



2017년 7월 4일

EMA/CHMP/QWP/245074/2015

Committee for Human Medicinal Products (CHMP)

완제의약품 제조 가이드라인

[Guideline on Manufacture of the Finished Dosage Form]

Draft agreed by QWP, BWP	February 2015
Adopted by CHMP for release for consultation	23 April 2015
Start of public consultation	09 July 2015
End of consultation (deadline for comments)	09 January 2016
Agreed by QWP	May 2017
Agreed by BWP	June 2017
Endorsed by HMPC	18 July 2017
Adopted by CHMP	20 July 2017
Date for coming into effect	6 months after publications

This guideline replaces the "Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form" (CPMP/QWP/486/95).

KEYWORDS	Manufacture, finished product, process description, level of detail, technical adaptation, intermediate, bulk, storage, transport, CTD
-----------------	--

Guideline on Manufacture of the Finished Dosage Form

목차

요약(Executive summary)

1. 서론(배경)(Introduction (background))
2. 적용 범위(Scope)
3. 법적 근거(Legal basis)
4. 제조(Manufacture)
 - 4.1. 제조업체(Manufacturer(s))
 - 4.2. 배치 조성(Batch Formula)
 - 4.3. 제조 공정 및 공정 관리(Description of Manufacturing Process and Process Controls)
 - 4.4. 중요 단계와 중간 제품 관리(Controls of Critical Steps and Intermediates)
 - 4.5. 공정 밸리데이션 및/또는 평가(Process Validation and/or Evaluation)

용어 정의(Definitions)

관리 전략(Control Strategy)

CPP(Critical Process Parameter)

COA(Critical Quality Attribute)

디자인 스페이스(Design Space)

보관 시간(Hold Time)

RTRT(Real Time Release Testing)

참고문헌(References)

첨부(Annex)

요약(Executive summary)

This guideline replaces the note for guidance on the manufacture of the finished dosage form (CPMP/QWP/486/95). The note for guidance has been updated to reflect the requirements as laid down in the current legislation Directive 2001/83/EC, and to follow the format and content of the Common Technical Document (CTD) Module 3 dossier. It also addresses current manufacturing practices in terms of complex supply chains and worldwide manufacture. In addition, the content and principles of the ICH Q8 guideline (ref 1) are also taken into account.

이 가이드라인은 "완제의약품 제조에 관한 가이드라인(CPMP/QWP/486/95)"을 대체한다. 현행 법률인 디렉티브 2001/83/EC에 지정된 기준을 반영하고, CTD 모듈 3 문서의 형식과 내용에 따라 이 문서를 개정했다. 또한 복잡한 공급 체인과 전세계적인 제조 등 오늘날의 제조 환경을 고려했다. 이외에도 ICH Q8 가이드라인(참고문헌 1)의 내용과 원칙도 고려했다.

This guideline does not introduce new requirements on authorised medicinal products for human use. However as stated in article 23 of Directive 2001/83/EC, after a marketing authorisation (MA) has been approved, the authorisation holder should, in respect of the methods of manufacture and control take account of scientific and technical progress and introduce any changes that may be required to enable the medicinal product to be manufactured and controlled by means of generally accepted scientific methods.

이 가이드라인 문서는 허가 받은 사람 의약품에 대하여 새로운 기준을 도입하기 위한 것이 아니다. 하지만 디렉티브 2001/83/EC의 23조에 명시되어 있는 바와 같이, 판매 허가를 확보한 이후에 허가 보유자는 제조 및 관리 방법과 관련하여, 과학/기술의 발전에 주의를 기울이고, 일반적으로 인정되는 과학적 방법으로 의약품을 제조하고 관리하는데 필요한 변경을 도입해야 할 것이다.

1. 서론(배경)(Introduction (background))

The objective of the guideline on the manufacture of the finished dosage form is to provide clarification on the type and level of information that should be included in the CTD Module 3 of the marketing authorisation application (MAA) dossier with respect to the manufacturing process description. This description should include information about critical steps and intermediates and provides a link between the

pharmaceutical development, the proposed control strategy and process validation. The guideline also addresses aspects related to outsourcing and new manufacturing practices such as complex manufacturing chains or issues with prolonged holding times and transportation conditions. Detailed information about requirements of the sterilisation process is provided in a separate guideline.

완제의약품 제조에 관한 이 가이드라인의 목적은, 판매 허가 신청 문서(MAA)의 CTD 모듈 3 가운데 제조 공정 관련 부분에 포함시킬 정보의 종류와 수준을 명확히 제시하기 위한 것이다. 중요 단계와 중간 제품 관련 정보를 기술하고, 개발 경위, 예정 관리 전략, 공정 밸리데이션과 연계하여 설명해야 한다. 또한 복잡한 제조 체인이나 장기 보관 시간과 운송 조건 관련 문제 등 새로운 제조 방식과 아웃소싱 관련 부분도 살펴본다. 멸균 공정 관련 기준에 대한 세부 정보는 별도 가이드라인으로 정리한다.

2. 적용 범위(Scope)

This guideline is applicable to the manufacture of the finished dosage form of chemical and herbal medicinal products for human use intended for marketing authorisation. It also applies to variations for authorised products in cases where changes to the manufacturing process affecting the MA are proposed.

이 가이드라인은 판매 허가를 받기 위한 완제 제형의 사람 의약품(화학적 의약품과 생약 의약품) 제조에 적용된다. 또한 MA에 영향을 주는 제조 공정 변경을 추진하는 경우에, 허가 받은 제품의 변경에도 적용된다.

The principles described are in general also applicable to biological medicinal products. Where relevant, the principles of this guideline may also be applied to radiopharmaceuticals and to chemical investigational medicinal products.

이 문서에 기술된 원칙은 일반적으로 생물학적 의약품에도 적용된다. 관련성이 있는 경우에는, 방사성 의약품과 화학적 임상 시험 의약품에도 이 가이드라인의 원칙을 적용할 수 있다.

3. 법적 근거(Legal basis)

This guideline should be read in conjunction with Directive 2001/83/EC Article 8.3 (d), as amended where it is stated that the application for a marketing authorisation shall contain a description of the manufacturing method.

판매 허가 신청 문서에 제조 방법을 기술해야 한다고 규정한 디렉티브 2001/83/EC의 8.3(d)조와 함께 이 가이드라인을 읽어야 한다.

The requirements on the description of the manufacturing method in the CTD Module 3 of marketing authorisation dossier are described in Annex 1, Part 1 (section 3.2.2.3) to this Directive. Further details on the information to be provided are outlined in this guideline.

