

의약품 국제공통기술문서(CTD) 가이드라인(품질)

2015. 12.

이 가이드라인은 의약품 국제공통기술문서(CTD) 품질에 대한 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것으로, 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아님

※ 가이드라인이란 대외적으로 특정한 사안 등에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것임(식품의약품안전처 지침등의 관리에 관한 규정(식약처 예규))

※ 본 가이드라인에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의약품심사부 의약품규격과에 문의하시기 바랍니다.

전화 : 043-719-2952

팩스 : 043-719-2950

목 차

1. 목적	1
2. 배경	1
3. 내용	2
3.1. 자료목차(Table of Contents)	2
3.2. 본문(Body of Data)	2
3.2.S. 원료의약품(DRUG SUBSTANCE)	2
3.2.S.1. 일반정보(General Information)	2
3.2.S.1.1. 명칭(Nomenclature)	2
3.2.S.1.2. 구조(Structure)	3
3.2.S.1.3. 일반적 특성(General Properties)	3
3.2.S.2. 제조(Manufacture)	3
3.2.S.2.1. 제조원(Manufacturer(s))	3
3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정관리(Description of Manufacturing Process and Process Controls)	3
3.2.S.2.3. 원료 관리(Control of Materials)	5
3.2.S.2.4. 주요공정 및 중간체 관리(Controls of Critical Steps and Intermediates)	6
3.2.S.2.5. 공정밸리데이션 및 평가(Process Validation and/or Evaluation)	6
3.2.S.2.6. 제조공정개발(Manufacturing Process Development)	7
3.2.S.3. 특성(Characterisation)	7
3.2.S.3.1. 구조 및 기타 특성 (Elucidation of Structure and other Characteristics)	8
3.2.S.3.2. 순도(Impurities)	8
3.2.S.4. 원료의약품의 관리(Control of Drug Substance)	8
3.2.S.4.1. 기준(Specification)	8
3.2.S.4.2. 시험방법(Analytical Procedures)	8
3.2.S.4.3. 시험방법 밸리데이션(Validation of Analytical Procedures)	8
3.2.S.4.4. 배치 분석 (Batch Analyses)	8
3.2.S.4.5. 기준설정근거(Justification of Specification)	8
3.2.S.5. 표준품 또는 표준물질(Reference Standards or Materials)	8
3.2.S.6. 용기 및 포장(Container Closure System)	9
3.2.S.7. 안정성 (Stability)	9
3.2.S.7.1. 안정성 요약과 결론(Stability Summary and Conclusions)	9
3.2.S.7.2. 허가 후 안정성시험 계획 및 이행 서약(Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment)	9

3.2.S.7.3. 안정성 자료(Stability Data)	9
3.2.P. 완제의약품(DRUG PRODUCT)	10
3.2.P.1. 완제의약품의 개요와 조성(Description and Composition of the Drug Product)	10
3.2.P.2. 개발경위(Pharmaceutical Development)	10
3.2.P.2.1. 완제의약품의 조성(Components of the Drug product)	10
3.2.P.2.1.1. 원료의약품(Drug Substance)	10
3.2.P.2.1.2. 첨가제(Excipients)	10
3.2.P.2.2. 완제의약품(Drug Product)	11
3.2.P.2.2.1. 제제개발(Formulation Development)	11
3.2.P.2.2.2. 과다투입량(Overages)	11
3.2.P.2.2.3. 물리화학적 및 생물학적 특성(Physicochemical and Biological Properties)	11
3.2.P.2.3. 제조공정개발(Manufacturing Process Development)	11
3.2.P.2.4. 용기 및 포장(Container Closure System)	12
3.2.P.2.5. 미생물학적 특성(Microbiological Attributes)	12
3.2.P.2.6. 적합성(Compatibility)	12
3.2.P.3. 제조(Manufacture)	12
3.2.P.3.1. 제조원(Manufacturer)	12
3.2.P.3.2. 배치 조성(Batch Formular)	12
3.2.P.3.3. 제조공정 및 공정관리(Description of Manufacturing Process and Process Controls)	12
3.2.P.3.4. 주요공정 및 반제품 관리(Controls of Critical Steps and Intermediates)	13
3.2.P.3.5. 공정 밸리테이션 및 평가(Process Validation and/or Evaluation)	13
3.2.P.4. 첨가제의 관리(Control of Excipients)	14
3.2.P.4.1. 기준(Specifications)	14
3.2.P.4.2. 시험방법(Analytical Procedures)	14
3.2.P.4.3. 시험방법 밸리테이션(Validation of Analytical Procedures)	14
3.2.P.4.4. 기준설정근거(Justification of Specifications)	14
3.2.P.4.5. 사람 또는 동물 유래 첨가제(Excipients of Human or Animal Origin)	14
3.2.P.4.6. 새로운 첨가제(Novel Excipients)	14
3.2.P.5. 완제의약품의 관리(Control of Drug Product)	14
3.2.P.5.1. 기준(Specifications)	14
3.2.P.5.2. 시험방법(Analytical Procedures)	14
3.2.P.5.3. 시험방법 밸리테이션(Validation of Analytical Procedures)	15

