



2017년 6월 6일

EMA/CHMP/CVMP/QWP/354895/2017

Questions and answers: Improving the understanding of NORs, PARs, DSp and normal variability of process parameters

Q&A: 공정 파라미터 NOR, PAR, DSp, 정상 편차의 이해

1. What is a Normal Operating Range (NOR) and how should NORs be presented in the marketing authorisation dossier?

정상 작업 범위(NOR)가 무엇이고, NOR을 판매 허가 문서에 어떻게 기술해야 하는가?

Answer:

NOR is not an established ICH term.

NOR은 공식 ICH 용어가 아니다.

The NOR describes a region around the target operating conditions that contain common operational variability (variability that can't always be controlled).

NOR은 일반 작업 편차(제어할 수 없는 편차)를 포함하는 목표 작업 조건 지역을 의미한다.

A NOR can be established for several process parameters of the same process step, with the understanding that the NOR does not represent deliberate adaptation of the process, and that the NOR does not cover a parameter range that affects the quality of the process output. Otherwise, a PAR or a multivariate Design space should be established.

NOR이 공정을 계획적으로 조정하여 설정한 것에 해당되지 않고 NOR이 공정 결과물의 품질에 영향을 미치는 파라미터 범위를 포괄하지 않는다는 이해를 바탕으로, 동일 공정 단계의 여러 공정 파라미터에 대하여 NOR을 설정할 수 있다. 아니면 PAR 또는 다변량 디자인 스페이스를 설정한다.

The use of NORs alone is not intended to introduce flexibility in the conditions for manufacturing but to better quantify the actual uncontrollable operational variability of process parameters. NORs should therefore be presented in marketing authorisations as what is practically achievable.

NOR만 사용하는 것은 제조 조건의 유연성을 위해서가 아니라, 공정 파라미터의 실제로 제어되지 않는 작업 편차를 더 정확하게 계량적으로 평가하기 위해서이다. 그러므로 NOR을 실제로 달성 가능한 것으로 판매 허가 문서에 기술해야 한다.

2. What is a Proven Acceptable Range (PAR) and how should PARs be justified and presented in the marketing authorisation dossier?

검증된 허용 범위(PAR)가 무엇이고, PAR의 타당성을 어떻게 증명하고 판매 허가 문서에 어떻게 기술해야 하는가?

Answer:

The PAR is defined as a characterized 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 R2).

다른 파라미터를 일정하게 유지하면서 이 범위 이내에서 작업을 하면, 관련 품질 기준에 부합하는 물품이 생산되는 것으로 특성 평가가 완료된 공정 파라미터의 범위를 PAR이라고 한다(ICH Q8R2).

A PAR allows deliberate change in one parameter without changing the others outside their NOR/target. PARs could be presented in the description of the manufacturing process of the drug substance and/or the drug product (in S.2.2 or P.3.3 of the Module 3, respectively) as ranges.

PAR을 채택한 경우에는 다른 파라미터를 각각의 NOR/목표값 이상으로 변경하지 않으면서, 1개 파라미터를 의도적으로 변경할 수 있다. 원료의약품 및/또는 완제의약품의 제조 공정에 관한 부분에 PAR을 범위로 기술한다(각기 모듈 3의 S.2.2 또는 P.3.3).

PARs for single parameters are proposed by the applicant and are subject to regulatory assessment and approval.

각 파라미터의 PAR을 신청업체가 제시하며, 규제 기관의 평가를 거쳐 승인을 받는다.

The PAR should be adequately justified regardless of whether the process parameter is considered a critical process parameter (ICH Q8 R2) or not.

CPP(ICH Q8R2)에 해당되는 파라미터인지 아닌지 상관없이, PAR의 타당성을 적절하게 증명한다.

Where interaction effects between different parameters exist and the acceptable range for one process parameter depends on the setting of another parameter, the parameters should be included in a Design Space. Alternatively, a PAR can be defined for only one of the parameters in the process description, and other process parameters will be limited to target operating condition or NOR.

