

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

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험

**(Stability Testing of
New Drug Substances and Products)**

Q1A (R2)

Current *Step 4*
dated 6 February 2003

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

**Q1A(R2)
Document History**

| First Codification | History | Date | New Codification |
|--------------------|---|-------------------|------------------|
| | | | November 2005 |
| Q1 | Approval by the Steering Committee under <i>Step 2</i> and release for public consultation. | 16 September 1992 | Q1 |
| Q1A | Approval by the Steering Committee under <i>Step 4</i> and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies. Q1 was renamed Q1A. | 27 October 1993 | Q1A |
| Q1A(R) | Approval by the Steering Committee of the first revision under <i>Step 2</i> and release for public consultation. | 7 October 1999 | Q1A(R1) |
| Q1A(R) | Approval by the Steering Committee of the first revision under <i>Step 4</i> and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies. | 8 November 2000 | Q1A(R1) |

Current Step 4 version

| | | | |
|---------|---|-----------------|---------|
| Q1A(R2) | Approval by the Steering Committee of the second revision directly under <i>Step 4</i> without further public consultation, to include consequences of the adoption of Q1F (Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV), and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies. | 6 February 2003 | Q1A(R2) |
|---------|---|-----------------|---------|

**COVER NOTE FOR REVISION OF Q1A(R)
STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS**

The purpose of this note is to outline the changes made in Q1A(R) that result from adoption of ICH Q1F "Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV". These changes are:

ICH Q1F "기후 지역 III 및 IV의 등록 신청 문서 중 안정성 데이터 패키지" 채택에 따른 Q1A(R)의 변경 사항을 정리하면 다음과 같다.

1. The intermediate storage condition has been changed from $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ to $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ in the following sections:

다음 섹션에서 중간 보관 조건을 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 에서 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 로 변경했다.

- 2.1.7.1 Drug Substance - Storage Conditions - General Case
- 2.2.7.1 Drug Product - Storage Conditions - General Case
- 2.2.7.3 Drug products packaged in semi-permeable containers
- 3 Glossary - "Intermediate testing"

2. $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ can be a suitable alternative long-term storage condition to $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\%$ in the following sections:

다음 섹션에서 장기 보관 조건을 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\%$ 대신 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 로 할 수도 있다.

- 2.1.7.1 Drug Substance - Storage Conditions - General Case
- 2.2.7.1 Drug Product - Storage Conditions - General Case

3. $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/35\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ has been added as a suitable alternative long-term storage condition to $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/40\% \text{RH} \pm 5\%$ and the corresponding example for the ratio of water-loss rates has been included in the following section:

다음 섹션에서 장기 보관 조건으로 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/40\% \text{RH} \pm 5\%$ 이외에도 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/35\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 를 추가했으며 수분 손실율의 예를 포함시켰다.

- 2.2.7.3 Drug products packaged in semi-permeable containers

Mid-stream switch of the intermediate storage condition from $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ to $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ can be appropriate provided that the respective storage conditions and the date of the switch are clearly documented and stated in the registration application.

중간 보관 조건을 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 에서 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 로 중도에 전환할 수 있지만, 각 보관 조건과 전환 일자를 명확하게 기록하고 등록 신청 문서에 기재해야 한다.

It is recommended that registration applications contain data from complete studies at the intermediate storage condition $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$, if applicable, by three years after the date of publication of this revised guideline in the respective ICH tripartite region.

각 ICH 지역에서 이 개정 가이드라인이 공표된 날로부터 3년 이내에, 해당되는 경우에는 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 의 중간 보관 조건에서 실시한 안정성 시험 데이터를 등록 신청 문서에 포함시킬 것을 권고한다.

STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS
ICH Harmonised Tripartite Guideline

First Recommended for Adoption at *Step 4* of the ICH Process on 27 October 1993.
Revised under *Step 2* of the ICH Process on 7 October 1999 and Recommended for
Adoption at *Step 4* of the ICH Process on 8 November 2000.

This guideline has been Revised a second time and has reached *Step 4* of the ICH
Process at the ICH Steering Committee meeting on 6 February 2003. It is
recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH.

목차

1. 서론(INTRODUCTION)
 - 1.1. 목표(Objectives of the Guideline)
 - 1.2. 적용 범위(Scope of the Guideline)
 - 1.3. 일반 원칙(General Principles)
2. 가이드라인(GUIDELINES)
 - 2.1. 원료의약품(Drug Substance)
 - 2.1.1. 공통(General)
 - 2.1.2. 가혹 시험(Stress Testing)
 - 2.1.3. 배치 선정(Selection of Batches)
 - 2.1.4. 용기 마개 시스템(Container Closure System)
 - 2.1.5. 규격(Specification)
 - 2.1.6. 시험 주기(Testing Frequency)
 - 2.1.7. 보관 조건(Storage Conditions)
 - 2.1.8. 안정성 이행 약속(Stability Commitment)
 - 2.1.9. 평가(Evaluation)
 - 2.1.10. 표시 사항(Statements/Labeling)
 - 2.2. 완제의약품(Drug Product)
 - 2.2.1. 공통(General)
 - 2.2.2. 광안정성 시험(Photostability Testing)
 - 2.2.3. 배치 선정(Selection of Batches)
 - 2.2.4. 용기 마개 시스템(Container Closure System)
 - 2.2.5. 규격(Specification)
 - 2.2.6. 시험 주기(Testing Frequency)

- 2.2.7. 보관 조건(Storage Conditions)
- 2.2.8. 안정성 이행 약속(Stability Commitment)
- 2.2.9. 평가(Evaluation)
- 2.2.10. 표시 사항(Statements/Labeling)

3. 용어 정의(GLOSSARY)

4. 참고 문헌(REFERENCES)

gmpeye

STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS

1. 서론(INTRODUCTION)

1.1. 목적(Objectives of the Guideline)

The following guideline is a revised version of the ICH Q1A guideline and defines the stability data package for a new drug substance or drug product that is sufficient for a registration application within the three regions of the EC, Japan, and the United States. It does not seek necessarily to cover the testing for registration in or export to other areas of the world.

이 가이드라인은 ICH Q1A 가이드라인의 개정판이며, EC, 일본, 미국 등 3개 지역의 등록 신청에 필요한 새로운 원료의약품 또는 완제의약품의 안정성 데이터 기준을 규정한다. 기타 국가의 등록이나 수출에 필요한 안정성 시험까지 대상으로 할 의도는 없다.

The guideline seeks to exemplify the core stability data package for new drug substances and products, but leaves sufficient flexibility to encompass the variety of different practical situations that may be encountered due to specific scientific considerations and characteristics of the materials being evaluated. Alternative approaches can be used when there are scientifically justifiable reasons.

새로운 원료의약품과 완제의약품의 핵심 안정성 데이터 패키지의 예를 설명한다. 하지만 평가 대상 물품의 특성과 과학적인 특정 사유로 인해 발생할 가능성이 있는 다양한 실무적 상황을 감안하여 충분히 유연하게 작성했다. 과학적 타당성이 있는 경우에는 다른 방법을 채택할 수도 있다.

1.2. 적용 범위(Scope of the Guideline)

The guideline addresses the information to be submitted in registration applications for new molecular entities and associated drug products. This guideline does not currently seek to cover the information to be submitted for abbreviated or abridged applications, variations, clinical trial applications, etc.

이 가이드라인은 NME(new molecular entity)와 관련 의약품의 등록 신청 시에 제출해야 하는 정보에 관한 것이다. 약식 또는 단축 허가 신청, 변경 신청, 임상 시험 신청 등을 위해 제출하는 정보는 대상이 아니다.

Specific details of the sampling and testing for particular dosage forms in their proposed container closures are not covered in this guideline.

예정 용기/마개 시스템에 포장한 특정 제형 제품의 검체 채취와 시험에 관한 구체적인 사항은 이 가이드라인의 대상이 아니다.

Further guidance on new dosage forms and on biotechnological/biological products can be found in ICH guidelines Q1C and Q5C, respectively.

새로운 제형과 생물 공학/생물학적 제품에 관한 자세한 사항은 각기 ICH 가이드라인 Q1C와 Q5C를 참고한다.

1.3. 일반 원칙(General Principles)

The purpose of stability testing is to provide evidence on how the quality of a drug substance or drug product varies with time under the influence of a variety of environmental factors such as temperature, humidity, and light, and to establish a re-test period for the drug substance or a shelf life for the drug product and recommended storage conditions.

안정성 시험의 목적은 온도, 습도, 빛 등 각종 환경 요소의 영향 아래에서 시간 경과에 따른 원료의약품 또는 완제의약품의 품질 변화에 대한 증거를 확보하고, 그에 따라 원료의약품의 재시험 기간 또는 완제의약품의 유효 기간과 권장 보관 조건을 설정하는 것이다.

The choice of test conditions defined in this guideline is based on an analysis of the effects of climatic conditions in the three regions of the EC, Japan and the United States. The mean kinetic temperature in any part of the world can be derived from climatic data, and the world can be divided into four climatic zones, I-IV. This guideline addresses climatic zones I and II. The principle has been established that stability information generated in any one of the three regions of the EC, Japan and the United States would be mutually acceptable to the other two regions, provided the information is consistent with this guideline and the labeling is in accord with national/regional requirements.

이 가이드라인에 규정된 시험 조건은 EC, 일본, 미국 등 3개 지역의 기후 조건 분석 결과에 근거한 것이다. 다른 지역의 MKT는 기후 데이터를 토대로 구하며, 모두 4개 기후 지역(I~IV)으로 구분할 수 있다. 이 가이드라인은 기후 지역 I과 II를 대상으로 한다. EC, 일본, 미국 등 3개 지역 가운데 한 곳에서 생산한 안정성 정보는 다른 두 개 지역에서도

인정할 수 있다는 원칙이 확립되었다. 다만 그 정보는 이 가이드라인에 따른 것이고 표시 정보도 국가/지역 기준에 부합해야 한다.

2. 가이드라인(GUIDELINES)

2.1. 원료의약품(Drug Substance)

2.1.1. 공통(General)

Information on the stability of the drug substance is an integral part of the systematic approach to stability evaluation.

원료의약품의 안정성에 관한 정보는 체계적인 안정성 평가에서 필수적인 부분이다.

2.1.2. 가혹 시험(Stress Testing)

Stress testing of the drug substance can help identify the likely degradation products, which can in turn help establish the degradation pathways and the intrinsic stability of the molecule and validate the stability indicating power of the analytical procedures used. The nature of the stress testing will depend on the individual drug substance and the type of drug product involved.

원료의약품의 가혹 시험은 분해 산물을 파악하는데 도움이 되며, 이 결과는 다시 원료의약품 분자의 분해 경로와 본질적인 안정성을 조사하고 분석 방법의 안정성 지시성을 밸리데이션하는데 도움이 된다. 관련 완제의약품의 유형과 각 원료의약품을 고려하여 가혹 시험 방법을 결정한다.

Stress testing is likely to be carried out on a single batch of the drug substance. It should include the effect of temperatures (in 10°C increments (e.g., 50°C, 60°C, etc.) above that for accelerated testing), humidity (e.g., 75% RH or greater) where appropriate, oxidation, and photolysis on the drug substance. The testing should also evaluate the susceptibility of the drug substance to hydrolysis across a wide range of pH values when in solution or suspension. Photostability testing should be an integral part of stress testing. The standard conditions for photostability testing are described in ICH Q1B.