3.2.P.5.4. 배치 분석(Batch Analyses)	15
3.2.P.5.5. 불순물의 특성(Charterisation of Impurities)	15
3.2.P.5.6. 기준설정근거(Justification of Specifications)	15
3.2.P.6. 표준품 또는 표준물질(Reference Standards or Materials)	15
3.2.P.7. 용기 및 포장(Container Closure System)	15
3.2.P.8. 안정성(Stability)	15
3.2.P.8.1. 안정성 요약 및 결론(Stability Summary and Conclusion)	15
3.2.P.8.2. 허가 후 안정성시험 계획 및 이행 서약(Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment)	16
3.2.P.8.3. 안정성자료(Stability Data)	16
3.2.A. 부록(APPENDICES)	17
3.2.A.1. 시설과 장비(Facilities and Equipment)	17
3.2.A.2. 외인성 물질에 대한 안전성 평가(Adventitious Agents Safety Evaluation)	17
3.2.A.3. 첨가제(Excipients)	18
3.3. 참고문헌(LITERATURE REFERENCES)	19
3.4. 용어의 정의	19

1. 목적

본 가이드라인은 약사법 제31조, 제42조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 및 제4조, 제5조, 제10조 및 제 12조에 근거한 의약품허가 시 원료의약품과 그에 따른 완제의약품의 허가 신청 자료 양식에 관한 지침을 제공함으로써 의약품 품질을 확보하여 국민에게 우수한 의약품을 공급하게 하고 의약품 개발 및 허가시 허가 절차를 투명하게 하여 민원인 및 평가자의 편의를 도모하고자 한다.

2. 배경

의약품의 품질은 안전성·유효성과 함께 의약품의 허가절차를 이루는 세 가지 중요한 요소 중 하나로서 국제적으로는 ICH(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)를 중심으로 원료의약품의 제조에서 완제의약품의 제조 및 공정관리, 안정성시험, 용기 및 포장, 최종제품의 규격인 기준 및 시험방법을 포함하는 총체적 품질관리시스템을 도입하고, 이에 따라 ICH에서 의약품 허가시 신청자료에 대한 국제공통기술문서(CTD ; Common Technical Document)을 마련하여 보다 우수한 의약품을 보다 빨리 환자에게 공급하고자 노력하고 있다. 더불어 국내에서도 보다 우수한 의약품을 보다 빨리 국내·외에 공급하기 위하여 ICH CTD 모듈 3(품질)을 근거로 국제공통기술문서 작성 가이드라인을 마련하여 의약품 개발 및 허가자료 신청 작성에 따른 시간 및 비용을 줄이고 민원인과 평가자가 쉽게 사용할 수 있도록 하였다.

3. 내용

3.1. 자료목차(TABLE OF CONTENTS)

신청 자료의 목차를 기재한다.

3.2. 본문(BODY OF DATA)

3.2.S. 원료의약품(DRUG SUBSTANCE)

3.2.S.1. 일반정보(General Information)

3.2.S.1.1. 명칭(Nomenclature)

원료의약품의 명칭에 대한 정보를 기재한다. 예를 들어

- 국제일반명칭(INN: International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances);
- 공정서 수재품목은 그 수재명;
- 화학명;
- 회사 또는 실험실 코드;
- United States Adopted Name(USAN); Japanese Accepted Name(JAN); British Approved Name(BAN)
- Chemical Abstract Service(CAS) 등록번호를 기재한다.

3.2.S.1.2. 구조(Structure)

상대적 및 절대 입체화학 특성을 포함한 구조식, 분자식 및 분자량을 기재한다.

생물의약품 :

당질화 위치 또는 단백질 번역 후 변형(post-translational modification)을 표시하여 도식화한 아미노산 서열과 상대 분자량을 적절히 기재한다.

3.2.S.1.3. 일반적 특성(General Properties)

물리화학적 특성 및 기타 중요한 특성에 대해 기재한다.
생물의약품의 경우 생물학적 활성을 포함한다.

3.2.S.2. 제조(Manufacture)

3.2.S.2.1. 제조원(Manufacturer(s))

제조 및 시험에 관한 모든 사업소 또는 시설에 해당하는 제조원의 명칭, 주소, 책임부과범위(Responsibility) 및 수탁업소를 기재한다.

3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정관리(Description of Manufacturing Process and Process Controls)

원료의약품은 실제 제조방법을 기재하도록 한다.

분자식, 분자량, 수율, 출발물질의 화학구조, 중간체, 시약 및 입체화학을 반영하는 원료의약품을 포함하는 제조(합성)공정에 대한 흐름도를 기재하고 이 흐름도에는 합성조건과 사용 용매를 기재한다.

제조공정방법은 순차적인 공정 절차를 기재한다. 원료약품의 양, 용매, 상업적 생산규모의 대표적인 배치 크기를 반영하는 촉매와 시약, 주요공정(critical) 단계에 대한 확인, 공정관리, 장비와 작업조건(예 : 온도, 압력, pH, 시간)을 포함한다.

대체공정이 있는 경우는 최초 공정과 동등한 정도로 기재한다. 재가공 단계(reprocessing step)는 그 공정을 명확히 하고 그 타당성을 기재한다. 타당성을 뒷받침하는 모든 자료는 문헌을 인용하거나 3.2.S.2.5. 공정밸리데이션 및 평가항에 기재한다.

생물의약품 :

일반적으로 세포은행 바이알 한 개로 시작하여 세포배양, 회수, 정제와 변형 반응을 거쳐, 충전, 저장 및 수송 조건을 포함한 제조 공정을 표시한다.

배치와 배치 크기의 정의

회수물 또는 중간체의 풀링(pooling)에 대한 정보를 포함하는 배치번호시스

템에 대한 설명과 배치 크기 또는 스케일에 대한 설명을 기재한다.