서로 다른 파라미터 사이의 상호작용 영향이 존재하고 다른 파라미터의 설정 조건이 특정 공정 파라미터의 허용 범위에 영향을 준다면, 이들 파라미터를 디자인 스페이스에 포함시켜야 한다. 아니면 공정 설명 시에 파라미터 가운데 1개에 대해서만 PAR을 규정하고, 다른 공정 파라미터는 목표 작업 조건 또는 NOR을 적용하는 방법이 있다.

PARs can initially be established at a smaller scale than the commercial scale. If so, the applicant should ensure that the PAR is scale independent and applicable across alternative manufacturing sites, if relevant. Verification of PAR at commercial scale could be included in a post-approval verification protocol if appropriate.

처음에는 상업적 스케일보다 작은 스케일에서 PAR을 설정할 수 있다. 이러한 경우에는 PAR이 스케일 독립적이고 관련성이 있을 때는 다른 제조소에도 적용될 수 있음을 신청업체가 확인해야 한다. 적절한 경우에는 상업적 스케일에서 PAR의 베리피케이션을 승인 이후 베리피케이션 프로토콜에 포함시킬 수 있다.

Working within the approved PAR is not considered as a change to the marketing authorisation dossier. Changes to the target value within the registered PAR can be managed under the company's Pharmaceutical Quality System without regulatory action. Consequently, there is no specific need to include a target set point within the registered PAR, but if included no variation will be required when changed. Any unexpected result should be reported forthwith to the competent authorities. Movement out of the PAR is considered to be a change and will initiate a regulatory post approval change process.

승인 받은 PAR 이내에서 작업하는 것은 판매 허가 문서의 변경으로 간주되지 않는다. 등록된 PAR 이내의 목표값 변경은 규제 절차를 거치지 않고, 자체 PQS에 의거하여 관리할 수 있다. 그러므로 등록된 PAR에 목표 설정값을 포함시킬 필요가 없으나, 포함시키더라도

변경 시에 허가 변경 절차를 거치지 않아도 된다. 예상치 못한 결과가 발생하면, 규제 기관에 보고해야 한다. PAR을 벗어난 이동은 변경으로 간주되며, 승인 이후 허가 변경 절차를 거쳐야 한다.

Considerations for development (S.2.6/ P.2.3 of Module 3): Several PARs can be presented and investigated as part of the process understanding and development.

개발 관련 고려 사항(모듈 3의 S.2.6/P.2.3): 공정 이해 및 개발 활동의 일환으로 여러 PAR을 조사하고 제시할 수 있다.

3. What is a Design Space (DSp) and how should design spaces be justified and presented in the marketing authorisation dossier?

디자인 스페이스(DSp)가 무엇이고, 디자인 스페이스의 타당성을 어떻게 증명하고 판매 허가 문서에 어떻게 기술해야 하는가?

Answer:

The design space is defined by the multidimensional combination and interaction of input variables (e.g., material attributes) and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality. Working within the approved design space is not considered as a change. Movement out of the design space is considered to be a change and would normally initiate a regulatory post approval change process. Design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory assessment and approval (ICH Q8 R2).

디자인 스페이스는 품질을 보증하는 것으로 증명된 공정 파라미터와 투입 변수(예, 물품 특성)의 다차원적 조합과 상호 작용을 의미한다. 승인 받은 디자인 스페이스 안에서 작업하는 것은 변경으로 간주되지 않는다. 디자인 스페이스를 벗어나는 것은 변경으로 간주되며, 일반적으로 승인 이후 허가 변경 절차를 거친다. 디자인 스페이스를 신청 업체가 제시하고 규제 기관의 평가와 승인을 받는다(ICH Q8 R2).

A design space (DSp) can pertain to an isolated process step, or it can cover parameters of several process steps.

디자인 스페이스는 특정 단일 공정 단계를 대상으로 하거나, 여러 공정 단계의 파라미터를 대상으로 할 수 있다.

A DSp can be supported by suitable in-process controls, or output material quality can be

assured by working within the DSp ranges alone.

적합한 IPC로 DSp를 뒷받침하거나, DSp 범위 이내의 작업만으로 결과물의 품질이 보증될 수 있다.

A DSp can be restricted by ranges of process parameters only, input material attributes only, or a combination of process parameters and input material attributes.

공정 파라미터나 투입 물품의 특성 범위로만 DSp를 규정하거나, 공정 파라미터와 투입 물품의 특성을 조합하여 정할 수 있다.

Material attributes and process parameters that can affect quality, but are not described by ranges in the DSp would need to be controlled by their specification or target/NOR, respectively. Critical processes should always be included as part of the formal DSp, even if they are controlled. Process parameters (non-critical process parameters) that have been demonstrated to not be critical within their studied range can be defined by target or range outside the formal DSp.

품질에 영향을 미칠 가능성이 있지만 범위가 DSp에 포함되지 않은 물품 특성과 공정 파라미터를, 각기 규격이나 목표값/NOR로 관리할 필요가 있다. 중요 공정이 관리가 되더라도, 공식 DSp의 한 부분으로 중요 공정을 포함시켜야 한다. 조사했던 범위 이내에서는 중요하지 않은 것으로 증명된 공정 파라미터(비-CPP)인 경우에, 공식 DSp 이외의 범위 또는 목표값으로 규정할 수 있다.

The justification of a DSp should be presented in the development of the manufacturing process of the drug substance and/or drug product (S.2.6 or P.2.3 of Module 3, respectively). The necessary level of details will depend on the significance, or the impact, of the DSp. The following should be considered:

원료의약품 및/또는 완제의약품의 제조 공정 개발 부분에서 DSp의 타당성을 기술한다(각기 모듈 3의 S.2.6 또는 P.2.3). DSp의 중요성 또는 파급 영향에 따라 기술해야 할 정보의 구체성 수준이 달라진다. 다음 사항을 고려한다.

- Does the DSp represent parameter ranges that are much wider than what would normally be accepted as NORs?
일반적으로 NOR로 인정되는 것보다 훨씬 넓은 파라미터 범위에 해당되는 DSp인가?
- Does any area of the DSp represent greater risk to quality than the rest of the DSp?

DSp의 다른 영역과 비교하여 DSp의 특정 영역에서 품질 리스크가 훨씬 큰가?

- To what extent do other elements of the control strategy contribute to ensuring output material quality? Examples include in-process controls, PAT analytics and downstream processes and controls.

관리 전략의 다른 요소가 결과물의 품질 보증에 어느 정도로 기여하는가? 예) IPC, PAT 분석 기법, 다운스트림 공정과 관리.

Any multivariate interactions between the DSp parameters need to be studied. In particular, when the acceptable range of one parameter within a DSp is dependent on any other parameter, this should be thoroughly investigated, including consideration of scale. If it is claimed that no interaction exists between parameters, this should be adequately justified.

DSp 파라미터 사이의 다변량 상호작용을 조사할 필요가 있다. 특히 DSp에서 1개 파라미터의 허용 범위가 다른 파라미터의 영향을 받는다면, 스케일의 검토도 포함하여 이 관계를 철저하게 조사한다. 파라미터 사이의 상호작용이 없다고 주장한다면, 그 타당성을 적절하게 증명한다.

Depending on the significance of the DSp, its development should be guided by risk management as appropriate (ref. ICH Q8 and Q9).

DSp의 중요도에 따라, 리스크 관리 방법에 의거하여 DSp 개발 방향을 적절하게 설정하고 진행한다(참고문헌: ICH Q8, Q9).

4. How to manage post-approval changes to approved design spaces?

승인 받은 디자인 스페이스의 승인 이후 변경을 어떻게 관리하는가?

Answer:

Extension of a design space (DSp) should be submitted as a Type II variation (B.I.e.1 or B.II.g.1). By 'extension', the following is understood: 1) introduction of new material attributes or process parameters, 2) extension of the range of existing material attributes or critical process parameters.

디자인 스페이스(DSp)의 확장 시에는 II형 변경 신청 문서를 제출한다(B.I.e.1 또는 B.II.g.1). "확장"의 의미는 다음과 같다. 1) 새로운 물품 특성이나 공정 파라미터의 도입, 2) 기존 물품 특성이나 CPP의 범위 확장.

If the change has been foreseen as described in an approved post-approval change management protocol (PACMP), depending upon what was agreed, the change can either be submitted as a Type IA in or IB notification (B.I.e.5 or B.II.g.5). In accordance with the variation classification guideline, changes foreseen in PACMP for a biological/immunological medicinal product are Type IB.

승인 받은 승인 이후 변경 관리 프로토콜(PACMP)에 기술된 바와 같이 변경이 예상되면, 합의 사항에 따라 IA in 또는 IB 변경 절차를 진행한다(B.I.e.5 또는 B.II.g.5). 허가 변경 분류 가이드라인에 따라, 생물학적/면역학적 의약품의 PACMP에 따른 변경은 IB형에 해당된다.

Restrictions to an approved design space would typically only be necessary if part of the DSp was discovered to not produce satisfactory quality material. Such changes to the manufacturing process should be submitted as a Type II variation (B.I.a.2.b or B.II.b.3.b): substantial changes to a process that may have a significant impact on the quality, safety or efficacy of the product.

DSp의 일부에서 적합한 품질의 물품이 생산되지 않는 것으로 밝혀지면, 승인 받은 디자인 스페이스의 제한이 필요할 수 있다. 이와 같은 제조 공정 변경에 대하여, II형 변경 신청 문서를 제출한다(B.I.a.2.b 또는 B.II.b.3.b)(제품의 품질, 안전성 또는 유효성에 중대한 영향을 미칠 수 있는 실질적인 공정 변경).

Some changes to input material attributes (specifications) or process parameter settings/ranges can be relevant to the DSp, even if the DSp does not specifically cover these parameters. For example, the DSp can be established on the condition that other non-critical process parameters, which are required in the manufacturing process description, but have been demonstrated not to be critical within the range studied, are kept constant or within their range. Changes to any of these elements should be sought in accordance with the variations classification guideline, where, depending upon the nature of the changes and type of product some will be possible as Type IA, provided the relevant conditions and documentation requirements are fully met, whereas others will be possible as Type IB notifications. In all cases the new process must lead to an equivalent product regarding all aspects of quality, safety and efficacy and the change should not adversely affect the reproducibility of the process and it should be shown that the criticality of the parameter in question is unchanged.

투입 물품의 특성(규격)이나 공정 파라미터 설정값/범위의 일부 변경이 DSp와 관련될 수

있는데, 이들 파라미터가 DSp의 대상이 아닌 경우라도 그럴 수 있다. 예를 들어 다른 비-CPP(제조 공정 부분에 기술해야 하지만, 조사했던 범위 이내에서는 중요하지 않은 것으로 증명된 파라미터)를 일정하게 유지하거나 해당 범위 이내로 유지함을 조건으로 DSp를 설정할 수 있다. 이와 같은 요소의 변경 시에는 허가 변경 분류 가이드라인에 따라 처리해야 하는데, 변경 특성과 제품 종류에 따라 관련 조건과 문서 기준에 완전히 부합할 때는 IA로 분류되는 변경도 있고 IB형 보고 대상으로 분류될 수도 있다. 어쨌든 품질, 안전성, 유효성 등 모든 측면에서 동등한 제품이 새로운 공정에서 생산되어야 하고, 변경이 공정의 재현성에 부정적인 영향을 주지 않아야 하며, 해당 파라미터의 중요도가 변하지 않았음을 증명해야 한다.

The variation categories related to changes to manufacturing sites apply regardless of DSp or not. However, the continued relevance of any registered DSp should be considered whenever there is a manufacturing site change.

제조소 변경과 관련된 허가 변경 카테고리는 DSp와 무관하게 적용한다. 하지만 제조소 변경 시에는 등록된 DSp의 지속적 연관성을 검토해야 한다.

It should be noted that this Q&A has been developed considering the current variation classification; Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures (2013/C 223/01).

이 Q&A는 현행 허가 변경 분류 방법을 고려하여 작성한 것이다(허가 변경 카테고리에 관한 세부 기준, 사람 의약품과 동물 의약품의 판매 허가 조건 변경 심사에 관한 2008년 11월 24일자 집행위원회 규정 (EC) No 1234/2008의 II장, IIa장, III장, IV장에 정해진 절차의 운영, 이 절차에 따라 제출하는 문서에 관한 가이드라인(2013/C 223/01) 참조).

5. What type of process flexibility can be acceptable in the marketing authorisation dossier, regardless of any mentioning of NOR, PAR or DSp?

NOR, PAR, DSp와 상관없이, 판매 허가 문서에서 어떤 종류의 공정 유연성이 인정될 수 있는가?

Answer:

The degree of process flexibility is dependent upon how the manufacturing process and its development is presented in the marketing authorisation dossier.

제조 공정과 제조 공정 개발 정보가 판매 허가 문서에 기술된 정도에 따라 공정 유연성의 수준이 달라진다.

Irrespective of the development approach, the same requirements apply to the level of details in the manufacturing process description.

개발 방법에 상관없이, 제조 공정 부분에 기술하는 정보의 구체성 수준에 동일한 기준이 적용된다.

Steps in the process should have the necessary details in terms of appropriate process parameters, along with their target values or ranges.

공정 단계별로 공정 파라미터와 해당 목표값 또는 범위를 구체적으로 기술한다.

The establishment of a DSp is optional. A flexible manufacturing process (ranges) can be registered when justified, or alternatively fixed process parameters. However, when a flexible manufacturing process is requested (i.e. ranges of process parameters that are wider than what would be accepted as a NOR; ranges of input material attributes that can affect the quality of the process output), then the process should be established within the framework of a DSp. Reference is made to Q/A # 3, where it is indicated that the justification for the DSp should be commensurate with the actual degree of flexibility represented by that DSp, the impact of the DSp and the risk to quality.

DSp 설정은 선택 사항이다. 타당성이 있는 경우에는 유연한 제조 공정(범위)을 등록할 수 있고, 아니면 고정된 공정 파라미터를 적용해도 된다. 하지만 유연한 제조 공정을 요청할 때는(즉, NOR로 인정되는 것보다 더 넓은 공정 파라미터 범위; 공정 결과물의 품질에 영향을 미칠 수 있는 투입 물품 특성 범위), DSp의 틀 안에서 공정을 확립해야 한다. Q/A #3을 참조하며, DSp에 따른 실제 유연성 정도, DSp의 파급 영향, 품질 리스크에 비례하여 DSp의 타당성을 증명한다.

The process description is considered to be one element of the overall control strategy that is presented in an application. Accordingly, the necessary level of details will be considered during assessment on a case-by-case basis for example based on the suitability of any supporting in-process controls, PAT analytics or downstream processes and controls.

Typically, a one-sided parameter range (for example an upper range only) represents great flexibility and will have to be justified by scientific rationale.

허가 신청 문서에 기술된 공정 정보는 전반적인 관리 전략 가운데 한 가지 요소라 할 수 있다. 그러므로 예를 들어 IPC, PAT 분석 기법, 또는 다운스트림 공정과 관리의 적합성을 고려하여, 필요한 구체성 수준을 상황별로 검토하며 평가한다. 일반적으로 단측 파라미터 범위(예, 상한 범위만 있는 경우)인 경우에는 유연성이 더 크며, 과학적 근거로 타당성을 제시해야 한다.

gmpeye