

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)
COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE
(CVMP)**

**허가 문서 가운데 품질 부분의 활성 성분 기준 요약 가이드라인
(GUIDELINE ON SUMMARY OF REQUIREMENTS FOR ACTIVE
SUBSTANCES IN THE QUALITY PART OF THE DOSSIER)**

Discussion in the Quality Working Party (QWP)	October 2002
Transmission to the CPMP/CVMP	December 2002
Release for Consultation	January 2003
Deadline for Comments	June 2003
Discussion in the Quality Working Party (QWP)	April 2004
Adoption by CHMP/CVMP	June 2004
Date for Coming into Operation	1 February 2005

NOTE: This guideline is applicable to both Human and Veterinary medicinal products. It supersedes the guideline "Requirements in relation to active substances" 3AQ6a, which was published in Volume 3A and referred to in Volume 7B.

GUIDELINE ON SUMMARY OF REQUIREMENTS FOR ACTIVE SUBSTANCES IN THE QUALITY PART OF THE DOSSIER

목차

GUIDELINE ON SUMMARY OF REQUIREMENTS FOR ACTIVE SUBSTANCES IN THE QUALITY PART OF THE DOSSIER

1. **활성 성분의 분류(CLASSIFICATION OF ACTIVE SUBSTANCES)**
2. **요구 정보의 제출 방법(FEASIBLE WAYS TO SUBMIT THE REQUIRED INFORMATION)**
 - 2.1 CEP(Certificate of Suitability to the Monograph of the European Pharmacopoeia)
 - 2.2 ASMF 절차(Active Substance Master File Procedure)
 - 2.3 제조 방법의 상세한 기술(Full details of manufacture)
 - 2.4 불순물 적격성평가 관련 기타 근거 데이터(Other supportive data in consideration of the qualification of impurities)
3. **신규 활성 성분(NEW ACTIVE SUBSTANCES)**
4. **유럽 약전이나 EU 회원국 약전에 수재되지 않은 기존 활성 성분(EXISTING ACTIVE SUBSTANCES NOT DESCRIBED IN THE EUROPEAN PHARMACOPOEIA OR A PHARMACOPOEIA OF AN EU MEMBER STATE)**
5. **유럽 약전이나 EU 회원국 약전에 수재된 기존 활성 성분(EXISTING ACTIVE SUBSTANCES DESCRIBED IN THE EUROPEAN PHARMACOPOEIA OR THE PHARMACOPOEIA OF AN EU MEMBER STATE)**
 - 5.1 무기 성분(Inorganic substances)
 - 5.2 식물성 약물과 식물성 약물 조제물(Herbal drugs and herbal drug preparations)
 - 5.3 유기 성분(동물 또는 사람 유래 물질에서 분리)(Organic substances (isolated from material of animal or human origin))
 - 5.4 유기 성분(식물이나 미생물에서 분리한 성분 또는 합성/반합성 성분)(Organic substances (synthetic or semi-synthetic or isolated from herbal sources or from micro-organisms))

부록-용어정의(ANNEX-GLOSSARY)

GUIDELINE ON SUMMARY OF REQUIREMENTS FOR ACTIVE SUBSTANCES IN THE QUALITY PART OF THE DOSSIER

The legal basis for this Guideline is:

이 가이드라인의 법적 근거는 다음과 같다.

- Directive 2001/82/EC and 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for veterinary and human use, respectively.
동물 의약품과 사람 의약품 관련 EC 법률에 관한 2001년 11월 6일자 유럽의회와 이사회 디렉티브 2001/82/EC와 2001/83/EC.
- Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003, amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use.
사람 의약품 관련 EC 법률에 관한 유럽의회와 이사회 디렉티브 2001/83/EC를 개정한, 2003년 6월 25일자 집행위원회 디렉티브 2003/63/EC.

This Guideline is intended to provide guidance regarding the requirements to be included for chemical and herbal active substances in the quality part of the dossier, depending on the described classification.

이 문서는 아래에 기술된 분류 방법에 따라, 허가 문서의 품질 부분에 화학적 활성 성분과 식물성 활성 성분과 관련하여 포함시켜야 할 정보에 대한 가이드라인을 제공하기 위한 것이다.

Biological active substances and immunological active substances, as defined in Annex I of the Directive 2001/82/EC and Directive 2001/83/EC, as amended, are excluded from the scope of this Guideline.

디렉티브 2001/83/EC와 디렉티브 2001/82/EC의 부록 I에 규정된 바에 따른 생물학적 활성 성분과 면역학적 활성 성분은 이 가이드라인의 적용 범위에서 제외된다.

1. 활성 성분의 분류(CLASSIFICATION OF ACTIVE SUBSTANCES)

Active substances can be classified into:

Guideline on Summary of Requirements for Active Substances in the Quality Part of the Dossier GE020a

활성 성분을 다음과 같이 분류할 수 있다.

- new active substances, used for the first time in a medicinal product either for human or veterinary use
사람 의약품이나 동물 의약품에 처음으로 사용되는 새로운 활성 성분
- existing active substances not described in the European Pharmacopoeia (Ph.Eur.) or the pharmacopoeia of an EU Member State
유럽 약전이나 EU 회원국 약전에 수재되지 않은 기존 활성 성분
- existing active substances described in the Ph.Eur. or in the pharmacopoeia of an EU Member State
유럽 약전이나 EU 회원국 약전에 수재된 기존 활성 성분

Active substances can further be divided into:

활성 성분을 다음과 같이 더 분류할 수 있다.

