



2016년 4월 28일

EMA/CHMP/BWP/187338/2014

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

생물 공학적 활성 성분 제조 공정 밸리데이션 및 규제 기관 제출 문서에
기술해야 할 데이터에 관한 가이드라인

**(Guideline on process validation for the manufacture of
biotechnology-derived active substances and data to be
provided in the regulatory submissions)**

Draft Agreed by Biologics Working Party	April 2014
Adoption by CHMP for release for consultation	25 April 2014
Start of public consultation	1 May 2014
End of consultation (deadline for comments)	31 October 2014
BWP Drafting Group review of comments	November 2014 - January 2016
Agreed by BWP	February 2016
Adoption by CHMP	28 April 2016
Date for coming into effect	1 November 2016

Keywords	<i>active substance, biologics, process validation, process evaluation, process verification, lifecycle</i>
-----------------	---

생물 공학적 활성 성분 제조 공정 밸리데이션 및 규제 기관 제출 문서에 기술해야 할 데이터에 관한 가이드라인(Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submissions)

목차

요약(Executive summary)

1. 서론(Introduction)
2. 적용 범위(Scope)
3. 법적 근거(Legal basis)
4. 공정 특성 평가(Process characterisation)
 - 4.1. 공정 개발(Process development)
 - 4.2. 공정 평가(Process evaluation)
5. 공정 베리피케이션(Process verification)
 - 5.1. 공정 베리피케이션 방법(Approaches to process verification)
 - 5.2. 라이프사이클 동안 지속적 공정 베리피케이션(Ongoing process verification during lifecycle)
6. 공정 특성 평가와 베리피케이션 시의 고려 사항(Points to consider in process characterisation and verification)
 - 6.1. 업스트림 공정(Upstream process)
 - 6.1.1. 업스트림 공정 평가(Evaluation of upstream process)
 - 6.1.2. 업스트림 공정 베리피케이션(Verification of upstream process)
 - 6.1.3. 일회용 설비 관련 고려 사항(General issues related to single use equipment)
 - 6.1.4. 다회 수득물 관련 고려 사항(General issues related to multiple harvests)
 - 6.2. 다운스트림 공정(Downstream process)
 - 6.2.1. 다운스트림 공정 평가(Evaluation of downstream process)
 - 6.2.2. 다운스트림 공정의 베리피케이션(Verification of downstream process)
 - 6.2.3. 재가공(Reprocessing)
 - 6.2.4. 유지 시간, 보관, 운송(Hold time, storage and transportation)
 - 6.3. 여러 제조소에서 생산하는 경우(Multifacility production)

용어 정의(Definitions)

참고 문헌(References)

요약(Executive summary)

The guideline covers process validation which includes process characterisation and process verification of biotechnology-derived active substances in the manufacture of medicinal products. This guideline addresses the data requirements for process characterisation and verification for submission of a marketing authorisation application or variation.

의약품 제조에 사용되는 생물 공학적 활성 성분의 공정 특성 평가와 공정 베리피케이션을 포함한 공정 밸리데이션이 이 가이드라인 문서의 적용 대상이다. 판매 허가 신청 문서나 변경 신청 문서에 공정 특성 평가와 베리피케이션 정보의 기술에 관한 기준도 이 문서에서 규정한다.

- Process characterisation can be based on a traditional or enhanced approach to process development. Traditional and enhanced approaches are not mutually exclusive.

전통적 공정 개발 방법이나 강화 공정 개발 방법으로 공정 특성 평가를 실시할 수 있다. 전통 방법과 강화 방법은 상호 배타적인 것이 아니다.

- Process verification can be performed in a traditional way regardless of the approach to development taken. However, there is also the possibility to implement continuous process verification if an enhanced approach to development has been performed or where a substantial amount of product and process knowledge and understanding has been gained through historical data and manufacturing experience.

개발 방법에 상관없이, 공정 베리피케이션을 전통적인 방식으로 실시할 수 있다. 하지만 강화 방법으로 개발을 진행했거나 과거 데이터와 제조 경험을 통해 제품/공정 지식과 이해를 충분히 확보한 경우에는, 계속적 공정 베리피케이션 방법을 채택할 수 있다.

Current experience shows that a company can use a traditional or an enhanced approach to process validation, or a combination of both. Regardless of the approach followed, the validation data to be included in the regulatory submission should cover information relating to the evaluation and the verification of the manufacturing process.

현재의 경험에 의하면, 전통 방법이나 강화 방법, 또는 두 방법의 조합으로 공정 밸리데이션을 할 수 있다. 어떤 방법으로 공정 밸리데이션을 하건, 제조 공정의 평가 및 베리피케이션과 관련된 밸리데이션 데이터와 정보를 규제 기관 제출 문서에 포함시켜야 한다.

1. 서론(Introduction)

Process validation is the documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce an active substance or intermediate meeting its predetermined specifications and quality attributes (ICH Q7).

공정 밸리데이션은 설정된 파라미터 이내에서 공정을 진행할 때, 사전 설정 규격과 품질 특성에 부합하는 중간 제품이나 활성 성분을 효과적이고 재현성 있게 생산할 수 있다는 증거 문서를 확립하는 활동이다(ICH Q7).

Process characterisation is the activity of defining the commercial manufacturing process that will be reflected in planned master production and control records. The goal of this stage is to design a process suitable for routine commercial manufacturing that can consistently deliver an active substance that meets its quality attributes. Process characterisation includes process development and process evaluation. For the purpose of this guideline the following definitions apply:

공정 특성 평가는 마스터 생산 및 관리 기록에 반영할 상업적 제조 공정을 규정하는 활동을 의미한다. 이 단계의 목적은 품질 특성에 부합하는 활성 성분을 일관되게 생산할 수 있으며 일상 상업적 제조에 적합한 공정을 설계하는 것이다. 공정 특성 평가는 공정 개발과 공정 평가로 구성된다. 이 가이드라인에서는 다음과 같은 용어 정의를 적용한다.

- Process development includes studies to reach a potential design of a future manufacturing process;
공정 개발은 미래 제조 공정을 디자인하는 실험을 포함한다.
- Process evaluation includes studies performed at small and/or commercial scale, to **provide evidence** that the complete manufacturing process and each step/operating unit have been appropriately designed to define the full operating ranges of the manufacturing process. The process is controlled to obtain an active substance of the intended quality for which, when challenging

these ranges in univariate and multivariate studies, the quality will fulfil the pre-set acceptance criteria.

공정 평가는 전체 제조 공정과 각 단계/작업 단위가 적절하게 설계되어 제조 공정의 전체 작업 범위가 규정되었다는 **증거를 제공**하기 위해 소규모 또는 상업적 규모에서 실시하는 실험을 포함한다. 단일 변량 실험과 다변량 실험을 통해 작업 범위를 조사하여 사전 설정 허용 기준에 부합하는 품질이 확보됨을 확인하고, 이와 같이 의도했던 수준의 품질을 구비한 활성 성분을 확보할 수 있게 공정을 관리한다.

Process verification studies should **confirm** that the final manufacturing process as established based on the process evaluation studies performs effectively in routine manufacture and is able to produce an active substance or intermediate of the desired quality on an appropriate number of consecutive batches produced with the commercial process and scale.

공정 평가 실험에 근거하여 확립한 최종 제조 공정이 일상 제조 시에 효과적으로 성능을 발휘하며, 상업적 공정과 스케일로 적절한 수의 연속 배치 생산 시에 바람직한 품질의 중간 제품이나 활성 성분을 생산할 수 있음을, **공정 베리피케이션** 실험을 통해 **확인**한다.

Process validation should not be viewed as a one-time event. Process validation incorporates a lifecycle approach linking product and process development, validation of the commercial manufacturing process and maintenance of the process in a state of control during routine commercial production.

공정 밸리데이션을 일회성 업무로 생각해서는 안 된다. 제품/공정 개발, 상업적 제조 공정의 밸리데이션, 일상 상업적 생산 시의 관리 상태 유지를 연계시킨 라이프사이클 방식을 통합하여 공정 밸리데이션을 추진한다.

