역할을 한다.

합성의약품의 경우, 원료의약품이나 완제의약품에 대한 특정 정량적 화학 특성(예: 함량, 화학적 분해산물, 보존제 함량)은 일반적으로 장기보존 시 0차 반응 속도론을 따른다고 간주할 수 있다. 다른 정량적 특성들(예: pH, 용출)의 반응 속도론은 일반적으로 알려져 있지 않지만, 적절한 경우에는 동일한 통계 분석을 적용할 수 있다. 정성적 특성 및 미생물학적 특성은 이러한 형태의 통계 분석에 적합하지 않다. 생물의약품의 경우, 생물학적 및 면역학적 특성은 일반적으로 0차 반응 속도론을 따른다고 간주할 수 없으므로 외삽에 적합하지 않아, 의사결정 트리 접근법은 권장되지 않는다. 그러나 시간이 지나도 통계적으로 유의미하거나 실질적인 변화가 없는 잘 특성화된 일부 생물의약품에 대해서는, 13.2.9항 "생물의약품의 외삽"에 제시된 위해 평가 기준과 장기보존 자료에 기반하여 외삽이 가능할 수 있다.

1455

1456 안정성 자료의 외삽은 가용한 장기보존 자료로 확인된 기간 이후에도 동일한 변화 양
 1457 상이 지속되며, 향후 제조되는 배치에도 적용될 수 있다는 전제에 기반한다. 특히 안
 1458 정성 자료가 제한적인 경우, 이러한 변화 양상이 타당한지를 판단하는 것이 매우 중요
 1459 하다. 모든 외삽은 과학적 근거를 바탕으로 정당화되어야 하며, 이는 사전 지식을 기
 1460 반으로 할 수 있다.

1461

1462 장기보존 자료에 대해 회귀선 또는 곡선을 추정할 때, 자료 자체가 가정된 변화 양상
 1463 의 타당성을 검증하는 역할을 하며, 기존 자료가 추정된 선이나 곡선에 적합한지 평가
 1464 하고 향후 배치들이 해당 안정성 프로파일 내에 포함될 것이라는 신뢰를 제공하기 위
 1465 해 통계 기법(또는 이에 상응하는 유효한 통계 방법)을 적용해야 한다(부록 2, A2-1항
 1466 - 단일 또는 다요인 설계에서 얻은 안정성 자료의 통계적 평가 참조). 다만, 초기 배
 1467 치의 장기보존 자료를 초과하는 기간에 대해서는 이러한 내부 검증이 불가능하며, 추
 1468 정된 경향은 사전 지식에 의해 뒷받침될 수 있다.

1469

1470 부록 2(부록 2 - A2-2항 향상된 안정성 모델링)에 언급된 향상된 안정성 모델링도 고
 1471 려될 수 있다.

1472 외삽을 기반으로 설정한 사용기간 또는 재시험기간은 추가 장기보존 안정성 자료가
 1473 확보되는 대로 검증되어야 한다.

1474

1475 13.2.5 합성 화학 성분의 외삽

1476

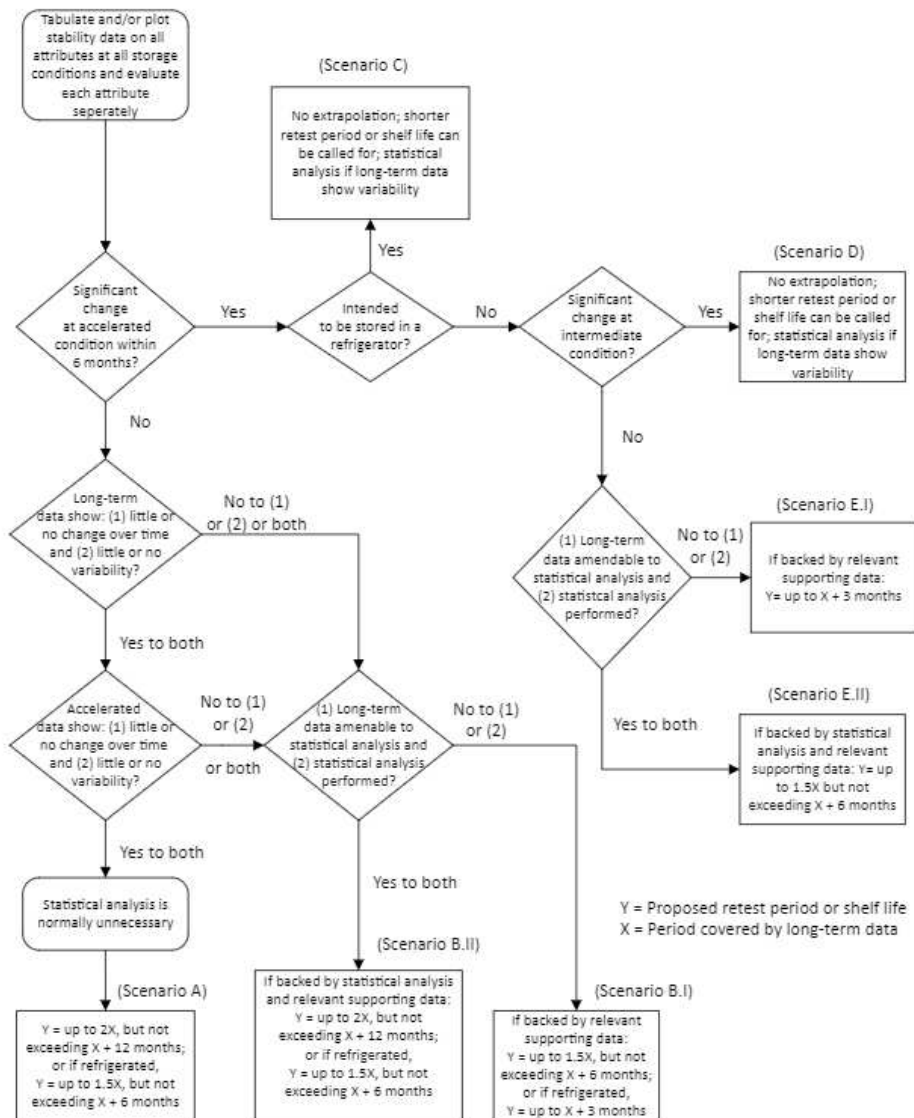
1477 장기보존 시험 자료로 확인된 기간을 초과하여 적절한 자료 외삽을 위해 의사결정도
 1478 (그림 4)를 활용한 체계적인 접근법이 제시되어 있다. 이 의사결정도는 실온 또는 냉
 1479 장 조건에서 장기보존되는 합성 화학 성분에 적용되며, 장기보존 자료 외에 가속 조건
 1480 에서의 안정성 자료도 보유한 경우에 해당한다. 본 의사결정도는 다른 제품이나 다른
 1481 장기 저장 조건(예: 생물의약품 또는 냉동보관)에는 적용되지 않는다. 이 의사결정도는
 1482 장기보존 자료의 통계 분석을 보완하는 접근 방식을 제공한다. 이 방법을 통해 제한적
 1483 인 외삽이 가능하나, 제시된 범위를 넘어서는 보다 광범위한 외삽은 다른 모델링 방법
 1484 론을 통해 가능할 수 있다(부록 2 - 안정성 모델링 참조).

1485

1486 의사결정도를 사용하려면, 배치 간 및 배치 내 변동성이 권장 저장 조건에서 제안된
 1487 재시험기간 또는 사용기간 내에 안정성 지표가 규격을 충족한다는 합리적인 신뢰를
 1488 허용해야 한다. 여기서 “상온”이라는 용어는 일반적인 통상 환경을 의미하며, 표시기
 1489 재를 위한 저장 조건으로 해석되어서는 안 된다(14절 - 표시기재 참조).

1490

그림 4: 화학의약품 원료 및 완제의약품(냉동 제품 제외)의 재시험기간 및 사용기간 산정을 위한 자료 평가 의사결정도



의사결정도를 외삽에 사용할 때에는 사용기간 규격의 각 항목을 체계적으로 평가해야 한다. 평가는 가속 조건에서의 유의한 변화부터 시작하여, 필요에 따라 중간 조건에서의 변화 여부를 포함하여, 이후 장기보존 자료의 경향서과와 변동성을 검토하는 순서로 진행한다. 장기보존 자료가 확보된 기간을 넘어서 재시험기간이나 사용기간을 외삽하는 것이 적절할 수 있는 상황들이 명확히 구분되어 있다. 만약 정량화할 수 없는 항목이 가속 저장 조건에서 유의한 변화 가능성을 보인다면, 의사결정도를 사용할 수 없다.

다음 하위 항에서는 의사결정도 접근법과 해당하는 시나리오들을 설명한다.

1506

1507 **13.2.6 가속조건에서 유의한 변화가 없는 경우**

1508

1509 가속 조건에서 유의한 변화가 없는 경우, 재시험기간 또는 사용기간은 장기 및 가속시
 1510 험 자료의 특성에 따라 결정된다. 이는 가속 조건에서 유의한 변화가 없는 상온 및 냉
 1511 장보관 원료의약품 및 완제의약품에 적용된다.

1512

1513 **13.2.6.1 장기보존 및 가속시험 자료에서 변동성이 거의 또는 전혀 없으며 시간 경**
 1514 **과에 따라 변화가 거의 또는 전혀 없는 경우(시나리오 A)**

1515

1516 장기보존과 가속시험에서 특정 항목이 시간에 따라 거의 변화가 없고 변동성도 적은
 1517 경우, 해당 원료의약품 또는 완제의약품이 제안된 재시험기간 또는 사용기간 동안 그
 1518 항목의 허용 기준 내에 충분히 유지될 것임이 명백할 수 있다. 이러한 상황에서는 통
 1519 계 분석이 일반적으로 불필요하다고 여겨지지만, 통계 분석 생략에 대한 정당성은 제
 1520 공되어야 한다. 정당성에는 변화 양상 또는 변화 부재에 대한 논의, 가속시험의 적절
 1521 성, 시험전후의 질량불변(mass balance), 기타 보충 자료 등이 포함될 수 있다. 장기보
 1522 존 자료가 확보된 기간을 넘어서 재시험기간 또는 사용기간을 외삽하여 제안할 수 있
 1523 다. 상온 보관 제품의 경우, 제안된 재시험기간 또는 사용기간은 장기보존 자료가 확
 1524 보된 기간의 최대 2배까지 가능하나, 그 기간을 12개월 초과해서는 안 된다. 냉장보관
 1525 원료의약품 또는 완제의약품의 경우, 장기보존 자료와 가속조건 자료에서 변화가 거의
 1526 없고 변동성도 적다면 설정한 재시험기간 또는 사용기간은 장기보존 시험 기간의 최
 1527 대 1.5배까지 가능하나, 그 기간을 6개월 초과해서는 안 된다.

1528

1529 **13.2.6.2 장기시험자료 또는 가속시험자료에서 변동성 및(또는) 시간 경과에 따른**
 1530 **변화가 있는 경우(시나리오 B)**

1531

1532 의사결정도 접근법은 가속 및 장기보존 조건 하에서 시간에 따른 변화의 중요성과 분
 1533 석 방법의 변동성을 고려한다. 합성 원료의약품의 경우, 유의한 변화란 가속 조건에서
 1534 6개월 이내 또는 장기보관 조건에서 의도된 사용기간 또는 재시험기간 내에 항목이
 1535 규격을 초과하는 경우를 말한다. 완제의약품의 경우, 합성 화학 제품에 적용되는 추가
 1536 적인 고려사항이 포함된 유의한 변화가 있다.

1537

1538 (1) 분석값이 초기 값에서 5% 이상 변하는 경우

1539 (2) 분해 생성물, 물리적 특성(예: 색상, 상 분리, 재현탁성, 응결, 경도) 및 해당되는 경
 1540 우 기능성 시험(예: 1회 작동 시 투여량)에서 규격을 충족하지 못하는 경우

1541

1542 그리고 특정 제형에 대해서는:

1543 (3) pH 규격을 충족하지 못하는 경우

1544 (4) 용출 시험 규격을 충족하지 못하는 경우

1545

1546 물리적 특성 변화와 관련하여, 다른 유의한 변화가 없을 경우 가속 조건에서 다음과
1547 같은 현상이 발생할 수 있으며, 이는 중간 조건에서의 시험을 요구하는 유의한 변화로
1548 간주되지 않는다:

1549

1550 • 37°C에서 녹도록 설계된 좌약이 연화되는 경우, 용융점이 명확히 입증된 경우

1551 • 교차결합에 명확히 기인하는 경우에 한해, 젤라틴 캡슐 또는 젤 코팅 정제의 용출
1552 허용 기준 미충족

1553 그러나 반고형 제형에서 가속 조건 하에 상 분리가 발생하는 경우에는 중간 조건에서
1554 의 시험을 수행해야 한다. 또한, 유의한 변화가 없음을 확인하기 위해 잠재적인 상호
1555 작용 영향(예: 다른 완제의약품 성분)도 고려되어야 한다.

1556

1557 상온 보관을 목적으로 하는 제품의 경우, 특정 가속 저장 조건에서 유의한 변화가 관
1558 찰되거나 예상되면, 시험 계획서와 자료 평가에 중간 저장 조건을 포함하는 것을 고려
1559 해야 한다. 합성 화학 성분에 적용되는 적절한 중간 저장 조건은 품목이 사용될 기
1560 대에 따라 달라진다(7항 - 보관 조건 참조).

1561

1562 특정 항목의 장기보존 또는 가속시험 자료에서 시간에 따른 변화 및/또는 요인 내 또
1563 는 요인 간(예: 함량, 용기 크기 및/또는 충전량) 변동성이 나타나는 경우, 장기보존
1564 시험자료에 대한 통계 분석이 재시험기간 또는 사용기간을 설정하는 데 유용할 수 있
1565 다. 배치 간 또는 다른 요인이나 요인 조합(예: 함량, 용기 크기 및/또는 충전량) 간에
1566 안정성 차이가 있어 자료를 통합할 수 없는 경우, 설정한 재시험기간 또는 사용기간은
1567 가장 짧은 기간을 지원하는 배치, 기타 요인 또는 요인 조합의 기간을 초과해서는 안
1568 된다. 또는 차이가 특정 요인(예: 함량)에 명확히 기인하는 경우, 해당 요인의 서로 다
1569 른 수준(예: 서로 다른 함량)에 대해 각각 다른 사용기간을 부여할 수 있다. 차이의 원
1570 인과 제품에 미치는 전반적인 영향에 대한 논의가 제공되어야 한다. 장기보존 자료가
1571 확보된 기간을 초과하는 외삽이 제안될 수 있으나, 외삽 범위는 시험 항목에 대한 장
1572 기보존 자료가 통계 분석에 적합한지 여부에 따라 달라진다.

1573

1574 13.2.6.3 통계분석이 가능하지 않은 자료(시나리오 B.I)

1575

1576 장기보존 자료가 통계 분석에 적합하지 않은 경우(예: 색상, 투명도 등 정성적 또는 반
1577 정량적 방법을 사용한 경우)라도, 시간에 따른 변화와 관련 보충 자료가 제공된다면,

상은 저장 시 제안된 재시험기간 또는 사용기간은 장기보존 자료가 적용되는 기간의 1.5배 이내이며, 장기보존 자료 기간을 6개월 이상 초과해서는 안 된다. 냉장 저장의 경우, 설정한 재시험기간 또는 사용기간은 장기보존 시험 기간을 최대 3개월까지 초과할 수 있다.

13.2.6.4 통계분석이 가능한 자료(시나리오 B.II)

장기보존 자료가 통계 분석에 적합하지만 분석이 수행되지 않은 경우, 외삽 범위는 통계 분석에 적합하지 않은 경우와 동일해야 한다. 그러나 통계 분석이 수행된 경우, 분석 결과와 관련 보충 자료가 뒷받침되는 한, 상온 저장 시 제안된 재시험기간 또는 사용기간은 장기보존 자료가 적용되는 기간의 최대 2배 이내이며, 12개월을 초과해서는 안 된다. 냉장보관되는 화학 물질의 경우, 통계 분석이 수행되면 제안된 재시험기간 또는 사용기간은 장기보존 기간의 최대 1.5배 이내이며, 6개월을 초과해서는 안 된다.

13.2.7 가속시험에서 유의적인 변화가 있는 경우

가속 조건에서 유의한 변화가 발생하는 경우, 재시험기간 또는 사용기간은 저장 조건(상온 또는 냉장)과 중간 조건에서의 안정성시험자료 보유 여부에 따라 달라진다.

13.2.7.1 가속시험에서 유의적인 변화가 있는 경우(냉장보관 조건)(시나리오 C)

냉장보관의 경우, 가속시험 조건에서 유의한 변화가 발생하면 설정한 재시험기간 또는 사용기간은 장기 보존 자료에 근거해야 하며, 일반적으로 외삽은 적절하지 않다고 본다. 냉장보관에서 저장되는 품목에는 중간 조건 또한 적용되지 않는다. 또한, 과학적·위해 기반 접근에 따라 장기보존 시험로 확인된 기간보다 짧은 재시험기간 또는 사용기간을 제안할 수도 있다. 장기보존 자료에 변동성이 있는 경우, 설정한 재시험기간 또는 사용기간을 통계 분석으로 검증하는 것이 적절할 수 있다.

13.2.7.2 가속시험 또는 중간조건 시험에서 유의적인 변화가 있는 경우(실온보관 조건)(시나리오 D)

가속시험 조건과 중간 조건 모두에서 유의한 변화가 발생한 경우, 설정한 재시험기간 또는 사용기간은 장기보존 시험에 기반해야 하며, 일반적으로 외삽은 적절하지 않다고 본다. 또한, 과학적·위해 기반 접근에 따라 장기보존 자료로 확인된 기간보다 짧은 재시험기간 또는 사용기간을 제안할 수도 있다. 장기보존 시험에 변동성이 있는 경우, 설정한 재시험기간 또는 사용기간을 통계 분석으로 검증하는 것이 적절할 수 있다.

13.2.7.3 가속시험에서 유의적인 변화가 있었으나 중간조건 시험에서 유의적인 변화가 없는 경우(실온보관 조건)(시나리오 E)

가속 조건에서 유의한 변화가 발생했으나 중간 조건에서는 유의한 변화가 없을 경우, 장기보존 시험 기간을 초과하는 외삽을 제안할 수 있다. 다만, 외삽의 범위는 해당 항목에 대한 장기보존 자료가 통계 분석에 적합한지 여부에 따라 달라진다.

13.2.7.3.1 통계적인 분석이 불가능한 경우(시나리오 E.I)

해당 항목에 대한 장기보존 자료가 통계 분석에 적합하지 않은 경우, 관련 보충 자료가 뒷받침된다면 설정한 재시험기간 또는 사용기간은 장기보존 자료를 초과하여 최대 3개월까지 설정할 수 있다.

13.2.7.3.2 통계적인 분석이 가능한 경우(시나리오 E.II)

해당 항목에 대한 장기보존 자료가 통계 분석에 적합하지만 분석이 수행되지 않은 경우, 외삽의 범위는 자료가 통계 분석에 적합하지 않은 경우와 동일해야 한다. 그러나 통계 분석이 수행되고 관련 보충 자료가 뒷받침되는 경우에는, 설정한 재시험기간 또는 사용기간을 장기보존 기간을 초과하여 최대 1.5배까지, 단 최대 6개월을 넘지 않는 범위 내에서 설정할 수 있다.

13.2.8 화학성분의 냉동보관 시 외삽

원료의약품 또는 완제의약품이 냉동보관되는 경우, 모든 품질 시험항목에 대해 가용한 시험자료에서 시간 경과에 따른 변화가 관찰되지 않거나 통계적으로 유의미한 변화가 없으며, 경미한 변화가 허용기준 내에 충분히 머무르는 경우에는, 적절한 사전 지식과 향상된 안정성 모델링(부록 2 - 안정성 모델링)에 근거하여 외삽을 고려할 수 있다.

13.2.9 생물의약품의 외삽

냉동 상태로 저장되는 특성이 잘 규명된 생물의약품 원료의약품에 대해, 품질 시험항목이 알려져 있고 해당 시험항목의 중요도 및 잔여 위험이 환자 안전을 확보하는 방향으로 평가된 경우에는, 이용 가능한 초기 장기보존 시험 자료를 초과하는 외삽을 고려할 수 있다. 원료의약품의 저장기간 외삽은 정당한 사유가 있는 경우에 한해, 사용 가능한 초기 안정성 배치의 장기보존 자료의 1.5배 이내이면서 최대 12개월까지로 제

한되어야 한다. 정당성 입증에는 설정한 외삽을 충분히 뒷받침할 수 있는 위해 기반 접근법이 포함되어야 하며, 여기에는 설정한 저장기간 종료 시점까지 장기보존 자료를 보유하고 있고 초기 배치와 분석적으로 동등한 배치에 대한 데이터가 포함되어야 한다. 또한, 대표 배치 및 초기 안정성 배치의 사용 가능한 장기보존 시험자료를 활용한 통계 분석(예: 95% 신뢰구간을 포함한 선형 회귀분석)을 통해 시간 경과에 따른 통계적으로 유의미한 또는 의미 있는 변화가 없음을 입증해야 한다. 관찰 가능한 변화 경향이 있는 경우에는 이에 대한 정당한 설명도 제시되어야 한다. 또한, 리스크 평가는 외삽을 뒷받침하기 위해 다음과 같은 기타 요소들도 고려해야 한다: 해당 물질 및 분해 양상에 대한 지식, 물질의 분해가 완제의약품에 미치는 영향, 원료의약품의 동결 및 해동 속도가 안정성에 미치는 영향에 대한 이해, 용기 마개 시스템, 원료의약품의 농도 및 제형.

