



국제약품규제조화위원회(ICH)

ICH 조화 가이드라인

시험방법 개발 Q14

초안

현재 의견조회중

ICH 절차 Step 2에서 ICH 전문가위원회의 동의로 합의된 초안문 또는 가이드라인이 국가 또는 지역적 절차에 따라 내·외부 의견조회를 실시하고자 ICH 총회에서 ICH 지역의 규제당국으로 전달됨.

Q14
문서 이력

코드	이력	날짜
Q14	ICH 총회 회원이 <i>Step 2</i> 로 승인하고 의견조회 실시	2022.3.24.

법적 공지: 이 문서는 저작원에 의해 보호되며 항상 이문서의 저작권이 항상 ICH에 있다는 공증 하에 사용, 재생산, 다른 문서에 통합, 적용, 수정, 번역, 또는 배포될 수 있다. 본 문서가 어떠한 경우로든 적용, 수정, 또는 번역이 되는 경우 명확히 기재/표기를 하거나 변경이 이루어졌다는 사실을 확인하거나 또는 원 문서를 기반으로 한 합당한 단계를 거쳐야만 한다. 원 문서의 적용, 수정, 또는 번역이 ICH에 의해 승인 또는 후원 되었다는 표식은 어떠한 경우에도 금한다.

본 문서는 보증서 없이 “원문 그대로” 제공된다. 어떠한 경우라도 ICH 또는 원문의 저자는 문서 사용으로 야기된 모든 소송, 손상, 또는 기타 책임사항에 대한 책임이 없다.

상기 명시된 허가사항은 제 3자가 제공하는 내용에는 적용되지 않는다. 따라서 저작권이 제 3자에게 있는 문서의 경우 재생산은 저작권 소지자로부터 허가를 받아야만 한다.

목 차

1. 개요

1.1 가이드라인의 목적

2. 적용범위

2.1 시험방법 개발 및 전주기에 대한 일반적 고려사항

2.2 시험방법 개발에 대한 최소 접근 대 향상된 접근

2.3 시험방법의 전주기

3. 분석 목표 프로파일(ATP)

4. 시험방법 개발 및 지속적인 개선에서의 지식 및 위험 관리

4.1 지식 관리

4.2 위험 관리

5. 시험방법의 완전성 및 파라미터 범위 평가

5.1 완전성

5.2 시험방법 파라미터 범위

6. 시험방법 관리 전략

6.1 시험방법에 대한 확립 조건

7. 시험방법의 전주기 및 허가 후 변경

8. 다변량 시험방법의 개발

9. 실시간 출하시험 위한 시험방법 개발: 특별 고려사항

10. 시험방법 관련 자료의 제출

10.1 일반 규제 고려사항 및 문서

10.2 향상된 접근 방식에 대한 문서

10.3 다변량 시험방법 및 RTRT에 대한 문서

11. 용어집

12. 참조

13. 부록

13.1 부록 A - 시험방법의 전주기

13.1.1 저분자 원료의약품(DS)의 특정 공정 관련 불순물로서 입체 이성질체의 측정

13.1.2 항-TNF-알파 단일클론 항체에 대한 역가 측정

13.2 부록 B: MODR에 대한 밸리데이션 전략

13.3 부록 C: 다변량 모델 전주기 구성요소의 예

1. 개요

1.1 가이드라인의 목적

이 가이드라인은 원료의약품 및 완제의약품의 품질 평가에 적합한 시험방법을 개발하고 유지하기 위한 과학 및 위험 기반 접근 방식을 설명한다. *ICH Q9 품질 위험 관리* 원칙과 함께 *ICH Q8 의약품 개발*에서 제안된 체계적인 접근 방식은 시험방법의 개발 및 전주기 관리에도 적용될 수 있다. 시험방법을 개발할 때 최소(전통적이라고도 함) 접근 방식 또는 향상된 접근 방식의 요소가 적용될 수 있다.

또한 이 가이드라인은 *다변량 시험법*의 개발 및 *실시간 출하시험(RTRT)*에 대한 고려사항을 설명한다.

이 가이드라인은 *ICH Q2 시험방법 밸리데이션*을 보완하기 위한 것으로, 시험방법 개발과 관련된 지식과 정보를 규제 기관에 제출하면 시험방법이 의도한 목적에 적합하다는 추가 근거를 제공할 수 있다.

*ICH Q12 의약품 전주기 관리에 대한 기술 및 규제 고려사항*에 설명된 도구를 사용하여 이 가이드라인은 위험 관리, 시험방법에 대한 포괄적인 이해, 성능 특성에 대해 미리 정의된 기준 준수를 기반으로 하는 시험방법의 변경 관리를 지원하는 원칙을 설명한다. 시험방법 개발에 대한 향상된 접근 방식을 적용하여 얻은 지식은 절차의 수행에 대한 더 나은 보증을 제공할 수 있고 시험방법 관리 전략의 기초 역할을 할 수 있으며 관련 허가 후 변경에 대한 보다 효율적인 규제 접근 방식을 위한 기회를 제공할 수 있다.

이 가이드라인은 또한 CTD(Common Technical Document) 형식(*ICH M4Q, The Common Technical Document for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality - M4Q*)의 시험방법 개발 및 관련 전주기 정보 제출에 대해 설명한다.

2. 적용범위

이 가이드라인은 시판 원료의약품 및 완제의약품(화학 및 생물/생명공학)의 출하 및 안정성 시험에 사용되는 신규 또는 개정된 시험방법에 적용된다. 이 가이드라인은 위험 기반 접근 방식에 따라 *관리 전략(ICH Q10, 제약 품질 시스템)*의 일부로 사용되는 다른 시험방법에도 적용될 수 있다. 이 가이드라인에 설명된 과학적 원칙은 임상 개발 중 단계에 적합한 방식으로 적용될 수 있다. 필요에 따라 적절한 규제 당국과 협의하여 다른 유형의 제품에도 적용될 수 있다. 약전 시험방법은 적용 대상이 아니다.

2.1 시험방법 개발 및 전주기에 대한 일반적 고려사항

개발 목표는 의도된 목적에 맞는 시험방법을 만드는 것이다. 즉, 속성 또는 *보고가능 범위*에 걸쳐 필요한 *특이성/선택성*, *정확성* 및/또는 *정밀성*으로 분석된 물질의 속성을 측정한다.

이 섹션에서는 시험방법 개발에 대한 최소 및 향상된 접근 방식을 설명한다. 최소 접근 방식은 여전히 허용되지만 향상된 접근 방식의 일부 또는 전체 요소는 시험방법의 개발 및 전주기를 지원하는 데 사용될 수 있다.

어떤 경우에는 측정 조건을 거의 또는 전혀 조정하지 않고 확립된 시험방법을 여러 제품에 적용할 수 있다. 이러한 플랫폼 시험방법을 새로 적용하는 경우 후속 개발을 생략할 수 있으며, 과학 및 위험 기반 정당화에 따라 특정 *밸리데이션 시험*을 생략할 수 있다. 시험방법 밸리데이션을 위해 고려되는 성능 특성에 대한 세부 사항은 ICH Q2에 설명되어 있다.

일반적으로 개발 연구 동안 얻은 데이터(예: 실험 설계(DoE 연구)의 완전성 데이터)는 관련 시험방법 성능 특성에 대한 검증 데이터로 사용할 수 있으며 반드시 반복할 필요는 없다.

2.2 시험방법 개발에 대한 최소 접근 대 향상된 접근

최소 접근(Minimal approach)

시험방법 개발에는 다음 요소가 적절하게 포함되어야 한다.

- 시험방법에 따라 시험해야 하는 원료의약품 또는 완제의약품의 속성 확인.
- 적절한 시험방법 기술 및 관련 기기 또는 적절한 장치 선택.
- 보고가능 범위(교정 모델, 하한 및/또는 상한 범위 끝의 한계 포함) 및 완전성과 같은 시험방법 성능 특성을 평가하기 위해 적절한 개발 연구를 수행.
- 시험방법 관리 전략(예: 파라미터 설정 및 시스템 적합성)을 포함하여 적절한 시험방법 설명을 정의한다.

향상된 접근 방식(Enhanced approach)

향상된 접근 방식은 시험방법에 대한 지식을 개발하고 개선하는 체계적인 방법을 제공한다. 향상된 접근 방식은 최소 접근 방식에 대해 이미 설명한 요소 외에 다음 요소 중 하나 이상을 포함해야 한다.

- 샘플 속성의 평가 및 제조 프로세스 이해를 기반으로 하는 샘플의 예상 변동성.

- 분석 목표 프로파일(ATP) 정의.
- 위험 평가의 수행 및 절차의 수행에 영향을 미칠 수 있는 시험방법 파라미터를 확인하기 위해 사전 지식 평가.
- 확인된 시험방법 파라미터 간의 범위와 상호 작용을 탐색하기 위해 단변량 또는 다변량 실험 수행.
- 성능 기준 준수를 보장하는 관련 시험방법 파라미터에 대한 적절한 설정값 및/또는 범위를 포함하여 향상된 절차 이해를 기반으로 시험방법 관리 전략을 정의.
- 명확한 정의와 확립 조건(ECs), 입증된 허용 범위(PAR) 또는 시험법 운영 설계 영역(MODR)의 보고 범주로 전주기 변경 관리 계획을 적절하게 정의.

향상된 접근 방식의 요소를 개발에 적용하면 보다 완전한 시험방법, 시험방법 파라미터의 영향에 대한 더 나은 이해, 더 넓은 운영 범위, 보다 적절한 EC 세트 및 변경에 대한 관련 보고 범주와 같은 전주기에 대한 유연성이 향상될 수 있다.

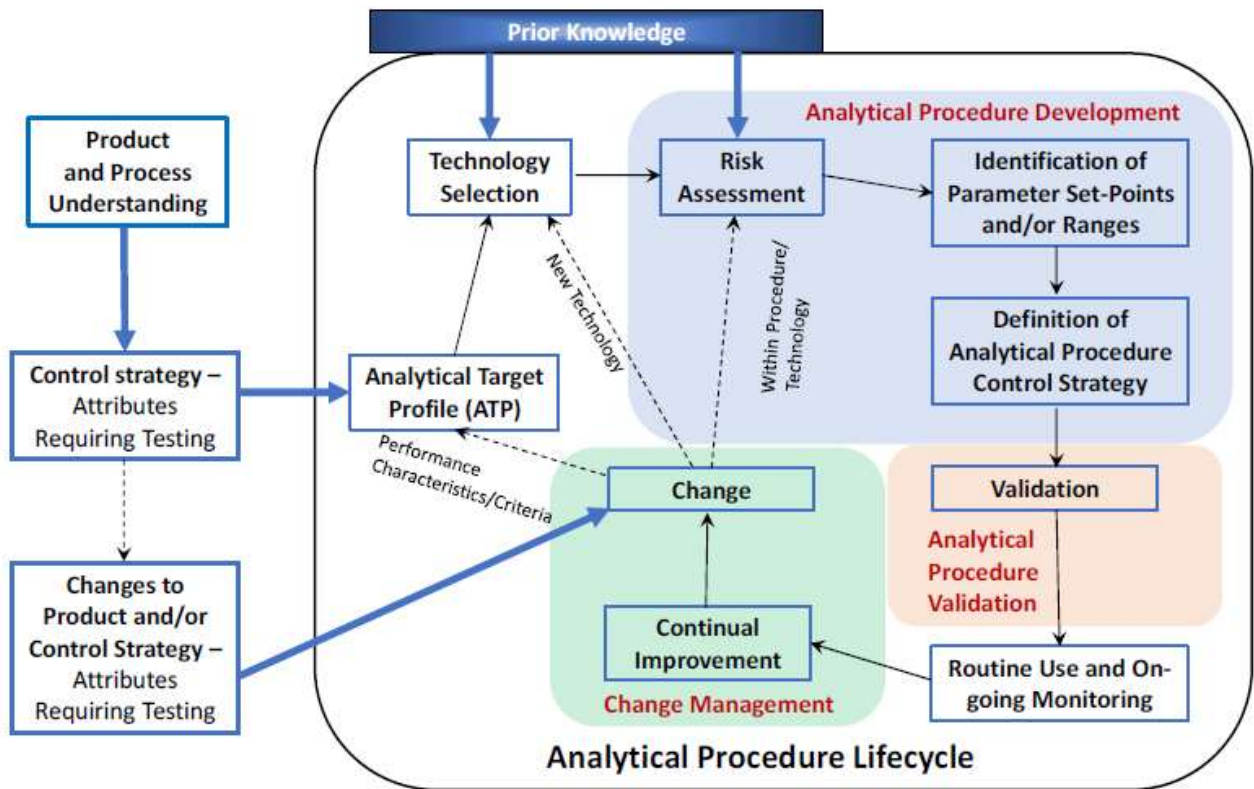
향상된 접근 방식은 잠재적으로 다음과 같은 여러 이점을 제공한다.

- 절차 수행에 필수적인 시험방법 속성에 대한 이해(예: EC).
- 허용 기준 및 중요 품질 속성(CQA) 과 연결된 사전 정의된 성능 특성(예: ATP)을 사용하여 시험방법의 밸리데이션 및 현재 및 새로운 시험방법/기술 간의 향후 비교를 위한 목적 중심의 프로토콜을 제공.
- 시험방법 제어를 개선하여 보다 안정적인 운영 가능.
- 더 많은 시험방법 지식을 사용하여 예방 조치를 활성화하고 지속적인 개선을 촉진.
- 시험방법 전주기 전반에 걸쳐 노력의 정도 감소.

2.3 시험방법의 전주기

그림 1은 시험방법의 전주기 요소를 보여준다. 시험방법 개발 및 변경 관리 접근 방식은 이 가이드라인에 설명되어 있는 반면 시험방법 밸리데이션은 ICH Q2에 설명되어 있다. 시험방법의 의도된 사용과 취한 개발 접근 방식에 따라 각 요소의 순서와 범위가 달라질 수 있으며 여러 요소가 동시에 발생할 수 있다.

