

ICH 가이드라인 공동개발 현황

2017.7.5.

의약품규격과
김은경 연구관



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

목 차

- ICH 전문가위원회 역할 및 구성
- 가이드라인 개발 절차
- 가이드라인 공동개발 현황
- 결 론

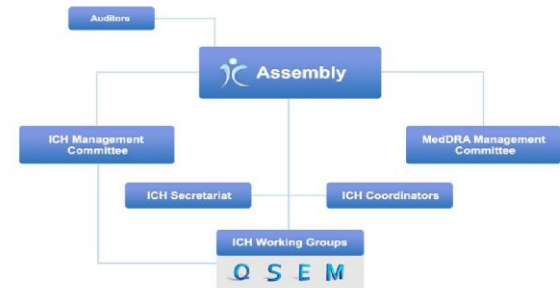


ICH 전문가위원회

- 가이드라인 개발 및 시행을 위해 구성되는 협의체
 - 의약품 허가·심사·사후안전관리 등 의약품 규제 전반의 국제조화 추진을 위한 기술문서 작성

- 주요 역할

- **Informal working group**
 - ✓ 제안서 및 활동계획 마련
- **Expert working group**
 - ✓ 가이드라인 제·개정
- **Implementation working group**
 - ✓ 질의응답집 마련

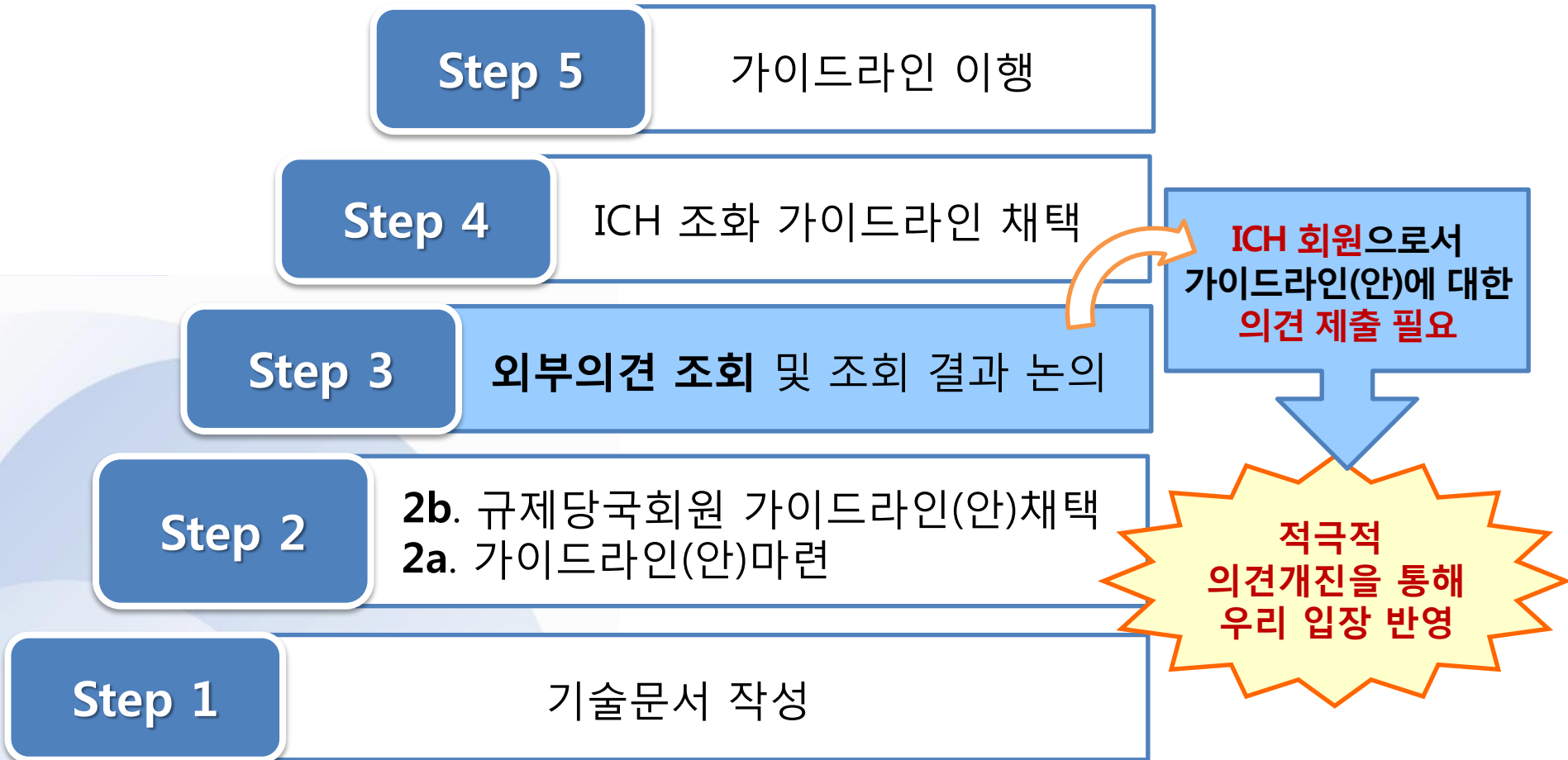


ICH 전문가위원회 구성

- 최종 제안서와 활동계획이 승인된 후 전문가위원회 구성 시작

	규제당국	업계/기관	
창립회원	미국(FDA) 일본(MHLW/PMDA) 유럽위원회(EC)	미국제약협회(PhRMA) 일본제약협회(JPMA) 유럽제약협회(EFPIA)	회원당 2명
상임회원	캐나다(Health Canada) 스위스(Swissmedic)	모든 EWG/IWG 참여필수	
회원	한국(MFDS) 브라질(ANVISA) 중국(CFDA)	IGBA, WSMI, BIO	옵서버당 1명
상임옵서버		WHO, IFPMA	
옵서버	호주, 대만, 러시아, 멕시코, 싱가포르, 남아프리카공화국, 카자흐스탄, 쿠바, 인도	EDQM, USPC, CIOMS, IPEC, APIC, PIC/S	
