

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

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

규격: 새로운 원료의약품과 새로운 완제의약품의 시험

절차와 허용 기준: 화학 성분

(Specifications: Test Procedures and Acceptance
Criteria for New Drug Substances and New Drug
Products: Chemical Substances)

Q6A

Current *Step 4* version
dated 6 October 1999

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.

Q6A
Document History

First Codification	History	Date	New Codification November 2005
Q6A	Approval by the Steering Committee under Step 2 and release for public consultation	18 July 1997	Q6A

Current Step 4 version

Q6A	Approval by the Steering Committee under Step 4 and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies.	6 October 1999	Q6A
-----	---	----------------	-----

**SPECIFICATIONS: TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR NEW DRUG
SUBSTANCES AND NEW DRUG PRODUCTS: CHEMICAL SUBSTANCES**

ICH Harmonised Tripartite Guideline

Having reached *Step 4* of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting on 6 October 1999, this guideline is recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH.

목차

- 1. 서론(INTRODUCTION)**
 - 1.1 목적(Objectives of the Guideline)
 - 1.2 배경(Background)
 - 1.3 적용 범위(Scope of the Guideline)
- 2. 일반 개념(GENERAL CONCEPTS)**
 - 2.1 주기적 시험 또는 "스킵" 시험(Periodic or Skip Testing)
 - 2.2 출하 승인 허용 기준 vs. 유효 기간 허용 기준(Release vs. Shelf-life Acceptance Criteria)
 - 2.3 공정 시험(In-process Tests)
 - 2.4 디자인 및 개발 관련 고려 사항(Design and Development Considerations)
 - 2.5 신청 당시 가용 데이터 제한(Limited Data Available at Filing)
 - 2.6 파라미터 기반 출하 승인(Parametric Release)
 - 2.7 대체 방법(Alternative Procedures)
 - 2.8 약전 시험과 허용 기준(Pharmacopoeial Tests and Acceptance Criteria)
 - 2.9 새로운 기술(Evolving Technologies)
 - 2.10 원료의약품이 완제의약품 규격에 미치는 영향(Impact of Drug Substance on Drug Product Specifications)
 - 2.11 참조 표준품(Reference Standard)
- 3. 가이드라인(GUIDELINES)**
 - 3.1 규격: 정의 및 타당성 증명(Specifications: Definition and Justification)
 - 3.1.1 규격의 정의(Definition of Specifications)

- 3.1.2 규격의 타당성 증명(Justification of Specifications)
- 3.2 공통 시험 항목/기준(Universal Tests / Criteria)
 - 3.2.1 새로운 원료의약품(New Drug Substances)
 - 3.2.2 새로운 완제의약품(New Drug Products)
- 3.3 특이적인 시험 항목/기준(Specific Tests / Criteria)
 - 3.3.1 새로운 원료의약품(New Drug Substances)
 - 3.3.2 새로운 완제의약품(New Drug Products)

4. 용어 정의(GLOSSARY)

5. 참고 문헌(REFERENCES)

6. 첨부(ATTACHMENTS)

**SPECIFICATIONS: TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR NEW DRUG
SUBSTANCES AND NEW DRUG PRODUCTS: CHEMICAL SUBSTANCES**

1. 서론(INTRODUCTION)

1.1 목적(Objectives of the Guideline)

This guideline is intended to assist to the extent possible, in the establishment of a single set of global specifications for new drug substances and new drug products. It provides guidance on the setting and justification of acceptance criteria and the selection of test procedures for new drug substances of synthetic chemical origin, and new drug products produced from them, which have not been registered previously in the United States, the European Union, or Japan.

이 가이드라인은 새로운 원료의약품과 새로운 완제의약품의 전반적인 단일 규격 세트 확립을 최대한 지원하기 위한 것이다. 미국, EU 또는 일본에 등록된 적이 없고 화학적 합성으로 제조되는 새로운 원료의약품과 이와 같은 새로운 원료의약품으로 생산하는 새로운 완제의약품의 시험 절차 선정 및 허용 기준 설정과 타당성 증명에 관한 가이드라인을 제시한다.

1.2 배경(Background)

A specification is defined as a list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria, which are numerical limits, ranges, or other criteria for the tests described. It establishes the set of criteria to which a drug substance or drug product should conform to be considered acceptable for its intended use. "Conformance to specifications" means that the drug substance and / or drug product, when tested according to the listed analytical procedures, will meet the listed acceptance criteria. Specifications are critical quality standards that are proposed and justified by the manufacturer and approved by regulatory authorities as conditions of approval.

규격은 시험 항목, 분석 절차 참조 정보, 적절한 허용 기준(해당 시험 항목의 수치 한도, 범위 또는 기타 기준)의 목록으로 규정된다. 예정 용도에 적합한 것으로 간주되기 위해 원료의약품이나 완제의약품이 부합해야 하는 기준 세트이다. "규격 부합"이라 함은 원료의약품 및/또는 완제의약품을 지정 분석 절차에 따라 시험할 때, 허용 기준을 충족한다는 의미이다. 규격은 제조업체가 제안하고 타당성을 제시하며 규제 기관이 승인

조건으로 승인하는 핵심적인 품질 기준이다.

Specifications are one part of a total control strategy for the drug substance and drug product designed to ensure product quality and consistency. Other parts of this strategy include thorough product characterization during development, upon which specifications are based, and adherence to Good Manufacturing Practices; e.g., suitable facilities, a validated manufacturing process, validated test procedure, raw material testing, in-process testing, stability testing, etc.

규격은 제품 품질과 일관성을 보증하기 위한, 종합적인 원료의약품 및 완제의약품 관리 전략의 한 부분이다. 관리 전략의 다른 부분으로는, 개발 도중 실시하는 철저한 제품 특성 평가(이 결과에 근거하여 규격을 설정한다)와 GMP 기준 준수(예, 적합한 시설, 밸리데이션된 제조 공정, 밸리데이션된 시험 절차, 원료 시험, 공정 시험, 안정성 시험 등)가 있다.

Specifications are chosen to confirm the quality of the drug substance and drug product rather than to establish full characterization, and should focus on those characteristics found to be useful in ensuring the safety and efficacy of the drug substance and drug product.

규격은 완벽한 특성 평가가 아니라 원료의약품과 완제의약품의 품질을 확인하기 위한 것으로, 원료의약품과 완제의약품의 안전성과 유효성을 보증하는데 유용한 것으로 밝혀진 특성에 중점을 두어야 한다.

1.3 적용 범위(Scope of the Guideline)

The quality of drug substances and drug products is determined by their design, development, in-process controls, GMP controls, and process validation, and by specifications applied to them throughout development and manufacture. This guideline addresses specifications, i.e., those tests, procedures, and acceptance criteria which play a major role in assuring the quality of the new drug substance and new drug product at release and during shelf life. Specifications are an important component of quality assurance, but are not its only component. All of the considerations listed above are necessary to ensure consistent production of drug substances and drug products of high quality.

원료의약품과 완제의약품의 품질은 디자인, 개발, IPC, GMP 관리, 공정 밸리데이션, 그리고 개발과 제조 과정 전체에 걸쳐 적용되는 규격에 의해 결정된다. 이 가이드라인은 출하 승인

시점과 유효 기간 동안 새로운 원료의약품과 새로운 완제의약품의 품질을 보증하는데 중요한 역할을 하는 규격(시험 항목, 시험 방법, 허용 기준)에 관한 것이다. 규격은 품질 보증의 중요한 부분이지만 유일한 것은 아니다. 고품질의 원료의약품과 완제의약품을 일관되게 생산하기 위해서는 위에서 기술한 모든 것을 고려할 필요가 있다.

This guideline addresses only the marketing approval of new drug products (including combination products) and, where applicable, new drug substances; it does not address drug substances or drug products during the clinical research stages of drug development. This guideline may be applicable to synthetic and semi-synthetic antibiotics and synthetic peptides of low molecular weight; however, it is not sufficient to adequately describe specifications of higher molecular weight peptides and polypeptides, and biotechnological/biological products. The ICH Guideline Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products addresses guideline specifications, tests and procedures for biotechnological/biological products. Radiopharmaceuticals, products of fermentation, oligonucleotides, herbal products and crude products of animal or plant origin are similarly not covered.

이 가이드라인은 새로운 완제의약품(복합 제품 포함)과 해당되는 경우에는 새로운 원료의약품의 판매 승인만 다룬다. 의약품 개발 과정에서 임상 연구 단계에 있는 원료의약품이나 완제의약품은 대상이 아니다. 합성 및 반합성 항생제와 저분자 합성 펩타이드에 적용할 수 있다. 그러나 고분자 펩타이드와 폴리펩타이드, 생명 공학/생물학적 제품의 규격에 적용하기에는 충분하지 않다. 생명 공학/생물학적 제품의 규격, 시험 항목, 시험 방법에 관한 사항은 다른 ICH 가이드라인(규격: 생명 공학/생물학적 제품의 시험 절차와 허용 기준)을 참조한다. 방사성 의약품, 발효 제품, 올리고뉴클레오티드, 생약 제품, 동물 또는 식물 유래 미가공 제품도 마찬가지로 적용 대상이 아니다.

Guidance is provided with regard to acceptance criteria which should be established for all new drug substances and new drug products, i.e. universal acceptance criteria, and those that are considered specific to individual drug substances and / or dosage forms. This guideline should not be considered all encompassing. New analytical technologies, and modifications to existing technology, are continually being developed. Such technologies should be used when justified.

모든 새로운 원료의약품과 새로운 완제의약품에 대해 설정해야 하는 허용 기준(공통 허용 기준)과 원료의약품 및/또는 제형별 특이적 기준에 대한 가이드라인을 제시한다. 이 가이드라인이 모든 것을 포괄하는 것으로 생각해서는 안 된다. 새로운 분석 기술과 기존

기술을 변형한 기술이 계속해서 개발되고 있다. 타당성이 있는 경우에는 그러한 기술을 사용한다.

Dosage forms addressed in this guideline include solid oral dosage forms, liquid oral dosage forms, and parenterals (small and large volume). This is not meant to be an all-inclusive list, or to limit the number of dosage forms to which this guideline applies. The dosage forms presented serve as models, which may be applicable to other dosage forms which have not been discussed. The extended application of the concepts in this guideline to other dosage forms, e.g., to inhalation dosage forms (powders, solutions, etc.), to topical formulations (creams, ointments, gels), and to transdermal systems, is encouraged.

이 문서에서 설명하는 제형은 내용 고형제, 내용 액제, 주사제(소용량과 대용량)이다. 모든 것을 다루지 않으며, 이 가이드라인이 적용되는 제형의 수를 제한하기 위한 것도 아니다. 이 문서에서 설명하는 제형은 일종의 모델이며, 이 문서에서 다루지 않은 다른 제형에도 적용할 수 있다. 이 문서에 제시된 개념을 다른 제형, 즉 흡입제(분말, 액제 등), 국소 제제(크림, 연고, 겔 등), 경피 흡수제에도 적용할 것을 권장한다.

2. 일반 개념(GENERAL CONCEPTS)

The following concepts are important in the development and setting of harmonized specifications. They are not universally applicable, but each should be considered in particular circumstances. This guideline presents a brief definition of each concept and an indication of the circumstances under which it may be applicable. Generally, proposals to implement these concepts should be justified by the applicant and approved by the appropriate regulatory authority before being put into effect.

다음과 같은 개념이 조화된 규격 개발과 설정에 중요하다. 아래에 기술한 개념이 보편적으로 적용되지는 않으며, 상황별로 각각을 검토한다. 각 개념을 간단하게 정의하고 그 개념이 적용될 수 있는 상황을 설명한다. 일반적으로 신청업체는 이들 개념의 적용 방안을 타당하게 설명하고 시행에 앞서 해당 규제 기관의 승인을 받아야 한다.

2.1 주기적 시험 또는 "스킵" 시험(Periodic or Skip Testing)

Periodic or skip testing is the performance of specified tests at release on pre-selected batches and / or at predetermined intervals, rather than on a batch-to-batch basis with the understanding that those batches not being tested still must meet all acceptance criteria

established for that product. This represents a less than full schedule of testing and should therefore be justified and presented to and approved by the regulatory authority prior to implementation. This concept may be applicable to, for example, residual solvents and microbiological testing, for solid oral dosage forms. It is recognized that only limited data may be available at the time of submission of an application (see section 2.5). This concept should therefore generally be implemented post-approval. When tested, any failure to meet acceptance criteria established for the periodic test should be handled by proper notification of the appropriate regulatory authority(ies). If these data demonstrate a need to restore routine testing, then batch by batch release testing should be reinstated.

주기적 시험 또는 스킵 시험은 배치별로 매번 시험하는 것이 아니라, 미리 선정한 배치 및/또는 정해진 주기로 지정 시험을 실시하여 출하 승인하는 방법이다. 이때 시험 대상에서 제외되는 배치도 모든 지정 허용 기준에 부합해야 한다. 이 방법은 필요한 모든 시험을 하는 것이 아니므로, 시행에 앞서 규제 기관에 타당성을 증명하고 승인을 확보해야 한다. 내용 고형제인 경우에 예를 들어 잔류 용매 시험과 미생물 시험에 이 개념을 적용할 수 있다. 신청 문서 제출 시점에는 활용 가능한 데이터가 제한될 수 밖에 없음을 인정한다(섹션 2.5 참조). 그러므로 이 개념을 일반적으로 승인 이후에 적용한다. 시험을 하였을 때 주기적 시험에 대해 설정한 허용 기준을 충족하지 못하는 결과가 발생하면, 그 사실을 해당 규제 기관에 적절하게 신고하고 처리한다. 이때 일상 시험 방식을 복원할 필요가 있음이 증명되면, 배치별 출하 승인 시험을 재개한다.

2.2 출하 승인 허용 기준 vs. 유효 기간 허용 기준(Release vs. Shelf-life Acceptance Criteria)

The concept of different acceptance criteria for release vs. shelf-life specifications applies to drug products only; it pertains to the establishment of more restrictive criteria for the release of a drug product than are applied to the shelf-life. Examples where this may be applicable include assay and impurity (degradation product) levels. In Japan and the United States, this concept may only be applicable to in-house criteria, and not to the regulatory release criteria. Thus, in these regions, the regulatory acceptance criteria are the same from release throughout shelf-life; however, an applicant may choose to have tighter in-house limits at the time of release to provide increased assurance to the applicant that the product will remain within the regulatory acceptance criterion throughout its shelf-life. In the European Union there is a regulatory requirement for distinct specifications for release and for shelf-life where different.

출하 승인 규격과 유효 기간 규격이라는 두 가지 허용 기준 개념은 완제의약품에만 적용되는 것이다. 유효기간 만료 시점에 적용되는 것보다 완제의약품 출하 승인 시점의 기준을 더 엄격하게 설정한다. 이 방법이 적용될 수 있는 예로는, 정량 시험과 불순물(분해 산물) 시험이 있다. 일본과 미국에서는 이 개념을 내부 기준에만 적용하며, 규제 대상 출하 승인 기준에는 적용하지 않는다. 그러므로 일본과 미국에서는 출하 승인 시점부터 유효기간 전체에 걸쳐 동일한 허용 기준이 적용된다. 하지만 신청업체는 출하 승인 시점의 기준을 자체적으로 더 엄격하게 정하여, 제품이 유효기간 전체에 걸쳐 규제 대상 허용 기준 이내에 있을 것이라는 보증을 강화하는 방식을 선택할 수 있다. EU는 출하 승인 규격과 유효 기간 규격을 별도로 정할 것을 요구한다.

2.3 공정 시험(In-process Tests)

In-process tests, as presented in this guideline, are tests which may be performed during the manufacture of either the drug substance or drug product, rather than as part of the formal battery of tests which are conducted prior to release.

이 가이드라인에서 공정 시험은 출하 승인에 앞서 실시하는 공식 시험의 일부가 아니라, 원료의약품이나 완제의약품의 제조 도중 실시하는 시험을 의미한다.

In-process tests which are only used for the purpose of adjusting process parameters within an operating range, e.g., hardness and friability of tablet cores which will be coated and individual tablet weights, are not included in the specification.

코팅 처리할 정제 코어의 경도와 무름도 시험과 개별 정제 중량 시험 등, 공정 파라미터를 작업 범위 이내에서 조정하기 위한 목적에서 실시하는 공정 시험은 규격에 포함되지 않는다.

Certain tests conducted during the manufacturing process, where the acceptance criterion is identical to or tighter than the release requirement, (e.g., pH of a solution) may be sufficient to satisfy specification requirements when the test is included in the specification. However, this approach should be validated to show that test results or product performance characteristics do not change from the in-process stage to finished product.

특정 시험 항목이 규격에 포함되고 허용 기준을 출하 승인 기준과 동일하거나 이보다 더 엄격하게 설정하여 제조 공정 중에 그 시험(예, 용액 pH)을 한다면, 규격 기준을 충족시키기에 충분할 수 있다. 하지만 이 방식을 채택할 때는 시험 결과 또는 제품 성능 특성이 해당 공정 시험 단계부터 최종 제품까지 변하지 않음을 밸리데이션을 통해 증명해야

한다.

2.4 디자인 및 개발 관련 고려 사항(Design and Development Considerations)

The experience and data accumulated during the development of a new drug substance or product should form the basis for the setting of specifications. It may be possible to propose excluding or replacing certain tests on this basis. Some examples are:

새로운 원료의약품이나 완제의약품의 개발 과정에서 축적된 경험과 데이터는 규격 설정의 토대가 된다. 이를 근거로 하여 다음 예와 같이, 일부 시험 항목을 제외하거나 대체하는 방안을 제시할 수 있다.

- microbiological testing for drug substances and solid dosage forms which have been shown during development not to support microbial viability or growth (see Decision Trees #6 and #8);
미생물의 활성이나 증식을 지원하지 않음이 개발 과정에서 증명된 원료의약품과 고형 제제의 미생물 시험. (의사결정도 #6과 #8 참조)
- extractables from product containers where it has been reproducibly shown that either no extractables are found in the drug product or the levels meet accepted standards for safety;
완제의약품에서 추출물이 전혀 발견되지 않거나 그 수준이 허용 안전성 기준에 부합함이 반복적으로 확인된 경우에는 제품 용기 추출물 시험.
- particle size testing may fall into this category, may be performed as an in-process test, or may be performed as a release test, depending on its relevance to product performance;
입자 크기 시험은 제품 성능과의 연관성에 따라, 이 범주에 해당되거나 공정 시험으로 실시하거나, 출하 승인 시험으로 실시할 수 있다.
- dissolution testing for immediate release solid oral drug products made from highly water soluble drug substances may be replaced by disintegration testing, if these products have been demonstrated during development to have consistently rapid drug release characteristics (see Decision Trees #7(1) through #7(2)).

물에 매우 잘 녹는 원료의약품으로 만든 즉시 방출형 내용 고형제의 용출 시험인 경우, 약물을 신속하게 방출하는 특성이 개발 과정에서 일관되게 증명되면 봉해 시험으로 대체할 수 있다. (의사결정도 #7(1)부터 #7(2)까지 참조).