세포 배양과 회수

최초 접종(예를 들어 한 개 또는 한 개 이상의 생산용 세포은행 바이알에 담긴 세포들)에서부터 마지막 회수 작업까지의 제조 방법을 보여주는 흐름도를 제출한다. 흐름도에는 모든 단계(즉, 단위 작업)와 중간체가 포함되어야 한다. 각 단계별로 세포수배가정도(population doubling level), 세포 농도, 부피, pH, 배양시간, 유지시간, 온도와 같은 해당정보를 기재한다. 기준이 설정되어 있는 주요 공정(3.2.S.2.4 참조)와 주요 중간체를 명시한다.

흐름도의 각 공정단계에 대하여 설명한다. 예를 들어, 스케일; 배양 배지와 기타 첨가물(상세사항은 3.2.S.2.3에 기재); 주요 장비 (상세사항은 3.2.A.1에 기재); 공정 중 시험과 공정 수행 변수(operational parameters), 공정단계, 장비, 허용기준을 가진 중간체(상세사항은 3.2.S.2.4에 기재)를 포함하는 공정관리에 대한 정보가 포함되어야 한다. 각 공정 단계간, 장비간, 작업소간 그리고 건물간에 물질을 이송하는 방법에 대한 적절한 절차와 수송 및 저장조건에 대한 정보를 제출한다(수송 및 저장에 대한 상세사항은 3.2.S.2.4에 기재).

정제와 변형반응

미정제 회수물로부터의 원료의약품의 충전에 이르기까지의 정제단계(즉, 단위작업)를 설명하는 흐름도를 제출한다. 모든 단계와 중간체 그리고 각 단계에 대한 해당 정보(예를 들어, 부피, pH, 주요 공정의 시간, 유지시간, 온도와 용출 프로파일과 분획의 선별, 해당되는 경우 중간체의 저장)가 포함되어야 한다. 3.2.S.2.4에 언급된 것처럼 기준이 설정된 주요 단계를 명시하도록 한다.

각 공정단계(흐름도에서 명시된)를 설명하여야 한다. 설명은, 예를 들어, 스케일, 완충액과 기타 시약들(상세사항은 3.2.S.2.3에 기재), 주요 장비(상세사항은 3.2.A.1에 기재) 그리고 원료에 대한 정보를 포함하도록 한다. 멤브레인 과 크로마토그래피용 수지와 같은 원료에 대해서는 사용 조건과 재사용 조건에 대한 사항을 포함하도록 한다(장비에 대한 상세사항은 3.2.A.1에 기재하고; 칼럼과 멤브레인의 재생과 재사용에 대한 밸리데이션 시험은 3.2.A.2.5에

기재). 공정단계와 기구, 중간체에 대한 허용기준과 함께 공정 관리(공정 중 시험과 공정 수행 변수(operational parameters)를 포함하여)에 대한 설명을 포함한다(상세사항은 3.2.S.2.4에 기재).

중간체 또는 원료의약품의 재가공하는 모든 경우에는 재가공 절차를 기준과 함께 기술한다(상세사항은 3.2.S.2.5에 기재).

각 공정 단계간, 장비간, 작업소간 그리고 건물간에 물질을 이송하는 방법에 대한 적절한 절차와 수송 및 저장조건에 대한 정보를 제출한다(수송 및 저장에 대한 상세사항은 3.2.S.2.4에 기재).

충전과 저장, 운반(수송)

원료의약품의 충전 절차, 공정관리(공정 중 시험과 공정 수행 변수(operational parameters)를 포함하는)와 허용기준에 대해 설명한다(상세사항은 3.2.S.2.4에 기재). 원료의약품의 저장을 위해 사용하는 용기 및 포장(상세사항은 3.2.S.6에 기재), 원료의약품의 저장과 출하조건을 기술한다.

3.2.S.2.3. 원료 관리(Control of Materials)

원료의약품의 제조에 사용한 각각의 원료(예: 원료약품, 출발물질, 용매, 시약, 촉매)가 어느 공정에서 사용되었는지를 명확하게 기재한다.

이들 물질에 대한 품질 관리방법 등을 기술한다. 물질(생물 유래 물질 포함. 예: 배지 성분, 단클론항체, 효소)이 사용 목적(유해성 인자의 제거 또는 관리를 포함)에 맞는 기준에 부합함을 입증하는 자료를 제출한다. 생물 유래의 물질들에 대해서는 출처, 제조, 특성에 관한 자료를 포함하여 제출한다(신물질 및 생물의약품 모두 3.2.A.2에 상세 기재).

생물의약품 :

생물 유래의 출처와 출발물질의 관리

생물 유래 물질의 바이러스 안전성 정보에 대한 요약을 제출한다(상세사항은 3.2.A.2에 기재).

세포기질의 출처, 이력 및 세대

세포기질의 출처, 세포를 유전적으로 변형시키기 위해 사용된 발현구조체에 대한 분석, 마스터 세포은행을 만들기 위해 사용된 최초 세포 클론에 발현구조체를 도입시키기 위한 조작 내용을 ICH Q5B와 Q5D에 설명된 대로 기재한다.

세포 은행 시스템과 특성분석 및 시험

세포은행 시스템, 품질관리 활동, 생산 및 저장 중의 세포주 안정성(마스터 세포은행과 생산 세포은행을 만들기 위해 사용한 절차 포함)에 대한 정보를 ICH Q5B와 Q5D에 설명된 대로 기재한다.

3.2.S.2.4. 주요공정 및 중간체 관리(Controls of Critical Steps and Intermediates)

주요 공정 : 3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정관리항에서 명시한 주요공정 관리를 위한 시험 방법 및 허용기준(실측치를 포함한 설정근거)을 기재한다.

중간체 : 공정 중 중간체의 품질관리 방법 등을 기재한다.

생물의약품에 관한 추가 항목 : 저장 조건을 뒷받침하기 위한 안정성 자료를 기재한다.

