

[도1]

카테고리	No.	아이템	조성	P188	PS80	VP (육안 검사), VP 바이알#/총 바이알#									
						5°C					25°C				
						1M	2M	3M	6M	1M	2M	3M	6M	1M	6M
1차 사전 안정성 확인 (1st Pre-stability confirmation)	1	2상 제형 (Phase II formulation) (대조군 1)	15mM Napi, 5% 수크로오즈, 50mM NaCl, pH6.9	0.10%	-	0/10	1/10	4/10	8/10	2/10	5/10	9/10	8/8		
	2	후보군 (Candidate) #1		0.10%	0.03%	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/8		
	3	3상 제형 (Phase III formulation) (대조군 2)	10mM 히스티딘, 55mM 아르기닌, 55mM-글루탐산, 90mM NaCl, pH6.1	0.10%	-	0/10	7/10	8/10	8/10	3/10	8/10	10/10	8/8		
	4	후보군 (Candidate) #2		0.10%	0.03%	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	2/8		
새로운 후보군 (New candidate)	5	후보군 (Candidate) #3 (신제형 #1)	10mM 히스티딘, 55mM 아르기닌, 4.2% 수크로오즈, 50mM 메티오닌, pH6.5	0.10%	-	0/10	5/10	7/10	5/10	3/10	8/10	10/10	8/8		
	6	후보군 (Candidate) #4 (신제형 #2)		0.10%	0.03%	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/8		
	7	후보군 (Candidate) #5 (신제형 #3)	15mM 시트레이트, 100mM 아르기닌, 30mM NaCl, 50mM 메티오닌, 1mM EDTA, pH6.5	0.10%	-	0/10	2/10	5/10	6/10	2/10	6/10	9/10	8/8		
	8	후보군 (Candidate) #6 (신제형 #4)		0.10%	0.03%	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	1/8		

[도2]

미세 입자 (Sub-visible particle)/ MFI (#/ml) 2개 샘플 평균																							
카테고리		No.	아이템	조성	PS80	P188	5℃						25℃										
							1M 가공된 가공된 (Processed data)		3M 가공된 가공된 (Processed data)		6M 가공된 가공된 (Processed data)		1M 가공된 가공된 (Processed data)		3M 가공된 가공된 (Processed data)		6M 가공된 가공된 (Processed data)						
							≥ 10μm	≥ 25 μm	≥ 75μm	≥ 10μm	≥ 25μm	≥ 75μm	≥ 10μm	≥ 25μm	≥ 75μm	≥ 10μm	≥ 25μm	≥ 75μm	≥ 10μm	≥ 25μm	≥ 75 μm		
1차 사전 안정성 확인	1	2상 제형 (Phase II formulation) (대조군 1)	15mM Napi, 5% 수크로오스 e, 50mM NaCl, pH6.9	-	0.10%	69	7	0	58	8	0	222	7	0	212	32	0	113	23	0	2120	429	14
	2	후보군 (Candidate) #1		0.03%	0.10%	19	4	0	58	19	5	9	0	0	62	9	0	4	0	0	27	9	0
	3	3상 제형 (Phase II formulation) (대조군 2)	10mM 히스티딘, 55mM 아르기닌, 55mM 글루 탐산, 90mM NaCl, pH 6.1	-	0.10%	120	12	0	195	15	0	1290	169	0	192	42	4	709	147	7	1265	198	5
	4	후보군 (Candidate) #2		0.03%	0.10%	121	5	0	31	2	0	30	0	0	19	5	0	82	28	2	97	11	0
새로운 후보군	5	후보군(Candidate) #3 (신제형 #1)	10mM 히스티딘, 55mM Arg, 4.2% 수크로오스, 50m	-	0.10%	168	19	4	102	15	0	810	62	0	328	74	0	429	91	0	2828	538	7
	6	후보군(Candidate) #4 (신제형 #2)	M 메티오닌, pH 6.5	0.03%	0.10%	13	2	0	58	7	2	5	0	0	16	11	2	1025	552	4	37	0	0
	7	후보군(Candidate) #5 (신제형 #3)	15mM 시트레이트, 100mM Arg, 30mM NaCl, 50m	-	0.10%	102	12	0	366	38	0	360	11	0	196	34	0	1487	352	0	586	110	9
	8	후보군(Candidate) #6 (신제형 #4)	M 메티오닌, 1mM E DTA, pH6.5	0.03%	0.10%	39	5	0	40	7	0	16	0	0	74	14	0	219	139	5	9	0	0

