

가이드라인 등록번호

청결[·]한[·]세상

**원료의약품과 완제의약품의
연속제조공정[안]
[민원인 안내서]**

2023. 10.



식품의약품안전처

의약품심사부

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

원료의약품과 완제의약품의 연속제조공정(안)

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 : _____)	
	<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"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 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"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ 지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 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.

2023 년 10 월 일

확 인(부서장)

박 상 애

이 안내서는 '원료의약품과 완제의약품의 연속제조공정' 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2023년 10월 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 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것 (식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 첨단약품 품질심사과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3118, 3123

팩스번호: 043-719-3110

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-	23.10.	제정

목 차

파트 1 : 원료의약품과 완제의약품의 연속제조공정

1. 서론	8
1.1. 목적	8
1.2. 범위	8
2. 연속제조공정 개념	9
2.1. 연속제조공정의 다양한 방식	9
2.2. 배치 정의	9
3. 과학적 접근방식	10
3.1. 관리 전략	10
3.2. 생산량 변경	16
3.3. 연속적 공정 검증	17
4. 규제 고려사항	17
4.1. 제조공정 및 공정관리 개요	17
4.2. 관리 전략	18
4.3. 배치 설명 및 배치크기	20
4.4. 공정 모델	21
4.5. 원료의약품과 완제의약품 안정성	21
4.6. 배치제조공정에서 연속제조공정으로 변경	22
4.7. 공정 밸리데이션	22
4.8. 의약품 품질시스템(PQS)	23
4.9. 전주기 관리(Lifecycle Management)	23
4.10. CTD 내 연속제조공정 관련 정보 작성	23
5. 용어	26
6. 참고문헌	28

파트 II : 부록

부록 I : 원료의약품의 연속제조공정(합성 의약품)	29
1. 서론 및 예시 시스템 개요	29
2. 관리 전략 및 기타 기술적 고려사항	30
2.1. 장비 설계 및 통합	30
2.2. 공정 관리 및 모니터링	31
2.3. 기타 관리 고려사항	32
2.4. 공정 밸리데이션	33
3. 규제 고려사항	34
부록 II : 완제의약품의 연속제조공정(합성 의약품)	35
1. 서론 및 예시 시스템 개요	35
2. 관리 전략 및 기타 기술적 고려사항	36
2.1. 물질 특성 분석 및 관리	36
2.2. 장비 설계 및 통합	36
2.3. 공정 관리 및 모니터링	38
2.4. 공정 밸리데이션	38
3. 규제 고려사항	39
부록 III : 원료의약품의 연속제조공정(치료용 단백질)	40
1. 서론 및 예시 시스템 개요	40
2. 관리 전략	41
2.1. 외래성 오염인자 관리	41
2.2. 장비 설계 및 시스템 통합	42
2.3. 공정 모니터링 및 실시간 출하 시험	42
3. 공정 밸리데이션	43
3.1. 공정 밸리데이션 접근법	43

3.2. 공정 수행 시간 고려사항	44
3.3. 바이러스 불활화 밸리데이션	44
부록 IV : 통합 원료의약품 및 완제의약품의 연속제조공정	45
1. 서론	45
2. 통합 저분자 원료의약품/완제의약품 공정	45
2.1. 원료의약품과 완제의약품 공정 단계 특징	45
2.2. 통합 공정 예시	45
2.3. 공정 설계, 모니터링 및 관리	47
2.4. 공정 개시 및 가동 중단	47
2.5. 시스템 역학과 물질 추적성을 위한 RTD 특성 분석	48
3. 규격 및 배치 자료	48
3.1. 원료의약품 규격	48
3.2. 완제의약품 규격	49
3.3. 원료의약품과 완제의약품 규격 예시	49
3.4. 배치 자료	51
4. 안정성 요건	51
4.1. 원료의약품 안정성	51
4.2. 완제의약품 안정성	51
5. CTD내 원료의약품과 완제의약품 정보의 위치	51
부록 V : 장애 관리 관점	52
1. 서론	52
2. 배경	52
3. 장애 관리	53
3.1. 장애 예시 1	54
3.2. 장애 예시 2	55
3.3. 장애 예시 3	56

파트 I : 원료의약품과 완제의약품의 연속제조공정

1. 서론

1.1 목적

이 가이드라인은 연속제조공정(Continuous Manufacturing, CM)의 개발, 도입, 구현, 전주기 관리에 대한 과학적, 규제 고려사항을 기술하고 있다. 기존 ICH 품질 가이드라인을 기반으로 이 가이드라인에서는 연속제조공정 개념을 명확히 제시하고, 원료의약품과 완제의약품 연속제조공정에 관한 과학적 접근방식과 규제 고려사항을 기술하고 있다.

1.2 범위

이 가이드라인은 합성의약품과 치료용 단백질의 원료의약품 및 완제의약품의 연속제조공정에 적용한다. 새로운 제품(예. 신약, 제네릭의약품, 바이오시밀러)에서 연속제조공정을 적용하거나, 기존 제품의 배치제조공정을 연속제조공정으로 전환(Conversion) 시 이 가이드라인을 적용한다. 이 가이드라인에 기술된 원칙은 다른 생물유래/생물학적 제제에 적용할 수도 있다.

연속제조공정은 제조공정으로 투입물의 연속적인 공급, 제조공정 중 공정물의 변환(Transformation), 산출물의 동시 배출(Concomitant removal)를 포함한다. 이러한 사항이 개별 단위 조작(Unit operation)(예. 공정 크로마토그래피, 타정, 관류 세포 배양)에 적용할 수 있으나, 이 가이드라인은 2개 또는 그 이상의 단위 조작이 직접 연결된 연속제조공정 시스템의 통합적 측면을 중점으로 한다. 이러한 의미에서 연속제조공정 시스템의 단위 조작의 어떠한 변경도 하위 및 상위의 단위 조작(예. 정방향 혼합시 발생하는 배압)과 산출물의 품질에 영향을 미칠 수도 있다.

특정한 기술, 제형, 또는 분자 유형에 따른 것이 아닌 일반적인 연속제조공정의 기본적인 사항은 이 가이드라인 본문에 기술되어 있다. 부록에는 제조방법 (예. 원료의약품과 완제의약품 제조 공정 통합), 기술, 특정 유형(Modalities)(예. 합성 의약품, 치료용 단백질)에 대한 구체적 설명 예시와 고려사항을 제공하여 가이드라인 본문을

보충하고 있다. 이 부록에 기술된 사례와 접근방법은 예시이며, 대체 방법을 마련하여 사용할 수 있다. 연속제조공정과 배치단위 제조 공정에 모두 광범위하게 적용할 수 있는 주제는 이 가이드라인의 범위에 해당하지 않으므로 다른 기존 ICH 가이드라인을 적절하게 활용해야 한다.

2. 연속제조공정 개념

2.1. 연속제조공정의 다양한 방식

연속제조공정은 제조공정 중 일부 또는 모든 단위 조작에 적용할 수 있다. 연속 제조공정 방식 예시는 다음과 같다:

- 일부 단위 공정을 배치(Batch) 방식으로 하고 나머지는 통합하여 연속제조 방식으로 제조
- 원료의약품 또는 완제의약품 제조 공정의 전체 단위 조작을 통합하여 연속제조 방식으로 하는 제조
- 원료의약품과 완제의약품 단위 조작을 통합하여 원료의약품과 완제의약품 간 경계를 없앤 방식으로 제조(즉, 원료의약품이 연속으로 제조되고 통합 단위 조작을 통해 최종 완제의약품을 제조).

위에서 기술한 모든 연속제조공정 방식에서 투입물과 산출물의 흐름을 일정하게 유지하기 위해 서지(Surge) 라인 또는 서지 탱크를 포함할 수 있다.

2.2. 배치 정의

ICH Q7 가이드라인의 배치 정의는 원료의약품과 완제의약품의 모든 연속제조공정 방식에 적용할 수 있다. 이 정의를 기반으로 연속제조공정으로 생산한 배치 규모는 다음 중 한 가지로 정의할 수 있다:

- 산출물의 양
- 투입물의 양
- 정해진 질량 유량의 공정 수행 시간

연속제조공정의 공정 특성을 기반으로 과학적 타당성이 입증된다면 배치 규모를 정의하는 다른 방식도 고려할 수 있다.

배치 규모를 범위로 정할 수도 있다. 예를 들어, 배치 규모 범위를 최소 및 최대 공정 수행 시간을 정해서 결정할 수 있다.

3. 과학적 접근방식

3.1. 관리 전략

연속제조공정의 성공적인 관리전략 개발은 ICH Q9에서 기술된 품질 위험평가 및 ICH Q7, Q8, Q10, Q11에서 기술된 원칙과 연속제조공정(아래 기술)의 구체적인 접근 방식을 종합적으로 고려해야 한다.

3.1.1. 관리 상태

관리 상태(ICH Q10)는 연속적인 공정 성능과 제품 품질을 보증하는 상태를 말한다. 상태는 연속제조공정 방식과 상세 공정 단계에 따라 다양할 것이다. 예를 들어, 연속제조공정에서는 여러 변수들이(예. 공정 변수, 품질 속성) 설정된 범위 내에서 변하고 있어도 관리상태를 입증할 수 있지만, 그 공정이 반드시 정상 상태일 필요는 없다. 관리 전략 요소들은 관리 상태를 모니터링하고 필요하다면 공정 관리를 유지하기 위한 적절한 조치를 취한다. 단위 조작 및 시스템의 일관성을 평가하고 설정된 범위 내에서 변동(Drift) 또는 경향성(Trends)을 나타내는 상황을 확인하기 위한 메커니즘을 확보하는 것이 중요하다. 추가로, 변동 또는 경향성의 근본 원인은 파악되어야 하며 투입량의 변화, 장비 및 물질의 노후화가 포함될 수 있다. 예를 들어, 치료용 단백질의 공정에서 용리 프로파일 변경은 레진 노화로 인한 것일 수 있다

3.1.2. 공정 역학

공정 역학 지식은 연속제조공정 관리상태 유지에 중요하다. 특히 일시적 사건(Transient events)의 영향력을 이해하면 제품 품질에 대한 위험 요소를 파악하고 적절한 관리 전략을 수립하는 데 도움이 된다(공정 모니터링 및 관리 고려사항은 3.1.5 참조). 연속제조공정 작동 중 발생하는 일시적 사건은 계획된 것일 수도(예. 공정 개시(Start-up), 가동 중단(Shutdown), 일시 정지(Pause)) 계획된 것이 아닐 수도 있으며(예. 장애(Disturbances) 시간, 공정 변수 및 품질 속성 값을 통해 설명될 수 있다.

일시적 사건이 산출물 품질에 어떠한 영향을 줄 수 있는지를 이해하기 위해 공정 역학적 특성이 분석되어야 한다. 이러한 특성은 체류 시간 분포(RTD)와 같은 속성을 결정하여 수행될 수 있다. RTD는 물질 이송과 변환에 소요되는 시간을 의미한다. 이는 공정, 조성/제형(Composition/Formulation), 물질 특성, 장비 설계 및 배열(Configuration) 등에 특이적이다. RTD 및 공정 역학을 이해하면 물질 추적이 가능하고 검체채취와 배출(Diversion) 전략 수립(적용되는 경우)에 도움이 된다. 뿐만 아니라, 공정 성능 측면에서도 이러한 이해는 중요하다. 예를 들어, 공정 역학 또는 RTD 변경은 원료의약품 제조 시 변환/수율 및 불순물 생성과 같은 공정 특성에 영향을 미칠 수 있다.

공정 역학은 과학적으로 타당한방법을 사용하여 계획된 작동 범위와 예상되는 투입 물질 변동성에 대하여 특성을 분석하여야한다. 물질 이송과 변환에 대한 그 변화와 공정 역학의 영향을 이해하기 위해 적절한 방법(예. RTD 연구(Study), 실험적 확증(Experimental confirmation)을 통한 인실리코 모델링(*in silico* modeling))을 활용해야 한다. 이러한 방법은 공정 역학을 간섭하지 않아야 하고, 특성 분석은 시판 공정과 연계되어 있어야 한다. 예를 들어, RTD 연구를 실시할 때 고체 또는 액체 흐름의 구성 성분을 대체하는 데 사용된 추적자(tracer)는 대체된 구성 성분과 매우 유사한 흐름 특성을 지녀야 한다. 추적자는 다른 공정의 다른 성분들과 반응하지 않아야 하고, 공정 중 처리된 물질과 장비 표면의 상호작용의 변화를 일으키지 않아야 한다. 공정 흐름의 정량적 조성을 약간 변경하여 시험하는 단계별 시험(예. 구성 성분 소량 증가)은 RTD를 결정하고, 공정에 외부 추적자를 추가하지 않아도 되는 유용한 기술이다. 다른 방식도 타당성이 입증된

경우 사용할 수 있다.

3.1.3. 물질 특성 확인 및 관리

물질 속성은 물질 주입, 공정 역학, 산출 물질 품질 등 연속제조공정 성능의 다양한 측면에 영향을 미칠 수 있다. 관리 전략의 개발을 위해 물질 속성과 이들의 변동성이 공정 수행 및 제품 품질에 대해 미치는 영향을 이해하는 것이 중요하다. 배치 제조 공정에서 사용되는 물질 규격에 대하여 일반적으로 고려되는 것 이상으로 투입 물질 속성의 관리 및 평가가 필요할 수 있다. 예를 들어:

- 고품제 제조공정에서, 원료의약품과 첨가제의 입자도, 응집성, 점착성, 흡습성, 정전기 또는 비표면적은 분말 투입과 시스템 중 물질 흐름성에 영향을 미칠 수 있다.
- 합성 원료의약품 제조공정에서, 투입 물질의 점도, 농도 또는 다중상 (multiphase) 성질은 흐름 특성 또는 변환에 영향을 미칠 수 있다.
- 치료용 단백질(예. 단클론 항체) 제조공정에서, 세포 배양 배지 또는 피드 배지의 배치간 변동성은 세포 배양, 공정 수행, 또는 공정 일관성에 영향을 줄 수 있다.

3.1.4. 장비 설계 및 시스템 통합

연속제조공정 시스템 구성을 위한 장비의 설계 및 이의 통합은 공정 역학, 물질 이송 및 변환, 산출물 품질 등에 영향을 미친다. 연속제조공정과 관리 전략을 개발할 때 공정 수행에 영향을 미칠 수 있는 개별 장비 특성 및 통합 시스템의 특성을 고려하는 것이 중요하다. 이는 통합된 흐름의 유지, 연속제조공정 수행의 잠재적인 중단 관리, 장비의 계획된 작동 범위 내에서 의도한 물질 흐름 변환을 완료하는 시스템의 능력을 포함한다. 추가적으로, 시스템 통합을 목적으로 RTD를 포함한 이송 단계들 역시 평가되어야 한다. 설계 고려사항 예시는 다음과 같다.

