



2012년 3월 29일

EMA/CHMP/QWP/811210/2009 Rev 1

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

RTRT(Real Time Release Testing) 가이드라인(예전 "파라미터 기반 출하 승인 가이드라인")
[Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release)]

Final

Draft Agreed by CHMP / CVMP Quality Working Party	26 November 2009
Adopted by CHMP for release for consultation	17 December 2009
End of consultation (deadline for comments)	31 August 2010
Agreed by Quality Working Party	2 February 2012
Adopted by CHMP	15 March 2012
Date for coming into effect	1 October 2012

This guideline replaces the Note for Guidance on Parametric Release CPMP/QWP/3015/99

KEYWORDS	Parametric release, batch release, sterilisation, Process Analytical Technology, Quality by Design, real time release testing
-----------------	---

Guideline on Real Time Release Testing
(formerly Guideline on Parametric Release)

목차

요약(Executive summary)

1. 서론(배경)(Introduction (background))
2. 적용 범위(Scope)
3. 법적 근거(Legal basis)
4. 공통(General considerations)
5. **RTRT(Real Time Release Testing)**
 - 5.1. 관리 전략의 한 부분으로써 RTRT(RTTR as part of a Control Strategy)
 - 5.2. RTRT 적용(Application of RTTR)
 - 5.2.1. 생물학적/생명공학적 제품에 RTTR 적용(Application of RTTR to biological/biotechnological products)
 - 5.2.2. RTTR 사례(RTTR examples)
 - 5.3. 제3국에서 수입 시 재시험(Retesting upon importation from third country)
6. **문서 제출 기준(Submission requirements)**
 - 6.1. 공통(General requirements)
 - 6.2. 문서화(Documentation)
7. **파라미터 기반 출하 승인과 멸균(Parametric Release and Sterilisation)**
 - 7.1. 습열/건열 멸균(Sterilisation by moist and dry heat)
 - 7.2. 방사선 조사에 의한 멸균(Sterilisation by radiation)

용어 정의(Definitions)

참고 문헌(References)

요약(Executive summary)

Medicinal products must comply with their approved specifications before they are released into the market. Compliance with release specifications can be demonstrated by performing a complete set of tests on the active substance and/or finished product, according to the approved specifications. Under certain conditions, an alternative strategy to systematic end product testing is possible. So far this concept has been mainly applied to sterility testing of terminally sterilised products and has become associated with parametric release applications. Recent guidelines adopted in the ICH context (ICH Q8, Q9 and Q10) have made it possible to apply a similar release decision process to tests other than sterility, this approach has been called Real Time Release Testing (RTRT).

승인 받은 규격에 부합하는 의약품만 출하해야 한다. 승인 받은 규격에 따라 활성 성분 및/또는 완제 제품을 상대로 모든 시험을 실시함으로써, 승인 규격에 부합함을 증명할 수 있다. 상황에 따라서는 체계적인 최종 제품 시험이 아닌 다른 전략을 적용하는 것도 가능하다. 하지만 지금까지 이 개념은 주로 사후 멸균 제품의 무균 시험에 적용되었으며, 파라미터 기반 출하 승인 신청과 관련된 것이었다. ICH의 최근 가이드라인(ICH Q8, Q9, Q10)은 무균 시험 이외의 다른 시험에도 이와 유사한 출하 승인 절차의 적용을 허용하며, 이 방식을 RTRT라고 부른다.

This guideline addresses the requirements for application of RTRT to different kinds of products e.g. chemical and biological products and its scope is to facilitate the introduction of RTR testing. The guideline is a revision of the guideline on parametric release and does not introduce new requirements.

이 문서는 다양한 종류의 제품(예, 화학적 제품과 생물학적 제품)에 RTRT를 적용할 때 고려해야 할 기준을 정리하고 RTRT 도입을 촉진하기 위한 것이다. 이 가이드라인은 파라미터 기반 출하 승인 가이드라인을 개정한 것이다. 또한 새로운 기준을 도입하기 위한 것이 아니다.

1. 서론(배경)(Introduction (background))

A medicinal product must comply with the requirements stated in the authorised specifications for release and shelf life. RTRT is a system of release that gives assurance that the product is of intended quality, based on the information collected during the manufacturing process, through product knowledge and on process understanding and

control. RTRT recognises that under specific circumstances an appropriate combination of process controls (critical process parameters) together with pre-defined material attributes may provide greater assurance of product quality than end-product testing and the context as such be an integral part of the control strategy. The RTRT principle is already authorised for use as an optional alternative to routine sterility testing of products terminally sterilised in their final container i.e. parametric release^{1,2}. Enhanced product knowledge and process understanding, the use of quality risk management principles and the application of an appropriate pharmaceutical quality system, as defined within ICH Q8, Q9 and Q10^{3,4,5,6} provide the platform for establishing RTRT mechanisms for other applications, for new products as well as established marketed products. Release of a product can be a combination of a RTR approach for certain critical quality attributes (CQAs) and a more conventional evaluation for other CQAs (partial RTR).

의약품은 허가 받은 출하 승인 규격과 유효 기간 규격에 명시된 기준을 충족해야 한다. RTRT는 제조 공정 도중 확보한 정보, 제품 지식, 그리고 공정 이해 및 관리에 근거하여 제품이 의도한 품질을 갖추었음을 보증하는 출하 승인 시스템이다. RTRT는 특정 상황에서 사전 설정 물품 특성 요소와 공정 관리(CPP)의 적절한 조합이 최종 제품 시험보다 제품 품질을 더 높은 수준으로 보증할 수 있으며, 그러므로 그와 같은 관계를 관리 전략의 한 부분으로 통합시키는 것이 가능하다는 인식을 바탕으로 한다. 최종 용기에 충전한 상태로 사후 멸균하는 제품의 정규 무균 시험을 대체하는 방안으로 RTRT 원칙이 이미 허가되었다(파라미터 기반 출하 승인). 강화된 제품 지식과 공정 이해, QRM 원칙의 활용, 적절한 제약 품질 시스템 적용(ICH Q8, Q9, Q10) 등이 기허가 제품과 새로운 제품에 적용할 RTRT 메커니즘을 확립하는데 토대가 된다. 특정 CQA에 RTR 방식을 적용하고 다른 CQA에는 종래의 평가 방법을 적용하는 식으로 제품의 출하 승인 방법을 정할 수도 있다(부분적 RTR).

