3.2.S.2.3 원료 관리(Control of Materials)

가. 원료약품 목록 및 공급처 목록

Name	Application	Approved suppliers
Arginine	Raw material	1) CJ (Shenyang) Biotechnology Co., Ltd. 2) Ajinomoto Co., Ltd.(Dealer: Shanghai Jinwang Pharmaceutical Technology Co., Ltd.) 3) Jingjing Pharmaceutical Co., Ltd.(Xingtai Food Additives Branch) 4) Hebei Amino Amino Acid Technology Co., Ltd.
Aspartate	Raw material	1) Changzhou YaBang Chemical Co., Ltd. 2) Anhui Xuelang Biotech Co., Ltd.
Immobilized enzyme	catalyst	- Hunan Fulaige Biotechnology Co., Ltd.
Activated carbon	adsorbent	- Shanghai Activated Carbon Co., Ltd.; Nanping Yuanli Activated Carbon Co., Ltd.
Purified water	solvent	- Jingjing Pharmaceutical Co., Ltd.

보완사유 : 미제출.
<보완> (3.2.S.2.3.) 공정 중 메탄올을 사용하는 경우, 메탄올 규격 제출.

나. 출발물질(Arginine, Aspartic acid)

일반정보	미제출. **(검토의견) 각 출발물질의 화학적 식별정보(Chemical Identity) 제출 필요, <보완>** - 염 형태와 Base 형태 존재하며, 광학활성에 따라 구분되는 물질에 해당함. - 제출된 시험규격으로 추정할 때 L-Arginine과 L-Aspartic acid로 추정됨. **광학활성을 반영한 명칭 반영하여 제출 필요, <보완>** - 아미노산에 해당하며 제약산업에서 사용되는 L-Arginine은 특수한 경우를 제외하고는 대부분이 발효공정으로 제조되고 있으며, L-Aspartic acid는 효소촉매합성, 발효공정으로 제조됨.
제조원 (공급자)	[Arginine] 1) CJ (Shenyang) Biotechnology Co., Ltd. 2) Ajinomoto Co., Ltd.(Dealer: Shanghai Jinwang Pharmaceutical Technology Co., Ltd.) 3) Jingjing Pharmaceutical Co., Ltd.(Xingtai Food Additives Branch) 4) Hebei Amino Amino Acid Technology Co., Ltd. [Aspartic acid] 1) Changzhou YaBang Chemical Co., Ltd. 2) Anhui Xuelang Biotech Co., Ltd. **(검토의견)** 출발물질 Arginine 제조원(공급처) 4군데, 출발물질 Aspartic acid 제조원(공급처) 2군데로 확인됨. **각 제조원(공급처)의 제조소 소재지 정보 제출 필요. <보완>**
출발물질	미제출.

선정 타당성	**(검토의견)**「원료의약품의 개발 및 제조 품질심사 가이드라인」 및 ICH Q11에 따라 출발 물질 용도 이외에도 다른 용도로 기존의 시장에서 상품으로 판매되어 상업적으로 구매할 수 있는 화학물질에 해당하는 사항이 다수의 사례로 확인되므로 출발물질 선정 타당성 자료는 요구되지 않음.
제조방법 및 불순물 자료	미제출 **(검토의견)** 참고로 해당물질은 아미노산에 해당하며 제약산업에서 사용되는 L-Arginine은 특수한 경우를 제외하고는 대부분이 발효공정으로 제조되는 특성이 있으며, L-Aspartic acid는 발효공정 또는 효소합성으로 제조되고 있음. - 미생물발효 또는 효소촉매 합성으로 제조되는 경우 불순물 위해 ↑ - **원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 줄 수 있는 출발물질 제조공정 유래 불순물, 출발물질 규격 타당성을 확인하기 위해 각 제조원(공급처)별 제조공정 정보 및 불순물자료 제출 필요. <보완>** - 각 출발물질 및 공급처별 제출 필요자료 : 1) 제조유형(미생물발효, 화학합성, 효소촉매합성 여부) 및 제조모식도(화학반응식, 원료약품, 공정흐름도 등)를 제출하되, 출발물질 규격 설정 타당성을 입증하지 못하는 경우 공정 핵심 단계의 상세 설명자료를 포함한 제조방법 일체 제출. 2) 제조공정 특성에 따른 불순물 정보 및 관리방안에 관한 자료 제출.
	- 상업적으로 구매할 수 있는 화학물질에 해당하며 공정서(EP / JP / USP)에 수재된 물질 - 공정서 특성 반영하여 검토함. - **각 출발물질이 발효공정으로부터 제조되는 경우, 엔도톡신 항목 설정하여 관리 필요<보완>** 1) Arginine