- 장비 설계와 배열(예. 최대 공정 수행 시간 또는 주기를 목적으로 한 장비

구성 성분의 적합성 및 완전성(Compatibility and Integrity), 원하는 변환을 촉진하는 구성 부품(constituent parts)의 기하학, 물질 흐름 및 유지보수를 원활하게 만들고 축적이나 오염(Fouling)을 방지하기 위한 장비의 공간적 배치)

- 장비 간 물리적 연결 및 디지털 제어 인터페이스(예. 질량 유량의 차이를 완화하는 2개 단위 조작간 서지 탱크 사용)
- 물질 배출(Material diversion) 및 검체채취 위치(예. 물질 흐름과 변환의 장애 없이 배출 밸브 및 검체 채취 프로브(Probe) 지점 선택)

연속제조공정을 위한 장비의 적절한 설계 또는 선택은 공정 간소화(예. 단위공정 수 감소), 공정 모니터링 및 물질 배출을 원활하게 하고, 공정 능력 및 수행을 향상할 수 있다. 예를 들어, 원료의약품 공정에서 반응기 설계를 통해 불순물 생성 및 축적을 효과적으로 감소시켜 정제 단계(Purification steps)를 줄일 수 있다. 이와 유사하게 치료용 단백질 원료의약품 제조 시스템 설계를 통해 공정을 강화하고 사이클 시간(Cycle times)을 줄일 수 있다.

3.1.5. 공정 모니터링 및 관리

공정 모니터링 및 관리는 생산 중에 관리상태 유지보수를 지원하고 시스템 수행의 실시간 평가를 가능하게 한다. 목표 설정값 (Target setpoints) 및 관리 기준 (Control limits) 수립, 디자인 스페이스(Design space), 규격 설정등의 공정 모니터링 및 관리에 대한 일반적인 접근법을 연속제조공정에 적용할 수 있다.

공정분석기술(PAT)(ICH Q8)은 연속제조공정에 매우 적합하다. 적용 예시로는 치료용 단백질 농도 정보를 모니터링하는 인라인(in-line) UV 플로우 셀(Flow cell), 혼합 균일성 또는 수분을 평가하는 인라인 근적외선 분광분석법, 화학 반응의 변화(Conversion)를 점검하는 온라인(on-line) HPLC가 있다. PAT를 사용하면 실시간으로 장애를 탐지할 수 있다. 따라서 연속제조공정은 피드포워드나 피드백 제어와 같은 능동 제어 기반의 자동화 공정 관리 전략에 즉시 적용하기 용이하다. ICH Q8 및 ICH Q11에 기술된 관리 전략 원칙은 연속제조공정에 적용할 수 있다.

적절한 검체채취 전략은 공정 모니터링과 관리에서 중요한 역할을 한다.

모니터링한 변수, 모니터링 방법과 빈도, 검체채취 양(물리적 검체채취 또는 인라인 측정법을 사용한 검체채취 자료), 검체채취 위치, 통계 방법 및 허용기준은 데이터 및 공정역학의 사용 목적에 따라 다르다. 데이터 사용 목적으로 장애와 같은 급격한 변화의 감지, 실시간 출하시험(RTRT)(ICH Q8)을 적용한 배치 품질 평가 또는 공정 경향성 또는 변동의 분석이 포함될 수 있다. 추가로 중요한 고려사항은 물질 흐름에서 물리적 검체채취가 잠재적으로 관리 상태에 영향을 미치는 것뿐만 아니라 공정에 대한 측정 간섭을 방지하는 것이다. 데이터 중단(Gaps)과 관련된 위험 평가는 (예. PAT 재교정(Recalibration), 주입 시스템 재충전(Refill of a feeding system), 시스템 구성요소 고장(Failure of system components)) 비상 방법(Contingency methods)이 필요한지를 제공해야 한다.

3.1.6. 물질 추적성 및 배출

연속제조공정에는 시스템 개시 및 가동 중단 또는 장애가 적절하게 관리 및 완화되지 않을 동안에 생성된 부적합 물질 생산 기간이 포함될 수 있다. 제품의 생산 흐름에서 잠재적 부적합 물질 감지 및 배출하는 능력은 연속제조공정의 중요한 특성으로 관리 전략 개발에서 고려되어야 한다.

계획한 수행 조건에 대한 개별 단위 조작과 통합 시스템의 RTD 및 공정 역학을 이해하면 시간 경과에 따른 물질의 분포를 추적할 수 있다. 이를 통해 생산 전반에 걸쳐 전반적으로 투입 물질을 추적할 수 있다. 물질 추적성, 상위 단계 장애가 하위 단계 물질 품질에 영향을 미치는 방식, 적절한 측정법 사용(예. PAT)으로 물질 수집 또는 전환 개시 및 중단 시점을 실시간으로 결정할 수 있다. 전환된 물질의 양은 공정 역학, RTD, 관리 전략, 장애 심각도(Severity) (예. 규모, 기간, 빈도), 검체채취 및 전환 위치와 같은 일부 요소에 영향을 받을 수 있다. 또한, 전환 전략은 물질이 전환될 때 물질 흐름과 공정 역학이 미치는 영향을 설명하는 것이 중요하다. 전환 기간의 시작과 종료 및 제품 수집 재시작을 작동시키는 기준이 설정되어야 한다.

3.1.7. 공정 모델

공정 모델은 연속제조공정 개발에 사용할 수도 있고 배출 전략 등 상업 생산 관리 전략 일부로 활용할 수도 있다. 공정 모델은 실시간으로 품질 특성을 예측하기

위해 사용할 수도 있으며 이를 통해 관리 상태를 유지하기 위한 적시의 공정 조정 (Adjustment)이 가능하다. 개발 중 공정 모델은 투입(예. 공정 변수, 물질 특성)과 산출 (예. 제품 품질 특성)의 관련성을 설명하여 디자인 스페이스 수립에 도움이 될 수 있다. 공정 모델은 공정 이해도를 높일 수 있으며 실험 연구의 횟수를 줄일 수 있다.

모델과 관련된 일반 고려사항은(밸리데이션 요건에 미치는 모델 영향력의 의미 포함) ICH Q8/Q9/Q10 이해를 위한 ICH 승인 지침(Points to consider: ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation)을 참조한다. 연속 제조공정 적용에 있어 추가로 고려할 사항은 아래 제시되어 있다.

- 공정 모델은 시스템 설계와 배열, 관련 물질 특성에 따라 다르다.
- 모델 개발은 기본 모델 추정(예. 플러그 흐름(Plug flow) 대 혼합 흐름(Mixed flow) 시스템)과 어떠한 경우에 이러한 추정이 유효 한지에 대한 이해가 필요하다. 위험 평가, 올바른 과학적 근거, 관련 데이터가 있어야 모델 입력값(Model inputs)과 모델 수식(Model formulation)을 선정할 수 있다. 민감도 분석 등 적절한 방법을 기반으로 모델 성능에 영향을 미치는 관련 입력값을 결정하는 것이 중요하다.
- 모델 성능은 수학적 구조, 모델 입력값(예. 노이즈(Noise), 데이터 변동성) 품질 등의 요소에 따라 달라진다. 모델 성능 허용 기준을 설정할 때 실험 측정 및 모델 예측의 불확실성에 대한 통계적 접근법과 모델의 사용 목적을 고려해야 한다.
- 모델 밸리데이션은 정해진 허용기준을 기반으로 사용 목적에 적합한지를 통계 적으로 적합한 접근법으로 평가한다. 모델 밸리데이션은 기본 모델 추정의 적절 성과 모델 및 표준 방식(Reference method)의 민감도 및 불확실성에 대한 이해 를 증명하는 것이 주된 목표이다.
- 모델 관리 및 모델 성능 모니터링은 일상적으로 주기적이고 지속적으로 이루어 져야 하고 모델에 영향을 주는 변경이 있거나 공정 변경(예. 투입 물질, 공정 변수 변경)이 있을 때에도 이루어져야 한다. 모델 변경(예. 모델 수행 최적화, 모델의 의도한 사용 변경, 기본 모델 추정 변경), 모델 개발 범위, 모델 밸리

데이션 기준을 평가하는 위험 평가를 통해 모델의 효과적이고 효율적인 전주기 관리가 가능하다.

3.2. 생산량 변경

생산 변경에 대한 일부 접근법과 관련한 고려사항이 아래 제시되어 있으며, 이외 접근법도 가능하다. 연속제조공정을 기반으로 이미 승인된 제품의 경우, 선정된 방법의 타당성 입증, 위험 평가, 전반적인 관리 전략과 공정 수행에 미치는 영향 이해, 필요하다면 관리 전략을 업데이트하는 것이 중요하다. 일부 변경은 공정 개선과 공정 밸리데이션이 필요할 수 있다.

- 질량 유량과 장비 변경 없이 공정 수행 시간 변경 : 공정 수행 시간이 짧을 때 발견되지 않은 문제가 공정 수행 시간이 길어지면 드러날 수도 있다. 추가 위험 및 제약사항을 고려해야 하고 공정 변동, 장비 온도 증가, 물질 축적, 구성성분의 수행 한계 초과(예. 밸리데이션 된 시험관 내 세포 연령, 레진 주기), 물질 분해, 멤브레인 또는 센서 오염(Sensor fouling), 미생물 오염 등이 포함될 수 있다. 동일한 장비, 공정, 관리 전략을 사용한 경우 생산량 감소(이전에 밸리데이션 된 최장 공정 수행 시간 미만)는 일반적으로 추가 위험을 의미하지 않는다.
- 전체 공정 수행 시간 및 장비의 변경 없이 질량 유량 증가 : 이 접근법과 관련된 위험 요소는 산출물 품질에 영향을 미칠 수 있고 질량 유량 증가에 대처하기 위한 공정 역학 및 시스템 용량 변경과 관련이 있을 수 있다. 그러므로 이러한 방식은 위험을 감소하기 위해 공정 변수 및 관리, 물질 추적성, RTD, 검체 채취 및 배출 전략 등 관리 전략 재평가와 변경을 필요로 할 수 있다.
- 장비 중복을 통한 산출물 증가(즉, 장비 추가를 통한 확장(Scale-out)) : 가장 널리 사용되는 두 가지 확장 방식 관련 고려사항이 아래 제시되어 있다.
 - 생산 라인 복제(like-for-like) : 통합된 연속제조공정 생산라인을 복제하여(즉, 원래 연속제조공정 시스템과 동일한 장비 및 설치) 생산량을 증가시킬 수 있다. 복제된 생산라인은 동일한 관리 전략을 준수한다.

- 동일한 생산라인에 병렬 단위 공정 : 동일한 라인에서 일부 단위 공정만 복제하는 경우에, 병렬 단위 공정 전반에 걸쳐 유지관리에 위험요소가 있다. 증가된 용량 및 물질 추적성을 관리하기 위해 고려할 사항으로는 병렬 공정 수행 중 단일 흐름 분포 유지, 병렬 흐름(Parallel flow streams)의 동기화 및 재통합, 생산량 증가에 따른 다른 단위 조작 수행 속도 증가, 공정 역학 변경, 물질 추적성이 있다.
- 장비 크기/역량 증대를 통한 확장 : 공정 및 장비 설계에 따라 장비 크기를 증가시켜 생산을 증대시키는 것이 가능할 것이다. 배치제조공정의 경우처럼 장비 확장 일반 원칙을 적용한다. RTD, 공정 역학, 시스템 통합 등의 요소들이 변경될 수 있기 때문에 관리 전략의 여러 측면들이 영향을 받을 수 있다. 기존 관리 전략의 적용 가능성 및 스케일업 위험성은 새로운 스케일업시 평가되고 필요시 변경해야 한다.

3.3. 연속적 공정 검증

연속제조공정에서 인라인(in-line)/온라인(on-line)/앳라인(at-line) 모니터링 및 관리, 소프트 센서, 공정 모델 등 PAT 도구를 활용하여 공정 모니터링과 관리 빈도를 높일 수 있다. 이러한 도구로 공정 역학, 물질 품질과 관련된 변수를 위한 실시간 데이터 수집이 가능함에 따라 모든 배치마다 관리 상태를 보장할 수 있다. 연속제조공정은 장비 크기를 증가하지 않고도 생산량에 변화를 줄 수 있기 때문에 상업 제조 목적으로 동일한 규모에서 개발 지식을 생성할 기회도 있다. 시스템 설계 및 관리 전략과 함께 이러한 도구들이 전통적인 공정 밸리데이션의 대안으로서 공정 밸리데이션 활동의 조기 실행과 연속적 공정 검증(ICH Q8) 도입에 도움이 된다.

4. 규제 고려사항

연속제조공정으로 신청서류 제출시에는 ICH M4Q를 따라야 한다. 연속제조공정 특이적인 고려사항은 아래에서 설명한다.

4.1. 제조공정 및 공정관리 개요

ICH M4Q와 관련하여 CTD 3.2.S.2.2와 3.2.P.3.3에 제조공정 및 공정관리를 순서

대로 서술해야 하고 CTD 3.2.S.2.6 또는 3.2.P.2에 의약품 개발자료를 제공하여 뒷받침해야 한다. 연속제조공정의 경우, CTD 3.2.S.2.2 및 3.2.P.3.3에서 공정 설명을 다음 사항이 보충되어야 한다:

- 통합 연속제조공정 기능을 설명하기 위한 공정 개시, 가동 중단, 일시 정지 및 재시작 절차 요약
- 일상적인 제조 중에 제품 수집시 적합한 허용 기준을 포함한 물질 수집과 배출 전략
- 연속 흐름과 관련된 공정 변수(예, 질량 유량 및 유량 범위)
- 적절한 경우(예, 고체 물질의 이동) 물질이 한 장비에서 다른 장비로 이동되는 방식을 기술
- 아래 사항을 표시하고 각 공정 단계를 통과하는 물질 이동 방향을 설명하는 흐름도(적용되는 경우):
 - 공정에 물질 투입 및 산출 위치(물질 배출 및 수집 위치 포함)
 - 단위 공정 순서, 서지 라인 또는 서지 탱크 지점 포함
 - 각 공정 단계별 물질 이동 방향
 - 연속 및 배치 공정 단계를 명확하게 표시
 - 공정 관리, 반제품 시험 또는 완제품 관리하는 중요 공정단계 및 위치(예, PAT 측정, 피드포워드 또는 피드백 관리)
- 공정 관리에 중요하거나 제품 품질에 영향을 미치는 개발 중에 확인한 장비 설계 및 배열, 시스템 통합 측면에서 상세한 내용을 적절히 기술

4.2. 관리 전략

공정 수행 시간 동안 생성된 산출물이 설계된 품질 수준에 도달할 수 있도록 연속 제조공정 관리 전략을 수립한다. 관리 전략은 이 가이드라인의 Section 3에 논의된 사항을 고려해야 한다. 관리 전략에는 제조에 사용되는 관련 제어 및 연속제조공정의 작동 관련 사항을 서술해야 한다. 관리 전략의 일부 사항이 아래 기술되어 있다.