적절한 사전 지식과 향상된 안정성 모델링(부록 2 - 안정성 모델링)을 기반으로 외삽 및/또는 사용기간 예측을 위한 대체 접근법을 제안하고 정당화할 수 있다.

여기에서 제시된 원칙은 원칙적으로 원료의약품의 외삽에 대한 일반 원칙이지만, 이들 원칙은 완제의약품의 외삽에도 적용할 수 있다. 다만, 완제의약품의 경우 더 높은 수준의 위험이 수반되므로, 신청자는 외삽 제안 및 환자 안전성과 유효성에 미칠 수 있는 영향을 포함한 정당성에 대해 규제 당국과 협의를 권장한다. 또한, 생물의약품의 완제의약품 경우에는 부록 2 - 안정성 모델링에 설명된 향상된 모델링 기법의 활용을 고려하는 것이 바람직하다.

13.3 다요인, 전체 설계 시험의 시험자료 분석

생물의약품과 합성의약품 모두에서, 설정한 사용기간이 초기 안정성시험에서 확보된 장기보존 자료를 초과하여 외삽된 경우, 해당 사용기간을 장기보존 자료로 확인하기 위해 초기 안정성시험을 허가 후에도 계속 수행해야 한다. 안정성 자료의 지속적인 모니터링 및 추세 분석은 제조업체의 품질 시스템(PQS)을 통해 관리되어야 한다. 의약품 품질 시스템은 ICH Q10에 기술된 바와 같이, 적용된 외삽과 관련하여 안정성 추세의 변화나 기준 이탈 결과가 확인되었을 경우 이를 감지하고, 적절한 시정 및 예방 조치(CAPA)를 통해 관리할 수 있어야 한다.

해당되는 경우, 완제의약품 또는 원료의약품의 안정성은 다양한 요인 조합이 포함된 다요인 전면 설계(multi-factor, full-design) 연구에서 예를 들어 충전량이나 함량, 용기 크기가 서로 다른 제품들 간에 어느 정도 차이를 보일 수 있다. 이러한 자료를 분석할 때는 두 가지 접근법을 고려할 수 있다.

1686

- 1687 • 모든 요인 조합(예: 바이알 크기와 같은 용기 치수 및 충전량)의 자료가 각각의 완
1688 제의약품 제형 조합에 대해 제안된 사용기간을 지지하는지를 판단한다.
- 1689 • 서로 다른 요인 조합의 자료를 통합하여 모든 제형에 적용 가능한 단일 사용기간
1690 의 전반적인 추정값을 도출할 수 있는지를 판단한다.

1691

1692 모든 적절한 요인 및 요인 조합을 포함하는 통계 모델을 구축할 수 있으며, 품목의 사
1693 용기간을 지지하기 위해 각 요인 및 모든 요인 조합에 대해 사용기간을 추정해야 한
1694 다.

1695

1696 앞서 언급한 통계 모델로 추정한 모든 사용기간이 제안된 사용기간보다 길다면, 추가
1697 적인 모델 구축은 불필요하다고 간주되며, 제안된 사용기간은 모든 요인 조합에 대해
1698 일반적으로 적절한 것으로 판단된다. 서로 다른 요인에서 나온 안정성 자료는 과학적
1699 근거와 통계적 검증에 의해 뒷받침되지 않는 한 통합해서는 안 된다.

1700

1701 13.3.1 개별 조합별 자료 통합 검정

1702

1703 각 요인 조합을 개별적으로 고려하는 경우, 해당 조합별 배치 자료를 통계적으로 검정
1704 하여 조합할 수 있다. 각 비-배치 요인 조합에 대한 사용기간은 단일 요인, 전체 설계
1705 에 대해 설명된 절차를 적용하여 별도로 추정할 수 있다(부록 2, A2-1항 - 단일 또
1706 는 다요인 설계에서의 안정성 자료의 통계적 평가 참조). 예를 들어, 두 가지 함량과
1707 네 가지 용기 크기로 제공되는 의약품의 경우, 2 x 4의 함량-용기 크기 조합에서 생성
1708 된 여덟 개의 데이터 세트를 분석하여 여덟 개의 개별 사용기간을 각각 추정해야 한
1709 다. 모든 함량과 용기 크기에 걸쳐 하나의 사용기간을 설정하려면, 모든 요인 조합 중
1710 가장 짧은(최악의 경우) 추정 사용기간을 해당 제품의 사용기간으로 설정해야 한다.
1711 그러나 이 접근법은 모든 요인 조합에서 나온 전체 자료를 고려하지 않으므로, 일반적
1712 으로 모든 요인 및 요인 조합의 배치 자료를 통합하는 접근법보다 짧은 사용기간으로
1713 이어진다.

1714

1715 13.3.2 모든 요인 및 요인 조합의 자료 통합 검정

1716

1717 안정성 자료를 모든 요인 및 요인 조합에 대해 통합할 수 있는지 통계적으로 검정한
1718 결과, 자료를 통합할 수 있는 것으로 나타난 경우, 개별 요인 조합별로 추정한 사용기
1719 간보다 더 긴, 모든 조합에 적용 가능한 단일 사용기간을 제안할 수 있다. 자료가 많
1720 아질수록 평균에 대한 신뢰한계(confidence limit)의 폭이 좁아지기 때문에(예:
1721 ANCOVA에서 제조단위, 함량, 용기 크기, 충전량 등을 단일 공분산 분석으로 통합),

설정한 사용기간이 더 길어질 수 있다.

공분산 분석(예: ANCOVA)은 요인 및 요인 조합 간 회귀선의 기울기(slope)와 절편(intercept)의 차이를 검정하는 데 사용할 수 있다. 이 절차의 목적은 여러 요인 조합의 자료를 하나의 사용기간 추정에 통합할 수 있는지를 결정하는 데 있으며, 앞선 예시에 서처럼 8가지 제형 모두에 적용 가능한 단일 사용기간의 설정 가능성을 평가하는 것이다(13.3.1항 - 개별 조합별로 자료 통합 검정 참조).

전체 통계 모델에는 모든 주효과(main effects) 및 교호작용 효과(interaction effects)에 대한 y-절편과 기울기 항, 측정의 임의 오차(random error)를 반영하는 항이 포함되어야 한다. 고차 교호작용 항이 매우 작다는 것이 정당화될 수 있다면, 일반적으로 해당 항을 모델에 포함시킬 필요는 없다. 초기 시점에서의 분석 결과가 제형을 포장하기 전 상태에서 도출된 경우에는, 초기 시점 분석값을 기준으로 비교하므로 용기의 영향은 각 측정값에 이미 반영되어 있는 것으로 간주된다.

자료 통합 검정은 요인과 요인 조합 간에 통계적으로 유의한 차이가 있는지를 판단하기 위해 명확히 지정되어야 한다. 일반적으로 공분산에 대한 통계 검정은 적절한 순서로 수행되어야 하며, 먼저 기울기(slope) 항을 검정하고 그 다음에 절편(intercept) 항을 검정하며, 주효과(main effects)보다 교호작용(interaction effects)을 먼저 검정하는 순서로 진행된다. 예를 들어, 검정은 가장 높은 차수의 교호작용 항의 기울기와 절편부터 시작하여, 이후 단순 주효과의 기울기와 절편 항 순으로 진행할 수 있다. 모든 남은 항이 통계적으로 유의하지 않은 것으로 판명되어 가장 간소화된 모델이 도출되면, 이 모델을 사용해 사용기한을 추정할 수 있다.

모든 검정은 적절한 유의수준을 사용하여 수행되어야 한다(부록 2 - 안정성 모델링 참조). 일반적으로, 배치 관련 항목에는 0.25의 유의수준을 사용할 수 있으며, 배치와 관련 없는 항목에는 0.05의 유의수준을 사용할 수 있다. 만약 검정 결과 서로 다른 요인 조합의 자료가 통합될 수 있다고 판단되면, 통합된 자료를 사용하여 단일 배치에 대한 절차(13.2.1항 - 개별 배치를 위한 선형 회귀)를 따라 사용기간을 추정할 수 있다.

반면, 특정 요인 또는 요인 조합의 데이터를 통합해서는 안 된다고 판단될 경우, 모델에 남아 있는 모든 요인과 요인 조합의 수준 중 가장 짧게 추정된 사용기한을 기준으로 단일 사용기한을 산정할 수 있다.

모델 선택 및 구현 후에는 부록 2 - 안정성 모델링, 2.7항 - 위험 관리 및 모델 수명 주기 고려사항에 따라 모델 수명 주기 관리가 이루어져야 한다.

13.4 자료 작성

신청자는 자료 제출 기준으로 ICH M4Q를 따라야 한다. 일반적으로, 안정성 자료의 경우 모든 항목에 대한 자료는 적절한 형식(예: 표 형식, 그래프, 서술식)으로 제시되어야 하며, 해당 자료에 대한 평가도 포함되어야 한다. 모든 시점에서의 정량적 속성 값은 측정된 값과 계산된 값 모두로 보고되어야 하며, 해당되는 경우 라벨 표시 내용을 뒷받침해야 한다. 통계 분석이 수행된 경우, 사용된 절차와 모델의 기본 가정이 명확히 기술되고 정당화되어야 한다.

14. 표시기재

원료의약품과 완제의약품의 표시 및 보관에 대한 지침은 아래에 제공된다. 동일한 원칙은 해당되는 경우 저장 중간체에도 적용된다.

보관 장소에 대한 표시는 원료의약품 또는 완제의약품이 저장, 운송 또는 사용될 기후대에 대한 안정성 자료 평가를 기반으로 설정되어야 한다. 해당되는 경우, 보관 표시는 사용기간 및 보관 조건과 관련된 정보를 반영해야 한다. 적절한 온도 범위를 표시기재에 포함시키는 것이 권장된다. "상온" 또는 "실온"과 같은 용어는 표시기재 사항에 사용하지 않아야 한다.

해당되는 경우, 특히 동결 및 해동, 빛 또는 습기에 노출될 경우 안정성이 떨어지는 의약품 원료, 중간체 및 완제의약품에 대해서는 표시기재에 구체적인 지침을 제공해야 한다. 단기 보관 조건이 설정된 완제의약품의 경우, 추가 정보가 표시기재 사항에 포함될 수 있다(10절 - 단기 보관 조건 참조).

표시기재의 보관 조건 표시는 입증된 안정성과 직접적으로 연관되어야 한다. 안정성 정보로부터 도출된 사용기간 또는 재시험기간은 적절한 경우 용기 마개 시스템 표시기재에 표시되어야 한다.

14.1 표시기재에 명시된 조건을 벗어난 일탈

의약품 원료 및 완제의약품의 품질 속성은 취급, 운송 및 보관 중에 노출되는 환경적 요인의 정도에 따라 영향을 받을 수 있다. 이러한 영향은 평가되어야 하며, 제품 표시기재 사항에 구체적인 지침이 제공될 수 있다.

표시기재 세항에 명시된 보관 조건을 벗어난 일시적인 온도 일탈은, 안정성 자료로 정당화되고 뒷받침되는 경우 수용될 수 있다. 전체 공급망의 다양한 단계에서 라벨 조건을 벗어난 취급, 운송 및 보관 일탈의 위험과 영향에 대한 평가는 공급망에 대한 포괄

적인 지식과 의약품 원료 및 완제의약품의 안정성 프로파일에 대한 이해를 필요로 한다. 가속 안정성시험, 가속시험 (2절 - 가속 및 강제 분해 조건 시험 참조), 또는 적절한 경우 운송 시뮬레이션 시험을 포함한 안정성시험 자료는 일탈이 원료의약품 또는 완제의약품에 미치는 영향을 평가하는 데 사용될 수 있다. 또한, 분해 경로에 대한 충분한 지식이 있고 적절한 모델에 부합하는 경우, 통계적 평가나 모델링을 통해 보관 조건 일탈의 영향을 평가할 수 있다. 각 일탈은 문서화되어야 하며, 해당 품질 관리 시스템 또는 적절한 위험 평가 체계 내에서 처리되어야 한다.

15. 허가 후 전주기 관리를 위한 안정성시험 고려사항

ICH Q8에 일치하게, 품목 전주기는 의약품 원료 및 완제의약품의 초기 개발부터 판매, 제품의 단종까지의 모든 단계를 포함한다. 안정성의 맥락에서 품목 전주기 관리는 초기 안정성시험과 재시험기간 및 사용기간 결정, 시판 후 (연간) 안정성시험, 그리고 품목 전주기 동안의 승인 후 변경 사항 또는 이행 약속을 지원하는 안정성 연구를 포함한다. 이것은 또한 새로운 제형 또는 새로운 용량 또는 농도의 개발을 포함한다. 안정성 이행 약속은 상업적 제조를 위한 최초 제안된 재시험기간 또는 사용기간을 확인하기 위한 시험을 포함한다.

이 항은 또한 규제 제출에서 초기 재시험기간 또는 사용기간이 설정된 후 품목 전주기를 지원하는 데 필요한 안정성시험에 대한 지침을 제공한다. 이 항의 지침은 원료 및 완제의약품의 전주기 관리에 중점을 두고 있지만, 재시험기간/사용기간 또는 보관기간을 지원하는 시험이 필요한 중간체에도 일반적인 원칙이 적용될 수 있다.

안정성 이행 약속 자료에는 품질 조사에 의해 확인된 허용기준을 벗어나는 경우, 해당 당국에 제안된 조치를 포함해야 한다.

15.1 안정성시험 이행 약속

안정성시험 이행 약속은 초기 재시험기간 또는 사용기간을 설정하거나 확인하기 위해 가속, 중간 또는 장기 보존 조건(해당되는 경우) 하에서 수행한다. 원료의약품 또는 완제의약품의 안정성시험이 최초 허가 시 부여된 재시험기간 또는 사용기간을 포함하지 않는 경우, 설정한 재시험기간 또는 사용기간을 확인하기 위해 안정성시험을 계속할 것이라고 약속해야 한다. 해당되는 경우, 품목의 제조 규모가 안정성에 영향을 미치지 않는다는 주장을 뒷받침하는 자료는 규제 평가를 위해 제공되어야 한다. 초기 안정성 시험에 사용된 모든 배치가 생산 배치이고 안정성 자료가 설정한 재시험기간 또는 사용기간을 포함하는 경우, 허가 후 이행 약속은 불필요한 것으로 간주된다. 그렇지 않으면 다음 중 하나의 이행 약속이 이루어져야 한다.

1830

1831 • 규제 제출에 최소 세 개의 생산 배치에 대한 안정성시험의 장기 데이터가 재시험
1832 기간 또는 사용기간보다 짧은 경우, 설정한 재시험기간 또는 사용기간을 통해 이러
1833 한 시험을 계속할 것이라고 이행을 약속해야 한다.

1834 • 규제 제출에 세 개 미만의 생산 배치에 대한 안정성시험 자료가 포함된 경우, 최소
1835 세 개의 생산 규모 배치에 대한 안정성 자료를 생성하기 위해 이행 약속한 안정성
1836 시험을 수행해야 한다. 장기 보관 조건 하에서 안정성시험은 제안된 재시험기간 또
1837 는 사용기간을 통해 시작되거나 계속되어야 하며, 해당되는 경우 가속 조건 하에서
1838 6개월까지 수행되어야 한다.

1839 • 합성물질의 경우, 규제 제출에 생산 배치에 대한 안정성 데이터가 포함되지 않은
1840 경우, 최소 세 개의 생산 규모 배치에 대한 안정성 자료를 생성하기 위해 약속한
1841 안정성시험을 수행해야 한다. 장기 보관 조건 하에서 약속한 안정성시험은 제안된
1842 재시험기간 또는 사용기간을 통해 시작되고 계속되어야 하며, 해당되는 경우 가속
1843 조건 하에서 6개월까지 수행되어야 한다.

1844

1845 약속한 안정성시험계획은 과학적으로 다르게 정당화되지 않는 한 주요 안정성시험 계
1846 획서와 동일해야 한다. 안정성시험 이행을 위한 안정성시험에서 새로운 브래케팅 또는
1847 매트릭스 접근 방식을 계속 사용하거나 적용하는 것도 부록 1 - 안정성시험계획 축소
1848 설계에서 논의된 대로 정당화되어야 한다.

1849

1850 15.2 시판 후 안정성시험

1851

1852 진행 중인 안정성시험은 품목 전주기 동안 시판 보관 조건에서 안정성과 관련된 품질
1853 속성의 일관성을 보장하기 위해 매년 장기 보관 조건 하에서 수행된다. 이러한 시험은
1854 또한 안정성 특성을 모니터링하고 안정성 자료의 경향을 검토하여 제품에 관련된 적
1855 절한 보관 조건을 확인하고 재시험기간 또는 사용기간을 확인하는 데 사용된다.

1856

1857 ICH Q7의 일반 원칙에 따라, 원료의약품의 한 개 생산 배치와 각 용량 별 완제의약품
1858 품의 한 개 생산 배치는 용기 마개 시스템을 포함하여 매년 진행 중인 안정성시험에
1859 추가되어야 한다(해당 연도에 생산되지 않은 경우는 제외). 시판 후 안정성시험은 일
1860 반적으로 품질 관리 시스템 내에서 관리되지만, 규제 당국이 추가적으로 정보와 자료
1861 제출을 요구하는 경우에는 제외된다. 각 생산 사이트는 GMP에 따라 진행 중인 안정
1862 성시험을 유지해야 한다. 정당화될 경우 축소된 설계(아래와 부록 1 - 안정성시험계획
1863 축소 설계에서 논의됨)를 적용할 수 있다.

1864

1865 시판 후 안정성시험은 주요 안정성시험과 일치할 필요는 없지만, 시험은 재시험기간

또는 사용기간이 끝날 때까지 계속되어야 한다. 품목에 대한 지식이 증가함에 따라, 신청자는 안정성과 관련 없는 속성에 대한 시험을 제외하거나 위해 평가를 기반으로 시험 주기를 줄이는 것을 고려할 수 있다(3항 - 공식 안정성시험계획서 설계에 상세히 설명됨). 안정성 지식과 위해 평가를 기반으로 한 축소, 브래케팅 또는 매트릭스 접근 방식은 규제 제출에서 정당화되어야 하며, 해당되는 경우 부록 1(안정성시험계획 축소설계)에 상세히 설명된다. 원래 규제 제출에서 적용된 축소된 시험 설계는 구성 변경(예: 용량 또는 농도)이 있을 때까지 따라야 한다. 허가 후 축소된 설계의 변경은 연간 안정성시험계획을 수정하기 전에 품질에 미치는 영향을 평가해야 한다.

품목 개발 중에 설정한 시험 간격이 허가 전 단계에서는 적합할 수 있지만, 허가 후 안정성이 충분하고 일관되게 유지된다는 자료를 사용할 수 있는 경우 축소된 시험이 적합할 수 있다. 품목의 안정성이 저해되지 않았다는 자료를 보유한 경우, 신청자는 해당되는 경우, 특정 시험(예: 9개월 시험 간격) 또는 특정 속성(예: 직교 시험)의 축소 또는 생략을 지원하는 시험계획을 제안하고 정당화할 것을 권장한다.

15.3 전주기 안정성시험

전주기 안정성시험은 전주기 변경관리를 지원하기 위해 가속, 중간 또는 장기 보존 조건(해당되는 경우) 하에서 수행되며, 변경이 표시기재에 명시된 보관, 취급 및 사용 조건 하에서 시판용 원료의약품 또는 완제의약품 안정성과 관련된 품질 속성에 영향을 미치는지 평가한다.

위해 평가는 수행되어야 하며(3항 - 공식 안정성시험 시험계획 설계 및 부록 1 - 안정성시험계획 축소 설계 참조), 이를 통해 변경을 정당화하고 허가 후 변경을 지원하기 위해 필요한 시험의 필요성과 범위를 결정할 수 있다. 허가 후 변경은 변경의 성격과 영향, 안정성 자료 요구 사항, 재시험기간 또는 사용기간 설정이 변경될 수 있는 경우에 따라 다음과 같은 시나리오 중 하나에 해당할 수 있다:

- 시나리오 1: 안정성 위해 평가 결과, 신청한 변경이 안정성 프로파일에 영향을 미치지 않을 것으로 나타난 경우(예: 비교 가능한 분석 절차로의 변경, 외부 캡 색상 변경). 이 경우 안정성 자료는 불필요하며, 재시험기간 또는 사용기간은 재설정되지 않는다. 품목의 유지된 안정성은 시판 후 안정성시험의 일환으로 확인된다.
- 시나리오 2: 신청한 변경이 안정성 프로파일에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있는 경우(예: 제조 공정 변경, 제형 변경). 안정성시험, 안정성 위해 평가 또는 이들의 조합이 이 변경을 지원하는 데 적합할 수 있다. 위해 평가 과정에는 추가적인 공식 안정성시험이나 다른 지원 안정성시험이 필요한 지 여부를 결정하기 위한 잘 설계

1902 된 시험이 포함될 수 있다. 평가 과정에서는 재시험기간 또는 사용기간과 보관 조
 1903 건을 유지할 수 있는지 또는 재설정해야 하는지를 확립해야 한다

1904
 1905 - 신청한 변경이 예비 안정성 결과를 기반으로 재시험기간 또는 사용기간을 줄이
 1906 거나 연장할 수 있는 영향을 미친다고 입증된 경우, 재시험기간 또는 사용기간과
 1907 보관 조건은 3항 - 공식 안정성시험계획 설계부터 7항 - 보관 조건에 대한 권장
 1908 사항에 따라 재설정해야 할 수 있다.

