



2016년 11월 15일

EMA/454576/2016

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

활성 성분의 화학적 특성 가이드라인

**[Guideline on the Chemistry of Active Substances]**

Draft agreed by Quality Working Party	February 2015
Adopted by CHMP for release for consultation	26 February 2015
Start of public consultation	13 March 2015
End of consultation (deadline for comments)	24 October 2015
Agreed by Quality Working Party	01 June 2016
Adopted by CHMP	21 July 2016
Date for coming into effect	6 months after publications

This guideline replaces the "Note for guidance on chemistry of new active substances" (CPMP/QWP/130/96, Rev 1) and "Chemistry of active substances" (3AQ5a).

<b>KEYWORDS</b>	Active Substance, Chemistry, Guideline
-----------------	----------------------------------------

## Guideline on the Chemistry of Active Substances

### 목차

#### 요약(Executive summary)

1. 서론(배경)(Introduction (background))
2. 적용 범위(Scope)
3. 법적 근거(Legal basis)
4. BOD(Body of Data)
  - 4.1. 일반 정보(General Information) 3.2.S.1
    - 4.1.1. 명칭(Nomenclature) 3.2.S.1.1
    - 4.1.2. 구조(Structure) 3.2.S.1.2
    - 4.1.3. 일반 특징(General Properties) 3.2.S.1.3
  - 4.2. 제조(Manufacture) 3.2.S.2
    - 4.2.1. 제조업체(Manufacturer(s)) 3.2.S.2.1
    - 4.2.2. 제조 공정 및 공정 관리(Description of Manufacturing Process and Process Controls) 3.2.S.2.2
    - 4.2.3. 원료 관리(Control of Materials) 3.2.S.2.3
    - 4.2.4. 중요 단계 및 중간 제품 관리(Control of Critical Steps and Intermediates) 3.2.S.2.4
    - 4.2.5. 공정 밸리데이션 및/또는 평가(Process Validation and/or Evaluation) 3.2.S.2.5
    - 4.2.6. 제조 공정 개발(Manufacturing Process Development) 3.2.S.2.6
  - 4.3. 특성(Characterisation) 3.2.S.3
    - 4.3.1. 구조 결정 및 기타 특성(Elucidation of Structure and other Characteristics) 3.2.S.3.1
    - 4.3.2. 불순물(Impurities) 3.2.S.3.2
  - 4.4. 활성 성분의 관리(Control of the Active Substance) 3.2.S.4
    - 4.4.1. 규격(Specification) 3.2.S.4.1
    - 4.4.2. 시험 방법>Analytical Procedures) 3.2.S.4.2
    - 4.4.3. 시험 방법 밸리데이션(Validation of Analytical Procedures) 3.2.S.4.3
    - 4.4.4. 배치 분석(Batch Analyses) 3.2.S.4.4
    - 4.4.5. 규격 설정 근거(Justification of Specification) 3.2.S.4.5
  - 4.5. 참조 표준품 또는 물질(Reference Standards or Materials) 3.2.S.5
  - 4.6. 용기 마개 시스템(Container Closure System) 3.2.S.6
  - 4.7. 안정성(Stability) 3.2.S.7
    - 4.7.1. 안정성 요약 및 결론(Stability Summary and Conclusions) 3.2.S.7.1

4.7.2. 승인 이후 안정성 시험 프로토콜 및 안정성 이행 약속(Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment) 3.2.S.7.2

4.7.3. 안정성 데이터(Stability Data) 3.2.S.7.3

**참고문헌 (References)**

gmpeye

**요약(Executive summary)**

Guideline concerning the application of Directive 2001/83/EC with a view to the granting of a marketing authorisation for a medicinal product. This guideline replaces the 'Note for guidance on chemistry of new active substances' (CPMP/QWP/130/96, Rev 1) and 'Chemistry of active substances' (3AQ5a). It has been revised to cover new and existing active substances in one guideline.

의약품의 판매 허가를 목적으로 디렉티브 2001/83/EC의 적용에 관한 가이드라인. 이 가이드라인은 "새로운 활성 성분의 화학적 특성 가이드라인"(CPMP/QWP/130/96, Rev 1)과 "활성 성분의 화학적 특성"(3AQ5a)을 대체한다. 새로운 활성 성분과 기존 활성 성분을 하나의 가이드라인 문서에서 통합하여 관리하기 위해 개정했다.

**1. 서론(배경)(Introduction (background))**

This guideline has been prepared in accordance with the structure agreed for the quality part of the dossier (Format ICH-CTD). The subheadings have been included for the sake of clarity.

허가 문서의 품질 부분에 대해 규정된 구조(ICH-CTD 형식)에 따라 이 가이드라인을 작성했다. 명확히 하기 위하여 소제목을 포함시켰다.

**2. 적용 범위(Scope)**

The purpose of this guideline is to set out the type of information required for the manufacture and control of active substances (existing or new chemical entities) used in a medicinal product. The differences in requirements for new or existing active substances are clarified in the relevant paragraphs of the guideline where applicable. For the purposes of this guideline, an existing active substance is one that has been in a finished product authorised previously within the European Union. This approach is consistent with the definition of new active substance in the Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 1, Annex I: a chemical (...) substance not previously authorised as a medicinal product in the European Union. This guideline is not applicable to herbal, biological, biotechnological products, radiopharmaceuticals and radiolabelled products. The guideline does not apply to contents of submissions during the clinical research stages of drug development. Nevertheless, the development principles presented in this guideline are important to consider during the investigational stages.

이 가이드라인 문서의 목적은 의약품에 사용되는 활성 성분(기존 또는 신규 화학 물질)의 제조 및 관리와 관련하여 요구되는 정보의 종류를 규정하기 위한 것이다. 새로운 활성 성분과 기존 활성 성분에 대한 기준의 차이는 해당되는 경우에 관련 부분에서 명확히 설명한다. 이 가이드라인 문서에서 기존 활성 성분이라 함은, EU에서 과거에 허가를 받은 완제품의 제조에 사용되었던 것이다. 이 방식은 NTA(Notice to Applicants) 볼륨 2A 1장의 부록 I에 규정된 새로운 활성 성분의 용어 정의와 일치한다. "EU에서 의약품으로 허가된 적이 없는 화학적 (...) 성분". 이 가이드라인은 생약 제품, 생물학적 제품, 생명 과학 제품, 방사성 의약품, 방사성 표지 제품에 적용되지 않는다. 이 가이드라인은 임상 연구 단계에서 제출하는 문서의 내용에 적용되지 않는다. 그럼에도 불구하고 이 가이드라인 문서에 기술된 개발 원칙을 임상 연구 단계에서 중요하게 고려할 필요가 있다.

This guideline is applicable to active substances that have been developed following a "traditional" or an "enhanced" approach, as described in ICH Q8-11 (Refs 1-4), or a combination of these. However, when an "enhanced" approach is used or a design space claimed, the information provided in sections 3.2.S.2.2 to 3.2.S.2.6., should be prepared and organised according to ICH Q11 (Ref 4).

이 가이드라인 문서는 ICH Q8-11(참고문헌 1-4)에 기술된 "전통" 방식이나 "강화" 방식 또는 이들의 조합으로 개발된 활성 성분에 적용된다. 하지만 "강화" 방식으로 개발하거나 디자인 스페이스를 신청하는 경우, 3.2.S.2.2 ~ 3.2.S.2.6의 정보를 ICH Q11(참고문헌 4)에 따라 작성하고 정리한다.

#### ASMFs and CEPs:

##### ASMF와 CEP

As an acceptable alternative to submission of detailed active substance information in the application for marketing authorisation, the Active Substance Master File (ASMF) or the Certification of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia (CEP) procedures may be used as described in 'Guideline on the Summary of Requirements for the Active substance in the Quality Part of the Dossier, CHMP/QWP/297/97 (Ref 5). The requirements are the same regardless of the route of submission of data on the active substance. For procedural aspects and format of the ASMF, please refer to the Guideline on Active Substance Master File procedure CHMP/QWP/227/02 (Ref 6).