Process characterisation and verification studies should normally be completed and included in the marketing authorisation application or a variation application as appropriate. It is acknowledged that process validation activities do not end at the time of the marketing authorisation, but continue through the lifecycle of the product. This document addresses the information, which normally includes process evaluation and verification studies, expected to be presented in a regulatory submission to demonstrate that the manufacturing process, described in the Common Technical Document (CTD) section S.2.2 Description of manufacturing process and process controls consistently performs as intended.

일반적으로 공정 특성 평가 및 베리피케이션 실험을 완료하고 그 정보를 판매 허가 신청 문서나 변경 신청 문서에 포함시킨다. 하지만 판매 허가 시점에 공정 밸리데이션 업무가 끝나지 않고, 제품 라이프사이클 내내 계속된다. 일반적으로 공정 평가 및 베리피케이션 실험을 포함하여, 제조 공정(CTD 섹션 S.2.2 "제조 공정 및 공정 관리" 부분에 기술하는 제조 공정)이 의도했던 바에 따라 일관되게 성능을 발휘함을 증명하기 위해, 규제 기관 제출 문서에 기술해야 하는 정보를 이 문서에서 설명한다.

Subsequent to successful process validation activities for regulatory submission, product quality and process performance must be maintained in a state of control throughout the commercial part of the product lifecycle.

규제 기관 제출 문서에 기술할 정보를 확보하기 위한 공정 밸리데이션 업무를 성공적으로 완료한 다음, 제품 라이프사이클의 상업적 제조 기간에 제품 품질과 공정 성능이 관리 상태로 유지되어야 한다.

2. 적용 범위(Scope)

This document provides guidance on the data to be included in a regulatory submission to demonstrate that the active substance manufacturing process is in a validated state. The principles adopted and explained in this document apply to recombinant proteins and recombinant polypeptides, their derivatives, and products of which they are components (e.g. conjugates).

활성 성분 제조 공정이 밸리데이션된 상태임을 증명하기 위하여 규제 기관 제출 문서에 포함시켜야 하는 데이터에 대한 가이드라인을 설명한다. 이 문서에서 설명하는 원칙은 재조합 단백질/재조합 폴리펩타이드와 그 유래 물질, 그리고 이와 같은 물질을 구성분으로 하는 산물(예, 접합체)에 적용된다.

The principles that are outlined in the document may also apply to other biological products such as vaccines or plasma-derived products, as appropriate. To determine applicability, manufacturers should consult with the appropriate regulatory authorities.

또한 이 문서에 기술된 원칙을 백신이나 혈장 유래 제품 등 다른 생물학적 제품에도 적용할 수 있다. 제조업체는 해당 규제 기관과 협의하여 적용 여부를 결정한다.

For evaluation of viral safety, please refer to ICH Q5A.

바이러스 안전성 평가는 ICH Q5A를 참고한다.

3. 법적 근거(Legal basis)

This guideline has to be read in conjunction with the introduction and general principles (4) and Part II of Annex I to Directive 2001/83/EC, as amended.

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

4. 공정 특성 평가(Process characterisation)

4.1. 공정 개발(Process development)

The goal of manufacturing process development of the active substance is to establish a commercial manufacturing process capable of consistently producing an active substance of the intended quality. Process development fulfils an essential role in defining the criteria and conditions to be addressed in further process evaluation and verification studies. For further information, please refer to the ICH Q11 guideline.

활성 성분 제조 공정 개발의 목적은, 목표 품질을 갖춘 활성 성분을 일관되게 생산할 수 있는 상업적 제조 공정을 확립하는 것이다. 추가적인 공정 평가와 베리피케이션 실험의 대상인 조건과 기준을 규정하는데 중요한 역할을 하는 것이 공정 개발이다. 자세한 사항은 ICH Q11 가이드라인을 참고한다.

Manufacturing process development should identify which inputs (e.g. material attributes, process parameters) and outputs (e.g. quality attributes, performance indicators such as cell density, yield) for each process step/unit operation should be further evaluated during process evaluation and verification studies.

제조 공정 개발을 통해 각 공정 단계/단위 작업의 투입(예, 물품 특성, 공정 파라미터)과 산출(예, 세포 밀도, 수율 등 성능 지표, 품질 특성) 요소 가운데 공정 평가와 베리피케이션 실험을 통해 더 평가할 필요가 있는 것을 파악한다.

Documented prior knowledge and risk assessment are valuable tools to identify and justify the material attributes (e.g. of raw materials, starting materials, reagents, solvents, process aids, intermediates) and process parameters which have the

potential to affect the active substance critical quality attributes (COAs) and/or process performance.

문서화된 선행 지식과 리스크 평가 결과는 활성 성분의 COA나 공정 성능에 영향을 미칠 가능성이 있는 물품 특성(예, 원료, 출발물질, 시약, 용매, 공정 보조제, 중간 제품의 특성)과 공정 파라미터를 파악하고 타당성을 평가하는데 중요하다.

Process development information should usually be submitted in Section 3.2.S.2.6 of the CTD.

공정 개발 정보를 CTD 섹션 3.2.S.2.6에 기술한다.

4.2. 공정 평가(Process evaluation)

Process evaluation studies should provide evidence that, when operating in accordance with the Description of manufacturing process and process controls (CTD section S.2.2), the complete manufacturing process and each step/operating unit have been appropriately designed and controlled to generate a product of the intended quality. Successful process evaluation should thus demonstrate that the design of the manufacturing process, with the preliminary definition of operational ranges along with its control strategy is appropriate for commercial manufacturing.

CTD 섹션 S.2.2 "제조 공정 및 공정 관리"에 따라 공정을 진행하면 전체 제조 공정과 각 단계/작업 단위가 목표 품질을 갖춘 제품을 생산할 수 있게 적절히 설계되었고 관리된다는 증거를 공정 평가 실험에서 확보한다. 그러므로 관리 전략과 작업 범위를 예비적으로 규정하고 제조 공정 디자인이 상업적 제조에 적절함이 증명되어야 성공적인 공정 평가라 할 수 있다.

The applicant should study selected inputs and outputs according to their potential criticality and justify their selection. For those which are not studied further it may be necessary to explain how it is ascertained that these are kept within the range that has been shown to have a non-critical impact.

신청업체는 잠재 중요도에 따라 투입/산출 요소를 선정해 실험하고 이들 요소의 선정이 타당함을 증명해야 한다. 추가 조사를 하지 않은 요소에 대해서는, 중요한 영향을 미치지 않는 것으로 밝혀진 범위 이내에서 유지됨을 어떻게 확인했는지 설명할 필요가 있다.

These studies should include the evaluation of the ability of each step to generate an active substance or intermediate of desired quality at small and/or commercial

scale as appropriate, when operating in accordance with the described process and process controls. Input data and results of outputs should be presented for each step. These data should demonstrate that when operating within the proposed input ranges, the output meets relevant quality criteria (i.e. predefined acceptance criteria or internal limits) and thus supports the proven acceptable ranges (PAR) that will be claimed. The outcome of the evaluation studies serves as the main basis of defining the control strategy and also in setting the acceptance criteria for the verification studies. Elements of the control strategy may be optimised following the outcome of the verification studies.

지정 공정 및 공정 관리 절차에 따라 각 공정 단계를 실시하면, 소규모 조건과 상업적 스케일에서 바람직한 품질의 중간 제품이나 활성 성분이 생산될 수 있는지 평가하는 실험을 실시한다. 단계별로 투입 데이터와 산출 결과를 정리한다. 예정 투입 범위에서 작업하면, 산출물이 관련 품질 기준(사전 설정 허용 기준 또는 내부 기준)에 부합함을 증명하고, 그러므로 승인을 받고자 하는 PAR의 근거 데이터가 확보되어야 한다. 평가 실험 결과는 관리 전략을 규정하고 베리피케이션 실험의 허용 기준을 설정하는데 중요한 토대 역할을 한다. 베리피케이션 실험 결과를 바탕으로, 관리 전략의 각 요소를 최적화할 수 있다.