1909
 1910 - 제안된 변경이 낮은 영향을 미칠 것으로 예상되지만 예비 데이터와 위해 평가
 1911 를 기반으로 공식 안정성시험이 필요하다고 판단되는 경우, 재시험기간 또는 사용
 1912 기간을 통해 안정성시험을 계속할 것이라고 약속해야 하며, 재시험기간 또는 사용
 1913 기간을 재설정할 필요는 없다.

1914
 1915 - 제안된 변경이 위해 평가 또는 잘 설계된 안정성시험(생물의약품의 경우 ICH
 1916 Q5E에 따른 분석적 비교 가능성 포함)을 통해 재시험기간이나 사용기간에 영향을
 1917 미치지 않는 것으로 입증된 경우, 이 평가 및/또는 데이터는 현재의 재시험기간이
 1918 나 사용기간을 유지하기 위해 공식 안정성시험이 필요하지 않다는 것을 정당화하
 1919 는 데 사용할 수 있다(예: 약전 부형제 공급업체 변경).

1920 - 위해 평가 또는 초기 안정성 결과가 재시험기간 또는 사용기간에 미치는 영향
 1921 을 이해하는 데 도움이 되지 않는 경우, 재시험기간 또는 사용기간과 보관 조건은
 1922 변경 후 안정성 자료를 기반으로 재설정해야 할 수 있다.

1923 - 재시험기간 또는 사용기간을 연장하려는 전주기 안정성시험은 주요 안정성에서
 1924 설명된 원칙(예: 재시험기간 또는 사용기간 설정)에 맞춰야 한다. 사용기간 단축이
 1925 허가 후 변경으로 제안되는 경우, 이 정당화는 과학적 근거에만 기반해야 한다.

1926
 1927 대부분의 경우, 안정성 평가는 특정 변경의 맥락에서 일반적으로 기대되며, 원료의약
 1928 품, 중간체 또는 완제의약품에 대한 영향을 평가해야 한다. 안정성 관련 품질 속성을
 1929 식별하기 위한 추가적인 과학적, 위해 기반 고려 사항과 접근 방법, 의도된 변경의 영
 1930 향을 평가하기 위한 적절한 도구의 사용, 변경 후 재료의 안정성을 지원하는 확증 안
 1931 정성시험을 개발하는 전략은 ICH Q12, 9장(품질관리기준 변경 평가를 지원하는 안
 1932 정성 자료 접근 방식) 및 허가 후 변경에 대한 권장 사항에 포함된다. 생물의약품의 경
 1933 우, ICH Q5E에 따른 분석적 비교 가능성의 성공적인 입증 후, 안정성 프로파일을 포
 1934 함하여 변경 전 재료의 사용기간을 변경 후 재료에 적용할 수 있다. 분석적 비교 가능
 1935 성의 성공적인 입증이 이루어지지 않으면 추가적인 안정성시험이 필요하다.

1936
 1937 일부 경우, 안정성시험계획은 향후 사용기간 연장을 허용하기 위해 제안된 사용기간을

1938 넘어서는 추가 시점을 포함할 수 있다(예: 공급 관리 문제를 피하기 위해). 최소 3개의
 1939 생산 배치 또는 주요 배치에서 수용 가능한 안정성 자료를 기반으로 승인된 사용기간
 1940 의 연장은 더 긴 사용기간을 허용하기 위해 제출될 수 있다.

1941

1942 신청자는 설정된 재시험기간 또는 사용기간과 보관 조건이 여전히 정확함을 입증하는
 1943 적절한 안정성 전략을 적용해야 한다. 이러한 경우, 적절한 안정성 전략에는 다음이
 1944 포함될 수 있다:

- 1945 • 잠재적으로 영향을 받을 수 있는 안정성 관련 품질 속성과 재시험기간 또는 사용
 1946 기간을 제한하는 속성에 집중하는 목표 안정성시험
- 1947 • 공정/제품 변경에 대한 이해를 입증하기 위해 비교 가속 또는 가속시험 또는 예측
 1948 안정성시험(예: 모델링, 외삽 포함, 또는 생물학적 제품의 안정성 연결 시험)을 사
 1949 용하는 것
- 1950 • 안정성 관련 품질 속성에 미치는 영향을 이해할 수 있음을 입증하는 위험 평가가,
 1951 변경 후 재료에 대해 제한된 실시간 자료를 지원하며 변경 전 재료와 동일한 재시
 1952 험기간 또는 사용기간을 주장할 수 있음을 보여주는 것
- 1953 • 변경의 영향이 잘 이해되거나 입증되지 않은 경우, 장기보존 시험을 통한 안정성
 1954 관련 품질 속성에 대한 완전한 평가가 필요할 수 있다.

1955 여러 시판용 제품 형태가 있는 의약품에 대해서는 안정성 성능이 일반적으로 잘 이해
 1956 되는 경우, 축소된 프로토콜 설계를 적용할 수 있다. 예를 들어, 여러 병 구성의 제품
 1957 에 대해 가장 높은 수분 증기 전송률(MVTR)을 가진 구성을 평가를 위해 선택하는 최
 1958 악의 경우 접근법을 적용할 수 있다(부록 1 - 안정성시험계획 축소 설계 참조). 축소
 1959 된 프로토콜 설계 고려사항은 1차 또는 2차 포장 변경이나 개봉 후와 같은 변경을 지
 1960 원하는 광안정성 또는 개봉 후 안정성 연구에도 적용될 수 있으며, 이는 위에서 설명
 1961 한 것과 8항 - 광안정성 및 11항 - 개봉 후 안정성과 동일한 고려사항을 따라야 한
 1962 다.

1963

1964 만약 주요 안정성시험의 특정 시험이나 시점이 시판 후 안정성 프로토콜에서 제거되
 1965 었다면, 이는 허가 후 변경을 지원하는 안정성시험에서 다시 포함되어야 할 수 있다.

1966

1967 15.4 새로운 제형 및 새로운 용량 또는 농도를 뒷받침하는 안정성시험

1968

1969 이 항은 기존의 규제 제출 자료의 신청자가 새로운 제형 또는 새로운 용량 또는 농도
 1970 에 대한 안정성과 관련하여 제출해야 하는 권장사항을 다룬다. 새로운 제형 또는 용량
 1971 또는 농도는 기존에 허가된 의약품에 포함된 것과 동일한 의약품 주성분을 포함한다.
 1972 새로운 제형의 범위에는 투여 경로가 다른 새로운 제품(예: 경구제에서 주사제로, 정맥
 1973 주사에서 피하주사로), 새로운 기능 또는 전달 시스템(예: 속방정에서 서방정으로, 동

1974 결건조제에서 액상 제제로), 동일한 투여 경로 내에서 제형이 다른 경우(예: 캡슐에서
1975 정제로, 용액에서 현탁액으로, 바이알에서 프리필드시린지로)이 포함된다.

1976

1977 새로운 제형 또는 새로운 용량 또는 농도에 대한 안정성시험계획은 일반적으로 기본
1978 안정성시험에 대한 지침을 따라야 한다(표 1 참조). 특정 정당한 사례에서는, 기존 지
1979 식과 확립된 안정성 프로파일에 기반하여 과학적·위험 기반의 축소된 안정성시험계획
1980 이 제출 시 수용 가능할 수 있다(예: 표 1에 따른 합성 화학 성분의 새로운 제형에 대
1981 해 가속시험 6개월 및 장기보존 시험 6개월의 자료).

1982 기존 시판용 자료가 새로운 제형 또는 새로운 용량 또는 농도의 저장 기간과 관련이
1983 있는 경우, 적절한 정당성과 추가적인 지원 정보(예: 예측 자료, 비교 가교 자료 또는
1984 기존 지식)를 포함한 위험 평가가 제공되어야 한다. 이러한 경우에는 15.1항 - 안정성
1985 이행 약속에서 논의된 원칙에 따라 약속 안정성시험도 수행되어야 한다.

1986

1987 16. 용어정의

1988

1989 가속시험(Accelerated Studies)

1990 일정 기간 동안 물리적, 화학적 또는 생화학적 변화를 가속시키기 위한 조건(온도 및
1991 해당되는 경우 습도) 하에 저장된 원료의약품 및 완제의약품에 대해 수행되는 시험.
1992 이 자료는 제품에 대한 지식을 확보하고, 재시험기간 또는 사용기간의 외삽 및 설정을
1993 지원하며, 표시 기재 보관 조건을 벗어난 이탈의 영향을 평가하는 데 사용할 수 있다.

1994

1995 인공지능 기계학습 (AI-ML, Artificial Intelligence Machine Learning)

1996

1997 공분산 분석 (ANCOVA, Analysis of covariance)

1998

1999 첨단바이오의약품 (ATMP, Advanced Therapy Medicinal Products)

2000

2001 용기 마감 시스템(Container Closure System)

2002 투여 제형을 담고 보호하는데 사용되는 포장 구성 요소 전체를 의미한다. 여기에는 1
2003 차 포장 구성 요소와, 후자가 기능적이거나(예: 의약품과 의료기기의 조합) 의약품에
2004 추가적인 보호 기능을 제공하도록 의도된 경우 2차 포장 구성 요소도 포함된다. 포장
2005 시스템은 용기 마감 시스템과 동일한 의미이다. 원료의약품의 경우, 용기 마감 시스템
2006 은 저장 및 유통을 위해 제안된 포장을 의미한다.

2007

2008 안정성 이행 약속(Commitment stability studies)

2009 규제 제출자료 내의 약속에 따라 초기 재시험기간 또는 사용기한을 설정하거나 확인

2010	하기 위해, 가속, 중간 또는 장기 저장 조건(해당되는 경우)에 따라 수행되는 안정성시험
2011	험
2012	
2013	시정 및 예방조치 (CAPA, Corrective and Preventive Actions) (ICH Q12)
2014	
2015	연속 제조 공정 (CM, Continuous Manufacturing) (ICH Q13)
2016	
2017	중요 품질 특성 (CQA,Critical Quality Attributes) (ICH Q8)
2018	
2019	분해생성물 (Degradation Product)
2020	원하는 제품이나 제품 관련 물질에서 시간이 지남에 따라 또는 빛, 온도, pH, 물 등의
2021	작용이나 부형제 및/또는 용기 밀폐 시스템 및/또는 장치 부품과의 반응에 의해 발생
2022	하는 화학적 또는 생화학적 변화로 인해 발생하는 분자 변형체나 불순물. 이러한 변화
2023	는 제조 및/또는 저장 과정에서 발생할 수 있으며(예: 가수분해, 탈아미드화, 산화, 응
2024	집, 단백질 분해). 분해 생성물은 제품 관련 물질이나 제품 관련 불순물일 수 있다.
2025	
2026	원료의약품 (DS, Drug Substance)
2027	
2028	완제의약품 (DP, Drug Product)
2029	
2030	전체 설계 안정성 프로토콜(Full design stability protocol)
2031	의약품 원료의 배치 3개 이상 또는 의약품의 각 농도나 제형에 대해 모든 설계 요소
2032	의 조합을 포함하고 모든 시간 지점에서 시험한 안정성 프로토콜
2033	
2034	공식 안정성 연구(Formal Stability Studies)
2035	재시험기간 또는 유효 기간을 설정하거나 확인하기 위해 가속화된, 중간 또는 장기 저
2036	장 조건(해당되는 경우) 하에서 수행되는 주요, 약속, 지속적인 또는 제품 생애 주기
2037	안정성 연구
2038	
2039	우수 제조 관리 기준 (GMP, Good manufacturing practice)
2040	
2041	면역글로불린 G (IgG, Immunoglobulin G)
2042	
2043	비투과성 용기(Impermeable Container)
2044	가스나 용매의 통과를 영구적으로 차단하는 용기, 예를 들어 반고형 제제용 밀봉 알루미늄
2045	튜브, 용액용 밀봉 유리 앰플, 고형 제제용 알루미늄/알루미늄 블리스터.

2046

2047 **유연물질(Impurity)**

2048 활성 성분, 부형제 또는 기타 첨가제로 정의된 합성 화학물질이나 생물학적 실체가 아
 2049 닌 의약품의 약물 물질 또는 약물 제품의 구성 요소. 불순물의 출처는 제품 관련 또는
 2050 공정 관련일 수 있다.

2051

2052 **중간체(Intermediate)**

2053 제조 공정 중에 생산되며 최종 원료의약품 또는 최종 완제의약품이 아닌 물질. 중간체
 2054 는 제조업체에 의해 식별되며, 제조 공정 조건에서 중간체의 안정성을 보장하기 위해
 2055 관리 전략을 설정하고 정당화해야 한다. 벌크 완제의약품은 완제의약품의 반제품으로
 2056 간주된다.

2057

2058 **발광 다이오드(LED, Light-emitting diode)**

2059

2060 **장기보존 시험(Long-term Testing)**

2061 표시기재를 위한 재시험기간 또는 사용기간이 제안(또는 승인)된 권장 장기 보관 조건
 2062 에서 수행된 안정성시험. 장기시험은 장기 보관 조건에서 얻어진 실제 데이터 결과를
 2063 제공합니다.

2064

2065 **시험 전후 질량 변화(Mass balance)**

2066 합성 화학 성분의 경우, 시험 값과 분해 생성물의 수준을 합산하여 이들이 초기 값의
 2067 100%에 얼마나 근접하는지를 확인하는 과정으로, 분석 오차 범위를 적절히 고려한다.

2068

2069 **평균 동역학 온도(Mean kinetic temperature)**

2070 정의된 기간 동안 유지될 경우, 해당 기간 동안 경험할 수 있는 더 높은 온도와 낮은
 2071 온도의 범위에서 약물 물질 또는 약물 제품에 동일한 열적 도전을 제공하는 단일 도
 2072 출된 온도. 평균 동역학 온도는 산술 평균 온도보다 높으며, 아레니우스 방정식을 고
 2073 려한다. 정해진 기간 동안 평균 동역학 온도를 설정할 때, J. D. Haynes (28)의 공식을
 2074 사용할 수 있다.

2075

2076 **모델 베리피케이션(Model verification)**

2077 모델이 의도대로 구현되었는지 확인하는 과정. 예를 들어, 처음 제안된 유효 기간 또
 2078 는 재시험기간에 대한 모델링된 데이터가 확인 실험 데이터와 비교 가능함을 확인하
 2079 는 것

2080

2081 **모델 벨리데이션(Model validation)**

독립적인 시험 데이터를 사용하여 모델의 적합성을 평가하고, 그 결과를 미리 설정된 성능 기준과 비교하는 과정.

시판 후 안정성시험(또는 연간 안정성 연구)(Ongoing stability studies (also referred to as annual stability studies))

제품 수명 주기 동안 승인된 저장 조건에서 안정성 관련 품질 속성의 일관성을 보장하기 위해 연간 기준으로 장기 저장 조건에서 수행되는 안정성 연구이다. 이러한 연구는 또한 안정성 특성을 모니터링하고 안정성 데이터에서 추세를 검사하여 제품에 적합한 저장 조건을 확인하고, 재시험기간 또는 유효 기간을 확인하는 데 도움을 준다.

오픈 디쉬 시험(Open Dish Study)

즉각적인 용기의 보호 없이 수행된 연구로, 통제된 조건에서 최악의 경우 시나리오의 미함

파일럿 배치(Pilot Scale Batch)

전체 생산 규모 배치에 적용될 절차를 완전히 대표하고 이를 시뮬레이션하는 방법으로 제조된 활성 의약품 성분 또는 완제품의 배치. 예를 들어, 고형 제형의 합성 화학 성분에 대해 파일럿 규모는 일반적으로 전체 생산 규모의 최소 1/10 또는 100,000 단위 중 더 큰 값이며, 적절히 정당화되지 않는 한 이와 다를 수 없다. 생물 의약품의 경우, 상류 및 하류 공정 단계는 생산 규모를 제외하고는 동일해야 한다.

의약품 품질 시스템 (PQS, Pharmaceutical Quality System)

초기 배치(Primary Batch)

초기 안정성시험에서 사용되는 의약품 원료 또는 의약품 제품의 배치

초기 안정성시험(Primary Stability Studies)

재시험기간 또는 사용기간을 설정하기 위해 초기 안정성 배치에서 가속화된 조건과 장기(그리고 해당되는 경우, 중간) 보관 조건 하에 수행되는 안정성시험. 적절한 경우, 초기 안정성시험은 생산 규모 배치가 아닌 배치에서도 수행될 수 있다.

기존 지식(Prior Knowledge)

기존 지식은 내부 지식(예: 개발 및 제조 경험), 외부 지식(예: 과학적 및 기술적 출판물, 공급업체의 데이터, 문헌 및 동료 검토 논문) 또는 확립된 과학적 원리의 적용(예: 화학, 물리학 및 공학 원리)을 포함한다.

2118

2119 **생산 배치(Production Batch)**

2120 규제 제출서류에 명시된 상업 생산 현장에서 생산 장비와 공정을 사용하여 생산 규모
2121 로 제조된 의약품 원료 또는 의약품 배치.

2122

2123 **전주기 관리를 위한 안정성시험(Product lifecycle stability studies)**

2124 제품 생애 주기 변화를 지원하기 위해 가속화, 중간 또는 장기 저장 조건(해당되는 경
2125 우) 하에서 수행된 안정성 연구로, 변화가 라벨에 명시된 저장, 취급 및 사용 조건 하
2126 에서 상업적 의약품 원료나 제품의 안정성과 관련된 품질 속성에 영향을 미치는지 평
2127 가한다.

2128

2129 **RH: 상대 습도**

2130

2131 **재시험일자(Re-test Date)**

2132 의약품 원료 샘플을 검사하여 해당 물질이 여전히 규격을 충족하는지 확인하고, 따라
2133 서 특정 의약품 제조에 적합한지 확인하는 날짜

2134

2135 **재시험기간(Re-test Period)**

2136 재검사 기간은 약물 물질이 규격 내에 남아 있을 것으로 예상되는 기간으로, 이 기간
2137 동안 정의된 조건 하에서 저장된 약물 물질은 주어진 의약품의 제조에 사용할 수 있
2138 다. 이 기간이 지난 후, 약물 물질 배치는 규격 준수 여부를 재검사한 후 즉시 의약품
2139 제조에 사용할 수 있다. 재검사 기간은 일반적으로 합성 약물 물질에 적용되며, 특정
2140 한 잘 특성화된 생물학적 약물 물질에도 적용될 수 있다.

2141

2142 **반투과용기(Semi-permeable Containers)**

2143 용매 또는 기체의 통과는 허용하면서 용질의 손실은 방지하는 용기를 말한다. 반투과
2144 용기의 예로는 대용량 주사제(LVP)에 사용되는 플라스틱 백 및 저밀도 폴리에틸렌
2145 (LDPE) 파우치, 그리고 LDPE 앰플, 병 및 바이알이 있다.

2146

2147 **사용기간(Shelf life)**

2148 의약품 원료 또는 완제의약품이 라벨에 정의된 조건 하에 보관되는 경우, 승인된 사용
2149 기간 기준 내에 있을 것으로 예상되는 기간을 말한다.

2150

2151 **합성의약품에서 유의적인 변화(Significant Change for Synthetics)**

2152 원료의약품에 대한 유의적인 변화는 규격을 만족하지 못하는 경우로 정의된다. 일반적
2153 으로, 완제의약품에 대한 “유의적인 변화”는 다음과 같이 정의된다: (1) 초기값 대비

2154 5%의 함량 변화, 또는 생물학적 또는 면역학적 시험법(예: 항생제) 사용 시 역가의 수
 2155 용 기준을 만족하지 못하는 경우; (2) 분해산물이 해당 수용 기준을 초과하는 경우; (3)
 2156 외관, 물리적 특성 및 기능성 시험(예: 색상, 상분리, 재분산성, 케이킹, 경도, 1회 분사
 2157 당 투여량)에 대한 수용 기준을 만족하지 못하는 경우. 단, 좌제의 연화나 크림의 용해
 2158 와 같은 일부 물리적 특성의 변화는 가속조건 하에서 예상될 수 있으며, 이는 제형에
 2159 따라 달라질 수 있다; (4) pH에 대한 수용 기준을 만족하지 못하는 경우; (5) 용출 시
 2160 험에 대한 규격을 만족하지 못하는 경우; 또는 (6) 반투과용기에 저장된 제품에서 초
 2161 기값 대비 5%의 수분 손실이 발생한 경우

2162 2163 **보관 조건 허용 오차(Storage Condition Tolerances)**

2164 공식 안정성시험을 위한 보관 시설의 온도 및 상대습도에 대한 허용 가능한 변동 범
 2165 위를 의미한다.

2166 2167 **가혹시험(Stress Studies)**

2168 원료의약품 및/또는 완제의약품에 가혹조건이 미치는 영향을 평가하기 위해 수행되는
 2169 시험으로, 다음 두 가지 범주로 나눌 수 있다.

2170 1) 가속 조건보다 더 가혹한 조건에서 수행되나, 반드시 시험 샘플을 고의적으로 분해
 2171 하려는 목적은 아니며, 제품에 대한 지식을 얻고 허가된 보관 조건을 벗어난 편차의
 2172 영향을 평가하는 데 유용할 수 있는 시험.

2173 2) 고온, 고습, pH, 산화, 진탕, 광선 등의 조건에서 고의적으로 샘플을 분해시키기 위
 2174한 조건에서 수행되는 강제 분해 시험으로, 분해 경로의 가능성을 조사하고, 제품에
 2175대한 지식을 확보하며, 원료의약품의 본질적 안정성을 이해하고, 안정성 지시적 분석
 2176법의 개발 및 확인에 사용될 수 있다.

