



2016년 4월 12일

EMA/CHMP/CVMP/QWP/152772/2016

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

API 믹스 관련 Q&A(Quality Working Party questions and answers on API mix)

서론(Introductory note)

These Q&A have been developed to provide information on how to deal with mixtures of API and excipients (called API mix), and to identify situations where it will be acceptable to use the ASMF/CEP procedure and perform manufacture under EU GMP Part II for the API mix.

이 Q&A 문서는 API와 첨가제의 혼합물("API 믹스")의 처리 방법에 관한 정보를 제공하고, API 믹스에 ASMF/CEP 절차를 적용하고 API 믹스를 EU GMP 파트 II에 따라 제조하는 것이 적합한 상황을 정리하기 위한 것이다.

1. What is the definition of an API mix?

API 믹스가 무엇인가?

An 'API mix' is defined as a mixture of an API (active pharmaceutical ingredient) with one or more excipients. Typical examples are the addition of an antioxidant to an API, or the introduction of an API into a matrix.

'API 믹스'는 하나 이상의 첨가제와 API의 혼합물을 의미한다. API에 항산화제를 첨가하거나 매트릭스에 API를 도입한 것을 예로 들 수 있다.

The manufacture of an API mix is considered to be the first step of the manufacture of a finished product.

API 믹스 제조는 최종 제품 제조의 첫 단계로 간주된다.

a) Under which circumstances can an API Mix be submitted as part of 3.2.S (or 2.C.1) or via an ASMF resp. a CEP?

API 믹스에 관한 정보를 3.2.S(또는 2.C.1)에 기술하거나 ASMF로 제출하거나 CEP 절차를 적용할 수 있는 경우는?

In certain circumstances, i.e. stability or safety reasons, the applicant can submit data on such a mixture under part 3.2.S (or part 2.C.1 for products for veterinary use) or in the form of an ASMF or via a CEP. The API mix should comply with the same requirements as for an API with regard to GMP Part II, unless the mixture is sterile (in which case GMP Part I is mandatory for the sterilisation activities and steps after sterilisation). A re-test period for the API mix can in such cases be accepted, if justified.

상황에 따라서는(예, 안정성이나 안전성 문제) 신청업체가 이와 같은 혼합물에 관한 데이터를 파트 3.2.S(또는 동물 의약품인 경우에는 파트 2.C.1)에 기술하거나 ASMF 형식으로 제출하거나 CEP 절차를 따를 수 있다. 이 혼합물이 무균 상태가 아니라면, API 믹스는 GMP 파트 II의 API에 대한 것과 동일한 기준에 부합해야 한다(API 믹스가 무균이라면, 멸균 작업과 멸균 이후 단계에 GMP 파트 I이 적용된다). 이 경우에 타당성을 제시한다면, API 믹스의 재시험 기간을 인정할 수 있다.

In case of an API mix prepared due to workability purposes or reasons other than safety and stability, the manufacturing steps from the addition of the excipient to the API should be described in (the appropriate part of CTD 3.2P....). In addition the steps following addition of the excipient must be conducted in accordance with GMP Part I and an appropriate manufacturing authorisation.

가공성 목적이나 안전성/안정성 이외의 다른 이유로 API 믹스를 만드는 경우에는, API에 첨가제를 투입한 이후 제조 단계를 (CTD 3.2P...의 적절한 부분)에 기술한다. 또한 첨가제 투입 이후 단계는 GMP 파트 I과 해당 제조 허가 기준에 따라 실시한다.

b) Is an API mix acceptable when it is stated in a pharmacopoeial monograph "A suitable antioxidant may be added" (under 'Definition')?

약전 모노그래프에 "적합한 항산화제를 첨가할 수 있다"("정의" 항목)고 기술되어 있다면, API 믹스가 인정되는가?

A statement in a pharmacopoeial monograph, such as "A suitable antioxidant may be added" is considered sufficient and acceptable per se as a justification for the use of an API mix.

"적합한 항산화제를 첨가할 수 있다"와 같은 약전 모노그래프의 표현은, 그 자체로 API 믹스 사용의 근거로 충분하다고 볼 수 있다.

However, additional justification on the choice and level of antioxidant needs to be provided, and a control test is required for the antioxidant in the API mix.

하지만 항산화제 선정과 첨가 수준에 대하여 추가로 타당성을 제시할 필요가 있고, API 믹스의 항산화제에 대하여 관리 시험을 해야 한다.

Particular care should be given regarding API mix acceptability in cases where different sources of API are used in the same medicinal product to avoid a medicinal product with alternative compositions.