Prior knowledge (for example platform data) can be used as supportive information. The contribution of these data (e.g. to justify operating ranges, input set points) to the overall validation package will depend upon justification that the data is representative of the proposed commercial process.

선행 지식(예, 플랫폼 데이터)을 근거 정보로 활용할 수 있다. 이 데이터가 전체 밸리데이션 패키지에 기여하는 정도(예, 투입 설정값과 작업 범위의 타당성 증명)는, 예정 상업적 공정을 얼마나 대표하는 데이터이냐에 달렸다.

Where appropriate, evaluation of selected step(s) operating in worst case and/or non-standard conditions (e.g. impurity spiking challenge) can be performed to support or demonstrate the robustness and the capability of the process to deliver product of the intended quality in these conditions.

적절한 경우에는 최악 조건이나 비표준 조건(예, 불순물 스파이크 챌린지)에서 특정 공정 단계를 진행하고 평가하여, 이와 같은 조건에서 목표 품질의 제품을 생산할 수 있는 공정 능력과 견고성을 뒷받침하거나 증명할 수 있다.

Small scale models are important tools in the development and evaluation of biopharmaceutical manufacturing processes. During process evaluation, small scale

models enable evaluation of input material and parameter variability to an extent that may not be feasible at manufacturing scale.

바이오 의약품 제조 공정 개발과 평가 시에 소규모 모델이 중요한 역할을 할 수 있다. 공정 평가에 소규모 모델을 활용하여, 실제 제조 공정에서는 가능하지 않은 수준까지 투입 물품과 파라미터의 변동성을 평가할 수 있다.

A small scale model must be designed and executed, and ultimately justified, as an appropriate representation of the manufacturing process.

소규모 모델을 설계하고 활용하며, 궁극적으로는 제조 공정을 적절하게 대표함을 타당하게 증명한다.

When used, small scale models should be described and their relevance for the commercial scale should be justified, in terms of objective, design, inputs and outputs. When validation studies are highly dependent on the small scale model studies (e.g. design space claimed), it may be necessary to demonstrate that when operating under the same conditions using representative input materials, the outputs resulting from the commercial scale process match those of the small scale model. Any difference in operating conditions, inputs or outputs should be appropriately justified. Depending on the differences observed and their understanding, approaches to managing these differences (e.g. use of correction factors in cases where Design of Experiments is used) could be acceptable if well documented and justified. The use of such an approach requires appropriate management of the risks linked to this uncertainty (e.g. managed through the control strategy).

소규모 모델을 사용하는 경우에는 소규모 모델을 설명하고, 목적, 디자인, 투입, 산출 등의 측면에서 상업적 스케일과의 연관성을 타당하게 증명한다. 밸리데이션 실험을 소규모 모델 실험에 주로 의존하여 실시하는 경우(예, 디자인 스페이스 설정), 대표적인 투입 물품을 이용해 동일 조건에서 작업하면, 상업적 스케일 공정에서 생산된 산출물이 소규모 모델의 것과 일치함을 증명할 필요가 있다. 작업 조건, 투입, 산출 부분에 차이가 있다면, 그 차이의 타당성을 적절하게 증명한다. 실제 차이와 차이에 대한 이해에 따라, 충분히 문서화하고 타당성을 증명할 수 있는 경우에, 그러한 차이의 관리 방법(예, DOE 방법으로 실험하는 경우에 보정 계수 활용)을 인정할 수 있다. 그와 같은 방법을 활용하기 위해서는, 불확실성과 연관된 리스크를 적절하게 관리해야 한다(예, 관리 전략을 통해 관리).

In the light of the variability (e.g. intrinsic to the material, related to change in

supplier) of certain raw materials and based on their potential influence on the quality of the product, the impact of these materials should be addressed. These studies should be conducted as early in the development process as possible, at small scale. Where appropriate, a risk-based approach could be presented to illustrate how variability of these raw materials and their related risks are managed through the lifecycle of the product (e.g. included in ongoing process verification protocol).

일부 원료의 변동성(예, 원료 자체의 내재적 변동성, 공급업체 변경 관련 변동성)과 제품 품질에 미칠 영향을 고려하여, 이들 원료의 파급 영향을 조사한다. 가능하면 개발 초기에 소규모로 실험을 실시한다. 적절한 경우에는 원료의 변동성과 관련 리스크를 제품 라이프사이클 동안 관리하는 방법을, 리스크 기반 방식으로 설명할 수 있다(예, 지속적 공정 베리피케이션 프로토콜에 포함).

5. 공정 베리피케이션(Process verification)

A prospective process validation, as defined in ICH Q7, is expected for biotechnology-derived active substances. The contribution of data from small scale studies to the overall validation package will depend upon demonstration that the small scale model is an appropriate representation of the proposed commercial scale. Successful demonstration of the suitability of the small scale model could reduce data requirements for process verification (e.g. reduced number of batches) and/or impact on the control strategy (e.g. alternative approach to end product testing, ongoing process verification) by evaluation and understanding of the sources of variability of CQAs. This is further discussed below.

ICH Q7에 규정되어 있는 바와 같이, 생물 공학 유래 활성 성분에 대하여 예측적 공정 밸리데이션을 해야 할 것이다. 소규모 실험에서 확보한 데이터가 전체 밸리데이션 패키지에 기여하는 정도는, 소규모 모델이 예정 상업적 스케일의 제조 공정을 적절하게 대표함을 증명하는 수준에 달려 있다. 소규모 모델의 적합성을 성공적으로 증명한다면, CQA 변동성 출처의 평가와 이해를 통해 공정 베리피케이션 데이터 기준(예, 배치 수 감축)이나 관리 전략에 미치는 영향(예, 최종 제품 시험을 대체하는 다른 방법, 지속적 공정 베리피케이션)을 줄일 수 있다. 이 부분은 아래에서 더 자세히 설명한다.

The panel of controls used in process validation activities (e.g. quality attribute, performance indicator, process parameter and controls implicit in the design of the process) are expected to go beyond the routine control system as described in

S.2.2 and S.2.4.

공정 밸리데이션 시의 관리 항목(예, 품질 특성, 성능 지표, 공정 파라미터, 공정 디자인에
내포된 관리 요소)은 S.2.2와 S.2.4에 기술된 일상 관리 시스템 이상이어야 할 것이다.

In the case of process changes, the modified process steps should be re-evaluated
and/or re-validated, as appropriate. Typically, re-evaluation/re-validation activities
for a simple change might be limited to the affected process step, if there is no
evidence to indicate that there is an impact on the performance of subsequent
(downstream) process steps, or on the quality of the intermediates resulting from
the subsequent steps. When the change considered affects more than a single step,
more extensive analysis of the change and resultant validation might be
appropriate.

공정 변경 시에는 변경 공정 단계를 재평가하거나 재밸리데이션한다. 다음 (다운스트림)
공정 단계의 성능이나 다음 공정 단계에서 생산되는 중간 제품의 품질에 영향이 있음을
보여주는 증거가 없다면, 간단한 변경의 재평가/재밸리데이션은 일반적으로 해당 공정
단계에만 국한하여 진행할 수 있다. 예정 변경이 하나 이상의 단계에 영향을 미친다면, 그
변경을 보다 광범위하게 분석하고 밸리데이션을 실시하는 것이 적절할 것이다.

Considering that evaluation and verification activities are normally interlinked, it is
not always necessary to make a difference between these activities as long as the
evidence required for their demonstration is appropriately presented.

평가와 베리피케이션 업무가 일반적으로 상호 연계되어 있으므로, 증명을 위한 증거를
적절하게 제시할 수 있다면, 평가와 베리피케이션을 구분하여 진행할 필요는 없을 것이다.

