

**Reflection paper on the requirements for selection & justification of starting materials for the manufacture of chemical active substances**

---



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2014년 9월 16일

EMA/448443/2014

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

**화학적 활성 성분 제조를 위한 출발 물질 선정 및 타당성 증명 기준(Reflection paper on the requirements for selection and justification of starting materials for the manufacture of chemical active substances)**

Agreed by CHMP / CVMP Quality Working Party	11 July 2014
Adoption by CHMP	September 2014
Adoption by CVMP	September 2014

<b>Keywords</b>	<b><i>Starting materials, active substance</i></b>
-----------------	--

## **서론(Introduction):**

This reflection paper aims to clarify some of the expectations of EU competent authorities arising from the guidance found in ICH Q11 (Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)<sup>1</sup> regarding the information to be submitted in marketing authorisation dossiers to justify the selection of starting materials. Whilst ICH Q11 is not generally applicable to veterinary products, the principles outlined in this document should apply equally for active substances destined to treat both humans and animals. The document re-produces extracts from section 5 of ICH Q11 verbatim in black text, and provides subsequent commentary on EU expectations in the form of explanatory notes within grey-shaded boxes.

이 문서는 출발 물질 선정의 타당성을 입증하기 위해 판매 허가 문서에 기술할 정보와 관련하여, ICH Q11 "원료의약품 개발 및 제조"(화학 물질과 생명공학/생물학적 물질)의 가이드라인을 토대로 EU 규제 기관의 기대 기준을 명확히 제시하기 위한 것이다. ICH Q11이 동물 의약품에 적용되지 않으나, 이 문서에 기술된 원칙을 사람과 동물의 치료에 사용되는 활성 성분에 동일하게 적용한다. ICH Q11의 섹션 5에서 발췌한 부분을 먼저 기술하고, 그 다음에 EU 규제 기관의 기대 기준과 의견, 해석을 회색 상자에 정리한다.

It should be recognised that this document is not intended as a revision of ICH Q11, and rather as a reflection paper within the EU medicines regulatory network as prepared by the Quality Working Party (QWP).

이 문서는 ICH Q11을 개정하기 위한 것이 아니며, 단지 QWP가 작성한 EU 의약품 규제 네트워크 내부의 검토 문서이다.

## **문제점(Problem statement):**

Disagreements between applicants and quality assessors on the suitability of proposed starting materials have become more frequent in recent times. This suggests that the current guidelines,<sup>1-3</sup> intentionally high level to allow application to the wide range of chemical syntheses submitted to regulatory authorities, are open to interpretation. Furthermore, it is increasingly common for applicants to propose very short synthetic routes with complex custom-synthesized starting materials. Another trend is for some, or all, of the active substance manufacture to be outsourced to third parties. The use of external sources for any steps in a

manufacturing process may lead to a higher degree of risk to quality of the active substance than would be expected were the full manufacturing process to be carried out by the applicant or a single active substance manufacturer alone. This document strives to expand on some of the points in ICH Q11 in order to harmonise opinions between assessors and clarify the requirements for applicants.

예정 출발물질의 적합성과 관련해 신청업체와 품질 평가자 사이의 의견 차이가 최근 들어 빈번하게 발생하고 있다. 이는 규제 기관에 제출되는 다양한 화학 합성 공정에 적용할 수 있게 상위 수준으로 작성된 현재의 가이드라인에 해석의 여지가 많다는 의미이다. 또한 복잡한 맞춤형 합성 출발 물질을 투입해 매우 짧은 합성 경로를 제시하는 신청업체가 늘어나고 있다. 이외에도 활성 성분 제조 업무 가운데 일부 또는 전부를 제3자에게 아웃소싱하는 경향도 증가하고 있다. 제조 공정 단계 가운데 일부를 외부에 맡긴다면, 모든 제조 공정을 신청업체가 수행하거나 단일 활성 성분 제조업체가 하는 경우보다 활성 성분의 품질 리스크가 더 크다고 볼 수 있다. ICH Q11의 주요 사항 일부를 자세히 살펴보고, 품질 평가자 사이의 의견을 조화시키고 신청업체에게 기준을 명확히 제시하고자 한다.

Additionally, the information submitted by applicants or Active Substance Master File (ASMF) holders to justify the selection of starting materials and their proposed specifications is often insufficient to allow adequate assessment of suitability.<sup>4</sup> A detailed description of the manufacturing process of the active substance is required, along with a flow chart of transformations employed to synthesize starting materials including all solvents, reagents, catalysts and processing aids used, in order to facilitate a proper assessment. Since steps deemed critical should be carried out under Good Manufacturing Practice (GMP), an appraisal of the criticality of all transformations in the full synthetic route on the quality of the active substance is needed. The description of the manufacturing process should be sufficiently detailed to demonstrate that the process and its associated control strategy will consistently provide active substance of satisfactory quality. Starting materials can only be justified once the criticality of all steps has been discussed. Often, starting materials are selected and then only subsequent steps are discussed. This is not sufficient. A scheme of synthetic steps carried out to synthesize the proposed non-commodity starting materials should be provided as part of the justification of starting material selection.

또한 출발 물질 선정과 출발 물질 규격의 타당성을 입증하기 위해 신청업체 또는 ASMF 보유 업체가 제출하는 정보가, 적합성을 적절하게 평가하는데 충분하지 않은 경우도 있다. 적절한 평가를 위해서는 제조에 사용되는 모든 용매, 시약, 촉매, 공정 보조제를 포함해

**Reflection paper on the requirements for selection & justification of GE042a starting materials for the manufacture of chemical active substances**

---

출발 물질 합성 시의 전환 흐름도와 함께, 활성 성분 제조 공정을 자세히 기술해야 한다. 중요하다고 판단되는 공정 단계를 GMP에 의거하여 실시해야 하므로, 전체 합성 경로에서 모든 전환 단계의 중요도와 활성 성분 품질에 미치는 영향을 평가할 필요가 있다. 적합한 품질의 활성 성분을 일관되게 생산할 수 있는 공정과 관리 전략임을 증명하는데 충분한 정도로 제조 공정을 자세히 기술한다. 모든 단계의 중요성을 검토한 다음에야 출발 물질의 타당성을 입증할 수 있을 것이다. 출발 물질을 선정하고, 그 다음 단계만 설명하기도 한다. 이와 같은 방식은 충분하지 않다. 출발 물질 선정의 타당성을 증명하려면, 예정 비상품 출발 물질의 합성 방법을 설명해야 한다.