2177 2178 **보충 자료(Supporting Data)**

2179 분석법, 제안된 재시험기간 또는 사용기간, 표시된 저장 조건을 뒷받침하는 공식 안정
 2180성시험 이외의 자료를 의미한다. 이러한 자료에는 다음이 포함된다.

2181 (1) 원료의약품의 초기 합성 경로로 제조된 제조단계 배치, 소규모 배치 물질, 시판을
 2182 목적으로 하지 않은 임상시험용 제형, 관련 제형 및 시판용으로 제안된 것과 다른 용
 2183기 및 밀봉에 담긴 제품에 대한 안정성 자료;

2184 (2) 용기에 대한 시험 결과에 관한 정보;

2185 (3) 기타 과학적 근거

2186 2187 **보조 안정성시험(Supportive stability studies)**

2188 품목의 실제 사용(표시 기재를 포함) 또는 재시험기간 또는 사용기간을 뒷받침하기 위
 2189해 수행되는 부가적인 안정성시험을 의미한다(해당되는 경우). 예를 들어, 광안정성시

2190 험, 사용 중 안정성시험, 단기 안정성시험, 일시적인 이탈 조건 또는 모델링을 뒷받침
 2191 하기 위한 시험 등이 이에 포함된다.
 2192 관련이 있는 경우, 단기 저장 조건을 뒷받침하는 자료는 기본 안정성시험의 일부로 제
 2193 공될 수 있다.

2194

2195

2196

2197

2198

2199

2200

2201

2202

2203

2204

2205

2206

2207

2208

2209

2210

2211

2212

2213

2214

2215

2216

2217

2218

2219

2220

2221

2222 17 참고 문헌

2223 1. ICH Q2 Validation of Analytical Procedures/ ICH Q14 Analytical Procedure
 2224 Development

2225 2. ICH Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to
 2226 Changes in their Manufacturing Process

2227 3. ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug

- 2228 Substances and New Drug Products: Chemical Substances)
- 2229 4. ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for
2230 Biotechnology/Biological Products
- 2231 5. ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical
2232 Ingredients
- 2233 6. ICH Q8 Pharmaceutical Development
- 2234 7. ICH Q9 Quality Risk Management
- 2235 8. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System
- 2236 9. ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities
2237 and Biotechnological/Biological Entities
- 2238 10. ICH Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product
2239 Lifecycle Management
- 2240 11. ICH Q13 Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products
- 2241 12. ICH Quality Implementation Working Group Points to Consider (R2): Guide for
2242 ICH Q8/Q9/Q10 Implementation
- 2243 13. World Health Organisation. Technical Report Series 953, Annex 2, Appendix 1:
2244 Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished
2245 pharmaceutical products: Stability conditions for WHO Member States by Region
2246 (Updated March 2021).
- 2247 14. WHO TRS 1010 - Annex 10: WHO guidelines on stability testing of active
2248 pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products (2018).
- 2249 15. Grimm W. Drugs Made in Germany. 1985;28;196-202 and 1986; 29:39-47
- 2250 16. Grimm W. Drug Dev Ind Pharm. 1998;24(4):313-25
- 2251 17. ISO/CIE International Organization for Standardization/International
2252 Commission on Illumination, International Standard 18909:2022
- 2253 18. Blümel A, et al. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2023; 112(9):2332-2346
- 2254 19. Qiu F, Scrivens G. Accelerated predictive stability (APS): fundamentals and
2255 pharmaceutical industry practices. London, UK;2018
- 2256 20. Murphy JR, Weisman D. Using random slopes for estimating shelf-life.
2257 Proceedings of the American Statistical Association of the Biopharmaceutical
2258 Section. 1990; p. 196-200
- 2259 21. Carstensen JT. Stability and dating of solid dosage forms. In: Pharmaceutics of
2260 solids and solid dosage forms. Wiley-Interscience; 1977. p. 182-185
- 2261 22. Ruberg SJ, Stegeman JW. Pooling data for stability studies: Testing the equality
2262 of batch degradation slopes. Biometrics. 1991;47(4):1059-1069
- 2263 23. Ruberg SJ, Hsu JC. Multiple comparison procedures for pooling batches in
2264 stability studies. Technometrics. 1992;34(4):465-472
- 2265 24. Shao J, Chow SC. Statistical inference in stability analysis. Biometrics.
2266 1994;50(3):753-763
- 2267 25. Yoshioka S, Aso Y, Kojima S. Assessment of shelf-life equivalence of
2268 pharmaceutical products. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1997;45(8):1482-4
- 2269 26. Chen JJ, Ahn H, Tsong Y. Shelf-life estimation for multifactor stability studies.
2270 Drug Inf J. 1997;31(3):573-587

2271

2272

2273

2274

2275

2276

2277

2278

2279

2280

2281

2282

2283

2284

2285

2286

2287

2288

2289

2290

2291

2292

2293

2294

2295

2296

2297

2298

2299

2300

2301

2302

2303

2304

2305

2306

2307

27. Fairweather W, Lin TD, Kelly R. Regulatory, design, and analysis aspects of complex stability studies. J Pharm Sci. 1995;84(11):1322-1326

28. J. D. Haynes, J. Pharm. Sci., 60:927-929, (1971)

18 부록

부록 1: 안정성시험계획 축소설계

A1-1 서론

2308

2309 이 부록은 핵심 가이드라인에 요약된 원칙에 따라 수행되는 축소된 안정성 프로토콜
2310 설계의 적용에 관한 권고사항을 다루기 위한 것이다.

2311 축소된 안정성 프로토콜 설계란, 모든 요인 조합에 대한 시료가 모든 시점에서 시험되
2312 지 않는 설계를 의미한다.

2313 아래에 제시된 축소된 안정성 설계는 모든 공식적인 안정성시험 프로토콜, 즉 초기,
2314 확약, 지속(연례), 제품 수명주기 시험 프로토콜에 제안될 수 있다.

2315 일부 전략의 시행에는 제품의 안정성 성능 및 위험에 대한 충분한 이해가 요구되며,
2316 이러한 전략은 수명주기 적용이나 사전 지식을 활용할 수 있는 경우에 더 적합할 수
2317 있다.

2318 만약 축소된 프로토콜 설계가 최초 품목허가 이후에 도입되는 경우, 지역 요건에 따라
2319 변경 관리 절차(ICH Q10 참조)를 따라야 한다.

2320

2321 이 부록은 브래케팅(bracketing) 및 매트릭스(matrixing) 설계와 기타 과학적 및 위해
2322 기반의 축소된 안정성 설계 전략에 대한 지침을 제공한다. 축소된 안정성 전략을 적용
2323 할 수 있는 상황에 대한 구체적인 원칙이 정의되어 있다. 샘플 설계는 예시를 위한 것
2324 으로 제공되며, 모든 경우에서 유일하거나 가장 적합한 설계로 간주해서는 안 된다.

2325

2326 A1-2 축소된 안정성 설계를 위한 일반 원칙

2327

2328 어떤 축소된 설계라도 전체 설계에 비해 정의된 수용 가능한 위험으로 연구 목표를
2329 달성할 수 있어야 한다. 축소된 설계와 관련된 잠재적인 위험은 고려되어야 한다(예:
2330 수집된 데이터의 양이 적기 때문에 전체 설계에서 도출할 수 있는 것보다 짧은 재검
2331 사 기간 또는 유효 기간을 설정하는 경우).

2332

2333 축소된 설계는 대부분의 약물 제품에 대한 장기 안정성 연구에 적용할 수 있으나, 복
2334 합 제품(예: 많은 잠재적인 약물-기기 상호작용이 있는 약물 전달 시스템, 특정 생물학
2335 적 제품)에 대해서는 추가적인 정당화가 제공되어야 한다. 약물 물질 연구의 경우, 매
2336 트릭스 설계는 일반적으로 제한적인 유용성을 가지며, 브래케팅은 일반적으로 적용되
2337 지 않는다; 그러나 분해가 거의 또는 전혀 일어나지 않는 경우에는 축소된 시간 지점
2338 및/또는 시험 항목이 정당화될 수 있다.

2339

2340 추가적인 축소된 프로토콜 설계도 논의되며, 이는 제품 및 안정성에 대한 지식이 높은
2341 경우(예: 허가 후 변경을 지원하기 위해) 가장 관련성이 있을 수 있다. (15절 - 약물 안
2342 정성 및 전주기 관리를 위한 약속에 대한 안정성 고려사항을 참조).

2343

2344 축소된 설계가 적용될 수 있는지 여부는 아래에서 자세히 설명된 여러 가지 상황에
 2345 따라 달라진다. 모든 축소된 설계의 사용은 정당화되어야 한다. 특정 경우에는 이 부
 2346 록에 설명된 조건이 사용을 위한 충분한 정당화가 될 수 있지만, 다른 경우에는 추가
 2347 적인 정당화가 필요하다. 각 경우에서 정당화의 유형과 수준은 이용 가능한 지원 데이
 2348 터와 위험 평가에 따라 달라질 것이다.

2349

2350 아래에서 논의된 축소된 설계는 서로 다른 원칙을 기반으로 한다. 따라서 하나의 설계
 2351 에서 여러 축소된 설계 원칙을 함께 사용할 경우, 신중한 고려와 과학적 정당화가 선
 2352 행되어야 한다.

2353 축소된 설계 연구 중에 위험이 식별되면, 설계를 완전한 테스트로 변경하거나 덜 축소
 2354 된 설계로 변경할 수 있으며, 이러한 변경에 대한 이유를 설명해야 한다. 변경으로 인
 2355 해 샘플 크기가 증가한 경우, 해당하는 경우 통계 분석에서 적절한 조정을 해야 한다
 2356 (26-27). 설계가 변경되면, 안정성 연구의 남은 시간 지점에 대해 완전한 테스트 또는
 2357 덜 축소된 테스트를 수행해야 한다.

2358

2359 A1-3 축소된 설계 접근법

2360

2361 A1-3.1 브래के팅

2362

2363 브래케팅은 안정성시험 일정의 설계 방식으로, 전 범위에서 모든 시점을 수행하는대
 2364 신, 특정 설계 요소(예: 강도, 포장 크기)의 양 극단에 위치한 시료만을 모든 시점에서
 2365 시험하는 방식이다. 예를 들어, 강도나 포장 크기와 같은 요소들이 해당된다. 이 설계
 2366 는 중간 수준의 안정성이 시험된 양 극단적인 값들에 의해 대표된다고 가정한다. 브래
 2367 케팅은 동일한 용기 마개 시스템 내에서 서로 다른 용기 크기나 서로 다른 충전량에
 2368 적용될 수 있다.

2369 시험을 위해 선택된 강도 또는 용기 크기 및/또는 충전량이 실제로 극단값임을 입증
 2370 할 수 없는 경우에는 브래케팅 설계가 적합하지 않다고 간주된다.

2371

2372 A1-3.1.1 설계 요소

2373

2374 설계 요소는 제품의 안정성에 미치는 영향을 평가하기 위해 연구 설계에서 평가해야
 2375 하는 변수들이다. 예를 들어, 강도, 용기 크기 및/또는 충전량 등이 있다.

2376

2377 A1-3.1.1.1 함량

2378

2379 브래케팅은 안정성 추세가 유사할 것으로 합리적으로 고려될 수 있는 동일하거나 밀

2380 접하게 관련된 제형의 여러 강도를 포함하는 연구에 적용될 수 있다. 예시로는 다음과
2381 같지만 이에 제한되지 않는다:

2382

- 2383 1) 동일한 분말 혼합물로부터 다른 충전량으로 제조된 다른 용량의 캡슐
- 2384 2) 공통의 혼합물을 압축하여 제조된 다른 함량의 정제
- 2385 3) 농도나 충전량이 다른 생물학적 액상 제형, 복합 생물의약품이나 생백신을 제외해
2386 야 하는 추가적인 고려사항이 없는 경우,
- 2387 4) 착색제, 착향제 등과 같은 부형제만 다른 다른 강도의 경구용 액제 및 고형 제제

2388

2389 타당한 근거와 이를 뒷받침하는 자료가 있는 경우, 제형 내에서 주성분과 부형제의 상
2390 대적인 양이 달라지는 여러 함량의 품목에서 브래케팅을 적용할 수 있다.

2391 함량 간에 서로 다른 부형제가 사용되는 경우, 일반적으로 브래케팅을 적용해서는 안
2392 된다.

2393

2394 A1-3.1.1.2 용기 크기 및/또는 충전량

2395

2396

2397 브래케팅은 동일한 용기-마개 시스템에서 용기 크기 또는 충전량 중 하나만 달라지고
2398 다른 하나는 일정하게 유지되는 경우에 적용할 수 있다. 그러나 용기 크기와 충전량이
2399 모두 변하는 브래케팅 설계를 고려할 경우, 가장 큰 용기와 가장 작은 용기가 모든 용
2400 기 마개 시스템 구성의 극단을 대표한다고 가정해서는 안된다. 품목 안정성에 영향을
2401 미칠 수 있는 용기 마개 시스템의 다양한 특성을 비교하여 극단을 신중하게 선택해야
2402 한다. 투여 형태와 용기 밀봉 시스템에 따라 다음과 같은 특성이 관련될 수 있다. : 용
2403 기 벽 두께, 밀봉 기하학, 표면적 대 부피 비율, 머리 공간 대 부피 비율, 수증기 침투
2404 율 또는 산소 침투율(투여 단위 또는 단위 충전량 당), 제품 접촉 코팅, 스톱퍼 또는
2405 밀봉제의 제형과 코팅 등.

2406 브래케팅은 동일한 용기에서 밀폐가 다를 때 연구에 적용될 수 있다. 정당화는 브래케
2407 팅된 용기 밀폐 시스템의 상대적인 투과율에 대한 논의를 포함할 수 있다. 반투과용기
2408 에 저장된 의약품에 대해서는 특별한 고려와 정당화가 필요할 수 있다 (반투과용기에
2409 포장된 품목에 관한 7.2.2 절 참조).

2410

2411 A1-3.1.2 설계 시 고려사항 및 잠재적 위험

2412

2413 브래케팅 설계를 적용하기 전에 재시험기간 또는 유효 기간 추정에 미치는 영향을 평
2414 가해야 한다. 만약 극단적인 샘플들의 안정성이 다르다고 입증된다면, 중간 수준의 샘
2415 플들은 가장 덜 안정적인 극단적인 샘플보다 더 안정적이지 않다고 간주해야 한다(즉,
2416 중간 수준의 유효 기간은 가장 덜 안정적인 극단적인 샘플의 유효 기간을 초과하지

않아야 한다).

연구를 시작한 후에 극단적인 샘플 중 하나가 더 이상 판매되지 않을 것으로 예상되는 경우, 연구 설계는 브래के팅된 중간 샘플을 지원하도록 유지될 수 있다.

A1-3.1.3 설계 예시

A1-3.1.3 설계 예시는 표 A1-1에 제공된다. 이 예시는 세 가지 강도와 세 가지 용기 크기로 제공되는 제품을 기반으로 한다. 이 예시에서 15 mL와 500 mL 용기 크기는 극단값을 나타낸다. 선택된 각 조합에 대한 배치는 전체 설계와 마찬가지로 각 시간점에서 테스트되어야 한다. 아래의 예시는 여러 제품 유형(합성물질 및 생물학적 제품)을 나타낼 수 있다.

표 A1- 1 브래케팅 설계 예시

용량		50 mg			75 mg			100 mg		
배치		1	2	3	1	2	3	1	2	3
용기 크기	15 mL	T	T	T				T	T	T
	100 mL									
	500 mL	T	T	T				T	T	T

T= 시험배치

A1-3.2 매트릭스 설계

매트릭스는 안정성시험 일정의 설계 방식으로, 모든 설계 요소 조합에 대해 가능한 전체 샘플 수 중 선택된 하위 집합만을 특정 시간점에서 시험하는 것을 말해. 이후의 시간점에서는 또 다른 하위 집합의 샘플들을 시험한다. 이 설계는 시험된 샘플 하위 집합의 안정성이 특정 시간점에서의 전체 샘플의 안정성을 대표한다고 가정한다. 동일한 의약품에 대한 샘플 간의 차이는 명확히 해야한다. 예를 들어, 서로 다른 제조 배치, 서로 다른 강도, 동일한 용기 밀봉 시스템의 서로 다른 크기, 또는 서로 다른 용기 밀봉 시스템 등을 포함할 수 있다.

이차 포장 시스템이 의약품의 안정성에 기여하는 경우에는 용기 밀봉 시스템 전반에 걸쳐 매트릭스를 수행할 수 있다 (예: 호일 오버랩 포함).각 저장 조건은 개별적인 매트릭스 설계로 따로 다뤄야 해. 시험 속성 간에는 매트릭스를 수행하면 안된다. 다만, 정당화가 가능하다면 서로 다른 시험 속성에 대해 대체적인 매트릭스 설계를 적용할 수 있다.

A1-3.2.1 설계 요인

2451

2452 설계 요인은 제품의 안정성에 영향을 줄 수 있는 변수들이다. 매트릭스 설계는 동일하
 2453 거나 밀접하게 관련된 제형의 다양한 강도에 적용할 수 있다. 예시에는 다음이 포함되
 2454 지만 이로 한정되지는 않는다: (1) 동일한 분말 혼합물에서 서로 다른 충전 플러그 크
 2455 기로 제조된 다양한 강도의 캡슐, (2) 동일한 과립을 다양한 양으로 압축하여 제조된
 2456 다양한 강도의 정제, (3) 착색제나 향료 같은 경미한 부형제만 다른 다양한 강도의 경
 2457 구용 용액, (4) 서로 다른 농도와 충전량을 가진 생물의약품, (5) 서로 다른 농도와 서
 2458 로 다른 크기의 용기 또는 프리필드 주사기를 가진 생물의약품, (6) 부형제의 상대적
 2459 인 양 (예: 충전제 농도의 경미한 변화). 일반적으로 정당화는 지원 데이터를 기반으로
 2460 해야 한다. 예를 들어, 서로 다른 두 개의 마개나 용기 밀봉 시스템에 대해 매트릭스
 2461 를 적용하려면, 상대적인 수분 증기 투과율이나 빛에 대한 유사한 보호 효과를 보여주
 2462 는 지원 데이터를 제시할 수 있어야 한다. 또는 의약품이 산소, 수분, 빛에 의해 영향
 2463 을 받지 않는다는 것을 보여주는 지원 데이터를 제시할 수도 있다. 기타 변수들도 정
 2464 당화된다면 매트릭스 설계에 고려할 수 있다. 예를 들어, 동일한 공정과 장비로 제조
 2465 된 제조단위(batch)나 동일한 용기 밀봉 시스템 내에서의 다양한 용기 크기 및/또는
 2466 충전량 등이 해당된다.

2467

2468 A1-3.2.2 설계 시 고려사항

2469

2470 매트릭스 설계는 가능한 한 균형을 맞춰야 하며, 연구의 예정된 기간 동안 각 인자 조
 2471 합이 제출 전 마지막 시간 지점까지 동일한 정도로 테스트되도록 해야 한다. 그러나
 2472 아래에서 설명된 바와 같이 특정 시간 지점에서 전체 테스트가 권장되기 때문에, 시간
 2473 지점이 매트릭스화된 설계에서는 완전한 균형을 이루기 어려울 수 있다.

2474

2475 시간 지점이 매트릭스화된 설계에서는 선택된 모든 인자 조합이 초기 시간 지점과 마
 2476 지막 시간 지점에서 테스트되어야 하며, 각 중간 시간 지점에서는 지정된 조합 중 일
 2477 부만 테스트되어야 한다. 또한, 정당화되지 않는 한 연구의 첫 12개월 동안 각 선택된
 2478 조합에 대해 최소한 초기 시간 지점을 포함한 세 개의 시간 지점에서 데이터를 제공
 2479 해야 한다.

2480

2481 가속 저장 조건에서 매트릭스를 적용할 때는 각 선택된 인자 조합에 대해 초기 및 마
 2482 지막 시간 지점을 포함한 최소 세 개의 시간 지점에서 테스트가 이루어지도록 주의해
 2483 야 한다. 따라서 가속 연구에서 매트릭스는 제한적인 적용이 있을 수 있다.

2484

2485 디자인 인자에 매트릭스를 적용할 때, 하나의 강도나 용기 크기 및/또는 충전량이 더
 2486 이상 마케팅을 위해 의도되지 않는 경우, 해당 강도나 용기 크기 및/또는 충전량에 대

2487 한 안정성 테스트는 다른 강도나 용기 크기 및/또는 충전량을 지원하기 위해 계속 진
 2488 행할 수 있다. 안정성 약속은 섹션 15 - (약속 및 제품 생애 주기 관리를 위한 안정
 2489 성 고려사항)에 따라 제안된 상업적 제시를 반영해야 한다.

2490

2491 A1-3.2.3 설계 예시

2492

2493 두 가지 강도(50mg 및 75mg)의 제품에 대한 시간 점에 따른 매트릭스 설계 예시는
 2494 표 A1-2와 A1-3에 나와 있다. "1/2 감소"와 "1/3 감소"라는 용어는 초기 시간 점을 제
 2495 외한 시간 점에 대해 전체 연구 설계에 적용된 감소 전략을 의미한다. 예를 들어, 1/2
 2496 감소는 전체 연구 설계에서 두 개의 시간 점 중 하나를 제외하고, 1/3 감소는 세 개의
 2497 시간 점 중 하나를 제외하는 방식이다. 표 2와 3에 나타난 예시에서는 일부 시간 점에
 2498 서 모든 요소 조합에 대해 전체 테스트가 포함되기 때문에 감소율이 1/2 또는 1/3보
 2499 다 적다.