판매 허가 문서의 CTD 모듈 3에 제조 방법을 기술하는 것에 관한 기준이 이 디렉티브 부록 1의 파트 1(섹션 3.2.2.3)에 규정되어 있다. 제공해야 하는 정보에 관한 구체적인 사항을 이 가이드라인에서 설명한다.

4. 제조(Manufacture)

The headings of this guideline follow the structure of the CTD format Module 3, Section 3.2.P.3 Manufacture.

이 가이드라인의 제목은 CTD 모듈 3 섹션 3.2.P.3 "제조"의 구조를 따른다.

Only product specific aspects of manufacture need to be described and included in the MA dossier; general elements of Good Manufacturing Practice (GMP), (ref. 3) should not be included.

제품 특이적인 제조 관련 정보만 MA 문서에 기술한다. GMP 일반 요소(참고문헌 3)를 포함시킬 필요는 없다.

4.1. 제조업체(Manufacturer(s))

For each stage of the manufacturing process, including packaging, details should be given of all the individual sites involved (including those from the same company).

포장을 포함해 제조 공정 단계마다 모든 관련 제조소(동일한 회사의 제조소 포함)에 관한 구체적인 정보를 기술한다.

The name, address and responsibility of each manufacturer, including contractors, should be provided. This applies also to all quality control sites, including on-going stability testing if different from the manufacturing site(s).

계약업체를 포함해 각 제조업체의 명칭, 주소, 책임을 기술한다. 시판후 안정성 시험을 포함해, 모든 품질 관리 시설(제조소와 다른 경우)의 정보도 마찬가지로 기술한다.

The EU site responsible for batch release in the EU market should be specified.

EU 시장에서 배치의 출하 승인을 책임지는 EU 시설도 명기한다.

4.2. 배치 조성(Batch Formula)

The batch formula for the intended batch size should be stated. In case a range of batch sizes is proposed, the range should be stated and the batch formula should be provided for at least the largest and smallest batch sizes.

예정 배치 규모의 배치 조성을 명시한다. 배치 규모를 다양하게 설정하고자 한다면, 그 범위를 명시하고 최소한 최대 배치 규모와 최소 배치 규모의 배치 조성을 기술한다.

An application for a range of batch sizes should be adequately justified as not adversely impacting the critical quality attributes (CQAs) of the finished product in accordance with the guideline on process validation (ref. 4).

여러 배치 규모를 신청할 때는, 공정 밸리데이션 가이드라인(참고문헌 4)에 따라 최종 제품의 CQA에 부정적인 영향이 없고 배치 규모의 범위가 타당함을 적절하게 증명한다.

If the bulk product is assembled into different presentations or packs, the production batch size should be defined by the bulk before any division. When the length of the subsequent processes and assembly is considered critical (e.g. filling time for aseptically manufactured products), the worst-case scenario of the division pattern (e.g. in respect of total filling time) should be indicated.

벌크 제품을 여러 가지 프레젠테이션이나 포장으로 조합한다면, 분할하기 이전의 벌크를 기준으로 생산 배치 규모를 규정한다. 이후 공정과 조합 작업의 기간이 중요하다고 생각되면(예, 무균 제조 제품인 경우에 충전 시간), 최악의 시나리오에 해당되는 분할 작업 패턴(예, 총 충전 시간 기준)을 명시한다.

The batch size for a product to be marketed should normally be compatible with production scale equipment. It should be sufficiently large to be representative of commercial manufacturing to enable demonstration of a state of control. For example, a commercial batch size for solid oral dosage forms should be at least 100,000 units unless justification is provided (e.g. orphan medicinal products) (ref. 4).

시판 예정 제품의 배치 규모는 일반적으로 생산 스케일 설비와 조화되어야 한다. 상업적 제조를 대표하기에 충분히 커서, 관리 상태를 증명할 수 있어야 한다. 예를 들어 달리 타당성을 제시할 수 없다면(예, 희귀 의약품), 내용 고형제의 상업적 배치 규모는 최소 100,000개여야 한다(참고문헌 4).

If sub-batches are prepared and combined for subsequent processing, this should be justified as the final batch is required to be homogeneous, their formulae and the number of sub-batches per intended batch size should be stated. In addition, if a batch is sub-divided towards the end of the process to reflect equipment processing capability, this should be clearly indicated (e.g. solid dosage form manufacture where sub lots are required due to equipment capacity). The number of sub-batches per intended batch size should be stated.

서브 배치를 만들고 나중에 합쳐서 공정을 진행한다면, 최종 배치가 균질해야 하므로 그와 같은 방식의 타당성을 증명하고, 서브 배치의 조성 and 예정 배치 규모의 제조를 위한 서브 배치의 수를 명시한다. 이외에도 설비의 공정 용량을 반영하여 공정 말기에 한 배치를 분할한다면, 이 부분을 명확히 기술한다(예, 설비 용량 때문에 서브 로트가 필요한 내용고형제 제조). 예정 배치 규모 당 서브 배치의 수를 명시한다.

In case of continuous manufacture, the information about batch size in traditional terms might not be relevant; however, information as to how a batch is defined should be provided (e.g. expressed in terms of a period of time or a quantity of product, and may be expressed as ranges).

연속 제조인 경우에는 전통적인 방식으로 배치 규모를 정하기 어려울 수 있다. 하지만, 배치의 규정 방식에 관한 정보를 기술해야 한다(예, 제품 수량이나 생산 기간으로 표현하고 범위로 나타낼 수 있다).

The names, quantities and reference to the quality standards of all ingredients used in the course of the manufacture should be stated. Ingredients which are removed from the product during the production process, such as granulation liquids, solvents and gases should be included but their quantities may be expressed as ranges.

제조 시에 사용되는 모든 원료의 명칭, 양, 품질 규격을 명시한다. 생산 공정 중에 제품에서 제거되는 성분(예, 과립 용액, 용매, 가스)도 포함시켜 기술하되, 양은 범위로 나타낼 수 있다.

Ingredients that are optionally used, such as acids and alkalis for pH adjustment, should also be mentioned. Formula overages must be clearly indicated in quantitative terms and justified in the pharmaceutical development section of the dossier. Upper and lower acceptance limits for the actual quantity of each ingredient may be stated in the batch formula; however, the proposed acceptance limits should be justified. When the quantity of an active ingredient to be used is

calculated from the actual assay value of the batch of that active ingredient ("factorisation"), this should be stated and justified. If another ingredient is used to keep the total mass per batch equal to the quantity provided for in the batch manufacturing formula, this should also be indicated.