- inorganic substances
무기 성분
- herbal drugs and herbal drug preparations
식물성 약물과 식물성 약물 조제물
- organic substances (isolated from material of animal or human origin)
유기 성분(사람 또는 동물 유래 물질에서 분리)
- organic substances (synthetic or semi-synthetic or isolated from herbal sources or micro-organisms)
유기 성분(식물이나 미생물에서 분리한 성분이나 합성 또는 반합성 성분)

2. 지정 정보의 제출 방법(FEASIBLE WAYS TO SUBMIT THE REQUIRED INFORMATION)

Depending on the kind and classification of the active substance, the required data may generally be submitted in one of the following three ways – see sections 2.1,

2.2 and 2.3.

활성 성분의 종류와 분류에 따라, 다음 3가지 방법 가운데 하나로 데이터를 제출할 수 있다(섹션 2.1, 2.2, 2.3 참조).

For new active substances option 2.2 or 2.3 would apply. For existing substances option 2.1 (where applicable) has the advantage of generally avoiding any subsequent reassessment. Options 2.2 or 2.3 are also applicable.

새로운 활성 성분인 경우에는 옵션 2.2 또는 2.3을 적용한다. 기존 활성 성분인 경우에 옵션 2.1(해당되는 경우)은 재평가를 피할 수 있는 방법이다. 옵션 2.2 또는 2.3도 적용 가능하다.

Option 2.4 may be in addition to option 2.2 and option 2.3 and can only be considered as a specific option in very exceptional cases.

옵션 2.2와 2.3에 추가하여 옵션 2.4를 적용할 수 있으며, 옵션 2.4는 매우 예외적인 경우에만 고려한다.

2.1 CEP(Certificate of Suitability to the Monograph of the European Pharmacopoeia)

The active substance manufacturer should submit documentation to the European Pharmacopoeia Secretariat with a view to evaluating the suitability of the pharmacopoeial monograph in relation to the manufacturing method actually used, cf. Appendix I of the Council of Europe Resolution AP-CSP (99) 4 *Certification of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia*.

활성 성분 제조업체는 실제 제조 방법이 약전 모노그래프에 적합함을 평가 받기 위하여 유럽 약전 사무국에 문서를 제출해야 한다(유럽이사회 결의문 AP-CSP (99) 4 CEP(Certification of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia) 부록 I 참조).

The Applicant should include a copy of the most current CEP in the dossier, together with a written assurance that no significant changes in the manufacturing method have taken place following the granting of the certificate or its last revision. 신청업체는 CEP 인증서 또는 그의 최신 변경 승인서를 확보한 이후로 제조 방법의 중요 변경이 없었다는 보증서와 함께, 최신 CEP 사본을 허가 문서에 포함시켜 제출해야 한다.

Guideline on Summary of Requirements for Active Substances in the Quality Part of the Dossier GE020a

Along with the CEP, the Applicant should supply results of batch analysis demonstrating compliance with the Ph.Eur. monograph and including any additional tests/limits listed on the CEP (e.g. residual solvents, additional impurity tests).

CEP 이외에도 유럽 약전 모노그래프에 부합함을 증명하는 배치 분석 결과를 제공하며, 이때 CEP에 기재된 추가 시험 항목/기준(예, 잔류 용매, 추가 불순물 시험)을 포함한다.

In the case of sterile substances, the Applicant should make sure that a full of the sterilization process as specified on the CEP as well as results of any tests applied (in particular the test of the monograph) and validation data are provided in the application file.

무균 성분인 경우에는 CEP에 규정된 멸균 공정과 시험 결과(특히 모노그래프의 시험 항목), 그리고 밸리데이션 데이터를 신청 문서에 포함시켜 제출한다.

The CEP may not necessarily address all relevant parameters and in these cases the Applicant should supply additional data, e.g. stability data to support a retest period (only if retest date not mentioned on the CEP), physico-chemical characteristics such as particle size and polymorphism.

모든 관련 파라미터를 CEP에서 다룰 필요는 없으며, 이 경우에는 추가 데이터(예, 재시험 기간을 뒷받침하는 안정성 데이터(재시험 일자가 CEP에 기재되어 있지 않은 경우), 입자 크기와 다형성 등 이화학적 특성)를 제공해야 한다.

2.2 ASMF 절차(Active Substance Master File Procedure)

Full details of chemistry, manufacturing process, quality controls during manufacture and process validation for the active substance may be submitted in a Active Substance Master File as outlined in the Guideline *Active Substance Master File Procedure EMEA/CVMP/134/02 or CPMP/QWP/227/02*). In such cases, The Applicant's Part needs to be included in the marketing authorisation (MA) application.

"활성 성분 마스터 파일(ASMF) 절차(EMA/CVMP/134/02 또는 CPMP/QWP/227/02)"에 기술된 바에 따라, 활성 성분의 화학적 특성, 제조 공정, 제조 시의 품질 관리, 그리고 공정 밸리데이션 정보를 ASMF로 제출할 수 있다. 이 경우에 신청업체 부분을 판매 허가 신청 문서에 포함시킨다.