활성 성분에 관한 구체적인 정보를 판매 허가 신청 문서에 기술하지 않고, "허가 신청 문서 가운데 품질 부분의 활성 성분 기준 요약 가이드라인"(CHMP/QWP/297/97)(참고문헌 5)에 기술된 바와 같이, ASMF나 CEP 절차를 따를 수 있다. 활성 성분 데이터의 제출

경로와 무관하게, 기본적으로 요구되는 것은 동일하다. ASMF의 형식과 절차는, "ASMF 절차 가이드라인"(CHMP/QWP/227/02)(참고문헌 6)을 참조한다.

### 3. 법적 근거(Legal basis)

This guideline has to be read in conjunction with the introduction and general principles section (4) of Annex I to Directive 2001/83/EC and the introduction and general principles section (2) of Annex I to Directive 2001/82/EC.

디렉티브 2001/83/EC 부록 I의 서론과 일반 원칙 (4), 그리고 디렉티브 2001/82/EC 부록 I의 서론과 일반 원칙 (2)와 함께 이 가이드라인을 읽어야 한다.

### 4. BOD(Body of Data)

#### 4.1. 일반 정보(General Information) 3.2.S.1

This section deals with the identity, nomenclature and chemical structure of the active substance which is the subject of the application for marketing authorisation. Only brief information of physical characteristics should be listed, as full details and proof of structure are required in a separate section (see 3.2.S.3.1).

판매 허가 신청 대상인 활성 성분의 일반 정보, 명칭, 화학 구조를 기술한다. 물리적 특성 정보를 간단하게 정리하며, 상세한 정보와 구조 증거는 별도 섹션(3.2.S.3.1 참조)에서 제시한다.

##### 4.1.1. 명칭(Nomenclature) 3.2.S.1.1

Information on the nomenclature of the active substance should be provided, if relevant:

활성 성분의 명칭에 관한 정보를 다음과 같이 기술한다.

- International Nonproprietary Name (INN);  
국제 일반 명칭(INN)
- Compendial (e.g. European Pharmacopoeia) name;  
공정서(예, 유럽약전) 명칭
- National Approved Names: BAN, DCF, DCIT, JAN, USAN  
국가 승인 명칭: BAN, DCF, DCIT, JAN, USAN
- Company or laboratory code;

회사 또는 실험실 코드

- Systematic Chemical Name(s) (IUPAC nomenclature);  
SCN(IUPAC 명칭)
- Other Names (e.g. proprietary);  
기타 명칭(예, 상품명)
- Other non-proprietary name(s);  
기타 일반 명칭
- Chemical Abstracts Service (CAS) registry number (RN).  
CAS 등록 번호(RN)

#### 4.1.2. 구조(Structure) 3.2.S.1.2

The structural formula, including relative and absolute stereochemistry, the molecular formula and the relative molecular mass should be provided. Along with the stoichiometric formula and relative molecular mass (Mr), the structural formula should display the stereochemistry of the active substance (indicated conventionally). If this information is not available a detailed description of the nature of the substance should be given. If appropriate, the Mr of the therapeutically active moiety should also be included.

상대 및 절대 입체 화학을 포함한 구조식, 분자식, 상대 분자량을 기술한다. 상대 분자량과 화학량론식과 함께, 구조식을 통하여 활성 성분의 입체 화학을 보여주어야 한다(종래의 방식으로 표시). 이 정보가 없다면, 그 성분의 특성을 자세히 기술한다. 적절한 경우에는 치료 활성 부분의 분자량을 포함시킨다.

#### 4.1.3. 일반 특징(General Properties) 3.2.S.1.3

The appearance of the material should be described briefly. A list of physicochemical and other relevant properties of the active substance should be provided, in particular physico-chemical properties that affect pharmacological efficacy and toxicological safety such as solubilities, acid dissociation constant (pKa), polymorphism, isomerism, partition coefficient (logP), permeability, hygroscopicity and any other relevant properties. (Ref 7).

성상을 간단하게 기술한다. 활성 성분의 이화학적 특징과 기타 관련 특징을 리스트로 정리한다. 특히 용해도, pKa, 다형성, 이성질체, logP, 투과성, 흡습성 등 약리학적 유효성과 독성학적 안전성에 영향을 주는 이화학적 특징을 정리한다. (참고문헌 7)

**4.2. 제조(Manufacture) 3.2.S.2****4.2.1. 제조업체(Manufacturer(s)) 3.2.S.2.1**

The name, address, and responsibility of each manufacturer, including contractors, and each proposed production site or facility involved in manufacturing and testing should be provided for the production steps after introduction of the starting material(s).

출발 물질 도입 이후의 생산 단계에 대하여, 계약업체를 포함한 제조업체와 제조 및 시험 업무에 관여하는 예정 생산 사업장 또는 시설 각각의 명칭, 주소, 책임을 기술한다.

**4.2.2. 제조 공정 및 공정 관리(Description of Manufacturing Process and Process Controls) 3.2.S.2.2**

The description of the active substance manufacturing process represents the applicant's commitment for the manufacture of the active substance. Information should be provided to adequately describe the manufacturing process, including special unit operations and process controls. Optional processes, alternative processes and reprocessing with associated controls that may be completed by the intermediate or active substance manufacturer, should also be described. Particular emphasis should be placed on steps of the process having an impact on the quality of the active substance or intermediates and which are classified as 'critical' (see also under 3.2.S.2.4).

활성 성분 제조 공정에 대한 정보는, 신청업체가 그에 따라 활성 성분을 제조하겠다는 의미이다. 특별 단위 작업과 공정 관리를 포함하여 제조 공정을 적절하게 기술한다. 중간 제품이나 활성 성분 제조업체가 수행할 수 있는 선택적 공정, 대체 공정, 재가공과 관련 관리 대책도 기술한다. 활성 성분이나 중간 제품의 품질에 영향을 주며 "중요" 공정으로 분류되는 공정 단계에 특히 중점을 두어 기술한다(3.2.S 2.4 참조).

**Schematic representation of the manufacturing process****제조 공정 흐름도**

Graphical representations of the synthetic process(es) should be provided. These should comprise of reaction schemes that include chemical structures and molecular formulae of starting materials, intermediates and the active substance, as well as the reagents, catalysts and solvents used as applicable. It should be clear whether



intermediates are isolated or non-isolated. The structures should reflect the stereochemistry of the molecules in question. A block flow diagram that identifies operating conditions, unit operations, weights, yield ranges etc. can be provided optionally.

합성 공정을 그래픽 방식으로 정리한다. 해당되는 경우에는 시약, 촉매, 용매와 출발 물질, 중간 제품, 활성 성분의 화학 구조와 분자식을 포함하여 반응 공정을 정리한다. 중간 제품이 분리 상태인지, 또는 분리되지 않은 상태인지 명확히 표기한다. 해당 분자의 입체 화학을 반영한 구조여야 한다. 작업 조건, 단위 작업, 중량, 수율 범위 등을 명기한 블록 흐름도로 정리할 수 있다.

### Sequential procedural narrative

#### 순차적 공정 설명

A sequential procedural narrative of the manufacturing process should be submitted. This narrative should include the quantities (or ranges) of materials, (starting materials, intermediates, solvents, catalysts and reagents and process aids), used in a current representative production scale batch. The narrative should describe each step in the manufacturing process, and identify critical steps, critical process parameters, process controls employed, and ranges for process parameters (e.g.: temperature, pressure, pH, time, flow-rate, etc.).

제조 공정을 순차적으로 설명한다. 이때 대표적인 생산 규모 배치의 제조에 투입되는 물품(출발 물질, 중간 제품, 용매, 촉매, 시약, 공정 보조제)의 양(또는 범위)도 기술한다. 제조 공정 단계를 기술하고, 중요 단계, 중요 공정 파라미터, 공정 관리, 그리고 공정 파라미터의 범위(예, 온도, 압력, pH, 시간, 유속 등)를 기술한다.

