

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

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

원료의약품(화학적 성분 및 생명공학/생물학적 성분)

개발 및 제조

DEVELOPMENT AND MANUFACTURE OF DRUG
SUBSTANCES

(CHEMICAL ENTITIES AND
BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL ENTITIES)

Q11

Current Step 4 version
dated 1 May 2012

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.

Q11
Document History

Code	History	Date
Q11	Approval by the Steering Committee under Step 2 and release for public consultation	19 May 2011

Current Step 4 version

Code	History	Date
Q11	Approval by the Steering Committee under Step 4 and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies	1 May 2012

**DEVELOPMENT AND MANUFACTURE OF DRUG SUBSTANCES
(CHEMICAL ENTITIES AND BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL ENTITIES)**

ICH Harmonised Tripartite Guideline

Having reached Step 4 of the ICH Process on 1 May 2012, this Guideline is recommended
for adoption to the three regulatory parties to ICH

목차

- 1. 서론(Introduction)**
- 2. 적용 범위(Scope)**
- 3. 제조 공정 개발(Manufacturing Process Development)**
 - 3.1 일반 원칙(General Principles)
 - 3.1.1 *완제의약품과 원료의약품의 품질 연계(Drug Substance Quality Link to Drug Product)*
 - 3.1.2 *공정 개발 도구(Process Development Tools)*
 - 3.1.3 *개발 방법(Approaches to Development)*
 - 3.1.4 *원료의약품 CQA(Drug Substance Critical Quality Attributes)*
 - 3.1.5 *물품 특성 요소 및 공정 파라미터와 원료의약품 CQA의 연계(Linking Material Attributes and Process Parameters to Drug Substance CQAs)*
 - 3.1.6 *디자인 스페이스(Design Space)*
 - 3.2 제조 공정 개발 정보의 제출(Submission of Manufacturing Process Development Information)
 - 3.2.1 *공정 개발 요약(Overall Process Development Summary)*
 - 3.2.2 *원료의약품 CQA(Drug Substance CQAs)*
 - 3.2.3 *제조 공정 이력(Manufacturing Process History)*
 - 3.2.4 *제조 개발 연구(Manufacturing Development Studies)*
- 4. 제조 공정 및 공정 관리(Description of Manufacturing Process and Process Controls)**
- 5. 출발 물질과 기원 물질의 선택(Selection of Starting Materials and Source Materials)**
 - 5.1 일반 원칙(General Principles)
 - 5.1.1 *합성 원료의약품의 출발 물질 선택(Selection of Starting Materials for Synthetic Drug Substances)*
 - 5.1.2 *반합성 원료의약품의 출발 물질 선정(Selection of Starting Materials for Semi-Synthetic Drug Substances)*
 - 5.1.3 *생명공학/생물학적 원료의약품의 기원 물질과 출발 물질 선정(Selection of*

Source and Starting Materials for Biotechnological/Biological Drug Substances)

- 5.2 출발 물질 또는 기원 물질에 관한 정보의 제출(Submission of Information for Starting Material or Source Material)
- 5.2.1 합성 원료의약품의 출발 물질 선정에 관한 타당성 증명(Justification of Starting Material Selection for Synthetic Drug Substances)
- 5.2.2 반합성 원료의약품의 출발 물질 선정에 관한 타당성 증명(Justification of Starting Material Selection for Semi-Synthetic Drug Substances)
- 5.2.3 생명공학/생물학적 원료의약품 제조용 출발 물질 또는 기원 물질의 적격성평가(Qualification of Source or Starting Materials for Biotechnological/Biological Drug Substances)
- 6. 관리 전략(Control Strategy)**
- 6.1 일반 원칙(General Principles)
- 6.1.1 관리 전략 개발 방법(Approaches to Developing a Control Strategy)
- 6.1.2 관리 전략 개발 시의 고려 사항(Considerations in Developing a Control Strategy)
- 6.2 관리 전략 정보의 제출(Submission of Control Strategy Information)
- 7. 공정 밸리데이션/평가(Process Validation/Evaluation)**
- 7.1 일반 원칙(General Principles)
- 7.2 생명공학/생물학적 원료의약품 관련 원칙(Principles Specific to Biotechnological/Biological Drug Substance)
- 8. CTD 형식에 의한 제조 공정 개발 및 관련 정보의 제출(Submission of Manufacturing Process Development and Related Information in Common Technical Documents (CTD) Format)**
- 8.1 품질 리스크 관리 및 공정 개발(Quality Risk Management and Process Development)
- 8.2 CQA(Critical Quality Attributes)
- 8.3 디자인 스페이스(Design Space)
- 8.4 관리 전략(Control Strategy)
- 9. 라이프사이클 관리(Lifecycle Management)**
- 10. 실례(Illustrative Examples)**
- 10.1 예 1: 물품 특성 요소 및 공정 파라미터와 원료의약품 CQA의 연계 - 화학 물질(Example 1: Linking Material Attributes and Process Parameters to Drug Substance CQAs - Chemical Entity)
- 10.2 예 2: 공정 파라미터의 라이프사이클 관리를 뒷받침하는 품질 리스크 관리(Example 2: Use of Quality Risk Management to Support Lifecycle Management of Process

Parameters)

- 10.3 예3: 생명공학 원료의약품 단위 공정의 디자인 스페이스(Example 3: Presentation of a Design Space for a Biotechnological Drug Substance Unit Operation)
- 10.4 예 4: 적절한 출발 물질의 선정(Example 4: Selecting an Appropriate Starting Material)
- 10.5 예 5: 지정 CQA의 관리 요소 요약(Example 5: Summary of Control Elements for select CQAs)

11. 용어정의(Glossary)

원료의약품(화학적 성분 및 생명공학/생물학적 성분) 개발 및 제조
DEVELOPMENT AND MANUFACTURE OF DRUG SUBSTANCES
(CHEMICAL ENTITIES AND BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL ENTITIES)

Q11

1. 서론(Introduction)

This guideline describes approaches to developing and understanding the manufacturing process of the drug substance, and also provides guidance on what information should be provided in Module 3 of the Common Technical Document (CTD) Sections 3.2.S.2.2 – 3.2.S.2.6 (ICH M4Q). It addresses aspects of development and manufacture that pertain to drug substance, including the presence of steps designed to reduce impurities. In addition, ICH Q11 provides further clarification on the principles and concepts described in ICH Guidelines on Pharmaceutical Development (Q8), Quality Risk Management (Q9) and Pharmaceutical Quality System (Q10) as they pertain to the development and manufacture of drug substance.

원료의약품 제조 공정 개발과 이해 방법을 설명하고, CTD 모듈 3 섹션 3.2.S.2.2 ~ 3.2.S.2.6(ICH M4Q)에 기술해야 하는 정보에 대한 가이드라인도 제시한다. 불순물 감소를 목적으로 하는 공정 단계를 포함하여, 원료의약품과 관련된 개발 및 제조 부분을 설명한다. 이외에도 원료의약품 개발 및 제조와 관련하여 ICH의 의약품 개발 가이드라인(Q8), 품질 리스크 관리 가이드라인(Q9), 제약 품질 시스템 가이드라인(Q10)의 원칙과 개념을 더 자세하게 설명한다.

A company can choose to follow different approaches in developing a drug substance. For the purpose of this guideline, the terms “traditional” and “enhanced” are used to differentiate two possible approaches. In a traditional approach, set points and operating ranges for process parameters are defined and the drug substance control strategy is typically based on demonstration of process reproducibility and testing to meet established acceptance criteria. In an enhanced approach, risk management and scientific knowledge are used more extensively to identify and understand process parameters and unit operations that impact critical quality attributes (CQAs) and develop appropriate control strategies applicable over the lifecycle of the drug substance which may include the establishment of design space(s). As discussed in ICH Q8 for drug product, a greater understanding of the drug substance and its manufacturing process can create the basis for more flexible regulatory approaches. The degree of regulatory flexibility is generally predicated on the level of relevant scientific knowledge provided in the application for marketing

authorisation.

원료의약품 개발 방식이 다양하다. 이 가이드라인에서는 "전통" 방법과 "강화" 방법이라는 용어로, 2가지 개발 방식을 구분하여 표현한다. 전통 방법은 공정 파라미터에 대하여 설정값과 작업 범위를 규정하고, 지정 허용 기준에 부합하는지 확인하는 시험과 공정 재현성 증명을 바탕으로 원료의약품 관리 전략을 수립하는 것이다. 강화 방법은 리스크 관리와 과학적 지식을 보다 광범위하게 활용하여, CQA에 영향을 미치는 공정 파라미터와 단위 공정을 파악하고 이해하며, 디자인 스페이스 확립을 포함하여 원료의약품 라이프사이클에 적용할 적절한 관리 전략을 수립하는 것이다. 완제의약품에 대하여 ICH Q8에서 설명한 바와 같이, 원료의약품과 원료의약품 제조 공정에 대한 강화된 이해는 보다 유연한 규제 토대가 될 수 있다. 판매 허가 신청 문서에 기술된 관련 과학 지식의 수준에 따라 규제 유연성 정도가 달라질 것이다.

Traditional and enhanced approaches are not mutually exclusive. A company can use either a traditional approach or an enhanced approach to drug substance development, or a combination of both.

전통 방법과 강화 방법은 상호 배타적이지 않다. 두 가지 방법 가운데 하나를 선택하여 원료의약품 개발을 진행할 수도 있고 이 둘을 조합하여 추진할 수도 있다.

2. 적용 범위(Scope)

This guideline is applicable to drug substances as defined in the Scope sections of ICH Guidelines Q6A and Q6B, but might also be appropriate for other types of products following consultation with the appropriate regulatory authorities. It is particularly relevant to the preparation and organisation of the contents of Sections 3.2.S.2.2 – 3.2.S.2.6 of Module 3 of the Common Technical Document (ICH M4Q). The guideline does not apply to contents of submissions during the clinical research stages of drug development. Nevertheless, the development principles presented in this guideline are important to consider during the investigational stages.

이 가이드라인은 ICH 가이드라인 Q6A와 Q6B의 적용 범위 섹션에 규정된 원료의약품에 적용되며, 규제 기관과 협의하여 다른 종류의 제품에도 적용할 수 있다. 특히 CTD(ICH M4Q) 모듈 3의 3.2.S.2.2~3.2.S.2.6 작성 및 구성과 관련이 있다. 이 가이드라인은 의약품 임상 연구 단계에서 제출하는 문서의 내용에 적용되지 않는다. 그럼에도 불구하고 이 가이드라인에 기술된 개발 원칙을 임상 단계에서 검토할 필요가 있다.

Regional requirements for post-approval changes are not covered by this guideline.

승인 이후 변경에 대한 지역별 기준은 이 가이드라인에서 다루지 않는다.

3. 제조 공정 개발(Manufacturing Process Development)

3.1 일반 원칙(General Principles)

The goal of manufacturing process development for the drug substance is to establish a commercial manufacturing process capable of consistently producing drug substance of the intended quality.

원료의약품 제조 공정 개발의 목적은 의도했던 품질을 구비한 원료의약품을 일관되게 생산할 수 있는 상업적 제조 공정을 확립하는 것이다.

3.1.1 완제의약품과 원료의약품의 품질 연계(Drug Substance Quality Link to Drug Product)

The intended quality of the drug substance should be determined through consideration of its use in the drug product as well as from knowledge and understanding of its physical, chemical, biological, and microbiological properties or characteristics, which can influence the development of the drug product (e.g., the solubility of the drug substance can affect the choice of dosage form). The Quality Target Product Profile (QTPP), potential CQAs of the drug product (as defined in ICH Q8) and previous experience from related products can help identify potential CQAs of the drug substance. Knowledge and understanding of the CQAs can evolve during the course of development.

완제의약품 개발에 영향을 줄 수 있는 원료의약품의 물리적, 화학적, 생물학적, 미생물학적 특징이나 특성에 대한 지식과 이해, 그리고 완제의약품에서의 용도를 고려하여 원료의약품의 예정 품질을 결정한다(예, 원료의약품의 용해도가 제형 선택에 영향을 줄 수 있다). QTPP, 완제의약품의 잠재 CQA(ICH Q8의 용어 정의 참조), 그리고 관련 제품의 선행 경험이 원료의약품의 잠재 CQA 파악에 도움이 될 수 있다. CQA에 대한 지식과 이해는 개발을 진행하면서 점차 축적될 것이다.

3.1.2 공정 개발 도구(Process Development Tools)

Quality Risk Management (QRM, as described in ICH Q9) can be used in a variety of activities including assessing options for the design of the manufacturing process, assessing quality attributes and manufacturing process parameters, and increasing the assurance of routinely producing batches of the intended quality. Risk assessments can be carried out early in the development process and repeated as greater knowledge and understanding

become available. Either formal or informal risk management tools, such as recognised tools or internal procedures, can be used.

제조 공정 디자인 방안 평가, 품질 특성 요소와 제조 공정 파라미터 평가, 의도했던 품질을 갖춘 배치를 일상적으로 생산할 수 있다는 보증의 강화를 포함해, 다양한 활동에 QRM(ICH Q9 참조)을 활용할 수 있다. 리스크 평가를 개발 초기에 실시하고, 이후 지식과 이해가 축적됨에 따라 리스크 평가를 반복한다. 공식 또는 비공식 리스크 관리 도구(예, 인정되는 도구나 내부 절차)를 활용할 수 있다.

Knowledge management (as described in ICH Q10) can also facilitate manufacturing process development. In this context, potential sources of information can include prior knowledge and development studies. Prior knowledge can include established biological, chemical and engineering principles, technical literature, and applied manufacturing experience. Data derived from relevant prior knowledge, including platform manufacturing (see Glossary) can be leveraged to support development of the commercial process and expedite scientific understanding.

지식 관리(ICH Q10 참조)도 제조 공정 개발에 도움이 된다. 이와 관련하여 도움이 되는 정보로는 선행 지식과 개발 실험이 있다. 확립된 생물학적, 화학적, 엔지니어링 원칙, 기술 참고 문헌, 제조 경험이 선행 지식에 포함될 수 있다. 플랫폼 제조(용어 정의 참조)를 포함하여 관련 선행 지식에서 유래한 데이터를 활용해 상업적 공정 개발을 뒷받침하고 과학적 이해를 촉진할 수 있다.

3.1.3 개발 방법(Approaches to Development)

ICH Q8 recognises that "Strategies for product development vary from company to company and from product to product. The approach to, and extent of, development can also vary and should be outlined in the submission." These concepts apply equally to the development of the drug substance manufacturing process. An applicant can choose either a traditional approach or an enhanced approach to drug substance development, or a combination of both.

"제품 개발 전략이 회사마다, 제품마다 다르고, 개발 방법과 정도도 다를 수 있으므로, 신청 문서에 개발 방법을 개략적으로 설명한다"고 ICH Q8에 기술되어 있다. 이 개념이 원료의약품 제조 공정 개발에도 동일하게 적용된다. 원료의약품 개발 방법으로 전통 방법과 강화 방법 가운데 하나 또는 이 둘의 조합을 신청업체가 선택할 수 있다.

Manufacturing process development should include, at a minimum, the following elements:
제조 공정 개발에는 최소한 다음 요소가 포함되어야 한다.

- Identifying potential CQAs associated with the drug substance so that those characteristics having an impact on drug product quality can be studied and controlled;
완제의약품 품질에 영향을 미치는 특성을 조사하고 관리할 수 있도록, 원료의약품과 연관된 잠재 CQA를 파악한다.
- Defining an appropriate manufacturing process;
적절한 제조 공정을 규정한다.
- Defining a control strategy to ensure process performance and drug substance quality.
공정 성능과 원료의약품 품질을 보장하는 관리 전략을 규정한다.

An enhanced approach to manufacturing process development would additionally include the following elements:

강화 방식의 제조 공정 개발 시에는 다음 요소가 추가로 포함될 수 있다.

- A systematic approach to evaluating, understanding and refining the manufacturing process, including;
다음에 포함한 제조 공정의 체계적 평가, 이해, 구체화
 - Identifying, through e.g., prior knowledge, experimentation and risk assessment, the material attributes (e.g., of raw materials, starting materials, reagents, solvents, process aids, intermediates) and process parameters that can have an effect on drug substance CQAs;
예를 들어 선행 지식, 실험과 리스크 평가를 통해 원료의약품 CQA에 영향을 미칠 수 있는 물품 특성 요소(예, 원료, 출발 물질, 시약, 용매, 공정 보조제, 중간 제품)와 공정 파라미터 파악
 - Determining the functional relationships that link material attributes and process parameters to drug substance CQAs;
원료의약품 CQA와 물품 특성 요소 및 공정 파라미터를 연계시키는 기능적 관계 분석
- Using the enhanced approach in combination with QRM to establish an appropriate

control strategy which can, for example, include a proposal for a design space(s).

강화 방법과 QRM을 결합해 활용하여, 예를 들어 디자인 스페이스를 포함해 적절한 관리 전략 확립

The increased knowledge and understanding obtained from taking an enhanced approach could facilitate continual improvement and innovation throughout the product lifecycle (see ICH Q10).