5.1. 공정 베리피케이션 방법(Approaches to process verification)

Process verification studies should confirm that the final manufacturing process (i.e.
commercial scale process) performs effectively and is able to produce an active
substance or intermediate of desired quality. Such studies are generally performed
in accordance with normal set points for operating conditions and process
parameters.

공정 베리피케이션 실험을 실시하여, 최종 제조 공정(상업적 스케일의 공정)이 효과적으로
성능을 발휘하며 바람직한 품질의 활성 성분이나 중간 제품을 생산할 수 있음을 확인한다.
일반적으로 작업 조건과 공정 파라미터의 정상 설정값에서 공정 베리피케이션 실험을

실시한다.

Process verification data (including process step results and batch analyses) should normally be completed and presented in the regulatory submission using an appropriate number of consecutive batches produced with the commercial process and scale and taking into account the batch definition as detailed in the process description (see section 6 for details). Failure to present verification data on consecutive batches should be appropriately justified. The number of batches to be presented depends on several factors including, but not limited to: (1) the complexity of the process being validated; (2) the level of process variability; (3) the amount of experimental data and/or process knowledge available on the process; and (4) the frequency and cause(s) of deviations and batch failure.

공정 설명 부분에 자세히 기술한 배치의 정의를 고려하고(자세한 사항은 섹션 6 참조) 상업적 공정과 스케일에서 적절한 수의 연속 배치를 생산하여, 공정 베리피케이션 데이터(공정 단계별 결과와 배치 분석 결과 포함)를 확보하고 규제 기관 제출 문서에 포함시킨다. 연속 배치의 베리피케이션 데이터를 제출하지 못하는 경우에는 그 타당성을 적절하게 제시해야 한다. 배치의 수는 (1) 밸리데이션 대상 공정의 복잡성, (2) 공정 변동성 수준, (3) 공정에 대한 지식이나 실험 데이터의 양, (4) 일탈/배치 이상 빈도와 원인을 포함하되 이에 국한하지 않고 여러 가지 요소를 고려하여 정한다.

Continuous process verification in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated is an alternative approach to traditional process verification. Making use of this approach could facilitate acceptance of fewer batches in the verification studies.

제조 공정 성능을 계속해서 모니터링하고 평가하는 연속적 공정 베리피케이션은 전통적 공정 베리피케이션을 대체할 수 있는 방법이다. 이 방법을 활용한다면, 베리피케이션 실험 시에 더 적은 배치를 생산해도 인정될 수 있다.

It is a science and risk-based real-time approach to verify and demonstrate that a process that operates within the predefined specified parameters consistently produces material which meets all its CQAs and control strategy requirements. In order to enable continuous process verification, companies should perform, as relevant, extensive in-line, on-line or at-line controls and monitor process performance and product quality on each batch. Relevant data on quality attributes of incoming materials or components, in-process material and finished products

should be collected. This should include the verification of attributes, parameters and end points, and assessment of CQA and critical process parameter (CPP) trends. Process analytical technology (PAT) applications and Multivariate Statistical Process Control (MSPC) can be viewed as enablers for continuous process verification.

이 방법은 사전 규정 파라미터 이내에서 공정을 진행하는 경우에 CQA와 관리 전략 기준에 부합하는 제품이 일관되게 생산됨을 확인하고 증명하는, 과학과 리스크 기반 실시간 방법이다. 계속적 공정 베리피케이션을 위해서는, 인라인, 온라인 또는 오프라인 관리 대책을 종합적으로 구비하고 각 배치의 공정 성능과 제품 품질을 모니터링해야 한다. 입고 원자재, 공정 물품, 완제품의 관련 품질 특성 데이터를 수집한다. 이때 특성 요소, 파라미터, 엔드포인트의 베리피케이션과 CQA/CPP 경향 평가도 실시한다. PAT 애플리케이션과 MSPC를 계속적 공정 베리피케이션의 "이네이블러"로 볼 수 있다.

Sufficient knowledge and understanding of the process is required in order to support continuous process verification. However, the scope and extent of continuous process verification will be influenced by a number of factors including:

계속적 공정 베리피케이션을 위해서는 충분한 공정 지식과 이해가 필요하다. 하지만 계속적 공정 베리피케이션의 범위와 정도는 다음을 포함하여 여러 가지 요소의 영향을 받는다.

- Prior development and manufacturing knowledge from similar products and/or processes;
유사 제품이나 공정에서 확보한 선행 개발/제조 지식
- The extent of process understanding gained from development studies and commercial manufacturing experience;
개발 실험과 상업적 제조 경험에서 확보한 공정 이해의 정도
- The complexity of the product and/or manufacturing process;
제품이나 제조 공정의 복잡성
- The level of process automation and analytical technologies used.
공정 자동화와 분석 기술의 수준

The description of the continuous process verification strategy should include a discussion on the appropriateness and feasibility of the strategy including the process parameters and material attributes that will be monitored, as well as the

analytical methods that will be employed. The applicant should define the stage at which the process is considered to be under control and the basis on which that decision will be made.

계속적 공정 베리피케이션 전략을 설명할 때, 분석 방법과 모니터링 대상 공정 파라미터 및 물품 특성 요소를 포함해 전략의 적절성과 타당성도 기술한다. 신청업체는 공정이 관리 상태에 있다고 간주되는 단계와 그렇게 결정한 근거를 기술해야 한다.

In some exceptional circumstances and after consultation with regulatory authorities (e.g. urgent medical need), concurrent validation could be considered. In such case, evidence should be provided to demonstrate i) that studies performed for process evaluation are appropriate representations of the commercial process, and ii) that control strategy will properly verify that the process has performed as intended and that active substance and intermediates comply with pre-defined acceptance criteria.

일부 예외적인 경우에는 규제 기관과 협의한 다음에(예, 긴급한 의학적 필요), 동시적 베리데이션 방법을 고려할 수 있다. 이와 같은 경우에 i) 공정 평가를 위해 실시한 실험이 상업적 공정을 적절히 대표하고 ii) 공정이 의도했던 바에 따라 성능을 발휘하고 활성 성분과 중간 제품이 사전 설정 허용 기준에 부합함을 적절히 확인할 수 있는 관리 전략임을 증명하는 증거를 제공해야 한다.

In the case that a design space is claimed, it may be needed to include a protocol on how movement within the design space will be managed post approval to verify that the design space is still valid when run at commercial scale. Please refer to ICH Q11 for further details.

디자인 스페이스를 승인 받고자 한다면, 승인 이후에 디자인 스페이스 안에서의 이동을 관리하고 상업적 스케일에서 디자인 스페이스가 여전히 유효함을 확인하기 위한 프로토콜을 포함시킬 필요가 있다. 자세한 사항은 ICH Q11을 참조한다.

Process verification information should usually be submitted in Section 3.2.S.2.5 of the CTD.

공정 베리피케이션 정보를 CTD 섹션 3.2.S.2.5에 기술한다.

5.2. 라이프사이클 동안 지속적 공정 베리피케이션(Ongoing process verification during lifecycle)

Subsequent to successful process validation activities for regulatory submission, companies should monitor product quality and process performance to ensure that a state of control is maintained throughout the commercial part of the product lifecycle. These activities have to be performed in compliance with EU GMP, and should provide evidence of the continued capability of the process and controls to produce product that meets the desired quality through the lifecycle of the product.

공정 밸리데이션을 성공적으로 완료하고 규제 기관 제출 문서에 공정 밸리데이션 데이터를 포함시켜 승인을 받은 다음에는, 제품 품질과 공정 성능을 모니터링하여 제품 라이프사이클의 상업적 제조 기간 동안 관리 상태가 유지되는지 확인한다. 이 업무를 EU GMP에 따라 실시하며, 공정과 관리 대책이 바람직한 품질의 제품을 제품 라이프사이클 동안 지속적으로 생산할 수 있음을 보여주는 증거를 확보한다.