다른 곳에서 구입한 API를 동일 의약품 제조에 사용하는 경우에는, 의약품 조성의 변화를 피하기 위해 API 믹스의 적합성에 대해 특히 주의를 기울여야 한다.

c) Are APIs in solutions (e.g. Benzalkonium chloride solution) considered as an API mix, and are ASMFs or CEP applications for solutions of APIs acceptable?

API 용액(예, 염화벤잘코늄 용액)을 API 믹스로 볼 수 있는가? API 용액에 대하여 ASMF나 CEP 신청을 할 수 있는가?

APIs in solutions are considered as API mixes. ASMFs for solutions are acceptable in certain circumstances as explained under question 1.b.

API 용액은 API 믹스로 간주된다. 질문 1.b에서 설명한 바와 같이, 상황에 따라 이 용액에 ASMF 절차를 적용할 수 있다.

d) Is there a difference if there is a Ph. Eur. monograph that permits an API mix or not?

API 믹스를 허용하거나 허용하지 않는 유럽 약전 모노그래프가 있는 경우에 차이가 있는가?

For an existing Ph. Eur. monograph for an API mix, an ASMF can be accepted or CEP can be granted, with the assumption that new monographs for mixtures would

normally not be introduced into the Ph. Eur. if not justified by the safety or stability of the API.

API 믹스에 대한 유럽 약전 모노그래프가 있는 경우, API의 안전성이나 안정성을 토대로 타당성이 증명되지 않으면, 혼합물에 대하여 새로운 모노그래프가 유럽 약전에 수재되지 않을 것이라고 가정하고, ASMF나 CEP 절차를 적용할 수 있다.

If there is no Ph. Eur. monograph for an API mix then an ASMF can be accepted only for safety or stability reasons on a case by case basis.

API 믹스에 대한 유럽 약전 모노그래프가 없는 경우, 상황에 따라 안전성이나 안정성 이유로 ASMF를 인정할 수 있다.

2. An API mix is acceptable when there are safety or stability issues: What data should be submitted to justify the acceptability of an API mix for which there is no Ph. Eur. monograph?

안전성이나 안정성 문제가 있는 API 믹스도 인정될 수 있다. 유럽 약전 모노그래프가 없는 API 믹스의 적합성을 타당하게 증명하려면 어떤 데이터를 제출해야 하는가?

In all cases the choice and level of excipient should be justified.

어떤 경우이건 첨가제 선택과 첨가제 수준에 대한 타당성을 증명해야 한다.

In case the originator uses no stabiliser, it is expected that the same approach as the originator is taken by any subsequent new product.

오리지널 제품에 안정화제가 없으면, 이후 개발되는 새로운 제품도 오리지널 제품과 동일한 방식을 채택해야 할 것이다.

Acceptable stability reasons include both chemical and physical stability.

안정성 문제로는 화학적 안정성과 물리적 안정성이 있다.

Documentation to be provided: A comparison of the stability data of both the stabilised and non-stabilised API under (V)ICH long term conditions for up to 6 months (in a refrigerator/freezer/inert atmosphere where relevant). Results with a stabiliser should demonstrate a relevant stability improvement.

제출해야 하는 문서: (V)ICH의 장기 보관 조건에서 최대 6개월(해당되는 경우에 냉장고/냉동고/비활성 대기 조건) 동안 안정화제 첨가 및 미첨가 API의 안정성 시험 데이터 비교 자료. 안정화제 첨가 조건에서 시험할 때, 안정성 개선을 보여주는 결과가

나와야 한다.

For APIs of an explosive nature the use of an API mix may be justified, and an appropriate explanation is considered sufficient.

폭발성이 있는 API인 경우에 API 믹스의 사용이 타당할 수 있고, 적절한 설명이면 충분하다.

A justification based only on workability reasons, e.g. to ease handling when processed into final dosage form, is not acceptable.

가공성을 이유로(예, 최종 제제 제조 시에 용이한 취급을 위해) 타당성을 제시하는 것은 인정되지 않는다.

Toxicological considerations (e.g. very potent drugs) fall under workability reasons and are not accepted as justifications.

독성학적 요소(예, 매우 강력한 의약품)는 가공성과 관련이 있으며, 타당한 이유로 인정되지 않는다.

3. If an ASMF/CEP for an API mix is accepted:

API 믹스의 ASMF/CEP를 인정한다면:

a) What data are required and how should the data be organised in the dossier/ASMF?

어떤 데이터가 필요하고, 제출 문서/ASMF에 데이터를 어떻게 정리해야 하는가?

