

가이드라인 등록번호

안내서-0218-02



원료의약품의 개발 및 제조 품질심사 가이드라인

2017. 07.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

원료의약품의 개발 및 제조 품질심사 가이드라인 (민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : 해당사항 없음)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ 지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞ 안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.		
2017 년 7 월 19 일		
담당자 확 인(부서장)		김광제 서수경

이 안내서는 원료의약품의 개발 및 제조에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식 ('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 17년 7월 19일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품규격과 혹은 유전자재조합의약품과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-2957(의약품규격과), 043-719-3504(유전자재조합의약품과)

팩스번호: 043-719-2950(의약품규격과), 043-719-3500(유전자재조합의약품과)

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1		2016.11.	제정
2		2017.07.	개정

목 차

1. 서론	1
1.1. 목표	1
2. 적용범위	2
3. 제조 공정 개발	2
3.1. 일반 원칙	2
3.1.1 완제의약품과 연계된 원료의약품 품질	2
3.1.2 공정 개발 도구	3
3.1.3 개발 접근법	3
3.1.4 원료의약품 주요 품질 특성	4
3.1.5 물품 특성 요소 및 공정 지표와 원료의약품 주요 품질 특성의 연계	5
3.1.6 디자인 스페이스	7
3.2 제조 공정 개발 정보의 제출	8
3.2.1 공정 개발 요약	8
3.2.2 원료의약품 주요 품질 특성	9
3.2.3 제조 공정 이력	9
3.2.4 제조 개발 연구	10
4. 제조 공정 및 공정 관리	10
5. 출발 물질과 기원 물질의 선정	11
5.1. 일반 원칙	11
5.1.1 합성 원료의약품의 출발 물질 선정	11
5.1.2 반합성 원료의약품의 출발 물질 선정	12
5.1.3 생물학적제제 등 원료의약품의 출발 물질 선정	12

5.2. 출발 물질 또는 기원 물질에 관한 정보의 제출	13
5.2.1 합성 원료의약품의 출발 물질 선정에 관한 타당성 증명	13
5.2.2 반합성 원료의약품의 출발 물질 선정에 관한 타당성 증명	14
5.2.3 생물학적제제 등 원료의약품의 출발 물질 선정에 관한 타당성 증명	14
6. 품질 관리 전략	14
6.1. 일반 원칙	14
6.1.1 품질 관리 전략 개발을 위한 접근법	15
6.1.2 품질 관리 전략 개발 중 고려사항	15
6.2 품질 관리 전략 정보의 제출	16
7. 공정 밸리데이션/평가	17
7.1 일반 원칙	17
7.2 생물학적제제 등 원료의약품 특이적 원칙	18
8. CTD 형식에 의한 제조 공정 개발 및 관련 정보의 제출	19
8.1 품질 위험 관리 및 공정 개발	19
8.2 주요 품질 특성	19
8.3 디자인 스페이스	20
8.4 품질 관리 전략	20
9. 전주기 관리	20
10. 설명에 도움이 되는 예시	23
10.1 예 1: 물품 특성 요소 및 공정 지표와 원료의약품 주요 품질 특성과의 연계	23
10.2 예 2: 공정 지표의 전주기 관리를 뒷받침하는 품질 위험 관리	26
10.3 예 3: 생물학적제제 등 원료의약품 단위 공정의 디자인 스페이스	28
10.4 예 4: 적절한 출발 물질의 선택	30
10.5 예 5: 주요 품질 특성을 선택하는 관리 요소의 요약	31

11. 용어 정의	35
-----------------	----

1. 서론

1.1 목표

이 가이드라인은 우수한 원료의약품을 개발하고자 하는 국내 제약업체에게 개발 및 제조단계에서 고려해야할 사항과, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 별표 3 국제공통기술문서(CTD)의 제3부 중 3.2.S.2.2 ~ 3.2.S.2.6 부분의 작성에 대한 정보를 제시하고자 한다.

참고로, ICH Q11은 원료의약품의 개발 및 제조에 해당하는 의약품 개발 가이드라인(Q8), 품질 위험 관리 가이드라인(Q9), 제약 품질 시스템 가이드라인(Q10)에 설명된 원리와 개념에 대해 더 명확히 설명한다.

회사는 원료의약품을 개발하는데 있어 다양한 접근법을 선택할 수 있다. 이 가이드라인에서는 "고전적인"과 "진보된"이라는 용어를 사용해 두 가지의 접근법을 구분하여 표현한다. 먼저, 고전적인 접근법에서는 공정 지표에 관한 설정 값과 조작 범위가 규정되며, 의약품의 품질 관리 전략은 일반적으로 공정의 재현성 및 원료의약품이 설정된 허용 기준에 적합하다는 것을 입증하는데 기반을 두고 있다.

진보된 접근법에서는 위험 관리와 과학적 지식이 보다 넓은 범위에 활용되어, 주요 품질 특성(CQA)에 영향을 주는 공정 지표와 세부 단위 조작이 무엇인지 확인하고 이해하며, 이를 바탕으로 원료의약품의 전주기에 걸쳐 적용 가능한 품질 관리 전략을 개발하고, 여기에는 디자인 스페이스의 확립이 포함될 수 있다. ICH Q8에서 완제의약품에 대해 논의하였듯이, 원료의약품과 그 제조 공정에 대해 더 많이 이해한다면 좀 더 유연한 규제가 이루어질 수 있는 기반을 만들 수 있는데, 이는 일반적으로 판매 허가 신청 서류에 제공된 과학적 지식의 수준에 따라 규제 유연성의 정도를 예상할 수 있기 때문이다.

고전적인 그리고 진보된 접근법은 상호배타적이지 않다. 고전적인 접근법 또는 진보된 접근법 중 무엇이든 사용할 수 있고, 두 가지를 조합하여 사용할 수도 있다.

2. 적용범위

이 가이드라인은 ICH 가이드라인 Q6A와 Q6B의 적용 범위 부분에 규정된 원료의약품에 적용되지만, 식약처와 협의하여 다른 종류의 완제의약품에도 적용할 수 있고, 특히 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 별표 3 국제공통기술문서의 제3부 3.2.S.2.2(제조공정 및 공정관리) ~ 3.2.S.2.6(제조공정 개발)의 내용과 자료준비에 관련이 있다. 한편, 이 가이드라인은 의약품 개발 중 임상 연구 단계에서 제출하는 문서의 내용에 적용되지 않지만, 이 가이드라인에 제시된 개발 원칙은 임상 단계 동안 고려해야 할 중요한 내용이다. 참고로, 승인 후 변경에 대한 지역별 규제 기준은 이 가이드라인에서 다루지 않는다.

3. 제조 공정 개발

3.1 일반 원칙

원료의약품 제조 공정 개발의 목표는 “의도한 품질”의 원료의약품을 일관성 있게 생산할 수 있는 상업적 제조 공정을 확립하는 것이다.

3.1.1 완제의약품과 연계된 원료의약품 품질

원료의약품의 “의도한 품질”이라는 기준은 추후 완제의약품에서 활용되는 것까지 고려해야 하며, 의약품 개발에 영향을 줄 수 있는 원료의약품의 물리적, 화학적, 생물학적, 미생물학적 특징이나 특성에 대한 지식과 그 이해를 기반으로 결정해야 한다(예를 들어, 원료의약품의 용해도가 제형의 선택에 영향을 줄 수 있다). 완제의약품의 제품 품질 목표 사항(QTPP)와 잠재 주요 품질 특성(CQA, ICH Q8의 정의 참조), 그리고 관련 제품으로부터 습득한 선행 경험은 원료의약품의 잠재 주요 품질 특성을 파악하는데 도움이 되며, 연구 개발을 진행하면서 주요 품질 특성에 대한 지식과 이해는 더욱 증진될 수 있다.

3.1.2 공정 개발 도구

품질위험관리(QRM, ICH Q9 참조)는 다양하게 활용될 수 있으며, 예를 들어 제조 공정 설계의 선택에 대한 평가, 품질 특성과 제조 공정 지표의 평가 및 의도한 품질의 배치를 꾸준히 생산할 수 있다는 보증의 강화 등에 활용된다. 위험 평가는 초기 개발 과정부터 실시할 수 있으며 이것이 반복되면서 더 많은 지식과 이해가 유용하게 활용되는데, 이 평가에는 다양한 도구, 예를 들어 공식적인 도구 및 공인되는 도구뿐만 아니라 비공식적인 관리 도구(예, 내부 절차 등)가 모두 활용될 수 있다.

지식 관리(ICH Q10 참조)도 제조 공정 개발에 도움이 되며, 이와 관련하여 선행 지식과 개발 연구가 포함될 수 있다. 선행 지식은 이미 확립된 생물학적, 화학적, 공학적인 원리와 기술에 대한 참고문헌, 제조 경험 등을 포함한다. 플랫폼 제조(용어 정의 참조)를 포함한 관련 선행 지식에서 유래한 자료는 상업적 공정 개발의 근거 자료가 되고 과학적 이해를 증진시키는데 활용될 수 있다.

3.1.3 개발 접근법

ICH Q8에는 "제품 개발 전략은 회사별, 제품별로 다를 수 있다. 또한 개발 접근법과 그 개발 범위도 다를 수 있으므로, 신청 서류에 개략적으로 설명하여야 한다."라고 기술되어 있다. 이 개념은 원료의약품의 제조 공정 개발에도 똑같이 적용된다. 업체는 원료의약품의 개발에 고전적인 접근법과 진보된 접근법 중 하나를 선택하거나, 또는 이 둘의 조합을 선택할 수 있다.

제조 공정 개발에는 최소한 다음 요소들이 포함되어야 한다.

- 원료의약품 품질에 영향을 미치는 특성을 조사하고 관리할 수 있도록, 원료의약품과 연관된 잠재 주요 품질 특성을 파악하는 것
 - 적절한 제조 공정의 결정
 - 공정 성능과 원료의약품 품질을 보장할 수 있는 품질 관리 전략의 결정
- 진보된 접근법으로 제조 공정을 개발할 때는 다음 요소들이 추가로 포함될 수 있다.

- 제조 공정을 평가하고 이해하며 구체화하는 체계적 접근 방식, 예를 들어
 - 선행 지식과 실험 및 위험 평가를 통하여, 원료의약품 주요 품질 특성에 영향을 줄 수 있는 물품 특성 요소(예, 원료, 출발 물질, 시약, 용매, 공정 보조물, 중간체)와 공정 지표를 파악하는 것
 - 원료의약품 주요 품질 특성과 물품 특성 요소 및 공정 지표를 연계하는 기능적 관계분석
- 진보된 접근법과 품질위험관리(QRM)을 결합하여 적절한 품질 관리 전략을 세우는 것, 예를 들어
 - 디자인 스페이스를 확립하는 전략

진보된 접근법으로 확보한 지식과 그 이해는, 제품 전주기에 걸쳐 지속적인 개선과 혁신을 가져올 수 있다(ICH Q10 참조).