선택적으로 사용되는 성분(예, pH 조정에 사용되는 산/알칼리)도 언급한다. 과다 투입되는 양을 명확히 기재하고, 허가 신청 문서의 개발 경위 부분에서 그 타당성을 기술한다. 각 성분의 실제량에 대하여 상한/하한 허용 기준을 배치 조성에 기재할 수 있다. 하지만 예정 허용 기준의 타당성을 제시해야 한다. 투입하는 주성분의 양을 그 주성분 배치의 실제 정량값을 토대로 계산하여 정한다면("보정"), 그 부분을 명기하고 타당성을 제시한다. 배치 제조 처방에 지정된 양과 동일하게 배치 당 총 질량을 유지하기 위하여 사용하는 성분이 있다면, 그 부분도 명기한다.

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

공통(General aspects)

A narrative description of the full manufacturing process should be provided, accompanied by a flow chart describing each step of the process including in-process controls and showing at each stage where materials enter the process. In case a design space is proposed, this should be clearly identified and described.

전체 제조 공정을 설명하고, 각 공정 단계를 보여주는 흐름도를 추가한다. 이때 공정 단계별로 IPC와 공정 투입 물질을 정리한다. 디자인 스페이스를 제시하는 경우에는, 명확히 표시하고 기술한다.

The manufacturing process description should be adequately justified in 3.2.P.2 by development data, in particular as regards any process operating conditions or ranges. The description of a manufacturing process with wide ranges (wider than would normally be accepted as normal operating ranges) or described only by an upper or lower limit, generally requires a more thorough discussion and/or scientific rationale in the manufacturing process development section.

개발 데이터, 특히 공정 조건이나 범위와 관련한 데이터를 토대로, 제조 공정의 타당성을 3.2.P.2에 적절하게 기술한다. 범위가 넓은 제조 공정(일반적으로 NOR로 인정되는 것보다 더 넓은 범위)이나 상/하한 기준만 규정된 제조 공정인 경우에는, 제조 공정 개발 부분에서 더 자세히 설명하거나 과학적 근거를 기술한다.

Full scale manufacturing process validation is not requested at the time of application for certain types of products (ref. 4). If the result of such full scale study is not available at the time of submission, it is expected that process parameters' settings identified during manufacturing process development are laid down in the process description. In the event that any changes are required to the registered process parameters as a result of full scale process validation studies, these changes should be applied for via post approval variation, in accordance with the variation Regulation (ref. 5, ref. 6).

특정 종류의 제품은 신청 문서를 제출할 시점에, 실제 규모의 제조 공정 밸리데이션이 요구되지 않는다(참고문헌 4). 신청 문서를 제출할 시점에 실제 규모의 시험 결과가 확보되지 않은 상태라면, 제조 공정 개발 시에 설정한 공정 파라미터의 값을 기술해야 할 것이다. 실제 규모의 공정 밸리데이션 결과에 따라 등록된 공정 파라미터를 변경할 필요가 있는 경우에는, 허가 변경 규정에 따라 승인 이후 변경 절차에 따라 변경 신청을 한다(참고문헌 5, 참고문헌 6).

Where specifically relevant for the product, any required environmental conditions during manufacture should be stated e.g. low humidity for an effervescent tablet.

해당 제품과 구체적으로 관련이 있을 때는, 제조 시의 환경 조건도 명시한다(예, 발포 정제인 경우에 낮은 습도).

Depending on the nature of the process and the product (e.g. sterile products), manufacturing durations of critical steps and hold times should be stated and justified.

공정과 제품의 특성에 따라(예, 무균 제품), 중요 단계의 제조 기간과 보관 시간을 명시하고 타당성을 기술한다.

The steps at which process controls, intermediate tests or final product controls are conducted should be identified.

공정 관리, 반제품 시험, 최종 제품 관리를 하는 단계를 명시한다.

Consideration should be given in 3.2.P.2 to what extent the assurance of quality of the finished product is founded on the manufacturing process itself. The significance of the process description and process controls as part of the overall control strategy should be outlined based on development studies and evaluated. Indeed, every finished product manufacturing process should have an associated control strategy suitable for its intended purpose. It is expected that different control

strategies may be utilised in case real time release testing (RTRT) (ref. 7) is proposed, a design space is claimed (ref. 1), a continuous manufacture or a standard manufacture is performed.

제조 공정 자체를 통해 최종 제품의 품질이 보증되는 수준을 고려하여 3.2.P.2에 기술한다. 개발 실험 결과를 토대로 전체 관리 전략의 한 부분인 공정 관리와 공정의 의미를 설명하고 평가한다. 모든 최종 제품 제조 공정은 예정 목적에 적합한 관리 전략을 구비해야 한다. RTRT(참고문헌 7), 디자인 스페이스(참고문헌 1), 연속 제조, 표준 제조 방법 등 상황에 따라 관리 전략이 다를 수 있다.

제조 공정 정보의 구체성 수준(Expected level of detail in the manufacturing process description)

Although it is expected that the process description is considered in relation to the control strategy (ref. 1), there is a need to describe the manufacturing process in relevant detail since consistent quality of a product cannot be safeguarded by end product testing alone.

관리 전략과 연계하여 공정을 기술하겠지만(참고문헌 1), 최종 제품 시험만으로는 제품의 일관된 품질을 보장할 수 없으므로, 제조 공정을 적절하게 구체적으로 기술할 필요가 있다.

It is important that the process description is comprehensive, including process steps in a sequential manner with batch size(s), operating principle and equipment type(s) for each unit operation (mere reference to "suitable equipment" is not sufficient; conversely, details such as the serial number and model are not required). Equipment working capacity should be stated where appropriate. To make the process fully understandable and to allow assessment of the validity of the process, steps in the process should have the necessary detail in terms of appropriate process parameters along with their target values or ranges (mere reference to "typical" set points is not acceptable). Where criticality is assigned to process parameters, the description of the process parameters should not only be restricted to CPPs, but also to those parameters important for manufacturing process consistency. Non-critical process parameters and also parameters for which the impact on quality attribute cannot be ruled out and which are considered to be important for the execution and/or the consistent performance of any particular process step, and consequently its output, should be described at an appropriate level of detail. A well described manufacturing process is essential to understand what is critical and what is supportive. Any information which is considered to be

purely supportive should be justified and clearly identified.

