



10 December 2014

EMA/59240/2014

**규제 기관 제출 문서의 구체성 수준에 관한 Q&A(Questions and Answers on Level of Detail in the Regulatory Submissions)**

**규제 기관 제출 문서에 어떤 종류의 리스크 평가(RA) 정보를 포함시킬 수 있는가(What types of risk assessments (RAs) can be included in a regulatory submission?).**

It is up to the applicant to determine what RAs are included in the submission. This information can be useful to aid the assessor/reviewer for determining how the applicant selected the specific formulation, manufacturing process and controls. For example, the Agencies have seen risk assessments related to selection of formulation variables, delineation of impact of various process parameters and selection of in-process controls.

제출 문서에 포함시킬 RA 정보의 종류는 신청업체가 결정한다. 이 정보는 신청업체가 특정 제제, 제조 공정, 관리 대책을 선택한 경위를 평가자/심사자가 파악하는데 도움이 될 수 있다. 예를 들어 제제 변수 선정, 각종 공정 파라미터의 파급 영향 규명, IPC 선택과 관련된 리스크 평가 자료가 제출되어 검토한 바 있다.

**공정 디자인과 관련된 RA를 규제 기관 제출 문서에 어느 정도로 자세하게 기술해야 하는가(What level of detail should be considered for an RA related to process design in a regulatory submission?).**

The level of detail should be commensurate with the significance of the outcome of the RA to the commercial manufacturing process and to the control strategy. For example, a risk assessment pertaining to identification of critical process parameters in a process or to the establishment of a design space for an important unit operation would normally be considered of high significance. The information that should be provided in such cases

could include:

상업적 제조 공정 및 관리 전략과 관련하여 RA 결과의 중요도를 고려해 구체성 수준을 정한다. 예를 들어 공정 CPP 파악이나 중요 단위 작업의 디자인 스페이스 확립과 관련된 리스크 평가인 경우에는 일반적으로 매우 중요하다고 볼 수 있다. 이러한 경우에는 다음과 같은 정보를 제공해야 할 것이다.

- A statement of which RA tool was used; or if a novel RA tool was used, a definition of the RA tool along with sample output from the tool.

사용한 RA 도구: 새로운 RA 도구를 사용했다면, RA 도구에 대한 설명과 그 도구를 사용한 결과의 예

- A comprehensive qualitative or quantitative summary of the outcome of the RA (e.g. RPN (Risk Priority Number), threshold value for RPN (and an explanation for why such a threshold was chosen) and final list of all RPNs) supporting and explaining the applicant's rationale for the selection of variables/parameters that warranted further study and those which were not further studied. Information on the way in which risk assessment activities were used to determine which process parameters and quality attributes are to be considered critical or non-critical.

추가 조사가 필요하다고 판단해 조사를 실시한 변수/파라미터와 추가 조사를 하지 않은 변수/파라미터의 선정 근거를 뒷받침하고 설명하는, 종합적인 정량적 또는 정성적 RA 결과 요약(예, RPN, RPN 한계값(과 그 한계값을 선택한 이유), 전체 RPN 리스트). 리스크 평가 결과를 토대로 공정 파라미터와 품질 특성 요소를 중요 또는 비중요로 분류한 방법에 관한 정보.

Both agencies acknowledge that regulators should take the following into consideration when requesting additional details regarding an RA in a submission: complexity of the dosage form, the commonality of the risks identified relative to products of the same type (i.e., available prior knowledge), and the amount of commercial scale manufacturing data available at the time of submission (i.e., state of knowledge).

제출 문서에 기술된 RA 정보와 관련하여 추가 정보를 요청할 때, 규제 기관이 다음 사항을 고려할 필요가 있음을 FDA와 EMA 모두 인정한다. 제형의 복잡성, 동일한 종류의 제품과 비교해 파악된 리스크의 공통성(즉, 활용 가능한 선행 지식), 제출 시점에 활용 가능한 상업적 규모 제조 데이터의 양(즉, 지식의 상태).

규제 기관 제출 문서에 기술하는 제품 디자인 관련 RA에 대하여 얼마나 구체적인 사항을

**고려해야 하는가(What level of detail should be considered for an RA related to product design in a regulatory submission?).**

The level of detail should be commensurate with the level of risk presented by the formulation and dosage form, as it is intended to be used by the patient. The information provided can include how the risk assessment approach was used to optimize and select the formulation, and/or to rank or prioritize formulation variables (e.g., raw material attributes) based on their potential effects on finished product Critical Quality Attributes (CQA). The factors considered can also include how the drug product could be unintentionally or intentionally misused. For example, a risk assessment pertaining to a solid modified release oral formulation for an opioid would normally include an analysis of the potential for dose dumping. The factors discussed can also include considerations such as physical and chemical stability over shelf life.