[도3]

카테고리	No.	아이템	조성	P188	PS80	SE-UPLC																									
						T=0				5°C, 3M				5°C, 6M				25°C, 1M				25°C, 3M				25°C, 6M					
						HMW %	메인 (Main) %	LMW %	HM (Main) W% in	메인 (Main) W% in	Reduced %	HMW %	메인 (Main) W% in	LMW %	Reduced %	HM (Main) W% in	메인 (Main) W% in	LMW %	Reduced %	HM (Main) W% in	메인 (Main) W% in	LMW %	Reduced %	HM (Main) W% in	메인 (Main) W% in	LMW %	Reduced %				
1차 사전 안정성 확인 (1st Pre-stability confirm)	1	Phase II for mulation (대조군 1)	15mM Napi, 5% 수크로오스, 50mM NaCl, pH6.9	0.10%	-	1.7	95.7	2.5	2.3	93	4.6	2.6	3.4	9	93	2.7	1.8	3.8	92	3.6	3.1	5.9	86.1	8.0	9.6	1	0	9	81	9.9	14.8
	2	후보군(Candidate) #1		0.10%	0.03 %	1.8	95.7	2.5	2.3	93	4.8	2.7	5.6	6	91	2.8	4.0	3.9	92	3.6	3.1	5.7	87.2	7.1	8.5	0	2	11	79	9.8	16.5
	3	Phase III for mulation (대조군 2)	10mM 히스티딘, 55mM 아르가닌, 90mM NaCl, pH 6.1	0.10%	-	1.4	96.1	2.5	1.6	93	4.5	2.2	4.5	8	92	2.7	3.3	2.2	94	2.9	1.2	5.3	88.6	6.1	7.6	0	5	7	87	5.4	8.6
	4	후보군(Candidate) #2		0.10%	0.03 %	1.4	96.0	2.6	1.7	93	4.9	2.7	2.9	3	94	2.8	1.8	2.4	94	2.8	1.2	4.9	89.1	6.0	6.9	7	1	7	87	5.2	9.0
New 후보군(Candidate)	5	후보군(Candidate) #3 (신제형 #1)	10mM 히스티딘, 55mM Arg, 42% 수크로오스, 50mM 메티오닌, pH 6.5	0.10%	-	1.6	95.8	2.6	1.7	93	4.6	2.1	3.1	6	94	2.4	1.3	2.5	94	3.0	1.3	4.3	89.3	6.4	6.6	6	7	8	85	5.7	10.1
	6	후보군(Candidate) #4 (신제형 #2)		0.10%	0.03 %	1.5	96.1	2.4	1.8	93	4.9	2.7	3.4	1	94	2.6	2.0	2.5	94	3.0	1.5	5.7	88.0	6.3	8.1	8	5	9	84	5.7	11.5
	7	후보군(Candidate) #5 (신제형 #3)	15mM 시트레이트, 100mM 아르가닌, 30mM NaCl, 50mM 메티오닌, 1mM EDTA, pH6.5	0.10%	-	1.5	96.1	2.5	1.5	93	4.7	2.2	3.2	4	94	2.4	1.7	2.2	94	3.1	1.4	3.9	89.6	6.5	6.5	5	6	6	86	6.9	9.5
	8	후보군(Candidate) #6 (신제형 #4)		0.10%	0.03 %	1.4	96.1	2.5	1.5	93	5.0	2.7	4.1	2	93	2.7	2.9	2.4	94	3.3	1.8	4.2	89.5	6.3	6.7	5	2	8	84	7.3	12.0