원료의약품 한 배치를 상대로 가혹 시험을 실시할 수 있다. 온도(가속 시험 온도를 기준으로 10°C 단위로 증가(예, 50°C, 60°C 등)), 습도(예, 75%RH 이상), 산화, 광분해가

원료의약품에 미치는 영향을 조사한다. 또한 용액 또는 현탁액 상태에서 각종 pH 값을 대상으로 원료의약품의 가수 분해 민감성을 평가한다. 광안정성 시험도 가속 시험의 중요한 부분이다. 광안정성 시험 조건은 ICH Q1B를 참고한다.

Examining degradation products under stress conditions is useful in establishing degradation pathways and developing and validating suitable analytical procedures. However, it may not be necessary to examine specifically for certain degradation products if it has been demonstrated that they are not formed under accelerated or long term storage conditions.

가속 조건에서 분해 산물 조사는 분해 경로를 파악하고 적합한 분석 방법을 개발해 밸리데이션하는데 유용하다. 하지만 특정 분해 산물이 가속 또는 장기 보관 조건에서 형성되지 않는 것으로 증명되면, 그와 같은 분해 산물을 조사할 필요는 없을 것이다.

Results from these studies will form an integral part of the information provided to regulatory authorities.

시험 결과는 규제 기관에 제출하는 정보의 중요한 부분을 구성한다.

2.1.3. 배치 선정(Selection of Batches)

Data from formal stability studies should be provided on at least three primary batches of the drug substance. The batches should be manufactured to a minimum of pilot scale by the same synthetic route as, and using a method of manufacture and procedure that simulates the final process to be used for, production batches. The overall quality of the batches of drug substance placed on formal stability studies should be representative of the quality of the material to be made on a production scale.

최소 3개 원료의약품 기본 배치를 대상으로 실시한 공식 안정성 시험 데이터를 제공한다. 안정성 시험 배치는 실제 생산 배치 제조 공정을 시뮬레이션한 제조 방법과 절차를 적용하고 동일한 합성 경로에 따라 최소한 파일럿 규모로 제조한다. 공식 안정성 시험 대상 원료의약품 배치의 전반적인 품질은 실제 생산 규모로 제조되는 물품의 품질을 대표할 수 있어야 한다.

Other supporting data can be provided.

기타 근거 데이터를 제공할 수 있다.

2.1.4. 용기 마감 시스템(Container Closure System)

The stability studies should be conducted on the drug substance packaged in a container closure system that is the same as or simulates the packaging proposed for storage and distribution.

보관과 유통에 사용할 예정 포장 시스템과 동일하거나 예정 포장 시스템을 시뮬레이션한 용기 마감 시스템에 원료의약품의 포장하여 안정성 시험을 실시한다.

2.1.5. 규격(Specification)

Specification, which is a list of tests, reference to analytical procedures, and proposed acceptance criteria, is addressed in ICH Q6A and Q6B. In addition, specification for degradation products in a drug substance is discussed in Q3A.

시험 항목, 분석 방법 정보, 예정 허용 기준으로 구성된 목록인 규격에 대해서는 ICH Q6A와 Q6B를 참고한다. 또한 원료의약품의 분해 산물에 대한 규격은 Q3A를 참고한다.

Stability studies should include testing of those attributes of the drug substance that are susceptible to change during storage and are likely to influence quality, safety, and/or efficacy. The testing should cover, as appropriate, the physical, chemical, biological, and microbiological attributes. Validated stability-indicating analytical procedures should be applied. Whether and to what extent replication should be performed will depend on the results from validation studies.

보관 중에 변할 수 있고 품질, 안전성 및/또는 유효성에 영향을 줄 가능성이 있는 원료의약품의 특성을 안정성 시험 시에 평가한다. 물리적, 화학적, 생물학적, 미생물학적 특성을 시험한다. 밸리데이션된 안정성 지시성 분석 방법을 사용한다. 밸리데이션 결과에 따라 반복 실시 여부와 정도를 결정한다.

2.1.6. 시험 주기(Testing Frequency)

For long term studies, frequency of testing should be sufficient to establish the stability profile of the drug substance. For drug substances with a proposed re-test period of at least 12 months, the frequency of testing at the long term storage condition should normally be every 3 months over the first year, every 6 months over the second year, and annually thereafter through the proposed retest period.

장기 안정성 시험인 경우에 시험 주기는 원료의약품의 안정성 프로파일을 확립하는데

충분해야 한다. 예정 재시험 기간이 최소 12개월인 원료의약품인 경우, 장기 보관 조건 시험 주기를 일반적으로 첫 해에 3개월로 하고, 두 번째 해에는 6개월로 하며, 그 이후부터는 예정 재시험 기간 전체에 걸쳐 연 1회로 한다.

At the accelerated storage condition, a minimum of three time points, including the initial and final time points (e.g., 0, 3, and 6 months), from a 6-month study is recommended. Where an expectation (based on development experience) exists that results from accelerated studies are likely to approach significant change criteria, increased testing should be conducted either by adding samples at the final time point or by including a fourth time point in the study design.

가속 보관 조건인 경우에는 6개월 시험 기간 동안 최소한 3회(초기와 말기 포함)(예, 0, 3, 6개월) 시험할 것을 권장한다. (개발 경험에 근거하여) 가속 시험 결과가 "중대한 변화"에 대한 기준에 근접할 것으로 예상되는 경우, 마지막 시점에 검체를 추가하거나 4번째 시험 시점을 포함시키는 방식으로 시험을 확대하여 실시한다.

When testing at the intermediate storage condition is called for as a result of significant change at the accelerated storage condition, a minimum of four time points, including the initial and final time points (e.g., 0, 6, 9, 12 months), from a 12-month study is recommended.

가속 보관 조건에서 중대한 변화가 발생하여 중간 보관 조건 시험이 필요한 경우, 12개월 시험 기간을 설정하고 최소 4회(초기와 말기 포함)(예, 0, 6, 9, 12개월) 시험할 것을 권장한다.

2.1.7. 보관 조건(Storage Conditions)

In general, a drug substance should be evaluated under storage conditions (with appropriate tolerances) that test its thermal stability and, if applicable, its sensitivity to moisture. The storage conditions and the lengths of studies chosen should be sufficient to cover storage, shipment, and subsequent use.

일반적으로 열 안정성과 해당되는 경우에는 습기 민감성을 시험할 수 있는 보관 조건(적절한 허용 범위 포함)에서 원료의약품을 평가한다. 보관 조건과 시험 기간은 보관, 운송, 사용 상황을 감안하여 충분하게 설정한다.

The long term testing should cover a minimum of 12 months' duration on at least three primary batches at the time of submission and should be continued for a

period of time sufficient to cover the proposed re-test period. Additional data accumulated during the assessment period of the registration application should be submitted to the authorities if requested. Data from the accelerated storage condition and, if appropriate, from the intermediate storage condition can be used to evaluate the effect of short term excursions outside the label storage conditions (such as might occur during shipping).

장기 안정성 시험은 제출 시점에 최소 3개 기본 배치를 상대로 최소 12개월간 실시한 상태여야 하며, 이후에도 예정 재시험 기간을 포함해 충분한 기간 동안 계속 진행해야 한다. 요청이 있는 경우에는 등록 신청 문서의 평가 기간 동안 축적된 추가 데이터를 규제 기관에 제출한다. 가속 보관 조건에서 확보한 시험 데이터와 적절한 경우에는 중간 보관 조건에서 확보한 시험 데이터를 활용하여 (운송 도중 발생할 수 있는 것과 같이) 표시 보관 조건을 단기적으로 벗어나는 일탈 상황의 영향을 평가할 수 있다.

Long term, accelerated, and, where appropriate, intermediate storage conditions for drug substances are detailed in the sections below. The general case applies if the drug substance is not specifically covered by a subsequent section. Alternative storage conditions can be used if justified.

원료의약품 안정성 시험을 위한 장기, 가속, 그리고 적절한 경우에는 중간 보관 조건을 아래에서 자세히 설명한다. 아래 항목에서 별도로 다루지 않은 원료의약품에 대해서는 일반 기준이 적용된다. 타당성이 있는 경우에는 다른 보관 조건을 채택할 수도 있다.

2.1.7.1. 일반 기준(General case)

| 시험(Study) | 보관 조건(Storage Condition) | 최소 제출 자료(Minimum time period covered by data at submission) |
|--------------------|---|---|
| 장기(long term)* | 25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH 또는 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH | 12개월 |
| 중간(intermediate)** | 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH | 6개월 |
| 가속(accelerated) | 40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH | 6개월 |

* It is up to the applicant to decide whether long term stability studies are performed at 25 ± 2°C/60% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH.

장기 안정성 시험 조건($25 \pm 2^\circ\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ 또는 $30^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$)을 신청업체가 결정한다.

** If $30^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ is the long-term condition, there is no intermediate condition.

$30^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ 를 장기 안정성 시험 조건으로 한다면, 중간 조건은 해당되지 않는다.

If long-term studies are conducted at $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ and "significant change" occurs at any time during 6 months' testing at the accelerated storage condition, additional testing at the intermediate storage condition should be conducted and evaluated against significant change criteria. Testing at the intermediate storage condition should include all tests, unless otherwise justified. The initial application should include a minimum of 6 months' data from a 12-month study at the intermediate storage condition.

장기 안정성 시험을 $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ 조건에서 실시하며 가속 조건 6개월 시험 기간에 "중대한 변화"가 발생하면, 중간 조건에서 추가 시험을 실시하고 중대한 변화 기준에 대비하여 평가한다. 별도로 타당성이 입증되지 않으면, 중간 보관 조건 안정성 시험 시에 모든 항목을 시험한다. 첫 신청 문서 제출 시에 중간 보관 조건 12개월 시험 가운데 최소 6개월 시험 데이터를 포함시켜야 한다.

"Significant change" for a drug substance is defined as failure to meet its specification.

원료의약품의 "중대한 변화"라 함은 원료의약품 규격에 부합하지 않는 것으로 정의된다.

2.1.7.2. 냉장 보관 원료의약품(Drug substances intended for storage in a refrigerator)

| 시험(Study) | 보관 조건(Storage Condition) | 최소 제출 자료(Minimum time period covered by data at submission) |
|-----------------|---|---|
| 장기(long term) | $5^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ | 12개월 |
| 가속(accelerated) | $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ | 6개월 |

Data from refrigerated storage should be assessed according to the evaluation section of this guideline, except where explicitly noted below.

아래에서 명확히 기술한 경우를 제외하고 이 가이드라인의 평가 섹션에 기술한 바에 따라 냉장 보관 데이터를 평가한다.

If significant change occurs between 3 and 6 months' testing at the accelerated storage condition, the proposed re-test period should be based on the real time data available at the long term storage condition.

가속 보관 조건에서 3개월 시점과 6개월 시점 사이에 중대한 변화가 발생하면, 장기 보관 조건의 실시간 안정성 데이터를 근거로 예정 재시험 기간을 설정한다.

If significant change occurs within the first 3 months' testing at the accelerated storage condition, a discussion should be provided to address the effect of short term excursions outside the label storage condition, e.g., during shipping or handling. This discussion can be supported, if appropriate, by further testing on a single batch of the drug substance for a period shorter than 3 months but with more frequent testing than usual. It is considered unnecessary to continue to test a drug substance through 6 months when a significant change has occurred within the first 3 months.

가속 보관 조건에서 첫 3개월 사이에 중대한 변화가 발생하면, 표시 보관 조건을 단기적으로 벗어나는 일탈 상황(예, 운송 또는 취급 시)의 영향에 대한 평가 자료를 제출한다. 이때 3개월보다 짧은 기간 동안 원료의약품 한 배치를 추가로 시험하되 일반적인 상황보다 더 빈번하게 시험하여 평가 결과를 뒷받침할 수 있다. 첫 3개월 사이에 중대한 변화가 발생한다면 안정성 시험을 6개월까지 계속 진행하는 것은 불필요하다고 볼 수 있다.

2.1.7.3. 냉동 보관 원료의약품(Drug substances intended for storage in a freezer)

| 시험(Study) | 보관 조건(Storage Condition) | 최소 제출 자료(Minimum time period covered by data at submission) |
|---------------|--------------------------|---|
| 장기(long term) | - 20°C ± 5°C | 12개월 |

For drug substances intended for storage in a freezer, the re-test period should be based on the real time data obtained at the long term storage condition. In the

absence of an accelerated storage condition for drug substances intended to be stored in a freezer, testing on a single batch at an elevated temperature (e.g., $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ or $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) for an appropriate time period should be conducted to address the effect of short term excursions outside the proposed label storage condition, e.g., during shipping or handling.

냉동 보관 원료의약품인 경우에는 장기 보관 조건에서 확보한 실시간 데이터를 근거로 재시험 기간을 설정한다. 냉동 보관 원료의약품의 가속 보관 조건이 없는 경우, 적절한 기간 동안 높은 온도(예, $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 또는 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) 조건에서 한 배치를 시험하여, 예정 표시 보관 조건을 단기적으로 벗어나는 상황(예, 운송 또는 취급 시)에 따른 영향을 평가한다.

2.1.7.4. -20°C 이하 보관 원료의약품(Drug substances intended for storage below -20°C)

Drug substances intended for storage below -20°C should be treated on a case-by-case basis.

-20°C 이하에서 보관할 원료의약품은 상황에 따라 처리한다.

2.1.8. 안정성 이행 약속(Stability Commitment)

When available long term stability data on primary batches do not cover the proposed re-test period granted at the time of approval, a commitment should be made to continue the stability studies post approval in order to firmly establish the re-test period.

기본 배치의 장기 안정성 시험 데이터가 승인 시점에 예정 재시험 기간을 모두 포괄하고 있지 않다면, 승인 이후에도 안정성 시험을 계속 진행하여 재시험 기간을 입증하겠다는 이행 약속을 해야 한다.

Where the submission includes long term stability data on three production batches covering the proposed re-test period, a post approval commitment is considered unnecessary. Otherwise, one of the following commitments should be made:

제출 문서에 예정 재시험 기간을 포괄하는 3개 생산 배치의 장기 안정성 시험 데이터가 포함되어 있다면, 승인 이후 안정성 시험 약속은 필요하지 않다. 그렇지 않으면 다음 가운데 한 가지 이행 약속을 해야 한다.

1. If the submission includes data from stability studies on at least three production batches, a commitment should be made to continue these studies through the proposed re-test period.
최소 3개 생산 배치의 안정성 시험 데이터가 제출 문서에 포함되어 있다면, 이 시험을 예정 재시험 기간 전체에 걸쳐 계속 진행하겠다고 이행 약속을 한다.
2. If the submission includes data from stability studies on fewer than three production batches, a commitment should be made to continue these studies through the proposed re-test period and to place additional production batches, to a total of at least three, on long term stability studies through the proposed re-test period.
3개보다 적은 생산 배치의 안정성 시험 데이터가 제출 문서에 포함되어 있다면, 이 시험을 예정 재시험 기간 전체에 걸쳐 계속 진행하고 추가 생산 배치를 포함시켜 최소 총 3개 배치가 되도록 하여 예정 재시험 기간 동안 장기 안정성 시험을 진행하겠다고 이행 약속을 한다.
3. If the submission does not include stability data on production batches, a commitment should be made to place the first three production batches on long term stability studies through the proposed re-test period.
생산 배치의 안정성 시험 데이터가 제출 문서에 포함되어 있지 않다면, 첫 3개 생산 배치를 상대로 예정 재시험 기간 동안 장기 안정성 시험을 실시하겠다고 이행 약속을 한다.

The stability protocol used for long term studies for the stability commitment should be the same as that for the primary batches, unless otherwise scientifically justified. 안정성 이행 약속에 따른 장기 안정성 시험용 안정성 프로토콜은, 달리 과학적 타당성이 없으면 기본 배치 시험에 사용했던 것과 동일해야 한다.

2.1.9. 평가(Evaluation)

The purpose of the stability study is to establish, based on testing a minimum of three batches of the drug substance and evaluating the stability information (including, as appropriate, results of the physical, chemical, biological, and microbiological tests), a re-test period applicable to all future batches of the drug substance manufactured under similar circumstances. The degree of variability of

individual batches affects the confidence that a future production batch will remain within specification throughout the assigned re-test period.

안정성 시험의 목적은 최소 3개 원료의약품 배치를 시험하고 안정성 정보를 평가하여(물리적, 화학적, 생물학적, 미생물학적 시험 결과 포함), 향후 유사한 조건에서 제조되는 원료의약품 배치 모두에 적용될 재시험 기간을 설정하는 것이다. 개개 배치의 편차 정도는 향후 생산될 배치가 지정 재시험 기간 동안 규격 범위 이내로 유지될 것이라는 신뢰에 영향을 준다.

The data may show so little degradation and so little variability that it is apparent from looking at the data that the requested re-test period will be granted. Under these circumstances, it is normally unnecessary to go through the formal statistical analysis; providing a justification for the omission should be sufficient.

데이터 상으로 분해와 편차가 거의 없어 데이터를 살펴보기만 해도 재시험 기간이 승인될 것이 분명한 경우도 있다. 그와 같은 경우에는 공식 통계 분석을 할 필요가 없다. 다만 통계 분석 생략의 타당성을 충분히 제시해야 한다.

An approach for analyzing the data on a quantitative attribute that is expected to change with time is to determine the time at which the 95% one-sided confidence limit for the mean curve intersects the acceptance criterion. If analysis shows that the batch-to-batch variability is small, it is advantageous to combine the data into one overall estimate. This can be done by first applying appropriate statistical tests (e.g., p values for level of significance of rejection of more than 0.25) to the slopes of the regression lines and zero time intercepts for the individual batches. If it is inappropriate to combine data from several batches, the overall re-test period should be based on the minimum time a batch can be expected to remain within acceptance criteria.

시간 경과에 따라 변할 것으로 예상되는 정량적 특성 데이터를 분석하는 한 가지 방법은, 평균 곡선의 95% 단측 신뢰 한계가 허용 기준과 교차하는 시점을 정하는 것이다. 분석을 통해 배치간 편차가 적은 것으로 밝혀지면, 데이터를 종합하여 하나의 전체 추정치를 구한다. 이 작업은 회귀선의 기울기와 개개 배치의 0 시간 절편에 적절한 통계적 검정(예, 0.25 초과 유의 기각 수준에 대한 p 값)을 적용하는 식으로 한다. 여러 배치의 데이터를 종합하는 것이 부적절하다면, 특정 배치가 허용 기준 이내를 유지할 것으로 예상되는 최소 시간을 근거로 전체 재시험 기간을 정한다.

The nature of any degradation relationship will determine whether the data should

be transformed for linear regression analysis. Usually the relationship can be represented by a linear, quadratic, or cubic function on an arithmetic or logarithmic scale. Statistical methods should be employed to test the goodness of fit of the data on all batches and combined batches (where appropriate) to the assumed degradation line or curve.

분해 관계의 특성에 따라 선형 회귀 분석을 위한 데이터 변환의 필요성이 결정된다. 일반적으로 이 관계를 산술 또는 대수 스케일의 1차, 2차 또는 3차 함수로 표현할 수 있다. 모든 배치와 배치 조합(적절한 경우)의 데이터가 가정 분해 직선 또는 곡선에 어느 정도 적합도를 갖는지 통계적 방법으로 검정한다.

Limited extrapolation of the real time data from the long term storage condition beyond the observed range to extend the re-test period can be undertaken at approval time, if justified. This justification should be based on what is known about the mechanism of degradation, the results of testing under accelerated conditions, the goodness of fit of any mathematical model, batch size, existence of supporting stability data, etc. However, this extrapolation assumes that the same degradation relationship will continue to apply beyond the observed data.

타당성이 있는 경우에는 승인 시점에 장기 보관 조건 실시간 데이터를 관찰 범위 이상으로 제한적인 외삽을 하여 재시험 기간을 연장하는 것도 가능하다. 이때 분해 메커니즘에 대한 지식, 가속 조건 시험 결과, 수학적 모델의 적합도, 배치 규모, 근거 안정성 데이터의 존재 등을 토대로 타당성을 증명한다. 하지만 이러한 외삽은 동일한 분해 관계가 관찰된 데이터 범위 이상으로 계속 적용됨을 가정으로 한다.

Any evaluation should cover not only the assay, but also the levels of degradation products and other appropriate attributes.

정량 시험 이외에도 분해 산물의 수준과 기타 특성까지 포함하여 평가한다.

2.1.10. 표시 사항(Statements/Labeling)

A storage statement should be established for the labeling in accordance with relevant national/regional requirements. The statement should be based on the stability evaluation of the drug substance. Where applicable, specific instructions should be provided, particularly for drug substances that cannot tolerate freezing. Terms such as “ambient conditions” or “room temperature” should be avoided.

관련 국가/지역 기준에 의거하여 표시 자재에 기재할 보관 정보를 설정한다. 보관 정보는

원료의약품의 안정성 평가에 근거해야 한다. 해당되는 경우에는 구체적인 정보를 제공해야 한다. 동결되면 안 되는 원료의약품인 경우에 특히 그렇다. "외기 조건"이나 "실온" 같은 표현은 피한다.

A re-test period should be derived from the stability information, and a retest date should be displayed on the container label if appropriate.

안정성 정보에 근거하여 재시험 기간을 설정하며, 적절한 경우에는 재시험 일자를 용기 라벨에 표시한다.

2.2. 완제의약품(Drug Product)

2.2.1. 공통(General)

The design of the formal stability studies for the drug product should be based on knowledge of the behavior and properties of the drug substance and from stability studies on the drug substance and on experience gained from clinical formulation studies. The likely changes on storage and the rationale for the selection of attributes to be tested in the formal stability studies should be stated.

완제의약품의 공식 안정성 시험 디자인은 원료의약품의 특성과 동태에 대한 지식, 그리고 임상 제제 시험 경험과 원료의약품 안정성 시험 정보를 토대로 정한다. 보관 중에 일어날 변화와 공식 안정성 시험에서 시험할 특성 요소의 선정 근거를 명기한다.

2.2.2. 광안정성 시험(Photostability Testing)

Photostability testing should be conducted on at least one primary batch of the drug product if appropriate. The standard conditions for photostability testing are described in ICH Q1B.

적절한 경우에 최소 1개 완제의약품 기본 배치를 대상으로 광안정성 시험을 실시한다. 광안정성 시험 조건은 ICH Q1B를 참고한다.

2.2.3. 배치 선정(Selection of Batches)

Data from stability studies should be provided on at least three primary batches of the drug product. The primary batches should be of the same formulation and packaged in the same container closure system as proposed for marketing. The

manufacturing process used for primary batches should simulate that to be applied to production batches and should provide product of the same quality and meeting the same specification as that intended for marketing. Two of the three batches should be at least pilot scale batches and the third one can be smaller, if justified. Where possible, batches of the drug product should be manufactured by using different batches of the drug substance.

최소 3개 완제의약품 기본 배치를 대상으로 실시한 안정성 시험 데이터를 제공한다. 이때 기본 배치는 판매를 위한 것과 동일한 조성이고 동일한 용기/마개 시스템으로 포장해야 한다. 기본 배치 제조 공정은 생산 배치에 적용되는 공정을 시뮬레이션한 것이어야 하며, 판매용 제품과 동일한 품질을 갖추고 동일한 규격에 부합하는 제품을 생산할 수 있어야 한다. 3개 배치 가운데 2개는 최소한 파일럿 규모 배치여야 하고 나머지 한 개 배치는 타당성이 있는 경우에 더 작은 규모일 수 있다. 가능하면 서로 다른 원료의약품 배치로 완제의약품 배치를 제조한다.

Stability studies should be performed on each individual strength and container size of the drug product unless bracketing or matrixing is applied.

브라켓 방법이나 매트릭스 방법을 적용하지 않는다면, 완제의약품 함량과 용기 크기 각각에 대하여 안정성 시험을 실시한다.

Other supporting data can be provided.

기타 근거 데이터를 제공할 수 있다.

2.2.4. 용기 마개 시스템(Container Closure System)

Stability testing should be conducted on the dosage form packaged in the container closure system proposed for marketing (including, as appropriate, any secondary packaging and container label). Any available studies carried out on the drug product outside its immediate container or in other packaging materials can form a useful part of the stress testing of the dosage form or can be considered as supporting information, respectively.

판매용 용기 마개 시스템으로 포장한 완제의약품으로 안정성 시험을 실시한다(적절한 경우에는 이차 포장과 용기 라벨 포함). 다른 포장 자재로 포장한 의약품이나 직접 용기를 벗어난 상태에 있는 완제의약품을 대상으로 한 시험은, 각기 근거 정보로 활용하거나 완제의약품 가혹 시험의 한 부분이 될 수 있다.

2.2.5. 규격(Specification)

Specification, which is a list of tests, reference to analytical procedures, and proposed acceptance criteria, including the concept of different acceptance criteria for release and shelf life specifications, is addressed in ICH Q6A and Q6B. In addition, specification for degradation products in a drug product is addressed in Q3B.

출하 승인 규격과 유효 기간 규격 등 서로 다른 허용 기준 개념을 포함하여, 시험 항목, 분석 방법 정보, 예정 허용 기준으로 구성된 목록인 규격에 대해서는 ICH Q6A와 Q6B를 참고한다. 또한 완제의약품의 분해 산물에 대한 규격은 Q3B를 참고한다.

Stability studies should include testing of those attributes of the drug product that are susceptible to change during storage and are likely to influence quality, safety, and/or efficacy. The testing should cover, as appropriate, the physical, chemical, biological, and microbiological attributes, preservative content (e.g., antioxidant, antimicrobial preservative), and functionality tests (e.g., for a dose delivery system). Analytical procedures should be fully validated and stability indicating. Whether and to what extent replication should be performed will depend on the results of validation studies.

보관 중에 변할 수 있고 품질, 안전성, 및/또는 유효성에 영향을 줄 가능성이 있는 완제의약품의 특성을 안정성 시험 시에 평가한다. 물리적, 화학적, 생물학적, 미생물학적 특성, 보존제 함량(예, 항산화제, 향미생물 보존제), 그리고 기능성(예, 투여 용량 전달 시스템)을 시험한다. 분석 방법을 충분히 밸리데이션하며 안정성 지시성 방법이어야 한다. 밸리데이션 결과에 따라 반복 실시 여부와 정도를 결정한다.

Shelf life acceptance criteria should be derived from consideration of all available stability information. It may be appropriate to have justifiable differences between the shelf life and release acceptance criteria based on the stability evaluation and the changes observed on storage. Any differences between the release and shelf life acceptance criteria for antimicrobial preservative content should be supported by a validated correlation of chemical content and preservative effectiveness demonstrated during drug development on the product in its final formulation (except for preservative concentration) intended for marketing. A single primary stability batch of the drug product should be tested for antimicrobial preservative effectiveness (in addition to preservative content) at the proposed shelf life for

verification purposes, regardless of whether there is a difference between the release and shelf life acceptance criteria for preservative content.

유효 기간 허용 기준은 활용 가능한 모든 안정성 정보를 검토하여 설정한다. 보관 중에 관찰된 변화와 안정성 평가 결과를 바탕으로, 유효 기간 허용 기준과 출하 승인 허용 기준을 다르게 설정할 수 있다. 항미생물 보존제 함량의 출하 승인 허용 기준과 유효 기간 허용 기준이 다르면, 판매용 최종 제제 상태(보존제 농도 제외)의 제품을 대상으로 개발 과정에서 확보한 화학적 함량과 보존제 효능 사이의 검증된 상호 관계를 통해 그 차이를 뒷받침한다. 보존제 함량의 출하 승인 허용 기준과 유효 기간 허용 기준 사이에 차이가 있건 없건, 한 개 안정성 시험 기본 배치를 대상으로 예정 유효 기한 시점에 항미생물 보존제 효능(보존제 함량 시험에 추가하여) 시험을 실시해 확인한다.

2.2.6. 시험 주기(Testing Frequency)

For long term studies, frequency of testing should be sufficient to establish the stability profile of the drug product. For products with a proposed shelf life of at least 12 months, the frequency of testing at the long term storage condition should normally be every 3 months over the first year, every 6 months over the second year, and annually thereafter through the proposed shelf life.

장기 안정성 시험인 경우에 시험 주기는 완제의약품의 안정성 프로파일을 확립하는데 충분해야 한다. 예정 유효 기간이 최소 12개월인 제품인 경우, 장기 보관 조건 시험 주기를 일반적으로 첫 해에 3개월로 하고, 두 번째 해에는 6개월로 하며, 그 이후부터는 예정 유효 기간 전체에 걸쳐 연 1회로 한다.

At the accelerated storage condition, a minimum of three time points, including the initial and final time points (e.g., 0, 3, and 6 months), from a 6-month study is recommended. Where an expectation (based on development experience) exists that results from accelerated testing are likely to approach significant change criteria, increased testing should be conducted either by adding samples at the final time point or by including a fourth time point in the study design.

가속 보관 조건인 경우에는 6개월 시험 기간 동안 최소한 3회(초기와 말기 포함)(예, 0, 3, 6개월) 시험할 것을 권장한다. (개발 경험에 근거하여) 가속 시험 결과가 "중대한 변화"에 대한 기준에 근접할 것으로 예상되는 경우, 마지막 시점에 검체를 추가하거나 4번째 시험 시기를 포함시키는 방식으로 시험을 확대하여 실시한다.

When testing at the intermediate storage condition is called for as a result of

significant change at the accelerated storage condition, a minimum of four time points, including the initial and final time points (e.g., 0, 6, 9, 12 months), from a 12-month study is recommended.

가속 보관 조건에서 중대한 변화가 발생하여 중간 보관 조건 시험이 필요한 경우, 12개월 시험 기간을 설정하고 최소 4회 시험(초기와 말기 포함)(예, 0, 6, 9, 12개월) 시험할 것을 권장한다.

Reduced designs, i.e., matrixing or bracketing, where the testing frequency is reduced or certain factor combinations are not tested at all, can be applied, if justified.

타당성이 있는 경우에는 시험 주기를 감축하거나 특정 요소 조합은 전혀 시험하지 않는 축소 방법(예, 매트릭스 방법 또는 브라켓 방법)을 활용할 수 있다.

2.2.7. 보관 조건(Storage Conditions)

In general, a drug product should be evaluated under storage conditions (with appropriate tolerances) that test its thermal stability and, if applicable, its sensitivity to moisture or potential for solvent loss. The storage conditions and the lengths of studies chosen should be sufficient to cover storage, shipment, and subsequent use.

일반적으로 열 안정성과 해당되는 경우에는 습기 민감성 또는 용매 손실 가능성을 시험할 수 있는 보관 조건(적절한 허용 범위 포함)에서 완제의약품을 평가한다. 보관 조건과 시험 기간은 보관, 운송, 사용 상황을 감안하여 충분히 설정한다.

Stability testing of the drug product after constitution or dilution, if applicable, should be conducted to provide information for the labeling on the preparation, storage condition, and in-use period of the constituted or diluted product. This testing should be performed on the constituted or diluted product through the proposed in-use period on primary batches as part of the formal stability studies at initial and final time points and, if full shelf life long term data will not be available before submission, at 12 months or the last time point for which data will be available. In general, this testing need not be repeated on commitment batches.

해당되는 경우에는 복원 또는 희석한 상태로 완제의약품 안정성 시험을 실시하여, 복원 또는 희석 제품의 조제, 보관 조건, 사용 기간에 관한 표시 정보를 확보한다. 복원 또는 희석 제품을 대상으로 기본 배치의 예정 사용 기간 전체에 걸쳐 이 시험을 실시한다. 공식

안정성 시험의 한 부분으로 초기와 말기 시점에 실시하며, 제출 시점에 유효 기간 전체에 걸친 장기 안정성 데이터가 없는 경우에는 12개월 시점 또는 마지막 시험 시점에 실시하여 데이터를 확보한다. 일반적으로 이 시험을 이행 약속 배치를 상대로 반복할 필요는 없다.

The long term testing should cover a minimum of 12 months' duration on at least three primary batches at the time of submission and should be continued for a period of time sufficient to cover the proposed shelf life. Additional data accumulated during the assessment period of the registration application should be submitted to the authorities if requested. Data from the accelerated storage condition and, if appropriate, from the intermediate storage condition can be used to evaluate the effect of short term excursions outside the label storage conditions (such as might occur during shipping).

장기 안정성 시험은 제출 시점에 최소 3개 기본 배치를 상대로 최소 12개월간 실시한 상태여야 하며, 이후에도 예정 유효 기간을 포함해 충분한 기간 동안 계속 진행해야 한다. 요청이 있는 경우에는 등록 신청 문서의 평가 기간 동안 축적된 추가 데이터를 규제 기관에 제출한다. 가속 보관 조건에서 확보한 시험 데이터와 적절한 경우에는 중간 보관 조건에서 확보한 시험 데이터를 활용하여 (운송 도중 발생할 수 있는 것과 같이) 표시 보관 조건을 단기적으로 벗어나는 일탈 상황의 영향을 평가할 수 있다.