강화 방법으로 확보한 지식과 이해는 제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 지속적 개선과 혁신에 기여할 것이다(ICH Q10 참조).

3.1.4 원료의약품 CQA(Drug Substance Critical Quality Attributes)

A CQA is a physical, chemical, biological, or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality. Potential drug substance CQAs are used to guide process development. The list of potential CQAs can be modified as drug substance knowledge and process understanding increase.

CQA는 바람직한 제품 품질을 보장하기 위해 적절한 한도, 범위 또는 분포 기준에 부합해야 하는 물리적, 화학적, 생물학적 또는 미생물학적 특징이나 특성을 의미한다. 잠재 원료의약품 CQA를 활용하여 공정 개발의 방향을 정한다. 원료의약품 지식과 공정 이해가 증가함에 따라 잠재 CQA 리스트를 변형할 수 있다.

Drug substance CQAs typically include those properties or characteristics that affect identity, purity, biological activity and stability. When physical properties are important with respect to drug product manufacture or performance, these can be designated as CQAs. In the case of biotechnological/biological products, most of the CQAs of the drug product are associated with the drug substance and thus are a direct result of the design of the drug substance or its manufacturing process.

원료의약품 CQA는 일반적으로 확인, 순도, 생물학적 활성, 안정성에 영향을 주는 특징이나 특성을 포함한다. 완제의약품 제조나 성능 측면에서 물리적 특징이 중요한 경우, 이를 CQA로 지정할 수 있다. 생명공학/생물학적 제품인 경우, 완제의약품의 대다수 CQA는 원료의약품과 관련이 있으며, 그러므로 원료의약품이나 원료의약품 제조 공정 디자인의 직접적인 결과라 할 수 있다.

Impurities are an important class of potential drug substance CQAs because of their potential impact on drug product safety. For chemical entities, impurities can include

organic impurities (including potentially mutagenic impurities), inorganic impurities e.g., metal residues, and residual solvents (see ICH Q3A and Q3C). For biotechnological/biological products, impurities may be process-related or product-related (see ICH Q6B). Process-related impurities include: cell substrate-derived impurities (e.g., Host Cell Proteins (HCP) and DNA); cell culture-derived impurities (e.g., media components); and downstream-derived impurities (e.g., column leachables). Determining CQAs for biotechnology/biological products should also include consideration of contaminants, as defined in Q6B, including all adventitiously introduced materials not intended to be part of the manufacturing process (e.g., adventitious viral, bacterial, or mycoplasma contamination).

불순물은 완제의약품의 안전성에 미칠 영향 때문에 중요한 잠재 원료의약품 CQA로 분류된다. 화학적 성분인 경우에는 유기 불순물(잠재 돌연변이성 불순물 포함), 무기 불순물(예, 금속 잔류물), 잔류 용매(ICH Q3A, Q3C) 등이 있다. 생명공학/생물학적 제품인 경우에는 공정 관련 또는 제품 관련 불순물이 있다(ICH Q6B). 공정 관련 불순물로는 세포 기질 유래 불순물(예, 숙주 세포 단백질(HCP), DNA), 세포 배양 유래 불순물(예, 배지 성분), 다운스트림 공정 유래 불순물(예, 칼럼 용출물)이 있다. 제조 공정의 일부가 아니고 외부에서 유입된 물질 모두를 포함하여(예, 외래성 바이러스, 세균, 마이코플라스마 오염), Q6B에 규정된 바에 따라 오염 물질을 고려하여 생명공학/생물학적 제품의 CQA를 결정한다.

The identification of CQAs for complex products can be challenging. Biotechnological/biological products, for example, typically possess such a large number of quality attributes that it might not be possible to fully evaluate the impact on safety and efficacy of each one. Risk assessments can be performed to rank or prioritise quality attributes. Prior knowledge can be used at the beginning of development and assessments can be iteratively updated with development data (including data from nonclinical and clinical studies) during the lifecycle. Knowledge regarding mechanism of action and biological characterisation, such as studies evaluating structure-function relationships, can contribute to the assessment of risk for some product attributes.

복잡한 제품인 경우에 CQA 파악이 어려울 수 있다. 예를 들어 생명공학/생물학적 제품은 품질 특성 요소가 너무 많아, 각 요소가 안전성과 유효성에 미치는 영향을 충분하게 평가할 수 없을 것이다. 리스크 평가를 실시하여 품질 특성 요소의 순위 또는 중요도를 매길 수 있다. 개발 시작 시점에 선행 지식을 활용하고, 라이프사이클 동안 개발 데이터(비임상 시험 데이터와 임상 시험 데이터 포함)를 축적하면서 평가를 반복할 수 있다. 작용 메커니즘과 생물학적 특성에 관한 지식(예, 구조-기능 관계 평가 실험)은 일부 제품 특성 요소의 리스크 평가에 도움이 될 수 있다.

3.1.5 물품 특성 요소 및 공정 파라미터와 원료의약품 CQA의 연계(Linking Material Attributes and Process Parameters to Drug Substance CQAs)

The manufacturing process development program should identify which material attributes (e.g., of raw materials, starting materials, reagents, solvents, process aids, intermediates) and process parameters should be controlled. Risk assessment can help identify the material attributes and process parameters with the potential for having an effect on drug substance CQAs. Those material attributes and process parameters that are found to be important to drug substance quality should be addressed by the control strategy.

제조 공정 개발 프로그램을 진행하면서, 물품 특성 요소(예, 원료, 출발물질, 시약, 용매, 공정 보조제, 중간 제품)와 공정 파라미터 가운데 관리해야 할 것을 파악한다. 리스크 평가를 통해 원료의약품 CQA에 영향을 미칠 가능성이 있는 물품 특성 요소와 공정 파라미터를 파악할 수 있다. 원료의약품 품질에 중요하다고 생각되는 물품 특성 요소와 공정 파라미터를 관리 전략에 반영한다.

The risk assessment used to help define the elements of the control strategy that pertain to materials upstream from the drug substance can include an assessment of manufacturing process capability, attribute detectability, and severity of impact as they relate to drug substance quality. For example, when assessing the link between an impurity in a raw material or intermediate and drug substance CQAs, the ability of the drug substance manufacturing process to remove that impurity or its derivatives should be considered in the assessment. The risk related to impurities can usually be controlled by specifications for raw material/intermediates and/or robust purification capability in downstream steps. The risk assessment can also identify CQAs for which there are inherent limitations in detectability in the drug substance (e.g., viral safety). In these cases, such CQAs should be controlled at an appropriate point upstream in the process.

원료의약품 제조에 투입되는 물품과 관련된 관리 전략 요소를 규정하기 위해 리스크 평가를 할 때는, 제조 공정 능력, 특성 감지성, 원료의약품 품질과 관련하여 파급 영향의 심각성을 평가한다. 예를 들어 원료나 중간 제품의 불순물과 원료의약품 CQA 사이의 연관성을 평가할 때, 원료의약품 제조 공정이 그 불순물 또는 불순물 유도체를 제거하는 능력을 갖추었는지 검토한다. 불순물과 관련된 리스크는 일반적으로 원료/중간 제품의 규격 및/또는 견고한 다운스트림 정제 공정 능력 확보를 통해 관리할 수 있다. 또한 원료의약품에서 감지하는데 내재적으로 제약이 있는(예, 바이러스 안전성) CQA를 리스크 평가에서 파악할 수 있다. 이러한 경우에 해당되는 CQA를 업스트림 공정의 적절한 지점에서 관리해야 한다.

For chemical entity development, a major focus is knowledge and control of impurities. It is

important to understand the formation, fate (whether the impurity reacts and changes its chemical structure), and purge (whether the impurity is removed via crystallisation, extraction, etc.) as well as their relationship to the resulting impurities that end up in the drug substance as CQAs. The process should be evaluated to establish appropriate controls for impurities as they progress through multiple process operations.

화학 성분의 개발인 경우에는 불순물에 대한 지식과 관리가 중요하다. 불순물 형성과 최종 상태(불순물이 반응하는지, 화학 구조가 바뀌는지), 제거(불순물이 결정화, 추출 등을 통해 제거되는지), 그리고 원료의약품에 남는 최종 불순물과의 관계(CQA)를 이해하는 것이 중요하다. 공정을 평가하여 공정 단계별로 적절한 불순물 관리 대책을 확립한다.

Using a traditional approach, material specifications and process parameter ranges can be based primarily on batch process history and univariate experiments. An enhanced approach can lead to a more thorough understanding of the relationship of material attributes and process parameters to CQAs and the effect of interactions. Example 1 (see Section 10.1) illustrates the development of process parameters using prior knowledge and chemistry first principles.

전통 방법으로 개발할 때는 배치의 공정 이력과 단일 변량 실험 결과를 토대로 물품 규격과 공정 파라미터 범위를 정할 수 있다. 강화 방법으로 개발할 때는 물품 특성 요소 및 공정 파라미터와 CQA의 관계와 상호작용의 영향을 보다 철저하게 이해할 수 있다. 예 1(섹션 10.1)은 선행 지식과 화학적 제일원리에 의거한 공정 파라미터 개발 방법을 보여준다.

Risk assessment can be used during development to identify those parts of the manufacturing process likely to impact potential CQAs. Further risk assessments can be used to focus development work in areas where better understanding of the link between process and quality is needed. Using an enhanced approach, the determination of appropriate material specifications and process parameter ranges could follow a sequence such as the one shown below:

개발 단계에서 리스크 평가를 실시하여, 잠재 CQA에 영향을 미칠 가능성이 있는 제조 공정 부분을 파악할 수 있다. 또한 리스크 평가를 추가로 실시하여 공정과 품질 사이의 관계를 더 정확히 이해할 필요가 있는 부분을 파악하고, 이러한 부분에 중점을 두어 개발 업무를 진행할 수 있다. 강화 방법으로 개발 활동을 추진할 때, 적절한 물품 규격과 공정 파라미터 범위를 아래에 기술된 것과 같은 순서로 정할 수 있다.

- Identify potential sources of process variability;
공정 편차를 유발할 가능성이 있는 부분을 파악한다.

- Identify the material attributes and process parameters likely to have the greatest impact on drug substance quality. This can be based on prior knowledge and risk assessment tools;
원료의약품 품질에 가장 큰 영향을 미칠 수 있는 물품 특성 요소와 공정 파라미터를 파악한다. 선행 지식과 리스크 평가 도구를 활용하여 파악할 수 있다.
- Design and conduct studies (e.g., mechanistic and/or kinetic evaluations, multivariate design of experiments, simulations, modelling) to identify and confirm the links and relationships of material attributes and process parameters to drug substance CQAs;
물품 특성 요소 및 공정 파라미터와 원료의약품 CQA의 관계를 파악하고 확인하는 실험(예, 기계적 및/또는 역학적 평가, 다변량 DOE, 시뮬레이션, 모델링)을 설계하고 실시한다.
- Analyse and assess the data to establish appropriate ranges, including establishment of a design space if desired.
데이터를 분석하고 평가하여 바람직하게는 디자인 스페이스 확립을 포함해 적절한 범위를 설정한다.

Small-scale models can be developed and used to support process development studies. The development of a model should account for scale effects and be representative of the proposed commercial process. A scientifically justified model can enable a prediction of quality, and can be used to support the extrapolation of operating conditions across multiple scales and equipment.

소규모 모델을 개발하여 공정 개발 실험에 활용할 수 있다. 모델을 개발할 때는 스케일 차이에 따른 영향을 고려하며, 예정 상업적 공정을 대표할 수 있어야 한다. 과학적으로 타당한 모델을 개발한다면 제품 품질 예측도 가능할 것이며, 이를 활용하여 여러 스케일과 설비에 공정 조건을 외삽하여 정할 수도 있다.

3.1.6 디자인 스페이스(Design Space)

Design space is the multidimensional combination and interaction of input variables (e.g., material attributes) and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality. Working within the design space is not considered as a change. Movement out of the design space is considered to be a change and would normally initiate a regulatory post approval change process. Design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory assessment and approval (ICH Q8).

디자인 스페이스는 품질을 보증하는 것으로 증명된 공정 파라미터와 투입 변수(예, 물품 특성 요소)의 다차원적 조합과 상호작용을 의미한다. 디자인 스페이스 안에서의 작업은 변경으로 간주되지 않는다. 디자인 스페이스를 벗어나는 것은 변경으로 간주되며, 일반적으로 규제 기관에 승인 이후 변경 신청을 해야 한다. 디자인 스페이스는 신청업체가 제안하며, 규제 기관의 평가를 거쳐 승인된다(ICH Q8).

The considerations for design space addressed in ICH Q8 for an enhanced approach to the development of the drug product are applicable to drug substance. The ability to accurately assess the significance and effect of the variability of material attributes and process parameters on drug substance CQAs, and hence the limits of a design space, depends on the extent of process and product understanding.

강화 방식의 완제의약품 개발과 관련하여 ICH Q8에 제시된 디자인 스페이스 개념을 원료의약품에도 적용할 수 있다. 물품 특성 요소와 공정 파라미터의 변동이 원료의약품 CQA에 미칠 영향과 의미, 그에 따른 디자인 스페이스 범위를 정확하게 평가할 수 있는 능력은 공정과 제품 이해 정도에 의해 결정된다.

Design space can be developed based on a combination of prior knowledge, first principles, and/or empirical understanding of the process. Models (e.g., qualitative, quantitative) can be used to support design spaces across multiple scales and equipment.

선행 지식, 제일원리 및/또는 공정에 대한 경험적 이해를 바탕으로 디자인 스페이스를 정할 수 있다. 모델(예, 정성, 정량)을 활용하여 여러 스케일과 설비의 디자인 스페이스를 뒷받침할 수 있다.

A design space might be determined per unit operation (e.g., reaction, crystallisation, distillation, purification), or a combination of selected unit operations. The unit operations included in such a design space should generally be selected based on their impact on CQAs and do not necessarily need to be sequential. The linkages between process steps should be evaluated so that, for example, the cumulative generation and removal of impurities is controlled. A design space that spans multiple unit operations can provide more operational flexibility.

디자인 스페이스는 단위 공정(예, 반응, 결정화, 증류, 정제)별로 정하거나, 여러 단위 공정의 조합에 대하여 정할 수 있다. CQA에 미칠 영향을 고려하여 디자인 스페이스에 포함시킬 단위 공정을 선정하며, 반드시 순차적일 필요는 없다. 공정 단계 사이의 연계도 평가하여, 예를 들어 불순물의 누적적 발생과 제거를 관리한다. 여러 단위 공정을 포괄하는 디자인 스페이스는 운영 유연성 확대에 도움이 될 수 있다.

The development and approval of a design space for some biotechnology/biological drug substances can be challenging due to factors including process variability and drug substance complexity (e.g., post-translational modifications). These factors can affect residual risk (e.g., potential for unexpected changes to CQAs based on uncertainties related to scale sensitivity) which remains after approval of the design space. Depending on the level of residual risk, it may be appropriate for an applicant to provide proposals on how movements within a design space will be managed post approval. These proposals should indicate how process knowledge, control strategy and characterisation methods can be deployed to assess product quality following movement within the approved design space.

일부 생명공학/생물학적 원료의약품의 디자인 스페이스 개발과 승인이 상당히 어려울 수 있는데, 공정 편차와 원료의약품 복잡성(예, 번역 이후 변형)을 포함한 여러 가지 요소 때문에 그렇다. 이러한 요소는 디자인 스페이스 승인 이후에도 남는 잔여 리스크(예, 스케일 민감성과 관련된 불확실성 부분에 따른 CQA의 예상치 못한 변화 가능성)에 영향을 미칠 수 있다. 잔여 리스크 수준에 따라 신청업체가 승인 이후에 디자인 스페이스 내에서 이동을 관리하는 방법을 제시하는 것이 적절할 수 있다. 이때 승인 받은 디자인 스페이스 안에서 이동이 발생한 경우에 공정 지식, 관리 전략, 특성 평가 방법을 활용하여 제품 품질을 평가하는 방법도 제시한다.

3.2 제조 공정 개발 정보의 제출(Submission of Manufacturing Process Development Information)

The information provided on the development of the drug substance manufacturing process (primarily in Section 3.2.S.2.6 of the application) should identify significant changes during process development, link relevant drug substance batches with the developmental stage of the manufacturing process used to prepare them, and explain how prior knowledge, risk assessments, and other studies (e.g., experimental, modelling, simulations) were used to establish important aspects of the manufacturing process and control strategy. Process development information should be logically organised and easy to understand. Manufacturers can present process development information in a number of different ways, but some specific recommendations are provided below for consideration.

원료의약품 제조 공정 개발에 관한 정보를 제공할 때는(신청 문서의 섹션 3.2.S.2.6), 공정 개발 과정에서 발생한 중요 변경을 기술하고, 관련 원료의약품 배치와 이들 배치의 제조에 적용된 제조 공정 개발 단계를 연계시켜 정리하며, 선행 지식, 리스크 평가, 기타 연구 성과(예, 실험, 모델링, 시뮬레이션)를 어떻게 활용하여 제조 공정과 관리 전략의 중요 부분을 확립했는지 설명한다. 공정 개발 정보를 논리적이고 이해하기 쉽게 정리한다. 제조업체마다 다양한 방식으로 공정 개발 정보를 제시할 수 있으나, 몇 가지 중요 권고

사항은 아래와 같다.