- 투입물 속성(Input material attributes) : 연속제조공정과 제품 품질에 대한 투입물 속성 및 그 변동성의 영향(예. 배치 내, 배치 간, 여러 공급업체)을 평가해야 하고 물질 규격 수립 시 제안하는 물질 속성 허용 범위 타당성이 입증되어야 한다. 약전 요건(Pharmacopoeial requirements)이 있는 투입물의 경우, 특성 분석과 관리가 해당 요건의 범위를 초과할 수 있다.
- 공정 모니터링 및 관리 : 엄격한 공정 모니터링과 관리 상태 유지관리 방식을 보여줄 수 있도록 신청서류에 알맞게 기술해야 한다. 관리 시스템에서 공정 및 품질 관련 의사결정을 하기 위해(예. 공정 일시 정지 또는 물질 배출) 공정 변수와 공정 중 물질 속성 측정을 활용하는 방법을 서술해야 한다. 검체채취 전략(예. 지점, 검체 크기, 빈도, 통계 방법, 허용 기준, 사용 목적과의 연관성), 사용한 모델 요약(예. 사용된 모델 종류, 모델 평가 및 공정 모니터링의 전략), 공정 관리 의사결정 시 사용한 자료(예, 물질 배출을 시작)와 같은 중요한 사항도 서술해야 한다.

연속제조공정에서 사용된 자료 분석 방법은 장애 및 변동성을 적절히 탐지할 수 있어야 한다. 예를 들어, 데이터 평균 산출 방식을 사용한 경우, 전체 연속제조공정 수행 시간에 대해 계산한 평균 대신 적절한 시간 간격에 대한 평균을 사용할 것을 고려해야 한다. 시간 간격은 PAT 측정 빈도와 RTD 및 공정 역학(즉, 공정 반응 시간)의 관련성을 고려해야 한다. 따라서, 통계적 검체채취 계획 및 데이터 분석은 기술되어야 하며 타당성을 입증해야 한다.

- 시스템 작동 : 시스템 개시, 가동 중단, 일시 정지 관리와 장애에 대응하기 위한 절차를 수립하고 제조소(Site)에서 유지해야 한다(부록 V 참조). 작동 관련 접근법(예. 장애 대응)을 신청서류에 적절한 수준으로 상세하게 기술해야 한다. 산출물 품질에 미칠 잠재적 위험을 고려하여 일시적 사건(Transient and pause events)으로 영향을 받은 물질의 처리(disposition) 타당성을 입증해야 한다(예. 하위 단계로 전파될 때 장애의 영향).
- 물질 배출 및 수집 : 물질 배출 및 수집 전략을 신청서류에 요약하고 타당성을 입증해야 한다. 전략에는 물질 배출을 결정하는 기준, 배출된 물질의 범위를

결정하는 근거, 물질 수집 재개 조건 등이 포함되어야 한다. 검체채취 빈도, RTD, 장애의 폭, 시간 및 확산 등의 요소를 배출 전략 개발 시 고려해야 한다. 배출 물질의 양은 RTD와 다른 측정 방법의 불확실성을 고려하여 타당한 안전역을 알맞게 적용해야 한다. 물질 수집, 배치, 처리(예. 격리, 오프라인 시험, 조사) 관리 절차가 신청서류에 포함될 필요는 없지만 의약품 품질시스템(PQS) (ICH Q10)에 따라 관리해야 한다.

- 실시간 출하시험(RTRT) : 실시간 출하시험(RTRT)은 산출물 품질 특성 일부 또는 전체에 적용할 수 있다. RTRT는 연속제조공정 실시의 규제 요건은 아니다. RTRT를 제안한 경우 관련 표준 시험법(Reference test method)을 기술해야 한다. RTRT 실시를 위한 데이터 수집법 개발에는 데이터 수집의 실패가(예. 근적외선(NIR) 프로브 재조정) 제품 품질 관련 의사결정에 어떠한 영향을 미치는지의 위험 평가가 포함되어야 한다. 제안하는 관리 전략에는 데이터의 경과에 따라 야기되는 위험을 완화하기 위해 대체 또는 추가 품질 관리가 포함되어야 한다. RTRT 결과가 실패거나 실패하는 방향으로 진행되는 경우, 적절한 조사를 수행해야 한다. 전통적인 출하시험 대체 방법으로 사용한 모델에 대해서는 ICH Q8/Q9/Q10 이행 가이드라인(Point to consider: ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation)을 참조한다.
- 장비, 시스템 통합 : 산출 물질 품질과 관리에 중요한 것으로 여겨지는 장비 설계와 시스템 통합 측면을 설명하고 전체 관리 전략을 고려하여 타당성을 입증해야 한다.

관리 전략 요약은 제조 공정과 제조 공정 관리 방법을 이해하고 평가하는 데 도움이 되는 상세한 정보를 포함한 CTD 항목과 연계하여 CTD 3.2.S.2.6 또는 3.2.P.2.3에 기술해야 한다.

4.3. 배치 설명 및 배치 크기

배치 크기와 제안하는 상업 배치 크기 또는 범위를 결정하는 방식을 신청서류에 기술해야 한다.

범위를 제안한 경우 타당성을 입증하고 해당 범위를 충족하기 위한 방법을 서술해야 한다(2.2 참조). 제안하는 배치 크기 범위 내에서 배치 크기 변경은 PQS에서 관리할 수 있다. 승인된 배치크기 범위를 초과하는 허가 후 변경은 데이터를 근거로 제시해야 하고(3.2 참조) 적절하게 관리해야 한다(즉, 사전 승인 또는 보고).

배치 간 일관성 및 시스템 완전성을 보장하기 위해 허용 기준과 함께 적합한 정량 측정법이 PQS에서 수립되어야 한다. 예를 들어, 배치 크기가 수집 물질의 양으로 결정된다면 각 배치마다 수집한 물질의 양과 관련한 배출 물질의 양을 고려해야 한다.

실제로 의도한 배치 크기는 제조 시작 전 결정해야 해야 한다.

4.4. 공정 모델

전주기에 걸쳐 모델 개발, 밸리데이션, 유지관리에 대해 신청서류에 작성하는 세부 사항 수준은 모델 유형과 영향 범주와 상응해야 한다. 공정 모델은 정해진 시스템에 따라 달라야 한다(예. 장비, 레이아웃, 연결). 상업 제조의 일부로 사용한 모델을 뒷받침하는 정보는 현장 실사(Site inspection) 동안 이용할 수 있어야 하며, 제조 현장(Manufacturing site)에서 유지 관리하거나 접근할 수 있어야 한다. 공정 모델의 규제 고려사항은 : ICH Q8/Q9/Q10 이행 가이드라인을 참조한다.

4.5. 원료의약품과 완제의약품 안정성

안정성 자료 패키지의 규제 고려사항은 일반적으로 연속제조공정과 배치제조공정 간 차이가 없다(ICH Q1A, Q5C 참조). 초기 안정성에 사용하는 배치는 상업공정을 대표하는 제조공정 및 장비를 사용하여 제조해야 한다.

초기 안정성 배치(primary stability)는 ICH 안정성 가이드라인에 기술된 변동성을 적용해야 한다(예. 여러 원료의약품 배치).

추가적으로, 합성 원료의약품 또는 완제의약품에 대해서는;

- 단일 공정 개시/가동 중단 시퀀스로 앞에 명시한 변동성이 배치에 반영되는 경우 안정성 배치로 사용될 수 있다.(예. 순차적으로 원료의약품 여러 배치를 도입).

- 안정성 배치는 다음의 조건을 만족하는 경우 더 짧은 제조 시간 동안 생산될 수 있다. (1) 관리 전략, 질량 유량 및 안정성 배치를 제조하는데 사용된 장비는 상업 배치 공정을 대표한다. (2) 상업 배치 공정시간보다 장시간 가동할 경우 관리 상태가 수립되고 유지 및 관리됨을 입증한다. 다른 가이드라인(ICH Q1A)에 정의된 안정성 시험에서 파일럿 규모 배치를 사용한다는 개념(최소 전체 생산 규모의 1/10)은 연속제조공정에 적용되지 못할 수 있다.
- 공정 수행 시간을 늘리는 것 외에 3.2항에 논의된 생산량을 늘리는 방식이 (예, 장비의 크기 증가) 사용된 경우, 초기 안정성 배치를 정의한 방법의 타당성을 입증하고 규제 당국과 생산 규모 확대와 초기 안정성 배치 접근 방식을 논의하는 것이 권장된다.

4.6. 배치제조공정에서 연속제조공정으로 변경

배치제조공정에서 연속제조공정으로 제조 방식을 변경하려면 Section 3에 명시한 요소들을 고려하여 적절한 관리 전략을 개발해야 한다. 배치제조공정과 연속제조공정의 산출물 품질은 서로 동등해야 한다.

과학 및 위험 기반 접근법은 제품 동등성(Product comparability)을 확립하고 추가 생물학적 동등성, 비임상/임상시험 및 안정성 시험의 필요성을 평가 하는데에 사용해야 한다.

치료용 단백질 제품의 동등성을 수립하는 방식에 관한 상세 정보는 ICH Q5E를 참조한다.

허가권자(Manufactures)는 승인받은 배치제조공정을 연속제조공정으로 변경하기 전에 변경 승인을 받아야 한다. 허가권자는 변경사항에 대한 전략과 자료의 허용 여부 및 규제적 고려사항을 확인할 수 있도록 규제당국에게 조언을 구할 수 있다 (예. 연속제조공정으로 변환하기 위해 제형에 잠재적 변경이 필요한 경우 및 해당 변경이 품목 허가에 미치는 영향).

4.7. 공정 벨리데이션

지역별 규제 및 지침으로 정해진 공정벨리데이션 요건은 배치제조공정과 연속제조공정이 유사하다. 정해진 수의 벨리데이션 배치를 사용하는 전통적인 공정벨

리데이션 방식에 추가적으로 연속적 공정 검증이 사용될 수 있다. .

연속적 공정 검증을 사용할 때, 연속제조공정 시스템 성능 및 산출물 품질은 지속적으로 모니터링하여 실시간 수집 데이터가 관리 상태 유지 및 공정 수행 시간 동안 원하는 품질의 산출물을 생산함을 입증한다.

연속적 공정 검증을 위한 제품, 공정 이해, 시스템 설계 및 전체 관리 전략을 기반으로 타당성을 입증해야 한다. 이러한 타당성은 신청서류(Dossier)에 제출해야 한다.(표 1 참조)

연속적 공정 검증 방식이 최초 제품 출시에 사용된 경우 신청자는 상업 제조 공정 신뢰도 확보를 위해 밸리데이션 활동의 적절성에 대해 타당성을 입증해야 한다.

4.8. 의약품 품질시스템(PQS, Pharmaceutical Quality System)

PQS에서는 배치제조공정과 연속제조공정이 동일하고 해당하는 ICH 가이드라인을 준수할 것을 기대한다. 연속제조공정 수행의 중요한 측면 중 한 가지는 물질 추적성, 공정 모니터링, 물질 배출 전략이 잘 수립되었을 때 부적합한 물질은 배치로부터 배출될 수 있다는 것이다. 물질 배출 절차(필요한 경우)는 PQS에 따라 수립되어야 한다(4.2 참조). 다양한 물질 배출 유형별로 장애를 관리하는 방식을 기술한 광범위한 계획 또는 의사 결정도는 PQS에 따라 관리해야 한다. 계획된 사건(Planned events)(예. 시스템 개시 및 가동 중단)에 따라 배출된 물질은 해당 사건이 수립된 공정 수행 기준을 충족한다면 일반적으로 조사가 필요하지 않다. 장애를 관리하는 방식의 예시가 부록 V에 제시되어 있다. 부록 V에 기술된 바와 같이 예상하지 못한 및/또는 잦은 빈도의 장애가 발생할 때 적절한 조사, 근본 원인 분석, 시정 및 예방조치(CAPA)를 수립해야 한다.

4.9. 전주기 관리(Lifecycle Management)

ICH Q12에 기술된 원칙과 방식은 연속제조공정의 전주기 관리에도 적용할 수 있다.

4.10. CTD 내 연속제조공정 관련 정보 작성

신청서류에 ICH M4Q에 기술된 정보를 포함해야 한다. 해당되는 경우 연속제조 공정과 관련된 추가 사항도 신청서류에 제공해야 하고, 이러한 사항은 표 1에 제시되어 있다. 원료의약품과 완제의약품 통합 연속제조공정의 경우 통합 흐름도와 같은 일부 정보와 데이터는 CTD 3.2.P에 제시하고 3.2.S에 상호 참조할 수 있다(추가 정보는 부록 IV 참조).

