

Mock P2 for "Explain" Hydrochloride
- Draft Discussion Paper -

목적

이 "Mock P2" 논의 문서의 목적은 ICH Q8 "의약품 개발" 가이드라인(Step 2)에 제시된 바에 따라, 규제 기관 제출 서류에 포함시킬 제품 및 공정 정보, 그리고 "보다 유연한 규제 방식의 개발과 적용"(ICH Q8)에 관하여 업계와 EFPIA, 규제 기관 사이의 과학적 논의와 규제 측면의 논의를 촉진하는데 있다.

또한 ICH Q9(Step 2)에 기술된 품질 리스크 관리 원칙을 개발 과정에 적용하는 방법과 이 원칙을 CTD 문서의 P.2. 섹션에 기술하는 방법도 살펴본다.

이 문서는 업계의 생각을 정리한 것이며, 업체와 EFPIA, 규제 기관 심사자와 실사자 사이의 논의와 학습을 촉진하는데 목적이 있다.

이 문서는 표준 신청 서류가 아니다.

핵심 사항

ICH Q8 및 Q9 원칙과 관련하여 다음과 같은 주요 사항을 살펴본다.

- 공정 이해 강화/QbD(Quality by Design)
 - 공정 이해와 함께 첨단 인라인 또는 온라인 분석 기술을 활용하는 방법
 - "제품 성능에 관한 지식 강화로 이어질 수 있는 기타 의약품 개발 실험"(ICH Q8)에 해당되는 정보의 종류와 정도
 - DoE(Design of Experiments)를 활용한 공정 개발 방법
 - 다변량 모델을 만들어 예측에 활용하는 방법
- 디자인 스페이스(Design Space)
 - 다변량 모델의 활용을 포함하여 과학적 이해를 통해 디자인 스페이스를 설정하는 방법
 - 규제 기관 제출 문서에 디자인 스페이스를 기술하는 방법
 - 디자인 스페이스와 공정 관리 전략을 연계시키는 방법

- 품질 리스크 관리(Quality Risk Management)
 - 개발 단계의 RA(risk assessment) 방법
 - 관리 전략 디자인 단계의 리스크 관리 방법
 - 규제 기관 제출 문서에 리스크 관리를 기술하는 방법

'Mock P.2' – 로드맵

이 문서는 P2 의약품 개발 섹션을 전부 설명하지 않는다. 제조 공정 디자인 가운데 일부 섹션을 간략하게 설명하고, 일부 섹션은 전혀 설명하지 않는다. 그러므로 기술적으로 일관성이 없는 부분도 있을 것이다. 논의의 범위에 핵심적인 섹션에 중점을 두었다.

주요 목적은 일반적인 습식 과립 정제(상대적으로 저용량, 고용해성, 고투과성: BCS(Biopharmaceutics Classification System) 클래스 I) 약효 성분이고 분해 가능성도 일부 있는 제품을 이용하여 기본 원칙과 핵심 개념을 예를 들어 설명하는데 있다. 개발 목적(목표 제품 프로파일: Target Product Profile) 설정부터 개발 과정, 예정 디자인 스페이스 및 관리 전략 설정, 그리고 마지막으로 규제 유연성 제안까지, 아래의 그림의 순서에 따라 살펴본다.

An Industry View of QbDin Dossier: Key Scientific Elements and 'Flow'



유동상 건조 이후의 함습도가 핵심 특성 요소로 파악되었으며, 유동상 건조는 핵심 제조 단

계이다.

습식 조립과 유동상 건조 공정의 "디자인 스페이스"를 정하기 위한 실험을 자세히 설명한다.

기타 단위 공정과 모든 단위 공정이 품질 특성 요소에 미칠 영향은 기술하지 않았다.

또한 모든 데이터와 리스크 관리 단계를 제시하지는 않았는데, 이들 데이터와 리스크 관리 프로세스 기록은 필요한 경우에 사업장 실사 시에 확인할 수 있다.

"Mock" P.2의 보완 정보가 정규 제조를 위한 공정 관리 전략을 정리한 "Mock" P.3.3에 제시되어 있다. 개발 도중 확보한 RA(risk assessment) 데이터와 공정 이해를 바탕으로 설계한 것이다.

ICH M4Q 문서에 규정된 번호 부여 방식으로 섹션 번호를 정했지만, 완전히 일치하지 않을 수도 있다.

과학 및 리스크 기반 규제 방식 - 논의 포인트

높은 수준의 조성 및 공정 이해를 증명한다면 다음 영역에서 최대한의 규제 유연성을 발휘할 수 있다고 ICH Q8(step 2)에 기술되어 있다.

- 리스크 기반 규제 결정(심사 및 실사)
- 추가적인 규제 심사 없이도 등록 서류에 기술된 디자인 스페이스 내에서의 제조 공정 개선
- "실시간" 품질 관리와 그에 따른 최종 제품 출하 승인 시험 감소

이런 점을 감안하여 EFPIA PAT 토폭 그룹은 "Exampplain" Mock P.2에 제시된 조립 및 유동상 건조 공정에 대한 디자인 스페이스, 지식, 이해를 바탕으로 다음과 같이 제시한 규제 유연성 제안에 대하여 의견과 논의를 구하고자 한다.

	규제 유연성 분야	EFPIA의 입장	근거
1	지속적 개선 Continuous Improvement	디자인 스페이스 안에서 제조 공정의 변경을 제안한다.	ICH Q8과 공정의 충분한 이해
2	실시간 출하 승인 Real Time Release (RTR)	종래의 최종 제품 시험을 일상적으로 수행하지 않는 방안을 제안한다.	종래의 관리 기법과 선진 관리 기법을 포함하며, RA(risk assessment) 결과와 공정 이해를 바탕으로 개발한, 공정 관리 및 모니터 계획을 구축하고 있으므로 RTR은 타당성이 충분하다.
3	공정 밸리데이션 Process Validation	종래의 3배치 밸리데이션을 연속적 공정 베리피케이션으로 대체할 것을 제안한다.	각각의 공정 단계(예, 조립과 건조)가 다음 공정 단계에 적합한 물품을 일상적으로 재현성 있게 생산함을 보증할 수 있다.
4	스케일과 사업장 변경 Changes to Scale and Site	공정이 디자인 스페이스 안에서 계속 유지된다면, 스케일과 사업장 변경을 규제 기관 승인 없이 진행할 것을 제안한다.	공정 이해와 RA 결과에 따라 유동상 건조 공정의 "디자인 스페이스"가 확립되었으며, 이는 다른 공정 스케일의 다른 공정 설비와 다른 사업장에도 적용하여 재현성을 확보할 수 있으며, 또한 일상적인 관리 전략과도 연계되어 있다.
5	확증 안정성 시험 Confirmatory Stability Studies	다음의 경우에 확증 안정성 시험을 수행하지 않는 것을 제안한다. a) 설비, 스케일, 또는 사업장 변경 이후: 공정이 디자인 스페이스 안에서 계속 유지되는 경우. b) CGMP 유지 관리 목적. c) 약효 성분 제조 변경 이후: 약효 성분의 특성을 적절히 평가하고 약효 성분이 지정 품질 기준에 부합하는 경우. 대신 RA와 연계하여 제품 개발 및 공정 이해 지식을 활용해 어떤 시험을 수행할지 결정한다.	des-ethyl examplain의 생산물이 제조 당시의 정제 함습도와 어떤 식으로 연계되어 있는지에 관한 심층적인 과학적 이해에 근거하여 이와 같이 제안한다. 수분 흡수 및 분해 속도에 대한 지식, 포장 이전 벌크 제품의 보관 관리, 포장 디자인, 파일럿 배치의 장기 안정성 데이터, 첫 3개 생산 배치의 장기 데이터를 통해 이를 뒷받침할 수 있다.

작성: EFPIA Topic Group(위원)

Chris Potter	AstraZeneca
	Chairman, contact details: Chris.Potter@astrazeneca.com
Alastair Coupe	Pfizer
Rafael Beerbohm	Boehringer-Ingelheim
Fritz Erni	Novartis
Gerd Fischer	Sanofi-Aventis
Staffan Folestad	AstraZeneca
Gordon Muirhead	GSK
Stephan Rönninger	F. Hoffman-La Roche
Alistair Swanson	Pfizer

목차

Mock P2 for "Exampplain" Hydrochloride
- Draft Discussion Paper -

목적

핵심 사항

'Mock P.2' – 로드맵

과학 및 리스크 기반 규제 방식 - 논의 포인트

3.2.P.2 의약품 개발(Pharmaceutical Development)

서론

3.2.P.2.1 의약품 원료(Components of the Drug Product)

3.2.P.2.1.1 약효 성분(Drug Substance)

염 선정(Salt Selection)

용해성(Solubility)

고체상 특징(Solid State Properties)

화학적 안정성(Chemical Stability)

첨가제 조화성(Excipient Compatibility)

3.2.P.2.1.2 첨가제(Excipients)

만니톨(Mannitol)

미결정 셀룰로오스(Microcrystalline cellulose; MCC)

포비돈(Povidone)

크로스카멜로스 나트륨(Croscarmellose sodium)

스테아린산마그네슘(Magnesium stearate)

3.2.P.2.2 의약품(Drug Product)

Exampplain의 일차 품질 리스크 관리

3.2.P.2.2.1 조성 개발(Formulation Development)

3.2.P.2.2.2 과량(Overages)

3.2.P.2.2.3 이화학적/생물학적 특징(Physicochemical & Biological Properties)

용출 및 붕해(Dissolution and Disintegration)

3.2.P.2.3 제조 공정 개발(Manufacturing Process Development)

3.2.P.2.3.1 Exampplain hydrochloride 정제의 단위 제조 공정

3.2.P.2.3.1.1 혼합(Mixing)

3.2.P.2.3.1.2 습식 조립(Wet Granulation)

3.2.P.2.3.1.2.1 습식 조립 공정의 이해 - 제조성과 용출 및 붕해에 미치

는 영향

3.2.P.2.3.1.2.2 습식 조립 공정의 디자인 스페이스 및 관리 전략의 개발

3.2.P.2.3.1.3 유동상 건조(Fluid bed drying)

3.2.P.2.3.1.3.1 요약

3.2.P.2.3.1.3.2 건조 과립의 품질 특성과 제조성 및 정제 품질에 미치는
영향 - 공정 이해 과정

3.2.P.2.3.1.3.3 습윤 과립의 품질 특성(이전 단위 작업의 결과물)

3.2.P.2.3.1.3.4 건조 이후 과립의 수분 함량

3.2.P.2.3.1.3.5 건조 공정 시간의 영향

3.2.P.2.3.1.3.6 건조 공정의 디자인 스페이스와 관리 전략 개발

3.2.P.2.3.1.3.7 유동상 건조 공정의 이해와 examplain hydrochloride
정제의 품질 관리

3.2.P.2.3.1.4 조립/윤활(Granulation / lubrication)

3.2.P.2.3.1.5 압축(Compression)

3.2.P.2.3.2 결론

3.2.P.2.4 용기 마개 시스템(Container Closure System)

보호성(Protection)

조화성(Compatibility)

안전성(Safety)

성능(Performance)

포장 자재의 디자인 스페이스

3.2.P.2.5 미생물학적 특성(Microbiological Attributes)

3.2.P.2.6 조화성(Compatibility)

3.3 품질 리스크 관리 결과에 근거한 관리 전략(Control Strategy as result of the
quality risk management)

CQA(Critical to Quality Attributes)

QRM(Quality Risk Management)

예정 관리 전략

원료 투입(Dispensing)

조립(Granulation)

건조(Drying)

블렌딩(Blending)

타정(Tableting)

3.3.1 최종 제품 품질 규격과 관리 전략(Impact of the control strategy to end
product quality specification)

용출 - 분해(Dissolution – Disintegration)

경도(Hardness)

정량 및 제제 균일성(Assay and Unit Dose Uniformity)

분해(Degradation)

안정성(Stability)

3.3.2 결론: RTR 제안(Conclusions: Proposal for real time release)

3.3.3 모니터 프로그램(Monitoring program)

3.4 과학 및 리스크 기반 규제 방식(SCIENCE- AND RISK-BASED REGULATORY APPROACH)

지속적 개선(Continuous Improvement)

스케일(Scale)

사업장(Site)

공정 밸리데이션(Process Validation)

RTR(Real Time Release)

확인 안정성 시험 축소(Reduction in Confirmatory Stability Studies)

약효 성분 제조 변경(이 문서에서는 제한적인 데이터만 제시)

3.5 임상 시험 제제(CLINICAL TRIAL FORMULAE)

부록(APPENDIX)

3.2.P.2 의약품 개발(Pharmaceutical Development)

서론

Exampplain hydrochloride는 급성 불안증 치료를 목적으로 개발되었다. Exampplain hydrochloride는 코팅하지 않은 즉시 방출 정제이다. 단일 함량(20 mg, 유리 염기)으로 상업화할 예정이다.

처음에는 1, 10, 20 mg 함량의 정제를 개발하여 임상 시험에 들어갔다. 약효 성분의 낮은 벌크 밀도(bulk density) 때문에 직접 압축 공정은 배제하고, 습식 조립(non-complex, high shear wet granulation process)을 거쳐 타정하는 공정을 개발했다. 정제의 주관적 특징을 개선하거나 제품의 추가적인 보호를 위한 필름 코팅도 필요하지 않다.

공정 파라미터의 변화가 정제의 품질과 성능에 미치는 영향을 평가하기 위하여, 다양한 개발 및 공정 적격성평가 실험을 실시했다. 이 부분은 3.2.P.2.2.1 "조성 개발"과 3.2.P.2.3 "제조 공정 개발"에서 자세히 설명한다.

다른 제품과 공정 개발 프로젝트에서 확보한 선행 지식을 활용하여 exampplain hydrochloride 20 mg 정제와 관련 제조 공정을 개발했다. 조성 디자인에 사용된 모든 첨가제의 이화학적/기능적 특징의 변동성에 관한 선행 지식도 활용했다. 또한 공정 개발 시에 PAT(process analytical technology)를 적용하여 제조 공정 정보를 추가적으로 확보했다. ICH Q9에 의거한 리스크 분석(Failure Mode and Effect Analysis, FMEA)을 통해, 제품 품질에 가장 큰 영향을 미칠 것으로 생각되는 공정 파라미터를 파악했다. 선행 지식과 리스크 분석 결과를 바탕으로 적절한 다변량 실험 계획을 설계했다.

Pilltown의 Tabs'R'Us 생산 사업장에서 25 kg 스케일(상업적 규모의 10% 수준)로 3배치를 제조하여 공정 경험을 축적했다. 모든 배치가 허용 기준에 부합했다.

ICH 가이드라인에 따라 수행한 안정성 시험 데이터는, 중간 조건 및 장기 보관 조건에서 제품의 안정성이 우수함을 보여 준다.

Exampplain hydrochloride 정제는 Aclar UltRx 2000 단위 용량 블리스터로 포장한다. 포장에 관한 자세한 사항은 3.2.P.2.4 "용기 마개 시스템"을 참조한다.

Exampplain hydrochloride 정제 20 mg의 목표 제품 프로파일이 표 1에 정리되어 있다.

표 1. Exampain hydrochloride 정제의 목표 제품 프로파일(Target product profile)

Description	Round normal convex uncoated tablet
Identification	Positive for exampain hydrochloride
Assay	20 mg \pm 5% exampain free base at time of manufacture
Degradation products	Less than 2% des-ethyl exampain at end of shelf life
Dissolution	Immediate release
Uniformity of dosage units	Meets pharmacopoeial acceptance criteria
Microbiological limits	Meets pharmacopoeial acceptance criteria

이 목표 제품 프로파일은 환자 안전과 제품 유효성을 충족시키는데 필요한 제품의 품질 특성 요소를 정리한 것이다. 유효기간 말기 시점의 분해 산물(des-ethyl exampain) 수준을 2% 미만으로 관리함으로써 안전성을 보장한다. 이 한도 기준의 적격성은 독성 시험에서 최대 10%까지 조사하여 확립한 것이다(신청 서류의 안전성 섹션 참조). 또한 정량 및 제제 균일성 기준을 적용함으로써, 과도한 약효 성분이 투여되지 않도록 한다. 약전에 규정된 함량 균일성 허용 범위는 2상 및 3상 임상 시험에 참여한 환자에서 나타난 혈장 농도 변동성 수준보다 훨씬 낮다(신청 서류의 임상 섹션 참조). 1상과 2상 임상 시험에서 더 높은 용량을 투여해도 안전성 문제가 발견되지 않았으므로, 약전 기준보다 높은 함량의 정제를 투여해도 안전성이 훼손되지 않는다. 미생물 오염에 대한 글로벌 합의 한도 기준을 충족시키고 제조 도중에 적절한 GMP 표준을 적용함으로써, 이 경구 의약품의 미생물학적 품질이 보장된다.

개발 도중에 용출 시험을 실시하여 이 BCS 클래스 I 약효 성분의 유효성을 보장했다. 다양한 생물약제학 참고 문헌이 있으며, 그에 따라 미국 FDA가 "Guidance for Industry - 'Biowaver Guidance'(CDER 2000)"를 발행했는데, 이에 의하면 생리적인 pH 범위에서 체외 방출을 조사하고 일반적으로 30분 안에 약효 성분이 85% 이상 방출되면 환자에서의 체내 이용률(in vivo availability)이 보장된다는 결론을 내릴 수 있다. 안전성과 마찬가지로 제제 균일성 하한 기준을 적용함으로써 유효성이 보장된다.

총 65페이지입니다.

파일 ([Printable PDF](#)) 구입을 원하시는 분은 gmpeye@hanmail.net으로 연락 주시기 바랍니다.