시험항목	공정서 기준		신청기준	검토의견
함량 (% dried)	EP	98.5 – 101.0	≥ 98.5	**함량시험 기준 상한 설정 필요<보완>**
	JP	98.0 – 102.0		
	USP	98.5 – 101.5		
IR	EP/JP/USP	표준품 일치	표준품 일치	각 공정서와 동일 수준 관리
선광도 $[\alpha]_D^{20}$	EP	+25.5 – +28.5	+26.9 – +27.9	JP 각조 기준과 동일
	JP	+26.9 – +27.9		
	USP	+26.3 – +27.7		
pH (5 %)	EP/JP/USP	10.5 – 12.0	10.5 – 12.0	각 공정서와 동일 수준 관리

시험항목	공정서 기준		신청기준	검토의견
Ninhydrin -positive subs	EP	개개미지 ≤ 0.2 % 총 ≤ 0.5 %	기타 아미노산 ≤ 0.4 %	- 기타 아미노산 ≤ 0.4 % 으로 설정하였으나신청 기준은 아미노산 계열 불순물만을 대상으로 하는 바, 각 공정서에서 관리되는 Ninhydrin-positive impurity는 아미노산 계열뿐 아니라 암모늄, 펩타이드 잔류물 등 더 넓은 범위 불순물을 관리하고 있어 공정서 수준보다 미흡하게 관리하고 있음. **닌히드린 반응성 불순물 중 아미노산 계열 불순물만 관리하여 미흡하며, 개개 불순물과 총 불순물 기준 설정 필요 <보완>**
	JP	개개미지 ≤ 0.5 % 총 ≤ 0.5 %		
	USP	개개미지 ≤ 0.5 % 총 ≤ 2 %		
Chloride (%)	EP/JP	≤ 0.02	≤ 0.02	각 공정서와 동일 이상 수준 관리
	USP	≤ 0.05		

Ammonium (%)	EP/JP	≤ 0.02	미설정	- 각 공정서에서 닌히드린 반응성 불순물로도 관리하며, 추가 기준을 설정하여 관리하고 있으나 암모늄 기준 미설정 **암모늄 시험항목 미설정의 타당한 근거 제출 <보완>**
	USP	미설정		
Sulfate (%)	EP	≤ 0.028	≤ 0.02	각 공정서와 동일 이상 수준 관리
	JP/USP	≤ 0.03		
Iron (ppm)	EP/JP	≤ 10	≤ 10	각 공정서와 동일 이상 수준 관리
	USP	≤ 30		
Heavy metals (Pb, ppm)	EP/JP/USP	≤ 10	≤ 10	각 공정서와 동일 수준 관리
Arsenic (ppm)	EP/JP/USP	제조공정에 따른 위해로 기준설정 ICH Q3D 개념적용	≤ 1	- 위해평가 기반으로 관리하도록 함. - ICH Q3D 적용시 0.375ppm으로, 기준설정 타당성 입증 필요. **비소 시험 기준 설정의 타당한 근거 제출<보완>**
Loss on drying (%)	EP/JP/USP	≤ 0.5	≤ 0.5	각 공정서와 동일 수준 관리
Residue on ignition(%)	JP/USP	≤ 0.30	≤ 0.30	각 공정서와 동일 수준 관리
Sulphated ash (%)	EP	≤ 0.10	-	강열잔분 시험으로 관리
투과도 (%)	-	-	≥ 98	각 공정서와 동일 이상 수준 관리
용해상태	EP	투명 · BY6 이하	-	-