2.5 신청 당시 가용 데이터 제한(Limited Data Available at Filing)

It is recognized that only a limited amount of data may be available at the time of filing, which can influence the process of setting acceptance criteria. As a result it may be necessary to propose revised acceptance criteria as additional experience is gained with the manufacture of a particular drug substance or drug product (example: acceptance limits for a specific impurity). The basis for the acceptance criteria at the time of filing should necessarily focus on safety and efficacy.

신청 시점에는 데이터의 양이 제한되어 허용 기준 설정에 영향을 줄 수 있다. 그에 따라 해당 원료의약품이나 완제의약품 제조 경험이 축적되면서 허용 기준을 변경하는 것이 필요할 수 있다(예: 특정 불순물 허용 기준). 신청 당시의 허용 기준은 안전성과 유효성에 중점을 두어야 한다.

When only limited data are available, the initially approved tests and acceptance criteria should be reviewed as more information is collected, with a view towards possible modification. This could involve loosening, as well as tightening, acceptance criteria as appropriate.

제한적인 데이터만 있는 경우에는, 더 많은 정보가 확보됨에 따라 초기에 승인 받은 시험 항목과 허용 기준을 변경할 수 있는지 검토한다. 이때 허용 기준을 완화하거나 강화할 수 있다.

2.6 파라미터 기반 출하 승인(Parametric Release)

Parametric release can be used as an operational alternative to routine release testing for the drug product in certain cases when approved by the regulatory authority. Sterility testing for terminally sterilized drug products is one example. In this case, the release of each batch is based on satisfactory results from monitoring specific parameters, e.g., temperature, pressure, and time during the terminal sterilization phase(s) of drug product manufacturing. These parameters can generally be more accurately controlled and measured, so that they

are more reliable in predicting sterility assurance than is end-product sterility testing. Appropriate laboratory tests (e.g., chemical or physical indicator) may be included in the parametric release program. It is important to note that the sterilization process should be adequately validated before parametric release is proposed and maintenance of a validated state should be demonstrated by revalidation at established intervals. When parametric release is performed, the attribute which is indirectly controlled (e.g., sterility), together with a reference to the associated test procedure, still should be included in the specifications.

파라미터 기반 출하 승인은 규제 기관의 승인을 받은 경우에 완제의약품의 일상적인 출하 승인 시험을 대체할 수 있다. 대표적인 예가 사후 멸균 의약품의 무균 시험이다. 이 경우에 의약품 제조 시의 사후 멸균 단계에서 온도, 압력, 시간 등 특정 파라미터의 모니터링 결과에 근거하여 각 배치의 출하 승인을 결정한다. 이들 파라미터는 일반적으로 더 정확하게 관리하고 측정할 수 있으므로, 최종 제품의 무균 시험보다 무균성 보증을 더 신뢰성 있게 예측할 수 있다. 적절한 시험(예, 화학적 또는 물리적 지표)을 파라미터 기반 출하 승인 프로그램에 포함시킬 수 있다. 이러한 파라미터 기반 출하 승인 방식을 제안하기 전에 멸균 공정을 적절하게 밸리데이션하는 것이 중요하며, 정해진 주기로 재밸리데이션을 하여 밸리데이션 상태의 유지를 증명해야 한다. 파라미터 기반 출하 승인 방식을 채택하더라도, 간접적으로 관리되는 항목(예, 무균)과 관련 시험 절차 정보를 규격에 포함시킨다.

2.7 대체 방법(Alternative Procedures)

Alternative procedures are those which may be used to measure an attribute when such procedures control the quality of the drug substance or drug product to an extent that is comparable or superior to the official procedure. Example: for tablets that have been shown not to degrade during manufacture, it may be permissible to use a spectrophotometric procedure for release as opposed to the official procedure, which is chromatographic. However, the chromatographic procedure should still be used to demonstrate compliance with the acceptance criteria during the shelf-life of the product.

대체 방법은 공식 방법과 동등 이상으로 원료의약품이나 완제의약품의 품질을 관리할 수 있을 때, 특정 특성 항목의 시험에 활용할 수 있는 것이다. 일례로 제조 과정에서 분해되지 않는 것으로 밝혀진 정제인 경우에, 공식 시험 절차인 크로마토그래피 방법 대신, 스펙트로포토미터 방법을 출하 승인 시험에 사용할 수 있다. 그러나 해당 제품의 유효기간 동안 허용 기준에 부합함을 증명할 때는 크로마토그래피 방법을 사용한다.

2.8 약전 시험과 허용 기준(Pharmacopoeial Tests and Acceptance Criteria)

References to certain procedures are found in pharmacopoeias in each region. Wherever they are appropriate, pharmacopoeial procedures should be utilized. Whereas differences in pharmacopoeial procedures and/or acceptance criteria have existed among the regions, a harmonized specification is possible only if the procedures and acceptance criteria defined are acceptable to regulatory authorities in all regions.

각 지역의 약전에 의거하여 시험 절차를 정하기도 한다. 적절한 경우에는 약전 방법을 활용한다. 약전 방법 및/또는 허용 기준이 지역마다 차이가 나므로, 시험 방법과 허용 기준을 모든 지역의 규제 기관이 인정할 수 있는 경우에만 조화된 규격이 가능하다.

The full utility of this Guideline is dependent on the successful completion of harmonization of pharmacopoeial procedures for several attributes commonly considered in the specification for new drug substances or new drug products. The Pharmacopoeial Discussion Group (PDG) of the European Pharmacopoeia, the Japanese Pharmacopoeia, and the United States Pharmacopoeia has expressed a commitment to achieving harmonization of the procedures in a timely fashion.

이 가이드라인이 완전하게 효용성을 발휘하려면, 새로운 원료의약품 또는 새로운 완제의약품 규격에 공통적으로 포함되는 특성 항목에 대한 약전 절차의 조화가 성공적으로 완료되어야 한다. 유럽 약전, 일본 약전, 미국 약전의 PDG가 적절한 시기에 절차를 조화시키기로 했다.

Where harmonization has been achieved, an appropriate reference to the harmonized procedure and acceptance criteria is considered acceptable for a specification in all three regions. For example, after harmonization sterility data generated using the JP procedure, as well as the JP procedure itself and its acceptance criteria, are considered acceptable for registration in all three regions. To signify the harmonized status of these procedures, the pharmacopoeias have agreed to include a statement in their respective texts which indicates that the procedures and acceptance criteria from all three pharmacopoeias are considered equivalent and are, therefore, interchangeable.

조화가 달성된 경우에는 조화된 절차와 허용 기준을 적절하게 참조하여 기술하는 것만으로도 3개 지역 모두에서 규격으로 인정될 수 있다. 예를 들어 조화 이후에 JP 절차로 확보한 무균 데이터와 JP 절차 자체, 그리고 허용 기준은 3개 지역 전체에서 등록 자료로 인정된다. 이들 절차의 조화 상태를 표시하기 위해, 3개 약전의 절차와 허용 기준이 동등한

것으로 간주되며 상호 교체 가능하다는 의미의 문구를 포함시키기로 합의했다.

Since the overall value of this Guideline is linked to the extent of harmonization of the analytical procedures and acceptance criteria of the pharmacopoeias, it is agreed by the members of the Q6A expert working group that none of the three pharmacopoeias should change a harmonized monograph unilaterally. According to the PDG procedure for the revision of harmonized monographs and chapters, "no pharmacopoeia shall revise unilaterally any monograph or chapter after sign-off or after publication."

이 가이드라인의 전반적인 가치는 약전 분석 절차와 허용 기준의 조화 정도와 연계되므로, Q6A 전문가 실무 그룹 위원들은 조화된 특정 모노그래프를 3개 약전 기관이 일방적으로 변경해서는 안 된다는데 의견 일치를 보았다. 조화된 모노그래프와 챕터의 개정에 대한 PDG 절차에 따라, "합의 또는 공표 이후 어떠한 모노그래프나 챕터도 약전 기관이 일방적으로 개정할 수 없다."

2.9 새로운 기술(Evolving Technologies)

New analytical technologies, and modifications to existing technology, are continually being developed. Such technologies should be used when they are considered to offer additional assurance of quality, or are otherwise justified.

지속적으로 새로운 분석 기술이 개발되고 기존 기술도 변형되고 있다. 품질을 추가적으로 보증하거나 타당성을 제시할 수 있는 경우에 이와 같은 기술을 사용한다.

2.10 원료의약품이 완제의약품 규격에 미치는 영향(Impact of Drug Substance on Drug Product Specifications)

In general, it should not be necessary to test the drug product for quality attributes uniquely associated with the drug substance. Example: it is normally not considered necessary to test the drug product for synthesis impurities which are controlled in the drug substance and are not degradation products. Refer to the ICH Guideline Impurities in New Drug Products for detailed information.

일반적으로는 원료의약품과 고유하게 연관된 품질 특성을 완제의약품에서 시험할 필요는 없다. 예를 들어 원료의약품에서 관리되며 분해 산물이 아닌 합성 불순물 시험을 완제의약품에서 할 필요는 없을 것이다. 자세한 정보는 ICH 가이드라인 "새로운 완제의약품의 불순물"을 참조한다.

2.11 참조 표준품(Reference Standard)

A reference standard, or reference material, is a substance prepared for use as the standard in an assay, identification, or purity test. It should have a quality appropriate to its use. It is often characterized and evaluated for its intended purpose by additional procedures other than those used in routine testing. For new drug substance reference standards intended for use in assays, the impurities should be adequately identified and / or controlled, and purity should be measured by a quantitative procedure.

참조 표준품 또는 참조 물질은 정량, 확인 또는 순도 시험에 표준품으로 사용하기 위해 만든 성분이다. 용도에 적절한 품질을 구비해야 한다. 일상 시험을 위한 것 이외의 추가적인 방법으로 특성 평가를 실시하고 예정 목적에 적합한지 평가한다. 정량 시험용 새로운 원료의약품 참조 표준품인 경우에는, 불순물을 적절히 확인하고 관리하며 순도를 정량 방법으로 측정한다.

3. 가이드라인(GUIDELINES)

3.1 규격: 정의 및 타당성 증명(Specifications: Definition and Justification)

3.1.1 규격의 정의(Definition of Specifications)

A specification is defined as a list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria which are numerical limits, ranges, or other criteria for the tests described. It establishes the set of criteria to which a new drug substance or new drug product should conform to be considered acceptable for its intended use. "Conformance to specifications" means that the drug substance and / or drug product, when tested according to the listed analytical procedures, will meet the listed acceptance criteria. Specifications are critical quality standards that are proposed and justified by the manufacturer and approved by regulatory authorities as conditions of approval.

규격은 시험 항목, 분석 방법 참조 정보, 적절한 허용 기준(해당 시험 항목의 수치 한도, 범위 또는 기타 기준)의 목록으로 규정된다. 새로운 원료의약품이나 새로운 완제의약품이 목적 용도에 적합한 것으로 간주되기 위해 부합해야 하는 기준 세트가 규격이다. "규격 부합"이라 함은 원료의약품 및/또는 완제의약품을 규격에 지정된 분석 절차에 따라 시험할 때, 규격에 지정된 허용 기준을 충족한다는 의미이다. 규격은 제조업체가 제안하고 타당성을

제시하며 규제 기관이 승인의 조건으로 승인한 핵심적인 품질 표준이다.

It is possible that, in addition to release tests, a specification may list in-process tests as defined in 2.3, periodic (skip) tests, and other tests which are not always conducted on a batch-by-batch basis. In such cases the applicant should specify which tests are routinely conducted batch-by-batch, and which tests are not, with an indication and justification of the actual testing frequency. In this situation, the drug substance and / or drug product should meet the acceptance criteria if tested.

출하 승인 시험 이외에도, 2.3에 규정된 공정 시험, 주기적 (스킵) 시험, 기타 배치별로 실시하지 않는 시험도 규격에 포함시킬 수 있다. 이럴 때는 배치별로 매번 시험하는 항목과 그렇지 않은 항목을 명시하고, 실제 시험 주기와 타당성을 구체적으로 설명해야 한다. 이 경우에 실제로 시험을 하면, 원료의약품 및/또는 완제의약품이 허용 기준에 부합해야 한다.

It should be noted that changes in the specification after approval of the application may need prior approval by the regulatory authority.

신청 문서 승인 이후에 규격을 변경하려면 규제 기관의 사전 승인이 필요할 수 있다.

3.1.2 규격의 타당성 증명(Justification of Specifications)

When a specification is first proposed, justification should be presented for each procedure and each acceptance criterion included. The justification should refer to relevant development data, pharmacopoeial standards, test data for drug substances and drug products used in toxicology and clinical studies, and results from accelerated and long term stability studies, as appropriate. Additionally, a reasonable range of expected analytical and manufacturing variability should be considered. It is important to consider all of this information.

규격을 처음 제시할 때, 규격에 포함된 각 방법과 허용 기준의 타당성을 증명한다. 이때 관련 개발 데이터, 약전 기준, 독성 시험 및 임상 시험에 사용된 원료의약품과 완제의약품의 시험 데이터, 가속과 장기 안정성 시험 결과를 적절하게 활용한다. 이외에도 제조와 분석 시에 합리적으로 예상되는 편차 범위도 고려한다. 이 모든 정보를 고려하는 것이 중요하다.

Approaches other than those set forth in this guideline may be applicable and acceptable. The applicant should justify alternative approaches. Such justification should be based on data derived from the new drug substance synthesis and/or the new drug product

manufacturing process. This justification may consider theoretical tolerances for a given procedure or acceptance criterion, but the actual results obtained should form the primary basis for whatever approach is taken.

이 가이드라인에 제시된 것 이외의 다른 방식을 적용할 수 있다. 다만 신청업체는 다른 방식의 타당성을 증명해야 한다. 이와 같은 타당성 증명은 새로운 원료의약품의 합성 및/또는 새로운 완제의약품의 제조 공정에서 확보한 데이터에 근거해야 한다. 이때 특정 절차나 허용 기준의 이론적 허용 범위를 고려할 수 있으나, 실제 결과를 토대로 어떤 방식을 선택할지 결정한다.

Test results from stability and scale-up / validation batches, with emphasis on the primary stability batches, should be considered in setting and justifying specifications. If multiple manufacturing sites are planned, it may be valuable to consider data from these sites in establishing the initial tests and acceptance criteria. This is particularly true when there is limited initial experience with the manufacture of the drug substance or drug product at any particular site. If data from a single representative manufacturing site are used in setting tests and acceptance criteria, product manufactured at all sites should still comply with these criteria.

규격을 정하고 타당성을 증명할 때에는 기본 안정성 배치에 중점을 두어, 안정성 배치와 스케일업/밸리데이션 배치의 시험 결과를 고려한다. 여러 제조소를 계획하고 있다면, 이들 제조소에서 확보한 데이터를 고려하여 초기 시험 항목과 허용 기준을 결정하는 것이 중요할 수 있다. 특정 제조소에서 해당 원료의약품이나 완제의약품의 제조 경험이 많지 않은 경우에 특히 그렇다. 대표 제조소 한 곳에서 확보한 데이터를 활용하여 시험 항목과 허용 기준을 정한다면, 모든 제조소에서 제조된 제품이 이 기준에 부합해야 한다.

Presentation of test results in graphic format may be helpful in justifying individual acceptance criteria, particularly for assay values and impurity levels. Data from development work should be included in such a presentation, along with stability data available for new drug substance or new drug product batches manufactured by the proposed commercial processes. Justification for proposing exclusion of a test from the specification should be based on development data and on process validation data (where appropriate).

개개 허용 기준, 특히 정량과 불순물 기준의 타당성을 증명할 때, 시험 결과를 그래프 형식으로 정리하면 도움이 될 수 있다. 이때 예정 상업적 공정으로 제조된 새로운 원료의약품이나 완제의약품 배치의 안정성 데이터와 함께, 개발 데이터를 포함시켜 정리한다. 규격에서 특정 시험 항목을 삭제하는 경우, 개발 데이터와 공정 밸리데이션

데이터(적절한 경우)에 근거하여 타당성을 증명한다.

3.2 공통 시험 항목/기준(Universal Tests / Criteria)

Implementation of the recommendations in the following section should take into account the ICH Guidelines "Text on Validation of Analytical Procedures" and "Validation of Analytical Procedures: Methodology".

다음 항목에 제시된 권고 사항을 이행할 때는 ICH 가이드라인 "분석 절차 밸리데이션: 원칙"과 "분석 절차 밸리데이션: 방법"을 고려한다.

3.2.1 새로운 원료의약품(New Drug Substances)

The following tests and acceptance criteria are considered generally applicable to all new drug substances.

일반적으로 모든 새로운 원료의약품에 다음과 같은 시험 항목과 허용 기준이 적용된다고 볼 수 있다.

- a) Description: a qualitative statement about the state (e.g. solid, liquid) and color of the new drug substance. If any of these characteristics change during storage, this change should be investigated and appropriate action taken.

성상: 새로운 원료의약품의 상태(예, 고체, 액체)와 색에 대한 정성적 설명. 이러한 특성이 보관 중에 변한다면, 이 변화를 조사하고 적절한 조치를 취해야 한다.

- b) Identification: identification testing should optimally be able to discriminate between compounds of closely related structure which are likely to be present. Identification tests should be specific for the new drug substance, e.g., infrared spectroscopy. Identification solely by a single chromatographic retention time, for example, is not regarded as being specific. However, the use of two chromatographic procedures, where the separation is based on different principles or a combination of tests into a single procedure, such as HPLC/UV diode array, HPLC/MS, or GC/MS is generally acceptable. If the new drug substance is a salt, identification testing should be specific for the individual ions. An identification test that is specific for the salt itself should suffice.

확인: 확인 시험은 존재할 가능성이 있고 긴밀하게 연관된 구조를 가진 화합물을

구분할 수 있어야 한다. 확인 시험은 IR 분광법같이 새로운 원료의약품에 특이적이어야 한다. 예를 들어 크로마토그래피 유지 시간만으로 확인하는 것은 특이적인 방법으로 생각되지 않는다. 그러나 HPLC/UV DA, HPLC/MS, GC/MS 등 여러 시험을 조합하거나 서로 다른 원리에 의거하여 분리하는 두 개 크로마토그래피 방법을 활용하는 것은 인정될 수 있다. 새로운 원료의약품이 염인 경우, 확인 시험은 이온별로 특이적이어야 한다. 염 자체에 특이적인 확인 시험이면 충분하다.

New drug substances which are optically active may also need specific identification testing or performance of a chiral assay. Please refer to 3.3.1.d) in this Guideline for further discussion of this topic.

새로운 원료의약품이 광학 활성인 경우에 특이적 확인 시험이나 키랄 분석이 필요할 수 있다. 자세한 내용은 이 문서의 3.3.1.d)를 참조한다.

- c) Assay: A specific, stability-indicating procedure should be included to determine the content of the new drug substance. In many cases it is possible to employ the same procedure (e.g., HPLC) for both assay of the new drug substance and quantitation of impurities.

정량: 새로운 원료의약품의 함량을 결정하기 위한, 특이적이고 안정성 지시성을 갖춘 방법이 있어야 한다. 많은 경우에 새로운 원료의약품의 함량 시험과 불순물 정량 시험에 동일한 방법(예, HPLC)을 채택할 수 있다.