표 1: CTD 내 연속제조공정 관련 정보

CTD 항목	정보 및 데이터
3.2.S.2.6 3.2.P.2.3	<p>제조 공정 개발</p> <ul style="list-style-type: none"> • 전체 공정 개발 요약 • 모든 관리 전략 요소(상세 정보가 포함된 CTD 항목 링크와 함께)를 포함한 관리 전략 요약 및 타당성 <p>예를 들어:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 시스템 개시, 가동 중단, 일시 정지 전략 ○ RTD 및 물질 추적성 자료 ○ 장애 관리(예, 물질 배출 및 수집 전략) ○ 검체채취 전략(빈도 포함) ○ 산출물 품질에 중요한 장비 설계 및 시스템 통합 특성 ○ 측정 속성 기반의 피드포워드 및 피드백 관리와 같은 공정 관리(사용한 경우) ○ 관리전략에 사용되는 모델 개발 및 타당성 입증#((예: 피드포워드 관리에 사용한 공정모델, 공정시험(In-process testing) 및 실시간 출하(Real-time release)에 사용된 PAT 분석법과 관련된 모델) ○ 배치 크기 범위의 타당성(요구한 경우)
3.2.S.2.2 3.2.P.3.3	<p>배치 정의</p> <ul style="list-style-type: none"> • 배치 크기 또는 범위와 의도한 배치 크기 또는 범위를 달성하기 위한 접근법
3.2.S.2.2 3.2.P.3.3	<p>제조 공정 및 공정 관리</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICH M4Q에 기술된 상업 제조 공정에 대한 설명 및 흐름도(제조 공정 중 어느 부분이 연속제조공정인지 명확히 표기) • 상업 제조 공정 중 연속제조공정 특이적 측면의 예시:

	<ul style="list-style-type: none"> ○ 산출물 품질에 중요한 장비 설계 및 시스템 통합 기술 ○ 연속제조공정 관련 공정 변수, 관리 및 기준 (예. 투입률/질량 유량, 주입장치 작동 범위) 및 공정 관리 및 시험 수행 위치 ○ 능동 공정 제어 위치(사용된 경우) ○ 제품 수집 기준, 배출 전략 포함
3.2.S.2.4 3.2.P.3.4	<p>중요 공정 및 중간체 관리</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 중요 공정 변수 ● 공정 중 시험 (예, 검체채취 빈도, 검체 크기, 시험 방법) ● 공정 모델을 사용할 수 없는 경우에 비상 계획을 포함한 관리 전략 일부로서 사용된 공정 모델의 올바른 적용 보장과 관련된 정보, 변수 및 기준 ● 능동 공정 관리 정보(예, 모니터링 되는 중요 공정 변수 및 중요 품질 속성이 허용 범위내 포함)
3.2.S.4 3.2.P.5	<p>원료의약품 및 완제의약품의 관리</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 모델이 원료의약품 또는 완제의약품 출하 시험에 사용된 경우(예, NIR 모델, 용출 모델) ○ 모델 및 검체채취 전략에 대한 요약 및 타당성 ○ 모델을 사용할 수 없는 경우의 대체 시험 및 모니터링 계획 (PAT 데이터 차이가 발생하거나 PAT 장비에 문제가 생긴 경우) ○ 분석 모델 밸리데이션 정보
3.2.R	<p>지역별 정보</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 영향력이 높은 공정 모델에 대한 밸리데이션 자료(사용된 경우) ● 연속적 공정 검증 방식(해당된 경우)

모델의 목적은 다양할 수 있다. (예: 공정 중 물질의 품질 시험, 중간체, 원료의약품 또는 완제의약품, 실시간 출하시험, 공정관리). 모든 범주는 이 표에서 다루는 것은 아니다: 모델과 관련된 정보는 ICH M4Q 가이드라인에서 확인된 CTD 항목에 적합하게 제출되어야 한다. 예를 들어:

- 약물방출 시험에 사용된 모델 3.2.S.4.
- 공정 중 시험에 사용된 모델 3.2.S.2.4. 또는 3.2.P.3.4.
- 공정 중 시험 또는 실시간 출하시험에 사용된 모델, 중요공정 및 중간체 관리에 통합된 모델 3.2.S.4. 또는 3.2.P.5.
- 공정개발에만 사용된 모델 3.2.S.2.6. 및 3.2.P.2.3

5. 용어

능동 공정 제어(Active process Controls)

의도한 범위 내의 공정 결과를 유지하기 위해 공정을 자동으로 조정하는 하드웨어와 소프트웨어 시스템 구성(Architecture), 메커니즘, 알고리즘으로 구성된 시스템. 피드포워드(Feedforward)와 피드백(Feedback) 제어가 대표적인 예이다.

장애(Disturbances)

시스템에 도입된 정상적인 작동 범위 또는 조건을(예. 공정 변수, 물질 특성, 장비 상태, 환경 등) 벗어나는 것으로 공정 투입에 계획하지 않았던 변경사항

배출(Diversion)

제품의 제조공정 흐름에서 물질을 격리(Isolated) 및 분리(Separated)하는 절차

물질 추적성(Material Traceability)

제조공정 전반에 걸쳐, 물질을 추적할 수 있는 능력

모델 유지관리(Model Maintenance)

의도하고 승인된 목적으로 모델의 적합성을 지속적으로 보장할 수 있도록 모델의 성능을 관찰하고 유지하기 위해 제품 전주기(product lifecycle) 동안 계획된 일련의 활동

다변량 통계 공정 관리(Multivariate Statistical Process Control)

잠재적으로 상관관계가 있는 변수를 활용하여 복잡한 공정 데이터를 분석하는 다변량 통계 기술을 적용한 것 (Ph. Eur)

공정 역학(Process Dynamics)

투입물 또는 조건 또는 일시적 사건 변화에 제조공정이 반응하는 것

체류 시간 분포(Residence Time Distribution (RTD))

특정 공정 환경/용기/단위 조작을 통과하는 물질의 체류 시간 범위 측정

공정 수행 시간(Run Time)

산출물을 생산하기 위하여 소요되는 시간 간격

소프트 센서(Soft Sensors)

측정한 자료(예. 공정 자료)를 기반으로 변수나 속성(예. 물질의 품질 속성)을 평가하기 위해 물리적 측정 대신 사용되는 모델. 모델 개발은 이러한 다양한 자료 선택을 포함하여 제품 및 공정에 대한 포괄적인 이해를 기반으로 이루어진다.

정상 상태(Steady State)

시간이 경과해도 변하지 않는 안정한 상태

시스템(System)

연속제조공정 측면에서 개개의 개별 장비, 해당 장비간의 연결, 모니터링 및 제어 시스템, 공간 레이아웃으로 구성된 제조 전반의 구성(Manufacturing architecture)

일시적 사건(Transient Events)

공정이 동적(Dynamic)으로 변하는 일시적 상태. 이러한 변화는 선택한 작동 조건에서의 장애 또는 의도적 변경에 기인한 것일 수 있다. (예. 공정 개시, 가동 중단, 한 작동 조건에서 다른 조건으로의 변경).

단위 조작(Unit Operation)

공정의 기본 단계. 단위 공정에는 반응, 결정화, 여과, 혼합, 과립화, 타정, 세포 배양, 정제, 바이러스 불활화 등 물리적, 화학적 또는 생물학적 변환이 포함된다.

6. 참고문헌

ICH M4Q: The Common Technical Document for The Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality

ICH Q1A: Stability Testing of New Drug Substances and Products

ICH Q5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products

ICH Q5E: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process

ICH Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances

ICH Q7: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients

ICH Q8: Pharmaceutical Development

ICH Q9: Quality Risk Management

ICH Q10: Pharmaceutical Quality System

ICH Q11: Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)

ICH Q12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management

Ph. Eur.: European Pharmacopoeia

Points to Consider: ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation

파트 II : 부록

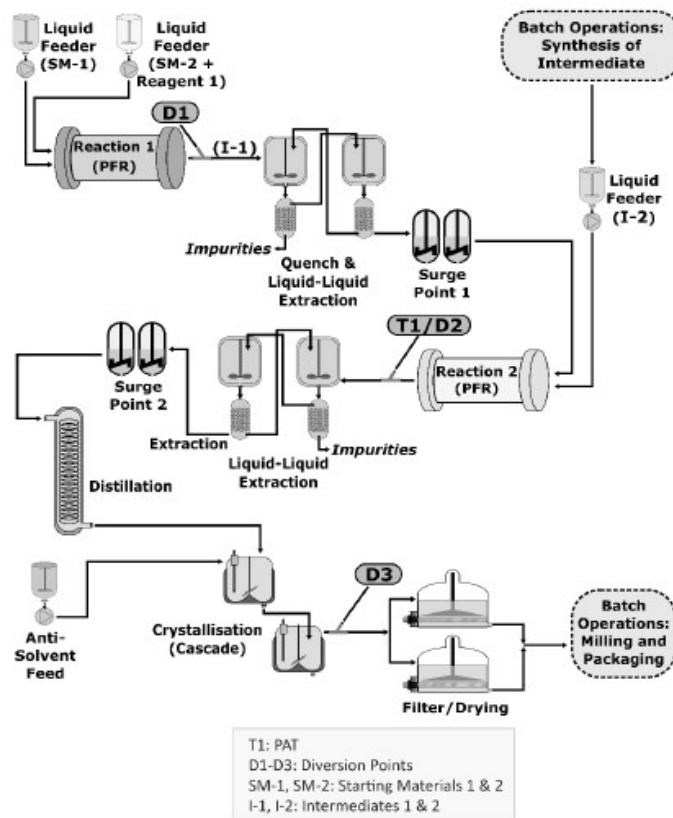
부록 I : 원료의약품의 연속제조공정(합성 의약품)

1. 서론 및 예시 시스템 개요

이 부록은 가이드라인 본문에 기술된 과학 원칙을 기반으로 합성 원료의약품에 대한 연속제조공정 구현의 한 가지 접근 방식을 예로 보여준다. 이 부록에서 예시 및 접근법이 설명되며, 다른 접근법을 사용할 수도 있다.

그림 1은 연속제조 및 배치제조 공정을 모두 포함한 원료의약품 제조공정을 보여준다. 이 흐름도는 규제 진행 절차를 보여주는 것이 아니다. 연속제조공정의 세그먼트(Segment)는 2개의 관류형 반응기(PFR), 2개 액/액 추출, 연속 결정화 및 2개 교반 필터 건조기로 특징지을 수 있는 단위 공정들로 구성된다. 중간체 (Intermediate) 2 는 배치제조 방식으로 수행되며, 미분 및 포장을 포함한 최종 공정도 수행된다. 이 부록은 이 공정의 연속적 요소를 중점으로 다룬다.

그림 1: 합성의약품의 원료의약품 연속제조공정 시스템 예시



2. 관리 전략 및 기타 기술적 고려사항

연속제조공정 시스템과 관리 전략은 불순물 프로파일, 물리화학적 특성 등 원료 의약품의 제조와 품질에 영향을 미치는 공정 변수를 제어하도록 수립했다. 전체 관리 전략은 ICH Q13 본문과 ICH Q7-Q11에 따라 개발했다.

2.1. 장비 장비 설계 및 통합

그림 1의 연속제조공정의 세그먼트(이 부록의 Section 1)에서 다음 공정이 이루어진다:

- 반응 1 : 중간체 1을 생성하기 위해 출발물질 1과 출발물질 2를 PFR에 투입한다. 배출 위치 D1이 PFR 다음에 있고 PFR 조건이 정해진 허용기준을 넘어설 때 물질 배출이 이루어진다. 이 반응은 PFR 이후 통합 작동으로 멈추고 부산물은 액/액 추출법으로 제거한다. 중간체 1은 분리 없이 두번째 반응을 위해 투입물로 사용한다.
- 반응 2 : 조품(Crude) 원료의약품을 생성하기 위해 중간체 1과 중간체 2(별도 배치제조공정으로 상위 공정에서 준비)을 두 번째 PFR에 투입한다. 반응기 출구(T1) 근처 온라인 PAT는 중간체 1을 조품 원료의약품으로 변경하는 것을 모니터링 한다. PAT 다음에 있는 배출 위치 D2는 부적합 물질을 배출 하는 데 사용한다.
- 원료의약품 분리 : 조품 원료의약품은 액/액 추출법 및 연속 2단계 결정화로 정제한다. 결정화 전 증류는 조품 원료의약품을 원하는 농도의 용액으로 제공한다. 배출 위치 D3는 결정화기에 배출 물질을 처리하며, 결정 슬러리는 교대로 작동하는 2개 교반 필터 건조기를 사용하여 연속적으로 작동하여 여과한다. 분리한 원료의약품은 원하는 입자크기 분포를 만들 수 있도록 배치제조공정에서 포장 이전에 미분화한다.

반응 2 이전, 2단계 연속 결정화 이전에서 2개의 서지 위치를 (각각 여러개의 서지 탱크가 있음) 사용한다. 최상위 및 하위 작동을 분리하여 질량 유량의 일시적 차이를 완화하고 공정 완전성을 향상 시키기 때문에 서지 위치는 시스템 설계와 관리 전략에서 중요한 요소이다.

관리 전략과 함께 전체 시스템 및 각 단위 조작 설계는 물질의 품질을 최적화한다. 예를 들어, PFR 설계 요소(즉, 부피와 배열)는 온도, 열, 물질 전달 속도 및 반응 시간을 제어할 수 있다. 이러한 변수들은 개발 중 원료의약품 불순물 프로파일에 중요한 것으로 나타났다.

2.2. 공정 관리 및 모니터링

반응 1과 반응 2에 사용한 전체 관리를 통해 일관된 작동과 그에 따른 조제품 원료의약품 품질을 보장한다. 반응 1의 화학량론을 주입 유량과 농도 관리를 통해 정확하게 조절된다. 반응 온도 및 유량(즉, 반응시간) 관리를 통해 불순물을 최소한으로만 생성하면서 출발물질을 중간체 1로 변환할 수 있다. 반응 2는 PAT로 잔류 중간체 1을 측정하여 중간체 2의 추가 피드백 제어를 통해 관리한다. 이를 통해 반응에 대한 올바른 화학량론을 보장하고 원료의약품 순도에 대한 중간체 1 주입 용액의 변동 영향을 최소화한다. PAT는 조제품 원료의약품과 불순물을 측정하여 모든 이전 단계의 공정이 성공적으로 이루어졌고 제품 품질이 일관됨을 확인한다. 액/액 추출법은 반응 2 이후 순도관리에 적합하다.

RTD는 장애 탐지, 시정 조치, 물질 배출에 적합한 전략을 개발하는 데 사용했다. 계획한 질량 유량에 대한 전체 연속제조공정에서 모든 단위 공정과 서지점의 수학적 모델링을 기반으로 RTD 특성을 파악했다. 이후 RTD를 상업용 장비에서 적절한 세그먼트에 대한 실험 추적자 연구(Experimental tracer studies)을 통해 확인한다. 물질 배출을 공정 변수 RTD 확인된 배출 사허용 기준하여 결정을 내린다 RTD가 물질 추적성 목적으로도 사용한다는 것이 중요하다.

전체 공정에서 생성된 물질의 품질 속성에 대한 공정 역학과 그 영향을 이해하면 공정 개시 및 가동 중단 전략을 세우는 데 도움이 된다. 예를 들어, 반응기 1과 2의 공정 개시 중 중간체 1 소량 또는 조제품 원료의약품이 각각 배출 위치 1 또는 2에서 배출되어 이 물질이 다음 공정으로 넘어가기 전 목표 농도에 도달하게 된다. 배출 기준은 RTD를 고려한 시간을 기반으로 수립했다. 이 방법은 연구 개발로 뒷받침했고 상업용 공정 장비로 적절하게 확인했다. 반응 2 이후 PAT 모니터링을 통해 공정 개시 중 적절한 기준을 충족했는지 추가로 검증할 수 있다. 물질 수집은 아래 설명된 바와 같이 공정 마지막에 진행한다.

검체채취 및 공정 측정 필요는 체류 시간(Residence time)(즉, 서지점, 공정 역학, 측정 유형) 같은 관련 요소를 고려하여 평가했다. 반응 2의 PAT 측정 빈도는 장애를 탐지하고 공정 조건 조정에 대한 정보를 제공하고 정해진 기준 기반으로 적절하게 물질 배출을 보장하기에 충분하다. 물질 배출 기준은 장애의 규모와 기간, 하위 단위 공정과 서지점에 대한 공정 역학과 RTD 이해, 결정화 공정의 불순물 제거 능력(Purging capability) 기반이다. 이와 같은 관리 전략 결과, 연속 결정화에 투입하는 모든 조품 원료의약품 용액은 품질 허용 기준을 충족하고 결정화기를 통해 공정이 진행될 수 있다.