Proof of structure may not be necessary where this can be shown by specific

identification tests in relation to reference substances sufficiently described in the dossier.

허가 문서에 충분히 기술된 참조 성분에 대비하여 특이적 확인 시험을 통해 보여줄 수 있다면, 구조 증거 자료는 필요하지 않다.

In the case of *pharmacopoeial active substances*:

약전 수재 활성 성분인 경우:

- Stability data may not be necessary where adequate literature evidence can be cited and summarised and where the monograph covers the degradation products for which suitable limits have been set as indicated in the Note for Guidance *Stability testing on Existing Active Substances and Related Finished Products* (EMA/CVMP/846/99 or CPMP/QWP/122/02).

In this situation the Applicant should demonstrate that the substance complies with the monograph immediately before use.

적절한 참고 문헌 정보를 인용하고 요약하며, 모노그래프에 분해 산물이 포함되어 있고 적합한 한도 기준이 "기존 활성 성분과 관련 최종 제품의 안정성 시험 가이드라인(EMA/CVMP/846/99 또는 CPMP/QWP122/02)"에 규정된 바와 같이 설정된 경우에는 안정성 데이터가 필요하지 않다.

- Special emphasis should be given to demonstrating that those potential impurities, most likely to arise during synthesis, from the actual manufacturing process can be controlled by the manufacturer, particularly where these differ from any included in the monograph. In case that not all potential impurities are mentioned in an impurity section of the monograph, the Applicant should demonstrate whether the tests of the monograph can control these additional impurities. If the manufacturer uses different methods to control specified impurities, equivalence to the pharmacopoeial method should be demonstrated. The toxicological implications of impurities not included by the monograph should be addressed. That means that the specificity of the method to these additional impurities must always be investigated, but the discussion of the toxicological implications (qualification) is only required if defined thresholds are exceeded, cf. Note for Guidance *Impurities in New Veterinary Drug Substances* (CVMP/VICH/837/99), Note for Guidance *Impurities in New Drug Substances* (CPMP/ICH/2737/99) or Ph.Eur.

General Monographs: Substances for Pharmaceutical Use.

실제 제조 공정에서 합성 도중 발생할 가능성이 큰 불순물을 제조업체가 관리할 수 있음을 증명하는데 특히 강조점을 두어야 한다. 이 불순물이 모노그래프에 수재된 것과 다른 경우에 특히 그렇다. 모노그래프의 불순물 부분에 잠재 불순물 모두가 언급되지 않은 경우, 모노그래프의 시험으로도 이와 같은 추가적인 불순물의 관리가 가능함을 증명해야 한다. 지정 불순물 관리를 위하여 다른 방법을 채택한다면, 약전 수재 방법과 비교해 동등함을 증명해야 한다. 모노그래프에 포함되지 않은 불순물의 독성학적 측면을 평가하고 설명한다. 이는 추가 불순물에 대한 이 방법의 특이성을 조사해야 한다는 의미이지만, 지정 한계값을 초과한 경우에만 독성학적 의미를 평가하고 기술한다(적격성평가)("새로운 동물 원료의약품의 불순물 가이드라인(CVMP/VICH/837/99)", "새로운 원료의약품의 불순물 가이드라인(CPMP/ICH/2737/99)", "유럽 약전 총칙: 제약용 성분" 참조).

2.3 제조 방법의 상세한 기술(Full details of manufacture)

The Applicant may submit as part of the MA application full details of chemistry, manufacturing process, quality controls during manufacture and process validation for the active substance as outlined in the Note for Guidance *Chemistry of Active Substances (3AQ5a)* or Note for Guidance *the Chemistry of New Active Substance (CPMP/QWP/130/96)*.

"활성 성분의 화학적 특성 가이드라인(3AQ5a)" 또는 "새로운 활성 성분의 화학적 특성 가이드라인(CPMP/QWP/130/96)"에 기술된 바에 따라, 활성 성분의 화학적 특성과 제조 공정, 제조 시의 품질 관리, 공정 밸리데이션 정보를 허가 신청 문서에 상세히 기술하여 제출할 수 있다.

Proof of structure may not be necessary where this can be shown by specific identification tests in relation to reference substances sufficiently described in the dossier.

허가 문서에 충분히 기술된 참조 성분에 대비하여 특이적 확인 시험을 통해 보여줄 수 있다면, 구조 증거 자료는 필요하지 않다.

In the case of *pharmacopoeial active substances*:

약전 수재 활성 성분인 경우:

- Stability data may not be necessary where adequate literature evidence can be cited and summarised and where the monograph covers the degradation products for which suitable limits have been set as indicated in the Note for Guidance *Stability testing on Existing Active Substances and Related Finished Products (EMA/CVMP/846/99 or CPMP/QWP/122/02)*.

In this situation the Applicant should demonstrate that the substance complies with the monograph immediately before use.

적절한 참고 문헌 정보를 인용하고 요약하며, 모노그래프에 분해 산물이 포함되어 있고 적합한 한도 기준이 "기존 활성 성분과 관련 최종 제품의 안정성 시험 가이드라인(EMA/CVMP/846/99 또는 CPMP/QWP122/02)"에 규정된 바와 같이 설정된 경우에는 안정성 데이터가 필요하지 않다.

이 경우에 신청업체는 사용 직전에 활성 성분이 모노그래프에 부합함을 증명해야 한다.

- Special emphasis should be given to demonstrating that those potential impurities, most likely to arise during synthesis, from the actual manufacturing process can be controlled by the manufacturer, particularly where these differ from any included in the monograph. In case that not all potential impurities are mentioned in an impurity section of the monograph, the Applicant should demonstrate whether the tests of the monograph can control these additional impurities. If the manufacturer uses different methods to control specified impurities, equivalence to the pharmacopoeial method should be demonstrated. The toxicological implications of impurities not included by the monograph should be addressed. That means that the specificity of the method to these additional impurities must always be investigated, but the discussion of the toxicological implications (qualification) is only required if defined thresholds are exceeded, cf. Note for Guidance *Impurities in New Veterinary Drug Substances (CVMP/VICH/837/99)*, Note for Guidance *Impurities in New Drug Substances (CPMP/ICH/2737/99)* or Ph.Eur. *General Monographs: Substances for Pharmaceutical Use*.

실제 제조 공정에서 합성 도중에 발생할 가능성이 큰 불순물을 제조업체가 관리할 수 있음을 증명하는데 특히 강조점을 두어야 한다. 이 불순물이 모노그래프에 수재된 것과 다른 경우에 특히 그렇다. 모노그래프의 불순물 부분에 잠재 불순물 모두가 언급되지 않은 경우, 모노그래프의 시험으로도 이와 같은 추가적인 불순물의 관리가 가능함을 증명해야 한다. 지정 불순물 관리를 위하여 다른 방법을 채택한다면, 약전

수제 방법과 비교해 동등함을 증명해야 한다. 모노그래프에 포함되지 않은 불순물의 독성학적 측면을 평가하고 설명한다. 이는 추가적인 불순물에 대한 이 방법의 특이성을 조사해야 한다는 의미이지만, 지정 한계값을 초과한 경우에만 독성학적 의미를 평가하고 기술한다(적격성평가)("새로운 동물 원료의약품의 불순물 가이드라인(CVMP/VICH/837/99)", "새로운 원료의약품의 불순물 가이드라인(CPMP/ICH/2737/99)", "유럽 약전 총칙: 제약용 성분" 참조).

2.4 불순물 적격성평가 관련 기타 근거 데이터(Other supportive data in consideration of the qualification of impurities)

With respect to the ASMF Procedure (2.2) or full information as part of the MA application (2.3), the Applicant may supply other supportive data obtained from the active substance manufacturer, in order to consider impurities as qualified. This may include the following:

ASMF 절차(2.2) 또는 허가 신청 문서에 모든 정보를 기술하는 방법(2.3)과 관련하여, 신청업체는 불순물 평가가 완료되었음을 보여주는 근거 데이터를 활성 성분 제조업체로부터 확보하여 제공할 수 있다. 이때 다음 정보를 포함할 수 있다.

- a) information as to the length of time that the active substance from the particular named source has been on sale in the European Union and elsewhere, including the types of dosage forms (and the target species) involved;
지정 공급원의 활성 성분이 EU와 기타 지역에서 판매된 기간에 관한 정보. 이때 관련 제형(과 목표 종)의 종류도 포함한다.
- b) a statement that, in the above period, there had been no significant change in the method of manufacture leading to a change in the impurity profile of the active substance;
상기 기간 동안 활성 성분의 불순물 프로파일 변화로 이어질 수 있는 제조 방법의 중요 변경이 없었다는 증명서.
- c) if possible, evidence that samples of the active substance from the named source had been supplied to the Ph.Eur. Commission or a national Pharmacopoeia Commission and have been taken into account in the

development of the monograph.

가능한 경우에는 지정 공급원의 활성 성분 샘플을 유럽 약전 위원회나 국가 약전 위원회에 제공했으며 모노그래프 개발 시에 이를 검토했다는 증거.

In very exceptional cases, option 2.4 may be a possible approach to providing reassurance to the authorities of the suitability of an official pharmacopoeial monograph (Ph.Eur or the pharmacopoeia of an EU Member State) to control a very well-defined and well-established active substance from an innovator with long and safe patient exposure from the named source.

매우 예외적인 경우에, 오랫동안 안전하게 사용된 지정 공급원의 혁신 제품이며 충분히 규명되고 확립된 활성 성분을 관리하는데 공식 약전 모노그래프(유럽 약전 또는 EU 회원국의 약전)가 적합함을 옵션 2.4 방식으로 규제 기관에 보증할 수도 있다.

3. 새로운 활성 성분(NEW ACTIVE SUBSTANCES)

For new chemical active substances, the requirements are set out in the Note for Guidance *Chemistry of Active Substances (3AQ5a)* or Note for Guidance *Chemistry of the New Active Substance (CPMP/QWP/130/96)*.

새로운 화학적 활성 성분에 대한 기준은 "활성 성분의 화학적 특성"(3AQ5a) 가이드라인이나 "새로운 활성 성분의 화학적 특성"(CPMP/QWP/130/96) 가이드라인에 제시되어 있다.

For new herbal drugs/herbal drug preparations the requirements are set out in the Note for Guidance *Quality of Herbal Medicinal Products (CPMP/QWP/2819/00; EMEA/CVMP/814/00)*.

새로운 식물성 약물/식물성 약물 조제물에 대한 기준은 "식물성 의약품의 품질"(CPMP/QWP/2819/00; EMEA/CVMP/814/00)" 가이드라인에 제시되어 있다.

In all cases the possible content of any residual solvents should be discussed and where appropriate limits for such solvents should be given in accordance with the Guideline *Impurities: Residual Solvents (CVMP/VICH/502/99 or CPMP/ICH/283/95)* or the Ph.Eur. *General Texts: Residual Solvents*. Batch analysis should be provided.

잔류 용매 함량을 다루어야 하며, 적절한 경우에는 잔류 용매의 한도 기준을 "불순물: 잔류 용매"(CVMP/VICH/502/99 또는 CPMP/ICH/283/95) 가이드라인이나 유럽 약전의 "통칙:

잔류 용매"에 따라 제시해야 한다. 배치 분석 결과를 제공한다.

The stability data to be presented are described in the Guidelines *Stability testing of new drug substances and products (CPMP/ICH/2736/99)*, *Stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products (CVMP/VICH/889/99)*, *Photostability testing of new drug substances and medicinal products (CPMP/ICH/279/95)* and *Photostability testing of new veterinary drug substances and medicinal products (CVMP/VICH/901/00)*.

제공해야 할 안정성 데이터에 관한 사항은 "새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험"(CPMP/ICH/2736/99), "새로운 동물 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험"(CVMP/VICH/889/99), "새로운 원료의약품과 완제의약품의 광안정성 시험"(CPMP/ICH/279/95), "새로운 동물 원료의약품과 완제의약품의 광안정성 시험"(CVMP/VICH/901/00)에 제시되어 있다.

In cases where biological substances are used during manufacture (e.g. during the fermentation process), the viral safety of the substances should be appropriately demonstrated, and where applicable compliance with the Note for Guidance *Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products* should be demonstrated.

제조 시에 생물학적 성분을 사용하는 경우(예, 발효 공정에서), 그 성분의 바이러스 안전성을 적절하게 증명하며, 해당되는 경우에는 "사람 및 동물 의약품을 통한 동물 해면상뇌증 인자 전파 리스크 최소화" 가이드라인에 부합함을 증명한다.

The information may be supplied either as part of the MA application or using the ASMF Procedure.

이 정보를 판매 허가 신청 문서의 일부로 제공하거나 ASMF 절차를 활용할 수 있다.

4. 유럽 약전이나 EU 회원국 약전에 수재되지 않은 기존 활성 성분(EXISTING ACTIVE SUBSTANCES NOT DESCRIBED IN THE EUROPEAN PHARMACOPOEIA OR A PHARMACOPOEIA OF AN EU MEMBER STATE)

In principle, the requirements are as set out above for new active substances. Full information should be submitted. However, information from literature may be permitted (e.g. to consider impurities as qualified).

Guideline on Summary of Requirements for Active Substances in the Quality Part of the Dossier GE020a

원칙적으로는 새로운 활성 성분에 대해 위에서 기술한 기준을 따른다. 충분한 정보를 제출해야 한다. 하지만 참고문헌 정보의 제출도 허용될 수 있다(예, 불순물 적격성평가 관련).

In all cases the possible content of any residual solvents should be discussed and where appropriate, limits for such solvents should be given in accordance with the Guideline *Impurities: Residual Solvents (CVMP/VICH/502/99 or CPMP/ICH/283/95)* or the Ph.Eur. *General Texts: Residual Solvents*. Batch analysis should be provided. 잔류 용매 함량을 다루어야 하며, 적절한 경우에는 잔류 용매의 한도 기준을 "불순물: 잔류 용매"(CVMP/VICH/502/99 또는 CPMP/ICH/283/95) 가이드라인이나 유럽 약전의 "통칙: 잔류 용매"에 따라 제시해야 한다. 배치 분석 결과를 제공한다.

Where appropriate, evidence of proof of structure may be omitted (e.g. where this can be carried out by specific identification tests in relation to a reference substance, sufficiently described in the dossier, or where reference is made to the pharmacopoeia of a third country).

적절한 경우에는 구조 증거 정보를 생략할 수 있다(예, 제3국의 약전을 인용하거나 허가 문서에 충분히 기술된 참조 성분에 대비하여 특이적 확인 시험을 실시하는 경우).

In cases where an active substances is described neither in the European Pharmacopoeia nor in the pharmacopoeia of a Member States, compliance with the monograph of a third country pharmacopoeia can be accepted. In such cases, the Applicant shall submit a copy of the monograph accompanied where necessary by the validation of the test procedures contained in the monograph and by translation where appropriate, cf. *Annex I (part 2.C, section 1.1, last paragraph) of Directive 2001/82/EC or Annex I (section 3.2, sixth paragraph) of Directive 2001/83/EC (as amended by the Commission Directive 2003/63/EC)*.

활성 성분이 유럽 약전이나 회원국 약전에 수재되지 않은 경우, 제3국 약전 모노그래프에 부합하는 것도 인정할 수 있다. 이 경우에 신청업체는 그 모노그래프 사본, 그리고 필요하면 그 모노그래프에 포함된 시험 절차의 밸리데이션 자료와 적절한 경우에 번역문을 제출해야 한다(디렉티브 2001/82/EC의 부록 I(파트 2.C, 섹션 1.1, 마지막 단락) 또는 디렉티브 2001/83/EC의 부록 I(섹션 3.2, 6번째 단락)(집행위원회 디렉티브 2003/63/EC에 의해 개정) 참조).

In relation to purity testing the suitability of the monograph to control those potential impurities, most likely to arise during synthesis, should be demonstrated along the same lines as for substances of the Ph.Eur. or the pharmacopoeia of an EU Member State.

유럽 약전이나 EU 회원국 약전의 성분과 마찬가지로, 순도 시험과 관련하여 그 모노그래프가 합성 과정에서 발생할 가능성이 큰 잠재 불순물을 관리하는데 적합함을 증명해야 한다.

For active substances not described in an official pharmacopoeial monograph (Ph.Eur or the pharmacopoeia of an EU Member State) stability studies are always required, cf. Note for Guidance *Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products* (EMA/CVMP/846/99 or CPMP/QWP/122/02).

공식 약전 모노그래프(유럽 약전이나 EU 회원국 약전)에 수재되지 않은 활성 성분인 경우에는 안정성 시험이 항상 요구된다("기존 활성 성분과 관련 최종 제품의 안정성 시험"(EMA/CVMP/846/99 또는 CPMP/QWP/122/02) 가이드라인 참조).

In cases where biological substances are used during manufacture (e.g. during the fermentation process), the viral safety of the substance should be appropriately demonstrated, and where applicable compliance with the Note for Guidance *Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products* should be demonstrated.

제조 시에 생물학적 성분을 사용하는 경우(예, 발효 공정에서), 그 성분의 바이러스 안전성을 적절하게 증명해야 하며, 해당되는 경우에는 "사람 및 동물 의약품을 통한 동물 해면상뇌증 인자 전파 리스크 최소화" 가이드라인에 부합함을 증명해야 한다.

The information may be supplied either as part of the MA application or using the ASMF Procedure.

이 정보를 판매 허가 신청 문서의 일부로 제공하거나 ASMF 절차를 활용할 수 있다.

5. 유럽 약전이나 EU 회원국 약전에 수재된 기존 활성 성분(EXISTING ACTIVE SUBSTANCES DESCRIBED IN THE EUROPEAN PHARMACOPOEIA OR THE PHARMACOPOEIA OF AN EU MEMBER STATE)

Each batch of these substances must comply with the current requirements of the Ph.Eur. or the pharmacopoeia of an EU Member State.

각 배치가 유럽 약전이나 EU 회원국 약전의 기준에 부합해야 한다.

In each case evidence should be presented to demonstrate the suitability of the pharmacopoeial monograph to adequately assess the quality of the material from the named manufacturer. The general Ph.Eur. monograph on *Substances for Pharmaceutical Use* has to be applied together with the relevant Ph.Eur. monograph. 지정 제조업체에서 구입한 물품의 품질을 적절하게 평가하는데 약전 모노그래프가 적합함을 증명하는 증거를 제시한다. 유럽 약전의 "제약용 성분" 모노그래프와 관련 유럽 약전 모노그래프를 적용한다.

In all cases the possible content of any residual solvents should be discussed and, where appropriate, limits for such solvents should be given in accordance with the Guideline *Impurities: Residual Solvents (CVMP/VICH/502/99 or CPMP/ICH/283/95)* or the Ph.Eur. *General Texts: Residual Solvents*. Batch analysis should be provided. 잔류 용매 함량을 다루어야 하며, 적절한 경우에는 잔류 용매의 한도 기준을 "불순물: 잔류 용매"(CVMP/VICH/502/99 또는 CPMP/ICH/283/95) 가이드라인이나 유럽 약전의 "통칙: 잔류 용매"에 따라 제시해야 한다. 배치 분석 결과를 제공한다.

Evidence of the stability of the active substance may be provided from the literature in those cases where the monograph covers the degradation products including suitable limits, cf. Note for Guidance *Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products (EMA/CVMP/846/99 or CPMP/QWP/122/02)*. In this case the Applicant should demonstrate that the substance complies with the monograph immediately before use.

모노그래프에 분해 산물과 적합한 기준이 있다면, 활성 성분의 안정성을 참고문헌으로 제시할 수 있다("기존 활성 성분 및 관련 최종 제품의 안정성 시험(EMA/CVMP/846/99 또는 CPMP/QWP/122/02)" 가이드라인 참조). 이 경우에 신청업체는 사용 직전에 활성 성분이 모노그래프에 부합함을 증명해야 한다.

In cases where it is necessary for the particular intended use to control the bulk substance with respect to solid-state properties (e.g. particle size, polymorphism), suitable acceptance criteria additional to the official pharmacopoeial monograph must be proposed with details of test methods, validation data (where relevant), and batch analyses.

특정 용도를 위해 벌크 성분의 고체상 특징(예, 입자 크기, 다형성)을 관리할 필요가 있는

경우, 공식 약전 모노그래프에 추가하여 적합한 허용 기준을 제시하고, 이때 시험 방법, 밸리데이션 데이터(관련된 경우), 배치 분석 결과도 제공한다.

5.1 무기 성분(Inorganic substances)

In the case of inorganic substances, it should be stated whether the manufacturer has used a process which may leave impurities that are not adequately controlled by the monograph and, in such case, details of the tests (incl. validation data, where relevant) additional to those of the pharmacopoeial monograph should be supplied.

무기 성분인 경우에는 모노그래프로 적절하게 관리되지 않는 불순물을 남길 수 있는 제조 공정을 사용했는지 명기하며, 그와 같은 경우에는 약전 모노그래프에 있는 사항 이외의 추가 시험(관련성이 있는 경우에는 밸리데이션 데이터 포함)에 관한 정보를 상세하게 기술해야 한다.

The information may be supplied preferably in the form of a CEP, or as part of the MA application or using the ASMF Procedure.

이 정보를 CEP 형식이나 허가 신청 문서의 일부로 제공하거나 ASMF 절차를 활용할 수 있다.

5.2 식물성 약물과 식물성 약물 조제물(Herbal drugs and herbal drug preparations)

For herbal drugs/herbal drug preparations the requirements are set out in the Note for Guidance *Quality of Herbal Medicinal Products* (CPMP/QWP/2819/00; EMEA/CVMP/814/00).

식물성 약물/식물성 약물 조제물에 대한 기준은 "식물성 의약품 품질"(CPMP/QWP/2819/00; EMEA/CVMP/814/00) 가이드라인에 제시되어 있다.

In particular, it should be stated whether the cultivator/manufacturer has used a method of cultivation and preparation liable to leave impurities not adequately controlled in the monograph (e.g. pesticides residues, fumigants, mycotoxins). In that case, details of the tests (including validation data, where relevant) additional to those of the pharmacopoeial monograph should be supplied.

모노그래프로 적절하게 관리되지 않는 불순물(예, 살충제 잔류물, 혼증제, 진균 독소)을 남길 수 있는 재배/제조 방법을 재배/제조업자가 사용했는지 기술한다. 그와 같은 경우에는 약전 모노그래프에 있는 사항 이외의 추가 시험(관련성이 있는 경우에는 밸리데이션 데이터 포함)에 관한 정보를 상세하게 기술해야 한다.

The information may be supplied either in the form of a CEP, or as part of the MA application or using the ASMF Procedure.

이 정보를 CEP 형식이나 허가 신청 문서의 일부로 제공하거나 ASMF 절차를 활용할 수 있다.

5.3 유기 성분(동물 또는 사람 유래 물질에서 분리)(Organic substances (isolated from material of animal or human origin))

In the case of organic substances extracted from material of human or animal origin, full information should be supplied and in particular, the collection, treatment and storage of the animal or human source material, isolation of the active substance, specification and control methods for source materials, measures to ensure freedom from potentially pathogenic agents (e.g. viruses, prions) and stability should be provided.

사람이나 동물 유래 물질에서 추출한 유기 성분인 경우에는 충분한 정보를 제공해야 하며, 특히 사람이나 동물 유래 물질의 수집, 처리, 보관과 활성 성분의 분리, 기원 물질의 규격과 관리 방법, 병원체(예, 바이러스, 프리온) 방지 대책과 안정성 확보 대책을 기술한다.

The information may be supplied preferably in the form of a CEP (not applicable for substances obtained from human tissues), or as part of the MA application, or using the ASMF Procedure.

이 정보를 CEP 형식(사람 조직에서 확보된 성분은 해당되지 않음)이나 허가 신청 문서의 일부로 제공하거나 ASMF 절차를 활용할 수 있다.

5.4 유기 성분(식물이나 미생물에서 분리한 성분 또는 합성/반합성 성분)(Organic substances (synthetic or semi-synthetic or isolated from herbal sources or from micro-organisms))

In relation to such organic active substances from any manufacturer, there may be

Guideline on Summary of Requirements for Active Substances in the Quality Part of the Dossier GE020a

impurities present which are not adequately controlled by the official pharmacopoeial monograph. The suitability of the pharmacopoeial monograph and any additional method to test for those impurities, most likely to arise during synthesis, should, in all cases, be demonstrated.

공식 약전 모노그래프로 적절하게 관리되지 않는 불순물이 이와 같은 유기 활성 성분에 존재할 수 있다. 약전 모노그래프 적합성과 합성 도중 발생할 가능성이 큰 불순물의 시험을 위한 추가 시험 방법의 적합성을 증명한다.

In cases where biological substances are used during manufacture (e.g. during the fermentation process), the viral safety of the substance should be appropriately demonstrated, and where applicable compliance with the Note for Guidance *Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products* should be demonstrated.

제조 시에 생물학적 성분을 사용하는 경우(예, 발효 공정에서), 그 성분의 바이러스 안전성을 적절하게 증명해야 하며, 해당되는 경우에는 "사람 및 동물 의약품을 통한 동물 해면상뇌증 인자 전파 리스크 최소화" 가이드라인에 부합함을 증명해야 한다.

In the case of substances isolated from herbal sources, the potential for impurities arising from cultivation and/or preparation (eg. pesticide residues, fumigants, mycotoxins) should be addressed.

식물성 물품에서 분리한 성분인 경우, 재배 및/또는 조제 과정에서 발생할 수 있는 불순물(예, 살충제 잔류물, 훈증제, 진균 독소)의 관리 방법을 설명한다.

The information may be supplied either in the form of a CEP, or as part of the MA application or using the ASMF Procedure.

이 정보를 CEP 형식이나 허가 신청 문서의 일부로 제공하거나 ASMF 절차를 활용할 수 있다.

부록 - 용어 정의(ANNEX-GLOSSARY)

허용 기준(Acceptance Criteria)

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

시험 결과의 수용을 위한 수치 한도, 범위, 기타 적합한 측정치.

활성 성분(Active substance)

Any substance or mixture of substances intended to be used in the manufacture of a medicinal product and that, when used in the production of a drug, becomes an active ingredient of the medicinal product. Such substances are intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease or to affect the structure and function of the body.

의약품 제조에 사용하기 위한 성분 또는 여러 성분의 혼합물로, 의약품 생산에 사용하였을 때, 그 의약품의 활성 성분이 되는 것. 약리학적 활성을 제공하거나 질병의 진단, 치료, 경감, 처치, 예방에 직접적인 영향을 주거나 인체의 구조와 기능에 영향을 주는 것이다.

분해 산물(Degradation product)

A molecule resulting from a chemical change in the active substance 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 예를 들어 빛, 온도, pH, 물의 영향이나 첨가물 및/또는 직접 용기 마개 시스템과 반응하여 활성 성분의 화학적 변화로 인하여 발생하는 분자.

발효 제품(Fermentation products)

Active or inactive pharmaceutical substances produced by controlled fermentation as indirect gene products. They are primary or secondary metabolites of micro-organisms such as bacteria, yeasts, fungi or micro-algae, whether or not modified by traditional procedures or recombinant DNA (rDNA) technology.

발효 공정에 의해 간접 유전자 산물로 생산된 활성 또는 비활성 제약 성분. 세균, 효모, 진균, 미세 조류 등 미생물의 일차 또는 이차 대사산물이며, 전통적인 방법이나 재조합 DNA 기술로 변형된 것이거나, 변형되지 않은 것일 수도 있다.

식물성 약물(Herbal drugs)

Mainly whole, fragmented or cut, plants, parts of plants, algae, fungi, lichen in an unprocessed state, usually in dried form but sometimes fresh.

주로 미가공 상태이며 전체 또는 절단하거나 조각으로 만든, 식물, 식물의 일부, 조류, 진균, 지의류 등으로, 일반적으로는 건조 상태이나 때로는 건조하지 않은 것도 있다.

식물성 약물 조제물(Herbal drug preparations)

Preparations obtained by subjecting herbal drug to treatments such as extraction, distillation, expression, fractionation, purification, concentration or fermentation.

식물성 약물을 추출, 증류, 착유, 분획, 정제, 농축 또는 발효 등으로 처리하여 획득하는 조제물.

불순물(Impurity)

Any component present in the active substance that is not the chemical entity defined as the active substance.

활성 성분으로 정의된 화학적 물질이 아닌, 활성 성분에 존재하는 성분.

불순물 프로파일(Impurity profile)

A description of the identified and unidentified impurities present in an active substance.

활성 성분에 존재하는 확인 및 미확인 불순물 정보.

적격성평가(Qualification)

The process of acquiring and evaluating which establishes the biological safety of an individual impurity or a given impurity profile at the level(s) specified.

지정 수준의 특정 불순물 프로파일 또는 개별 불순물의 생물학적 안전성을 평가하고 확립하는 절차.

참조 성분(Reference substance)

A substance of established quality and purity, used as a reference standard for routine laboratory analysis.

품질과 순도가 확립되어 있으며 정규 분석에 참조 표준품으로 사용되는 성분.

재시험 기간(Re-test period)

The period of time during which the active substance is expected to remain within its specification and, therefore, can be used in the manufacture of a given medicinal product, provided that the active substance has been stored under defined conditions. After this period, a batch of active substance destined for use in the manufacture of a medicinal product, should be re-tested for compliance with the specification and then used immediately. A batch of active substance can be re-tested multiple times and a different portion of the batch used after each re-test, as long as it continues to comply with the specification.

활성 성분을 지정 조건에서 보관하는 경우에 그 활성 성분이 규격에 부합할 것으로 예상되며, 그러므로 의약품 제조에 사용될 수 있다고 판단되는 기간. 이 기간이 지나면 의약품 제조에 사용할 활성 성분 배치를 재시험하여 규격에 부합하는지 평가하고, 다음에는 즉시 사용해야 한다. 활성 성분 배치를 여러 차례 재시험할 수 있으며, 규격에 계속 부합한다면 매 재시험 이후에 그 배치의 일부를 사용할 수 있다.

규격(Specification)

A list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria that are numerical limits, ranges, or other criteria for the tests described. It establishes the set of criteria to which an active substances or medicinal product should conform to be considered acceptable for its intended use.

시험 항목, 분석 방법 참조 정보, 그리고 수치 기준, 범위 또는 기타 시험 기준 등 적절한 허용 기준을 정리한 목록. 활성 성분이나 의약품이 목적 용도에 적합한 것으로 간주되기 위해 부합해야 할 일련의 기준을 설정한 것이다.

밸리데이션(Validation)

A documented program that provides a high degree of assurance that a specific process, method, or system will consistently produce a result meeting predetermined acceptance criteria.

특정 공정, 방법 또는 시스템이 사전 설정 허용 기준에 부합하는 결과를 일관되게 만들어 낼 수 있음을 상당한 정도로 보증하는 문서화된 프로그램.

gmpeye