The control of critical steps and intermediates should be described in 3.2.S.2.4.

중요 단계와 중간 제품의 관리에 관한 정보는 3.2.S.2.4에서 기술한다.

The description of the process should indicate the scale of manufacture and the range for which the considered process may be used. Yields or yield ranges for each stage should be provided.

해당 공정의 범위와 제조 스케일도 표기한다. 각 단계의 수율 또는 수율 범위를 기술한다.

### Alternative processes

#### 대체 공정

Alternative processes should be explained and described with the same level of detail as the primary process. The process description should fully define the method of synthesis. However, if alternative steps or solvents are proposed they should be justified by providing sufficient evidence that the final quality of the material (i.e. active substance or isolated intermediate) obtained remains unchanged if the submission of data is via a CEP and/or an ASMF.

주 공정과 마찬가지로 수준으로 대체 공정을 자세하게 설명한다. 합성 방법을 충분히 정의하여 기술한다. 하지만 대체 단계나 용매를 채택하고자 한다면, 데이터를 CEP 및/또는 ASMF로 제출할 때, 수득 물질(활성 성분이나 분리된 중간 제품)의 최종 품질에 변화가 없다는 증거를 충분히 제공하면서 그 타당성을 제시해야 한다.

Regarding new active substances, if differences in impurity profiles are encountered, they should be analysed with validated methods and shown to be toxicologically acceptable.

새로운 활성 성분과 관련하여, 불순물 프로파일에 차이가 발생하면, 밸리데이션된 방법으로 분석하고 독성학적으로 수용 가능성을 보여주어야 한다.

## Reprocessing

### 재가공

The cases where routine reprocessing is carried out should be identified and justified. Any data to support this justification should be either referenced or presented in 3.2.S.2.5. The reprocessing method should be clearly described and the criteria for deciding when re-processing can be performed should be provided.

재가공을 하는 경우를 명시하고 그 타당성을 제시한다. 이를 뒷받침하는 데이터를 인용하거나 3.2.S.2.5에 제시한다. 재가공 방법을 명확히 기술하고, 재가공이 가능한 경우를 결정하는 기준도 명시한다.

## Recovery

### 회수

Recovery (e.g. from mother liquors or filtrates) of solvents, reactants, intermediates or the active substance is considered acceptable according to ICH Q7 (Ref 8) or EU GMP Part II (Ref 9). Where these materials are re-introduced into the process, suitable specifications for the intended use should be provided.

용매, 반응 물질, 중간 제품 또는 활성 성분의 회수(예, 모액이나 여과액에서 회수)는 ICH

Q7(참고문헌 8)이나 EU GMP 파트 II(참고문헌 9)에 따라 허용된다. 이들 물질을 공정에 다시 도입하는 경우에는, 예정 용도에 대하여 적합한 규격을 설정하고 기술한다.

## Re-working

### 재작업

Re-working procedures should not be included in the dossier and should be carried out according to ICH Q7 (Ref 8).

재작업 절차를 허가 문서에 포함시키지 않으며, ICH Q7(참고문헌 8)에 따라 재작업을 실시한다.

## 4.2.3. 원료 관리(Control of Materials) 3.2.S.2.3

Materials used in the manufacture of the active substance (starting materials, solvents, reagents, catalysts, process aids, etc.) should be listed identifying where each material is used in the process. Adequate specifications for these materials should be provided and should include an identification test. The specifications should address the characteristics of the material and its suitability for the intended use.

활성 성분 제조에 사용되는 원료(예, 출발 물질, 용매, 시약, 촉매, 공정 보조제 등)를 정리하고, 각 원료가 사용되는 공정 단계를 기술한다. 이들 원료의 규격을 적절하게 제시하며, 이때 확인 시험을 포함해야 한다. 원료의 특성과 예정 용도 적합성을 고려하여 규격을 설정한다.

## Biologically-sourced materials

### 생물학적 유래 원료

Information on the source, processing, characterisation and control of all materials of biological origin (human or animal) must be provided, including viral and/or TSE safety data.

모든 생물학적 유래(사람 또는 동물) 원료의 출처, 가공, 특성 평가, 관리에 관한 정보를 제공한다. 이때 바이러스 및/또는 TSE 안전성 데이터도 제출한다.

## Active Substance (AS) Starting Material(s)

### 활성 성분 출발 물질

The requirements of ICH Q11 (Ref 4) in relation to the selection of starting materials are relevant to all active substances, regardless of the type of development approach. Reflection paper (Ref 10) should also be consulted.

출발 물질의 선정과 관련된 ICH Q11(참고문헌 4)의 기준은, 개발 방식과 상관없이 모든 활성 성분에 적용된다. 검토 문서(참고문헌 10)도 참조한다.

Generally, the description of the process and the synthesis schematic should include all the steps of the process, proceeding from the starting material(s) to the intermediates, and ultimately to the active substance. The use of starting materials marks the beginning of the description of the process and manufacture under GMP. Typically, multiple chemical transformation steps should separate the starting material from the final active substance. The full description of the process should cover all the synthetic steps critical to the quality of the active substance.

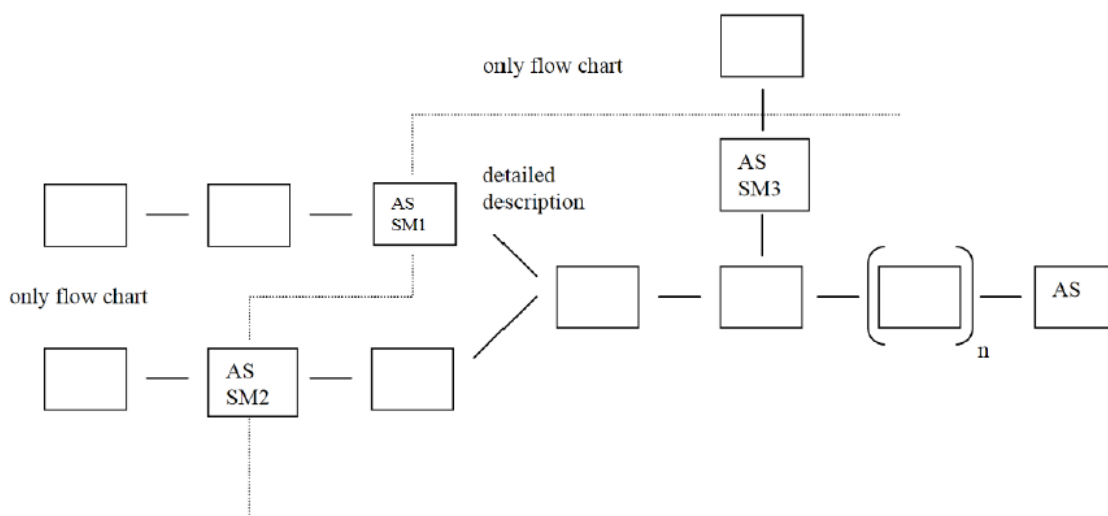
일반적으로 공정 설명과 합성 개략도에 출발 물질부터 중간 제품, 그리고 궁극적으로는 활성 성분에 이르는 모든 공정 단계를 포함시킨다. 출발 물질의 사용이 GMP에 따른 제조의 시작이며, 이 부분부터 공정을 기술한다. 일반적으로 여러 화학적 변환 단계를 거치면서, 출발 물질이 최종 활성 성분으로 바뀐다. 활성 성분의 품질에 중요한 역할을 하는 모든 합성 단계를 포함해 기술한다.

The marketing authorisation applicant should propose and justify which substance should be considered as the AS starting material (SM), e.g. incorporated as a significant structural fragment into the structure of the active substance. Non-isolated compounds are not considered appropriate to be selected as starting materials. The name and address of the starting material manufacturers should be provided. Information, in the form of a flow chart, indicating the synthetic process prior to the introduction of the starting material (including details of reagents, solvents and catalysts used), is necessary to evaluate the suitability of the proposed starting material and its specifications.