공정 정보를 포괄적으로 기술하는 것이 중요하다. 공정 단계를 순차적으로 기술하고, 단위 작업별로 배치 규모와 작업 원리, 설비 종류를 정리한다(단순히 "적합한 설비"라고 기술하는 것은 충분하지 않으며, 반대로 일련번호와 모델 번호 같이 매우 구체적인 정보까지 기재할 필요는 없다). 적절한 경우에는 설비 작업 용량을 기재한다. 공정을 충분히 이해하고 공정의 유효성을 평가할 수 있게, 공정 단계별로 공정 파라미터와 목표값 또는 범위 등 필요한 수준에서 구체적으로 기술한다(단순히 "일반적인" 설정값이라고 기술해서는 안 된다). 공정 파라미터의 중요성을 평가하고 분류했다면, CPP 이외에도 제조 공정의 일관성 유지에 중요한 파라미터도 기술한다. 비-CPP와 품질 특성에 미치는 영향을 배제할 수 없고 특정 공정 단계의 실행이나 일관된 성능, 그에 따른 공정 결과물에 중요하다고 판단되는 파라미터를 적절한 수준으로 자세히 기술한다. 제조 공정을 충분하게 기술하는 것이, 중요한 부분과 보조적인 부분을 이해하는데 필수적이다. 순전히 보조적인 것이라고 생각되는 정보는 타당성을 기술하고 명확히 표시한다.

The same requirements apply to the level of detail in the manufacturing process description irrespective of the development approach, i.e. if the product has been developed by the minimal (traditional) or enhanced approach.

개발 방식과 무관하게(즉, 최소(전통적) 방식으로 개발한 제품이건, 강화 방식으로 개발한 제품이건), 제조 공정 정보의 구체성 수준에 적용되는 기준은 동일하다.

In case of continuous manufacturing, the description of manufacturing process is expected to be provided in the same way.

연속 제조인 경우에도 제조 공정을 동일한 방식으로 기술해야 할 것이다.

An example of what type of details should be included in the manufacturing description is presented in the Annex.

제조 공정 기술 시의 구체성 수준을 첨부에 정리했다.

제조 공정의 기술적 조정(Technical adaptations in the manufacturing process)

It would generally be expected that, regardless of the number of finished product manufacturing sites proposed, essentially the same manufacturing process should be applied for a specific medicinal product. However, some technical adaptations might be necessary if more than one manufacturer or manufacturing site for the finished product is foreseen. Technical adaptations are equally acceptable within a manufacturer/ manufacturing site given appropriate justification. Depending upon

equipment availability, different types of equipment could be used for the same manufacturing processing step.

최종 제품 제조소의 수와 무관하게, 기본적으로 특정 의약품의 제조 공정은 동일해야 할 것이다. 하지만 최종 제품의 제조소 또는 제조업체가 하나 이상이라면, 일부 기술적 조정이 필요할 수 있다. 타당성을 적절하게 증명하는 경우에, 제조업체/제조소의 기술적 조정도 인정될 수 있다. 설비 가용성에 따라, 동일한 제조 공정 단계에 다른 종류의 설비를 사용할 수도 있다.

Where technical adaptations are proposed in the manufacturing process, these adaptations should be fully justified and supported by evidence, showing that all steps proposed will consistently produce any intermediate and finished product that comply with the in-process controls and the product specifications. Irrespective of any differences in the manufacturing process, the finished product should comply with the same release and shelf-life specifications.

제조 공정의 기술적 조정을 채택한다면, 기술적 조정의 타당성을 충분히 설명하고 증거를 통해 뒷받침하며, IPC와 제품 규격에 부합하는 반제품과 최종 제품이 일관되게 생산될 것임을 증명한다. 제조 공정의 차이와 무관하게, 최종 제품은 동일한 출하 승인 규격과 유효 기간 규격에 부합해야 한다.

Where relevant, the justified technical adaptations in various steps of the manufacturing process of one or more manufacturers and corresponding in-process controls should also be transparently shown in separate flow-charts. On presentation of separate flow-charts in a dossier the different manufacturing steps should be listed and the adaptations should be compared to each other by the applicant. The applicant should justify that the adaptation, on the basis of using different types of equipment, does not have any significant influence on the finished product quality and this should be supported by data. The in-process controls and corresponding acceptance limits should also be described. Where any technical adaptations are proposed at different manufacturing sites, the information should always be presented in the same Module 3 section, but if required differentiated for each manufacturing site.

관련성이 있을 때는, 하나 이상의 제조업체가 채택한 여러 제조 공정 단계의 기술적 조정과 그에 따른 IPC의 기술적 조정을 타당하게 증명하고, 별도의 흐름도에 명확하게 정리한다. 별도 흐름도로 정리하면서 다른 제조 단계를 리스트로 만들고, 기술적 조정 부분을 비교한다. 신청업체는 다른 설비 종류의 사용에 따른 기술적 조정이 최종 제품 품질에 중대한 영향을 미치지 않음을 타당하게 증명하고 근거 데이터를 제시한다. IPC와 해당 허용

기준도 기술한다. 제조소에 따라 기술적 조정을 채택하고자 한다면, 그 정보를 동일한 모듈 3 섹션에 기술하고, 필요한 경우에는 제조소별로 구분하여 정리한다.

The following examples illustrate the possible use of technical adaptations for different manufacturing processing steps.

아래의 예는 제조 공정 단계의 기술적 조정이 가능한 경우를 정리한 것이다.

Liquid dosage forms

액제 제형

Preparation of solutions can be performed e.g. in simple stainless steel tanks equipped with a stirrer and/or homogeniser or in advanced mixing/homogenising equipment which can be run under vacuum.

예를 들어 균질화기 및/또는 교반 장치를 갖춘 간단한 스테인리스스틸 탱크나 진공 상태로 작동 가능한 침단 혼합/균질화 장치로 용액을 조제할 수 있다.

Solid oral dosage forms

내용 고형제

Different equipment can be used for:

다음 공정 단계에 다른 설비를 사용할 수 있다.