3.2.S.2.5. 공정 밸리데이션 및 평가(Process Validation and/or Evaluation)

무균공정과 멸균에 대한 공정 밸리데이션 또는 평가결과를 기재한다.

생물의약품 :

제조공정(재가공을 포함하여)이 의도한 목적에 적합한지를 증명하고 주요 공정관리(작동 매개변수들과 공정 중 시험)의 설정 근거와 주요 제조단계(예: 세포배양, 회수, 정제 및 변형)의 한도기준에 대한 근거를 보여주는 밸리데이션 및 평가 연구의 결과를 기재한다.

연구수행계획이 기술되어야 하며, 수행된 연구의 결과, 분석 및 결론을 제시해야 한다. 분석법 및 분석법 밸리데이션은 상호참조로 기술하거나 (예: 3.2.S.4.2, 3.2.S.4.3) 또는 중요 공정 관리 및 허용 기준에 대한 설정 근거의 일부로서 기재하도록 한다.

오염 가능성이 있는 바이러스를 제거하거나 불활화시키기 위한 공정 단계에 대한 평가 연구 정보를 3.2.A.2에 기재한다.

3.2.S.2.6. 제조공정개발(Manufacturing Process Development)

개발과정 중 비임상 시험, 임상시험, 스케일-업, 소규모실험생산(pilot), 필요 시 실생산 배치 생산에 사용된 원료의약품의 제조공정 및 제조소에 중대한 변경에 대해서는 변경 내용의 설명 및 고찰을 기재한다. 이와 관련된 원료의약품 배치 분석자료를 3.2.S.4.4. 배치분석항에 기재한다.

생물의약품 :

3.2.S.2.2에 기술된 제조공정의 개발 경위를 기술한다. 허가신청을 뒷받침하기 위해 사용된 원료의약품 배치의 제조 중 발생되었던 변경사항도 기술되어야 한다 (예. 공정 또는 중요 원료, 장비의 변경 등). 변경의 사유도 설명한다. 변경과 관련하여 개발 단계 중 제조된 원료의약품 배치의 배치번호, 제조 스케일 및 용도 (안정성, 비임상, 표준품 등) 등의 정보가 기술되어야 한다.

변경의 중요도는 해당 변경이 원료의약품 (적절한 경우 중간체 또는 중간체를 포함) 의 품질에 미치는 잠재적 영향을 평가함으로써 판단되어야 한다. 중요한 것으로 판단된 공정 변경사항에 대해 원료의약품의 품질에 미치는 영향을 판정하기 위해 관련 원료의약품 배치에 수행된 비교동등성 평가 자료(데이터)가 제출되어야 한다. 평가에 사용된 분석법의 선정 근거 및 그 결과에 대한 평가가 포함되어야 한다.

공정 변경이 원료의약품 및 관련 완제의약품에 미치는 영향을 평가하기 위해 비임상시험 및 임상시험도 수행될 수 있으며, 이 경우 해당 연구의 결과는 허가 신청 자료의 다른 모듈을 상호참조로 제시한다.

이와 관련된 원료의약품 배치 분석자료를 3.2.S.4.4에 기재한다.

3.2.S.3. 특성(Characterisation)

3.2.S.3.1. 구조 및 기타 특성(Elucidation of Structure and other Characteristics)

합성경로와 스펙트럼 분석 결과 등에 기초하여 구조 결정한다. 이때 이성체 (isomerism), 입체구조 또는 결정다형 등에 대한 정보를 포함하여 기재한다.

생물의약품 :

목적산물 및 제품 관련 유연물질에 대한 일차구조, 이차구조 및 고차구조, 그리고 번역 후 구조(예: 당사슬), 생물학적 활성, 순도 및 번역화학적 특성에 대한 세부사항을 적절하게 기재한다.

3.2.S.3.2. 불순물(Impurities)

불순물에 대한 정보를 기재한다.

3.2.S.4. 원료의약품 관리(Control of Drug Substance)

3.2.S.4.1. 기준(Specification)

원료의약품에 대한 기준을 기재한다.

3.2.S.4.2. 시험방법(Analytical Procedures)

원료의약품 시험에 사용되는 시험방법을 기재한다.

3.2.S.4.3. 시험방법 밸리데이션(Validation of Analytical Procedures)

원료의약품 시험에 사용되는 시험방법에 대한 실측치를 포함한 시험법 밸리데이션 결과를 기재한다.

3.2.S.4.4. 배치 분석(Batch Analyses)

배치에 대한 정보 및 배치 분석결과를 기재한다.

3.2.S.4.5. 기준설정근거(Justification of Specification)

원료의약품의 기준설정에 대한 근거를 기재한다.

3.2.S.5. 표준품 또는 표준물질(Reference Standards or Materials)

원료의약품의 시험에 사용한 표준품 또는 표준물질에 대해 기재한다.

3.2.S.6. 용기 및 포장(Container Closure System)

일차 포장재의 구성성분과 기준 및 시험방법을 포함하는 용기 및 포장재에 대해 기재한다. 정상, 확인시험 및 필요시 주요 치수를 포함한 적합한 도면을 포함하고, 공정서 이외의 시험방법은 밸리데이션자료를 제출한다.

비기능성 이차 포장재에 대해서는 간단하게 기재한다. 기능성 이차 포장재에 대해서는 추가정보를 기재한다.

적합성(suitability)은 예를 들어 재료의 선택, 습기나 빛으로부터의 보호, 용기흡착, 유리 또는 구성성분의 안전성에 대해 기재한다.

3.2.S.7. 안정성(Stability)

3.2.S.7.1. 안정성 요약과 결론(Stability Summary and Conclusions)

수행한 시험의 유형(가속, 장기, 가혹), 수행계획서, 시험의 결과를 요약하여 기재한다. 보관조건과 재시험일자 또는 유효기간 등과 관련된 결론을 기재한다.

3.2.S.7.2. 허가 후 안정성시험 계획 및 이행 서약(Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment)

허가 후 안정성 시험 계획과 이행 서약(stability commitment)을 기재한다.

3.2.S.7.3. 안정성 자료(Stability Data)

안정성 시험 결과는 표, 그래프, 설명과 같은 적절한 양식으로 기재한다. 시험방법에 대한 밸리데이션 자료를 제출한다.

3.2.P. 완제의약품(DRUG PRODUCT)

3.2.P.1. 완제의약품의 개요와 조성(Description and Composition of the Drug Product)

완제의약품의 개요와 조성에 대한 사항을 기재한다.

- 1) 제형에 대한 사항
- 2) 조성, 즉, 제형의 모든 배합성분 및 단위제형당 분량(필요시 과다투입량 포함), 배합목적 및 규격
- 3) 첨부용제에 대한 설명
- 4) 제형에 사용된 용기와 마개의 유형, 필요시 첨부용제의 용기와 마개의 유형

3.2.P.2. 개발경위(Pharmaceutical Development)

개발경위항은 제형, 제제설계, 제조공정, 용기 및 마개, 미생물학적 특성, 사용방법이 신청서류에서 정한 목적에 적절한지를 확인하기 위해 수행된 개발과정 및 결과를 기재한다. 또한 배치간 재현성, 제제 성능(product performance), 완제의약품 품질에 영향을 미칠 수 있는 제제 조성, 주요 공정조건을 기재한다. 특정연구 및 문헌에서 얻어진 추가 자료나 결과를 본 항에 기재하거나 첨부할 수 있다. 또한 신청서류 중 비임상시험항 또는 임상시험항의 자료 일부가 참조로 인용될 수 있다.

3.2.P.2.1. 완제의약품의 조성(Components of the Drug product)

3.2.P.2.1.1. 원료의약품(Drug Substance)

원료의약품과 3.2.P.1. 완제의약품의 개요와 조성한에 기재된 첨가제와의 배합적합성을 기재한다. 완제의약품의 성능(performance)에 영향을 미칠 수 있는 원료의약품의 중요한 물리화학적 특성(예 : 수분, 용해도, 입자분포도, 결정다형 또는 고체형태 등)을 기재한다.

복합제의 경우는 원료의약품간의 배합적합성을 기재한다.

3.2.P.2.1.2. 첨가제(Excipients)

3.2.P.1. 원료의약품의 개요와 조성항에 기재된 첨가제의 선택사유 및 분량, 완제의약품의 성능(performance)에 영향을 미칠 수 있는 특성 등을 각각의 기능(배합목적)에 연관하여 기재한다.

3.2.P.2.2. 완제의약품(Drug Product)

3.2.P.2.2.1. 제제 개발(Formulation Development)

완제의약품의 개발을 투여경로와 용법을 고려하여 간단하게 기재한다. 임상 시험용의약품의 제제과 3.2.P.1. 완제의약품의 개요와 조성항에서 설명한 제제(즉, 조성)을 고려하여 기재한다.

시험관내 비교시험(예: 용출시험) 또는 생체내 비교시험(예: 생물학적동등성 시험)에서 얻은 결과는 필요에 따라 기재한다.

3.2.P.2.2.2. 과다투입량(Overages)

3.2.P.1. 완제의약품의 개요와 조성항에 설명한 제제에 과다 투입이 있는 경우에는 그 타당성을 입증한다.

3.2.P.2.2.3. 물리화학적 및 생물학적 특성(Physicochemical and Biological Properties)

pH, 이온강도, 용출, 재분산, 재용해(reconstitution), 입자분포도(해설서에 시험법등 언급), 응집, 결정다형(polymorphism), 유동학적 특성(rheological properties), 생물학적 활성 또는 역가 및 면역학적 활성 등과 같은 완제의약품의 성능과 관련된 사항을 기재한다.

3.2.P.2.3. 제조공정 개발(Manufacturing Process Development)

3.2.P.3.3. 제조공정 및 공정관리항에 기재한 제조공정의 선정과 최적화에 대해 특히 중요한 측면에 대하여 기재한다. 필요시 멸균방법을 기재하고, 그 타당성을 입증한다.

주요 임상시험용 배치(pivotal clinical batches)의 제조공정과 3.2.P.3.3. 제조공정 및 공정관리항에 기재한 공정 사이에 완제의약품의 성능(performance of the product)에 영향을 줄 수 있는 차이점이 있는 경우에는

이를 고찰한다.

3.2.P.2.4. 용기 및 포장(Container Closure System)

저장, 운반(선적) 및 완제의약품의 용기포장에 사용된 용기 및 포장의 적합성(suitability)을 고찰한다. 이 항에는 물질의 선택, 습기와 빛으로부터 보호, 직접용기 구성성분과 의약품과의 적합성(compatibility)(용기흡착, 유리 포함), 직접용기 구성재료의 안전성, 성능(첨부한 투약용기의 재현성 등)을 기재한다.

3.2.P.2.5. 미생물학적 특성(Microbiological Attributes)

필요한 경우 제형의 미생물학적 특성(예: 비무균 제품은 미생물의 한도 시험을 수행하지 않은 사유, 항균 효과가 있는 보존제를 함유하는 경우 보존시스템의 선정과 효능을 포함한다)을 고찰한다. 무균제품은 미생물 오염을 방지하기 위한 용기 및 포장의 보전성(integrity)을 기재한다.

3.2.P.2.6. 적합성(Compatibility)

완제의약품의 용제 또는 투약용기(예: 용액 중 원료의약품의 침전, 주사용기에 흡착, 안정성)와의 적합성을 기재하고, 첨부문서 등에 표시할 필요한 정보를 기재한다.

3.2.P.3. 제조(Manufacture)

3.2.P.3.1. 제조자(Manufacturer)

수탁업소를 포함한 각 제조원, 실험기관의 각 명칭, 주소, 책임소재를 기재한다.

3.2.P.3.2. 배치 조성(Batch Formular)

배치 조성은 제조과정에서 사용되는 제형의 모든 조성, 과다 투입량을 포함하여 배치당 분량, 규격(quality standard)를 기재한다.

3.2.P.3.3. 제조공정 및 공정관리(Description of Manufacturing Process and

Process Controls)

제조공정의 단계, 어느 단계에서 물질이 공정에 투입되는 지에 대한 흐름도를 기재한다. 주요 공정(critical step)과 공정관리, 반제품의 시험 또는 최종 제품 품질관리가 이루어지는 단계를 기재한다.

포장을 포함하여 단계별 제조공정과 생산규모를 상세하게 기재한다. 새로운 공정 또는 완제의약품 품질에 직접적으로 영향을 미치는 기술과 포장작업 (Novel processes or technology and packaging operation)은 보다 상세하게 기재한다. 장비는 관련된 유형(예 : tumble blender, in-line homogenizer)과 작업 용량에 따라 기재한다.

각 제조공정 단계별로 시간, 온도 또는 pH 등 적절한 공정 확인지표를 기재한다. 각 지표의 수치는 범위로 표시할 수 있다. 주요 공정에 대한 수치 범위는 3.2.P.3.4. 주요공정 및 반제품 관리항에서 설정 근거를 제시한다. 특정의 경우에는 환경적 조건(예: 발포정에서의 낮은 습도)을 포함한다.

원료 등의 재가공(reprocessing step)은 그 타당성을 기재한다. 타당성의 근거 자료는 이 항에 기재하거나, 참고 자료로 다른 항을 인용할 수 있다. 생물의약품에 관한 추가 항목 : 필요시 3.2.A.1. 시설에 대한 사항을 참조한다.

3.2.P.3.4. 주요공정 및 반제품 관리(Controls of Critical Steps and Intermediates)

주요 공정 : 공정관리를 보증하기 위해서 제조공정의 3.2.P.3.3. 제조공정 및 공정관리항에서 확인된 주요공정에서 실시한 시험방법과 기준을 기재한다.

반제품 : 공정 중 반제품에 대한 품질관리 정보를 기재한다.

3.2.P.3.5. 공정 밸리데이션 및 평가(Process Validation and/or Evaluation)

제조공정에서 사용된 주요 공정과 주요 분석에 대한 밸리데이션 및 평가의 결과를 상세하게 기재한다(예: 멸균공정, 무균 공정 또는 충전의 밸리데이션). 필요하다면 바이러스성 안전성 평가를 3.2.A.2. 제목항에 기재한다.

3.2.P.4. 첨가제의 관리(Control of Excipients)

3.2.P.4.1. 기준(Specifications)

첨가제에 대한 규격(specification)을 기재한다.

3.2.P.4.2. 시험방법>Analytical Procedures)

필요시 첨가제 시험방법을 기재한다.

3.2.P.4.3. 시험방법의 밸리데이션(Validation of Analytical Procedures)

사용한 첨가제 시험방법이 분석 밸리데이션이 필요한 경우 실측치를 포함하여 기재한다.

3.2.P.4.4. 기준설정 근거(Justification of Specifications)

필요시 첨가제 규격에 대한 설정 근거를 기재한다.

3.2.P.4.5. 사람 또는 동물 유래 첨가제(Excipients of Human or Animal Origin)

사람이나 동물 유래의 첨가제에 대해서 외인성 물질에 관한 정보를 기재한다(예: 기원 및 규격, 실시된 시험에 대한 설명, 바이러스성 안전성 시험).

3.2.P.4.6. 새로운 첨가제(Novel Excipients)

완제의약품에 처음으로 사용되거나 새로운 투여경로에 사용되는 첨가제에 대해서는 안전성을 입증하는 자료(비임상시험 및 임상시험자료) 및 제조, 특성, 품질관리에 대한 사항을 원료의약품 양식에 따라 기재한다.

3.2.P.5. 완제의약품의 관리(Control of Drug Product)

3.2.P.5.1. 기준(Specifications)

완제의약품에 대한 기준을 기재한다.

3.2.P.5.2. 시험방법>Analytical Procedures)

완제의약품을 시험하는데 사용된 시험방법을 기재한다.

3.2.P.5.3. 시험방법의 밸리데이션(Validation of Analytical Procedures)

완제의약품을 시험하는데 사용된 시험방법에 대한 시험자료를 포함하여 밸리데이션 정보를 기재한다.

3.2.P.5.4. 배치 분석(Batch Analyses)

배치에 대한 정보와 배치 분석의 결과에 대해 기재한다.

3.2.P.5.5. 불순물의 특성(Charterisation of Impurities)

불순물의 특성에 대한 정보는 이전에 3.2.S.3.2 순도에서 기재한 경우 생략할 수 있다.

3.2.P.5.6. 기준설정근거(Justification of Specifications)

완제의약품의 기준 설정 근거에 대해 기재한다.

3.2.P.6. 표준품 및 표준물질(Reference Standards or Materials)

의약품의 시험에 사용되는 표준품 또는 표준물질에 대한 자료를 기재한다.