3.1.4 원료의약품 주요 품질 특성

주요 품질 특성은 바람직한 원료의약품의 품질을 보장하기 위해 적절한 한도, 범위, 또는 분포 기준에 부합해야 하는 물리적, 화학적, 생물학적 또는 미생물학적 특징이나 특성을 의미한다. 잠재 원료의약품 주요 품질 특성은 공정 개발의 방향을 정하는데 활용되며, 원료의약품 지식과 공정 이해가 증진됨에 따라 잠재 주요 품질 특성 목록이 수정될 수 있다. 원료의약품 주요 품질 특성은 일반적으로 확인, 순도, 생물학적 활성 및 안정성에 영향을 주는 특징이나 특성을 포함한다. 의약품 제조나 성능 측면에서 물리적 특징이 중요한 경우, 이를 주요 품질 특성으로 지정할 수 있다.

불순물은 의약품 안전성에 영향을 주기 때문에 잠재 원료의약품 주요 품질 특성으로 분류된다. 화학적 성분인 경우에는 유기 불순물(잠재 유전 독성 불순물 포함), 무기 불순물(예, 금속 잔류물), 잔류 용매(ICH Q3A, Q3C 참조) 등이 있다.

생물학적제제 등인 경우 공정 관련 혹은 제품 관련 불순물이 있으며(ICH Q6B 참조) 공정 관련 불순물로는 세포 기질 유래 불순물(예, 숙주 세포 단백질(HCP) 및 DNA), 세포 배양 유래 불순물(예, 배지 성분), 정제 공정 유래

불순물(예, 칼럼 용출물)이 있다. 생물학적제제 등의 중요 품질특성으로 제조 공정의 일부가 아니면서 우발적으로 외부에서 유입된 물질 모두를 포함하여 Q6B에 규정된 오염물질(예, 외래성 바이러스, 세균, 마이코플라즈마 오염)이 포함되어야 한다.

복잡한 제품의 경우 중요 품질특성을 결정하기 어려울 수 있다. 예를 들어 생물학적제제 등은 품질특성이 너무 많아, 안전성과 유효성에 미치는 영향을 완전히 평가하는 것이 불가능할 수 있다. 품질특성의 순위 또는 중요도를 평가하기 위한 위험분석을 실시할 수 있다. 개발 시작 시점에 선행 지식을 활용하여 위험평가를 실시하고, 전주기 동안 개발 자료(비임상 및 임상 시험 자료 포함)가 축적됨에 따라 위험평가를 반복할 수 있다. 작용 기전과 생물학적 특성에 관한 지식(예, 구조-기능 관계의 평가 실험)은 일부 제품 특성 요소의 위험평가에 도움이 될 수 있다.

3.1.5 물품 특성 요소 및 공정 지표와 원료의약품 주요 품질 특성의 연계

제조 공정 개발 프로그램은 물품 특성 요소(예, 원료, 출발 물질, 시약, 용매, 공정 보조물, 중간체)와 공정 지표 가운데 무엇을 관리할 지 파악하여야 한다. 위험평가를 통해 원료의약품 주요 품질 특성에 영향을 줄 가능성이 있는 물품 특성 요소와 공정 지표를 파악할 수 있고, 원료의약품 품질에 중요하다고 생각되는 물품 특성 요소와 공정 지표를 품질 관리 전략에서 다루어야 한다.

원료의약품의 제조에 투입되는 물품과 관련된 품질 관리 전략 요소를 규정하기 위해 이루어지는 위험평가는, 제조 공정 능력(capability)과 특성 요소 감지 가능성 및 원료의약품 품질과 관련된 영향의 심각성에 대한 평가를 포함하여 실시한다. 예를 들어 원료나 중간체 중의 불순물과 원료의약품 주요 품질 특성 사이의 연관성을 평가할 때, 원료의약품 제조 공정이 어떤 불순물 또는 그 유도체를 제거할 수 있는지 검토해야 한다. 불순물과 관련된 위험은 일반적으로 원료 및 중간체의 규격 또는 후기 정제 공정 능력을 확보해 관리할 수 있다. 또한 위험평가를 통해서 원료의약품에서의 감지 능력에 내재적으로 제약이 있는(예, 바이러스 안전성) 주요 품질 특성을 파악할 수도 있고, 이에 해당하는 주요 품질 특성은 초기 공정의 적절한 지점에서 관리해야 한다.

화학적 성분의 개발인 경우에는 불순물에 대한 지식과 그 관리가 중요하다. 불순물의 형성과 최종 상태(불순물이 반응하는지, 화학 구조가 바뀌는지), 제거(불순물이 결정화, 추출 등을 통해 제거되는지), 그리고 주요 품질 특성으로써 원료의약품에 잔류하는 최종 불순물과의 관계를 이해하는 것이 중요하다. 각 공정은 불순물에 대한 적절한 관리가 이루어지는지 평가되어야 하는데, 불순물은 여러 단계의 공정을 거쳐서 증가할 수 있기 때문이다.

고전적인 접근법으로 개발할 경우, 주로 배치의 공정 이력과 단일 변량 실험 결과를 토대로 규격과 공정 지표 범위를 정할 수 있다. 진보된 접근법을 활용하면 물품 특성 요소 및 공정 지표가 주요 품질 특성과 어떻게 상호작용하는지 그 관계를 이해할 수 있다. 예 1(10.1 참조)은 선행 지식과 기본 화학 원리를 적용하여 공정 지표를 설정하는 방법을 보여준다.

위험평가는 개발 단계에서 잠재 주요 품질 특성에 영향을 줄 수 있는 제조 공정을 파악하는데 사용될 수 있다. 또한 추가 위험평가를 통해, 공정과 품질 사이의 관계를 더욱 정확히 이해해야 하고 필요한 부분에 집중할 수 있다. 진보된 접근법을 사용할 경우, 적절한 물품 규격과 공정 지표 범위를 아래와 같은 순서로 정할 수 있다.

- 공정의 변동성을 유발할 가능성이 있는 잠재적 원인을 파악한다.
- 선행 지식과 위험평가 도구를 기반으로 원료의약품 품질에 가장 큰 영향을 줄 수 있는 물품 특성 요소와 공정 지표를 파악한다.
- 물품 특성 요소 및 공정 지표의 원료의약품 주요 품질 특성과의 관계를 파악하고 확인하기 위한 실험(예, 기계적 또는 역학적 평가, 다변량 실험 설계, 모의시험, 모델링)을 설계하고 실시한다.
- 필요하다면 설계공간의 확립을 포함하여, 적절한 범위를 설정하기 위한 자료를 분석하고 평가한다.

필요하다면 소규모 모델을 개발하고 활용하여 공정 개발 실험의 근거 자료로 활용할 수 있다. 이 모델은 규모의 차이에 따른 영향을 고려하여 개발해야 하고, 제안된 상업적 공정을 대표할 수 있어야 한다. 과학적으로

타당성이 있는 모델을 개발한다면 제품 품질의 예측도 가능할 것이며, 이를 활용하여 여러 규모와 설비에서의 공정 조건을 외삽하여 설정할 수도 있다.

3.1.6 디자인 스페이스

디자인 스페이스는 품질을 보증하는 것으로 증명된 공정 지표와 투입 변수 (예, 물품 특성 요소)들의 다차원적 조합과 그 상호작용을 의미한다. 디자인 스페이스 안에서의 작업은 변경으로 간주되지 않고, 디자인 스페이스를 벗어나는 것은 변경으로 간주되며 일반적으로 식약처에 변경 신청을 해야 한다. 디자인 스페이스는 업체가 제안하며, 식약처의 평가와 승인을 받는다(ICH Q8).

진보된 접근법으로 의약품을 개발할 경우, 원료의약품에도 ICH Q8에서 다른 디자인 스페이스 개념을 마찬가지로 적용할 수 있다. 물품 특성 요소와 공정 지표의 변동이 원료의약품 주요 품질 특성에 가져오는 영향과 그 의미 및 이에 따른 디자인 스페이스의 범위를 정확히 평가할 수 있는 능력은, 공정과 제품을 이해하는 정도에 따라 결정된다.

디자인 스페이스는 선행 지식과 과학 원리, 공정에 대한 경험적 이해를 바탕으로 설정할 수 있고, 모델(예, 정성, 정량)을 활용하여 여러 규모와 여러 설비에서의 디자인 스페이스의 근거 자료로 활용할 수 있다. 디자인 스페이스는 단위 공정(예, 반응, 결정화, 증류, 정제)별로 설정하거나, 선택된 여러 단위 공정의 조합에 대하여 설정할 수 있다. 디자인 스페이스에 포함할 단위 공정은 주요 품질 특성에 영향을 주는 파급력을 근거로 선정하며, 반드시 순차적일 필요는 없다. 또한 공정 단계 사이의 연계성도 평가하는데, 예를 들어 불순물의 누적 발생과 제거를 관리한다. 여러 단위 공정을 포괄하는 디자인 스페이스는 공정 운영 유연성을 향상시킬 수 있다.

일부 생물학적제제 등 원료의약품의 디자인 스페이스 개발과 승인은 공정의 변동성과 원료의약품 복잡성(예, 번역 후 변형)을 포함하는 여러 요인들 때문에 상당히 어려울 수 있다. 이러한 요인들은 디자인 스페이스 승인 이후

남아있는 잔여 위험에 영향을 줄 수 있다(예, 제조규모에 민감한 공정 변수 등과 관련된 불확실성에 따른 예상치 못한 중요 품질특성의 변화 가능성). 잔여 위험의 수준에 따라 신청업체가 승인 이후 디자인 스페이스 안에서의 변경을 관리하기 위한 방안을 제시하는 것이 적절할 수 있다. 이때 승인 받은 디자인 스페이스 안에서의 변경이 발생한 경우에 공정 지식, 관리 전략, 특성 분석 방법을 활용하여 제품 품질을 평가하는 방법도 제시해야 한다.

3.2 제조 공정 개발 정보의 제출

원료의약품 제조 공정의 개발에 관한 정보를 제공할 때는(신청 서류의 3.2.S.2.6 부분) 공정 개발 과정에서 중요하게 변경된 사항을 기술하고, 관련 원료의약품 배치와 이들 배치의 제조에 적용된 제조 공정 개발 단계를 연계시켜 설명하며, 선행 지식과 위험평가 및 기타 시험 성과(예, 실험, 모델링, 모의시험)를 어떻게 활용하여 제조 공정과 품질 관리 전략의 중요 부분을 확립했는지에 대해 논리적이고 이해하기 쉽게 정리한다. 제조업체마다 다양한 방식으로 공정 개발 정보를 제시할 수 있으나, 몇 가지 중요한 권장 사항을 아래에 정리했다.

3.2.1 공정 개발 요약

공정 개발 요약 부분은, 공정 개발의 중요한 단계를 설명하고 원료의약품의 의도한 품질을 달성하는데 어떤 연관이 있는지를 설명하는 요약 정보를 제시하며 시작하는 방식이 권장된다. 이때 다음 정보를 포함해야 한다.

- 원료의약품 주요 품질 특성 목록
- 제조 공정의 개발 단계와 품질 관리 전략의 변경에 대한 간략한 설명
- 원료의약품 주요 품질 특성에 영향을 미치는 물품 특성 요소와 공정 지표의 간략한 설명
- 디자인 스페이스 개발 과정의 간략한 설명

공정 개발 과정을 설명하는 요약 정보 다음에는, 아래에 권장한 바와 같이

보다 포괄적인 정보를 제조공정 개발 부분에 포함한다.