의약품이 환자가 사용하므로 제제와 제형에 따른 리스크 수준에 비례하여 구체성 수준을 정한다. 최종 제품 CQA에 미칠 영향에 근거하여, 제제 최적화와 선정, 그리고 제제 변수(예, 원료 특성)의 랭킹 또는 우선순위 결정에 사용했던 리스크 평가 방법을 설명할 필요가 있을 것이다. 또한 해당 의약품이 의도적이거나 의도치 않게 오용될 가능성도 고려할 수 있다. 예를 들어 오피오이드 변형 방출 내용 고형제와 관련된 리스크 평가 시에는 대량 방출 가능성을 분석할 필요가 있다. 이외에도 유효기간 동안 물리적/화학적 안정성 같은 요소도 고려할 수 있다.

**규제 기관 제출 문서에 기술하는 DOE와 관련하여 얼마나 구체적인 사항을 고려해야 하는가(What level of detail should be considered for design of experiments (DOEs) in a regulatory submission?).**

The level of detail should be commensurate with the significance of the outcome of the DOE to the selection of the product design, commercial manufacturing process and control strategy. For example, a DOE to define operating ranges for an important unit operation would normally be considered of high significance. The information to be provided in such cases could include:

제품 디자인, 상업적 제조 공정, 관리 전략의 선정에 있어서 DOE 결과의 중요도에 비례하여 구체성 수준을 정한다. 예를 들어 중요 단위 작업 조건의 범위를 규정하기 위한 DOE인 경우에는 일반적으로 매우 중요하다고 볼 수 있다. 이러한 경우에 제공해야 할 정보는 다음과 같다.

- Type of experimental design and parameter ranges studied. Justification for choice of design could be useful, in particular if the design is not fully balanced.  
실험 디자인의 종류와 실험했던 파라미터 범위. 특히 디자인이 충분하게 균형을 이루지 못한 경우에는, 디자인 선택의 타당성을 증명하는 정보도 도움이 될 수 있다.
- Tables summarizing inputs and outputs, including batch size.  
배치 규모를 포함하여 투입물과 산출물 정보를 요약한 표
- Summary of parameters that were kept constant during the DOE.  
DOE 시에 일정하게 유지했던 파라미터 정보 요약
- Delineation of factors as scale dependent or independent, with justification (for example experimental results, scientific rationale, prior knowledge).  
스케일 의존적 요소와 스케일 독립적 요소 분류 및 타당성 정보(예, 실험 결과, 과학적 근거, 선행 지식)
- Description of main effects and interactions on response variables, including statistical significance of parameters (p-value).  
파라미터의 통계적 유의성(p 값)을 포함하여, 반응 변수에 대한 주효과와 상호작용
- Discussion of regression model validation parameters (e.g. table of coefficients, output from ANOVA regression analysis, residual plots, goodness of fit ( $R^2$ ), goodness of prediction, table of predicted response values with confidence intervals), if applicable.  
해당되는 경우에는 회귀 모델 밸리데이션 파라미터(예, 계수표, ANOVA 회귀 분석 결과, 잔차도, 적합도( $R^2$ ), 예측도, 예측 반응값과 신뢰구간)

**규제 기관 제출 문서에 기술하는 디자인 스페이스의 타당성 정보와 관련하여 얼마나 구체적인 사항을 고려해야 하는가(What level of detail should be considered for justifying and describing a design space in a regulatory submission?)**

The level of detail in the information used to support the proposed design space should be commensurate with both the significance of the design space (i.e. role of the design space in the overall control strategy) and its extent. (The extent refers to the degree of additional operational flexibility provided by the design space as compared to fixed set points and normal operating ranges). Other factors can include the ability of the control strategy to

detect failures and the degree of commercial scale experience in multiple regions of the design space.

예정 디자인 스페이스를 뒷받침하는 정보의 구체성 수준은 디자인 스페이스의 중요도(전체 관리 전략에서 디자인 스페이스의 역할)와 정도에 비례하여 정한다. (여기서 "정도"라 함은 고정 설정값과 정상 공정 범위와 비교하여, 디자인 스페이스에 의해 가능한 추가적인 공정 유연성 정도를 의미한다.) 이외에도 디자인 스페이스의 여러 영역에서 상업적 제조 경험 수준과 관리 전략이 문제 상황을 감지할 수 있는 능력도 고려할 수 있다.

Additionally, both agencies are of the opinion that there are circumstances where a mathematical regression model representing the design space need not be submitted. This is generally the case if the design space is presented as a linear combination of material inputs and process parameters. In situations where a design space presentation includes a surface (e.g. as represented by quadratic terms), the regression model representing the surface should be provided.

또한 두 기관은 디자인 스페이스를 대표하는 수학적 회귀 모델을 제출할 필요가 없는 상황도 있다는데 의견 일치를 보았다. 투입 물품과 공정 파라미터의 선형 조합으로 디자인 스페이스를 나타내는 경우가 그렇다. 디자인 스페이스에 표면이 포함된다면(예, 이차항), 이 표면을 나타내는 회귀 모델을 제공해야 한다.