



20 August 2013

EMA/430501/2013

Human Medicines Development and Evaluation

**QbD 신청 문서의 병행 평가를 위한 EMA-FDA 파일럿 프로그램: 1차 병행 평가의 교훈과 Q&A(EMA-FDA pilot program for parallel assessment of Quality-by-Design applications: lessons learnt and Q&A resulting from the first parallel assessment)**

In March 2011, the EMA and FDA launched a pilot program that aims at a parallel assessment by both agencies of certain quality/CMC sections which are relevant to Quality by Design (QbD), such as development, design space and real time release testing. The objective of the pilot is to ensure consistent implementation between EU and US of ICH Q8, 9, 10, 11 guidelines in the assessment process and to facilitate sharing of regulatory decisions on new regulatory concepts.

2011년 3월에 EMA와 FDA는 품질/CMC 문서 가운데 개발, 디자인 스페이스, RTRT 등 QbD와 관련된 부분의 EMA/FDA 병행 평가를 목적으로 파일럿 프로그램을 추진했다. 이 파일럿 프로그램의 목적은 허가 심사 과정에서 ICH Q8, 9, 10, 11을 EU와 미국이 일관되게 적용하고 새로운 규제 개념과 관련해 규제 결정 정보의 공유를 촉진하기 위한 것이다.

This voluntary pilot program is open to new Marketing Authorisation Applications (MAAs)/New Drug Applications (NDAs), Type II Variations/Prior-approval supplements (sNDA) and Scientific Advice requests/CMC formal meeting requests that include QbD/Process Analytic Technology (PAT) elements and are submitted to either both agencies at the same time resulting in a parallel evaluation, or either to EMA or FDA in which case the agency doing the evaluation obtains consultative advice from the other agency. More information on the EMA-FDA pilot program for parallel assessment of QbD applications can be found in this link

(<http://www.fda.gov/downloads/InternationalPrograms/FDABeyondOurBordersForeignOffices/EuropeanUnion/UCM259808.pdf>).

이 자율적인 파일럿 프로그램은 QbD/PAT 요소를 포함하며 EMA와 FDA에 동시에 제출되어 동시에 평가가 진행되거나 EMA나 FDA 가운데 한 곳에 제출되지만 평가 과정에서 다른 기관과 협의하여 조언을 구하는 경우에 해당되는 신규 MAA/NDA, II형 변경/PAS 신청, 과학적 조언 요청/CMC 공식 회의 요청에 적용된다. QbD 신청 문서 병행 평가 EMA-FDA 파일럿 프로그램에 관한 자세한 사항은 이 링크를 참조한다.

The first EMA-FDA parallel assessment of QbD elements of an initial marketing authorisation application has been successfully finalised as well as some consultative advice procedures.

판매 허가 신청 문서의 QbD 요소에 대한 첫 번째 EMA-FDA 병행 평가가 일부 협의 절차를 거쳐 성공적으로 끝났다.

Both agencies experienced the pilot program as extremely useful to share knowledge, facilitate a consistent implementation of the ICH guidelines and to harmonise regulatory decisions to the greatest extent possible. Also, procedural process improvements have been made to facilitate future parallel assessments. As a result of this pilot program, the EMA and FDA reached agreements on a wide range of QbD aspects as reflected in the Q&A below. In the future, more lessons learnt resulting from this EMA-FDA pilot program will be published. Topics to be included in Q&As that are currently in preparation include Design Space verification, Design Space and risk assessment level of detail in submissions, continuous process verification and continuous manufacturing.

두 기관은 지식을 공유하고 ICH 가이드라인의 일관된 시행을 촉진하며 규제 기관의 의사 결정을 최대한 조화시키는데 파일럿 프로그램이 매우 유용했다는 결론을 내렸다. 또한 향후 병행 평가를 원활히 추진하기 위하여 몇 가지 절차를 개선했다. 이 파일럿 프로그램의 결과로 EMA와 FDA는 다양한 QbD 요소에 대하여 합의를 이루었으며, 이 부분을 아래와 같이 Q&A 형식으로 정리했다. EMA-FDA 파일럿 프로그램을 통해 얻은 교훈을 앞으로 계속 발표할 계획이다. 디자인 스페이스 베리피케이션, 신청 문서에 포함시킬 디자인 스페이스와 리스크 평가 정보의 구체성 수준, 계속적 공정 베리피케이션, 연속 제조 등에 관한 Q&A 문서를 준비하고 있다.