2500

2501 **표 A1-2 1/2 생략시험**

2502

시험시점 (개월)			0	3	6	9	12	18	24	36
합량	50 mg	배치 1	T	T		T	T		T	T
		배치 2	T	T		T	T	T		T
		배치 3	T		T		T	T		T
	75 mg	배치 1	T		T		T		T	T
		배치 2	T	T		T	T	T		T
		배치 3	T		T		T		T	T

2503 T= 시험배치

2504 **표 A1- 3 1/3 생략시험**

2505

시험시점 (개월)			0	3	6	9	12	18	24	36
합량	50 mg	배치 1	T	T		T	T		T	T
		배치 2	T	T	T		T	T		T
		배치 3	T		T	T	T	T	T	T
	75 mg	배치 1	T		T	T	T	T	T	T
		배치 2	T	T		T	T		T	T
		배치 3	T	T	T		T	T		T

2506 T= 시험배치

2507

2508 세 가지 합량(50mg, 75mg, 100mg)와 세 가지 용기 크기(15mL, 100mL, 500mL)를 가
 2509 진 제품에 대한 추가적인 매트릭스 설계 예시는 표 A1-4와 A1-5에 나와 있다. 표
 2510 A1-4는 시간 점에 대한 매트릭스를 적용한 설계를 보여주고, 표 A1-5는 시간 점과 요

2511 소에 대해 매트릭스를 적용한 설계를 나타낸다. 표 A1-4에서는 배치, 함량, 용기 크기
 2512 의 모든 조합을 테스트하지만, 표 A1-5에서는 특정 배치, 함량, 용기 크기의 조합은 테
 2513 스트하지 않는다.

2514

2515 표 A1- 4 3개 함량 및 3개 용기 크기에 대한 매트릭스 예시

함량	50 mg			75 mg			100 mg		
용기 크기	15 mL	100 mL	500 mL	15 mL	100 mL	500 mL	15 mL	100 mL	500 mL
배치 1	T1	T2	T3	T2	T3	T1	T3	T1	T2
배치 2	T2	T3	T1	T3	T1	T2	T1	T2	T3
배치 3	T3	T1	T2	T1	T2	T3	T2	T3	T1

2517

2518 표 A1- 5 3개 함량 및 3개 용기 크기에 대한 매트릭스 예시

함량	50 mg			75 mg			100 mg		
용기 크기	15 mL	100 mL	500 mL	15 mL	100 mL	500 mL	15 mL	100 mL	500 mL
배치 1	T1	T2		T2		T1		T1	T2
배치 2		T3	T1	T3	T1		T1		T3
배치 3	T3		T2		T2	T3	T2	T3	

2520

2521 Key for Table A1- 4 및 Table A1- 5:

시험시점 (개월)	0	3	6	9	12	18	24	36
T1	T		T	T	T	T	T	T
T2	T	T		T	T		T	T
T3	T	T	T		T	T		T

2523 T= 시험배치

2524

2525 A1-3.2.4 적용 가능성 및 감소 정도

2526

2527 다음은 매트릭스 설계를 고려할 때 반드시 고려해야 할 사항들로, 전체 목록은 아니
 2528 다:

- 2529 • 데이터 변동성에 대한 지식
- 2530 • 제품의 예상 안정성
- 2531 • 지원 데이터의 가용성, 가능한 경우 향상된 안정성 지식 포함
- 2532 • 요소 내 또는 요소 간 제품의 안정성 차이
- 2533 • 연구에서의 요소 조합 수
- 2534 • 안정성 위험 평가(수행된 경우)

2535

2536 데이터 변동성과 지원 데이터로 나타난 제품의 안정성은 매트릭스 설계를 적용할 때
 2537 고려해야 한다. 지원 데이터에서 큰 변동성이 나타나면 매트릭스 설계를 적용해서는

2538 안 된다.

2539 매트릭스 설계가 적용 가능한 것으로 판단되면, 전체 설계에서 얼마만큼의 축소가 가
2540 능한지는 평가되는 요소 조합의 수에 달려 있다. 제품과 관련된 요소가 많고 각 요소
2541 에 여러 수준이 있을수록, 더 큰 축소 정도를 고려할 수 있다. 그러나 축소된 설계는
2542 제품의 사용기간을 적절하게 예측할 수 있어야 한다.

2543

2544 A1-3.2.5 잠재적 위험

2545

2546 수집된 데이터가 적기 때문에, 시간 이외의 요인에 대한 매트릭스 설계는 일반적으로
2547 유효 기간 추정에 있어 정확도가 낮고, 해당 전체 설계에 비해 짧은 유효 기간을 도출
2548 할 수 있다. 또한, 이러한 매트릭스 설계는 특정 주요 효과나 상호작용 효과를 감지할
2549 수 있는 충분한 검정력을 가지지 못할 수 있으며, 이는 유효 기간 추정 시 서로 다른
2550 설계 요인에서 데이터를 잘못 결합하게 만든다. 시험된 요인 조합의 수가 지나치게 감
2551 소하고, 시험된 요인 조합의 데이터로 단일 유효 기간을 도출할 수 없다면, 누락된 요
2552 인 조합에 대한 유효 기간을 추정하는 것이 불가능할 수 있다. 이러한 위험은 지원 안
2553 정성 데이터를 통해 완화될 수 있다.

2554

2555 시간 점에 대해서만 매트릭스 설계를 사용하는 연구 설계는 요인 간 변화율의 차이를
2556 감지하고 신뢰할 수 있는 유효 기간을 설정하는 데 사용될 수 있다. 이 전략은 다른
2557 모든 요인 조합에 대해 초기 및 최종 시간 점에서의 전체 테스트를 가정하며, 선형성
2558 을 전제로 한다.

2559

2560 A1-3.3 지식 및 위험 기반 프로토콜 축소

2561

2562 브래के팅(Bracketing) 및 매트릭스(Matrixing) 접근 방식과 다른 추가적인 축소된 안정
2563 성 프로토콜 설계도 적용될 수 있다. 제품 지식과 위험 기반 평가가 이러한 안정성 전
2564 략을 정당화하는 데 사용된다. 지식 및 위험 기반 축소 프로토콜이 시판 후 변경을 지
2565 원하는 데 사용되는 경우, 위험 평가는 변경이 제품의 안정성 성능에 미칠 잠재적인
2566 영향을 고려해야 한다. ICH Q12의 9장에 논의된 바와 같이, 장기 안정성 연구 외에도
2567 변경의 영향을 평가할 수 있는 여러 가지 방법이 있다.

2568

2569 A1-3.3.1 설계 요인

2570

2571 정당화가 될 경우, 속성, 시간 포인트, 샘플 및/또는 저장 조건에 대해 축소가 적용될
2572 수 있다. 이러한 전략을 적용하려면, 신청자는 채시험기간/사용기간 동안 변화할 수
2573 있는 속성과 그 변화 속도에 영향을 미칠 수 있는 조건에 대한 이해를 제시해야 한다.

2574 이는 데이터 및/또는 제품 지식으로 뒷받침되어야 하며, 제안된 축소를 정당화하는 위
 2575 험 평가를 수행하는 데 사용되어야 한다.

2576

2577 A1-3.3.2 설계 고려사항 및 잠재적 위험

2578

2579 안정성 위험 평가 도구는 ICH Q9에 따라 제품 생애 주기 전반에 걸쳐 개발되어야 한
 2580 다. 위험을 평가하는 데 사용되는 안정성 이해는 스트레스 테스트, 가속화 테스트, 공
 2581 식적인 안정성 연구 및 제품 개발에서의 이전 지식(예: 침출물 및 용기 밀폐성)에 포
 2582 함된 여러 출처에서 올 수 있다.

2583

2584 안정성시험에서 낮은 위험도로 간주되는 품질 특성은 안정성 보관 중에 변할 가능성
 2585 이 낮고 제품의 안전성과 유효성에 중요하지 않은 특성이다. 그 예로는 결정성 합성
 2586 원료의 잔류 용매 함량이 있다. 잔류 용매 함량은 출하시에 평가되며 시간이 지나면서
 2587 증가하지 않고 다른 CQA에 영향을 줄 가능성도 없기 때문이다. 적절한 정당화가 있
 2588 을 경우, 이러한 특성은 안정성시험 계획에서 제외될 수 있다.

2589

2590 일부 품질 특성은 변화할 가능성이 있더라도, 시간이 지나도 변하지 않는 것으로 입증
 2591 되었거나 다른 품질 특성을 통해 모니터링되고 그 변화가 재시험기간 또는 사용기간
 2592 동안 품질, 안전성 및 유효성에 의미 있는 영향을 미치지 않는 것으로 확인된 경우에
 2593 는 제외될 수 있다. 그러나 향후 변경을 지원하기 위해 이러한 품질 특성의 안정성에
 2594 미치는 영향은 평가되어야 하며, 필요할 경우 다시 포함시켜야 한다.

2595

2596 A1-3.3.3 설계 전략 및 예시

2597

2598 프로토콜 축소 전략에 대한 설명과, 정당화를 통해 축소된 프로토콜 접근법이 적용될
 2599 수 있는 사례의 예시는 아래에 제시되어 있다. 이러한 전략은 정당화되는 경우, 다른
 2600 상황에도 적용될 수 있다.

2601

2602 • 해당 속성이 안정성시험에서 변화하지 않으며, 임상적으로 의미가 없고, 재시험기
 2603 간 또는 사용기간 평가와 관련이 없으며, 제품 출하 후 및 예상되는 수명 주기 동안
 2604 품질, 안전성 및 유효성을 모니터링하는 데 필요하지 않음을 입증하는 경우.

2605

2606 • 서로 다른 저장 조건이 안정성에 어떤 영향을 미칠 수 있는지를 입증하고, 원료의
 2607 약품 또는 완제의약품과 관련된 최악의 저장 조건이 평가를 위해 선택된 경우.

2608

2609 • 특정 시점이 경향성 평가에 의미가 없음을 입증한 경우.

예시 1 - 화학의약품 경구용 정제의 사용기간을 확정하는 안정성 이행 시험으로의 초기 안정성시험 축소.

주요 시험계획에서 안정성 이행 약속 시험계획서의 축소에 대한 정당화는 아래와 같이 사용기간을 확정하기 위한 것일 수 있으며, 다음을 뒷받침하는 이력 자료 및 축적된 지식을 포함할 수 있다 (15항 허가 후 전주기 관리를 위한 안정성시험 고려사항 참조).

- 수분 활성도 및 미생물학적 속성의 변화가 없다는 점
- 9개월 및 18개월 시점 자료의 제거를 정당화할 수 있을 정도로 경향성이 유의하지 않다는 점의 입증
- 해당 제품이 30 °C/75 % RH 조건에서 안정하다는 지식, 그리고 이 데이터가 더 온화한 실온 조건에서의 저장을 대표할 수 있다는 지식

표 A1- 6 초기 안정성시험의 시험계획서 설계 예시

보관조건	시험시점 (개월)							
	초기	3	6	9	12	18	24	36
25°C/60% RH	A	B	B	B	C	B	C	C
30°C/75% RH		B	B	B	C	B	C	C
40°C/75%RH		B	B					

A: 출하시험

B: 성상, 함량, 분해생성물, 용출, 수분

C: 성상, 함량, 분해생성물, 용출, 수분, 미생물 시험

Table A1- 7 사용기간 설정을 위한 안정성 이행 시험계획 설계 예시

보관조건	시험시점 (개월)					
	초기	3	6	12	24	36
30°C/75% RH	A	B	B	B	B	B
40°C/75%RH		B	B			

A: 출하시험

B: 성상, 함량, 분해생성물, 용출

목표 지향적 안정성 설계:

최악의 경우 분석 전략: 품목의 안정성 특성이 잘 이해되고 최악의 경우가 예측 가능한 경우, 신청자는 최악의 경우 제형을 평가하는 안정성 전략을 설계할 수 있으며, 이를 통해 다른 제형들이 동등하거나 더 나은 안정성 성능을 보일 것이라고 결론을 내릴 수 있다.

예시 2 - 다양한 약물 농도: 약물 성분과 부형제가 여러 농도에서 안정성 프로파일에 미치는 영향을 잘 이해하고 예측할 수 있는 경우, 최악의 경우 접근 방식을 제안하여

샘플을 줄이는 것을 지원할 수 있다. 이 접근 방식은 안정성에 가장 큰 영향을 미치는 농도가 평가되는 경우 정당화될 수 있다. 제품 지식에 따라, 최악의 경우 농도에서 적절한 안정성이 입증되면 다른 농도의 안정성도 유사하거나 개선될 것이라고 추론된다.

예시 3 - 다양한 용기 밀봉 시스템 구성 및/또는 충전량: 서로 다른 용기 크기 및/또는 충전량에서 제품의 특성이 잘 이해되고 그들이 안정성 관련 품질 특성에 미치는 영향이 예측 가능한 경우, 최악의 경우 접근 방식을 제안하여 샘플을 줄이는 것을 지원할 수 있다. 이 예시에서는 제품 안정성에 가장 큰 영향을 미치는 '최악의 경우' 구성이 안정성 연구를 위해 선택된다. 제품 지식에 따라, 최악의 경우 구성이 적절한 안정성을 보인다면 다른 구성의 안정성도 유사하거나 개선될 것이라고 추론된다.

A1-4 감소된 연구 설계에 대한 데이터 평가

섹션 13 - 데이터 평가에 설명된 통계 절차는 모든 감소된 연구 설계에서 얻은 안정성 데이터 분석에 적용될 수 있다.

브래킷 설계를 사용할 경우, 중간 강도나 크기/충전량의 안정성은 극단적인 값에서의 안정성으로 대체된다고 가정한다. 통계 분석에서 극단적인 강도나 크기/충전량의 안정성이 다르다고 나타나면, 중간 강도나 크기/충전량은 가장 불안정한 극단적인 값보다 더 안정적이지 않다고 간주해야 한다. 다요인 전체 설계 연구에 적합한 통계 절차는 매트릭스 설계 연구에서 얻은 안정성 데이터 분석에 적용될 수 있다. 통계 분석은 사용된 절차와 가정 사항을 명확하게 식별해야 한다. 매트릭스 설계의 사용은 전체 설계에서 얻은 것보다 짧은 추정 사용기간을 초래할 수 있다.

브래킷 설계와 매트릭스 설계가 하나의 설계에서 결합되거나 대체된 감소된 프로토콜이 사용될 경우, 동일한 통계 원칙을 적용할 수 있다.

부록 2 안정성 모델링

2680

2681 제출 시점에서의 제조단위 선택 및 최소한의 안정성 자료에 대한 일반적인 정보와, 이
 2682 용 가능한 안정성 자료에 대한 포괄적 평가를 위한 단계는 각각 제3절 - 안정성 프
 2683 로토콜 설계, 표 1, 및 제13절 - 자료 평가에 제시되어 있다. 실시간(real-time) 자료
 2684 가 제한적인 경우, 제13.1절 - 일반 고려사항을 참조하여 합성의약품에 대한 결정 트
 2685 리를 사용하여 원료의약품 또는 완제의약품의 초기 재시험일 또는 사용기간 설정과
 2686 관련된 일반적인 고려사항을 확인할 수 있다. 생물의약품의 사용기간은 일반적으로 장
 2687 기 안정성 자료를 기반으로 설정되지만, 이 부록의 제2절의 원칙이나 제13.2.9절 - 생
 2688 물의약품의 외삽을 참조하여, 안정성 프로파일이 잘 이해된 특정 잘 특성화된 생물 원
 2689 료의약품에 대해서는 외삽 원칙을 적용하거나 향상된 안정성 모델링 접근법을 고려할
 2690 수 있다. 이 부록은 외삽 및 향상된 안정성 모델링 접근법의 활용을 뒷받침하기 위한
 2691 통계 기법 및 모델에 대한 추가적이고 구체적인 권고사항을 제공한다.

2692

2693 이 부록은 두 부분으로 구성되어 있으며, 첫 번째 부분은 재시험 주기 또는 사용기간
 2694 을 설정하기 위한 단일 요인 및 다중 요인 전면 설계(full design) 연구에서 제조단위
 2695 간 자료의 변동성을 평가하는 데 일반적으로 사용되는 통계 기법 및 모델의 예시를
 2696 제공한다. 두 번째 부분은 안정성 자료를 동역학 함수에 경험적으로 적합시키거나 사
 2697 전 지식을 자료 평가에 통합하는 방식에 기반할 수 있는, 잘 특성화된 분자에 대한 향
 2698 상된 안정성 모델을 설명한다.

2699

2700 일반적인 원칙으로서, 자료를 가장 잘 설명하는 가장 단순한 통계 모델을 사용하는 것
 2701 이 권장된다. 모델 및 그 사용 맥락에 따라, 모든 사전 안정성 모델링 전략의 일부가
 2702 되어야 하는 핵심 연구 설계 요소에는 다음이 포함된다:

- 2703 (1) 모델의 목적 정의,
- 2704 (2) 모델 설명, 모델링 유형(예: 기전적 또는 경험적) 및 그 구성요소 설명을 포함하여
 2705 무엇을 추정, 검정 또는 예측하는지를 명시,
- 2706 (3) 변수 식별 및 연구 목표 달성을 위한 적절한 통계 기법 선정,
- 2707 (4) 표본 크기 계획,
- 2708 (5) 입력 자료의 적절성에 대한 정당화를 포함한 모델 개발 및 적합,
- 2709 (6) 제품별 사전 지식 및 사전 지식의 출처에 대한 설명, 관련성 및 사용의 정당화,
- 2710 (7) 출력 자료, 한계 및 모델 견고성 평가를 포함한 모델 평가,
- 2711 (8) 추정치 또는 예측값의 불확실성 정량화 및 영향 평가, 결론에 대한 충분한 통계적
 2712 확실성 제공(예: 신뢰구간, 허용구간 또는 예측구간),
- 2713 (9) 실시간(real-time) 자료를 활용한 모델 검증 및 확인,
- 2714 (10) 필요에 따라 모델의 지속적인 모니터링 및 생애주기(lifecycle) 고려에 대한 계획,
- 2715 (11) 확인 자료에 기반한 실제 사용기간과 예측된 사용기간 간에 차이가 관찰될 경우

의 위험 관리 전략.

따라서, 해당 모델의 사용은 모델링 기법, 입력 또는 출력 자료, 평가된 조건 등에 의해 제한될 수 있으며, 관련 사전 지식을 기반으로 한 기전적 이해 또는 강력한 과학적 정당성 없이, 검증된 범위를 벗어난 조건이나 다른 분자에 적용되어서는 안 된다. 모델 개발, 검증 및 확인에 관련된 추가적인 일반 원칙에 대해서는 ICH Q8 - 10의 ****Points to Consider****를 참조한다. 모델은 성공적인 검증 및 확인 이후에 의약품 품질 시스템(PQS)을 통해 관리되어야 한다.

A2-1 단일 요인 또는 다중 요인 연구 설계에서의 안정성 자료에 대한 통계적 평가

이 부록의 본 절에서는 (A) 단일 요인 및 (B) 다중 요인 전면 설계(full-design) 연구에 대한 자료 평가를 다룬다. 여기서 단일 요인은 하나의 제품에 사용된 제조단위를 의미할 수 있으며, 다중 요인에는 다양한 충전 용량, 농도, 용기 크기 등이 포함된다. 이는 안정성 프로토콜이 브래케팅(bracketing)이나 매트릭싱(matrixing)에 의해 축소되지 않았을 때 재시험 주기 또는 사용기간을 설정하기 위한 것이다 (21).

초기 배치가 아닌 배치의 자료를 사용하는 경우, 설정한 모델링 전략의 맥락에서 공정, 용기 마개 시스템, 분석 방법의 대표성에 대해 차이의 영향을 포함하여 정당화해야 한다. 주요 안정성 제조단위로부터의 자료는 ****3항 - 안정성 프로토콜 설계**** 및 본 지침의 다른 부분에 제시된 기준을 충족해야 한다. 본 지침에서 제시된 통계 접근법에 대한 유용한 참고문헌은 17항 - 참고문헌(19, 25 - 27)에 수록되어 있다. 축소된 연구 설계에 대한 자료 평가는 부록 1(안정성시험계획서 축소 설계) 및 ****제13절(자료 평가)****에서 설명되어 있다.