카테고리	No.	아이템	조성	P188 PS80	T=0				5°C, 3M				5°C, 6M				25°C, 1M				25°C, 3M				25°C, 6M			
					메인		후(Po)		메인		후(Po)		메인		후(Po)		메인		후(Po)		메인		후(Po)		메인		후(Po)	
					전(Pre)	후(Post)	전(Pre)	후(Post)	전(Pre)	후(Post)	전(Pre)	후(Post)	전(Pre)	후(Post)	전(Pre)	후(Post)	전(Pre)	후(Post)	전(Pre)	후(Post)	전(Pre)	후(Post)	전(Pre)	후(Post)	전(Pre)	후(Post)		
1차 사전 안정성 확인 (1st Pre-stability confirm)	1	Phase II formulation (대조군 1)	15mM Napi, 5% 수크로오스, 50mM NaCl, pH6.9	-	0.10%	86.0	95.4	87.1	85.1	-1.1	4.4	87.8	7.8	-1.8	5.6	10.7	2.3	14.5	68.1	17.5	17.9	24.5	58.9	16.6	27.1			
	2	후보군(Candidate) #1		0.03%	85.9	93.4	87.0	87.8	-1.1	4.3	88.2	7.5	-2.3	5.4	10.7	2.3	14.1	69.6	16.3	16.3	25.2	58.6	16.2	27.3				
	3	Phase III formulation (대조군 2)	10mM 히스타딘, 55mM 아르기닌, 55mM 클로라이드, 90mM NaCl, pH6.1	-	0.10%	86.6	91.4	87.5	83.8	-1.0	4.3	88.5	7.2	-1.9	5.1	85.8	9.2	0.8	15.0	70.1	14.6	16.5	25.9	57.9	16.2	28.7		
	4	후보군(Candidate) #2		0.03%	86.4	95.4	87.5	83.8	-1.1	4.3	88.3	7.4	-1.9	5.0	85.7	9.3	0.7	14.9	69.6	15.5	16.8	24.4	60.2	15.4	26.2			
New 후보군(Candidate)	5	후보군(Candidate) #3 (신제형 #1)	10mM 히스타딘, 55mM 아르기닌, 45-25% 수크로오스	-	0.10%	86.7	91.4	87.9	81.8	-1.2	4.3	88.3	7.5	-1.6	5.2	85.8	9.1	0.9	14.7	70.6	14.7	16.1	25.7	61.2	13.1	25.5		
	6	후보군(Candidate) #4 (신제형 #2)	50mM 메티오닌, pH 6.5	0.03%	86.6	93.4	87.5	84.8	-0.9	4.2	88.2	7.6	-1.6	5.1	85.3	9.6	1.3	15.4	69.7	14.9	16.9	23.4	62.6	14.1	24.0			
	7	후보군(Candidate) #5 (신제형 #3)	15mM 시트레이트, 100mM 아르기닌	-	0.10%	86.4	93.4	87.7	84.8	-1.2	4.2	88.5	7.3	-2.1	5.1	84.2	9.6	2.2	15.9	69.3	14.9	17.1	24.7	61.2	14.1	25.2		
	8	후보군(Candidate) #6 (신제형 #4)	30mM NaCl, 50mM 메티오닌, 1mM EDTA, pH 6.5	0.03%	86.7	91.4	87.7	82.8	-1.0	4.3	88.4	7.3	-1.7	5.6	85.5	8.9	1.2	16.1	69.9	14.1	16.8	26.6	58.8	14.6	27.9			

[도5]