**ICH Q11과 해설(ICH Q11 and explanatory notes):**

**5. 출발 물질과 기원 물질의 선택(Selection of starting materials and source materials)**

**5.1 일반 원칙(General principles)**

**5.1.1 합성 원료의약품의 출발 물질 선택(Selection of starting materials for synthetic drug substances)**

The following general principles should be considered in determining where the drug substance manufacturing process begins (i.e., in selecting starting materials).

다음의 일반 원칙을 고려하여 원료의약품 제조 공정의 시작 시점을 결정한다(즉, 출발 물질 선정).

- In general, changes in material attributes or operating conditions that occur near the beginning of the manufacturing process have lower potential to impact the quality of the drug substance;  
일반적으로 제조 공정 시작 부근에서 발생하는 물품 특성 요소 또는 공정 조건의 변화는 원료의약품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 적다.
- The relationship between risk and number of steps from the end of the manufacturing process is the result of two factors, one concerning the physical properties of the drug substance and the other concerning the formation, fate, and purge of impurities. The physical properties of a drug substance are determined during the final crystallisation step and subsequent operations (e.g., milling, micronising), all of which occur at the end of the manufacturing process. Impurities introduced or created early in the manufacturing process typically have more opportunities to be removed in purification operations (e.g., washing, crystallisation of isolated intermediates) than impurities generated late in the manufacturing process, and are therefore less likely to be carried into the drug substance. However, in some cases (e.g., when peptides or oligonucleotides are synthesised on a solid support), there is a more limited relationship between risk and number of steps from the end of the manufacturing process;

제조 공정 말기 이후 공정 단계의 수와 리스크 사이의 관계는, 원료의약품의 물리적 특징과 관련된 요소와 불순물의 형성, 최종 상태, 제거와 관련된 요소에 의해 결정된다. 최종 결정화 단계와 이후 공정(예, 밀링, 마이크로나이징)에서 원료의약품의 물리적 특징이 결정되는데, 모두 제조 공정 말기에 발생한다. 제조 공정 후기에 생성되는 불순물에 비하여, 제조 공정 초기에 도입되거나 생성되는 불순물은 일반적으로 정제 공정을 거치며 제거될 기회가 많으며(예, 분리 중간 제품의 결정화, 세척), 그러므로 원료의약품으로 이월될 가능성이 적다. 하지만 제조 공정 말기 이후 단계의 수와 리스크 사이의 관계가 다소 제한적인 경우도 있다(예, 펩타이드나 올리고뉴클레오타이드를 고형 지지물에서 합성하는 경우).

#### **해설 1(Explanatory note 1):**

EU competent authorities need to see how the structure of the active substance is formed. A sufficient number of chemical transformation steps, as defined in the glossary of ICH Q11 (a step involved in the synthesis of the chemical structure of the drug substance from precursor molecular fragments. Typically it involves C-X or C-C bond formation or breaking), need to be included so that the generation, fate and control of impurities can be understood. Recrystallisation and salt formation steps for late stage intermediates can significantly affect the impurity profile of the active substance. However, information on earlier synthetic steps is also necessary in order to understand the risk of impurity carryover and to demonstrate that the proposed control strategy sufficiently mitigates this risk. Therefore, neither recrystallisations nor salt formations are considered chemical transformation steps, and neither are activities unlikely to have an impact on API purity such as milling or sieving.

EU 규제 기관은 활성 성분의 구조가 어떻게 형성되는지 알고자 한다. ICH Q11의 용어 정의에 규정되어 있는 화학적 전환 단계(전구체 분자 절편에서 원료의약품의 화학적 구조를 합성하는데 관여하는 단계: 일반적으로 C-X 또는 C-C 결합 형성이나 절단 단계)를 충분히 포함시켜, 불순물의 형성, 최종 상태, 관리를 이해할 수 있게 한다. 후기 단계 중간 제품의 재결정화와 염 형성 단계가 활성 성분의 불순물 프로파일에 중대한 영향을 미칠 수 있다. 하지만 불순물 이월 리스크를 이해하고 예정 관리 전략이 이 리스크를 완화시키는데 충분함을 증명하려면, 초기 합성 단계에 관한 정보도 필요하다. 그러므로 재결정화나 염 형성은 화학적 전환 단계로 간주되지 않으며, 밀링이나 시빙 같이 API의 순도에 영향을 미칠 가능성이 없는 단계로 볼 수 있다.

Furthermore, a sufficient number of purification steps need to be documented so

that the fate and purge of impurities can be understood. Multiple synthetic transformations carried out in one vessel without intermediate isolations (sometimes referred to as telescoped steps or "one pot reactions") provide fewer opportunities for purification than if isolation of intermediates were carried out. As with any complex reaction, a high number of variable parameters lead to a higher risk of producing active substance of variable quality. Regulators will therefore expect a commensurately high level of process understanding and control.

또한 불순물의 최종 상태와 제거를 이해할 수 있게, 충분한 수의 정제 단계를 문서화할 필요가 있다. 중간 제품 분리 없이 하나의 용기에서 복수의 합성 전환 단계를 거친다면("연속 단계" 또는 "단일 용기 반응"), 중간 제품 분리 방식과 비교하여 정제 기회가 더 적을 것이다. 복잡한 반응이 대개 그렇듯이, 변수가 다양하고 그에 따라 품질 편차가 큰 활성 성분이 생산될 리스크도 크다. 그러므로 규제 기관은 비례적으로 높은 수준의 공정 이해와 관리를 기대한다.

For these scientific reasons, short synthetic routes will not normally be accepted.  
이와 같은 과학적 이유에서 짧은 합성 경로는 일반적으로 인정되지 않는다.

Regulatory authorities assess whether the controls on the drug substance and drug substance manufacturing process can be considered adequate, including whether there are appropriate controls for impurities. To conduct this assessment, enough of the drug substance manufacturing process should be described in the application for regulatory authorities to understand how impurities are formed in the process, how changes in the process could affect the formation, fate, and purge of impurities, and why the proposed control strategy is suitable for the drug substance manufacturing process. This will typically include a description of multiple chemical transformation steps.