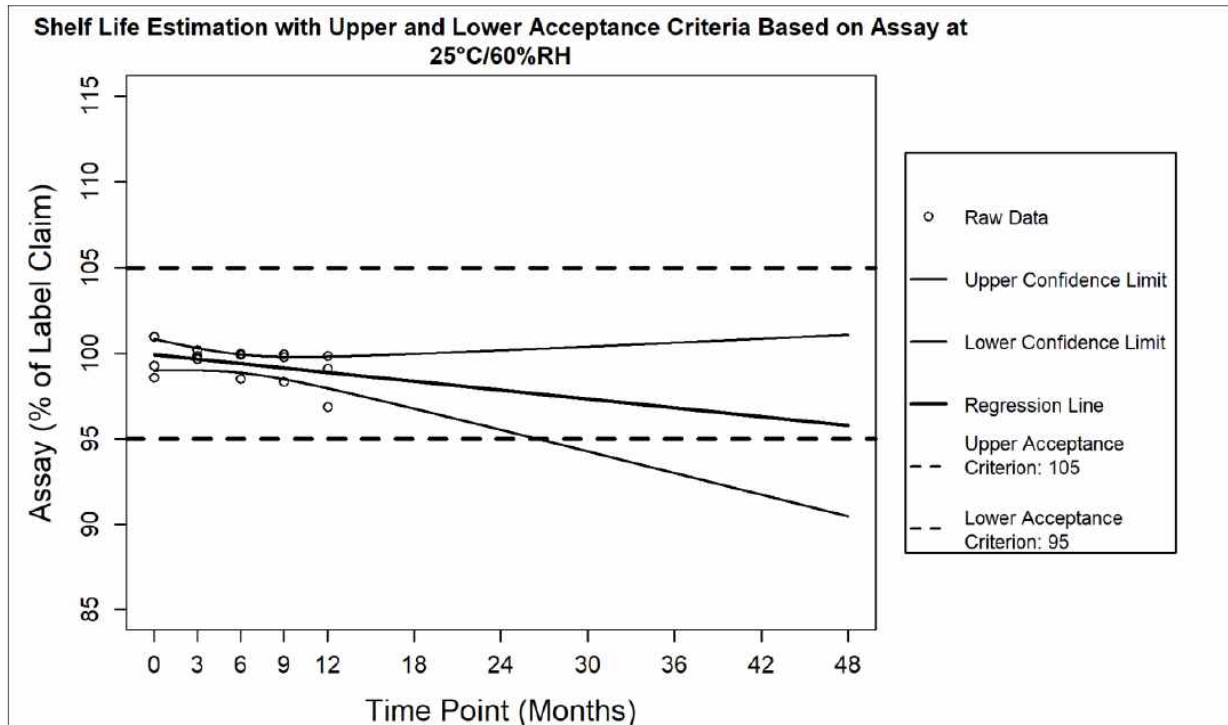
A2-1.1 단일 요인 전면 설계 연구에서 선형 회귀 모델을 사용한 안정성 자료의 변동성 평가

일반적으로, 특정 원료의약품 또는 완제의약품의 정량적 품질 속성과 시간 간의 수학적 관계는 관심 있는 범위 내에서 합리적인 근사값으로서 선형인 것으로 간주된다. 본 지침(13항 - 자료 평가 참조)에서는, 화학 합성물질의 경우 이용 가능한 장기 안정성 자료를 의사결정도 접근법을 사용하여 사용기간 설정에 외삽할 수 있는 방법을 설명하고 있다. 공식적인 안정성시험계획서에서 장기보관 조건 하에 보관된 각 초기 배치, 생산 배치 및 대표 개발 제조단위는 개별적으로 평가할 수 있으며, 최악의 배치를 사용하여 재시험 주기 또는 사용기간을 설정할 수 있다. 복수 배치의 통합에 대해서는 부록 2, A2-1.2항 - 다수 배치를 사용한 안정성 경향 평가를 위한 선형 모델 및 제

2752 13.2.2절 - 제조단위 통합에서 다루고 있다.

2753

2754



2755

2756 그림 A2-1은 정합시험의 표시 함량 대비 105퍼센트 및 95퍼센트의 상한 및 하한 수용
 2757 기준을 갖는, 합성 화학 의약품의 단일 배치(단일 인자) 회귀선을 나타낸다. 12개월간
 2758 의 장기 안정성 자료로부터, 가속 및/또는 중간 안정성 자료에서 유의한 경향이 없을
 2759 경우, 외삽을 통해 24개월의 저장기간을 제안할 수 있다. 이 예에서는 평균에 대한 양
 2760 측 95퍼센트 신뢰한계가 계산되었다. 하한 신뢰한계는 30개월에서 하한 수용 기준과
 2761 교차하고, 상한 신뢰한계는 더 나중에야 상한 수용 기준과 교차한다. 따라서, 24개월의
 2762 제안된 저장기간은 정합시험의 통계 분석을 통해 뒷받침될 수 있다. 이와 유사한 접근
 2763 법은 시간이 지남에 따라 증가하고 해당 속성 기준과 교차하는 단측 상한 95% 신뢰한
 2764 계를 갖는 불순물과 같은 속성에도 적용될 수 있으며, 목표 저장기간을 뒷받침할 수
 2765 있다.(그림 A2-2).

2766

2767

2768

2769

2770

2771

2772

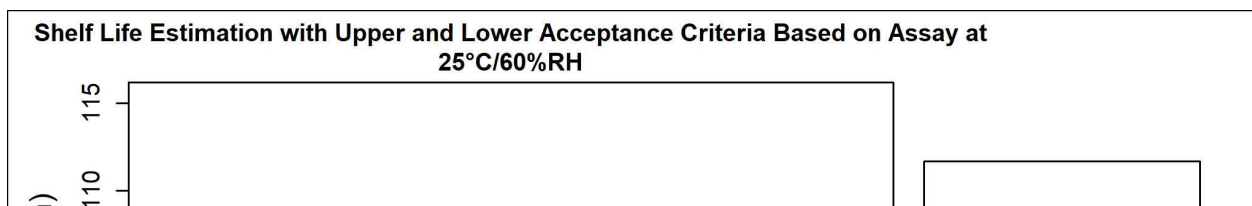
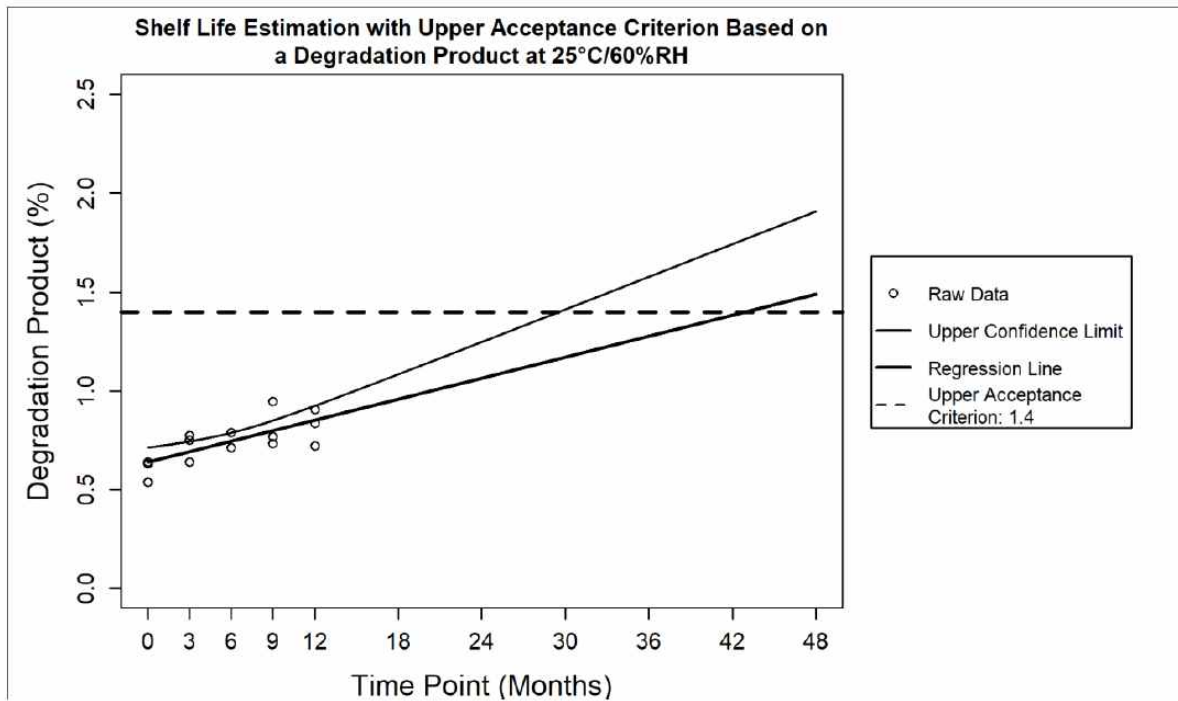


그림 A2- 1 상/하한 판정 기준을 적용한 사용기간 추정

위의 접근법이 사용될 경우, 정량 속성(예: 정합시험, 분해산물)의 평균값은 재시험기간 또는 저장기간 종료 시점까지 95퍼센트의 신뢰수준에서 수용 기준 내에 유지될 것으로 예상할 수 있다.

그림 A2-2: 상한 수용 기준을 적용한 사용기간 추정



A2-1.2 여러 배치를 사용한 안정성 프로파일 평가를 위한 선형 모델

하나 이상의 배치에 대한 안정성 자료가 있는 경우, 자료 평가는 명시된 저장 조건에서 속성의 안정성 프로파일을 평가하고 재시험기간 또는 저장기간을 설정하거나 이를 뒷받침하기 위해 선형 모델을 사용할 수 있다. 선형 모델(공변량 분석(ANCOVA), 고정 효과 모델 또는 혼합 효과 모델)은 안정성 자료에 적용될 수 있으며, 그 목적은 신뢰 한계(또는 혼합 효과 모델의 경우 허용 구간)를 생성하고 주장할 수 있는 최대 재시험기간 또는 사용기간을 설정하는 것이다. 분석의 정확도와 정밀도는 분석에 적합한 배치 수, 자료의 균일성에 대한 신뢰도, 그리고 각 시간 경과 연구 내의 자료 지점 수에 의해 결정된다. 제조된 배치의 안정성 프로파일이 사용된 배치 수에 따라 부정확하게 표현될 위험이 내재되어 있으므로, 신청자에게 배치 수가 연구 설계에서 고려되어야 함을 권고한다. 최소 자료 세트는 가이드라인에서 논의된다(3장 - 안정성 프로토콜 설계 참조). 저장기간에 걸친 장기 자료가 있는 경우, 저장기간 평가에는 신뢰구간

2795 기반 접근법을 적용할 수 있다(20).

2796

2797 제시시험기간 또는 저장기간을 설정하기 위한 안정성 자료의 선형 회귀 평가에는 두 가
2798 지 모델 유형, 즉 고정 효과 모델과 혼합 효과 모델이 아래에 제시되어 있다. 이들 모
2799 델은 배치를 고정 변수로 간주하는지(부록 2 - 안정성 모델링, 1.2.1절 - 고정 효과
2800 모델 참조) 또는 임의 변수로 간주하는지(부록 2, 1.2.2절 - 혼합 효과 모델 참조), 그
2801 리고 변수들이 고정인지 임의인지에 따라 달라진다. 모델 선택은 일반적으로 평가에
2802 사용된 배치 수에 따라 달라진다.

2803

2804 A2-1.2-1 고정 효과 모델

2805

2806 고정 효과 모델은 사용 가능한 배치 수가 제한적인 경우(예: 3개의 초기 안정성 배치)
2807 에 선택될 수 있다. ANCOVA 고정 효과 모델은 각 시점과 각 배치에서의 속성 값을,
2808 배치 전반에 걸친 평균 y-절편과 평균 기울기 및 그 각각의 변동성을 함수로 표현한
2809 다. 절편과 기울기에 대한 배치 간 유사성의 유의 수준은 분석에 사용된 배치 수에 비
2810 례해야 하며, 더 많은 배치를 사용할수록 유의 수준은 더 낮아진다. 생산 배치를 대표
2811 하는 3개의 배치만 이용 가능한 경우, 이 모델은 배치를 임의 변수라기보다는 고정 효
2812 과로 간주할 수 있으며, 절편과 기울기에 대한 선택된 유의 수준(p-value)은 0.25로 할
2813 수 있다. 회귀선으로부터 속성에 대한 95% 신뢰 한계는 해당 수용 기준 및 해당 속성
2814 이 증가하는지 또는 감소하는지 여부에 따라 단측 또는 양측일 수 있다. 예를 들어,
2815 순도 속성은 일반적으로 단측 수용 기준을 가지며, 생물학적 원료의약품 또는 완제의
2816 약품의 역가는 일반적으로 양측 수용 기준을 가진다. 단측 신뢰구간의 유의 수준을 높
2817 이는 것이 적절할 수 있다.

2818

2819 배치 간 기울기 변동성과 절편 변동성의 유의성을 순차적으로 평가한 후의 가능한 모
2820 델들은 도표 3에 제시되어 있다. 서로 다른 기울기와 공통 절편을 갖는 옵션은 현실적
2821 인 관점에서 모든 배치가 시간 $t=0$ 에서 동일한 초기 값으로 시작하면서 이후에는 서
2822 로 다른 기울기를 갖는다는 것이 비현실적이기 때문에 존재하지 않는다. 시점 0에서의
2823 속성 값에는 제조 단위 간 및 정합시험의 변동성으로 인해 분포가 존재하므로, 모델은
2824 배치 간 서로 다른 절편을 허용한다.

2825

2826 시나리오 A: 통계 분석에서 기울기 간 통계적으로 유의미한 차이가 없고, y-절편 간
2827 통계적으로 유의미한 차이가 없는 경우(p -값 > 0.25), 배치 항목은 모델에서 제외되고
2828 공통 기울기/공통 절편 모델이 데이터에 맞춰지며, 이는 제안된 저장기간 이후 또는
2829 그 시점에서 저장기간 사양 수용 한계를 넘는 신뢰 구간을 기반으로 24개월의 저장기
2830 간을 뒷받침하는 단순 선형 회귀 모델로 인식될 수 있다.

2831

2832

2833 시나리오 B: 기울기 간 차이는 통계적으로 유의미하지 않았으나($p\text{-값} > 0.25$), y-절편
 2834 간 차이가 통계적으로 유의미한 경우($p\text{-값} < 0.25$), 공통 기울기/서로 다른 절편 모델
 2835 이 최종 모델로 사용되었다. 최악의 경우 배치는 도표 3에 설명된 대로 배치 #3으로
 2836 식별되었다. 저장기간은 최악의 경우 배치의 신뢰 구간이 제안된 저장기간 이후 또는
 2837 그 시점에서 저장기간 사양 수용 한계를 넘을 경우 충족된다(예: 18개월 이후).

2838

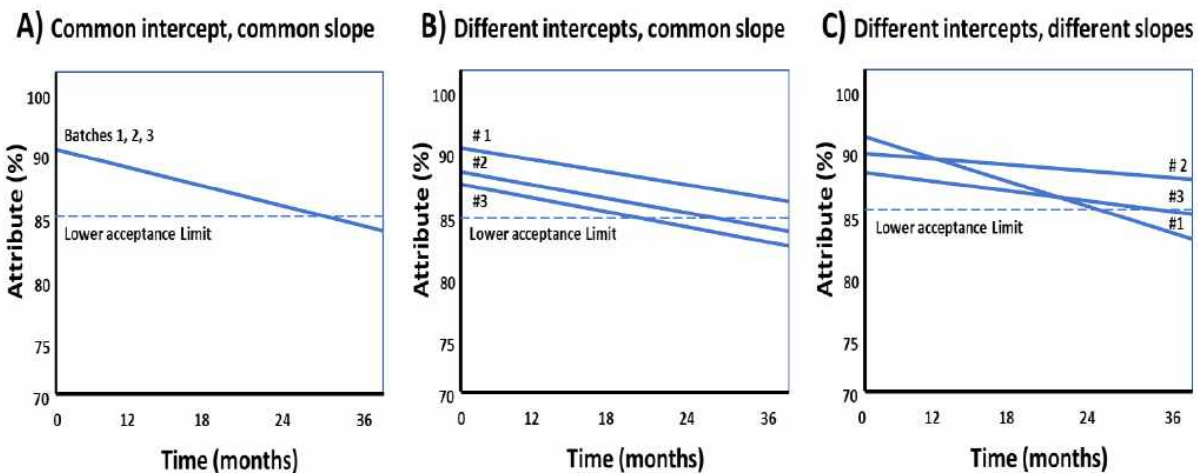
2839 시나리오 C: 기울기 간 차이가 통계적으로 유의미한 경우($p\text{-값} < 0.25$), 서로 다른 기
 2840 울기/서로 다른 절편 모델이 최종 모델로 사용되었다. 최악의 경우 배치는 저장기간
 2841 사양 수용 한계와 가장 먼저 교차하는 신뢰 구간을 갖는 배치(배치 #1)이다. 저장기간
 2842 은 최악의 경우 배치의 95% 신뢰 구간이 제안된 저장기간 이후 또는 그 시점에서 저
 2843 장기간 사양 수용 한계를 넘을 경우 주장된다(예: 24개월 이후).

2844

2845 항목별 최종 모델은 이후 각 속성의 평균값과 95% 신뢰한계(confidence bound)를 예
 2846 측하는 데 사용될 수 있으며, 해당 신뢰한계의 상한 또는 하한이 속성 기준
 2847 (specification)과 교차하는 지점을 초과하지 않는 범위 내에서 재시험기간 또는 유효기
 2848 간을 설정하는 데 활용된다.

2849

2850 그림 A2-3: 기울기 및 절편 평가 후 가능한 최종 모델



2851 혼합 효과 모델

2852

2853 혼합 효과 모델은 통계 평가를 위해 5개 이상의 배치가 사용 가능한 경우 선택될 수
 2854 있으며, 이때 배치는 임의 변수로 간주될 수 있다. 주요 안정성 배치로 정의된 배치
 2855 외에도, 분석적 동등성을 통해 초기 배치 및 향후 생산 배치를 충분히 대표한다고 판
 2856 단되는 배치들이 포함될 수 있으며, 그 차이는 의약품 원료 또는 완제의 안정성 프로

파일에 영향을 미치지 않는 것으로 결론 내려져야 한다. 배치 균일성에 대한 위험(즉, 배치 간 변동성의 위험)이 큰 경우에는 혼합 효과 모델이 권장된다. 임의 기울기 및 절편 항목에 대한 분산 성분이 0 또는 0에 가까운 것으로 추정되는 경우에는 고정 효과 모델을 적용하는 것이 더 적절할 수 있다.

예를 들어, 제품의 저장기간은 중요한 품질 특성(CQA)의 (95%) 5번째 백분위수의 하한 신뢰 한계(또는 95%/90% 허용 구간의 하한 - 첫 번째 백분율은 모집단의 포함 비율, 두 번째는 신뢰 수준)가 수용 기준 이상에 있는 (가장 낮은) 시점으로 결정된다. 이에 상응하는 허용 구간 기반 접근법은 선형 혼합 효과 모델로부터 도출된 장기 자료 범위를 초과하여 연장된 저장기간을 외삽하는 데 사용될 수 있다.

2866

2867 A2-2 향상된 안정성 모델링

2868

이 항에서는 재시험기간 또는 사용기간을 설정하기 위한 목적으로, 품목 전주기에 걸친 향상된 안정성 모델의 개발, 자격 설정 및 유지에 관한 과학적·규제적 고려사항을 제공한다. 본 지침은 관련 분해 경로가 확인되는 등 충분히 특성화되어 있고 잘 이해된 의약 원료 또는 완제의약품에 적용할 수 있는 안정성 모델에 대한 지침을 제시한다. 향상된 안정성 모델링을 사용하는 경우, 신청자는 제출 요건을 이해하기 위해 규제 당국과 협의할 것을 권장한다.

2875

본 항에서는 시간 경과에 따른 선형 및 비선형 품질 항목 변화의 평가 및 외삽이 가능한 향상된 안정성 모델의 설계 및 자료 평가에 중점을 두며, 사전 지식의 활용도 포함된다. 안정성 자료 외삽을 위한 선형 회귀 분석 및 서로 다른 배치의 안정성 자료 활용은 본 지침 본문(13항 - 자료 평가) 및 부록의 1항(부록 A2-1: 단일 또는 다요인 설계에서의 안정성 데이터 통계적 평가)에서 논의된다.

2881

2882 A2-2.1 향상된 안정성 모델링의 일반 원칙

2883

ICH Q8/Q9/Q10 이행을 위한 ICH Points to Consider 지침에서 설명된 원칙들은 재시험기간 또는 저장기간을 외삽하는 데 사용되는 안정성 모델에 적용된다. 이러한 개념들은 본 부록의 다음 절들에서 확장하여 설명된다. 상업용 재시험기간 또는 저장기간을 설정하는 데 사용되는 안정성 모델은 모델의 검증, 검토 및 문서화에서 고려해야 할 요소에 따라 고영향 모델(High-Impact Model)로 간주되며, 예를 들어 개발 연구 중에 사용되는 모델보다 더 높은 위험도를 가진다.

2890

다양한 유형의 안정성 모델이 현재 사용 중이거나 개발 중에 있으며, 이에 따라 이러한 모델에서 데이터를 평가하는 도구들도 존재한다. 이 부록에서는 알려진 동역학적,

2893 열역학-동역학적, 기계적 모델과 함께 알려진 속성 안정성 프로파일을 시뮬레이션하는
 2894 인실리코 또는 데노보 계산 방법의 일반 원칙을 다룬다. 이 부록은 정당화될 수 있는
 2895 모든 가능한 안정성 모델이나 모델 데이터 평가 수단을 포괄적으로 설명하려는 목적
 2896 은 아니다.

2897

2898 정당화될 수 있는 경우, 안정성 모델은 사용 가능한 안정성 데이터와 알려진 변수들을
 2899 시간 경과에 따른 품질 속성 안정성 프로파일의 변화를 설명하는 수학적 관계에 맞추
 2900 어 경험적으로 구축될 수 있다. 이러한 향상된 안정성 모델은 제출 시점에서 안정성
 2901 프로파일을 예측하는 데 사용될 수 있으나, 이는 종합적인 안정성 프로그램의 일부로
 2902 간주되어야 하며 장기 안정성 연구를 대체하기 위한 목적은 아니다.