- Wet granulation (wet granulation by high shear, low shear or fluid bed granulation);
습식 과립(고전단, 저전단 또는 유동상 과립 방식의 습식 과립 공정)
- Granule drying (e.g. fluid bed, tray drying, one pot (high shear granulation/drying) systems);
과립 건조(예, 유동상, 트레이 건조, "원팟"(고전단 과립/건조) 시스템)
- Dry granulation (roller compaction or slugging);
건식 과립(롤러 압축 또는 슬러깅)
- Sizing/delumping (e.g. oscillating, rotating or hammer mill);
크기 조정/덩어리 분쇄(예, 오실레이션, 회전 또는 해머 밀)
- Coating (e.g. pan, fluidized bed coating);
코팅(예, 팬, 유동상 코팅)
- Dry blending (e.g. high shear blender, IBC blender, conical screw blender, V blender);

건식 블렌딩(예, 고전단 블렌더, IBC 블렌더, 코니칼 스크류 블렌더, V 블렌더)

- Tablet compression on a fully automatic or manually controlled tablet press.

완전 자동 또는 수동 제어 정제 프레스를 이용한 정제 압축

In contrast to technical adaptations as described above, alternative manufacturing processes, which use different principles and may or may not lead to differences in the in-process control and/or finished product quality are not acceptable (e.g. using different sterilisation procedures – terminal sterilisation of end product vs. aseptic manufacture using sterile filtration – possibly to reflect the use of different containers with different heat resistance properties; or wet granulation vs. dry granulation).

앞서 설명한 기술적 조정과 달리, 다른 원리를 바탕으로 하고 IPC나 최종 제품 품질에 차이가 발생하거나 발생하지 않을 수 있는 대체 제조 공정은 인정되지 않는다(예, 열 저항성에 차이가 나는 용기의 사용을 반영해 다른 멸균 절차(최종 제품의 사후 멸균 vs. 제균 여과 방식의 무균 제조) 채택; 습식 과립 공정 vs. 건식 과립 공정).

4.4. **중요 단계와 중간 제품 관리(Controls of Critical Steps and Intermediates)**

All critical steps and intermediates identified during the manufacture of the finished product should be listed in this section including any in-process controls, applied test methods and acceptance criteria.

최종 제품 제조 과정의 모든 중요 단계와 중간 제품을 기술하며, 이때 IPC와 시험 방법, 허용 기준도 기재한다.

For complex control strategies (e.g. use of models for process control, continuous manufacturing), emphasis should be given on the frequency of in-process controls and it should be clearly stated how release testing and product release decisions are made. Information of how unexpected deviations from the approved manufacturing process would be detected and managed should be provided to assure that the intended quality of the product is retained.

관리 전략이 복잡한 경우(예, 공정 관리 모델 사용, 연속 제조)에는 IPC 주기에 중점을 두며, 출하 승인 시험과 제품 출하 승인 결정 방법을 명확히 기술한다. 승인 받은 제조 공정의 예상치 못한 이탈을 감지하고 관리하여 제품의 품질이 유지되도록 하는 방법을 기술한다.

The fact that a process parameter in a manufacturing step is controlled and verified to be within a range that does not affect a critical quality attribute (CQA) does not make it non-critical by default.

CQA에 영향을 주지 않는 범위 이내로 제조 공정 파라미터를 관리하고 확인한다는 사실만으로, 자동으로 "비중요" 파라미터가 되는 것은 아니다.

While the risk is reduced, monitoring with established acceptance criteria should be included in the description to assure a sufficient regulatory oversight. The justification for the identification of steps as critical or non-critical should be provided, including a link to experimental data in the pharmaceutical development section (e.g. risk assessment table), if applicable.

리스크가 감소되더라도, 규제 기관의 감독을 충분히 보장하기 위하여, 모니터링 항목과 허용 기준을 설정하여 기술한다. 공정 단계를 "중요" 또는 "비중요"로 분류한 근거를 타당하게 기술하며, 이때 해당되는 경우에는 개발 경위 항목에 기술한 실험 데이터(예, 리스크 평가표)와 연계하여 설명한다.

Storage of intermediate and bulk products

중간 제품과 벌크 제품의 보관

An intermediate product is defined as partly processed material that must undergo further processing steps before it becomes bulk product e.g. solution prior to filling, granulates, uncoated tablets etc.

중간 제품은 추가 공정 단계를 거쳐야 벌크 제품이 되는, 부분적으로 제조된 물품을 의미한다(예, 충전 이전의 용액, 과립, 코팅하지 않은 정제 등).

A bulk product is defined as any product which has completed all processing steps, up to but not including, final packaging.

벌크 제품은 최종 포장을 제외하고, 모든 공정 단계를 거친 제품이다.

A manufacturing process generally involves a series of unit operations, where intermediate product is processed to become bulk product.

제조 공정은 일반적으로 일련의 단위 작업으로 구성되며, 중간 제품을 가공해 벌크 제품을 만든다.

In some cases, the intermediate may be stored, and if necessary, transported in a suitable container before further processing. It may also be subject to confirmatory

testing prior to further processing to confirm that quality attributes have not changed and therefore any additional testing details should be provided. Hold time validation for the storage of intermediate product is a GMP matter and normally need not be presented routinely in the application for a marketing authorisation. However, some specific types of products (e.g. sterile products, biological products) may require presentation of data relevant to the type of product and this should be taken into consideration depending on the characteristics of that particular product. 중간 제품을 적합한 용기에 보관하고, 필요하면 운반하여 추가 공정을 거치기도 한다. 또한 추가 공정에 앞서 확인 시험을 실시해, 품질 특성이 변하지 않았는지 확인하기도 한다. 그러므로 추가 시험을 자세히 기술해야 한다. 중간 제품의 보관 시간 밸리데이션은 GMP 사안이며, 일반적으로 판매 허가 신청 문서에 기술할 필요는 없다. 하지만 특정 유형의 제품(예, 무균 제품, 생물학적 제품)인 경우에는 해당 제품 유형과 관련이 있는 데이터를 제출해야 할 수 있으며, 제품의 특성에 따라 이 부분을 고려해야 한다.

It should be stated whether storage is required before final packaging and if so, under what temperature, humidity or other environmental conditions. The level of information to be provided in the documentation is dependent on the nature of the bulk product.

최종 포장에 앞서 보관이 필요한지 명시하고, 보관이 필요하다면 보관 조건(온도, 습도, 기타 환경 조건)을 기재한다. 문서에 기술할 정보의 수준은 벌크 제품의 특성에 따라 달라진다.

Where relevant, the maximum holding times of the bulk product or, alternatively, the maximum batch manufacturing time from start of product manufacture to completion of packaging into the final primary container for marketing should be stated, appropriately justified and supported by data in relevant parts of the dossier (e.g. challenging the maximum hold time in process validation studies or providing dedicated stability studies for the bulk storage).