불순물의 적절한 관리 대책을 포함하여, 원료의약품 제조 공정과 원료의약품의 관리가 적절한지 여부를 규제 기관이 평가한다. 이러한 평가를 위해서는 원료의약품 제조 공정을 신청 문서에 충분히 자세하게 기술하여, 공정 중에 불순물이 어떻게 형성되고 공정 변경이 불순물의 형성, 최종 상태, 제거에 어떤 영향을 미치는지, 예정 관리 전략이 원료의약품 제조 공정에 왜 적합한지, 규제 기관이 이해할 수 있도록 해야 한다. 이때 여러 화학적 전환 단계도 설명한다.

#### **해설 2(Explanatory note 2):**

Generally, the detailed description of the manufacturing process (i.e. from the

starting materials to the active substance) should cover all the synthetic steps critical to the quality of the active substance. Discussion on the formation, fate, and purge of both actual and potential (i.e. those likely to be formed based on reaction mechanism, side reactions, degradants, as well as reagents, catalysts, and solvents used) impurities should be presented. To facilitate this, analytical techniques to detect and quantify actual and potential impurities are required.

일반적으로 활성 성분의 품질에 중요한 영향을 미치는 모든 합성 단계를 포함하여, 제조 공정을 자세히 기술한다(즉, 출발 물질부터 활성 성분까지). 실제 불순물과 잠재 불순물(즉, 사용한 시약, 촉매, 용매는 물론이고, 분해 산물과 부반응, 반응 메커니즘에 근거하여 형성될 가능성이 있는 불순물)의 형성, 최종 상태, 제거에 관한 정보를 제공한다. 이를 위하여 실제/잠재 불순물의 검출과 정량을 위한 분석 기법도 필요하다.

The documentation presented should enable assessors to consider whether the manufacturing process is robust to variability, whether the process is well controlled and therefore whether it will consistently lead to active substance of appropriate quality. The specification of a starting material should contain suitable limits for known, unknown and total impurities and where appropriate, limits for solvents, reagents and catalysts used during its synthesis.

변동성 측면에서 제조 공정이 견고한지, 공정이 충분히 관리되는지, 그러므로 적절한 품질의 활성 성분이 일관되게 생산되는지 여부를 평가자가 검토하는데 필요한 문서를 제공한다. 기지 불순물, 미지 불순물, 총 불순물의 적합한 한도 기준과 적절한 경우에는 합성에 사용한 용매, 시약과 촉매의 한도 기준을 출발 물질 규격에 포함시킨다.

#### **중요 단계(Critical Steps):<sup>2</sup>**

The controls applied to steps critical for active substance quality should be described in module 3.2.S.2.4 (part 2.C.1.1.2 for veterinary applications). A critical step is defined as one where the process conditions, test requirements or other relevant parameters must be controlled within pre-determined limits to ensure that the active substance meets its specification. Difficulties to remain within pre-determined limits for processing conditions or passing in-process control tests, as well as the consequences of any excursions, should be considered when identifying critical steps.

활성 성분 품질에 매우 중요한 역할을 하는 단계의 관리 방법을 모듈 3.2.S.2.4(동물 의약품 신청 문서인 경우에 파트 2.C.1.1.2)에 기술한다. 활성 성분이 규격에 부합하도록



하려면 공정 조건, 시험 기준, 기타 관련 파라미터를 지정 수준 이내로 관리해야 하는 단계를 중요 단계로 정의한다. 중요 단계를 파악할 때는, 공정 조건을 사전 설정 수준 이내로 유지하거나 IPC 시험을 통과하기가 용이한지 여부와 일탈의 영향을 고려한다.

The criticality of a given step is related to its distance (in terms of synthetic steps) from the active substance, the subsequent processing and the overall control strategy being applied. The control strategy mitigates the risk associated with a given critical step, but does not necessarily affect its criticality. Examples of possible critical steps below should be considered in the context of the whole synthesis. The following list is neither exhaustive nor intended to imply that any such step would be mandatorily included in the manufacturing process of the active substance described in section 3.2.S.2.2 of the application (part 2.C.1.1.2 for veterinary applications).

특정 단계의 중요도는 활성 성분과의 거리(합성 단계), 다음 공정 단계, 전반적인 관리 전략과 관련이 있다. 관리 전략이 특정 중요 단계와 관련된 리스크를 완화시킬 수 있으나, 그렇다고 그 단계의 중요성에 영향을 미치지 않는다. 전체 합성 과정을 생각하며, 아래와 같은 중요 단계의 예를 고려한다. 아래 리스트에 있는 것이 전부는 아니며, 신청 문서 섹션 3.2.S.2.2(동물 의약품 신청 문서는 파트 2.C.1.1.2)의 활성 성분 제조 공정에 반드시 포함시켜야 하는 공정 단계라는 의미도 아니다.

Critical steps could be for instance:

중요 단계의 예

- Steps involving formation and/or purge of key impurities - if a step purges an impurity which would otherwise be present in the active substance, then it should be considered critical. This could include not only reactive chemistry steps but work-ups, phase separations and crystallisations as well;  
중요 불순물의 형성 및/또는 제거와 관련된 단계 - 특정 공정 단계에서 어떤 불순물이 제거되고 이 단계가 없으면 활성 성분에 이 불순물이 존재한다면, 이 단계를 중요 단계로 간주한다. 화학적 반응 단계 이외에도 워크업, 상 분리, 결정화 등도 이와 같은 단계에 포함될 수 있다.
- Steps which introduce key structural features of the active substance, for example key functional groups or stereochemistry;  
활성 성분의 중요한 구조적 특징이 도입되는 단계: 예) 중요한 작용기나 입체 화학

물질.

- Steps where careful control of stoichiometry, temperature, pH or other process variables is crucial for active substance quality;  
화학량론, 온도, pH, 기타 공정 변수의 관리가 활성 성분 품질에 중대한 영향을 미치는 단계.
- Steps which employ or generate genotoxic compounds;  
유전 독성 화합물을 생성하거나 사용하는 단계.
- Steps which employ class I solvents and/or toxic metals;  
클래스 I 용매 및/또는 독성 금속을 사용하는 단계.
- Complex chemical transformations where multiple variables could impact reaction outcome (multiple reagents, catalysts, solvents, etc.)  
여러 변수가 반응 결과에 영향을 미칠 가능성이 있는(여러 시약, 촉매, 용매 등) 복잡한 화학적 전환 단계.
- The final purification step.  
최종 정제 단계.

The applicant/manufacturer should discuss and identify those manufacturing steps that impact the impurity profile of the active substance as they should be normally included in the manufacturing process described in section 3.2.S.2.2 of the application (part 2.C.1.1.2 for veterinary applications).