3.2.2 원료의약품 주요 품질 특성

원료의약품 주요 품질 특성 목록을 작성하고, 해당 특징이나 특성을 주요 품질 특성으로 지정한 근거를 설명한다. 잠재 주요 품질 특성으로 생각할 수 있는 다른 특징이나 특성을 주요 품질 특성 목록에 포함하지 않은 이유도 설명해야 한다. 해당 특징이나 특성을 주요 품질 특성으로 지정한 근거가 신청 서류의 다른 곳에 포함되어 있다면(예, 3.2.S.3.1 구조 및 기타 특성) 이를 연결시키거나 참조 정보를 제공한다. 의약품 주요 품질 특성과 연관이 있는 원료의약품 주요 품질 특성을 신청 서류의 의약품 개발 부분(예, 3.2.P.2.1 의약품 원료)에서 일부 설명하는 것도 적절할 수 있다.

3.2.3 제조 공정 이력

판매 허가 신청의 근거 자료로 활용된 원료의약품 배치(판매 허가를 위한 안정성 실험이나 비임상 또는 임상 실험에 사용된 것)의 제조 공정이나 제조 사업장의 중요한 변경에 대한 설명과 검토가 이루어져야 하며, 가능한 경우 실생산 규모의 배치도 포함한다. 일반적으로는 시간 순서로 설명하고, 마지막에는 제안된 상업적 공정으로 끝을 맺는다. 여기에는 배치 정보(배치 크기, 규모, 제조 사업장과 일자, 사용한 경로와 공정, 예정 목적[예, 지정 독성 시험 또는 임상 시험])와 관련 원료의약품 배치의 비교 분석 시험에서 확보한 근거 자료가 제공되거나 참조되어야 한다(예, 배치 분석, 절 3.2.S.4.4).

생물학적제제 등의 원료의약품인 경우에는 중요 변경 사항의 근거를 각각 설명하고, 원료의약품(및/또는 적절한 경우에는 중간체)의 품질에 영향을 줄 가능성에 대한 평가 자료도 기술한다. ICH Q5E에 기술된 바와 같이 개발 과정의 동등성에 대한 설명을 제조 공정 이력 부분에 포함하여야 한다. 시험 항목과 결과 평가 방법 선정의 타당성에 대한 입증 자료를 포함하는 자료에 대한 고찰도 포함되어야 한다. 제조방법 변경이 원료의약품과 이를 사용한 완제의약품에 미칠

영향을 평가하기 위한 실험에는 비임상 및 임상 시험도 포함할 수 있다. 신청 서류의 다른 모듈에 있는 연구 결과는 상호 참조로 포함되어 있어야 한다.

3.2.4 제조 개발 연구

신청 서류에 기술한 상업적 제조 공정과 품질 관리 전략의 중요한 부분을 확립하는데 기여했던 실험 및 위험평가에 대해 나열한다(예, 도표 형식). 각각의 실험 및 위험평가의 목적이나 용도를 기술해야 한다.

실험 목적, 자료, 자료 분석 방법, 결론, 그 실험이 제조 공정에 주는 영향 또는 제조공정의 추가 개발에 주는 영향을 이해하도록 충분히 구체적인 수준으로 각 실험 또는 위험평가를 요약한다. 조사 대상 파라미터와 범위를 기술하고 상업적 제조 공정의 예정 공정 조건 또는 디자인 스페이스(3.2.S.2.2에 기술된 것)과 연계하여 설명한다. 위험평가 도구와 디자인 스페이스를 설정하는데 토대가 되었던 실험 결과도 적절하게 기술한다. 만약 특정 선행 지식을 참조하여 개발을 진행한 경우, 관련 정보와 자료를 충분히 제공하고 만약 적절하다면 해당 원료의약품과의 연관성을 타당하게 설명한다. 상업적 제조 공정의 개발의 근거 자료로 사용된 소규모 모델에 대해서도 설명하여야 한다.

4. 제조 공정 및 공정 관리

원료의약품 제조 공정에 관한 정보는 해당 원료의약품의 제조에 관한 업체의 공약(commitment)에 해당되며, 따라서 제조 공정과 공정 관리에 대해서 적절하게 기술하는 것이 권장된다(ICH M4Q 3.2.S.2.2 참조).

제조 공정은 흐름도와 공정 단계별 설명 형식으로 기술하여야 한다. 각 공정 단계의 공정 내 관리에 대해서도 설명해야 하며, 규모 의존적인 공정 단계인 경우에는 다양한 생산 규모에 적용되는 제조 단계에 대하여 규모 조정 계수가 포함되어야 한다. 모든 제조 공정의 디자인 스페이스는 제조공정 정보에 포함해 기술한다.

5. 출발 물질과 기원 물질의 선정

5.1 일반 원칙

5.1.1 합성 원료의약품의 출발 물질 선정

원료의약품 제조 공정의 시작 지점을 결정할 때(예, 출발 물질을 선정하는 경우), 다음의 일반원칙을 고려해야 한다.

- 일반적으로 제조 공정 시작 부근에서 발생하는 물품 특성 요소 또는 공정 조건의 변화는 원료의약품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 낮다.

- 제조 공정 후기 이후의 공정 단계의 숫자와 그 “위험” 사이의 연관성은, 원료의약품의 물리적 특징과 관련된 요소 및 불순물의 형성, 최종 상태, 제거와 관련된 요소에 의해 결정된다. 예를 들어 최종 결정화 단계와 그 이후의 공정(예, 분쇄, 미분화)에서 원료의약품의 물리적 특징이 결정되는데, 이들은 모두 제조 공정 후기에 발생한다. 제조 공정의 초기에 도입되거나 생성되는 불순물은, 제조 공정 후기에 생성되는 불순물에 비하여 일반적으로 정제 공정(예, 세척, 분리중간체의 결정화)을 거치며 제거될 가능성이 크기 때문에 원료의약품으로 유입될 가능성이 적다. 하지만 제조 공정 후기 이후 단계의 숫자와 그 “위험” 사이의 연관성이 불분명한 경우도 있다.

- 식약처는 불순물의 적절한 관리 대책을 포함하여, 원료의약품 제조 공정과 원료의약품의 관리가 적절한지 평가한다. 이러한 평가를 위해서는 원료의약품 제조 공정을 신청 서류에 충분히 자세하게 기술하여, 공정 중에 불순물이 어떻게 형성되며 공정의 변경이 불순물의 형성, 최종 상태, 제거에 어떤 영향을 주고, 예정 품질 관리 전략이 원료의약품 제조 공정에 적합한지의 여부를 식약처가 이해할 수 있도록 해야 한다.

- 원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미치는 제조 단계는, 신청 서류 3.2.S.2.2절의 제조 공정 부분에 포함해 기술한다.

- 여러 경로로 물질을 합성한 뒤 이를 합쳐 최종 원료의약품 하나로 수렴하는 원료의약품 제조 공정의 경우, 한 개 이상의 출발 물질로부터 시작된다. 즉 ICH Q7에 기술된 GMP 기준은, 출발 물질이 처음 사용되면서 시작되는 각각의

경로에 적용된다. 적절한 품질 관리 전략과 함께 GMP 규정을 준수하며 제조 단계를 수행해야 원료의약품의 품질이 보장된다.

- 출발 물질은 화학적 특징과 구조가 규정된 성분이어야 한다. 예를 들어 분리되지 않은 중간체는 일반적으로 적절한 출발 물질로 간주되지 않는다.
- 출발 물질은 원료의약품의 “중요한 구조적 부분”을 포함해야 한다. 여기서 “중요한 구조적 부분”이라는 표현은, 출발 물질을 시약과 용매 및 기타 원료와 구분하기 위한 것이다. 염, 에스테르, 기타 간단한 유도체를 만드는데 사용되는 일반적인 화학물질을 시약이라고 표현한다.

출발 물질을 선정할 때는 각각의 일반 원칙을 개별적으로 엄격하게 적용하는 방식 보다, 위에서 설명한 일반 원칙 모두를 고려하는 방식으로 선정해야 한다 (10.2 예 2 참조).

5.1.2 반합성 원료의약품의 출발 물질 선정

이 가이드라인에서 반합성 원료의약품은 생물학적 유래의 요소(예, 발효 또는 식물 물질의 추출)와 화학적 합성의 조합을 통해, 구조적인 구성분이 도입된 것을 의미한다. 제조 공정을 기원물질(미생물 또는 식물)부터 설명하는 편이 더 적절한 경우도 있지만, 합성 공정 중에 분리된 중간체 중 하나가 위에 설명된 합성 원료의약품의 출발 물질 선정 원칙에 적합함을 증명할 수 있다면, 그 중간체를 출발 물질로 제시할 수 있다. 원료의약품을 등록 또는 허가받으려는 업체는 불순물 프로파일을 포함하여 예정 출발 물질의 특성을 분석할 수 있는지, 발효 또는 식물 물질의 추출 공정이 원료의약품의 불순물 프로파일에 영향을 미치는지를 구체적으로 평가해야 하며, 미생물로 인한 오염이나 기타 오염이 발생할 위험도 다루어야 한다.

5.1.3 생물학적제제 등 원료의약품의 기원 물질과 출발 물질 선정

세포 은행은 생명공학적인 원료의약품과 일부 생물학적 원료의약품 제조의 출발점이다. 일부 국가는 세포 은행을 기원 물질로 간주하고, 일부 국가는 출발

물질로 간주한다. ICH Q5A, Q5B, Q5D의 가이드라인을 참조한다.

5.2 출발 물질 또는 기원 물질에 관한 정보의 제출

원료의약품을 등록 또는 허가받으려는 업체는 예정 출발 물질 또는 기원 물질을 모두 파악하고 적절한 규격을 설정해야 하고, 원료의약품의 예정 출발 물질에 대한 타당성을 제시해야 한다.

5.2.1 합성 원료의약품의 출발 물질 선정에 관한 타당성 증명

원료의약품을 등록 또는 허가받으려는 업체는 5.1.1 부분에 설명한 출발 물질 선정의 일반 원칙을 감안하여, 각 예정 출발 물질의 적절함과 타당성을 제시해야 한다. 여기에 다음 정보를 포함할 수 있다.

- 출발 물질 중의 불순물을 검출할 수 있는 분석 방법
- 이후 공정 단계를 거친 불순물의 최종 상태와 제거 여부 및 그 유도체에 대한 자료
- 각 출발 물질의 제안된 규격이 품질 관리 전략에 기여하는 정도

타당성을 증명하기 위해, 원료의약품 제조를 위한 실제 합성 경로를 정리하여 흐름도를 제시하고 제안된 출발 물질을 명확히 표시한다. 출발 물질 규격 및 출발 물질부터 최종 원료의약품까지의 합성 경로가 변경되는 경우, 지역별 변경 승인 기준이 적용된다. 또한 출발 물질 공급업체에 관한 지역별 기준이 적용될 수도 있다.

상업적으로 구매할 수 있는 화학물질을 출발 물질로 사용할 때는 그 타당성을 입증할 필요가 없다. 상업적으로 구매 가능한 화학물질은, 일반적으로 출발 물질로 제안된 용도 이외에도 다른 용도로 기존의 시장에서 상품으로 판매되는 것이다. 한편, 맞춤 합성 방식으로 생산되는 화학물질은 상업적으로 구매할 수 있는 물질로 간주되지 않고, 이 화학물질을 출발 물질로 사용하고자 한다면, 5.1.1 부분에 기술된 출발 물질 선정의 일반 원칙에 따라 그 타당성을 입증해야 한다.

상업적으로 구매 가능한 출발 물질의 경우, 일정한 품질을 보장하기 위하여 원료의약품 제조업체가 추가 정제 단계를 적용하는 경우도 있다. 이 경우에는 원료의약품 제조 공정을 설명할 때 추가 정제 단계도 포함해야 하며, 출발 물질의 입고 및 정제시의 각 규격을 모두 제공해야 한다.

5.2.2 반합성 원료의약품의 출발 물질 선정에 관한 타당성 증명

분리 중간체를 반합성 원료의약품의 출발 물질로 삼고자 한다면, 해당 출발 물질이 5.1.1 부분에 기술된 출발 물질 선정 일반 원칙에 어떻게 부합하는지 타당하게 설명해야 한다. 그렇지 않으면 미생물 또는 식물 물질의 추출물부터 시작하여 제조 공정을 설명해야 하며, 이들 물질의 적격성을 평가해야 한다.

5.2.3 생물학적제제 등 원료의약품의 출발 물질 선정에 관한 타당성 증명

ICH Q5A, Q5B, Q5D를 참조한다.

6. 품질 관리 전략

6.1 일반 원칙

“품질 관리 전략”은 현재의 제품 및 공정에 대한 이해를 바탕으로, 공정 성능과 제품 품질을 보증하기 위한 일련의 계획적인 관리 대책을 의미한다 (ICH Q10). 고전적인 접근법이나 진보된 접근법이나 관계없이(또는 이 두 방법의 조합으로 개발하더라도), 모든 원료의약품 제조 공정에는 품질 관리 전략이 있어야 한다.

다음 내용이 품질 관리 전략에 포함될 수 있으나, 이에 국한되지 않는다.

- 물품 특성 요소의 관리(원료, 출발 물질, 중간체, 시약, 원료의약품의 일차 포장 재질 등)
- 제조 공정 설계에 내포된 관리 대책(예, 시약 투입 순서)
- 공정 중 관리(공정 시험 및 공정 지표 등)

- 원료의약품의 관리(예, 출하시험)

6.1.1 품질 관리 전략 개발을 위한 접근법

품질 관리 전략은 주요 품질 특성이나 각각의 단위 공정에 대하여, 일부에는 고전적인 접근법을 적용하고 다른 부분에는 진보된 접근법을 활용하는 등 두 방법을 조합 하여 개발할 수 있다.

고전적인 접근법으로 제조 공정과 품질 관리 전략을 개발할 때는 제조의 일관성을 보장하기 위해, 설정 값과 운전 범위를 일반적으로 관찰된 자료에 근거하여 좁게 설정하고, 주요 품질 특성의 평가는 원료의약품 단계(즉, 최종 제품 시험)에 더욱 중점을 둔다. 따라서 고전적인 접근법에서는 변동성(예, 원료의 변동성)을 관리하는데 있어서 운전 범위에 대한 유연성이 제한된다.

진보된 접근법은 고전적인 접근법에 비해 공정과 제품에 대한 이해도가 높아서, 변동성의 원인을 체계적으로 파악할 수 있다. 따라서 보다 유의미하고 효율적으로 파라미터, 특성 요소, 절차에 대해 관리할 수 있다. 진보된 접근법에 근거한 품질 관리 전략은 제품 전주기 동안 공정 이해 수준이 높아짐에 따라 계속해서 발전시켜 나갈 수 있고, 변동성(예, 원료의 변동성) 관리를 위한 운전 범위에 대하여 보다 유연하게 접근할 수 있다.

6.1.2 품질 관리 전략 개발 중 고려사항

품질 관리 전략은 원료의약품의 품질을 보장하기 위해, 각 원료의약품의 주요 품질 특성이 적절한 범위나 한도 또는 분포 내에 있도록 한다. 원료의약품 규격은 전체 품질 관리 전략의 한 부분이며, 모든 주요 품질 특성을 원료의약품 규격에 포함할 필요는 없다. 주요 품질 특성은 (1)규격에 포함하고 최종 원료의약품 시험을 통해 확인하거나, (2)규격에 포함하고 초기 관리를 통해 확인하거나(예, 실시간 출하시험), (3)규격에 포함하지 않고 초기 관리를 통해 보장하는 방법으로 관리할 수 있다. 초기 관리의 예는 다음과 같다.

- 공정 중 검사
- 원료의약품 주요 품질 특성을 예측하는데 도움이 되는 공정 지표 또는 공정 중 물질 특성의 측정 결과를 활용하는 것
 - 어떤 경우, 공정분석기술(PAT)이 공정 관리를 향상하고 결과물의 품질을 유지하기 위하여 사용되는 경우도 있다.

고전적인 접근법과 진보된 접근법에 관계없이, 초기 관리는 주요 품질 특성의 변동을 유발하는 부분에 대한 평가와 이해를 기반으로 해야 하며, 원료의약품의 품질에 영향을 줄 수 있는 후기 요인(예, 온도 변화, 산화 조건, 빛, 이온 함량, 전단력) 또한 고려해야 한다.

품질 관리 전략을 개발할 때는 주요 품질 특성과 관련이 있는 위험 및 개별 관리 대책이 잠재적 문제점을 탐지할 수 있는 능력을 감안하여, 특정 주요 품질 특성에 대한 관리 지점을 공정상에서 한 개로 또는 여러 개로 설정할지에 대해 검토해야 한다.

제조 공정에 사용되는 각 원료의 품질은 그 원료의 예정된 용도에 적절해야 한다. 제조 공정의 초기에 사용되는 원료에 비하여, 제조 공정 후기에 사용되는 원료가 원료의약품에 불순물을 도입할 가능성이 더 크다. 그러므로 제조업체는 후기 공정 단계에 투입하는 원료의 품질을 초기 공정 단계에 투입되는 유사한 원료보다 더 엄격하게 관리해야 하는지 평가해야 한다.

6.2 품질 관리 전략 정보의 제출

품질 관리 전략에 관한 정보를 제공할 때는 각 구성 요소를 자세히 기술하고, 적절한 경우에는 전반적인 원료의약품 품질 관리 전략을 요약한다. 시각화와 이해를 돕기 위하여, 전체 품질 관리 전략 요약 정보를 도표 형식 또는 그림 형식으로 제시할 수 있다(도표 형식으로 품질 관리 전략을 요약한 예시는 10.3

부분의 예 3 참조). 특히, 품질 관리 전략의 각 구성 요소가 서로 작용한 결과 어떻게 원료의약품의 품질을 보장하는지 설명할 수 있게 요약 정보를 정리하는 것이 가장 바람직하다.

ICH M4Q에 따르면, 신청 서류에 기재하는 품질 관리 전략의 각 구성 요소에 대해 제출 문서의 적절한 절에 다음을 포함하여 기술할 것을 권장한다.

- 제조 공정 및 공정 관리(3.2.S.2.2)
- 원료 관리(3.2.S.2.3)
- 주요 공정 및 중간체 관리(3.2.S.2.4)
- 원료의약품의 관리(3.2.S.4)
- 용기 및 포장(3.2.S.6)

7. 공정 밸리데이션/평가

7.1 일반 원칙

공정 밸리데이션은 확립된 파라미터 이내에서 공정을 수행하는 경우에, 사전 설정 규격과 품질 특성 기준에 적합한 원료의약품이나 중간체를 효과적이고 재현성 있게 생산할 수 있다는 문서화된 증거를 확보하는 것이다(ICH Q7). 다시 말해, 공정 밸리데이션은 공정이 일정 품질의 원료의약품을 일관되게 생산할 수 있다는 과학적 증거를 확립하기 위하여, 공정의 설계 단계부터 생산 단계에 이르기까지 자료를 수집하고 평가하는 것을 포함한다.

원료의약품 제조 공정은 이를 포함하는 완제의약품의 상업적 유통보다 먼저 밸리데이션 되어야 한다. 비무균 화학적 원료의약품 공정인 경우에는 일반적으로 공정 밸리데이션 실험 결과를 신청 서류에 포함하지 않는다.

일반적으로 공정 밸리데이션을 진행할 때는 적절한 수의 생산 배치에 관한 자료를 수집한다(ICH Q7, 12.5 부분). 배치의 수는 (1)밸리데이션 대상 공정의

복잡성, (2)공정 변동성의 수준, (3)특정 공정에 관한 공정 지식 또는 실험 자료를 포함하되, 이에 국한되지 않는 다양한 요소를 감안하여 결정한다.

고전적인 공정 밸리데이션 방법 이외에도, 지속적 공정 검증(ICH Q8) 방식의 공정 밸리데이션 계획이 초기의 상업적 생산과 제품 전주기에 걸쳐 지속적인 개선을 통한 제조 공정 변경을 위하여 사용될 수 있다.

7.2 생물학적제제 등 원료의약품 특이적 원칙

생물학적제제 등의 원료의약품인 경우에는 상업적 규모의 공정 밸리데이션 시험과 소규모 시험을 모두 신청서류에 포함하여 제출한다. 공정 밸리데이션 배치는 공정을 설명한 부분에 이미 자세히 기술한 배치의 정의를 고려하여 상업적 공정을 대표할 수 있어야 한다.

전체 밸리데이션 패키지에 소규모 시험 자료를 포함하려면, 소규모 모델이 상업적 규모의 공정을 적절하게 대표할 수 있다는 것을 증명해야 한다. 모델이 규모 확장성을 갖고 있으며 예정된 상업적 공정을 대표한다는 점을 증명하는 자료를 제시해야 한다. 소규모 모델의 적합성을 성공적으로 증명할 수 있다면, 제조업체는 상업적 규모 배치의 시험에 덜 의존하는 공정 밸리데이션을 진행할 수 있다. 이 경우 상업적 규모 배치의 자료는 공정 밸리데이션을 뒷받침하는 자료가 생산되었던 소규모 시험에서 얻은 결과를 확인해야 한다. 과학적 근거를 제시하는 경우 혹은 가이드라인에 근거하여 이러한 시험을 요구하지 않거나 특별히 배제하는 경우에는 일부 시험은 소규모 조건에서만 수행해도 타당하다는 것을 적절하게 증명할 수 있다(예, 바이러스 제거).

제품 관련 불순물, 예를 들어 공정 관련 불순물(ICH Q6B), 잠재 오염 물질(예, 사람이나 동물 유래물질을 사용하는 공정인 경우에 바이러스, ICH Q5A 참조)을 제거할 수 있는 공정을 입증하는 시험을 실시해야 한다. 크로마토그래피 칼럼의 수명을 입증하는 시험에는 소규모 모델에서 실시한 시험 자료를 포함시킬 수

있지만, 상업적 규모의 생산에서의 결과가 확인되어야 한다.

상업적 생산을 위한 체외 세포 연령의 한도를 평가해야 하며, 관련 제품에 대한 자세한 가이드라인은 ICH Q5B와 Q5D를 참조한다.

플랫폼 제조 경험을 활용한다면, 관리 전략의 적합성을 입증하고 원료의약품 제조 공정을 판매 허가 신청 시점에 적절하게 밸리데이션 해야 한다. 일반적으로 실제 규모의 밸리데이션 시험은 상업화 대상 제품을 생산한 최종 제조 공정과 제조소에서 확보한 자료를 포함해야 한다.

8. CTD 형식에 의한 제조 공정 개발 및 관련 정보의 제출

공정 개발 정보는 일반적으로 CTD의 3.2.S.2.6 부분에 기술하는데 진보된 접근법으로 공정 개발을 진행하는 경우, CTD 가운데 해당 부분이 명확하지 않은 정보도 나타난다. 시험 개발 실험에서 확보한 다른 정보는 여러 가지 방식으로 CTD 형식에 맞춰 정리할 수 있으며, 이와 관련한 몇 가지 제안을 아래에서 설명한다. 신청 회사는 각종 정보가 위치하는 곳을 명확히 표시해야 한다. 신청 서류에 포함해야 하는 정보 이외에, 이 가이드라인의 일부 내용(예, 전주기 관리, 지속적 개선)은 업체의 의약품품질시스템(PQS, ICH Q10)에 의거하여 관리한다.

8.1 품질위험관리 및 공정 개발

품질위험관리는 공정 개발 및 제조 공정 구축 과정의 여러 단계에서 적용할 수 있다. 개발의 방향을 정하고 그 결정의 타당성을 입증하기 위한 평가 활동(예, 원료의약품 주요 품질 특성과 물품 특성 요소 및 공정 지표를 연계하는 기능적 관계와 위험의 평가)에 관한 정보를 3.2.S.2.6 부분에 요약할 수 있다.

8.2 주요 품질 특성

원료의약품 주요 품질 특성의 목록과 이러한 특징 또는 특성을 주요 품질 특성으로 지정한 근거에 대해 신청 서류의 제조공정 개발 부분(3.2.S.2.6)에 기

술한다. 하지만 이 특징이나 특성을 주요 품질 특성으로 지정한 근거 자료인 구조적 특성 분석 실험에 관한 상세 정보는, 적절한 CTD 부분(예, 3.2.S.3.1 구조 결정 및 기타 특성, 3.2.S.7 안정성)에 기술한다. 의약품 주요 품질 특성과 연계한 원료의약품 주요 품질 특성에 대한 설명은 개발 경위에 관한 부분에 포함할 수 있다(3.2.P.2.1 완제의약품의 조성).

8.3 디자인 스페이스

디자인 스페이스는 예정된 제조공정의 한 요소로서, 제조 공정과 공정 관리를 포함하는 신청 서류의 관련 부분(3.2.S.2.2)에 기술한다. 적절한 경우, 핵심 단계 및 중간 제품 관리에 관한 추가적인 정보는 관련 부분(3.2.S.2.4)에 기술할 수 있다. 제조 공정 개발 부분(3.2.S.2.6)은 디자인 스페이스의 토대가 되는 공정 개발 실험에 관한 정보를 요약하고 기술하는데 적절하다. 디자인 스페이스와 전반적인 품질 관리 전략의 관계는 원료의약품 규격의 타당성에 관한 부분(3.2.S.4.5)에서 설명한다.

8.4 품질 관리 전략

원료의약품 규격은 전체 품질 관리 전략의 한 부분에 불과하지만, 원료의약품 규격의 타당성을 증명하는 부분(3.2.S.4.5)은 전반적인 원료의약품 품질 관리 전략을 요약하여 설명하기에 적절하다. 하지만 투입 물품의 관리, 공정 관리 및 원료의약품 관리에 관한 상세 정보를 다른 관련 부분에서도 기술해야 한다(예, 제조공정 및 공정 관리[3.2.S.2.2], 원료관리[3.2.S.2.3], 주요공정 및 중간체 관리[3.2.S.2.4], 원료의약품 기준[3.2.S.4.1]). 제조 공정의 개선 과정에서 변경된 품질 관리 전략은 3.2.S.2.6 부분에 간략하게 설명한다.

9. 전주기 관리

ICH Q10에서 설명한 품질 시스템 요소와 관리 책임은, 각각의 단계마다 과학적인 방식 및 위험 기반 방식을 활용하여, 제품 전주기 전체에 걸쳐 지속적인 개선을 촉진하기 위한 것이다. 제품 및 공정의 지식은 개발 단계부터 제품의

상업적 판매 단계를 거쳐 제품의 중단에 이르는 시점까지 계속 관리되어야 한다.

원료의약품 제조 공정의 개발과 개선 활동은 일반적으로 원료의약품의 전주기 전체에 걸쳐 계속되며, 품질 관리 전략의 유효성을 포함한 제조 공정의 성능은 주기적으로 평가되어야 한다. 상업적 제조를 통해 확보한 지식은 공정 이해와 공정 성능을 더욱 개선시키고, 원료의약품 품질 보장을 위한 품질 관리 전략을 조정하는 데 사용된다. 새로운 혁신적인 기술이나 다른 제품에서 확보한 지식도 이 목적을 달성하는데 기여할 수 있다. 이러한 지속적인 개선과 성공적인 공정 밸리데이션 및 지속적인 공정 검증을 위해서는 적절하고 효과적인 품질 관리 전략이 필요하다.

원료의약품 및 해당 제조 공정과 관련된 지식은 제품 전주기 전체에 걸쳐 체계적으로 관리해야 한다. 이러한 지식 관리는 공정 개발 활동, 기술 이전 활동(내부 사업장과 계약 제조업체), 원료의약품 전주기 동안의 공정 밸리데이션 실험, 변경 관리 활동을 포함하며 이에 국한되지 않는다. 이러한 지식과 공정에 대한 이해는, 제조 공정을 수행하고 품질 관리 전략을 구축하는데 있어서 원료의약품을 제조하는데 관련된 모든 사업장들 사이에 공유되어야 한다.

원료의약품을 등록 또는 허가받으려는 업체는 최초의 서류에 품질 관리 전략의 변경을 포함한 앞으로의 변경 사항을 제품 전주기 동안 어떻게 관리할 지에 대한 계획을 포함할 수 있다.

모든 제조 공정 변경안에서는 원료의약품의 품질뿐만 아니라, 적절한 경우 완제의약품의 품질까지 영향을 주는 파급력이 평가되어야 한다. 이 평가는 제조 공정의 과학적 이해를 바탕으로 하며, 변경안의 파급 영향을 분석하기에 적절한 시험 항목을 정한다. 화학적 성분인 경우 변경안의 파급 영향을 분석하기 위한 시험에는 현재의 불순물 및 잠재 신규 불순물에 대한 평가와, 시험 과정이 새로운 불순물을 검출할 수 있는지 그 능력에 대한 평가를 포함하며, 이에 국한되지 않는다. 변경 이후 공정의 적절한 시점(예, 중간체나 원료의약품)에 이 시험을

실시해야 한다.

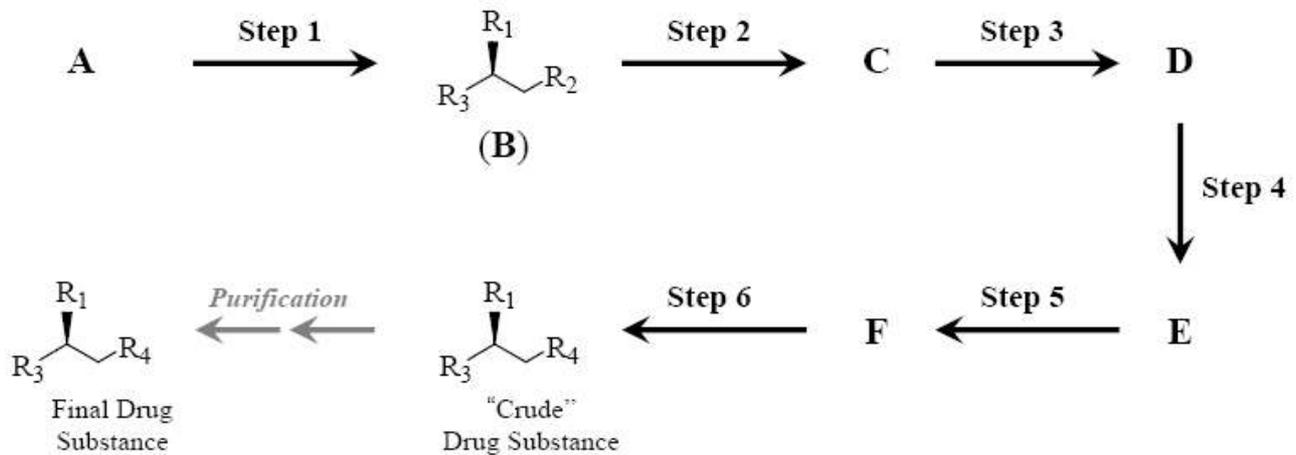
모든 변경은 품질 시스템에 의거한 내부 변경 관리 절차를 거쳐야 한다 (ICH Q7 및 ICH Q10). 식약처의 승인을 받지 않아도 되는 디자인 스페이스 안에서 이동도 마찬가지로 변경 관리의 대상이다. 신청 서류에 포함되어 승인 받은 정보를 변경할 때는 각국의 규정과 가이드라인에 따라 식약처에 보고해야 한다.

10. 설명에 도움이 되는 예시

아래의 예시는 지금까지의 설명을 이해하는데 도움을 주고 적용하는 방법을 보여주기 위한 것이다. 이 예시는 현재의 규제 기준 이외의 새로운 요구 사항을 나타내기 위한 것이 아니다.

10.1 예 1: 물품 특성 요소 및 공정 지표와 원료의약품 주요 품질 특성과의 연계

예 1은 선행 지식과 기본 화학 원리를 활용하여 디자인 스페이스를 설정하는 방법을 설명한다. 다음 반응 경로 중 5번 단계에서 가수분해 불순물이 형성되는 것을 관리하기 위한 파라미터의 범위 결정 방법에 대해, 고전적인 접근법과 진보된 접근법으로 나누어 설명한다.



5번 단계에서 중간체 F가 생성된 다음, 혼합물을 가열하여 환류시킨다. 이 환류 단계에서 중간체 F의 가수분해를 통해 불순물이 생성된다. 위의 간단한 예에서는 이것이 환류 도중에 발생하는 중간체 F의 유일한 반응이다. 그리고 공정의 설계 시에는 다음 가정을 적용했다.

- 중간체 F의 농도는 대략 일정하게 유지된다.
- 온도는 일정하게 유지된다.
- 중간체 F의 가수분해 불순물 허용 기준은 0.30%이다(원료의약품의 주요 품질 특성과 이후 단계의 검증된 불순물 제거 능력을 바탕으로 정한 기준이다).

- 환류 혼합물 중 초기 수분 함량은 중간체 E의 수분 함량에 따라 달라지며, 중간체 E의 수분 함량은 건조를 통해 관리할 수 있다.

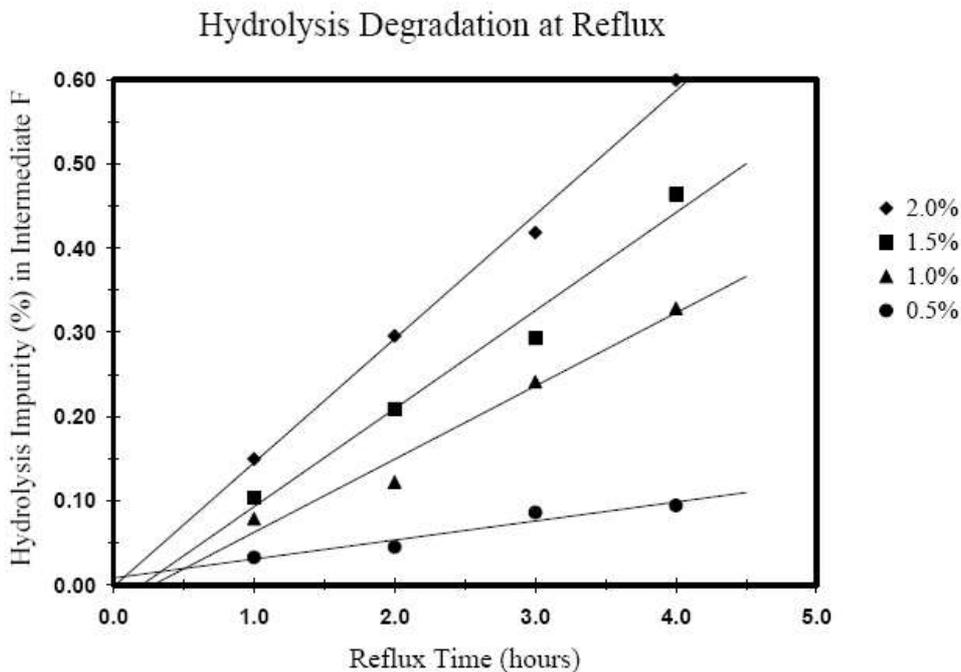
또한 환류 시간과 수분 농도가 중간체 F의 가수분해에 영향을 주는 가장 중요한 파라미터로 확인되었다. 선행 지식과 위험평가 결과에 의하면, 다른 요소는 유의미하지 않은 것으로 파악되었다.

반응은 아래의 공식에 따른 이차 속도식을 따를 것으로 예상되었다.

$$\frac{d[\text{hydrolysis_impurity}]}{dt} = k[H_2O][F]$$

여기서 $[F]$ 는 중간체 F의 농도를 의미한다.

간단한 실험을 통해, 중간체 E의 수분 함량과 환류 시간에 따른 가수분해 수준을 나타낸 다음과 같은 그래프를 만들 수 있다.



고전적인 방법:

고전적인 방법을 활용할 때는, 이 정보를 바탕으로 중간체 F 중 가수분해 불순물 0.30%라는 허용 기준을 달성하는 시간과 수분 함량(%)에 대한 검증된 허용범위를 설정하며, 일반적으로 목표값과 최대값을 설정하는 방법으로 검증된 허용범위를 설정한다.

- 중간체 E를 건조하여 최대 수분 함량을 1.0%로 한다.
- 목표 환류 시간은 1시간, 최대 환류 시간은 3시간으로 정한다.

진보된 방법:

이차 반응 속도식을 적분하여 계산할 수 있다(Chemical Reaction Engineering, Levenspiel 2nd Edition, 1972).

$$\ln\left(\frac{M - X_F}{M(1 - X_F)}\right) = ([H_2O]_0 - [F]_0)kt$$

$[F]_0$ 중간체 F의 초기 농도

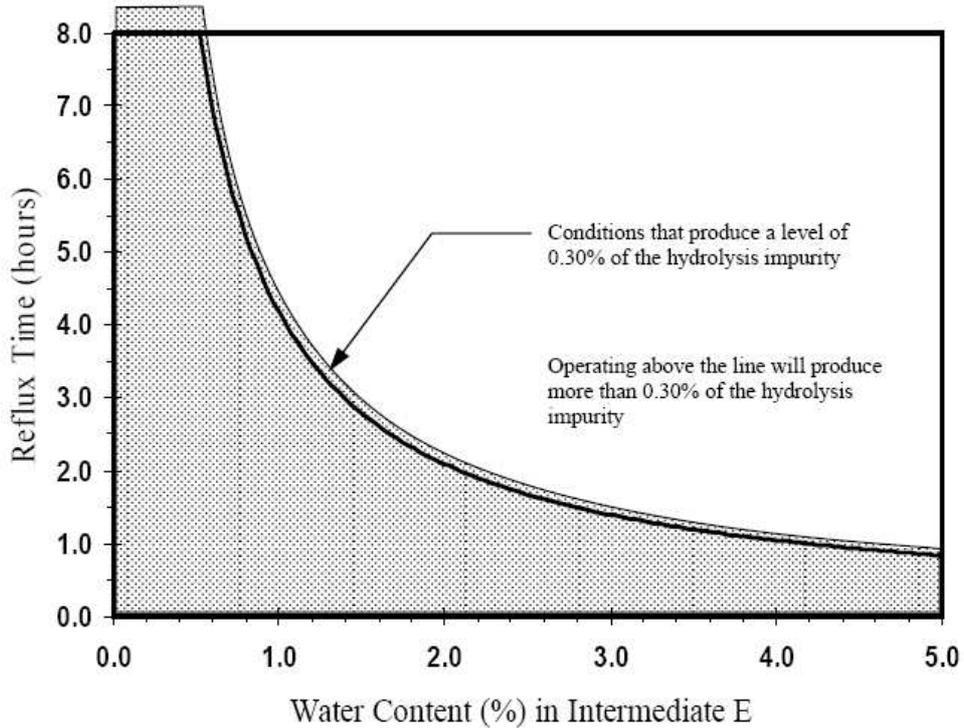
$[H_2O]_0$ 초기 수분 함량

$M = [H_2O]_0/[F]_0$ 초기 수분 함량과 중간체 F의 초기 농도의 비율

$X_F = [X]/[F]_0$ 중간체 F의 초기 농도로 나눈 중간체 F의 가수분해 분해 산물의 시간 의존적 농도

시간(t)에 대하여 이 공식을 계산하면, 가수분해 불순물의 목표 수준과 초기 수분 함량의 조합에 대한 최대 허용 환류 시간을 구할 수 있다(환류 혼합물 중 중간체 F의 초기 농도는 기본적으로 일관되게 유지된다.) 아래 그래프는 중간체 F 중 가수분해 불순물이 0.30% 미만을 유지하도록 하는데 필요한 조건의 조합을 보여 준다.

Interdependence of Reflux Time and Water Content in the Formation of Hydrolysis Impurity



이 그림에서 선 아래의 영역이 디자인 스페이스로 제안될 수 있다.

요약:

고전적인 접근법이나 진보된 접근법 중 어느 방법을 적용하든지 가수분해 불순물의 형성을 관리하기 위한 수분 함량 및 시간 범위를 정할 수 있지만, 진보된 방법을 채택한다면 제조 공정을 보다 유연하게 관리할 수 있다.

10.2 예 2: 공정 지표의 전주기 관리를 뒷받침하는 품질 위험 관리

이 사례에서는 반복적인 품질 위험평가 결과를 활용하여 앞으로의 공정 지표 변경을 분류하고 관리하는 방법을 설명한다. Q-음이온교환 칼럼의 디자인 스페이스 설정에 관련된 파라미터를 아래의 위험순위 히스토그램에 나타냈다. 파라미터의 순위를 보여 주는 이 히스토그램은 예시를 위한 것이고 모든 사항을 모두 포함하고 있지는 않으며, 또한 이온교환 크로마토그래피 공정이 있는 모든 제품에 적용되지도 않는다.

초기 신청 단계

선행 지식과 제품 개발 연구를 바탕으로 수행한 품질위험평가 결과를 활용하여 파라미터 범위가 변하는 경우 제품 품질에 영향을 미칠 상대적 중요도에 근거하여 공정 파라미터의 순위를 정한다. 아래의 히스토그램은 신청 서류 제출 당시 지식과 이해에 근거하여, 파라미터 범위의 변경이 품질에 미치는 영향을 보여 준다. 공정 개발 실험과 상호 작용 실험을 실시해, 중요 품질특성에 영향을 주는 높은 수준의 위험 파라미터 각각에 대하여 디자인 스페이스를 정한다(파라미터 A-F). 파라미터 G, H, I를 대상으로 개발 실험을 실시했으나, 시험 대상 실험 조건에서는 중요 품질특성에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 이들 파라미터의 범위가 변경되는 경우에는 잔여 위험이 여전히 존재할 수 있다(선행 지식/불확실성 기반(제조규모에 민감한 공정 변수 등 포함). 파라미터 J-T는 선행 지식에 근거하여 위험 수준이 낮다고 생각되며, 품질 특성 요소에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다. 품질위험평가를 통해 결정한 파라미터 순위 결과를 활용하여, 제품 전주기 전체에 걸친 지속적 개선을 보장하는 전주기 관리 방식을 규제 기관에 제시할 수 있다.

전주기 관리 옵션

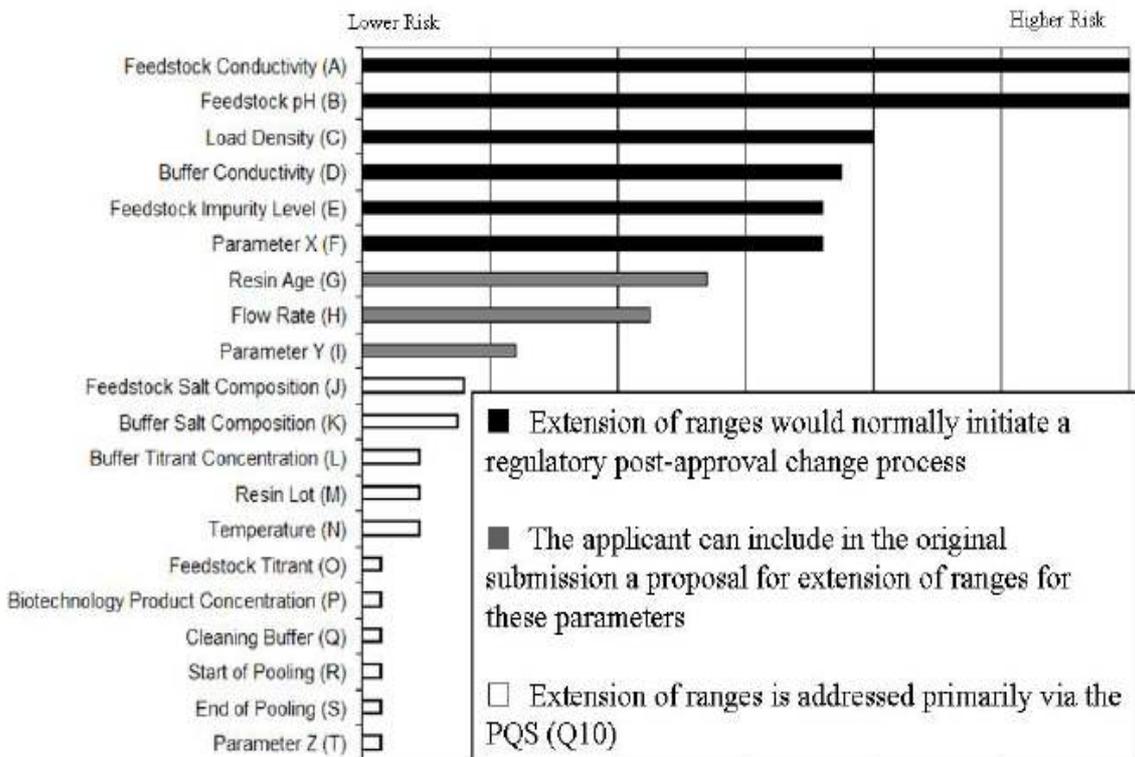
전주기 동안 공정 이해 수준이 높아짐에 따라 위험을 재평가한다. 전주기 변경 관리에 관한 권고 사항은 ICH Q10의 의약품 품질 시스템을 참조한다.

디자인 스페이스 안에서의 작업은 변경으로 간주하지 않는다. 디자인 스페이스를 벗어난 이동은 변경으로 간주되며, 높은 수준의 위험 파라미터(즉, 파라미터 A-F)의 범위를 디자인 스페이스 이상으로 확장하고자 할 때에는 식약처에 허가 변경을 신청해야 할 것이다.

제품 전주기 동안 앞으로 발생할 가능성이 있는 파라미터 G, H, I의 변경 처리 절차를 허가 신청 서류에 포함시켜 기술할 수 있다. 낮은 수준의 위험 파라

미터(J-T)의 범위 확장 시 주로 의약품 품질 시스템을 통해 관리하고 식약처의 사전 승인이 필요하지 않을 수 있으나, 제품의 품질에 영향을 미치는 경우 사전 승인이 요구될 수도 있다. 허가 신청 이후에 위험 순위의 변경이 발생하는 경우 (예, 파라미터의 범위 확대에 따른 위험이 큰 경우), 허가 심사가 진행되는 동안 해당 변경 사항에 관한 문서를 적절하게 제출해야 한다.

Risk Ranking of Ion Chromatography Process Parameters



10.3 예 3: 생물학적제제 등 원료의약품 단위 공정의 디자인 스페이스

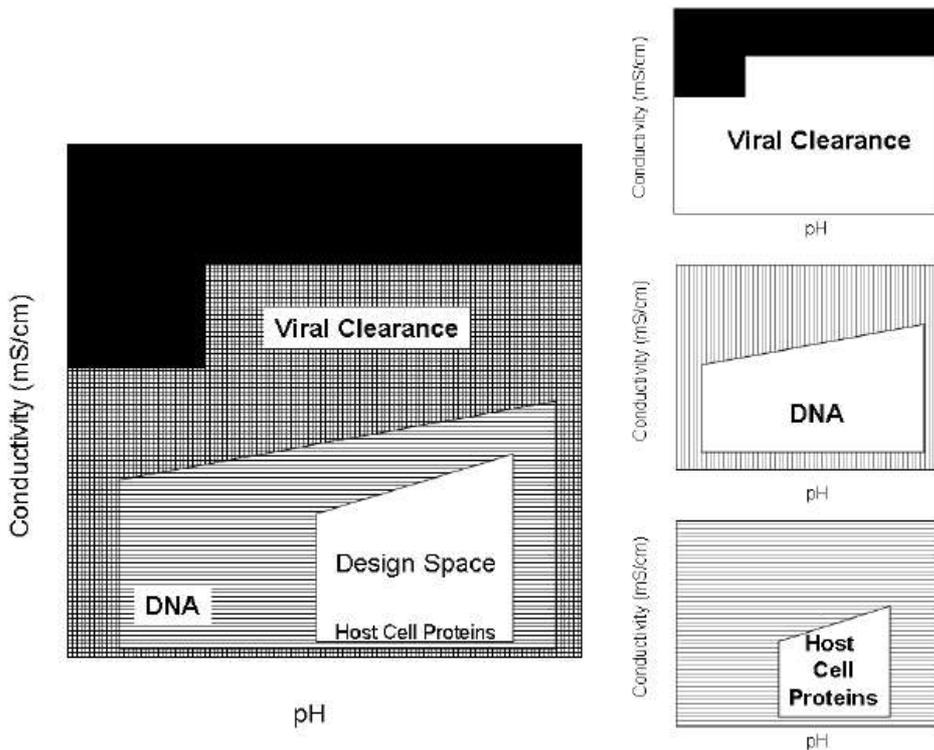
이 사례는 여러 중요품질특성에 대하여 적절한 공정 범위 가운데 공통 영역을 바탕으로 정한 원료의약품 정제 단위 공정(플로우스루(flow-through) 모드의 단클론 항체 Q-음이온 교환 칼럼)의 디자인 스페이스를 바탕으로 한다. 이 그림은 3개의 중요품질특성에 대하여 적절한 공정 범위와 선행지식(플랫폼 제조)에 근거해 설정한 디자인 스페이스를 보여 준다. 여기에 나타난 범위는 성공적인 공정의 영역에 해당된다. 이 범위를 벗어난다고 해서 부적합한 품질의 원료의약품이 생산된다는 의미는 아니며, 단지 그 공정 조건을 조사한 적이 없으므로 원료

의약품의 품질을 알지 못한다는 의미이다.

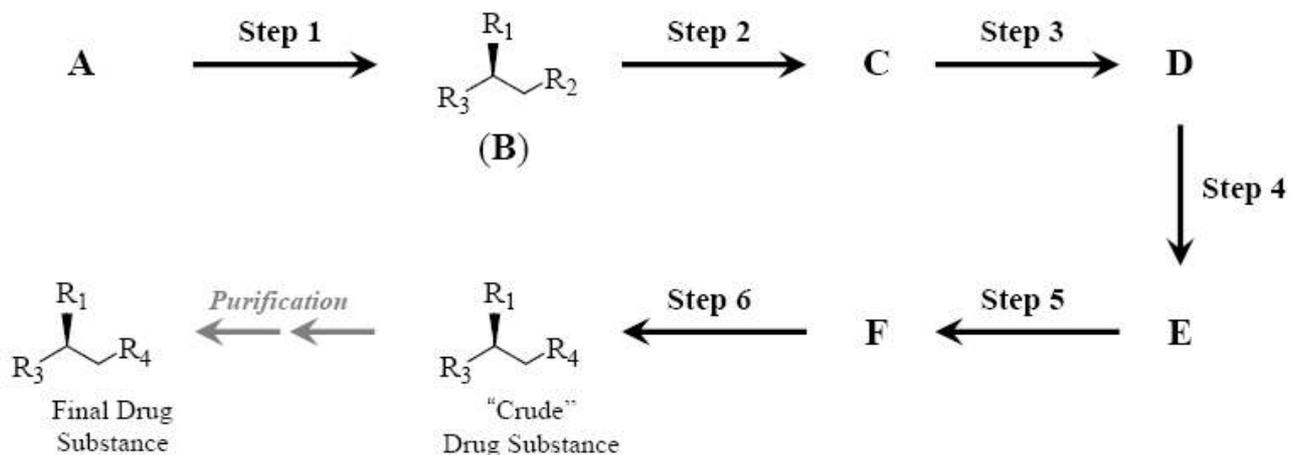
바이러스 제거(Virus Clearance)와 숙주 세포 단백질(HCP) 범위는 다변량 (multivariate) 실험(ICH Q8 참조)을 통해 도출했다. DNA에 대한 성공적인 공정 범위는 선행 지식(플랫폼 제조)을 바탕으로 정했는데 이는 관련 제품을 대상으로 실시한 다변량 실험 결과를 바탕으로 한 것이다. HCP에 대한 성공적인 공정 범위는 바이러스 제거와 DNA에 대한 성공적인 공정 범위 이내이다. 위의 그림은 바이러스 안전성과 DNA와 비교하여 HCP가 단위 공정 디자인 스페이스를 어떻게 제한하는지 보여 준다. 추가적인 투입 물품 변수, 공정 파라미터, 중요 품질특성을 검토하면 디자인 스페이스가 더욱 제한될 수 있다.

디자인 스페이스는 다음을 포함하여 지정 조건 이내에서만 적용될 수 있다.

1. 투입 물품에 대하여 적절하게 규정된 품질 기준
2. 적절하게 선정된 중요품질특성과 공정 파라미터



10.4 예 2: 적절한 출발 물질의 선택



이 예시는 적절한 출발 물질을 선정할 때, 5.1.1 부분에 기술된 일반 원칙 각각을 별도로 적용하기보다는 모든 일반 원칙을 검토하는 것이 중요함을 보여 준다. 이 예시는 상대적으로 간단한 분자의 선형 합성 공정을 바탕으로 하는 가상의 예시이며, 공정 단계의 숫자와 관련된 특별한 의미를 제시하기 위한 것이 아니다.

상업적으로 구매할 수 있는 비키랄성 전구체인 **A**와 입체선택성 시약을 투입해 1번 단계를 거쳐 화합물 **B**가 합성되는 과정에서, 원료의약품의 원하는 입체화학적 구성이 결정되고 화합물 **B**의 거울상 이성질체가 1번 단계에서 소량 형성된다. 2번 단계부터 두 종류의 입체화학적 이성질체가 이후의 합성 단계 내내 유지되며, 따라서 원료의약품에는 지정 불순물로서 바람직하지 않은 거울상 이성질체가 소량 함유되어 있다. 이 경우, 원료의약품의 불순물 목록에 영향을 주는 제조 단계를 신청 서류의 3.2.S.2.2 부분에 기술해야 한다는 원칙에 따라, 1번 단계를 3.2.S.2.2에 기술하고 전구체 **A**를 출발 물질로 봐야 한다고 결론을 내릴 수 있다.

하지만 이 제조 공정에서는 원료의약품 중의 유의미한 불순물 모두(거울상 이성질체 이외)가 4번, 5번, 6번 단계에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 2번 단계와 3번 단계는 원료의약품 불순물 프로파일에 영향을 주지 않으며, 1번

단계의 영향은 거울상 이성질체 불순물이 유일하다. 또한 1번 단계에서 형성된 입체중심은 이후 제조 단계의 모든 제조 조건에서 안정적이며(즉, 라세미화가 일어나지 않거나 일어날 가능성이 거의 없음), 화합물 D 중에 존재하는 이성질체의 양을 측정할 수 있는 분석 방법이 있다. 그러므로 화합물 D가 5.1.1 부분에 기술된 다른 대다수 일반 원칙에 부합한다면, 제조 공정의 초기 단계가 후기 단계보다 원료의약품 품질에 미칠 가능성이 적다는 원칙에 따라, 화합물 A 대신에 화합물 D를 출발 물질로 정하는 방법도 합리적이라 할 수 있다. 이 예의 경우에 1번 단계는 원료의약품 중에 존재하는 거울상 이성질체의 양에만 영향을 주며, 이 부분은 화합물 D에 존재하는 거울상 이성질체의 양에 대하여 적절한 한도 기준을 설정해 관리할 수 있다. 규제 기준에 따라 이 방안의 타당성을 증명하기 위하여 1번 ~ 3번 단계에 관한 정보를 식약처에 제공한다.

원료의약품의 입체중심이 1단계에서 형성되지 않고 상업적으로 구매할 수 있는 전구체 A에서 유래했음을 마찬가지로 주장할 수 있다.

10.5 예 3: 주요 품질 특성을 선택하는 관리 요소의 요약

이 예시는 원료의약품 품질 관리 전략을 도표로 정리하는 방법을 보여 준다. 원료의약품 품질 관리 전략에 관한 정보를 원료의약품을 등록 또는 허가받으려는 업체가 잘 정리하여, 심사자가 품질 관리 전략의 특정 부분에 대한 설명이나 타당성 증명 부분이 CTD의 어느 부분에 있는지 쉽게 찾아보도록 하는 방법을 보여 준다. 이 품질 관리 전략 요약 표에는 품질 관리 전략의 근거 또는 타당성에 관한 설명을 포함할 필요는 없으나, 관련 정보가 판매 허가 신청 서류 중 어디에 있는지를 기재한다.

이 정보를 제시하는 방법은 많은데, 표로 정리한 방법의 예시를 아래에서 설명한다. 품질 관리 전략 요약 표에 포함할 정보를 얼마나 구체적으로 나타낼지 대해서는 업체가 결정하며, 원료의약품의 유형과는 관련이 없다. 아래의 표에 정리된 주요 품질 특성과 관리 요소는 예시에 불과하며, 원료의약품 품질 관리

전략과 관련된 모든 요소를 포괄적으로 제시하기 위한 것이 아니므로 이 표를 템플릿(template)으로 생각해서는 안 된다. CTD 중 원료의약품 규격의 타당성을 설명하는 부분(3.2.S.4.5)이 전반적인 원료의약품 품질 관리 전략을 요약하기에 적절하다.

5a. 관리 전략 요약의 예 - 생명공학 제품

원료의약품 주요 품질 특성	완제의약품 중요품질특성 관리 전략	세부 정보를 기술할 CTD 부분
생물학적 유래 물질 중의 오염 물질(바이러스 안전성)	생물학적 유래 물질의 바이러스 안전성 정보 요약	3.2.S.2.3
	생물학적 유래 물질을 포함하여, 적정 생산단계에서의 시험과 바이러스 제거에 관한 세부 정보	3.2.A.2
잔류 숙주 세포 단백질	단위 공정별 디자인 스페이스(예, 예 3 참조)	3.2.S.2.2
	밸리데이션에 의해 증명된, 제거의 일관성을 보증하는 목표 범위	3.2.S.2.5
	분석 절차와 분석 절차 밸리데이션	3.2.S.4.2 및 3.2.S.4.3
특정 당복합체	공정 관리 단계 요약을 포함하여 제조 공정 설계 시에 의도했던 관리 대책 (예, 세포 배양 조건, 정제 공정, 중간보관 조건 등)	3.2.S.2.2
	주요 품질 특성(CQA)으로 분류한 근거를 보여 주는 특성 분석 정보 (해당되는 경우에는 비임상/임상 부분의 정보 표시)	3.2.S.3.1
	주요 단계의 관리, 시험 프로그램, 규격	3.2.S.2.4 및/또는 3.2.S.4.1
	규격의 타당성	3.2.S.4.5
	안정성	3.2.S.7

5b. 품질 관리 전략 요약의 예

관리 의약품의 종류 → 원료 주요 품질 특성 (3.2.S.2.6) / 원료의약품의 기준 ↓	공정 중 관리 (공정 중 검사 및 공정 파라미터 포함)	물품 특성 요소에 대한 관리 (원료/출발 물질/중간체)	제조 공정 설계의 영향	원료의약품에서 주요 품질 특성이 시험되는지/ 원료의약품의 규격에 포함되었는지 (3.2.S.4.1)
유기 불순물				
- 불순물 X 0.15% 이하	환류 단위 공정의 디자인 스페이스, 중간체 F의 가수분해 불순물이 ≤0.30%가 되게 하는, 5번 단계의 환류 시간과 중간체 E의 수분 함량의 조합으로 구성 (3.2.S.2.2)			예/예
- 불순물 Y 0.20% 이하	4단계의 공정 파라미터 (3.2.S.2.2) p(H ₂) ≥2 bar T <50°C 4단계 공정중 시험(3.2.S.2.4) 불순물 Y ≤0.50%			예/예
- 기타 유연물질 0.10% 이하		출발 물질 D의 규격 (3.2.S.2.3)		예/예
- 총 유연물질 0.50% 이하				예/예
거울상이성질체 순도 - S-거울상이성질 체 0.50% 이하		출발 물질 D의 규격 (3.2.S.2.3) - S-거울상이성질	입체중심은 라 세미화되지 않 음 (3.2.S.2.6)	아니오/아니오

		체 ≤0.50%		
잔류용매				
- 에탄올 5000 ppm 이하	최종 정제 단계 이후 건조 시의 공정 중 시험 (3.2.S.2.4) LOD ≤0.40 %		원료의약품의 시험결과와 공정 중 시험 결과를 연동함 (3.2.S.2.6)	아니오/예
- 톨루엔 890 ppm 이하	4단계 공정 중 시험 (3.2.S.2.4) ≤2000 ppm (기체크로마토 그래피)		4단계 공정 이후 단계는 톨루엔을 ICH Q3C에 규정된 수준 이하로 충분히 제거한다고 (10% 이하) 밝혀짐 (3.2.S.2.6)	아니오/아니오 ¹

¹공정 설계 및 관리의 적절성을 입증하는 관련 공정 자료를 제출하여 타당성을 증명한 경우에 한해, 품질 관리 전략의 일부로서 이 방식이 인정될 수 있다. 자체 품질 시스템을 활용하여 제조 공정을 주기적으로 평가해 용매의 제거 수준을 확인한다.

위의 표는 예 1의 합성 경로를 바탕으로 한 것이다. 거울상이성질체 불순물의 관리는 ICH Q6A의 의사 결정도 5를 바탕으로 설정한 것인데, 이 문서에 의하면 개발 연구를 통해 타당하다고 판단되는 경우에는 적절한 출발 물질이나 중간체에 한도 기준을 적용하여 입체순도 품질의 품질 관리 전략을 설정할 수 있다. 이 방식이 인정받으려면 예정된 제조공정에서 입체중심의 안정성을 증명하는 자료를 3.2.S.2.6에 포함해야 한다.

이 표는 신청 서류를 처음 제출할 당시의 품질 관리 전략 가운데 일부를 요약한 것이며, 원료의약품의 모든 주요 품질 특성을 포함하고 있지 않다. 예 3에서 나타난 품질 관리 전략은 원료의약품이 만들어지기 이전 공정단계에서 일부 주요

품질 특성의 관리를 위한 것이다. 신청 서류에 기술하는 품질 관리 전략 요소는 그 타당성에 대해 설명해야 하며, 이 부분은 식약처의 평가와 승인을 받는다.

11. 용어 정의

화학적 변형 단계(Chemical Transformation Step):

화학 물질인 경우에 전구체 분자에서 원료의약품의 화학 구조를 합성하는데 관련된 단계. 일반적으로 C-X 또는 C-C 결합이 형성되거나 절단된다.

오염 물질(Contaminants):

원료의약품이나 의약품 제조 공정의 한 부분으로 의도하지 않았던 물질이 외부에서 도입된 것(예, 화학적 오염 물질, 생화학적 오염 물질, 미생물 중). (ICH Q6B)

지속적 공정 검증(Continuous Process Verification):

공정 밸리데이션의 대체 방법으로, 제조 공정 성능을 지속적으로 관찰하고 평가하는 방법. (ICH Q8)

품질 관리 전략(Control Strategy):

현재의 제품 및 공정에 대한 지식에서 도출한, 공정 성능과 제품 품질을 보장하는 관리 항목들. 원료의약품과 의약품 원료 및 자재와 관련된 파라미터와 특성 요소, 시설 및 설비 운전 조건, 공정 중 관리, 최종 제품 규격, 모니터링 및 관리 방법과 빈도가 여기에 포함될 수 있다. (ICH Q10)

주요 품질 특성(Critical Quality Attribute):

원하는 제품 품질을 보장하기 위하여 적절한 한도, 범위, 또는 분포 이내에 있어야 하는, 물리적, 화학적, 생물학적, 또는 미생물학적 특징이나 특성. (ICH Q8)

디자인 스페이스(Design Space):

품질 보증과의 연관성이 증명된 공정 파라미터와 투입 변수(예, 물품 특성 요소)의 다차원적 조합과 상호작용. 디자인 스페이스 안에서의 작업은 변경으로 간주되지 않는다. 하지만 디자인 스페이스를 벗어나는 것은 변경으로 간주되며 일반적으로 식약처에 변경 신청을 해야 한다. 디자인 스페이스는 원료의약품 등록 또는 허가받으려는 업체가 제안하며 식약처의 평가와 승인을 받는다. (ICH Q8)

중간체(Intermediate):

ICH Q7, ICH Q3A, ICH Q5C 참조.

불순물(Impurity):

ICH Q3A, Q6A, ICH Q6B 참조.

전주기(Lifecycle):

초기 개발부터 판매를 거쳐 제품 중단에 이르는 한 제품의 일생에 걸친 모든 단계. (ICH Q8)

플랫폼 제조(Platform Manufacturing)

동일 업체가 동일 유형의 다른 의약품을 제조하기 위해 활용했던 것과 유사한 제조 공정에서 시작하여 새로운 의약품에 대한 생산 전략을 개발하는 방법.

공정 완전성(Process Robustness):

품질에 부정적인 영향을 주지 않고 공정과 설비의 변경과 물품의 변동성을 극복할 수 있는 공정의 능력. (ICH Q8)

품질위험관리(Quality Risk Management):

제품 전주기 전체에 걸쳐 의약품 품질 위험의 진단, 통제, 소통, 검토를 위한

체계적인 공정. (ICH Q9)

제품의 품질 목표 사항(Quality Target Product Profile):

완제의약품의 안전성과 유효성을 감안하여, 원하는 품질을 보장하기 위해 달성해야 할 의약품의 예측되는 품질 특성 요약. (ICH Q8)

실시간 출하시험(Real Time Release Testing)

공정 자료에 근거하여 공정 중 물품 또는 최종 제품의 품질을 평가하고 확인하는 것으로, 일반적으로는 물품 특성 요소 평가와 공정 관리의 유효한 조합을 포함한다. (ICH Q8)

“원료의약품의 개발 및 제조 품질심사 가이드라인”

발행일	2017월 7월
발행인	손여원
편집위원장	이선희, 김대철
편집위원	(의약품심사부 의약품규격과) 김영림, 양성준, 이명모 (바이오생약심사부 유전자재조합의약품과) 서수경, 오일웅, 김광제
도움주신분	식품의약품안전평가원 의약품심사조정과, 순환계약품과, 종양약품과, 소화계약품과, 약효동등성과 식품의약품안전평가원 생물제제과, 세포유전자치료제과
발행처	식품의약품안전평가원 의약품심사부 의약품규격과 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과
