

Implementation Working Group

ICH Q11 Guideline:

Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)

Questions & Answers

Version: 23 August 2017

In order to facilitate the implementation of the Q11 Guideline, the ICH Q11 Implementation Working Group has developed a series of Q&As:

**ICH Q11 Q&As
Document History**

Code	History	Date
Q11 Q&As	Approval by the ICH Assembly under Step 4	23 August 2017

References

ICH Q3A(R2) Impurities in New Drug Substances 25 October 2006

ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances 6 October 1999

ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products 10 March 1999

ICH Q7 Good Manufacturing Practice of APIs 10 November 2000

ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Questions and Answers 10 June 2015

ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development August 2009 Part I: 'Pharmaceutical Development' 10 November 2005 Part II: 'Annex to Pharmaceutical Development', 13 November

2008 ICH Q9 Quality Risk Management and the ICH Q9 Briefing pack 9 November 2005

ICH Q10 Pharmaceutical Quality Systems 4 June 2008

ICH Q-IWG Training Programme for ICH Q8/Q9/Q10 11 November 2010

ICH Q11 Development and Manufacturing of Active Pharmaceutical Ingredients 1 May 2012

ICH S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals 29 October 2009

ICH M7 Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities In Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk 23 June 2014

Legal Notice: *This document is protected by copyright and may be used, reproduced, incorporated into other works, adapted, modified, translated or distributed under a public license provided that ICH's copyright in the document is acknowledged at all times. In case of any adaption, modification or translation of the document, reasonable steps must be taken to clearly label, demarcate or otherwise identify that changes were made to or based on the original document. Any impression that the adaption, modification or translation of the original document is endorsed or sponsored by the ICH must be avoided.*

The document is provided "as is" without warranty of any kind. In no event shall the ICH or the authors of the original document be liable for any claim, damages or other liability arising from the use of the document.

The above-mentioned permissions do not apply to content supplied by third parties. Therefore, for documents where the copyright vests in a third party, permission for reproduction must be obtained from this copyright holder.

목차

머리말(PREFACE)

1. 서론(INTRODUCTION)
2. 적용범위(SCOPE)
3. 제조 공정 개발(MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT)
4. 제조 공정 및 공정 관리(DESCRIPTION OF THE MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS)
5. 출발 물질과 기원 물질의 선택(SELECTION OF STARTING MATERIALS AND SOURCE MATERIALS)
6. 관리 전략(CONTROL STRATEGY)
7. 공정 밸리데이션/평가(PROCESS VALIDATION/EVALUATION)
8. CTD 형식에 의한 제조 공정 개발 및 관련 정보의 제출(SUBMISSION OF MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT AND RELATED INFORMATION IN THE COMMON TECHNICAL DOCUMENT (CTD) FORMAT)
9. 라이프사이클 관리(LIFECYCLE MANAGEMENT)
10. 실례(ILLUSTRATIVE EXAMPLES)
11. 용어 정의(GLOSSARY)
12. 부록 1 - 의사결정도(ANNEX 1 - Decision Tree)

머리말(PREFACE)

Since the ICH Q11 guideline was finalised, worldwide experience with implementation of the recommendations on the development and manufacture of drug substances has given rise to requests for clarification relating to the selection and justification of starting materials.

ICH Q11 가이드라인이 확정된 이후로 원료의약품 개발과 제조에 관한 권고 사항의 시행 경험이 축적되었고, 그에 따라 출발 물질의 선정 및 타당성 증명과 관련하여 명확히 해달라는 요청이 있었다.

This Question and Answer (Q&A) document is intended to provide additional clarification and to promote convergence and improve harmonisation of the considerations for the selection and justification of starting materials and of the information that should be provided in marketing authorisation applications and/or Master Files. The focus of the Q&A document is on chemical entity drug substances.

이 Q&A 문서의 목적은 명확한 해석을 추가적으로 제시하고 출발 물질 선정 및 타당성 증명 시에 고려해야 할 사항과 판매 허가 신청 문서나 마스터 파일에 포함시켜 기술해야 할 정보의 통일성과 조화를 촉진하기 위한 것이다. 이 Q&A 문서는 화학적 원료의약품에 중점을 둔다.

The scope of this Q&A document follows that of ICH Q11. ICH Q11 is applicable to drug substances as defined in the Scope sections of the ICH Q6A and Q6B guidelines, but might also be appropriate for other types of products following consultation with the appropriate regulatory authorities. ICH Q11 does not apply to contents of submissions during the clinical research stages of drug development. Nevertheless, the development principles presented in ICH Q11 and this supporting Q&A document are important to consider during the investigational stages.

이 Q&A 문서의 적용 범위는 ICH Q11의 적용 범위와 같다. ICH Q11은 ICH 가이드라인 Q6A와 Q6B의 적용 범위 항목에 규정된 원료의약품에 적용되지만, 관련 규제 기관과 협의하여 다른 종류의 제품에도 적절하게 적용할 수 있다. 임상 연구 단계에서 제출하는 문서의 내용에는 ICH Q11이 적용되지 않는다. 그럼에도 불구하고, ICH Q11과 이 Q&A 문서에 기술된 개발 원칙을 임상 단계에서도 중요하게 고려할 필요가 있다.

Generally, it is anticipated that API starting materials that have already been accepted by regulatory authorities (e.g., for use in authorized

medicinal products) would not need to be re-justified against the ICH Q11 general principles or the recommendations included in this Q&A document, unless significant changes are made to the manufacturing processes and controls. However, a starting material accepted for one manufacturer's process may not be considered acceptable for a different manufacturer's process, if the proposal does not comply with the guidance in ICH Q11.

제조 공정과 관리 절차에 중대한 변경이 없으면, 일반적으로 규제 기관이 이미 인정한(예, 허가 받은 의약품에 사용 가능) API 출발 물질은 ICH Q11의 일반 원칙이나 이 Q&A 문서의 권고 사항에 따라 타당성을 다시 증명할 필요가 없다. 하지만 특정 제조업체의 공정 용도로 인정된 출발 물질이라도, ICH Q11의 가이드라인에 부합하지 않는 다른 제조업체의 공정에 사용하는 것은 적절하지 않을 수 있다.

"Applicant" is used throughout the Q&A document and should be interpreted broadly to refer to the marketing authorization holder, the filing applicant, the drug product manufacturer, and/or the drug substance manufacturer.

"신청업체"라는 표현을 Q&A 문서 전체에 사용하는데, 신청업체는 판매 허가 보유 업체, 문서 제출 업체, 완제의약품 제조업체, 원료의약품 제조업체 등을 의미한다.

Designation of starting materials should be based on process knowledge of the intended commercial process.

예정 상업적 공정에 대한 지식을 바탕으로 출발 물질을 지정한다.

A decision tree is available in Annex 1 to serve as a pictorial exemplification to apply all ICH Q11 general principles for the selection and justification of a starting material.

부록 1의 의사결정도는 ICH Q11의 모든 일반 원칙을 적용하여 출발 물질을 선정하고 타당성을 증명하는 방법을 그림으로 정리한 것이다.

Q11 Questions and Answers

1. 서론(INTRODUCTION)

#	Date of Approval 승인 일자	Questions 질문	Answers 답변
N/A	N/A	No Q&A drafted on this section. 이 섹션에 관한 Q&A 없음.	

2. 적용범위(SCOPE)

#	Date of Approval 승인 일자	Questions 질문	Answers 답변
N/A	N/A	No Q&A drafted on this section. 이 섹션에 관한 Q&A 없음.	

3. 제조 공정 개발(MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT)

#	Date of Approval 승인 일자	Questions 질문	Answers 답변
N/A	N/A	No Q&A drafted on this section. 이 섹션에 관한 Q&A 없음.	

4. 제조 공정 및 공정 관리(DESCRIPTION OF THE MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS)

#	Date of Approval 승인 일자	Questions 질문	Answers 답변
N/A	N/A	No Q&A drafted on this section. 이 섹션에 관한 Q&A 없음.	

5. 출발 물질과 기원 물질의 선택(SELECTION OF STARTING MATERIALS AND SOURCE MATERIALS)

#	Date of Approval 승인 일자	Questions 질문	Answers 답변
5.1		Should all the general principles in Section 5 of ICH Q11 be considered and met in selecting and justifying starting materials? 출발 물질을 선정하고 타당성을 증명할 때, ICH Q11의 섹션 5에 기술된 일반 원칙을 모두 고려하고 충족해야 하는가?	Applicants should consider all of the ICH Q11 general principles in the selection and justification of proposed starting materials, together with the clarifications in this Q&A document, rather than choosing just a few of the general principles and using them to justify starting material selection. If a proposed starting material does not meet all of the general principles, a rationale should be provided explaining why the starting material is considered appropriate. 예정 출발 물질의 선정과 타당성 증명 시에, 신청업체는 ICH Q11의 일반 원칙 가운데 일부만 선택하여 출발 물질 선정의 타당성을 증명하기보다는, 모든 일반 원칙과 이 Q&A 문서의 해설을 고려해야 한다. 예정 출발 물질이 모든 일반 원칙에 부합하지 않으면, 그 출발 물질이 적절하다고 판단한 이유와 근거를 설명한다.