신청업체/제조업체는 활성 성분의 불순물 프로파일에 영향을 미치는 제조 단계를 협의하여 파악하고, 신청 문서 섹션 3.2.S.2.2(동물 의약품 신청 문서는 파트 2.C.1.1.2)의 제조 공정 부분에 포함시켜 기술해야 한다.

An approach could be to control certain parameters in the specification of a starting material (e.g. enantiomeric purity, genotoxic impurity limits). The acceptability of such proposals will depend on the proximity of a given starting material to the active substance, and thus, the risk to active substance quality.

출발 물질의 규격 가운데 특정 파라미터(예, 거울상 이성질체 순도, 유전 독성 불순물 기준)를 관리하는 방법을 채택할 수도 있다. 출발 물질과 활성 성분의 근접성과 그에 따라

활성 성분 품질에 영향을 미칠 리스크를 고려하여, 이와 같은 방안의 적합성을 평가한다.

Steps which have an impact on solid-state properties are always considered as critical, particularly, if the active substance is used within a solid dosage form, since they may adversely affect dissolution of the active substance thereby affecting bioavailability.

고체상 특징에 영향을 미치는 단계는 언제나 중요 단계로 간주된다. 고형제에 사용되는 활성 성분인 경우에 특히 그런데, 활성 성분의 용출에 부정적인 영향을 미쳐, 결국에는 생체 이용률에도 영향을 주기 때문이다.

Tests and acceptance criteria, with justification based on experimental data, performed at critical steps identified in 3.2.S.2.2 of the manufacturing process, should be provided (part 2.C.1.1.2 for veterinary applications).

3.2.S.2.2에 기술한 중요 제조 공정 단계에서 실시하는 시험 항목과 허용 기준을 기술하고, 그 타당성을 실험 데이터를 토대로 제시한다(동물 의약품 신청 문서는 파트 2.C.1.1.2).

The opportunity to justify a short synthetic sequence exists but this should be for clear scientific reasons and is expected to be the exception rather than the norm. In such cases, steps to synthesize the starting materials should be demonstrated not to be critical (as defined above) to the quality of the active substance, and steps to avoid contamination from non-GMP steps should be integral to the control strategy.

짧은 합성 경로의 타당성을 제시할 수 있으나, 과학적 이유가 명확해야 한다. 또한 이와 같은 상황은 예외적인 경우여야 할 것이다. 이때 출발 물질 합성 단계가 활성 성분의 품질에 중요(의미는 상기 참조)한 영향을 미치지 않음을 증명하고, 비-GMP 활동에 따른 오염을 피하기 위한 조치를 관리 전략에 포함시킨다.

When the proposed starting material is itself an active substance covered by a monograph of the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), and when the active substance manufacturer has demonstrated the suitability of the Ph. Eur. monograph as evident by a valid Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia (CEP) for the proposed starting material, this would be accepted. Alternatively, such a starting material may already be the active substance in a marketing authorisation in the EU. However, clear evidence that the marketing

authorisation is still valid and that the starting material is manufactured under GMP to the same quality standard as the active substance in the already-authorised product, (manufacturer, site, process, impurity profile and specifications), should be provided in the dossier.

예정 출발 물질 자체가 유럽약전에 수재된 활성 성분이고, 활성 성분 제조업체가 예정 출발 물질에 대하여 유효한 CEP를 제출해 유럽약전에 부합함을 증명한다면, 이를 인정할 수 있다. 또는 이와 같은 출발 물질이 EU에서 판매 허가를 받은 활성 성분일 수 있다. 하지만 판매 허가가 여전히 유효하며 그 출발 물질이 기허가 제품의 활성 성분과 동일한 품질 표준에 따라 GMP에 부합하게 제조된다는 명확한 증거(제조업체, 제조소, 공정, 불순물 프로파일, 규격)를 허가 신청 문서에 포함시켜야 한다.

- Manufacturing steps that impact the impurity profile of the drug substance should normally be included in the manufacturing process described in Section 3.2.S.2.2 of the application.  
원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미치는 제조 단계를 신청 문서 섹션 3.2.S.2.2의 제조 공정 부분에서 기술한다.

#### **해설 3(Explanatory note 3):**

It therefore follows that steps critical for the purity of the active substance should be performed under GMP, which forms an integral part of any control strategy.

그러므로 활성 성분의 순도에 영향을 미치는 중요한 단계를 GMP에 의거하여 진행해야 하며, 이 부분은 관리 전략의 핵심적인 요소라 할 수 있다.

- Each branch of a convergent drug substance manufacturing process begins with one or more starting materials. The Good Manufacturing Practice (GMP) provisions described in ICH Q7 apply to each branch beginning with the first use of a starting material. Performing manufacturing steps under GMP together with an appropriate control strategy provides assurance of quality of the drug substance.  
여러 줄기로 진행되다가 한 곳으로 수렴되는 원료의약품 제조 공정의 각 줄기 부분은 하나 이상의 출발 물질로 시작된다. ICH Q7의 GMP 기준은 출발 물질이 처음 사용되면서 시작되는 각 줄기 부분에 적용된다. 적절한 관리 전략과 함께, GMP 규정을 준수하며 제조 단계를 수행해야, 원료의약품의 품질이 보장된다.

#### **해설 4(Explanatory note 4):**

In the EU, the requirements of GMP for Active Substances (ICH Q7)<sup>5</sup> have been incorporated into "The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practice, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials".<sup>6</sup>

EU의 활성 성분 GMP 기준(ICH Q7)이 "EU 의약품 관리 규칙, 볼륨 4, GMP 기준, 파트 II: 출발 물질로 사용되는 활성 성분 기준"에 규정되어 있다.

For active substances, GMP applies to a manufacturing process from the introduction of starting materials and makes a major contribution to any control strategy.

활성 성분인 경우에 GMP는 출발 물질이 도입되는 제조 공정 단계부터 적용되며, GMP는 모든 관리 전략에 중대한 기여를 한다.

GMP guidelines are intended to help ensure that active substances meet the requirements for quality and purity that they are claimed to possess.

GMP 가이드라인은 지정 품질과 순도 기준에 부합하는 활성 성분을 제조할 수 있도록 하기 위한 것이다.

EU Authorities are concerned that introduction of impurities into the active substance from non-GMP manufacture, (e.g. from poor cleaning of vessels previously used for other purposes or inadequate control of processes), which would not necessarily be picked up by routine analytical testing is a significant risk. The fewer synthetic steps carried out under GMP, the higher the risk to the quality of the active substance.