2903

2904 개발 중인 원료의약품 또는 완제의약품에 대한 향상된 수준의 이해(ICH Q8)는, 원료
 2905 의약품 또는 완제의약품 개발 연구로부터의 사전 지식과 구조적 및 기능적으로 관련
 2906 된 분자인 “유사 분자(analogous molecules)”로부터의 정보를 포함할 수 있으며, 이는
 2907 안정성 모델의 사용을 가능하게 한다. 사전 지식에 대한 고려사항은 2절(가혹 및 강제
 2908 분해 조건 개발 연구)과 3절(안정성시험 계획 설계)을 참조한다. 확증 데이터를 포함한
 2909 사용 가능한 안정성 데이터의 지식 총합은 정량적 예측 모델을 뒷받침할 수 있다.

2910

2911 안정성 모델이 적용될 수 있는 상황은 많으며, 여기에는 재시험 기한 또는 사용기간
 2912 설정, 저장 조건 이탈이나 제조 변경의 영향 평가 등이 포함된다. 안정성 모델은 원료
 2913 의약품 또는 완제의약품 개발 중, 초기 규제 제출 시 또는 시판 후 생애주기 관리 활
 2914 동으로서 적용될 수 있다. 모델의 목적과 사용의 특정 맥락은 명확히 기술되어야 한
 2915 다.

2916

2917 A2-2.2 모델 개발

2918

2919 A2-2.2.1 모델 유형의 선택

2920

2921 일정 유형의 안정성 모델은 상승된 온도 및/또는 습도 조건에서 얻은 데이터를 사용
 2922 하여 구축된다. 실험적 가속 조건은, 7절 - 저장 조건에서 설명된 공식적인 가속 및
 2923 스트레스 저장 조건과 중첩될 수도 있고 중첩되지 않을 수도 있는, 정의된 매개변수의
 2924 선택된 집합일 수 있다.

2925

2926 제안된 안정성 모델링 기법의 기본 원리, 고려 중인 제품 유형 및 모델의 구체적인 목
 2927 적에 따라, 특정 모델 유형이 다른 모델 유형보다 더 적절할 수 있다. 모델의 선택은
 2928 다음과 같은 요소에 따라 달라질 수 있다.

2929

2930

2931

2932

2933

2934

2935

2936

2937

2938

2939

2940

2941

2942

2943

2944

2945

2946

2947

2948

2949

2950

2951

2952

2953

2954

2955

2956

2957

2958

2959

2960

2961

2962

2963

2964

- 모델의 의도된 사용 맥락,
- 권장 저장 조건에서의 안정성 데이터와 어떤 반응 속도식의 적합성,
- 가속 온도에서의 안정성 데이터에 대한 아레니우스 방정식 또는 그 변형식의 적합성과 관련된 열역학적 반응,
- 관련 사전 지식에 대한 접근성,
- 사용기간을 제한하는 특성들의 성질, 해당 특성들의 중요도 순위, 안정성 프로파일에 대한 영향.
- 그리고 분자의 구조 또는 기능과의 알려진 상관관계

선택된 모델이 의도된 사용 목적에 적합한지는 제안된 사용의 특정 맥락에서 간략히 설명되고 정당화되어야 한다. 모델은 어떻게 개발되었는지, 그리고 품질 속성의 안정성 프로파일에 대한 정확한 예측 또는 추론을 어떻게 제공하는지를 이해할 수 있도록 충분한 세부 사항으로 설명되어야 한다.

생물학적 원료의약품 또는 완제의약품은 가속 조건 데이터를 사용한 습도 보정 아레니우스 방정식을 통한 모델링에 덜 적합할 수 있는 반면, 고체 합성 화학 의약품 원료 또는 완제의약품의 경우, 사용기간을 제한하는 특성에 대해 온도/습도 의존적 반응속도가 습도 보정 아레니우스 방정식을 따를 수 있다. 또한, 물리적 특성 변화에 대해서는 사례별로 모델이 적절하지 않을 수 있다.

향상된 안정성 모델은 두 가지 주요 범주로 나눌 수 있다: (1) 제품 특이적인 대표 배치의 안정성 데이터(장기 및/또는 가속 데이터)만을 활용하는 모델, (2) 제품 특이적인 정보에 더하여 유사 분자로부터의 사전 지식을 추가로 활용하는 모델. 사전 지식은 안정성 모델 평가에 다양한 방식으로 통합될 수 있으며, 예를 들어 속성 안정성 프로파일에 대한 허용 가능한 범위를 설정하거나 베이지안 통계를 사용하는 방식 등이 있다. 향후 새로운 모델 유형이 등장할 가능성이 있는 것으로 인식되고 있다(예: 인공지능-기계학습, AI-ML의 사용). 본 부록에 설명된 원칙들은 새로운 안정성 모델을 개발할 때 일반적으로 적용 가능해야 하며, 데이터 요구사항과 관련된 다른 고려사항들이 적용될 수도 있다. 이러한 경우에는 초기 단계에서 규제 당국과의 협의가 권장된다.

A2-2.2.1 안정성 모델링을 위한 중요 품질 항목 선택

모델링을 위해 선택된 항목은 모델의 목적과 사용 가능한 안정성 지식을 기준으로 선택되어야 한다. 모델링에 선택되지 않은 항목은 정당화되어야 한다. 모델링을 위한 중요 품질 특성(CQA)의 선택은 시험 설계의 핵심 지침에 설명된 동일한 원칙을 따르며, 안정성 모델 개발의 목적에 맞게 조정된다. 모델에서 사용되는 안정성 지표가 되는 중요 품질 특성의 선택은 안정성 프로파일을 정의하는 항목들 중에서 이루어져야 하며(3

항 - 안정성시험 계획 설계 참조), 그 선택은 정당화되어야 하고, 특성(모델에 포함되지 않은 특성)이 예상치 않게 변화할 경우 그 영향을 위해 관리의 일환으로 고려해야 한다(부록 2 - 안정성 모델링, 2.5항 - 위해 관리 및 모델 전주기 고려사항 참조).

재시험기간 또는 사용기간을 설정하기 위해, 품목의 사용기간에 가장 영향을 미칠 가능성이 높은 주요 품질 특성(CQA)을 안정성 모델링을 위해 선택해야 한다. 즉, 사용기간 동안 항목 기준의 상한 또는 하한에 가장 근접할 가능성이 높은 특성들(ICH Q6A 및 6B)을 선택하며, 이는 '사용기간을 제한하는' 특성들이다. 선택된 품질 특성은 정당화되어야 하며, 안정성 모델 개발의 중심이 되어야 한다.

A2-2.2.2 안정성 모델을 구축하기 위한 자료 및 매개변수 선택

안정성 모델을 구축하는 데 사용되는 데이터는 일반적으로 초기배치와 생산배치의 장기보존 자료 또는 가속 조건(예: 상승된 온도 및/또는 습도)에서의 결과를 기반으로 한다. 또한 개발과 생산 간의 비교 가능성에 대한 충분한 이해가 있을 경우, 이전 개발 연구 자료도 포함될 수 있다.

공식 안정성시험계획에서 제한된 데이터만 제공되는 경우, 사전 지식을 평가 및 모델 구축에 활용하는 것을 고려할 수 있다. 최종 생성물과 구조 유사 분자로부터의 사전 지식은 품목 특이적인 안정성 데이터를 보완할 수 있다. 다른 관련 품목에서 정보를 사용하여 개발되는 모델은 의약품 원료 또는 완제의약품에 전이 가능한 것으로 정당화할 수 있는 충분한 사전 지식에 접근할 수 있어야 한다.

이전 지식을 활용하여 물질들을 특정 계열이나 그룹화하여, 그 물질과 원료 또는 완제의약품 간의 차이를 평가하여 정당화할 수 있다. 이러한 특성에는 구조적 형태, 안정성에 영향을 미치는 속성, 제조 공정, 제형, 용기 밀폐, 저장 조건, 분석 절차 및 사용 가능한 안정성 데이터(분해 프로파일 포함)가 포함될 수 있다. 사전 지식은 원료 및 생산 배치 데이터를 함께 사용하여 안정성 모델을 생성하는 데 활용될 수 있다. 분자 또는 유사 분자로부터의 모든 사전 지식 데이터는 설명되어야 하며, 안정성 프로파일에 미치는 영향에 대한 구조-기능 차이를 정당화해야 한다. 또한, 데이터를 안정성 모델 생성에 포함시키기 위해 적절히 전이될 수 있도록 유사한 분석 절차를 사용해야 한다.

유사한 분자로부터의 사전 지식을 안정성 모델에 사용하는 경우, 모델의 과적합(over-fitting) 또는 과소적합(under-fitting)을 초래하여 정확성을 떨어뜨릴 수 있는 편향의 가능성을 식별하고 이를 해결하는 것이 중요하다. 이는 모델에 사용된 데이터셋으로 발생할 수 있는 모델의 편향 관리 방법을 설명해야 한다.

안정성 모델을 구축하는 데 사용되는 매개변수(예: 반응 속도, 반응 차수)는 추론된 안정성 프로파일의 정확성을 극대화하도록 선택해야 하며, 과적합을 피해야 한다. 사전 지식이 있는 경우, 모델의 정확성은 안정성 프로파일이 알려진 모델 설계에 포함되지 않은 관련 데이터셋을 사용하여 평가할 수 있다. 안정성 모델 개발은 매개변수를 최적화하는 여러 번의 반복을 거칠 수 있으며, 최종적으로 가장 좋은 예측 정확도를 제공하는 가장 간단한 모델(예상 값과 실제 실험 값 간의 차이가 가장 적은 모델)을 도출해야 한다.

A2-2.3 안정성 모델링을 위한 데이터 평가

사용되는 통계적 접근법과 관련된 통계적 매개변수는 명확히 설명되고 정당화되어야 한다. 안정성 모델은 실험 데이터를 기반으로 시간이 지남에 따라 변화하는 품질 속성의 추세를 정의하며, 이 데이터는 선형일 수도 있고 비선형일 수도 있다. 선형 회귀를 사용하여 평가된 분자 특이적 안정성 데이터와 원료의약품 또는 완제의약품 배치를 결합하는 데 사용되는 통계적 접근법은 핵심 지침의 13항 - 안정성시험 자료 평가와 본 부록의 1항에 설명되어 있다. 이 부록의 다음 항들은 권장 저장 조건에서 사용 가능한 자료 초과하여 안정성 프로파일을 외삽하는 목적을 위해 향상된 안정성 모델을 사용할 때 추가적인 선택지를 제공한다. 자료의 시간에 따른 분포는 일반적으로 정당화된 통계적 구간을 사용하여 특성화되며, 이는 정의된 비율의 자료가 구간 내에 있거나, 향후 자료가 구간 내에 있을 것임을 보장하기 위해 모델과 선택된 통계적 구간에 적합하게 사용된다.

대부분의 최신 향상된 안정성 모델은 시간의 수학적 또는 반응속도론적 함수와 실험적 안정성 자료를 비교하는 경험적 접근 방식으로 시작한다. 경험적 모델이 사용되고 이용 가능한 안정성 데이터가 모델과 비교되는 경우, 모델이 변동성을 포함함으로써 예측 정확도를 낮추지 않도록, 적절한 통계 도구를 사용하여 과적합을 피하기 위한 적합도(goodness of fit) 검증이 수행되어야 한다.

모델이 이용 가능한 데이터의 마지막 시점 이후의 안정성 프로파일을 추론하거나 예측하는 정확성을 적절한 통계 도구를 사용하여 입증하는 것이 중요하다(19-27). 예를 들어, 마지막 시점의 결과를 포함하지 않은 알려진 전체 안정성 자료 세트에 모델을 적용함으로써, 해당 마지막 시점의 값을 예측할 수 있다. 그런 다음, 예측된 값은 정확성의 척도로서 알려진 실험적으로 도출된 값과 비교될 수 있다. 변동성이 큰 품질 항목의 경우, 특정 시점에 대한 모델의 정확성만으로는 충분하지 않을 수 있으므로, 모델 검증을 위한 다른 통계적 방법들을 고려해야 한다.

3037 기존 지식 데이터는 기존의 빈도주의(Frequentist) 통계학의 대안으로 베이지안
 3038 (Bayesian) 통계학을 사용하여 평가될 수 있으며, 이용 가능한 장기보존 시험자료 이후
 3039 의 시간에 대한 원료의약품 또는 완제의약품의 안정성 자료를 예측하는 것을 가능하
 3040 게 할 수 있다. 베이지안 방법은 관측된 데이터에 대한 가능도 분포(likelihood
 3041 distribution)와 기존 지식(prior knowledge)을 결합함으로써 관심 있는 매개변수에 대
 3042 한 사후 분포(posterior distribution)를 도출한다. 사전 분포(prior distribution)의 도출
 3043 방법은 신청자가 정당화해야 한다. 본 부록에 개괄된 안정성 모델에 대한 일반 원칙은
 3044 베이지안 접근법을 사용하는 모델에도 적용되며, 모델과 사용된 데이터가 의도한 목적
 3045 에 적합함을 입증하기 위한 검증 및 타당성 평가를 포함한다.

3046

3047 향상된 모델링 전략은 현재 사용기간 및 재시험기간 예측에 대한 상한과 관련되어 있
 3048 지는 않지만, 신청자는 향상된 접근법을 사용할 경우 제안된 사용기간 또는 재시험기
 3049 간에 대해 위험 기반이며 과학적으로 정당화된 기간을 제시해야 한다. 사용기간 또는
 3050 재시험기간을 뒷받침하기 위해 향상된 안정성 모델링을 활용할 때, 예측의 범위는 과
 3051 학적 이해, 위험 평가(가용한 장기 및 보조 데이터의 총체 포함), 기존 지식(예: 설정한
 3052 사용기간까지의 대표 배치), 13항 안정성시험 자료 평가에서 논의된 한계에 대한 고려,
 3053 용기 마개의 한계, 전주기 관리 관점에서의 피드백(예: 새로 도출된 확증 데이터) 및
 3054 통계 설계를 기반으로 해야 한다.

3055 A2-2.4 모델 검증 및 확인

3056

3057 안정성 모델은 의도된 목적에 적합함이 입증되어야 한다. 이는 모델의 목적과 유형에
 3058 따라 달라지는 방법론을 사용하는 검증 및 확인 절차를 통해 입증할 수 있다. 모델의
 3059 확인 및 검증에 대한 포괄적인 접근은 분석 및 통계 접근법 모두에 대한 전문가와의
 3060 논의를 포함해야 한다. 모델 예측은, 비교가능성이 입증되고 해당 배치가 시판 배치를
 3061 대표한다고 간주되는 경우(4항 배치 선정 참조), 초기 개발 연구에서 얻은 자료를 사
 3062 용하여 검증할 수 있다. 가속 조건 데이터를 사용하고 분해 속도가 수정된 아레니우스
 3063 (Arrhenius) 식을 따르는 모델의 경우, 다양한 저장 조건에서 수정된 아레니우스 식에
 3064 의 적합(fit)을 통해 모델이 확인되었다고 간주할 수 있다.

3065 안정성 모델은 제안된 재시험기간 또는 사용기간 동안의 장기 데이터를 대체하기 위
 3066 한 것이 아니며, 모델 외에 이러한 데이터는 수행되어야 한다. 모델 예측이 여전히 신
 3067 뢰할 수 있는지를 평가하기 위해, 확인 또는 지속적인 검증의 일환으로 자료를 지속적
 3068 으로 확보하고 평가해야 한다. 가속조건 자료를 사용하여 구축된 모델은 모델 검증의
 3069 일부로 이용 가능한 장기보존 자료를 포함할 수 있다.

3070

3071 A2-2.5 위해 관리 및 전주기관리 모델 고려사항

3072

이용 가능한 원료의약품 또는 완제의약품 자료를 넘어 안정성 프로파일을 추론하거나 예측하는 모든 안정성 모델은 본질적인 위험을 수반한다. 재시험기간 또는 사용기간 설정에 사용되는 향상된 안정성 모델을 도입하는 규제 제출 자료에는 위해 관리에 대한 설명이 포함되어야 한다. 안정성 모델을 사용하는 데 따른 위험은 위해 관리 방법론(ICH Q9)을 사용하여 식별해야 하며, 해당되는 경우 검증 및 확인 활동을 통해 이러한 위험을 줄이기 위한 적절한 위해 완화 전략이 마련되어야 한다.

안정성 모델을 사용하는 데 따른 결과적 위험은 가능한 한 낮아야 한다. 안정성 모델의 사용은 품질 속성이 알려져 있고, 그 중요도와 잔류 위험이 평가되어 환자 안전이 보장되는, 잘 이해된 원료의약품 및 완제의약품을 대상으로 한다. 안정성을 나타내는 항목(stability-indicating attributes)도 선택되며, 안정성 프로파일이 정의된다. “유사한 분자(analogous molecules)”의 사용으로 인해 발생하는 위험을 논의할 때는 특히 주의해야 하며, 이는 분자 간의 차이가 안정성 프로파일에 영향을 미칠 수 있는지 여부와 해당 지식이 안정성 모델에 활용될 수 있는 정도에 대한 논의를 포함한다.

안정성 모델은 모델의 유형과 의도된 목적에 따라 원료의약품 및 완제의약품의 전주기 전반에 걸쳐 업데이트가 필요할 수 있다. 모델 업데이트의 필요성은 위해 관리의 일환으로 평가되어야 한다. 안정성 모델이 사용되는 기간 동안 새로운 자료가 확보됨에 따라, 위험 평가 결과(ICH Q9에 설명된 공식적 또는 비공식적 위험 관리에서 도출된)는 재검토되어야 한다. 일반적으로, 모델이 재시험기간 또는 사용기간을 설정하는 데 한 번 사용되는 경우, 식별된 속성 경향을 뒷받침하는 새로운 장기 안정성 데이터가 확보되는 한, 전주기 관리 중에 모델을 지속적으로 업데이트할 필요는 없다. 허가 후 및 지속적인 원료의약품 또는 완제의약품 안정성 데이터의 모니터링/경향 분석은 제조사의 의약품 품질 시스템(PQS)에 의해 관리되어야 한다. 의약품 품질 시스템은 안정성 경향의 예상치 못한 변화 및 규격 외 결과를 적절한 시정 및 예방 조치(CAPA)를 통해 감지하고 관리할 수 있어야 하며, 이는 재시험기간 또는 사용기간 설정에 사용되는 모든 안정성 모델과 관련된다. 시험항목의 결과값이 허용 기준을 초과할 가능성이 있는 경향의 예상치 못한 변화가 확인되어 재시험기간 또는 사용기한에 영향을 미칠 경우, 해당 모델 및 그 사용은 재평가되어야 한다.

부록 3 첨단바이오의약품(ATMP)의 안정성

A3-1 서론

3109 첨단바이오향의약품(ATMPs)은 생물의약품 중 혁신적이고 복잡한 다양한 제품군으로, 체
 3110 세포 치료제, 유전자 치료제 및 조직공학 기반 제품을 포함한다. 첨단바이오향의약품은
 3111 여러 고유한 특성을 가지고 있으며, 이는 안정성시험 프로그램의 설계 및 수행에 반영
 3112 되어야 한다. 일부 경우에는 작용 기전이 복잡하여 다중 표적을 가지며 잠재적으로 여
 3113 러 작용 방식을 가질 수 있고, 이로 인해 중요 품질 속성이 항상 완전히 이해되는 것
 3114 은 아니다. 복잡한 분해 특성으로 인해, 가속시험 조건은 저장 중 실제 분해 프로파일
 3115 을 예측하지 못할 수 있다. 그러나, 가속조건 시험이 분해 프로파일 및/또는 안정성
 3116 프로파일에 대한 지식을 뒷받침하는 데 활용될 수 있다면, 이에 대한 자료와 정당화를
 3117 제시할 수 있다. 일부 환자 맞춤형 첨단바이오향의약품의 경우 소량 배치로 제조되므로,
 3118 안정성시험에 사용할 수 있는 물질의 양이 크게 제한될 수 있다. 소수의 환자 집단을
 3119 위해 설계된 첨단바이오향의약품은 소량 배치 또는 전체 임상시험에 충분할 수 있는 단
 3120 일 배치로 제조될 수 있어, 다수의 생산 배치를 사용한 안정성시험 수행에 어려움이
 3121 있을 수 있다. 첨단바이오향의약품은 안정성 평가를 위한 모델 기반 접근을 뒷받침할 수
 3122 있는 기존 지식이 제한적인 치료제 범주이다. 일반적으로, 원료의약품, 중간체 및/또는
 3123 완제의약품의 사용기간은 실시간 안정성시험에 기반하여 설정되어야 한다.

3124 본 부록은 첨단바이오향의약품에 대한 안정성시험을 설계하기 위한 권장사항을 제공한
 3125 다. 본 부록에 포함되지 않은 주제에 대해서는, 첨단바이오향의약품에 일반적으로 관련
 3126 있는 것으로 간주되는 안정성 원칙에 대한 기본 지침을 참조해야 한다. 3항 공식 안정
 3127 성시험계획 설계부터 14항 표시기재까지에 상세히 기술된 정보의 기본 요소들은 첨단
 3128 바이오향의약품의 안정성 프로그램을 설계하는 데 기반이 되어야 한다. 예를 들어, 개봉
 3129 후(in-use) 기간 설정이 필요한 경우, 신청자는 11항 개봉 후 안정성을 참조하여 해당
 3130 원칙에 대한 일반 정보를 확인해야 하며, 이때 해당 항의 모든 정보가 첨단바이오향의
 3131 품에 직접적으로 적용되는 것은 아닐 수 있음을 유의해야 한다.

3132

3133 A3-2 적용 범위

3134

3135 본 부록의 권장사항은 제품 및 제조 공정에 따라 첨단바이오향의약품의 원료의약품, 중
 3136 간체 및 완제의약품의 안정성 평가에 적용된다. 이 부록은 또한 시작 물질(예: 바이러
 3137 스 뱅크/바이러스 씨드 주식)에 대한 안정성 고려사항을 다룬다.