3.2.1 공정 개발 요약(Overall Process Development Summary)

It is recommended that the manufacturing process development section begin with a narrative summary that describes important milestones in the development of the process and explains how they are linked to assuring that the intended quality of the drug substance is achieved. The following should be included in the summary:

제조 공정 개발 섹션을 기술할 때는 공정 개발의 중요 마일스톤을 기술하고 원료의약품의 예정 품질을 달성하는데 어떤 연관이 있는지 설명하는 요약 정보를 제시하며 시작하는 방식이 권장된다. 이때 다음 정보를 포함하여 기술한다.

- List of drug substance CQAs;
원료의약품 CQA 리스트
- Brief description of the stages in the evolution of the manufacturing process and relevant changes to the control strategy;
제조 공정의 변화와 관리 전략의 변경에 대한 간략한 설명
- Brief description of the material attributes and process parameters identified as impacting drug substance CQAs;
원료의약품 CQA에 영향을 미치는 것으로 파악된 물품 특성 요소와 공정 파라미터의 간략한 설명
- Brief description of the development of any design spaces.
디자인 스페이스 개발 과정의 간략한 설명

Following the overall process development summary, the manufacturing process development section should include more comprehensive information, as recommended below.

공정 개발 과정을 요약한 다음에는, 아래에 권고한 바와 같이 보다 포괄적인 정보를 제조 공정 개발 섹션에 기술한다.

3.2.2 원료의약품 CQA(Drug Substance CQAs)

The CQAs of the drug substance should be listed, and the rationale for designating these

properties or characteristics as CQAs should be provided. In some cases, it might be appropriate to explain why other properties or characteristics that might be considered potential CQAs are not included in the list of CQAs. Links or references should be provided to information submitted elsewhere in the submission (e.g., 3.2.S.3.1, Elucidation of Structure and other Characteristics) that supports the designation of these properties or characteristics as CQAs. Some discussion of drug substance CQAs as they relate to drug product CQAs can be appropriate in the pharmaceutical development section of the application (e.g., 3.2.P.2.1 Components of the Drug Product).

원료의약품 CQA 리스트를 작성하고 해당 특징이나 특성을 CQA로 지정한 근거를 설명한다. 잠재 CQA로 생각할 수 있는 다른 특징이나 특성을 CQA 리스트에 포함시키지 않은 이유도 설명할 필요가 있다. 신청 문서의 다른 곳에 포함되어 있는 정보로써(예, 3.2.S.3.1 구조 결정 및 기타 특성), 해당 특징이나 특성을 CQA로 지정한 것을 뒷받침하는 정보를 링크시키거나 참조 정보를 제공한다. 완제의약품 CQA와 연관이 있는 원료의약품 CQA를 신청 문서의 완제의약품 개발 섹션(예, 3.2.P.2.1 완제의약품 원료)에서 일부 설명하는 것도 적절할 수 있다.

3.2.3 제조 공정 이력(Manufacturing Process History)

A description and discussion should be provided of significant changes made to the manufacturing process or site of manufacture of drug substance batches used in support of the marketing application (e.g., those used in nonclinical or clinical studies or stability studies in support of a marketing authorisation) and, if available, production-scale batches. The description should usually follow a chronological sequence ending with the proposed commercial process. Batch information (batch size or scale, site and date of manufacture, route and process used, and intended purpose [e.g., in a specified toxicology or clinical study]) and supporting data from comparative analytical testing on relevant drug substance batches should be provided or referenced (e.g., Batch Analysis, Section 3.2.S.4.4).

판매 허가를 뒷받침하는데 사용된 원료의약품 배치(판매 허가를 뒷받침하는 안정성 시험이나 비임상 또는 임상 시험에 사용된 것)와 가능하면 생산 스케일 배치의 제조 공정이나 제조소가 중요하게 변경된 경우에는 그에 대해 설명한다. 이때 시간 순서로 설명하고 예정 상업적 공정으로 끝을 맺는다. 배치 정보(배치 규모 또는 스케일, 제조소와 제조 일자, 사용한 공정과 경로, 예정 목적[예, 지정 독성 시험 또는 임상 시험])와 관련 원료의약품 배치의 비교 분석 시험에서 확보한 근거 데이터를 제공하거나 참조 정보를 기술한다(예, 배치 분석, 섹션 3.2.S.4.4).

For biotechnological/biological drug substances, the reason for each significant change

should be explained, together with an assessment of its potential to impact the quality of the drug substance (and/or intermediate, if appropriate). The manufacturing process history section should include a discussion of comparability during development as described in ICH Q5E. A discussion of the data, including a justification for selection of the tests and assessment of results, should be included. Testing used to assess the impact of manufacturing changes on the drug substance and the corresponding drug product can also include nonclinical and clinical studies. Cross-reference to the location of these studies in other modules of the submission should be included.

생명공학/생물학적 원료의약품인 경우에 중요 변경 각각의 변경 이유를 설명하고, 원료의약품(및/또는 적절한 경우에는 중간 제품)의 품질에 영향을 미칠 가능성에 대한 평가 정보도 기술한다. ICH Q5E에 기술된 바와 같이 개발 과정의 동등성에 대한 설명을 제조 공정 이력 섹션에 기술한다. 시험 항목 선정 근거와 결과 평가 정보를 포함하여 데이터에 대한 고찰을 포함시킨다. 제조 변경이 원료의약품과 결국에는 완제의약품에 미칠 영향을 평가하는 시험 시에 비임상 시험과 임상 시험도 실시할 수 있다. 신청 문서의 다른 모듈에 있는 시험 자료의 상호 참조 정보를 포함시킨다.

3.2.4 제조 개발 연구(Manufacturing Development Studies)

The studies and risk assessments used to establish important aspects of the commercial manufacturing process and control strategy cited in the application should be listed (e.g., in tabular form). The purpose or end use of each cited study or risk assessment should be provided.

신청 문서에 기술한 상업적 제조 공정과 관리 전략의 중요 부분을 확립하기 위해 실시했던 실험과 리스크 평가를 정리한다(예, 표 형식). 각 실험이나 리스크 평가의 목적이나 최종 용도를 기술한다.

Each cited study or risk assessment should be summarised with a level of detail sufficient to convey an understanding of the purpose of the study, the data collected, how it was analysed, the conclusions reached, and the impact of the study on the manufacturing process or further development of the manufacturing process. The particular parameters and ranges studied should be described and discussed in relation to the proposed operating conditions or design space for the commercial manufacturing process (as described in 3.2.S.2.2). The risk assessment tools and study results on which a design space is based should be adequately described. Example 2 (see Section 10.2) shows a possible communication tool for presenting a risk ranking for parameters evaluated during development of a design space. Where development refers to specific prior knowledge, the

relevant information and data should be provided and, where appropriate, the relevance to the particular drug substance should be justified.

실험 목적, 수집한 데이터, 데이터 분석 방법, 결론, 그 실험이 제조 공정에 미친 영향 또는 제조 공정의 추가 개발에 미친 영향을 이해하기에 충분히 구체적으로 각각의 실험 또는 리스크 평가를 요약한다. 조사 대상 파라미터와 범위를 기술하고 상업적 제조 공정의 예정 공정 조건 또는 디자인 스페이스(3.2.S.2.2에 기술된 것)와 연계하여 설명한다. 리스크 평가 도구와 디자인 스페이스 설정에 토대가 되었던 실험 결과를 적절하게 기술한다. 예 2(섹션 10.2)는 디자인 스페이스 개발 시에 평가한 파라미터의 리스크 랭킹에 활용할 수 있는 커뮤니케이션 도구를 보여 준다. 특정 선행 지식을 바탕으로 개발 활동을 진행했다면, 관련 정보와 데이터를 제공하고 적절한 경우에는 해당 원료의약품과의 연관성을 타당하게 설명한다.

Small-scale models used to support development of the commercial manufacturing process should be described.

상업적 제조 공정 개발에 활용했던 소규모 모델을 설명한다.

4. 제조 공정 및 공정 관리(Description of Manufacturing Process and Process Controls)

The description of the drug substance manufacturing process represents the applicant's commitment for the manufacture of the drug substance. Information should be provided to adequately describe the manufacturing process and process controls (see ICH M4Q 3.2.S.2.2).

원료의약품 제조 공정에 관한 정보는 해당 원료의약품의 제조에 관한 신청업체의 약속에 해당된다. 제조 공정과 공정 관리 정보를 적절하게 기술한다(ICH M4Q 3.2.S.2.2 참조).

The description of the manufacturing process should be provided in the form of a flow diagram and sequential procedural narrative. The in-process controls for each step or stage of the process should be indicated in the description. Scaling factors should be included for manufacturing steps intended to span multiple operational scales when the process step is scale dependent. Any design spaces in the manufacturing process should be included as part of the manufacturing process description. Example 3 (see Section 10.3) gives an example of the presentation of a design space for a biotechnological product.

제조 공정을 흐름도와 공정 단계별 설명 형식으로 기술한다. 공정 단계별 IPC 정보를 기술한다. 스케일 의존적인 공정 단계인 경우, 여러 공정 스케일을 포괄하는 제조 단계에 대하여 스케일링 계수를 포함시킨다. 제조 공정 정보를 기술할 때 제조 공정의 디자인

스페이스를 포함시킨다. 예 3(섹션 10.3)은 생명공학 제품의 디자인 스페이스 기술 방법을 보여 준다.

Many biotechnological/biological products have complex upstream processes and use splitting and pooling to create a drug substance batch. An explanation of how batches of drug substance are defined by the manufacturer (e.g., splitting and pooling of harvests or intermediates) should be provided. Details of batch size or scale and batch numbering should be included.

많은 생명공학/생물학적 제품의 업스트림 공정이 매우 복잡하므로, 분할하여 진행한 다음에 합쳐서 원료의약품 배치를 만들기도 한다. 원료의약품 배치의 규정 방법을 설명한다(예, 수확물 또는 중간 제품의 분할과 풀링). 배치 규모나 스케일, 그리고 배치 번호 부여 방법을 자세히 설명한다.

5. 출발 물질과 기원 물질의 선택(Selection of Starting Materials and Source Materials)

5.1 일반 원칙(General Principles)

5.1.1 합성 원료의약품의 출발 물질 선택(Selection of Starting Materials for Synthetic Drug Substances)

The following general principles should be considered in determining where the drug substance manufacturing process begins (i.e., in selecting starting materials).

다음 일반 원칙을 고려하여 원료의약품 제조 공정의 시작 지점을 결정한다(즉, 출발 물질 선정).

- In general, changes in material attributes or operating conditions that occur near the beginning of the manufacturing process have lower potential to impact the quality of the drug substance;
일반적으로 제조 공정 시작 부근에서 발생하는 물품 특성 요소 또는 공정 조건의 변화는 원료의약품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 적다.
 - The relationship between risk and number of steps from the end of the manufacturing process is the result of two factors, one concerning the physical properties of the drug substance and the other concerning the formation, fate, and purge of impurities. The physical properties of a drug substance are

determined during the final crystallisation step and subsequent operations (e.g., milling, micronising), all of which occur at the end of the manufacturing process. Impurities introduced or created early in the manufacturing process typically have more opportunities to be removed in purification operations (e.g., washing, crystallisation of isolated intermediates) than impurities generated late in the manufacturing process, and are therefore less likely to be carried into the drug substance. However, in some cases (e.g., when peptides or oligonucleotides are synthesised on a solid support), there is a more limited relationship between risk and number of steps from the end of the manufacturing process;

제조 공정 말기 이후 공정 단계의 수와 리스크 사이의 관계는, 원료의약품의 물리적 특징과 관련된 요소와 불순물의 형성, 최종 상태, 제거와 관련된 요소에 의해 결정된다. 최종 결정화 단계와 이후 공정(예, 밀링, 마이크로나이즈)에서 원료의약품의 물리적 특징이 결정되는데, 모두 제조 공정 말기에 발생한다. 제조 공정 후기에 생성되는 불순물에 비하여, 제조 공정 초기에 도입되거나 생성되는 불순물은 일반적으로 정제 공정을 거치며 제거될 기회가 많고(예, 분리 중간 제품의 결정화, 세척), 그러므로 원료의약품으로 이월될 가능성이 적다. 하지만 제조 공정 말기 이후 단계의 수와 리스크 사이의 관계가 다소 제한적인 경우도 있다(예, 펩타이드나 올리고뉴클레오타이드를 고형 지지물에서 합성하는 경우).

- Regulatory authorities assess whether the controls on the drug substance and drug substance manufacturing process can be considered adequate, including whether there are appropriate controls for impurities. To conduct this assessment, enough of the drug substance manufacturing process should be described in the application for regulatory authorities to understand how impurities are formed in the process, how changes in the process could affect the formation, fate, and purge of impurities, and why the proposed control strategy is suitable for the drug substance manufacturing process. This will typically include a description of multiple chemical transformation steps;

불순물의 적절한 관리 대책을 포함하여, 원료의약품 제조 공정과 원료의약품의 관리가 적절한지 여부를 규제 기관이 평가한다. 이러한 평가를 위해서는 원료의약품 제조 공정을 신청 문서에 충분히 자세하게 기술하여, 공정 중에 불순물이 어떻게 형성되고 공정 변경이 불순물의 형성, 최종 상태, 제거에 어떤 영향을 미치는지, 예정 관리 전략이 원료의약품 제조 공정에 왜 적합한지, 규제 기관이 이해할 수 있도록 해야 한다. 이때 여러 화학적 전환 단계도 설명한다.

- Manufacturing steps that impact the impurity profile of the drug substance should normally be included in the manufacturing process described in Section 3.2.S.2.2 of the application;
원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미치는 제조 단계를 신청 문서 섹션 3.2.S.2.2의 제조 공정 부분에서 기술한다.
- Each branch of a convergent drug substance manufacturing process begins with one or more starting materials. The Good Manufacturing Practice (GMP) provisions described in ICH Q7 apply to each branch beginning with the first use of a starting material. Performing manufacturing steps under GMP together with an appropriate control strategy provides assurance of quality of the drug substance;
여러 줄기로 진행되다가 한 곳으로 수렴되는 원료의약품 제조 공정의 각 줄기 부분은 하나 이상의 출발 물질로 시작된다. ICH Q7의 GMP 기준은 출발 물질이 처음 사용되면서 시작되는 각 줄기 부분에 적용된다. 적절한 관리 전략과 함께, GMP 규정을 준수하며 제조 단계를 수행해야, 원료의약품의 품질이 보장된다.
- A starting material should be a substance of defined chemical properties and structure. Non-isolated intermediates are usually not considered appropriate starting materials;
출발 물질은 화학적 특징과 구조가 규명된 성분이어야 한다. 분리되지 않은 중간 제품은 일반적으로 적절한 출발 물질로 간주되지 않는다.
- A starting material is incorporated as a significant structural fragment into the structure of the drug substance. "Significant structural fragment" in this context is intended to distinguish starting materials from reagents, solvents, or other raw materials. Commonly available chemicals used to create salts, esters or other simple derivatives should be considered reagents.
출발 물질은 중요한 구조적 부분으로 원료의약품의 구조에 통합된다. 여기서 "중요한 구조적 부분"이라 함은, 시약, 용매, 기타 원료와 출발 물질을 구분하기 위한 것이다. 염, 에스테르, 기타 간단한 유도체를 만드는데 사용되는 일반적인 화학 물질을 시약이라 부른다.

All the general principles above should be considered in selecting Starting Material(s), rather than strictly applying each general principle in isolation (see Example 4, Section 10.4).

출발 물질 선정 시에는 각각의 일반 원칙을 개별적으로 엄격하게 적용하기보다, 위에서

설명한 일반 원칙 모두를 고려해야 한다(예 4(섹션 10.4) 참조).

5.1.2 반합성 원료의약품의 출발 물질 선정(Selection of Starting Materials for Semi-Synthetic Drug Substances)

For purposes of this guideline, a semi-synthetic drug substance is one in which the structural constituents have been introduced by a combination of chemical synthesis and elements of biological origin (e.g., obtained from fermentation or by extraction from botanical material). In some cases, it might be appropriate for the applicant to describe the manufacturing process starting from the source material (microorganism or botanical material). However, if it can be demonstrated that one of the isolated intermediates in the synthetic process complies with the principles outlined above for the selection of starting materials for synthetic drug substances, that isolated intermediate can be proposed as the starting material. The applicant should specifically evaluate whether it is possible to analytically characterise the proposed starting material, including its impurity profile, and whether the fermentation or botanical material and extraction process impact the impurity profile of the drug substance. Risks from microbial and other contamination should also be addressed.

이 가이드라인에서 반합성 원료의약품은 생물학적 유래 요소(예, 발효 또는 식물 물질의 추출)와 화학적 합성의 조합으로 구조적 구성분이 도입된 것을 의미한다. 제조 공정을 기원 물질(미생물 또는 식물)부터 설명하는 편이 더 적절한 경우도 있다. 하지만 합성 공정에서 분리된 중간 제품 가운데 하나가 위에 설명된 합성 원료의약품의 출발 물질 선정 원칙에 부합함을 증명할 수 있다면, 분리한 중간 제품을 출발 물질로 제시할 수 있다. 불순물 프로파일을 포함하여 예정 출발 물질의 특성을 분석할 수 있는지, 발효 또는 식물성 물질과 추출 공정이 원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미치는지 여부를 신청업체가 구체적으로 평가한다. 미생물 오염이나 기타 오염에 따른 리스크도 고려한다.