2R Type I 유리 바이알/ Flurotec 마개 (2R Type I glass vial/ Flurotec stopper)					VP (육안 검사)			
					T0	25°C 1M	25°C 2M	25°C 3M
No.	농도/부피	조성	P188	PS80	VP 바이알 # / 총 바이알 #			
1	60mg/mL, 0.8mL 바이알	10mM 히스티딘, 55mM 아르기닌, 35mM 글루탐산, 90mM NaCl, pH6.1	0.10%	-	0/10	8/10	7/8	6/6
2				0.01%	0/10	0/10	2/8	5/6
3				0.03%	0/10	0/10	0/10	2/6
4				0.05%	0/10	0/10	0/10	1/6
5				0.07%	0/10	0/10	0/10	0/6
6				0.10%	0/10	0/10	0/10	0/6
7				0.15%	0/10	0/10	0/10	1/6
8				0.20%	0/10	0/10	0/10	0/6

[도6]

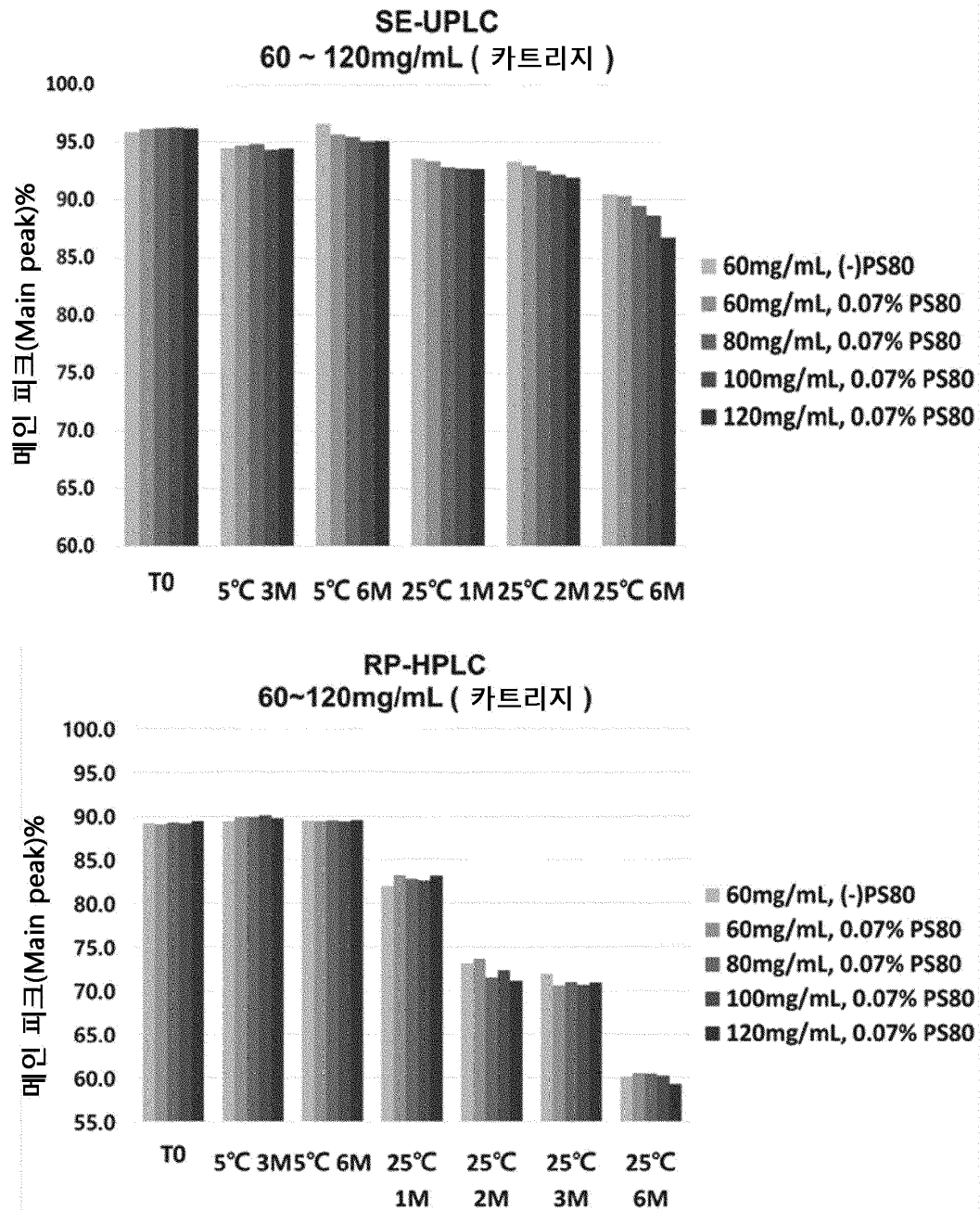
2R Type I 유리 바이알/ Flurotec 마개 (2R Type I glass vial/ Flurotec stopper)					SVP (MFI) #/mL								
No.	농도/부피	조성	P188	PS80	25°C 1M 가공됨 (Processed)			25°C 2M 가공됨 (Processed)			25°C 3M 가공됨 (Processed)		
					≥ 10µm	≥ 25µm	≥ 75µm	≥ 10µm	≥ 25µm	≥ 75µm	≥ 10µm	≥ 25µm	≥ 75µm
1	60mg/mL, 0.8mL/ 바이알	10mM 히스티딘, 55mM 아르기닌, 55mM 글루탐산, 90mM NaCl, pH6.1	0.10%	-	482	78	10	1269	258	16	1583	203	2
2				0.01%	65	6	0	100	3	0	383	12	2
3				0.03%	50	10	0	49	12	0	19	2	0
4				0.05%	54	12	0	51	17	0	21	0	0
5				0.07%	36	2	0	103	17	0	18	2	0
6				0.10%	73	15	0	49	3	0	129	16	3
7				0.15%	58	6	0	89	21	0	21	0	0
8				0.20%	69	23	0	22	4	0	51	19	0