연속 결정화의 적절한 관리와 모니터링 요건은 유사하지만 더 작은 규모의 장비로 개발되는 동안 광범위하게 조사했고 상업용 장비로 검증했다. 불순물이 많은 주입 용액을 사용한 스파이킹 시험과 공정 변수의 의도적인 변화(즉, 피드 유량, 비율, 온도)가 공정 개발에 포함되어 있다. 장시간에 걸쳐 결정화기에서 둘러싸인 고형물(Encrusted solids)의 평가를 통해 고형물(Solids)은 유동성 원료의약품 슬러리와 형태 및 순도가 동일한 것을 증명했다. 이 시험에서 확인한 공정 변수와 범위를 적절하게 확대 시켰다. 결정화 후 물질 시험과 이러한 관리 행위(예. 결정형, 온도) 연속 결정화 및 여과 과정 동안 원료의약품 품질을 일관되게 유지한다.

배치제조공정으로 생성된 물질은 완제의약품 제조에 사용하기 위해 적절한 입자 크기의 원료의약품을 만들기 위해 미분화 한다. 설계된 공정 조건 또는 물질 속성을 충족하지 못한 경우에는 배출 위치 D3에서 물질 배출을 허용하는 절차를 개발했다. 하지만 결정화기에서 원료의약품 배출은 공정 개시 또는 가동 중단 동안 불필요한 것으로 나타났다.

2.3. 기타 관리 고려사항

공정 완전성과 시간 진행에 따른 수행은 중요한 고려사항이다. 제안한 공정 수행 시간을(최대 수개월까지 가능) 뒷받침하기 위한 적절한 관리를 위해 위험 평가를 수행했다. 이를 통해 많은 고려사항과 상응하는 관리/측정을 파악했다. 표 2에 예시가 요약되어 있다.

표 2: 고려할 기타 관리사항 예시

고려사항	관리/측정
세척 및 오염 가능성	<ul style="list-style-type: none"> 축적된 원료의약품 품질에 미치는 영향 이해를 포함한 세척 전략 수립 오염과 세척을 평가하는 추가 모니터링(예. 피드 펌프 방출 시 압력 센서, 연속 결정화기를 주기적으로 육안 확인) 다른 위험 요소 감소(예: 오염 위험(Fouling risk) 감소를 위한 피드 흐름 여과(Filtering feed streams))
공정 중 물질 안정성	<ul style="list-style-type: none"> 공정의 주요 지점에서 유지 시간(예: 주입 흐름, 서지점, 반응기, 결정화기에서 축적된 물질) 미생물 성장의 위험 평가(즉, 공정 물질 및 조건의 특성을 기반으로 무시할만한 위험)
계측기의 변화/변동 가능성과 교정	<ul style="list-style-type: none"> 선택한 위치에서 주기적 확인(예: PFR의 공정 변수 측정, PAT 분석기 시스템 적합성) 선택한 위치에서 이중 센서(예: PFR의 온도 프로브), 적절한 시정 조치를 취할 수 있음
장비 유지보수	<ul style="list-style-type: none"> 목표한 공정 수행 시간에 대한 유지보수 사항 주요 위치에 여분 장비(Redundant equipment) 사용 (예: 백업 펌프)

추가로 투입물 규격을 공정 개발 중에 평가했다. 이 예시에서 배치제조공정과 연속 제조공정 간 차이는 없었다.

종합적으로 설명된 다양한 관리를 실행하며 개발된 공정 이해는 견고하고 신뢰할 수 있는 관리 전략을 제공한다. 이를 통해 불순물 프로파일, 물리화학적 특성, 예상하지 못한 사건을 파악하고 적절히 대응하는 시스템 능력 등 원료의약품의 일관된 품질을 보장한다.

2.4. 공정 밸리데이션

공정 관리, 온라인 PAT 측정, 공정 변수 및 물질 속성에 전반적인 모니터링, 최종 제품 시험을 통합할 경우 이 공정에 대한 자료가 풍부해질 수 있다. 개발 중 생성된 시스템 이해와 함께, 이를 통해 상업 제품 출시를 위한 전통적인 공정밸리데이션과

제품 전주기에 걸친 공정 변경 검증을 위한 연속적 공정 검증을 가능하게 해준다.

초기에 배치 크기 범위는 물질의 수요 및 최종 배치 단위 공정의 투입에 부합한 물질 양에 따라 설정했다. 공정은 정해진 수의 배치를 사용해 밸리데이션 했다. 공정밸리데이션 배치를 제조하기 위해 상업용 연속제조공정 시스템에서 계획된 단일 공정 개시 및 가동 중단을 사용했다. 이 접근법은 시스템의 개시와 중단 능력을 입증하는 증거를 총합하여 뒷받침 되었다. 여기에는 더 작은 장비(대표성에 대한 적절한 기술적 타당성 포함)로 상업용 장비, 시스템 적격성 자료, 사전 밸리데이션 시연 결과 및 실시간으로 공정 개시와 가동 중단의 성공을 검증할 수 있는 연속제조공정 시스템의 광범위한 공정 모니터링 개발 작업이 포함된다.

다음으로 공정 수행 시간 연장과 배치 크기 증가를 뒷받침하기 위해 품목 허가 후 연속적 공정 검증 접근법을 채택했다. 배치 크기 증가는 하위단계 배치제조 공정에서 장비 규모에 영향 없이 가능했다. 이 접근법은 더 긴 공정 시간 위험 평가를 활용하여 공정 성능과 원료의약품 품질에 영향을 미치지 않는다는 결론을 내렸다. 연속적 공정 검증법에서 개별 배치 제조 중에 생성된 자료를 사용하여 연장된 공정 수행 시간으로 해당 배치가 성공적으로 검증될 수 있도록 했다. 시스템 성능 모니터링, 데이터 로그(Data logs), 원료의약품 품질과 적절한 검출 및 시정 조치로 물질의 품질을 확인하는 기타 관리 정보가 여기에 포함된다. 또한 공정 수행시간 변경으로 증가된 배치크기 및 연속적 공정 검증법 사용을 알리기 위해 적절한 규제 조치를 취했다.

3. 규제 고려사항

가이드라인 4장을 참조한다. 구체적인 연속제조공정 설계를 고려하여 추가적인 내용을 신청서류에 포함시킬 필요가 있다. 예를 들어, 부록 예시에서 서지 위치가 물질 제거를 포함한 물질 배출 및 수집 전략에 미치는 영향을 기술 하였다.

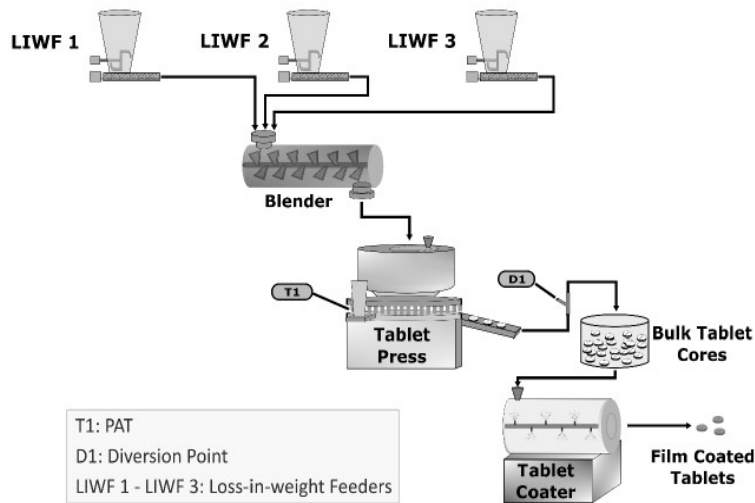
부록 II: 완제의약품 연속제조공정(합성 의약품)

1. 서론 및 예시 시스템 개요

부록에서는 가이드라인에 기술된 과학적 원칙을 기반으로 정제(Tablet drug product) 연속제조공정을 도입하기 위한 하나의 접근법 예시를 설명한다. 이 부록에 사례 및 접근법은 예시이며, 다른 접근법을 사용할 수도 있다. 합성 의약품의 연속 직타 공정 도입과 관련된 구체적인 고려사항이 제시된다.

그림 2는 배치제조 방식의 필름 코팅과 연속제조 방식의 원료 투입, 혼합 및 타정 단위 공정으로 구성된 연속제조 직타 공정을 보여준다. 규제 공정 흐름도를 보여주는 것은 아니다.

그림 2: 정제 완제 의약품 연속제조공정 시스템 예시



NIR 방법을 사용하는 PAT는 혼합 균일성을 모니터링하고 정제 배출(Tablet diversion)을 실행시킨다. 사전에 정의된 질량 유량으로 공정 수행 시간하여 배치 크기 범위를 정의하며, 이 경우 전체 마케팅 수요(Marketing demand)로는 360~1080kg 배치 크기가 필요하다.

2. 관리 전략 및 기타 기술적 고려사항

연속제조공정 시스템과 그것의 관리 전략은 산출물 품질을 보장하기 위해 장애 영향을 완화하도록 설계되었다. 전반적인 관리 전략은 가이드라인과 ICH Q8~Q10에 따라 구축했다.

2.1. 물질 특성 분석 및 관리

공정 설계 및 개발중에, 공정 관리에 중요한 장비와 공정 변수를 확인하는 의약품 설계기반 품질(QbD) 접근법을 채택했다. 또한 물질 품질 속성과 단위 공정(특히 정량주입장치(LIWFs)와 혼합기) 및 중요 품질 속성(CQAs)에 미치는 영향 간의 관계를 평가했다. 주요 첨가제의 겔보기 밀도와 원료의약품의 입자 크기 분포(PSD)가 혼합 및 함량 균일성에 중요한 것으로 확인되었다. 설정된 겔보기 밀도 범위와 3 단계(d10, d50, d90) 입자 크기 분포 규격을 각 첨가제 및 원료의약품에 적용했다.

2.2. 장비 설계 및 통합

최종 제품 품질에 장애의 영향을 줄이기 위해 단위 공정과 시스템 구성 요소(예: NIR 프로브)를 설계하고 선정했다. 가능한 경우, 전체 설계 원칙은 물질을 중력으로 이동하는 것이다. 물질이 축적되거나 비어 있는 것을 방지하기 위해 모든 단위 공정에서 시스템 통합 중 물질 흐름을 조정했다. 개별 단위 공정의 의도한 작동 조건에서 물질 흐름(예: RTD) 이해를 통해 시스템 질량 균형을 얻었다. 공정 역학에서 장비 설계와 작동에 미치는 영향은 개별 단위 조작과 배출 위치 간의 공정 세그먼트의 RTD 뿐만 아니라 개별 단위 조작의 RTD로 특성을 분석했다. RTD는 제제의 원료의약품을 대신하여 원료의약품과 매우 유사한 흐름 특성을 갖는 추적자로 대체하여 결정했다.

장비 설계 및 통합에서 다음과 같은 측면이 강조된다.

- 정량주입장치(LIWF): 주입장치 질량 유량과 변동성의 특성을 분석했다.

LIWF는 제제 당 이론적인 각 투입물 양을 전달할 수 있도록 제어한다. 혼합기 혼합 능력으로 완제의약품 조성에서 경미한 변동 위험이 완화된다는 것을 증명했다. 주입장치 질량 유량은 실험설계법(DOE) 연구로 평가했으며 목표 유량 범위의 검증된 허용 범위(Proven acceptable ranges, PAR)를 정의했다. 물질 배출, 작업자 조사 또는 공정 중단이 필요한 질량 유량 장애 기간과 규모의 기준을 설정할 수 있는 모델링과 통계 접근법을 사용했다. 이해를 돕기 위해 이러한 기준은 시각화했다(예: 깔대기 플롯(Funnel plots)) LIWF는 재충전(부피 방식(Volumetric mode))하지 않는다면 중력 방식(Gravimetric mode)에서 작동한다. 주입 영향을 최소화하기 위해 재충전 측면(예: 재충전 기간 및 양)을 평가했다.

- 혼합기(Blender): 연속제조공정 시스템에 수평 혼합기를 선정하고 혼합기 디자인을 평가했다(예: 패들 vs 리본, 혼합기 패들 개수와 방향, 회전 속도). 원하는 혼합 균일성을 보장하기 위해 패들 혼합기가 중요한 것으로 결정했다. 연구된 범위에서 패들 회전속도와 패들 개수 및 방향이 혼합 균일성에 미치는 영향을 평가하고 혼합 공정의 해당 설계 공간을 정의했다. RTD 특성으로 전후 혼합 및 장애 전과 정도에 대한 정보를 얻었고, 물질 추적성과 배출 전략을 정의하기 위해 RTD를 사용했다.
- NIR 프로브: NIR 프로브는 정제 타정 주입 프레임에 배치했다. 선택한 NIR 장비는 PAT 적용 요건(예: 분석 속도, 검체채취 방법, 질량 유량)을 충족했다. 프로브 위치와 높이는 고정되었고, 물질 추적 영향을 평가한 결과 유의하지 않은 것으로 나타났다. NIR 방법의 개발, 교정, 밸리데이션 데이터 생성에 상업 생산을 위한 시스템을 사용했다.
- 배출 위치: NIR 프로브 및 배출 위치 사이의 RTD는 추적자를 사용하여 특성을 분석했다. 물질 배출 전략은 LIWF와 NIR 기준을 LIWF와 NIR 사이에 RTD는 물론 프로브와 배출 위치 사이 RTD에 각각 연결한다.
- 코팅기: 코팅기의 질량은 생산 1시간에 해당한다. 코팅은 45분 안에 완료되도록 설계되었다. 코팅하는 동안, 정제 코어의 다음 분취량(Aliquot)은 정제 호퍼(Tablet hopper)에 채워진다.

2.3. 공정 관리 및 모니터링

이 시스템에서 LIWF가 빠른 동적 장애를 일으킬 수 있다. 작동 조건 변경 중에도 발생할 수 있다(예: 공정 개시 또는 공정 일시 정지 중). 그러므로, 이러한 상황을 모니터링하고 관리하는 것이 관리 전략의 중요한 요소이다. 관리 전략에는 NIR 측정, 공정 중 관리(IPCs)(예: 개별 및 총 유량), 중요 공정 변수를 포함한 공정 변수(예: 혼합기 회전 속도), 능동 공정 관리(예: 정제 무게의 피드백 관리)가 포함된다. 모니터링 및 관리를 위한 검체채취 전략은 관찰된 공정 역학을 반영하기 때문에 모든 관련 장애를 적절하게 탐지할 수 있는 가능성을 보장한다. 이러한 측면을 함께 사용하면 시스템을 사전에 관리할 수 있으며 사전 정의된 기준에 따라 정확하게 물질이 폐기물(Waste)로 배출되고 관리 상태로 연속 작동되도록 할 수 있다. 사전에 정의된 배치에 고유 코드를 할당해 물질 추적성과 적합 및 부적합 물질을 식별할 수 있도록 한다. 공정 개시/재시작, 일시 정지/중지, 가동 중단 전략을 표3에서 설명한다.

