



24 October 2013

EMA/603905/2013

디자인 스페이스 베리피케이션에 관한 Q&A(Questions and Answers on Design Space Verification)

In March 2011, the EMA and FDA launched a pilot program to allow joint evaluation of QbD (Quality by Design) elements. As a result of this pilot program, the EMA and FDA reached agreements on a wide range of QbD elements. A joint question and answer (Q&A) document was published on August 20, 2013 that reflects EMA and FDA harmonization on some QbD aspects.

2011년 3월 EMA와 FDA는 QbD 요소의 공동 평가를 위한 파일럿 프로그램을 시작했다. 이 파일럿 프로그램의 결과로 EMA와 FDA는 다양한 QbD 요소에 대하여 합의를 이루었다. 일부 QbD 부분에 대한 EMA와 FDA의 조화 결과를 반영해 공동 Q&A 문서를 2013년 8월 20일에 발행했다.

The Q&A below is a reflection of EMA's and FDA's position on the topic of design space verification.

아래의 Q&A는 디자인 스페이스 베리피케이션 주제에 대한 EMA와 FDA의 입장을 정리한 것이다.

Design space verification is a demonstration that the proposed combination of input process parameters and material attributes are capable of manufacturing quality product at commercial scale.

디자인 스페이스 베리피케이션은 공정 파라미터와 물품 특성 요소의 예정 조합이 상업적 스케일에서 고품질의 제품을 제조할 수 있음을 증명하는 것이다.

This document is conceptually divided into three sections. The first section includes general question and answers that are harmonized between EMA and FDA. Appendix 1 includes EMA specific expectations and Appendix 2 includes FDA specific

expectations.

이 문서는 세 부분으로 구성된다. 첫 번째 섹션에서는 EMA와 FDA가 합의한 공통 Q&A를 정리한다. 그리고 EMA의 기대 기준과 FDA의 기대 기준을 각기 부록 1과 2에서 설명한다.

1. 제품 라이프사이클 동안 디자인 스페이스를 베리피케이션해야 하는 이유가 무엇인가?(Why would a design space be verified during the product lifecycle?)

In both Agencies' experience, the design space verification at commercial scale is not necessarily complete at the time of submission of the application but should occur over the lifecycle of the product and process. Initial design space verification often occurs solely at or near the target operating ranges.

EMA와 FDA의 경험에 의하면, 상업적 스케일의 디자인 스페이스 베리피케이션이 신청 문서 제출 시점에 완료되지 않으며, 제품과 공정의 라이프사이클 전체에 걸쳐 디자인 스페이스 베리피케이션을 실시해야 한다. 최초 디자인 스페이스 베리피케이션은 목표 공정 범위 또는 그 근처에서 실시된다.

However, movements from one area to another area within the design space (e.g., re-establishing the Normal Operating Ranges (NOR)) within the approved design space in an unverified area) may pose higher or unknown risks due to potential scale-up effects and/or model assumptions. It is important that these risks are understood and evaluated utilizing an appropriate control strategy, including but not restricted to the controls submitted in the dossier. It is understood that when an applicant demonstrates that a design space is scale independent, then additional risk mitigation steps are not necessary for design space verification.

디자인 스페이스 이내의 한 영역에서 다른 영역으로 이동하는 경우에는(예, 승인 받은 디자인 스페이스 가운데 베리피케이션되지 않은 영역에서 NOR을 다시 설정하는 경우), 스케일업 영향이나 모델 가정 때문에 더 크거나 알려지지 않은 리스크가 발생할 수 있다. 허가 문서에 포함시켜 제출한 관리 전략을 포함하되 이에 국한하지 않고, 적절한 관리 전략으로 이와 같은 리스크를 이해하고 평가하는 것이 중요하다. 디자인 스페이스가 스케일 독립적임을 신청업체가 증명한다면, 디자인 스페이스 베리피케이션을 위하여 추가적인 리스크 완화 조치가 필요하지 않을 것이다.

2. 상업적 스케일의 디자인 스페이스 베리피케이션은 목적이 무엇인가?(What is the purpose of design space verification at commercial scale?)

Design space verification demonstrates that within design space boundaries scale-up effects are under control and do not adversely affect the expected product quality at commercial scale.

디자인 스페이스 경계 범위 안에서 스케일업의 영향이 관리 아래 있으며 상업적 스케일에서 예상 제품 품질에 부정적인 영향을 미치지 않음을 증명하는 것이 디자인 스페이스 베리피케이션의 목적이다.