5.1.3 생명공학/생물학적 원료의약품의 기원 물질과 출발 물질 선정(Selection of Source and Starting Materials for Biotechnological/Biological Drug Substances)

Cell banks are the starting point for manufacture of biotechnological drug substances and some biological drug substances. In some regions, these are referred to as source materials; in others, starting materials. Guidance is contained in ICH Q5A, Q5B, and Q5D.

세포 बैं크는 생명공학적인 원료의약품과 일부 생물학적 원료의약품 제조의 출발점이다. 세포 बैं크를 기원 물질로 간주하는 지역도 있고, 출발 물질로 간주하는 곳도 있다. ICH Q5A, Q5B, Q5D의 가이드라인을 참조한다.

5.2 출발 물질 또는 기원 물질에 관한 정보의 제출(Submission of Information for Starting Material or Source Material)

Applicants should identify all proposed starting materials or source materials and provide appropriate specifications. Proposed starting materials for synthetic and semi-synthetic drug substances should be justified.

신청업체는 예정 출발 물질 또는 기원 물질을 모두 파악하고 적절한 규격을 설정해야 한다. 합성/반합성 원료의약품의 예정 출발 물질에 대하여 타당성을 제시한다.

5.2.1 합성 원료의약품의 출발 물질 선정에 관한 타당성 증명(Justification of Starting Material Selection for Synthetic Drug Substances)

The applicant should provide a justification for how each proposed starting material is appropriate in light of the general principles for the selection of starting materials outlined above in Section 5.1.1. This can include information on:

상기 섹션 5.1.1에서 설명한 출발 물질 선정의 일반 원칙을 감안하여 예정 출발 물질 각각의 적절성과 타당성을 신청업체가 제시해야 한다. 이때 다음 정보를 포함시킬 수 있다.

- The ability of analytical procedures to detect impurities in the starting material;
출발 물질에 존재하는 불순물을 분석 방법이 검출할 수 있는 능력
- The fate and purge of those impurities and their derivatives in subsequent processing steps;
이후 공정 단계에서 불순물과 유도체의 최종 상태와 제거
- How the proposed specification for each starting material will contribute to the control strategy.
각 출발 물질의 예정 규격이 관리 전략에 어떻게 기여하는가?

The applicant should provide, as part of the justification, a flow diagram outlining the current synthetic route(s) for the manufacture of the drug substance, with the proposed starting materials clearly indicated. Changes to the starting material specification and to the synthetic route from the starting material to final drug substance are subject to regional, post-approval change requirements. In addition, regional requirements concerning starting material suppliers may also be applicable.

타당성 증명의 일환으로 원료의약품 제조를 위한 합성 경로를 흐름도로 정리하고 예정 출발 물질을 명확하게 표시한다. 출발 물질 규격과 출발 물질부터 최종 원료의약품까지 합성 경로가 변경되는 경우, 지역별 승인 이후 변경 기준이 적용된다. 또한 출발 물질 공급업체에 관한 지역별 기준이 적용될 수도 있다.

An applicant generally need not justify the use of a commercially available chemical as a starting material. A commercially available chemical is usually one that is sold as a commodity in a pre-existing, non-pharmaceutical market in addition to its proposed use as starting material. Chemicals produced by custom syntheses are not considered to be commercially available. If a chemical from a custom synthesis is proposed as a starting material, it should be justified in accordance with the general principles for the selection of starting materials outlined above in Section 5.1.1.

상업적으로 구매 가능한 화학물질을 출발 물질로 사용할 때는 일반적으로 타당성을 입증할 필요가 없다. 상업적으로 구매 가능한 화학물질은 일반적으로, 출발 물질로서 예정 용도 이외에도 기존 비제약 시장에서 상품으로 판매되는 것이다. 맞춤 합성 방식으로 생산되는 화학물질은 상업적으로 구매 가능한 것으로 간주되지 않는다. 맞춤 합성으로 만든 화학물질을 출발 물질로 사용하고자 한다면, 상기 섹션 5.1.1에 기술된 출발 물질 선정의 일반 원칙에 따라 타당성을 증명한다.

In some instances, additional purification steps by the drug substance manufacturer might be called for to ensure the consistent quality of a commercially available starting material. In these instances, the additional purification steps should be included as part of the description of the drug substance manufacturing process. Specifications should normally be provided for both incoming and purified starting material.

상업적으로 구매 가능한 출발 물질의 일관된 품질을 보장하기 위하여, 원료의약품 제조업체가 추가 정제 단계를 적용하는 경우도 있다. 이럴 때는 원료의약품 제조 공정을 설명할 때 추가 정제 단계도 포함시킨다. 입고 출발 물질과 정제 출발 물질 모두의 규격을 제공한다.

5.2.2 반합성 원료의약품의 출발 물질 선정에 관한 타당성 증명(Justification of Starting Material Selection for Semi-Synthetic Drug Substances)

If an isolated intermediate is proposed as the starting material for a semi-synthetic drug substance, the applicant should provide a justification that explains how the proposed starting material complies with the general principles for the selection of starting materials outlined above in Section 5.1.1. Otherwise, the applicant should describe the manufacturing

process starting from the microorganism or botanical material, as appropriate, and these materials should be qualified.

분리된 중간 제품을 반합성 원료의약품의 출발 물질로 삼고자 한다면, 신청업체는 해당 출발 물질이 상기 섹션 5.1.1에 기술된 출발 물질 선정 원칙에 어떻게 부합하는지 타당하게 설명해야 한다. 그렇지 않으면, 미생물 또는 식물성 물질부터 시작하여 제조 공정을 설명하며, 이들 물질의 적격성을 확립해야 한다.

5.2.3 생명공학/생물학적 원료의약품 제조용 출발 물질 또는 기원 물질의 적격성평가(Qualification of Source or Starting Materials for Biotechnological/Biological Drug Substances)

Guidance is contained in ICH Q5A, Q5B and Q5D.

ICH Q5A, Q5B, Q5D를 참조한다.

6. 관리 전략(Control Strategy)

6.1 일반 원칙(General Principles)

A control strategy is a planned set of controls, derived from current product and process understanding, that assures process performance and product quality (ICH Q10). Every drug substance manufacturing process, whether developed through a traditional or an enhanced approach (or some combination thereof), has an associated control strategy.

관리 전략은 현재의 제품 및 공정 이해를 바탕으로, 공정 성능과 제품 품질을 보증하기 위한 일련의 계획적 관리 대책을 의미한다(ICH Q10). 전통 방식으로 개발했던 강화 방식으로 개발했던(때로는 이 두 방법의 조합으로 개발했던), 모든 원료의약품 제조 공정에는 관리 전략이 있어야 한다.

A control strategy can include, but is not limited to, the following:

다음은 포함하되 이에 국한하지 않는 사항을 관리 전략에 포함시킬 수 있다.

- Controls on material attributes (including raw materials, starting materials, intermediates, reagents, primary packaging materials for the drug substance, etc.);
물품 특성 요소의 관리(원료, 출발 물질, 중간 제품, 시약, 원료의약품의 일차 포장 자재 등 포함).
- Controls implicit in the design of the manufacturing process (e.g., sequence of

purification steps [biotechnological/biological drug substances], or order of addition of reagents [chemical entities];

제조 공정 디자인에 내포된 관리 대책(예, 정제 단계의 순서(생명공학/생물학적 원료의약품) 또는 시약 투입 순서(화학적 성분)).

- In-process controls (including in-process tests and process parameters);
IPC(공정 관리)(공정 시험과 공정 파라미터 포함)
- Controls on drug substance (e.g., release testing).
원료의약품의 관리(예, 승인 시험)

6.1.1 관리 전략 개발 방법(Approaches to Developing a Control Strategy)

A control strategy can be developed through a combination of approaches, utilising the traditional approach for some CQAs, steps, or unit operations, and a more enhanced approach for others.

일부 CQA, 단계, 또는 단위 공정에 대하여 전통 방법을 적용하고 다른 부분에 대하여 보다 강화된 방법을 활용하는 등 두 방법을 조합하여 관리 전략을 개발할 수 있다.

In a traditional approach to developing a manufacturing process and control strategy, set points and operating ranges are typically set narrowly based on the observed data to ensure consistency of manufacture. More emphasis is placed on assessment of CQAs at the stage of the drug substance (i.e., end-product testing). The traditional approach provides limited flexibility in the operating ranges to address variability (e.g., in raw materials).

전통적인 방식으로 제조 공정과 관리 전략을 개발할 때는 일반적으로 관찰 데이터에 근거하여 설정값과 공정 범위를 좁게 설정해 제조 일관성을 보장한다. 원료의약품 단계의 CQA 평가(즉, 최종 제품 시험)에 더 중점을 둔다. 전통적인 방법을 채택하는 경우에는 편차(예, 원료 편차) 관리에 있어서 공정 범위의 유연성이 제한적이다.

An enhanced approach to manufacturing process development generates better process and product understanding than the traditional approach, so sources of variability can be identified in a more systematic way. This allows for the development of more meaningful and efficient parametric, attribute, and procedural controls. The control strategy might be developed through several iterations as the level of process understanding increases during the product lifecycle. A control strategy based on an enhanced approach can provide for flexibility in the operating ranges for process parameters to address variability (e.g., in raw

materials).

강화 방법으로 제조 공정을 개발하면, 전통 방법에 비하여 공정과 제품에 대한 이해가 더 커지며, 그에 따라 편차 발생원을 보다 체계적으로 파악할 수 있다. 이에 따라 파라미터, 특성 요소, 절차를 보다 유의미하고 효율적으로 관리하는 방법을 개발할 수 있다. 제품 라이프사이클 동안 공정 이해 수준이 높아짐에 따라, 관리 전략을 계속해서 발전시켜 나갈 수 있다. 강화 방식에 근거한 관리 전략인 경우에는, 편차(예, 원료 편차) 관리에 있어서 공정 파라미터의 범위를 보다 유연하게 운영할 수 있다.

6.1.2 관리 전략 개발 시의 고려 사항(Considerations in Developing a Control Strategy)

A control strategy should ensure that each drug substance CQA is within the appropriate range, limit, or distribution to assure drug substance quality. The drug substance specification is one part of a total control strategy and not all CQAs need to be included in the drug substance specification. CQAs can be (1) included on the specification and confirmed through testing the final drug substance, or (2) included on the specification and confirmed through upstream controls (e.g., as in Real Time Release Testing [RTRT]), or (3) not included on the specification but ensured through upstream controls. Examples of upstream controls can include:

각 원료의약품 CQA가 적절한 범위, 한도 또는 분포 기준에 부합하고 원료의약품 품질을 보장할 수 있게 관리 전략을 수립해야 한다. 원료의약품 규격은 전체 관리 전략의 한 부분이며, 모든 CQA를 원료의약품 규격에 포함시킬 필요는 없다. CQA를 (1) 규격에 포함시키고 최종 원료의약품 시험을 통해 확인하거나, (2) 규격에 포함시키고 업스트림 관리를 통해 확인하거나(예, RTRT), (3) 규격에 포함시키지 않고 업스트림 관리를 통해 확인할 수 있다. 업스트림 관리의 예는 다음과 같다.

- In process testing;
공정 시험
- Use of measurements of process parameters and/or in process material attributes that are predictive of a drug substance CQA. In some cases, Process Analytical Technology (PAT) can be used to enhance control of the process and maintain output quality.
원료의약품 CQA를 예측하는데 도움이 되는 공정 파라미터 및/또는 공정 물품 특성 요소의 평가 결과 활용. PAT를 활용하여 공정 관리를 강화하고 결과물의 품질을 유지할 수도 있다.

Regardless of whether a traditional or enhanced process development approach is taken,

the use of upstream controls should be based on an evaluation and understanding of the sources of variability of a CQA. Downstream factors that might impact the quality of the drug substance, such as temperature changes, oxidative conditions, light, ionic content, and shear, should be taken into consideration.

전통 방법으로 개발하건 강화 방법으로 개발하건, CQA의 편차 출처를 평가하고 이해한 다음에 업스트림 관리를 실시해야 할 것이다. 원료의약품의 품질에 영향을 줄 수 있는 다운스트림 요소(예, 온도 변화, 산화 조건, 빛, 이온 함량, 전단력)를 고려해야 한다.

When developing a control strategy, a manufacturer can consider implementing controls for a specific CQA at single or multiple locations in the process, depending on the risk associated with the CQA and the ability of individual controls to detect a potential problem. For example, with sterilised chemical entities or biotechnological/biological drug substances, there is an inherent limitation in the ability to detect low levels of bacterial or viral contamination. In these cases, testing on the drug substance is considered to provide inadequate assurance of quality, so additional controls (e.g., attribute and in-process controls) are incorporated into the control strategy.

관리 전략을 개발할 때는 CQA와 관련된 리스크와 개별 관리 대책이 잠재적인 문제를 감지할 수 있는 능력을 감안해, 특정 CQA에 대하여 단일 공정 위치에 관리 대책을 구축할지, 아니면 여러 공정 위치에 관리 대책을 구축할지 검토할 필요가 있다. 예를 들어 멸균된 화학적 성분이나 생명공학/생물학적 원료의약품인 경우, 낮은 수준의 세균 또는 바이러스 오염을 찾아낼 수 있는 능력은 내재적으로 한계가 있다. 이럴 때는 원료의약품 시험만으로는 품질을 보증하는데 적절하지 않다고 볼 수 있으며, 그러므로 추가적인 관리(예, 특성 요소와 IPC)를 관리 전략에 통합시킨다.

The quality of each raw material used in the manufacturing process should be appropriate for its intended use. Raw materials used in operations near the end of the manufacturing process have a greater potential to introduce impurities into the drug substance than raw materials used upstream. Therefore, manufacturers should evaluate whether the quality of such materials should be more tightly controlled than similar materials used upstream.

제조 공정에 사용되는 원료 각각의 품질은 그 원료의 예정 용도에 적절해야 한다. 업스트림 공정에 사용되는 원료에 비하여, 제조 공정 말기 근처의 공정에 사용되는 원료는 원료의약품에 불순물을 도입시킬 가능성이 더 크다. 그러므로 제조업체는 업스트림 공정 단계에 투입되는 비슷한 원료보다 이와 같은 원료의 품질을 더 엄격하게 관리해야 할지 평가해야 한다.

6.2 관리 전략 정보의 제출(Submission of Control Strategy Information)

The information provided on the control strategy should include detailed descriptions of the individual elements of the control strategy plus, when appropriate, a summary of the overall drug substance control strategy. The summary of the overall control strategy can be presented in either a tabular format or in a diagrammatic format, to aid visualisation and understanding (see Example 5, Section 10.5 for example of a control strategy summary in tabular form). Ideally, the summary should explain how the individual elements of the control strategy work together to assure drug substance quality.

관리 전략에 관한 정보를 제공할 때는, 관리 전략의 각 구성 요소를 자세히 기술하고, 적절한 경우에는 전반적인 원료의약품 관리 전략을 요약한다. 시각화와 이해를 돕기 위하여, 전체 관리 전략 요약 정보를 표 또는 다이어그램 형식으로 정리할 수 있다(표 형식으로 관리 전략을 요약한 사례는 예 5(섹션 10.5) 참조). 관리 전략의 각 구성 요소가 서로 어떻게 작용하여 원료의약품의 품질을 보증하는지 설명할 수 있게 요약 정보를 정리하는 것이 가장 바람직하다.

ICH M4Q recommends that the individual elements of the control strategy reported in an application be provided in the appropriate sections of a submission, including:

ICH M4Q에 따르면, 관리 전략의 각 구성 요소를 다음을 포함하여 신청 문서의 적절한 섹션에 기술할 필요가 있다.

- Description of Manufacturing Process and Process Controls (3.2.S.2.2);
제조 공정 및 공정 관리(3.2.S.2.2)
- Control of Materials (3.2.S.2.3);
원료 관리(3.2.S.2.3)
- Controls of Critical Steps and Intermediates (3.2.S.2.4);
중요 공정 단계 및 중간 제품 관리(3.2.S.2.4)
- Container Closure System (3.2.S.6);
용기 마개 시스템(3.2.S.6)
- Control of Drug Substance (3.2.S.4).
원료의약품 관리(3.2.S.4)

7. 공정 밸리데이션/평가(Process Validation/Evaluation)

7.1 일반 원칙(General Principles)

Process validation is the documented evidence that the process, operated within established

parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a drug substance or intermediate meeting its predetermined specifications and quality attributes (ICH Q7).

공정 밸리데이션은 확립된 파라미터 이내에서 공정을 수행하는 경우에 사전 설정 규격과 품질 특성 기준에 부합하는 원료의약품이나 중간 제품을 효과적이고 재현성 있게 생산할 수 있다는 증거 문서를 확보하는 것이다(ICH Q7).