2. 적용 범위(Scope)

This guideline outlines the requirements for applications that propose RTR testing for active substances, intermediates and finished products. It also outlines the different requirements that have to be fulfilled in the application and the need for interaction between quality assessors and GMP inspectors in the approval process.

이 문서는 활성 성분, 중간 제품, 완제 제품의 RTRT 신청에 관한 기준을 제시하기 위한 것이다. 신청 시에 충족해야 할 여러 가지 기준과 승인 과정에서 품질 심사자와 GMP 심사자의 상호 협의 필요성을 설명한다.

The principle of RTRT may be applied during the stages of manufacture of chemical and biological products resulting in the elimination of all, or certain, specific tests in the specifications of the finished active substance or finished medicinal product.

RTRT 원칙을 화학적 제품과 생물학적 제품 제조 단계에 적용할 수 있으며, 그에 따라 최종 활성 성분이나 완제 의약품의 규격에 지정된 시험 항목 전부 또는 일부를 없앨 수 있다.

This guideline is not applicable to investigational medicinal products although a company may be at various stages of development aiming at RTRT of the final product.

최종 제품의 RTRT를 목표로 하는 연구 개발 단계가 회사에 따라 다를 수 있으나, 임상 시험 의약품에는 이 가이드라인이 적용되지 않는다.

3. 법적 근거(Legal basis)

This guideline should be read in conjunction with the introduction and general principles (4) and part I of the Annex I to Directive 2001/83 as amended.

이 가이드라인은 디렉티브 2001/83의 서론과 일반 원칙(4), 그리고 부록 I의 파트 I과 연계하여 읽어야 한다.

4. 공통(General considerations)

The application of RTRT may offer advantages to a manufacturer and from a regulatory point of view the enhanced knowledge gained is welcomed, however it is not a mandatory requirement. Potential benefits are e.g. to enable real time control and process intervention (feed-back or feed-forward options), assessment based on a larger set of data and reduced overall operational cycle times.

제조업체 입장에서 RTRT가 여러 모로 장점이 많고, 규제 기관도 강화된 지식 확보를 환영하지만, RTRT 적용이 강제 기준은 아니다. 예를 들어 실시간 관리와 공정 개입(피드백 또는 피드포워드 옵션), 더 많은 데이터 세트에 근거한 평가, 전반적인 공정 운영 사이클 시간 단축 등 다양한 효과를 기대할 수 있다.

The introduction of RTRT requires pre-authorization by the competent authority. In general the documentation submitted for a new market authorization or a variation should address only those quality aspects that are specific for the medicinal product. Site specific quality

aspects not specific to the product (i.e. quality systems and process implementation), fall within the remit of GMPs.

RTRT를 도입하려면 규제 기관의 사전 허가를 받아야 한다. 일반적으로 새로운 판매 허가나 변경 신청을 위해 제출하는 문서에서, 해당 의약품에 특이적인 품질 부분을 다루어야 한다. 제품 특이적이지 않고 사업장 특이적인 품질 부분(품질 시스템과 공정 구축)은 GMP 영역에 속한다.

RTRT may be introduced as a part of an application that is based on an enhanced product understanding of what is responsible/critical for product performance or may be introduced following a variation of an existing market authorization when more experience has been gained with the manufacture of the product and sufficient product and process knowledge has been demonstrated. In both cases adequate risk management should be demonstrated in line with the relevant ICH guidelines.

제품 성능에 중요하거나 책임이 있는 부분에 대한 강화된 제품 이해를 바탕으로 RTRT를 허가 신청 문서에 포함시키거나, 제품 제조 경험을 더 많이 확보하고 충분한 제품 및 공정 지식을 증명한 다음에 기존 판매 허가를 변경하여 RTRT를 도입할 수 있다. 어떤 경우이건 관련 ICH 가이드라인에 따라 리스크 관리를 적절하게 실시하고 증명한다.

Although the assessment of applications is primarily made by the assessors, close collaboration with inspectors is highly recommended as the input from both parties will form the basis for the approval where the assessors will focus on the product related issues and the inspectors more on the system related ones. Approval as well as withdrawal of RTR testing is at the discretion of the Competent Authority. A withdrawal may be based on the results of an inspection or on the receipt of other information.

신청 문서를 주로 심사자가 평가하지만, 심사자와 긴밀하게 공조할 것을 권장한다. 심사자와 심사자 모두의 의견이 승인의 토대를 형성하기 때문이다. 심사자는 제품 관련 이슈에 중점을 두고, 심사자는 시스템 관련 이슈에 중점을 둔다. RTRT 승인과 취소는 규제 기관이 판단하여 결정한다. 다른 정보를 접수하거나 실사 결과를 바탕으로 필요하다고 판단되는 경우에는 RTRT를 취소할 수 있다.

If a company after approval of RTRT wishes to return to end product testing, a variation of the marketing authorization is required.

RTRT 승인 이후에 다시 최종 제품 시험으로 돌아가고자 한다면, 판매 허가 변경이 필요하다.

5. RTRT(Real Time Release Testing)

5.1. 관리 전략의 한 부분으로써 RTRT(RTTR as part of a Control Strategy)

Before a medicinal product is released for sale, the Qualified Person responsible for its release should take into account, among other aspects, the conformity of the product to its specification⁷. In the case of approved RTRT, this conformity would not routinely be supported by results of end product testing. Nevertheless a specification has to be established and each batch of a product should comply with it if tested. A specification is also necessary for stability studies, in order to establish a product shelf-life as well as for Official Medicines Control Laboratory (OMCL) controls. The application for RTRT should be supported by adequate validation of the RTR test method. The relationship between the RTR test, including acceptance criteria, and the end product test and associated specification should be well understood and, where applicable, supported by substantial comparative data at commercial scale (parallel testing).