3. 디자인 스페이스를 처음에 어떻게 개발하고, 상업적 스케일에서 베리피케이션을 어떻게 하는가?(How is a design space initially developed and verified at commercial scale?)

Both Agencies acknowledge that when a design space is established at early stages of product development, it is typically developed based on experiments conducted at laboratory or pilot scale. The confidence in the design space at commercial scale can vary depending on the amount and type of development data generated and the knowledge of the scalability (i.e., the degree of scale dependency of the design space). Design space limits at commercial scale can be based on scale-up correlations demonstrated during development studies and/or experimentation. In addition, design space limits can be challenged with computational simulations.

일반적으로 제품 개발 단계 초기에 실험실 스케일이나 파일럿 스케일의 실험 결과를 토대로 디자인 스페이스를 확립한다. 이때 생산된 개발 데이터의 양과 종류, 그리고 스케일 확장성(디자인 스페이스의 스케일 의존성 정도)에 관한 지식에 따라, 상업적 스케일의 디자인 스페이스에 대한 신뢰도가 다를 수 있다. 개발 실험이나 연구 단계에서 증명된 스케일업 상관관계를 토대로 상업적 스케일의 디자인 스페이스 한도를 정할 수 있다. 또한 컴퓨터 시뮬레이션 방법으로 디자인 스페이스 한도를 평가하기도 한다.

The Agencies further acknowledged that the commercial process is generally operated in a specific area of the design space, sometimes called the NOR (Normal Operating Range). The NOR describes a region around the target operating conditions that contains typical operational variability. Initial process verification often occurs solely within the NOR at commercial scale.

또한 EMA와 FDA는 디자인 스페이스 가운데 NOR(Normal Operating Range)이라고 부르기도 하는 특정 영역에서 상업적 공정이 진행됨을 알고 있다. NOR은 일반적인 공정 편차를 포함하는 목표 공정 조건 지역에 해당된다. 상업적 스케일의 초기 공정 베리피케이션을 NOR에서만 실시하기도 한다.

4. 상업적 스케일에서 디자인 스페이스를 어떻게 베리피케이션할 수 있는가?(How can a design space be verified at commercial scale?)

It is not necessary to repeat at commercial scale the experiments initially conducted to define a design space at lab or pilot scale. Furthermore, it is neither necessary to verify entire areas of design space nor to identify the edge of failure. In principle, more than one area of a design space may be verified at the time of submission but the design space can, as appropriate, also be further verified over the product lifecycle.

실험실 스케일이나 파일럿 스케일에서 디자인 스페이스를 규정하기 위하여 처음에 실시했던 실험을 상업적 스케일에서 반복할 필요는 없다. 또한 디자인 스페이스의 전체 영역을 베리피케이션하거나 EOF를 확인할 필요도 없다. 원칙적으로 허가 신청 시점에는 디자인 스페이스 가운데 하나 이상의 영역을 베리피케이션할 수 있고, 제품 라이프사이클 동안 적절한 경우에 디자인 스페이스를 추가적으로 베리피케이션할 수 있다.

The approach to design space verification over the product lifecycle can be guided by the results of risk assessment on the potential effect of changes to scale dependent parameters on product quality. Depending on the specific change, the potential impact to the product quality, and the ability of the control strategy to detect product failures, the management of the risk can include additional monitoring of quality attributes and/or process parameters not included in the routine control system.

스케일 의존적 파라미터의 변경이 제품 품질에 미칠 영향에 대한 리스크 평가 결과를 토대로, 제품 라이프사이클 동안 실시하는 디자인 스페이스 베리피케이션의 방향을 정한다. 변경의 종류, 제품 품질에 미칠 파급 영향, 관리 전략이 제품 이상을 감지할 수 있는 능력 등을 고려하여, 일상 관리 시스템에 포함시키지 않았던 품질 특성 요소나 공정 파라미터의 추가적인 모니터링을 리스크 관리에 포함시킬 수 있다.

5. 디자인 스페이스 베리피케이션 프로토콜을 신청 문서에 어떻게 기술해야 하는가?(How should design space verification protocol be addressed in the submission?)

In principle, a design space verification protocol could include the following: list of scale dependent parameters whose impact on the CQAs has not been verified at commercial scale, definition of the potential scale-up risks to the CQAs, discussion of whether the control strategy can address these risks, and description of any additional controls, as needed.