Long term, accelerated, and, where appropriate, intermediate storage conditions for drug products are detailed in the sections below. The general case applies if the drug product is not specifically covered by a subsequent section. Alternative storage conditions can be used, if justified.

완제의약품 안정성 시험을 위한 장기, 가속, 그리고 적절한 경우에는 중간 보관 조건을 아래에서 자세히 설명한다. 아래 항목에서 별도로 다루지 않은 완제의약품에 대해서는 일반 기준이 적용된다. 타당성이 있는 경우에는 다른 보관 조건을 채택할 수도 있다.

2.2.7.1. 일반 기준(General case)

| 시험(Study) | 보관 조건(Storage Condition) | 최소 제출 자료(Minimum time period covered by data at submission) |
|----------------|------------------------------|---|
| 장기(long term)* | 25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH 또는 | 12개월 |

| | | |
|--------------------|---------------------------|-----|
| | 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH | |
| 중간(intermediate)** | 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH | 6개월 |
| 가속(accelerated) | 40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH | 6개월 |

* It is up to the applicant to decide whether long term stability studies are performed at 25 ± 2°C/60% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH.

장기 안정성 시험 조건(25 ± 2°C/60% RH ± 5% RH 또는 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH)을 신청업체가 결정한다.

** If 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH is the long-term condition, there is no intermediate condition.

30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH를 장기 안정성 시험 조건으로 한다면, 중간 조건은 해당되지 않는다.

If long-term studies are conducted at 25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH and "significant change" occurs at any time during 6 months' testing at the accelerated storage condition, additional testing at the intermediate storage condition should be conducted and evaluated against significant change criteria. The initial application should include a minimum of 6 months' data from a 12-month study at the intermediate storage condition.

장기 안정성 시험을 25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH 조건에서 실시하며 가속 조건 6개월 시험 기간에 "중대한 변화"가 발생하면, 중간 조건에서 추가 시험을 실시하고 중대한 변화 기준에 대비하여 평가한다. 첫 신청 문서 제출 시에 중간 보관 조건 12개월 시험 가운데 최소 6개월 시험 데이터를 포함시켜야 한다.

In general, "significant change" for a drug product is defined as:

일반적으로 완제의약품의 "중대한 변화"는 다음과 같이 정의된다.

1. A 5% change in assay from its initial value; or failure to meet the acceptance criteria for potency when using biological or immunological procedures;
초기값에 대비하여 정량 결과가 5% 변화 또는 생물학적 방법이나 면역학적 방법으로 역가를 평가할 때는 역가 허용 기준에 부합하지 않은 경우.
2. Any degradation product's exceeding its acceptance criterion;

분해 산물이 허용 기준을 초과하는 경우.

3. Failure to meet the acceptance criteria for appearance, physical attributes, and functionality test (e.g., color, phase separation, resuspendibility, caking, hardness, dose delivery per actuation); however, some changes in physical attributes (e.g., softening of suppositories, melting of creams) may be expected under accelerated conditions;
성상, 물리적 특성, 기능성 시험(예, 색상, 상 분리, 재현탁성, 케이킹, 경도, 액추에이션 당 투여 용량 전달) 허용 기준 부적합. 하지만 가속 조건에서는 일부 물리적 특성 변화(예, 좌약의 연화, 크림의 용해)가 예상되기도 한다.

and, as appropriate for the dosage form:

그리고 제형에 따라 적절한 경우에,

4. Failure to meet the acceptance criterion for pH; or
pH 허용 기준 부적합.
5. Failure to meet the acceptance criteria for dissolution for 12 dosage units.
12개 제제의 용출 허용 기준 부적합.

2.2.7.2. 불침투성 용기 포장 완제의약품(*Drug products packaged in impermeable containers*)

Sensitivity to moisture or potential for solvent loss is not a concern for drug products packaged in impermeable containers that provide a permanent barrier to passage of moisture or solvent. Thus, stability studies for products stored in impermeable containers can be conducted under any controlled or ambient humidity condition.

습기나 용매 통과를 막는 영구적인 배리어를 제공하는 불침투성 용기에 포장된 완제의약품인 경우에는 습기 민감성이나 용매 손실 가능성이 우려되지 않는다. 그러므로 불침투성 용기에 보관하는 제품의 안정성 시험은 습도 관리 조건이나 외기 습도 조건에서 실시할 수 있다.

2.2.7.3. 반투성 용기 포장 완제의약품(*Drug products packaged in semi-permeable containers*)

Aqueous-based products packaged in semi-permeable containers should be evaluated for potential water loss in addition to physical, chemical, biological, and microbiological stability. This evaluation can be carried out under conditions of low relative humidity, as discussed below. Ultimately, it should be demonstrated that aqueous-based drug products stored in semi-permeable containers can withstand low relative humidity environments.

반투성 용기에 포장되는 수성 제품인 경우에는, 물리적, 화학적, 생물학적, 미생물학적 안정성 이외에도 수분 손실 가능성을 평가해야 한다. 아래에 설명하는 바와 같이, 낮은 상대 습도 조건에서 이 평가를 실시할 수 있다. 궁극적으로는 반투성 용기에 포장된 수성 의약품이 낮은 상대 습도 환경도 견딜 수 있음을 증명해야 한다.

Other comparable approaches can be developed and reported for non-aqueous, solvent-based products.

비수성 용매 기반 제품에 대해서도 다른 동등한 방법을 개발해 보고할 수 있다.

| 시험(Study) | 보관 조건(Storage Condition) | 최소 제출 자료(Minimum time period covered by data at submission) |
|--------------------|---|---|
| 장기(long term)* | 25°C ± 2°C/40% RH ± 5% RH 또는 30°C ± 2°C/35% RH ± 5% RH | 12개월 |
| 중간(intermediate)** | 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH | 6개월 |
| 가속(accelerated) | 40°C ± 2°C/ not more than (NMT) 25% RH | 6개월 |

* It is up to the applicant to decide whether long term stability studies are performed at 25 ± 2°C/40% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/35% RH ± 5% RH.

장기 안정성 시험 조건(25 ± 2°C/40% RH ± 5% RH 또는 30°C ± 2°C/35% RH ± 5% RH)을 신청업체가 결정한다.

** If 30°C ± 2°C/35% RH ± 5% RH is the long-term condition, there is no intermediate condition.

30°C ± 2°C/35% RH ± 5% RH를 장기 안정성 시험 조건으로 한다면, 중간 조건은 해당되지 않는다.

For long-term studies conducted at $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/40\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$, additional testing at the intermediate storage condition should be performed as described under the general case to evaluate the temperature effect at 30°C if significant change other than water loss occurs during the 6 months' testing at the accelerated storage condition. A significant change in water loss alone at the accelerated storage condition does not necessitate testing at the intermediate storage condition. However, data should be provided to demonstrate that the drug product will not have significant water loss throughout the proposed shelf life if stored at 25°C and the reference relative humidity of 40% RH.

장기 안정성 시험을 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/40\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 조건에서 실시하는 경우, 가속 조건 6개월 시험 기간에 수분 손실 이외의 "중대한 변화"가 발생하면, 일반 기준 항목에서 설명한 바와 같이 중간 조건에서 추가 시험을 실시하여 30°C 에서 온도 영향을 평가한다. 가속 보관 조건에서 수분 손실만 중대한 변화가 발생하는 경우에는, 중간 보관 조건 시험이 꼭 필요한 것은 아니다. 하지만 25°C 와 참조 상대 습도 40%RH에서 보관했을 때 예정 유효 기간 전체에 걸쳐 중대한 수분 손실이 발생하지 않음을 증명하는 데이터를 제공해야 한다.

A 5% loss in water from its initial value is considered a significant change for a product packaged in a semi-permeable container after an equivalent of 3 months' storage at $40^{\circ}\text{C}/\text{NMT } 25\% \text{RH}$. However, for small containers (1 mL or less) or unit-dose products, a water loss of 5% or more after an equivalent of 3 months' storage at $40^{\circ}\text{C}/\text{NMT } 25\% \text{RH}$ may be appropriate, if justified.

$40^{\circ}\text{C}/\text{NMT } 25\% \text{RH}$ 조건에서 3개월 보관에 해당되는 노출 이후, 반투성 용기에 포장한 제품이 초기값에 대비하여 5% 수분 손실을 보이면 중대한 변화로 간주된다. 하지만 작은 용기(1 mL 이하)에 포장한 제품이나 단위 투여 용량 제품인 경우에 $40^{\circ}\text{C}/\text{NMT } 25\% \text{RH}$ 조건에서 3개월 보관에 해당되는 노출 이후, 5% 이상의 수분 손실을 보여도 타당성이 있으면 적절할 수 있다.

An alternative approach to studying at the reference relative humidity as recommended in the table above (for either long term or accelerated testing) is performing the stability studies under higher relative humidity and deriving the water loss at the reference relative humidity through calculation. This can be achieved by experimentally determining the permeation coefficient for the container closure system or, as shown in the example below, using the calculated ratio of

water loss rates between the two humidity conditions at the same temperature. The permeation coefficient for a container closure system can be experimentally determined by using the worst case scenario (e.g., the most diluted of a series of concentrations) for the proposed drug product.

상기 표의 참조 상대 습도에서 시험하는 방법 이외의 다른 방법(장기 또는 가속 시험), 더 높은 상대 습도에서 안정성 시험을 실시하고 계산을 통해 참조 상대 습도에서 수분 손실을 구하는 것이다. 용기 마개 시스템의 침투 계수를 실험적으로 결정하거나 아래 예에서 설명한 바와 같이 동일 온도 조건에서 두 개 습도 조건 사이의 수분 손실을 비율 계산 결과를 이용해 구할 수 있다. 용기 마개 시스템의 침투 계수는 예정 완제의약품의 최악의 시나리오(예, 일련의 농도 가운데 가장 많이 희석된 것)를 적용하여 실험적으로 구할 수 있다.

수분 손실 평가 방법의 예(Example of an approach for determining water loss):

For a product in a given container closure system, container size, and fill, an appropriate approach for deriving the water loss rate at the reference relative humidity is to multiply the water loss rate measured at an alternative relative humidity at the same temperature by a water loss rate ratio shown in the table below. A linear water loss rate at the alternative relative humidity over the storage period should be demonstrated.

특정 용기 마개 시스템, 용기 크기, 충전량의 제품을 상대로 참조 상대 습도 조건에서 수분 손실율을 구하는 적절한 방법은, 동일 온도의 다른 상대 습도에서 측정한 수분 손실율을 아래 표에 제시된 수분 손실율 비율로 곱하는 것이다. 그리고 보관 기간 동안 다른 상대 습도 조건에서 선형 수분 손실율을 증명한다.

For example, at a given temperature, e.g., 40°C, the calculated water loss rate during storage at NMT 25% RH is the water loss rate measured at 75% RH multiplied by 3.0, the corresponding water loss rate ratio.