의약품의 출하 승인에 앞서, 의약품 출하 승인을 책임지는 QP는 다른 무엇보다도 제품이 규격에 부합하는지 검토해야 한다. RTRT를 승인 받은 경우에는 최종 제품 시험 결과로 규격 부합을 뒷받침하지 않는다. 그럼에도 불구하고 제품 규격을 확립해야 하며, 시험을 하는 경우에 각 제품 배치에 규격에 부합해야 한다. 또한 제품 규격은 OMCL 관리와 제품 유효기간 설정을 위한 안정성 시험에도 필수적이다. RTR 시험 방법의 적절한 밸리데이션으로 RTTR 신청을 뒷받침한다. 허용 기준을 포함하여 RTTR와 최종 제품 시험 사이의 관계, 그리고 관련 규격을 충분히 이해하고, 해당되는 경우에는 상업적 스케일에서 충분한 비교 데이터를 확보하여(병행 시험) 뒷받침한다.

When RTTR has been approved this should be routinely used for batch release. In the event that the test results of RTTR fail or are trending toward failure, RTTR may not be substituted by end-product testing. Any failure should be investigated and trending should be followed up appropriately. Batch release decisions will need to be made based on the results of these investigations, and must comply with the content of the marketing authorization and current GMP requirements. Attributes (e.g. uniformity of content) that is indirectly controlled by approved RTTR should still appear in the Certificate of Analysis for batches. The approved method for end-product testing should be mentioned and the results given as "Complies if tested" with a footnote: "Controlled by approved Real Time Release testing".

RTRT를 승인 받은 경우에는 이 방법을 배치 승인에 일상적으로 적용해야 한다. RTRT 결과가 부적합이거나 부적합 방향의 경향을 나타내는 경우, 최종 제품 시험으로 RTRT를 대체할 수 없다. 모든 이상 상황을 조사하며, 경향을 적절하게 추적 관리한다. 조사 결과를 바탕으로 배치 승인을 결정할 필요가 있으며, 판매 허가 조건과 현행 GMP 기준을 준수해야 한다. 승인 받은 RTRT로 간접적으로 관리되는 특성 요소(예, 함량 균일성)를 배치의 COA에 표시한다. 승인 받은 최종 제품 시험 방법을 기술하고, 결과를 "시험 시 적합"으로 나타내고 각주에 "승인 받은 RTRT로 관리"라고 표기한다.

In case of equipment failure the control strategy provided in the application should include a contingency plan specifying the use of alternative testing or monitoring approaches on a temporary basis. In this situation, the alternative approach could involve use of end-product testing or other options, while maintaining an acceptable level of quality. Testing or monitoring equipment breakdown needs to be managed in the context of a deviation under the Quality Management System and can be covered by GMP.

설비 이상 발생 시에 임시로 적용할 대체 시험이나 모니터링 방법을 규정한 비상 계획을, 신청 문서의 관리 전략 부분에 포함시킨다. 이때 적합한 품질 수준을 유지하면서 최종 제품 시험이나 다른 방안을 대체 방법으로 정할 수 있다. 시험 또는 모니터링 설비 고장을 QMS에 의거하여 일탈로 관리할 필요가 있고 GMP의 적용 대상이 될 수 있다.

5.2. RTRT 적용(Application of RTRT)

The exact approach to RTRT will vary depending on the process requirements. The RTRT strategy may be based on control of process parameters, monitoring of product attributes or on a combination of both at appropriate steps throughout the process. Critically, the RTRT strategy should be based on a firm understanding of the process and of the relationship between process parameters, in-process material attributes and product attributes. Process monitoring may be applied to various manufacturing steps or unit operations, such as tabletting, on the basis of appropriate testing at various stages in the process. Some parameters/attributes are usually checked routinely at defined intervals regardless of the design of the manufacturing process of a tablet. Uniformity of mass, crushing strength and disintegration are such examples. The results of a comprehensive set of in-process tests and controls in these cases may constitute sufficient grounds for replacing the corresponding end product testing and may also offer greater assurance of the finished tablet meeting certain criteria in the specification, without the tests being

repeated on a sample of the finished product, as the amount of data will in general be substantially larger. If testing of units is part of the RTRT a sampling strategy should be defined that provides the number of locations sampled throughout the batch as well as the number of dosage units tested at each location.

정확한 RTRT 방법은 공정 기준에 따라 다르다. 공정 파라미터 관리, 제품 특성 요소 모니터링 또는 적절한 공정 단계에서 이 둘을 조합하는 방식으로 RTRT 전략을 정할 수 있다. 공정 자체, 그리고 공정 파라미터와 공정 물품 특성 요소, 제품 특성 요소 사이의 관계에 대한 이해를 바탕으로 RTRT 전략을 수립한다. 다양한 공정 단계에서 실시하는 적절한 시험을 토대로, 여러 제조 단계 또는 단위 공정(예, 타정)에 공정 모니터링을 적용할 수 있다. 정제의 제조 공정 디자인에 상관없이, 일반적으로 특정 파라미터/특성 요소를 지정 주기로 점검한다. 질량 균일성, 파쇄 강도, 봉해 등을 예로 들 수 있다. 이러한 경우에 포괄적인 공정 시험 및 공정 관리 결과가 해당 최종 제품 시험을 대체하는 충분한 근거가 될 수 있으며, 또한 일반적으로 데이터의 양이 실질적으로 더 많기 때문에, 최종 제품 검체를 대상으로 시험을 반복하지 않고도, 최종 정제가 규격 기준에 부합함을 더 높은 수준으로 보증할 수 있다. 검체 시험이 RTRT의 한 부분인 경우, 배치 전체 가운데 검체를 채취할 위치의 수와 위치별 검체의 수를 규정한 검체 채취 전략을 확립한다.

RTRT will, in general, comprise a combination of process controls which may utilise process analytical technology (PAT) tools e.g. near infrared spectroscopy (NIR) and Raman spectroscopy (usually in combination with multivariate analysis), together with the control of relevant material attributes. Spectral data monitored on-line controlling content of active substance, polymorphism, water content, blending homogeneity, particle/powder properties or film thickness could thereby replace end-product testing e.g. uniformity of content, tablet strength and drug dissolution.

RTRT는 관련 물품 특성 요소 관리와 함께, NIR과 라만 분광법 등 PAT 도구를 활용하는 공정 관리(일반적으로 다변량 분석과 조합하여 적용)의 조합으로 구성된다. 그러므로 활성 성분 함량, 다형성, 수분 함량, 블렌드 균질성, 입자/분말 특성, 필름 두께의 관리를 위해 온라인 모니터링을 하여 얻은 스펙트럼 데이터가 최종 제품 시험(예, 함량 균일성, 정제 강도, 약물 용출)을 대체할 수 있다.

In active substance manufacturing, RTRT can apply to continuous manufacturing processes, but also to discrete unit operations such as distillations, hydrogenations, crystallisations and all sorts of other chemical reactions or separations (e.g. diastereoisomers).

활성 성분을 제조하는 경우에는 RTRT를 연속 제조 공정에 적용할 수 있으며, 이외에도

증류, 수소화, 결정화, 그리고 모든 종류의 화학 반응이나 분리(예, 부분 입체 이성질체) 등 각종 단위 공정에 적용할 수 있다.

When RTRT is applied, the attribute that is indirectly controlled (e.g. sterility, uniformity of content) together with a reference to the associated test procedure, should still be included in the specification as "Conforms if tested" (see 5.1). The relationship between end-product testing, material attributes, process monitoring and acceptance criteria, should be fully explained and justified. In addition, the use of any prediction models should be fully explained, justified and verified at the commercial site.

RTRT를 적용하더라도 간접 관리 대상 특성 요소(예, 무균, 함량 균일성)와 관련 시험 절차 정보를 규격에 계속 포함시키고 "시험 시 적합"(5.1 참조)으로 표기한다. 최종 제품 시험과 물품 특성 요소, 공정 모니터링과 허용 기준 사이의 관계를 충분히 설명하고 타당성을 제시한다. 또한 예측 모델을 활용하는 경우에는 충분히 설명하고 타당성을 제시하며 상업적 제조소에서 베리피케이션한다.

5.2.1. 생물학적/생명공학적 제품에 RTRT 적용(Application of RTRT to biological/biotechnological products)

Alternate approach to routine end product testing could be considered for quality attributes included in the specification of a biological/biotechnological product, provided that it can be demonstrated that acceptable level would be maintained in the final product level, if tested. Product/process understanding, in-process parametric control and/or attribute testing at an earlier step in the process are elements that can be used to justify the replacement of end product testing on a routine basis by RTRT.

생물학적/생명공학적 제품의 규격에 포함된 품질 특성 요소에 대하여, 최종 제품 시험을 대체하는 다른 방법을 고려할 수 있다. 다만 시험을 하는 경우에 최종 제품의 수준이 적합 상태로 유지됨을 증명할 수 있어야 한다. 제품/공정 이해, 공정 파라미터 관리 및/또는 공정 초기 단계의 특성 요소 시험을 활용하여, 일상적으로 실시하는 최종 제품 시험을 RTRT로 대체하는 방식의 타당성을 증명할 수 있다.

For instance, the level of process related impurities such as residual host cell DNA or host cell proteins (HCP), which are typically tested on a routine basis on the active substance, may be evaluated using a routine testing approach and/or a validation approach. A routine testing approach would be based on the monitoring, using suitable analytical tools, of the

level of those impurities at appropriate step(s) of the process, in order to ensure acceptable levels in the final product.

예를 들어 활성 성분을 상대로 일상적으로 시험하는 잔류 숙주 세포 DNA나 숙주 세포 단백(HCP) 같은 공정 관련 불순물 수준을, 일상 시험 방식 및/또는 밸리데이션 방식으로 평가할 수 있다. 일상 시험 방식은 적합한 분석 도구를 사용해 적절한 공정 단계에서 불순물 수준을 모니터링하여, 최종 제품의 불순물 수준이 적합한지 확인하는 것이다.

A validation approach would be based on evidence of successful validation of the manufacturing process establishing that at given steps of the purification scheme, those impurities are removed in a consistent and reproducible manner to an acceptable level. In this situation, the demonstration of high process clearance capability, based on reduction factors, may be sufficient to justify the lack of end product testing of these quality attributes on a routine basis.

밸리데이션 방식은 특정 정제 단계에서 이들 불순물이 일관되고 재현성 있게 허용 수준까지 제거됨을 제조 공정 밸리데이션을 통해 증명하고 증거를 확보하는 것이다. 이 경우에 감소율을 토대로 우수한 공정 제거 능력을 증명함으로써, 이 품질 특성 요소를 최종 제품에서 일상적으로 시험하지 않아도 됨을 타당하게 제시할 수 있다.

A justification based on a combination of routine testing and validation approaches is also possible. Such approach could be used, for instance, where the application data alone are not sufficient to completely remove routine testing (e.g. reduction factor not sufficient). In this situation, routine testing at an earlier step, before a purification step which has been demonstrated to appropriate clearance capability with regards to the given impurities, could also be used to justify the lack of end product testing of these quality attributes on a routine basis.

일상 시험 방식과 밸리데이션 방식을 조합하여 타당성을 증명하는 것도 가능하다. 예를 들어 신청 데이터만으로는 일상 시험을 완전히 없애기에 충분하지 않은 경우(예, 감소율이 충분하지 않은 경우)에 그렇게 할 수 있다. 이러한 상황에서는 특정 불순물과 관련하여 적절한 제거 능력이 증명된 정제 단계 이전에 시험을 하여 최종 제품을 대상으로 이 품질 특성을 매번 시험하지 않아도 됨을 타당하게 증명할 수 있다.

5.2.2. RTRT 사례(RTRT examples)

For illustrative purposes some examples are given, which are not intended in any way to

limit the scope of the application of RTRT.

아래에 정리된 예는 설명을 위한 것이며, 어떤 식이건 RTRT의 적용 범위를 제한하기 위한 것이 아니다.

A combination of in-process tablet weight, blend content uniformity measurement e.g. by NIR, drug substance purity and particle size could serve as a control strategy for drug content of a tablet if the relationship has been demonstrated. Core tablet weight, blend uniformity, drug substance purity and particle size in this example are the RTR tests. The production batches are released by the Qualified Person based on the outcome of the RTR tests, any other required tests and GMP compliance.

관계가 증명된 경우에는 공정 정제 중량, 블렌드 함량 균일성 측정 결과(예, NIR 방법), 원료의약품 순도와 입자 크기를 조합하여, 정제의 약물 함량 관리 전략으로 활용할 수 있다. 이 예에서 코어 정제 중량, 블렌드 균일성, 원료의약품 순도와 입자 크기가 RTRT 항목이다. RTRT 결과, 다른 필요 시험 결과, GMP 준수를 바탕으로 QP가 생산 배치를 승인한다.

Attributes relating to the properties of a tablet granule such as porosity, particle size, surface area, bulk/tapped density etc. if shown to have a predictive relationship with dissolution behaviour could serve as RTR testing surrogates for dissolution testing. These dependencies would have to be confirmed on a product-by-product basis.

다공성, 입자 크기, 표면적, 벌크 밀도/탭 밀도 등 정제 과립의 특징과 관련된 특성 요소가 용출 동태와 예측적 관련성을 갖는 것으로 확인되면, 용출 시험을 대체하는 RTRT로 활용할 수 있다. 이와 같은 상관성을 제품별로 확인해야 한다.

RTRT for impurities for an active substance may be achieved through control of starting materials and process parameters which directly impact impurity levels, supported by empirical and mechanistic knowledge of impurity formation and purging during processing. 공정 도중 불순물 형성과 제거에 관한 경험적/기계주의적 지식을 토대로 하여, 불순물 농도에 직접적으로 영향을 미치는 공정 파라미터와 출발 물질의 관리를 통해 활성 성분의 불순물 항목에 RTRT를 적용할 수 있다.

5.3. 제3국에서 수입 시 재시험(Retesting upon importation from third country)

For products coming from third countries into the EU it is a requirement in Directive 2001/83/EC "that each production batch has undergone in a Member State a full qualitative

analysis, a quantitative analysis of at least the active substances and all the other tests or checks necessary to ensure the quality of medicinal products in accordance with the requirements of the marketing authorization"⁸. This normally means a complete reanalysis of the product according to the approved specification. When a company has approval for RTRT for one or more tests in the specification, these tests would not be considered a "necessary test or check to ensure the quality of the medicinal product in accordance with the requirements of the marketing authorization". Therefore a relief from this testing will be accepted. Identification upon receipt of material as part of GMP will apply even if this test subject to RTRT.

제3국에서 EU로 수입되는 제품인 경우, "각 생산 배치를 상대로 회원국에서 모든 정성 시험, 최소한 활성 성분의 정량 시험, 그리고 의약품의 품질이 판매 허가 기준에 부합하는지 확인하는데 필수적인 다른 모든 시험이나 점검을 실시해야 한다"고 디렉티브 2001/83/EC에 규정되어 있다. 이는 일반적으로 승인 받은 규격에 따라 제품을 완전하게 다시 분석해야 한다는 의미이다. 규격에 포함된 시험 가운데 하나 이상의 시험 항목에 대하여 RTRT 승인을 확보한 경우, 이 시험은 "의약품의 품질이 판매 허가 기준에 부합하는지 확인하는데 필수적인 시험 또는 점검" 항목으로 간주되지 않는다. 그러므로 이 시험의 생략을 인정할 수 있다. 이 시험이 RTRT 대상이라고 하더라도 GMP 절차에 따라 물품 접수 시의 확인은 적용된다.

6. 문서 제출 기준(Submission requirements)

6.1. 공통(General requirements)

For some substances and dosage forms, the different stages of the manufacturing process will be discrete, thus allowing sampling at critical parts of distinct stages of the process. For other substances and dosage forms, the manufacturing process may be partially or wholly continuous, necessitating a more integrated process monitoring. It is therefore not possible to specify in a guideline specific details of how RTRT can be applied. This must be assessed in each individual case verifying that the requirements of appropriate Notes for Guidance are met.

제조 공정 단계가 뚜렷하게 구분되어 특징적인 공정 단계의 핵심 부분에서 검체를 채취할 수 있는 성분과 제제가 있다. 반면 제조 공정이 부분적으로나 전체적으로 연속적이어서 통합적인 공정 모니터링이 필요한 성분이나 제제도 있다. 그러므로 RTRT 적용 방법을 구체적으로 자세히 정하여 가이드라인을 제시하는 것이 가능하지 않다. 관련 가이드라인의

기준이 충족됨을 확인하면서 개별적으로 평가할 필요가 있다.

The authorization of the TRT programme will be granted for specified sites on the basis of an assessment of the product and process understanding together with the proposed control strategy as described in the submission and implemented in accordance with GMP. Monitoring of critical parameters/attributes must be capable of demonstrating that pre-determined validated conditions have been achieved throughout the batch. In addition, assessors will evaluate the choice and limits of the critical parameters in relation to their effect on the technical characteristics, and their potential impact on stability and bioavailability of the product and its packaging. Methods of controlling critical parameters will also be assessed and adequacy of operations evaluated on inspections.

제품 및 공정 이해, 그리고 신청 문서에 기술하고 GMP에 의거하여 구축한 예정 공정 관리 전략의 평가 결과를 바탕으로, 제조소별로 TRT 프로그램을 허가한다. 중요 파라미터/특성 요소의 모니터링을 통해, 밸리데이션된 사전 설정 조건이 배치 전체적으로 달성됨을 증명할 수 있어야 한다. 또한 제품과 포장의 기술적 특성과 안정성 및 생체이용률에 미치는 영향과 관련하여, 중요 파라미터와 기준의 적절성을 심사자가 평가한다. 이외에도 실사 시에 중요 파라미터의 관리 방법을 평가하고 운영의 적절성을 검토한다.