EU 규제 기관은 비-GMP 조건의 제조로 인해 활성 성분에 불순물이 도입되고(예, 다른 용도로 사용한 용기의 부적절한 세척이나 공정의 부적절한 관리), 일상적인 분석 시험으로는 이와 같은 문제를 찾아내지 못할 리스크를 우려하고 있다. GMP에 의거하여 진행되는 합성 단계가 적으면, 활성 성분의 품질에 미칠 리스크도 크다.

The control strategy in place for a given manufacturing route mitigates the risk associated with the manufacturing process and assures the quality of the active substance. The control strategy ensures the individual batch quality, but relies on GMP to ensure that the conditions necessary for the validity of the control strategy do not change over time. It does not follow that a short route of synthesis can be accepted if a good control strategy is in place, nor that a poor control strategy can

be compensated by a longer synthetic route carried out under GMP. Specifications of starting materials, intermediates and the active substance, reaction parameters (stoichiometry, temperature, pH, reaction times, etc.), in-process controls, release testing, and working under GMP all form an integral part of the control strategy.

특정 제조 경로에 대하여 구축한 관리 전략은 그 제조 공정과 관련된 리스크를 완화하고 활성 성분의 품질을 보증할 수 있어야 한다. 관리 전략은 개별 배치의 품질을 보증하기 위한 것이지만, 관리 전략의 유효성 확보에 필수적인 조건이 시간 경과에 따라 달라지지 않았는지 확인하려면 GMP가 필요하다. 그렇다고 올바른 관리 전략을 구축하면 짧은 합성 경로를 인정하거나, 관리 전략이 부실해도 GMP에 의거하여 진행되는 합성 경로를 길게 설정해 운영하여 보상할 수 있다는 의미는 아니다. 출발 물질, 중간 제품, 활성 성분의 규격, 반응 파라미터(화학량론, 온도, pH, 반응 시간 등), IPC, 출하 승인 시험, GMP에 의거한 업무 등 모든 것이 관리 전략의 핵심적인 부분을 구성한다.

Although there are no objections to the manufacturers of starting materials operating under the principles of GMP, statements from applicants/manufacturers such as “we commit to carrying out manufacture of starting materials to GMP and are willing to be inspected” are not acceptable since production of the API starting material is currently excluded from application of the EU GMP Guide. Furthermore there is no current regulatory framework for inspection and no transparency exists for applicants and inspectors in steps prior to the starting materials. Likewise, assessors will not accept third party confidential information, sometimes proposed by starting material or intermediate manufacturers or suppliers of any raw materials used in the synthetic process, in order to seek approval of an advanced intermediate as a starting material. Any acceptance of GMP declarations of this nature would not translate to the lifecycle of the product where subsequent changes in the supply chain or to steps prior to the starting materials may not be subject to the same declarations which could neither be requested nor enforced.

출발 물질 제조업체가 GMP 원칙에 의거하여 운영하는 것에 이의가 없으나, "GMP에 따라 출발 물질을 제조하며 언제든지 실사 받을 준비가 되어 있다"는 식의 신청업체/제조업체 증명서는 인정되지 않는다. 현재 API 출발 물질 생산은 EU GMP 가이드의 적용 대상에서 제외되어 있기 때문이다. 또한 실사를 위한 규제 제도가 현재 없고, 출발 물질 이전 단계는 신청업체와 실사자 모두에게 투명하지 않다. 또한 상당히 진행된 중간 제품을 출발 물질로 승인 받기 위하여, 출발 물질 또는 중간 제품 제조업체나 합성 공정에 사용되는 기타 원료 공급업체가 제3자 기밀 정보를 제시하기도 하는데, 이와 같은 정보를 평가자가 받아들이지 않는다. 이러한 성격의 GMP 증명서를 수용한다고 해서 제품 라이프사이클에 그대로

적용되는 것은 아니어서, 이후 출발 물질 이전 단계나 공급 체인의 변경 시에 동일한 증명이 필요하지 않으며 그와 같은 증명을 요청하거나 강제할 수 없다.

Once approved, any subsequent change to the synthetic route involving re-definition of the starting materials must be proposed, justified and assessed according to same principles outlined in this reflection paper. Statements such as "this intermediate or starting material can be supplied by other qualified suppliers" cannot be accepted unless details of their source are provided and then only after regulatory assessment.

일단 승인을 받은 다음에 합성 경로를 변경하고 그에 따라 출발 물질의 정의가 달라질 수 있는 경우에는, 이 문서에 제시된 원칙에 따라 변경 신청을 하고 타당성을 제시하며, 해당 변경 사항을 평가한다. 공급처 정보를 구체적으로 제공하고 규제 기관이 평가한 경우가 아니면, "이 중간 제품이나 출발 물질을 다른 적격 공급업체가 공급할 수 있다"와 같은 표현은 받아들일 수 없다.

The practice of shortening some of the branches of an approved synthetic route through the submission of updates or variations to an ASMF, to a CEP dossier or to Module 3.2.S (part 2.C.1.1 for veterinary applications), is often linked to the contracting out of part of the synthetic route. That means redefinition of what was previously an intermediate to be the new starting material. Accepting the new proposed starting material however, reduces regulatory oversight and may weaken the control strategy. This is especially important when linked to further lifecycle changes in the supply chain which may adversely affect the overall quality of the active substance. The shortening of manufacturing processes is therefore unlikely to be considered acceptable without a strong scientific rationale.

ASMF, CEP 문서 또는 모듈 3.2.S(동물 의약품 신청 문서는 파트 2.C.1.1)의 업데이트 또는 변경 신청 문서를 제출해 승인 받은 합성 경로의 줄기 경로 가운데 일부를 단축하는 경우가 있는데, 합성 경로 가운데 일부의 위탁과 관련하여 이렇게 추진하기도 한다. 이는 중간 제품이었던 것이 이제 출발 물질로 새롭게 재정의됨을 의미한다. 하지만 새로운 출발 물질을 받아들이면 규제 감독의 수준이 떨어지고 관리 전략도 약화될 수 있다. 추후 라이프사이클 동안 공급 체인 변경과 연계되어 진행되고 그에 따라 활성 성분의 전반적인 품질에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 있는 경우에 이 부분이 특히 중요하다. 그러므로 강력한 과학적 근거가 없으면 제조 공정의 단축을 받아들이기 어렵다.