예를 들어 특정 온도(예, 40°C)와 NMT 25% RH에서 보관 기간 동안 수분 손실율 계산값은, 75% RH에서 측정한 수분 손실율에 해당 수분 손실율 비율인 3.0을 곱하여 구한다.

| | | |
|--|--|---|
| 다른 상대 습도 (alternative relative humidity) | 참조 상대 습도 (reference relative humidity) | 특정 온도에서의 수분 손실율 비율(ratio of water loss rates at a given |
|--|--|---|

| | | |
|--------|--------|--------------|
| | | temperature) |
| 60% RH | 25% RH | 1.9 |
| 60% RH | 40% RH | 1.5 |
| 65% RH | 35% RH | 1.9 |
| 75% RH | 25% RH | 3.0 |

Valid water loss rate ratios at relative humidity conditions other than those shown in the table above can also be used.

표에 제시된 것 이외의 상대 습도 조건에서 유효한 수분 손실을 비율을 활용할 수도 있다.

2.2.7.4. 냉장 보관 완제의약품(Drug products intended for storage in a refrigerator)

| 시험(Study) | 보관 조건(Storage Condition) | 최소 제출 자료(Minimum time period covered by data at submission) |
|-----------------|---------------------------|---|
| 장기(long term) | 5°C ± 3°C | 12개월 |
| 가속(accelerated) | 25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH | 6개월 |

If the drug product is packaged in a semi-permeable container, appropriate information should be provided to assess the extent of water loss.

반투성 용기에 포장되는 완제의약품인 경우에는 수분 손실 정도를 평가하는데 필요한 정보를 적절하게 제공해야 한다.

Data from refrigerated storage should be assessed according to the evaluation section of this guideline, except where explicitly noted below.

아래에서 명확히 기술한 경우를 제외하고 이 가이드라인의 평가 섹션에 기술한 바에 따라 냉장 보관 데이터를 평가한다.

If significant change occurs between 3 and 6 months' testing at the accelerated storage condition, the proposed shelf life should be based on the real time data available from the long term storage condition.

가속 보관 조건에서 3개월과 6개월 사이에 중대한 변화가 발생하면, 장기 보관 조건의

실시간 안정성 시험 데이터를 근거로 예정 유효 기간을 설정한다.

If significant change occurs within the first 3 months' testing at the accelerated storage condition, a discussion should be provided to address the effect of short term excursions outside the label storage condition, e.g., during shipment and handling. This discussion can be supported, if appropriate, by further testing on a single batch of the drug product for a period shorter than 3 months but with more frequent testing than usual. It is considered unnecessary to continue to test a product through 6 months when a significant change has occurred within the first 3 months.

가속 보관 조건에서 첫 3개월 사이에 중대한 변화가 일어나면, 표시 보관 조건을 단기적으로 벗어나는 일탈 상황(예, 운송 또는 취급 시)의 영향에 대한 평가 자료를 제출한다. 이때 3개월보다 짧은 기간 동안 완제의약품 한 배치를 추가로 시험하되 일반적인 상황보다 더 빈번하게 시험하여 평가 결과를 뒷받침할 수 있다. 첫 3개월 사이에 중대한 변화가 발생한다면 안정성 시험을 6개월까지 계속 진행하는 것은 불필요하다고 볼 수 있다.

2.2.7.5. 냉동 보관 완제의약품(Drug products intended for storage in a freezer)

| 시험(Study) | 보관 조건(Storage Condition) | 최소 제출 자료(Minimum time period covered by data at submission) |
|---------------|--------------------------|---|
| 장기(long term) | - 20°C ± 5°C | 12개월 |

For drug products intended for storage in a freezer, the shelf life should be based on the real time data obtained at the long term storage condition. In the absence of an accelerated storage condition for drug products intended to be stored in a freezer, testing on a single batch at an elevated temperature (e.g., 5°C ± 3°C or 25°C ± 2°C) for an appropriate time period should be conducted to address the effect of short term excursions outside the proposed label storage condition.

냉동 보관 완제 의약품인 경우에는 장기 보관 조건에서 확보한 실시간 데이터를 근거로 유효 기간을 설정한다. 냉동 보관 완제의약품의 가속 보관 조건이 없는 경우, 적절한 기간 동안 높은 온도(예, 5°C ± 3°C 또는 25°C ± 2°C) 조건에서 한 배치를 시험하여, 예정 표시 보관 조건을 단기적으로 벗어나는 상황(예, 운송 또는 취급 시)에 따른 영향을 평가한다.

2.2.7.6. *-20°C 이하 보관 완제의약품(Drug products intended for storage below -20°C)*

Drug products intended for storage below -20°C should be treated on a case-by-case basis.

-20°C 이하에서 보관할 완제의약품은 상황에 따라 처리한다.

2.2.8. **안정성 이행 약속(Stability Commitment)**

When available long term stability data on primary batches do not cover the proposed shelf life granted at the time of approval, a commitment should be made to continue the stability studies post approval in order to firmly establish the shelf life.

기본 배치의 장기 안정성 시험 데이터가 승인 시점에 예정 유효 기간을 모두 포괄하고 있지 않다면, 승인 이후에도 안정성 시험을 계속 진행하여 유효 기간을 입증하겠다는 이행 약속을 해야 한다.

Where the submission includes long term stability data from three production batches covering the proposed shelf life, a post approval commitment is considered unnecessary. Otherwise, one of the following commitments should be made:

제출 문서에 예정 유효 기간을 포괄하는 3개 생산 배치의 장기 안정성 시험 데이터가 포함되어 있다면, 승인 이후 안정성 시험 이행 약속은 필요하지 않다. 그렇지 않으면 다음 가운데 한 가지 이행 약속을 해야 한다.

1. If the submission includes data from stability studies on at least three production batches, a commitment should be made to continue the long term studies through the proposed shelf life and the accelerated studies for 6 months.

최소 3개 생산 배치의 안정성 시험 데이터가 제출 문서에 포함되어 있다면, 예정 유효 기간 전체에 걸쳐 장기 시험을 계속 진행하고 6개월 가속 시험을 하겠다고 이행 약속을 한다.

2. If the submission includes data from stability studies on fewer than three production batches, a commitment should be made to continue the long

term studies through the proposed shelf life and the accelerated studies for 6 months, and to place additional production batches, to a total of at least three, on long term stability studies through the proposed shelf life and on accelerated studies for 6 months.

3개보다 적은 생산 배치의 안정성 시험 데이터가 제출 문서에 포함되어 있다면, 예정 유효 기간 전체에 걸쳐 장기 시험을 계속 진행하고 6개월 가속 시험을 실시하며, 추가 생산 배치를 포함시켜 최소 총 3개 배치가 되도록 하여 예정 유효 기간 전체에 걸친 장기 안정성 시험과 6개월 가속 시험을 진행하겠다고 이행 약속을 한다.

3. If the submission does not include stability data on production batches, a commitment should be made to place the first three production batches on long term stability studies through the proposed shelf life and on accelerated studies for 6 months.

생산 배치의 안정성 시험 데이터가 제출 문서에 포함되어 있지 않다면, 첫 3개 생산 배치를 상대로 예정 유효 기간 동안 장기 안정성 시험과 6개월 가속 시험을 실시하겠다고 이행 약속을 한다.

The stability protocol used for studies on commitment batches should be the same as that for the primary batches, unless otherwise scientifically justified.

이행 약속 배치의 안정성 시험 프로토콜은, 달리 과학적 타당성이 없으면 기본 배치 시험에 사용했던 것과 동일해야 한다.

Where intermediate testing is called for by a significant change at the accelerated storage condition for the primary batches, testing on the commitment batches can be conducted at either the intermediate or the accelerated storage condition. However, if significant change occurs at the accelerated storage condition on the commitment batches, testing at the intermediate storage condition should also be conducted.

기본 배치의 가속 보관 조건에서 중대한 변화가 발생하여 중간 조건 시험이 필요한 경우, 중간 보관 조건 또는 가속 보관 조건에서 이행 배치를 시험할 수 있다. 그러나 가속 보관 조건에서 이행 배치가 중대한 변화를 보이면, 중간 보관 조건에서도 시험해야 한다.

2.2.9. 평가(Evaluation)

A systematic approach should be adopted in the presentation and evaluation of the stability information, which should include, as appropriate, results from the physical, chemical, biological, and microbiological tests, including particular attributes of the dosage form (for example, dissolution rate for solid oral dosage forms).

제형별 특성(예, 내용 고형제인 경우에 용출율)을 포함하여 물리적, 화학적, 생물학적, 미생물학적 시험 결과를 적절하게 포함한 안정성 정보를 체계적으로 정리하고 평가한다.

The purpose of the stability study is to establish, based on testing a minimum of three batches of the drug product, a shelf life and label storage instructions applicable to all future batches of the drug product manufactured and packaged under similar circumstances. The degree of variability of individual batches affects the confidence that a future production batch will remain within specification throughout its shelf life.

안정성 시험의 목적은 최소 3개 완제의약품 배치를 시험하고 시험 결과를 토대로, 향후 유사한 조건에서 제조/포장되는 완제의약품 배치 모두에 적용될 유효 기간과 표시 보관 조건을 설정하는 것이다. 개개 배치의 편차 정도는 향후 생산될 배치가 유효 기간 동안 규격 범위 이내로 유지될 것이라는 신뢰에 영향을 준다.

Where the data show so little degradation and so little variability that it is apparent from looking at the data that the requested shelf life will be granted, it is normally unnecessary to go through the formal statistical analysis; providing a justification for the omission should be sufficient.

데이터 상으로 분해와 편차가 거의 없어 데이터를 살펴보기만 해도 유효 기간이 승인될 것이 분명한 경우도 있다. 그와 같은 경우에는 공식 통계 분석을 할 필요가 없다. 다만 통계 분석 생략의 타당성을 충분히 제시해야 한다.

An approach for analyzing data of a quantitative attribute that is expected to change with time is to determine the time at which the 95 one-sided confidence limit for the mean curve intersects the acceptance criterion. If analysis shows that the batch-to-batch variability is small, it is advantageous to combine the data into one overall estimate. This can be done by first applying appropriate statistical tests (e.g., p values for level of significance of rejection of more than 0.25) to the slopes of the regression lines and zero time intercepts for the individual batches. If it is inappropriate to combine data from several batches, the overall shelf life should be based on the minimum time a batch can be expected to remain within acceptance

criteria.

시간 경과에 따라 변할 것으로 예상되는 정량적 특성 데이터를 분석하는 한 가지 방법은, 평균 곡선의 95% 단측 신뢰 한계가 허용 기준과 교차하는 시점을 정하는 것이다. 분석을 통해 배치간 편차가 적은 것으로 밝혀지면, 데이터를 종합하여 하나의 전체 추정치를 구한다. 이 작업은 회귀선의 기울기와 개개 배치의 0 시간 질편에 적절한 통계적 검정(예, 0.25 초과 유의 기각 수준에 대한 p 값)을 적용하는 식으로 한다. 여러 배치의 데이터를 종합하는 것이 부적절하다면, 특정 배치가 허용 기준 이내를 유지할 것으로 예상되는 최소 시간을 근거로 전체 유효 기간을 정한다.

The nature of the degradation relationship will determine whether the data should be transformed for linear regression analysis. Usually the relationship can be represented by a linear, quadratic, or cubic function on an arithmetic or logarithmic scale. Statistical methods should be employed to test the goodness of fit on all batches and combined batches (where appropriate) to the assumed degradation line or curve.