관련성이 있을 때는, 벌크 제품의 최대 보관 기간 또는 제품 제조 시작 시점부터 시판용 최종 일차 용기에 포장하는 작업을 완료할 때까지 최대 배치 제조 기간을 명기하고 타당성을 적절하게 제시하며 신청 문서의 해당 부분에 근거 데이터를 포함시킨다(예, 공정 밸리데이션 시에 최대 보관 기간 평가 또는 벌크 보관을 위한 안정성 시험).

The reasons for any prolonged storage/processing times should be stated and be consistent with GMP. Time limits for processing should be minimised and limits should be justified and appropriate to ensure product quality. As a general rule,

prolonged storage means more than 30 days for solid oral dosage forms and more than 24 hours for sterile products. Where relevant, stability data to support the holding time should be provided on at least two pilot scale batches. The stability studies should be performed at relevant temperature and humidity with regards to the expected bulk storage conditions (if relevant temperature and humidity during storage does not correspond with ICH condition, other conditions should be used).

장기 보관/공정 기간이 필요한 이유를 설명하며, 이는 GMP 기준에 부합해야 한다. 공정 시간을 최소화하고 공정 시간의 타당성을 증명하며 공정 시간은 제품 품질을 보증하는데 적절해야 한다. 일반적으로 장기 보관이라 함은, 내용 고형제인 경우에 30일 이상, 무균 제품은 24시간 이상을 의미한다. 관련성이 있을 때는 최소 2개 파일럿 스케일 배치로 안정성 시험을 실시하여 보관 기간을 뒷받침하는 안정성 데이터를 제출한다. 예상 벌크 보관 조건과 관련성이 있는 온도와 습도 조건에서 안정성 시험을 실시한다(관련 보관 온도와 습도가 ICH 조건에 부합하지 않으면, 다른 조건을 채택한다).

The product shelf-life should be calculated according to the Note for Guidance on the start of shelf-life of the finished dosage form (ref. 9). If other approaches to calculate the start of shelf life are proposed, these should be described and justified by the inclusion of supporting data from batches that represent the full proposed holding time of the bulk product (intermediate) in the finished product stability program.

"완제의약품 유효기간 시작 시점 가이드라인"(참고문헌 9)에 따라 제품 유효 기간을 계산한다. 다른 방식으로 유효 기간 시작 시점을 계산하고자 한다면, 그 방법을 기술하고 타당성을 제시하며, 최종 제품 안정성 시험 프로그램에 따라 벌크 제품(중간 제품)의 예정 보관 기간 동안 배치를 보관하여 확보한 근거 데이터를 포함시킨다.

For transportation of bulk product (intermediate) between manufacturing sites guidance is given in GMP Annex 15 on how transport should be taken into consideration. The impact of short or longer excursions outside of the original storage conditions should be discussed, where necessary, supported by accelerated or real time stability data.

벌크 제품(중간 제품)을 다른 제조소로 이동시키는 경우에는, GMP 부록 15에 기술된 운송 관련 사항을 참조한다. 보관 조건의 단기 또는 장기 이탈에 따른 영향을 기술하고, 필요한 경우에는 가속 또는 실시간 안정성 데이터를 제출한다.

The suitability of the proposed bulk product (intermediate) container closure system for bulk storage (and transport if relevant) should be justified in relevant parts of

the dossier. The materials used for the bulk container closure system should be described along with the control specification for primary bulk packaging.

예정 벌크 제품(중간 제품) 용기 마개 시스템이 벌크 보관(관련성이 있을 때는 운송)에 적합함을 신청 문서의 관련 부분에서 설명한다. 벌크 용기 마개 시스템의 재질과 일차 벌크 포장의 관리 규격을 기술한다.

4.5. 공정 밸리데이션 및/또는 평가(Process Validation and/or Evaluation)

Description, documentation, and results of the validation and/or evaluation studies should be provided in this section. For more details see Process Validation guideline (ref. 4).

밸리데이션 및/또는 평가 실험에 관한 정보, 문서, 결과를 이 섹션에 기술한다. 자세한 사항은 공정 밸리데이션 가이드라인(참고문헌 4)을 참조한다.

용어 정의(Definitions)**관리 전략(Control Strategy):**

A planned set of controls, derived from current product and process understanding that ensures 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 (ref. 8).

현재의 제품과 공정 이해를 바탕으로, 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. (참고문헌 8)

CPP(Critical Process Parameter):

A process parameter whose variability has an impact on a critical quality attribute and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality (ref. 1).

변동이 발생하면 중요 품질 특성 요소에 영향을 주므로 공정이 원하는 품질의 제품을 생산하도록 하기 위하여 모니터링 또는 관리해야 하는 공정 파라미터. (참고문헌 1)

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 (ref. 1).

바람직한 제품 품질을 보장하기 위하여 적절한 한도, 범위, 또는 분포 이내여야 하는 물리적, 화학적, 생물학적, 또는 미생물학적 특징이나 특성. (참고문헌 1)

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 (ref. 1).

품질을 보증하는 것으로 증명된 공정 파라미터와 투입 변수(예, 물품 특성)의 다차원적 조합과 상호작용. 디자인 스페이스 안에서의 작업은 변경으로 간주되지 않는다. 디자인 스페이스를 벗어나는 것은 변경으로 간주되며, 그에 따라 승인 이후 허가 변경 절차를 시작해야 할 것이다. 디자인 스페이스는 신청업체가 제시하고, 규제 기관의 평가와 승인을 거친다. (참고문헌 1)

보관 시간(Hold Time):

Hold time can be considered as the established time period for which materials (dispensed raw materials, intermediates and bulk dosage form awaiting final packaging) may be held under specified conditions and will remain within the defined specifications (ref. 11).

보관 시간은 물품(소분한 원료, 중간 제품, 최종 포장 대기 상태인 벌크 제제)을 지정 규격 이내로 유지하며 지정 조건에서 보관할 수 있는 기간을 의미한다. (참고문헌 11)

RTRT(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 (ref. 1).