The approval of TRT by the competent authority will be based on an assessment of the regulatory submission as well as the knowledge of sufficient experience with the process and the GMP compliance at the actual site.

규제 기관은 규제 기관 제출 문서의 평가 결과, 그리고 제조소의 GMP 준수 실태와 공정에 대한 경험과 지식에 근거하여 TRT를 승인한다.

6.2. 문서화(Documentation)

The application upon which an authorization may be granted should demonstrate (not unique to a TRT application):

승인 받기 위해 제출하는 신청 문서를 통해 다음 사항을 증명할 수 있어야 한다(TRT 신청에만 해당되는 것은 아님).

- that the pharmaceutical development studies have identified the critical quality attributes for the finished product;
의약품 개발 실험을 통해 최종 제품의 CQA를 파악했다.

- that a risk based development program has been carried out;
리스크 기반 개발 프로그램을 추진했다.
- that a scientifically based control strategy has been developed and implemented;
과학적인 관리 전략을 개발하고 구축했다.
- that the manufacturing process is, or will be, validated adequately (as evaluated on inspection);
제조 공정이 적절하게 밸리데이션 되었거나 실시할 예정이다(실사 시에 평가).
- that in process requirements chosen for approval/rejection are decided on the basis of the acceptance criteria defined in the development studies;
개발 실험을 거쳐 규정한 허용 기준에 근거하여 승인/불승인을 위한 공정 기준을 설정했다.
- the relationship between end-product testing and TRT, including justification of acceptance criteria;
최종 제품 시험과 TRT 사이의 관계(허용 기준의 타당성 포함).
- that clear, specified procedures are in place describing the reporting and actions to be taken on approval/rejection;
승인/불승인 시에 취할 조치와 보고 방법을 명확하고 구체적으로 기술한 절차를 구비했다.
- that the applied technologies gives an acceptable quality;
적합한 품질을 확보할 수 있는 기술이다.
- comparative test results (parallel testing) supporting the relationship between the end-product specification and the TRT where applicable;
최종 제품 규격과 TRT 사이의 관계를 뒷받침하는 비교 시험 결과(병행 시험).
- that the TRT approach is equivalent to or better than the end product test;
TRT 방식이 최종 제품 시험과 동등하거나 더 우수하다.

- that a contingency plan as described in 5.1 is in place.
5.1에 기술된 비상 계획을 구비했다.

7. 파라미터 기반 출하 승인과 멸균(Parametric Release and Sterilisation)

Parametric release is based on evidence of successful validation of the manufacturing process and review of the documentation on process monitoring during manufacturing, without direct measurement of quality attributes. It can be used as an operational alternative to end product testing for the drug product in certain cases when approved by the competent authority. Sterility testing for terminally sterilized drug products is one example. Parametric release is referred to in the European Pharmacopoeia monograph "Methods of preparation of sterile products"⁹. This states "When a fully validated terminal sterilisation method by steam, dry heat or ionising radiation is used, parametric release, that is the release of a batch of sterilised items based on process data rather than on the basis of submitting a sample of the items to sterility testing, may be carried out, subject to the approval of the competent authority."

파라미터 기반 출하 승인은 품질 특성 요소를 직접 측정하지 않고, 제조 공정 밸리데이션 증거와 제조 도중 공정 모니터링에 관한 문서의 검토에 근거하여 진행한다. 규제 기관의 승인을 받은 경우에 최종 제품 시험을 대체하는 방법이 될 수 있다. 사후 멸균 제품의 무균 시험이 하나의 예이다. 파라미터 기반 출하 승인이 유럽약전 모노그래프 "무균 제품 제조 방법"에 규정되어 있다. 이에 의하면 "충분하게 밸리데이션된 사후 멸균 방법(스팀, 건열, 또는 이온화 방사선)을 사용한다면, 검체를 채취하여 무균 시험을 하는 방법이 아니라, 공정 데이터에 근거하여 멸균 제품 배치를 승인하는 파라미터 기반 출하 승인 방식을 규제 기관의 승인을 받아 채택할 수 있다."

The statistical limitations of the sterility test in predicting sterility assurance are well known and based on a) the small number of samples required for testing in relation to the batch size and b) the limited ability of the culture media to enable growth of all potential microorganisms. Thus the sterility test will only detect major deviations in the process resulting in the contamination of a large number of units. By accurately monitoring relevant sterilisation parameters e.g. for moist heat sterilisation; temperature, pressure and time, data derived from in-process monitoring of a validated terminal sterilisation process can provide more accurate information since the probability of product bioburden surviving the process

in any single unit can be calculated to be less than one in a million. Approval for parametric release eliminates the requirement for a finished product sterility test as a condition for batch release. The release of each batch is dependent on the successful demonstration that pre-determined, validated sterilising conditions have been achieved throughout the load.

무균성 보증의 예측에 있어서 무균 시험의 통계적 한계는 잘 알려진 것이며, a) 배치 규모에 비하여 무균 시험 검체가 매우 적고, b) 배양 배지가 모든 미생물을 증식시키는데 한계가 있기 때문이다. 그러므로 무균 시험으로는 많은 제품의 오염으로 이어지는 주요 공정 일탈만 찾아낼 수 있다. 관련 멸균 파라미터(예, 습열 멸균인 경우: 온도, 압력, 시간)를 정확하게 모니터링한다면, 밸리데이션된 사후 멸균 공정의 모니터링 데이터가 더 정확한 정보를 제공할 수 있을 것이다. 1개 제품에서 멸균 공정을 거쳐도 살아남을 제품 바이오버든 확률이 1/1,000,000 미만으로 계산될 수 있기 때문이다. 파라미터 기반 출하 승인 방식이 승인된다면, 배치 출하 승인의 조건으로 최종 제품 무균 시험을 할 필요가 없다. 밸리데이션을 거쳐 미리 설정한 멸균 조건이 적재물 전체에 걸쳐 달성되었음을 성공적으로 증명하는 경우에는 각 배치의 출하를 승인할 수 있다.