1. 질문: 허가 신청 문서에 포함시켜야 할 QTPP 정보에 대해 EMA/FDA가 기대하는 것은 무엇인가(Question: What are the Agencies' expectations in a

**regulatory submission for Quality Target Product Profile (QTPP)?)**

답변(Answer):

The Agencies' expectation is that applicants will provide the QTPP, which describes prospectively the quality characteristics of a drug product that should be achieved to ensure the desired quality, taking into account safety and efficacy of the drug product. The QTPP is specified only for the finished product. Although there is no special format to provide the QTPP information, it would be useful to present in a tabular format in the application.

신청업체가 QTPP 정보를 제공해야 할 것이다. QTPP는 의약품의 안전성과 유효성을 고려하여 바람직한 품질을 보장하기 위해 달성해야 할 의약품의 품질 특성을 사전에 정해 놓은 것이다. 최종 제품에 대해서만 QTPP를 규정한다. QTPP 정보의 제공 형식이 특별히 정해져 있지 않지만, 표 형식으로 정리해 신청 문서에 포함시킬 수 있다.

**2. 질문: 허가 신청 문서에 포함시켜야 할 CQA 정보에 대해 EMA/FDA가 기대하는 것은 무엇인가(Question: What are the Agencies' expectations in a regulatory submission for Critical Quality Attributes (CQAs)?).**

답변(Answer):

The Agencies' expectation is that applicants will provide a list of CQAs for drug substance, finished product, and excipients when relevant. This list should also include the acceptance limits for each CQA, and a rationale for designating these properties as a CQA. Furthermore, there should be a discussion of how the drug substance and excipient CQAs relate to the finished product CQAs based on prior knowledge, risk assessment or experimental data. The basis of the control strategy should be to ensure that the drug substance and finished product CQAs are consistently within the specified limits.

원료의약품, 최종 제품, 그리고 관련성이 있는 경우에 첨가제의 CQA 리스트를 신청업체가 제공해야 할 것이다. 또한 CQA 각각의 허용 기준과 CQA로 정한 근거를 리스트에 포함시켜야 한다. 이외에도 선행 지식, 리스크 평가 결과 또는 실험 데이터에 근거해 원료의약품/첨가제 CQA와 최종 제품 CQA의 관계도 설명한다. 관리 전략은 원료의약품과 최종 제품 CQA가 지정 기준 이내로 일관되게 유지됨을 보증할 수 있어야 한다.

Although there is no special format to provide information on CQAs, it would be useful to present in a tabular format in the application.

CQA 정보의 기술 형식이 특별히 정해져 있지 않지만, 표 형식으로 정리해 신청 문서에 포함시킬 수 있다.

**3. 질문: 공정 파라미터의 중요도를 3단계로 분류하는 방식을 인정하는가(Question: Would the Agencies accept a three-tier classification of criticality for process parameters?).**

답변(Answer):

In accordance with ICH Q8(R2) a critical process parameter is one whose variability has an impact on a critical quality attribute and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality.

ICH Q8(R2)에 따르면 CPP는 변동이 발생하는 경우에 CQA에 영향을 미치므로 바람직한 품질을 확보하기 위해서는 모니터링 또는 관리해야 하는 것이다.

In a submission that was evaluated by both EMA and FDA, the Applicant proposed an approach to risk assessment and determination of criticality that includes a three-tier classification for quality attributes and process parameters: critical, key and non-critical. In this approach, a critical factor was defined as a factor that led to failure during experimentation. A factor that had not led to failure within the range studied, but still may have an impact on product quality, was considered as a key factor.