분해 관계의 특성에 따라 선형 회귀 분석을 위한 데이터 변환의 필요성이 결정된다. 일반적으로 이 관계를 산술 또는 대수 스케일의 1차, 2차 또는 3차 함수로 표현할 수 있다. 모든 배치와 배치 조합(적절한 경우)의 데이터가 가정 분해 직선 또는 곡선에 어느 정도 적합도를 갖는지 통계적 방법으로 검정한다.

Limited extrapolation of the real time data from the long term storage condition beyond the observed range to extend the shelf life can be undertaken at approval time, if justified. This justification should be based on what is known about the mechanisms of degradation, the results of testing under accelerated conditions, the goodness of fit of any mathematical model, batch size, existence of supporting stability data, etc. However, this extrapolation assumes that the same degradation relationship will continue to apply beyond the observed data.

타당성이 있는 경우에는 승인 시점에 장기 보관 조건 실시간 데이터를 관찰 범위 이상으로 제한적인 외삽을 하여 유효 기간을 연장하는 것도 가능하다. 이때 분해 메커니즘에 대한 지식, 가속 조건 시험 결과, 수학적 모델의 적합도, 배치 규모, 근거 안정성 데이터의 존재 등을 토대로 타당성을 증명한다. 하지만 이러한 외삽은 동일한 분해 관계가 관찰된 데이터 범위 이상으로 계속 적용됨을 가정으로 한다.

Any evaluation should consider not only the assay but also the degradation products and other appropriate attributes. Where appropriate, attention should be

paid to reviewing the adequacy of the mass balance and different stability and degradation performance.

정량 시험 이외에도 분해 산물과 기타 특성까지 포함하여 평가한다. 적절한 경우에는 물질 수지의 적절성과 다른 안정성/분해 결과도 검토한다.

2.2.10. 표시 사항(Statements/Labeling)

A storage statement should be established for the labeling in accordance with relevant national/regional requirements. The statement should be based on the stability evaluation of the drug product. Where applicable, specific instruction should be provided, particularly for drug products that cannot tolerate freezing. Terms such as "ambient conditions" or "room temperature" should be avoided.

관련 국가/지역 기준에 의거하여 표시 자재에 기재할 보관 정보를 설정한다. 보관 정보는 완제의약품의 안정성 평가에 근거해야 한다. 해당되는 경우에는 구체적인 정보를 제공해야 한다. 동결되면 안 되는 완제의약품인 경우에 특히 그렇다. "외기 조건"이나 "실온" 같은 표현은 피한다.

There should be a direct link between the label storage statement and the demonstrated stability of the drug product. An expiration date should be displayed on the container label.

라벨 표시 보관 정보와 완제의약품 안정성 사이에 직접적인 관계가 있어야 한다. 유효 기간을 완제의약품 용기 라벨에 표시한다.

3. 용어 정의(GLOSSARY)

The following definitions are provided to facilitate interpretation of the guideline.

이 가이드라인의 원활한 해석을 위해, 일부 용어의 의미를 다음과 같이 정의한다.

가속 시험(Accelerated testing)

Studies designed to increase the rate of chemical degradation or physical change of a drug substance or drug product by using exaggerated storage conditions as part of the formal stability studies. Data from these studies, in addition to long term stability studies, can be used to assess longer term chemical effects at non-accelerated conditions and to evaluate the effect of short term excursions outside the label storage conditions such as might occur during shipping. Results from

accelerated testing studies are not always predictive of physical changes.

공식 안정성 시험의 한 부분으로 과도한 보관 조건을 채택하여 원료의약품이나 완제의약품의 화학적 분해 또는 물리적 변화를 촉진시키도록 설계된 시험. 장기 안정성 시험 이외에도, 가속 시험 데이터를 활용하여 비가속 조건에서 장기간에 걸친 화학적 영향을 평가하고 운송 중에 발생할 수 있는 상황 같이, 표시 보관 조건을 단기간 벗어나는 일탈 상황의 영향을 평가할 수 있다. 가속 시험 결과를 통해 물리적 변화를 항상 예측할 수 있는 것은 아니다.

브라켓 방법(Bracketing)

The design of a stability schedule such that only samples on the extremes of certain design factors, e.g., strength, package size, are tested at all time points as in a full design. The design assumes that the stability of any intermediate levels is represented by the stability of the extremes tested. Where a range of strengths is to be tested, bracketing is applicable if the strengths are identical or very closely related in composition (e.g., for a tablet range made with different compression weights of a similar basic granulation, or a capsule range made by filling different plug fill weights of the same basic composition into different size capsule shells). Bracketing can be applied to different container sizes or different fills in the same container closure system.

특정 디자인 요소(예, 함량, 포장 크기)의 극한 조건에 해당되는 검체만, 완전 요소 디자인과 마찬가지로 모든 안정성 시험 시점에 시험하는 안정성 시험 디자인. 이때 중간 수준 검체의 안정성은 극한 조건 검체의 안정성이 대표한다고 가정한다. 여러 함량을 시험할 때, 함량이 동일하거나 조성이 매우 밀접한 관계에 있으면(예, 유사한 기본 과립을 다른 조건에서 압착하여 만든 정제, 또는 기본 조성이 동일한 성분을 충전량을 달리하여 다른 크기의 캡슐에 충전하여 만든 캡슐 제품) 브라켓 방법을 적용할 수 있다. 동일 용기 마개 시스템에서 충전량이 다르거나 용기 크기가 다른 경우에도 브라켓 방법을 적용할 수 있다.

기후 지역(Climatic zones)

The four zones in the world that are distinguished by their characteristic prevalent annual climatic conditions. This is based on the concept described by W. Grimm (*Drugs Made in Germany*, 28:196-202, 1985 and 29:39-47, 1986).

특징적인 연간 기후 조건에 근거하여 세계를 4개 지역으로 나눈다. W. Grimm이 제시한 개념을 바탕으로 한다(*Drugs Made in Germany*, 28:196-202, 1985 and 29:39-47, 1986).

이행 배치(Commitment batches)

Production batches of a drug substance or drug product for which the stability studies are initiated or completed post approval through a commitment made in the registration application.

등록 신청 문서를 통해 제시한 이행 약속에 의해 승인 이후에 개시하거나 완료할 안정성 시험 대상 원료의약품 또는 완제의약품 배치.

용기 마감 시스템(Container closure system)

The sum of packaging components that together contain and protect the dosage form. This includes primary packaging components and secondary packaging components, if the latter are intended to provide additional protection to the drug product. A packaging system is equivalent to a container closure system.

제제를 담고 보호하는 포장 자재의 합. 일차 포장 자재와 이차 포장 자재가 있는데, 이차 포장 자재는 완제의약품을 추가적으로 보호하기 위한 것이다. 포장 시스템은 용기 마감 시스템과 같은 것이다.

제형(Dosage form)

A pharmaceutical product type (e.g., tablet, capsule, solution, cream) that contains a drug substance generally, but not necessarily, in association with excipients.

일반적으로 원료의약품을 함유하고 있으나 반드시 첨가제가 포함되어 있을 필요는 없는 의약품 종류(예, 정제, 캡슐제, 액제, 크림제).

완제의약품(Drug product)

The dosage form in the final immediate packaging intended for marketing.

판매를 목적으로 최종 직접 포장 자재에 포장된 제형.

원료의약품(Drug substance)

The unformulated drug substance that may subsequently be formulated with excipients to produce the dosage form.

첨가제와 함께 조제되어 완제의약품을 만드는데 사용되는 미조제 상태의 원료의약품.

첨가제(Excipient)

Anything other than the drug substance in the dosage form.

완제의약품에서 원료의약품 이외의 다른 성분.

유효 일자(Expiration date)

The date placed on the container label of a drug product designating the time prior to which a batch of the product is expected to remain within the approved shelf life specification if stored under defined conditions, and after which it must not be used. 의약품 용기 라벨에 표기되는 일자로서, 그 시점 이전까지는 의약품 배치를 지정 조건에 보관할 때 승인 받은 유효기간 규격에 부합하는 상태가 유지될 것으로 예상되며, 그 시점 이후에는 의약품을 사용해서는 안 된다.

공식 안정성 시험(Formal stability studies)

Long term and accelerated (and intermediate) studies undertaken on primary and/or commitment batches according to a prescribed stability protocol to establish or confirm the re-test period of a drug substance or the shelf life of a drug product. 원료의약품의 재시험 기간이나 완제의약품의 유효 기간을 설정 또는 확인하기 위해 지정 안정성 프로토콜에 의거하여 기본 배치나 이행 배치를 상대로 실시하는 장기 시험과 가속(그리고 중간 조건) 안정성 시험.

불침투성 용기(Impermeable containers)

Containers that provide a permanent barrier to the passage of gases or solvents, e.g., sealed aluminum tubes for semi-solids, sealed glass ampoules for solutions. 가스나 용매의 통과를 막는 영구적인 배리어를 제공하는 용기(예, 반고형제의 밀봉 알루미늄 튜브, 용액의 밀봉 유리 앰플).

중간 조건 시험(Intermediate testing)

Studies conducted at 30°C/65% RH and designed to moderately increase the rate of chemical degradation or physical changes for a drug substance or drug product intended to be stored long term at 25°C.

25°C에서 장기간 보관할 예정인 원료의약품이나 완제의약품에 대하여 화학적 분해나 물리적 변화 속도를 중간 수준으로 증가시키기 위해 30°C/65% RH에서 실시하는 시험.

장기 안정성 시험(Long term testing)

Stability studies under the recommended storage condition for the re-test period or shelf life proposed (or approved) for labeling.

표시 자재에 표기할(또는 승인 받고자 하는) 재시험 기간이나 유효 기간 동안 권장 보관 조건에서 실시하는 안정성 시험.

물질 수지(Mass balance)

The process of adding together the assay value and levels of degradation products to see how closely these add up to 100% of the initial value, with due consideration of the margin of analytical error.

분석 오차를 충분히 감안하면서, 정량값과 분해 산물 수준을 모두 합하고 그 결과가 초기값 100%와 비교하여 어느 정도 근사한지 평가하는 과정.

매트릭스 방법(Matrixing)

The design of a stability schedule such that a selected subset of the total number of possible samples for all factor combinations is tested at a specified time point. At a subsequent time point, another subset of samples for all factor combinations is tested. The design assumes that the stability of each subset of samples tested represents the stability of all samples at a given time point. The differences in the samples for the same drug product should be identified as, for example, covering different batches, different strengths, different sizes of the same container closure system, and, possibly in some cases, different container closure systems.

특정 시점에 모든 요소 조합에 대하여 총 검체량 가운데 일부만 시험하는 안정성 시험 방법. 그 다음 시점에서는 전체 요소 조합의 다른 검체 세트를 시험한다. 이 방법은 특정 시점에서 시험 대상 검체 세트의 안정성이 모든 검체의 안정성을 대표한다고 가정한다. 예를 들어 배치 차이, 함량 차이, 동일 용기 마개 시스템의 크기 차이, 그리고 경우에 따라서는 용기/마개 시스템의 차이를 고려하여 동일 의약품의 검체 차이는 설정한다.