In cases where use of a non-specific assay is justified, other supporting analytical procedures should be used to achieve overall specificity. For example, where titration is adopted to assay the drug substance, the combination of the assay and a suitable test for impurities should be used.

비특이적 정량 시험법 사용이 타당한 경우에는, 다른 보조 분석 방법을 활용하여 전반적으로 특이성을 확보한다. 예를 들어 적정법으로 원료의약품 정량 시험을 하는 경우, 정량 시험과 적합한 불순물 시험을 조합하여 사용한다.

- d) Impurities: Organic and inorganic impurities and residual solvents are included in this category. Refer to the ICH Guidelines Impurities in New Drug Substances and Residual Solvents in Pharmaceuticals for detailed information.

불순물: 이 카테고리에는 유기 및 무기 불순물과 잔류 용매가 포함된다. 자세한

사항은 새로운 원료의약품의 불순물과 의약품의 잔류 용매에 관한 ICH 가이드라인을 참조한다.

Decision tree #1 addresses the extrapolation of meaningful limits on impurities from the body of data generated during development. At the time of filing it is unlikely that sufficient data will be available to assess process consistency. Therefore it is considered inappropriate to establish acceptance criteria which tightly encompass the batch data at the time of filing. (see section 2.5)

의사결정도 #1은 개발 과정에서 확보한 데이터에 의거하여 유의미한 불순물 한도 기준을 추론하는 과정을 보여준다. 신청 당시에는 공정 일관성 평가에 필요한 데이터가 충분하지 않을 수 있다. 그러므로 신청 당시에 배치 데이터에 국한하여 허용 기준을 설정하는 것은 적절하다고 볼 수 없다(섹션 2.5 참조).

3.2.2 새로운 완제의약품(New Drug Products)

The following tests and acceptance criteria are considered generally applicable to all new drug products:

일반적으로 모든 새로운 완제의약품에 다음과 같은 시험 항목과 허용 기준이 적용된다고 볼 수 있다.

- a) Description: A qualitative description of the dosage form should be provided (e.g., size, shape, and color). If any of these characteristics change during manufacture or storage, this change should be investigated and appropriate action taken. The acceptance criteria should include the final acceptable appearance. If color changes during storage, a quantitative procedure may be appropriate.
성상: 제제의 정성적 특성을 기술한다(예, 크기, 형태, 색상). 이러한 특성이 제조 또는 보관 중에 변한다면, 이러한 변화를 조사하고 적절한 조치를 취해야 한다. 최종 허용 성상을 허용 기준에 포함시킨다. 보관 중에 색이 변한다면, 정량적 시험 방법이 적절할 수 있다.
- b) Identification: Identification testing should establish the identity of the new drug substance(s) in the new drug product and should be able to discriminate between compounds of closely related structure which are likely to be present. Identity tests should be specific for the new drug substance, e.g., infrared spectroscopy.

Identification solely by a single chromatographic retention time, for example, is not regarded as being specific. However, the use of two chromatographic procedures, where the separation is based on different principles, or combination of tests into a single procedure, such as HPLC/UV diode array, HPLC/MS, or GC/MS, is generally acceptable.

확인: 확인 시험은 새로운 완제의약품에 존재하는 새로운 원료의약품을 확인하기 위한 것이며, 존재할 가능성이 있고 긴밀하게 연관된 구조를 가진 화합물을 구분할 수 있어야 한다. 확인 시험은 IR 분광법같이 새로운 원료의약품에 특이적이어야 한다. 예를 들어 크로마토그래피 유지 시간만으로 확인하는 것은 특이적인 방법으로 생각되지 않는다. 그러나 HPLC/UV DA, HPLC/MS, GC/MS 등 여러 시험을 조합하거나 서로 다른 원리에 의거하여 분리하는 두 개 크로마토그래피 방법을 활용하는 것은 인정될 수 있다.

- c) Assay: A specific, stability-indicating assay to determine strength (content) should be included for all new drug products. In many cases it is possible to employ the same procedure (e.g., HPLC) for both assay of the new drug substance and quantitation of impurities. Results of content uniformity testing for new drug products can be used for quantitation of drug product strength, if the methods used for content uniformity are also appropriate as assays.

정량: 모든 새로운 완제의약품에 대하여, 함량을 결정하는 특이적이고 안정성 지시성을 갖춘 정량 시험 방법을 구비해야 한다. 많은 경우에 새로운 원료의약품의 함량 시험과 불순물 정량 시험에 동일한 방법(예, HPLC)을 채택할 수 있다. 함량 균일성 시험 방법이 정량 시험으로 적절하다면, 새로운 완제의약품의 함량 균일성 시험 결과를 의약품 함량 분석에 활용할 수 있다.

In cases where use of a non-specific assay is justified, other supporting analytical procedures should be used to achieve overall specificity. For example, where titration is adopted to assay the drug substance for release, the combination of the assay and a suitable test for impurities can be used. A specific procedure should be used when there is evidence of excipient interference with the non-specific assay.

비특이적 정량 시험법 사용이 타당한 경우에는, 다른 보조 분석 방법을 활용하여 전반적으로 특이성을 확보한다. 예를 들어 적정법으로 원료의약품 정량 시험을 하는 경우, 정량 시험과 적합한 불순물 시험을 조합하여 사용할 수 있다. 첨가제가

비특이적 정량 시험을 간접한다는 증거가 있으면, 특이적인 방법을 사용해야 한다.

- d) Impurities: Organic and inorganic impurities (degradation products) and residual solvents are included in this category. Refer to the ICH Guidelines Impurities in New Drug Products and Residual Solvents for detailed information.

불순물: 이 카테고리에는 유기 및 무기 불순물(분해 산물)과 잔류 용매가 포함된다. 자세한 사항은 새로운 완제의약품의 불순물과 잔류 용매에 관한 ICH 가이드라인을 참조한다.

Organic impurities arising from degradation of the new drug substance and impurities that arise during the manufacturing process for the drug product should be monitored in the new drug product. Acceptance limits should be stated for individual specified degradation products, which may include both identified and unidentified degradation products as appropriate, and total degradation products. Process impurities from the new drug substance synthesis are normally controlled during drug substance testing, and therefore are not included in the total impurities limit. However, when a synthesis impurity is also a degradation product, its level should be monitored and included in the total degradation product limit. When it has been conclusively demonstrated via appropriate analytical methodology, that the drug substance does not degrade in the specific formulation, and under the specific storage conditions proposed in the new drug application, degradation product testing may be reduced or eliminated upon approval by the regulatory authorities.

새로운 원료의약품이 분해되어 발생하는 유기 불순물과 완제의약품 제조 공정 중에 발생하는 불순물이 새로운 완제의약품에 있는지 모니터링해야 한다. 적절한 경우에 확인 분해 산물과 미확인 분해 산물, 그리고 총 분해 산물을 모두 포함하여, 지정 분해 산물별로 허용 기준을 정한다. 새로운 원료의약품의 합성 과정에서 발생하는 공정 불순물을 일반적으로 원료의약품 시험 시에 관리하므로, 이러한 공정 불순물을 총 불순물 기준에 포함시키지 않는다. 하지만 합성 불순물이 분해 산물이기도 한 경우에는, 그 수준을 모니터링하고 총 분해 산물 기준에 포함시켜야 한다. 신약 신청 문서에 기술된 특정 보관 조건에서 특정 제제의 원료의약품이 분해되지 않음이 적절한 분석 방법을 통해 명확하게 증명된다면, 규제 기관의 승인을 받아 분해 산물 시험을 축소하거나 삭제할 수 있다.

Decision tree #2 addresses the extrapolation of meaningful limits on degradation products from the body of data generated during development. At the time of filing it is unlikely that sufficient data will be available to assess process consistency. Therefore it is considered inappropriate to establish acceptance criteria which tightly encompass the batch data at the time of filing. (see section 2.5)

의사결정도 #2는 개발 과정에서 확보한 데이터에 의거하여 유의미한 불순물 한도 기준을 추론하는 과정을 보여준다. 신청 당시에는 공정 일관성 평가에 필요한 데이터가 충분하지 않을 수 있다. 그러므로 신청 당시에 배치 데이터에 국한하여 허용 기준을 설정하는 것은 적절하다고 볼 수 없다(섹션 2.5 참조).

3.3 특이적인 시험 항목/기준(Specific Tests / Criteria)

In addition to the universal tests listed above, the following tests may be considered on a case by case basis for drug substances and/or drug products. Individual tests/criteria should be included in the specification when the tests have an impact on the quality of the drug substance and drug product for batch control. Tests other than those listed below may be needed in particular situations or as new information becomes available.

앞서 정리한 공통 시험 이외에도, 원료의약품 및/또는 완제의약품별로 다음 시험을 고려한다. 해당 시험이 배치 관리 측면에서 원료의약품과 완제의약품의 품질에 영향을 준다면, 각 시험 항목과 기준을 규격에 포함시킨다. 새로운 정보가 확보되거나 특별한 경우에는 아래 항목 이외의 다른 시험도 필요할 수 있다.

3.3.1 새로운 원료의약품(New Drug Substances)

- a) Physicochemical properties: These are properties such as pH of an aqueous solution, melting point / range, and refractive index. The procedures used for the measurement of these properties are usually unique and do not need much elaboration, e.g., capillary melting point, Abbé refractometry. The tests performed in this category should be determined by the physical nature of the new drug substance and by its intended use.

이화학적 특징: 수성 용액의 pH, 녹는점/범위, 굴절률 등의 특징을 의미한다. 이러한 특성의 평가에 사용되는 방법은 일반적으로 독특한 것이며, 굉장히 정교한

방법일 필요는 없다(예, 모세관 녹는점, 압빼 굴절계법). 이 카테고리에 속하는 시험은 새로운 원료의약품의 물리적 특성과 예정 용도를 고려하여 결정한다.

- b) Particle size: For some new drug substances intended for use in solid or suspension drug products, particle size can have a significant effect on dissolution rates, bioavailability, and / or stability. In such instances, testing for particle size distribution should be carried out using an appropriate procedure, and acceptance criteria should be provided.

입자 크기: 고형제 또는 현탁제 완제의약품 제조에 사용되는 새로운 원료의약품인 경우, 입자 크기는 용출율, 생체이용률 및/또는 안정성에 중대한 영향을 미칠 수 있다. 이러한 경우에 적절한 방법으로 입자 크기 분포 시험을 실시하고 허용 기준을 설정한다.

Decision tree #3 provides additional guidance on when particle size testing should be considered.

의사결정도 #3은 입자 크기 시험을 고려해야 하는 경우에 대한 가이드라인을 제공한다.

- c) Polymorphic forms: Some new drug substances exist in different crystalline forms which differ in their physical properties. Polymorphism may also include solvation or hydration products (also known as pseudopolymorphs) and amorphous forms. Differences in these forms could, in some cases, affect the quality or performance of the new drug products. In cases where differences exist which have been shown to affect drug product performance, bioavailability or stability, then the appropriate solid state should be specified.

다형체: 일부 새로운 원료의약품은 물리적 특징이 다른 여러 가지 결정 형태로 존재한다. 다형체에는 용매화 또는 수화 산물(유사 다형체라고도 함) 및 비결정형이 포함될 수 있다. 이러한 형태 차이는 경우에 따라 새로운 원료의약품의 품질이나 성능에 영향을 미친다. 완제의약품의 성능, 생체이용률 또는 안정성에 영향을 주는 것으로 밝혀진 차이가 존재한다면, 적절한 고체상을 규정해야 한다.

Physicochemical measurements and techniques are commonly used to determine whether multiple forms exist. Examples of these procedures are: melting point

(including hot-stage microscopy), solid state IR, X-ray powder diffraction, thermal analysis procedures (like DSC, TGA and DTA), Raman spectroscopy, optical microscopy, and solid state NMR.

이화학적 측정 및 기법으로 여러 형태가 존재하는지 평가한다. 이러한 방법의 예로는 녹는점(핫스테이지 현미경 포함), 고체상 IR, X-선 분말 회절, 열 분석법(예, DSC, TGA, DTA), 라만 분광법, 광학 현미경, 고체상 NMR이 있다.

Decision trees #4(1) through 4(3) provide additional guidance on when, and how, polymorphic forms should be monitored and controlled.

의사결정도 #4(1)부터 #4(3)은 다형 형태를 모니터링하고 관리해야 하는 경우와 방법에 대한 추가적인 가이드라인을 제공한다.

Note: These decision trees should be followed sequentially. Trees 1 and 2 consider whether polymorphism is exhibited by the drug substance, and whether the different polymorphic forms can affect performance of the drug product. Tree 3 should only be applied when polymorphism has been demonstrated for the drug substance, and shown to affect these properties. Tree 3 considers the potential for change in polymorphic forms in the drug product, and whether such a change has any effect on product performance.

주: 이 의사결정도를 순서대로 따라간다. #1과 #2에서는 원료의약품이 다형성을 보이는지, 각종 다형 형태가 완제의약품의 성능에 영향을 미치는지 검토한다. 원료의약품의 다형성이 증명되고 이러한 특징에 영향을 미치는 것으로 밝혀진 경우에 #3을 적용한다. #3에서는 완제의약품에서 다형성 변화 가능성과 그러한 변화가 제품 성능에 영향을 미치는지 검토한다.

It is generally technically very difficult to measure polymorphic changes in drug products. A surrogate test (e.g., dissolution) (see Decision tree 4(3)) can generally be used to monitor product performance, and polymorph content should only be used as a test and acceptance criterion of last resort.

완제의약품의 다형성 변화를 측정하기가 기술적으로 매우 어렵다. 대체 시험(예, 용출) 방법으로 제품 성능을 모니터링할 수 있고(의사결정도 #4(3)), 다형체 함량 시험과 허용 기준은 최후의 수단으로 선택한다.

- d) Tests for chiral new drug substances: Where a new drug substance is

predominantly one enantiomer, the opposite enantiomer is excluded from the qualification and identification thresholds given in the ICH Guidelines on Impurities in New Drug Substances and Impurities in New Drug Products because of practical difficulties in quantifying it at those levels. However, that impurity in the chiral new drug substance and the resulting new drug product(s) should otherwise be treated according to the principles established in those Guidelines.

키랄성 새로운 원료의약품 시험: 새로운 원료의약품이 주로 하나의 광학 이성질체인 경우, 반대되는 광학 이성질체는 ICH 가이드라인(새로운 원료의약품의 불순물과 새로운 완제의약품의 불순물)에 규정된 안전성확인 한계 기준과 확인 한계 기준에서 제외되는데, 그 정도 수준에서는 현실적으로 정량이 어렵기 때문이다. 그러나 키랄성 새로운 원료의약품과 해당 새로운 완제의약품의 불순물을 상기 가이드라인에 규정된 원칙에 따라 처리해야 한다.

Decision tree #5 summarizes when and if chiral identity tests, impurity tests, and assays may be needed for both new drug substances and new drug products, according to the following concepts:

의사결정도 #5는 새로운 원료의약품과 새로운 완제의약품의 키랄 확인 시험, 불순물 시험, 정량 시험이 필요한지 결정하는 절차를 다음 개념에 따라 요약한 것이다.

Drug Substance: Impurities. For chiral drug substances which are developed as a single enantiomer, control of the other enantiomer should be considered in the same manner as for other impurities. However, technical limitations may preclude the same limits of quantification or qualification from being applied. Assurance of control also could be given by appropriate testing of a starting material or intermediate, with suitable justification.

원료의약품: 불순물. 단일 광학 이성질체로 개발된 키랄성 원료의약품인 경우, 다른 불순물의 관리와 동일한 방식으로 다른 광학 이성질체를 관리한다. 그러나 기술적 한계 때문에 동일한 정량 한도 기준 또는 안전성확인 한도 기준을 적용하지 못할 수 있다. 적합한 타당성이 있는 경우에는, 출발 물질이나 중간 제품의 적절한 시험으로 관리할 수도 있다.

Assay. An enantioselective determination of the drug substance should be part of the specification. It is considered acceptable for this to be achieved either through

use of a chiral assay procedure or by the combination of an achiral assay together with appropriate methods of controlling the enantiomeric impurity.

정량. 원료의약품의 광학 선택성 분석을 규격에 포함시킨다. 광학 이성질체 불순물의 적절한 관리 방법과 비키랄 정량 방법을 조합하거나, 키랄 정량 방법을 활용하는 것이 적절할 수 있다.

Identity. For a drug substance developed as a single enantiomer, the identity test(s) should be capable of distinguishing both enantiomers and the racemic mixture. For a racemic drug substance, there are generally two situations where a stereospecific identity test is appropriate for release/acceptance testing: 1) where there is a significant possibility that the enantiomer might be substituted for the racemate, or 2) when there is evidence that preferential crystallization may lead to unintentional production of a non-racemic mixture.

확인. 단일 광학 이성질체로 개발된 원료의약품인 경우, 확인 시험은 광학 이성질체 모두와 라세미 혼합물을 식별할 수 있어야 한다. 다음과 같은 경우에 라세미 원료의약품의 승인 시험 용도로 광학 특이적 확인 시험이 적절하다. 1) 라세미 화합물 대신 광학 이성질체가 존재할 가능성이 큰 경우 또는 2) 우선적 결정화 때문에 의도하지 않았던 비라세미 혼합물이 생산될 수 있음을 보여주는 증거가 있는 경우.

Drug Product: Degradation products. Control of the other enantiomer in a drug product is considered necessary unless racemization has been shown to be insignificant during manufacture of the dosage form, and on storage.

완제의약품: 분해 산물. 제품 제조 및 보관 시에 라세미화가 중대하게 발생하지 않음이 증명되지 않으면, 완제의약품에 존재하는 다른 광학 이성질체의 관리가 필요하다고 볼 수 있다.

Assay: An achiral assay may be sufficient where racemization has been shown to be insignificant during manufacture of the dosage form, and on storage. Otherwise a chiral assay should be used, or alternatively, the combination of an achiral assay plus a validated procedure to control the presence of the opposite enantiomer may be used.

정량: 제품 제조 및 보관 시에 라세미화가 중대하게 발생하지 않으면 비키랄 정량만으로도 충분할 수 있다. 그렇지 않으면 키랄 정량을 실시하며, 아니면

비키랄 정량법과 반대 광학 이성질체의 존재를 관리하는 밸리데이션된 방법을 조합하여 활용할 수 있다.

Identity: A stereospecific identity test is not generally needed in the drug product release specification. When racemization is insignificant during manufacture of the dosage form, and on storage, stereospecific identity testing is more appropriately addressed as part of the drug substance specification. When racemization in the dosage form is a concern, chiral assay or enantiomeric impurity testing of the drug product will serve to verify identity.

확인: 완제의약품 출하 승인 규격에는 일반적으로 광학 특이적 확인 시험이 필요하지 않다. 제품 제조 및 보관 시에 라세미화가 중대하게 발생하지 않으면, 광학 특이적 확인 시험을 원료의약품 규격에 포함시키는 편이 보다 적절할 것이다. 의약품의 라세미화가 문제되는 경우, 키랄 정량 또는 광학 이성질체 불순물 시험이 확인 시험 역할을 할 수 있다.