EMA와 FDA가 평가한 신청 문서의 경우에, 품질 특성 요소와 공정 파라미터를 3단계로 분류하는 리스크 평가 및 중요도 결정 방법을 신청업체가 제시했다(중요, 주요, 비중요). 이 경우에 중요 요소는 실험 과정에서 부적합으로 이어졌던 요소로 정의했다. 실험 대상 범위에서 부적합으로 이어지지 않았지만 제품 품질에 영향을 미칠 가능성이 있는 요소는 주요 요소로 간주했다.

The Agencies do not support the use of the term Key Process Parameters (KPP) since it is not an ICH terminology. Furthermore, experience reveals that different applicants use the term “key” differently, leading to more difficult internal communication. The fact that a risk of failure is mitigated by applying a robust proactive control strategy should not allow for the underestimation of assigning

criticality. The Agencies are amenable to the applicant using this terminology in the pharmaceutical development section to communicate development findings. However, in the 3.2.P.3.3 "Description of the Manufacturing Process and Process Controls" and 3.2.P.3.4 "Control of Critical Steps and Intermediates" sections, the description of all parameters that have an impact on a CQA should be classified as critical.

KPP는 ICH 용어가 아니므로 EMA/FDA는 이 용어의 사용을 지지하지 않는다. 또한 경험에 의하면 신청업체마다 "주요"의 의미를 다르게 규정해 사용하므로 내부 커뮤니케이션에 문제가 생길 수 있다. 견고한 선행적 관리 전략을 적용함으로써 문제 발생 리스크를 완화시킨다고 해서, 중요도 설정을 과소평가해서는 안 된다. 개발 결과를 개발 경위 부분에 정리할 때 이 용어를 사용할 수도 있다. 하지만 3.2.P.3.3 "제조 공정 및 공정 관리"와 3.2.P.3.4 "중요 단계 및 반제품 관리"에서 CQA에 영향을 미치는 모든 파라미터를 "중요" 파라미터로 분류해야 한다.

4. 질문: 허가 신청 문서에 포함시켜야 할 제조 공정 정보에 대해 EMA/FDA가 기대하는 것은 무엇인가(Question: What are the Agencies' expectations in a regulatory submission for manufacturing process descriptions?).

답변(Answer):

The same requirements apply to the level of detail in the manufacturing process description irrespective of the development approach. For US FDA, a comparably detailed process description can be submitted in lieu of a Master Production Record for drug product manufacturing for 505(b)(1) products. However, proposed or actual commercial scale Master Production Records are required for generic and 505(b)(2) products. In EU, there is requirement for a full description of the manufacturing process in all cases.

어떤 방식으로 개발하건, 제조 공정 정보의 구체성 수준에 적용되는 기준은 동일하다. 미국 FDA는 505(b)(1) 제품인 경우에 마스터 생산 기록서 대신 동등한 수준의 구체적인 공정 정보를 기술할 것을 요구한다. 하지만 제네릭 제품과 505(b)(2) 제품인 경우에는 예정 또는 실제 상업적 스케일의 마스터 생산 기록서를 요구한다. EU는 모든 경우에 제조 공정을 충분히 기술할 것을 요구한다.

It is important that the process descriptions be comprehensive and describe process steps in a sequential manner including batch size(s) and equipment type.

The critical steps and points at which process controls, intermediate tests or final product controls are conducted should be identified. Steps in the process should have the necessary detail in terms of appropriate process parameters along with their target values or ranges. The process parameters that are included in the manufacturing process description should not be restricted to the critical ones; all parameters that have been demonstrated during development as needing to be controlled or monitored during the process to ensure that the product is of the intended quality need to be described.