2R Type I 유리 바이알/ Fluoretec 마개 (2R Type I glass vial/ Fluoretec stopper)			SE-UPLC					RP-HPLC																	
			T=0					T=0																	
			5°C 3M		25°C 3M			5°C 3M		25°C 3M															
No.	농도/부피	조성	PS80	HMW % (Main peak)	HMW % (Main peak)	HMW % (Main peak)	HMW % (Main peak)	HMW % (Main peak)	HMW % (Main peak)	HMW % (Main peak)	HMW % (Main peak)	HMW % (Main peak)	HMW % (Main peak)												
			P188	PS80	PS80	PS80	PS80	PS80	PS80	PS80	PS80	PS80	PS80	PS80											
1			-	1.3	93.9	4.8	1.7	95.4	2.9	-1.6	5.1	90.4	4.5	3.4	4.6	86.1	9.3	4.0	88.3	7.2	-2.2	17.1	67.8	15.1	18.3
2			0.01%	1.4	93.8	4.8	2.4	94.5	3.0	-0.7	5.2	90.3	4.5	3.5	4.6	86.2	9.2	3.9	88.2	7.3	-2.0	17.0	67.5	15.5	18.7
3			0.03%	1.4	93.8	4.9	2.2	94.6	3.2	-0.9	5.6	89.5	4.9	4.3	4.7	86.2	9.2	4.0	88.2	7.3	-2.0	17.7	66.5	15.5	19.7
4	60mg/ mL, 0.8 mL/바 알	10mM 히스틴딘, 55mM 아르가닌, 55mM 클루탐산, 90mM NaCl, pH6.1	0.10%	1.4	93.7	4.9	1.9	95.3	2.8	-1.6	6.6	88.8	4.6	4.9	4.7	86.3	9.0	4.0	88.3	7.2	-2.0	17.7	67.7	14.6	18.7
5			0.07%	1.4	93.4	5.2	2.2	94.8	3.0	-1.4	6.6	88.8	4.6	4.6	4.7	85.9	9.4	4.0	88.3	7.1	-2.4	17.3	67.7	15.0	18.3
6			0.10%	1.5	93.5	5.0	2.1	95.0	2.8	-1.5	7.7	87.4	4.9	6.1	4.7	86.2	9.2	3.9	88.4	7.1	-2.2	17.7	66.5	16.0	19.6
7			0.15%	1.4	93.7	4.9	2.1	94.9	2.9	-1.3	8.0	87.6	4.4	6.0	4.7	86.1	9.2	4.0	88.3	7.2	-2.3	17.1	68.0	14.9	18.0
8			0.20%	1.4	93.6	5.0	4.6	92.5	2.8	1.1	6.0	89.4	4.6	4.1	4.7	85.8	9.5	4.0	88.2	7.2	-2.4	17.3	67.5	15.2	18.4