The sterilisation process in an application for parametric release of sterility must be in accordance with the requirements of the European Pharmacopoeia. Consequently, parametric release can only be applied to products sterilised in their final containers by moist heat, dry heat or radiation⁹. The choice of a sterilisation process must be well founded considering both the knowledge of the stability of the product under relevant conditions and the data gained in development studies where critical process parameters are identified. 무균과 관련하여 파라미터 기반 출하 승인 신청서에 기술하는 멸균 공정은 유럽약전의 기준에 부합해야 한다. 그러므로 파라미터 기반 출하 승인 절차는 최종 용기에 충전한 상태로 습열, 건열, 또는 방사선 조사 방법으로 멸균하는 제품에만 적용될 수 있다. 관련 조건에서 제품의 안정성에 대한 지식과 CPP 파악과 관련된 개발 실험에서 획득한 데이터를 모두 고려해, 타당한 근거를 갖고 멸균 공정을 선택해야 한다.

As regards inspections conducted based on an application for parametric release the inspector checks that standard operating procedures for the various stages in the manufacturing process that are of significance for product sterility are in place. In particular, the procedures for quality control of starting materials, packaging materials, process water, steam and environmental monitoring are checked. Other aspects of importance are for example filtration procedures, equipment cleaning/sterilisation procedures, maximum holding times for bulk solutions and quality of the cooling medium used in heat sterilisation

processes as well as physical arrangement to separate non-sterilised and sterilised loads.

파라미터 기반 출하 승인 신청 시에 실사를 하며, 이때 실사자는 제품 무균성과 관련이 있는 제조 공정 단계에 대하여 SOP를 구비하고 있는지 점검한다. 특히 출발 물질, 포장 자재, 공정 용수, 스팀, 환경 모니터링과 관련된 품질 관리 절차를 점검한다. 이외에도 예를 들어 여과 절차, 설비 세척/멸균 절차, 벌크 용액의 최대 보관 시간, 가열 멸균 공정에 사용하는 냉각 매체의 품질, 그리고 비멸균 물품과 멸균 물품의 분리를 위한 물리적 대책 등이 중요하다.

When parametric release has been approved this should be routinely used for batch release. In the event that the results fail or are trending toward failure, parametric release may not be substituted by end-product sterility testing. Any failure should be investigated and trending should be followed up appropriately.

파라미터 기반 출하 승인 방법이 허가된 경우, 이 방법을 배치 출하 승인을 할 때마다 적용한다. 결과가 부적합이거나 부적합 방향의 경향을 나타내는 경우, 최종 제품 무균 시험으로 파라미터 기반 출하 승인 방법을 대체할 수 없다. 모든 이상 상황을 조사하며, 이상 경향을 적절하게 추적 관리한다.

7.1. 습열/건열 멸균(Sterilisation by moist and dry heat)

A sterilisation process shall be validated in accordance with GMP guidelines. Qualification of equipment and validation of the process which is applied at a particular time, including heat distribution and heat penetration studies with a given, established load pattern are thus carried out so that heat equivalents can be calculated. The technical validation of a heat sterilisation method should be complemented by microbiological performance qualification. Consideration should be given to the level and heat resistance of the microorganisms associated with the product. When the sterilisation process has been defined, its reproducibility shall be demonstrated. Compliance with specific GMP requirements as described in the annex 17 to the EU-GMP² should also be demonstrated. An example of such a requirement is the segregation of non-sterile products from sterilised products. There should be a readily apparent system of identifying sterilized and non sterilized products. The distinction may be enhanced when process monitors (color indicators and tapes which change after being subjected to the sterilization process) are used to indicate sterilization. However, these devices are only process indicators and do not constitute absolute proof that the correct process parameters have been achieved.

GMP 가이드라인에 따라 멸균 공정을 밸리데이션한다. 설비 적격성평가와 공정 밸리데이션(지정 적재 패턴에서 열 분포와 열 침투 시험 포함)을 실시하여, 열당량을 계산한다. 가열 멸균 방법의 기술적 밸리데이션을 생물학적 성능 적격성평가로 보완한다. 제품과 관련된 미생물의 수준과 열 저항성을 고려해야 한다. 멸균 공정을 규정할 때 재현성을 증명해야 한다. EU GMP 부록 17에 기술된 해당 GMP 기준의 준수도 증명해야 한다. 예를 들어 비멸균 제품과 멸균 제품을 분리시켜야 한다는 기준이 있다. 멸균 제품과 비멸균 제품을 구분하는 명확한 시스템을 구비해야 한다. 공정 모니터링 장치(멸균 공정 이후에 변하는 색 인디케이터와 테이프)를 사용해 멸균되었음을 보여준다면, 그와 같은 구분이 더욱 용이해질 수 있다. 하지만 이러한 장치는 공정 인디케이터에 불과하며, 공정 파라미터가 정확하게 달성되었다는 절대적인 증거가 되지 못한다.

An application for parametric release of sterility should be supported by
무균 항목의 파라미터 기반 출하 승인 신청 시에는 다음과 같이 근거 정보를 제출한다.

- a description of the sterilisation process including type of cycle, load pattern, specifications for cycle parameters (time, temperature, pressure, F0/FH-value) and chemical indicators (if applicable);
멸균 공정: 사이클 종류, 적재 패턴, 사이클 파라미터 규격(시간, 온도, 압력, F0/FH 값), 화학적 인디케이터(해당되는 경우) 포함
- specifications and methods/procedures used for in-process controls e.g. pre-sterilisation bioburden, monitoring of cycle parameters and verification of load sterilisation;
공정 관리 방법/절차와 규격: 예) 멸균 이전 바이오버든, 사이클 파라미터 모니터링, 적재물 멸균 확인
- a process validation report comprising heat distribution and heat penetration studies for at least three runs for each load pattern used, and a microbiological performance qualification showing sufficient efficacy (SAL) at the minimum level of the cycle including information on the biological indicators used (type, D-value, Z-value, stability), and bioburden characteristics (number, type, resistance) as applicable;
열 분포와 열 침투 시험을 포함한 공정 밸리데이션 보고서(적재 패턴별로 최소 3회 실시), 사용한 BI에 관한 정보(종류, D 값, Z 값, 안정성)를 포함하여 최소 사이클 수준에서 충분한 유효성(SAL)을 보여주는 미생물학적 성능 적격성평가, 바이오버든

특성(수, 종류, 저항성).