- A starting material should be a substance of defined chemical properties and

structure. Non-isolated intermediates are usually not considered appropriate starting materials;

출발 물질은 화학적 특징과 구조가 규명된 성분이어야 한다. 분리되지 않은 중간 제품은 일반적으로 적절한 출발 물질로 간주되지 않는다.

- A starting material is incorporated as a significant structural fragment into the structure of the drug substance. "Significant structural fragment" in this context is intended to distinguish starting materials from reagents, solvents, or other raw materials. Commonly available chemicals used to create salts, esters or other simple derivatives should be considered reagents.

출발 물질은 중요한 구조적 부분으로 원료의약품의 구조에 통합된다. 여기서 "중요한 구조적 부분"이라 함은, 시약, 용매, 기타 원료와 출발 물질을 구분하기 위한 것이다. 염, 에스테르, 기타 간단한 유도체를 만드는데 사용되는 일반적인 화학물질을 시약이라 부른다.

#### 해설 5(Explanatory note 5):

The term "significant structural fragment" is frequently misinterpreted by applicants as meaning structural proximity to the active substance. In this context however, the phrase applies to materials which contribute to the final molecular structure of the active substance, as opposed to reagents, catalysts, or solvents. Justification of a late intermediate as starting material by claiming it is a significant structural fragment is not considered a valid argument as this could apply to any intermediate in the manufacturing process.

"중요한 구조적 부분"이라는 말을 활성 성분에 구조적으로 근접하다는 의미로 신청업체가 오해하기도 한다. 이 말은 시약, 촉매, 용매 등과 달리 활성 성분의 최종 분자 구조에 기여하는 물질에 적용된다. 말기 중간 제품이 중요한 구조적 부분이라고 주장하며 출발 물질로 지정하는 방식은 유효한 논리라 할 수 없다. 이와 같은 주장이 제조 공정의 모든 중간 제품에 적용될 수 있기 때문이다.

All the general principles above should be considered in selecting Starting Material(s), rather than strictly applying each general principle in isolation (see Example 4, Section 10.4).

출발 물질의 선정 시에는 각각의 일반 원칙을 개별적으로 엄격하게 적용하기보다, 위에서 설명한 일반 원칙 모두를 고려해야 한다(예 4(섹션 10.4) 참조).



**해설 6(Explanatory note 6):**

Scientific reasoning with appropriate justification, considering the whole synthetic approach and control strategy, and incorporating all the various principles outlined above, should be used in order to justify the selection of the starting materials. Often, applicants/manufacturers will select just a few criteria and use them to justify starting material selection, e.g.: "Compound X is a well-characterised isolated material of defined chemical properties and structure, and constitutes a significant structural fragment of the active substance. Therefore it is selected as a starting material as per ICH Q11." This line of argumentation is not comprehensive and therefore not acceptable. Control strategy alone is not a sufficient justification of a starting material. Equally, a long synthetic process will not necessarily compensate for a poor control strategy.

전체 합성 방법과 관리 전략을 고려하고 앞서 설명한 모든 원칙을 종합적으로 검토해 적절한 타당성과 과학적 방법으로 출발 물질 선정의 타당성을 증명한다. 신청업체/제조업체가 몇 가지 기준만 적용해 출발 물질 선정의 타당성을 증명하기도 한다. 예: "화합물 X는 화학적 특징과 구조가 규명되었고 특성 분석이 충분히 이루어진 분리 물질이며, 활성 성분의 중요한 구조적 부분을 구성한다. 그러므로 ICH Q11에 따라 화합물 X를 출발 물질로 선정한다." 이와 같은 주장은 단편적인 것이므로 받아들일 수 없다. 관리 전략만으로는 출발 물질의 타당성을 증명하는데 충분하지 않다. 마찬가지로 합성 공정이 길다고 해서 부실한 관리 전략을 보상할 수 없다.

**5.1.2 반합성 원료의약품의 출발 물질 선정(Selection of starting materials for semi-synthetic drug substances)**

For purposes of this guideline, a semi-synthetic drug substance is one in which the structural constituents have been introduced by a combination of chemical synthesis and elements of biological origin (e.g., obtained from fermentation or by extraction from botanical material). In some cases, it might be appropriate for the applicant to describe the manufacturing process starting from the source material (microorganism or botanical material). However, if it can be demonstrated that one of the isolated intermediates in the synthetic process complies with the principles outlined above for the selection of starting materials for synthetic drug substances, that isolated intermediate can be proposed as the starting material. The applicant should specifically evaluate whether it is possible to analytically characterise the proposed starting material, including its impurity profile, and whether the

fermentation or botanical material and extraction process impact the impurity profile of the drug substance. Risks from microbial and other contamination should also be addressed.

이 가이드라인에서 반합성 원료의약품은 생물학적 유래의 요소(예, 발효 또는 식물 물질의 추출)와 화학적 합성의 조합으로 구조적 구성분이 도입된 것을 의미한다. 제조 공정을 기원 물질(미생물 또는 식물)부터 설명하는 편이 더 적절한 경우도 있다. 하지만 합성 공정에서 분리된 중간 제품 가운데 하나가 위에 설명된 합성 원료의약품의 출발 물질 선정 원칙에 부합함을 증명할 수 있다면, 분리한 중간 제품을 출발 물질로 제시할 수 있다. 불순물 프로파일을 포함하여 예정 출발 물질의 특성을 분석할 수 있는지, 발효 또는 식물성 물질과 추출 공정이 원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미치는지 여부를 신청업체가 구체적으로 평가한다. 미생물 오염이나 기타 오염이 발생할 리스크도 다루어야 한다.

#### **해설 7(Explanatory note 7):**

It is re-emphasised that a semi-synthetic starting material should comply with the general principles for starting materials already discussed above and summarised in explanatory note 6. If the fermentation step or extraction step is considered to be critical following the definition in explanatory note 2, and considering the potential for variability in fermentation process or extraction step, then it should be carried out under GMP.

반합성 출발 물질은 앞서 설명하고 해설 6에서 정리한 출발 물질의 일반 원칙에 부합해야 함을 다시 강조한다. 해설 2의 정의에 따라 발효 단계나 추출 단계가 중요하다고 생각되고 발효 공정이나 추출 단계의 변동성이 예상되는 경우에는, GMP에 의거하여 공정을 진행해야 한다.