2) Aspartic acid

시험항목	공정서 기준		신청기준	검토의견
함량 (% dried)	EP	98.5 – 101.5	99.0 – 100.5	각 공정서와 동일 이상 수준 관리
	JP	98.0 – 102.0		
	USP	98.5 – 101.5		
IR	EP/JP/USP	표준품 일치	표준품 일치	각 공정서와 동일 수준 관리
선광도 $[\alpha]_D^{20}$	EP/JP/USP	+24.0 – +26.0	+24.0 – +26.0	각 공정서와 동일 수준 관리
pH (4 %) / Acidity	EP/JP/USP	2.5 – 3.5	2.5 – 3.5	각 공정서와 동일 수준 관리
d-이성체 (%) (by chiral HPLC or polarimetry)	EP	≤0.3 %	미설정	- Arginine 의 경우, 제조 기원(주로 발효)로 D-형 혼입이 낮아 선광도 범위에서 관리하지만, Aspartic acid는 혼입 위해가 높아 EP 공정서에서 D-형을 관리함,
	JP/USP	선광도 범위에서 관리함		

시험항목	공정서 기준		신청기준	검토의견
Other dicarboxylic acids	EP	Maleic acid (impurity H) ≤ 0.10 % Malic acid (impurity A) ≤ 0.20 % Fumaric acid (impurity B) ≤ 0.10 % 개개미지 ≤ 0.10 % 총 ≤ 0.30 %	미설정	- EP · USP는 화학합성경로 제법 위해를 포함하여 관리 - JP는 미생물발효 공정에 대해서만 평가되어 항목 없음(JP 특성상 해당국가에서 확인된 최소범위만 수재) - 각 공정서에서 maleic, malic, fumaric acid를 포함한 dicarboxylic acids 계열 불순물을 관리하고 있으나 기준 미설정 **Dicarboxylic acids 불순물 시험항목 미설정의 타당한 근거 제출 <보완>**
	JP	미설정		
	USP	Maleic acid ≤ 0.05 % Malic acid≤ 0.20 % Fumaric acid ≤ 0.10 % 개개미지 ≤ 0.05 % 총 ≤ 0.10 %		
Ammonium (%)	EP/JP	≤ 0.02	≤ 0.04	- 각 공정서에서 닌히드린 반응성 불순물로도 관리하며, 추가 기준을 설정하여 관리하고 있으나 암모늄 기준이 너무 높게 설정됨. **암모늄 시험 기준 설정의 타당한 근거 제출 <보완>**
	USP	제조공정에 따라 위해평가하여 기준설정하고 <191> Identification Tests를 통해 관리하도록 함		
Chloride (%)	EP/JP/USP	≤ 0.02	≤ 0.02	각 공정서와 동일 수준 관리
Sulfate (%)	EP/JP/USP	≤ 0.03	≤ 0.02	각 공정서와 동일 이상 수준 관리
Iron (ppm)	EP/JP/USP	≤ 10	≤ 10	각 공정서와 동일 수준 관리
Heavy metals (Pb, ppm)	EP/JP/USP	≤ 10	≤ 10	각 공정서와 동일 수준 관리
Arsenic (ppm)	EP/JP/USP	제조공정에 따라 위해평가하여 기준설정 ICH Q3D 개념적용	≤ 1	- 위해평가 기반으로 관리하도록 함. - ICH Q3D 적용시 0.375ppm으로, 기준설정 타당성 입증 필요. **비소 시험 기준 설정의 타당한 근거 제출 <보완>**
Loss on drying (%)	EP/JP/USP	≤ 0.5	≤ 0.2	각 공정서와 동일 이상 수준 관리
Residue on ignition(%)	JP/USP	≤ 0.10	≤ 0.10	각 공정서와 동일 수준 관리
Sulphated ash (%)	EP	≤ 0.10	-	-
투과도 (%)	-	-	≥ 98	각 공정서와 동일 이상 수준 관리
Ninhydrin -positive subs	EP	개개미지 ≤ 0.10 %, 총 ≤ 1.0 %	미설정	- 각 공정서에서 관리되는 Ninhydrin -positive impurity는 아미노산 계열뿐 아니라 암모늄, 펩타이드 잔류물 등 관리하고 있으나 기준 미설정 - USP의 경우 경구제형 위주로 각조가 신설된 이후 개정이력이 없어 신청 품목용도 타당하게 반영하고 있지 못함. **닌히드린 반응성 불순물 시험항목 미설정의 타당한 근거 제출 <보완>**
	JP	개개미지 ≤ 0.5 %, 총 ≤ 0.5 %		
	USP	미설정		