	지역대표(APEC, ASEAN, EAC, GHC, SADC, PANDRH)		

ICH 가이드라인 개발 단계



사전단계 (Step 1 이전)



식약처의 ICH 전문가위원회 활동

▪ ICH 전문가위원회(EWG) 참여

- ICH 회의에서 식약처 정식 참여 제안 및 승인통보('10)
 - ✓ 한국, 대만, 중국 규제당국자
- 가이드라인 개발 초기단계 EWG 활동 개시('11)
 - ✓ **S10** (광안전성), **M7** (유전독성 유연물질), **Q3D** (금속불순물), **E2C(R2)** (안전성정보 주기적보고), **M3(R2)** (비임상 안전성시험),

▪ 규제당국 전문가 의견개진 및 가이드라인 공동개발

- 규제당국자 전문가(expert)로서 활동('11~)
 - ✓ 옵서버와 같은 권한으로 모든 기술적 활동하되 투표권 제한
- ICH 가입 이후('16.11.) 정회원으로서 역할 확대
- 현재까지('17.6) EWG/IWG 17개 분야 활동(누적)
 - ✓ 가이드라인 7종 개발완료 및 10종 개발진행 중

ICH 가이드라인 공동개발 현황

ICH WORKING GROUP

QUALITY

- 금속불순물 (Q3D)
- GMP 질의응답 (Q7 Q&Q)

<가이드라인 개발완료(7종)>

SAFETY

- 광안전성평가 (S10)

EFFICACY

- 유익성-위해성 평가 보고 (E2C)
- 임상시험관리기준 (E6)

MULTIDISCIPLINARY

- 유전독성유연물질 (M7)
- 유익성-위해성 평가 양식 (M4E)

- 잔류용매 (Q3C)
- 전주기 관리 (Q12)

<개발진행(10종)>

- 설치류발암성 (S1)
- 생식독성 (S5)
- 소아용의약품비임상 (S11)

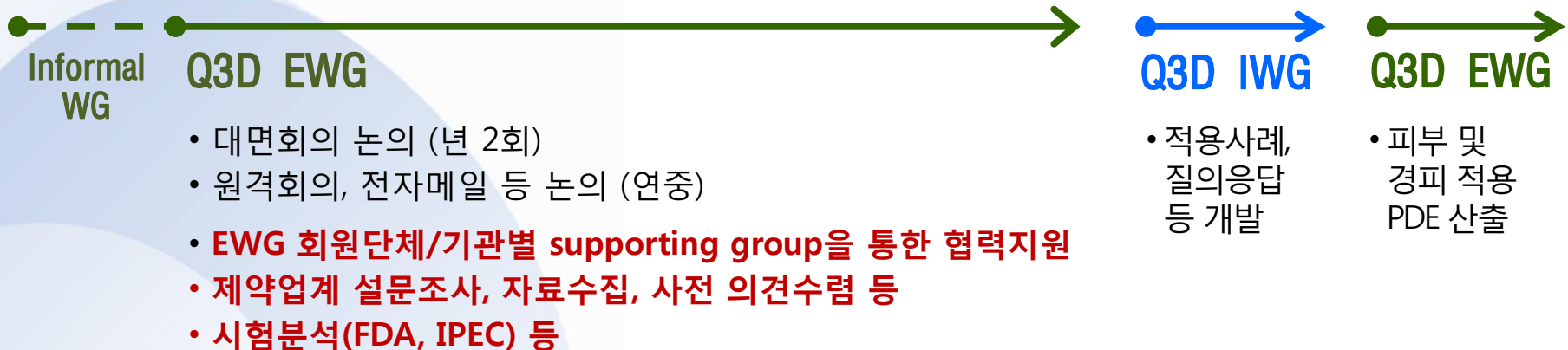
- 다지역임상 (E17)
- 유전체시료 수집 및 관리 (E18)

- 국제의약용어 (M1)
- 생동성시험면제기준 (M9)
- 생체시료분석 (M10)

가이드라인 공동개발 활동 사례(Q3D)

<Q3D Guideline for Elemental Impurities>

사전	Step 1	Step 2a/2b	Step 3	Step 4	Step 5	Step 1
<ul style="list-style-type: none"> • 신규주제 채택 ('09.10) 	<ul style="list-style-type: none"> • 개발시작 ('10.6) • Step 1 합의('11.) 	<ul style="list-style-type: none"> • 가이드라인 (안) 채택 ('13.6) 	<ul style="list-style-type: none"> • 외부 의견조회 (~'13.12) • EWG/IWG 논의 	<ul style="list-style-type: none"> • ICH 규제조화 가이드라인 채택('14.11) 	<ul style="list-style-type: none"> • 국가별 시행 	<ul style="list-style-type: none"> • 개정(R1) 작업 시작 ('16.9)



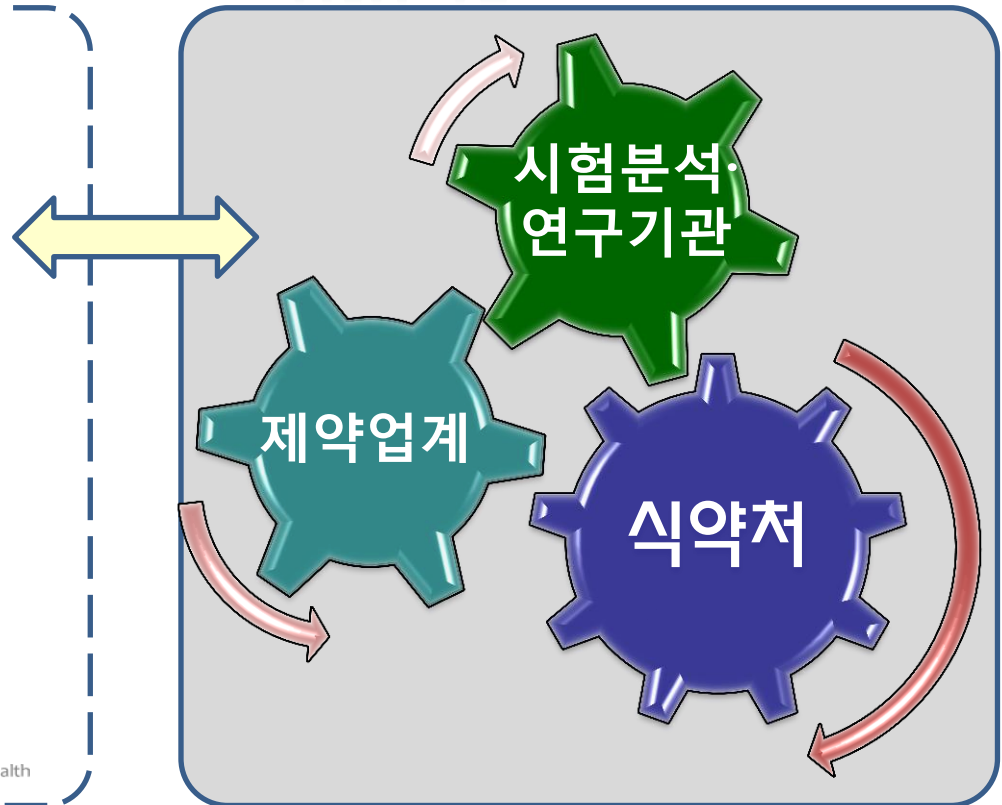
공동개발을 위한 국내협력

ICH Q3D EWG

- FDA, PhRMA, EMA, EFPIA, MHLW, JPMA
- EFTA, WHO, Health Canada
- Pharmacopoeias ; USP, Ph.Eur., JP
- IPEC, WSMI, IGPA, BIO
- Korea, Chinese Taipei, China



Q3D TF MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY National Institute of Food and Drug Safety Evaluation



(개발) 안전 논의, 의견수렴, 연구사업 등('11.9~)
(시행) 시행시기 및 구체적 시행방안 의견수렴 등('17.3)

Q3C 잔류용매 개정제안 및 협력

Q3C 잔류용매 가이드라인(R6)

Impurities: Guideline for Residual Solvents

- 시작일 : 1994.5 ~ 1997.7.(완료) → Maintenance (R6)(‘16.11)
- 추진경과:
 - 잔류용매 중 ‘Triethylamine’, ‘Formaldehyde’ 기준 추가 요청(식약처, ‘13.6)
 - ✓ ICH Q3C 개정위원회 구성(의장국: 일본) 및 비회원국의 전문가 추천 요청(‘14.5)
 - ✓ ICH 사무국 요청에 따라 Q3C 개정 제안서 작성 및 제출(‘14.6)
 - 제출 제안서에 대한 ICH 회원 검토 및 개정범위 의견조회 (‘14.6)
 - ✓ Triethylamine: 시약, 용매로 사용, Q3C 개정범위
 - ✓ Formaldehyde: (IARC Class 1): M7 검토 및 Q3C 개정범위 제외
 - ✓ Methylisobutylketone (class 3) : 새로운 독성자료에 따른 재평가 요구(EMA)
 - 개정 초안 작성 시작(‘15.4.)
- Q3C(R6) Step4 마련(‘16.11.)
 - Triethylamine: Class 3 분류 (PDE 62.5 mg/day)
 - Methylisobutylketone: Class 3 → Class 2로 변경 (PDE 45 mg/day)



Seoul Health Technology Administration Complex, 187,
Cheongpa-ro, Yongsu-gu, Seoul 04520, Republic of Korea

Proposal on Revision of Q3C: Impurities: Guideline for Residual Solvents

26 May 2014
Ministry of Food and Drug Safety
Republic of Korea

Problem statement/Objective

Absence in ICH Q3C guideline of limitation on certain residual solvents that are known as carcinogenic (Group 1 in IARC Monograph) and solvents that are practically used in the manufacture of drug substances or excipients, or in preparation of drug products.

Background

At the International Conference on Harmonization meeting in La Hulpe, Belgium in June 2013, the Drug Regulatory Authorities of Republic of Korea had proposed a revision of Q3C guideline (Impurities: Guideline for Residual Solvents) by including solvents such as formaldehyde and triethylamine.

The issue of formaldehyde was raised in the submitted dossier of drug substance in Korea, where some manufacturers do not limit the level of formaldehyde at all. Also, although the drug substance is managed, the level of limitation is different to each other and to the Pharmacopoeias of ICH countries where the limitation of formaldehyde was set (e.g., ticlopidine hydrochloride). Since formaldehyde is classified as Group 1 (Carcinogenic to humans) in International Agency for Research on Cancer (IARC) Monographs, this solvent needs to be added in the Q3C Class 1 list as solvents to be avoided unless the use can be justified in a risk-benefit assessment. In line with formaldehyde, Korea has also reviewed all the carcinogenic solvents that are classified as Group 1 (carcinogenic in IARC monographs) to be limited by the Q3C guidelines.

Triethylamine is not currently limited in the Q3C guideline or any other guidelines since except in the 'EDQM Help Desk' from European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM) website where it permits daily exposure (PDE) on triethylamine to 3.2 mg/day giving a limit of 320ppm (for a 10g daily dose). In the usage of triethylamine, Korea suggested reviewing whether to add it in the Q3C guideline.

Proposal

To review carcinogenic solvents of Group 1 in IARC Monograph that are used in the manufacturing process or used as excipients that are not classified as Q3C Class 1 and to decide whether those solvents are needed to be classified and limited in Q3C Class 1 Solvents.

Also review solvents that are used practically, but are not classified in Q3C guideline and decide whether those solvents are needed to be classified and limited in Q3C guidelines.

공동개발 완료 가이드라인

가이드라인명	개발 ~ Step4	비고
Q3D 금속불순물 가이드라인 Guideline for Elemental Impurities	'10.6.~'14.11.	국내이행
Q7 Q&A 의약품제조 및 품질관리기준 질의응답집 GMP Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q&A	'12.10.~'15.6.	2020년
S10 광안전성 평가 Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals	'10.6.~'13.11.	국내이행
E2C(R2) 유익성-위해성 평가보고 Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	'10.11.~'12.11.	국내이행
E6(R2) 임상시험관리기준 Good Clinical Practice	'14.~16.11.	R1 국내이행 R2 2018년
M4E(R2) 유익성-위해성 평가양식 CTD-Efficacy	'15.6.~'16.8.	국내이행
M7 잠재적 발암위해를 제한하기 위한 의약품 내 DNA 반응성(변이원성) 불순물의 평가 및 관리 Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk	'10.11.~'14.5.	국내이행

Q3D 금속불순물 가이드라인

Guideline for Elemental Impurities

- 개발시기: 2010.10.29 ~ 2014.12.16 (Step 4)
- 주요내용: 의약품 중 금속불순물을 총중금속에서 개별금속으로 관리하기 위한 전략 및 기준설정 방법 제시
- 주요활동: '11.6 부터 회의참석, 국내 TF 운영 및 의견수렴 등
- 시행현황
 - 제외국: (신규허가) 미국, 유럽 '16.6, 일본 '17.4 (기허가) '18.1
 - 국 내 : 가이드라인 제정('17.4)(의약품 금속불순물 평가 및 관리 가이드라인)

Q7 Q&A 의약품제조 및 품질관리기준 질의응답집

GMP Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q&A

- 개발시기: 2012.10.17~ 2015.06.10 (Step 4)
- 주요내용: Q7 GMP 시행 관련 질의응답
- 주요활동: '13.3. 우리처 및 업계 설문조사 및 송부, '13.11 부터 회의참석 등
- 시행현황
 - 제외국: PMDA('16.3.)
 - 국내: '20년까지 도입 예정

S10 의약품 광안전성 평가

Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals

- 개발시기: 2010.6.9 ~ 2013.11.13 (Step 4)
- 주요내용: 신약 원료의약품 및 완제의약품의 광안전성 평가
- 주요활동: '12 부터 원격회의 참석, 국내전문가 의견수렴 등
- 시행현황
 - 제외국: 미국 '15.3, 유럽 '13.12, 일본 '14.5
 - 국 내 : 가이드라인 제정('14.10)(의약품의 광안전성 평가)

E2C(R2) 유익성-위해성 평가보고

Periodic Benefit-Risk Evaluation Report(R2)

- 개발시기: 1996.11.6 (Step 4) / 2005.11 (R1 Step 4) / 2010.12.16 ~ 2012.11.15 (R2 Step 4)
- 주요내용: 시판의약품에 대한 정기적인 유익성-위해성 평가보고(PBREF) 형식과 내용 제안
- 주요활동: '11.6 부터 회의참석 및 논의 등
- 시행현황
 - 제외국: 유럽 '12.12, 일본 '13.5, 미국 '16.7
 - 국내: 가이드라인 제정('14.5)(정기적인 유익성-위해성 평가보고(PBRER)에 관한 가이드라인)

E6(R2) 임상시험관리기준

Good Clinical Practice

- 개발시기: 1996.5.1 (Step 4) / 1996.6.10 (R1 Step 4) / 2014.6.5 ~ 2016.11.9 (R2 Step 4)
- 주요내용: 다국적 임상시험에서 피험자 보호와 자료 품질 확보를 위한 GCP 새로운 접근방식 촉진
- 주요활동: '14.11 부터 회의참석 및 개정안 논의 등
- 시행현황
 - 제외국: (R1) 미국 '97.5, 유럽 '96.7, 일본 '97.3 / (R2) 유럽 '16.12
 - 국 내 : (R1) 가이드라인 제정('14.11)(임상시험관리기준)/ (R2) '18년 까지 도입 예정

M4E(R2) 유익성-위해성 평가양식

CTD for the Registration of Pharmaceuticals for Human use- Efficacy

- 개발시기: 2000.11.8 (Step 4) / 2002.9.12 (R1 Step 4) / 2015.3.27 ~ 2016.6.15 (R2 Step4)
- 주요내용: 국제공통기술문서(CTD) 작성 시 '2.5.6 유익성과 위해성에 관한 결론'항 작성 안내
- 주요활동: '15.6 부터 회의참석 및 의견개진, 국제심포지움 개최 등
- 시행현황
 - 제외국: (R2) 일본 '17.2
 - 국내: 가이드라인 제정('09.3), 규정 제정('16.6)

M7(R1) 잠재적 발암위해를 제한하기 위한 의약품내 DNA 반응성(변이원성) 불순물의 평가 및 관리

Assessment and Control of DNA Reactive(Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk

- 개발시기: 2014.6.5 (Step 4) / 2014.6 ~ 2017.3.31 (R1 Step 4)
- 주요내용: DNA 반응성 불순물(변이원성 불순물)의 구조결정, 분류, 안전성 확인 및 관리 지침
- 주요활동: '11.6 부터 회의참석, 국내 TF운영 및 의견수렴 등
- 시행현황
 - 제외국: (R1) 미국 '15.5, 유럽 '14.9, 일본 '15.11
 - 국 내 : (R1) 가이드라인 제정('15.6)(의약품 불순물의 유전독성 평가 가이드라인)

결론

■ 식약처의 ICH 전문가위원회 활동 성과

• 가이드라인 개발에 선도적 역할 수행

- ✓ 개발단계부터 국내 의견 개진
- ✓ 능동적 국제조화 추진

• 국내 심사기준 국제조화 추진 가속화

- ✓ 국내 가이드라인 도입 준비
- ✓ 심사기준 국제동향 국내 전파

향후 추진 방향

- **ICH 회원가입에 따른 규제조화 역할비중 확대**
 - 주도적 국제협력 필요 및 국제 영향력 확대
- **산·관 협력 필요성 증가**
 - 산·학·관 협의체를 통한 협력으로 성공적 파트너십 형성
 - 제약업계의 적극적 의견개진 및 국제기준 선도
- **가이드라인 이행 지원**
 - 국내 제도적·기술적 이행현황 분석 및 균형 있는 이행 추진
 - 가이드라인 교육 프로그램 운영 및 역량강화

The background features several overlapping circles in various shades of blue, creating a modern, abstract design.

THANK YOU

www.mfds.go.kr