### **5.2 출발 물질 또는 기원 물질에 관한 정보의 제출(Submission of information for starting material or source material)**

Applicants should identify all proposed starting materials or source materials and provide appropriate specifications. Proposed starting materials for synthetic and semi-synthetic drug substances should be justified.

신청업체는 예정 출발 물질 또는 기원 물질을 모두 파악하고 적절한 규격을 설정해야 한다. 합성/반합성 원료의약품의 예정 출발 물질에 대하여 타당성을 제시한다.

#### **해설 8(Explanatory note 8):**

Information on the manufacturers and suppliers of starting materials should be

provided, including name and address, and a scheme of the synthetic route used to manufacture them, showing all reagents, catalysts and solvents used. Without this information, the suitability of specifications cannot be adequately assessed.

명칭과 주소를 포함해 출발 물질 제조업체와 공급업체에 관한 정보를 제공한다. 또한 출발 물질 제조를 위한 합성 경로와 사용한 모든 시약, 촉매, 용매에 관한 정보도 제공한다. 이 정보가 없으면 규격의 적합성을 적절하게 평가할 수 없다.

The specification for a starting material should address impurities and is expected to consider suitable limits for known, unknown impurities and total impurities and where appropriate, limits for solvents, reagents and catalysts used during synthesis of a starting material. The acceptance criteria should be established based on origin, fate and purge of impurities present in the starting material, and where appropriate, should be designed to detect isomeric or other impurities which are potentially reactive and which may be carried through to the active substance.

출발 물질의 규격에 불순물 항목이 있어야 하며, 기지/미지 불순물과 총 불순물에 대한 적합한 한도 기준, 그리고 적절한 경우에는 출발 물질 합성에 사용한 용매, 시약, 촉매에 대한 한도 기준을 포함해야 할 것이다. 출발 물질에 존재하는 불순물의 기원, 최종 상태, 제거에 관한 정보를 바탕으로 허용 기준을 설정하며, 적절한 경우에는 이성질체 불순물 또는 반응성이 있고 활성 성분에 이월될 가능성이 있는 기타 불순물을 검출할 수 있게 설정한다.

Analytical methods used should be validated. A tabulated summary of the results of the validation carried out should be provided if critical for the quality of the active substance. However, it is not necessary to provide a validation report.

분석 방법을 밸리데이션한다. 활성 성분의 품질에 중요하다면, 밸리데이션 결과를 표 형식으로 요약한다. 하지만 밸리데이션 보고서를 제공할 필요는 없다.

#### **5.2.1 합성 원료의약품의 출발 물질 선정에 관한 타당성 증명(Justification of starting material selection for synthetic drug substances)**

The applicant should provide a justification for how each proposed starting material is appropriate in light of the general principles for the selection of starting materials outlined above in Section 5.1.1. This can include information on:

상기 섹션 5.1.1에 설명한 출발 물질 선정의 일반 원칙을 감안하여 예정 출발 물질 각각의 적절성과 타당성을 신청업체가 제시해야 한다. 이때 다음 정보를 포함시킬 수 있다.

## Reflection paper on the requirements for selection & justification of GE042a starting materials for the manufacture of chemical active substances

- The ability of analytical procedures to detect impurities in the starting material  
출발 물질 중의 불순물을 분석 방법이 검출할 수 있는 능력
- The fate and purge of those impurities and their derivatives in subsequent processing steps  
이후 공정 단계에서 불순물과 유도체의 최종 상태와 제거
- How the proposed specification for each starting material will contribute to the control strategy  
각 출발 물질의 예정 규격이 관리 전략에 어떻게 기여하는가?

### 해설 9(Explanatory note 9):

The suitability of a starting material needs to be justified against the principles in section 5.1 as a whole, rather than against selected individual bullet points. Critical to satisfactory justification of a starting material, and for the assessment of the justification, is the description of the formation, fate and purge of impurities. The dossier must contain an appropriate discussion on known and unknown impurities including residual solvents, catalysts, metals and reagents. The starting material specifications should include tests and acceptance criteria for specified, unspecified and total impurities (including (potential) genotoxins) and where appropriate, limits for solvents, reagents and catalysts used during their synthesis. An inadequate discussion on impurities renders evaluation of the proposed starting materials and their specifications impossible.

섹션 5.1의 원칙을 일부 항목만 골라서 적용하지 말고, 전체적으로 고려하여 출발 물질의 적합성을 타당하게 증명할 필요가 있다. 출발 물질의 타당성을 충분하게 설명하며, 타당성 평가에 중요한 것이 불순물의 형성, 최종 상태, 제거에 관한 정보이다. 잔류 용매, 촉매, 금속, 시약을 포함해 기지/미지 불순물에 관한 적절한 정보를 신청 문서에 포함시킨다. 지정 불순물, 미지정 불순물, 총 불순물((잠재) 유전 독소 포함) 시험 항목과 허용 기준, 그리고 적절한 경우에는 합성에 사용한 용매, 시약, 촉매의 한도 기준을 출발 물질 규격에 포함시킨다. 불순물 정보가 적절하지 않으면, 출발 물질과 출발 물질 규격의 평가가 불가능하다.

The applicant should provide, as part of the justification, a flow diagram outlining the current synthetic route(s) for the manufacture of the drug substance, with the

proposed starting materials clearly indicated. Changes to the starting material specification and to the synthetic route from the starting material to final drug substance are subject to regional, post-approval change requirements. In addition, regional requirements concerning starting material suppliers may also be applicable. 타당성 증명의 일환으로 원료의약품 제조를 위한 현재의 합성 경로를 흐름도로 정리하고 예정 출발 물질을 명확히 표시한다. 출발 물질 규격과 출발 물질부터 최종 원료의약품까지 합성 경로가 변경되는 경우, 지역별 승인 이후 변경 기준이 적용된다. 또한 출발 물질 공급업체에 관한 지역별 기준이 적용될 수도 있다.

**해설 10(Explanatory note 10):**

The quality of the proposed starting material must be sufficient, in combination with the control strategy, to ensure the quality of the active substance. The manufacturing route of a starting material and information on manufacturers\* should also be provided to allow an adequate assessment of the suitability of starting materials and their specification. If any synthetic steps used to manufacture the starting materials are considered critical and are either close to the active substance (in terms of number of synthetic steps) or impact its impurity profile, then the re-definition of starting materials to an earlier point should be considered, bearing in mind the whole synthetic route and the control strategy (see explanatory note 2).