표 3: 공정 개시/재시작, 일시 정지/중지, 가동 중단 전략

조치	활동
공정 개시/재시작 (Start-up/Restart)	물질 추적 및 자료 수집 시작, 제조 물질을 사전에 정의된 물질 수집 허용 기준을 충족할 때까지 배출
일시 정지/중지 (Pause/Stop)	공정 일시 중지 또는 중지는 사전에 정의된 기준에 따라 수동 또는 자동으로 실행
가동 중단 (Shutdown)	물질 수집은 제조 물질이 사전에 정의된 허용 기준에 부적합할 때까지 지속하고, 그 후 제조 종료

2.4. 공정 밸리데이션

이 예시에서는 유사한 연속제조공정 및 관리 시스템(예: 플랫폼 접근법(Platform approach)) 이행 시, 이전 시설 경험과 같은 요인, 상업적 장비를 사용한 후기 단계 제품 개발에서 얻은 제품별 자료 가용성, 상업 공정 규모의 독립성(예: 배치 규모가 공정 수행 시간에 따라 다름), 종합적 관리 전략과 높은 빈도 자료 수집, 지속적인 공정 검증을 더욱 지원하기 위해 모든 제조 공정 수행부터 실시간 자료 사용을 고려해 연속적 공정 검증 접근법을 적용했다. 관리 전략은

모니터링 공정 변수(예: 혼합기 토크)에서 얻은 기타 자료 출처와 LIWF 자료, NIR 측정 사용을 통해 실시간 모니터링, 경향, 예측 분석을 제공한다. 그렇기 때문에 이를 통해 실시간 연속제조공정 시스템 안정성, 성능, 산출물 품질을 높은 보장 수준으로 보증할 수 있다. 연속적 공정 검증 접근법은 제조 변경사항을 보고하기 위한 적절한 규제 조치와 함께 현재 경험을 뛰어 넘는 공정 수행 시간 연장의 검증을 위해 사용했다.

3. 규제 고려사항

가이드라인 4장을 참조한다. 구체적인 연속제조공정 설계를 고려하여 추가 요소를 신청서에 포함해야 할 수도 있다. 예를 들어, 부록 예시에서는 공정 역학 및 균질성에 큰 영향을 미칠 수 있는 요소(예: 디자인 스페이스, 패들 개수, 수평 패들 혼합기의 방향)에 대해 설명했다.

부록 III: 원료의약품의 연속제조공정(치료용 단백질)

1. 서론 및 예시 시스템 개요

부록 III에서는 후속 접합((Subsequent conjugation)의 중간체로 사용되는 재조합 단백질 및 치료용 단백질 원료의약품의 연속제조공정에 대한 추가적인 규제 및 과학적 고려 사항을 제공하여 가이드라인 본문을 보완한다. 완전히 또는 부분적으로 통합된 연속제조공정 시스템에 적용할 수 있는 측면을 설명한다. 부록에서 제시한 예시 및 논의 사항은 설명 목적으로 제공되며 완전한 것은 아니다. 다른 접근법을 사용할 수도 있다.

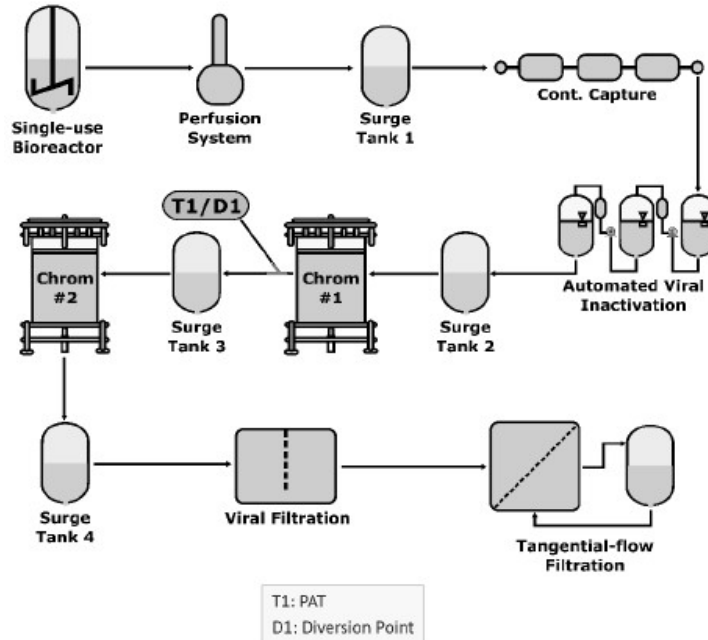
그림 3은 치료용 단백질(예: 단일클론항체) 원료의약품의 완전 연속제조 공정 예시로, 관류 배양과 호환 가능한 반응기, 연속 포획 크로마토그래피 컬럼, 바이러스 불활화 및 폴리싱 정제(Polishing purification) 크로마토그래피 컬럼, 바이러스 여과 및 접속 유동여과(Tagngential flow filtration)를 통한 완충액 교환 및 농축으로 특성 분석될 수 있는 단위 조작들로 구성되어 있다. 개별 단위 작동을 인접한 단위 작동과 통합되거나 단위 작동 간의 연결에 서지 탱크를 사용한다. 서지 탱크 또는 라인을 사용하면 질량 유량 또는 공정 역학의 차이를 수용할 수 있는 연속 공정이 가능하다. 다른 예시로 연속제조공정 시스템에서 선정한 단계에서 통합 단위 작동을 사용할 수도 있다. 규제 공정 흐름도를 보여주는 것은 아니다.

이 공정은 관류 세포 배양을 연속 하류 크로마토그래피와 기타 정제 단계와 통합해 계속해서 목표 단백질을 포획하고 정제한다. 개별 단위 조작은 인접한 단위 조작과 또는 단위 조작을 연결하는 서지 라인 또는 탱크와 통합된다. 배출 위치 D1 과 PAT(T1)은 크로마토그래피 1(Chrom) 이후에 위치한다. 서지 라인 또는 탱크를 사용하면 질량 유량 또는 공정 역학의 차이를 수용할 수 있는 연속 공정이 가능하다. 연속제조공정 시스템의 다른 예시는 선정한 단계의 통합 단위 조작에 사용할 수도 있다.

연속제조공정에서 동일한 세포 은행의 하나 또는 여러 바이알을 한 번에 해동하면 단일 또는 다수의 수확(Harvest)이 발생할 수 있다. 지정된 개수의 원료의약품

배치를 생산하기 위해 세포 은행 바이알의 수 또는 범위가 정의 되어야 한다. 사용된 세포은행 바이알은 최종 원료의약품 배치에서 추적 가능 해야 한다.

그림 3: 치료용 단백질 원료의약품 연속제조공정 시스템 예시



2. 관리 전략

2.1. 외래성 오염인자 관리

일반적으로 배치제조 공정에서 안전성을 확보하기 위해 사용하는 모든 원칙이 연속제조공정에 적용된다. ICH Q5A에 요약된 원칙을 기반으로 하는 3중 접근 방식으로 안전성을 입증한다. 외래성 인자(예: 박테리아, 바이러스, 진균, 마이코플라스마) 제어는 모든 잠재적인 오염원(예: 출발 물질 및 원료, 제조 공정)에 대한 위해성 평가, 외래성 인자의 제거 및 비활성화하기 위한 공정 능력, 외래성 인자가 없다는 것을 확인하기 위한 시험 역량을 기반으로 해야 한다. 이 평가를 기반으로, 세포 배양 및 기타 하위 단계 중 공정이 오염되지 않았다는 것을 증명하기 위해 수행하는 외래성 인자 시험 유형과 빈도가 포함된 전략을 개발해야 한다. 원료의약품을 얻기 위해 회수한 세포 배양 물질을 계속해서 처리하고 세포 배양 기간을 연장하는 것이 연속제조공정 고유의

특성이다. 이는 해당 원료의약품 배치 생성에 사용한 모든 세포 배양 물질의 허용 가능성을 증명하기 위한 설계 조치가 마련되어야 한다는 것을 의미한다. 외래성 인자에 대한 신속한 시험 같은 실시간 의사 결정을 위한 새로운 기술은 연속제조공정 동안 조기 감지 및 적절한 대응으로 오염 영향을 완화하는데 사용될 수 있다.

2.2. 장비 설계 및 시스템 통합

오염을 방지하기 위해 사용하는 일회용 장비 완전성이 보장되어야 한다. 높은 교체 빈도 및 장기간 사용하는 일회용 연결 부품(예: 튜브, 용접부, 커넥터)은 잠재적 오염 위험을 평가해야 한다. 연속제조공정에서 여과 단계는 여과 시간이 더 길어질 수 있고 잠재적으로 배치제조공정보다 단위 면적당 처리량이 증가하거나 필터 교체 횟수가 더 많을 수 있다. 이러한 요소를 감안할 때 공정 중단 없이 적절하게 여과 전후 필터 완전성 시험 및 필터 변경에 대한 관리 전략과 명확하게 정의된 체계를 마련해야 한다. 필터 고장 시, 물질 배출과 재여과(재처리)에 대한 분명한 전략을 정의해야 한다.

연속제조공정 시스템은 검체채취 절차를 통해 유입되는 불필요한 오염 위험을 방지하면서 오염을 감지하기 위해 위험 평가를 기반의 적절한 검체채취 위치를 정해야 한다. 검체채취 위치와 빈도는 제품 및 공정에 대한 이해도가 높아지면 이에 따라 조정할 수 있다.

통합 시스템에서는 유량 조정이나 다른 목적을 위해 서지 탱크를 사용할 수 있다. 서지 탱크를 사용하는 경우 서지 탱크에서 제품과 관련한 RTD, 균일성, 미생물 위험을 사전에 평가하고 정의해야 한다.

2.3. 공정 모니터링 및 실시간 출하 시험

연속제조공정은 다양한 자동화 수준의 모니터링 체계에 적합하다. 예를 들어 공정 용기에 직접 배치된 인라인 센서 또는 흐르는 물질 단계와 자동 검체채취를 수행하는 온라인 분석기가 있다. 사용한 접근법에 관계없이,

연속제조공정의 적절한 단계에 적절한 모니터링을 할 경우 적시에 자료 분석을 가능하게 하여 공정이 관리 상태에 있음을 보장한다. 어떤 경우에는 관련 공정 변수를 조정하여 공정 중 또는 산출물의 품질을 보장할 수 있다. 인라인/온라인 PAT 기능의 향상과 공정 모니터링을 위한 자동화 시스템의 개발이 일부 품질 속성에 대한 RTRT를 포함할 수 있는 출하 시험 전략을 지원하는 지속적인 모니터링 체계를 가능하게 한다. 예를 들어, 제품 품질 속성 관리에 중요한 것으로 나타난 원료의약품 제조공정의 특정 지점에서 인라인으로 pH, 삼투압 및 단백질 농도 시험과 온라인으로 순도, 전하 이질성(Heterogeneity) 및 응집 및 저분자 불순물 시험을 수행할 수 있다.

산출물에서 수행한 시험이 출하 승인 시험을 대표할 수 있음을 입증한 공정시험은 전통적인 출하승인 시험 방법을 대체하여 사용될 수 있다. 종래의 출하 승인을 위한 오프라인 시험은 온라인 또는 인라인 측정(분석 기술을 사용할 수 없는 품질 특성을 위해 필요하다.(예: 역가) 마찬가지로, 전통적인 모니터링과 관리를 위한 시험(예: 미생물 분석 방법 및 장시간 공정 처리가 필요한 기타 시험)이 필요할 수도 있다.

3. 공정 밸리데이션

3.1. 공정 밸리데이션 접근법

배치제조공정에서 사용하는 공정밸리데이션 접근법은 장시간에 걸친 장비 성능, 자동화 시스템 통합 및 연속제조 시스템 전반에서 물질 흐름에 대한 추가적인 고려사항을 가지고 연속제조공정에도 적용할 수도 있다. 그러므로 밸리데이션 범위는 원하는 품질의 제품을 일관되게 제조할 수 있는 연속제조 시스템 능력을 지속적으로 입증해야 한다.

치료용 단백질 연속제조공정의 경우, 공정 성능과 제품 품질의 일관성을 증명하기 위해 선택한 모든 접근법은 제품 품질에 잠재적 영향을 가지는 변동 요인 또한 고려해야 한다. 여러 세포 은행 해동에서 정제한 다른 배치 간의 잠재적 변동성 뿐만 아니라, 단일 세포 은행 해동에 *in vitro* 세포 연령의 기준까지 수집한 수확 물질에서 정제한 배치들간의 변동성이 포함될 수 있다.

변동성은 타당성이 확보되는 경우 공정 적격성 일부 또는 대체 시험을 통해 평가할 수 있다.

타당성이 검증되면 다른 공정밸리데이션 접근법(예: 연속적 공정 검증)도 고려해볼 수 있다. 위험 평가, 개발 자료 적용 가능성, 관리전략, 사전 지식은 대체 공정밸리데이션 접근의 타당성을 고려해볼 수 있다.

3.2. 공정 수행 시간 고려사항

연속제조공정 반응기가 배치제조 공정 반응기 보다 작동 기간이 훨씬 더 길 수 있다. 반응기 작동 방식에 관계없이 생산 세포의 *in vitro* 세포 연령 기준을 수립하는 접근법이 다르지 않다. 이전에 설정한 배치제조 방식에서 작동하는 반응기 *in vitro* 세포 연령 기준이 다양한 배양 조건의 연속제조공정 방식에서 작동하는 반응기에는 적용하지 못할 수 있다. 생산에 사용한 *in vitro* 세포 연령 기준은 파일럿 공장 규모 또는 상업 규모 조건에서 ICH Q5A, Q5B 및 Q5D 에서 제안된 *in vitro* 세포 연령 이상으로 확장한 생산 세포에서 얻은 자료를 기반으로 해야 한다.

공정 수행 시간 고려 사항에 모든 외래성 인자(예: 바이러스, 박테리아, 진균, 마이코플라스마)의 관리와 레진 및 멤브레인 수명에 미치는 영향과 같은 요소가 포함되어야 한다. 바이러스 시험은 ICH Q5A에 명시된 대로 수행해야 하며 적절한 미생물 관리 전략을 수립해야 한다.

3.3. 바이러스 불활화 밸리데이션

바이러스 안전성과 제거에 대한 ICH Q5A에 요약된 일반 권고사항을 연속제조공정에도 적용한다. 연속제조공정 시스템에 권고사항을 적용하지 않을 경우, 과학적으로 검증되면 다른 대안을 적용할 수 있다.

부록 IV: 원료의약품과 완제의약품의 통합 연속제조공정

1. 서론

부록 IV에서는 통합 원료의약품과 완제의약품 연속제조공정(통합 공정으로 칭함)의 이행과 개발에 대한 추가적인 규제 및 과학적 고려사항을 제공하여 가이드라인 본문을 보완한다.