There may be cases where it will not be possible to present full validation data at the time of the regulatory submission and the process requires further verification. Examples include niche products that do not require large amounts of material for commercialisation and products under accelerated programs for unmet medical need. In these cases, the applicant may choose to present in the regulatory submission how the data generated through such verification activities will be managed to facilitate the acceptance of the claimed process step. This can be in the form of a protocol that indicates how process knowledge, control strategy and characterisation methods will be deployed to assess product quality throughout the lifecycle of the product. Such a protocol could include sets of tests and acceptance criteria that will be used to further demonstrate that the process remains in a validated state. In any case, the situations and conditions to be covered by such a protocol have to be clearly described and justified. This option should only be used when common validation studies are not possible and it is therefore expected to be a rare event. Acceptance of such a protocol should not be considered as a pre-approval of the overall ongoing process verification activities, as this rests within GMP.

규제 기관에 신청 문서를 제출할 당시에는 전체 밸리데이션 데이터를 제출하기가 불가능하고 추가적인 공정 베리피케이션이 필요한 경우도 있다. 충족되지 않은 의학적 요구를 대상으로 하는 신속 프로그램의 적용을 받는 제품과 상업화에 많은 양이 필요하지 않은 틈새 제품을 예로 들 수 있다. 이와 같은 경우에 신청업체는 해당 공정 단계를 승인 받기 위해 베리피케이션 활동에서 확보한 데이터의 관리 방법을 규제 기관 제출 문서에

포함시키는 방식을 선택할 수 있다. 이를 위하여 제품 라이프사이클 동안 공정 지식, 관리 전략, 특성 평가 방법을 활용해 제품 품질을 평가하는 방법을 규정하고 프로토콜 형식으로 만들 수 있다. 그리고 공정이 밸리데이션된 상태로 유지됨을 증명하기 위한 시험 항목과 허용 기준도 이 프로토콜에 포함시킬 수 있다. 어떤 경우든 이와 같은 프로토콜의 대상이 되는 상황과 조건을 명확히 기술하고 그 타당성을 제시해야 한다. 일반적인 밸리데이션 실험이 가능하지 않은 경우에만 이 방식을 활용하며, 그러므로 이러한 경우는 매우 드물다고 볼 수 있다. 이 프로토콜의 승인을 전반적인 지속적 공정 베리피케이션 활동의 사전 승인으로 간주해서는 안 된다. 이 부분은 GMP의 대상이기 때문이다.

6. 공정 특성 평가와 베리피케이션 시의 고려 사항(Points to consider in process characterisation and verification)

6.1. 업스트림 공정(Upstream process)

Process validation of the upstream process normally includes evaluation and verification that the cell culture steps, from the initiation of the manufacturing process (e.g. thaw of a vial of working cell bank (WCB)) up to the collection of the last harvest obtained at/or beyond the population doubling level (PDL) defined by termination criteria, are capable of performing as intended.

업스트림 공정의 밸리데이션 시에 제조 공정 개시(예, WCB 바이알 해동)부터 공정 종료 기준에 따른 PDL 이상 시점에 확보한 최종 수득물 수집 단계까지 세포 배양 단계가 의도했던 공정 성능을 발휘하는지 평가하고 베리피케이션한다.

Considering the complex matrices during cell culture and harvest steps, the validation could, in part, rely on the analysis of active substance and/or intermediates obtained at a later stage of the process.

세포 배양과 수득 시의 복잡한 매트릭스를 고려하면, 이후 공정 단계에서 획득하는 중간 제품이나 활성 성분의 분석에 부분적으로 의존하여 밸리데이션을 진행할 수 있다.

6.1.1. 업스트림 공정 평가(Evaluation of upstream process)

Process evaluation activities should demonstrate that the cell culture steps, from the initiation of the manufacturing process (e.g. thaw of a WCB vial) up to and/or beyond the PDL defined by termination criteria, are capable of consistently delivering inocula, harvest(s) and ultimately an active substance of appropriate

quality after downstream processing. Several aspects should be considered when validating cell culture. The level of detail provided should support the criticality assignment of process parameters.

제조 공정 개시(예, WCB 바이알 해동)부터 공정 종료 기준에 따른 PDL 이상 시점까지 세포 배양 단계가 접종물, 수득물, 그리고 궁극적으로 다운스트림 공정 이후 적절한 품질의 활성 성분을 일관되게 생산할 수 있음을 공정 평가를 통해 증명한다. 세포 배양 단계의 밸리데이션 시에 여러 가지 부분을 고려해야 한다. 공정 파라미터의 중요도에 맞게 구체성 수준을 정한다.

These activities could include evaluation of specific cell traits or indices (e.g. morphological characteristics, growth characteristics (population doubling level), cell number, viability, biochemical markers, immunological markers, productivity of the desired product, oxygen or glucose consumption rates, ammonia or lactate production rates, process parameters and operating conditions (e.g. time, temperatures, agitation rates, working volumes, media feed, induction of production). Evaluation of any critical conditions for the control of expression of the desired product in the production bioreactor is crucial.

특정 세포 형질이나 지표(예, 형태학적 특성, 증식 특성(PDL), 세포 수, 세포 활성, 생화학적 마커, 면역학적 마커, 바람직한 산물의 생산성, 산소 또는 글루코오스 소비율, 암모니아 또는 젖산 생산 비율, 공정 파라미터와 작업 조건(예, 시간, 온도, 교반 속도, 작업 부피, 배지 공급, 생산 유도)) 등을 평가할 수 있다. 생산 바이오리액터에서 바람직한 산물의 발현을 관리하기 위한 중요 조건의 평가도 중요하다.

The conditions utilised to end fermentation/cell culture cycle and initiate harvest should be appropriately defined. Termination criteria should be defined and justified based on relevant information (e.g. yield, maximum generation number or population doubling level, consistency of cell growth, viability, duration and microbial purity and, ultimately, consistency of the quality of the active substance).

발효/세포 배양 사이클을 종료하고 수득을 개시하기 위한 조건을 적절하게 규정한다. 관련 정보(예, 수율, 최대 세대수 또는 PDL, 세포 증식의 일관성, 세포 활성, 기간 및 미생물 순도, 그리고 궁극적으로 활성 성분 품질의 일관성)를 바탕으로 종료 기준을 규정하고 타당성을 제시한다.

6.1.2. 업스트림 공정 베리피케이션(Verification of upstream process)

Process verification activities should focus on the confirmation of consistency of performance indicators and quality attributes when operating conditions and process parameters are in accordance with normal set points. These studies should include all culture steps and cover the complete duration of the upstream process, using an appropriate number of consecutive runs.

작업 조건과 공정 파라미터를 정상 설정값에 맞춰 설정하고 성능 지표와 품질 특성의 일관성을 확인하는데 중점을 두어 공정 베리피케이션 활동을 실시한다. 모든 배양 단계를 실험에 포함시키며, 적절한 횟수의 연속 작업을 실시하며 전체 업스트림 공정 기간을 대상으로 진행한다.

6.1.3. 일회용 설비 관련 고려 사항(General issues related to single use equipment)

When single use equipment is used in evaluation studies, consideration should be given to leachables and extractables. Information should be provided on the nature and amount of potential leachables, and the removal of such impurities. Besides data, this normally includes a risk assessment. Data do not necessarily need to be generated under actual process conditions, for example supplier data or data generated under representative model conditions may be suitable. During process evaluation, small scale studies are acceptable to assess leachable profiles, leachable removal and the impact of such impurities on cell culture performance. For verification studies, commercial scale equipment should be used. Various batches of disposable components should be used, as appropriate, in the manufacturing of verification batches in order to assess their impact on the product quality.