- e) Water content: This test is important in cases where the new drug substance is known to be hygroscopic or degraded by moisture or when the drug substance is known to be a stoichiometric hydrate. The acceptance criteria may be justified with data on the effects of hydration or moisture absorption. In some cases, a Loss on Drying procedure may be considered adequate; however, a detection procedure that is specific for water (e.g., Karl Fischer titration) is preferred.

수분 함량: 새로운 원료의약품이 흡습성이 있거나 수분에 의해 분해되는 경우 또는 원료의약품이 화학량적 수화물인 경우에는 이 시험이 중요하다. 수화 또는 수분 흡수의 영향에 관한 데이터로 허용 기준의 타당성을 증명할 수 있다. 경우에 따라서는 건조 감량 시험이 적절할 수 있으나, 수분 특이적인 검출 시험(예, 칼 피셔 적정)이 바람직하다.

- f) Inorganic impurities: The need for inclusion of tests and acceptance criteria for inorganic impurities (e.g., catalysts) should be studied during development and based on knowledge of the manufacturing process. Procedures and acceptance criteria for sulfated ash / residue on ignition should follow pharmacopoeial precedents; other inorganic impurities may be determined by other appropriate procedures, e.g., atomic absorption spectroscopy.

무기 불순물: 제조 공정에 대한 지식을 바탕으로, 개발 과정에서 무기 불순물(예,

측매) 시험과 허용 기준 설정의 필요성을 조사한다. 회분/강열잔분 시험 절차와 허용 기준을 약전에 의거하여 정하며, 기타 무기 불순물은 다른 적절한 방법(예, AAS)으로 시험할 수 있다.

- g) Microbial limits: There may be a need to specify the total count of aerobic microorganisms, the total count of yeasts and molds, and the absence of specific objectionable bacteria (e.g., *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*). These should be suitably determined using pharmacopoeial procedures. The type of microbial test(s) and acceptance criteria should be based on the nature of the drug substance, method of manufacture, and the intended use of the drug product. For example, sterility testing may be appropriate for drug substances manufactured as sterile and endotoxin testing may be appropriate for drug substances used to formulate an injectable drug product.

미생물 한도: 총호기성미생물수, 총진균수, 특정 세균 부정 시험(예, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*) 기준을 규정할 필요가 있다. 약전 방법에 따라 시험한다. 원료의약품의 특성, 제조 방법, 완제의약품의 예정 용도에 근거하여 미생물 시험 종류와 허용 기준을 설정한다. 예를 들어 원료의약품을 무균적으로 제조할 때는 무균 시험이 적절하며, 주사제 제조에 사용할 원료의약품인 경우에는 엔도톡신 시험이 적절할 수 있다.

Decision tree #6 provides additional guidance on when microbial limits should be included.

의사 결정도 #6에는 미생물 한도 시험을 포함시켜야 하는 경우에 대한 추가적인 가이드라인이 제시되어 있다.

3.3.2 새로운 완제의약품(New Drug Products)

Additional tests and acceptance criteria generally should be included for particular new drug products. The following selection presents a representative sample of both the drug products and the types of tests and acceptance criteria which may be appropriate. The specific dosage forms addressed include solid oral drug products, liquid oral drug products, and parenterals (small and large volume). Application of the concepts in this guideline to other dosage forms is encouraged. Note that issues related to optically active drug

substances and to solid state considerations for drug products are discussed in part 3.3.1. of this guideline.

일반적으로 새로운 완제의약품의 규격에 추가 시험과 허용 기준을 포함시킨다. 그러한 상황에 해당되는 완제의약품과 적절한 시험 종류 및 허용 기준의 대표적인 예를 아래에서 설명한다. 주로 내용 고형제, 내용 액제, 주사제(소용량, 대용량)를 중심으로 설명한다. 하지만 이 가이드라인에 기술된 개념을 다른 제형에도 적용할 것을 권장한다. 광학 활성 원료의약품과 관련된 주요 사항과 완제의약품의 고체상 관련 고려 사항은 이 가이드라인의 3.3.1을 참조한다.

3.3.2.1 The following tests are applicable to tablets (coated and uncoated) and hard capsules. One or more of these tests may also be applicable to soft capsules and granules.

다음 시험은 정제(코팅정과 나정)와 경질 캡슐제에 적용된다. 이 가운데 하나 이상을 연질 캡슐제와 과립제에도 적용할 수 있다.

- a) Dissolution: The specification for solid oral dosage forms normally includes a test to measure release of drug substance from the drug product. Single-point measurements are normally considered to be suitable for immediate-release dosage forms. For modified-release dosage forms, appropriate test conditions and sampling procedures should be established. For example, multiple time point sampling should be performed for extended-release dosage forms, and two-stage testing (using different media in succession or in parallel, as appropriate) may be appropriate for delayed-release dosage forms. In these cases it is important to consider the populations of individuals who will be taking the drug product (e.g., achlorhydric elderly) when designing the tests and acceptance criteria. In some cases (see 3.3.2.1 b) Disintegration) dissolution testing may be replaced by disintegration testing (see Decision Tree #7 (1)).

용출: 내용 고형제 규격에는 일반적으로 완제의약품의 원료의약품 방출을 측정하는 시험이 포함된다. 즉시 방출형 제제인 경우에는 단일 포인트 측정법이 일반적으로 적합한 것으로 간주된다. 변형 방출 제제인 경우에는, 적절한 시험 조건과 검체 채취 방법을 확립해야 한다. 예를 들어 연장 방출 제제인 경우에 여러 시점에서 검체를 채취하고, 지연 방출 제제인 경우에는 2단계 시험(연속으로 또는 병행하여 서로 다른 시험액 사용)이 적절할 수 있다. 이러한 경우에는 의약품 투여 대상 집단(예, 무위산성증 노년층)을 고려하여 시험 항목과 허용 기준을 정한다. 때로는(3.3.2.1.b) 붕해 참조) 용출 시험 대신 붕해 시험을 할 수도

있다(의사결정도 #7(1) 참조).

For immediate-release drug products where changes in dissolution rate have been demonstrated to significantly affect bioavailability, it is desirable to develop test conditions which can distinguish batches with unacceptable bioavailability. If changes in formulation or process variables significantly affect dissolution and such changes are not controlled by another aspect of the specification, it may also be appropriate to adopt dissolution test conditions which can distinguish these changes (see Decision Tree #7(2)).

용출 속도의 변화가 생체이용률에 중대한 영향을 주는 것으로 밝혀진 즉시 방출 의약품인 경우, 부적합한 생체이용률 배치를 식별할 수 있는 시험 조건을 개발하는 것이 바람직하다. 제제 또는 공정 변수의 변화가 용출에 중대한 영향을 미치고 그러한 변화를 규격의 다른 부분에서 관리하지 못하면, 이러한 변화를 식별할 수 있는 용출 시험 조건을 채택하는 것이 적절할 수 있다(의사결정도 #7(2) 참조).

Where dissolution significantly affects bioavailability, the acceptance criteria should be set to reject batches with unacceptable bioavailability. Otherwise, test conditions and acceptance criteria should be established which pass clinically acceptable batches (see Decision Tree #7(2)).

용출이 생체이용률에 중대한 영향을 주는 경우, 부적합한 생체이용률의 배치를 부적합으로 판정할 수 있게 허용 기준을 설정한다. 아니면 임상적으로 적합한 배치만 통과시키는 시험 조건과 허용 기준을 설정한다(의사결정도 #7(2)).

For extended-release drug products, in vitro / in vivo correlation may be used to establish acceptance criteria when human bioavailability data are available for formulations exhibiting different release rates. Where such data are not available, and drug release cannot be shown to be independent of in vitro test conditions, then acceptance criteria should be established on the basis of available batch data. Normally, the permitted variability in mean release rate at any given time point should not exceed a total numerical difference of $\pm 10\%$ of the labeled content of drug substance (i.e., a total variability of 20%: a requirement of $50 \pm 10\%$ thus means an acceptable range from 40% to 60%), unless a wider range is supported by a bioequivalency study (see Decision Tree #7(3)).

연장 방출 의약품인 경우에 서로 다른 방출 속도를 보이는 제제에 대한 인체 생체이용률 데이터가 있으면, 체내/체외 상호 관계를 활용하여 허용 기준을 설정할 수 있다. 그러한 데이터가 없으며 약물 방출이 체외 시험 조건과 무관함을 증명할 수 없으면, 가용 배치 데이터에 근거하여 허용 기준을 설정한다. 일반적으로 특정 시점에서 평균 방출율 허용 편차는, 생물학적동등성 시험에서 더 넓은 범위를 뒷받침하는 근거 데이터를 확보하지 못한 경우에, 표시 원료의약품 함량의 $\pm 10\%$ 범위를 초과해서는 안 된다(총 편차가 20%이므로 $50 \pm 10\%$ 는 40 ~ 60%가 허용 범위에 해당된다).

- b) Disintegration: For rapidly dissolving (dissolution $>80\%$ in 15 minutes at pH 1.2, 4.0 and 6.8) products containing drugs which are highly soluble throughout the physiological range (dose/solubility volume < 250 mL from pH 1.2 to 6.8), disintegration may be substituted for dissolution. Disintegration testing is most appropriate when a relationship to dissolution has been established or when disintegration is shown to be more discriminating than dissolution. In such cases dissolution testing may not be necessary. It is expected that development information will be provided to support the robustness of the formulation and manufacturing process with respect to the selection of dissolution vs. disintegration testing (see Decision Tree #7(1)).

붕해: 생리학적 범위에서 잘 녹는 의약품을 함유하며(pH 1.2 ~ 6.8에서 투여 용량/용해성 부피 < 250 mL) 신속하게 용출되는 제품인 경우(pH 1.2, 4.0, 6.8에서 15분 이내에 $> 80\%$ 용출)에는, 용출 시험 대신 붕해 시험을 할 수 있다. 용출과 관계가 확립되었거나 붕해가 용출보다 더 변별력이 있는 경우에는 붕해 시험이 가장 적절하다. 그러한 경우에 용출 시험이 필요하지 않을 수 있다. 용출 시험 vs. 붕해 시험 선정과 관련하여 제제와 제조 공정의 견고성을 뒷받침하는 개발 정보를 제공할 필요가 있다(의사결정도 #7(1) 참조).

- c) Hardness/friability: It is normally appropriate to perform hardness and/or friability testing as an in-process control (see section 2.3). Under these circumstances, it is normally not necessary to include these attributes in the specification. If the characteristics of hardness and friability have a critical impact on drug product quality (e.g., chewable tablets), acceptance criteria should be included in the specification.

경도/무름도: 경도 및/또는 무름도 시험은 IPC(섹션 2.3 참조)로 실시하는 것이

일반적으로 적절하다. 이러한 경우에는 이들 특성 항목을 규격에 포함시킬 필요가 없다. 경도와 무름도가 의약품의 품질에 중대한 영향을 미치는 경우(예, 주어블 정제), 허용 기준을 규격에 포함시켜야 한다.

- d) Uniformity of dosage units: This term includes both the mass of the dosage form and the content of the active substance in the dosage form; a pharmacopoeial procedure should be used. In general, the specification should include one or the other but not both. If appropriate, these tests may be performed in-process; the acceptance criteria should be included in the specification. When weight variation is applied for new drug products exceeding the threshold value to allow testing uniformity by weight variation, applicants should verify during drug development that the homogeneity of the product is adequate.

제제균일성: 이 용어는 제품에 함유된 활성 성분 함량과 제제 질량을 대상으로 한다. 약전 방법을 적용한다. 일반적으로는 이 가운데 하나를 규격에 포함시키며, 두 개 모두를 포함시키지는 않는다. 적절한 경우에는 이 시험을 공정 중에 실시할 수 있다. 규격에 허용 기준을 포함시킨다. 한계값을 초과하는 새로운 완제의약품에 중량 편차를 적용하여 중량 편차로 균일성을 시험하는 경우, 신청업체는 제품의 균질성이 적절함을 개발 단계에서 확인해야 한다.

- e) Water content: A test for water content should be included when appropriate. The acceptance criteria may be justified with data on the effects of hydration or water absorption on the drug product. In some cases, a Loss on Drying procedure may be considered adequate; however, a detection procedure which is specific for water (e.g., Karl Fischer titration) is preferred.

수분 함량: 적절한 경우에는 수분 함량 시험을 포함시켜야 한다. 수화 또는 수분 흡수가 완제의약품에 미치는 영향에 관한 데이터로 허용 기준의 타당성을 증명할 수 있다. 경우에 따라서는 건조 감량 시험이 적절할 수 있으나, 수분 특이적인 검출 시험(예, 칼 피셔 적정)이 바람직하다.

- f) Microbial limits: Microbial limit testing is seen as an attribute of Good Manufacturing Practice, as well as of quality assurance. In general, it is advisable to test the drug product unless its components are tested before manufacture and the manufacturing process is known, through validation studies, not to carry a significant risk of microbial contamination or proliferation. It should be noted that,

whereas this guideline does not directly address excipients, the principles discussed here may be applicable to excipients as well as to new drug products. Skip testing may be an appropriate approach in both cases where permissible. (See Decision Tree #6 for microbial testing of excipients.)

미생물 한도: 미생물 한도 시험은 품질 보증과 GMP의 한 요소로 간주된다. 일반적으로 제조에 앞서 의약품 원료를 시험하지 않고 벨리데이션 시험을 통해 제조 공정에 상당한 미생물 오염 또는 증식 리스크가 없음이 확인되지 않으면, 완제의약품을 상대로 이 시험을 하는 것이 바람직하다. 이 문서에서는 첨가제를 직접적으로 다루지 않지만, 여기에 제시된 원칙을 새로운 완제의약품은 물론이고 첨가제에도 적용할 수 있다. 허용된다면 두 경우 모두에서 스킵 시험이 적절한 방식일 수 있다. (첨가제 미생물 시험은 의사결정도 #6 참조)

Acceptance criteria should be set for the total count of aerobic microorganisms, the total count of yeasts and molds, and the absence of specific objectionable bacteria (e.g., *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*). These should be determined by suitable procedures, using pharmacopoeial procedures, and at a sampling frequency or time point in manufacture which is justified by data and experience. The type of microbial test(s) and acceptance criteria should be based on the nature of the drug substance, method of manufacture, and the intended use of the drug product. With acceptable scientific justification, it should be possible to propose no microbial limit testing for solid oral dosage forms.

총호기성미생물수, 총진균수, 특정 세균 부정 시험(예, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*) 기준을 규정한다. 데이터와 경험에 의거하여 타당성이 증명된 공정 시점 또는 검체 채취 주기로 약전에 수재된 방법을 활용해 적합한 절차에 따라 시험한다. 원료의약품의 특성, 제조 방법, 완제의약품의 예정 용도에 근거하여 미생물 시험의 종류와 허용 기준을 설정한다. 적합한 과학적 타당성이 있는 경우에는 내용 고형제의 미생물 한도 시험을 하지 않는 것도 가능하다.

Decision tree #8 provides additional guidance on the use of microbial limits testing.

의사결정도 #8에는 미생물 한도 시험에 관한 추가적인 가이드라인이 제시되어 있다.

3.3.2.2 Oral liquids: One or more of the following specific tests will normally be applicable to oral liquids and to powders intended for reconstitution as oral liquids.

내용 액제: 다음과 같은 특이적 시험 가운데 하나 이상을 내용 액제와 내용 액제로 용해하여 사용하는 분말 제품에 적용한다.

- a) Uniformity of dosage units: This term includes both the mass of the dosage form and the content of the active substance in the dosage form; a pharmacopoeial procedure should be used. In general, the specification should include one or the other but not both. When weight variation is applied for new drug products exceeding the threshold value to allow testing uniformity by weight variation, applicants should verify during drug development that the homogeneity of the product is adequate.

제제균일성: 이 용어는 제품에 함유된 활성 성분 함량과 제제 질량을 대상으로 한다. 약전 방법을 적용한다. 일반적으로는 이 가운데 하나를 규격에 포함시키며, 두 개 모두를 포함시키지는 않는다. 한계값을 초과하는 새로운 완제의약품에 중량 편차를 적용하여 중량 편차로 균일성을 시험하는 경우, 신청업체는 제품의 균질성이 적절함을 개발 단계에서 확인해야 한다.

If appropriate, tests may be performed in-process; however, the acceptance criteria should be included in the specification. This concept may be applied to both single-dose and multiple-dose packages.

적절한 경우에는 이 시험을 공정 중에 실시할 수 있다. 그러나 규격에 허용 기준을 포함시켜야 한다. 이 개념은 단일 용량 포장 제품과 다용량 포장 제품 모두에 적용된다.

The dosage unit is considered to be the typical dose taken by the patient. If the actual unit dose, as taken by the patient, is controlled, it may either be measured directly or calculated, based on the total measured weight or volume of drug divided by the total number of doses expected. If dispensing equipment (such as medicine droppers or dropper tips for bottles) is an integral part of the packaging, this equipment should be used to measure the dose. Otherwise, a standard volume measure should be used. The dispensing equipment to be used is normally determined during development.

투여량 단위는 환자가 투여하는 일반적인 용량을 의미한다. 환자가 복용하는 실제 단위 용량을 관리하는 경우, 총 측정 중량 또는 의약품 부피를 예상되는 총 투여 용량 수로 나눈 값에 근거하여 계산하거나 직접 측정할 수 있다. 투여 장치(예, 병 제품의 드로퍼 또는 드로퍼 팁)가 포장의 통합된 일부인 경우, 이 장치를 사용하여 투여 용량을 측정한다. 아니면 표준 부피 측정 장치를 사용한다. 사용하는 투여 장치를 일반적으로 개발 과정에서 결정한다.

For powders for reconstitution, uniformity of mass testing is generally considered acceptable.

용해용 분말인 경우에는 일반적으로 질량 균일성 시험이 적절하다.

- b) pH: Acceptance criteria for pH should be provided where applicable and the proposed range justified.

pH: 해당되는 경우에 pH 허용 기준을 설정하며, 예정 범위의 타당성을 증명한다.

- c) Microbial limits: Microbial limit testing is seen as an attribute of Good Manufacturing Practice, as well as of quality assurance. In general, it is advisable to test the drug product unless its components are tested before manufacture and the manufacturing process is known, through validation studies, not to carry a significant risk of microbial contamination or proliferation. It should be noted that, whereas this Guideline does not directly address excipients, the principles discussed here may be applicable to excipients as well as to new drug products. Skip testing may be an appropriate approach in both cases where permissible. With acceptable scientific justification, it may be possible to propose no microbial limit testing for powders intended for reconstitution as oral liquids.

미생물 한도: 미생물 한도 시험은 품질 보증과 GMP의 한 요소로 간주된다. 일반적으로 제조에 앞서 의약품 원료를 시험하지 않고 벨리데이션 시험을 통해 제조 공정에 상당한 미생물 오염 또는 증식 리스크가 없음이 확인되지 않으면, 완제의약품을 상대로 이 시험을 하는 것이 바람직하다. 이 문서에서는 첨가제를 직접적으로 다루지 않지만, 여기에 제시된 원칙을 새로운 완제의약품은 물론이고 첨가제에도 적용할 수 있다. 허용된다면 두 경우 모두에서 스킵 시험이 적절한 방식일 수 있다. 적합한 과학적 타당성이 있는 경우에는 내용 액제로 용해하여 사용하는 분말에 대하여 미생물 한도 시험을 하지 않을 수 있다.