3138

3139 첨단바이오향의약품 평가에 사용되는 표준품에 대한 안정성 고려사항은 다른 생물의약
 3140 품의 표준품에 대한 안정성 고려사항과 일치하며, 이는 기본 지침의 12.1.2항 생물의약
 3141 품 표준품에 대한 고려사항에서 논의된다. 이 문서는 자가 및 동종 세포 기반 제품(예:
 3142 중간엽 줄기 세포(MSCs), 이슬렛 세포, T 세포, NK 세포), 이식 제품(예: 동물 유래 세
 3143 포 제품), 인간에게 직접 투여되는 유전자 치료제(예: 유전자 변형 세포, 재조합 핵산,
 3144 바이러스 및 유전자 변형 세균 벡터), 종양 용해 제품, 유전자 편집 제품 및 조직 공학

3145 제품을 포함한 생물학적 활성 물질을 포함하는 제품의 안정성 자료 생성 및 제출을
3146 다룬다.

3147

3148 이 부록은 약물로 직접 투여되거나 세포를 변형하기 위해 외부에서 사용되는 벡터(예:
3149 레트로바이러스, 아데노 관련 바이러스 및 기타 핵산 기반 벡터)와 바이러스 및 세균
3150 벡터 제조에 사용되는 바이러스 बैं크에 적용된다.

3151 첨단바이오횰약품의 다양성으로 인해 안정성 프로그램은 공정 및 품목 지식에 기반해
3152 야 한다. 이 부록의 권장사항은 제품 유형의 특정 차이를 강조하지만, 모든 안정성 계
3153 획은 첨단바이오횰약품의 유형과 제조 공정을 고려해야 한다. 예를 들어, 더 큰 환자
3154 집단을 치료하기 위한 벡터 기반 유전자 치료의 주요 안정성 프로토콜은 환자 맞춤형
3155 세포 기반 치료(즉, 개인화된 세포 치료)와 다를 수 있다.

3156

3157 A3-3 안정성시험 설계

3158

3159 기본 지침에서 설명된 바와 같이, 안정성시험은 제품의 중요 품질 특성을 이해한 바탕
3160 으로 설정되어야 한다. 첨단바이오횰약품의 안정성시험 설계는 특정 제품 유형과 제조
3161 공정에 대한 공정 및 제품 지식에 기반해야 한다. 안정성시험 주기는 6항 시험 주기에
3162 상세히 설명된 권장 시험 주기를 따라야 한다. 환자 맞춤형 첨단바이오횰약품이 보관
3163 될 때나 사용 가능한 배치의 수량이 제한적일 경우, 시험 주기에 대한 위해 기반 접근
3164 법을 권장하며, 이는 이용 가능한 개발 자료와 기존 지식을 바탕으로 정당화되어야 한
3165 다. 첨단바이오횰약품의 안정성시험은 상업적 시스템과 다른 용기 마개 시스템을 사용
3166 하여 수행할 수 있으며, 이는 대체 용기 마개 시스템의 적합성을 입증하는 자료로 뒷
3167 받침되어야 한다. 첨단바이오횰약품의 배송 안정성시험은 일반적으로 기본 지침에 설
3168 명된 원칙을 따라야 한다. 세포 기반 첨단바이오횰약품의 배송 중 안정성시험은 배송
3169 중 물리적 힘이 미치는 영향을 평가하는 시험을 포함해야 한다.

3170

3171 신청자는 안정성시험 설계에 위험 기반 접근법을 사용하는 것이 권장된다. 위험 기반
3172 접근법이 사용되는 경우, 위험 평가와 이를 뒷받침하는 정당화가 제공되어야 한다.

3173

3174 A1-3.1 분석 절차 및 허용 기준의 선택

3175

3176 분석 절차 및 수용 기준의 선택은 기본 지침에 자세히 설명되어 있다(제3.4절 - 규격
3177 참조). 높은 분석 변동성으로 인한 안정성 주요 품질 특성(CQA)의 불확실성은 직교시
3178 험을 수행함으로써 완화될 수 있다. 특정에 대해 직교시험이 시간에 따른 안정성 경향
3179 에 대해 더 큰 신뢰를 제공할 수 있다. 효력은 첨단바이오횰약품의 안정성을 결정하는
3180 중요한 품질 속성이다. 그러나 일부 첨단바이오횰약품의 효능을 평가하는 것은 제품의

작용 기전이 완전히 알려지지 않았거나, 품목 기능을 정확하게 예측할 수 있는 적절한 분석 절차가 없거나, 환자 맞춤형 품목에서 고유한 변동성이 존재하거나, 첨단바이오의약품의 복잡한 작용 방식으로 인해 도전적이고 복잡할 수 있다. 따라서 저장 중 효능의 변화를 결정하는 것은 의도된 생물학적 효과에 대한 적절한 보장을 통해 수행되어야 한다. 선택된 효능 시험이 저효능 또는 분해된 제품을 감지할 수 있는 능력은 정당화되어야 하며, 분해 프로파일 및 그것이 효능에 미치는 영향에 대한 평가가 제공되어야 한다. 하나의 시험만으로 모든 다양한 제품 기능을 완전히 평가할 수 없는 경우, 여러 가지 시험을 사용하여 효능을 평가할 수 있다. 세포 기반 제품의 경우, 이는 세포 생존율 시험, 세포 표면 마커에 대한 면역화학 및 면역측정법, 기능(효능)을 평가하는 시험 등을 통해 평가할 수 있다. 유전자 치료 제품의 경우, 이는 전이, 감염력, 유전자 발현 및/또는 발현된 품목의 활성 등을 통해 평가할 수 있다.

첨단바이오의약품의 순도는 사용기간 및 보관조건이 입증된 허용 가능한 범위를 초과하는 불순물 수준의 증가를 초래하지 않도록 평가되어야 한다. 첨단바이오의약품의 불순물은 제조 공정에서 발생하거나 제품과 관련된 불순물로 나뉘며, 후자는 예를 들어 다음과 같은 불순물을 포함할 수 있다: 죽은 세포, 빈 바이러스 입자 또는 분해된 제품. 제조 공정에서 발생한 불순물은 제조 과정 중에 관리되지만, 보관조건과 사용기간은 품목 관련 불순물의 증가를 초래할 수 있다. 이로 인해, 첨단바이오의약품에서 품목 관련 불순물의 수준을 정량적으로 측정해야 하며, 허용 가능한 안정성 한계를 정당화해야 한다. 품목 불순물과 관련된 안정성 항목은 다양한 제조 및 저장 단계(예: 동결-해동 단계)에 대한 위해 평가를 바탕으로 해야 한다. 위해에 따라, 분해된/품목에서 유래한 물질의 대표적인 특성을 측정하는 것만으로도 안정성을 평가할 수 있으며, 이는 다른 제품의 중요 품질 속성과 함께 수행될 때 충분할 수 있다.

ATMP의 안정성을 평가할 때 일반적인 고려사항 외에도, 안정성 평가의 일환으로 평가해야 할 제품별 안정성 고려사항에 대한 예시는 다음과 같다(안정성을 평가하기 위해 추가적인 제품별 파라미터가 필요할 수 있음):

- 냉동보관되는 생세포 기반 제품의 경우, 세포가 해동된 후 세포 생존율을 측정하는 것이 안정성 연구의 일환으로 중요하다. 세포 생존율과 세포 농도의 변화가 이후 처리(중간 제품의 경우) 또는 투여(최종 제품의 경우)에 미치는 영향을 고려해야 한다.

- 바이러스 기반 제품의 경우, 총 입자 수, 유전체 복제 수, 감염성 입자 수 및 바이러스 유전체 농도 등의 주요 품질 특성을 안정성 연구에 포함해야 한다.

- 세포를 외부에서 추가적으로 수정하기 위해 사용되는 바이러스 치료 벡터의 경우, 벡터의 무결성, 효능 및 강도는 정상적으로 안정성 연구에 포함되어야 하는 안정성 지표 주요 품질 특성이다.

- 박테리아 기반 제품의 경우, 생존율, 박테리아 수, 플라스미드 복제 수(해당되는 경

우)를 고려해야 한다.

- DNA 또는 RNA 기반 제품의 경우, 안정성 결정에는 다른 순도 평가 외에도 구조적 무결성 및 양의 평가가 포함될 수 있다.

- 조직 공학 제품의 경우, 물리화학적 및 기능적 중요 품질 속성을 안정성 연구의 일환으로 평가해야 한다. 제품의 구조적 안정성은 크기 및 형태 측정, 구조적 무결성 평가 등의 테스트를 통해 평가될 수 있다. 운반체 또는 지원 물질로 제조된 제품의 경우, 약물 물질과 결합하여 형성된 복합체의 안정성도 연구해야 한다.

허용 기준은 비임상 및 임상 연구에 사용된 물질 데이터를 고려하여 정당화되어야 한다. 적절하게 특성화할 수 없는 물질이나 안정성 지표 주요 품질 특성의 정확한 분석을 일상적인 분석 절차를 통해 결정할 수 없는 제품의 경우, 신청자는 대체 시험 절차를 제안하고 정당화해야 한다. 배치 출시를 위해 시험된 속성은 일부 첨단바이오의약품에 대해 안정성 결정에 완전히 적합하지 않을 수 있다(예: 표면 표지자인 CD80, CD86, CD83, MHC II를 기반으로 한 성숙 및 미성숙 수지상 세포 정의; 외부 수정된 세포 제품의 경우 전환된 제품의 비율; 바이러스의 표현형 및 바이러스의 유전적 정체성). 허용 가능한 불순물에 대한 허용 기준은 비임상 및 임상 연구에 사용된 원료 및 완제의약품 배치의 분석 프로파일에서 유도되어야 하며, 안전성이나 효능에 부정적인 영향을 미치지 않은 배치를 사용하여 불순물의 수용 한계를 설정해야 한다. 정당화된 경우, 사용기간 사양은 출시 사양과 다를 수 있다.

A1-3.2 시험 조건의 선택

시험 조건 선택에 관한 권장 사항은 핵심 지침에 설명되어 있다(3장 - 공식 안정성시험 계획 설계에서 7장 - 보관조건까지 참조). 첨단바이오의약품의 안정성 연구는 실시간 저장 조건과 사용기간 조건을 포함해야 한다. 일반적으로 가속시험이나 가혹시험은 유효 기간을 직접적으로 지원하는 정보를 제공하지 않을 수 있지만, 첨단바이오의약품에는 가속 조건과 가혹시험 조건 시험이 권장된다. 가속시험은 안정성 프로파일에 대한 정보를 얻는 데 사용할 수 있다. 이러한 조건에서의 시험은 허용 가능한 온도 편차의 범위를 결정하는 데 도움이 되며, 더 가혹한 가혹시험 조건은 제품의 분해 프로파일에 대한 정보를 제공할 수 있습니다. 가속 또는 강제 분해 조건 시험은 분석법의 안정성 표시 특성과 그에 따른 민감도의 수준을 입증하는 데 유용할 수 있습니다. 핵심 지침의 7장 - 보관 조건에 정의된 가속 조건은 첨단바이오의약품에는 직접적으로 적용되지 않을 수 있으며, 가속조건과 가혹조건은 첨단바이오의약품의 취급 및 저장과 관련된 위험 평가 및 최악의 조건을 기반으로 신중하게 선택해야 합니다.

A1-3.3 배치 선정

3253

3254 배치 선택에 관한 권장 사항은 핵심 지침에 설명되어 있다. 일반적으로 ATMP의 제안
 3255 된 유효 기간을 지원하기 위해 3개의 주요 배치에서의 안정성 데이터가 권장되지만,
 3256 위험 평가를 기반으로 대체 배치 수를 정당화할 수 있다. ATMP의 예측된 유효 기간
 3257 의 정확한 결정에 대한 위험은 분석법의 제한과 변동성, 그리고 원료의 품질을 포함한
 3258 여러 요인에 따라 달라진다. ATMP의 유효 기간은 일반적으로 제안된 유효 기간 동안
 3259 의 장기 안정성 데이터를 기반으로 정당화되어야 한다. 일부 경우, 유사한 제품에 대
 3260 한 이전 지식을 바탕으로 한 안정성 프로파일(2부 - 안정성 모델링 참조)은 추가적인
 3261 안정성 데이터를 제공할 수 있다. 핵심 지침 4.1절 - 주요 안정성 배치 선택에 관한 고
 3262 려 사항에서 설명된 바와 같이, ATMP의 주요 안정성 배치의 제조 규모는 생산 배치
 3263 의 규모와 다를 수 있다. 다만, 규모 변경이 안정성에 대한 중요한 위험을 나타내지
 3264 않는 경우에 한한다. 주요 안정성 배치는 생산 규모가 아닌 임상 배치일 수 있으며,
 3265 생산 배치와의 적절한 비교 가능성이 입증된 경우에 한한다. 주요 배치가 생산 규모
 3266 배치가 아닌 경우, 유효 기간 후 안정성을 확인하기 위한 승인 후 약속이 필요할 수
 3267 있다.

3268

3269 환자 맞춤형 세포 기반 ATMP의 안정성은 환자 유래 재료에서 얻어야 한다. 그러나
 3270 이것은 제한된 가용성(예: 자가 CAR-T 세포)으로 인해 항상 가능하지 않으며, 정당화
 3271 된 경우 건강한 기증자로부터 유래한 재료의 안정성 데이터와 환자 유래 재료의 안정
 3272 성 데이터가 허용될 수 있다. 환자 유래 재료가 안정성 프로토콜에 따른 권장 안정성
 3273 연구를 수행하기에 제한된 양만 이용 가능한 경우, ATMP에는 브래के팅(bracketing)
 3274 원칙(1부 - 축소된 안정성 프로토콜 디자인 참조)을 적용할 수 있다. 안정성을 결정하
 3275 기 위해 평가되는 안정성 지시 CQAs는 의약품에 따라 다르며, 이를 정당화해야 한다.
 3276 ATMP 제조에 사용되는 동결 보존 세포의 안정성은 제출 시 장기 데이터 외에 초기
 3277 유효 기간을 설정하기 위해 이전 지식을 바탕으로 모델링 원칙(예: 세포 유형, 제형,
 3278 용기, 세포 밀도)을 적용할 수 있다.

3279

3280 ATMP는 별도의 대량 의약품 원료 배치가 없이 표준 제조 공정 흐름에서 차이가 있
 3281 을 수 있으며, 이 경우 의약품 원료 저장 단계 없이 하나의 중단 없는 흐름으로 제조
 3282 된다. 이러한 상황에서는 의약품 원료의 저장 기간을 평가할 필요가 없다. 이러한 유
 3283 형의 제조 예시에는 지속적으로 배양, 정제, 제형화되고 최종 준비된 약제로 저장되거나
 3284 신선하게 투여되는 여러 세포 기반 제품이 포함된다.

3285 별도의 의약품 원료 단계가 있는 ATMP의 경우, 의약품 원료 제조 날짜와 의약품 제
 3286 조 날짜가 두 개의 별도 날짜일 수 있으며, 의약품 원료가 최종 의약품으로 처리되기
 3287 전에 저장된 기간이 의약품의 저장 기간에 영향을 미칠 수 있다. 이 경우, 의약품 원
 3288 료와 의약품의 누적 저장 기간도 안정성 평가에 포함해야 하는지 여부를 결정하기 위

해 위험 평가를 수행해야 한다.

제조 공정에 짧은 보류 시간이 포함된 경우, 보류 시간 안정성 연구의 필요성과 범위를 결정하기 위한 위험 평가를 수행하고 이를 정당화해야 한다. 일부 ATMP 제조 공정에는 세포의 추가 처리 전 짧은 기간 동안 동결하는 단계가 포함될 수 있다. 이러한 경우, 동결된 중간체의 안정성은 해동 후 평가되어야 한다.

A3-4 표준품 및 안정성

프로토콜은 ATMP의 안정성이 시작 재료와 바이러스 벡터의 품질에 의해 영향을 받을 수 있음을 고려해야 하며, 안정성 평가는 세포 치료 제품의 시작 재료(예: 동종 세포, 자가 세포), 제조 공정의 운반, 저장 단계 및 단기 또는 장기 저장 조건(예: 단기 세포 저장 대 장기 동결 보관)의 영향을 고려해야 한다. 세포 시작 재료(예: 기증자 세포)의 안정성은 저장 및 운송 중에 평가되어야 한다. 일반적으로 세포 기반 ATMP의 시작 재료 안정성 평가는 이 지침에 상세히 설명된 대로 진행되어야 하며, 안정성을 결정하는 데 있어 위험 기반 접근 방식을 따라야 한다. 유전자 치료 벡터 제조에 사용되는 시작 재료(예: 플라스미드, 벡터 제조에 사용되는 바이러스 벡크)의 안정성도 관리되어야 한다.

세포를 변형하기 위해 ex vivo로 사용되는 바이러스 벡터(예: 레트로바이러스, 렌티바이러스)는 일반적으로 대량으로 제조되어 정제된 후 원하는 농도로 조정되어 사용 전까지 동결 저장된다. 저장된 바이러스 벡터는 벡터의 무결성, 강도(예: 감염력, 전이력, 유전체력, 바이러스 입자 수), 제품 관련 불순물 프로파일, 빈 입자와 전체 입자의 비율(해당되는 경우), 활성(예: 유전자 발현), 무균성(또는 용기 마개 완전성 시험)과 같은 안정성 관련 주요 품질 특성을 평가해야 한다. 바이러스 벡터가 다양한 농도로 저장되는 경우, 각 농도의 바이러스 벡터의 안정성은 개별적으로 평가되어야 하며, 브래케팅이 정당화되는 경우에는 예외가 될 수 있다(참고: 부록 1 - 안정성시험계획 축소 설계).

A3-4.1 세포은행 및 바이러스 은행

정해진 저장 조건에서 세포은행의 안정성은 세포가 보존 과정을 거친 후 생존하며, ICH Q5D에서 제시된 권장 사항에 따라 주요 품질 특성을 유지하는지 확인하기 위해 생성되어야 한다. 세포은행 모니터링을 위한 안정성시험계획은 제출 시 제공되어야 한다. 안정성을 결정하기 위해 평가되는 안정성 지표 주요 품질 특성은 정당화되어야 한다.

직접 투여를 위한 바이러스 완제의약품의 생산에 사용되거나 세포의 in vitro 변형에 사용되는 바이러스 벡터의 생산 위한 바이러스 은행의 안정성도 평가되어야 한다.

바이러스 은행의 품질은 잘 확립되어야 하며, 일반적으로 그 안정성 지표 주요 품질 특성의 평가를 포함한다. 바이러스 بانک의 안정성 기간을 설정할 때, 일부 경우에는 저장된 물질에서 제조된 약물 원료의 품질 속성을 평가하여 바이러스 안정성을 입증할 수 있다. 확립된 마스터 바이러스 بانک(일부 지역에서는 바이러스주라고도 함)와 제조용 바이러스 은행의 안정성은 안정성시험계획에 따라 주기적으로 평가되어야 한다. 안정성시험계획은 시험 파라미터와 안정성 허용 기준을 설명하고 정당화해야 하며, 이는 바이러스 은행의 의도된 사용에 따라야 한다. 바이러스 은행의 사용목적에 따라(예: 바이러스 약물 제품을 제조할 때) 역가도 안정성 지표 주요품질특성이 될 수 있으며, 바이러스 은행의 안정성 평가에 포함되어야 한다. 또한 바이러스 은행의 사용 목적에 따라(예: 바이러스 약물 제품을 제조할 때) 감염력도 안정성 지표 주요품질특성이 될 수 있으며, 바이러스 은행의 안정성 평가의 일부로 포함되어야 한다.

A3 - 5 사용기간 설정

침단바이오횰의약품의 사용기간은 온도 및 저장 매체의 변화에 따라 그 특성이 상당히 달라질 수 있으므로, 가속시험만으로는 정확히 예측되지 않을 수 있다. 분해 양상의 차이로 인해 가속시험에서 얻은 정보가 제한적인 경우, 품목의 안정성을 뒷받침하기 위한 안정성시험은 실시간으로, 의도된 저장 조건에서 수행해야 한다. 침단바이오횰의약품에 대해 생산배치에서 얻은 충분한 실시간 안정성 자료가 없는 경우, 초기 안정성 기간 설정을 정당화하기 위한 보충 자료로 개발 배치에서의 안정성 자료와 유사 품목에 대한 선행 지식을 활용할 수 있으며, 이에 따라 동시 시험 전략을 안정성시험에 포함시켜야 한다. 침단바이오횰의약품의 사용기간 설정을 위해 선행 지식을 활용하는 경우, 필요에 따라 규제 당국과 협의해야 한다.

제출 시점에는 최소 6개월 이상의 안정성 자료를 포함해야 한다. 추가 안정성 자료가 확보되면 초기 6개월을 초과하는 사용기간 연장이 가능하다. 사용기간이 6개월 미만인 완제의약품의 경우, 최초 규제 제출 시에는 의도된 사용기간 전체를 포괄하는 최소한의 안정성 자료를 제출해야 한다.

원료의약품 단계와 완제의약품 단계 모두에서 사용기간이 있는 침단바이오횰의약품은, 본 지침의 3장 - 안정성시험 계획 설계에 상세히 기술된 안정성시험 계획에 따라 안정성이 평가되어야 한다. 세포 치료제나 바이러스 벡터의 제조에 사용되는 중간체를 저장하는 경우에도, 사전에 설정된 안정성시험계획에 따라 안정성을 평가하고, 실시간 안정성 자료에 근거하여 사용기간을 설정해야 한다.

3361
3362
3363