예정 출발 물질의 품질은 관리 전략과 함께 활성 성분의 품질을 보증하기에 충분해야 한다. 출발 물질 제조 경로와 제조업체 정보를 제공하여, 출발 물질과 출발 물질 규격의 적합성을 적절하게 평가할 수 있도록 한다. 출발 물질을 제조하기 위한 합성 단계가 중요하다고 생각되고 활성 성분에 가깝거나(합성 단계의 수에 비추어) 활성 성분의 불순물 프로파일에 영향을 미친다면, 전체 합성 경로와 관리 전략을 고려하여 더 앞의 지점으로 출발 물질을 재정의하는 것을 고려해야 한다(해설 2 참조).

It is emphasized that it is the legal responsibility of the marketing authorisation holder to maintain the quality of the active substance throughout its lifecycle. Implicit in this is that changes to the synthetic route to the starting materials should always be assessed for their impact on the quality of the active substance, and any resultant modifications such as changes to specifications or manufacturers of the starting material(s) should be applied for by way of appropriate variations. The active substance manufacturer, which may frequently be independent of the applicant, has a very important role to play in this and is also responsible for

ensuring the quality of the active substance it manufactures.

라이프사이클 내내 활성 성분의 품질을 유지할 법적 책임이 판매 허가 보유자에게 있음을 강조할 필요가 있다. 이는 출발 물질 합성 경로 변경 시에 활성 성분의 품질에 미칠 영향을 평가하고, 출발 물질 규격이나 제조업체 변경 등 그에 따른 변경 사항을 적절한 허가 변경 절차를 통해 추진해야 한다는 의미이다. 활성 성분 제조업체와 신청업체가 독립적인 관계인 경우가 많지만, 활성 성분 제조업체는 이와 관련하여 매우 중요한 역할을 하며 활성 성분 제조업체가 제조하는 활성 성분의 품질을 보증할 책임이 있다.

\* When ICH Q11 mentions starting material suppliers, this is interpreted within the EU as manufacturers.

ICH Q11에 표현된 출발 물질 공급업체는 EU에서 제조업체로 해석된다.

An applicant generally need not justify the use of a commercially available chemical as a starting material. A commercially available chemical is usually one that is sold as a commodity in a pre-existing, non-pharmaceutical market in addition to its proposed use as starting material. Chemicals produced by custom syntheses are not considered to be commercially available. If a chemical from a custom synthesis is proposed as a starting material, it should be justified in accordance with the general principles for the selection of starting materials outlined above in Section 5.1.1.

상업적으로 구매 가능한 화학물질을 출발 물질로 사용할 때는 일반적으로 타당성을 입증할 필요가 없다. 상업적으로 구매 가능한 화학물질은 일반적으로, 출발 물질로써의 예정 용도 이외에도 기존의 비제약 시장에서 상품으로 판매되는 것이다. 맞춤 합성 방식으로 생산되는 화학물질은 상업적으로 구매 가능한 것으로 간주되지 않는다. 맞춤 합성으로 만든 화학물질을 출발 물질로 사용하고자 한다면, 상기 섹션 5.1.1에 기술된 출발 물질 선정의 일반 원칙에 따라 타당성을 증명해야 한다.

In some instances, additional purification steps by the drug substance manufacturer might be called for to ensure the consistent quality of a commercially available starting material. In these instances, the additional purification steps should be included as part of the description of the drug substance manufacturing process. Specifications should normally be provided for both incoming and purified starting material.

상업적으로 구매 가능한 출발 물질의 일관된 품질을 보장하기 위하여, 원료의약품 제조업체가 추가 정제 단계를 적용하는 경우도 있다. 이럴 때는 원료의약품 제조 공정을

설명할 때, 추가 정제 단계도 포함시킨다. 입고 출발 물질과 정제 출발 물질 모두의 규격을 제공한다.

**해설 11(Explanatory note 11):**

A statement that a material is commercially available may not be considered sufficient to justify it as a starting material without additional supporting information. It is the responsibility of the applicant to show that a commercially available starting material is not custom synthesised, but a commodity material used in a non-pharmaceutical market, and to provide supportive documentation in the dossier demonstrating so. It is also a requirement to demonstrate that the quality of a commercially available starting material is adequate for use in the manufacture of an active substance. To enable the assessment of any requirement for further purification of a commercially available material, the information on the impurity profile should be presented for assessment.

추가적인 근거 정보 없이 상업적으로 구매 가능한 물품이라는 문구만으로는, 출발 물질로 타당함을 증명하는데 충분하다고 볼 수 없다. 신청업체는 상업적으로 구매 가능한 출발 물질이 주문 방식으로 합성된 것이 아니라 비제약 시장에서 사용하는 물질임을 보여주고, 신청 문서에 관련 문서를 포함시켜 증명할 책임이 있다. 또한 상업적으로 구매 가능한 출발 물질의 품질이 활성 성분 제조에 적절함을 증명해야 한다. 상업적으로 구매 가능한 물질의 추가 정제에 관한 기준을 평가하려면, 불순물 프로파일에 관한 정보가 있어야 한다.

**5.2.2 반합성 원료의약품의 출발 물질 선정에 관한 타당성 증명(Justification of starting material selection for semi-synthetic drug substances)**

If an isolated intermediate is proposed as the starting material for a semi-synthetic drug substance, the applicant should provide a justification that explains how the proposed starting material complies with the general principles for the selection of starting materials outlined above in Section 5.1.1. Otherwise, the applicant should describe the manufacturing process starting from the microorganism or botanical material, as appropriate, and these materials should be qualified.

분리 중간 제품을 반합성 원료의약품의 출발 물질로 삼고자 한다면, 신청업체는 해당 출발 물질이 상기 섹션 5.1.1에 기술된 출발 물질 선정 일반 원칙에 어떻게 부합하는지 타당하게 설명해야 한다. 그렇지 않으면, 미생물 또는 식물성 물질부터 시작하여 제조 공정을 설명해야 하며, 이들 물질의 적격성을 확립해야 한다.

**참고 문헌(References):**

1. ICH Guideline Q11 on Development and Manufacture of Drug Substances (chemical entities and biotechnological / biological entities) CHMP/ICH/425213/2011 (ICH Q11)
2. Chemistry of New Active Substances (CPMP/QWP/130/96, Rev 1)
3. Chemistry of active substances 3AQ5A
4. Active substance-master-file procedure CHMP/QWP/227/02
5. ICH Guideline Q11 on Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients CPMP/ICH/4106/00 (ICH Q7)
6. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practice, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials