

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

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

의약품 개발
(PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT)
Q8 (R2)

Current Step 4 version

Dated August 2009

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

Q8(R2)
Document History

First Codification	History	Date
--------------------	---------	------

Parent Guideline: Pharmaceutical Development

Q8	Approval of the Guideline by the Steering Committee under Step 2 and release for public consultation	18 November 2004
Q8	Approval of the Guideline by the Steering Committee under Step 4 and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies	10 November 2005

Annex to Parent Guideline: Pharmaceutical Development

Annex to Q8	Approval of the Annex by the Steering Committee under Step 2 and release for public consultation	1 November 2007
Annex to Q8	Approval of the Annex by the Steering Committee under Step 4 and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies	13 November 2008

Addition of Annex to the Parent Guideline

Q8(R1)	The parent guideline "Pharmaceutical Development" was recoded Q8(R1) following the addition of the Annex to the parent guideline	November 2008
--------	--	---------------

Current Step 4 version

Q8(R2)	Corrigendum to titles of "Figure 2a" and "Figure 2b" of "Example 2" on page 23.	August 2009
--------	---	-------------

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT
ICH Harmonised Tripartite Guideline

목차

Part I:**의약품 개발(PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT)****1. 서론(INTRODUCTION)**

1.1 목적(Objective of the Guideline)

1.2 적용 범위(Scope)

2. 의약품 개발(PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT)

2.1 완제의약품 원료(Components of the Drug Product)

2.1.1 원료의약품(Drug Substance)

2.1.2 첨가제(Excipients)

2.2 완제의약품(Drug Product)

2.2.1 제제 개발(Formulation Development)

2.2.2 과다 투입(Overages)

2.2.3 물리화학적 및 생물학적 특징(Physicochemical and Biological Properties)

2.3 제조 공정 개발(Manufacturing Process Development)

2.4 용기 마개 시스템(Container Closure System)

2.5 미생물학적 특성(Microbiological Attributes)

2.6 적합성(Compatibility)

3. 용어 정의(GLOSSARY)**Part II:****의약품 개발 - 부록(PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT - Annex)****1. 서론(INTRODUCTION)****2. 의약품 개발 요소(ELEMENTS OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT)**

2.1 품질 목표 제품 프로파일(Quality Target Product Profile)

2.2 핵심 품질 특성 요소(Critical Quality Attributes)

- 2.3 리스크 평가 - 물품 특성 요소 및 공정 파라미터와 완제의약품 CQA의 연계(Risk Assessment: Linking Material Attributes and Process Parameters to Drug Product CQAs)
- 2.4 디자인 스페이스(Design Space)
 - 2.4.1 변수 선정(*Selection of Variables*)
 - 2.4.2 제출 문서에 디자인 스페이스 기술(*Describing a Design Space in a Submission*)
 - 2.4.3 단위 공정의 디자인 스페이스(*Unit Operation Design Space(s)*)
 - 2.4.4 디자인 스페이스와 스케일 및 설비의 관계(*Relationship of Design Space to Scale and Equipment*)
 - 2.4.5 디자인 스페이스와 PAR(*Design Space Versus Proven Acceptable Ranges*)
 - 2.4.6 디자인 스페이스와 EOF(*Design Space and Edge of Failure*)
- 2.5 관리 전략(Control Strategy)
- 2.6 제품 라이프사이클 관리와 지속적 개선(Product Lifecycle Management and Continual Improvement)
- 3. **CTD 형식으로 의약품 개발 관련 정보 제출(SUBMISSION OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND RELATED INFORMATION IN COMMON TECHNICAL DOCUMENT (CTD) FORMAT)**
 - 3.1 품질 리스크 관리와 제품/공정 개발(Quality Risk Management and Product and Process Development)
 - 3.2 디자인 스페이스(Design Space)
 - 3.3 관리 전략(Control Strategy)
 - 3.4 원료의약품 관련 정보(Drug Substance Related Information)
- 4. **용어 정의(GLOSSARY)**

Appendix 1. 의약품 개발 방식(Differing Approaches to Pharmaceutical Development)

Appendix 2. 예(Illustrative Examples)

Part I:

의약품 개발(PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT)

ICH Harmonised Tripartite Guideline

Having reached Step 4 of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting on 10 November 2005, this guideline is recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH

1. 서론(INTRODUCTION)

1.1 목적(Objective of the Guideline)

This guideline describes the suggested contents for the 3.2.P.2 (Pharmaceutical Development) section of a regulatory submission in the ICH M4 Common Technical Document (CTD) format.

이 가이드라인은 ICH M4 CTD 형식의 규제 기관 제출 문서 가운데 3.2.P.2(개발 경위) 섹션에 기술할 내용을 제시하기 위한 것이다.

The Pharmaceutical Development section provides an opportunity to present the knowledge gained through the application of scientific approaches and quality risk management (for definition, see ICH Q9) to the development of a product and its manufacturing process. It is first produced for the original marketing application and can be updated to support new knowledge gained over the lifecycle* of a product. The Pharmaceutical Development section is intended to provide a comprehensive understanding of the product and manufacturing process for reviewers and inspectors. The guideline also indicates areas where the demonstration of greater understanding of pharmaceutical and manufacturing sciences can create a basis for flexible regulatory approaches. The degree of regulatory flexibility is predicated on the level of relevant scientific knowledge provided.

제품 및 제조 공정 개발에 과학적 방법과 품질 리스크 관리(용어 정의는 ICH Q9 참조)를 적용하여 확보한 지식을 "개발 경위" 섹션에 기술한다. 최초 판매 허가 신청 시에 관련 정보를 이 섹션에 정리하고, 제품 라이프사이클 동안 확보한 새로운 지식을 반영하여 업데이트할 수 있다. "개발 경위" 섹션은 심사자와 실사자를 위해 제품과 제조 공정에 대한 종합적인 정보를 제시하기 위한 것이다. 또한 의약품과 제조 과학에 대한 이해 수준이 높음을 증명함으로써 유연한 규제 방식의 근거를 마련할 수 있는 영역도 이 가이드라인에서

* 용어 정의 참조(See Glossary for definition).

제시한다. 제공된 과학적 지식의 수준에 따라 규제 유연성 정도를 정할 수 있다.

1.2 적용 범위(Scope)

This guideline is intended to provide guidance on the contents of Section 3.2.P.2 (Pharmaceutical Development) for drug products as defined in the scope of Module 3 of the Common Technical Document (ICH guideline M4). The guideline does not apply to contents of submissions for drug products during the clinical research stages of drug development. However, the principles in this guideline are important to consider during those stages as well. This guideline might also be appropriate for other types of products. To determine the applicability of this guideline to a particular type of product, applicants can consult with the appropriate regulatory authorities.

이 가이드라인은 CTD 모듈 3(ICH 가이드라인 M4)의 적용 범위에 해당되는 완제의약품에 대하여 섹션 3.2.P.2(개발 경위)에 기술할 내용을 제시하기 위한 것이다. 이 가이드라인은 임상 연구 단계에 있는 의약품의 신청 문서에 적용되지 않는다. 하지만 임상 연구 단계에서도 이 가이드라인의 원칙을 고려할 필요가 있다. 또한 다른 유형의 제품에도 이 가이드라인이 도움이 될 수 있다. 신청업체는 해당 규제 기관과 협의하여, 이 가이드라인이 특정 제품에 적용되는지 확인할 수 있다.

2. 의약품 개발(PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT)

The aim of pharmaceutical development is to design a quality product and its manufacturing process to consistently deliver the intended performance of the product. The information and knowledge gained from pharmaceutical development studies and manufacturing experience provide scientific understanding to support the establishment of the design space*, specifications, and manufacturing controls.

목표 제품 성능을 일관되게 실현할 수 있는 고품질의 제품과 제조 공정을 디자인하는 것이 의약품 개발의 목적이다. 의약품 개발 시험과 제조 경험에서 확보한 지식과 정보는, 디자인 스페이스, 규격, 제조 관리의 확립을 뒷받침하는 과학적 이해를 제공한다.

Information from pharmaceutical development studies can be a basis for quality risk management. It is important to recognize that quality* cannot be tested into products; i.e., quality should be built in by design. Changes in formulation and manufacturing processes during development and lifecycle management should be looked upon as opportunities to gain additional knowledge and further support establishment of the design space. Similarly,

inclusion of relevant knowledge gained from experiments giving unexpected results can also be useful. Design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory assessment and approval. 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.

의약품 개발 시험에서 확보한 정보는 품질 리스크 관리의 토대가 될 수 있다. 제품 시험만으로 품질이 확보될 수 없음을 인식하는 것이 중요하다. 디자인 자체에 의해 품질이 내재되어야 한다. 개발 및 라이프사이클 관리 과정에서 발생하는 제제 및 제조 공정의 변경은, 추가 지식을 확보하고 디자인 스페이스 확립을 더욱 뒷받침하는 기회라 할 수 있다. 마찬가지로 예상치 못한 결과가 발생한 실험에서 얻은 지식도 도움이 될 수 있다. 디자인 스페이스는 신청업체가 제시하고, 규제 기관이 평가하고 승인한다. 디자인 스페이스 안에서의 작업은 변경으로 간주되지 않는다. 디자인 스페이스를 벗어나는 것은 변경으로 간주되며, 그에 따라 승인 이후 허가 변경 절차를 거쳐야 할 것이다.

The Pharmaceutical Development section should describe the knowledge that establishes that the type of dosage form selected and the formulation proposed are suitable for the intended use. This section should include sufficient information in each part to provide an understanding of the development of the drug product and its manufacturing process. Summary tables and graphs are encouraged where they add clarity and facilitate review.

선정된 제형과 제제가 예정 용도에 적합함을 보여주는 지식을 "개발 경위" 섹션에 기술한다. 완제의약품 및 제조 공정 개발 과정을 이해하는데 도움이 되는 정보를 각 부분에 충분히 기술한다. 명확성을 높이고 심사에 도움이 되는 경우에는, 요약표와 그래프를 적극적으로 활용한다.

At a minimum, those aspects of drug substances, excipients, container closure systems, and manufacturing processes that are critical to product quality should be determined and control strategies justified. Critical formulation attributes and process parameters are generally identified through an assessment of the extent to which their variation can have impact on the quality of the drug product.

최소한 원료의약품, 첨가제, 용기 마개 시스템, 제조 공정 가운데 제품 품질에 핵심적인 부분을 파악하고 관리 전략의 타당성을 제시한다. 편차가 완제의약품 품질에 미치는 영향의 정도를 평가하여 핵심 제제 특성과 공정 파라미터를 파악한다.

In addition, the applicant can choose to conduct pharmaceutical development studies that can lead to an enhanced knowledge of product performance over a wider range of material

attributes, processing options and process parameters. Inclusion of this additional information in this section provides an opportunity to demonstrate a higher degree of understanding of material attributes, manufacturing processes and their controls. This scientific understanding facilitates establishment of an expanded design space. In these situations, opportunities exist to develop more flexible regulatory approaches, for example, to facilitate:

이외에도 신청업체는 넓은 범위의 물품 특성, 공정 옵션, 공정 파라미터에서 제품 성능에 대한 지식을 강화할 수 있는 의약품 개발 시험을 실시할 수 있다. 이러한 추가 정보를 이 섹션에 포함시키면, 물품 특성과 제조 공정, 이의 관리에 대하여 더 높은 수준의 이해를 증명할 수 있다. 이러한 과학적 이해는 확장된 디자인 스페이스의 확립에 기여한다. 이러한 경우에는 다음 예와 같이 규제 기관이 더 유연한 규제 방식을 채택할 수 있을 것이다.

- risk-based regulatory decisions (reviews and inspections);
리스크 기반 규제 결정(심사, 실사)
- manufacturing process improvements, within the approved design space described in the dossier, without further regulatory review;
규제 기관의 추가 검토 없이, 허가 문서에 기술하여 승인 받은 디자인 스페이스 안에서 제조 공정 개선
- reduction of post-approval submissions;
승인 이후 제출 문서 감소
- real-time quality control, leading to a reduction of end-product release testing.
실시간 품질 관리와 그에 따른 최종 제품 출하 승인 시험 감축

To realise this flexibility, the applicant should demonstrate an enhanced knowledge of product performance over a range of material attributes, manufacturing process options and process parameters. This understanding can be gained by application of, for example, formal experimental designs*, process analytical technology (PAT)*, and/or prior knowledge. Appropriate use of quality risk management principles can be helpful in prioritising the additional pharmaceutical development studies to collect such knowledge.

이러한 유연성을 실현하기 위해 신청업체는 넓은 범위의 물품 특성, 제조 공정 옵션, 공정 파라미터에서 제품 성능에 관한 강화된 지식을 증명해야 한다. 이러한 이해는 예를 들어

공식 실험 디자인, PAT 및/또는 선행 지식을 적용하여 확보할 수 있다. 이와 같은 지식을 확보하기 위한 의약품 개발 시험의 우선 순위를 정할 때, 품질 리스크 관리 원칙을 적절하게 활용하는 것도 도움이 될 수 있다.

The design and conduct of pharmaceutical development studies should be consistent with their intended scientific purpose. It should be recognized that the level of knowledge gained, and not the volume of data, provides the basis for science-based submissions and their regulatory evaluation.

의약품 개발 시험의 디자인과 실행은 과학적 목적에 부합해야 한다. 데이터의 양이 아니라 확보된 지식의 수준이, 과학에 기반한 제출 문서 작성과 규제 기관 평가의 토대가 됨을 인식해야 한다.

2.1 완제의약품 원료(Components of the Drug Product)

2.1.1 원료의약품(Drug Substance)

The physicochemical and biological properties of the drug substance that can influence the performance of the drug product and its manufacturability, or were specifically designed into the drug substance (e.g., solid state properties), should be identified and discussed. Examples of physicochemical and biological properties that might need to be examined include solubility, water content, particle size, crystal properties, biological activity, and permeability. These properties could be inter-related and might need to be considered in combination.

완제의약품의 성능과 제조성에 영향을 줄 수 있는 원료의약품의 이화학적 특성과 생물학적 특성, 또는 특이적으로 설계하여 만든 원료의약품의 특성(예, 고체상 특성)을 파악하고 설명한다. 검사할 필요가 있는 이화학적 특성과 생물학적 특성의 예로는, 용해성, 수분 함량, 입자 크기, 결정 특성, 생물학적 활성, 투과성이 있다. 이들 특성은 서로 연관되어 있어, 종합적으로 고려해야 할 수 있다.

To evaluate the potential effect of drug substance physicochemical properties on the performance of the drug product, studies on drug product might be warranted. For example, the ICH *Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances* describes some of the circumstances in which drug product studies are recommended (e.g., Decision Tree #3 and #4 (Part 2)). This approach applies equally for the ICH *Q6B Specifications: Test Procedures*

and Acceptance Criteria for Biotechnology/Biological Products. The knowledge gained from the studies investigating the potential effect of drug substance properties on drug product performance can be used, as appropriate, to justify elements of the drug substance specification (3.2.S.4.5).

원료의약품의 이화학적 특성이 완제의약품의 성능에 미치는 영향을 평가하기 위해, 완제의약품 시험이 필요할 수 있다. 예를 들어 ICH Q6A "규격: 새로운 원료의약품과 새로운 완제의약품의 시험 절차와 허용 기준: 화학 성분"에 완제의약품 시험이 권장되는 상황이 일부 정리되어 있다(예, 의사결정도 #3, #4(파트 2)). ICH Q6B "규격: 생명 공학/생물학적 제품의 시험 절차와 허용 기준"에서도 이 방식을 동일하게 적용한다. 원료의약품의 특성이 완제의약품 성능에 미치는 영향을 조사한 시험에서 확보된 지식을 적절하게 활용하여, 원료의약품 규격 요소의 타당성을 증명할 수 있다(3.2.S.4.5).

The compatibility of the drug substance with excipients listed in 3.2.P.1 should be evaluated. For products that contain more than one drug substance, the compatibility of the drug substances with each other should also be evaluated.

3.2.P.1의 첨가제와 원료의약품의 조화성을 평가해야 한다. 하나 이상의 원료의약품을 함유하는 제품인 경우에는 원료의약품 사이의 조화성도 평가한다.

2.1.2 첨가제(Excipients)

The excipients chosen, their concentration, and the characteristics that can influence the drug product performance (e.g., stability, bioavailability) or manufacturability should be discussed relative to the respective function of each excipient. This should include all substances used in the manufacture of the drug product, whether they appear in the finished product or not (e.g., processing aids). Compatibility of excipients with other excipients, where relevant (for example, combination of preservatives in a dual preservative system), should be established. The ability of excipients (e.g., antioxidants, penetration enhancers, disintegrants, release controlling agents) to provide their intended functionality, and to perform throughout the intended drug product shelf life, should also be demonstrated. The information on excipient performance can be used, as appropriate, to justify the choice and quality attributes of the excipient, and to support the justification of the drug product specification (3.2.P.5.6).

선택된 첨가제, 첨가제 농도, 그리고 완제의약품 성능(예, 안정성, 생체이용률)이나 제조성에 영향을 줄 수 있는 특성을 각 첨가제의 해당 기능과 관련하여 설명한다. 최종 제품에 존재하건 존재하지 않건, 완제의약품 제조에 사용된 모든 성분을 포함해 기술한다(예, 공정

보조제). 관련성이 있는 경우에는 첨가제 사이의 조화성도 평가한다(예, 이중 보존 시스템의 보존제 조합). 첨가제(예, 항산화제, 침투 촉진제, 붕해제, 방출 조절제)가 의도했던 기능을 제공하는지, 완제의약품의 예정 유효 기간 동안 성능을 발휘할 수 있는지 증명한다. 첨가제 성능에 관한 정보를 적절하게 활용하여, 첨가제 선택 이유와 첨가제 품질 특성 요소의 타당성을 제시하고 완제의약품 규격 설정의 근거를 타당하게 제시할 수 있다(3.2.P.5.6).

Information to support the safety of excipients, when appropriate, should be cross-referenced (3.2.P.4.6).

적절한 경우에는 첨가제의 안전성을 뒷받침하는 정보도 상호 참조 방식으로 기술한다(3.2.P.4.6).

2.2 완제의약품(Drug Product)

2.2.1 제제 개발(Formulation Development)

A summary should be provided describing the development of the formulation, including identification of those attributes that are critical to the quality of the drug product, taking into consideration intended usage and route of administration. Information from formal experimental designs can be useful in identifying critical or interacting variables that might be important to ensure the quality of the drug product.

예정 용법과 투여 경로를 고려하여, 완제의약품 품질에 핵심적인 특성 요소의 파악을 포함해, 제제 개발 과정을 요약하여 기술한다. 공식 실험 디자인에서 확보한 정보는 완제의약품의 품질을 보증하는데 중요한 핵심 변수 또는 상호 작용 변수를 파악하는데 도움이 될 수 있다.

The summary should highlight the evolution of the formulation design from initial concept up to the final design. This summary should also take into consideration the choice of drug product components (e.g., the properties of the drug substance, excipients, container closure system, any relevant dosing device), the manufacturing process, and, if appropriate, knowledge gained from the development of similar drug product(s).

초기 개념 설정부터 최종 디자인까지 제제 디자인의 변화 과정을 요약한다. 또한 완제의약품 원자재의 선택(예, 원료의약품, 첨가제, 용기 마개 시스템, 기타 관련 투여 장치의 특징), 제조 공정, 그리고 적절한 경우에는 유사한 완제의약품의 개발에서 확보한 지식을 고려하여 요약한다.

Any excipient ranges included in the batch formula (3.2.P.3.2) should be justified in this section of the application; this justification can often be based on the experience gained during development or manufacture.

배치 조성(3.2.P.3.2)에 포함된 첨가제 범위의 타당성을 이 섹션에서 제시한다. 개발 또는 제조 과정에서 축적한 경험을 토대로 타당성을 제시할 수 있다.

A summary of formulations used in clinical safety and efficacy and in any relevant bioavailability or bioequivalence studies should be provided. Any changes between the proposed commercial formulation and those formulations used in pivotal clinical batches and primary stability batches should be clearly described and the rationale for the changes provided.

안정성 및 유효성 임상 시험과 생체이용률 또는 생물학적동등성 시험에 사용된 제제의 정보를 요약하여 기술한다. 중추 임상 시험 배치와 기본 안정성 시험 배치에 사용된 제제와 예정 상업적 제제 사이에 변경이 있으면, 명확히 설명하고 변경 근거를 기술한다.

Information from comparative in vitro studies (e.g., dissolution) or comparative in vivo studies (e.g., bioequivalence) that links clinical formulations to the proposed commercial formulation described in 3.2.P.1 should be summarized and a cross-reference to the studies (with study numbers) should be provided. Where attempts have been made to establish an in vitro/in vivo correlation, the results of those studies, and a cross-reference to the studies (with study numbers), should be provided in this section. A successful correlation can assist in the selection of appropriate dissolution acceptance criteria, and can potentially reduce the need for further bioequivalence studies following changes to the product or its manufacturing process.

3.2.P.1에 기술한 예정 상업적 제제와 임상 제제를 연계시킨 비교 체외 시험(예, 용출) 또는 비교 체내 시험(예, 생물학적동등성) 정보를 요약하여 기술하고, 이들 시험의 상호 참조 정보(시험 번호 포함)를 제공한다. 체내/체외 상관 관계를 확립하기 위한 시험을 했다면, 시험 결과와 상호 참조 정보(시험 번호 포함)를 이 섹션에서 기술한다. 상관 관계가 성공적으로 증명되면 적절한 용출 허용 기준의 선정에 도움이 되고, 제품 또는 제조 공정 변경 이후에 추가적인 생물학적동등성 시험의 필요성이 줄어들 수 있다.

Any special design features of the drug product (e.g., tablet score line, overfill, anti-counterfeiting measure as it affects the drug product) should be identified and a rationale provided for their use.

완제의약품의 특별한 디자인 특징(예, 완제의약품에 영향을 주는 정제 분할선, 오버필, 위조

방지 대책)을 기술하고 그러한 특징을 채택한 이유를 설명한다.

2.2.2 과다 투입(Overages)

In general, use of an overage of a drug substance to compensate for degradation during manufacture or a product's shelf life, or to extend shelf life, is discouraged.

일반적으로 제품 유효 기간 또는 제조 시의 분해를 보상하기 위해 또는 유효 기간을 늘리기 위해 원료의약품을 과다 투입하는 것은 바람직하지 않다.

Any overages in the manufacture of the drug product, whether they appear in the final formulated product or not, should be justified considering the safety and efficacy of the product. Information should be provided on the 1) amount of overage, 2) reason for the overage (e.g., to compensate for expected and documented manufacturing losses), and 3) justification for the amount of overage. The overage should be included in the amount of drug substance listed in the batch formula (3.2.P.3.2).

완제의약품 제조 시에 과다 투입하는 것이 있다면(최종 조제 제품에 존재하건 아니건), 제품의 안전성과 유효성을 고려하여 타당성을 제시한다. 1) 과다 투입량, 2) 과다 투입 이유(예, 예상 제조 손실과 실제 제조 손실의 보상), 3) 과다 투입량의 타당성에 관한 정보를 제공한다. 배치 조성(3.2.P.3.2)의 원료의약품 양에 과다 투입 부분을 포함시킨다.

2.2.3 물리화학적 및 생물학적 특징(Physicochemical and Biological Properties)

The physicochemical and biological properties relevant to the safety, performance or manufacturability of the drug product should be identified and discussed. This includes the physiological implications of drug substance and formulation attributes. Studies could include, for example, the development of a test for respirable fraction of an inhaled product. Similarly, information supporting the selection of dissolution vs. disintegration testing, or other means to assure drug release, and the development and suitability of the chosen test, could be provided in this section. See also ICH *Q6A Specifications: Test Procedures And Acceptance Criteria For New Drug Substances And New Drug Products: Chemical Substances*, Decision Tree #4 (Part 3) and Decision Tree #7 (Part 1) or ICH *Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnology/Biological Products*. The discussion should cross-reference any relevant stability data in 3.2.P.8.3.

완제의약품의 안전성, 성능, 제조성과 관련된 물리화학적/생물학적 특징을 파악하고 기술한다. 원료의약품과 제제 특성 요소의 생리학적 의미도 설명한다. 예를 들어 흡입

제품의 호흡성 비율 시험 방법 개발에 관한 연구가 있다. 마찬가지로 용출 시험 또는 봉해 시험 선정이나 약물 방출을 보증하는 기타 수단의 선정에 관한 근거 정보와 선택한 시험법의 개발과 적합성에 관한 정보를 이 섹션에 기술할 수 있다. ICH Q6A "규격: 새로운 원료의약품과 새로운 완제의약품의 시험 절차와 허용 기준: 화학 성분"의 의사결정도 #4(파트 3)와 의사결정도 #7(파트 1) 또는 ICH Q6B "규격: 생명 공학/생물학적 제품의 시험 절차와 허용 기준"을 참조한다. 3.2.P.8.3의 관련 안정성 데이터도 상호 참조하여 설명한다.

2.3 제조 공정 개발(Manufacturing Process Development)

The selection, the control, and any improvement of the manufacturing process described in 3.2.P.3.3 (i.e., intended for commercial production batches) should be explained. It is important to consider the critical formulation attributes, together with the available manufacturing process options, in order to address the selection of the manufacturing process and confirm the appropriateness of the components. Appropriateness of the equipment used for the intended products should be discussed. Process development studies should provide the basis for process improvement, process validation, continuous process verification* (where applicable), and any process control requirements. Where appropriate, such studies should address microbiological as well as physical and chemical attributes. The knowledge gained from process development studies can be used, as appropriate, to justify the drug product specification (3.2.P.5.6).

3.2.P.3.3에 기술한 제조 공정(상업적 생산 배치 제조 공정)의 선정, 관리, 개선 사항을 기술한다. 활용 가능한 제조 공정 옵션과 핵심 제제 특성을 고려하여, 제조 공정의 선정 과정을 설명하고 원자재의 적절성을 입증한다. 예정 제품에 사용할 설비의 적절성도 설명한다. 공정 개발 시험을 통해 공정 개선, 공정 밸리데이션, 계속적 공정 베리피케이션(해당되는 경우), 공정 관리 기준의 근거를 확보한다. 적절한 경우에는 물리적/화학적 특성 이외에도, 미생물학적 특성도 감안하여 공정 개발 시험을 실시한다. 공정 개발 시험에서 확보한 지식을 활용하여 의약품 규격의 타당성을 제시할 수 있다(3.2.P.5.6).

The manufacturing process development programme or process improvement programme should identify any critical process parameters that should be monitored or controlled (e.g., granulation end point) to ensure that the product is of the desired quality.

제조 공정 개발 프로그램 또는 공정 개선 프로그램을 통해, 바람직한 품질의 제품을 확보하기 위하여 모니터링 또는 관리해야 하는 CPP(예, 과립 엔드포인트)를 파악한다.

* 용어 정의 참조(See Glossary for definition).

For those products intended to be sterile an appropriate method of sterilization for the drug product and primary packaging material should be chosen and the choice justified.

무균 제품인 경우에는 완제의약품과 일차 포장 자재의 적절한 멸균 방법을 선택하고 선택의 타당성을 제시한다.

Significant differences between the manufacturing processes used to produce batches for pivotal clinical trials (safety, efficacy, bioavailability, bioequivalence) or primary stability studies and the process described in 3.2.P.3.3 should be discussed. The discussion should summarise the influence of the differences on the performance, manufacturability and quality of the product. The information should be presented in a way that facilitates comparison of the processes and the corresponding batch analyses information (3.2.P.5.4). The information should include, for example, (1) the identity (e.g., batch number) and use of the batches produced (e.g., bioequivalence study batch number), (2) the manufacturing site, (3) the batch size, and (4) any significant equipment differences (e.g., different design, operating principle, size).

중추 임상 시험(안전성, 유효성, 생체이용률, 생물학적동등성) 또는 기본 안정성 시험용 배치 생산을 위한 제조 공정과 3.2.P.3.3에 기술된 공정 사이에 중대한 차이가 있다면, 차이를 설명한다. 이때 그 차이가 제품 성능, 제조성, 품질에 미치는 영향을 요약한다. 관련 공정과 해당 배치의 분석 정보(3.2.P.5.4)를 용이하게 비교할 수 있는 방식으로 정보를 정리한다. 예를 들어 (1) 생산 배치의 식별 정보(예, 배치 번호)와 용도(예, 생물학적동등성 시험 배치 번호), (2) 제조소, (3) 배치 규모, (4) 중요 설비 차이(예, 디자인, 운전 원리, 크기의 차이)를 포함하여 설명한다.

In order to provide flexibility for future process improvement, when describing the development of the manufacturing process, it is useful to describe measurement systems that allow monitoring of critical attributes or process end-points. Collection of process monitoring data during the development of the manufacturing process can provide useful information to enhance process understanding. The process control strategies that provide process adjustment capabilities to ensure control of all critical attributes should be described.

미래의 공정 개선을 위한 유연성을 확보하기 위해, 제조 공정 개발 정보를 기술할 때는 핵심 특성 요소 또는 공정 엔드포인트의 모니터링이 가능한 측정 시스템을 설명하는 것도 도움이 된다. 제조 공정 개발 시에 확보한 공정 모니터링 데이터는 공정 이해를 강화하는 유용한 정보가 될 수 있다. 모든 핵심 특성 요소의 관리를 위한 공정 조정 능력과 관련된

공정 관리 전략을 기술한다.

An assessment of the ability of the process to reliably produce a product of the intended quality (e.g., the performance of the manufacturing process under different operating conditions, at different scales, or with different equipment) can be provided. An understanding of process robustness* can be useful in risk assessment and risk reduction (see ICH Q9 *Quality Risk Management* glossary for definition) and to support future manufacturing and process improvement, especially in conjunction with the use of risk management tools (see ICH Q9 *Quality Risk Management*).

예정 품질을 갖춘 제품을 신뢰성 있게 생산할 수 있는 공정인지 평가하고 평가 결과를 기술할 수 있다(예, 작업 조건, 스케일, 또는 설비가 다른 조건에서 제조 공정의 성능). 공정 견고성에 대한 이해는 리스크 평가와 리스크 감소(ICH Q9 "품질 리스크 관리"의 용어 정의 참조)에 도움이 되고, 특히 리스크 관리 도구(ICH Q9 "품질 리스크 관리" 참조)의 활용과 연계하여 미래의 제조 및 공정 개선을 뒷받침할 수 있다.

2.4 용기 마감 시스템(Container Closure System)

The choice and rationale for selection of the container closure system for the commercial product (described in 3.2.P.7) should be discussed. Consideration should be given to the intended use of the drug product and the suitability of the container closure system for storage and transportation (shipping), including the storage and shipping container for bulk drug product, where appropriate.

상업적 제품의 용기 마감 시스템(3.2.P.7)과 그 시스템의 선택 이유를 설명한다. 적절한 경우에 벌크 의약품의 보관 및 운송 용기를 포함해, 보관 및 운반(운송)을 위한 용기 마감 시스템의 적합성과 완제의약품의 예정 용도를 고려해 기술한다.

The choice of materials for primary packaging should be justified. The discussion should describe studies performed to demonstrate the integrity of the container and closure. A possible interaction between product and container or label should be considered.

일차 포장 자재 선택의 타당성을 제시한다. 용기 마감의 완전성 증명을 위해 실시한 시험을 설명한다. 제품과 용기 또는 라벨 사이의 상호 작용 가능성도 고려한다.

The choice of primary packaging materials should consider, e.g., choice of materials, protection from moisture and light, compatibility of the materials of construction with the dosage form (including sorption to container and leaching), and safety of materials of

construction. Justification for secondary packaging materials should be included, when relevant.

예를 들어 재질 선택, 습도 및 빛으로부터의 보호, 구성 재질과 제제의 조화성(용기 수척 및 유출 포함), 재질의 안전성을 고려하여 일차 포장 자재를 선정한다. 관련성이 있으면 이차 포장 자재의 타당성도 설명한다.

If a dosing device is used (e.g., dropper pipette, pen injection device, dry powder inhaler), it is important to demonstrate that a reproducible and accurate dose of the product is delivered under testing conditions which, as far as possible, simulate the use of the product. 투약 장치를 사용한다면(예, 드로퍼 피펫, 펜 주사 장치, 건조 파우더 흡입기), 제품 사용 상황을 최대한 시뮬레이션한 시험 조건에서 정확한 투여 용량이 재현성 있게 전달됨을 증명하는 것이 중요하다.

2.5 미생물학적 특성(Microbiological Attributes)

Where appropriate, the microbiological attributes of the drug product should be discussed in this section (3.2.P.2.5). The discussion should include, for example:

적절한 경우에는 완제의약품의 미생물학적 특성을 이 섹션에서 기술한다(3.2.P.2.5). 이때 예를 들어 다음 사항을 포함해 기술한다.

- The rationale for performing or not performing microbial limits testing for non sterile drug products (e.g., Decision Tree #8 in ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances and ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnology/Biological Products); 비무균 의약품인 경우에 미생물 한도 시험을 실시하거나 실시하지 않는 이유(예, ICH Q6A "규격: 새로운 원료의약품과 새로운 완제의약품의 시험 절차와 허용 기준: 화학 성분"의 의사결정도 #8과 ICH Q6B "규격: 생명 공학/생물학적 제품의 시험 절차와 허용 기준").
- The selection and effectiveness of preservative systems in products containing antimicrobial preservative or the antimicrobial effectiveness of products that are inherently antimicrobial; 항미생물 보존제를 함유하는 제품의 보존제 시스템 선정 및 효과 또는 내재적으로 항미생물 특성을 갖는 제품의 항미생물 효과.

- For sterile products, the integrity of the container closure system as it relates to preventing microbial contamination.

무균 제품인 경우에 미생물 오염 방지와 관련하여 용기 마개 시스템의 완전성.

Although chemical testing for preservative content is the attribute normally included in the drug product specification, antimicrobial preservative effectiveness should be demonstrated during development. The lowest specified concentration of antimicrobial preservative should be demonstrated to be effective in controlling microorganisms by using an antimicrobial preservative effectiveness test. The concentration used should be justified in terms of efficacy and safety, such that the minimum concentration of preservative that gives the required level of efficacy throughout the intended shelf life of the product is used. Where relevant, microbial challenge testing under testing conditions that, as far as possible, simulate patient use should be performed during development and documented in this section.

보존제 함량의 화학적 시험 항목이 일반적으로 완제의약품 규격에 포함하더라도, 항미생물 보존제 효과를 개발 단계에서 증명해야 한다. 항미생물 보존제 효과 시험을 통해, 항미생물 보존제의 최저 지정 농도에서도 미생물 관리에 효과적임이 증명되어야 한다. 농도의 타당성을 유효성과 안전성 측면에서 증명하고, 제품의 예정 유효기간 동안 필요 수준의 유효성을 제공하는 최소 보존제 농도를 채택한다. 관련성이 있는 경우에는 환자 사용 상황을 최대한 시뮬레이션한 조건에서 미생물 챌린지 시험을 개발 단계에서 실시하고 이 섹션에 관련 정보를 기술한다.

2.6 적합성(Compatibility)

The compatibility of the drug product with reconstitution diluents (e.g., precipitation, stability) should be addressed to provide appropriate and supportive information for the labelling. This information should cover the recommended in-use shelf life, at the recommended storage temperature and at the likely extremes of concentration. Similarly, admixture or dilution of products prior to administration (e.g., product added to large volume infusion containers) might need to be addressed.

의약품과 복원 희석액의 조화성(예, 침전, 안정성)을 평가하여 표시 자재에 기술할 적절한 근거 정보를 확보한다. 권장 보관 온도와 극한 농도 조건에서 권장 사용시 유효 기간 동안 평가하여 확보한 정보여야 한다. 마찬가지로 투약 이전의 제품 희석 또는 혼합(예, 대용량

수액 용기에 제품 투입) 부분도 설명할 필요가 있다.

3. 용어 정의(GLOSSARY)

계속적 공정 베리피케이션(Continuous Process Verification):

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

제조 공정의 성능을 계속적으로 모니터링하고 평가하는 공정 밸리데이션 방법.

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.

품질을 보증하는 것으로 증명된 공정 파라미터와 투입 변수(예, 물품 특성)의 다차원적 조합과 상호 작용. 디자인 스페이스 안에서의 작업은 변경으로 간주되지 않는다. 디자인 스페이스를 벗어나는 것은 변경으로 간주되며, 그에 따라 승인 이후 허가 변경 절차를 거쳐야 할 것이다. 디자인 스페이스는 신청업체가 제시하고, 규제 기관이 평가하고 승인한다.

공식 실험 디자인(Formal Experimental Design):

A structured, organized method for determining the relationship between factors affecting a process and the output of that process. Also known as "Design of Experiments".

공정에 영향을 주는 요소와 공정 결과 사이의 관계를 파악하는 체계적이고 조직화된 방법. "실험 디자인(Design of Experiments)"이라고도 한다.

라이프사이클(Lifecycle):

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

초기 개발부터 판매를 거쳐 제품 중단까지 한 제품의 일생 전체에 걸친 모든 단계.

PAT(Process Analytical Technology):

A system for designing, analyzing, and controlling manufacturing through timely

measurements (i.e., during processing) of critical quality and performance attributes of raw and in-process materials and processes with the goal of ensuring final product quality.

최종 제품의 품질 보증을 위하여, 공정과 원료, 공정 물품의 핵심 품질/성능 특성 요소를 적시에 평가(공정 중에)하는 제조 공정의 설계, 분석, 관리 시스템.

공정 견고성(Process Robustness):

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

품질에 부정적인 영향을 주지 않고 공정과 설비의 변경과 물품의 변동성을 극복할 수 있는 공정 능력.

품질(Quality):

The suitability of either a drug substance or drug product for its intended use. This term includes such attributes as the identity, strength, and purity (from ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances).

원료의약품 또는 완제의약품이 예정 용도에 적합함을 의미한다. 이 용어는 확인, 함량, 순도 같은 특성을 포함한다(ICH Q6A "규격: 새로운 원료의약품과 새로운 완제의약품의 시험 절차와 허용 기준: 화학 성분" 참조).

Part II:

의약품 개발 - 부록(PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT - Annex)

ICH Harmonised Tripartite Guideline

Having reached Step 4 of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting on 13 November 2008, this guideline is recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH

1. 서론(INTRODUCTION)

This guideline is an annex to ICH Q8 Pharmaceutical Development and provides further clarification of key concepts outlined in the core guideline. In addition, this annex describes the principles of quality by design¹ (QbD). The annex is not intended to establish new standards or to introduce new regulatory requirements; however, it shows how concepts and tools (e.g., design space¹) outlined in the parent Q8 document could be put into practice by the applicant for all dosage forms. Where a company chooses to apply quality by design and quality risk management (ICH Q9, Quality Risk Management), linked to an appropriate pharmaceutical quality system, opportunities arise to enhance science- and risk-based regulatory approaches (see ICH Q10, Pharmaceutical Quality System).

이 가이드라인은 ICH Q8 "의약품 개발"의 부록이며, 핵심 가이드라인에 기술된 중요 개념을 더 자세히 설명하기 위한 것이다. 또한 QbD 원칙을 설명한다. 이 부록은 새로운 기준을 정하거나 새로운 규제 기준을 도입하기 위한 것이 아니다. 단지 Q8 문서에 기술된 개념과 도구(예, 디자인 스페이스)를 모든 제형의 실무에 적용하는 방법을 설명한다. 적절한 제약 품질 시스템과 연계하여 품질 리스크 관리(ICH Q9, 품질 리스크 관리)와 QbD를 적용한다면, 과학과 리스크 기반 규제 방식을 확대할 수 있을 것이다(ICH Q10 제약 품질 시스템 참조).

의약품 개발 방식(Approaches to Pharmaceutical Development)

In all cases, the product should be designed to meet patients' needs and the intended product performance. Strategies for product development vary from company to company and from product to product. The approach to, and extent of, development can also vary and should be outlined in the submission. An applicant might choose either an empirical approach or a more systematic approach to product development, or a combination of both. An illustration of the potential contrasts of these approaches is shown in Appendix 1.

¹ See glossary [용어 정의 참조]

A more systematic approach to development (also defined as quality by design) can include, for example, incorporation of prior knowledge, results of studies using design of experiments, use of quality risk management, and use of knowledge management (see ICH Q10) throughout the lifecycle¹ of the product. Such a systematic approach can enhance achieving the desired quality of the product and help the regulators to better understand a company's strategy. Product and process understanding can be updated with the knowledge gained over the product lifecycle.

항상 환자의 요구를 충족하고 예정 제품 성능을 달성할 수 있게 제품을 설계해야 한다. 제품 개발 전략은 회사별로, 제품별로 다르다. 개발 방식과 범위가 다를 수 있고, 그 내용을 제출 문서에 기술해야 한다. 경험적 제품 개발 방식이나 보다 체계적인 방식, 또는 이 둘의 조합을 선택할 수 있다. 개발 방식을 첨부 1에 비교하여 정리했다. 보다 체계적인 개발 방식(또는 QbD)은, 예를 들어 제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 선행 지식, DOE 시험 결과, 품질 리스크 관리, 지식 관리(ICH Q10 참조)를 포함할 수 있다. 이러한 체계적인 방식은 원하는 품질의 제품을 달성하고 규제 기관이 회사의 전략을 더 정확히 이해하는데 도움이 된다. 제품 라이프사이클 동안 새로운 지식이 확보되면, 제품과 공정 이해도 업데이트될 것이다.

A greater understanding of the product and its manufacturing process can create a basis for more flexible regulatory approaches. The degree of regulatory flexibility is predicated on the level of relevant scientific knowledge provided in the registration application. It is the knowledge gained and submitted to the authorities, and not the volume of data collected, that forms the basis for science- and risk-based submissions and regulatory evaluations. Nevertheless, appropriate data demonstrating that this knowledge is based on sound scientific principles should be presented with each application.

제품과 제조 공정의 이해가 커지면, 유연한 규제 방식의 토대가 마련될 수 있다. 등록 신청 문서에 기술된 과학적 지식의 수준에 따라 규제 유연성 정도가 결정된다. 과학과 리스크 기반 제출 문서와 규제 기관의 평가에 토대가 되는 것은, 데이터의 양이 아니라 개발 과정에서 확보하여 규제 기관에 제출한 지식이다. 그럼에도 불구하고 이 지식이 타당한 과학적 원칙에 근거하고 있음을 증명하는 적절한 데이터를 신청 문서에 포함시켜 제출해야 한다.

Pharmaceutical development should include, at a minimum, the following elements:

최소한 다음 요소를 포함하여 의약품 개발을 추진한다.

- Defining the quality target product profile¹ (QTPP) as it relates to quality, safety and

efficacy, considering e.g., the route of administration, dosage form, bioavailability, strength, and stability;

예를 들어 투여 경로, 제형, 생체이용률, 함량, 안정성을 고려하여, 품질, 안전성, 유효성과 관련된 QTPP 규정

- Identifying potential critical quality attributes¹ (CQAs) of the drug product, so that those product characteristics having an impact on product quality can be studied and controlled;
제품 품질에 영향을 주는 제품 특성을 조사하고 관리하기 위하여, 완제의약품의 잠재 CQA 파악.
- Determining the critical quality attributes of the drug substance, excipients etc., and selecting the type and amount of excipients to deliver drug product of the desired quality¹;
원료의약품, 첨가제 등의 CQA 결정, 바람직한 품질의 완제의약품을 만들기 위한 첨가제의 종류와 양 선택.
- Selecting an appropriate manufacturing process;
적절한 제조 공정 선택.
- Defining a control strategy.
관리 전략 규정.

An enhanced, quality by design approach to product development would additionally include the following elements:

QbD 방식의 제품 개발에 다음 요소가 추가로 포함될 수 있다.

- A systematic evaluation, understanding and refining of the formulation and manufacturing process, including;
다음은 포함하여 제제와 제조 공정의 체계적 평가, 이해, 구체화.
 - Identifying, through e.g., prior knowledge, experimentation, and risk assessment, the material attributes and process parameters that can have an effect on product CQAs;
예를 들어 선행 지식, 실험, 리스크 평가를 통해, 제품 CQA에 영향을 줄 수

있는 물품 특성 요소와 공정 파라미터 파악.

- o Determining the functional relationships that link material attributes and process parameters to product CQAs;

물품 특성 요소와 공정 파라미터를 제품 CQA와 연계시킨 기능적 관계 파악.

- Using the enhanced product and process understanding in combination with quality risk management to establish an appropriate control strategy which can, for example, include a proposal for a design space(s) and/or real-time release testing¹.

제품 및 공정 이해를 품질 리스크 관리와 결합시켜, 예를 들어 디자인 스페이스 및/또는 실시간 출하 승인 시험 방안을 포함해 적절한 관리 전략 확립.

As a result, this more systematic approach could facilitate continual improvement and innovation throughout the product lifecycle (See ICH Q10).

보다 체계적인 개발 방식은 제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 지속적 개선과 혁신을 촉진할 수 있다(ICH Q10 참조).

2. 의약품 개발 요소(ELEMENTS OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT)

The section that follows elaborates on possible approaches to gaining a more systematic, enhanced understanding of the product and process under development. The examples given are purely illustrative and are not intended to create new regulatory requirements.

개발 중인 제품과 공정을 더욱 체계적이고 깊이 있게 이해하기 위한 방법을 아래에서 설명한다. 아래의 예는 설명을 위한 것이며, 새로운 규제 기준을 제시하기 위한 것이 아니다.

2.1 품질 목표 제품 프로파일(Quality Target Product Profile)

The quality target product profile forms the basis of design for the development of the product. Considerations for the quality target product profile could include:

품질 목표 제품 프로파일(QTPP)은 제품 개발을 위한 디자인 토대이다. 다음 항목을 고려하여 QTPP를 정한다.

- Intended use in clinical setting, route of administration, dosage form, delivery systems; 예정 임상 용도, 투여 경로, 제형, 전달 시스템

- Dosage strength(s);
함량
- Container closure system;
용기 마개 시스템
- Therapeutic moiety release or delivery and attributes affecting pharmacokinetic characteristics (e.g., dissolution, aerodynamic performance) appropriate to the drug product dosage form being developed;
개발 대상 의약품과 관련된 치료 부분의 방출 또는 전달, 그리고 약동학적 특성에 영향을 주는 요소(예, 용출, 공기역학적 성능).
- Drug product quality criteria (e.g., sterility, purity, stability and drug release) appropriate for the intended marketed product.
예정 시판 제품과 관련된 완제의약품 품질 기준(예, 무균, 순도, 안정성, 약물 방출)

2.2 핵심 품질 특성 요소(Critical Quality Attributes)

A CQA is a physical, chemical, biological, or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality. CQAs are generally associated with the drug substance, excipients, intermediates (in-process materials) and drug product.

핵심 품질 특성 요소(CQA)는 바람직한 제품 품질을 보장하려면 적절한 한도, 범위, 또는 분포 이내여야 하는 물리적, 화학적, 생물학적, 미생물학적 특징이나 특성을 의미한다. CQA는 일반적으로 원료의약품, 첨가제, 중간 제품(공정 물품), 완제의약품과 관련된 것이다.

CQAs of solid oral dosage forms are typically those aspects affecting product purity, strength, drug release and stability. CQAs for other delivery systems can additionally include more product specific aspects, such as aerodynamic properties for inhaled products, sterility for parenterals, and adhesion properties for transdermal patches. For drug substances, raw materials and intermediates, the CQAs can additionally include those properties (e.g., particle size distribution, bulk density) that affect drug product CQAs.

내용 고형제의 CQA는 일반적으로 제품 순도, 함량, 약물 방출, 안정성에 영향을 주는 것이다. 다른 전달 시스템의 CQA에는 제품 특이적인 요소가 추가로 포함될 수 있다. 예를

들어 흡입 제품인 경우에는 공기역학적 특징, 주사제는 무균성, 경피 패치 제품은 접착력이 있다. 원료의약품, 원료, 중간 제품의 CQA에는 완제의약품 CQA에 영향을 주는 특성(예, 입자 크기 분포, 벌크 밀도)이 추가로 포함될 수 있다.

Potential drug product CQAs derived from the quality target product profile and/or prior knowledge are used to guide the product and process development. The list of potential CQAs can be modified when the formulation and manufacturing process are selected and as product knowledge and process understanding increase. Quality risk management can be used to prioritize the list of potential CQAs for subsequent evaluation. Relevant CQAs can be identified by an iterative process of quality risk management and experimentation that assesses the extent to which their variation can have an impact on the quality of the drug product.

QTPP 및/또는 선행 지식을 토대로 완제의약품의 잠재 CQA를 파악하고, 이를 바탕으로 제품과 공정 개발 방향을 정한다. 제제와 제조 공정을 선택할 때, 그리고 제품 지식과 공정 이해 증가에 따라, 잠재 CQA 리스트가 변경될 수 있다. 품질 리스크 관리 방법으로 평가 대상 잠재 CQA의 우선순위를 정한다. 편차가 완제의약품 품질에 미치는 영향의 정도를 평가하는 실험과 품질 리스크 관리를 반복적으로 실시하여 관련 CQA를 파악한다.

2.3 리스크 평가 - 물품 특성 요소 및 공정 파라미터와 완제의약품 CQA의 연계(Risk Assessment: Linking Material Attributes and Process Parameters to Drug Product CQAs)

Risk assessment is a valuable science-based process used in quality risk management (see ICH Q9) that can aid in identifying which material attributes and process parameters potentially have an effect on product CQAs. Risk assessment is typically performed early in the pharmaceutical development process and is repeated as more information becomes available and greater knowledge is obtained.

리스크 평가는 제품 CQA에 영향을 미칠 가능성이 있는 물품 특성 요소와 공정 파라미터를 파악하는데 도움이 되며, 품질 리스크 관리(ICH Q9 참조)에 활용되는 중요한 과학 기반 절차이다. 일반적으로 의약품 개발 초기에 리스크 평가를 실시하고, 새로운 정보와 지식이 확보됨에 따라 리스크 평가를 반복한다.

Risk assessment tools can be used to identify and rank parameters (e.g., process, equipment, input materials) with potential to have an impact on product quality, based on prior knowledge and initial experimental data. For an illustrative example, see Appendix 2. The

initial list of potential parameters can be quite extensive, but can be modified and prioritized by further studies (e.g., through a combination of design of experiments, mechanistic models). The list can be refined further through experimentation to determine the significance of individual variables and potential interactions. Once the significant parameters are identified, they can be further studied (e.g., through a combination of design of experiments, mathematical models, or studies that lead to mechanistic understanding) to achieve a higher level of process understanding.

리스크 평가 도구를 활용하여 선행 지식과 초기 실험 데이터에 근거해 제품 품질에 영향을 미칠 가능성이 있는 파라미터(예, 공정, 설비, 투입 물품)를 파악하고 순위를 정할 수 있다. 첨부 2를 참조한다. 처음에는 잠재 파라미터 리스트가 굉장히 길 수 있지만, 추가 실험을 통해(예, DOE, 기계적 모델을 조합하여) 수정하고 우선 순위를 정할 수 있다. 각 변수의 의미와 상호 작용 가능성을 파악하는 실험을 거치면서 이 리스트를 더 세밀하게 조정할 수 있다. 중요 파라미터가 파악되면, 더 높은 수준의 공정 이해를 확보하기 위한 시험을 실시한다(예, DOE, 수학적 모델 또는 기계적 이해를 위한 시험의 조합).

2.4 디자인 스페이스(Design Space)

The relationship between the process inputs (material attributes and process parameters) and the critical quality attributes can be described in the design space (see examples in Appendix 2).

CQA와 공정 투입 요소(물품 특성 요소와 공정 파라미터) 사이의 관계를 디자인 스페이스로 나타낼 수 있다(첨부 2의 예 참조).

2.4.1 변수 선정(Selection of Variables)

The risk assessment and process development experiments described in Section 2.3 can lead to an understanding of the linkage and effect of process parameters and material attributes on product CQAs, and also help identify the variables and their ranges within which consistent quality can be achieved. These process parameters and material attributes can thus be selected for inclusion in the design space.

섹션 2.3에 기술된 리스크 평가와 공정 개발 실험은 공정 파라미터와 물품 특성 요소가 제품 CQA에 미치는 영향과 관계에 대한 이해를 확보하고, 일관된 품질을 달성하기 위한 변수와 그 범위를 파악하는데 도움이 된다. 이러한 공정 파라미터와 물품 특성 요소를 선정하여 디자인 스페이스에 포함시킬 수 있다.

A description should be provided in the application of the process parameters and material attributes considered for the design space, those that were included, and their effect on product quality. The rationale for inclusion in the design space should be presented. In some cases it is helpful to provide also the rationale as to why some parameters were excluded. Knowledge gained from studies should be described in the submission. Process parameters and material attributes that were not varied through development should be highlighted.

디자인 스페이스와 관련하여 검토한 공정 파라미터와 물품 특성 요소, 디자인 스페이스에 포함시킨 것, 그리고 제품 품질에 미치는 영향을 신청 문서에 기술한다. 디자인 스페이스에 포함시킨 근거도 제시한다. 일부 파라미터를 제외시킨 이유와 근거를 기술하는 것도 도움이 된다. 시험을 통해 확보한 지식을 제출 문서에 기술한다. 개발 단계에서 변동성을 보이지 않은 공정 파라미터와 물품 특성 요소를 강조하여 설명한다.

2.4.2 제출 문서에 디자인 스페이스 기술(Describing a Design Space in a Submission)

A design space can be described in terms of ranges of material attributes and process parameters, or through more complex mathematical relationships. It is possible to describe a design space as a time dependent function (e.g., temperature and pressure cycle of a lyophilisation cycle), or as a combination of variables such as components of a multivariate model. Scaling factors can also be included if the design space is intended to span multiple operational scales. Analysis of historical data can contribute to the establishment of a design space. Regardless of how a design space is developed, it is expected that operation within the design space will result in a product meeting the defined quality.

물품 특성 요소와 공정 파라미터의 범위, 또는 복잡한 수학적 관계로 디자인 스페이스를 나타낼 수 있다. 시간 의존적 함수(예, 동결건조 사이클의 온도와 압력 사이클)나 다변량 모델의 구성 요소 같은 변수들의 조합으로 디자인 스페이스를 설명할 수 있다. 또한 디자인 스페이스가 여러 공정 스케일을 대상으로 한다면, 스케일 조정 인자도 포함시킬 수 있다. 과거 데이터의 분석으로 디자인 스페이스의 설정 근거가 마련되기도 한다. 디자인 스페이스를 어떻게 정하건, 디자인 스페이스 안에서 작업하면 지정 품질 특성에 부합하는 제품이 생산되어야 할 것이다.

Examples of different potential approaches to presentation of a design space are presented in Appendix 2.

디자인 스페이스를 정하는 여러 가지 방법의 예가 첨부 2에 정리되어 있다.

2.4.3 단위 공정의 디자인 스페이스(Unit Operation Design Space(s))

The applicant can choose to establish independent design spaces for one or more unit operations, or to establish a single design space that spans multiple operations. While a separate design space for each unit operation is often simpler to develop, a design space that spans the entire process can provide more operational flexibility. For example, in the case of a drug product that undergoes degradation in solution before lyophilisation, the design space to control the extent of degradation (e.g., concentration, time, temperature) could be expressed for each unit operation or as a sum over all unit operations.

하나 이상의 단위 공정에 대하여 독립적인 디자인 스페이스를 설정하거나, 여러 공정을 포괄하여 하나의 디자인 스페이스를 설정할 수 있다. 단위 공정별로 디자인 스페이스를 별도로 정하는 방법이 더 간단하지만, 전체 공정을 포괄하여 디자인 스페이스를 설정한다면 공정을 더 유연하게 운영할 수 있다. 예를 들어 동결 건조 이전의 용액 상태에서 분해가 발생하는 완제의약품인 경우, 분해 정도를 관리하기 위한 디자인 스페이스(예, 농도, 시간, 온도)를 단위 공정별로 정하거나 모든 단위 공정에 걸친 합으로 나타낼 수 있다.

2.4.4 디자인 스페이스와 스케일 및 설비의 관계(Relationship of Design Space to Scale and Equipment)

When describing a design space, the applicant should consider the type of operational flexibility desired. A design space can be developed at any scale. The applicant should justify the relevance of a design space developed at small or pilot scale to the proposed production scale manufacturing process and discuss the potential risks in the scale-up operation.

디자인 스페이스를 기술할 때는 바람직한 공정 유연성의 종류를 고려해야 한다. 어떤 스케일에서건 디자인 스페이스를 개발할 수 있다. 소규모 스케일이나 파일럿 스케일에서 개발한 디자인 스페이스와 예정 생산 스케일 제조 공정의 연관성을 타당하게 제시하고, 스케일업 시의 잠재 리스크를 기술한다.

If the applicant proposes the design space to be applicable to multiple operational scales, the design space should be described in terms of relevant scale-independent parameters. For example, if a product was determined to be shear sensitive in a mixing operation, the design space could include shear rate, rather than agitation rate. Dimensionless numbers and/or models for scaling can be included as part of the design space description.

신청업체가 여러 공정 스케일에 적용할 수 있는 디자인 스페이스를 제시한다면, 스케일

독립적 파라미터로 디자인 스페이스를 설명해야 한다. 예를 들어 혼합 작업 시에 전단에 민감한 제품이라면, 교반 속도보다는 전단 속도를 디자인 스페이스에 포함시킬 수 있다. 또한 스케일 조정을 위한 무차원수 및/또는 모델을 디자인 스페이스의 일부로 포함시킬 수 있다.

2.4.5 디자인 스페이스와 PAR(Design Space Versus Proven Acceptable Ranges)

A combination of proven acceptable ranges¹ does not constitute a design space. However, proven acceptable ranges based on univariate experimentation can provide useful knowledge about the process.

PAR의 조합이 디자인 스페이스를 구성하지 않는다. 하지만 단일 변량 실험에 근거한 PAR은 해당 공정과 관련하여 유용한 지식을 제공할 수 있다.

2.4.6 디자인 스페이스와 EOF(Design Space and Edge of Failure)

It can be helpful to determine the edge of failure for process parameters or material attributes, beyond which the relevant quality attributes cannot be met. However, determining the edge of failure or demonstrating failure modes are not essential parts of establishing a design space.

공정 파라미터 또는 물품 특성 요소의 EOF를 결정하여 관련 품질 특성 요소가 기준에 부합되지 않는 한계를 파악하는 것도 도움이 될 수 있다. 하지만 이상 모드를 증명하거나 EOF를 결정하는 것이 디자인 스페이스 확립에 꼭 필요한 것은 아니다.

2.5 관리 전략(Control Strategy)

A control strategy is designed to ensure that a product of required quality will be produced consistently. The elements of the control strategy discussed in Section P.2 of the dossier should describe and justify how in-process controls and the controls of input materials (drug substance and excipients), intermediates (in-process materials), container closure system, and drug products contribute to the final product quality. These controls should be based on product, formulation and process understanding and should include, at a minimum, control of the critical process parameters¹ and material attributes.

필요한 품질을 갖춘 제품을 일관되게 생산하기 위한 관리 전략을 설계한다. 허가 문서의 섹션 P.2에 관리 전략을 기술할 때는, 투입 물품(원료의약품과 첨가제), 중간 제품(공정 물품), 용기 마개 시스템, 완제의약품의 관리와 IPC가 최종 제품 품질에 어떻게 기여하는지

설명하고 타당성을 제시한다. 이러한 관리 요소는 제품, 제제, 공정 이해를 바탕으로 해야 하며, 최소한 핵심 공정 파라미터와 물품 특성 요소의 관리를 포함해야 한다.

A comprehensive pharmaceutical development approach will generate process and product understanding and identify sources of variability. Sources of variability that can impact product quality should be identified, appropriately understood, and subsequently controlled. Understanding sources of variability and their impact on downstream processes or processing, in-process materials, and drug product quality can provide an opportunity to shift controls upstream and minimise the need for end product testing. Product and process understanding, in combination with quality risk management (see ICH Q9), will support the control of the process such that the variability (e.g., of raw materials) can be compensated for in an adaptable manner to deliver consistent product quality.

포괄적인 의약품 개발 방식은 공정과 제품 이해를 높이며, 변동성의 출처를 파악할 수 있다. 제품 품질에 영향을 줄 수 있는 변동성 발생원을 파악하고 적절하게 이해하고 관리해야 한다. 변동성 발생원을 파악하고 다운스트림 공정, 공정 물품, 완제의약품 품질에 미칠 영향을 이해하면, 업스트림 공정 관리를 강화하고 최종 제품 시험의 필요성을 최소화할 수 있다. 이러한 제품 및 공정 이해와 품질 리스크 관리(ICH Q9 참조)를 결합하면, 조정 가능한 방식으로 공정을 관리하고 변동성(예, 원료의 변동성)을 보상하여 일관된 제품 품질을 확보할 수 있다.

This process understanding can enable an alternative manufacturing paradigm where the variability of input materials could be less tightly constrained. Instead it can be possible to design an adaptive process step (a step that is responsive to the input materials) with appropriate process control to ensure consistent product quality.