일회용 설비를 평가 실험에 사용한다면, 유출물/추출물에 주의를 기울여야 한다. 잠재 유출물의 특성과 양, 그리고 이와 같은 불순물의 제거에 관한 정보를 제공한다. 데이터 이외에도 리스크 평가 결과가 있어야 한다. 반드시 실제 공정 조건에서 확보한 데이터일 필요는 없다. 예를 들어 공급업체가 제공한 데이터나 대표적인 모델 조건에서 확보한 데이터도 적합할 수 있다. 소규모 조건에서 유출물 프로파일, 유출물 제거, 이 불순물이 세포 배양 공정의 성능에 미치는 영향을 평가하는 식으로 공정 평가를 진행하는 방법도 인정된다. 베리피케이션 실험 시에는 상업적 스케일의 설비를 사용한다. 베리피케이션 배치의 제조 시에 여러 배치의 일회용 컴포넌트를 사용하여 제품 품질에 미치는 영향을 평가한다.

6.1.4. 다회 수득물 관련 고려 사항(General issues related to multiple harvests)

Where multiple harvests from one cell culture run are collected, it should be demonstrated that the increasing cell age during the culture run does not have an impact on quality and intra-batch (i.e. derived from initial harvest through to last harvest) and inter-batch (i.e. derived from different fermentation runs / cell culture cycles) consistency. Such evidence could be supported by appropriate analysis of performance indicators (e.g. yield, titre) and quality attributes (e.g. post-translational modifications, host cell proteins (HCP), DNA) which should be demonstrated to be consistent throughout the harvesting steps, otherwise an approach to manage the variability of harvests (e.g. by suitable pooling strategy) should be proposed. As certain analyses of quality attributes (e.g. post-translational modifications) may be difficult in a crude matrix, there may be a need for a partial, small scale purification of single harvests representative of early, mid and late stages of the cell culture cycle, to assess the effect of an ageing cell population on the integrity of the product and to provide a scientific basis for the establishment of termination criteria.

1회 세포 배양 공정에서 수득물을 여러 차례 수집하는 경우, 배양 과정에서 세포 연령이 늘어나도 품질, 그리고 배치 내부 일관성(일차 수득물부터 마지막 수득물까지)과 배치 사이 일관성(서로 다른 발효 공정/세포 배양 사이클 유래)에 영향이 없음을 증명해야 한다. 이 증거를 뒷받침하기 위해 수득 단계 전체에 걸쳐 일관성이 증명되어야 하는 성능 지표(예, 수율, 역가)와 품질 특성(예, 번역후 변형, HCP, DNA)을 적절하게 분석한다. 또는 수득물의 변동성 관리 방법을 제시한다(예, 적합한 풀링 전략). 정제되지 않은 상태에서는 분석이 쉽지 않은 품질 특성(예, 번역후 변형)도 일부 있으므로, 세포 배양 사이클의 초기, 중기, 말기를 대표하는 수득물을 소규모로 일부 정제하여, 세포 집단의 노화가 제품 완전성에 미치는 영향을 평가하고 배양 종료 기준 설정의 과학적 근거를 확보할 필요가 있다.

The verification of inter batch consistency based on several fermentation runs/ cell culture cycles could necessitate the production of a large number of batches spanning a long production period. In such a situation, an applicant may propose a protocol to verify batch consistency through ongoing process verification and limit the number of batches included at the time of the application.

여러 발효 작업/세포 배양 사이클을 토대로 배치 사이의 일관성을 베리피케이션하려면, 장기간에 걸쳐 많은 배치를 생산할 필요가 있을 것이다. 이러한 경우에 신청업체는 지속적

공정 베리피케이션을 통해 배치 일관성을 확인하는 프로토콜을 제안하고, 신청 시점에 포함시킬 배치의 수를 제한하는 방법을 생각할 수 있다.

6.2. 다운스트림 공정(Downstream process)

Downstream processing starts with the first step after final harvest and leads to a product of the desired quality. It may include steps required for cell disruption, concentration of drug intermediates and impurity clearance, polishing procedures but also protein refolding or potential modifications for the protein of interest. Most frequently, various chromatographic and filtration methods are applied. In certain cases, specific steps aimed at modifying the intermediate (for example conjugation to other proteins, carbohydrates or chemicals, e.g. pegylation) are included.

다운스트림 공정은 최종 수득 이후 첫 번째 단계부터 시작되며, 이 공정을 통해 바람직한 품질의 산물을 생산한다. 세포 파쇄, 중간 제품 농축과 불순물 클리어런스, 폴리싱 절차, 그리고 단백질 재접힘 또는 해당 단백질 변형 등이 다운스트림 공정에 포함될 수 있다. 대개는 각종 크로마토그래피 방법과 여과 방법이 사용된다. 중간 제품의 변형을 목적으로 하는 특정 단계(예, 다른 단백질, 탄수화물 또는 화학물질과 접합, PEG화)가 포함되기도 한다.

6.2.1. 다운스트림 공정 평가(Evaluation of downstream process)

The capacity of the proposed purification procedures to deliver the desired product and to remove product and process-related impurities (e.g. unwanted variants, HCPs, nucleic acids, media components, viruses and reagents used in the modification of the protein) to acceptable levels should be thoroughly evaluated. This generally includes establishment of adequate analytical methods required for respective impurity detection and an estimation of the concentrating or removing capacity for each unit operation followed by the determination of appropriate acceptance criteria. For certain process-related impurities (e.g. HCP, DNA, antibiotics) scale-down spiking experiments may be required to determine the removal capacity of the individual purification steps. Evaluation of purification steps for which high impurity clearance are claimed, operating in worst case and/or non-standard conditions (e.g. process hold times, spiking challenge) could be performed to document the robustness of the process. For some components (e.g. low-molecular weight media components), a risk-based approach is acceptable showing

that no safety concerns like immunogenicity or toxicity are present.

예정 정제 방법이 바람직한 산물을 생산하고 제품과 공정 관련 불순물(예, 원하지 않은 변이체, HCP, 핵산, 배지 성분, 바이러스, 단백질 변형에 사용되는 시약)을 허용 수준까지 제거할 수 있는지 철저하게 평가한다. 이때 일반적으로 관련 불순물의 검출에 필요한 분석 방법을 적절하게 확립하고, 단위 작업마다 농축 또는 제거 능력을 추정하며 허용 기준을 적절하게 설정한다. 일부 공정 관련 불순물(예, HCP, DNA, 항생제)에 대해서는, 스케일다운 스파이킹 실험을 하여 각 정제 단계의 불순물 제거 능력을 평가할 필요가 있다. 불순물 제거를 목적으로 하는 정제 단계를 최악 조건이나 비표준 조건(예, 공정 유지 시간, 스파이킹 챌린지)에서 평가하여, 공정의 견고성을 문서화할 수 있다. 일부 성분(예, 저분자 배지 성분)은 리스크 기반 방식으로 면역원성이나 독성 같은 안전성 문제가 없음을 보여줄 수 있다.

Evaluation of steps where viral clearance is claimed should be performed as described, according to ICH Q5A (R1).

바이러스 클리어런스를 목적으로 하는 단계는 ICH Q5A(R1)에 따라 평가한다.

Process conditions (e.g. column loading capacity, flow rate, length of column, elution/washing and/or regenerating conditions) and performance parameters/indicators (e.g. yield, chromatographic profiles) should be appropriately evaluated.

공정 조건(예, 칼럼 로딩 용량, 유속, 칼럼 길이, 용출/세척, 재생 조건)과 성능 파라미터/지표(예, 수율, 크로마토그래피 프로파일)를 적절하게 평가한다.

Columns should also be evaluated throughout the expected lifetime of the column regarding purification ability (e.g. clearance, peak resolution in separation of isoforms), leaching of ligands (e.g. dye, affinity ligand) and/or chromatographic material (e.g. resin). Absence of specific leaching studies may be acceptable for some resins, but requires appropriate justification. Considering the number of purification cycles required for this evaluation, small scale studies are considered appropriate to estimate and set the maximum number of cycles at the time of the regulatory submission, provided that commercial scale verification is performed on an ongoing basis to confirm the column performance and integrity, in accordance with a protocol approved at the time of marketing authorisation application.