성적서	**각 출발물질의 각 제조원별 3배치 시험성적 미제출 <보완>**
각 출발물질 제조원별 품질동등성	미제출. **(검토의견) 각 출발물질에 다수의 제조원(공급처)가 확인되는 바, 제조공정 차이를 고려하여 제조원별 규격을 동등성 입증하고, 각 제조원 출발물질로부터 제조한 3배치 이상 원료의약품에서 불순물 프로파일 비교자료 제출 필요. <보완>**

보완사유 : 미제출.
<보완> 1) (3.2.S.2.3.) 각 출발물질의 화학적 식별정보(Chemical Identity)를 제출하고 명칭에 광학활성을 반영하여 제출.
2) (3.2.S.2.3.) 각 출발물질의 제조원별 제조소 소재지 정보, 제조공정 정보 및 불순물 관리 고찰자료 제출.
3) (3.2.S.2.3.) 각 출발물질의 제조원별 제조공정 차이를 고려하여 제조원별 규격을 동등성 입증(제조원별 3배치 시험성적자료 포함)하고, 각 제조원 출발물질로부터 제조한 3배치 이상 원료의약품에서 불순물 프로파일 비교자료 제출

보완사유 : 출발물질 Arginine 규격설정 근거 미흡.
<보완> 1) (3.2.S.2.3.) 함량시험 기준 상한 설정하여 제출.
2) (3.2.S.2.3.) 닌히드린 반응성 불순물 중 아미노산 계열 불순물만 관리하고 있어 닌히드린 반응성 불순물의 개개 불순물과 총 불순물 기준을 설정하여 관리.
3) (3.2.S.2.3.) 암모늄 시험 관리항목 미설정의 타당한 근거 제출.
4) (3.2.S.2.3.) 비소 시험 기준 설정의 타당한 근거 제출.
5) (3.2.S.2.3.) 출발물질이 발효공정으로부터 제조되는 경우, 엔도톡신 항목 설정하여 관리.

보완사유 : 출발물질 Aspartic acid 규격설정 근거 미흡.
<보완> 1) (3.2.S.2.3.) 닌히드린반응성 불순물관리, Dicarboxylic acids 불순물 관리항목 미설정의 타당한 근거 제출.
2) (3.2.S.2.3.) 암모늄 시험, 비소 시험 기준 설정의 타당한 근거 제출.
3) (3.2.S.2.3.) 출발물질이 발효공정으로부터 제조되는 경우, 엔도톡신 항목 설정하여 관리.

다. 그 외 원료약품

1) Immobilized enzyme(고정화효소)
- 제조원(공급자) : Hunan Fulaige Biotechnology Co., Ltd.
- 규격 미제출.

(검토의견) 고정화효소란 단백질 촉매를 불용성 지지체에 결합시켜 제조한 것으로, 공정의 반응에 참여한 후 회수 및 재사용하도록 만든 생촉매에 해당함.
- 고정화효소에 사용되는 가교제는 다양하나, 유전독성 불순물 위해가 있는 성분들이 사용되고 있어 확인필요.
- **고정화효소의 구성요소인 효소, 지지체, 가교제 정보(각 규격 및 성적서, 효소기원, 지지체의 구성, 가교제의 유전독성 위해 등 포함) 및 고정화과정에 관한 자료 제출 필요 <보완>**
- 효소는 미생물발효 또는 동물유래추출 등 다양한 제법으로 제조되므로 공정 기원 정보를 제출하여야 하며 효소의 활성이 공정의 반응속도와 전환율에 직접적으로 관여하므로 엄격한 범위로 관리 되어야 함.
- **고정화효소의 규격 및 시험성적 자료를 제출하되, 효소활성(U/g) 및 제조 기원에 따른 특이불순물(단백질, 미생물, 핵산 또는 바이러스, 중금속, 엔도톡신 등)의 관리를 포함하여 제출 <보완>**
- 촉매로 작용하는 고정화효소의 회수, 지지체 잔류물, 재사용주기, API 공정 중 반응 후 미생물 및 엔도톡신 관리 등에 관한 사항은 공정관리 항목에서 검토함.