Process validation can include the collection and evaluation of data, from the process design stage throughout production, that establish scientific evidence that a process is capable of consistently delivering a quality drug substance.

공정 밸리데이션을 할 때는 공정 디자인 단계부터 생산 단계에 이르기까지 데이터를 수집하고 평가하여, 특정 공정이 고품질의 원료의약품을 일관되게 생산할 수 있다는 과학적 증거를 확립한다.

The drug substance manufacturing process should be validated before commercial distribution of resulting drug product. For biotechnological processes, or for aseptic processing and sterilisation process steps for drug substances, the data provided in support of process validation is included as part of the marketing application (3.2.S.2.5). For non-sterile chemical entity drug substance processes, results of process validation studies are not normally included in the dossier.

원료의약품을 투입하여 만든 완제의약품의 상업적 유통에 앞서, 원료의약품 제조 공정을 밸리데이션한다. 생명공학적인 공정이나 원료의약품의 무균 공정 및 멸균 공정 단계인 경우, 공정 밸리데이션 데이터를 판매 신청 문서에 포함시킨다(3.2.S.2.5). 비무균 화학적 원료의약품 공정인 경우에는 공정 밸리데이션 결과를 일반적으로 신청 문서에 포함시키지 않는다.

Generally, process validation includes the collection of data on an appropriate number of production batches (see ICH Q7, Section 12.5). The number of batches can depend on several factors including but not limited to: (1) the complexity of the process being validated; (2) the level of process variability; and (3) the amount of experimental data and/or process knowledge available on the specific process.

일반적으로 공정 밸리데이션을 할 때는 적절한 수의 배치를 생산하고 데이터를 수집한다(ICH Q7, 섹션 12.5). 배치의 수는 (1) 밸리데이션 대상 공정의 복잡성, (2) 공정 편차 수준, (3) 특정 공정에 관한 공정 지식 및/또는 실험 데이터의 양을 포함하되 이에 국한하지 않고 여러 가지 요소를 감안하여 결정한다.

As an alternative to the traditional process validation, continuous process verification (ICH

Q8) can be utilised in process validation protocols for the initial commercial production and also for manufacturing process changes for the continual improvement throughout the remainder of the product lifecycle.

전통적인 공정 밸리데이션 방법 대신에 초기 상업적 생산을 위한 공정 밸리데이션 프로토콜과 제품 라이프사이클 전반에 걸쳐 지속적 개선을 추진하기 위한 제조 공정 변경 시의 공정 밸리데이션 프로토콜에 계속적 공정 베리피케이션(ICH Q8) 방식을 활용할 수 있다.

7.2 생명공학/생물학적 원료의약품 관련 원칙(Principles Specific to Biotechnological/Biological Drug Substance)

For biotechnological/biological drug substances, the information provided in the dossier in support of process validation usually contains both commercial-scale process validation studies and small-scale studies. Process validation batches should be representative of the commercial process, taking into account the batch definition as detailed in the process description.

생명공학/생물학적 원료의약품인 경우에 상업적 규모의 공정 밸리데이션 실험 정보와 소규모 실험 정보 모두를 신청 문서에 포함시킨다. 공정을 설명한 곳에 자세히 기술한 배치의 정의를 고려할 때, 공정 밸리데이션 배치는 상업적 공정을 대표할 수 있어야 한다.

The contribution of data from small-scale studies to the overall validation package will depend upon demonstration that the small-scale model is an appropriate representation of the proposed commercial-scale. Data should be provided demonstrating that the model is scalable and representative of the proposed commercial process. Successful demonstration of the suitability of the small-scale model can enable manufacturers to propose process validation with reduced dependence on testing of commercial-scale batches. Data derived from commercial-scale batches should confirm results obtained from small-scale studies used to generate data in support of process validation. Scientific grounds, or reference to guidelines which do not require or specifically exclude such studies, can be an appropriate justification to conduct certain studies only at small-scale (e.g., viral removal).

소규모 모델이 예정 상업적 스케일의 공정을 적절하게 대표할 수 있음을 증명한다면, 소규모 실험에서 확보한 데이터라도 전체 밸리데이션 패키지에 포함시킬 수 있다. 그 모델이 스케일 확장성이 있으며 예정 상업적 공정을 대표함을 증명하는 데이터를 제공한다. 소규모 모델의 적합성을 성공적으로 증명할 수 있다면, 제조업체는 상업적 규모 배치의 시험 의존도를 줄인 공정 밸리데이션을 추진할 수 있다. 공정 밸리데이션을 뒷받침하는 데이터가 생산되었던 소규모 실험에서 얻은 결과가 상업적 규모 배치의 데이터로

확증되어야 한다. 이러한 실험을 구체적으로 배제하거나 요구하지 않는 가이드라인을 인용하거나 과학적 근거를 제시하여, 일부 실험을 소규모 조건에서만 실시해도 타당함을 적절하게 증명할 수 있다(예, 바이러스 제거).

Studies should be conducted to demonstrate the ability of the process to remove product-related impurities, process-related impurities (ICH Q6B) and potential contaminants (such as viruses in processes using material from human or animal origin, see ICH Q5A). Studies carried out to demonstrate the lifetime of chromatography columns can include experimental studies carried out in small-scale models but should be confirmed during commercial-scale production.

제품 관련 불순물, 공정 관련 불순물(ICH Q6B), 잠재 오염 물질(예, 사람이나 동물 유래 물질을 사용하는 공정인 경우에 바이러스, ICH Q5A)의 제거 능력을 증명하는 실험을 실시한다. 크로마토그래피 칼럼의 수명을 입증하는 실험 시에는 소규모 모델에서 실시한 실험 자료를 포함시킬 수 있지만, 상업적 규모의 생산 시에 결과가 확증되어야 한다.

The limit of *in vitro* cell age for commercial production should be assessed. ICH documents Q5B and Q5D provide further guidance for relevant products.

상업적 생산을 위한 체외 세포 연령의 한도를 평가한다. 관련 제품에 대한 자세한 가이드라인은 ICH Q5B와 Q5D를 참조한다.

When platform manufacturing experience is utilised, the suitability of the control strategy should be demonstrated and the drug substance manufacturing process should be appropriately validated at the time of marketing authorisation application. Usually, full scale validation studies should include data derived from the final manufacturing process and site(s) used to produce the product to be commercialised.

플랫폼 제조 경험을 활용한다면, 관리 전략의 적합성을 증명하고 원료의약품 제조 공정을 판매 허가 신청 시점에 적절하게 밸리데이션해야 한다. 상업화 대상 제품을 생산하는 제조소와 최종 제조 공정에서 확보한 데이터를 실제 규모 밸리데이션 실험에 포함시킨다.

8. CTD 형식에 의한 제조 공정 개발 및 관련 정보의 제출(Submission of Manufacturing Process Development and Related Information in Common Technical Documents (CTD) Format)

The use of an enhanced approach to process development results in the generation of information for which a location in the CTD is not defined. Process development information should usually be submitted in Section 3.2.S.2.6 of the CTD. Other information resulting

from development studies could be accommodated by the CTD format in a number of different ways and some specific suggestions are provided below. The applicant should clearly indicate where the different information is located. In addition to what is submitted in the application, certain topics referenced in this guideline (e.g., lifecycle management, continual improvement) are handled under the applicant's Pharmaceutical Quality System (PQS, see ICH Q10).

강화 방법으로 공정 개발을 진행하는 경우, CTD 가운데 해당 섹션이 명확하지 않은 정보도 생산된다. 공정 개발 정보는 일반적으로 CTD의 섹션 3.2.S.2.6에 기술한다. 연구 개발 실험에서 확보한 다른 정보는 여러 가지 방식으로 CTD 형식에 맞춰 정리할 수 있으며, 이와 관련한 몇 가지 방안을 아래에서 설명한다. 각종 정보가 위치하는 곳을 신청업체가 명확히 표시한다. 신청 문서에 포함시켜야 하는 정보 이외에, 이 가이드라인의 일부 내용(예, 라이프사이클 관리, 지속적 개선)은 신청업체의 제약 품질 시스템(PQS, ICH Q10)에 의거하여 처리한다.

8.1 품질 리스크 관리 및 공정 개발(Quality Risk Management and Process Development)

Quality risk management can be used at different stages during process development and manufacturing implementation. The assessments used to guide and justify development decisions (e.g., risk assessment and functional relationships linking material attributes and process parameters to drug substance CQAs) can be summarised in Section 3.2.S.2.6.

공정 개발 및 제조 공정 구축 시에 여러 단계에서 품질 리스크 관리를 할 수 있다. 개발 방향을 정하고 개발 관련 결정의 타당성을 입증하기 위한 평가 활동(예, 원료의약품 CQA와 물품 특성 요소 및 공정 파라미터를 연계시키는 기능적 관계와 리스크 평가)에 관한 정보를 섹션 3.2.S.2.6에 요약할 수 있다.

8.2 CQA(Critical Quality Attributes)

The CQAs of the drug substance should be listed, and the rationale for designating these properties or characteristics as CQAs should be provided in the manufacturing process development section of the application (3.2.S.2.6). However, detailed information about structural characterisation studies that supports the designation of these properties or characteristics as CQAs should be provided in the appropriate CTD format sections (e.g., 3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics, 3.2.S.7 Stability). Some discussion of drug substance CQAs as they relate to drug product CQAs can be appropriate in the pharmaceutical development section of the application (3.2.P.2.1 Components of the Drug

Product).

원료의약품 CQA를 나열하고 이와 같은 특징 또는 특성을 CQA로 지정한 근거를 신청 문서의 제조 공정 개발 섹션(3.2.S.2.6)에 기술한다. 하지만 이 특징이나 특성을 CQA로 지정한 것을 뒷받침하는 구조적 특성 평가 실험에 관한 상세 정보는 적절한 CTD 섹션(예, 3.2.S.3.1 구조 결정 및 기타 특성, 3.2.S.7 안정성)에 기술한다. 완제의약품 CQA와 연계시킨 원료의약품 CQA에 대한 설명은 개발 경위에 관한 섹션에 포함시킬 수 있다(3.2.P.2.1 완제의약품 원료).

8.3 디자인 스페이스(Design Space)

As an element of the proposed manufacturing process, the design space(s) can be described in the section of the application that includes the description of the manufacturing process and process controls (3.2.S.2.2). If appropriate, additional information can be provided in the section of the application that addresses the controls of critical steps and intermediates (3.2.S.2.4). The manufacturing process development section of the application (3.2.S.2.6) is the appropriate place to summarise and describe process development studies that provide the basis for the design space(s). The relationship of the design space(s) to the overall control strategy can be discussed in the section of the application that includes the justification of the drug substance specification (3.2.S.4.5).

제조 공정과 공정 관리 부분(3.2.S.2.2)을 포함하여 신청 문서의 관련 섹션에 예정 제조 공정의 한 요소로써 디자인 스페이스를 기술할 수 있다. 적절한 경우에는 중요 공정 단계 및 중간 제품 관리(3.2.S.4)에 관한 섹션에 추가 정보를 기술할 수 있다. 제조 공정 개발 섹션(3.2.S.2.6)은 디자인 스페이스의 토대가 되는 공정 개발 실험에 관한 정보를 요약하고 기술하는데 적절하다. 디자인 스페이스와 전반적인 관리 전략의 관계를 원료의약품 규격의 타당성에 관한 섹션(3.2.S.4.5)에서 설명할 수 있다.

8.4 관리 전략(Control Strategy)

Although the drug substance specification is only one part of the total control strategy, the section of the application that includes the justification of the drug substance specification (3.2.S.4.5) is a good place to summarise the overall drug substance control strategy. However, detailed information about input material controls, process controls, and control of drug substance should still be provided in the appropriate CTD format sections (e.g., description of manufacturing process and process controls [3.2.S.2.2], control of materials [3.2.S.2.3], controls of critical steps and intermediates [3.2.S.2.4], drug substance specification [3.2.S.4.1]). A brief description of relevant changes to the control strategy during the

evolution of the manufacturing process should be provided in Section 3.2.S.2.6 of the application.

원료의약품 규격이 전체 관리 전략의 한 부분에 불과하지만, 원료의약품 규격의 타당성을 기술하는 섹션(3.2.S.4.5)은 전반적인 원료의약품 관리 전략을 요약하여 설명하기에 좋은 곳이다. 하지만 투입 물품 관리, 공정 관리, 원료의약품 관리에 관한 상세 정보를 다른 관련 섹션에서도 기술한다(예, 제조 공정 및 공정 관리(3.2.S.2.2), 원료 관리(3.2.S.2.3), 중요 공정 단계 및 중간 제품 관리(3.2.S.2.4), 원료의약품 규격(3.2.S.4.1)). 제조 공정의 변화 과정에서 관리 전략이 어떻게 변경되었는지 섹션 3.2.S.2.6에서 간략하게 설명한다.

9. 라이프사이클 관리(Lifecycle Management)

The quality system elements and management responsibilities described in ICH Q10 are intended to encourage the use of science-based and risk-based approaches at each lifecycle stage, thereby promoting continual improvement across the entire product lifecycle. Product and process knowledge should be managed from development through the commercial life of the product up to and including product discontinuation.

ICH Q10에 기술된 품질 시스템 요소와 관리 책임은 라이프사이클 단계마다 과학 및 리스크 기반 방식을 활용해 제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 지속적 개선을 촉진하기 위한 것이다. 개발 단계부터 제품의 상업적 판매 단계를 거쳐 제품 중단에 이르기까지, 제품과 공정 지식을 관리한다.

The development and improvement of a drug substance manufacturing process usually continues over its lifecycle. Manufacturing process performance, including the effectiveness of the control strategy, should be periodically evaluated. Knowledge gained from commercial manufacturing can be used to further improve process understanding and process performance and to adjust the control strategy to ensure drug substance quality. Knowledge gained from other products, or from new innovative technologies, can also contribute to these goals. Continual improvement and successful process validation, or continuous process verification, call for an appropriate and effective control strategy.

원료의약품 제조 공정 개발과 개선 활동은 원료의약품의 라이프사이클 전체에 걸쳐 계속된다. 관리 전략의 효과를 포함하여 제조 공정 성능을 주기적으로 평가한다. 상업적 제조 과정에서 확보한 지식을 활용하여 공정 이해와 공정 성능을 더욱 개선시키고 원료의약품 품질을 보장하기 위한 관리 전략을 조정할 수 있다. 새로운 혁신적인 기술이나 다른 제품에서 확보한 지식도 이 목적을 달성하는데 도움이 될 수 있다. 지속적 개선과 성공적인 공정 밸리데이션 또는 계속적 공정 베리피케이션을 위해서는 적절하고 효과적인 관리 전략이 필요하다.

There should be a systematic approach to managing knowledge related to both drug substance and its manufacturing process throughout the lifecycle. This knowledge management should include but not be limited to process development activities, technology transfer activities to internal sites and contract manufacturers, process validation studies over the lifecycle of the drug substance, and change management activities. The knowledge and process understanding should be shared as needed to perform the manufacturing process and implement the control strategy across sites involved in manufacturing the drug substance.

라이프사이클 전체에 걸쳐 원료의약품과 제조 공정 모두와 관련된 지식을 체계적으로 관리한다. 공정 개발 활동, 기술 이전 활동(내부 사업장과 계약 제조업체), 원료의약품 라이프사이클 동안의 공정 밸리데이션 실험, 변경 관리 활동을 포함하되 이에 국한하지 않고 지식 관리를 실시한다. 원료의약품 제조에 관여하는 모든 사업장이 지식과 공정 이해를 필요에 따라 공유하여 제조 공정을 수행하고 관리 전략을 구축한다.

An applicant can include in the original submission a proposal for how specific future changes will be managed during the product lifecycle, including changes to the control strategy. As an example of life cycle management of process parameters for a biotechnological product, see Example 2, Section 10.2.

관리 전략의 변경을 포함해 제품 라이프사이클 동안 발생할 미래의 변경을 관리하기 위한 방안을 신청 문서에 포함시켜 제출할 수 있다. 생명 공학 제품 공정 파라미터의 라이프사이클 관리 방법은 예 2(섹션 10.2)를 참조한다.

Any proposed change to the manufacturing process should be evaluated for the impact on the quality of drug substance and, when appropriate, drug product. This evaluation should be based on scientific understanding of the manufacturing process and should determine appropriate testing to analyse the impact of the proposed change. For chemical entities the appropriate testing to analyse the impact of the proposed change could include, but is not limited to, an assessment of current and potential new impurities and an assessment of the test procedures' abilities to detect any new impurities. This testing should be performed at an appropriate point in the process (e.g., on an intermediate or drug substance) after the proposed change. For process changes for biotechnological/biological drug substances, see also ICH Q5E.

제조 공정 변경안을 평가하여 원료의약품의 품질과 적절한 경우에는 완제의약품의 품질에 미칠 영향을 파악한다. 제조 공정의 과학적 이해를 바탕으로 평가를 진행하며, 변경안의 영향을 분석하는데 적절한 시험을 정한다. 화학 성분인 경우에 예정 변경의 영향을

분석하기 위한 시험 시에, 현재 불순물과 잠재 신규 불순물의 평가와 시험 절차의 신규 불순물 검출 능력에 대한 평가를 포함하여 진행하되 이에 국한하지 않는다. 예정 변경 이후 공정의 적절한 지점(예, 중간 제품이나 원료의약품)에서 이 시험을 실시한다. 생명공학/생물학적 제품의 공정 변경인 경우에는 ICH Q5E를 참조한다.