일반적으로는 물품 특성 요소 평가와 공정 관리의 유효한 조합을 포함해, 공정 데이터에 근거하여 공정 물품 및/또는 최종 제품의 품질을 평가하고 확인하는 것. (참고문헌 1)

참고문헌 (References)

1. ICH Q8 (R2) (Pharmaceutical development), EMA/CHMP/ICH/167068/2004;
2. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use;
3. Eudralex volume 4 (GMP guidelines);
4. Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012 Rev. 1;
5. Commission Regulation (EC) No 1234/2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products;
6. Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures;
7. Guideline on Real time release testing EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1;
8. ICH Q10 (Pharmaceutical quality system). EMA/CHMP/ICH/214732/2007;
9. Note for guidance on the start of shelf-life of the finished dosage form CPMP/QWP/072/96/ EMEA/CVMP/453/01;
10. Guideline on Good Distribution Practice of medicinal products for human use 2013/C 343/01;
11. Supplementary guidelines on GMP: General guidance on hold-time studies. In: WHO Expert, Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-ninth report. Geneva: World Health Organization; 2015: Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 992)

첨부(Annex)

The following example of manufacturing process description aims at clarifying the regulatory expectations in terms of level of detail. It is proposed as an illustration of what could be provided in a dossier, depending on the development approach followed. The process parameters listed are for guidance purposes and not mandated. Process description should always be considered case by case, and should be filed according to the individual manufacturing process as developed and validated.

아래의 예는 제조 공정을 기술함에 있어서 구체성 수준에 대한 규제 기관의 기대 기준을 명확히 하기 위한 것이다. 개발 방식에 따라 허가 문서에 기술할 정보의 예를 보여준다. 이 예에서 언급한 공정 파라미터는 참고용이며, 필수 사항이 아니다. 각각의 상황에 따라 제조 공정의 기술 방법이 달라질 수 있으며, 각 제조 공정의 개발/밸리데이션 상태를 고려하여 공정 정보를 제출한다.

To explain the description presented in Section 3.P.3.3 (starts with Narrative description), some elements from manufacturing process development are reproduced below:

제조 공정 개발 부분의 일부 요소를 참고하여, 섹션 3.P.3.3(내러티브 방식으로 기술하며 시작)에 제조 공정을 기술하는 방법을 설명한다.

Finished product: 200 mg tablet

완제 품: 200 mg 정제

Process step: granulation

공정 단계: 과립

Operating principle: wet high shear granulation

공정 원리: 습식 고전단 과립

Equipment type: vertical high shear granulator

설비 종류: 버티칼 고전단 과립 장치

Non exhaustive list of process parameters possibly considered during development ("early development list"):

개발 단계에서 고려 대상이 될 수 있는 공정 파라미터의 일부를 정리한 리스트("초기 개발

리스트"):

- Delumping sieve size.
덩어리 분쇄 시브 크기
- Mixing time for granulation solution preparation.
과립액 조제를 위한 혼합 시간
- Mixing speed for granulation solution preparation.
과립액 조제를 위한 혼합 속도
- Fill volume.
충전량
- Premix time.
예비 혼합 시간
- Premix impeller speed.
예비 혼합 임펠러 속도
- Premix chopper speed.
예비 혼합 초퍼 속도
- Granulation solution pressure.
과립액 압력
- Granulation solution feed pump speed.
과립액 피드 펌프 속도
- Granulation solution flow rate.
과립액 유량
- Granulation solution amount.
과립액의 양
- Impeller rotation speed for the different granulation phases.
과립 단계별 임펠러 회전 속도
- Chopper rotation speed for the different granulation phases.
과립 단계별 초퍼 회전 속도
- Wet massing time.
습화 매싱 시간
- Product temperature.
제품 온도
- Wet mass screen size.
습화 매스 스크린 크기

This early development list is not expected to be provided in the dossier, unless a

formal risk assessment of the process is claimed, but is meant to emphasize that many more parameters are considered during development than those presented in the following reduced list, which is retained in the process description.

공식 공정 리스크 평가 자료가 요구되지 않으면 이 초기 개발 리스트를 허가 문서에 기술하지 않을 것이다. 다만 제조 공정 부분에 포함시켜 기술하는 다음과 같은 리스트보다 훨씬 더 많은 파라미터를 개발 과정에서 고려해야 함을 강조하기 위한 것이다.

List of parameters that have been demonstrated during development as needing to be controlled or monitored during the unit operation ("final development list"):

단위 작업 시에 관리/모니터링할 필요가 있는 것으로 개발 시에 증명된 파라미터 리스트("최종 개발 리스트"):

- Fill volume.
충전량
- Premix time.
예비 혼합 시간
- Granulation solution flow rate.
과립액 유량
- Granulation solution amount.
과립액의 양
- Impeller rotation speed for the different phases.
단계별 임펠러 회전 속도
- Chopper rotation speed for the different phases.
단계별 초퍼 회전 속도
- Wet massing time.
습화 매싱 시간
- Wet mass screen size.
습화 매스 스크린 크기

Section 3.2.P.3.3

섹션 3.2.P.3.3.

Narrative description (common to minimal (traditional) and to enhanced development approaches):

내러티브 방식의 기술(최소(전통적) 개발 방식과 강화 개발 방식 모두에 적용)

1. Weigh and delump the required amount of active substance and intra-granular excipients.
필요한 양의 주성분과 과립 첨가제를 칭량하고 덩어리를 분쇄한다.
2. Weigh the required amount of binder excipient and purified water; charge the purified water in a mixing vessel and dissolve the binder excipient; mix until a clear solution is obtained.
필요한 양의 결합제와 정제수를 칭량한다. 혼합 용기에 정제수를 넣고 결합제를 용해한다. 맑은 용액이 될 때까지 혼합한다.
3. Load active substance, intra-granular excipient 1, intra-granular excipient 2 and intra-granular excipient 3 in the bowl of the high shear mixer granulator.
주성분, 과립 첨가제 1, 과립 첨가제 2, 과립 첨가제 3을 고전단 혼합 과립 장치의 용기에 투입한다.
4. Mix the dry material.
건조 원료를 혼합한다.
5. Wet the dry mix (from step 4) with the granulation solution (from step 2) added by fine atomization through a binary nozzle.
바이너리 노즐을 통해 과립액(2단계)을 미세 분무 방식으로 첨가해 건조 혼합물(4단계)을 습화시킨다.
6. Wet mass the blend with impeller.
임펠러로 블렌드를 습화 매스로 만든다.
7. Screen the wet mass through in-line sizing mill unit and transfer to fluid bed dryer.
인라인 사이징 밀 장치로 습화 매스를 스크리닝하고, 유동상 건조기로 이동시킨다.