5.2		<p>Is a "starting material" as described in ICH Q11 the same as an "API starting material" as described in ICH Q7?</p> <p>ICH Q11에 기술된 "출발 물질"은 ICH Q7의 "API 출발 물질"과 같은 것인가?</p>	<p>Yes. ICH Q11 states that the GMP provisions described in ICH Q7 apply to each branch of the drug substance manufacturing process beginning with the first use of a "starting material". ICH Q7 states that appropriate GMP (as defined in that guideline) should be applied to the manufacturing steps immediately after "API starting materials" are entered into the process (see ICH Q7 Q&A 1.1). Because ICH Q11 sets the applicability of ICH Q7 as beginning with the "starting material", and ICH Q7 sets the applicability of ICH Q7 as beginning with the "API starting material", these two terms are intended to refer to the same material.</p> <p>그렇다. ICH Q11에 의하면, ICH Q7의 GMP 기준이 "출발 물질"을 처음 사용하는 단계부터 시작하여 원료의약품 제조 공정의 각 줄기에 적용된다. (ICH Q7에 규정된 GMP 기준을 "API 출발 물질"이 공정에 투입된 직후 제조 단계에 적용해야 한다고 ICH Q7에 규정되어 있다(ICH Q7 Q&A 1.1). ICH Q11에 "출발 물질"부터 시작하여 ICH Q7이 적용된다고 기술되어 있고, ICH Q7은 "API 출발 물질"부터 시작하여 ICH Q7이 적용된다고 기술되어 있으므로, 이 두 용어는 같은 물질을 의미한다고 볼 수 있다.</p> <p>ICH Q7 states that an "API starting material" is a raw material, intermediate, or an API that is used in the production of an API. ICH Q7 provides guidance regarding good manufacturing practices for the drug substance, but does not provide specific guidance on the selection and justification of starting materials. When a chemical, including one that is also an API, is proposed to be a starting material, all ICH Q11 general principles still need to be considered.</p>
-----	--	--	--

			ICH Q7은 "API 출발 물질"이 API 생산에 사용되는 원료, 중간체, API라고 규정했다. ICH Q7은 원료의약품의 GMP에 관한 가이드라인을 제시한다. 하지만 출발 물질 선정과 타당성 증명에 관한 구체적인 가이드라인을 제시하지 않는다. API이기도 한 것을 포함하여 어떤 화학 물질을 출발 물질로 사용하고자 할 때는 ICH Q11의 일반 원칙을 모두 고려할 필요가 있다.
5.3		Do the ICH Q11 general principles for selection of starting materials apply to the selection of starting materials for linear and convergent syntheses? 출발 물질 선정에 관한 ICH Q11의 일반 원칙이 선형 합성과 수렴 합성의 출발 물질 선정에 적용되는가?	Yes. The ICH Q11 general principles apply to the selection of starting materials for linear or convergent syntheses. The ICH Q11 general principles should be applied independently to each branch of a convergent synthesis, unless the point of convergence of the branches occurs upstream of an appropriate starting material. 그렇다. ICH Q11의 일반 원칙은 선형 또는 수렴 합성 공정의 출발 물질 선정에 적용된다. 합성 공정 줄기의 수렴 지점이 출발 물질의 업스트림에 해당되지 않으면, 수렴 합성의 줄기별로 ICH Q11의 일반 원칙을 독립적으로 적용한다.
5.4		Do the ICH Q11 general principles for selection of starting materials apply to processes where multiple chemical transformations are run without isolation of intermediates? 중간체를 분리하지 않고 화학적 전환을 여러 차례 진행하는 공정에도 출발 물질 선정에 대한	Yes. The ICH Q11 general principles apply to processes where multiple chemical transformations are run without isolation of intermediates. In the absence of such isolations (e.g., crystallization, precipitations), design of the manufacturing process (e.g., kinetics) and/or unit operations (e.g., extraction, distillation, the use of scavenging agents) should be in place to adequately control and/or purge impurities and be described in the application. 그렇다. ICH Q11의 일반 원칙은 중간체를 분리하지 않고 화학적 전환을 여러 차례 진행하는 공정에 적용된다. 이와 같은 분리가 없는 경우(예, 결정화, 침전), 불순물을

		ICH Q11의 일반 원칙이 적용되는가?	<p>적절하게 관리하거나 제거할 수 있게 제조 공정을 설계하거나(예, 역학) 단위 작업(예, 추출, 증류, 스캐빈저 물질 사용)을 갖추고 신청 문서에 기술해야 한다.</p> <p>The ICH Q11 general principles also apply to sequential chemical transformations run continuously. Non-isolated intermediates are generally not considered appropriate starting materials.</p> <p>또한 ICH Q11의 일반 원칙을 연속으로 실행되는 순차적 화학적 전환에도 적용한다. 분리되지 않은 중간체는 일반적으로 적절한 출발 물질로 간주되지 않는다.</p>
5.5		<p>ICH Q11 states that "A starting material is incorporated as a significant structural fragment into the structure of the drug substance." Why then are intermediates used late in the synthesis, which clearly contain significant structural fragments, often not acceptable as starting materials?</p> <p>"출발 물질은 중요한 구조적 부분으로써 원료의약품의 구조에 통합된다"고 ICH Q11에 기술되어 있다. 그렇다면 중요한 구조적</p>	<p>The selection principle about "significant structural fragment" has frequently been misinterpreted as meaning that the proposed starting material should be structurally similar to the drug substance. However, as stated in ICH Q11, this general principle is intended to help distinguish starting materials from reagents, catalysts, solvents, or other raw materials.</p> <p>"중요한 구조적 부분"에 대한 선정 원칙을, 예정 출발 물질이 원료의약품과 구조적으로 유사해야 한다는 의미로 잘못 해석하는 경우가 많다. ICH Q11에 기술되어 있는 바와 같이, 이 원칙은 시약, 촉매, 용매, 기타 원료와 출발 물질을 구분하기 위한 것이다.</p> <p>The term "significant structural fragment" is not intended to dictate the selection of either a very early or a very late intermediate as the starting material. A proposed starting material may be defined downstream from a commercially available chemical, provided that there are multiple chemical transformation steps between the</p>