All changes should be subject to internal change management processes as part of the quality system (ICH Q7 and ICH Q10). This includes movements within the design space, which do not require approval by regional regulatory authorities.

모든 변경은 품질 시스템에 의거한 내부 변경 관리 절차를 거쳐야 한다(ICH Q7, ICH Q10). 규제 기관의 승인을 받지 않아도 되는 디자인 스페이스 안에서의 이동도 마찬가지로 변경 관리 대상이다.

Changes to information filed and approved in a dossier should be reported to regulatory authorities in accordance with regional regulations and guidelines.

신청 문서에 포함시켜 승인 받은 정보의 변경 시에는 각국의 규정과 가이드라인에 따라 규제 기관에 보고해야 한다.

10. 실례(Illustrative Examples)

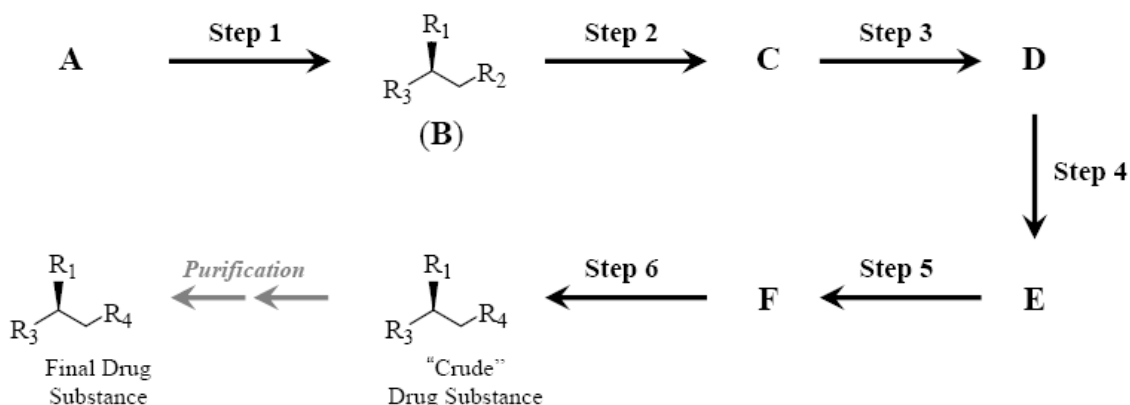
These examples are provided for illustrative purposes and only suggest potential uses. This Appendix is not intended to create any new expectations beyond the current regulatory requirements.

아래의 예는 이 가이드라인의 이해를 돕고 활용 방법을 설명하기 위한 것이다. 이 부록은 현행 규제 기준 이외에 새로운 기대 기준을 제시하기 위한 것이 아니다.

10.1 예 1: 물품 특성 요소 및 공정 파라미터와 원료의약품 CQA의 연계 - 화학 물질(Example 1: Linking Material Attributes and Process Parameters to Drug Substance CQAs - Chemical Entity)

This example illustrates development of a design space using prior knowledge and chemistry first principles. It depicts both a traditional and enhanced approach to determination of the ranges for parameters controlling the formation of a hydrolysis impurity during Step 5 of the following reaction scheme (also used in Example 4).

선행 지식과 화학적 제일원리에 의거하여 디자인 스페이스를 규정하는 방법을 설명한다. 다음 반응(예 4에서도 참조)에서 5번 단계의 가수 분해 불순물 형성을 관리하는 파라미터의 범위 결정 방법을 전통 방법과 강화 방법으로 나누어 설명한다.



After the formation of intermediate **F** in Step 5, the mixture is heated to reflux. During reflux an impurity is formed through hydrolysis of intermediate **F**.

5번 단계에서 중간 제품 F가 생성된 다음에 혼합물을 가열하여 환류시킨다. 환류 단계에서 중간 제품 F의 가수분해를 통해 불순물이 생성된다.

For the purpose of this simplified example, this is the only reaction of intermediate **F** that occurs during this reflux. The following assumptions were used in the design of the process: 이 간단한 예에서 이것이 환류 도중 발생하는 중간 제품 F의 유일한 반응이다. 공정 디자인 시에 다음 가정을 적용했다.

- The concentration of intermediate **F** remains approximately constant;
중간 제품 F의 농도가 대략 일정하게 유지된다.
- Temperature remains constant;
온도가 일정하게 유지된다.
- The acceptance criterion for the hydrolysis impurity in Intermediate **F** is 0.30%. (This is based on the CQA in the drug substance and the demonstrated capacity of the subsequent steps to purge the impurity);
중간 제품 F의 가수분해 불순물 허용 기준은 0.30%이다. (원료의약품의 CQA와 이후 단계의 입증된 불순물 제거 능력을 바탕으로 정한 기준이다.)
- The initial amount of water in the reflux mixture depends on the amount of water in Intermediate **E**, which can be controlled by drying.
환류 혼합물의 초기 수분 함량은 중간 제품 E의 수분 함량에 따라 달라지는데, 중간

제품 E의 수분 함량은 건조를 통해 관리할 수 있다.

Time of reflux and water concentration were identified as the most important parameters affecting the hydrolysis of intermediate F. Other potential factors were determined to be insignificant based on prior knowledge and risk assessment.

환류 시간과 수분 농도가 중간 제품 F의 가수분해에 영향을 주는 가장 중요한 파라미터로 확인되었다. 선행 지식과 리스크 평가 결과에 의하면, 다른 요소는 유의미하지 않은 것으로 파악되었다.

The reaction was expected to follow second-order kinetics according to the equation below:
반응은 아래 공식에 따른 이차 속도식을 따를 것으로 예상되었다.

$$\frac{d[\text{hydrolysis_impurity}]}{dt} = k[H_2O][F]$$

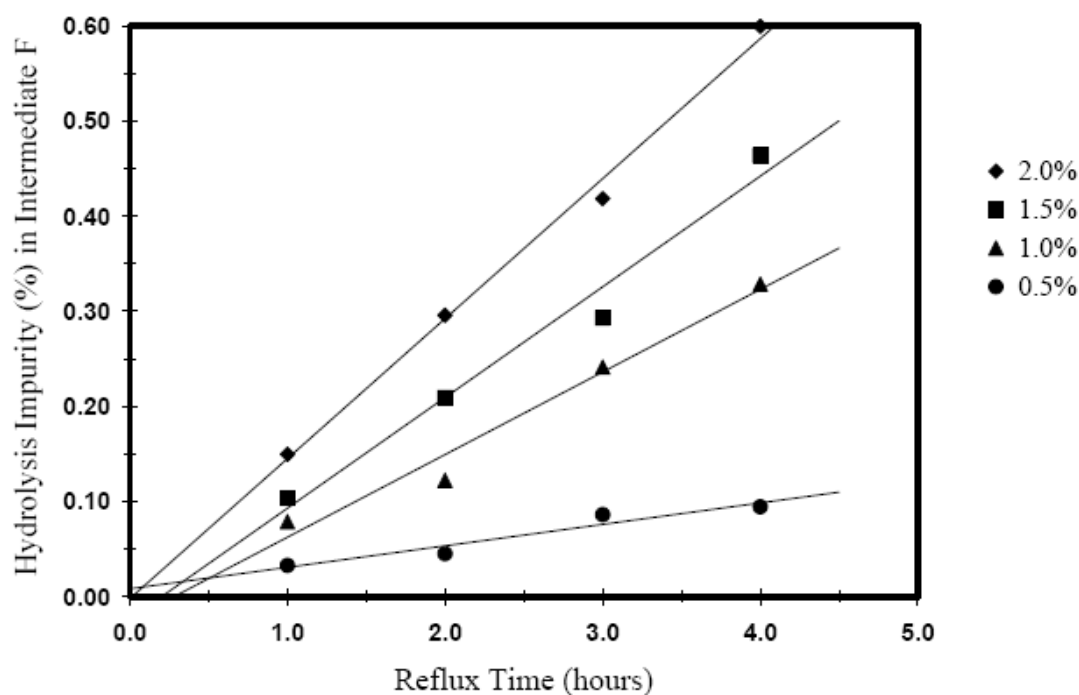
Where [F] refers to the concentration of intermediate F.

여기서 [F]는 중간 제품 F의 농도를 의미한다.

Through simple experimentation the following graph linking the extent of hydrolysis to time and the water content of intermediate E can be generated:

간단한 실험을 통해 중간 제품 E의 수분 함량과 환류 시간에 따른 가수분해 수준을 나타낸 다음과 같은 그래프를 만들 수 있다.

Hydrolysis Degradation at Reflux

전통 방법(Traditional Approach):

In a traditional approach this information would be used to set a proven acceptable range for % water and time that achieves the acceptance criteria for the hydrolysis impurity of 0.30% in intermediate F. This is typically done by setting a target value and maximum such as:

전통 방법에서는 이 정보를 바탕으로 중간 제품 F 중 가수분해 불순물 0.30%라는 허용 기준을 달성하는 시간과 수분 함량(%)에 대한 PAR을 설정한다. 일반적으로 목표값과 최대값을 설정하는 식으로 PAR을 정한다.

- Dry Intermediate E to a maximum water content of 1.0%;
중간 제품 E를 건조하여 최대 수분 함량을 1.0%로 한다.
- Target reflux time of 1 hour and a maximum reflux time of 3 hours.
목표 환류 시간은 1시간, 최대 환류 시간은 3시간으로 정한다.

강화 방법(Enhanced Approach):

The 2nd order rate equation can be integrated and solved explicitly (Chemical Reaction Engineering, Levenspiel 2nd Edition, 1972).

이차 반응식을 적분하여 계산할 수 있다(Chemical Reaction Engineering, Levenspiel 2nd Edition, 1972).

$$\ln\left(\frac{M - X_F}{M(1 - X_F)}\right) = ([H_2O]_0 - [F]_0)kt$$

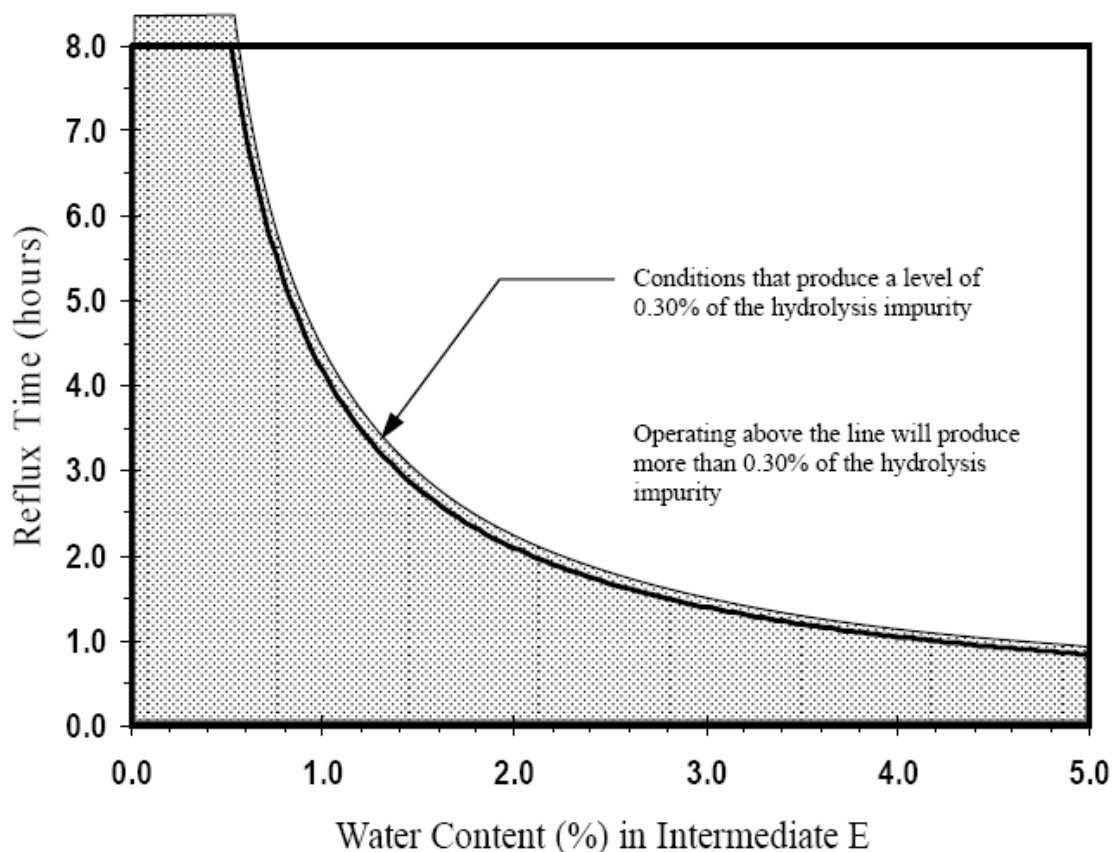
Where:

$[F]_0$	refers to the initial concentration of intermediate F , 중간 제품 F의 초기 농도
$[H_2O]_0$	refers to the initial concentration of water, 초기 수분 함량
$M = [H_2O]_0/[F]_0$	refers to the ratio of the initial concentration of water to the initial concentration of intermediate F ; and 초기 수분 함량과 중간 제품 F의 초기 농도의 비율
$X_F = [X]/[F]_0$	refers to the time-dependent concentration of the hydrolysis degradant of intermediate F divided by the initial concentration of intermediate F . 중간 제품 F의 초기 농도로 나눈 중간 제품 F의 가수분해 분해 산물의 시간 의존적 농도

Solving this equation for time (*t*) permits the calculation of the maximum allowable reflux time for any combination of initial water content and target level for the hydrolysis impurity. (The initial concentration of intermediate **F** in the reflux mixture will essentially be constant from batch to batch.) The following graph shows the combination of conditions required to ensure that the hydrolysis impurity remains below 0.30% in intermediate **F**.

시간(*t*)에 대하여 이 공식을 적용하면, 가수분해 불순물의 목표 수준과 초기 수분 함량의 조합에 대한 최대 허용 환류 시간을 구할 수 있다. (환류 혼합물 중 중간 제품 F의 초기 농도는 기본적으로 배치 사이에 일관되게 유지된다.) 아래 그래프는 중간 제품 F 중 가수분해 불순물이 0.30% 미만을 유지하도록 하는데 필요한 조건의 조합을 보여 준다.

Interdependence of Reflux Time and Water Content in the Formation of Hydrolysis Impurity



The area below the line in the plot above could be proposed as the design space.

이 그림에서 선 아래 영역을 디자인 스페이스로 정할 수 있다.

요약(Summary):

While both the traditional and enhanced approach provide ranges of water content and time to control the formation of the hydrolysis impurity, the enhanced approach allows more manufacturing flexibility.

전통 방법이나 강화 방법 가운데 어느 방법을 적용해도, 가수 분해 불순물 형성을 관리하기 위한 수분 함량과 시간 범위를 정할 수 있지만, 강화 방법을 채택한다면 제조 공정을 더 유연하게 관리할 수 있다.

10.2 예 2: 공정 파라미터의 라이프사이클 관리를 뒷받침하는 품질 리스크 관리(Example

2: Use of Quality Risk Management to Support Lifecycle Management of Process Parameters)

This example illustrates how results from an iterative quality risk assessment can be used to communicate the rationale for classification and proposed future management of changes to process parameters. Relevant parameters for establishment of a design space for a Q-anion exchange column are shown in this Risk Ranking Histogram. The histogram showing the ranking of parameters is intended for illustrative purposes only and is not all inclusive, nor is it meant to be applicable to all products that may use ion exchange chromatography. 반복적인 품질 리스크 평가 결과를 활용하여 미래의 공정 파라미터 변경을 분류하고 관리하는 방법을 설명한다. Q-음이온 교환 칼럼의 디자인 스페이스 설정에 관련된 파라미터를 아래의 리스크 랭킹 히스토그램에 나타냈다. 파라미터 순위를 보여 주는 이 히스토그램은 예시를 위한 것이고 모든 것을 다 포함하고 있지는 않으며, 또한 이온 교환 크로마토그래피 공정이 있는 모든 제품에 적용되지도 않는다.

최초 신청 단계(Initial Filing)

A quality risk assessment utilising prior knowledge and development studies can be used to rank process parameters based on their relative potential to have an effect on product quality if parameter ranges were changed. The histogram shows the potential impact to quality for future changes to parameter ranges based on the knowledge and understanding at the time of submission. Process development studies and interaction studies were conducted to establish design space boundaries for each of the higher risk parameters (parameters A-F) that impact CQAs. Parameters G, H and I were also challenged in the development studies and shown not to impact CQAs under the conditions studied. Changes to the ranges of these parameters could still carry residual risk (based on prior knowledge/uncertainties, including potential scale sensitivity). Parameters J-T were considered lower risk parameters based on documented prior knowledge, and therefore an impact on quality attributes is not anticipated. The ranking of parameters from the quality risk assessment can be used to communicate with regulators regarding a lifecycle management approach to assure continual improvement throughout the product lifecycle.

선행 지식과 개발 실험 성과를 바탕으로 품질 리스크 평가를 실시하고 그 결과를 활용해, 파라미터 범위가 변하는 경우에 제품 품질에 영향을 미칠 가능성을 토대로 공정 파라미터의 순위를 정한다. 아래 히스토그램은 신청 문서 제출 당시의 지식과 이해에 근거하여, 파라미터 범위 변경이 품질에 미칠 영향을 보여 준다. 공정 개발 실험과 상호 작용 실험을 실시해, CQA에 영향을 미치는 고 리스크 파라미터 각각에 대하여 디자인 스페이스 경계를

정했다(파라미터 A-F). 파라미터 G, H, I를 대상으로 개발 실험을 실시했으나, 연구 대상 실험 조건에서는 CQA에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 이들 파라미터의 범위가 변경되는 경우에 잔여 리스크가 존재할 수 있다(잠재 스케일 민감성을 포함해 선행 지식/불확실성에 근거). 파라미터 J-T는 선행 지식에 근거하여 리스크 수준이 낮다고 생각되며, 그러므로 품질 특성에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다. 품질 리스크 평가를 통해 정한 파라미터 랭킹 결과를 활용하여, 제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 지속적 개선을 추진하는 라이프사이클 관리 방식을 규제 기관에 제시할 수 있다.

라이프사이클 관리 방안(Lifecycle Management Options)

Risk should be reassessed throughout the lifecycle as process understanding increases. Recommendations regarding lifecycle management changes can be found in the Pharmaceutical Quality System (PQS) as described in ICH Q10.

라이프사이클 동안 공정 이해 수준이 높아짐에 따라 리스크를 재평가한다. 라이프사이클 변경 관리에 관한 권고 사항은 ICH Q10 "제약 품질 시스템"을 참조한다.

Working within the design space is not considered as a change. Movement out of the design space is considered to be a change and consequently any extension of ranges for higher risk parameters (i.e., parameters A-F) outside the design space would normally initiate a regulatory post approval change process.

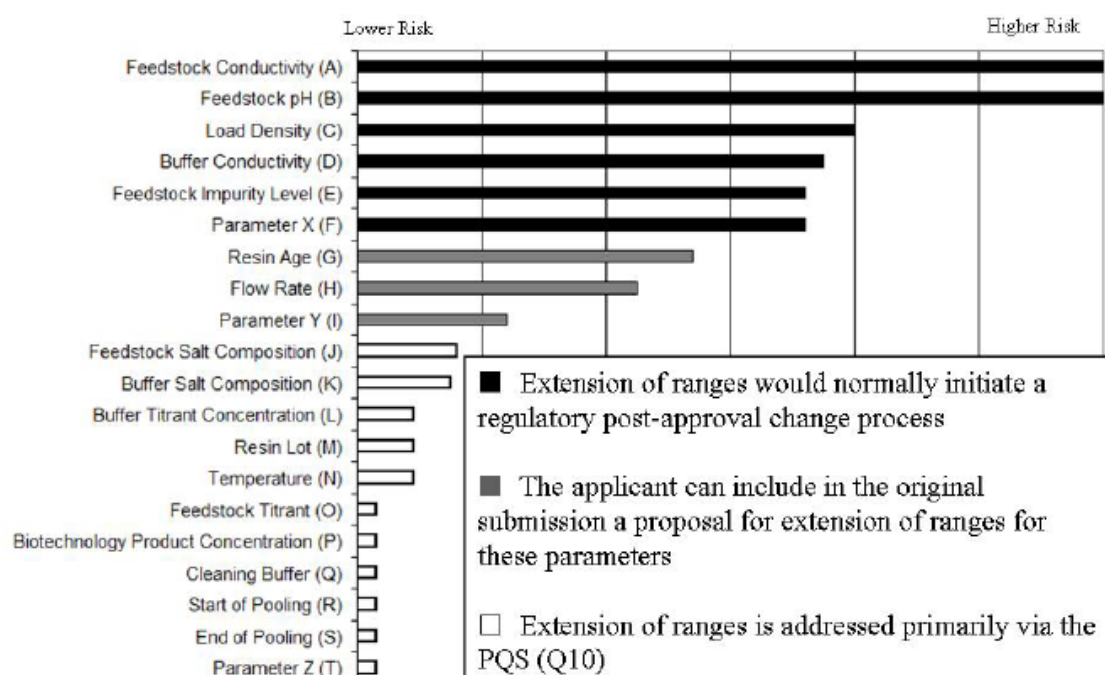
디자인 스페이스 안에서의 작업은 변경으로 간주되지 않는다. 디자인 스페이스를 벗어난 이동은 변경으로 간주되며, 그러므로 고 리스크 파라미터(즉, 파라미터 A-F)의 범위를 디자인 스페이스 이상으로 확장하고자 할 때에는 규제 기관에 승인 이후 변경 신청을 해야 할 것이다.

An applicant can include in the original submission a proposal for how specific future changes to parameters G, H, and I will be managed during the product lifecycle. Extension of ranges for lower risk parameters (J-T) is addressed primarily via the PQS and does not require prior regulatory approval, although notification may be called for depending on regional regulatory requirements and guidance. If it is determined subsequently to the filing that there is a change in the risk ranking, such that an extension of ranges for a parameter represents a higher risk, this change should be appropriately filed through the regional regulatory process.

제품 라이프사이클 동안 발생할 가능성이 있는 파라미터 G, H, I의 변경 관리 절차를 허가 신청 문서에 포함시켜 기술할 수 있다. 저 리스크 파라미터(J-T)의 범위 확장 시에는 주로 PQS를 통해 관리하고 규제 기관의 사전 승인이 필요하지 않을 것이나, 국가별 규제 기준과

가이드라인에 따라서는 통보가 요구될 수 있다. 허가 신청 이후에 리스크 랭킹의 변경이 발생하는 경우(예, 파라미터의 범위 확대에 따른 리스크가 큰 경우), 규제 절차에 따라 이 변경에 관한 문서를 적절하게 제출해야 한다.

Risk Ranking of Ion Chromatography Process Parameters



10.3 예3: 생명공학 원료의약품 단위 공정의 디자인 스페이스(Example 3: Presentation of a Design Space for a Biotechnological Drug Substance Unit Operation)

This example is based on a design space for a drug substance purification unit operation (Q-anion exchange column run for a monoclonal antibody in flow-through mode), determined from the common region of successful operating ranges for multiple CQAs. This figure illustrates a potential depiction of a design space based on successful operating ranges for three CQAs and the use of prior knowledge (platform manufacturing) in developing a design space. The ranges represented here indicate areas of successful operation. Operation beyond these ranges does not necessarily mean that drug substance of unacceptable quality will be produced, simply that these operating conditions have not been studied and therefore the quality of the drug substance is unknown.

이 예는 여러 CQA에 대하여 적합한 공정 범위 가운데 공통 지역을 토대로 정한 원료의약품 정제 단위 공정(플로스로 모드인 단일 클론 항체 Q-음이온 교환 칼럼)의 디자인

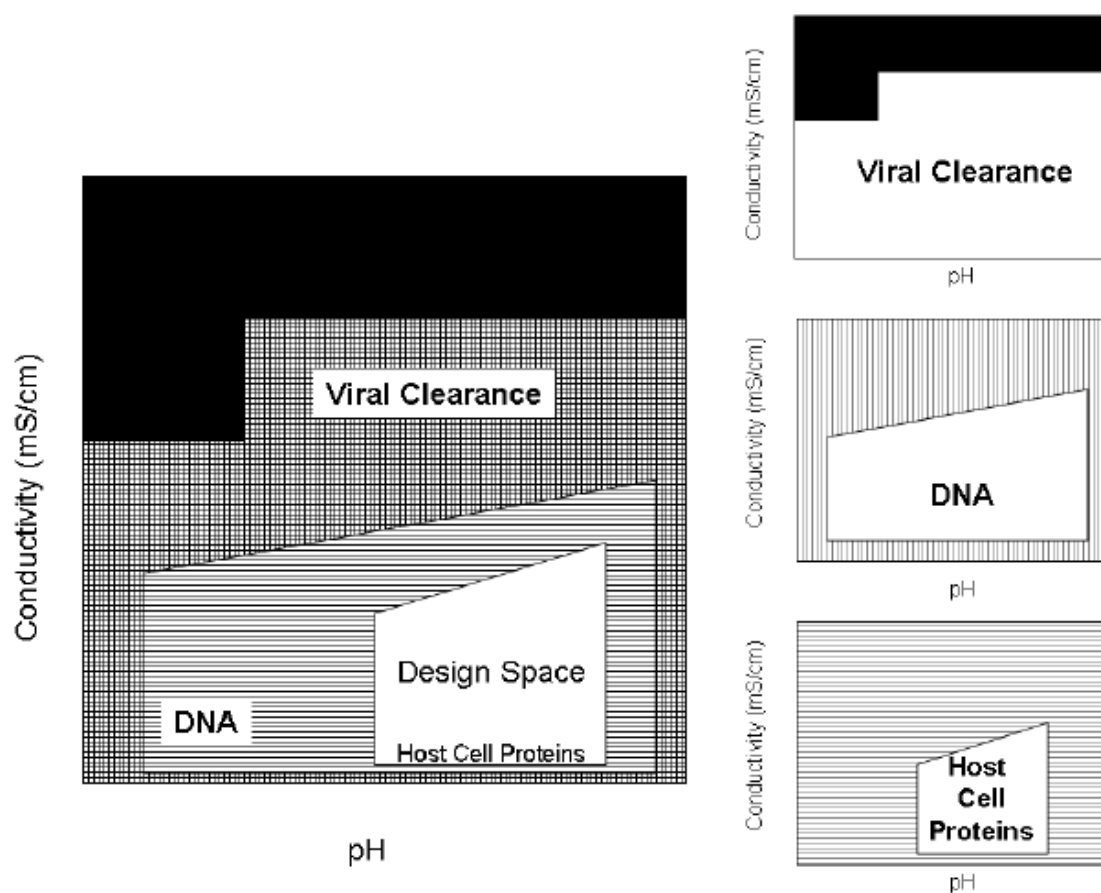
스페이스를 바탕으로 한다. 이 그림은 3개 CQA에 대하여 적합한 공정 범위와 선행 지식(플랫폼 제조)에 근거해 설정한 디자인 스페이스를 보여 준다. 이 그림의 범위는 적합한 공정 지역에 해당된다. 이 범위를 벗어난다고 해서 부적합 품질의 원료의약품이 생산된다는 의미는 아니며, 단지 그 공정 조건을 조사한 적이 없으므로 원료의약품의 품질을 알지 못한다는 의미이다.

Viral clearance and Host Cell Proteins (HCP) ranges were derived from multivariate experimentation (see ICH Q8). The successful operating range for DNA was derived from prior knowledge (platform manufacturing) which in turn was derived from results of multivariate studies performed on related products. The successful operating range for HCP lies within the viral clearance and DNA successful operating ranges. In this example, the diagrams below show how HCP limits the unit operation design space compared to viral safety and DNA. Consideration of additional input variables, process parameters, or CQAs could limit design space further.

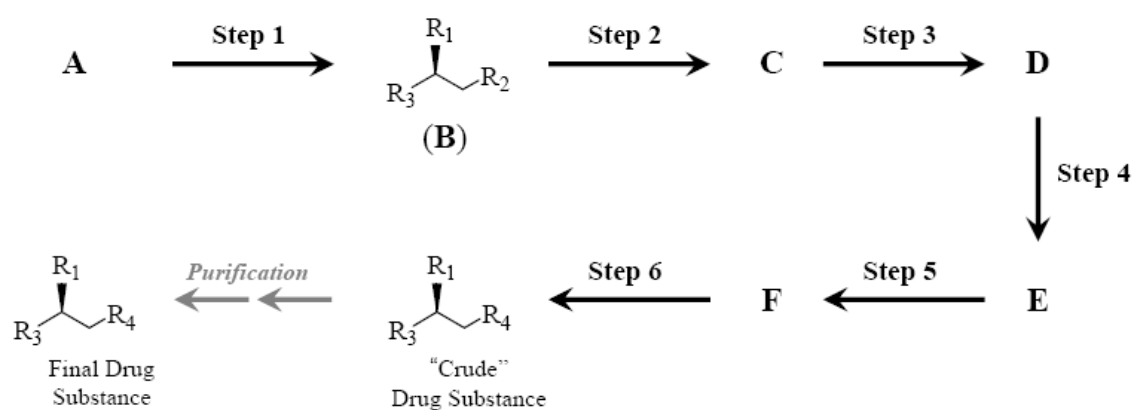
바이러스 클리어런스과 숙주 세포 단백질(HCP) 범위는 다변량 실험(ICH Q8 참조)을 통해 도출했다. DNA에 대하여 적합한 공정 범위는 선행 지식(플랫폼 제조)을 바탕으로 정했는데, 이는 다시 관련 제품을 상대로 실시한 다변량 실험 결과를 토대로 한 것이다. HCP에 대하여 적합한 공정 범위는 바이러스 클리어런스와 DNA에 대하여 적합한 공정 범위 이내이다. 아래 그림은 바이러스 안전성과 DNA와 비교하여 HCP가 단위 공정 디자인 스페이스를 어떻게 제한하는지 보여 준다. 추가적인 투입 변수, 공정 파라미터, CQA를 검토하면, 디자인 스페이스가 더욱 제약될 수 있다.

The design space is applicable only within specified conditions, including 디자인 스페이스는 다음을 포함하여 지정 조건 이내에서만 적용될 수 있다.

1. Appropriately defined quality criteria for input materials;
투입 물품에 대하여 적절하게 규정된 품질 기준
2. Appropriately selected CQAs and process parameters.
적절하게 선정된 CQA와 공정 파라미터



10.4 예 4: 적절한 출발 물질의 선정(Example 4: Selecting an Appropriate Starting Material)



This example illustrates the importance of considering all general principles described in Section 5.1.1 when selecting an appropriate starting material, rather than applying each

general principle in isolation. The example is fictional, based on a linear synthesis for a relatively simple molecule, and is not intended to convey any particular meaning in relation to the number of steps.

이 예는 적절한 출발 물질 선정 시에, 섹션 5.1.1에 기술된 일반 원칙 각각을 개별적으로 적용하기보다는, 모든 일반 원칙을 고려하는 것이 중요함을 보여 준다. 상대적으로 간단한 분자의 선형 합성 공정을 바탕으로 하는 가상의 예이며, 공정 단계의 수와 관련하여 특별한 의미를 제시하기 위한 것이 아니다.

The desired stereochemical configuration in the drug substance results from the synthesis of compound **B** in Step 1 from a commercially available achiral precursor **A** and a stereo-selective reagent. A small amount of the opposite enantiomer of compound **B** is also formed in Step 1. Once formed, both stereochemical configurations persist through the synthetic steps that follow, so the drug substance also contains a small amount of its undesired enantiomer as a specified impurity. In accordance with the principle that manufacturing steps that impact the drug substance impurity profile should normally be included in the manufacturing process described in Section 3.2.S.2.2 of the application, it could be concluded that Step 1 should be described in 3.2.S.2.2, and that **A** should be considered the starting material.

상업적으로 구매 가능한 비키랄성 전구체 A와 입체 선택성 시약을 투입해 1단계를 거쳐 화합물 B가 합성되는 과정에서 원료의약품의 바람직한 입체 화학적 구성이 결정된다. 화합물 B의 반대 거울상 이성질체가 1단계에서 소량으로 형성된다. 두 종류의 입체 화학 구성 물질이 이후 합성 단계 내내 지속되며, 그러므로 원료의약품에도 특정 불순물로서 바람직하지 않은 거울상 이성질체가 소량 함유된다. 원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 주는 제조 단계를 신청 문서의 섹션 3.2.S.2.2에 기술해야 한다는 원칙에 따라, 1단계를 3.2.S.2.2에 기술하고 전구체 A를 출발 물질로 봐야 한다고 결론을 내릴 수 있다.

However, for this manufacturing process, it is also known that all of the significant impurities in the drug substance (other than opposite enantiomer) arise from Steps 4, 5, and 6. Steps 2 and 3 have no impact on the drug substance impurity profile, and the only impact from Step 1 is with regard to the enantiomeric impurity. Furthermore, it is also known that the stereocentre first formed in Step 1 is stable to the manufacturing conditions in all of the steps that follow (i.e., no racemisation occurs or is ever likely to occur), and that a suitable analytical procedure exists for measuring the amount of the opposite enantiomer in compound **D**. Therefore, provided compound **D** is in accordance with most of the other general principles described in Section 5.1.1, it would be reasonable to propose **D** as the starting material instead of **A** in accordance with the principle that early steps in the

manufacturing process tend to have a lower potential to impact drug substance quality than later steps. In this example, the only impact of Step 1 is on the amount of the enantiomeric impurity in the drug substance, and this could alternatively be controlled through an appropriate limit on the amount of the opposite enantiomer in compound **D**. Information on Steps 1-3 would be made available to regulatory authorities in order to justify such a proposal as per regional expectations.