판매 허가 신청업체는 AS 출발 물질(SM)로 간주되는 성분(즉, 활성 성분의 구조에 유의미한 구조적 부분으로 통합되는 것)을 제시하고 타당성을 증명해야 한다. 분리되지 않은 화합물을 출발 물질로 선정하는 것은 적절하다고 볼 수 없다. 출발 물질 제조업체의 명칭과 주소를 기술한다. 예정 출발 물질과 그 규격의 적합성을 평가하는데 필요하므로, 출발 물질 도입 이전의 합성 공정에 관한 정보(시약, 용매, 촉매 등 세부 정보 포함)를 흐름도 형식으로 정리하여 제출한다.

Schematic description (illustrative only):

개략도의 예



Starting materials should be substances with defined chemical properties and structures. Complete specifications should be provided, including limits for impurities. The possibility that any kind of impurity, for example isomeric impurities, present in a starting material may be carried through the synthetic process unchanged or as derivatives should be discussed. Such impurities should, if relevant, be controlled in the starting material by appropriate acceptance criteria with suitably validated methods. Acceptance criteria should be established by the applicant based on evaluation of the fate of impurities present in the starting material, when subjected to the normal processing conditions. Relevant viral safety and/or TSE data must be provided if any animal-derived material is used during the active substance manufacturing process (e.g. arising from fermentation, enzymes, amino acids, etc.).

출발 물질은 화학적 특징과 구조가 규명된 성분이어야 한다. 불순물 기준을 포함하여 전체 규격을 제출한다. 출발 물질에 존재하는 불순물(예, 이성질체 불순물)이 합성 공정을 거쳐도 변화없이 이월되거나 유도체로 이월될 가능성을 설명한다. 관련성이 있는 경우에는 적합하게 밸리데이션된 방법과 적절한 허용 기준을 갖추어 출발 물질에 존재하는 이와 같은 불순물을 관리해야 한다. 정상적인 공정 조건에서 출발 물질에 존재하는 불순물의 최종 상태를 평가하고 이 평가 결과를 토대로 신청업체가 허용 기준을 설정한다. 활성 성분 제조 단계에서 동물 유래 물질이 사용되면(예, 발효, 효소, 아미노산 등), 바이러스 안전성 및/또는 TSE 데이터를 제공해야 한다.

### Materials of plant origin

## 식물 유래 원료

Information on the source, processing, characterisation and control of starting materials of plant origin must be provided to ascertain suitability. A contaminant profile should be established and submitted. Information on the scientific name (genus, species, variety and author) of the plant and plant part used should be specified, as should the solvents in the extraction process. The specification of the starting material of herbal origin should follow the principles set out in the European Pharmacopoeia monographs and the potential presence of foreign matter, pesticides, microbiological contamination, total ash, heavy metals, mycotoxins, radioactive contamination, residual solvents, and other relevant impurities should be discussed. Information on the geographical origin, collection or cultivation, harvesting, and post-harvest treatments (possible pesticides and fumigants used and possible radioactive contamination) may be appropriate depending on the subsequent synthetic steps (Ref 11).

식물 유래 출발 물질의 적합성을 확인할 수 있는, 출처, 가공, 특성 평가, 관리에 관한 정보를 제공한다. 오염 물질 프로파일을 확립하고 제출한다. 식물의 학명(속명, 종명, 변종명, 명명자명)과 사용하는 부위에 관한 정보를 기술한다. 추출 공정에 사용되는 용매에 관한 정보도 기술한다. 유럽약전 모노그래프에 기술된 원칙에 따라 생약 출발 물질의 규격을 설정하며, 이물질, 살충제, 오염 미생물, 총 회분, 중금속, 마이코톡신, 방사성 오염 물질, 잔류 용매, 기타 관련 불순물의 존재 가능성을 설명한다. 다음 합성 단계에 따라, 지리적 기원, 채취 또는 재배, 수확, 수확 이후 처리(사용하는 살충제와 훈증제, 그리고 방사성 오염 물질의 존재 가능성)에 관한 정보도 필요할 수 있다(참고문헌 11).

## Solvents, Reagents and other materials

### 용매, 시약, 기타 물질

Specifications for all materials (solvents, reagents, catalysts, processing aids etc.) used in synthesis should be submitted. Materials used in the final stages of the active substance synthesis may require greater control (i.e. tighter specifications) than those used in earlier stages.

합성에 사용되는 모든 물질(용매, 시약, 촉매, 공정 보조제 등)의 규격을 제출한다. 활성 성분 합성의 마지막 단계에 사용되는 물질은 앞 단계에서 사용되는 것보다 더 엄격하게 관리할 필요가 있다(규격 강화).

If water is used as solvent in the last purification/crystallisation step, the water

quality required depends on pharmaceutical form of the Drug Product in which the active substance will be used (Refs 7, 12).

마지막 정제/결정화 단계에서 물을 용매로 사용한다면, 그 활성 성분이 사용되는 완제의약품의 제형에 따라 물의 품질 기준이 달라진다(참고문헌 7, 12).

#### 4.2.4. 중요 단계 및 중간 제품 관리(Control of Critical Steps and Intermediates) 3.2.S.2.4

**Critical Steps:** Tests and acceptance criteria performed at critical steps identified in 3.2.S.2.2 of the manufacturing process should be described, and justified based on relevant experimental data. A critical step is defined as one where the process conditions, test requirements or other relevant parameters must be controlled within predetermined limits to ensure that the AS meets its specification.

**중요 단계:** 3.2.S.2.2에서 규정한 제조 공정의 중요 단계에서 실시하는 시험과 허용 기준을 기술하고 관련 실험 데이터에 근거하여 타당성을 증명한다. 중요 단계는 AS가 그의 규격에 부합하도록 하기 위하여 사전에 기준을 정해 놓고 공정 조건, 시험 기준, 기타 관련 파라미터를 관리해야 하는 단계이다.

Critical steps could be, for instance:

중요 단계의 예는 다음과 같다.

- Mixing of multiple components;  
여러 원료의 혼합
- Phase change and phase separation steps;  
상 변화 및 상 분리 단계
- Steps where control of temperature and pH are critical;  
온도와 pH의 관리가 매우 중요한 단계
- Steps which introduce an essential molecular structural element or result in a major chemical transformation;  
필수적인 분자 구조 요소를 도입하거나 중요한 화학적 변환이 일어나는 단계
- Steps which introduce (or remove) significant impurities to (or from) the active substance. For those impurities not controlled in the active substance, suitable in-process controls should be carried out with justified ranges and documented;  
활성 성분에서 관리되지 않는 불순물인 경우에는, 타당성이 입증된 범위를 설정하고 공정 관리를 적절하게 실시하며 문서화해야 한다.

- The final purification step.

최종 정제 단계

Steps which have an impact on solid-state properties and homogeneity of the active substance are generally considered as critical, particularly, if the active substance is used within a solid dosage form, since they may adversely affect dissolution of the active substance from the dosage form and thereby affect bioavailability. Proper justification should be provided when these properties do not impact performance of the finished product.

활성 성분의 균질성과 고체상 특징에 영향을 주는 단계는 일반적으로 중요 단계로 간주한다. 특히 그 활성 성분이 고형제 제조에 사용되는 경우에 그렇다. 완제의약품의 활성 성분 용출에 부정적인 영향을 주고, 그에 따라 생체이용률에도 영향을 주기 때문이다. 이와 같은 특징이 최종 제품의 성능에 영향을 주지 않는다면, 타당성을 적절하게 증명한다.

### Intermediates:

#### 중간 제품

Information on the quality and control of intermediates isolated during the process should be provided. If non-compendial methods are used to control the intermediate, they should be suitably validated. Validation data is not expected unless the test in question is essential for the control strategy of the active substance (e.g. removal of a mutagenic impurity). Information on the characterisation of these intermediates should be provided (Ref 7).