합성 의약품(저분자) 정제의 통합 공정에 대해 설명한다. 이 부록에서 설명한 예시와 접근법이 완전한 것은 아니다. 다른 접근법을 사용할 수도 있다.

2. 저분자 원료의약품/완제의약품 통합 공정

2.1. 원료의약품과 완제의약품 공정 단계 특징

원료의약품과 완제의약품 공정 단계의 차이점을 고려하면 통합 공정을 적절하게 설계할 수 있다. 예를 들어, 원료의약품과 완제의약품 제조 공정 단계에서 RTD가 다를 수 있고 액체 또는 고체 투입 물질 추가가 빈번하면 공정 중 측정의 빈도가 변화할 수 있다. 이러한 차이가 장비, 장비 연결, 서지 라인 또는 서지 탱크 선택, 공정시험 위치 및 물질 배출에 영향을 미칠 수 있다.

2.2. 통합 공정 예시

그림 4가 규제 공정도를 나타내는 것은 아니며 완전히 연속적으로 통합된 원료의약품과 완제의약품 공정을 보여준다. 그림에서 확인할 수 있는 요소는 다음과 같다.

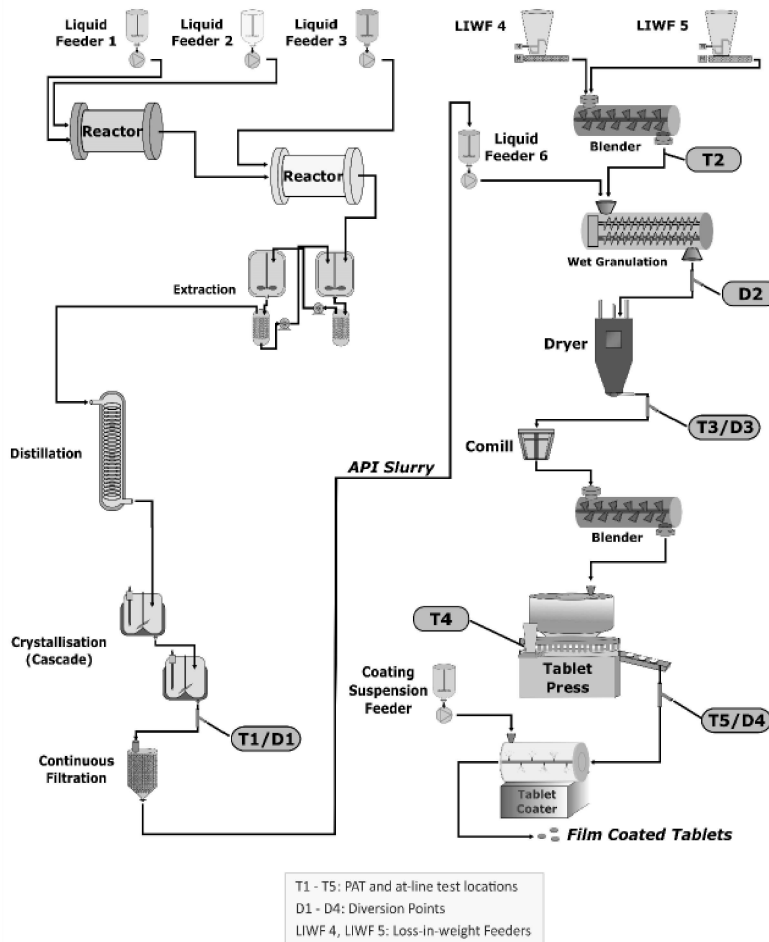
- 액체 및 고체 물질 추가 지점
- 원료의약품 및 완제의약품 제조에 사용되는 각 공정 단계
- 원료의약품과 완제의약품 간의 인터페이스의 공정 설계
- PAT 등 모든 인라인/앳라인/오프라인 측정을 위한 검체채취 위치(T1~T5로 표시)

- 모든 배출 위치(D1~D4로 표시)

이 예시에서 고농축 결정 슬러리로 원료의약품을 얻기 위해 유동 반응기를 사용한 화학 반응, 연속 결정화 및 교차 흐름(Crossflow) 여과를 사용하였다. 정제 제조를 위해 혼합, 과립, 건조, 미분화, 타정 및 코팅 단위공정으로 구성된 습식 과립화 공정이 사용 되었다. 습식 과립공정을 선택할 경우 연속 여과 라인을 통해 원료의약품과 완제의약품 공정을 통합할 수 있다. 농축된 결정 슬러리는 원료의약품 기원 및 과립액으로서 역할을 한다. 서지 라인이나 서지 탱크를 사용하지 않는다.

예를 들어 다양한 정제 방법, 서지 탱크, 배치 및 연속 단위 작업의 혼합이 포함된 기타 공정 계획도 통합 공정 설계에서 사용할 수 있다. 공정 설계에 결정 분리가 포함되지 않는 경우 원료의약품 순도를 보장하는 방법에 대한 세부 정보를 제공해야 한다.

그림 4: 원료의약품 및 완제의약품 연속제조공정 통합 시스템 예시



2.3. 공정 설계, 모니터링 및 관리

그림 4는 모니터링 지점이 여러 공정 세그먼트를 생성하는 방법을 보여준다(즉, 첫 번째 원료의약품 반응기에서 T1 위치까지, T1에서 T2까지의 공정 단계 등). 개별 단계, 공정 세그먼트 또는 전체 공정의 RTD 특성을 기반으로 검체채취 전략을 수립할 수 있다. 이 예시에서 원료의약품 공정 세그먼트의 RTD는 적절한 검체채취 빈도, 시험 방법, 측정에 필요한 시간, 기기 역량을 고려하여 실시간으로 원료의약품 품질을 모니터링 하는 적절한 시간 프레임을 제공한다. 위치 T1/D1은 필요에 따라 오프라인 시험의 원료의약품 검체채취 또는 원료의약품 배출에 사용한다. 물질 배출이 질량 흐름에 영향을 미치며 RTD를 고려한 하위공정에서 보상 전략이 필요할 수 있다.

DOE 또는 기타 적절한 시험을 통해 식별한 허용 가능한 변동(경미한 장애 등)을 공정 관리 전략에 통합한다. 예를 들어, 물질 추가 및 반응기의 공정 변수 범위, 허용 가능한 장애 규모 및 기간을 결정화 단계의 정제 능력 내에 있는 변동을 기반으로 결정할 수 있기 때문에 원료의약품 순도와 불순물 프로파일에 부정적인 영향이 없을 것이다. 모든 부적합 물질을 배출하기 위해 설정한 한계 값(Thresholds)에 추가 위험 기반 안전역이 포함된다. 이러한 한계 값을 벗어나는 변동은 원료 추적성을 위한 적절한 방법(예: RTD 모델)을 사용하여 물질 배출이 발생한다.

장비 성능에 대한 지속적인 평가가 잠재적인 문제 예측과 예방에 도움이 되며 시간이 지남에 따라 연속제조공정이 의도한 대로 작동할 수 있다는 능력을 확인해준다. 두 가지 예시는 다음과 같다: (1) 여과기 포화(최대 압력)를 평가하기 위해 연속 여과 중에 여과기 배압을 모니터링하고 여과기 고장을 예방한다. (2) LIWF를 사용하여 물질 공급 중에 주입장치 보충 수준 정보를 제공하기 위해 최대 용량 관련 주입장치 스크류 속도를 모니터링 한다. 특히긴 공정 수행 시간 중에 공정관리방법을 뒷받침하기 위해 장비 성능 모니터링을 활용할 수 있다.

2.4. 공정 개시 및 가동 중단

통합 원료의약품 및 완제의약품 공정의 개별 단위 공정은 변환 유형(예: 화학적 변환 vs 물리적 변환)과 장비 체류시간 차이로 인해 다양한 시간에서 원하는

작업 조건을 달성할 수 있다. 이러한 차이가 발생하면, 공정 개시와 가동 중단 순서를 신중하게 계획하여 폐기물(Waste)을 감소한다.

2.5. 시스템 역학과 물질 추적성을 위한 RTD 특성 분석

RTD 특성에 대한 가이드라인을 참조한다. 통합 공정은 액체 및 고체 공정 흐름이 있으므로, 유동 흐름(Flow stream)내 물질의 물리적 상태(예: 용액, 슬러리, 고체)를 고려하여 다양한 공정 세그먼트의 특성을 분석하기 위해 다른 접근법이나 추적자를 사용할 수 있다.

3. 규격 및 배치 자료

3.1. 원료의약품 규격

원료의약품이 통합 원료의약품 및 완제의약품 공정에서 분리되지 않았더라도 ICH Q6A와 기타 관련 ICH 가이드라인에 따라 원료의약품 규격을 정의하고 타당성을 검증해야 한다. 원료의약품 규격 제정을 통해 원료의약품을 정의하고 전주기 활동(예: 시설 변경) 관리, 이상 사례 및 제품 회수 조사, 약전 개발 및 표준품 설정을 촉진할 수 있다.

원료의약품 규격이 제정되어 있더라도 통합 공정이 적절하게 관리되면 원료의약품 시험이 필요하지 않을 수 있다. 공정 성능 기준이 충족되면 원료의약품이 "시험된 경우 규격에 적합" 하는 것으로 간주할 수 있도록 일련의 공정 성능 기준을 정의할 수 있다. 제품 전주기 동안 원료의약품의 품질의 전반적인 모니터링을 보장하기 위해 관련 검체채취 계획을 활용해 적절한 위치에서 원료의약품을 시험해 원료의약품 규격을 주기적으로/사건 발생 시 검증해야 한다. 주기적인 검증 빈도를 정의하고 타당성을 검증해야 한다. 원료의약품 주기적인 검증은 사전에 선정된 배치 및/또는 미리 결정된 시간 간격(예: 매 5번째 배치 또는 빈번하지 않게, 연간으로 제조되는 경우)에 기반할 수 있다. 사건 발생 시 진행되는 검증은 공급업체, 출발 물질, 합성 조건 또는 다른 위험 요인의 변경으로 인해 발생할 수 있다. 주기적 시험에 대한 추가 세부 사항은 ICH Q6A를 참조한다.

원료의약품을 시험할 수 있도록 적절한 검체채취 위치를 공정 설계시 추가해야 한다(예: 그림 4의 T1 위치). 시험을 위한 모든 검체 관련 변경(예: 결정질 형태를 시험하기 위한 결정 슬러리 건조)을 시험 방법론에 추가해야 한다. 원료의약품 규격에서 검체채취 위치를 확인해야 한다.

원료의약품이 분리되지 않더라도 잠재적 불순물(예: 유연물질, 잔류 용매, 촉매)의 기원과 분해, 완전한 불순물 제거, 원료의약품에서 완제의약품으로의 불순물 이동(Carryover)에 대한 내용을 신청서에 기술해야 한다. 불순물 형성 및 제거에 대한 관리는 전체 관리 전략에 통합해야 한다.

3.2. 완제의약품 규격

통합 공정에서 일반적으로 원료의약품 품질과 관련된 일반적인 속성은 ICH Q6A에서 타당성이 검증되는 경우를 제외하고 완제의약품 규격에 포함된다. 그렇기 때문에 통합 공정에서 완제의약품 규격은 원료의약품 유연물질, 잔류 용매(원료의약품 합성에 사용), 금속 불순물 등이 포함될 수 있다. 완제의약품 규격에서 특정 유연물질은 원료의약품 규격에 명시된 특정 유연물질과 다를 수 있다.

일부 시험(예: 위에서 설명한 원료의약품의 주기적인 검증 시험)은 원료의약품 정제 단계(완제의약품 제조 전) 이후에 수행해야 할 수 있기 때문에 검체채취 위치를 완제의약품 규격에서 적절하게 파악해야 한다.

3.3. 원료의약품 및 완제의약품 규격 예시

원료의약품 및 완제의약품의 통합 공정 시험 예시가 그림 4를 토대로 표 4에 기술되어 있다. 나열된 시험 특성은 이 예시와 관련된 것으로 간주한다. 적절한 시험 특성과 시험 계획 선정 시, 개별 통합 공정의 구체적인 내용을 고려해야 한다.

표 4: 통합 연속제조공정의 시험 접근법 예시

시험 항목 ¹	주기적 시험의 원료의약품 규격		매 배치 시험의 완제의약품 규격	
	시험	검체채취 위치	시험	검체채취 위치
성상	해당없음	해당없음	V	코팅 정제
확인	V	완제의약품 시험 결과 활용	V	PAT에서 정제 주입 프레임(T4)
결정형 ²	V	검체채취 위치 T1	해당없음	타당성 검증 시 시험 하지 않음
키랄성 ³	V	검체채취 위치 T1	해당없음	타당성 검증 시 시험 하지 않음
입자도	V	검체채취 위치 T1	해당없음	시험 실시하지 않음
순도	V	검체채취 위치 T1	해당없음	시험 실시하지 않음
함량	해당없음		V	코어 정제 T4 (혼합 균일성) 및 T5(정제 무게)의 검체채취 위치 조합
불순물 ⁴	원료의약품과 완제의약품의 불순물 규격이 다를 수 있다.			
유연물질	V	T1 검체채취 위치 (오파라인 HPLC) ⁴	V	T1 검체채취 위치(오파라인 HPLC) ⁴ 또는 코팅 정제(오프라인 HPLC 시험)(해당하는 경우)
잔류 용매	V		V	
금속 불순물	V		V	
변이원성 불순물	V		V	
용출	해당없음	해당없음	V	코팅 정제
정제 균일성	해당없음	해당없음	V	나정
수분	해당없음	해당없음	V	코팅 정제
미생물 한도	해당없음	해당없음	V	코팅 정제

¹ ICH Q6A에 따라 원료의약품의 확인, 용량, 품질, 순도와 완제의약품의 생체이용률을 확인하는 데 필요한 시험 포함한다.

² 이 예시에서 결정형을 원료의약품의 중요한 품질 특성으로 간주하기 때문에 주기적으로 시험한다. 완제의약품 공정 중 형태 변화가 없는 것으로 입증되었기 때문에 결정형은 완제의약품에서 시험하지 않는다.

³ 이 예시에서 키랄성(chirality)은 원료의약품의 주요 품질 속성으로 간주한다.

⁴ 원료의약품과 완제의약품 규격의 공통 시험은 한 위치에서 한번만 진행하면 된다. 원료의약품과 완제의약품에 동일한 시험 결과를 사용할 수 있다.

3.4. 배치 자료

원료의약품이 분리되지 않았지만, 공정 개발 중에 계획된 소규모 전환은 상용 원료의약품을 대표하는 배치 자료를 얻는데 사용되어야 한다.