보완사유 : 미제출.
<보완> 1) (3.2.S.2.3.) 고정화효소의 구성요소인 효소, 지지체, 가교제 정보(각 규격 및 성적서, 효소기원, 지지체의 구성, 가교제의 유전독성 위해 등 포함) 및 고정화과정에 관한 자료 제출.
2) (3.2.S.2.3.) 고정화효소의 규격 및 시험성적 자료를 제출하되, 효소활성(U/g) 및 제조 기원에 따른 특이불순물(단백질, 미생물, 핵산 또는 바이러스, 중금속, 엔도톡신 등)의 관리를 포함하여 제출.

2) Activated carbon(활성탄)

- 제조원(공급자) : Shanghai Activated Carbon Co., Ltd.; Nanping Yuanli Activated Carbon Co., Ltd.
- 규격 : 자사 규격 제출

Item	Internal control standard
Properties	This product is black powder; No odor, no taste, no sand
Identification	should present positive reaction
pH	should present neutral reaction
Chloride (%)	≤0.1
Sulfate (%)	≤0.05
Uncarbonized substances	Comply with the regulations
Sulfide	Comply with the regulations
Cyanide	Comply with the regulations
Solutes in ethanol (mg)	≤8
Fluorescent substance	Less than the absorbance of the control solution
Acid soluble substances (mg)	≤8

Item	Internal control standard
Loss on drying (%)	≤10.0
Residue on ignition (%)	≤3.0
Fe salt (%)	≤0.02
Zinc salt (%)	≤0.005
Heavy metal(ppm)	≤30
Adsorbent capacity	Comply with the regulations
Microbial limit(cfu/g)	The total number of aerobic bacteria is less than or equal to 1000 The total number of molds and yeasts is less than or equal to 100 E. coli shall not be detected Salmonella should not be detected10g
Bacterial endotoxin (EU/g)	<2
Adsorption capacity of activated carbon to bacterial endotoxin (%)	>99

(검토의견) 활성탄 규격 타당하게 기재함.

3) Purified water(정제수)

- 제조원(공급자) : Jingjing Pharmaceutical Co., Ltd.(자사)
- 규격 : 자사 규격 제출

Item	Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2020 Edition)
Properties	This product is a colorless clear liquid; odorless
pH	Meets the requirments
Nitrate (%)	≤0.000006
Nitrite (%)	≤0.000002
Ammonia (%)	≤0.00003
Conductivity	Meets the requirments
Total organic carbon (mg/L)	≤0.50
Non-volatile matter (mg/100ml)	≤1
Heavy metal (%)	≤0.00001
Microbial limit(cfu/g)	≤100

(검토의견) 중국약전 기반 별규, 인정되지 않는 공정서 및 근거 미제출로 자사규격에 해당함.

- 전도도 기준을 '적합함'으로 제출하여 화인되지 않음. **전도도 관리기준 작성하여 제출. <보완>**
- 비휘발성물질 기준 ≤ 1 mg/100 mL로 설정하였으나, EP / USP / KP 각조의 정제수 항목에서는 비휘발성물질을 0.1 mg/100 mL로 관리하고 있어 기준설정 미흡함. **비휘발성물질 기준 설정 근거 제출 필요. <보완>**

보완사유 : 미제출.
<보완> 1) (3.2.S.2.3.) 정제수 규격 중 전도도 관리기준 작성하여 제출.
2) (3.2.S.2.3.) 정제수 규격 중 비휘발성물질 기준 설정 근거 제출.