공정 중에 분리되는 중간 제품의 품질과 관리에 관한 정보를 제공한다. 비공정서 방법으로 중간 제품을 관리한다면, 적합하게 밸리데이션을 해야 한다. 해당 시험이 활성 성분의 관리 전략에 필수적인 것(예, 돌연변이성 불순물의 제거)이 아니라면, 밸리데이션 데이터를 제출하지 않을 수 있다. 중간 제품의 특성 평가에 관한 정보를 제공한다(참고문헌 7).

If an intermediate in the proposed synthesis of the active substance is itself an active substance covered by a monograph of the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) covered by a valid CEP, then the CEP can be submitted as an alternative to submitting its process description. Documentation on the additional chemical transformation steps from the intermediate to the active substance should be provided in 3.2.S.2.2. The manufacturers involved in the process covered by the CEP should be listed in module 3.2.S.2.1 and the QP declaration (Ref 13).

활성 성분의 예정 합성 공정에서 생산되는 중간 제품 자체가 유효한 CEP의 대상이 되는



유럽 약전 모노그래프에 따른 활성 성분에 해당되면, 공정 정보를 기술하지 않고 CEP를 제출할 수 있다. 중간 제품에서 활성 성분까지 추가적인 화학적 변환 단계를 3.2.S.2.2에서 기술한다. CEP의 대상이 되는 공정에 관련된 제조업체를 모듈 3.2.S.2.1과 QP 증명서(참고문헌 13)에 정리한다.

If an intermediate in the proposed synthesis of the active substance is itself an active substance already included in a finished product authorised in the EU and documented in an ASMF or in module 3, then this can be referenced. Complete information on the manufacturing process (3.2.S.2), starting with the starting materials will still need to be submitted, either as part of a new ASMF or in the dossier.

활성 성분의 예정 합성 공정에서 생산되는 중간 제품 자체가 이미 EU에서 허가 받은 최종 제품에 포함된 활성 성분이고 ASMF나 모듈 3에 기술되어 있다면, 관련 문서의 참조 정보를 기술할 수 있다. 하지만 허가 문서 또는 새로운 ASMF의 한 부분으로, 출발 물질부터 시작하여 제조 공정에 대한 전체 정보(3.2.S.2)를 제출할 필요가 있다.

#### **4.2.5. 공정 밸리데이션 및/또는 평가(Process Validation and/or Evaluation) 3.2.S.2.5**

Even if no process validation data is provided in the application, the active substance manufacturing process must be validated before commercial distribution. Process validation data and/or evaluation studies for aseptic processing and sterilisation should be provided (Refs 4, 8).

공정 밸리데이션 데이터를 신청 문서에 기술하지 않더라도, 상업적 유통에 앞서 활성 성분 제조 공정을 밸리데이션해야 한다. 무균 공정 및 멸균 공정의 평가 실험 및/또는 공정 밸리데이션 데이터를 제공한다(참고문헌 4, 8).

#### **4.2.6. 제조 공정 개발(Manufacturing Process Development) 3.2.S.2.6**

A description and discussion of any significant changes made to the manufacturing process and/or manufacturing sites of the active substance used in producing non-clinical, clinical, scale-up, pilot, and, if available, production scale batches, should be provided.

전임상, 임상, 스케일업, 파일럿, 그리고 가능한 경우에는 생산 규모 배치의 생산에 사용된 활성 성분 제조 공정 및/또는 제조소와 관련된 중요 변경을 설명한다.

Reference should be made to the active substance data provided in section 3.2.S.4.4.

섹션 3.2.S.4.4의 활성 성분 데이터를 참조하여 기술한다.

For existing active substances, all provided data might be obtained on production scale batches manufactured according to the presented manufacturing description. A description of the manufacturing process development is not necessary in these cases but will often add to the understanding of the control strategy.

기존 활성 성분인 경우에는 제조 공정 부분에 기술한 바에 따라 제조한 생산 규모 배치에서 모든 데이터를 확보하여 제공할 수 있다. 이 경우에는 제조 공정의 개발 경위를 기술할 필요가 없지만, 제조 공정의 개발 경위를 설명한다면 관리 전략을 이해하는데 도움이 될 것이다.

#### **4.3. 특성(Characterisation) 3.2.S.3**

##### **4.3.1. 구조 결정 및 기타 특성(Elucidation of Structure and other Characteristics) 3.2.S.3.1**

Section 3.2.S.3.1 describes the information which is expected for a new chemical entity. For existing active substances, not all items may be necessary to prove the identity of the material, especially if the identity can be verified by a specific test in comparison to an official standard.

새로운 화학 물질인 경우에 요구되는 정보를 3.2.S.3.1에 기술한다. 기존 활성 성분인 경우에는, 해당 물질을 확인하고 증명하는데 모든 항목이 필요하지 않을 수 있다. 공식 표준품과 비교하여 특정 시험으로 해당 물질을 확인할 수 있는 경우에 특히 그렇다.

This section should include the research and development program performed to verify the structure and the chemical and physico-chemical properties of the active substance. Relevant results described in this section should be reflected in the control tests on the active substance to check batch-to-batch uniformity.

활성 성분의 이화학적/화학적 특징과 구조를 확인하기 위해 실시한 연구 개발 프로그램을 이 섹션에서 기술한다. 이 섹션에 기술된 관련 결과를 활성 성분의 배치간 균일성 점검에 적용할 품질 관리 시험에 반영해야 한다.

#### **Evidence of chemical structure**

화학적 구조의 증거

Confirmation of structure based on e.g., synthetic route and spectral analyses, information regarding the potential for isomerism, identification of stereochemistry, or potential for forming polymorphs should be included.

예를 들어 합성 경로와 스펙트럼 분석에 근거하여 구조 정보를 제시한다. 이성질 현상 가능성, 입체 화학, 또는 다형체 형성 가능성 등의 정보도 기술한다.

A scientific discussion of the chemistry of the active substance should be provided, including unequivocal proof of structure, configuration and potential isomerism. This should include a presentation of the stereochemical properties of the molecule (Ref 14). It is important that the evidence of structure should be related to the actual material to be used in the marketed product, especially for highly complex molecular structures.

활성 성분의 화학적 특성에 관한 과학적 설명을 제공하며, 이때 구조, 구성, 이성질 등에 대한 확실한 증거를 포함시킨다. 분자의 입체 화학적 특징에 관한 정보도 기술한다(참고문헌 14). 시판 제품에 사용되는 실제 물품과 연계된 구조 증거여야 하는데, 매우 복잡한 분자 구조인 경우에 특히 그렇다.

If the data included in this section originates from a synthetic process other than the one covered by the application (i.e. different routes), evidence may be required to confirm the structural identity of the materials from different origin. This is particularly important where toxicological studies have been carried out on material from different origin.

이 섹션에 포함된 데이터가 신청 문서에 기술된 것과 다른 합성 공정(즉, 다른 경로)에서 확보된 것이라면, 서로 다른 경로로 만들어진 물품의 구조적 동일성을 보여주는 증거가 필요할 수 있다. 다른 경로로 만들어진 물품에 대하여 독성학적 시험을 실시한 경우에는 이 부분이 특히 중요하다.

Publication references may be included if the synthetic route and structure of the intermediates are cited as structural evidence.

중간제품의 구조와 합성 경로를 구조적 증거로 제시한다면, 발행된 참고문헌을 포함시킬 수 있다.

The information will normally include such evidence as:

일반적으로 다음과 같은 증거 자료를 포함시킨다.

- Elemental analysis with theoretical values;  
원소 분석과 이론값
- Infra-red spectra with interpretation;  
적외선 스펙트럼과 해석
- Nuclear magnetic resonance spectra with interpretation;  
NMR 스펙트럼과 해석
- Discussion on UV characteristics including pH dependent shifts;  
pH 의존성 변화를 포함한 UV 특성에 대한 설명
- Mass spectra with interpretation and discussion of results;  
질량 스펙트럼과 해석, 결과에 대한 고찰
- Discussion of the synthetic route as evidence of structure;  
구조의 증거로써 합성 경로에 대한 고찰
- Evidence of structure of key intermediates (e.g. using IR, NMR, etc.);  
중요 중간 제품의 구조 또는 증거(예, IR, NMR 등)
- Characteristic chemical reactions which are diagnostic of the structure of the molecule;  
분자의 구조를 파악하는데 유용한 특징적인 화학 반응
- X-ray crystallography with interpretation and discussion of results;  
X-선 결정 분석 결과와 해석, 결과의 고찰
- Evidence of the indicated relative molecular mass determined by mass spectrometry or other analytical techniques.  
질량 분석 기법이나 기타 분석 기법으로 평가한 상대 분자량의 증거

The relevance of the eventual or possible isomers regarding biological/pharmacological activity should be discussed (Ref 14).