- package integrity data (if applicable).
포장 완전성 데이터(해당되는 경우)

Typically the specific sterilisation process for the product proposed for parametric release should be the same as the process already approved in the original application and reference could, where applicable, be made to the previously submitted data.

일반적으로 파라미터 기반 출하 승인 신청 대상인 제품의 멸균 공정은, 원래 허가 신청 시에 승인 받았던 것과 같은 공정이어야 하며, 해당되는 경우에는 앞서 제출한 데이터에 관한 참조 정보를 제공한다.

It is suggested that the risk assessment presented in the application focus on the failure to achieve sterility in each unit of every batch. The risk assessment should include:

모든 배치의 각 제품이 무균성을 확보하지 못할 가능성에 중점을 두어 리스크 평가를 실시하고 평가 결과를 신청 문서에 포함시킨다. 다음 사항을 감안하여 리스크 평가를 실시한다.

- consistency of performance of the sterilisation process within validated limits;
밸리데이션된 기준 이내에서 멸균 공정 성능의 일관성
- experience with the product applied for and similar products;
신청 대상 제품과 유사 제품 관련 경험
- risks associated with any changes made to the product, or process or equipment since the first approval;
최초 승인 이후 제품이나 공정, 설비의 변경과 관련된 리스크
- steps taken to assess and control identified risks.
파악된 리스크의 평가와 통제를 위한 조치

7.2. 방사선 조사에 의한 멸균(Sterilisation by radiation)

Parametric release can also be applied in the case of sterilisation by radiation. The minimum

absorbed dose should generally be 25 kGy. Lower doses can be acceptable if justified by routinely collected bioburden data comprising both count and type of microorganisms as well as adequate validation data^{10,11}.

방사선 조사에 의한 멸균에도 파라미터 기반 출하 승인을 적용할 수 있다. 최소 흡수 선량은 일반적으로 25 kGy여야 한다. 적절한 밸리데이션 데이터를 구비하고 미생물의 수와 종류를 포함해 바이오버든 수준을 일상적으로 모니터링하여 확보한 데이터에 의거해 충분한 타당성을 갖춘 경우에는 더 낮은 선량도 인정할 수 있다.

The same requirements regarding documentation as for sterilisation by heat must be met where applicable. The documentation shall comply with the guidelines defined by the EU in regard to ionising radiation.

해당되는 경우에는 가열 멸균에 대한 문서화 기준을 동일하게 충족해야 한다. 이온화 방사선 조사와 관련된 EU 가이드라인에 부합해야 한다.

용어 정의(Definitions)

RTRT(Real Time Release Testing): The ability to evaluate and ensure the quality of in-process and/or final product based on process data, which typically include a valid combination of measured material attributes and process controls (ICH Q8 (R)).

공정 데이터에 근거하여 공정 제품 및/또는 최종 제품의 품질을 평가하고 확인하며, 일반적으로 물품 특성 요소의 측정과 공정 관리를 유효하게 조합하여 적용하는 방법(ICH Q8(R)).

파라미터 기반 출하 승인(Parametric Release): One form of RTRT. Parametric release is based on the review of documentation on process monitoring (e.g. temperature, pressure, time for terminal moist heat sterilisation) rather than the testing of a sample for a specific attribute (ICH Q8 Q&A)⁶. (Together with compliance with specific GMP requirements related to parametric release this provides the desired assurance of the quality of the product.)

RTRT의 한 종류. 파라미터 기반 출하 승인은 검체를 채취하여 특정 특성 요소를 시험하는 방식이 아니라, 공정 모니터링(예, 사후 습열 멸균인 경우에 온도, 압력, 시간) 문서의 검토를 바탕으로 한다(ICH Q8 Q&A). (파라미터 기반 출하 승인과 관련된 GMP 기준을 준수하면서 이 방식을 적용하면, 제품 품질을 바람직하게 보증할 수 있다.)

배치 출하 승인(Batch release): Approved RTRT may form a basis but more aspects need to

be taken into account in the decision of a Qualified Person to release a batch. These aspects could include batch results of testing for an attribute not subject to RTR testing as well as specific GMP requirements¹².

QP가 배치의 출하를 결정할 때, 기본적으로 승인 받은 RTRT를 검토하지만, 더 많은 부분을 고려할 필요가 있다. 특정 GMP 기준과 RTRT 대상이 아닌 특성 요소의 시험 결과 등이 고려 대상에 포함될 수 있다.

참고 문헌(References)

1. Note for Guidance on Parametric Release (CPMP/QWP/3015/99, March 2001);
2. The Rules Governing Medicinal Products in the EU: GMP Guidelines Annex 17 – Parametric release;
3. ICH Q8(R2) Note for Guidance on Pharmaceutical Development (EMA/CHMP/167068/2004);
4. ICH Q9 Quality Risk Management (EXT/24235/2006);
5. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System (EMA/CHMP/ICH/214732/2007);
6. ICH Quality Implementation Working Group on Q8, Q9 and Q10, Questions & Answers;
7. Directive 2003/94/EC (as amended) article 11;
8. Directive 2001/83/EC (as amended) article 51 1b;
9. Ph Eur 6th Ed, 5.1.1, Methods of preparation of sterile products;
10. NfG on The use of Ionisation Radiation in the Manufacture of Medicinal products (III/9109/90);
11. EN/ISO 11137 Parts 1 and 2 (2006), Sterilisation of health care products – Radiation;
12. EU Guide to Good Manufacturing Practice. Annex 16.