Process parameters settings (minimal development approach):

공정 파라미터 설정값(최소 개발 방식):

Process step # 공정 단계#	Parameter 파라미터	Target value or range 목표값 또는 범위
3/ Loading	Fill volume	30% w/v
3/ 투입	충전량	
4/ Pre mixing	Time	2 minutes (1 – 3 minutes)
4/ 예비 혼합	시간	
5/ Granulation solution addition	Flow rate 유량	9 kg/min

5/ 과립액 첨가	Granulation solution amount [#]	15% w/w
	과립액의 양	
	Impeller speed	90 rpm
	임펠러 속도	
	Chopper speed	0
	초퍼 속도	
	Time	3 minutes (2 – 4 minutes)
	시간	
	Impeller speed	170 rpm
	임펠러 속도	
6/ Wet massing	Chopper speed	2000 rpm
6/ 습화 매싱	초퍼 속도	
	Time	5 minutes (4 – 6 minutes)
	시간	
7/ Wet mass screening	Screen size	1 mm
7/ 습화 매스 스크리닝	스크린 크기	

[#] The quantity of water to be used is calculated as a percentage of the total weight of the dry components of the inner phase (intra-granular components). Water is removed during processing.

사용하는 용수의 양은 내부 건조 성분(과립 내부 성분)의 총 중량 대비 백분율로 계산한다.
투입한 용수는 공정 중에 제거된다.

Process parameters settings (enhanced development approach):

공정 파라미터 설정값(강화 개발 방식):

Process step # 공정 단계#	Parameter 파라미터	Criticality 중요도	Target value or range (*) 목표값 또는 범위
3/ Loading	Fill volume	Non CPP	30 – 50% w/v
3/ 투입	충전량		
4/ Pre mixing	Time	Non CPP	1 – 3 minutes
예비 혼합	시간		
5/ Granulation solution addition	Flow rate	Non CPP	5 – 15 kg/min
	유량		
5/ 과립액 첨가	Granulation solution amount [#]	CPP	12 – 18% w/w
	과립액의 양		

6/ Wet massing 6/ 습화 매싱	Impeller speed 임펠러 속도	Non CPP	80 – 110 rpm
	Chopper speed 쪼퍼 속도	N/A	0
	Time 시간	Non CPP	2 – 4 minutes
	Impeller speed 임펠러 속도	CPP	150 – 190 rpm
	Chopper speed 쪼퍼 속도	CPP	1800 – 2500 rpm
	Time 시간	CPP	3 – 7 minutes
7/ Wet mass screening 7/ 습화 매스 스크리닝	Screen size 스크린 크기	Non CPP	0.595 – 1.41 mm

* Ranges established on the basis of multivariate evaluation.

다변량 평가 결과에 근거하여 범위 설정.

The quantity of water to be used is calculated as a percentage of the total weight of the dry components of the inner phase (intra-granular components). The absolute volume of water used may vary between 12 and 18% w/w, implying a variable binder concentration in the granulation solution over this range. Water is removed during processing.

사용하는 용수의 양은 내부 건조 성분(과립 내부 성분)의 총 중량 대비 백분율로 계산한다. 사용하는 용수의 절대량은 12~18%w/w이며, 이는 과립액의 결합제 농도가 이 범위에서 가변적임을 의미한다. 투입한 용수는 공정 중에 제거된다.

Notes for the above examples:

주:

- The same basic requirements apply to the level of detail provided in terms of the manufacturing processing steps and parameters listed in section 3.2.P.3.3 whatever the approach to pharmaceutical development (minimal or enhanced). However, depending upon the level of process understanding that has been gained during development and also the control strategy, the way the information is presented may be slightly different and the manufacturing process will reflect any justified and supported flexibilities when an enhanced development approach has been followed (e.g. wide ranges established on a

multivariate basis).

어떤 방식으로 개발했건(최소 개발 방식 또는 강화 개발 방식), 섹션 3.2.P.3.3에 기술하는 제조 공정 단계와 파라미터에 관한 정보의 구체성 수준에는 기본적으로 동일한 기준이 적용된다. 하지만 개발 과정에서 획득한 공정 이해 수준과 관리 전략에 따라, 정보를 제시하는 방식이 약간 다를 수 있다. 강화 개발 방식으로 개발한 경우에는 근거 데이터를 토대로 타당성을 증명하여 제조 유연성을 확보하고 이를 반영해 제조 공정을 기술할 수 있다(예, 다변량 방식으로 범위를 넓게 설정).

- The manufacturing process principle is described.

제조 공정의 원리를 기술한다.

- The equipment type is described.

설비 유형을 기술한다.

- Process parameters are described (with target values or ranges) leading to a comprehensive description of the unit operation; for applications able to assign criticality to process parameters, both critical and non-critical parameters are described.

공정 파라미터를 기술하고(목표값 또는 범위), 단위 작업을 종합적으로 기술한다. 공정 파라미터의 중요성을 평가하여 분류할 수 있는 경우에는, 중요 파라미터와 비중요 파라미터를 모두 기술한다.

- There is a reduced list of process parameters remaining in the description compared to the "early development list" as the following has been taken into account:

다음 사항을 고려하여, "초기 개발 리스트"에 비해 줄어든 공정 파라미터 리스트를 기술한다.

- Nature of the active substance (e.g. the active substance is chemically stable and thus there is no need to describe the environmental and product temperatures);

주성분의 특성(예, 주성분이 화학적으로 안정하면, 환경 온도와 제품 온도를 기술할 필요가 없다.)

- Degree of complexity of the dosage form (e.g. the proportion of active substance in the tablet formulation is high and thus there is no need to

describe the pre mixing step in detail);

제제의 복잡성 정도(예, 정제의 주성분 비율이 높으면, 예비 혼합 단계를 자세히 기술할 필요가 없다.)

- Degree of complexity of the process (e.g. the delumping of raw materials before processing is an optional step and thus there is no need to describe the delumping sieve size; the preparation of the binder solution is a straight forward operation which is merely monitored by the visual control of the final solution thus there is no need to describe the mixing parameters; the granulation solution addition is adequately summarized by the output "flow rate" thus there is no need to describe the liquid pressure and the pump speed).

공정의 복잡성 정도(예, 공정에 앞서 원료의 덩어리 분쇄 작업은 선택 사항이며, 그러므로 덩어리 분쇄 시브 크기를 기술할 필요가 없다. 결합액 조제는 매우 간단한 작업이고 최종 용액의 육안 검사로도 모니터링이 가능하므로, 혼합 파라미터를 기술할 필요가 없다. 과립액 첨가는 결과물의 "유량"으로 적절하게 요약되므로, 펌프 속도와 액체 압력을 기술할 필요가 없다.)