원칙적으로 디자인 스페이스 베리피케이션 프로토콜에 다음 항목을 포함시킬 수 있다. CQA에 미칠 영향을 상업적 스케일에서 베리피케이션하지 않았던 스케일 의존성 파라미터 리스트, 스케일업이 CQA에 미칠 리스크, 관리 전략으로 이와 같은 리스크에 대처할 수 있을지 여부에 대한 설명, 필요에 따라 추가적인 관리 대책.

EU authorities' expectation is that a protocol for design space verification be submitted in section 3.2.R of the application. At the time of submission, a proposed design space not verified at commercial scale should be accompanied by an appropriate verification protocol. The protocol would be assessed at the time of review. Verification data are managed and documented in the site change management system.

EU 규제 기관의 기대 기준은 디자인 스페이스 베리피케이션 프로토콜을 신청 문서의 섹션 3.2.R에 포함시켜 제출하는 것이다. 허가 신청 문서의 제출 시점에 상업적 스케일에서 베리피케이션하지 않은 디자인 스페이스에 대하여, 적절한 베리피케이션 프로토콜을 작성해 제출한다. 이 프로토콜을 허가 신청 문서의 심사 시에 평가한다. 제조소 변경 관리 시스템에 의거하여 베리피케이션 데이터를 관리하고 문서화한다.

FDA's expectation is that any plans for design space verification be available at the manufacturing site as an element of the change control, validation, and/or knowledge management strategy. Providing data for initial design space verification and a high-level overview of the plan for design space verification over the product lifecycle can be beneficial to the review of the application.

FDA의 기대 기준은 변경 관리, 밸리데이션, 지식 관리 전략의 한 요소로 제조소가 디자인 스페이스 베리피케이션 계획을 구비하고 있어야 한다는 것이다. 최초 디자인 스페이스 베리피케이션 데이터를 제공하고 제품 라이프사이클 동안 디자인 스페이스 베리피케이션을 위한 계획에 대하여 전반적인 정보를 제출한다면, 신청 문서의 심사에 도움이 될 수 있다.

6. 디자인 스페이스 베리피케이션 시에 예상하지 못한 결과나 이벤트가 발생하면 어떻게 하는가?(What if unexpected results/events are obtained during the design space verification studies?)

If the verification studies prove the process does not meet the predefined product quality attributes in a new region of the approved design space, this may indicate an underlying issue with the design space or a flaw in the assessment or verification plan. Changes to the boundaries or description of the design space and any required changes to design space verification protocol should be reported to

the Agencies, using appropriate notification categories, in accordance with regional requirements.

승인 받은 디자인 스페이스의 새로운 영역에서 제품 품질 기준에 부합하지 않는 결과가 베리피케이션 시험 시에 나오면, 이는 디자인 스페이스에 내재적인 문제가 있거나 평가 또는 베리피케이션 계획에 결함이 있다는 의미일 수 있다. 디자인 스페이스에 관한 정보나 경계를 변경하거나 디자인 스페이스 베리피케이션 프로토콜을 변경하는 경우에는, 지역별 기준에 따라 적절한 보고 카테고리에 의거해 규제 기관에 보고해야 한다.

Appendix 1 and 2 address regional expectations and regulations

부록 1과 2는 지역별 규정과 기대 기준을 정리한 것이다.

Appendix 1: EU's expectations

부록 1: EU의 기대 기준

7. 생물학적 제품의 디자인 스페이스를 상업적 스케일에서 어떻게 베리피케이션할 수 있는가?(How can a design space be verified at commercial scale for biological products?)

Principles laid down for chemical products are applicable to biological products. In addition, verification studies should provide evidence that the quality attributes of the product are comparable prior to and after the change. This could include a proposal for modular sets of tests and acceptance criteria to be deployed, taking into account the nature of the change and its associated risk.

화학 제품의 원칙을 생물학적 제품에도 적용할 수 있다. 또한 변경 전과 후의 제품 품질 특성이 동등하다는 증거가 베리피케이션 시험을 통해 확보되어야 한다. 이때 변경의 특성과 관련 리스크를 고려하여, 시험 항목과 허용 기준을 정할 수 있다.

8. 공정 밸리데이션과 디자인 스페이스 베리피케이션의 차이점은 무엇인가?(What is the difference between process validation and design space verification?)