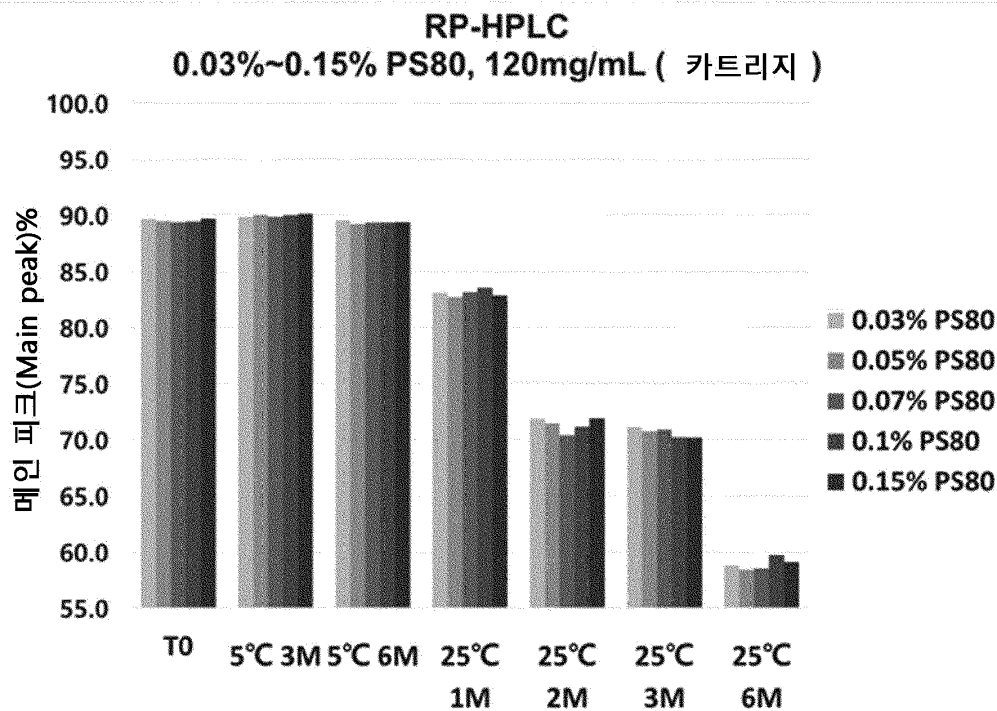
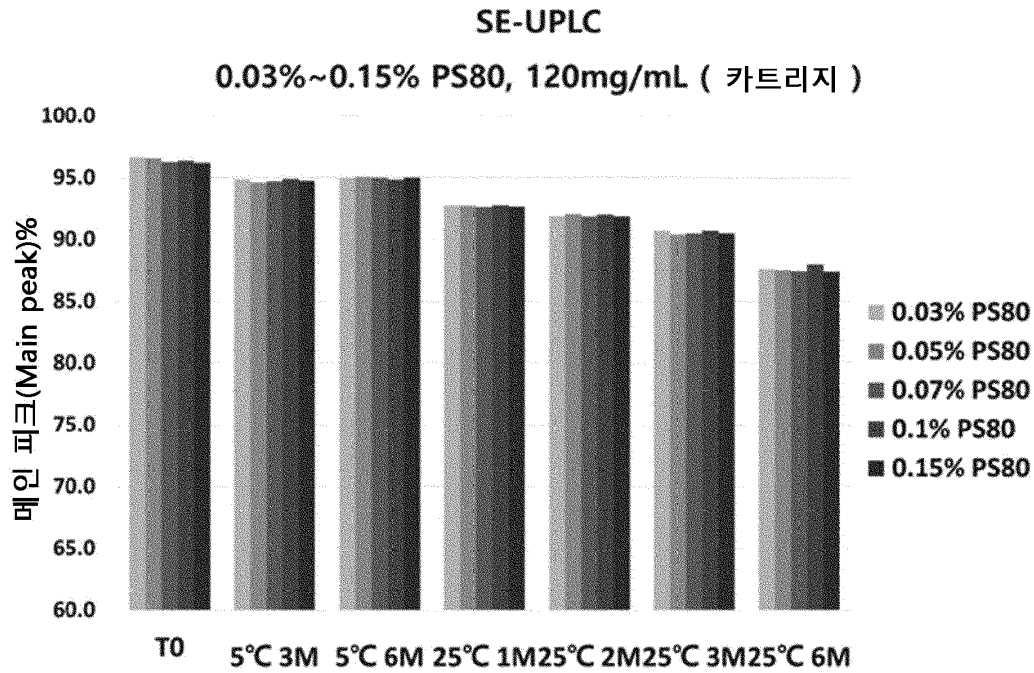
[도8]