MKT(Mean kinetic temperature)

A single derived temperature that, if maintained over a defined period of time, affords the same thermal challenge to a drug substance or drug product as would be experienced over a range of both higher and lower temperatures for an equivalent defined period. The mean kinetic temperature is higher than the arithmetic mean temperature and takes into account the Arrhenius equation.

동등한 일정 기간 동안 더 높은 온도와 더 낮은 온도 범위에서 발생할 수 있는 것과 같이, 일정 기간 동안 유지하는 경우에 동일한 열 챌린지를 원료의약품이나 완제의약품에 가하는 단일 추정 온도. MKT는 산술 평균 온도보다 높고 아레니우스 식을 고려하여 정한다.

When establishing the mean kinetic temperature for a defined period, the formula of J. D. Haynes (*J. Pharm. Sci.*, 60:927-929, 1971) can be used.

J. D. Haynes (*J. Pharm. Sci.*, 60:927-929, 1971)의 공식에 의거하여 특정 기간의 MKT를 정할 수 있다.

NME(New molecular entity)

An active pharmaceutical substance not previously contained in any drug product registered with the national or regional authority concerned. A new salt, ester, or non-covalent-bond derivative of an approved drug substance is considered a new molecular entity for the purpose of stability testing under this guidance.

관련 국가 또는 지역 규제 기관에 등록된 완제의약품에 함유된 적이 없는 활성 제약 성분. 승인 받은 원료의약품의 새로운 염, 에스테르, 또는 비공유결합 유도체 등이 이 가이드라인에 따른 안정성 시험에서 NME로 간주된다.

파일럿 규모 배치(Pilot scale batch)

A batch of a drug substance or drug product manufactured by a procedure fully representative of and simulating that to be applied to a full production scale batch. For solid oral dosage forms, a pilot scale is generally, at a minimum, one-tenth that of a full production scale or 100,000 tablets or capsules, whichever is the larger.

실제 생산 규모 배치를 충분히 대표하며 실제 생산 규모 배치 생산에 적용되는 것을 시뮬레이션한 절차에 따라 제조된 원료의약품 또는 완제의약품 배치. 내용 고형제인 경우에 파일럿 규모는 최소한 실제 생산 규모의 1/10 또는 100,000개 정제나 캡슐 가운데 더 큰 규모로 해야 한다.

기본 배치(Primary batch)

A batch of a drug substance or drug product used in a formal stability study, from which stability data are submitted in a registration application for the purpose of establishing a re-test period or shelf life, respectively. A primary batch of a drug substance should be at least a pilot scale batch. For a drug product, two of the three batches should be at least pilot scale batch, and the third batch can be smaller if it is representative with regard to the critical manufacturing steps. However, a primary batch may be a production batch.

재시험 기간 또는 유효 기간 설정을 목적으로 등록 신청 문서에 포함시켜 제출할 안정성 데이터를 확보하기 위해 실시하는 공식 안정성 시험 대상 원료의약품 또는 완제의약품 배치. 원료의약품 기본 배치는 최소한 파일럿 규모 배치여야 한다. 완제의약품인 경우에는 3개 배치 가운데 2개가 최소한 파일럿 규모 배치여야 하며, 나머지 한 개 배치는 중요 제조 단계가 대표성이 있는 경우에는 더 작은 규모로 생산된 것일 수 있다. 생산 배치를 기본

배치로 할 수 있다.

생산 배치(Production batch)

A batch of a drug substance or drug product manufactured at production scale by using production equipment in a production facility as specified in the application.

신청 문서에 규정된 생산 시설에서 생산 설비를 사용해 생산 규모로 제조된 원료의약품 또는 완제의약품 배치.

재시험 일자(Re-test date)

The date after which samples of the drug substance should be examined to ensure that the material is still in compliance with the specification and thus suitable for use in the manufacture of a given drug product.

원료의약품이 규격에 부합하며 특정 완제의약품 제조 용도로 적합한지 확인하기 위해 원료의약품 검체를 채취하여 검사해야 하는 기준 일자.

재시험 기간(Re-test period)

The period of time during which the drug substance is expected to remain within its specification and, therefore, can be used in the manufacture of a given drug product, provided that the drug substance has been stored under the defined conditions. After this period, a batch of drug substance destined for use in the manufacture of a drug product should be re-tested for compliance with the specification and then used immediately. A batch of drug substance can be re-tested multiple times and a different portion of the batch used after each re-test, as long as it continues to comply with the specification. For most biotechnological/biological substances known to be labile, it is more appropriate to establish a shelf life than a re-test period. The same may be true for certain antibiotics.

원료의약품이 규격 이내로 유지될 것으로 예상되며, 그러므로 원료의약품을 지정 조건에서 보관한다면 특정 완제의약품 제조에 사용할 수 있는 기간. 이 기간이 지나면 완제의약품 제조에 사용할 원료의약품 배치를 재시험하여 규격에 부합하는지 확인하고, 그 다음에 즉시 사용한다. 원료의약품 배치를 여러 차례 재시험할 수 있으며, 규격에 계속 부합하는 한 매 재시험 이후에 원료의약품 배치의 다른 부분을 사용할 수 있다. 불안정한 것으로 알려진 생명 공학/생물학적 성분 대부분은 재시험 기간보다 유효 기간을 설정하는 것이 더 적절하다. 일부 항생제 역시 그렇다.

반투성 용기(Semi-permeable containers)

Containers that allow the passage of solvent, usually water, while preventing solute loss. The mechanism for solvent transport occurs by absorption into one container surface, diffusion through the bulk of the container material, and desorption from the other surface. Transport is driven by a partial-pressure gradient. Examples of semi-permeable containers include plastic bags and semirigid, low-density polyethylene (LDPE) pouches for large volume parenterals (LVPs), and LDPE ampoules, bottles, and vials.

용질 손실은 방지하면서 용매(일반적으로 물)의 통과는 허용하는 용기. 용기 표면 흡착, 용기 물질을 통한 확산, 반대 표면에서 탈착 과정을 거치면서 용매가 이동한다. 분압 구배에 의해 이동이 촉진된다. 반투성 용기의 예로는 LVP용 반경질 LDPE 파우치와 플라스틱백, LDPE 앰플, 병, 바이알이 있다.

유효기간(Shelf life) (also referred to as expiration dating period)

The time period during which a drug product is expected to remain within the approved shelf life specification, provided that it is stored under the conditions defined on the container label.

용기 라벨에 규정된 조건에서 보관할 경우에 의약품이 승인 받은 유효 기간 규격 이내로 유지될 것으로 기대되는 기간.

규격(Specification)

See Q6A and Q6B.

Q6A 및 Q6B 참조.

규격 - 출하 승인 규격(Specification - Release)

The combination of physical, chemical, biological, and microbiological tests and acceptance criteria that determine the suitability of a drug product at the time of its release.

출하 승인 당시에 의약품의 적합성을 결정하기 위한 물리적, 화학적, 생물학적, 미생물학적 시험과 허용 기준의 조합.

규격 - 유효 기간 규격(Specification - Shelf life)

The combination of physical, chemical, biological, and microbiological tests and acceptance criteria that determine the suitability of a drug substance throughout its re-test period, or that a drug product should meet throughout its shelf life.

재시험 기간 전체에 걸쳐 원료의약품의 적합성을 결정하거나 유효 기간 전체에 걸쳐 완제의약품이 부합해야 하는 물리적, 화학적, 생물학적, 미생물학적 시험과 허용 기준의 조합.

보관 조건 허용 기준(Storage condition tolerances)

The acceptable variations in temperature and relative humidity of storage facilities for formal stability studies. The equipment should be capable of controlling the storage condition within the ranges defined in this guideline. The actual temperature and humidity (when controlled) should be monitored during stability storage. Short term spikes due to opening of doors of the storage facility are accepted as unavoidable. The effect of excursions due to equipment failure should be addressed, and reported if judged to affect stability results. Excursions that exceed the defined tolerances for more than 24 hours should be described in the study report and their effect assessed.

공식 안정성 시험을 위한 보관 시설의 온도와 상대 습도 허용 편차. 설비는 보관 조건을 이 가이드라인에 규정된 범위 이내로 제어할 수 있어야 한다. 안정성 검체 보관 기간 동안 실제 온도와 습도(관리 대상인 경우)를 모니터링해야 한다. 보관 시설의 문을 여는 행위로 인한 단기적인 조건 변화는 불가피한 것으로 인정된다. 설비 고장으로 인해 일탈이 발생하면 그에 따른 영향을 평가하고, 안정성 결과에 영향을 준다고 판단되는 경우에 보고해야 한다. 지정 허용 기준을 24시간 이상 벗어나는 사태가 발생하면, 시험 보고서에 그 내용을 기술하고 그에 따른 영향을 평가한다.

가속 시험(원료의약품)(Stress testing (drug substance))

Studies undertaken to elucidate the intrinsic stability of the drug substance. Such testing is part of the development strategy and is normally carried out under more severe conditions than those used for accelerated testing.

원료의약품의 본질적 안정성을 평가하기 위한 시험. 연구 개발의 일환으로 이 시험을 실시하며, 가속 시험 조건보다 더 심한 조건에서 한다.

가속 시험(완제의약품)(Stress testing (drug product))

Studies undertaken to assess the effect of severe conditions on the drug product. Such studies include photostability testing (see ICH Q1B) and specific testing on certain products, (e.g., metered dose inhalers, creams, emulsions, refrigerated aqueous liquid products).

심각한 조건이 완제의약품에 미치는 영향을 평가하기 위해 실시하는 시험. 광안정성

시험(ICH Q1B 참조)과 제품별 특이적인 시험이 있다(예, 정량 흡입 제품, 크림제, 유제, 냉장 보관 수성 액체 제품).

근거 데이터(Supporting data)

Data, other than those from formal stability studies, that support the analytical procedures, the proposed re-test period or shelf life, and the label storage statements. Such data include (1) stability data on early synthetic route batches of drug substance, small scale batches of materials, investigational formulations not proposed for marketing, related formulations, and product presented in containers and closures other than those proposed for marketing; (2) information regarding test results on containers; and (3) other scientific rationales.

공식 안정성 시험에서 확보된 것 이외의 데이터로, 분석 방법, 예정 재시험 기간 또는 유효 기간, 라벨 표시 보관 정보를 뒷받침하는 데이터. (1) 초기 합성 경로의 원료의약품 배치, 소규모 물품 배치, 판매를 목적으로 하지 않는 연구용 제제, 관련 제제, 판매용 이외의 용기와 마개로 포장한 제품의 안정성 데이터, (2) 용기 시험 결과 관련 정보, (3) 기타 과학적 근거가 이에 해당된다.

4. 참고 문헌(REFERENCES)

ICH Q1B: "Photostability Testing of New Drug Substances and Products"

ICH Q1C: "Stability Testing of New Dosage Forms"

ICH Q3A: "Impurities in New Drug Substances"

ICH Q3B: "Impurities in New Drug Products"

ICH Q5C: "Stability Testing of Biotechnological/Biological Products"

ICH Q6A: "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances"

ICH Q6B: "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Biotechnological/Biological Products"