		<p>부분을 명확하게 갖고 있으며 합성 후기 단계에 사용되는 중간체를 출발 물질로 인정하지 않는 이유는 무엇인가?</p>	<p>proposed starting material and the drug substance, and provided the justification addresses the ICH Q11 general principles. The presence of a "significant structural fragment" should not be the sole basis for starting material selection. Starting materials justified solely on the basis that they are a "significant structural fragment" probably will not be accepted by regulatory authorities, as the other general principles for the appropriate selection of a proposed starting material should also be considered.</p> <p>"중요한 구조적 부분"이라는 용어는 공정 초기 또는 후기 단계의 중간체를 출발 물질로 선정하라고 강제하기 위한 것이 아니다. 예정 출발 물질과 원료의약품 사이에 다수의 화학적 전환 단계가 있고 ICH Q11의 일반 원칙을 적용해 타당성을 증명할 수 있다면, 상업적으로 구매 가능한 화학물질을 처리한 것도 출발 물질로 정할 수 있다. "중요한 구조적 부분"의 존재가 출발 물질 선정의 유일한 근거가 되어서는 안 된다. "중요한 구조적 부분"이라는 이유만으로 타당성을 주장하는 출발 물질을 규제 기관이 인정하지 않을 수 있다. 예정 출발 물질의 적절한 선정에 대한 다른 원칙도 고려해야 한다.</p>
5.6		<p>What is the difference between a commercially available chemical and a custom synthesised chemical?</p> <p>상업적으로 구매 가능한 화학 물질과 맞춤 합성 화학 물질은 어떤 차이가 있는가?</p>	<p>ICH Q11 states that "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". A definition of "custom synthesised chemical" was not provided in ICH Q11, but a custom synthesised chemical is generally understood to be one that is made specifically to a drug substance manufacturer's requirement, either in-house or externally, or available for purchase but where the only use is for pharmaceutical manufacture. The reference to "non-pharmaceutical market" in the</p>

		<p>ICH Q11 description of commercially available chemicals is intended to preclude purchased intermediates from being claimed as commercially available chemicals.</p> <p>ICH Q11에 다음과 같이 기술되어 있다. "상업적으로 구매 가능한 화학 물질은 일반적으로, 출발 물질로써 예정 용도 이외에도 기존 비제약 시장에서 상품으로 판매되는 것이다." "맞춤 합성 화학 물질"의 정의가 ICH Q11에 없지만, 맞춤 합성 화학 물질은 일반적으로 원료의약품 제조업체의 요구 기준에 맞춰 자체적으로 또는 외부에서 만들거나 구매하며, 의약품 제조 용도로만 사용되는 것으로 이해된다. ICH Q11에서 상업적으로 구매 가능한 화학 물질을 설명하며 "비제약 시장"이라는 표현을 사용했는데, 이는 중간체를 상업적으로 구매 가능한 화학 물질이라고 주장하지 못하게 하기 위해서이다.</p> <p>ICH Q11 makes an important distinction between commercially available chemicals and custom synthesised chemicals. An applicant generally need not justify the use of a commercially available chemical as a starting material, whereas a custom synthesised chemical proposed as a starting material should be justified in accordance with the ICH Q11 general principles.</p> <p>ICH Q11은 상업적으로 구매 가능한 화학 물질과 맞춤 합성 화학 물질을 구분한다. 상업적으로 구매 가능한 화학 물질을 출발 물질로 사용하는 것의 타당성을 증명할 필요가 없지만, 맞춤 합성 화학 물질을 출발 물질로 사용할 때는 ICH Q11의 일반 원칙에 따라 타당성을 증명해야 한다.</p> <p>The availability of a chemical from multiple suppliers should not be the sole basis for</p>
--	--	--

		<p>the designation of a chemical as a commercially available starting material. This includes situations where a custom synthesized chemical has become available over time from multiple suppliers. Such chemicals should still be justified according to the ICH Q11 general principles for selection of starting materials.</p> <p>여러 공급업체로부터 화학 물질을 구입할 수 있다는 것이, 상업적으로 구매 가능한 출발 물질로 지정하는 유일한 근거여서는 안 된다. 시간이 지나면서 여러 업체에서 맞춤 합성 화학 물질을 구입할 수 있게 되는 상황도 여기에 포함된다. ICH Q11의 출발 물질 선정에 대한 일반 원칙에 따라 이와 같은 화학 물질의 타당성을 증명한다.</p> <p>It can be acceptable for a starting material that is demonstrated to be a commercially available chemical to enter late in the synthesis, e.g., in the last chemical transformation prior to the drug substance.</p> <p>상업적으로 구매 가능한 화학 물질로 증명된 출발 물질을 합성 공정의 후기 단계(예, 원료의약품이 되기 전의 마지막 화학적 전환 단계)에 투입하는 방법도 가능할 수 있다.</p> <p>A chemical manufactured on a small scale can be suitable as a commercially available starting material, provided that the scale is sufficient for the manufacture of the drug substance and that the chemical is also used in a pre-existing, non-pharmaceutical market.</p> <p>소규모로 제조된 화학 물질이 상업적으로 구매 가능한 출발 물질로 적합할 수 있다. 다만 원료의약품 제조에 충분한 규모이고, 그 화학 물질이 기존 비제약 시장에서</p>
--	--	---

			<p>사용되고 있어야 한다.</p> <p>In some cases, a chemical that does not meet the definition of a commercially available chemical (e.g., it does not have a non-pharmaceutical use) but is simple enough in structure may be accepted as a starting material (e.g., protected natural amino acids). However, in such cases, a rationale should be provided explaining why the starting material is considered appropriate (see Q&A 5.1) and why the proposed control strategy is appropriate to control impurities in the drug substance.</p> <p>상업적으로 구매 가능한 화학 물질의 용어 정의에 부합하지 않지만(예, 비제약 용도로 사용되지 않는 것) 구조가 충분히 간단한 화학 물질은, 출발 물질로 인정될 수도 있다(예, 보호 천연 아미노산). 하지만 이와 같은 경우에 출발 물질이 적절하다고 판단한 이유(Q&A 5.1 참조)와 예정 관리 전략이 원료의약품의 불순물 관리에 적절하다고 평가한 이유를 설명해야 한다.</p>
5.7		ICH Q11 recommends that "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." At what level would a related substance or mutagenic impurity	<p>For non-mutagenic related substances, the ICH Q3A identification threshold serves to identify the level above which a related substance is considered to have an impact on the impurity profile of the drug substance. A related substance with an acceptance criterion above the ICH Q3A identification threshold is considered to impact the drug substance impurity profile.</p> <p>비돌연변이성 유연 물질인 경우에 ICH Q3A 확인 한도 기준 이상으로 원료의약품에 존재할 가능성이 있는 유연 물질은 원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미친다고 볼 수 있다. ICH Q3A 확인 한도 기준 이상으로 허용 기준이 설정된 유연 물질은 원료의약품 불순물 프로파일에 영향을 미치는 것으로 간주된다.</p>

	<p>be considered to impact the impurity profile of the drug substance?</p> <p>"원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미치는 제조 단계를 신청 문서 섹션 3.2.S.2.2의 제조 공정 부분에 포함시켜 기술"하도록 ICH Q11에 규정되어 있다. 원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미친다고 생각되는 유연 물질 또는 돌연변이성 불순물 수준은 어느 정도인가?</p>	<p>For mutagenic impurities, the 30% threshold of the ICH M7 acceptable limit serves to identify the level above which a mutagenic impurity is considered to have an impact on the impurity profile of the drug substance. In this situation, the control strategy will generally include a test for the impurity at the acceptable limit (see Section 8 of ICH M7). Any of the approaches described in Section 8 of ICH M7 can be used to determine which impurities are likely to be present in the drug substance above the 30% threshold.</p> <p>ICH M7 허용 기준의 30% 한도 기준 이상으로 원료의약품에 존재할 가능성이 있는 돌연변이성 불순물은 일반적으로 원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미치는 것으로 간주된다. 이 경우에 허용 기준 수준의 불순물에 대한 시험을 관리 전략에 포함시킨다(ICH M7 섹션 8 참조). ICH M7의 섹션 8에 기술된 방법으로 원료의약품에 30% 한도 기준 이상 존재할 가능성이 있는 불순물을 파악할 수 있다.</p> <p>In line with ICH M7 and ICH S9, there are situations (e.g., when the drug substance is itself genotoxic, and other circumstances as described in these guidelines) when the selection of the starting material for a drug substance does not need to specifically consider the mutagenic impurity profile at the levels described above. In such cases, mutagenic impurities are not considered to impact the impurity profile of the drug substance unless they are above the ICH Q3A identification threshold.</p> <p>ICH M7과 ICH S9에 따르면, 원료의약품의 출발 물질 선정 시에 앞서 설명한 수준의 돌연변이성 불순물 프로파일을 구체적으로 고려할 필요가 없는 경우가 있다(예,</p>
--	---	---

			<p>원료의약품 자체가 유전 독성이 있는 경우, 이들 가이드라인 문서에 기술된 기타 상황). 이와 같은 경우에 ICH Q3A 확인 한도 기준 이상이 아니라면, 돌연변이성 불순물이 원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미친다고 생각되지 않는다.</p> <p>Impurities that persist through multiple steps of the manufacturing process should be considered in conjunction with Q&A 5.8.</p> <p>여러 제조 단계를 거치는 동안에도 지속되는 불순물은 Q&A 5.8과 연계하여 검토한다.</p>
5.8		<p>What is meant by impurities that "persist" in ICH Q11 Example 4?</p> <p>ICH Q11의 예 4에서 "지속"되는 불순물은 어떤 의미인가?</p>	<p>ICH Q11 recommends that "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." However, as described in ICH Q11 Example 4, this principle does not necessarily apply when impurities originate early and "persist" across multiple steps to the drug substance. It is normally expected that the justification for an impurity that persists will be based on it being carried across one or more manufacturing steps upstream of the proposed starting material, when these steps do not otherwise impact the impurity profile of the drug substance (for "impact", see Q&A 5.7).</p> <p>"원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미치는 제조 단계를 신청 문서 섹션 3.2.S.2.2의 제조 공정 부분에 포함시켜 기술"하도록 ICH Q11에 규정되어 있다. 하지만 ICH Q11의 예 4에 기술되어 있는 바와 같이, 불순물이 제조 공정 초기에 발생하고 원료의약품까지 여러 단계를 거쳐도 "지속"되는 경우에는 이 원칙이 반드시 적용되는 것은 아니다. 예정 출발 물질 앞에 위치한 하나 이상의 업스트림</p>

		<p>제조 단계가 원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 주지 않고("영향"과 관련해서는 Q&A 5.7을 참조한다), 하나 이상의 업스트림 제조 단계를 거쳐도 불순물이 유지되는 것을 근거로, 지속성 불순물의 타당성을 제시하는 방식이 일반적이다.</p> <p>In Example 4, an impurity in Compound B impacts the impurity profile of the drug substance. Steps 2 and 3 (from Compound B to Compound D) do not introduce other impurities that impact the drug substance impurity profile. If impurities generated in Steps 2 or 3 do impact the drug substance impurity profile, these steps should also be considered for inclusion in 3.2.S.2.2 of the application.</p> <p>예 4의 경우에는 화합물 B의 불순물이 원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 준다. 단계 2와 단계 3(화합물 B부터 화합물 D까지)은 원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 주는 기타 불순물을 도입시키지 않는다. 단계 2나 3에서 생성된 불순물이 원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미친다면, 이들 단계도 신청 문서의 섹션 3.2.S.2.2에 기술해야 할 것이다.</p> <p>Impurities that persist may or may not react in subsequent steps, but are not removed to the extent that they would no longer be considered to impact the drug substance impurity profile. For example, an impurity that persists might have physico-chemical properties (e.g., solubility) similar to other intermediates or the drug substance, like the enantiomer in Example 4, which could make its removal intrinsically difficult.</p> <p>지속되는 불순물이 이후 단계에서 반응을 할 수도 있고 그렇지 않을 수도 있지만,</p>
--	--	--

		<p>원료의약품 불순물 프로파일에 더 이상 영향을 주지 않는다고 생각되는 수준까지 제거되지 않는다. 예를 들어 지속되는 어떤 불순물이 예 4의 거울상 이성질체 같이 원료의약품이나 기타 중간체와 유사한 이화학적 특성(예, 용해성)을 가질 가능성이 있으며, 그렇기 때문에 본질적으로 제거가 어려울 수 있다.</p> <p>ICH Q11 Example 4 illustrates that when the synthetic route contains an impurity that persists, it can be acceptable to control the impurity in the starting material specification even though it impacts the impurity profile of the drug substance. Therefore, it is not always necessary to include steps that form such an impurity in Section 3.2.S.2.2, provided that the other ICH Q11 general principles are addressed [ICH Q11 Section 5.1.1]. Example 4 is not exclusive to stereoisomers and can be applied to other types of impurities that persist.</p> <p>ICH Q11의 예 4는 지속되는 불순물이 합성 경로에 포함된 경우에, 원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미치더라도 출발 물질 규격으로 불순물을 관리하는 것이 인정될 수 있음을 보여준다. 그러므로 ICH Q11의 다른 일반 원칙을 충족하는 경우에는[ICH Q11 섹션 5.1.1], 이와 같은 불순물이 형성되는 단계를 섹션 3.2.S.2.2에 반드시 포함시켜야 하는 것은 아니다. 예 4는 입체 이성질체에만 해당되지 않으며, 지속되는 다른 종류의 불순물에도 적용될 수 있다.</p> <p>In Example 4, there are 3 chemical transformation steps between the starting material D and the drug substance. The 3 steps in Example 4 are not intended to imply that 3 chemical transformation steps are considered enough (see Q&A 5.11) in</p>
--	--	---

			<p>all cases, nor that 3 chemical transformation steps are mandatory.</p> <p>예 4의 경우에 출발 물질 D와 원료의약품 사이에 3개의 화학적 전환 단계가 있다. 예 4에 3개 단계가 있다고 해서, 3개 화학적 전환 단계가 모든 경우에 충분하거나(Q&A 5.11 참조), 3개 화학적 전환 단계가 필수라는 의미는 아니다.</p> <p>In the case of Example 4, application of the ICH Q11 principles includes control of the enantiomer in the specification of the proposed starting material D, in combination with the understanding that the steps immediately prior to D do not introduce other impurities that impact the impurity profile of the drug substance. The applicant should provide information in the application on the upstream process to justify the proposed starting material including control strategy of the impurity that persists.</p> <p>예 4의 경우에 ICH Q11의 원칙에 따라 D 직전 단계는 원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미치는 기타 불순물을 도입시키지 않는다고 평가하고, 예정 출발 물질 D의 규격에 거울상 이성질체 관리를 포함시켰다. 신청업체는 지속되는 불순물의 관리 전략을 포함해, 예정 출발 물질의 타당성을 증명하는 업스트림 공정 관련 정보를 신청 문서에 기술해야 한다.</p>
5.9		What should an applicant consider when determining which manufacturing steps impact the mutagenic impurity profile of the drug substance, as part of the	As part of determining which manufacturing steps impact the impurity profile of the drug substance, the applicant should identify mutagenic materials that are likely to be formed or are introduced in the manufacturing process. The applicant should also determine which steps contribute mutagenic impurities to the drug substance at a level considered to impact the impurity profile (see Q&A 5.7).

	<p>selection and justification of starting materials?</p> <p>출발 물질 선정과 타당성 증명의 일환으로, 원료의약품의 돌연변이성 불순물 프로파일에 영향을 미치는 제조 단계를 결정할 때, 신청업체가 고려해야 할 것은 무엇인가?</p>	<p>원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미치는 제조 단계를 정할 때, 신청업체는 우선 제조 공정에서 형성될 가능성이 있거나 도입되는 돌연변이성 물질을 파악해야 한다. 또한 불순물 프로파일에 영향을 미칠 것으로 판단되는 수준의 돌연변이성 불순물이 원료의약품에 생기도록 기여하는 단계를 파악해야 한다(Q&A 5.7 참조).</p> <p>The Hazard Assessment Elements from ICH M7 can be used to determine which of the actual and potential impurities are considered to be mutagenic.</p> <p>ICH M7의 "HAE"를 활용해 돌연변이성으로 생각되는 실제 불순물과 잠재 불순물을 파악할 수 있다.</p> <p>For the selection and justification of starting materials, the following approaches are recommended:</p> <p>출발 물질 선정과 타당성 증명을 위해 다음과 같은 방법을 권장한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> Impurities that have been identified in the drug substance ("actual impurities") should be assessed for mutagenicity. 원료의약품에서 확인된 불순물("실제 불순물")의 돌연변이성을 평가한다. Reagents and intermediates used in the synthesis from commercially available chemicals to the drug substance should be assessed for mutagenicity if they are likely to impact the impurity profile of the drug substance. Note that this may include assessment of the mutagenicity of some reagents and intermediates used
--	---	---

		<p>in steps before the starting material that is eventually proposed.</p> <p>원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미칠 가능성이 있으면, 상업적으로 구매 가능한 화학물질부터 원료의약품까지 합성에 사용되는 시약과 중간체의 돌연변이성을 평가한다. 궁극적으로 출발 물질로 제시하고자 하는 것의 이전 단계에서 사용하는 일부 시약과 중간체의 돌연변이성도 평가할 필요가 있을 것이다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutagenic substances that are impurities in commercially available chemicals or synthetic intermediates, or that are formed as the result of side reactions during the synthesis, could also be present in the drug substance at levels relevant to safety. However, such mutagenic impurities and by-products are usually present at much lower concentrations than reagents, solvents, and intermediates. Therefore, the risk that such impurities will carry over significantly into the drug substance from early reaction steps is lower than for reagents, solvents, or intermediates from the same steps. The applicant should use risk-based reasoning to determine which steps to include in the hazard assessment for this category of potential impurity, and include a discussion of the risk assessment when identifying the point in the synthesis where these impurities and by-products are included in the assessment. <p>상업적으로 구매 가능한 화학 물질 또는 합성 중간체에 존재하는 불순물인 돌연변이성 성분이나 합성 과정에서 부반응의 결과로 형성된 돌연변이성 성분도 안전성과 연관된 수준으로 원료의약품에 존재할 수 있다. 하지만 이와 같은</p>
--	--	--

		<p>돌연변이성 불순물과 부산물은 일반적으로 시약, 용매, 중간체보다 훨씬 적은 농도로 존재한다. 그러므로 이와 같은 불순물이 초기 반응 단계부터 원료의약품으로 중대하게 이월될 리스크는, 동일 단계에서 시약, 용매, 중간체의 이월 리스크보다 적다. 신청업체는 이와 같은 종류의 잠재 불순물에 대한 위해요소 평가에 포함시킬 공정 단계를 리스크 기반 논리적 방법으로 결정하고, 이러한 불순물과 부산물이 포함된 합성 지점을 파악하기 위한 리스크 평가 결과를 돌연변이성 불순물의 평가에 포함시킨다.</p> <p>Information collected during the evaluation of potential mutagenic impurities can be submitted in an application and could be valuable for multiple purposes. For example, the justification for a proposed starting material should include information demonstrating that none of the steps immediately upstream (i.e., earlier in the synthesis) of the proposed starting material impact the impurity profile of the drug substance. Also, the suitability of the proposed control strategy can be supported with information about any mutagenic impurities formed or purged in the manufacturing steps between the proposed starting material and the drug substance, or that are controlled in the specification of the proposed starting material. The ICH Q11 exception for impurities that "persist" is also applicable to mutagenic impurities (see Q&A 5.8). In addition, steps involving mutagenic reagents or impurities may be upstream of the starting material if they do not impact the impurity profile of the drug substance (see Q&A 5.10).</p> <p>돌연변이성 잠재 불순물의 평가 과정에서 수집한 정보를 신청 문서에 포함시켜</p>
--	--	---

		<p>제출하며, 이 정보는 여러 가지로 중요한 역할을 할 수 있다. 예를 들어 예정 출발 물질의 타당성 증명 시에, 예정 출발 물질의 직전 업스트림 공정 단계(즉, 합성 초기 단계)가 원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미치지 않음을 증명하는 정보를 포함시켜야 한다. 또한 예정 출발 물질의 규격으로 관리하거나 예정 출발 물질과 원료의약품 사이의 제조 단계에서 형성되거나 제거되는 돌연변이성 불순물에 관한 정보로 예정 관리 전략의 적합성을 뒷받침할 수 있다. "지속"되는 불순물에 대한 ICH Q11의 예외는 돌연변이성 불순물에도 적용된다(Q&A 5.8 참조). 이외에도 원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 주지 않는다면, 돌연변이성 시약이나 불순물과 관련된 단계가 출발 물질의 업스트림에 있을 수 있다(Q&A 5.10 참조).</p> <p>The approaches outlined in this Q&A are consistent with the principles in ICH M7 concerning hazard assessment, risk characterisation of mutagenic impurities, and their control. However, ICH M7 does not provide specific guidance on how mutagenic impurity assessment can be used to justify selection of appropriate starting materials. This Q&A addresses the application of the principles in ICH M7 to the selection and justification of starting materials, based on the ICH Q11 concept of impact to the impurity profile of the drug substance.</p> <p>이 Q&A에 설명된 방법은 위해요소 평가, 돌연변이성 불순물의 리스크 특성 평가, 이와 같은 불순물의 관리에 관한 ICH M7의 원칙에도 부합된다. 하지만 ICH M7은 적절한 출발물질 선정의 타당성을 증명하는데 돌연변이성 불순물 평가를 활용하는 방법에 대해 구체적인 가이드라인을 제시하지 않는다. 이 Q&A는 ICH Q11의 원료의약품 불순물 프로파일에 대한 파급 영향 개념을 토대로, ICH M7의 원칙을</p>
--	--	--

			<p>출발물질 선정과 타당성 증명에 적용하는 것을 다룬다.</p> <p>This Q&A is not intended for the types of drug substances and indications for which ICH M7 does not apply (e.g., genotoxic drug substances, advanced cancer indications per ICH S9).</p> <p>이 Q&A는 ICH M7이 적용되지 않는 원료의약품과 적응증을 대상으로 하지 않는다(예, 유전 독성 원료의약품, ICH S9에 따른 진행암 적응증).</p>
5.10		<p>Do all steps that involve mutagenic reagents, impurities, or establish regio- or stereochemical configurations, need to be included in the process description in Section 3.2.S.2.2 of the application?</p> <p>돌연변이성 시약, 불순물과 관련이 있거나 위치 화학 또는 입체 화학 구조가 확립되는 모든 단계를 신청 문서의 섹션 3.2.S.2.2에 기술할 필요가 있는가?</p>	<p>No. The ICH Q11 general principles for selection of starting materials do not include a recommendation that all steps involving mutagenic reagents or impurities should be included in the process description in Section 3.2.S.2.2. Similarly, the general principles do not include a recommendation that all steps that establish regio- or stereochemical configurations (which can therefore result in regio- or stereoisomerism) should be included in Section 3.2.S.2.2. However, it is expected that the other ICH Q11 general principles on impurities (see Q&As 5.7, 5.8 and 5.9) and inclusion of enough of the manufacturing process (see Q&A 5.11) be applied when deciding whether steps that involve mutagenic reagents, impurities, or establish regio- or stereochemical configurations, need to be included. As an example, a mutagenic compound could be introduced prior to the starting material, or be the starting material itself, provided the ICH Q11 general principles are addressed.</p> <p>아니다. 출발 물질 선정에 관한 ICH Q11의 일반 원칙에는, 돌연변이성 시약이나 불순물과 관련된 모든 단계를 섹션 3.2.S.2.2에 기술할 것을 권고하는 내용이 없다. 마찬가지로 위치 화학 또는 입체 화학 구조가 확립되는(그러므로 위치 이성질체나</p>

			입체 이성질체 현상으로 이어지는) 모든 단계를 섹션 3.2.S.2.2에 포함시킬 것을 권고하는 내용이 일반 원칙에 없다. 하지만 돌연변이성 시약, 불순물과 관련이 있거나 위치 화학 또는 입체 화학 구조가 확립되는 단계를 포함시킬 필요가 있는지 결정할 때는, 불순물에 대한 다른 ICH Q11의 원칙(Q&A 5.7, 5.8, 5.9)과 충분한 제조 공정 정보의 기술(Q&A 5.11)에 관한 원칙을 적용한다. 예를 들어 ICH Q11의 일반 원칙에 부합한다면, 돌연변이성 화합물이 출발 물질에 앞서 도입되거나 출발 물질 자체가 될 수도 있다.
5.11		<p>ICH Q11 states that "enough of the drug substance manufacturing process should be described in the application....." What considerations should an applicant apply in the selection of the proposed starting materials to assure that enough of the drug substance manufacturing process will be described in the process description in Section 3.2.S.2.2 of the application?</p> <p>ICH Q11에 "원료의약품 제조 공정을 신청 문서에 충분히 자세하게 기술하여 ..."라고 기술되어 있다. 신청 문서의 섹션</p>	<p>In deciding whether enough of the drug substance manufacturing process is described in Section 3.2.S.2.2 of the application, the following considerations should be applied.</p> <p>원료의약품 제조 공정이 신청 문서의 섹션 3.2.S.2.2에 충분히 기술되어 있는지 평가할 때, 다음 사항을 고려한다.</p> <p>The applicant should first evaluate which chemical transformation steps in the manufacturing process impact the impurity profile of the drug substance. These steps should normally be included in Section 3.2.S.2.2 (see Q&As 5.7, 5.8 and 5.9).</p> <p>신청업체는 우선 제조 공정 가운데 원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미치는 화학적 전환 단계를 평가해야 한다. 일반적으로 이와 같은 단계를 섹션 3.2.S.2.2에 기술한다(Q&A 5.7, 5.8, 5.9).</p> <p>Next, the applicant should examine the steps immediately upstream of those steps that impact the impurity profile of the drug substance. These steps should normally</p>

	<p>3.2.S.2.2에 원료의약품 제조 공정을 충분히 기술하려면, 예정 출발 물질 선정 시에 신청업체는 어떤 부분을 고려해야 하는가?</p>	<p>also be included in Section 3.2.S.2.2 if:</p> <p>다음에는 원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 주는 단계의 직전 업스트림 단계를 조사한다. 이와 같은 단계도 다음에 해당될 때에는 섹션 3.2.S.2.2에 기술한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • They need to be carefully controlled (e.g., within narrow parameter ranges) to prevent generation of impurities that would otherwise impact the impurity profile of the drug substance. <p>원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미칠 가능성이 있는 불순물의 생성을 방지하기 위하여 신중하게 관리할 필요가 있는 경우(예, 파라미터 범위를 좁게 설정하여 관리).</p> <ul style="list-style-type: none"> • They include a unit operation that has been added to the manufacturing process to control specific impurities that would otherwise impact the impurity profile of the drug substance. While starting material manufacturing processes typically contain purification operations, addition of purification steps prior to a proposed starting material in order to avoid defining an earlier, upstream compound as the starting material would not be considered appropriate. <p>원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미칠 가능성이 있는 특정 불순물을 관리하기 위하여 제조 공정에 추가된 단위 작업이 있는 경우. 일반적으로 정제 작업을 출발 물질 제조 공정에 포함시키지만, 앞 단계의 업스트림 화합물을 출발 물질로 규정하지 않기 위하여 예정 출발 물질의 앞에 정제 단계를 추가하는 방법은 적절하다고 볼 수 없다.</p>
--	---	---

			<p>After these considerations, if the evaluation would result in only a small number of chemical transformation steps, then it is generally appropriate to include one or more additional chemical transformation steps in Section 3.2.S.2.2. This is to ensure that enough steps are conducted under GMP to appropriately mitigate risks associated with contamination and future changes to the synthetic route or supplier of the starting material. The following paragraphs provide further clarification on this risk mitigation and should be considered together.</p> <p>이와 같은 요소를 검토하고 화학적 전환 단계가 일부에 불과하다고 평가되면, 하나 이상의 화학적 전환 단계를 섹션 3.2.S.2.2에 포함시켜 기술하는 것이 일반적으로 적절하다. 이는 충분한 단계를 GMP에 따라 실시하고, 출발 물질 공급업체나 합성 경로의 변경이나 오염과 관련된 리스크를 적절하게 완화하기 위한 것이다. 이와 같은 리스크 완화를 아래에서 더 자세히 설명하며, 이 부분도 함께 검토한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> Although ICH Q11 does not specify how many steps should be performed under GMP, ICH Q11 recommends the inclusion of "multiple chemical transformation steps" in Section 3.2.S.2.2 in order to reduce the risk of contamination and support the effective implementation of the control strategy throughout the product lifecycle. When there would be a small number of steps, there is an increased risk of contamination that needs to be addressed by the applicant in their starting material justification, and will often be best mitigated by including one or more additional steps in Section 3.2.S.2.2.
--	--	--	---

		<p>얼마나 많은 단계를 GMP에 부합되게 실행해야 하는지 ICH Q11에 규정되어 있지 않지만, 오염 리스크를 감소시키고 제품 라이프사이클 동안 관리 전략의 효과적인 운영을 뒷받침하기 위하여, 섹션 3.2.S.2.2에 "여러 화학적 전환 단계"를 포함시켜 기술하는 것이 ICH Q11의 권고 사항이다. 적은 수의 단계만 있다면 오염 리스크가 증가하며, 출발 물질의 타당성 증명 시에 신청업체가 이 부분을 처리할 필요가 있다. 섹션 3.2.S.2.2에 하나 이상의 추가 단계를 포함시키는 것이 가장 좋은 방법일 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potential risks from future changes to the starting material synthesis should also be considered (see Q&A 5.16). There is an increased risk that impurities generated as a result of a change to the manufacturing process upstream of the starting material may not be detected or purged appropriately if the starting material is only a small number of steps from the drug substance. In order to determine how many additional steps to include, the applicant may also consider other approaches to risk mitigation; for example, inclusion of analytical methodologies in the specification of the proposed starting material that are designed to detect a wide range of possible impurities based on different physical and chemical separation and detection principles. Appropriate acceptance criteria for unspecified impurities should be included in the specification. <p>미래의 출발 물질 합성 공정 변경에 따른 잠재 리스크도 고려해야 한다(Q&A 5.16 참조). 출발 물질과 원료의약품 사이에 적은 수의 공정 단계만 있으면, 출발 물질의 업스트림 제조 공정이 변경되는 경우에 그에 따라 발생하는 불순물이</p>
--	--	--

		<p>검출되지 않거나 적절하게 제거되지 않을 리스크가 증가한다. 다른 리스크 완화 방안(예, 서로 다른 물리적/화학적 분리 및 검출 원리를 바탕으로 다양한 불순물을 검출할 수 있게 설계된 분석 방법을 예정 출발 물질 규격에 포함)도 고려하여 몇 개 단계를 추가로 포함시킬지 결정한다. 불특정 불순물의 적절한 허용 기준을 규격에 포함시켜야 한다.</p> <p>The applicant should include in their justification of the proposed starting material a comprehensive description as to what factors were considered in deciding whether enough of the drug substance manufacturing process is provided in Section 3.2.S.2.2 of the application to ensure that risks are appropriately mitigated.</p> <p>신청업체는 리스크를 적절하게 완화하기 위하여 원료의약품 제조 공정이 신청 문서의 섹션 3.2.S.2.2에 충분히 기술되어 있는지 평가할 때 검토한 요소를 예정 출발 물질의 타당성 증명 시에 종합적으로 설명한다.</p>
5.12	<p>What considerations are important for a starting material specification?</p> <p>출발 물질 규격에서 어떤 부분이 중요한가?</p>	<p>Applicants should provide and justify a specification (which includes a list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria) for all proposed starting materials as part of the drug substance control strategy.</p> <p>신청업체는 원료의약품 관리 전략의 한 부분으로, 모든 예정 출발 물질의 규격(시험 항목, 분석 절차 정보, 허용 기준을 정리한 리스트)을 제시하고 타당성을 증명해야 한다.</p> <p>The specification of a starting material should include tests for identity and purity (e.g., controls on impurities) and, where applicable, could include acceptance criteria</p>

			<p>for assay, specified, unspecified and total impurities, residual solvents, reagents, elemental impurities and mutagenic impurities. The analytical procedures used should be suitably validated. The tests and acceptance criteria should be based on process knowledge and the drug substance control strategy. The justification of the specification should include an evaluation of the risks and the ability of the subsequent steps to adequately control and/or purge impurities.</p> <p>출발 물질 규격에 확인 시험과 순도 시험(예, 불순물 관리)을 포함시키며, 해당되는 경우에는 정량, 특정/불특정/총 불순물, 잔류 용매, 시약, 금속 불순물, 돌연변이성 불순물의 허용 기준도 포함시킬 수 있다. 분석 절차를 적합하게 밸리데이션한다. 공정 지식과 원료의약품 관리 전략을 토대로 시험 항목과 허용 기준을 설정한다. 규격의 타당성을 증명할 때, 다음 단계의 불순물 관리 및/또는 제거 능력과 리스크 평가 결과도 포함시킨다.</p>
5.13		<p>For starting materials that are not commercially available chemicals, what information should be provided on the synthetic route?</p> <p>출발물질이 상업적으로 구매 가능한 화학물질이 아니라면, 합성 경로에 대하여 어떤 정보를 제출해야 하는가?</p>	<p>Information on how the proposed starting material is made (e.g., a flow chart of the starting material manufacturing process, showing all reagents, catalysts and solvents used) should be provided to help justify the controls applied to the starting material. Information about the actual and potential impurities in the proposed starting material should be provided.</p> <p>예정 출발 물질을 만드는 방법에 관한 정보(예, 모든 시약, 촉매, 용매를 보여주는 출발 물질 제조 공정 흐름도)를 제출한다. 출발 물질의 관리 대책이 타당함을 증명하는데 도움이 된다. 예정 출발 물질의 실재 불순물과 잠재 불순물에 관한 정보도 제출한다.</p>
5.14		What information should be	An applicant generally need not justify the use of a commercially available chemical

	<p>included in the application about a starting material that is a commercially available chemical?</p> <p>상업적으로 구매 가능한 화학 물질인 출발 물질에 대하여 어떤 정보를 신청 문서에 포함시켜야 하는가?</p>	<p>as a starting material (see ICH Q11 Section 5.2.1). However, the applicant should provide basic information on the starting material (chemical name, chemical formula, and molecular weight), information on the impurity profile of the starting material, and how the control strategy for the drug substance manufacturing process justifies the starting material specification.</p> <p>상업적으로 구매 가능한 화학 물질을 출발 물질로 사용할 때는 신청업체가 타당성을 증명할 필요가 없다(ICH Q11, 섹션 5.2.1). 하지만 신청업체는 출발 물질에 관한 기본 정보(화학 물질 명칭, 화학식, 분자량), 출발 물질의 불순물 프로파일 정보, 원료의약품 제조 공정의 관리 전략이 출발 물질 규격의 타당성을 어떻게 증명하는지 등에 관한 정보를 제출해야 한다.</p> <p>If the drug substance manufacturer needs to perform additional purification steps to ensure the consistent quality of a commercially available starting material, ICH Q11 also recommends that these steps should be included in Section 3.2.S.2.2 as part of the drug substance manufacturing process.</p> <p>상업적으로 구매 가능한 출발 물질의 품질 일관성을 확보하기 위해 원료의약품 제조업체가 추가 정제 단계를 실시할 필요가 있으면, ICH Q11은 추가 정제 단계를 원료의약품 제조 공정의 한 부분으로 섹션 3.2.S.2.2에 포함시킬 것을 권고한다.</p> <p>The applicant should set appropriate controls and should justify the proposed specification for the actual and potential impurities that are reasonably expected in a proposed starting material, based on the scientific knowledge and available</p>
--	--	--

			<p>information.</p> <p>신청업체는 적절한 관리 대책을 설정하고, 과학적 지식과 가용 정보에 근거하여 예정 출발 물질에 존재하리라고 합리적으로 예상되는 잠재 불순물과 실제 불순물의 예정 규격에 대하여 타당성을 증명해야 한다.</p> <p>ICH M7 states: "For starting materials that are introduced late in the synthesis of the drug substance (and where the synthetic route of the starting material is known) the final steps of the starting material synthesis should be evaluated for potential mutagenic impurities." In the case where the starting material is a commercially available chemical, then this evaluation would be used to determine the appropriate control strategy.</p> <p>ICH M7에 의하면 "원료의약품 합성 공정의 후기 단계에 도입되는 출발 물질인 경우(그리고 출발 물질의 합성 경로를 알고 있는 경우), 출발 물질의 최종 합성 단계에 대하여 돌연변이성 불순물을 평가해야 한다". 출발 물질이 상업적으로 구매 가능한 화학 물질인 경우, 이와 같은 평가를 토대로 적절한 관리 전략을 결정할 수 있다.</p> <p>For all starting materials, applicants should set appropriate controls and be able to justify the proposed specifications.</p> <p>모든 출발 물질에 대하여 신청업체는 적절한 관리 대책을 수립하고, 예정 규격의 타당성을 증명할 수 있어야 한다.</p>
5.15		Can the Lifecycle Management	Yes. In addition to what is submitted in the application, changes upstream of the

	<p>section of ICH Q11 (Section 9) apply to starting materials?</p> <p>ICH Q11(섹션 9)의 라이프사이클 관리 부분을 출발 물질에 적용할 수 있는가?</p>	<p>defined starting material should be managed under the applicant's Pharmaceutical Quality System (PQS), which should address residual risks to the drug substance quality.</p> <p>그렇다. 신청 문서에 포함시켜 제출하는 것 이외에도, 신청업체는 PQS를 통해 지정 출발 물질 업스트림 단계의 변경을 관리하고 원료의약품 품질에 미칠 잔여 리스크에 대해 조치를 취해야 한다.</p> <p>The Lifecycle Management section of ICH Q11 reinforces management's responsibility described in ICH Q10, which is applicable to starting material lifecycle management. ICH Q10 Section 2.7 (Management of Outsourced Activities and Purchased Materials) recommends that "The pharmaceutical quality system, including the management responsibilities described in this section, extends to the control and review of any outsourced activities and quality of purchased materials. The pharmaceutical company is ultimately responsible to ensure processes are in place to assure the control of outsourced activities and quality of purchased materials."</p> <p>ICH Q11의 라이프사이클 관리 섹션은 ICH Q10에 기술된 경영자 책임을 강화한 것으로, 이는 출발 물질의 라이프사이클 관리에도 적용된다. ICH Q10의 섹션 2.7(아웃소싱 활동과 구매 물품 관리)에 다음과 같이 기술되어 있다. "이 섹션에 기술된 경영자 책임을 포함하여, 제약 품질 시스템을 구매 물품의 품질과 아웃소싱 활동의 관리 및 검토까지 확대한다. 제약회사는 구매 물품의 품질과 아웃소싱 활동의 관리 절차를 구축할 책임이 있다."</p>
--	--	---

			<p>ICH Q7 Sections 7 (Materials Management) and 13 (Change Control), ICH Q7 Q&A document Sections 7 and 13, as well as ICH Q10 Section 2.7 (Management of Outsourced Activities and Purchased Materials) provide guidance that can be applied to the management of starting materials and starting material suppliers.</p> <p>ICH Q10 섹션 2.7(아웃소싱 활동과 구매 물품 관리) 이외에도, ICH Q7 섹션 7(물품 관리)와 13(변경 관리), ICH Q7 Q&A 문서의 섹션 7과 13에도, 출발 물질과 출발 물질 공급업체 관리에 적용할 수 있는 가이드라인이 있다.</p> <p>ICH Q9 and its Annexes provide guidance on the use of principles for quality risk management which can be applied to changes related to the starting materials (e.g., new starting material suppliers, manufacturing processes, or specifications).</p> <p>ICH Q9와 이 문서의 부록에는 출발 물질 관련 변경(예, 새로운 출발 물질 공급업체, 제조 공정, 규격)에 적용할 수 있는 품질 리스크 관리 원칙에 관한 가이드라인이 기술되어 있다.</p>
5.16		<p>Does ICH Q11 include specific guidance for post-approval changes to steps upstream of the starting material (e.g., changes in synthetic route, reagents, solvents, starting material supplier)?</p> <p>출발 물질 이전 단계의 승인 이후 변경(예, 합성 경로, 시약, 용매,</p>	<p>No. Post-approval changes to steps upstream of starting materials are not explicitly covered in ICH Q11. However, ICH Q11 does describe fundamental science and risk-based concepts that should be used to evaluate the impact of post-approval changes to the process after the starting material (ICH Q11 Section 9 – Lifecycle Management), and these same concepts should be applied to evaluate the impact of changes upstream of the starting material.</p> <p>없다. 출발 물질 이전 단계의 승인 이후 변경을 ICH Q11이 명시적으로 다루고 있지 않다. 하지만 ICH Q11은 출발 물질 이후 공정의 승인 이후 변경이 미칠 파급 영향을</p>

		<p>출발 물질 공급업체 변경)에 대한 구체적인 가이드라인이 ICH Q11에 있는가?</p>	<p>평가하는데 적용해야 할 기본적인 과학과 리스크 기반 개념을 설명하고 있으며(ICH Q11 섹션 9 - 라이프사이클 관리), 출발 물질 이전 단계의 변경에 따른 파급 영향을 평가할 때도 동일한 개념을 적용해야 할 것이다.</p> <p>For example, changes upstream of the starting material should be evaluated for their impact on the starting material (e.g., on current and potential new impurities, including potentially mutagenic and elemental impurities) and, when appropriate, on the drug substance. The evaluation could be based on risk assessment and scientific understanding of the proposed change and its proximity to the starting material. The evaluation should include an assessment of the control strategy (e.g., adequacy of the specification for the starting material, including the ability of the analytical procedures to detect any new impurities).</p> <p>예를 들어 출발 물질 이전 단계의 변경을 평가하여, 출발 물질에 미칠 영향(예, 돌연변이성 불순물과 금속 불순물을 포함해 현재 불순물과 잠재적인 새로운 불순물)과 적절한 경우에는 원료의약품에 미칠 영향을 파악한다. 출발 물질과 가까운 정도와 예정 변경에 대한 과학적 이해, 리스크 평가 결과를 토대로 파급 영향 평가를 진행할 수 있다. 이때 관리 전략도 평가한다(예, 분석 절차의 새로운 불순물 검출 능력을 포함해, 출발 물질 규격의 적절성).</p> <p>As stated in ICH Q7 Q&A document Section 13.1, each party in the supply chain is responsible for transferring information related to quality or regulatory changes to the next customer in the supply chain so that the information is transferred to the</p>
--	--	---	---

			<p>drug product manufacturer in a timely manner.</p> <p>ICH Q7 Q&A 문서 섹션 13.1에 설명되어 있는 바와 같이, 공급 체인의 각 당사자는 품질이나 허가 변경 관련 정보를 공급 체인의 다음 고객에게 전달하여, 그 정보가 공급 체인을 따라 적시에 완제의약품 제조업체에 전달되도록 할 책임이 있다.</p> <p>Post-approval changes to information on the starting material should be reported to regulatory authorities in accordance with regional regulations and guidelines.</p> <p>출발 물질에 관한 정보의 승인 이후 변경 시에는, 지역 규정과 가이드라인에 따라 규제 기관에 보고한다.</p>
--	--	--	---

6. 관리 전략(CONTROL STRATEGY)

#	Date of Approval 승인 일자	Questions 질문	Answers 답변
N/A	N/A	No Q&A drafted on this section. 이 섹션에 관한 Q&A 없음.	

7. 공정 밸리데이션/평가(PROCESS VALIDATION/EVALUATION)

#	Date of Approval 승인 일자	Questions 질문	Answers 답변
N/A	N/A	No Q&A drafted on this section.	

		이 섹션에 관한 Q&A 없음.	
--	--	------------------	--

8. CTD 형식에 의한 제조 공정 개발 및 관련 정보의 제출(SUBMISSION OF MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT AND RELATED INFORMATION IN THE COMMON TECHNICAL DOCUMENT (CTD) FORMAT)

#	Date of Approval 승인 일자	Questions 질문	Answers 답변
N/A	N/A	No Q&A drafted on this section. 이 섹션에 관한 Q&A 없음.	

9. 라이프사이클 관리(LIFECYCLE MANAGEMENT)

#	Date of Approval 승인 일자	Questions 질문	Answers 답변
N/A	N/A	No Q&A drafted on this section. 이 섹션에 관한 Q&A 없음.	

10. 실례(ILLUSTRATIVE EXAMPLES)

#	Date of Approval 승인 일자	Questions 질문	Answers 답변
N/A	N/A	No Q&A drafted on this section.	

		이 섹션에 관한 Q&A 없음.	
--	--	------------------	--

11. 용어 정의(GLOSSARY)

#	Date of Approval 승인 일자	Questions 질문	Answers 답변
N/A	N/A	No Q&A drafted on this section. 이 섹션에 관한 Q&A 없음.	

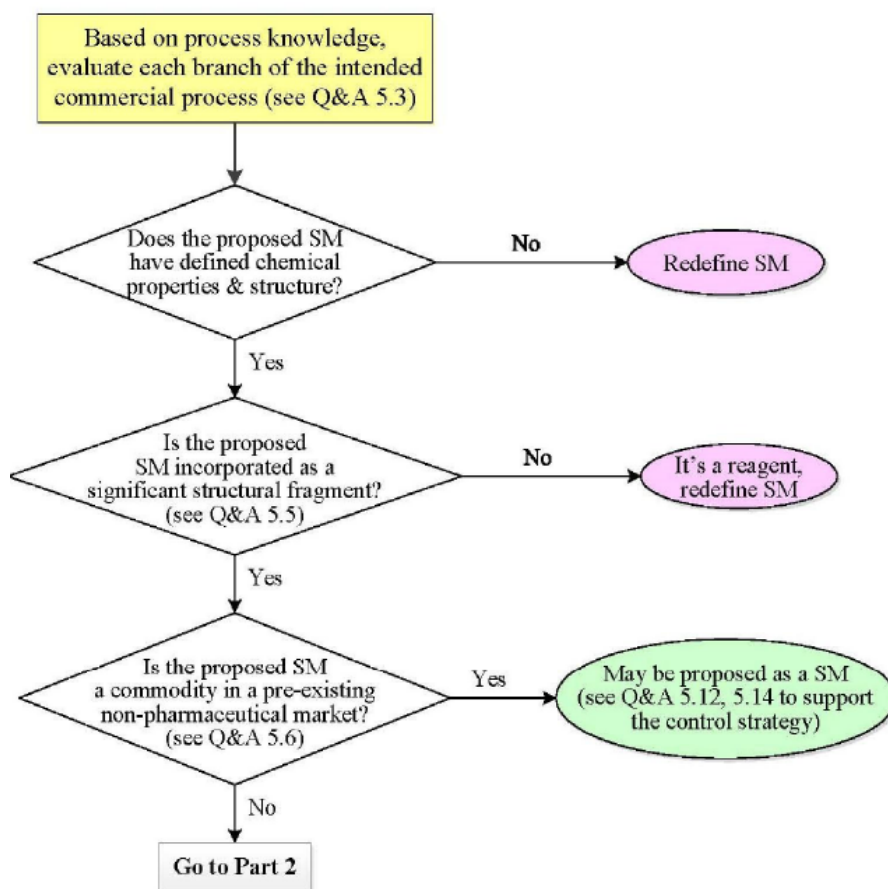
ANNEX 1 - 의사결정도(Decision Tree)

This decision tree serves as a pictorial exemplification to apply all ICH Q11 general principles for the selection and justification of a starting material (SM). Rather than being used in isolation, this decision tree should be used together with ICH Q11 and the clarification in this Q&A document.

이 의사결정도는 ICH Q11의 모든 일반 원칙을 적용하여 출발 물질을 선정하고 타당성을 증명하는 방법을 그림으로 정리한 것이다. 이 의사결정도만 사용하기보다는, ICH Q11과 이 Q&A 문서와 함께 사용한다.

Part 1 of the decision tree focuses on evaluation of the proposed starting material from its chemical structure perspective. Part 2 of the decision tree focuses on determining which manufacturing steps have an impact on the drug substance (DS) impurity profile and if enough of the manufacturing process is conducted under GMP in order to select appropriate starting materials.

의사결정도의 파트 1은 화학 구조 관점에서 예정 출발 물질의 평가에 중점을 둔다. 파트 2는 적절한 출발 물질을 선정하기 위하여, 원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미치는 제조 공정 단계를 파악하고, 제조 공정을 GMP에 따라 충분히 실시하는지 평가하는데 중점을 둔다.

Part 1

Part 2