아이템	No.	농도 / 부피 / 컨테이너	완충액 조성	P188	PS80 농도	보존제 (Preservative)	육안 이물 입자(Visible particle) (VP 바이알/총 바이알)							
							냉장 (5°C)							
							T0	3M	6M	T0	1M	2M	3M	6M
대조군	1	60mg/mL /카트리지	10mM 히스티딘, 55mM 아르기닌, 55mM 글루탐산, 90mM NaCl, pH 6.1	0.10 %	-	-	0/12	7/13	9/9	0/13	5/13	10/11	7/9	5/7
	2	80mg/mL /카트리지			0.07%	-	0/13	0/13	0/8	0/16	0/16	0/14	0/12	0/9
	3	100mg/mL /카트리지			0.07%	-	0/13	0/13	0/9	0/16	0/16	0/14	0/12	0/10
	4	120mg/mL /카트리지			0.07%	-	0/13	0/13	0/9	0/16	0/16	0/14	0/12	0/10
	5	120mg/mL /카트리지			0.07%	-	0/13	0/13	0/9	0/16	0/16	1/14	1/12	0/10
PS80	6	120mg/mL /카트리지			0.03%	-	0/13	0/13	0/10	0/13	3/13	3/11	1/9	1/7
	7	120mg/mL /카트리지			0.05%	-	0/13	0/13	0/10	0/16	0/16	0/14	0/12	0/10
	8	120mg/mL /카트리지			0.07%	-	0/13	0/13	0/9	0/16	0/16	0/14	0/12	0/10
	9	120mg/mL /카트리지			0.10%	-	0/13	0/13	0/10	0/16	0/16	0/13	0/11	0/9
	10	120mg/mL /카트리지			0.15%	-	0/13	0/13	0/10	0/16	0/16	0/14	0/12	0/10
보존제 (Preservative)	11 (P1)	60mg/mL / 바이알			0.07%	m-크레솔 (3mg/mL)	0/6	6/6	4/4	2/6	13/13	11/11	9/9	8/8
	12 (P2)					m-크레솔 (1mg/mL)	0/6	1/6	0/4	1/6	1/13	0/11	1/9	0/8
	13 (P3)					페놀 (3mg/mL)	0/6	0/6	1/4	0/6	0/13	0/11	0/9	0/8 (+++)
	14 (P4)					페놀 (1mg/mL)	0/6	0/6	0/2	0/6	0/13	0/11	0/9	0/5
	15 (P5)					벤질 알코올(9 mg/mL)	0/6	1/6	0/4	0/6	1/13	1/11	1/9	3/7 (++)
	16 (P6)					벤질 알코올 (3 mg/mL)	0/6	3/6	0/4	1/6	3/13	2/11	1/9	1/7

[도9a]



[도9b]



[도9c]