생물학적/약리학적 활성과 관련하여 궁극적인 이성질체나 가능성이 있는 이성질체의 연관성을 설명한다(참고문헌 14).

### Physico-chemical Characteristics

#### 이화학적 특성

Information set out under the relevant headings below should cover aspects of physicochemical characteristics which have been investigated, whether or not they are included in the specification for the active substance.

활성 성분 규격에 포함되어 있건, 포함되어 있지 않건, 연구를 했던 이화학적 특성 정보를 아래 항목별로 기술한다.

There are many ways of modifying the solid state physico-chemical properties of an active substance such as making salts, solvates, cocrystals, or selecting for a given polymorphic form, which can influence biologically-relevant properties of said active substance. Information on the proposed commercial solid state form should be provided in 3.2.S.3.1. This information should be related to the in vivo performance of the finished product in 3.2.P.2.1.

활성 성분의 생물학적 관련 특징에 영향을 줄 수 있는, 염, 용매화합물, 공결정체로 만들거나 특정 다형체에 맞춰 선정하는 등 활성 성분의 고체상 이화학적 특징을 변형시키는 방법이 많다. 예정 상업적 고체상 형태에 관한 정보를 3.2.S.3.1에 기술한다. 이 정보는 3.2.P.1에 기술하는 완제의약품의 체내 성능과 관련이 있어야 한다.

### Polymorphism

#### 다형성

Polymorphism is the property of a solid state chemical substance to exist in the solid state in different crystalline forms. Some active substances exist in different polymorphs possessing different physico-chemical properties. These forms may affect processability, stability, dissolution and bioavailability of the drug product.

다형성은 고체상 화학 성분이 서로 다른 결정형의 고체상으로 존재하는 특징을 의미한다. 일부 활성 성분은 이화학적 특징이 서로 다른 여러 다형체로 존재한다. 이들 형태는 의약품의 생체이용률, 용출, 안정성, 가공성에 영향을 줄 수 있다.

Examples of analytical methods commonly used to determine the existence of multiple polymorphic forms are:

여러 다형체의 존재를 파악하는데 일반적으로 사용되는 분석 방법의 예는 다음과 같다.

- Melting point (including hot-stage microscopy);  
녹는점(HSM 포함)
- Solid state IR and NIRS;  
고체상 IR과 NIRS
- X-ray powder diffraction;  
X-선 분말 회절
- Thermal analysis procedures such as differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetric analysis (TGA) and differential thermal analysis (DTA);  
DSC, TGA, DTA 등 열 분석

- Raman spectroscopy;  
라만 분광법
- Scanning electron microscopy;  
주사 전자 현미경
- Solid state NMR spectroscopy.  
고체상 NMR

The presence of polymorphic forms and solvates and the methods of detection and control should be discussed. Similarly, amorphous forms should be characterised and detection and control methods described if not otherwise justified (Ref 7).

다형체 및 용매화합물의 존재와 검출 및 관리 방법을 설명한다. 마찬가지로 비결정성 형태의 특성 평가를 실시하고, 달리 타당성을 증명하지 못하는 경우에는 검출 및 관리 방법을 기술한다(참고문헌 7).

### Solubility

#### 용해성

Numeric solubility values (e.g. mg/ml) for the active substance in water at various temperatures and in aqueous buffer at physiologically relevant pHs should be provided, as well as the corresponding pH values for the equilibrium solubility test solutions. Data for solubility in other solvents may also be provided. The test procedures used for solubilities should be described.

생리학적 관련 pH 수준의 수성 완충액과 여러 온도 조건에서 활성 성분의 물 용해도 값(예, mg/mL), 그리고 평형 용해도 검액의 pH 값을 기술한다. 다른 용매의 용해도 데이터도 제출할 수 있다. 용해도 시험 절차를 기술한다.

### Physical characteristics

#### 물리적 특성

Physical properties should be stated here and, if significant, information on particle size (distribution), solvation, melting point, hygroscopicity and boiling point should be added.

물리적 특징을 여기서 기술하며, 의미가 있는 경우에는 입자 크기(분포), 용매화, 녹는점, 흡습성, 끓는점에 관한 정보를 추가한다.

### pKa and pH values

pKa와 pH 값

The pKa values of the active substance and the pH in solutions of defined concentration should be stated. In the case of a salt, the corresponding values of the base or acid should be stated.

활성 성분의 pKa 값과 지정 농도의 용액에서 pH 값을 기술한다. 염인 경우에는 염기나 산의 해당 값을 명기한다.

Other characteristics기타 특성

Information is to be provided concerning the following:

다음에 관한 정보를 제공한다.

- Partition properties (oil/water partition coefficient, octanol/water partition coefficient, log P, etc.);  
분배 특징(오일/물 분배 계수, 옥탄올/물 분배 계수, log P 등)
- Physical properties of significance may be stated.  
유의미한 물리적 특징도 기술할 수 있다.

**4.3.2. 불순물(Impurities) 3.2.S.3.2**

Information on impurities and their carry-over should be provided. This includes related substances, residual solvents, elemental impurities, reagents and those derived from reagents. The related substances considered as potential impurities arising from the synthesis and degradation products should be discussed and described briefly including an indication of their origin. The mutagenic potential of impurities should be addressed. In each case, it should be stated whether actual samples of impurities have been synthesised or isolated for test purposes. Structural analysis data for identified impurities should be provided unless identity is proved by other means.

불순물과 불순물의 이월에 관한 정보를 제공한다. 유연 물질, 잔류 용매, 원소 불순물, 시약, 시약에서 유래된 것을 포함하여 기술한다. 합성 과정에서 발생할 수 있는 불순물로 생각되는 유연 물질과 분해 산물을 유래에 대한 정보와 함께 간략하게 설명한다. 불순물의 돌연변이성을 설명한다. 실제 불순물 검체를 시험 목적으로 합성 또는 분리했는지 기술한다. 다른 방식으로 증명할 수 없으면, 확인된 불순물의 구조 분석 데이터도 제공한다.

Possible routes of degradation should also be discussed - please see section 3.2.S.7.1.

또한 예상 분해 경로도 기술한다(섹션 3.2.S.7.1 참조).

The analytical methods (with limits of detection (LOD) and limits of quantitation (LOQ) used to detect each of the likely impurities considered above or other related impurities, the exact identities of which may be unknown, should be described. Copies of relevant chromatograms should be provided. A summary should be given on the nature and levels of the actual impurities detected in the batch samples of the material. Justification should be provided for selecting the limits based on safety and toxicity data, as well as on the methods used for the control of impurities (see 3.2.S.4.4.). For qualification of impurities, refer to 3.2.S.4.5 (Refs 7, 15-20).

상기 불순물 각각 또는 기타 관련 불순물의 검출과 미지 불순물의 정확한 확인을 위한 분석 방법(검출한계와 정량한계 포함)을 기술한다. 관련 크로마토그램 사본을 제공한다. 실제 배치에서 검출된 불순물의 특성과 수준을 요약하여 정리한다. 불순물 관리 방법과 안전성 및 독성 데이터에 근거하여, 기준 설정의 타당성을 제시한다(3.2.S.4.4 참조). 불순물의 적격성평가는 3.2.S.4.5를 참조한다(참고문헌 7, 15-20).

#### 4.4. 활성 성분의 관리(Control of the Active Substance) 3.2.S.4

##### 4.4.1. 규격(Specification) 3.2.S.4.1

The active substance specification should be provided.