공정 정보를 포괄적으로 기술하며, 배치 규모와 설비 유형을 포함하여 공정 단계를 순차적으로 정리한다. 공정 관리, 반제품 시험 또는 최종 제품 관리를 실시하는 지점과 중요 단계를 명시한다. 공정 단계별로 공정 파라미터와 파라미터의 목표 값 또는 범위 등을 자세히 기술한다. 제조 공정 부분에 포함시킬 공정 파라미터 정보는 중요 파라미터에만 국한되지 않는다. 목표 품질을 갖춘 제품을 생산하기 위하여 공정 중에 관리 또는 모니터링할 필요가 있다고 개발 과정에서 증명된 모든 파라미터에 대한 정보를 기술한다.

#### **ICH Q8(R2) 개념의 분석 방법 분야 적용(Application of the concepts defined in ICH Q8(R2) in the area of analytical methods)**

##### **공통(General comment)**

Recently, industry has been applying QbD concepts in the area of analytical methods using risk assessments and statistically designed experiments to define Analytical Target Profiles (ATP) and Method Operational Design Ranges (MODR) for analytical methods. The ATP and MODR parallel the Quality Target Product Profile (QTPP) and Design Space defined for a manufacturing process.

최근 업계는 리스크 평가와 통계적인 실험 디자인 방법을 이용해 분석 방법 분야에도 QbD 개념을 적용하여 ATP와 MODR을 규정하고 있다. ATP와 MODR은 제조 공정의 QTPP와 디자인 스페이스에 해당되는 것이다.

There is currently no international consensus on the definition of ATP and MODR. Until this is achieved, any application that includes such proposals will be evaluated on a case-by-case basis.

현재 ATP와 MODR의 정의에 대하여 국제적으로 합의된 것은 없다. 그때까지는 이와 같은 정보를 포함하는 신청 문서를 건별로 평가할 것이다.

5. 질문: 분석 방법의 ATP와 관련하여 규제 기관의 입장은 무엇인가(Question: What are the Agencies' views with respect to the use of analytical target profile (ATP) for analytical methods?).

답변(Answer):

In general, an analytical process profile (ATP) can be acceptable as a qualifier of the expected method performance by analogy to the QTPP as defined in ICH Q8 (R2). However, the Agencies would not consider analytical methods that have different principles (e.g., HPLC to NIR) equivalent solely on the basis of conformance with the ATP. An applicant should not switch between these two types of methods without appropriate regulatory submission and approval.

일반적으로 ATP는 ICH Q8(R2)에 규정된 QTPP와 유사한 것으로, 분석 방법의 예상 성능 지표라 할 수 있다. 하지만 ATP를 충족한다고 해서, 서로 다른 원리를 바탕으로 하는 분석 방법(예, HPLC와 NIR)을 동등하다고 간주하지 않는다. 관련 문서를 제출해 승인을 받지 않고, 서로 다른 두 방법을 바꿔 적용해서는 안 된다.

6. 질문: 허가 신청 문서에 포함시켜야 할 MODR 정보에 대해 EMA/FDA가 기대하는 것은 무엇인가(Question: What are the Agencies' expectations in regulatory submissions for Method Operational Design Ranges (MODR)?).

답변(Answer):

Similar principles and data requirements described in the ICH Quality Working Group Points to Consider (R2), Section 6 "Design Space" could apply for MODRs. For example, data to support an MODR could include: (a) appropriately chosen experimental protocols to support the proposed operating ranges/ conditions; and (b) demonstration of statistical confidence throughout the MODR. Issues for further reflection include the assessment of validation requirements as identified in ICH Q2(R1) throughout the MODR and confirmation of system suitability across all areas of the MODR.

ICH QWG의 PTC(R2) 문서 섹션 6 "디자인 스페이스"에 기술된 원칙과 데이터 기준을 MODR에도 비슷하게 적용할 수 있다. 예를 들어 (a) 예정 작업 범위/조건을 뒷받침하기 위해 적절하게 선정한 실험 프로토콜과 (b) MODR 전체에 걸친 통계적 신뢰성 증명이

MODR의 근거 데이터가 될 수 있다. 이외에도 추가적인 검토 주제로는 MODR 전체에 걸친 ICH Q2(R1)의 밸리데이션 기준 평가와 MODR 전체 영역에 걸친 시스템 적합성 확인이 있다.

gmpeye