4. 안정성 요건

4.1. 원료의약품 안정성

재시험 기간을 정의하기 위한 원료의약품 안정성 자료는 원료의약품이 통합 공정에서 분리되고 저장되지 않기 때문에 적용할 수 없다. 유지 시간에 대한 근거 자료가 없는 경우 공정 중단 중에 생성된 원료의약품은 폐기해야 한다. 원료의약품 안정성 자료는 내부 표준품을 보관할 수 있도록 해주고 제품 안정성 프로파일 이해와 같은 다른 측면에 적합할 수 있다. 유지 시간(Holding time)을 통해 생산 중단 동안 원료의약품의 임시 보관 기간을 수립할 수 있다.

4.2. 완제의약품 안정성

ICH 안정성 가이드라인과 가이드라인 4.5는 통합 공정으로 제조한 완제의약품에 적용할 수 있다.

5. CTD내 원료의약품과 완제의약품 정보의 위치

원료의약품 및 완제의약품 정보는 ICH M4Q에 따라 신청서 CTD의 3.2.S와 3.2.P에 기술할 수 있다. 원료의약품과 완제의약품을 통합하는 공정 단계에 대한 설명은 해당 섹션과 관련성에 따라 기술할 수 있다. 예를 들어, 이 부록에서 기술하는 공정 예시에서 연속 여과 공정은 원료의약품의 농도와 관련이 있기 때문에 CTD 3.2.S에 기술할 수 있다. 통합 공정 흐름도는 CTD 3.2.P에 기술하고 3.2.S에서 참조할 수 있다.

부록 V: 장애 관리 관점

1. 서론

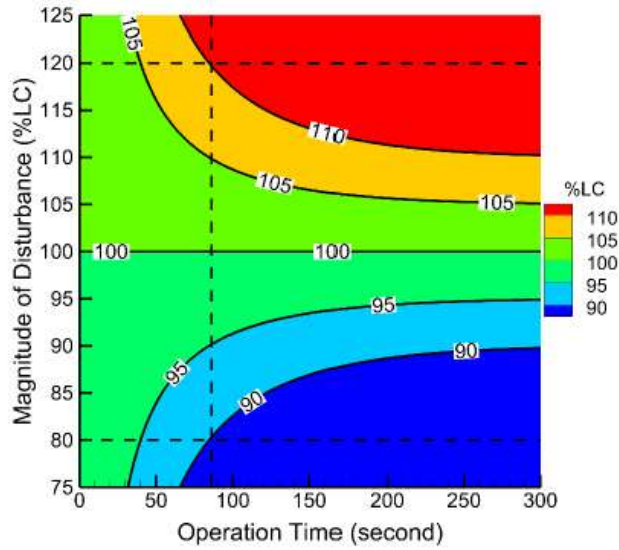
이 부록에서는 연속제조공정 중 발생할 수 있는 일시적 장애(이 부록에서 장애로 칭함)를 관리하기 위한 접근법 예시에 대해 설명한다. 아래에 기술된 논의 사항이 완전한 것은 아니다. 다른 접근법을 사용할 수도 있다.

2. 배경

장애로 인해 제품 품질이 달라질 수 있다. 초기 공정 단계에서 일부 변동의 영향은 하위 공정 단계에서 해결할 수 있다. 품질 변동 범위와 이후 단계에서 이를 해결할 수 있는 능력은 장애 진폭, 지속 시간, 빈도의 영향을 받는다. 이러한 매개변수의 허용 범위를 확인하고 적절한 허용 기준을 설정하면 효과적인 장애 관리 전략을 구축할 수 있다.

제조업체는 장애가 미치는 영향을 이해하기 위해 다양한 방법론(예: DOE, RTD 연구 또는 두 가지 조합)을 사용할 수 있다. RTD 모델을 기반으로 한 깔때기 플롯(Funnel plot) 그림은 장애 진폭과 기간이 물질의 품질에 미치는 정성적, 정량적 영향을 이해할 수 있는 유용한 도구가 될 수 있다. 그림 5는 의약품 연속제조공정에서 원료의약품 주입의 깔때기 그림을 보여준다(부록 II의 예시와 유사). 깔때기 그림은 RTD 모델 개발에 사용되는 조성 및 공정 조건에 따라 다르다. 깔때기 그림 정보는 장애의 적절한 허용 기준 선택 정보를 제공한다. 예를 들어, 다음 깔때기 그림의 점선은 90초 미만 동안 지속되는 +/- 20% 장애가 혼합물에서 의약품 농도가 표시기재 내용(LC)의 90-110%를 초과하지 않는다는 것을 보여준다.

그림 5: 원료의약품 주입의 깔때기 그림 예시



3. 장애 관리

제조업체는 연속제조공정 시스템의 특정 세부 사항과 장애 위험을 고려하여 장애를 관리하기 위한 다양한 접근 방식을 개발할 수 있다. 장애의 다양한 위험을 고려한 다음과 같은 세 가지 예시가 있다.

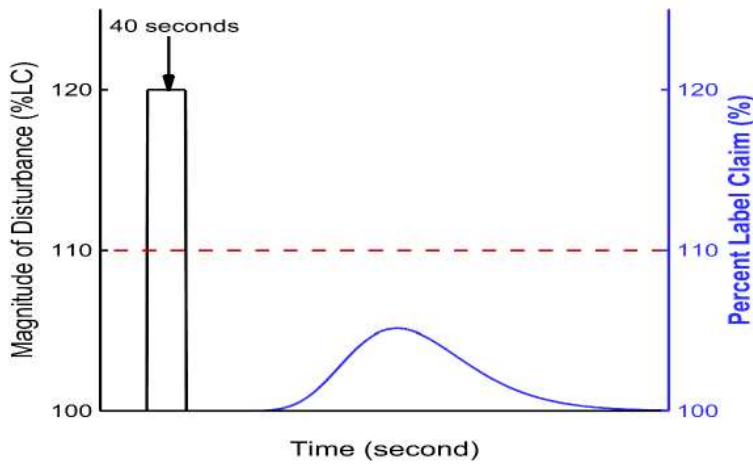
- 예시 1: 장애의 기간이 사전에 정의된 허용 기준을 충족하고 가 빈번하게 발생하지 않는다.
- 예시 2: 의 진폭 또는 기간이 사전에 정의된 허용 기준을 초과하고 가 빈번하게 발생하지 않는다.
- 예시 3: 개별 의 진폭과 기간이 사전에 정의된 허용 기준을 충족하지만 가 여러 차례 빈번하게 관찰된다.

이러한 일반적인 예시는 모니터링 하는 다른 모든 변수가 미리 정의된 허용 기준을 충족하는 점을 고려해 부록 II에서 설명한 것과 유사한 연속제조공정의 혼합물에서 약물 농도에 정량주입장치(LIWF)가 에 미치는 영향 위주로 살펴본다. 이 예시는 깔때기 그림(그림 5)의 정보를 사용하고 설명하기 위해 LIWF 규모와 기간의 허용 기준을 80초 동안 +/- 20% 지속으로 가정한다.

이러한 예시는 원료의약품과 다른 연속제조공정에도 적용될 수 있는 선택된 시나리오에서 장애 관리의 중요한 고려 사항을 설명할 수 있다.

3.1. 장애 예시 1

그림 6: 장애 허용 범위 내에서 장애가 빈번하지 않게 발생하는 예시



설명: 그림 6은 사전에 정의된 장애 허용 기준 내에서 40초간 지속되는 빈번하지 않은 일시적 +20% 유량변동(flow spike)이 있는 원료의약품 LIWF를 보여준다. 이 장애로 인해 정상 작동 상태로 돌아가기 전에 혼합기에 주입되는 원료의약품의 양이 증가한다. 깔때기 그림(그림 5)은 이러한 장애 발생 이후에 역혼합으로 인해 혼합물에서 원료의약품 농도가 허용 기준의 90~110% 내로

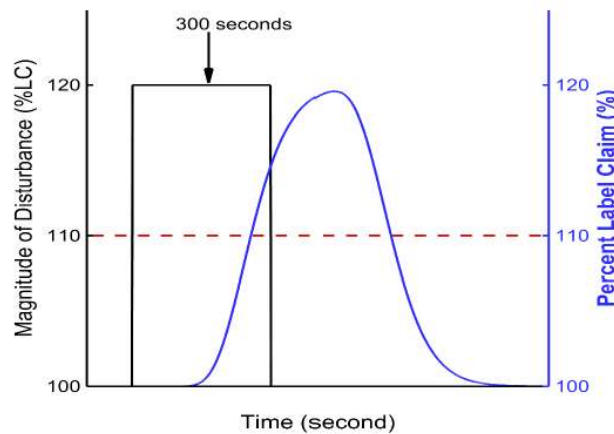
유지되는 것을 보여준다. 적절한 위치에서 원료의약품 농도를 측정(예: 정제 타정압 주입 프레임에서 NIR 측정)하는 것과 같은 추가 품질 검사를 통해 혼합물이 90~110% 이내인 것을 확인할 수 있다.

영향: 이 장애가 정상 작동에서 벗어나는 것을 나타내지만, 장애의 규모/진폭 및 제품 품질이 사전에 정의된 허용 기준을 충족하기 때문에 산출물 품질은 영향을 받지 않는다.

조치: 어떤 물질도 배출되지 않음. 산출물을 계속해서 수집하고 공정을 계속해서 작동한다. 이런 장애를 개발 중 평가했고 물질 품질에 미치는 영향과 기원을 이해하고 있기 때문에 조사가 필요하지 않다.

3.2. 장애 예시 2

그림 7: 장애 허용 기준을 벗어난 빈번하지 않은 장애 예시



설명: 그림 7은 300초 동안 지속되는 빈번하지 않은 일시적인 +20% 유량 변동이 있는 원료의약품 LIWF를 보여준다. 장애가 사전에 정의된 장애 허용 기준을 벗어났다. 이 장애로 인해 정상 작동 상태로 돌아가기 전에 혼합기에 주입되는 원료의약품의 양을 증가한다. 깔때기 그림(그림 5)은 이러한 장애 발생 이후에 혼합물에서 원료의약품 농도가 허용 기준을 90~110% 초과하는 것을 보여준다. 적절한 위치에서 원료의약품 농도를 측정(예: 정제 타정압 주입 프레임에서 NIR 측정)하는 것과 같은 추가 품질 검사를 통해 혼합물이 110%를 초과하는지 확인한다.

영향: 이 장애 지속 시간이 사전에 정의된 허용 기준을 초과하면 산출물의 품질에 부정적인 영향이 발생한다.

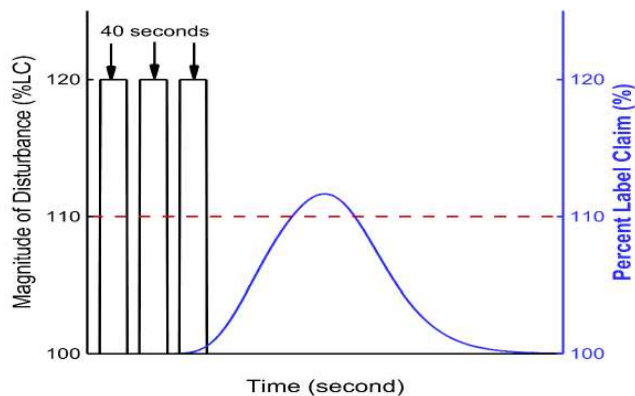
조치: 공정은 계속해서 운영하면서 사전에 설정된 절차에 따라 부적합 물질을 배출하고 배출 시작과 종료 시간을 자동 시스템으로 제어한다. 부적합 물질이

완전히 배출되면 시스템이 정상 물질 수집 방식으로 돌아갑니다. 필요한 경우, 근본 원인을 확인하기 위해 동시 조사를 시작해야 한다.

배출된 양: 배출된 물질 양은 사용한 관리 전략(특정한 물질 배출 작동 포함)과 장애 감지 지점과 물질 배출이 종료되는 지점의 공정 역학에 따라 다르다. RTD에 신뢰 구간을 포함하면 모든 부적합 물질이 배치에서 배출되는 것을 확인하기 위한 안전역을 알 수 있다. 검체채취 전략, 물질 추적 및 제거 능력과 같은 추가 요소는 물질 배출 기준을 설정할 때 고려한다.

3.3. 장애 예시 3

그림 8: 장애 허용 기준 내에서 빈번하게 발생하는 장애 예시



설명: 그림 8은 각각 40초 동안 지속되는 다수의 빈번하지만 일시적인 +20% 유량 변동으로 인해 혼합기에 주입되는 물질의 양이 변하는 원료의약품 LIWF를 보여준다.

영향: 개별 장애가 미리 정의된 장애 허용 기준을 충족하지만 짧은 시간 동안 높은 빈도로 발생한다. 이 예에서 시스템이 이러한 다수의 장애를 충분히 감소할 수 없기 때문에 부적합 물질이 생성된다.

조치: 이러한 장애가 시스템 성능과 산출물에 미치는 영향을 면밀히 모니터링한다(예: NIR 방법, 기타 관리 전략 요소). 관리 전략의 하나 이상의 항목이 사전에 정의된 허용 기준을 충족하지 않을 때까지 공정 작동과 제품 수집을

지속한다. 기준을 더 이상 충족하지 않으면 사전에 설정된 절차에 따라 물질을 배출한다. 장애가 빈번하게 계속 발생하면 공정 작동을 일시 중지할 수 있다. 이러한 빈번하게 발생하는 장애의 근본 원인을 확인하기 위한 조사를 수행한다. 이러한 조사를 통해 장비 고장과 중요 품질 속성에 대한 부정적인 영향을 예방하고 공정 성능(예: 완전성) 등을 보장하기 위한 예방 조치를 취할 수 있다. 공정 능력 평가 또는 다른 평가가 필요할 수도 있다. 장애 관리를 위한 장애 빈도의 허용 기준 설정을 고려할 수도 있다.

배출된 양: 배출된 양은 부록 3.2에 설명된 내용과 동일하다. 배출된 물질과 모든 배치의 처리(disposition)는 조사 완료 시에 평가한다.

원료의약품과 완제의약품의 연속제조공정[민원인 안내서]

발행일	2023년 10월
발행인	박윤주
편집위원장	김영림
편집위원	박상애, 강나루, 권오석, 이희진, 최란, 김신영, 홍상미, 박한나, 김재은, 허민희
도움주신분	의약품 심사 소통단(CHORUS) 첨단품질 심사분과
발행처	식품의약품안전평가원 의약품심사부 첨단약품품질심사과

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원

첨단약품품질심사과 전화: 043-719-3102~3122, 팩스: 043-719-3100

공익신고자 보호제도란?

- 공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익보호조치, 신변보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

♣ 보호조치 요구 방법

우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회 공익보호자원과 / 전화 044-200-7773 / 팩스 044-200-7949

“청렴한 식약처
국민 안심의 시작”

【공직자 부조리 및 공익신고안내】★★ 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

- ▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 “국민신문고 > 공직자 부조리 신고” 코너
- ▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 “국민소통 > 신고센터 > 부패·공익신고 상담” 코너