Design space verification should not be confused with process validation. Both take into consideration prior knowledge and development conclusions and are conducted at commercial scale, however the scope of the studies are not the same. Whereas process validation demonstrates consistency of the process at normal operating ranges, design space verification demonstrates that scale effect and or model assumptions are under control in the new area of design space and do not affect

product quality. Unlike validation which covers all the steps of the manufacturing process, verification studies refer only to those operations where a design space has been proposed.

디자인 스페이스 베리피케이션과 공정 밸리데이션을 혼동해서는 안 된다. 모두 선행 지식과 개발 결과를 바탕으로 상업적 스케일로 실시하지만, 적용 범위가 다르다. 공정 밸리데이션은 NOR에서 공정 일관성을 증명하는 활동이고, 디자인 스페이스 베리피케이션은 디자인 스페이스의 새로운 영역에서 스케일 영향이나 모델 가정이 관리 상태에 있고 제품 품질에 부정적인 영향을 주지 않음을 증명하는 것이다. 밸리데이션은 모든 제조 공정 단계를 대상으로 하지만, 베리피케이션 시험은 디자인 스페이스가 제시된 공정만 대상으로 한다.

In order to address the risks identified during the risk assessment of operating in the unverified area of the design space the verification studies may also include testing / monitoring of additional parameters or at an increased frequency as compared to the routine control strategy.

디자인 스페이스 가운데 베리피케이션되지 않은 영역에서 공정을 실시하는 것에 대한 리스크 평가 시에 파악된 리스크에 대처하기 위해, 일상 관리 전략과 비교하여 주기를 강화하거나 추가 파라미터의 시험/모니터링을 포함하여 베리피케이션 시험을 실시할 수 있다.

When verification data proves that the extent of movement within the design space is of high risk (e.g. critical quality attributes are met but close to edge of failure identified at laboratory/pilot scale), process validation (consistency of the process) in the new area of design space (new NOR) should also be considered.

디자인 스페이스 안에서 이동하는 것이 리스크가 크다는 베리피케이션 데이터가 확보되면(예, CQA를 충족하지만 실험실 스케일이나 파일럿 스케일에서 파악한 EOF에 가까운 경우), 디자인 스페이스 가운데 새로운 영역(새로운 NOR)에서 공정 밸리데이션(공정 일관성 증명)을 실시할 필요가 있다.

A protocol for design space verification should be submitted in section 3.2.R. irrespective of the validation approach. When a strategy for continuous verification is envisaged, where relevant, the elements of design space verification should be included as part of the continuous verification protocol.

밸리데이션 방법과 상관없이, 디자인 스페이스 베리피케이션 프로토콜을 섹션 3.2.R에 포함시켜 제출한다. 계속적 베리피케이션 전략을 적용하고자 한다면, 계속적 베리피케이션 프로토콜의 한 부분으로 디자인 스페이스 베리피케이션 요소를 포함시킨다.

It is understood that when an applicant can demonstrate that the design space is scale independent then a verification protocol is not requested in the dossier.

디자인 스페이스가 스케일 독립적임을 신청업체가 증명할 수 있다면, 베리피케이션 프로토콜을 허가 문서에 포함시킬 필요는 없을 것이다.

NB: Continuous Process Verification is an alternative approach to traditional process validation in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated (ICH Q8).

주: 계속적 공정 베리피케이션은 전통적 공정 밸리데이션의 대체 방법으로 제조 공정 성능을 계속적으로 모니터링하고 평가하는 것이다(ICH Q8).

Appendix 2: FDA expectations

부록 2: FDA 기대 기준

9. 디자인 스페이스 베리피케이션 방법을 제약 품질 시스템에서 어떻게 관리해야 하는가?(How should design space verification approach be addressed in the pharmaceutical quality system?)

FDA recommends that firms have a written plan for when and how to evaluate the need for design space verification under their pharmaceutical quality system. FDA's expectation is that such plans for design space verification be available at the manufacturing site. Additionally, it can be beneficial to the review of the application for the applicant to include in the initial submission a high-level overview of the plan for design space verification over the product lifecycle.

제약 품질 시스템에 의거하여 디자인 스페이스 베리피케이션의 필요성을 평가하는 시점과 방법에 대한 계획서를 구비할 것을 FDA는 권고한다. 이와 같은 디자인 스페이스 베리피케이션 계획 문서를 제조소가 구비해야 한다는 것이 FDA의 기대 기준이다. 또한 제품 라이프사이클 동안 디자인 스페이스 베리피케이션을 위한 계획을 신청 문서에 기술한다면, 허가 신청 문서의 심사에 도움이 될 수 있다.