활성 성분 규격을 제공한다.

The following tests should be performed as a minimum required and appropriate acceptance criteria applied:

최소한 다음 시험을 실시해야 하며, 적절한 허용 기준을 적용한다.

- Description;  
성상
- Identification;  
확인
- Impurities;



불순물

- Assay and/or potency.

정량 및/또는 역가

Additional tests may be required depending on the nature of the active substance or its subsequent use (e.g. polymorphic form, enantiomeric purity, particle size, microbiological purity, bacterial endotoxins, etc. (Refs 7, 16-20).

활성 성분의 특성이나 활성 성분의 용도에 따라 추가 시험이 필요할 수 있다(예, 다형성, 광학 이성질체 순도, 입자 크기, 미생물학적 순도, 엔도톡신 등)(참고문헌 7, 16-20).

#### 4.4.2. 시험 방법 (Analytical Procedures) 3.2.S.4.2

Details of the analytical procedures used for testing the active substance should be provided. They should be described in such a way that they can be repeated by an Official Medicines Control Laboratory (Ref 21).

활성 성분의 시험 방법을 자세히 설명한다. OMCL이 반복할 수 있을 정도로 기술한다(참고문헌 21).

#### Analytical Development

##### 시험 방법 개발

Any critical aspects of significance concerning analytical development in regard to the active substance specification should be mentioned. The discussion here should highlight any unusual aspects concerning the tests dealing with the specification of the active substance. Tests for purity and impurity levels can be discussed under the section on impurities. Orthogonal analytical methods, (methods using different principles and providing different selectivities), should be developed in cases where a lack in specificity and/or selectivity leads to an inadequate control strategy for the affected impurities. If biological control procedures are necessary, then particular emphasis should be placed on the discussion of the test precision and accuracy.

활성 성분 규격과 관련하여 분석 방법 개발에 관해 중요한 부분을 설명한다. 활성 성분 규격 중의 시험 항목과 관련된 특이한 사항에 중점을 두어 기술한다. 순도와 불순물 시험을 불순물 섹션에서 기술할 수 있다. 특이성 및/또는 선택성의 결여에 따라 관련 불순물의 관리 전략이 적절하지 않은 경우에는, 직교 시험 방법(서로 다른 원리를 바탕으로 하고 선택성이 다른 방법)을 개발해야 한다. 생물학적 관리가 필요한 경우에는, 시험 정밀성과 정확성에 특히 중점을 두어 설명한다.

**4.4.3. 시험 방법 밸리데이션(Validation of Analytical Procedures) 3.2.S.4.3**

Analytical validation data, including experimental results for the analytical procedures used for the control of the active substance, should be provided unless methods of the respective drug substance monograph in Ph. Eur. are referred to and the tests of the monograph have been demonstrated suitable to control the substance. Validation of analytical tests concerning the active substance should be performed according to the requirements of the current Guidelines (Ref 21).

유럽약전의 해당 원료의약품 모노그래프에 규정된 방법이고 그 모노그래프의 시험이 해당 활성 성분의 관리에 적합한 것으로 증명된 경우가 아니라면, 활성 성분 관리를 위한 시험 방법의 실험 결과를 포함하여, 시험 방법 밸리데이션 데이터를 제출한다. 활성 성분 관련 시험 방법의 밸리데이션은 현행 가이드라인의 기준에 따라 실시한다(참고문헌 21).

**4.4.4. 배치 분석(Batch Analyses) 3.2.S.4.4**

Description of batches and results of batch analyses should be provided as follows:

배치와 배치 분석 결과를 제공한다.

- Batches of material used in the pre-clinical tests and clinical studies reported in support of the application;  
허가 신청을 뒷받침하는 전임상 시험과 임상 시험에 사용된 물품 배치.
- Data illustrating the actual results obtained from routine quality control of the active substance. Results from at least three recent consecutive batches from each manufacturing site, manufactured according to the proposed process at not less than 10% of maximum production scale at the time of submission should be provided. These results should demonstrate that routine production material falls within the specification limits cited for the purpose covered by the marketing authorisation.

활성 성분의 정규 품질 관리에서 확보된 실제 결과. 신청 문서 제출 시에 최대 생산 스케일의 10% 이상 규모에서 예정 공정으로 제조한 각 제조소의 최소 3개 최근 연속 배치의 결과를 제출한다. 일상 생산 제품이 판매 허가의 대상이 되는 목적으로 기술된 규격 기준에 부합함이 이 결과를 통해 증명되어야 한다.

The results should include:

이때 다음 정보를 포함해 제공한다.

- Date of manufacture;  
제조일자
- Batch size and number;  
배치 규모와 수
- Place of manufacture (data from all manufacturing sites must be provided);  
제조 장소(모든 제조소의 데이터를 제공한다.)
- Results of analytical determination;  
시험 결과
- Use of batches.  
배치의 용도

Presentation of this information in tabular form is recommended for improved clarity. Test results should be expressed numerically, e.g. impurity levels. Results which merely state that the material "complies" with the test are insufficient. The batch analyses should include all the tests in the specification. There may, however, be cases where previous batches were tested using a slightly different specification. In these cases, a brief explanatory note should be included. Any apparently inconsistent or anomalous results in the batch analyses should be explained (Refs 7, 15, 16, 18).

명확히 이해할 수 있게, 이 정보를 표 형식으로 정리할 것을 권고한다. 시험 결과를 수치로 표현한다(예, 불순물 수준). 단순히 "적합"이라고 결과를 표현하는 것은 충분하지 않다. 배치 분석 데이터에는 규격에 있는 모든 시험 결과를 포함시켜야 한다. 하지만 예전 배치를 시험할 때, 약간 다른 규격을 적용한 경우도 있을 수 있다. 이럴 때는 각주로 설명한다. 배치 분석 데이터 가운데 명백하게 일관성이 없거나 모순된 결과에 대해 설명한다(참고문헌 7, 15, 16, 18).

#### 4.4.5. 규격 설정 근거(Justification of Specification) 3.2.S.4.5

Justification for the control strategy and active substance specification should be provided. The specification should be based on results from preclinical, clinical and, where applicable, production scale batches and taking into account the qualification of impurities and the overall control strategy.

관리 전략과 활성 성분 규격의 타당성을 증명한다. 전임상, 임상, 그리고 해당되는 경우에는 생산 규모 배치의 결과를 바탕으로 하고, 불순물 적격성평가 결과와 전반적인

관리 전략을 고려하여 규격을 설정한다.

The requirements of the general monograph of the European Pharmacopoeia Substances for Pharmaceutical Use (2034) should be met, where applicable. For existing active substances, the respective monograph of Ph. Eur. or, in default of this, the respective monograph of the pharmacopoeia of an EU Member State should be the basis of the active substance specification. Supplementation by additional tests, (e.g., impurity tests) might be necessary. For existing active substances not covered by Ph. Eur. or a pharmacopoeia of an EU member state, impurity levels above the ICH Q3A thresholds are subject to toxicological evaluation (Refs 7, 15-20).

해당되는 경우에는 유럽약전 "제약용 성분(2034)"의 기준을 충족해야 한다. 기존 활성 성분인 경우에 유럽약전의 해당 모노그래프 또는 유럽약전에 해당 모노그래프가 없을 때는 EU 회원국 약전의 해당 모노그래프를 토대로 활성 성분의 규격을 설정한다. 추가 시험(예, 불순물 시험)으로 규격을 보강할 필요도 있다. 기존 활성 성분이 유럽약전이나 EU 회원국의 약전에 수재되어 있지 않다면, 불순물의 양이 ICH Q3A 한계 기준 이상인 경우에 독성학적 평가가 필요하다(참고문헌 7, 15-20).