If an ASMF for an API mix is accepted, the open part of the ASMF/dossier should contain all relevant information on the mixing process, qualitative and quantitative composition of the mixture and control strategy. Data supporting the choice and the amount of the excipient should also be provided.

API 믹스의 ASMF가 인정된다면, ASMF/제출 문서의 공개 부분에 혼합 공정, 혼합물의 양적/질적 조성, 관리 전략에 관한 모든 관련 정보를 기술해야 한다. 첨가제 선정 및 첨가량에 관한 근거 데이터도 제출한다.

Information requested for the excipient(s) – Ref. Annex I (section 3.2.2.4) of Directive 2001/83/EC for products for human use and Annex I (section 2.C.1.2) of Directive 2001/82/EC for products for veterinary use.

첨가제에 대하여 제출해야 할 정보는 사람 의약품에 관한 디렉티브 2001/83/EC의 부록 I(섹션 3.2.2.4)과 동물 의약품에 관한 디렉티브 2001/82/EC의 부록 I(섹션 2.C.1.2)을 참조한다.

b) Where should the excipient be stated?

첨가제 정보를 어디에 명시해야 하는가?

Excipients should be stated in the composition of the drug product (Module 3.2.P.1 for products for human use or Part 2.A for products for veterinary use); in the SmPC – 6.1, 2 (in the case of antioxidants and/or preservatives or if required according to the CxMP excipients guidelines); in the PL – 6 and in the labelling (if required according to the CxMP excipients guidelines). For the PL for products for veterinary use: section 3 (i.e. composition, only antioxidants and/or preservatives). See also QRD templates.

완제의약품 조성(사람 의약품인 경우에 모듈 3.2.P.1, 동물 의약품인 경우에 파트 2.A), SmPC 6.1, 2(항산화제 및/또는 보존제인 경우, 또는 CxMP 첨가제 가이드라인에 지정된 경우), PL - 6과 표시 자재(CxMP 첨가제 가이드라인에 지정된 경우)에 첨가제 정보를 명시한다. 동물 의약품의 PL인 경우: 섹션 3(조성, 항산화제 및/또는 보존제만). QRD 템플레이트도 참조한다.

c) What should be required as additional information in the case of a CEP?

CEP인 경우에 추가 정보로 필요한 것이 무엇인가?

The same principles apply as for ASMFs. The following information should be required as additional information in the case of a CEP:

ASMF와 동일한 원칙이 적용된다. CEP인 경우에 다음 정보가 추가로 요구된다.

- The description of the manufacturing process for preparation of the mixture should be provided by the API manufacturer to the applicant - in addition to the CEP. This information should be part of section 3.2.S.2.2 in the MA application dossier for human products or section 2.C.1.1 for veterinary products;
CEP 이외에도 혼합물 조제에 관한 제조 공정 정보를 API 제조업체가 신청업체에 제공한다. 사람 의약품인 경우에 MA 신청 문서의 섹션 3.2.S.2.2, 동물 의약품인 경우에 섹션 2.C.1.1에 이 정보를 기술한다.

- Stability data of the mixture if not mentioned on the CEP;
CEP에 언급되지 않은 경우, 혼합물의 안정성 데이터.
- Information on the packaging material if not mentioned on the CEP.
CEP에 언급되지 않은 경우, 포장 자재 정보

If a new CEP is presented as a variation then these above mentioned elements should also be included as part of that submission.

새로운 CEP를 변경 절차에 따라 제출하는 경우에는, 제출 문서에 상기 요소를 포함시킨다.

In addition, as far as the variation submission category is concerned and whether or not a Type IA or even a variation will be possible at all, particular consideration should be given to the potential impact of the change on the currently registered specifications of both the API and the finished product (conditions 1 and 2 under variation change code B.III.1). In this instance, as far as condition 2 is concerned, it is important to note that product specific requirements also include the qualitative, and where relevant, quantitative composition of the API mix, as indicated in the CEP, which may impact the currently registered composition of the finished product (see question 1b).

또한 허가 변경 카테고리 및 관련된 범위에서, 그리고 IA형 변경이건 아니건, 또는 조금이라도 변경될 수 있는 경우, API와 완제의약품 모두의 현 등록 규격에 미칠 변경의 영향에 특히 주의를 기울인다(허가 변경 코드 B.III.1의 조건 1과 2). 이때 조건 2와 관련된 경우, CEP에 표기되어 있는 바에 따라, 최종 제품의 현 등록 조성에 영향을 미칠 수 있는, API 믹스의 정성적 조성과 관련이 있을 때는 정성적 조성도 제품 특이적 기준에 포함시키는 것이 중요하다(질문 1b 참조).