3.2.S.5. 표준품 또는 표준물질항에 기재한 경우는 생략할 수 있다.

3.2.P.7. 용기 및 포장(Container Closure System)

각 일차 포장재의 구성재료와 규격을 포함하는 용기 및 포장에 대해 기재한다. 규격에는 개요와 확인방법(필요시 도면을 포함한 주요치수)을 기재한다. 필요시 밸리데이션된 자사시험방법을 기재한다.

비기능성 이차 포장재(예, 추가적인 보호를 하지 않거나 제품의 운송에 관여하지 않는 포장재)에 대해서는 간단하게 기재한다. 기능성 이차 포장재(운송, 차광과 같은 추가적인 보호)에 대한 정보를 추가적으로 기재한다.

적합성(Suitability)은 3.2.P.2. 개발경위항에 기재한다.

3.2.P.8. 안정성(Stability)

3.2.P.8.1. 안정성 요약과 결론(Stability Summary and Conclusion)

실시한 시험의 종류, 사용한 시험계획서 그리고 시험결과를 요약하여 기재한다. 예를 들어, 보관조건과 사용기간(유효기간)에 대한 결론을 기재하고, 필요시 사용시 보관조건과 사용기간(유효기간)을 포함한다.

3.2.P.8.2. 허가 후 안정성시험 계획 및 이행 서약(Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment)

허가 후 안정성 시험 계획과 이행 서약(stability commitment)를 기재한다.

3.2.P.8.3. 안정성 자료(Stability Data)

안정성 시험의 결과는 적절한 양식(예: 표, 그래프, 설명)으로 기재한다. 안정성 시험에 사용한 기준 및 시험방법, 밸리데이션 정보가 포함되어야 하나, 다른 항목에서 기재한 경우 인용할 수 있다.

불순물의 특성에 대한 정보는 3.2.P.5.5. 불순물의 특성항에 기재한다.

3.2.A. 부록(APPENDICES)

3.2.A.1 시설과 장비(Facilities and Equipment)

생물의약품 :

제조소에서 원료물질, 사람, 폐기물, 중간체의 입출을 포함하는 제조흐름(manufacturing flow)을 설명하는 도식을 기재한다. 제품(product)의 완전성(integrity)을 유지하기 위해 고려될 수 있는 인접 구역 또는 작업실에 대한 정보를 기재한다.

신청하는 제품과 동일 작업구역(areas)에서 제조되거나 또는 조작되는 모든 개발중 또는 이미 허가 받은 제품에 대해 기재한다.

제품과 접촉하는 장비와 사용구분(전용 장비 또는 공용 장비)을 요약하여 기재한다. 특정 장비와 자재에 대한 준비, 세척, 멸균, 보관에 대한 사항을 적절히 기재한다.

세포 은행의 준비(preparation)와 제품 생산을 위한 작업이 수행되는 작업구역(areas)과 장비의 대하여 오염 또는 교차오염을 방지하기 위한 절차 (예, 세척과 생산 일정계획)와 시설의 디자인 특성(예, 작업구역의 청정도area classifications)에 대해 기재한다.

3.2.A.2 외인성 물질에 대한 안전성 평가(Adventitious Agents Safety Evaluation)

외인성 물질의 잠재적 오염에 대한 위험을 평가하는 정보를 이 항목에 기재한다.

- 비바이러스성 외래성 물질

비바이러스성 물질(예: 전염성해면상뇌증 인자, 세균, 마이코플라스마, 진균)에 대한 방지와 관리 방법을 기술한다. 예를 들어 원료물질과 부형제에 대한 증명서 및/또는 시험결과, 그리고 자재, 공정과 외래성 물질 측면에서 생산 공정 관리에 대한 사항을 적절하게 기재한다.

- 바이러스성 외래성 물질

바이러스 안전성 평가에 대한 정보를 자세히 기재한다. 바이러스 평가는

생산에 사용된 물질이 안전하다는 것과 시험, 평가 및 제조과정 중 잠재적인 위험 제거에 대한 접근방법이 적절하였다는 것을 증명해야 한다. ICH Q5A, Q5D 및 Q6B를 참조하도록 한다.

- 생물 유래 물질

동물이나 사람 유래의 원료(예: 생물의 체액, 조직, 기관, 세포주)에 대한 바이러스 안전성 평가에 대한 내용을 기재한다(3.2.S.2.3 및 3.2.P.4.5 관련 내용 참조). 세포주와 관련해서는 세포주의 선별, 시험, 잠재적 바이러스 오염에 대한 안전성 평가와 세포은행의 바이러스 평가에 대해 기재한다(3.2.S.2.3 관련 내용 참조).

- 적절한 생산 단계에서 시험

제조 과정 중(예: 세포기질, 미정제 벌크 또는 바이러스 제거 후 단계)에 수행하는 바이러스 시험에 대한 선정 근거를 제시하여야 한다. 가능한 범위에서 시험의 종류, 시험의 민감도와 특이성을 기술하고 시험의 빈도를 기재한다. 적절한 제조 단계에서, 제품이 바이러스에 오염되지 않았음을 확인할 수 있는 시험결과를 제출한다(3.2.S.2.4 및 3.2.P.3.4 관련 내용 참조).

- 미정제 벌크에서의 바이러스 시험

ICH Q5A와 Q6B에 준하여, 미정제 벌크에서의 바이러스 시험 결과를 제출한다.