하지만 이 제조 공정에서는 원료의약품 중의 유의미한 불순물 모두(반대 거울상 이성질체 이외)가 4, 5, 6단계에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 2단계와 3단계는 원료의약품 불순물 프로파일에 영향을 주지 않으며, 1단계의 영향은 거울상 이성질체 불순물이 유일하다. 또한 1단계에서 형성된 스테레오센터는 이후 제조 단계의 모든 제조 조건에서 안정적이며(즉, 라세미화가 일어나지 않거나 일어날 가능성이 거의 없음), 화합물 **D**에 존재하는 반대 이성질체의 양을 측정할 수 있는 적합한 분석 방법이 있다. 그러므로 화합물 **D**가 섹션 5.1.1에 기술된 다른 대다수 일반 원칙에 부합한다면, 제조 공정의 초기 단계가 후기 단계보다 원료의약품 품질에 영향을 미칠 가능성이 적다는 원칙에 따라, 화합물 **A** 대신 화합물 **D**를 출발 물질로 정하는 것이 합리적이라 할 수 있다. 이 예에서 1단계는 원료의약품에 존재하는 거울상 이성질체의 양에만 영향을 주며, 이 부분은 화합물 **D**에 존재하는 반대 거울상 이성질체의 양에 대하여 적절한 한도 기준을 설정해 관리할 수 있다. 규제 기준에 따라 이 방안의 타당성을 증명하기 위하여 1-3단계에 관한 정보를 규제 기관에 제출한다.

A similar argument could be made if the stereocentre in the drug substance originated in the commercially available precursor **A** instead of being created in Step 1.

원료의약품의 스테레오센터가 1단계에서 형성되지 않고 상업적으로 구매 가능한 전구체 **A**에서 유래한 경우에도 비슷하게 주장할 수 있다.

10.5 예 5: 지정 CQA의 관리 요소 요약(Example 5: Summary of Control Elements for select CQAs)

This example illustrates how part of a drug substance control strategy might be summarised in tabular form. The tables show how an applicant can communicate information on multiple elements of a drug substance control strategy and guide the reviewer to sections of the CTD where detailed elements of the control strategy are described or justified. Such control strategy summary tables should not contain the rationale or justification for the controls but should simply indicate where the information can be found in the application for marketing authorisation.

이 예는 원료의약품 관리 전략의 일부를 표 형식으로 정리하는 방법을 보여 준다.

원료의약품 관리 전략의 구성 요소에 관한 정보를 신청업체가 잘 정리하여, 관리 전략의 특정 부분에 대한 설명이나 타당성 증명 부분이 CTD의 어느 섹션에 있는지 심사자가 용이하게 찾을 수 있게 하는 방법을 보여 주기 위한 것이다. 이 관리 전략 요약표에는 관리 전략의 근거 또는 타당성에 관한 설명을 포함시킬 필요는 없으나, 관련 정보가 판매 허가 신청 문서 가운데 어디에 있는지 표시해야 한다.

There are multiple ways of presenting this information, and two are shown below. One table shows more detail than the other to illustrate that there is a range of possibilities for presenting this information. The amount of detail included in a control strategy summary table is up to the applicant and is not related to the type of drug substance. CQAs and control elements shown in the tables below are only examples and are not intended to be a comprehensive representation of all elements of a drug substance control strategy. The tables should not be considered templates. The section of the application that includes the justification of the drug substance specification (3.2.S.4.5) is a good place to summarise the overall drug substance control strategy.

이 정보를 제시하는 방법이 많은데, 2가지 방법을 아래에서 설명한다. 정보의 제시 방법이 다양함을 보여 주기 위하여, 표 하나는 더 자세하게 만들었다. 관리 전략 요약표에 포함시킬 정보의 구체성 수준은 신청업체가 결정하며, 원료의약품의 종류와는 관련이 없다. 아래 표에 정리된 CQA와 관리 요소는 예에 불과하며, 원료의약품 관리 전략과 관련된 모든 요소를 포괄적으로 제시하기 위한 것이 아니다. 이 표를 템플릿으로 생각해서는 안 된다. 원료의약품 규격의 타당성을 설명하는 섹션(3.2.S.4.5)이 전반적인 원료의약품 관리 전략을 요약하기에 적절하다.

5a. 관리 전략 요약의 예 - 생명공학 제품(Example of a Possible Control Strategy Summary – Biotechnological Products)

Drug Substance CQA 원료의약품 CQA	Control Strategy for drug substance CQA 원료의약품 CQA 관리 전략	Section(s) in CTD where detailed information is located 세부 정보를 기술하는 CTD 섹션
Contaminants in biologically sourced materials (Viral Safety) 생물학적 유래 물질에 존재하는 오염 물질(바이러스 안전성)	Summaries of viral safety information for biologically-sourced materials 생물학적 유래 물질의 바이러스 안전성 정보 요약	3.2.S.2.3
	Detailed information including for materials of biological origin, testing at appropriate stages of production and viral clearance studies 생물학적 유래 물질에 대한 것을 포함하여, 적절한 생산 단계에서 실시하는 시험과 바이러스 클리어런스 실험에 관한 세부 정보	3.2.A.2
Residual Host Cell Proteins 잔류 숙주 세포 단백질	Design Space for an individual unit operation (e.g., see Example 3) 단위 공정별 디자인 스페이스(예, 예 3 참조)	3.2.S.2.2
	Target range for consistent removal assured by validation 밸리데이션에 의해 증명된, 제거의 일관성을 보증하는 목표 범위	3.2.S.2.5
	Analytical procedures and their validation 분석 절차와 분석 절차 밸리데이션	3.2.S.4.2 and 3.2.S.4.3
Specific Glycoforms 특정 글리코폼	Controls implicit in the design of the manufacturing process including a summary of process control steps (e.g., cell culture conditions, downstream purification, holding conditions etc.) 공정 관리 단계 요약을 포함하여 제조 공정 디자인에 내포된 관리 대책(예, 세포 배양 조건, 다운스트림 정제, 보관 조건 등)	3.2.S.2.2
	Characterisation to justify classification as CQA (cross reference to non-clinical/clinical sections if relevant) CQA로 분류한 근거를 보여 주는 특성 평가	3.2.S.3.1

	정보(해당되는 경우에는 비임상/임상 섹션의 정보 표시)	
	Control of Critical Steps, Testing program and specifications 중요 공정 단계의 관리, 시험 프로그램, 규격	3.2.S.2.4 and/or 3.2.S.4.1
	Justification of specification 규격의 타당성	3.2.S.4.5
	Stability 안정성	3.2.S.7

5b. 관리 전략 요약의 예 - 화학 물질(Example of a Possible Control Strategy Summary – Chemical Entity)

Drug Substance CQA (3.2.S.2.6) / Limit in Drug Substance ↓	Type of Control →	In process Controls (including In-process testing and process parameters)	Controls on material attributes (raw materials/starting materials /intermediates)	Impact of Manufacturing Process Design	Is CQA tested on drug substance/ included in Drug Substance specification (3.2.S.4.1)
Organic Purity					
- Impurity X NMT* 0.15%		Design space of the reflux unit operation composed of a combination of %water in Intermediate E and the reflux time in step 5 that delivers Intermediate F with Hydrolysis Impurity ≤0.30% (3.2.S.2.2) 환류 단위 공정의 디자인 스페이스, 중간 제품 F의 가수분해 불순물이 ≤0.30%가 되게 하는 5단계의 환류 시간과 중간 제품 E 수분 함량의 조합으로 구성			Yes/Yes
- Impurity Y NMT 0.20%		Process parameters step 4 (3.2.S.2.2) p(H ₂) ≥2 barg T <50°C In-process test step 4 (3.2.S.2.4) Impurity Y ≤0.50% 4단계의 공정 파라미터(3.2.S.2.2) p(H ₂) ≥2 barg T <50°C 4단계 공정 시험(3.2.S.2.4) 불순물 Y ≤0.50%			Yes/Yes
- Any individual unspecified			Specs for starting material D (3.2.S.2.3)		Yes/Yes

impurity NMT 0.10%		출발물질 D의 규격(3.2.S.2.3)		
- Total impurities NMT 0.50%				Yes/Yes
Enantiomeric purity - S-enantiomer NMT 0.50%		Spec for starting material D (3.2.S.2.3) - S-enantiomer ≤0.50% 출발물질 D의 규격(3.2.S.2.3) - S-enantiomer ≤0.50%	Stereocentre is shown not to racemize (3.2.S.2.6) 스테레오센터는 라세미화되지 않음(3.2.S.2.6)	No/No
Residual Solvent				
- Ethanol NMT 5000 ppm	In-process test during drying after final purification step (3.2.S.2.4) LOD ≤0.40 % 최종 정제 단계 이후 건조 시의 공정 시험(3.2.S.2.4) LOD ≤0.40 %		In-process results correlated to test results on drug substance (3.2.S.2.6) 원료의약품의 시험 결과와 공정 시험 결과의 상관성(3.2.S.2.6)	No/Yes
- Toluene NMT 890 ppm	In-process test step 4 (3.2.S.2.4) ≤2000 ppm by G.C 4단계 공정 시험(3.2.S.2.4) ≤2000 ppm by G.C		Process steps after step 4 are shown to purge toluene to levels significantly below (less than 10%) that indicated in ICH Q3C (3.2.S.2.6) 4단계 이후 공정 단계는 톨루엔을 ICH Q3C에 규정된 수준 이하로 유의미하게 제거시키는 것으로 밝혀짐	No/No ¹

* NMT: not more than

¹ This approach could be acceptable as part of a control strategy when justified by submission of relevant process data that confirms the adequacy of the process design and control. The manufacturing process should be periodically evaluated under the firm's quality system to verify removal of the solvent.

공정 디자인 및 관리의 적절성을 입증하는 관련 공정 데이터를 제출하여 타당성을 증명한 경우에 관리 전략의 일부로서 이 방식이 인정될 수 있다. 자체 품질 시스템에 의거하여 제조 공정을 주기적으로 평가해 용매 제거 수준을 확인한다.

표 5b 관련 주(Notes concerning Table 5b)

The above table is based on the route of synthesis presented in Example 1. The Control for enantiomeric impurity is based on Decision Tree 5 from ICH Guideline Q6A, which allows for control of chiral quality to be established by applying limits to appropriate starting materials or intermediates when justified from development studies. In order for this approach to be acceptable data would need to be provided in 3.2.S.2.6 to demonstrate the stability of the stereocentre under the proposed manufacturing conditions.

위의 표는 예 1의 합성 경로를 바탕으로 한 것이다. 거울상 이성질체 불순물 관리는 ICH Q6A의 의사 결정도 5를 바탕으로 한 것인데, 이 문서에 의하면 개발 실험을 통해 타당하다고 판단되는 경우에는 적절한 출발물질이나 중간 제품에 한도 기준을 적용하여 키랄 품질의 관리 대책을 정할 수 있다. 이 방식이 인정받으려면 예정 제조 조건에서 스테레오센터의 안정성을 증명하는 데이터를 3.2.S.2.6에 포함시킬 필요가 있다.

The table summarises only a portion of the control strategy that would be presented at the time of initial submission and does not include all CQAs of the drug substance. The example control strategy provides for control of some CQAs at stages in the process prior to the drug substance. The elements of the proposed control strategy described in the application would be justified by the applicant and subject to regulatory assessment and approval.

이 표는 신청 문서를 처음 제출할 당시의 관리 전략 가운데 일부만 요약한 것이며, 원료의약품의 모든 CQA를 포함하고 있지 않다. 이 관리 전략은 원료의약품이 만들어지기 이전 공정 단계에서 일부 CQA를 관리하기 위한 것이다. 신청 문서에 기술하는 관리 전략 요소의 타당성을 신청업체가 증명할 필요가 있으며, 이 부분은 규제 기관의 평가와 승인을 받는다.

11. 용어 정의(Glossary)

화학적 전환 단계(Chemical Transformation Step):

For Chemical Entities, a step involved in the synthesis of the chemical structure of the drug substance from precursor molecular fragments. Typically it involves C-X or C-C bond formation or breaking.

화학 물질인 경우에 전구체 분자에서 원료의약품의 화학 구조를 합성하는데 관련된 단계. 일반적으로 C-X 또는 C-C 결합이 형성되거나 절단된다.

오염 물질(Contaminants):

Any adventitiously introduced materials (e.g., chemical, biochemical, or microbial species) not intended to be part of the manufacturing process of the drug substance or drug product. (ICH Q6B)

원료의약품이나 완제의약품 제조 공정 시에 의도하지 않았던 물질이 유입된 것(예, 화학적 오염 물질, 생화학적 오염 물질, 미생물 등)(ICH Q6B)

계속적 공정 베리피케이션(Continuous Process Verification):

An alternative approach to process validation in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated. (ICH Q8)

제조 공정 성능을 지속적으로 모니터링하고 평가하는, 공정 밸리데이션의 한 방법. (ICH Q8).

관리 전략(Control Strategy):

A planned set of controls, derived from current product and process understanding, that assures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control. (ICH Q10)

현재의 제품과 공정 이해를 바탕으로 정하며, 공정 성능과 제품 품질을 보장하기 위해 계획하여 설정한 관리 대책. 원료의약품과 완제의약품의 원자재와 관련된 파라미터와 특성 요소, 시설 및 설비 운전 조건, IPC, 최종 제품 규격, 모니터링 및 관리 방법과 주기가 관리 전략에 포함될 수 있다. (ICH Q10)

CQA(Critical Quality Attribute):

A physical, chemical, biological or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality. (ICH Q8)

원하는 제품 품질을 보장하기 위해서는 적절한 한도, 범위, 또는 분포 이내여야 하는 물리적, 화학적, 생물학적, 미생물학적 특징이나 특성. (ICH Q8)

디자인 스페이스(Design Space):

The multidimensional combination and interaction of input variables (e.g., material attributes) and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality. Working within the design space is not considered as a change. Movement out of the design space is considered to be a change and would normally initiate a regulatory post approval change process. Design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory assessment and approval. (ICH Q8)

품질 보증과의 연관성이 증명된 공정 파라미터와 투입 변수(예, 물품 특성 요소)의 다차원적 조합과 상호작용. 디자인 스페이스 안에서의 작업은 변경으로 간주되지 않는다. 디자인 스페이스를 벗어나는 것은 변경으로 간주되며 일반적으로 규제 기관에 변경 신청을 해야 한다. 디자인 스페이스는 신청업체가 제안하며 규제 기관의 평가와 승인을 받는다(ICH Q8).

중간 제품(Intermediate):

See ICH Q7, ICH Q3A, and ICH Q5C.

ICH Q7, ICH Q3A, ICH Q5C 참조.

불순물(Impurity):

See ICH Q3A, ICH Q6A and ICH Q6B.

ICH Q3A, Q6A, ICH Q6B 참조.

라이프사이클(Lifecycle):

All phases in the life of a product from the initial development through marketing until the product's discontinuation (ICH Q8).

초기 개발부터 판매를 거쳐 제품 중단에 이르는 한 제품의 일생에 걸친 모든 단계(ICH Q8).

플랫폼 제조(Platform Manufacturing):

The approach of developing a production strategy for a new drug starting from manufacturing processes similar to those used by the same applicant to manufacture other drugs of the same type (e.g., as in the production of monoclonal antibodies using predefined host cell, cell culture, and purification processes, for which there already exists considerable experience).

동일 신청업체가 동일 유형의 다른 의약품 제조하기 위해 활용했던 것과 유사한 제조 공정에서 시작하여 새로운 의약품에 대한 생산 전략을 개발하는 방법(예, 이미 상당한

경험이 축적된 지정 숙주 세포, 세포 배양, 정제 공정으로 단일 클론 항체 생산)

공정 견고성(Process Robustness):

Ability of a process to tolerate variability of materials and changes of the process and equipment without negative impact on quality. (ICH Q8)

품질에 부정적인 영향을 주지 않고 공정과 설비의 변경과 물품의 편차를 극복할 수 있는 공정의 능력. (ICH Q8)

QRM(Quality Risk Management):

A systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the drug (medicinal) product across the product lifecycle. (ICH Q9)

제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 의약품 품질 리스크의 평가, 통제, 커뮤니케이션, 검토로 구성된 체계적인 절차. (ICH Q9)

QTPP(Quality Target Product Profile):

A prospective summary of the quality characteristics of a drug product that ideally will be achieved to ensure the desired quality, taking into account safety and efficacy of the drug product. (ICH Q8)

의약품의 안전성과 유효성을 감안하여, 원하는 품질을 보장하기 위해 달성해야 하는 의약품의 예측적 품질 특성 요약. (ICH Q8)

실시간 출하 승인 시험(Real Time Release Testing):

The ability to evaluate and ensure the quality of in-process and/or final product based on process data, which typically include a valid combination of measured material attributes and process controls. (ICH Q8)

일반적으로는 물품 특성 요소 평가와 공정 관리의 유효한 조합을 포함해, 공정 데이터에 근거하여 공정 물품 및/또는 최종 제품의 품질을 평가하고 확인하는 것. (ICH Q8)