Acceptance criteria should be set for the total count of aerobic microorganisms, total count of yeasts and molds, and the absence of specific objectionable bacteria (e.g., *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*). These should be determined by suitable procedures, using pharmacopoeial procedures, and at a sampling frequency or time point in manufacture which is justified by data and experience.

총호기성미생물수, 총진균수, 특정 세균 부정 시험(예, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*) 기준을 규정한다. 데이터와 경험에 의거하여 타당성이 증명된 공정 시점 또는 검체 채취 주기로 약전에 수재된 방법을 활용해 적합한 절차에 따라 시험한다.

Decision tree #8 provides additional guidance on the use of microbial limits testing.

의사결정도 #8에는 미생물 한도 시험에 관한 추가적인 가이드라인이 제시되어 있다.

- d) Antimicrobial preservative content: For oral liquids needing an antimicrobial preservative, acceptance criteria for preservative content should be established. Acceptance criteria for preservative content should be based upon the levels of antimicrobial preservative necessary to maintain microbiological quality of the product at all stages throughout its proposed usage and shelf-life. The lowest specified concentration of antimicrobial preservative should be demonstrated to be effective in controlling microorganisms by using a pharmacopoeial antimicrobial preservative effectiveness test.

항미생물 보존제 함량: 항미생물 보존제가 필요한 내용 액제인 경우, 보존제 함량 허용 기준을 설정한다. 보존제 함량 허용 기준은 예정 용도와 유효 기간 전체에 걸쳐 모든 단계에서 제품의 미생물학적 품질을 유지하는데 필요한 항미생물 보존제 수준에 근거하여 정한다. 항미생물 보존제의 최저 지정 농도는 약전에 수재된 항미생물 보존제 효능 시험을 통해 미생물 관리에 효과가 있음이 증명되어야 한다.

Testing for antimicrobial preservative content should normally be performed at release. Under certain circumstances, in-process testing may suffice in lieu of release testing. When antimicrobial preservative content testing is performed as an

in-process test, the acceptance criteria should remain part of the specification.

항미생물 보존제 함량 시험을 출하 승인 시험으로 실시한다. 출하 승인 시험 대신 공정 시험으로 할 수도 있다. 항미생물 보존제 함량 시험을 공정 시험으로 실시하더라도, 허용 기준을 규격에 포함시킨다.

Antimicrobial preservative effectiveness should be demonstrated during development, during scaleup, and throughout the shelf-life (e.g., in stability testing: see the ICH Guideline, "Stability Testing of New Drug Substances and Products"), although chemical testing for preservative content is the attribute normally included in the specification.

화학적 보존제 함량 시험이 일반적으로 규격에 포함되지만, 항미생물 보존제 효능이 개발 및 스케일업 과정에서, 그리고 유효 기간 전체에 걸쳐 증명되어야 한다(예, 안정성 시험인 경우, ICH 가이드라인 "새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험" 참조).

- e) Antioxidant preservative content: Release testing for antioxidant content should normally be performed. Under certain circumstances, where justified by developmental and stability data, shelf-life testing may be unnecessary, and in-process testing may suffice in lieu of release testing where permitted. When antioxidant content testing is performed as an in-process test, the acceptance criteria should remain part of the specification. If only release testing is performed, this decision should be reinvestigated whenever either the manufacturing procedure or the container/closure system changes.

항산화 보존제 함량: 일반적으로 항산화제 함량 시험을 출하 승인 시험으로 실시한다. 개발 데이터와 안정성 데이터로 타당성이 증명된 경우에는, 유효 기간 시험이 필요하지 않을 수 있으며, 허가를 받은 경우에 출하 승인 시험 대신 공정 시험으로 할 수도 있다. 항산화제 함량 시험을 공정 시험으로 실시하더라도, 허용 기준을 규격에 포함시킨다. 출하 승인 시험만 한다면, 제조 방법이나 용기/마개 시스템이 변경되는 경우에 이 결정을 다시 조사해야 한다.

- f) Extractables: Generally, where development and stability data show evidence that extractables from the container/closure systems are consistently below levels that are demonstrated to be acceptable and safe, elimination of this test can normally be accepted. This should be reinvestigated if the container/closure system or

formulation changes.

추출물: 일반적으로 개발 데이터와 안정성 데이터로 용기/마개 시스템의 추출물이 수용 가능하고 안전한 것으로 증명된 수준 이하임이 일관되게 증명된다면, 이 시험 항목의 삭제도 가능하다. 용기/마개 시스템이나 제제가 변경되면 다시 조사해야 한다.

Where data demonstrate the need, tests and acceptance criteria for extractables from the container/closure system components (e.g., rubber stopper, cap liner, plastic bottle, etc.) are considered appropriate for oral solutions packaged in non-glass systems, or in glass containers with non-glass closures. The container/closure components should be listed, and data collected for these components as early in the development process as possible.

데이터 평가를 통해 필요성이 증명되면, 유리가 아닌 포장 시스템에 포장된 내용 액제나 유리가 아닌 마개와 유리 용기에 포장된 내용 액제인 경우에 용기/마개 시스템 구성 요소(예, 고무 마개, 캡 라이너, 플라스틱 병 등)에서 나오는 추출물의 시험과 허용 기준 설정이 적절하다고 볼 수 있다. 용기/마개 구성 요소를 파악하고, 가능하면 개발 초기 단계에서 이에 대한 데이터를 확보한다.

- g) Alcohol content: Where it is declared quantitatively on the label in accordance with pertinent regulations, the alcohol content should be specified. It may be assayed or calculated.

알코올 함량: 관련 규정에 따라 라벨에 알코올 함량 정보를 표시하는 경우, 알코올 함량을 규정해야 한다. 정량 시험을 하거나 계산을 할 수 있다.

- h) Dissolution: In addition to the attributes recommended immediately above, it may be appropriate (e.g., insoluble drug substance) to include dissolution testing and acceptance criteria for oral suspensions and dry powder products for resuspension. Dissolution testing should be performed at release. This test may be performed as an in-process test when justified by product development data. The testing apparatus, media, and conditions should be pharmacopoeial, if possible, or otherwise justified. Dissolution procedures using either pharmacopoeial or non-pharmacopoeial apparatus and conditions should be validated.

용출: 앞서 기술한 항목 이외에도, 내용 현탁액과 재현탁용 건조 분말 제품인 경우에 용출 시험과 허용 기준을 포함시키는 것이 적절할 수 있다(예, 불용성

원료의약품). 용출 시험을 출하 승인 시험으로 실시한다. 제품 개발 데이터로 타당성을 증명할 수 있으면, 공정 시험으로 할 수도 있다. 시험 장치, 시험액, 시험 조건은 가능하면 약전에 정해진 것을 따르며, 다르게 하는 경우에는 타당성을 증명한다. 약전 또는 비약전 장치와 조건을 적용하는 용출 시험 방법인 경우에는 밸리데이션을 해야 한다.

Single-point measurements are normally considered suitable for immediate-release dosage forms. Multiple-point sampling, at appropriate intervals, should be performed for modified-release dosage forms. Acceptance criteria should be set based on the observed range of variation, and should take into account the dissolution profiles of the batches that showed acceptable performance in vivo. Developmental data should be considered when determining the need for either a dissolution procedure or a particle size distribution procedure.

즉시 방출 제제인 경우에는 단일 포인트 측정법이 일반적으로 적합한 것으로 간주된다. 변형 방출 제제인 경우에는, 적절한 주기로 여러 시점에 검체를 채취한다. 관찰된 편차 범위에 근거하여 허용 기준을 설정하며, 이때 체내 시험에서 적합한 성능을 보인 배치의 용출 프로파일을 고려한다. 개발 데이터를 고려하여, 용출 시험이나 입자 크기 분포 시험의 필요성을 결정한다.

- i) Particle size distribution: Quantitative acceptance criteria and a procedure for determination of particle size distribution may be appropriate for oral suspensions. Developmental data should be considered when determining the need for either a dissolution procedure or a particle size distribution procedure for these formulations.

입자 크기 분포: 내용 현탁제인 경우에 입자 크기 분포 시험과 정량적 허용 기준이 필요할 수 있다. 개발 데이터를 고려하여, 이러한 제제의 용출 시험이나 입자 크기 분포 시험이 필요한지 결정한다.

Particle size distribution testing should be performed at release. It may be performed as an in-process test when justified by product development data. If these products have been demonstrated during development to have consistently rapid drug release characteristics, exclusion of a particle size distribution test from the specification may be proposed.

입자 크기 분포 시험을 출하 승인 시험으로 실시한다. 제품 개발 데이터로

타당성이 증명되면, 공정 시험으로 할 수도 있다. 이들 제품이 개발 과정에서 신속하고 일관되게 약물을 방출하는 특성이 있는 것으로 증명된 경우, 입자 크기 분포 시험을 규격에서 제외할 수 있다.

Particle size distribution testing may also be proposed in place of dissolution testing; justification should be provided. The acceptance criteria should include acceptable particle size distribution in terms of the percent of total particles in given size ranges. The mean, upper, and / or lower particle size limits should be well defined.

또한 용출 시험 대신 입자 크기 분포 시험을 할 수도 있다. 다만 타당성을 증명해야 한다. 일정 크기 범위의 총 입자 백분율로 나타낸, 입자 크기 분포 기준을 허용 기준에 포함시킨다. 평균, 상한, 하한 입자 크기 기준을 규정한다.

Acceptance criteria should be set based on the observed range of variation, and should take into account the dissolution profiles of the batches that showed acceptable performance in vivo, as well as the intended use of the product. The potential for particle growth should be investigated during product development; the acceptance criteria should take the results of these studies into account.

편차 범위 결과에 근거하여 허용 기준을 설정하며, 이때 체내 시험에서 적합한 성능을 보인 배치의 용출 프로파일과 제품의 예정 용도를 고려한다. 제품 개발 과정에서 입자 크기 증가 가능성을 조사하고, 조사 결과를 고려하여 허용 기준을 설정한다.

- j) Redispersibility: For oral suspensions which settle on storage (produce sediment), acceptance criteria for redispersibility may be appropriate. Shaking may be an appropriate procedure.

재분산성: 보관 중에 침전되는(침전물 형성) 내용 현탁제인 경우에 재분산성 허용 기준을 설정할 필요가 있다. 흔드는 것이 적절한 방법일 수 있다.

The procedure (mechanical or manual) should be indicated. Time required to achieve resuspension by the indicated procedure should be clearly defined. Data generated during product development may be sufficient to justify skip lot testing, or elimination of this attribute from the specification may be proposed.

방법(기계 또는 수동)을 기재한다. 그 방법으로 재현탁을 달성하는데 걸리는

시간을 명확하게 규정한다. 제품 개발 과정에서 확보한 데이터로 스킵 시험의 타당성을 증명하거나 규격에서 이 항목을 제외하는 방안을 제시할 수 있다.

- k) Rheological properties: For relatively viscous solutions or suspensions, it may be appropriate to include rheological properties (viscosity/specific gravity) in the specification. The test and acceptance criteria should be stated. Data generated during product development may be sufficient to justify skip lot testing, or elimination of this attribute from the specification may be proposed.

유동학적 특징: 상대적으로 점성이 있는 액제 또는 현탁제인 경우, 규격에 유동학적 특징(점도/비중)을 포함시킬 필요가 있다. 시험 항목과 허용 기준을 명기한다. 제품 개발 과정에서 확보한 데이터로 스킵 시험의 타당성을 증명하거나 규격에서 이 항목을 제외하는 방안을 제시할 수도 있다.

- l) Reconstitution time: Acceptance criteria for reconstitution time should be provided for dry powder products which require reconstitution. The choice of diluent should be justified. Data generated during product development may be sufficient to justify skip lot testing or elimination of this attribute from the specification may be proposed.

용해 시간: 용해하여 투약하는 건조 분말 제품의 용해 시간 기준을 설정한다. 희석액 선택의 타당성을 증명한다. 제품 개발 과정에서 확보한 데이터로 스킵 시험의 타당성을 증명하거나 규격에서 이 항목을 제외하는 방안을 제시할 수도 있다.

- m) Water content: For oral products requiring reconstitution, a test and acceptance criterion for water content should be proposed when appropriate. Loss on drying is generally considered sufficient if the effect of absorbed moisture vs. water of hydration has been adequately characterized during the development of the product. In certain cases a more specific procedure (e.g., Karl Fischer titration) may be preferable.

수분 함량: 용해하여 사용하는 내용 제품인 경우에, 수분 함량 시험과 허용 기준을 제시한다. 흡수된 습기나 수화 수분의 영향을 제품 개발 과정에서 적절하게 평가한 경우에는 건조 감량 시험으로도 충분할 수 있다. 상황에 따라서는 보다 특이적인 방법(예, 칼 피셔 적정)이 바람직할 수 있다.

3.3.2.3 Parenteral Drug Products: The following tests may be applicable to parenteral drug products.

주사제: 다음 시험을 주사제에 적용할 수 있다.

- a) Uniformity of dosage units: This term includes both the mass of the dosage form and the content of the active substance in the dosage form; a pharmacopoeial procedure should be used. In general, the specification should one or the other but not both and is applicable to powders for reconstitution. When weight variation is applied for new drug products exceeding the threshold value to allow testing uniformity by weight variation, applicants should verify during drug development that the homogeneity of the product is adequate.

제제균일성: 이 용어는 제품에 함유된 활성 성분 함량과 제제 질량을 대상으로 한다. 약전 방법을 적용한다. 일반적으로는 이 가운데 하나를 규격에 포함시키며, 두 개 모두를 포함시키지는 않는다. 용해용 분말에 적용한다. 한계값을 초과하는 새로운 완제의약품에 중량 편차를 적용하여 중량 편차로 균일성을 시험하는 경우, 신청업체는 제품의 균질성이 적절함을 개발 단계에서 확인해야 한다.

If appropriate (see section 2.3), these tests may be performed in-process; the acceptance criteria should be included in the specification. This test may be applied to both single-dose and multiple-dose packages.

적절한 경우에는(섹션 2.3 참조) 이 시험을 공정 중에 실시할 수 있다. 규격에 허용 기준을 포함시켜야 한다. 이 시험은 단일 용량 포장 제품과 다용량 포장 제품 모두에 적용된다.

For powders for reconstitution, uniformity of mass testing is generally considered acceptable.

용해용 분말 제품인 경우에 일반적으로는 질량 균일성 시험이 적절하다.

- b) pH: Acceptance criteria for pH should be provided where applicable and the proposed range justified.

pH: 해당되는 경우에 pH 허용 기준을 설정하며, 예정 범위의 타당성을 증명한다.

- c) Sterility: All parenteral products should have a test procedure and acceptance criterion for evaluation of sterility. Where data generated during development and

validation justify parametric release, this approach may be proposed for terminally sterilized drug products (see section 2.6).

무균: 모든 주사제 제품은 무균성 평가를 위한 시험 방법과 허용 기준을 갖춰야 한다. 개발 및 밸리데이션 과정에서 획득한 데이터로 파라미터 기반 출하 승인 방식의 타당성이 증명되는 경우, 이 방식을 사후 멸균 의약품에 적용할 수 있다(섹션 2.6 참조).

- d) Endotoxins/Pyrogens: A test procedure and acceptance criterion for endotoxins, using a procedure such as the limulus amoebocyte lysate test, should be included in the specification. Pyrogenicity testing may be proposed as an alternative to endotoxin testing where justified.

엔도톡신/발열성물질: LAL 시험 같은 방법을 사용하는 엔도톡신 시험과 허용 기준을 규격에 포함시킨다. 타당한 경우에는 엔도톡신 시험 대신에 발열성물질 시험을 할 수 있다.

- e) Particulate matter: Parenteral products should have appropriate acceptance criteria for particulate matter. This will normally include acceptance criteria for visible particulates and / or clarity of solution, as well as for sub-visible particulates as appropriate.

미립자: 미립자 허용 기준을 적절하게 설정한다. 일반적으로 불용성 이물 및/또는 용액 투명도와 불용성 미립자의 허용 기준을 설정한다.

- f) Water content: For non-aqueous parenterals, and for parenteral products for reconstitution, a test procedure and acceptance criterion for water content should be proposed when appropriate. Loss on drying is generally considered sufficient for parenteral products, if the effect of absorbed moisture vs. water of hydration has been adequately characterized during development. In certain cases a more specific procedure (e.g., Karl Fischer titration) may be preferred.

수분 함량: 비수성 주사제와 용해하여 투여하는 주사제 제품인 경우, 수분 함량 시험과 허용 기준을 제시한다. 흡수된 습기나 수화 수분의 영향을 제품 개발 과정에서 적절하게 평가한 경우에는 건조 감량 시험으로도 충분할 수 있다. 상황에 따라서는 보다 특이적인 방법(예, 칼 피셔 적정)이 바람직할 수 있다.

- g) Antimicrobial preservative content: For parenteral products needing an

antimicrobial preservative, acceptance criteria for preservative content should be established. Acceptance criteria for preservative content should be based upon the levels of antimicrobial preservative necessary to maintain microbiological quality of the product at all stages throughout its proposed usage and shelf life. The lowest specified concentration of antimicrobial preservative should be demonstrated to be effective in controlling microorganisms by using a pharmacopoeial antimicrobial preservative effectiveness test.

항미생물 보존제 함량: 항미생물 보존제가 필요한 주사제 제품인 경우, 보존제 함량 허용 기준을 설정한다. 보존제 함량 허용 기준은 예정 용도와 유효 기간 전체에 걸쳐 모든 단계에서 제품의 미생물학적 품질을 유지하는데 필요한 항미생물 보존제 수준에 근거하여 정한다. 항미생물 보존제의 최저 지정 농도는 약전에 수재된 항미생물 보존제 효능 시험을 통해 미생물 관리에 효과가 있음이 증명되어야 한다.

Testing for antimicrobial preservative content should normally be performed at release. Under certain circumstances, in-process testing may suffice in lieu of release testing where permitted. When antimicrobial preservative content testing is performed as an in-process test, the acceptance criteria should remain part of the specification.

항미생물 보존제 함량 시험을 출하 승인 시험으로 실시한다. 출하 승인 시험 대신 공정 시험으로 할 수도 있다. 항미생물 보존제 함량 시험을 공정 시험으로 실시하더라도, 허용 기준을 규격에 포함시킨다.

Antimicrobial preservative effectiveness should be demonstrated during development, during scaleup, and throughout the shelf-life (e.g., in stability testing: see the ICH Guideline, "Stability Testing of New Drug Substances and Products"), although chemical testing for preservative content is the attribute normally included in the specification.

화학적 보존제 함량 시험이 일반적으로 규격에 포함되지만, 항미생물 보존제 효능이 개발 및 스케일업 과정에서, 그리고 유효 기간 전체에 걸쳐 증명되어야 한다(예, 안정성 시험인 경우, ICH 가이드라인 "새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험" 참조).