- 바이러스 제거능 연구

Q5A에 준하여, 바이러스 제거능 평가를 위한 이론적 근거와 실행 계획을 기술하고, 바이러스 제거 연구의 결과 및 이에 대한 평가를 기재한다. 다음의 사항에 대한 증명 자료가 포함될 수 있다; 실생산 스케일 공정과 비교하여 연구에 사용된 스케일-다운 모델에 대한 타당성; 제조 장비 및 재료에 대한 바이러스 불활화 또는 제거 절차의 적절성; 바이러스를 제거하거나 불활화할 수 있는 공정 단계 (3.2.S.2.5 및 3.2.P.3.5 관련 내용 참조).

3.2.A.3 첨가제(Excipients)

3.2.R 지역별 정보(Regional Information)

원료의약품이나 완제의약품에 대한 지역별 추가 사항은 3.2.R에 기재한다.

신청자는 적절한 가이드라인을 참고하거나, 규제당국과 논의하여야 한다.

3.3. 참고문헌(LITERATURE REFERENCES)

필요한 경우 참고문헌을 제공한다.

3.4. 용어의 정의

1. 공정관리(in-process controls) : 생산중에 공정을 감시하고 필요한 경우 조절하기 위해 수행하는 시험 및 조작
2. 공정 밸리데이션(process validation) : 어떤 제조공정이 미리 설정된 기준 및 품질특성에 적합한 제품을 일관되게 제조할 수 있다는 것을 확실하게 보증할 수 있도록 검증하고 그 결과를 문서화하는 것
3. 반제품 : 의약품의 제조공정 중에 만들어진 것으로서 필요한 제조공정을 더 거쳐야 완제의약품으로 되는 것
4. 밸리데이션(validation) : 어느 특정한 공정, 방법, 기계설비 또는 시스템이 미리 설정되어 있는 판정기준에 적합한 결과가 일관되게 얻어진다는 것을 검증하고 이를 문서화하는 것
5. 벌크제품(bulk product) : 제조공정은 모두 완료되고 포장공정만 남은 상태의 것으로 원료의약품 또는 완제의약품
6. 생물학의약품(biotechnological/biological products) : 사람이나 다른 생물체에서 유래된 것을 원료 또는 재료로 하여 제조한 의약품으로서 보건위생상 특별한 주의가 필요한 의약품을 말하며, 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 세포치료제, 유전자치료제, 기타 식품의약품안전처장이 인정하는 제제를 포함
7. 순도(impurity) : 원료의약품 또는 완제의약품에 있는 원료의약품과 첨가제 이외의 화학성분 등
8. 생산(production) : 원자재를 수령하여 공정을 거쳐 원료의약품 또는 완제의약품을 만들고 그 원료의약품 또는 완제의약품을 포장하는 작업
9. 완제의약품(drug product) : 모든 제조공정이 완료되어 최종적으로 인체에 투여할 수 있도록 일정한 제형으로 제조된 의약품
10. 완제품(finished product) : 완제의약품 또는 원료의약품에서 모든 제조공정이 끝난 의약품

11. 원료(material) : 원료의약품의 제조에 사용되는 모든 재료로 출발물질, 촉매, 용매 및 시약을 포함한다.
12. 원료약품 : 완제품의 제조에 사용되는 물질(자재 제외)
13. 원료의약품(drug substance) : 합성, 발효, 추출 등 또는 이들 조합에 의하여 제조되는 물질로서 완제의약품의 제조에 사용되는 것
14. 재가공(reprocessing) : 기준 일탈한 제조과정중의 반제품에 대해서 이미 설정되어 있는 생산공정의 일부 공정을 반복하는 행위
15. 재생(regeneration) : 제조공정에 사용된 컬럼, 필터, 촉매와 같은 물질을 일부 공정을 거쳐 다시 사용하는 것
16. 제제(formulation) : 제제의 성분 및 분량을 나타낸 것으로 처방이라고도 함
17. 제조(manufacture) : 원자재를 수령하고 원료의약품을 생산하고, 포장, 라벨링, 품질관리, 입고승인, 보관 및 배포하는 일체 작업과 이와 관련된 관리
18. 제형(dosage form) : 의약품의 제형으로 정제, 캡슐제, 액제, 크림제 등으로 유효성분(주성분)을 포함하며, 일반적으로 첨가제를 포함하는 것이 필수는 아님
19. 주요공정(critical steps) : 제품의 품질에 영향을 미치는 공정단계로 중요 공정이라고도 함
20. 중간체(intermediate) : 원료의약품의 중간공정에서 만들어진 것으로 추가 공정을 거쳐 벌크제품(bulk product)이 되는 것

본 가이드라인은 의약품, 생물의약품을 모두 포함하여 의약품본부, 생물약품본부 공동으로 작성되었습니다. 생물약품에 대한 사항은 제조합핵산기술 또는 세포배양기술을 응용하여 제조되는 펩티드 또는 단백질 주성분으로 하는 의약품을 위주로 하여 작성되었으므로, 제제 특성상 적용이 어려운 경우 별도로 작성할 수 있습니다.

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	B1-2007-2-001	2007.5.	제정
2	B1-2015-2-019	2015.12.	가이드라인 명칭변경, 법적효력 문구 통일, 양식표준화, 연락처 현행화

“의약품 국제공통기술문서(CTD) 가이드라인(품질)”

발행일	2015년 12월
발행인	손여원
편집위원장	이선희
편집위원	김은정, 양성준, 이경신, 김선미, 윤나영, 강나루, 유지혜, 김지예, 서재욱, 지정은, 정혜선
도움주신분	식품의약품안전평가원 순환계약품과, 종양약품과, 소화계약품과, 약효동등성과, 생물제제과
발행처	식품의약품안전평가원 의약품심사부 의약품규격과