이와 같은 공정 이해는 투입 물품의 변동성을 덜 엄격하게 관리할 수 있는 새로운 제조 패러다임을 가능하게 한다. 대신 일관된 제품 품질을 보장하기 위한 공정 관리 대책을 적절하게 갖춘 적응성 공정 단계(투입 물품에 대응하여 조정하는 단계)를 설계하는 것도 가능하다.

Enhanced understanding of product performance can justify the use of alternative approaches to determine that the material is meeting its quality attributes. The use of such alternatives could support real time release testing. For example, disintegration could serve as a surrogate for dissolution for fast-disintegrating solid forms with highly soluble drug substances. Unit dose uniformity performed in-process (e.g., using weight variation coupled with near infrared (NIR) assay) can enable real time release testing and provide an increased

level of quality assurance compared to the traditional end-product testing using compendial content uniformity standards. Real time release testing can replace end product testing, but does not replace the review and quality control steps called for under GMP to release the batch.

제품 성능에 대한 이해가 높아지면, 다른 방식으로 물품이 품질 특성 기준에 부합하는지 확인하는 절차의 타당성을 제시할 수 있다. 이러한 대체 방법은 실시간 출하 승인 시험을 뒷받침할 수 있다. 예를 들어 용해성이 매우 좋은 원료의약품으로 제조한 신속 봉해 고형제인 경우에 용출 시험 대신 봉해 시험을 할 수 있다. 또한 공정 중에 단위 용량 균일성을 평가한다면(예, 중량 편차 + NIR 분석), 실시간 출하 승인 시험이 가능하고, 공정서에 수재된 함량 균일성 시험 방법으로 최종 제품을 시험하는 전통적인 방법보다 더 높은 수준으로 품질을 보증할 수 있을 것이다. 실시간 출하 승인 시험이 최종 제품 시험을 대체할 수 있으나, GMP에 의거하여 배치 승인에 요구되는 검토와 품질 관리 단계를 대체하지는 못한다.

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

다음은 포함하되 이에 국한하지 않고 관리 전략을 세울 수 있다.

- Control of input material attributes (e.g., drug substance, excipients, primary packaging materials) based on an understanding of their impact on processability or product quality;
가공성이나 제품 품질에 미칠 영향에 대한 이해를 바탕으로, 투입 물품(예, 원료의약품, 첨가제, 일차 포장 자재) 특성 요소의 관리.
- Product specification(s);
제품 규격
- Controls for unit operations that have an impact on downstream processing or product quality (e.g., the impact of drying on degradation, particle size distribution of the granulate on dissolution);
다운스트림 공정이나 제품 품질에 영향(예, 건조가 분해에 미치는 영향, 과립의 입자 크기 분포가 용출에 미치는 영향)을 미치는 단위 공정의 관리.
- In-process or real-time release testing in lieu of end-product testing (e.g. measurement and control of CQAs during processing);
최종 제품 시험 대신 공정 시험 또는 실시간 출하 승인 시험(예, 공정 중에 CQA 측정

및 관리)

- A monitoring program (e.g., full product testing at regular intervals) for verifying multivariate prediction models.

다변량 예측 모델의 베리피케이션을 위한 모니터링 프로그램(예, 주기적인 전체 제품 시험).

A control strategy can include different elements. For example, one element of the control strategy could rely on end-product testing, whereas another could depend on real-time release testing. The rationale for using these alternative approaches should be described in the submission.

다양한 요소를 포함하여 관리 전략을 설정할 수 있다. 예를 들어 관리 전략 요소 가운데 하나는 최종 제품 시험에 의존하고, 다른 요소는 실시간 출하 승인 시험에 의존하는 것일 수 있다. 이러한 대체 방식을 활용하는 근거를 신청 문서에 기술한다.

Adoption of the principles in this guideline can support the justification of alternative approaches to the setting of specification attributes and acceptance criteria as described in Q6A and Q6B.

이 가이드라인의 원칙을 채택한다면, Q6A와 Q6B에 기술된 규격 요소와 허용 기준을 다른 방식으로 설정하는 것의 타당성을 뒷받침할 수 있다.

2.6 제품 라이프사이클 관리와 지속적 개선(Product Lifecycle Management and Continual Improvement)

Throughout the product lifecycle, companies have opportunities to evaluate innovative approaches to improve product quality (see ICH Q10).

제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 혁신적인 방식으로 제품 품질을 개선할 수 있다(ICH Q10 참조).

Process performance can be monitored to ensure that it is working as anticipated to deliver product quality attributes as predicted by the design space. This monitoring could include trend analysis of the manufacturing process as additional experience is gained during routine manufacture. For certain design spaces using mathematical models, periodic maintenance could be useful to ensure the model's performance. The model maintenance is an example of activity that can be managed within a company's own internal quality system

provided the design space is unchanged.

공정 성능을 모니터링하여 공정이 예상대로 작동하고 디자인 스페이스에서 예상했던 바와 같이 제품 품질 특성이 확보되는지 확인할 수 있다. 이러한 모니터링 활동의 일환으로 정규 제조 활동을 통해 축적된 경험을 바탕으로 제조 공정의 경향 분석을 실시할 수 있다. 수학적 모델을 이용하는 디자인 스페이스인 경우에, 주기적 유지관리로 모델 성능을 확인한다. 모델 유지관리는 디자인 스페이스가 변경되지 않는다면 자체 품질 시스템에 의거하여 관리할 수 있는 활동의 예이다.

Expansion, reduction or redefinition of the design space could be desired upon gaining additional process knowledge. Change of design space is subject to regional requirements. 공정 지식이 추가로 확보되면, 디자인 스페이스를 확대, 축소 또는 재정의할 수 있다. 디자인 스페이스의 변경은 지역별 기준에 따라 관리된다.

3. CTD 형식으로 의약품 개발 관련 정보 제출(SUBMISSION OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND RELATED INFORMATION IN COMMON TECHNICAL DOCUMENT (CTD) FORMAT)

Pharmaceutical development information is submitted in Section P.2 of the CTD. Other information resulting from pharmaceutical development studies could be accommodated by the CTD format in a number of different ways and some specific suggestions are provided below. However, the applicant should clearly indicate where the different information is located. In addition to what is submitted in the application, certain aspects (e.g., product lifecycle management, continual improvement) of this guideline are handled under the applicant's pharmaceutical quality system (see ICH Q10).

의약품 개발 정보를 CTD 섹션 P.2에 기술한다. 의약품 개발 시험에서 확보된 기타 정보도 다양한 방식으로 CTD 형식에 맞춰 제출할 수 있으며, 일부 방법을 아래에서 설명한다. 신청업체는 그 정보가 위치한 곳을 명확히 표시해야 한다. 신청 문서로 제출하는 것 이외에도, 이 가이드라인의 특정 부분(예, 제품 라이프사이클 관리, 지속적 개선)을 신청업체의 제약 품질 시스템(ICH Q10 참조)에 따라 관리한다.

3.1 품질 리스크 관리와 제품/공정 개발(Quality Risk Management and Product and Process Development)

Quality risk management can be used at different stages during product and process development and manufacturing implementation. The assessments used to guide and justify

development decisions can be included in the relevant sections of P.2. For example, risk analyses and functional relationships linking material attributes and process parameters to product CQAs can be included in P.2.1, P.2.2, and P.2.3. Risk analyses linking the design of the manufacturing process to product quality can be included in P.2.3.

제품 및 공정 개발과 제조 공정 구축 시에 여러 단계에서 품질 리스크 관리를 실시할 수 있다. 개발 관련 의사 결정의 방향을 정하고 타당성을 제시하기 위한 평가 내용을 P.2의 관련 섹션에 포함시킬 수 있다. 예를 들어 제품 CQA와 물품 특성 요소 및 공정 파라미터를 연계시키는 기능적 관계와 리스크 분석 정보를 P.2.1, P.2.2, P.2.3에 기술할 수 있다. 제조 공정 디자인과 제품 품질을 연계시킨 리스크 분석 결과를 P.2.3에 기술할 수 있다.

3.2 디자인 스페이스(Design Space)

As an element of the proposed manufacturing process, the design space(s) can be described in the section of the application that includes the description of the manufacturing process and process controls (P.3.3). If appropriate, additional information can be provided in the section of the application that addresses the controls of critical steps and intermediates (P.3.4). The product and manufacturing process development sections of the application (P.2.1, P.2.2, and P.2.3) are appropriate places to summarise and describe product and process development studies that provide the basis for the design space(s). The relationship of the design space(s) to the overall control strategy can be discussed in the section of the application that includes the justification of the drug product specification (P.5.6).

제조 공정 및 공정 관리 정보를 기술하는 부분(P.3.3)에 예정 제조 공정의 한 요소로 디자인 스페이스를 기술할 수 있다. 적절한 경우에는 중요 단계와 중간 제품의 관리 부분(P.3.4)에 추가 정보를 기술할 수 있다. 제품 및 제조 공정 개발 섹션(P.2.1, P.2.2, P.2.3)은 디자인 스페이스의 토대가 되는 제품 및 공정 개발 시험 결과를 요약하여 기술하기에 적절한 곳이다. 디자인 스페이스와 전체 관리 전략의 관계를 완제의약품 규격의 타당성을 기술하는 부분(P.5.6)에서 설명할 수 있다.

3.3 관리 전략(Control Strategy)

The section of the application that includes the justification of the drug product specification (P.5.6) is a good place to summarise the overall drug product control strategy. However, detailed information about input material controls and process controls should still be provided in the appropriate CTD format sections (e.g., drug substance section (S), control of excipients (P.4), description of manufacturing process and process controls (P.3.3),

controls of critical steps and intermediates (P.3.4)).

완제의약품 규격의 타당성을 기술하는 섹션(P.5.6)은 전반적인 의약품 관리 전략을 요약하기에 좋은 곳이다. 투입 물품 관리와 공정 관리에 관한 세부 정보를 관련 CTD 섹션에 기술한다(예, 원료의약품 섹션(S), 첨가제 관리(P.4), 제조 공정 및 공정 관리(P.3.3), 중요 단계 및 중간 제품 관리(P.3.4)).

3.4 원료의약품 관련 정보(Drug Substance Related Information)

If drug substance CQAs have the potential to affect the CQAs or manufacturing process of the drug product, some discussion of drug substance CQAs can be appropriate in the pharmaceutical development section of the application (e.g., P.2.1).

원료의약품 CQA가 완제의약품 제조 공정이나 CQA에 영향을 줄 가능성이 있다면, 신청 문서의 개발 경위 섹션(예, P.2.1)에서 원료의약품 CQA를 설명할 수 있다.

4. 용어 정의(GLOSSARY)

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. (ICH Q10)

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

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.

변동이 발생하면 핵심 품질 특성 요소에 영향을 주므로 공정이 바람직한 품질의 제품을 생산하도록 하기 위하여 모니터링 또는 관리해야 하는 공정 파라미터.

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.

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

디자인 스페이스(Design Space)

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

approval change process. Design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory assessment and approval (ICH Q8).

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 거쳐야 할 것이다. 디자인 스페이스는 신청업체가 제시하고, 규제 기관이 평가하고 승인한다(ICH Q8).

라이프사이클(Lifecycle)

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

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

PAR(Proven Acceptable Range)

A characterised range of a process parameter for which operation within this range, while keeping other parameters constant, will result in producing a material meeting relevant quality criteria.

다른 파라미터를 일정하게 유지하면서 이 범위 이내에서 작업을 하면 관련 품질 기준에 부합하는 물품이 생산되는, 특성 평가가 완료된 공정 파라미터 범위.

품질(Quality)

The suitability of either a drug substance or a drug product for its intended use. This term includes such attributes as the identity, strength, and purity (ICH Q6A).

원료의약품 또는 완제의약품의 예정 용도에 적합함을 의미한다. 이 용어는 확인, 함량, 순도 같은 특성을 포함한다(ICH Q6A).

QbD(Quality by Design)

A systematic approach to development that begins with predefined objectives and emphasizes product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management.

목표를 정하면서 시작하며 합리적인 과학과 품질 리스크 관리를 기반으로 제품과 공정

이해, 그리고 공정 관리를 강조하는 체계적인 개발 방식.

QTPP(Quality Target Product Profile)

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

의약품의 안전성과 유효성을 감안하여, 바람직한 품질을 보장하기 위해 달성해야 하는, 예측적 의약품 품질 특성 요약.

실시간 출하 승인 시험(Real Time Release Testing)

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

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

Appendix 1. 의약품 개발 방식(Differing Approaches to Pharmaceutical Development)

The following table has been developed to illustrate some potential contrasts between what might be considered a minimal approach and an enhanced, quality by design approach regarding different aspects of pharmaceutical development and lifecycle management. The comparisons are shown merely to aid in the understanding of a range of potential approaches to pharmaceutical development and should not be considered to be all-encompassing. The table is not intended to specifically define the only approach a company could choose to follow. In the enhanced approach, establishing a design space or using real time release testing is not necessarily expected. Current practices in the pharmaceutical industry vary and typically lie between the two approaches presented in the table.

아래 표는 의약품 개발과 라이프사이클 관리의 여러 부분과 관련하여 최소 방식과 강화 QbD 방식을 비교하여 보여주기 위한 것이다. 다양한 의약품 개발 방식에 대한 이해를 돕기 위해 비교표 형식으로 만들었으며, 모든 것을 포함하는 것으로 생각해서는 안 된다. 이 표는 업체가 준수해야 할 유일한 방법을 구체적으로 규정하기 위한 것이 아니다. 강화 방식을 채택하더라도 반드시 디자인 스페이스를 확립하거나 실시간 출하 승인 시험을 채택해야 하는 것은 아니다. 제약 업계의 의약품 개발 방식은 다양하며, 일반적으로 아래 표에 정리된 두 방식을 조합하여 의약품을 개발한다.

구분 (Aspect)	최소 방식 (Minimal Approach)	강화 QbD 방식 (Enhanced, Quality by Design Approach)
전반적인 의약품 개발 (Overall Pharmaceutical Development)	<ul style="list-style-type: none"> Mainly empirical 주로 경험적 Developmental research often conducted one variable at a time 한 번에 한 개 변수를 상대로 연구 활동 수행 	<ul style="list-style-type: none"> Systematic, relating mechanistic understanding of material attributes and process parameters to drug product CQAs 물품 특성 요소 / 공정 파라미터와 완제의약품 CQA의 관계에 대한 체계적이고 기계적인 이해 Multivariate experiments to understand product and process 제품과 공정 이해를 위한

		<p>다변량 실험</p> <ul style="list-style-type: none"> Establishment of design space 디자인 스페이스 확립 PAT tools utilised PAT 도구 활용
<p>제조 공정 (Manufacturing Process)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Fixed 고정 Validation primarily based on initial full-scale batches 초기 실제 규모 배치를 대상으로 밸리데이션 실시 Focus on optimisation and reproducibility 최적화와 재현성 강조 	<ul style="list-style-type: none"> Adjustable within design space 디자인 스페이스 안에서 조정 가능 Lifecycle approach to validation and, ideally, continuous process verification 라이프사이클 방식의 밸리데이션과 이상적으로는 계속적 공정 베리피케이션 Focus on control strategy and robustness 관리 전략과 견고성 강조 Use of statistical process control methods 통계적 공정 관리 방법 활용
<p>공정 관리 (Process Controls)</p>	<ul style="list-style-type: none"> In-process tests primarily for go/no go decisions 주로 "적/부" 결정을 위한 공정 시험 Off-line analysis 오프라인 분석 	<ul style="list-style-type: none"> PAT tools utilised with appropriate feed forward and feedback controls 적절한 피드포워드와 피드백 관리와 함께, PAT 도구 활용 Process operations tracked and trended to support continual improvement efforts post-approval 승인 이후 지속적 개선 활동을 위한, 공정 추적 관리 및 경향 분석
<p>제품 규격 (Product Specifications)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Primary means of control 일차적인 관리 수단 Based on batch data available 	<ul style="list-style-type: none"> Part of the overall quality control strategy 전반적인 품질 관리 전략의

	<p>at time of registration</p> <p>등록 당시에 활용 가능한 배치 데이터를 토대로 설정</p>	<p>일부</p> <ul style="list-style-type: none"> Based on desired product performance with relevant supportive data 바람직한 제품 성능과 관련 근거 데이터를 토대로 설정
<p>관리 전략 (Control Strategy)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Drug product quality controlled primarily by intermediate (in-process materials) and end product testing. 주로 중간 제품(공정 물품)과 최종 제품 시험에 의한 의약품 품질 관리 	<ul style="list-style-type: none"> Drug product quality ensured by risk-based control strategy for well understood product and process 제품과 공정에 대한 충분한 이해와 리스크 기반 관리 전략에 의해 의약품 품질 보장 Quality controls shifted upstream, with the possibility of real-time release or reduced end-product testing 업스트림 품질 관리 강화와 실시간 출하 승인이나 최종 제품 시험 축소 가능
<p>라이프사이클 관리 (Lifecycle Management)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Reactive (i.e., problem solving and corrective action) 사후적(문제 해결과 시정 조치) 	<ul style="list-style-type: none"> Preventive action 예방 조치 Continual improvement facilitated 지속적 개선

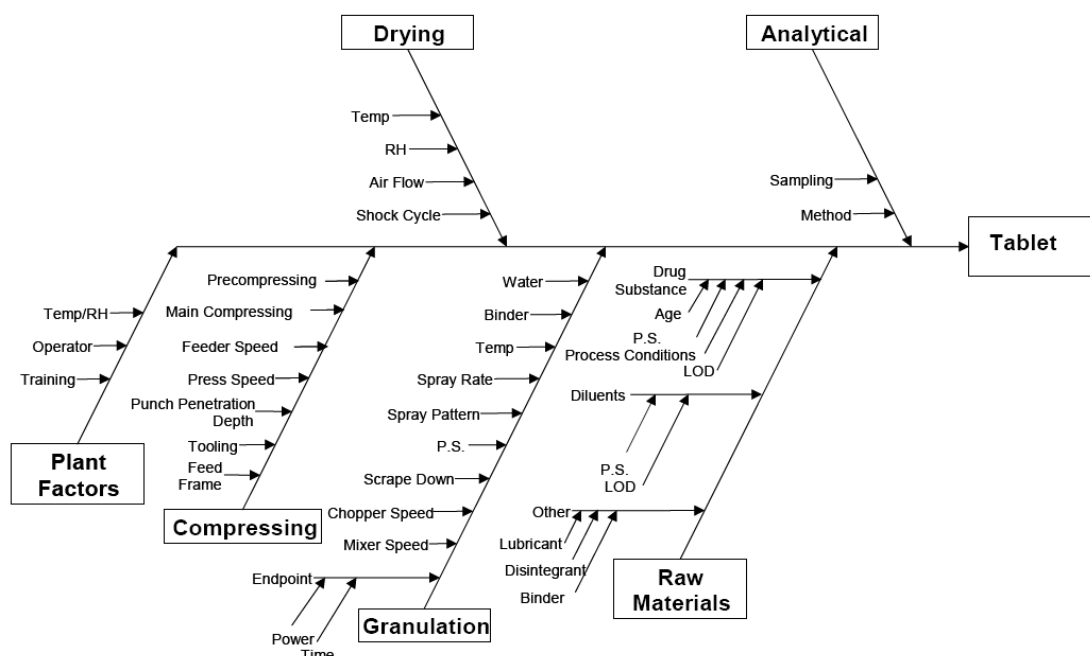
Appendix 2. 예(illustrative Examples)

A. 리스크 평가 도구의 활용(use of a risk assessment tool)

For example, a cross-functional team of experts could work together to develop an Ishikawa (fishbone) diagram that identifies potential variables which can have an impact on the desired quality attribute. The team could then rank the variables based on probability, severity, and detectability using failure mode effects analysis (FMEA) or similar tools based on prior knowledge and initial experimental data. Design of experiments or other experimental approaches could then be used to evaluate the impact of the higher ranked variables, to gain greater understanding of the process, and to develop a proper control strategy.

예를 들어 여러 분야의 전문가로 팀을 구성하고 어골도를 만들어, 바람직한 품질 특성에 영향을 줄 수 있는 잠재 변수를 파악한다. 다음에 선행 지식과 초기 실험 데이터에 근거하여 FMEA나 다른 유사한 도구를 활용해, 발생 확률, 심각성, 감지성을 바탕으로 변수의 순위를 정한다. 그리고 실험계획법이나 기타 실험 방식으로 상위 순위 변수의 파급 영향을 평가하고 공정 이해를 높이며 적절한 관리 전략을 개발한다.

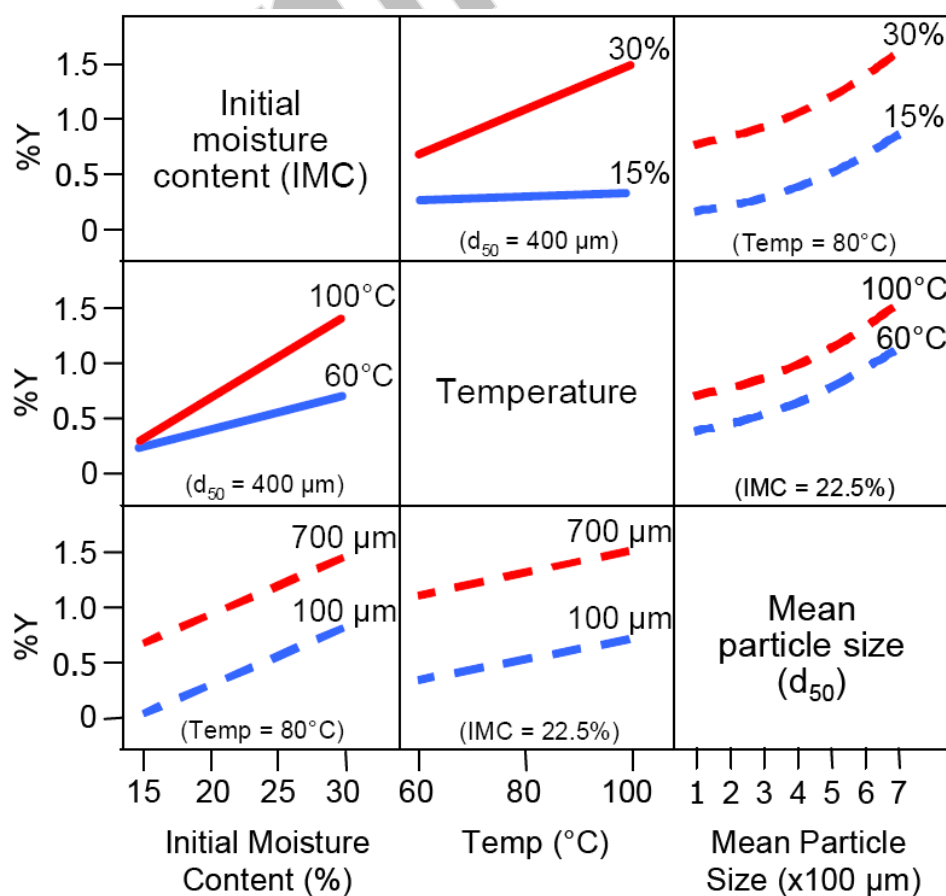
어골도(Ishikawa Diagram)



B. 상호 작용(depiction of interactions)

The figure below depicts the presence or absence of interactions among three process parameters on the level of degradation product Y. The figure shows a series of two-dimensional plots showing the effect of interactions among three process parameters (initial moisture content, temperature, mean particle size) of the drying operation of a granulate (drug product intermediate) on degradation product Y. The relative slopes of the lines or curves within a plot indicate if interaction is present. In this example, initial moisture content and temperature are interacting; but initial moisture content and mean particle size are not, nor are temperature and mean particle size.

아래 그림은 3개 공정 파라미터 사이의 상호 작용 존재 또는 부재가 분해 산물 Y의 수준에 미치는 영향을 보여준다. 과립(완제의약품 중간 제품) 건조 공정의 3개 공정 파라미터(초기 함습도, 온도, 평균 입자 크기) 사이 상호작용이 분해 산물 Y에 미치는 영향을 일련의 2차원 그래프로 나타낸 것이다. 직선 또는 곡선의 상대 기울기는 상호작용의 존재 여부를 보여준다. 이 예에서 초기 함습도와 온도는 상호 작용을 하지만, 초기 함습도와 평균 입자 크기는 그렇지 않다. 온도와 평균 입자 크기도 마찬가지다.



C. 디자인 스페이스(Presentation of Design space)

예 1(Example 1): Response graphs for dissolution are depicted as a surface plot (Figure 1a) and a contour plot (Figure 1b). Parameters 1 and 2 are factors of a granulation operation that affect the dissolution rate of a tablet (e.g., excipient attribute, water amount, granule size.)

용출 반응 그래프를 표면도(그림 1a)와 등고선도(그림 1b)로 나타냈다. 파라미터 1과 2는 정제의 용출율에 영향을 주는 과립 공정의 요소이다(예, 첨가제 특성, 수분 함량, 과립 크기).

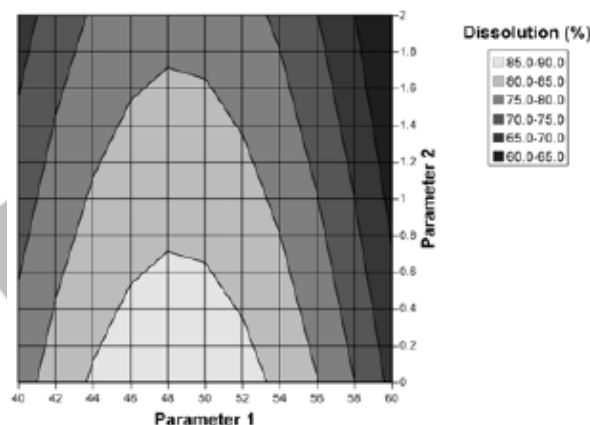
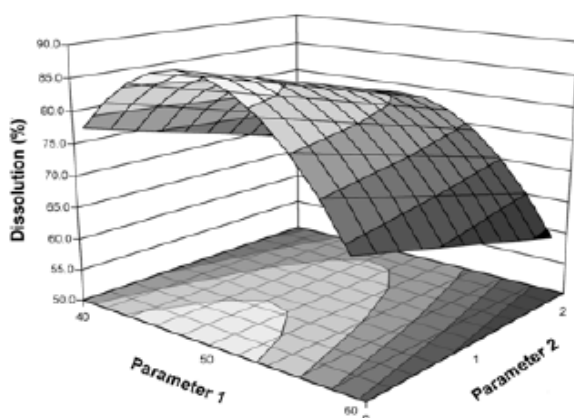


Figure 1a: Response surface plot of dissolution as a function of two parameters of a granulation operation. Dissolution above 80% is desired.

과립 공정의 2개 파라미터와 용출율의 반응 표면도.
용출율은 80% 이상이 목표.

Figure 1b: Contour plot of dissolution from example 1a.

예 1a의 용출 등고선도.

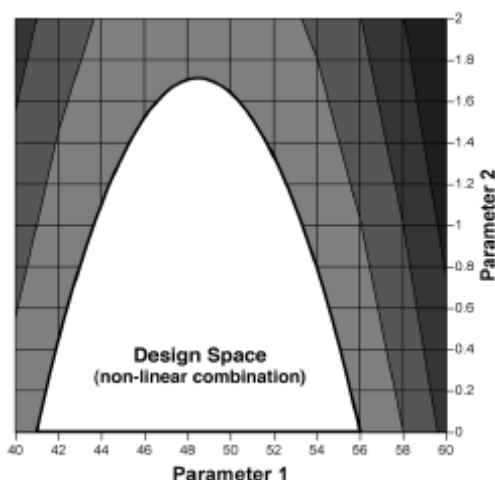


Figure 1c: Design space for granulation parameters, defined by a non-linear combination of their ranges, that delivers satisfactory dissolution (i.e., >80%).

범위의 비선형 조합으로 정의한, 만족스러운 용출(>80%)을 확보할 수 있는 과립 공정 파라미터의 디자인 스페이스.

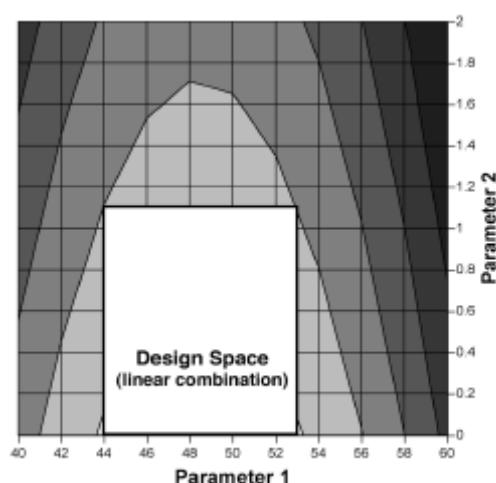


Figure 1d: Design space for granulation parameters, defined by a linear combination of their ranges, that delivers satisfactory dissolution (i.e., >80%).

범위의 선형 조합으로 정의한, 만족스러운 용출(>80%)을 확보할 수 있는 과립 공정 파라미터의 디자인 스페이스.

Two examples are given of potential design spaces. In Figure 1c, the design space is defined by a non-linear combination of parameter ranges that delivers the dissolution critical quality attribute. In this example, the design space is expressed by the response surface equation resolved at the limit for satisfactory response (i.e., 80% dissolution). The acceptable range of one parameter is dependent on the value of the other. For example:

디자인 스페이스와 관련하여 2가지 예를 정리했다. 그림 1c에서는 용출이라는 핵심 품질 특성 요소와 관련된 파라미터 범위의 비선형 조합으로 디자인 스페이스를 규정했다. 이 예에서 디자인 스페이스는 만족스러운 반응(80% 용출)을 확보할 수 있는 한도 수준에서 반응 표면 공식으로 나타냈다. 1개 파라미터의 허용 범위는 다른 파라미터의 값에 따라 달라진다.

- *If Parameter 1 has a value of 46, then Parameter 2 has a range of 0 and 1.5*
파라미터 1이 46이면, 파라미터 2의 범위는 0-1.5이다.
- *If Parameter 2 has a value of 0.8, then Parameter 1 has a range of 43 and 54*
파라미터 2가 0.8이면 파라미터 1의 범위는 43-54이다.

The approach in Figure 1c allows the maximum range of operation to achieve the desired

dissolution rate. In Figure 1d, the design space is defined as a smaller range, based on a linear combination of parameters.

그림 1c의 방식은 바람직한 용출율을 달성하기 위한 최대 작업 범위를 보여준다. 그림 1d는 디자인 스페이스를 파라미터의 선형 조합에 근거하여 보다 적은 범위로 규정한다.

- *Parameter 1 has a range of 44 and 53*
파라미터 1의 범위는 44-53이다.
- *Parameter 2 has a range of 0 and 1.1*
파라미터 2의 범위는 0-1.1이다.

While the approach in Figure 1d is more limiting, the applicant may prefer it for operational simplicity.

그림 1d 방식이 다소 제한적인 반면, 단순성 때문에 신청업체가 이 방식을 선호할 수 있다.

This example discusses only two parameters and thus can readily be presented graphically. When multiple parameters are involved, the design space can be presented for two parameters, in a manner similar to the examples shown above, at different values (e.g., high, middle, low) within the range of the third parameter, the fourth parameter, and so on. Alternatively, the design space can be explained mathematically through equations describing relationships between parameters for successful operation.

이 예에서는 2개 파라미터만 다뤘기 때문에 그래프로 용이하게 나타낼 수 있다. 여러 파라미터가 관련된 경우, 위의 예와 유사한 방식으로 3번째 파라미터, 4번째 파라미터 등의 범위에 속하는 다양한 값으로(예, 고, 중, 저) 두 파라미터에 대하여 디자인 스페이스를 나타낼 수 있다. 아니면 성공적인 작업을 위한 파라미터 사이의 관계를 설명하는 공식을 사용하여 디자인 스페이스를 수학적으로 설명할 수도 있다.

예 2(Example 2): Design space determined from the common region of successful operating ranges for multiple CQAs. The relations of two CQAs, i.e., tablet friability and dissolution, to two process parameters of a granulation operation are shown in Figures 2a and 2b. Parameters 1 and 2 are factors of a granulation operation that affect the dissolution rate of a tablet (e.g., excipient attribute, water amount, granule size). Figure 2c shows the overlap of these regions and the maximum ranges of the proposed design space. The applicant can elect to use the entire region as the design space, or some subset thereof.

여러 CQA에 대한 성공적인 작업 범위의 공통 지역으로 규정한 디자인 스페이스. 그림 2a와 2b는 2개 CQA(즉, 정제 마손도와 용출)와 과립 공정의 2개 공정 파라미터의 관계를 보여 준다. 파라미터 1과 2는 정제의 용출율에 영향을 주는 과립 공정의 요소이다(예, 첨가제 특성, 수분 함량, 과립 크기). 그림 2c는 디자인 스페이스의 최대 범위와 이들 지역의 중첩 부분을 보여준다. 신청업체는 전체 지역을 디자인 스페이스로 정하거나 일부를 디자인 스페이스로 정할 수 있다.

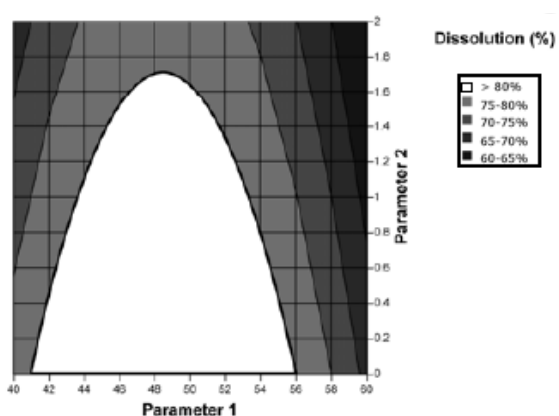


Figure 2a: Contour plot of dissolution as a function of Parameters 1 and 2.

파라미터 1과 2의 용출 등고선도

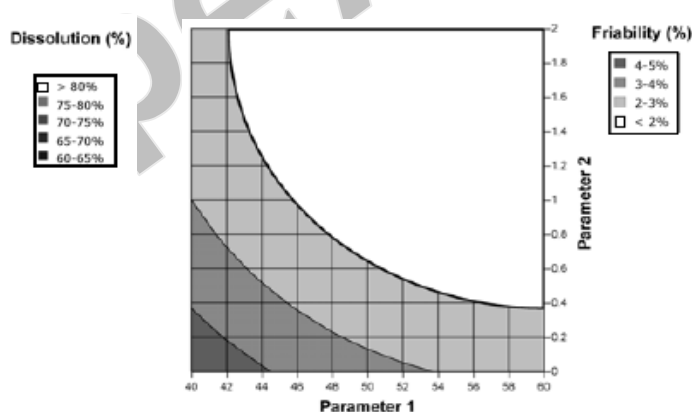


Figure 2b: Contour plot of friability as a function of Parameters 1 and 2.

파라미터 1과 2의 마손도 등고선도

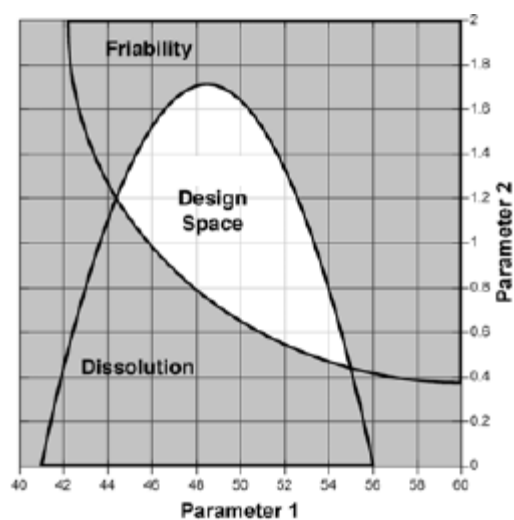


Figure 2c: Proposed design space, comprised of the overlap region of ranges for friability and/or dissolution.

마손도와 용출의 범위 가운데 중첩
지역으로 구성된 디자인 스페이스

예 3(Example 3): The design space for a drying operation that is dependent upon the path of temperature and/or pressure over time. The end point for moisture content is 1-2%. Operating above the upper limit of the design space can cause excessive impurity formation, while operating below the lower limit of the design space can result in excessive particle attrition.

시간 경과에 따라 온도 및/또는 압력 조건이 달라지는 건조 공정의 디자인 스페이스. 함습도 기준은 1-2%이다. 디자인 스페이스의 상한 한도 위에서 공정을 진행하면 불순물이 과도하게 형성되고, 디자인 스페이스의 하한 한도 아래에서는 과도한 입자 마모가 나타날 수 있다.