- h) Antioxidant preservative content: Release testing for antioxidant content should

normally be performed. Under certain circumstances, where justified by developmental and stability data, shelf-life testing may be unnecessary and in-process testing may suffice in lieu of release testing. When antioxidant content testing is performed as an in-process test, the acceptance criteria should remain part of the specification. If only release testing is performed, this decision should be reinvestigated whenever either the manufacturing procedure or the container/closure system changes.

항산화 보존제 함량: 일반적으로 항산화제 함량 시험을 출하 승인 시험으로 실시한다. 개발 데이터와 안정성 데이터로 타당성이 증명된 경우에는, 유효 기간 시험이 필요하지 않을 수 있으며, 출하 승인 시험 대신 공정 시험으로 할 수도 있다. 항산화제 함량 시험을 공정 시험으로 실시하더라도, 허용 기준을 규격에 포함시킨다. 출하 승인 시험만 한다면, 제조 방법이나 용기/마개 시스템이 변경되는 경우에 이 결정을 다시 조사해야 한다.

- i) Extractables: Control of extractables from container/closure systems is considered significantly more important for parenteral products than for oral liquids. However, where development and stability data show evidence that extractables are consistently below the levels that are demonstrated to be acceptable and safe, elimination of this test can normally be accepted. This should be reinvestigated if the container/closure system or formulation changes.

추출물: 내용 액제보다 주사제인 경우에 용기/마개 시스템에서 발생하는 추출물의 관리가 더 중요하다고 볼 수 있다. 하지만 개발 데이터와 안정성 데이터로 용기/마개 시스템의 추출물이 수용 가능하고 안전한 것으로 증명된 수준 이하임이 일관되게 증명된다면, 이 시험 항목의 삭제도 가능하다. 용기/마개 시스템이나 제제가 변경되면 다시 조사해야 한다.

Where data demonstrate the need, acceptance criteria for extractables from the container/closure components are considered appropriate for parenteral products packaged in non-glass systems or in glass containers with elastomeric closures. This testing may be performed at release only, where justified by data obtained during development. The container/closure system components (e.g., rubber stopper, etc.) should be listed, and data collected for these components as early in the development process as possible.

데이터 평가를 통해 필요성이 증명되면, 유리가 아닌 포장 시스템에 포장된

주사제나 고무 마개와 유리 용기에 포장된 주사제인 경우에 용기/마개 시스템 구성 요소에서 나오는 추출물에 대한 시험과 허용 기준을 설정하는 것이 적절하다고 볼 수 있다. 개발 단계에서 확보한 데이터로 타당성이 증명되는 경우에는, 출하 승인 시험으로만 실시할 수 있다. 용기/마개 시스템 구성 요소(예, 고무 마개 등)를 파악하고, 가능하면 개발 초기 단계에서 이에 대한 데이터를 확보한다.

- j) Functionality testing of delivery systems: Parenteral formulations packaged in pre-filled syringes, autoinjector cartridges, or the equivalent should have test procedures and acceptance criteria related to the functionality of the delivery system. These may include control of syringeability, pressure, and seal integrity (leakage), and/or parameters such as tip cap removal force, piston release force, piston travel force, and power injector function force. Under certain circumstances these tests may be performed in-process. Data generated during product development may be sufficient to justify skip lot testing or elimination of some or all attributes from the specification.

전달 시스템의 기능성 시험: 프리필드 시린지, 자동 주사 카트리지 또는 그와 유사한 것에 충전한 주사제인 경우, 약물 전달 시스템의 기능성과 관련된 시험과 허용 기준이 있어야 한다. 여기에는 주사성, 압력, 밀봉 완전성(누출) 시험과 팁 캡 제거력, 피스톤 방출력, 피스톤 이동력, 파워 인젝터 기능력 등의 항목이 포함된다. 이 시험을 공정 시험으로 할 수도 있다. 제품 개발 과정에서 확보한 데이터로 스킵 시험의 타당성을 증명하거나 규격에서 이 항목을 제외하는 방안을 제시할 수 있다.

- k) Osmolarity: When the tonicity of a product is declared in its labeling, appropriate control of its osmolarity should be performed. Data generated during development and validation may be sufficient to justify performance of this procedure as an in-process control, skip lot testing, or direct calculation of this attribute.

삼투물농도: 제품의 등장성이 표시 자재에 명기되는 경우, 삼투물농도를 적절하게 관리해야 한다. 개발 데이터와 밸리데이션 데이터를 이용하여 이 항목을 공정 시험으로 할지, 아니면 스킵 시험으로 할지, 또는 이 항목을 직접 계산하는 방식으로 할지 정할 수 있다.

- l) Particle size distribution: Quantitative acceptance criteria and a procedure for determination of particle size distribution may be appropriate for injectable suspensions. Developmental data should be considered when determining the need for either a dissolution procedure or a particle size distribution procedure.
- 입자 크기 분포: 현탁 주사제인 경우에는 입자 크기 분포 시험과 정량적 허용 기준이 필요할 수 있다. 개발 데이터를 고려하여 용출 시험이나 입자 크기 분포 시험이 필요한지 결정한다.

Particle size distribution testing should be performed at release. It may be performed as an in-process test when justified by product development data. If the product has been demonstrated during development to have consistently rapid drug release characteristics, exclusion of particle size controls from the specification may be proposed.

입자 크기 분포 시험을 출하 승인 시험으로 실시한다. 제품 개발 데이터로 타당성이 증명되면, 공정 시험으로 할 수도 있다. 이들 제품이 개발 과정에서 신속하고 일관되게 약물을 방출하는 특성이 있는 것으로 증명된 경우, 입자 크기 분포 시험을 규격에서 제외할 수 있다.

Particle size distribution testing may also be proposed in place of dissolution testing, when development studies demonstrate that particle size is the primary factor influencing dissolution; justification should be provided. The acceptance criteria should include acceptable particle size distribution in terms of the percent of total particles in given size ranges. The mean, upper, and / or lower particle size limits should be well defined.

또한 용출 시험 대신 입자 크기 분포 시험을 할 수도 있다. 다만 개발 단계에서 실험을 실시하여 입자 크기가 용출에 영향을 주는 중요한 요소임이 증명되어야 한다. 타당성을 증명한다. 일정 크기 범위의 총 입자 백분율로 나타낸 입자 크기 분포 기준을 허용 기준에 포함시킨다. 평균, 상한, 하한 입자 크기 기준을 규정한다.

Acceptance criteria should be set based on the observed range of variation, and should take into account the dissolution profiles of the batches that showed acceptable performance in vivo and the intended use of the product. The potential for particle growth should be investigated during product development; the

acceptance criteria should take the results of these studies into account.

편차 범위 결과에 근거하여 허용 기준을 설정하며, 이때 체내 시험에서 적합한 성능을 보인 배치의 용출 프로파일과 제품의 예정 용도를 고려한다. 제품 개발 과정에서 입자 크기 증가 가능성을 조사하고, 조사 결과를 고려하여 허용 기준을 설정한다.

- m) Redispersibility: For injectable suspensions which settle on storage (produce sediment), acceptance criteria for redispersibility may be appropriate. Shaking may be an appropriate procedure. The procedure (mechanical or manual) should be indicated. Time required to achieve resuspension by the indicated procedure should be clearly defined. Data generated during product development may be sufficient to justify skip lot testing, or elimination of this attribute from the specification may be proposed.

재분산성: 보관 중에 침전되는(침전물 형성) 현탁 주사제인 경우에 재분산성 허용 기준을 설정할 필요가 있다. 흔드는 것이 적절한 방법일 수 있다. 방법(기계 또는 수동)을 기재한다. 그 방법으로 재현탁을 달성하는데 걸리는 시간을 명확하게 규정한다. 제품 개발 과정에서 확보한 데이터로 제품 개발 과정에서 얻은 데이터로 스킵 시험의 타당성을 증명하거나 규격에서 이 항목을 제외하는 방안을 제시할 수 있다.

- n) Reconstitution time: Acceptance criteria for reconstitution time should be provided for all parenteral products which require reconstitution. The choice of diluent should be justified. Data generated during product development and process validation may be sufficient to justify skip lot testing or elimination of this attribute from the specification for rapidly dissolving products.

용해 시간: 용해하여 투약하는 모든 주사제 제품의 용해 시간 기준을 설정한다. 희석액 선정의 타당성을 증명한다. 빠르게 용해되는 제품인 경우에 제품 개발과 공정 밸리데이션 과정에서 확보한 데이터를 토대로 이 항목을 규격에서 빼거나 스킵 시험의 타당성을 증명할 수 있다.

4. 용어 정의(GLOSSARY)

(The following definitions are presented for the purpose of this Guideline)

(주요 용어의 의미는 다음과 같다.)

허용 기준(Acceptance criteria):

Numerical limits, ranges, or other suitable measures for acceptance of the results of analytical procedures.

분석 시험 결과의 적합성을 판단하기 위한 수치 한도, 범위 또는 기타 적합한 지표.

키랄(Chiral):

Not superimposable with its mirror image, as applied to molecules, conformations, and macroscopic objects, such as crystals. the term has been extended to samples of substances whose molecules are chiral, even if the macroscopic assembly of such molecules is racemic.

결정 같은 거시 물질, 구조, 분자에 적용되며 거울상과 겹치지 않는 것. 이 용어는 분자의 거시적 결합이 라세미성인 경우에도 분자 구조가 키랄성인 성분까지 확대하여 적용된다.

복합 제품(Combination product):

A drug product which contains more than one drug substance.

하나 이상의 원료의약품을 함유하는 완제의약품.

분해 산물(Degradation product):

A molecule resulting from a chemical change in the drug molecule brought about over time and/or by the action of e.g., light, temperature, pH, water, or by reaction with an excipient and/or the immediate container/closure system. Also called decomposition product.

시간 경과에 따라 또는 빛, 온도, pH, 물의 작용이나 첨가제 및/또는 직접 용기/마개 시스템과 반응하여 약물 분자 구조의 화학적 변화에 의해 생긴 분자. "decomposition product"라고도 한다.

지연 방출(Delayed Release):

Release of a drug (or drugs) at a time other than immediately following oral administration.

경구 투여 이후에 약물이 즉시 방출되지 않고, 나중에 방출되는 것.

거울상 이성질체(Enantiomers):

Compounds with the same molecular formula as the drug substance, which differ in the spatial arrangement of atoms within the molecule and are nonsuperimposable mirror images.

원료의약품과 동일한 분자식을 갖지만, 분자 내 원자들의 공간적 배열이 다르고 서로

겹치지 않는 거울상을 갖는 화합물.

연장 방출(Extended Release):

Products which are formulated to make the drug available over an extended period after administration.

투여 이후에 장기간에 걸쳐 약물이 이용될 수 있게 조제된 제품.

고수용성 약물(Highly Water Soluble Drugs):

Drugs with a dose/solubility volume of less than or equal to 250 mL over a pH range of 1.2 to 6.8. (Example: Compound A has as its lowest solubility at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 1.0 mg/mL at pH 6.8, and is available in 100 mg, 200 mg, and 400 mg strengths. This drug would be considered a low solubility drug as its dose/solubility volume is greater than 250 mL ($400 \text{ mg}/1.0 \text{ mg/mL} = 400 \text{ mL}$).

pH 1.2 ~ 6.8 범위에서 250 mL 이하의 투여 용량/용해성 부피를 갖는 의약품. (예: 화합물 A는 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 와 pH 6.8에서 1.0 mg/mL의 최저 용해도를 보이며, 100 mg, 200 mg, 400 mg 함량의 제품이 있다면, 이 의약품은 투여 용량/용해성 부피가 250 mL보다 크므로 저용해성 의약품으로 간주된다($400 \text{ mg}/1.0 \text{ mg/mL} = 400 \text{ mL}$).)

즉시 방출(Immediate Release):

Allows the drug to dissolve in the gastrointestinal contents, with no intention of delaying or prolonging the dissolution or absorption of the drug.

약물의 용출 또는 흡수를 지연하거나 연장할 의도 없이, 위장관에서 약물이 용해되도록 하는 것.

불순물(Impurity):

(1) Any component of the new drug substance which is not the chemical entity defined as the new drug substance. (2) Any component of the drug product which is not the chemical entity defined as the drug substance or an excipient in the drug product.

(1) 새로운 원료의약품으로 규정된 화학 물질이 아닌 새로운 원료의약품의 구성 물질. (2) 새로운 원료의약품 또는 완제의약품 첨가제로 규정된 화학 물질이 아닌 완제의약품의 구성 물질.

확인 불순물(Identified impurity):

An impurity for which a structural characterization has been achieved.

구조적 특성 평가가 완료된 불순물.

공정 시험(In-process tests):

Tests which may be performed during the manufacture of either the drug substance or drug product, rather than as part of the formal battery of tests which are conducted prior to release.

출하 승인 이전에 실시하는 공식 시험의 일부가 아니라, 원료의약품이나 완제의약품 제조 중에 실시하는 시험.

변형 방출(Modified Release):

Dosage forms whose drug-release characteristics of time course and/or location are chosen to accomplish therapeutic or convenience objectives not offered by conventional dosage forms such as a solution or an immediate release dosage form. Modified release solid oral dosage forms include both delayed and extended release drug products.

액제 또는 즉시 방출 제제 등 기존 제형으로는 가능하지 않은 치료 목적이나 편리성 목적을 달성하기 위하여 시간 경과 및/또는 위치에 따른 약물 방출 특성을 선택하여 만든 제제. 변형 방출 내용 고형제에는 지연 방출 의약품과 연장 방출 의약품이 있다.

새로운 완제의약품(New drug product):

A pharmaceutical product type, for example, tablet, capsule, solution, cream, etc., which has not previously been registered in a region or Member State, and which contains a drug ingredient generally, but not necessarily, in association with excipients.

특정 지역 또는 회원국에 등록된 적이 없으며 일반적으로 의약품 성분이 첨가제와 연계된 상태로 존재하는(하지만 반드시 그럴 필요는 없는) 정제, 캡슐제, 액제, 크림제 등 의약품.

새로운 원료의약품(New drug substance):

The designated therapeutic moiety, which has not previously been registered in a region or Member State (also referred to as a new molecular entity or new chemical entity). It may be a complex, simple ester, or salt of a previously approved drug substance.

특정 지역이나 회원국에 등록된 적이 없는 지정 치료 물질(NME 또는 NCE라고도 한다). 기존에 승인된 원료의약품의 복합체, 단순한 에스테르 또는 염일 수 있다.

다형성(Polymorphism):

The occurrence of different crystalline forms of the same drug substance. This may include

solvation or hydration products (also known as pseudopolymorphs) and amorphous forms.
동일 원료의약품에서 나타나는 서로 다른 결정 형태. 여기에는 용매화 또는 수화 산물(또는 유사 다형체)과 비결정형이 포함될 수 있다.

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.

원료의약품이나 완제의약품의 예정 용도 적합성. 이 용어에는 확인, 함량, 순도 등의 특성이 포함된다.

라세미 화합물(Racemate):

A composite (solid, liquid, gaseous, or in solution) of equimolar quantities of two enantiomeric species. It is devoid of optical activity.

두 개 광학 이성질체가 동일 몰 농도로 존재하는 복합체(고체, 액체, 기체 또는 용액). 광학 활성이 없다.

신속 용출 제품(Rapidly Dissolving Products):

An immediate release solid oral drug product is considered rapidly dissolving when not less than 80% of the label amount of the drug substance dissolves within 15 minutes in each of the following media: (1) pH 1.2, (2) pH 4.0, and (3) pH 6.8.

원료의약품 표시량의 80% 이상이 다음 시험액 각각에서 15분 이내에 용출되는 즉시 방출 내용 고형제를 신속 용출 제품으로 간주한다. (1) pH 1.2, (2) pH 4.0, (3) pH 6.8.

시약(Reagent):

A substance, other than a starting material or solvent, which is used in the manufacture of a new drug substance.

새로운 원료의약품 제조에 사용하는 출발 물질이나 용매 이외의 성분.

용매(Solvent):

An inorganic or an organic liquid used as a vehicle for the preparation of solutions or suspensions in the synthesis of a new drug substance or the manufacture of a new drug product.

새로운 원료의약품의 합성이나 새로운 완제의약품의 제조 시에 용액이나 현탁액 제조를 위한 매질로 사용되는 무기 또는 유기 액체.

규격(Specification):

A list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria which are numerical limits, ranges, or other criteria for the tests described. It establishes the set of criteria to which a drug substance or drug product should conform to be considered acceptable for its intended use. "Conformance to specifications" means that the drug substance and / or drug product, when tested according to the listed analytical procedures, will meet the listed acceptance criteria. Specifications are critical quality standards that are proposed and justified by the manufacturer and approved by regulatory authorities.

규격은 시험 항목, 분석 방법 참조 정보, 적절한 허용 기준(해당 시험 항목의 수치 한도, 범위 또는 기타 기준)의 목록으로 규정된다. 원료의약품이나 완제의약품이 목적 용도에 적합한 것으로 간주되기 위해 부합해야 하는 기준 세트가 규격이다. "규격 부합"이라 함은 원료의약품 및/또는 완제의약품을 규격에 지정된 분석 절차에 따라 시험할 때, 규격에 지정된 허용 기준을 충족한다는 의미이다. 규격은 제조업체가 제안하고 타당성을 제시하며 규제 기관이 승인한 핵심적인 품질 표준이다.

특이적 시험(Specific test):

A test which is considered to be applicable to particular new drug substances or particular new drug products depending on their specific properties and/or intended use.

새로운 원료의약품이나 새로운 완제의약품의 특이적인 특징 및/또는 예정 용도에 따라 적용될 수 있는 것으로 간주되는 시험.

지정 불순물(Specified impurity):

An identified or unidentified impurity that is selected for inclusion in the new drug substance or new drug product specification and is individually listed and limited in order to assure the quality of the new drug substance or new drug product.

새로운 원료의약품이나 새로운 완제의약품 규격에 포함시키며, 새로운 원료의약품이나 새로운 완제의약품의 품질을 보증하기 위해 각각을 나열하고 기준을 설정한 확인 또는 미확인 불순물.

미확인 불순물(Unidentified impurity):

An impurity which is defined solely by qualitative analytical properties, (e.g., chromatographic retention time).

정성적 분석 특성으로만 규정한 불순물(예, 크로마토그래피 유지 시간).

공통 시험(Universal test):

A test which is considered to be potentially applicable to all new drug substances, or all new drug products; e.g., appearance, identification, assay, and impurity tests.

모든 새로운 원료의약품 또는 모든 새로운 완제의약품에 적용될 수 있는 시험(예, 성상, 확인, 정량, 불순물 시험).

5. 참고 문헌(REFERENCES)

International Conference on Harmonisation; "Impurities in New Drug Substances", 1995.

International Conference on Harmonisation; "Impurities in New Drug Products", 1996.

International Conference on Harmonisation; "Stability Testing of New Drug Substances and Products", 1994.

International Conference on Harmonisation; "Text on Validation of Analytical Procedures", 1994.

International Conference on Harmonisation; "Validation of Analytical Procedures: Methodology", 1996.

International Conference on Harmonisation, "Residual Solvents in Pharmaceuticals", 1996.

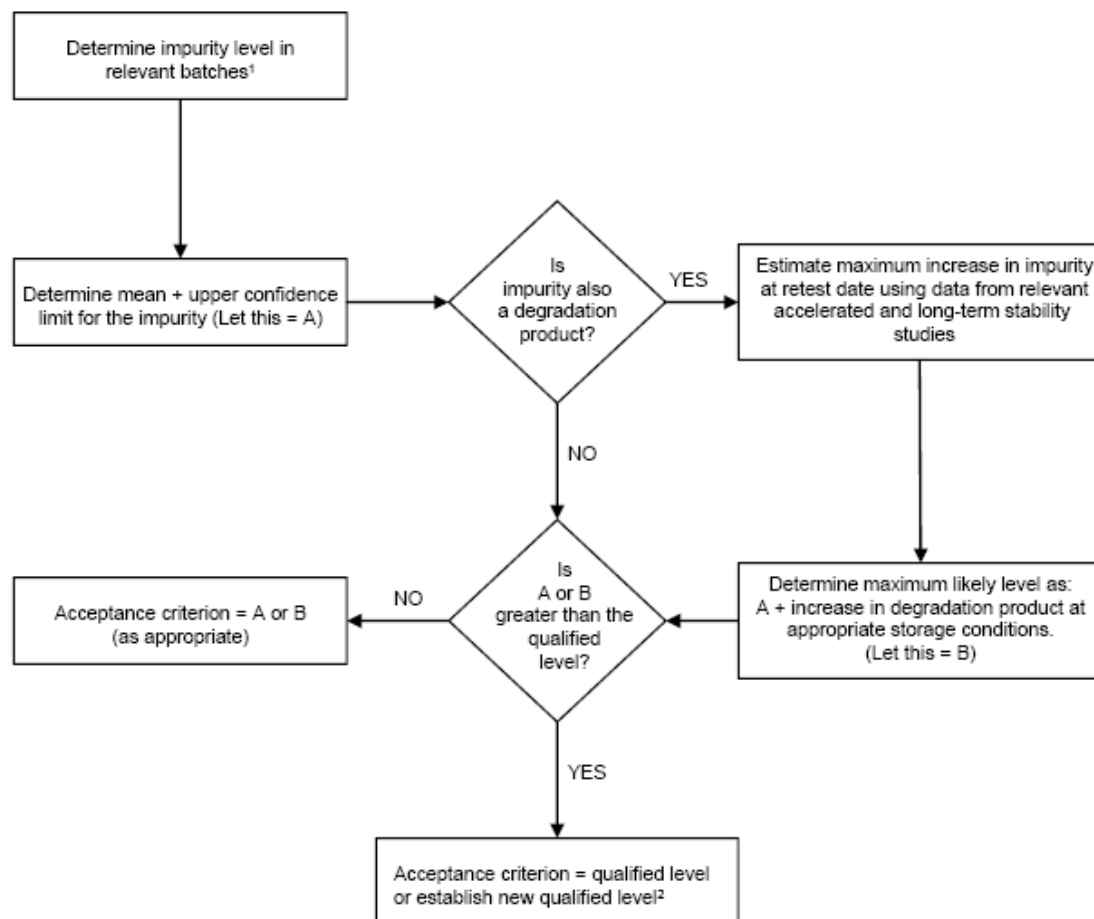
International Conference on Harmonisation, "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products", 1999

6. 첨부(ATTACHMENTS)

Decision Trees #1 through #8

의사결정도 #1 ~ #8

의사결정도 #1: 새로운 원료의약품의 지정 불순물 허용 기준 설정
(Decision Tree #1: Establishing Acceptance Criterion for a Specified Impurity in a New Drug
Substance)

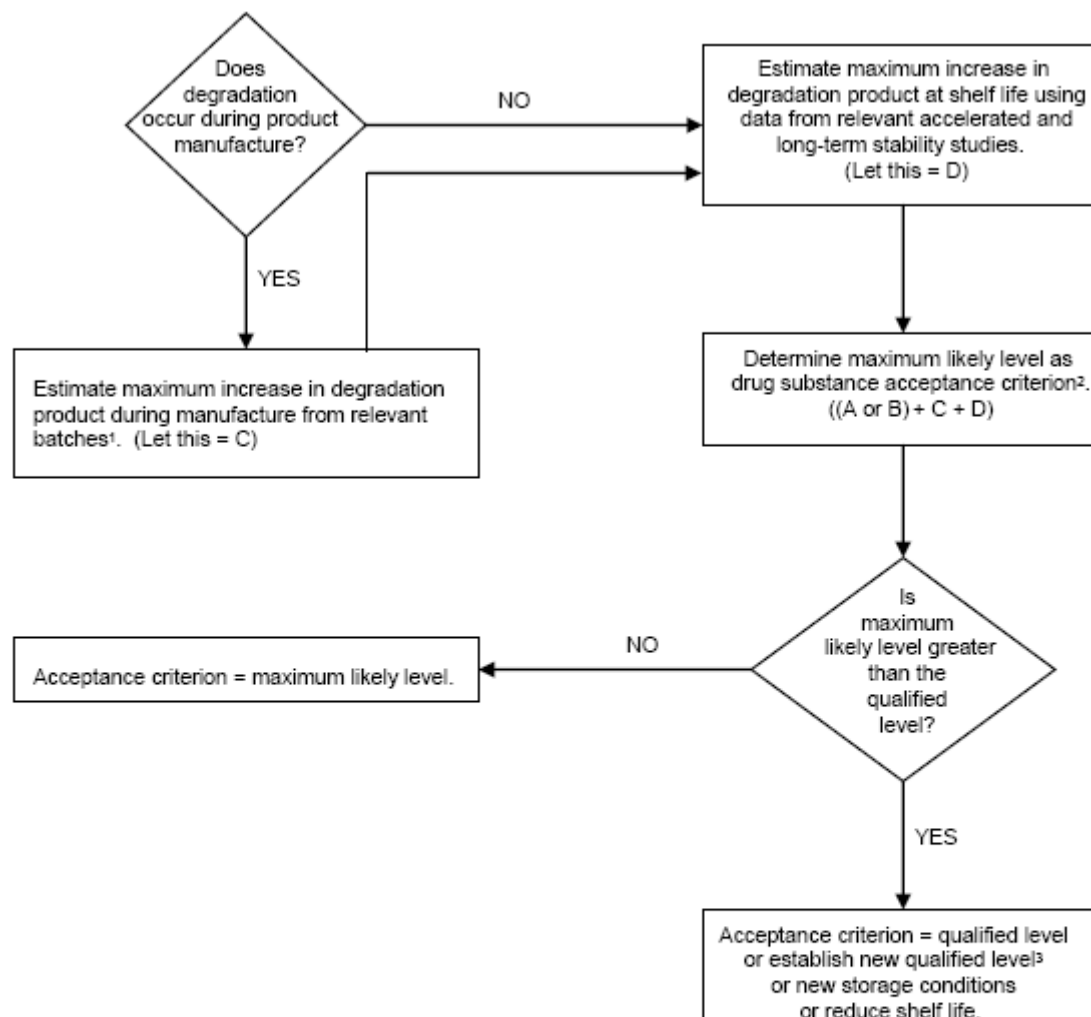


¹ Relevant batches are those from development, pilot and scale-up studies.

² Refer to ICH Guideline on Impurities in New Drug Substances

Definition: upper confidence limit = three times the standard deviation of batch analysis data

의사결정도 #2: 새로운 완제의약품의 분해 산물 허용 기준 설정
(Decision Tree #2: Establishing Acceptance Criterion for a Degradation Product in a New
Drug Product)

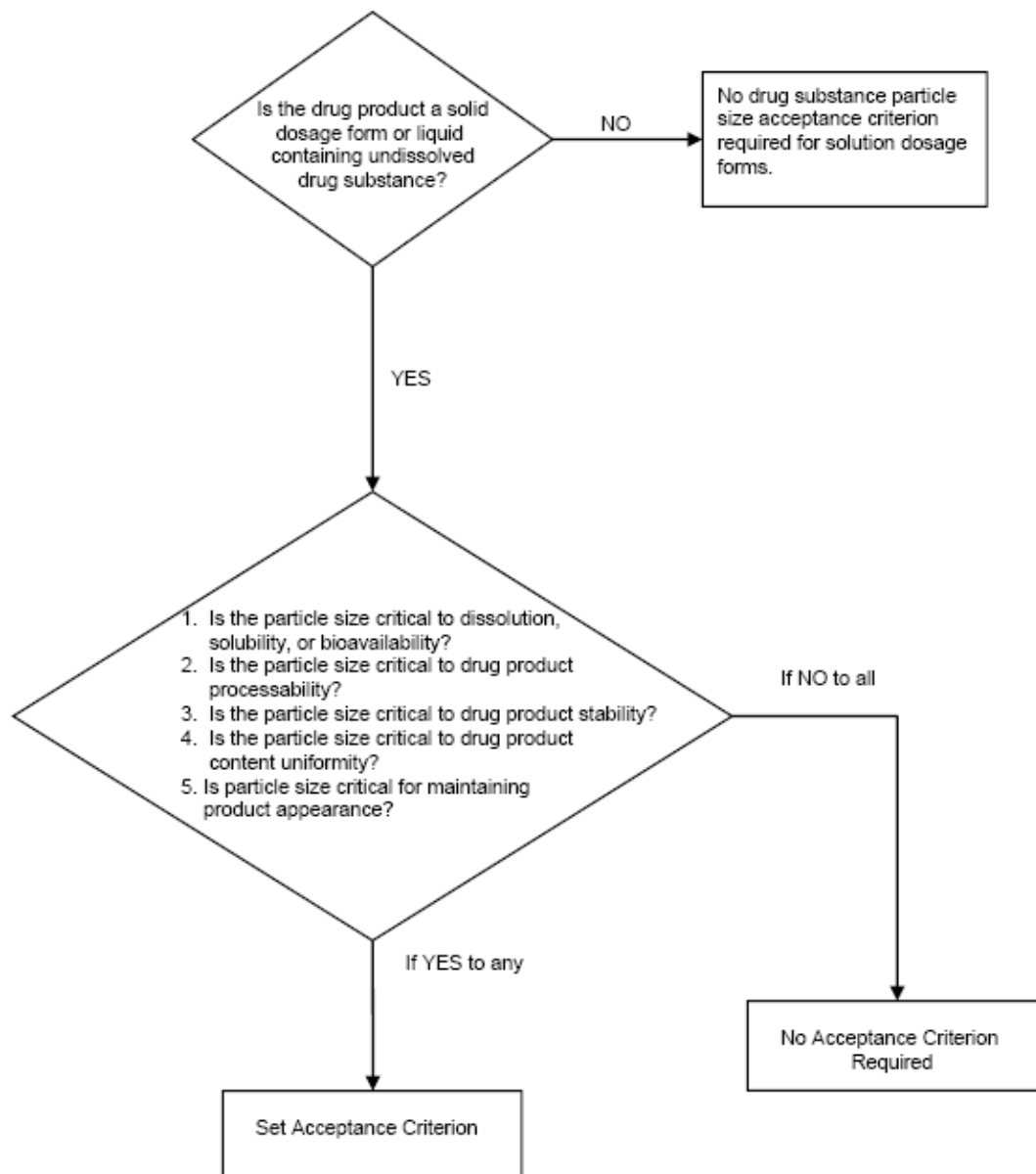


¹ Relevant batches are those from development, pilot and scale-up studies.

² Refer to Decision Tree 1 for information regarding A and B.

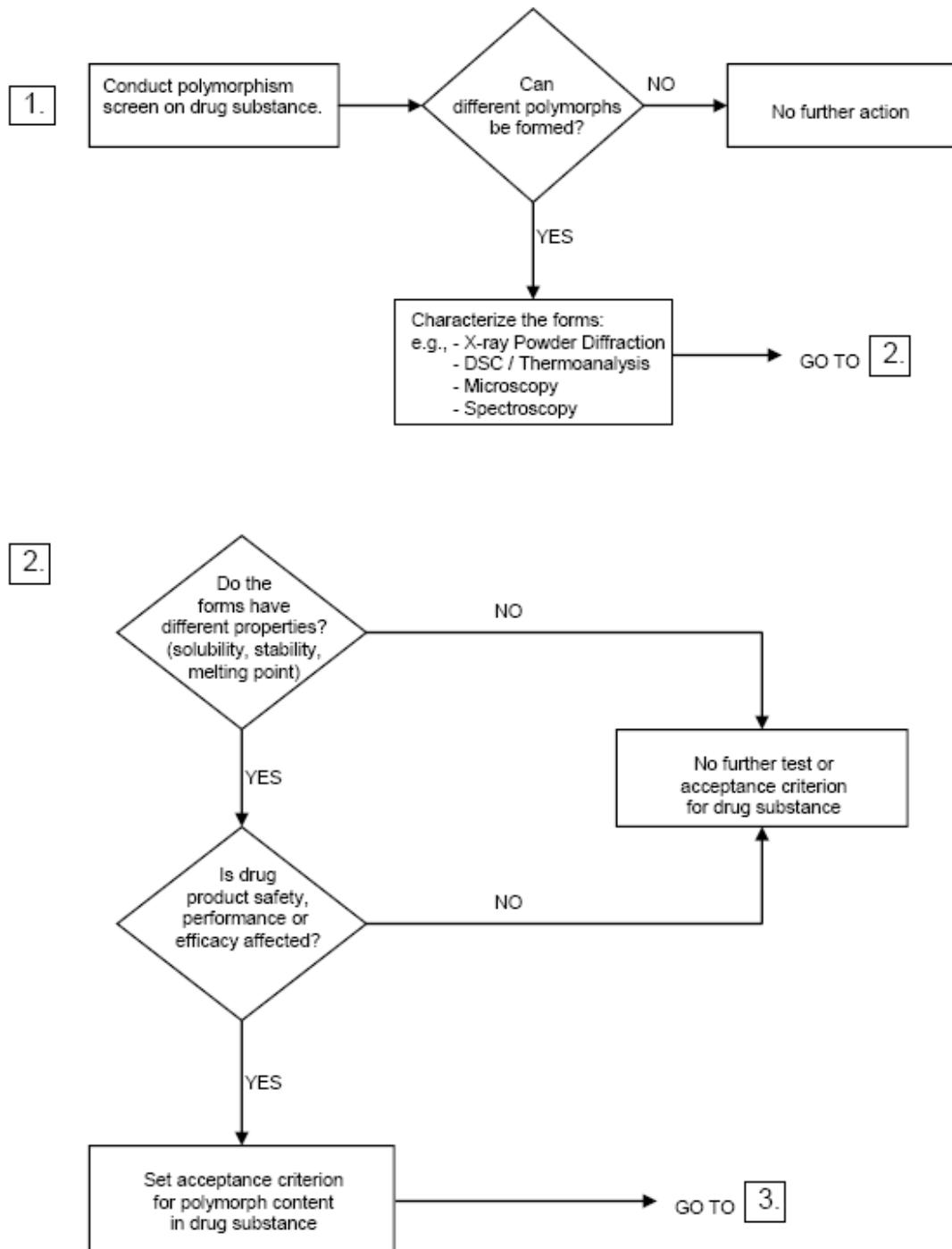
³ Refer to ICH Guideline on Impurities in New Drug Products.

의사결정도 #3: 원료의약품 입자 크기 분포 허용 기준 설정
(Decision Tree #3: Setting Acceptance Criteria for Drug Substance Particle Size Distribution)



의사결정도 #4: 원료의약품과 완제의약품의 다형체 허용 기준 설정 필요성 조사
(Decision Tree #4: Investigating the Need to Set Acceptance Criteria for Polymorphism in
Drug Substances and Drug Products)

Drug Substance

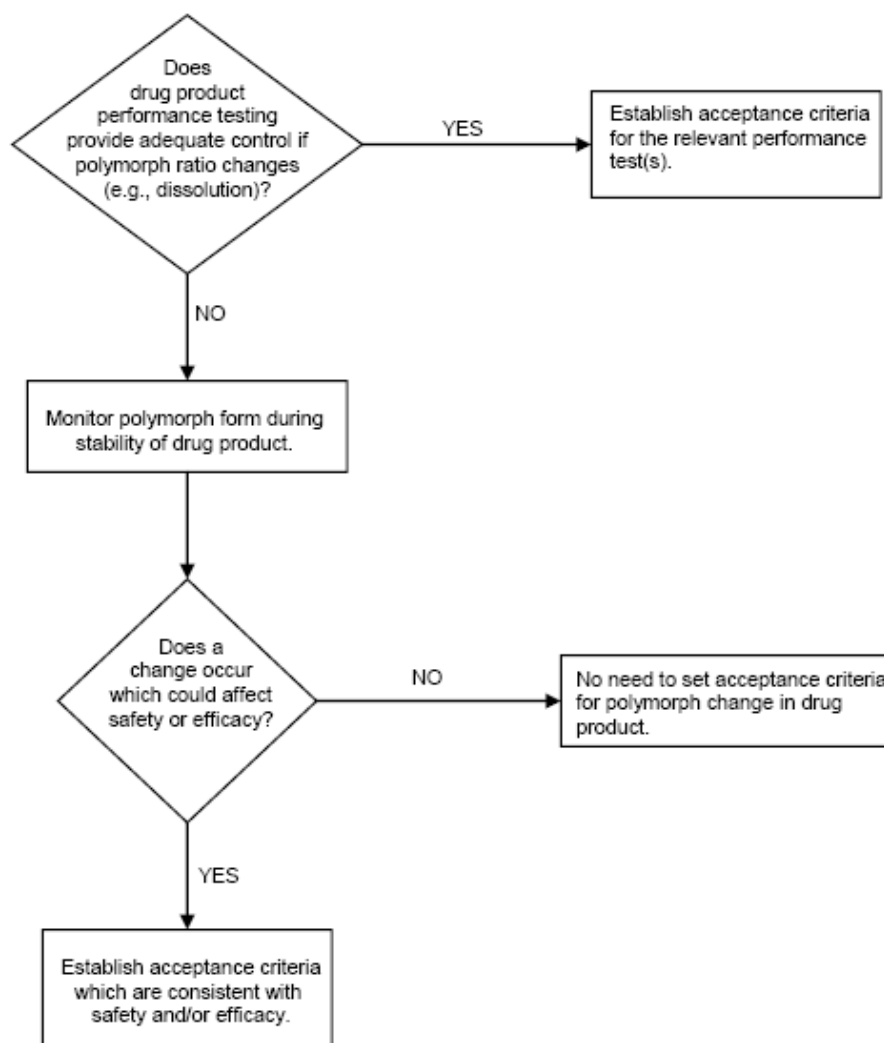


의사결정도 #4: 원료의약품과 완제의약품의 다형체 허용 기준 설정 필요성 조사
(Decision Tree #4: Investigating the Need to Set Acceptance Criteria for Polymorphism in
Drug Substances and Drug Products)

Drug Product - Solid Dosage Form or Liquid Containing Undissolved Drug Substance

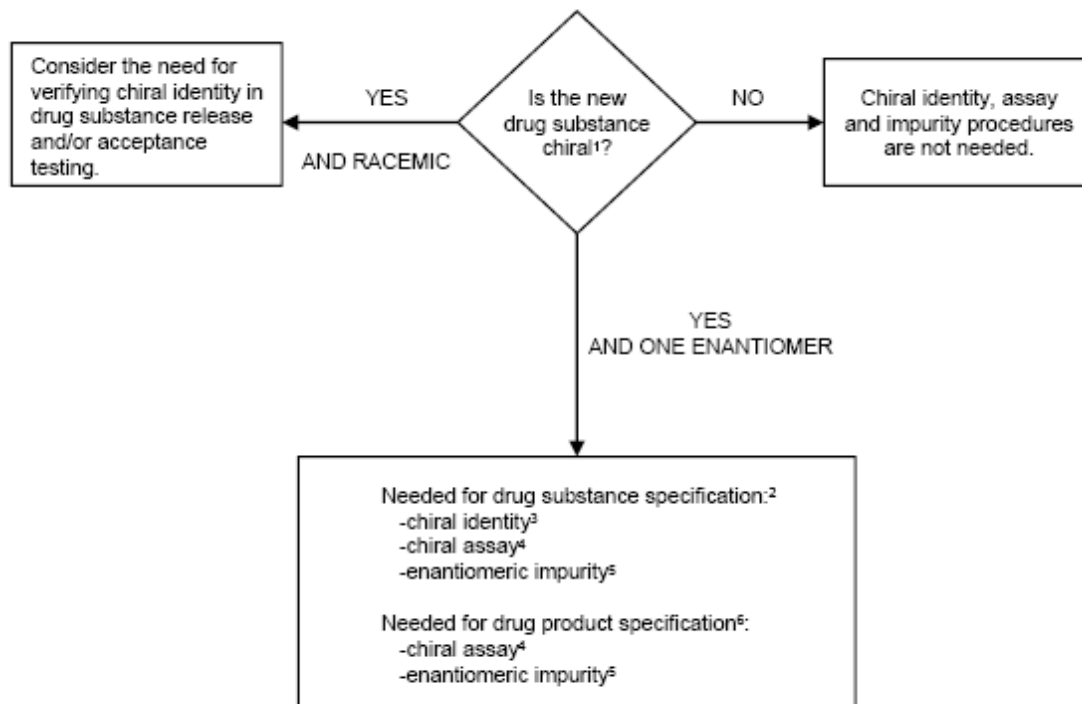
N.B.: Undertake the following processes only if technically possible
to measure polymorph content in the drug product.

3.



의사결정도 #5: 키랄성 새로운 원료의약품과 키랄성 원료의약품을 함유하는 새로운
완제의약품의 확인, 함량, 광학 이성질체 불순물 시험 절차 설정

(Decision Tree #5: Establishing Identity, Assay and Enantiomeric Impurity Procedures for
Chiral New Drug Substances and New Drug Products Containing Chiral Drug Substances)



¹ Chiral substances of natural origin are not addressed in this Guideline.

² As with other impurities arising in and from raw materials used in drug substance synthesis, control of chiral quality could be established alternatively by applying limits to appropriate starting materials or intermediates when justified from developmental studies. This essentially will be the case when there are multiple chiral centers (e.g., three or more), or when control at a step prior to production of the final drug substance is desirable.

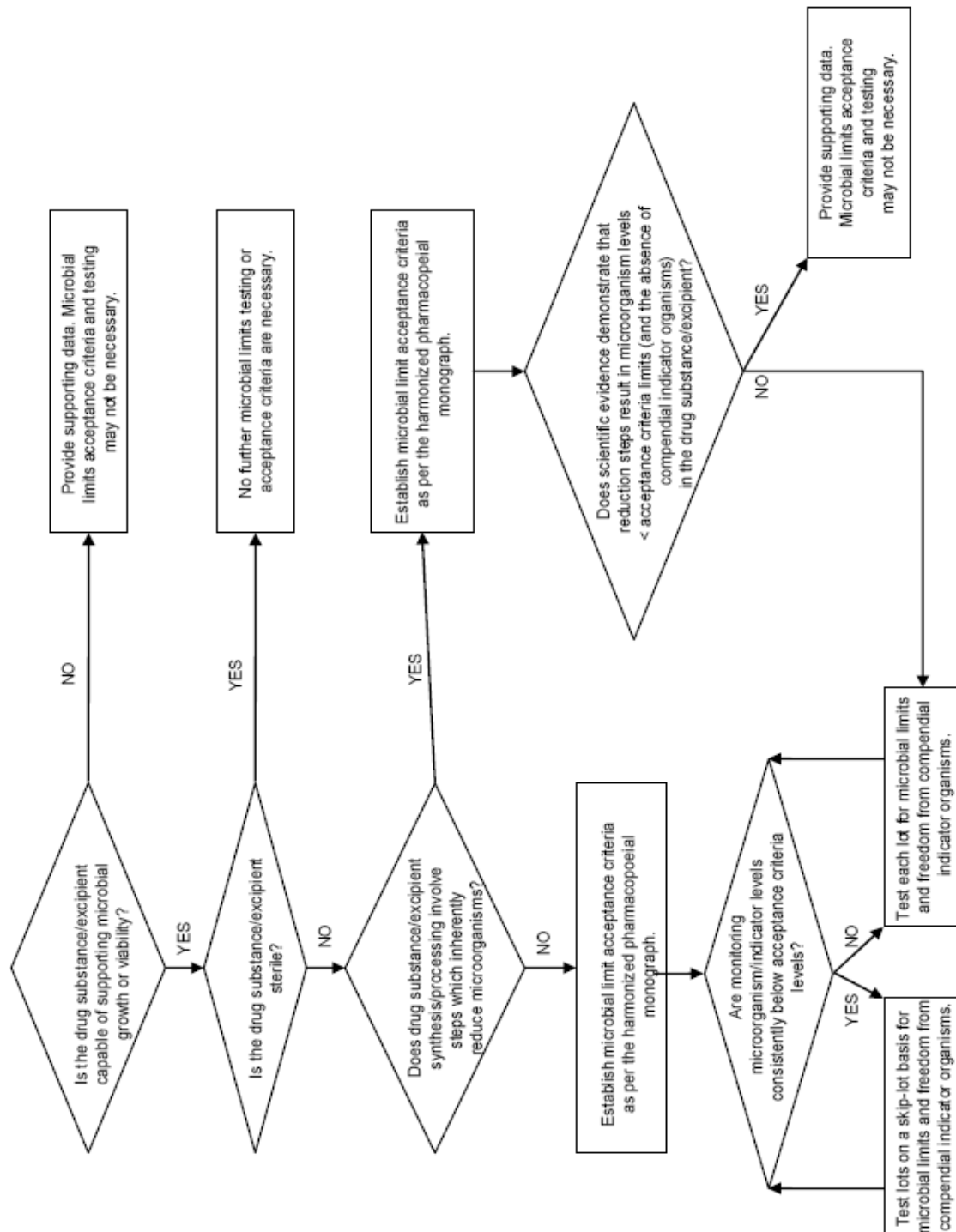
³ A chiral assay or an enantiomeric impurity procedure may be acceptable in lieu of a chiral identity procedure.

⁴ An achiral assay combined with a method for controlling the opposite enantiomer is acceptable in lieu of a chiral assay.

⁵ The level of the opposite enantiomer of the drug substance may be derived from chiral assay data or from a separate procedure.

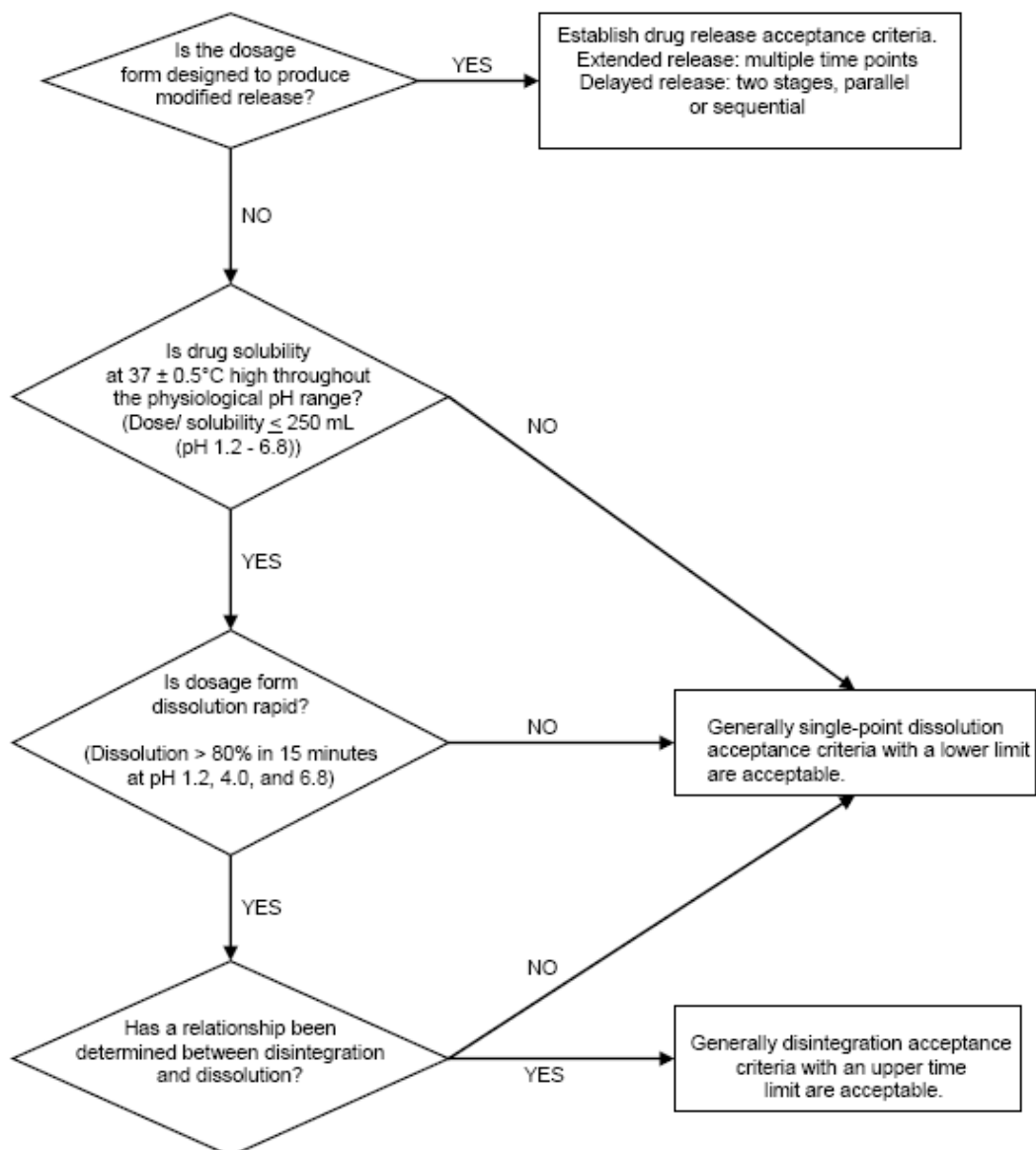
⁶ Stereospecific testing of drug product may not be necessary if racemization has been demonstrated to be insignificant during drug product manufacture and during storage of the finished dosage form.

의사결정도 #6: 원료의약품과 첨가제의 미생물학적 품질 특성
(Decision Tree #6: Microbiological Quality Attributes of Drug Substance and Excipients)



의사결정도 #7: 완제의약품 용출 허용 기준 설정
(Decision Tree #7: Setting Acceptance Criteria for Drug Product Dissolution)

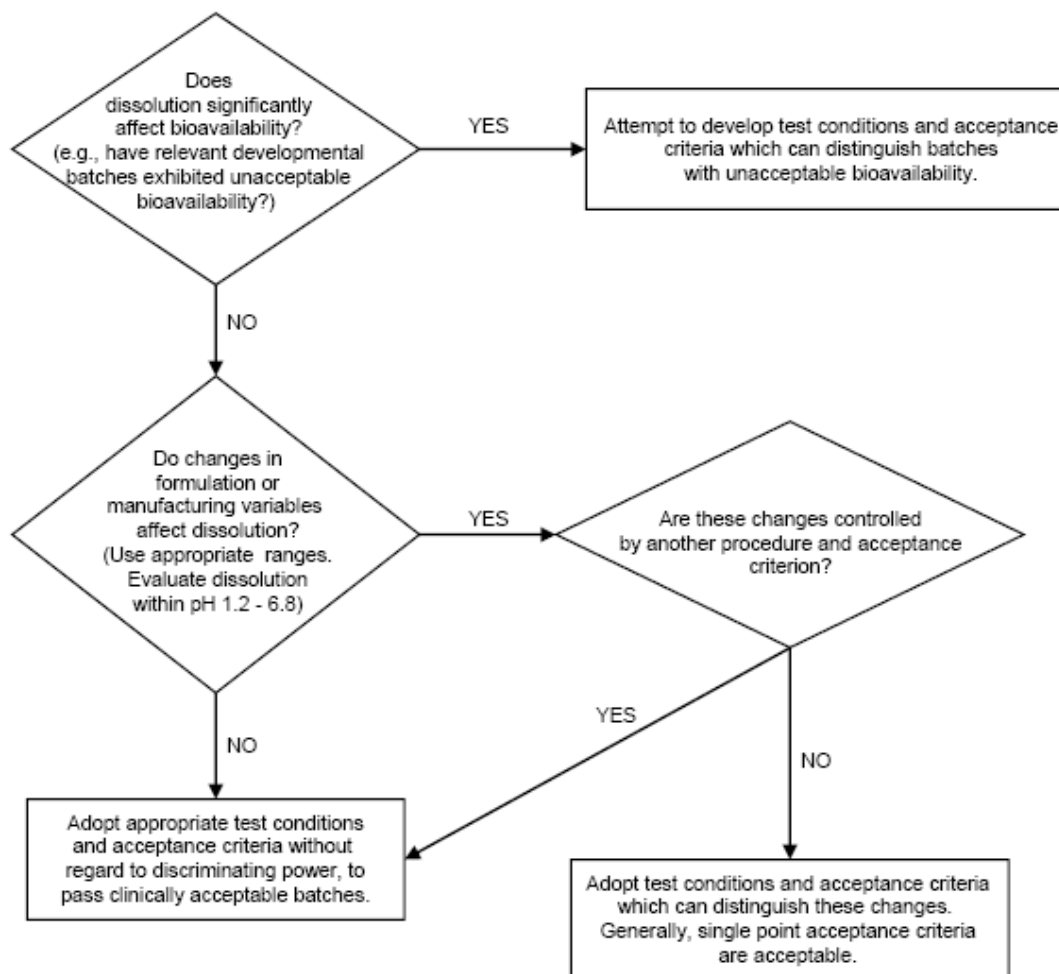
1. What type of drug release acceptance criteria are appropriate?



Continued on next page.

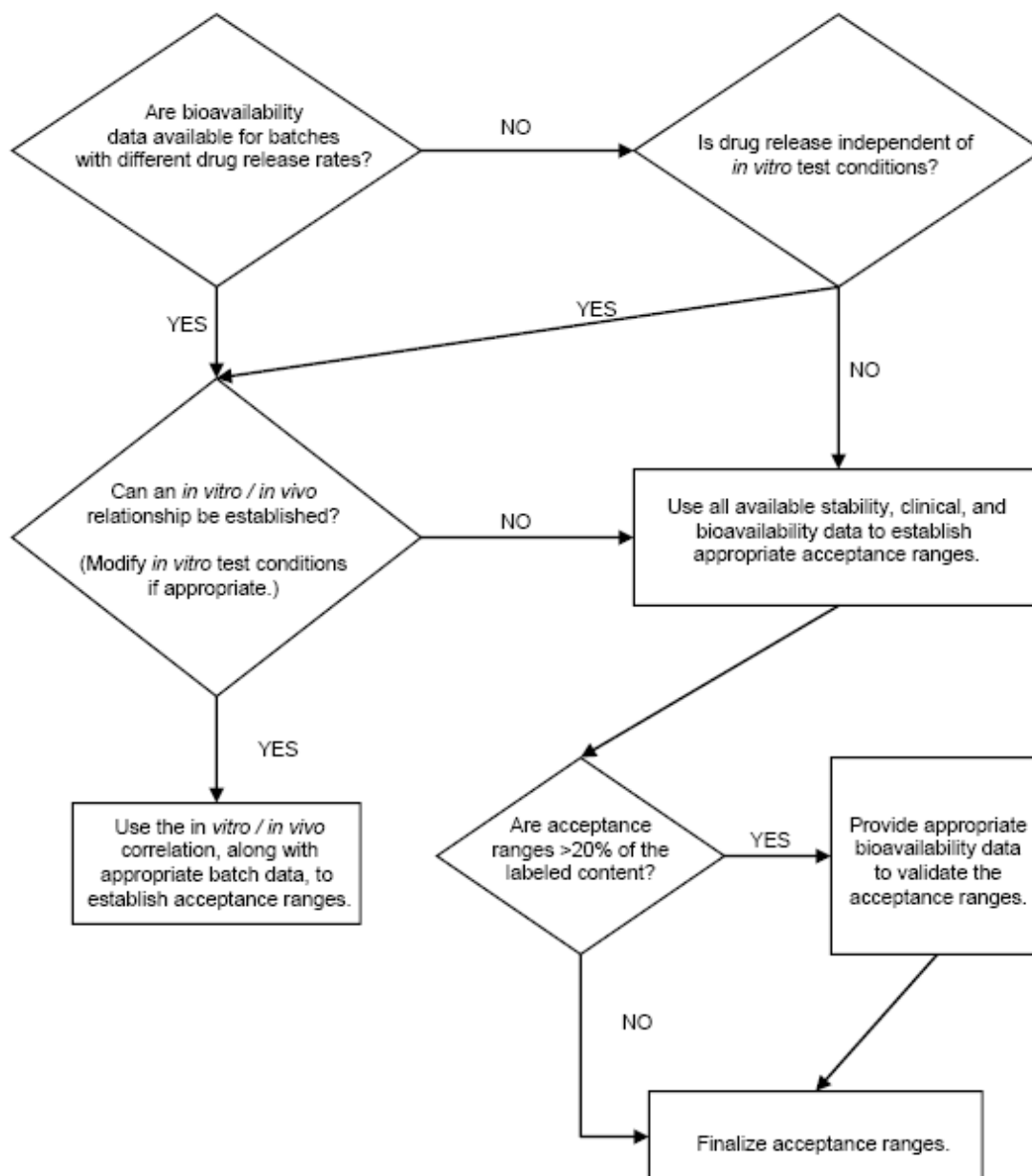
의사결정도 #7: 완제의약품 용출 허용 기준 설정
(Decision Tree #7: Setting Acceptance Criteria for Drug Product Dissolution)

2. What specific test conditions and acceptance criteria are appropriate? [immediate release]



의사결정도 #7: 완제의약품 용출 허용 기준 설정
(Decision Tree #7: Setting Acceptance Criteria for Drug Product Dissolution)

3. What are appropriate acceptance ranges? [extended release]



의사결정도 #8: 비무균 완제의약품의 미생물학적 특성
(Decision Tree #8: Microbiological Attributes of Non-Sterile Drug Products)