#### 4.5. 참조 표준품 또는 물질(Reference Standards or Materials) 3.2.S.5

Information on the reference standards or reference materials used for testing of the active substance should be provided: specifications, full analytical and physico-chemical characterizations, impurities profile, etc. Chemical reference substances (Ph. Eur. CRS) are qualified as primary reference standards and do not need to be further qualified, provided they are used for their intended purpose. The criteria for establishing the primary reference substances should be given with full analytical profiles. The procedure for establishing secondary reference standards or materials normally used for routine analysis should be stated (Ref 7).

활성 성분 시험에 사용하는 참조 표준품이나 참조 물질에 관한 정보를 제공한다. 규격, 전체 분석적/이화학적 특성 평가 결과, 불순물 프로파일 등의 정보를 기술한다. 화학적 참조 성분(Ph. Eur. CRS)을 예정 목적으로만 사용한다면, 일차 참조 표준품으로 적격하며 추가적인 적격성평가가 필요하지 않다. 일차 참조 성분의 확립 기준을 제공하며, 이때 분석 프로파일을 충분히 기술한다. 일상 분석 업무에 사용할 이차 참조 표준품 또는 참조 물질의 확립 절차를 기술한다(참고문헌 7).

#### 4.6. 용기 마개 시스템(Container Closure System) 3.2.S.6

A brief description of the storage container closure system(s), including specifications with suitable identity test(s) and details of materials of construction should be provided. If the storage container closure system is critical for assuring the quality of the active substance, its suitability should be justified. Depending on nature of the active substance, aspects that may need justification include choice of the primary packaging materials, protection from light and/or moisture, compatibility with the active substance including sorption to material and leaching and/or any safety aspects. Reference to stability data can be additional supportive information to justify suitability of the proposed container closure system. The information should cover the whole packaging including the primary packaging material (e.g. polyethylene bag) and secondary packaging (e.g. fibre or metal drum).

구성 재질의 규격(적합한 확인 시험 포함)과 세부 정보를 포함하여, 보관 용기-마개 시스템을 간략하게 기술한다. 보관 용기-마개 시스템이 활성 성분의 품질 보증에 매우 중요하다면, 적합성의 근거를 기술한다. 활성 성분의 특성에 따라 일차 포장 자재의 선정, 빛이나 습기로부터 보호, 흡착과 유출을 포함해 활성 성분과의 조화성, 기타 안전성 측면을 포함하여 타당성을 증명할 필요가 있다. 예정 용기 마개 시스템의 적합성을 증명하는 추가적인 근거 정보로 안정성 데이터를 활용할 수 있다. 이 정보는 일차 포장 자재(예, 폴리에틸렌 백)와 이차 포장 자재(예, 파이버 또는 금속 드럼)를 포함해 전체 포장을 대상으로 한 것이어야 한다.

Compliance of the primary packaging with any current applicable regulatory requirements (e.g. food grade materials) should be provided (Ref 22).

일차 포장 자재가 현행 해당 규제 기준(예, 식품급 재질)에 부합함을 증명한다(참고문헌 22).

#### **4.7. 안정성(Stability) 3.2.S.7**

##### **4.7.1. 안정성 요약 및 결론(Stability Summary and Conclusions) 3.2.S.7.1**

The types of studies conducted, protocols used, and the results of the studies should be summarized. The summary should include results, for example, from forced degradation studies and stress conditions (light stress, higher temperature, etc.), as well as conclusions with respect to storage conditions and retest date or expiry date as appropriate.

안정성 시험 유형, 프로토콜, 시험 결과를 요약한다. 이때 예를 들어 강제 분해 시험 결과와 스트레스 조건(빛, 고온 등)에서 시험한 결과, 그리고 보관 조건 및 재시험일자 또는 유효일자와 관련한 결론이 있어야 한다.

For active substances described in an official pharmacopoeial monograph (Ph. Eur. or the Pharmacopoeia of an EU member state), which covers the degradation products and for which suitable limits have been set, stability studies might not be necessary if it is demonstrated that the substance complies with the monograph (and any additional tests in the specification) immediately before manufacture of each batch of the finished product. For existing active substances, the Guideline on Stability testing of existing active substances and related finished products should be consulted (Refs 5, 23-25).

공식 약전 모노그래프(Ph. Eur. 또는 EU 회원국의 약전)에 수재된 활성 성분이고, 분해 산물 항목과 적합한 허용 기준이 설정되어 있는 경우, 각 완제품 배치의 제조 직전에 그 성분이 모노그래프의 기준(과 규격의 추가 시험 항목)에 부합함이 증명된다면, 안정성 시험이 필요하지 않을 수 있다. 기존 활성 성분인 경우에는 기존 활성 성분과 관련 완제품의 안정성 시험 가이드라인을 참조한다(참고문헌 5, 23-25).

#### **4.7.2. 승인 이후 안정성 시험 프로토콜 및 안정성 이행 약속(Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment) 3.2.S.7.2**

A post-approval stability protocol and stability commitment should be provided if data for production scale batches covering the full proposed re-test period or expiry date is not available (Refs 5, 23-25).

전체 예정 재시험일자 또는 유효일자를 대상으로 생산 스케일 배치의 안정성 시험을 실시하여 데이터를 확보하지 못한 경우에는, 승인 이후 안정성 시험 프로토콜과 안정성 이행 약속을 제공한다(참고문헌 5, 23-25).

#### **4.7.3. 안정성 데이터(Stability Data) 3.2.S.7.3**

Detailed results of the stability studies including forced degradation studies and stress conditions should be presented in an appropriate tabular or graphical format. Information on the analytical procedures used to generate the data and validation of these procedures should be included. The major degradation pathways of the active substance should be discussed. The storage conditions and the retest period should be defined (Refs 5, 14, 23-25).

강제 분해 시험과 스트레스 조건 시험을 포함하여 안정성 시험 결과를 도표나 그래프 등 적절한 형식으로 정리한다. 데이터 생성에 사용한 시험 방법과 이 시험 방법의 밸리데이션 데이터도 포함시킨다. 활성 성분의 주요 분해 경로를 설명한다. 보관 조건과 재시험 기간을 규정한다(참고문헌 5, 14, 23-25).

#### 참고문헌(References)

1. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development CHMP/ICH/167068/04
2. ICH guideline Q9 on quality risk management INS/GMP/79766/2011
3. ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system INS/GMP/79818/2011
4. ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/ biological entities) CHMP/ICH/425213/2011
5. Guideline on the Summary of Requirements for the Active substance in the Quality Part of the Dossier, CHMP/QWP/297/97 Rev 1 corr
6. Guideline on Active Substance Master File procedure CHMP/QWP/227/02 Rev 3/ Corr.
7. Specifications – Test Procedure and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products – Chemical Substances CPMP/ICH/367/96
8. ICH guideline Q7 on good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients CPMP/ICH/4106/00
9. EU GMP Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials
10. Requirements for selection and justification of starting materials for the manufacture of chemical active substances EMA/448443/2014
11. Guideline on good agricultural and collection practice (GACP) for starting materials of herbal origin EMEA/HMPC/246816/2005
12. Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use CPMP/QWP/158/01
13. The QP declaration template EMA/334808/2014
14. Investigation of Chiral Active Substances 3CC29a
15. Impurities testing guideline: impurities in new drug substances CPMP/ICH/2737/99
16. Impurities: residual solvents CPMP/ICH/283/95
17. ICH guideline Q3D on elemental impurities CHMP/ICH/353369/2013
18. Guideline on control of impurities of pharmacopoeial substances: compliance

with the European Pharmacopoeia General Monograph "Substances for pharmaceutical use" and General Chapter "Control of impurities in substances for pharmaceutical use" CPMP/QWP/152904

19. Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics EMA/CHMP/CVMP/QWP/199250/2009
20. ICH guideline M7 on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk
21. Validation of analytical procedures: text and methodology CPMP/ICH/381/95
22. Guideline on plastic immediate packaging materials CPMP/QWP/4359/03
23. Stability Testing of New Drug Substances and Products CPMP/ICH/2736/99
24. Stability Testing of Existing Active Ingredients and Related Finished Products CPMP/QWP/122/02
25. Stability testing: photostability testing of new drug substances and products CPMP/ICH/279/95