또한 칼럼의 예상 수명을 대상으로 칼럼의 정제 능력(예, 클리어런스, 아이소폼 피크의

분리도), 리간드(예, 염료, 친화성 리간드) 유출, 크로마토그래피 물질(예, 레진)을 평가한다. 구체적인 유출 시험 자료가 없어도 되는 레진도 있지만, 그 이유를 타당하게 설명해야 한다. 이 평가에 필요한 정제 사이클의 수를 생각하면, 규제 기관에 신청 문서를 제출할 시점에 최대 사이클 횟수를 추정하여 설정하는데 소규모 실험 방식이 적절할 수 있다. 다만 판매 허가 신청 시에 승인 받은 프로토콜에 따라, 상업적 스케일의 베리피케이션을 지속적으로 실시해 칼럼 성능과 완전성을 확인해야 한다.

6.2.2. 다운스트림 공정의 베리피케이션(Verification of downstream process)

Verification activities should confirm the intended performance of the entire downstream process (e.g. regarding purity, impurity clearance, correct refolding and formation of intended modifications) to consistently generate the targeted quality of process intermediates and active substance (i.e. appropriate purity/impurity profile for the given stage). This should be supported by in-process testing results of process parameters and process outputs.

목표 품질을 갖춘 공정 중간 제품과 활성 성분(특정 단계의 적절한 순도/불순물 프로파일)을 일관되게 생산할 수 있는 다운스트림 공정의 예정 성능(예, 순도, 불순물 클리어런스, 정확한 재접힘, 의도한 바의 변형)을 확인한다. 공정 파라미터와 공정 결과물의 공정 시험 결과로 다운스트림 공정 베리피케이션을 뒷받침한다.

6.2.3. 재가공(Reprocessing)

Reprocessing, as defined in ICH Q7, could be considered in exceptional circumstances. An essential prerequisite for the acceptance of a reprocessing step is a clear identification of the root cause. For biological products, these situations are usually restricted to some refiltration, re-concentration steps upon technical failure of equipment or mechanical breakdown of a chromatography column. These steps should be appropriately described and validated in the regulatory submission. Such documentation should include the description of conditions for which reprocessing could be applied and a demonstration that the reprocessing step(s) do(es) not impact on the quality of the active substance. This demonstration can be done at commercial scale or with appropriate small scale models. In the latter case these small scale studies may be accompanied by a verification protocol, to be applied in case of the need for reprocessing at large scale.

ICH Q7에 규정된 재가공은 예외적인 상황에서 고려할 수 있다. 재가공 단계를 인정하는데 필수적인 전제 조건은 근본 원인의 명확한 파악이다. 생물학적 제품인 경우에는 일반적으로 크로마토그래피 칼럼의 기계적 고장이나 설비의 기술적 문제에 따른 일부 재여과, 재농축 단계에 국한하여 재가공을 실시한다. 이들 단계를 규제 기관 제출 문서에 적절히 기술하고 밸리데이션한다. 이때 재가공이 적용되는 조건을 기술하고, 재가공 단계가 활성 성분의 품질에 영향을 미치지 않음을 증명한다. 이와 같은 증명을 적절한 소규모 모델로 하거나 상업적 스케일에서 할 수 있다. 소규모 모델로 증명한다면, 나중에 큰 스케일로 재가공을 진행할 경우에 적용할 베리피케이션 프로토콜을 함께 제출한다.

6.2.4. 유지 시간, 보관, 운송(Hold time, storage and transportation)

Where process intermediates are held or stored, the impact of the hold times and conditions on the product quality from a structural and microbial point of view should be appropriately evaluated. The evaluation should be conducted as real-time, real-condition studies, usually on commercial scale material. However, scale-down studies could alternatively be considered for assessment of structural stability. A selection of stability indicating assays and parameters addressing, for example, the biological activity, protein aggregation and degradation, pH and bioburden should be applied in order to justify the maximum hold time claimed.

공정 중간 제품을 유지 또는 보관하는 경우, 구조적/미생물학적 관점에서 유지 시간과 조건이 제품 품질에 미치는 영향을 적절하게 평가한다. 일반적으로 상업적 스케일에서 실제 시간과 실제 조건을 적용해 평가 실험을 실시한다. 하지만 구조적 안정성 평가 시에는 스케일다운 실험을 고려할 수 있다. 예를 들어 생물학적 활성, 단백질 응집과 분해, pH, 바이오버든에 관한 안정성 지시성 분석 항목과 파라미터를 선정해, 최대 유지 시간의 타당성을 증명한다.

Studies conducted under worst case conditions and/or non-standard conditions (e.g. higher temperature, longer time) could be used to further support the suitability of the claimed conditions.

최악 조건이나 비표준 조건(예, 더 높은 온도, 더 긴 시간)에서 실험을 실시하여, 예정 조건의 적합성을 더욱 뒷받침할 수 있다.

The suitability of the studies to support the cumulative hold time should be discussed by the applicant. Provided the intermediate is stable and allows meaningful analyses, independent studies of individual steps are likely to be

sufficient and cumulative studies are not considered necessary.

누적 유지 시간을 뒷받침하는 실험의 적합성을 신청업체가 설명한다. 중간 제품이 안정적이고 유의미한 분석이 가능하다면, 단계별로 독립적인 실험을 해도 충분하고 누적 실험이 필요하지 않을 것이다.

Shipping and transportation of intermediates and the active substance should be verified according to EU GMP. Such a study should include demonstration that the quality of the intermediate or active substance is maintained if transported according to the defined conditions. A short summary of the study should be provided in the dossier.

중간 제품과 활성 성분의 운송/운반 베리피케이션을 EU GMP에 따라 실시한다. 이때 지정 조건에서 운반하는 경우에 중간 제품이나 활성 성분의 품질이 유지됨을 증명한다. 신청 문서에 주요 사항을 요약하여 기술한다.

6.3. 여러 제조소에서 생산하는 경우(Multifacility production)

During the lifecycle of biotechnological medicinal products, authorisation of additional manufacturing sites may be required to meet market demand. The process established at the new site generally requires technical adaptations of the approved process (e.g. scale up, different filters) in order to accommodate the equipment and provisions of the additional site. The adapted process should be capable of achieving comparable outputs.

생물 공학 의약품의 라이프사이클 동안, 시장 수요에 맞춰 추가 제조소를 허가 받아야 하는 경우도 있다. 이때 승인 받은 공정을 추가 제조소의 설비와 시설에 맞춰 기술적으로 조정(예, 스케일업, 다른 필터 사용)할 필요도 있다. 이렇게 조정한 공정이 동등한 결과물을 생산할 수 있어야 한다.

In addition to the successful demonstration of comparability of products manufactured at the different sites, it must be demonstrated that the process at the new site has reached a validated state as further described below. The relevance of previous validation studies should be discussed. Where appropriate, it may be necessary to re-demonstrate that models perform as expected. There is normally no expectation to re-evaluate the complete process (e.g. maximum PDL, clearance of impurities). Nevertheless, process verification studies should be part of the submission. In case the differences between the sites are not major and it can

be demonstrated that the previous validation studies are a suitable representation of the new site, the ongoing process verification could reduce the amount of process verification data to be submitted. Similar principles apply for new manufacturing trains added to the same facility.

서로 다른 제조소에서 제조한 제품의 동등성 증명 이외에도, 새로운 제조소의 공정이 아래에서 자세히 설명하는 바와 같이 밸리데이션된 상태에 도달했음을 증명해야 한다. 예전 밸리데이션 실험의 연관성도 기술한다. 적절한 경우에는 모델의 성능이 예상과 같음을 다시 증명할 필요도 있다. 일반적으로 전체 공정을 다시 평가해야 한다고 생각하지 않는다(예, 최대 PDL, 불순물 클리어런스). 그럼에도 불구하고 공정 베리피케이션 실험을 실시하고 그 결과를 신청 문서에 포함시켜야 한다. 제조소 사이의 차이가 크지 않고 예전 밸리데이션 실험이 새로운 제조소를 적합하게 대표함을 증명할 수 있다면, 지속적 공정 베리피케이션 방법을 채택하여 제출 대상 공정 베리피케이션 데이터의 양을 줄일 수 있다. 동일 제조소에 새로운 제조 트레인을 추가하는 경우에도 이와 유사한 원칙을 적용한다.

Optimisation of the production by using new processes (e.g. addition of new purification steps, replacement of one step with another (such as size-exclusion chromatography with ion exchange chromatography) is considered to constitute an alternate process and is not allowed within the same marketing authorisation. Site-specific technical adaptation of the process per se is allowed if appropriately justified by the sponsor and approved by authorities. If more than one production site is used, it needs to be ensured that processes between sites remain harmonised, e.g. to avoid two different processes running in parallel. In case there is doubt as to whether the changes result in an alternate process, it is recommended to seek advice from the authorities.

새로운 공정에 의한 생산 최적화(예, 새로운 정제 단계 추가, 특정 공정 단계를 다른 단계로 대체(예, 크기 배제 크로마토그래피를 이온 교환 크로마토그래피로 교체))는 다른 공정으로 간주되며, 동일한 판매 허가로 그 공정을 채택할 수 없다. 제조소별 공정의 기술적 조정은, 신청업체가 적절하게 타당성을 증명하고 규제 기관이 승인한 경우에만 허용된다. 제조소가 하나 이상이라면, 여러 제조소의 공정이 조화 상태로 유지됨을 확인할 필요가 있다(예, 서로 다른 2개 공정이 동시에 운영되지 않도록 하기 위해). 변경에 따라 공정이 달라질 가능성이 있다고 의심되는 경우에는, 규제 기관의 조언을 구할 것을 권고한다.

용어 정의(Definitions)

계속적 공정 베리피케이션(Continuous process verification)

An alternative approach to process validation in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated (ICH Q8).

제조 공정의 성능을 계속적으로 모니터링하고 평가하는 공정 밸리데이션 방법(ICH Q8).

관리 전략(Control strategy)

A planned set of controls, derived from current product and process understanding that ensures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to active substance and finished product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control (ICH Q10).

현재의 제품 및 공정 이해를 바탕으로, 공정 성과와 제품 품질을 보장하기 위해 계획하여 설정한 관리 대책. 활성 성분과 의약품의 원자재와 관련된 파라미터와 특성 요소, 시설 및 설비 운전 조건, IPC, 최종 제품 규격, 모니터링 및 관리 방법과 주기가 관리 전략에 포함될 수 있다(ICH Q10).

동시적 밸리데이션(Concurrent validation)

Validation carried out in exceptional circumstances, justified on the basis of significant patient benefit, where the validation protocol is executed concurrently with commercialisation of the validation batches (GMP Annex 15).

환자에게 유의미한 혜택이 있음을 토대로 타당성이 입증된 예외적인 상황에서 실시하는 밸리데이션이며, 밸리데이션 배치의 상업화와 동시에 밸리데이션 프로토콜에 따라 밸리데이션을 실시한다(GMP Annex 15).

강화 공정 개발 방법(Enhanced approach to process development)

In an enhanced approach, risk management and scientific knowledge are used more extensively to identify and understand process parameters and unit operations that impact critical quality attributes (CQAs) and develop appropriate control strategies applicable over the lifecycle of the active substance which may include the establishment of design space(s) (ICH Q11).

강화 방법은 리스크 관리와 과학적 지식을 보다 광범위하게 활용하여, CQA에 영향을 미치는 공정 파라미터와 단위 공정을 파악하고 이해하며, 디자인 스페이스의 확립을 포함하여 활성 성분의 라이프사이클에 걸쳐 적용할 적절한 관리 전략을 수립하는 것이다(ICH Q11).

유지 시간(Hold time)

Time limits for holding specified materials at different stages of production. Hold time studies are performed to assure that the quality of the product does not deteriorate during the hold time.

생산 단계 사이에 지정 물품을 유지하는 기간. 유지 시간 실험을 실시하여 유지 시간 동안 제품 품질이 훼손되지 않음을 확인한다.

지속적 공정 베리피케이션(Ongoing process verification)(also known as continued process verification)

Documented evidence that the process remains in a state of control during commercial manufacture.

상업적 제조 시에 공정이 관리 상태에 있음을 보여주는 증거 문서의 확립.

성과 지표(Performance indicator)

Measurable values used to quantify quality objectives to reflect the performance of an organisation, process or system (ICH Q10).

조직, 업무 절차 또는 시스템의 성과를 반영하여 품질 목표를 계량적으로 평가하는데 활용되는 측정 가능한 값(ICH Q10).

플랫폼 제조(Platform Manufacturing)

The approach of developing a production strategy for a new drug starting from manufacturing processes similar to those used by the same applicant to manufacture other drugs of the same type (e.g. as in the production of monoclonal antibodies using predefined host cell, cell culture, and purification processes, for which there already exists considerable experience).

동일 신청업체가 동일 유형의 다른 의약품을 제조하는데 사용한 것과 유사한 제조 공정에서 시작하여 새로운 의약품의 생산 전략을 개발하는 방법(예, 이미 상당한 경험이 있는 사전 규정 숙주 세포, 세포 배양, 정제 공정을 이용해 단일 클론 항체 생산).

공정 평가(Process evaluation)

Studies, performed at small and/or commercial scale, should provide evidence that the complete manufacturing process and each step/operating unit have been appropriately designed and are controlled to obtain a product of the intended quality.

소규모나 상업적 스케일로 실험을 하여 전체 제조 공정과 각 단계/작업 단위가 적절하게 설계되었고 목적 품질의 산물을 확보할 수 있게 관리된다는 증거를 확보해야 한다.

공정 밸리데이션(Process validation)

The documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a medicinal product meeting its predetermined specifications and quality attributes.

설정 파라미터 이내에서 공정을 진행할 때, 사전 설정 규격과 품질 특성에 부합하는 의약품을 효과적이고 재현성 있게 생산할 수 있다는 증거 문서의 확립.

공정 베리피케이션(Process verification)

Studies which should confirm that the final manufacturing process performs effectively and is able to produce an active substance or intermediate meeting its predetermined acceptance criteria, on an appropriate number of consecutive batches produced with the commercial process and scale.

최종 제조 공정이 효과적으로 성능을 발휘하며, 상업적 공정과 스케일로 적절한 수의 연속 배치 생산 시에 사전 설정 허용 기준에 부합하는 중간 제품이나 활성 성분을 생산할 수 있음을 확인하기 위해 실시하는 실험.

PAR(Proven Acceptable Range)

A characterised range of a process parameter for which operation within this range, while keeping other parameters constant, will result in producing a material meeting relevant quality criteria (ICH Q8).

다른 파라미터를 일정하게 유지하면서 이 범위 이내에서 작업하면 관련 품질 기준에 부합하는 물품이 생산되는, 특성 평가가 완료된 공정 파라미터 범위(ICH Q8).

소규모(Small scale)

Small scale batches are any scale smaller than full scale commercial batch size e.g. pilot scale, or lab scale.

소규모 배치는 실제 스케일의 상업적 배치 규모보다 작은 스케일을 의미한다(예, 파일럿 스케일, 실험실 스케일).

참고 문헌(References)

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use

Guideline on process validation for finished products . information and data to be provided in the regulatory submission (EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1)

ICH Q5A (R1) Guideline on quality of biotechnological products: viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin (CPMP/ICH/295/95)

ICH Q6B Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological /biological products (CPMP/ICH/365/96)

ICH Q7 Guideline on good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients (CPMP/ICH/4106/00)

ICH Q8 (R2) Guideline on Pharmaceutical development (CHMP/ICH/167068/2004)

ICH Q10 Guideline on Pharmaceutical quality system (EMA/INS/GMP/79818/2011)

ICH Q11 Guideline on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities) (EMA/CHMP/ICH/425213/2011)

EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for medicinal products for human and veterinary use . Eudralex Volume 4, Annex 15: Qualification and validation

gmpeye