그림 1: 시험방법의 전주기



3. 분석 목표 프로파일(ATP)

제품 및 공정에 대한 이해(ICH Q8 및 ICH Q11 원료의약품 개발 및 제조)를 통해 관리를 위한 분석 측정이 필요한 품질 속성을 확인할 수 있으며, 이러한 특성은 예를 들어 QTPP(품질 목표 제품 프로파일)에 설명되어 있다. 측정 요구 사항은 시험방법 개발의 기초를 형성하는 ATP에서 캡처할 수 있다. ATP는 의도된 목적에 대한 설명, 측정할 제품 속성에 대한 적절한 세부사항 및 관련 성능 기준과 관련된 성능 특성으로 구성된다. ATP에는 단일 속성 또는 품질 속성 집합에 대한 성능 요구 사항이 포함된다. ATP는 분석 기술의 선택을 주도한다. 사용 가능한 여러 분석 기술이 성능 요구 사항을 충족할 수 있다. 운영 환경(예: at-line, in-line 또는 off-line)에 대한 고려는 기술 선택 시 포함되어야 한다. 일단 기술이 선택되면 ATP는 시험방법 밸리데이션(ICH Q2)을 위한 적절한 시험방법 속성과 허용 기준을 도출하는 기초 역할을 한다. ATP의 공식 문서화 및 제출은 선택 사항이지만 선택한 개발 접근 방식에 관계없이 규제 기관과의 커뮤니케이션을 용이하게 할 수 있다.

ATP는 기술 선택, 절차 설계 및 개발 뿐만 아니라 후속 성능 모니터링 및 시험방법의 지속적인 개선을 용이하게 한다. ATP는 전주기 동안 유지 관리되며 시험방법이 의도한 목적에 적합하도록 유지하기 위한 전주기의 기초로 사용될 수 있다.

ATP의 예시는 부록 A를 참고한다.

4. 시험방법 개발 및 지속적인 개선에서의 지식 및 위험 관리

4.1 지식 관리

제품 및 제조 공정 개발(ICH Q10)과 마찬가지로 지식 관리는 시험방법 개발 및 시험방법의 후속 전주기 동안 중요한 역할을 한다.

사전 지식은 시험방법 개발 및 전주기 관리에서 결정방향을 정하는데 명시적 또는 암시적으로 사용된다. 사전 지식은 업체의 독점 개발 및 분석 경험에서 얻은 내부 지식, 과학 및 기술 관련 문헌 또는 확립된 과학적 원칙과 같은 외부 지식이 될 수 있다.

사전 제품 지식은 적절한 분석 기술을 확인하는 데 중요한 역할을 한다. 모범 사례와 최신 기술 및 현재의 규제 기대치에 대한 지식은 주어진 목적에 가장 적합한 기술을 선택하는 데 기여한다. 기존 플랫폼 시험방법(예: 단백질 약물에 대한 UV 분광법을 이용한 단백질 함량 측정)를 활용하여 추가 절차 개발을 수행하지 않고도 특정 제품의 속성을 평가할 수 있다.

추가 정보를 얻으면 시험방법과 관련된 지식을 제품 전주기 전반에 걸쳐 적극적으로 관리해야 한다.

4.2 위험 관리

품질 위험 관리의 사용은 성능 저하 및 잘못된 결과 보고의 위험을 줄이기 위한 완전한 시험방법의 개발을 돕기 위해 권장된다. 위험 평가는 일반적으로 시험방법 개발 초기에 수행되며 더 많은 정보를 사용할 수 있게 되면 반복 수행된다. 위험 평가는 공식적이거나 비공식적일 수 있으며 사전 지식에 의해 뒷받침될 수 있다.

ICH Q9 부록 1에 설명된 위험 평가 도구는 다음을 수행하는 데 사용할 수 있다.

- 성능에 잠재적인 영향을 미치는 시험방법 파라미터(인자 및 운영 단계)를 확인한다 (예: 부록 A 그림 1 및 2(Ishikawa 도표)).
- 시험방법 성능에 대한 시험방법 파라미터의 잠재적 영향을 평가한다.
- 실험적으로 조사할 분석 파라미터를 확인하고 우선 순위를 정한다.

위험 관리 원칙은 시험방법 관리 전략을 수립하는 데 사용할 수 있다. 시험방법 성능

에 대한 관리 상태를 유지하려면 위험 검토의 일부로 지속적인 모니터링이 권장된다. 위험 커뮤니케이션은 전주기 전반에 걸쳐 시험방법 성능의 지속적인 개선을 지원하는 데 사용해야 한다. 품질 위험 관리 결과는 신청인의 의약품 품질 시스템(PQS) 내에 문서화되어야 한다.

5. 시험방법의 완전성 및 파라미터 범위 평가

5.1 완전성

시험방법의 완전성은 일반적인 사용 중에 예상되는 성능 요구 사항을 충족할 수 있는 능력의 척도이다. 완전성은 시험방법 파라미터의 의도적인 변형에 의해 평가된다. 사전 지식 및 위험 평가는 완전성 연구 동안 조사할 파라미터 선택에 정보를 제공할 수 있다. 목적인 시험방법의 사용 기간 동안 절차 성능에 영향을 미칠 수 있는 파라미터를 연구해야 한다.

대부분의 절차에서 완전성 평가는 개발 중에 수행된다. 완전성 평가가 개발 중에 이미 수행된 경우 ICH Q2에 따른 밸리데이션 중에 반복할 필요는 없다. 밸리데이션 연구로부터 얻은 데이터(예: 실험실내 정밀성)는 완전성 평가를 보완하는 데 사용할 수 있다. 고유한 파라미터 변동성이 높은 일부 시험법(예: 생물학적 시약이 필요한 시험)의 경우 완전성 연구 동안 더 넓은 범위에서 조사해야 할 수 있다. 다변량 시험법의 완전성은 추가 고려사항이 필요할 수 있다(8장 참조). 완전성 평가 결과는 시험방법 관리 전략에 반영되어야 한다.

5.2 시험방법 파라미터 범위

파라미터 범위를 조사하기 위한 실험은 시험방법 성능에 대한 추가 지식을 제공할 수 있다. 각각의 시험방법 속성 및 관련 기준은 ATP에서 파생될 수 있다. 단일 파라미터의 단변량 검사는 시험방법에 입증된 허용 범위(PAR)를 설정할 수 있다.

향상된 접근 방식에서는 관련 파라미터의 범위와 그 상호작용을 다변량 실험(DoE)을 통하여 조사할 수 있다. 위험 평가 및 사전 지식을 사용하여 실험적으로 조사할 파라미터, 속성 및 적절한 관련 범위를 확인해야 한다. 범주형 변수(예: 다른 장비)도 실험 설계의 일부로 고려할 수 있다.

DoE를 포함한 개발 연구의 결과는 시험방법 변수(입력)와 시험방법의 반응(출력) 간의 관계에 대한 이해를 제공할 수 있다. 결과에 따라 일부 파라미터에 대해 고정 설정 포인트가 정의될 수 있다. 이와 다른 경우 PAR이 정의될 수 있는 반면 여전히 어떠한 것

들은 MODR에 포함될 수 있다. MODR은 시험방법이 의도한 목적에 적합한 것으로 나타나는 둘 이상의 변수에 대하여 결합된 범위로 구성된다.

파라미터 범위(예: PAR 또는 MODR)는 개발 데이터를 기반으로 신청인이 제안할 수 있으며 규제기관의 승인을 받아야 한다. 설정된 파라미터 범위 내에서 이동하는 경우 규제기관에 통지가 필요하지 않다.

실제적인 이유와 위험 기반 접근 방식을 따르면 MODR 전체를 검증하는 것이 필요하지 않거나 가능하지 않을 수 있다. 시험방법에서 일상적으로 사용하기 위한 PAR 또는 MODR의 일부는 밸리데이션 자료에 포함되어야 한다. MODR에 대한 밸리데이션 접근 방식은 시험방법 속성 허용 기준, 파라미터 범위, 시험방법 관리 전략 및 밸리데이션 전략과 결합된 성능 특성을 나타내는 표의 예를 포함하여 부록 B에 설명하였다. 시험방법 밸리데이션은 시험방법 개발 데이터에서 다루지 않는 성능 특성에 대해서만 필요하다. 예를 들어 시험방법 밸리데이션 프로토콜의 일부인 *시험방법 밸리데이션 전략*은 필요한 추가 밸리데이션 범위를 정의할 수 있다.

6. 시험방법 관리 전략

시험방법 관리 전략은 시험방법이 전주기 전반에 걸쳐 일상적인 사용 중에 예상대로 수행되며, 개발 데이터, 위험 평가 및 완전성을 포함한 시험방법에 대한 현재 이해에서 파생된 일련의 관리사항으로 구성되도록 해야 한다. 사전 지식은 시험방법 관리 전략을 개발하는 데 사용할 수 있다. 시험방법 관리 전략은 ICH Q2에 따라 밸리데이션 전에 정의되며 밸리데이션이 완료된 후 확정된다.

시험방법 관리 전략에는 관리가 필요한 시험방법 파라미터와 시험방법 기술사항의 일부인 시스템 적합성 시험(SST)이 포함된다. 시험방법 기술사항에는 각 분석 시험을 수행하는 데 필요한 단계가 포함되어야 한다. 여기에는 검체, 표준물질 및 시약, 검액 및 표준액 준비, 장치 사용, 검량선 작성, *보고 가능한 결과* 계산을 위한 공식 사용 및 기타 필요한 사항이 포함될 수 있다(단, 이에 국한되지 않음). 예상되는 상세 수준은 숙련된 시험자가 분석을 수행하고 결과를 해석하는 데 필요한 수준이다(예: 유사한 물질에 대한 각 공정서에서의 상세 수준).

SST는 시험방법의 유형과 목적에 따라 다르며 일반적으로 하나 이상의 미리 정의된 물질(양성 또는 음성 대조군 사용 포함)로 수행된다. SST는 선택한 시험방법 속성을 확인하도록 설계된다. 허용 기준은 시험방법 수행 기준을 기반으로 해야 한다. SST의 구성

요소는 위험 평가와 개발 데이터의 지식 및 이해를 사용하여 선택된다. 이 시험은 시험방법과 관련된 측정 시스템 및 분석 작업이 의도한 분석 기간 동안 적절하고 잠재적인 오류를 감지할 수 있는지 확인하는 데 사용된다. 시험방법 결과의 유효성은 SST의 결과에 따라 다르다. 향상된 접근 방식에서 시험법 성능을 보장하기 위해 잘 설계된 SST 파라미터 및 기준 세트는 위험 완화의 중요한 측면을 보장할 수 있다. 다변량 모델에 따른 시험방법의 경우 적절한 소프트웨어 도구를 사용하여 데이터 품질을 확인해야 한다.

SST에 추가하여 *검체 적합성 평가*가 허용 가능한 검체 반응을 보장하기 위해 필요할 수 있다. 검체의 측정 반응이 검증된 시험방법(종종 생물학적 제제에 사용됨)을 위해 개발된 시험방법 속성에 대해 미리 정의된 허용 기준을 충족하는 경우 검체 및/또는 검체 준비가 적합한 것으로 간주된다. 이러한 경우 검체 적합성은 SST에 부합하는 결과와 함께 결과의 유효성을 위한 전제 조건이 된다. 다변량 모델에 따른 시험방법의 경우 검체 적합성 평가는 검체가 모델 스페이스에 맞는지 확인하는 적절한 소프트웨어 도구를 사용하여 확인할 수 있다. 이를 일반적으로 데이터 품질 확인이라고 한다.

선택한 시험방법 출력값을 지속적으로 모니터링하여 PQS 기대치에 부합하는 추세를 찾는 것이 좋다. 시험방법 결과의 검토는 절차의 전주기를 용이하게 하고 실패가 발생하지 않도록 사전에 방지를 가능하게 한다.

6.1 시험방법에 대한 확립 조건

ICH Q12의 연장선으로 신청인은 시험방법에 대해 확립 조건(EC)을 정의할 수 있다. EC는 신청인이 제안하고 정당화하며 규제 당국의 승인을 받는다. EC는 위험 평가, 사전 지식, 단변량 및/또는 다변량 실험을 통한 습득을 포함하여 4장에서 강조 표시된 도구를 사용하여 확인할 수 있다. EC의 특성과 범위는 개발 접근 방식, 시험방법의 복잡성, 파라미터 및 기타 요인이 성능에 미치는 영향에 대하여 입증된 이해에 따라 달라진다.

최소 접근 방식의 개발인 경우, EC의 수는 고정된 시험방법 파라미터 및 설정 포인트로 광범위해질 수 있다.

향상된 접근 방식의 개발인 경우, 시험방법 파라미터와 성능 간의 관계에 대한 이해가 높아져 제어가 필요한 요인을 쉽게 확인하고 보다 적절한 EC를 사용할 수 있게 된다. 이는 성능 특성(예: 특이성, 정확성, 정밀성)에 초점을 맞출 수 있다.

EC는 성능 기준(예: ATP 또는 SST의 일부), 시험방법 원칙(예: 물리화학적 기초 또는 특정 기술), 하나 이상의 파라미터에 대한 설정 포인트 및/또는 범위로 구성될 수 있다. 절차의 수행을 보장하기 위하여, 관리해야 하는 시험방법 파라미터와 관리의 필요성을 합리적으로 배제할 수 없는 파라미터는 EC로 확인되어야 한다. 파라미터가 성능 특성 및 기준을 통해 관리되는 경우 해당 파라미터를 EC로 정의할 필요가 없거나 더 낮은 보고 범주로 구분될 수 있다.

향상된 접근 방식을 사용한다고 하여 규제 기관에 제출하는 시험방법 설명이 덜 자세하게 제공되어서는 안 된다. CTD의 모듈 3에 있는 시험방법에 대한 적절하고 상세한 설명은 시험방법에 대한 EC를 확인하는 데 사용되는 접근 방식과 관계없이 명확한 이해를 제공할 것으로 여겨진다. 시험방법에 대한 기술사항에는 보충 정보 및 확인된 EC가 포함될 수 있다.

EC에 대한 보고 범주 확인 및 변경 관리에서 EC 활용은 다음 장에서 설명한다.

7. 시험방법의 전주기 및 허가 후 변경

시험방법의 변경은 제품 전주기 전반에 걸쳐 발생할 수 있으며 기존 절차의 수정 또는 새로운 기술 도입을 포함한 완전한 교체를 포함할 수 있다. 성능 특성의 주요 변경 또는 속성에 대한 추가 정보는 특정 경우에 ATP 자체 및/또는 새로운 시험법의 재평가로 이어질 수 있다. 일반적으로 프로세스 지식, 시험방법 지식 및 지속적인 개선이 변경의 원동력이다. 가능한 경우 모범 사례 및 기기에 따라 변경을 통하여 시험방법을 개선해야 한다. ICH Q12에서 논의된 도구와 지원요소는 개발 접근 방식과 상관없이 시험방법에 적용할 수 있으며 다음으로 구성된다.

- 시험방법 변경에 대한 기존 위험 기반 분류(해당 지역의 규제 프레임워크 안에서)
- EC
- 허가 후 변경 관리 프로토콜(PACMP), PACMP는 향후 변경 사항을 관리하는 방법에 대한 자세한 설명을 제공하고 업체가 향후 변경 사항 및 관련 축소 보고 범주의 수용 가능성에 대한 확실성을 제시하는데 사용된다.
- 허가 후 변경 가능성에 대한 규제 커뮤니케이션을 용이하게 할 수 있는 PLCM(제품 전주기 변경 관리) 문서.
- PQS(예: MODR 내에서 또는 분석법 성능에 영향을 미치지 않는 것으로 간주되는 파라미터에 대하여 규제기관 제출이 필요하지 않은 변경을 포함한 모든 변경 문서)
- 빈번한 CMC 변경사항에 대한 구조화된 접근 방식(ICH Q12 8장)

개발에 대한 최소 접근 방식을 선택하는 경우, 기존 지역 보고 요구 사항에 따라 모든 변경 사항을 보고해야 한다. 향상된 접근 방식의 다양한 요소를 사용할 경우 허가 후 변경 사항에 대한 관리 및 규제 커뮤니케이션을 용이하게 할 수 있다.

적절하게 정당화되고 검증된 경우(5.2장 참조), PAR 또는 MODR은 허가된 범위 내에서 유연성을 허용하여 업체의 PQS 내에서 관리할 수 있다. 허가된 범위를 벗어나는 변경 또는 해당 범위의 확장은 규제기관 보고가 필요하다.

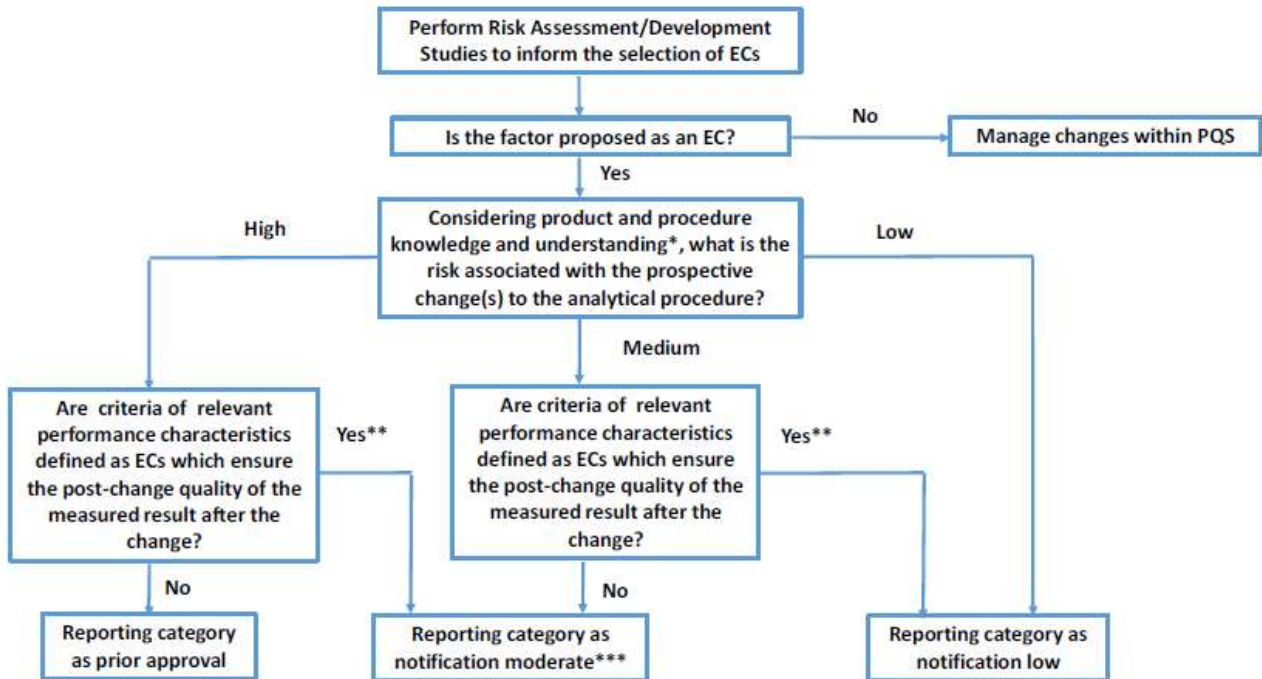
EC가 제안된 경우 적절한 보고 범주를 정의하기 위해 예상되는 변경과 관련된 위험을 사전에 평가해야 한다. 고려해야 할 요소에는 측정되는 품질 속성의 중요성, 기술의 복잡성 및 변경 범위가 포함된다. 제품 및 프로세스 지식, 시험방법 이해 및 제안된 시험방법 관리 전략을 기반으로 관련 위험 감소 조치를 확인해야 한다. 마지막으로 위험 수준(높음, 중간 또는 낮음)을 지정해야 한다.

일반적으로 시험방법의 완전성 및/또는 사전 지식에 대한 이해는 향후 변경과 관련된 위험 완화를 지원하는 데 사용할 수 있다. EC가 확인될 때 위험 평가 결과를 규제 기관에 제출하면 시험방법의 향후 변경에 대한 보고 범주를 정당화하는 데 도움이 될 수 있다.

그림 2는 위험 평가 및 위험 감소 조치가 EC에 대한 적절한 보고 범주를 확인하는 데 어떻게 도움이 되는지 요약하였다. 예를 들어 ATP에서 EC로 확인된 성능 특성에 대한 성능 기준을 수정하면 변경과 관련된 위험을 완화하는 데 도움이 될 수 있다. 이렇게 하면 시험방법이 변경 후에도 목적에 적합하게 유지되고 따라서 가교 전략의 기초가 형성된다. EC가 아닌 파라미터에 대한 변경은 PQS에 문서화되어야 하지만 규제 보고는 필요하지 않다.

ATP는 또한 변경에 대해 미리 정의된 요구 사항이 충족되는 경우 변경(예: 기술 간 변경)이 사항이 더 낮은 보고 범주로 보고되도록 허용하는 PACMP의 기초를 형성할 수 있다.

그림 2: 향상된 접근 방식에서 관련 변경사항에 대한 EC 및 보고범주 확인을 위한 위험 기반 접근 방식



* 시험방법 관리 전략 포함

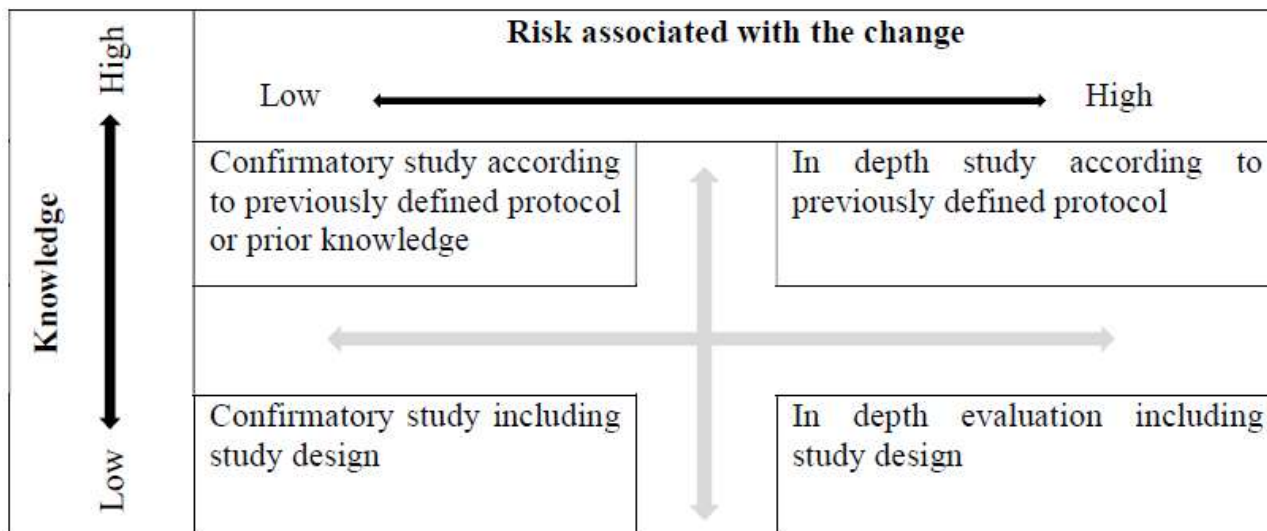
** 적절한 향후 가교 연구를 설계할 수 있는 충분한 정보 또는 사전 지식이 있음

*** 경우에 따라 업체에서 제안한 중간 위험도 변경은 규제 당국의 피드백을 기반으로 사전 승인이 필요할 수 있음

부록 A에는 적절한 보고 범주를 제안할 수 있는 방법에 대한 예가 기재되어 있다.

시험방법에 대한 변경을 수행할 때에는 QRM을 사용하여 변경의 영향을 평가하고 원래 동의한 보고 범주가 여전히 적절한지 재확인할 수 있다. 이 위험 평가의 결과는 수정되거나 새로운 절차가 목적에 적합하다는 것을 입증하기 위한 적절한 가교 전략을 포함하여 변경을 지원하는 데 필요한 연구의 설계 및 범위를 알려준다. 시험방법 전달 개념을 포함하여 다른 장소에서 이미 밸리데이션된 시험방법을 적용할 때에는 동일한 검증 및 가교 전략을 따라야 한다(표 1 및 2).

표 1: 시험방법 변경에 대한 지식, 위험 및 연구 범위 간의 관계



제품 및 공정 변경의 경우에는 ATP의 재평가 및 잠재적 적용(사용되는 경우), 시험방법의 적합성에 대한 재평가가 필요할 수 있다.

신청인은 새로운 시험방법을 제안하는 경우 성능에 대한 영향을 결정하기 위해 철저한 위험 평가를 수행해야 한다. 새로운 시험법에 대한 시험방법 관리 전략을 수립해야 한다. 새로운 시험법에 관련된 EC는 변경을 보고할 때 정당화되어야 한다.

표 2는 변경 범위와 확인된 위험 범주에 따라 변경사항을 뒷받침하기 위해 권장되는 자료를 예시로 제공한다.

표 2: 시험방법 변경 평가의 예

Risk Factor: Extent of change	Bridging strategy	Evidence of the suitability of a new procedure
Change of analytical procedure principle (physicochemical/biochemical basis)	Full validation of new procedure And Comparative analysis of representative samples and standards. And/or Demonstration that the analytical procedure's ability to discriminate between acceptable and non-acceptable results remains comparable	Analytical procedure performance characteristics are evaluated and criteria are met after the change And Results are comparable after change or differences are acceptable and potential impact on specification evaluated
Change within same analytical procedure principle, for example: 1. Modification of procedures 2. Transfer of procedures to different locations/environments	Partial or full re-validation of the analytical procedure performance characteristics affected by the change And/or Comparative analysis of representative samples and standards	Analytical procedure attributes are evaluated and criteria are met after change And/or Results are comparable after change or differences are acceptable and potential impact on specification evaluated

이 가이드라인에 설명된 도구의 사용을 뒷받침하기 위해서는 업체의 PQS 변경 관리 절차가 효과적이어야 하며 ICH Q12에 설명된 권장 사항과 일치해야 한다. 전주기 동안 업체는 성능을 평가하고, 경향 분석을 수행하고, 얻은 지식을 평가하고, 시험방법이 목적에 적합한지 여부를 재평가해야 한다.

8. 다변량 시험방법의 개발

다변량 시험방법은 하나 이상의 입력 변수를 사용하는 다변량 교정 모델을 통해 결과가 결정되는 시험법이다. 여기에 제공하는 고려사항은 직접 측정된 변수와 수학적으로 관련된 잠재 변수를 사용하는 모델에 관한 것이다. 특정한 접근 방식은 다양할 수 있고 자세히 논하지 않지만, 신경망과 같은 기계 학습이나 최적화 기술의 다른 접근 방식도 유사한 원칙을 가지고 있다.

완전한 다변량 시험방법의 개발에는 과학적으로 정당화된 표본 선택 및 범위, 표본 크기, 모델 변수 선택 및 데이터 사전 처리가 포함된다.

표본 및 표본 모집단

다변량 모델은 검증된 *표준시험법* 또는 *표준 샘플*에서 얻은 값과 측정된 모델 변수를 연결한다. 따라서 다변량 분석에서 샘플은 입력 측정값과 해당 표준값으로 구성되며, 이는 정량적 측정(예: 함량)에 대한 숫자 값이고 정성적 방법(예: 확인)에 대한 분류 범주이다. 경우에 따라 하나 이상의 표준값이 있는 경우 여러 모델에 대해 하나의 입력 측정 세트를 사용할 수 있다. 표준값은 표준시험법 또는 알려진 값으로 준비된 표준 샘플을 사용하여 결정된다. 표준 시험법의 불확실성은 다변량 시험방법의 목적한 성능과 관련하여 충분히 낮고 준비된 표준 샘플은 균질하다는 것을 보장하기 위해 주의를 기울여야 한다. 표준 시험법 또는 준비된 표준 샘플에 대한 접근 방식을 설명하고 정당화해야 한다.

다변량 모델의 범위는 일반적으로 샘플의 데이터로 구성된다. 따라서 분석 데이터에서 관련 정보를 얻고 결과 모델에 완전성을 부여하기 위해서는 신중한 샘플 선택 전략이 필수적이다. 시험법 및 측정 원칙에 따라 샘플 모집단은 원료 품질, 제조 공정 변동성, 보관 조건, 샘플 준비 및 시험과 같이 제조 및 분석 중에 발생할 수 있는 변동성의 원인을 포함해야 한다. 위험 평가 도구를 사용하면 측정 및 결과 모델 출력에 영향을 미칠 가능성이 있는 변동성의 원인을 확인하는 데 도움이 될 수 있다.

상업적 규모에서 적절한 가변성을 가진 샘플을 얻는 것은 어려울 수 있다. 따라서 실험실 및 파일럿 규모 샘플은 종종 모델의 정확성과 완전성을 향상시키기에 충분한 가변성을 제공한다. 특정 장비 및/또는 처리 조건과 관련된 변동성을 포착하기 위해 상업용 규모의 샘플을 포함하는 것이 좋다. 교정 및 *밸리데이션 세트*의 샘플 분포도 모델 예측 기능에 영향을 미치므로 주의 깊게 고려해야 한다.

정량 분석을 위한 교정 모델을 생성하는 데 사용되는 샘플 수는 샘플 매트릭스의 복잡성 및/또는 분석대상물질 신호가 매트릭스에 간섭을 받는지에 따라 달라진다(즉, 더 복잡한 샘플 매트릭스의 경우 일반적으로 더 많은 샘플이 필요).

적절한 크기와 가변성의 독립적인 교정 및 밸리데이션 세트를 생성할 수 있도록 충분한 샘플을 사용할 수 있어야 한다. 즉, 밸리데이션 세트의 샘플은 교정 또는 *내부 테스트 세트*에 통합되지 않는다. 독립된 배치의 샘플로 생성된 밸리데이션 샘플 세트를 사용하여 모델 완전성을 입증할 수 있다.

변수 선택

변수 선택은 모델 개발 중에 수행된다. 예를 들어, 평가(모델링)하기 위하여 선택된 물

리적 또는 화학적 특성에 대한 최적의 추정을 제공하는 스펙트럼 영역을 선택하기 위해 파장 범위 선택은 분광학 응용 프로그램에 자주 적용된다. 변수 선택은 측정 원리, 적용 및 기타 요인에 따라 다르며 정당화되어야 한다.

데이터 변환

데이터 변환 방법(들)의 선택은 데이터 유형, 도구 또는 샘플, 모델의 사용목적 및/또는 사전 지식에 따라 결정될 수 있다. 변환을 수행할 때 인공물이 도입되거나 필수 정보가 손실될 수 있으므로 주의해야 한다. 모든 데이터 변환은 문서화되고 정당화되어야 한다.

완전성

모델 개발은 예측 오류를 최소화하고 다변량 모델의 장기적 성능을 일관되게 보장하는 강력한 모델을 제공해야 한다. 물질, 공정, 환경, 기기 또는 기타 요인과 관련된 변동성의 관련 요소를 포함하여 모델에 완전성을 구축해야 한다. 변동성의 원인은 사전 지식과 위험 평가에서 확인하고 통계 도구를 사용하여 평가할 수 있다. 완전성은 교정 세트의 구성, 데이터 변환 방법, 변수 선택 및 잠재 변수의 수와 같은 여러 요인에 따라 달라진다.

다변량 모델의 최적화는 개발의 중요한 단계이며 종종 정확성과 완전성 사이의 절충이 필요하다. 중요한 요소는 모델이 목적에 최적화되도록 보장하는 교정 모델에 사용되는 잠재 변수의 수이다. 잠재변수의 개수 선택은 모델 개발 과정에서 발생하며 내부 테스트 과정에서 확인된다. 잠재 변수가 너무 많으면 모델 과적합이 발생하여 잠재적으로 완전성이 떨어지고 모델을 더 자주 업데이트해야 할 수 있다. 사용된 잠재 변수의 최종 수에 대한 정당성을 제공해야 한다. 소프트웨어 패키지에서 제공하는 진단 도표는 정당성을 뒷받침하는 데 유용할 수 있다.

재교정 및 모델 유지보수

교정 모델 성능을 추적하는 것은 다변량 시험방법에 대한 지속적인 모니터링의 중요한 부분이다. 다양한 통계 도구는 모델 가정이 유지되도록 진단에 사용할 수 있다. 잠재 변수 모델의 경우 이러한 진단 도구에는 다음이 포함될 수 있다.

- 데이터의 모델링되지 않은 특징을 결정하기 위한 잔차 검사(예: x -잔차 또는 F-확률)
- 데이터가 모델 구성의 범위 내에 있는지 확인하기 위한 *이상치 진단*(예: Hotelling's T-squared 또는 Mahalanobis distance)

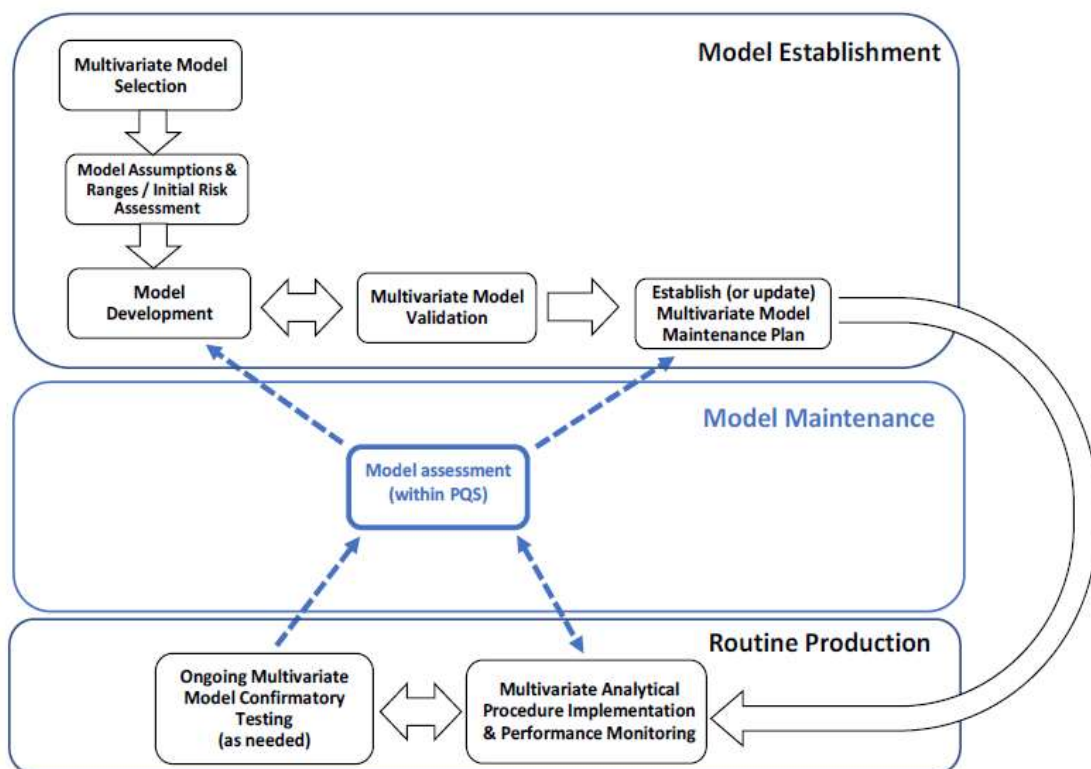
소프트웨어 패키지는 모든 모델 예측에서 진단 도구로서의 적용이 가능하다.

또한 교정 모델의 지속적인 성능은 모델 예측을 표준 샘플 또는 표준 시험법 결과와 비교하여 주기적으로 이벤트 기반으로 확립해야 한다. 이 확립 테스트는 교정 모델이 예상대로 계속 수행되도록 하는 데 도움을 준다. 확립 테스트를 유발할 수 있는 이벤트의 예로는 새롭게 알게 된 공정 변동성, 예상하지 않은 공정 이벤트 또는 예정된 기기 유지 관리가 있다.

모델 모니터링은 지속적인 개선의 일환으로 모델 재구축(재교정)을 시작하는 데 사용할 수 있다. 일반적으로 원래의 모델 구축 및 내부 테스트와 동일한 고려사항이 적용된다. 모델 업데이트의 원인(예: 공정 이동)에 따라 새로운 데이터를 포함해야 할 수 있으며 이전의 관련 없는 데이터를 제거해야 할 수 있다.

새로운 교정 모델이 설정되면 업데이트된 시험방법을 원래 모델에 포함된 것과 동일한 성능 기준으로 검증할 수 있다. 모델 업데이트에서 변경되지 않을 것으로 예상되는 측면(예: 특이성)은 평가할 필요가 없다.

그림 3: 다변량 모델의 전주기



다변량 모델의 전주기는 반복적이며, (1) 모델 설정, (2) 일상적인 생산 및 (3) 모델 유지의 3가지 주요 구성 요소로 나눌 수 있다.

다변량 모델의 선택은 시험방법 요구 사항과 선택한 측정 기술을 기반으로 한다. 모델 개발에 앞서 기본 모델 가정 및 원하는 범위에서의 모델 적용 가능성을 포함하여 모델에 대한 성능 요소가 정의된다. 초기 위험 평가는 모델 성능에 영향을 줄 수 있는 물질 및 공정의 잠재적인 변동성 원인을 이해하는 데 유용할 수 있으므로 모델 교정 중에 고려해야 한다. 교정 및 내부 테스트를 포함한 모델 개발은 이 장에 설명된 고려사항을 따른다. 모델이 개발되면 이전에 교정 세트에서 사용되지 않은 독립적인 데이터를 사용하여 검증한다. 모델 수립의 마지막 단계는 이상치 진단을 위한 절차와 한도를 포함하고 필요한 경우 확립 테스트를 위한 빈도와 상황을 정의하는 다변량 모델 유지 관리 계획을 개발하는 것이다.

다변량 시험방법의 일상적인 분석에는 일반적으로 이상치 진단을 사용하여 모든 측정의 적절성을 모니터링하는 것이 포함된다. 표준 시험법에 대응한 확립 테스트는 사전 정의된 주기적 또는 이벤트에 기반한 기본사항(예: 장비 유지보수, 새로운 원자재 또는 공정 변경)에 따라 권장된다. 사전 정의된 기준을 충족했던 확립 테스트 또는 이상치 진단의 실패, 또는 측정에 적용되고 있는 모델, 공정 또는 물질과 연관된 잠재적 이슈를 나타내는 데이터 추세로부터 모델 평가가 시작될 수 있다(다변량 모델 전주기 구성 요소의 예는 부록 C에 제공).

모델 평가는 PQS 내에서 수행되며 지식 관리 및 위험 평가를 활용한다. 문제가 확인되면, 예를 들어 교정 세트에 샘플을 추가하고 더 이상 관련이 없는 샘플을 제거하기 위해서는, 모델 개발 및 재밸리데이션이 필요할 수 있다. 어떤 경우에는 모델이 적절하게 수행될 수 있지만 추가적인 경험을 통해 모델 유지 관리 계획의 한도를 수정해야 할 필요성을 확인할 수 있다. 또 다른 경우 확인된 문제는 측정 시스템(예: 잘못 정렬된 샘플 인터페이스)과 관련될 수 있으며 이러한 경우에는 모델 업데이트가 필요하지 않다. 그림의 점선 화살표는 모델 평가의 잠재적 결과를 기반으로 하는 전주기 흐름으로의 재도입을 보여준다.

9. 실시간 출하시험을 위한 시험방법 개발: 특별 고려사항

실시간 출하시험(RTRT)은 일반적으로 측정된 물질 속성과 공정 관리의 유효한 조합을 포함하는 공정 데이터를 기반으로 공정 중 및/또는 최종 제품의 품질을 평가하고 보장

하는 것이다(ICH Q8). RTRT 측정은 제품 품질을 보장하기 위해 관리 전략의 모든 요소(예: 공정 모니터링 또는 공정 중 관리)와 함께 작동한다. RTRT는 원료의약품, 중간체 및 완제의약품에 적용될 수 있다.

RTRT는 하나 이상의 제품 CQA에 대한 예측을 제공하기 위해 하나 이상의 프로세스 측정 및/또는 재료 속성의 적절한 조합을 기반으로 할 수 있으며 해당 CQA에 대하여 구체적이어야 한다. RTRT 접근 방식과 제품 CQA 간의 관계 및 허용 기준을 충분히 정당화해야 한다. 적절한 경우, RTRT 절차는 ICH Q2에 따라 검증되어야 하며 공정 측정은 목표 제품 품질 속성에 대해 적절한 특이성을 가지고 있음을 입증해야 한다.

샘플링 및 샘플 인터페이스는 RTRT에 사용되는 방법을 포함하여 모든 on-line 또는 in-line 테스트 방법을 설계할 때 중요한 고려사항이다. 측정 지점(들)은 공정 중의 전체 물질을 대표할 수 있도록 선택해야 하며 샘플의 기간 또는 적절하게 선택된 양(예: 단위 용량 기준)으로 선택해야 한다. 또한 샘플 인터페이스는 제조공정 기간 동안 일관성을 유지해야 하며 예상되는 공정 및 환경 변화에 대해 견고해야 한다.

RTRT 접근 방식은 ICH Q6A 및 Q6B에 따라 RTRT 시험방법 및 관련 허용 기준에 대한 표준시험법을 함께 제품 규격에 포함되어야 한다. 정량적 RTRT 결과는 전통적인 시험법과 동일한 단위로 표기해야 한다. 제품 규격에는 일반적으로 오프라인 테스트에서 사용하는 시험방법도 포함된다. 문서에 RTRT에 등록된 대체 관리 전략이 포함되어 있는 경우(예: 공정 분석을 사용할 수 없는 경우에는 기존의 최종 완제품으로 시험), 관련 시험방법 및 적용 시기도 제출된 제품 규격에 포함되어야 한다.

10. 시험방법 관련 자료의 제출

10.1 일반적인 규제 고려사항 및 문서

시험방법 기술은 원료의약품에 대한 ICH M4Q CTD 섹션 3.2.S.4.2 또는 완제의약품에 대한 섹션 3.2.P.5.2에 포함되어야 한다. 시험방법 관리 전략을 정당화하는 데 필요한 밸리데이션 데이터와 모든 근거자료는 원료의약품의 경우 CTD 섹션 3.2.S.4.3 또는 완제의약품의 경우 섹션 3.2.P.5.3에 포함되어야 한다. 관리 전략의 일부로 사용되는 기타 시험방법은 관련 CTD 섹션에 포함될 수 있다(예: 3.2.S.2, 3.2.P.3 및 3.2.P.4). 시험방법은 숙련된 시험자가 6장에서 설명한 대로 분석을 수행할 수 있도록 충분히 단계적으로 자세히 설명해야 한다. 밸리데이션 데이터 제출은 ICH Q2의 권장 사항을 따른다. 밸리데이션 연구에 사용된 기준은 제출자료에 포함되어야 한다. 어떤 경우에는 사용목적(예: 용출시험) 및/또는 선택한 기술에 따라 개발 데이터를 정당화하기 위해 제출하는

것이 적절할 수 있다.

6장에서 설명한 시험방법을 위해 EC가 제안된 경우 EC는 근거자료와 명확하게 구분되어야 한다. EC 및 해당 보고 범주를 정당화하기 위해 추가 개발 및 밸리데이션 정보가 섹션 3.2.S.4.3 및 3.2.P.5.3에 포함될 수 있다. ICH Q12에 설명된 기타 전주기 항목이 제출자료에 포함될 때 신청인은 ICH Q12 및 이 문서의 7장에 설명된 원칙을 따르도록 한다.

10.2 향상된 접근 방식에 대한 문서

향상된 접근 방식에 따라 시험방법 관리 전략에서 향상된 요소를 통합하는 경우 이를 정당화해야 한다.

성능 특성 및 허용 기준(예: ATP에 설명됨) 및 향상된 접근 방식의 기타 요소(예: MODR 또는 PAR)는 시험방법 설명을 위한 문서에 설명되어야 한다(예: 3.2.S.4.2 및 3.2.P.5.2). EC가 제안된 경우 근거자료와 함께 시험방법 기술사항에도 포함되어야 한다. 향상된 접근 방식을 사용한다고 하더라도 규제 기관에 제출하는 시험방법을 자세하지 않게 제공해서는 안 된다.

EC가 제안되면 변경 사항에 대한 위험 기반 범주화 및 해당 보고 범주가 제출자료에 포함되어야 한다. EC인 파라미터와 EC가 아닌 파라미터에 대해 적절한 정당화가 예상되어야 한다(6장 참조). EC가 아닌 것과 최소 시험법 기술방식에 포함되지 않는 파라미터에 대해서는 정당성이 요구되지 않는다.

제안된 전주기 전략을 뒷받침하기 위한 시험방법 위험 평가 및 개발 연구의 적절한 정보를 요약하고 시험방법 밸리데이션을 위한 규제기관 제출 섹션에 제출해야 한다(예: 3.2.S.4.3 및 3.2.P.5.3).

10.3 다변량 시험방법 및 RTRT에 대한 문서

다변량 시험방법과 관련된 개발 정보는 모델의 영향 수준에 따라 제공되어야 한다(*ICH Q8/Q9/Q10 실행 지침*). 문서의 공정 개발 섹션(예: 3.2.S.2.6 또는 3.2.P.2)에는 제조 개발 연구의 일부로 사용되거나 공정 중 관리 또는 시험에 사용되는 다변량 모델에 대한 모델 개발 정보가 포함되어야 한다. RTRT 다변량 모델에 대한 보충 개발 정보는 적절한 시험방법 검증 또는 공정 개발 섹션에 포함될 수 있다.

RTRT를 포함하여 완제의약품 또는 원료의약품의 출하에 사용되는 다변량 시험방법에 대한 밸리데이션 정보는 서류의 밸리데이션 정보 섹션에 포함되어야 한다(예: 3.2.S.4.3 또는 3.2.P.5.3). 또한 이러한 섹션에는 표준 시험법으로 사용되는 시험방법에 대한 밸리데이션 정보가 포함되어야 한다. 모델 개발, 교정 및 밸리데이션 정보는 CTD 섹션에 직접 포함되거나 첨부 문서에 포함될 수 있다.

RTRT 접근법을 포함하여 원료의약품 또는 완제의약품 규격의 일부로 사용되는 다변량 모델의 경우 밸리데이션 접근법 및 결과에 대한 설명에 다음이 포함되어야 한다.

- 독립 밸리데이션 샘플 세트에 대한 설명
- 다변량 모델 밸리데이션 중 충족해야 하는 성능 기준
- 성능 기준에 대한 *모델 밸리데이션 결과 평가*
- 모델 성능 기준과 속성 기준 한도 간의 관계에 대한 논의
- 모델을 위한 샘플 데이터의 적절성을 결정하기 위한 진단 도구 및 이상치가 확인될 때 취하는 접근 방식과 같은 모델 모니터링 및 유지 관리를 위한 PQS 요소의 높은 수준의 개요

RTRT에 사용되는 다변량 시험방법에 대한 설명은 원료의약품의 경우 CTD 섹션 3.2.S.4.2 또는 완제의약품의 경우 섹션 3.2.P.5.2에 제공되어야 하며 일반적으로 다음을 포함한다.

- 다변량 시험방법 및 원하는 정량적 범위 또는 한도에 의해 결정되는 관심 속성 또는 특성
- 측정 원리 및 관련 기기 작동 파라미터에 대한 설명(예: 샘플 프레젠테이션, 샘플 조사 시간 및 측정 빈도)
- 수집된 다변량 모델 교정 데이터에 대한 개요(예: 샘플 준비 방식, 표준 시험법)
- 다변량 모델의 유형(예: 주성분 분석)
- 표준 시험법에 대한 설명 또는 준비된 표준 샘플 조제에 대한 상위 수준 설명
- 모델 출력을 보고된 값으로 조정하는 데 필요한 모든 계산

또한, 원료의약품에 대한 섹션 3.2.S.4.2 또는 완제의약품에 대한 섹션 3.2.P.5.2에는 RTRT에 등록된 대체 관리 전략의 일부인 시험방법에 대한 설명이 포함되어야 한다.

11. 용어집

정확성(Accuracy)

정확성은 측정값을 이미 알고 있는 참값 또는 표준값과 측정된 값 사이의 근접한 정도를 말한다. (ICH Q2)

시험방법>Analytical Procedure)

분석을 하기 위해 수행하는 과정을 말한다. 시험방법 설명에는 각 시험을 수행하는 데 필요한 단계가 자세히 포함되어야 한다. (ICH Q2)

시험방법 속성>Analytical Procedure Attribute)

측정된 결과의 질을 보장하기 위해 적절한 한도, 범위 또는 분포 내에 있어야 하는 특정한 기술 속성이다. 예를 들어, 크로마토그래피 측정의 속성에는 피크 대칭 인자 및 분해능이 포함될 수 있다. (ICH Q14)

시험방법 관리 전략>Analytical Procedure Control Strategy)

시험방법 성능과 측정된 결과의 질을 보장하는 현재의 시험방법 이해에서 파생된 계획된 제어 세트를 말한다. (ICH Q14)

시험방법 파라미터>Analytical Procedure Parameter)

지속적으로 변경(예: 유속) 또는 제어 가능하면서도 고유한 수준으로 설정될 수 있는 모든 요인(시약 품질 포함) 또는 시험방법 작동 단계를 말한다. (ICH Q14)

시험방법 밸리데이션 전략>Analytical Procedure Validation Strategy)

시험방법 밸리데이션 전략은 밸리데이션을 위한 시험방법 성능 특성을 어떻게 선택할 것인지를 말한다. 이러한 전략에서는 개발 연구(예: MODR 또는 PAR 사용) 중 수집된 자료와 시스템 적합성 시험(SST)을 밸리데이션에 사용할 수 있으며 MODR/PAR 내에서 파라미터의 향후 이동에 대한 실험 계획을 미리 정의할 수 있다. (ICH Q14)

분석 목표 프로파일>Analytical Target Profile, ATP)

측정의 목적과 예상 성능 기준을 기술한 예상되는 성능 특성의 요약. (ICH Q14)

교정 모델(Calibration model)

입력 값을 측정대상의 속성 값(즉, 모델 출력값)과 연관시킨 기지의 샘플 분석 평가에 기반한 모델. (ICH Q2)

관리 전략(Control Strategy)

공정 성능과 제품 품질을 보증하는 현재의 제품 및 공정에 대한 이해로부터 얻은 일련의 계획된 관리를 말한다. 관리 항목은 의약품 원료, 물품 및 구성품과 관련된 변수 및 속성, 시설, 설비의 운전 조건, 공정 중 관리, 완제품 규격, 모니터링 및 관리의 방법과 주기를 포함할 수 있다. (ICH Q10)

공동 밸리데이션(Co-Validation)

동일 목적으로 다른 실험실에서 사용될 경우 시험방법이 사전에 정의된 성능 기준을 충족함을 입증하는 것을 말한다. 공동 밸리데이션에는 실험실 변경으로 인해 잠재적으로 영향을 받을 수 있는 성능 특성의 전체(전체 재검증) 또는 부분(부분 재검증)이 포함될 수 있다. (ICH Q2)

중요 품질 속성(CQA)

목표로 하는 제품 품질을 보증하기 위하여 승인된 한계, 범위 또는 분포 이내에 있어야 하는 물리적, 화학적, 생물학적 또는 미생물학적 특징이나 특성. (ICH Q8)

교차 밸리데이션(Cross-Validation)

둘 이상의 시험방법이 사전에 정의된 동일한 성능 기준을 충족함에 따라 동일한 목적으로 사용할 수 있음을 증명하는 것을 말한다. (ICH Q2)

검출한계(Detection Limit)

검체 중에 존재하는 분석대상물질의 검출 가능한 최소량을 말하며, 반드시 정량가능할 필요는 없다. (ICH Q2)

결정(Determination)

밸리데이션 프로토콜에 따라 준비된 단일 검체에 대한 단일 또는 반복 측정으로 보고된 값(들). (ICH Q2)

확립 조건(Established Conditions, ECs)

EC는 제품 품질을 보증하는 데 필요한 것으로 여겨지는 법적 구속력이 있는 정보이다. 결과적으로 EC를 변경하기 위해서는 규제 당국에 자료를 제출해야 한다. (ICH Q12)

실험실내 정밀성(Intermediate Precision)

실험실내 정밀성은 실험실 내 변동성을 의미한다. 고려해야 할 요소에는 잠재적 변동성 요인(예: 다른 시험일, 다른 환경 조건, 다른 시험자 및 다른 장비)이 포함되어야 한다. (ICH Q2)

지식 관리(Knowledge Management)

제품, 제조 과정 및 구성요소와 관련된 정보를 수집, 분석, 저장 및 배포하는 체계적인 접근 방식을 말한다. (ICH Q10)

시험법 운영 설계 영역(Method Operable Design Region, MODR)

시험방법 성능 기준이 충족되고 측정 결과의 품질이 보증되는 시험방법 파라미터 범위의 조합. (ICH Q14)

지속적인 모니터링(Ongoing Monitoring)

시험방법 전주기 동안에 걸쳐 측정된 결과의 품질을 보증하기 위한 시험방법 성능 자료의 수집 및 평가. (ICH Q14)

성능 특성(Performance Characteristic)

측정된 결과의 품질을 보증하기 위한 특성의 기술 독립적인 서술을 말한다. 일반적으로 정확성, 정밀성, 특이성/선택성 및 범위를 고려할 수 있다. 이 용어는 이전에 밸리데이션 파라미터(VAIDATION CHARACTERISTIC)로 기재되었다. (ICH Q2)

성능 기준(Performance Criterion)

측정된 결과의 품질을 보증하기 위해 수치화된 범위, 한계 또는 목적하는 상태를 설명하는 허용 기준. (ICH Q14)

플랫폼 시험방법(Platform Analytical Procedure)

플랫폼 시험방법은 조작 조건, 시스템 적합성 및 보고 형태를 크게 변경하지 않고 다양한 제품의 품질 속성을 시험하는 데 적합한 다중 제품 시험법(multi-product method)이다. 이러한 유형의 방법은 플랫폼 시험법으로 측정하려는 속성과 관련하여 충분히 유사한 분자일 경우에 적용된다. (ICH Q2)

정밀성

규정된 조건에서 균질한 동일 검체를 여러 번 취하여 얻은 일련의 측정값 간의 일치 정도(산란도)를 말한다. 정밀성은 반복성, 실험실내 정밀성 및 재현성의 세 가지 수준

에서 고려할 수 있다.

시험방법의 정밀성은 일반적으로 일련의 측정값의 분산, 표준편차 또는 변동계수로 표현된다. (ICH Q2)

시험방법 입증 허용 범위(Proven Acceptable Range for analytical procedure, PAR)

다른 파라미터는 일정하게 유지한 상태로 해당 범위 내에서 파라미터가 작동할 경우 관련 성능 기준을 충족하는 분석 측정 결과를 나타낼 수 있는 시험방법 파라미터의 특성화된 범위. (ICH Q14)

품질 위험 관리(Quality Risk Management)

전주기에 걸쳐 품질에 대한 위험을 평가, 관리, 공유 및 검토하는 체계적인 방법을 말한다. (ICH Q9)

정량한계(Quantitation Limit)

정량한계는 적절한 정밀성과 정확성을 가진 정량값으로 표현할 수 있는 검체 중 분석 대상물질의 최소량을 말한다. 시험방법에 대한 정량한계는 보고 한도보다 커서는 안된다. 정량한계는 검체 매트릭스 중 분석대상물질을 미량으로 함유하는 검체의 정량시험이나 특히 불순물, 분해생성물 결정에 사용되는 정량시험의 밸리데이션 파라미터이다. (ICH Q2)

범위(Range)

범위는 적절한 정밀성, 정확성 및 반응을 충분히 제시할 수 있는 시험방법의 보고가능한 하한 및 상한 값 사이의 영역을 말한다. (ICH Q2)

보고가능 범위(Reportable Range)

보고가능 범위에는 적절한 정밀성과 정확성을 충분히 제시할 수 있는 보고 가능한 가장 낮은 결과부터 가장 높은 결과까지의 모든 값이 포함된다. 일반적으로 보고가능 범위는 기준과 동일한 단위로 제시된다. (ICH Q2)

작업 범위(Working Range)

작업 범위는 시험방법으로 의미있는 결과를 제공할 수 있는 최저 농도와 최고 농도를 말한다. 작업 범위는 검체 준비 전(검체 작업 범위)과 분석 기기에 적용될 때(기기 작업 범위)가 다를 수 있다. (ICH Q2)

실시간 출하시험(Real Time Release Testing, RTRT)

평가된 물질 속성과 공정 관리의 유효한 조합을 포함하는 공정자료를 기반으로 공정 중 및/또는 최종 제품의 품질을 평가하고 보장하는 것을 말한다. (ICH Q8)

반복성(Repeatability)

짧은 시간차로 동일한 작동 조건에서 정밀성을 나타내는 것을 말한다. 반복성은 Intra-assay precision이라고도 한다. (ICH Q2)

보고가능한 결과(Reportable Result)

기재된 사항에 따른 검체의 반복 조제 및 계산한 후 시험방법에 따라 산출된 결과. (ICH Q2)

재현성(Reproducibility)

실험실 간의 정밀성이라고 한다(예: 일반적으로 시험법의 표준화를 위하여 적용되는 실험실 간 연구). (ICH Q2)

반응(Response)

알고있는 수학적 함수에 의해 검체 중 분석대상물질의 농도(양)와 유효하게 연관된 신호를 얻을 수 있는 능력(주어진 범위 내). (ICH Q2)

재밸리데이션(Revalidation)

제품, 공정 또는 시험방법을 변경한 후에도 사용 목적에 맞는 시험방법임을 입증하는 것을 말한다. 재밸리데이션에는 성능 특성의 전체(전체 재검증) 또는 부분(부분 재검증)이 포함될 수 있다. (ICH Q2)

완건성(Robustness)

완건성은 실 사용 중에 예상되는 성능 요구 사항을 충족할 수 있는지를 평가하는 척도이다. 완건성은 시험방법 파라미터의 의도적인 변동을 발생시켜 시험한다. (ICH Q14)

검체 적합성 평가(Sample Suitability Assessment)

검체 또는 준비된 검체는 밸리데이션된 시험법을 개발할 때 적용된 시험방법 특성을 위하여 사전 정의된 허용기준을 충족하는 측정반응을 나타내는 경우 적합한 것으로 간주된다. 검체 적합성은 시스템 적합성 시험의 적합 결과와 더불어 시험결과의 타당성을 보증하기 위한 전제 조건이다. 검체 적합성은 일반적으로 표준품과 시험검체 간의

반응 유사성 평가로 이루어지며 검체 매트릭스에서 발생하는 간섭 신호가 없어야 함을 조건에 포함할 수 있다. (ICH Q14)

특이성/선택성(Specificity/Selectivity)

특이성과 선택성 둘 다 주어진 시험방법에서 다른 물질이 물질의 측정을 방해하는 정도를 말한다. 이러한 기타 물질에는 불순물, 분해생성물, 관련 물질, 혼합물 또는 작동 환경에 존재하는 기타 요소가 포함될 수 있다. 특이성은 일반적으로 분석대상물질을 명확하게 측정하는 최종 상태를 말한다. 선택성은 혼합물 또는 매트릭스 내의 분석대상물질이 유사한 거동의 다른 구성요소의 간섭 없이 측정될 수 있는 정도를 설명하는 상대적인 용어이다. (ICH Q2)

시스템 적합성 시험(System Suitability Test, SST)

측정 시스템 및 시험방법과 관련된 분석 작업이 목적인 분석에 적합하고 잠재적인 오류의 감지 가능성을 높이는지 확인하기 위하여 개발 및 사용된다. (ICH Q14)

총 분석 오차(Total Analytical Error, TAE)

총 분석 오차는 부정확성과 부정확성으로 인한 시험 결과의 전체 오차를 나타내며, 절차의 체계적 오차와 무작위 측정 오차의 조합이다. (ICH Q14)

밸리데이션 연구(Validation Study)

목적한 시험방법의 적합성을 결정하기 위한 사전 지식, 데이터 또는 계획한 실험의 평가를 말한다. (ICH Q2)

밸리데이션 시험(Validation Test)

목적한 시험방법의 적합성을 입증하기 위해 설계하여 계획한 실험이다. (ICH Q2)

다변량 용어집

검량용 데이터 세트(Calibration Data Set)

원하는 작동 범위에 걸쳐 알려진 특성과 측정된 분석결과가 일치하는 데이터 세트. (ICH Q2)

데이터 변환(Data Transformation)

출력 데이터와의 더 나은 상관 관계 가정 및 모델 구조의 단순화를 위한 모델 입력 데이터에 대한 수학적 연산. (ICH Q14)

독립 샘플(Independent Sample)

독립 샘플은 다변량 모델의 검량 세트에 포함되지 않은 샘플이며, 독립 샘플은 검량 샘플을 선택한 동일한 배치에서 가져올 수 있다. (ICH Q2)

내부 테스트(Internal Testing)

내부 테스트는 모델에 의해 처리된 고유한 샘플이 올바른 예측(정성적 또는 정량적)을 하는지 확인하는 과정이다.

내부 테스트는 잠재 변수의 최적 수를 설정하고 표준오차를 추정하며 잠재적인 이상치를 감지하는 수단으로 사용된다. 내부 테스트는 검량 세트에 포함되지 않은 샘플을 사용하여 수행하는 것이 좋다. 또는 모델 계산에서 일시적으로 제외한 검량 샘플의 하위 집단을 사용하여 내부 테스트를 수행할 수 있다. (ICH Q2)

내부 테스트 세트(Internal Test Set)

검량 세트를 구성하는 데 사용된 샘플과 유사하게 다양성 범위를 확장하여 물리적·화학적 특성을 가진 샘플로부터 얻은 데이터 세트. (ICH Q14)

잠재 변수(Latent Variables)

측정된 변수에 직접적으로 관련되면서 추가적 프로세스에 사용되는 수학적으로 파생된 변수. (ICH Q2)

모델 밸리데이션(Model Validation)

독립 테스트 데이터와 사전 특성화된 기준에 따라 결과를 비교하여 모델의 적합성을 결정하는 과정이다. 정량 모델의 경우 밸리데이션에는 독립 데이터 세트로 교정 모델의 성능을 확인하는 작업이 포함된다. 확인시험 라이브러리의 경우 라이브러리 모델의 판별 능력을 입증하기 위해 라이브러리를 대표하지 않는 샘플(일명 챌린지 샘플)을 분석하는 작업이 포함된다. (ICH Q2)

모델 유지 관리(Model Maintenance)

모델의 재개발 또는 유지관리 계획 변경을 위한 이상치 진단 및 결과 조치를 포함하여, 지속적인 모델 성능을 보증하기 위한 다변량 모델의 전주기 보호를 말한다. (ICH Q14)

다변량 시험방법(Multivariate Analytical Procedure)

둘 이상의 입력 변수를 사용하는 다변량 교정 모델을 통하여 결과가 산출되는 시험방법. (ICH Q2)

이상치 진단(Outlier Diagnostic)

다변량 시험방법에서 비정상적이거나 비정형적인 데이터를 식별할 수 있는 시험. (ICH Q14)

표준 시험법(Reference Procedure)

다변량 시험방법에 대한 교정 및 밸리데이션 샘플의 참조값을 구하기 위해 사용되는 별도의 시험방법. (ICH Q2)

표준 샘플(Reference Sample)

관심 속성에 대해 알고있는 값을 가진 시험 샘플 중 대표 샘플로, 교정에 사용된다. (ICH Q14)

밸리데이션 세트(Validation Set)

유사한 작동 범위에서 교정 모델의 성능에 대한 독립적 평가를 수행하기 위해 사용되는 데이터 세트. (ICH Q14)

12. 참조

ICH Q2 Validation of Analytical Procedures

ICH Q8 Pharmaceutical Development

ICH Q9 Quality Risk Management

ICH Q10 Pharmaceutical Quality System

ICH Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management

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

13. 부록

13.1 부록 A - 시험방법의 전주기

이 부록에 제공된 예는 설명을 위한 모의 예시이다. 예시들은 ICH Q14에 기술된 개념이 어떻게 적용될 수 있는지를 설명하며, 규제 기관 제출을 위한 형식이나 유일한 근거로 사용되어서는 안 된다.

예시는 다음과 같은 사항을 설명하기 위해서 작성되었다.

- 제품의 내용 및 지식에서 파생된 시험방법 성능 특성이 ATP에 요약될 수 있는 방법
- ATP에 설명된 성능 특성을 적용하여 적절한 분석 기술을 선택하고 시험방법 개발을 안내하며 시험방법 관리 전략을 정의하는 방법
- ATP에 기술된 성능 특성이 시험방법에 대한 밸리데이션 연구의 설계를 어떻게 도울 수 있는지
- 향상된 접근 방식을 사용하여 개발된 시험방법에 대한 EC를 확인하는 방법
- QRM 및 관련 성능 특성에 대한 관련 기준 준수 및/또는 가교 연구의 후속 실행이 측정 결과의 변경 후 품질을 보장하고 EC 및 시험방법의 허가 후 변경 관리에 대한 각 보고 범주를 정당화하는 데 도움이 되는 방법

섹션 4에 설명된 대로 QRM은 시험방법에 대해 제안된 변경의 영향을 평가하는 데 사용할 수 있다. 아래 단락은 시험방법의 변경과 관련된 위험을 확인하기 위한 위험 요인 및 위험 감소 조치의 예를 설명한다. 위험 평가의 결과(위험 수준: 높음, 중간 또는 낮음)는 변경을 지원하는 데 필요한 연구의 설계 및 범위에 반영된다.

선택된 위험(위험 요소)

- 시험과의 연관성
 - 측정된 속성(유효성, 안전성, 약동학 및 면역원성)의 잠재적 임상 영향(예: CQA 대비 non-CQA)
 - 속성에 대한 지식의 정도
 - 관리 시스템의 다른 요소에서 다루는 속성(시험 또는 공정 관리)
- 기술의 복잡성
 - 단순 기술 vs. 복잡한 기술
 - 플랫폼 기술
 - 신규 기술 대 기존 기술(예: 약전)
 - 합계로 보고된 여러 속성(예: 고분자의 전하 변형)

- 생물학적 분석, 세포 기반 분석, 면역화학적 분석
- 다중 속성 분석
- 다변량 분석
- 변화의 정도
 - MODR/PAR 내에서 하나 또는 여러 파라미터 변경
 - 이미 입증된 범위를 벗어나는 하나 이상의 파라미터 변경
 - 기존 시험방법 성능 특성 내에서 시험방법 변경
 - 시험방법 성능 특성의 변경(예: 기준 한도 향상 또는 추가 속성을 측정하기 위한 시험법의 사용목적 변경)

위험 감소

위험 감소는 ICH Q9에서 위해 발생 가능성과 해당 위해의 심각성을 줄이기 위해 취하는 조치로 정의된다.

다양한 종류의 지식으로 위험을 줄일 수 있다. 예를 들면 다음과 같다.

- 제품 및 공정 지식
 - 완제/원료의약품의 CQA 및 허용 범위에 대한 지식
 - 타당한 근거가 있는 AP 성능 기준은 CQA 및 허용 범위를 포괄/연결한다.
 - CQA에 대한 공정 관리 능력의 위험성 평가를 포함한 제조 공정의 CPP에 대한 지식
 - 공정 파라미터 설정을 통해 CQA를 관리한다는 근거
 - 관련 가혹시험 샘플의 분석을 통해 입증된 분해 경로에 대한 지식
 - 기타 제품 지식(예: 불순물 프로파일, 입자 크기 및 분포)
- 시험방법의 이해 및 시험방법 관리 전략
 - 시험방법 파라미터 및 측정 성능에 미치는 영향에 대한 지식
 - 입증된 시험방법의 완전성, 예: 조화된 절차(공정서 시험)
 - 결과의 품질을 보장하기 위해 허용 가능한 범위(예: PAR, MODR)의 정당성을 뒷받침하는 향상된 시험법의 이해(예: DoE 연구)
 - 기타 시험방법 개발 지식
 - 시스템 적합성 시험은 관련 시험방법 속성을 포괄한다.
 - 시험법 출력값의 지속적인 모니터링
 - 신호와 측정할 CQA 간의 명확한 연결성(예: 피크 특성화, 특이성)
- 실제 변화에 대한 후속 가교 전략
 - 성능 요구사항에 대한 시험법 출력값 평가를 지원하기 위해 특성화된 표준물질, 관련 과거 및/또는 가혹 검체의 가용성(CQA를 관리할 수 있는 입증된 능력)

- 기존 방법의 출력값과 비교(잠재적 차이에 대한 위험 이해 및 수용)
- 파라미터 변경 및 다른 파라미터와의 잠재적 상호작용과 관련된 위험에 대한 이해 입증(해당되는 경우)
- 유사한 변화, 분석대상물질 또는 기술에 대한 이전 경험 또는 문헌
- 이전 자료 또는 플랫폼 시험방법(해당되는 경우)에 대한 참고자료

13.1.1 저분자 원료의약품(DS)의 특정 공정 관련 불순물로서 입체 이성질체의 측정

소개 및 배경

“사쿠라티닙 말레산염”은 다중 키랄 중심을 가진 저분자 원료의약품이다. 분자의 키랄성, 분해 경로 및 불순물이 잘 특성화되어 있다. 이 지식과 확립된 제조 공정 관리에서 5가지 입체 이성질체(불순물 A-E)가 최종 제품에 잠재적으로 존재하는 것으로 밝혀졌다. 독성학적 고려사항에 따라 불순물 A-E는 NMT 0.1%로 지정되었다. 하나의 입체 이성질체 F는 공정과 관련된 불순물이지만 분해 산물이 아닌 것으로 밝혀졌다. 입체 이성질체는 독성 데이터를 기반으로 NMT 0.5%에서 출하 및 재시험을 위해 지정되었다. 불순물 G-J는 다른 공정 관련 불순물이었고, 그 중 공정 불순물 J도 원료의약품의 분해생성물인 것으로 밝혀졌다. 지정된 모든 불순물은 분리되어 절차 개발 및 검증을 위해 특성이 잘 규명된 물질을 사용할 수 있다.

표 1: 분석 목표 프로파일:

사용 목적		
출하시험으로 원료의약품인 사쿠라티닙 말레산염에서 입체 이성질체 A~F의 정량		
CQA와의 연관성 (키랄 순도)		
시험방법은 CQA 키랄순도 99.0% 이상을 입증할 수 있도록 입체 이성질체 A~F의 총 합을 결정하고 개개 정량이 가능해야 한다		
보고가능 결과의 특성		
성능	허용 기준	사유
성능 특성		
정확성	유연물질 A-E를 DS에 첨가한 회수율 평균은 80-120%	기준값은 반올림 값의 중요성을 고려하였다. 0.1%의 기준 수준에서 20% 편향은 0.02%의 분석 결과의 변형으로 이어지며 이는 출하 결정에 적합한 것으로 나타났다.
	유연물질 F를 DS에 첨가한 회수율 평균은 90-110%	
정밀성	유연물질 A-E에 대하여 실험실내 정밀성 RSD(n≥6): 유연물질 A-E ≤15% 유연물질 F ≤10%	

		비슷한 방식으로 정밀성 기준값이 도출되었다. 정확성에 대한 회수율 기준은 보고된 결과 및 보정 또는 반응계수를 고려하여 설정하였다.
특이성	시험방법은 합성과정(유연물질 G-J) 및 염 형성제로부터 유발될 수 있는 DS 분해생성물 또는 그 외 공정 부산물의 존재 하에서 유연물질 A-F 0.01% 이하의 수용 편향으로 정량할 수 있음을 입증한다.	검체에서 다른 일반적 구성요소에 의한 개개 유연물질의 정량화에 대한 잠재적 간섭 확인
보고가능 범위	유연물질 A-E: 최소 0.05-0.12% 유연물질 F: 최소 0.05-0.6%	기준 한도의 120%로 보고역치 설정

초기 기술 선정

키랄 분리를 위한 여러 분석 기술을 사용할 수 있었다. GC, HPLC, SFC 및 TLC와 같은 크로마토그래피 방법은 서로 다른 키랄 분리 원리를 사용하여 확립된 기술이다. 보다 최근에, 모세관 구역 전기영동(CZE) 및 모세관 전기 크로마토그래피(CEC)가 크로마토그래피 방법의 대안으로 나타났다. 원하는 성능 특성을 충족하는 것 외에도 일반 기술 지식, 운영 요구 사항, 당시 회사의 장비 가용성 및 기능을 기반으로 개발을 위한 기술 선택에서 추가 실용적인 기준이 고려되었다.

- 기술의 복잡성과 완전성
- 분석 시간 및 비용
- 기술 표준화 및 여러 기기 공급업체의 가용성
- 회사의 전문성

마침내 두 가지 기술인 키랄 HPLC와 CZE로 분석법 개발을 시작하는 것으로 결론지었다. 검출 모드로 UV 검출은 분자가 충분한 UV 흡수 특성과 당시의 두 분리 기술에 대한 표준임이 알려져 있었기 때문에 선택되었다.

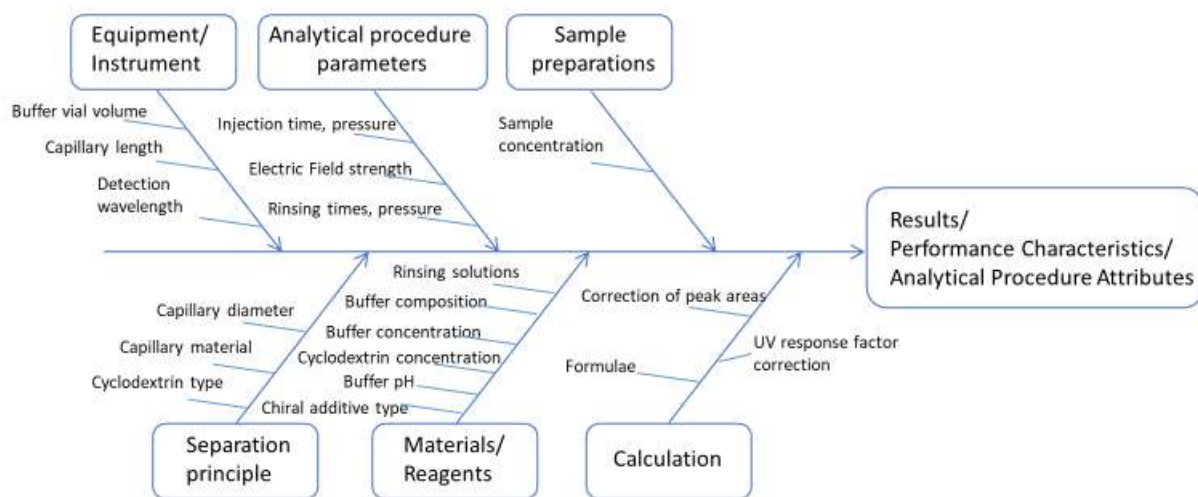
시험방법 개발

초기 개발에서 HPLC와 CZE 기술 사이에서 첫 번째 스크리닝이 수행되었다. 당시 사용 가능한 기술과 컬럼으로는 시험법 개발의 1차 평가변수 역할을 하는 ATP에 기술한 바와 같은 특이성을 위한 예상 성능은 CZE만 충족할 수 있었다. 따라서 HPLC 절차 개발

은 초기 개발에서 중단되었다.

개발된 CZE 시험법에 대한 위험 분석을 수행했다. 시험 성능에 미치는 영향을 배제할 수 없는 파라미터가 확인되었다. 아래 Ishikawa 다이어그램을 참조한다.

그림 1: Ishikawa 다이어그램



시험방법 파라미터를 조사하고 성능에 미치는 영향을 평가하였다. CZE 절차의 완전성은 성능 특성과 비교하여 최적화되고 검증되었다. 궁극적으로 시험방법은 QL의 감도, 이동 시간 및 보정된 피크 영역의 반복성, 원료 및 입체 이성질체의 피크 테일링, 분리 완충 고갈에 대해서 최적화되었다. 개발 결과를 기반으로 시험방법 설명 “사쿠라티닙 말레산염에서의 입체이성질체 A-F의 측정“에 자세한 지침이 제공되었으며, 시험방법 관리 전략으로서 SST는 상대 이동 시간 분해능, LOQ, 주입 반복성 및 DS 피크의 비대칭성을 설정하였다.

표 2: 시험방법 기술내용:

모세관	Uncoated fused silica, 50 um diameter, at least 70 cm length
분리 완충액	13.2 g/l solution of ammonium phosphate adjusted to pH 6.0 with phosphoric acid filtered and 100 mM β -cyclodextrin, both ends of capillary
세척 단계	1M sodium hydroxide, water, 0.1M sodium hydroxide 1 psi에서 세척시간 각 단계마다 최소 2분
컬럼 온도	30°C
주입	주입 검액과 표준액; 최소 3번 주입, 약 0.5 psi에서 CZE 완충액 주입 2번
분리 영역 강도 및 극성	217 V/cm, normal mode

검출	UV 214 nm
----	-----------

시험법 밸리데이션

시험방법 기술이 완료된 후 ICH Q2에 따라 기술 특정적으로 밸리데이션 연구가 계획되었다. 성능 특성에 따라 기술, 속성 및 기준의 시험법 특이적 세트가 설정되었다.

- 정확성은 불순물 A-E의 경우 0.05, 0.1 및 0.12%, 불순물 F의 경우 0.05, 0.5 및 0.6%의 3가지 수준을 100% 수준에서 API 염 형태로 스파이킹하여 측정하고 평균 회수율을 계산했다. 각각 80-120%의 평균 회수율에 대한 허용 기준이 90-110% 충족되었다.
- 정밀성(반복성)을 위해 기준 한도에서 6개의 입체 이성질체에 대해 6개의 개별 준비가 이루어졌다. 이동시간 보정 피크의 정밀성을 이하 RSD의 각각 15%(불순물 A-E) 10%(불순물 F)의 기준이 충족되었다. 유사하게, ANOVA 시험에서 시험자, 시험일 및 도구 간의 실험실내 정밀성을 수행하고 평가했다.
- API 염 형태 및 불순물 G-J에 대한 6개의 입체 이성질체 모두를 스파이킹하여 특이성이 입증되었으며, 이는 개별 분석 대상 사이에 충분한 분해능(피크 간 검출 가능한 편향 없음)과 공정 관련 불순물에 대한 간섭이 없었다. 또한, 완충액 및 물 Blank 주입을 검액과 비교하였을 때 분석 대상 검출에 간섭이 없음이 입증되었다.
- 보고가능 범위를 확인하기 위해 직선성, QL 및 DL 시험을 수행하고 기술 별 허용 기준과 비교하였다.
 - DL은 모든 입체 이성질체에 대해 신호 대 잡음비가 3:1 이상이였다.
 - 보고 한도값에서 입체 이성질체에 대한 보정된 피크 면적의 RSD가 NMT 10%임을 입증하여 QL이 확인되었다.
 - 직선성은 상관 계수 R이 모든 불순물과 원료의약품에 대해 0.05-2.0% 범위의 입체 이성질체 농도 6개 수준에서 0.998 이상임을 입증함으로써 허용 가능한 것으로 나타났다. 잠재적인 더 넓은 범위에 대한 절차의 적용을 허용하고 더 정확하게 상대적인 UV 반응계수를 결정을 허용하기 위해 더 넓은 범위가 선택되었다.
 - 입체 이성질체의 직선성 기울기를 주성분의 직선성성과 비교하여 각 입체 이성질체 대 주성분은 약 1.0의 UV 반응계수임을 입증하였다.

밸리데이션 연구를 수행한 후, 결과는 밸리데이션 보고서에 요약되어 시험방법이 시험방법 속성에 대한 허용 기준을 충족하는 것으로 평가하였다. 관련된 성능 특성이 충족되었다. 시험방법이 의도한 목적에 적합하다고 결론지었다.

확립 조건(EC), 보고 범주 및 정당성에 대한 설명

제품 및 공정에 대한 이해와 시험법 개발 데이터 및 위험 평가(이 부록의 소개 참조)를 고려하여 신청인은 초기 제출의 일부로 확립 조건 및 보고 범주를 제안하였다. 변경에 대한 보고 범주의 정당화에는 ATP에 설명된 사전 정의된 허용 기준 준수 및 추가 성능 관리(예: 시스템 적합성 시험 및 대조 샘플)가 포함된다.

참고: 이 표에 나열된 EC 및 관련 보고 범주의 수는 얻은 지식과 제공된 정보의 범위에 따라 달라질 수 있으며 이 특정 예에 대해서만 작성되었다. 이 예에서 제공된 정보는 사용 가능 및 규제기관에 제출될 지식의 전체가 아니며, 일반 지침으로 사용되어서는 안 된다. EC의 범위, 실제 보고 범주 및 데이터 요구 사항은 지역에 따라 다를 수 있다. 아래 표에서 EC로 확인되지 않은 기타 파라미터 및 조건은 지역 및 경우에 따라 EC로 필요할 수 있다. 다른 기술에 대한 변경은 다른 위험을 구성할 수 있으며 다른 보고 범주로 이어질 수 있다. 지역에 따라 일부 경우(예: 기술 간 변경)에 PACMP가 필요할 수 있다.

표 3: 향상된 접근 방법에서 ICH Q12를 적용하여 제안된 확립 조건(ECs)과 보고 범주

확립 조건	위험 카테고리	ICH Q12 보고 카테고리	근거/사유
분석 목표 프로파일 (ATP)	High	PA	ATP 확대가 필요한 경우 PA로 보고
기술: UV 검출기를 사용하는 모세관 전기영동법 ATP에 정의된 성능 특성을 충족하는 적한 키랄 분리 기술	Low	NL	변경사항의 영향을 평가하기 위해 관리 전략 및 정의된 가교 전략(아래 참조)에 의해 보장되는 ATP 준수. 시험법 원칙에 대한 변경 사항은 NL로 보고한다. 제품 지식, 사용 목적 및 확립된 시험방법 성능 간의 이해가 뒷받침된다. 또한, 잘 특성화된 시험 원료와 시험법 개발 데이터 세트는 유사한 분리(예: CZE에서 키랄 HPLC로) 기술 간 가교가 가능하도록 한다
기술 특징적 시험방법 속성	Low	NL	정확성 및 정밀성(ATP 참조) 특이성: 불순물 A-F, DS, 염 형성제 및 불순물 G-J에 대한 분리되는 NLT 2.0. 불순물 G-J 간의 분리는 요구되지 않음 직선성: 0.05%-2.0% 범위의 최소 5개 농도에서 R2 NLT 0.990

확립 조건	위험 카테고리	ICH Q12 보고 카테고리	근거/사유
			DL 불순물 A-F: 0.05% 미만 농도에서 S/N NLT 3:1 QL 불순물 A-F: 0.05% 수준에서 S/N NLT 10:1
<p>전체 시험방법 관리 전략의 일부로서 시스템 적합성 시험 및 파라미터 관리 연관성:</p> <p>SST 1: 시험방법에 목록화된 분석대상물질의 상대 이동 시간 확인. $DS \leq 1.5$의 비대칭계수, 관리 요소:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 일렉트릭필드 강도 • 세척액 및 시간 • 이동상 완충액 농도 및 pH • 모세관 길이 • 모세관 재료 • 키랄 완충액 첨가제 타입 및 농도 <p>SST2: 주요 피크 쌍 간의 분리능: API 주 피크 및 불순물 D ≥ 2.0, 관리 요소:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 키랄 완충액 첨가제 타입 및 농도 • 완충액 구성 • 완충액 pH • 주입시간/압력(=부피) • 표준/시험 액 농도 <p>SST3: 0.05%에서 API LOQ S/N $>10:1$, 관리 요소: 감지</p> <ul style="list-style-type: none"> • 주입 시간 및 압력 • 검액 및 표준액 농도 <p>SST 4: 0.5% 수준에서 API 주입의 반복성 $\leq 5\%$, 관리 요소:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 주입 파라미터 • 완충액 여과 	Low	NL	<p>SST는 ATP에 설명된 성능 특성과 일치하는 위험 분석을 기반으로 CZE 시험법을 위해 개발되었다.</p> <p>SST 기준은 시험방법을 정기적으로 적용하는 동안 중요한 성능 특성에 중점을 둔다. 제어 연관성은 사전 지식(기술의 일반 원칙)을 통해 또는 시험방법 개발 중에 설정되었다. 파라미터에 대한 자세한 내용은 아래에 설명사항을 참조.</p> <p>SST의 변경은 왼쪽 열에 나열된 관련 요소와 유사하거나 개선된 관리를 보장해야 한다.</p>
<p>분리 원리:</p> <p>모세관: 재질: Uncoated fused</p>	Low	NL	<p>모세관 재료, 직경 및 키랄제는 분리 메커니즘 및 구성 요소의 이동 순서를 정의하</p>

확립 조건	위험 카테고리	ICH Q12 보고 카테고리	근거/사유
silica(직경 $\varnothing = 50 \mu\text{m}$) 및 β -시클로덱스트린 SST를 충족하기 위한 적절한 기기, 주입 및 완충 조건			는 주요 파라미터이다. 이러한 파라미터를 변경하면 SST가 적용될 수 있으므로 SST 와 일치하는 동일한 보고 범주가 제안된 다. SST 1과 2는 파라미터에 대한 관리를 제공하므로 탐지 가능성이 높으며 이러한 파라미터 변경과 관련된 전반적인 위험은 낮음으로 분류되었다.
다음 조건은 이 예에서 EC가 아님:			
완충액 조건 화학물질(약전 품질) 분리 완충액(CZE): 여과한 인산으로 pH 6.0 조정된 13.2g/l 인산암모늄 용액과 100mM β -시클로덱스트린	Low	-	완건성 연구를 통하여 완충액 pH ± 0.5 , 인산암모늄 농도 및 시클로덱스트린 농도 $\pm 10\%$ 의 변화는 시험방법의 성능에 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다. 파라미터, SST1 및 SST2 간의 관계는 개발 중에 입 증되었다. 데이터는 시험방법 밸리데이션 보고서의 일부로 제공된다.
기기 조건: 검출: 214 nm(UV) 일렉트로닉 필드 강도: 217 V/cm 온도: 30 °C 분리: 모세관 양단의 분리 완충액 모세관 유효 길이 = 최소 70cm	Low	-	완건성 연구를 통하여 모세관 온도의 일반 적인 변화, 완충액 농도 및 약 $\pm 10\%$ 의 검 출 파장은 시험방법의 성능에 영향을 미치 지 않는 것으로 확인되었다. 데이터는 시 험방법 밸리데이션 보고서의 일부로 제공된 다. 일렉트릭 필드 강도, 전압 및 모세관 길 이의 관계는 사전 지식 ¹ 과 같은 과학적 관 계를 따른다. 분석법 개발 중에 SST 1-3은 올바른 분리 조건을 나타내는 것으로 입증되었다. 데이 터는 시험방법 밸리데이션 보고서의 일부로 제공된다.
모세관 세척 조건: 1M 수산화나트륨, 물, 0.1M 수산화나트륨 기기 파라미터 1 PSI 이상의 압력에서 각 단계 당 최소 2분 세척	Low	-	분석법 개발을 통하여 넓은 세척 시간 내에 서(즉, ± 0.5 분) 이동 시간에 영향을 주지 않고 모세관 표면이 평형을 이룰 수 있는 세척 시간을 선택하였다. 압력, 모세관 길이 및 세척 부피 사이에 명 확한 과학적 관계가 성립하므로 다양한 장 비에 적용할 수 있다. ¹ 분석법 개발 중에 SST1은 올바른 세척 조 건을 나타내는 것으로 입증되었다. 데이터 는 시험방법 밸리데이션 보고서의 일부로 제공된다.
시료 분석 주입 시험용액(a) 및 표준용액; 최소 3초 주입한 다음 약 0.5psi 압력에서 2초 간 CZE 완충 주입	Low	-	압력, 모세관 길이 및 주입량 사이에 명확 한 과학적 관계가 성립하므로 다양한 장비 에 적용할 수 있다. ¹ 시험법 개발 중에 SST1-3은 올바른 주입

확립 조건	위험 카테고리	ICH Q12 보고 카테고리	근거/사유
			조건을 나타내는 것으로 입증되었다. ² 데이터는 시험방법 밸리데이션 보고서의 일부로 제공된다.
API 표준 물질: 시험 및 표준 용액의 농도: 1 mg/ml API	Low	-	보고 가능한 작업 범위에 대한 성능은 밸리데이션 시 직선성 시험을 통해 입증되었다. 낮은 농도 범위 관리는 명확한 과학적 원칙(Beer-Lambert 법칙)에 따라 SST3를 통해 설정되었다. 농도 상한은 검액의 이온 강도에 영향을 받으며 이온 강도, 필드 강도, Joule heating 및 resulting band 확장 사이의 명확한 과학적 관계가 성립되었다. ² SST 1 및 SST2로 관리 연관성이 설정되었다.

¹ 규제조화 공정서 중 일반시험법 모세관 전기영동, EP <2.2.47>, USP <727>, JP <일반시험법 모세관 전기영동 항>

² M. I. Jimidar, Capillar Electrophoresis Methods for Pharmaceutical Analysis, Volume 9, 2008, 9-42 ISSN: 0149-6395

변경 평가 및 가교 전략

위 표의 정보(EC 및 보고 범주)는 규제 기관과 사전에 합의된 것으로 가정한다.

모든 변경에 대해 업체는 각 ATP에 정의된 CQA(순도)와의 연관성 및 성능 특성에 잠재적 영향을 평가하기 위해 구조화된 위험 평가를 수행할 것이다. 위험 평가의 잠재적 결과에 따라, 성능 특성 및 관련 기준의 준수를 입증하기 위하여 실험적 가교 연구가 수행될 것이다. 여기에는 필요한 경우 대표 검체 및 표준품의 변경 및/또는 비교 분석에 의해 영향을 받는 시험방법 성능 특성의 부분적 또는 전체 (재)검증이 포함될 수 있다.

업체는 가교 연구를 하면서 ATP에 정의된 성능 특성 및 관련 기준 준수를 입증할 수 없는 경우 미리 정의된 보고 범주를 사용하여 수정된 시험방법을 구현하지 않아야 한다. ATP 준수의 전제 조건이 충족되지 않는 경우 더 높은 보고 범주가 적용될 수 있다.

변경 기술 및 관리

다음 시나리오는 허가 후 변경의 예를 보여주고 실제로 변경을 구현할 때 업체가 따를 단계를 보여준다.

변경 #1: 완충액 pH의 변경

배경:

업체는 일상적인 사용 중 입체 이성질체의 이동 시간을 모니터링하고 추세를 추적했으며 완충액 pH를 6.0에서 6.5로 이동하면 이동시간을 보다 안정적인 방식으로 재현할 수 있음을 발견했다.

향상된 이해의 적용

향상된 접근 방식의 요소(SST1과 시험법 성능 간의 관계 이해, 시험법 관리 전략)는 제출 문서에 설명한 대로 완충액 pH와 SST1 및 SST2 간의 관계를 정의하는 데 사용되었다.

위험 평가:

의도된 변경은 시험방법 파라미터의 변경이었고 이는 사전계획(즉, 파라미터가 EC가 아님)에 따라 업체의 품질 시스템 내에서 관리하기로 했다.

a) 환자, 제품 및 제조 공정에 대한 변경 위험(시험 연관성):

제품은 잘 확립되어 있으며 안전하고 효과적이다. 제품의 현재 관리 전략은 충분한 것으로 간주되며 변경의 영향을 받지 않을 것이다. 결과적으로 키랄 불순물에 대한 사양은 변경되지 않는다.

b) 기술의 복잡성:

CZE는 잘 정립된 기술이며 완충액 pH와 분석대상물질의 제타 전위 및 모세관 표면에 대한 이온 강도의 관계는 수학적식을 통해 예측할 수 있다.

c) 시험방법의 수행에 대한 변경 위험(변경 정도)

완충액 pH의 미세 조정으로 변화의 정도는 적다.

의사 결정도 질문 #1: 제품 및 시험법 지식과 이해를 고려할 때 보고된 결과에 제안된 변경과 관련된 위험은 무엇인가?

답: 낮음

의사 결정도 질문 #2: 변경 후 측정 결과의 품질을 보장하는 관련 성능 특성의 기준이 문서에 정의되어 있는가?

답변: 예

변경 후 시험방법 성능 시연

완충액 pH와 SST1 및 SST2 사이에 명확한 제어 관계가 설정되어 있으므로 SST 기준을 충족한다는 것은 ATP에 관련 성능 특성 및 관련 기준을 충족하는 것으로서 적절한 것으로 간주된다.

결론

초기 위험 평가와 SST1 및 SST2의 추가 관리를 기반으로 완충액 pH 변경의 위험은 매우 낮은 것으로 간주된다.

제안된 규제 보고

이 파라미터가 EC가 아니라는 것은 규제 기관과의 원래 합의사항이며, 실제 변경을 구현하기 위해 수행된 단계의 결과로서 확인되었다. 따라서 규제 보고가 필요하지 않다. 업체는 이 변경 사항을 PQS 내에 문서화한다.

변경 #2: 키랄 CZE에서 키랄 HPLC로 변경

배경

키랄 컬럼 기술이 발전함에 따라 회사는 마침내 사용 목적에 적합한 HPLC 컬럼과 조건을 확인할 수 있었다. 추가된 제조소에서 완제의약품의 출하를 위한 원료의약품의 입체 이성질체 관리를 위한 시험방법을 구현할 계획이다. 업체 전략은 현재(CZE) 및 미래(HPLC) 시험방법을 대안 절차로 사용하는 것이다. 잘 확립된 기술인 키랄 HPLC는 저분자 약물 물질에 대해 보다 표준화된 기술 플랫폼을 사용할 수 있도록 하는 것이 대체 개발의 목표이다. 의도된 변경은 제품의 품질 문제 또는 확립된 CZE 절차와 관련이 없으며 업체는 키랄 불순물에 대한 사양을 수정할 의도가 없다.

향상된 이해의 적용

예상되는 변경은 ATP에 설명된 대로 이미 확립된 제품 이해나 예상되는 시험방법 성능에 영향을 미치지 않을 것이다. 또한 분석 기술의 기본 사항은 일반적인 시험법이며 약전에 기술되어 있다. 기술 및 분석대상물질의 거동은 예측 가능하다. 제품, 분석대상물질 및 검체 준비가 잘 특성화되어 있고 알고있다. ATP 및 위험 평가에 설명한 대로 SST와 시험방법 성능 간의 명확한 연결성과 같은 향상된 접근 방식의 요소는 관리 전략을 사용하기 위해 적용되었다. CZE 시험법의 개발에 사용된 유사한 향상된 시험법이 HPLC 절차의 개발에도 적용될 것이다.

위험 평가:

의도된 변경은 기술의 변경이며 이는 사전계획에 따라 NL로 EC에 정의되었다.

a) 환자, 제품 및 제조 공정에 대한 변경 위험(시험 연관성):

제품은 잘 확립되어 있으며 안전하고 효과적이다. 제품의 현재 관리 전략은 충분한 것으로 간주되며 변경의 영향을 받지 않을 것이다. 결과적으로 키랄 불순물에 대한 사양은 변경되지 않는다.

b) 기술의 복잡성:

잘 확립된 분리 기술(HPLC 및 CZE)만 범위에 포함된다.

c) 시험방법의 수행에 대한 변경 위험(변경 정도)

사용 목적에 대한 시험방법의 성능은 정확성, 정밀성, 특이성 및 결과 범위를 통해 설명된다. 의도한 변경은 시험방법 성능에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 업체는 변경 위험을 최소화하기 위해 사전 관리 요소로 분석 목표 프로파일을 사용하였다.

의사 결정도 질문 #1: 제품 및 시험법 지식과 이해를 고려할 때 보고된 결과에 제안된 변경과 관련된 위험은 무엇인가?

답: 중간

의사 결정도 질문 #2: 변변경 후 측정 결과의 품질을 보장하는 관련 성능 특성의 기준이 문서에 정의되어 있는가?

답변: 예

변경 후 시험방법 성능 시연

시험법은 기술별 밸리데이션 프로토콜 및 허용 기준을 설정하여 검증된다. 시험방법은 ICH Q2(R2) Annex 2(분리 기술의 예)에 따라 검증된다. 검증을 위한 허용 기준은 ATP에서 파생되며, 일치하거나 더 엄격한 기술별 시험 및 기준으로 결정된다. 업체는 다음을 보장하는 품질 시스템을 갖추고 있다.

- 적절한 시험법 변경 관리 및 위험 평가
- 기술이 선택되면 ATP는 적절한 밸리데이션 시험 및 기준으로 전환된다.
- ATP에 설명된 성능 기준을 충족하는 시험방법만 사용 및 구현된다.
- 따라서 정기적으로 사용하기 위해 구현하기 전에 언제든지 적절한 시험방법 성능이 보장된다.

결론

초기 위험 평가와 추가 관리를 기반으로 하여 CZE 방법에 대한 대체 시험법으로 HPLC 방법을 사용할 때의 위험은 낮은 것으로 간주된다. 원래 제안된 보고 범주 NL은 추가 평가 및 개발/밸리데이션 자료의 결과로 확인되었다.

제안된 규제 보고

표 3와 같이 규제 기관과 원래 합의한 사항으로서 관련 보고 범주인 기존의 EC는 실제 변경을 구현하기 위해 수행한 단계의 결과로 확인되었으므로 변경수준은 낮은 알람(NL)으로 제출된다.

13.1.2 항-TNF-알파 단일클론 항체에 대한 역가 측정

소개 및 배경

다음은 항-TNF-알파 단일클론 항체의 경우로, 출하 및 안정성 시험을 위한 원료의약품 및 완제의약품에서 주성분의 상대적 역가를 측정하기 위한 예시이다.

제품 CQA 측정을 수행하는 것 뿐만 아니라, 역가 시험은 생물학적 제제에의 출하 기준 항목에서 특징적인 부분이다. 역가로 측정되는 생물학적 활성은 정의된 생물학적 효과를 달성하기 위한 제품의 특정 능력이다. 종종 복합 분자(complex molecule)의 경우 물리화학적 정보는 광범위할 수 있지만 생물학적 활성에서 추론할 수 있는 고차 구조를 확인할 수는 없다.

이 예의 목적을 위해, 약물의 작용 방식은 TNF-알파가 TNF-알파 수용체에 결합하는 것을 방지함으로써 가용성 TNF-알파의 생물학적 활성을 중화시키는 것을 가정한다. 예시에서 Fc-effector 기능은 기술 범위에 포함하지 않았다. 이 예의 목적상, 상대 역가에 대한 기준 한도는 제품을 대표하는 표준물질의 활성에 대하여 80~125%로 가정한다.

개발 과정에서 가혹시험 연구는 물리화학적 분석에서 확인된 바와 같이 분자 구조의 일부 변형을 나타냈다. 개발할 역가 시험법은 가혹 분해에 따른 역가의 변화 및/또는 변화를 감지할 수 있어야 한다.

보고 가능한 결과를 생성하는 데 사용되는 절차의 성능 특성은 정확성, 정밀성, 특이성 및 보고가능 범위이다. 정밀성 평가에는 시험자, 시험일, 주요 시약(해당되는 경우 세포 배양 파라미터 포함), 주요 장비와 같은 시험방법의 주요 변동성 원인 포함된다.

표 1: 분석 목표 프로파일:

사용 목적		
원료의약품 및 출하 및 안정성시험을 위한 완제의약품의 항-TNF-알파 단일클론항체의 상대 역가 측정		
CQA와의 연관성 (키랄 순도)		
약물의 작용 기전은 TNF-알파가 TNF-알파 수용체에 결합하는 것을 방지함으로써 가용성 TNF-알파의 생물학적 활성을 중화시키는 것이다. 분석은 약물의 효력을 측정하고 강제 분해 조건에서 생물학적 활성에 상당한 변화가 있는지 감지할 수 있어야 한다.		
보고가능 결과의 특성		
성능	허용 기준	사유
성능 특성		
정확성	상대 정확성 ¹ 은 보고 가능한 범위를 포괄하는 직선성 실험을 통해 평가된다. 시험한 상대 역가 범위에서 상대 편향의 경향은 관찰되지 않았다. 이론적인 효력과 측정된 효력 사이의 회귀선 기울기의 95% 신뢰 구간은 0.8-1.25 이다. 각 역가 수준에서 계산된 상대편향의 상하 90% 신뢰구간은 측정의 목적을 고려하여 20% 이하 ² 로 한다.	공정서 지침에 따라 평가된 파라미터 예: USP<1033> ³ 선택한 성능 특성은 시험법이 보고 가능한 품질의 결과를 제공하도록 한다.
정밀성	측정 목적을 고려할 때 보고 가능한 범위(95% CI % 기하 변동 계수 ⁴)와 농도 전체에 걸쳐 평균 실험실내 정밀성에 대한 상위 95% 신뢰구간은 20% ⁴ 를 넘지 않는다.	
총 분석 오차 (TAE) ³ (정확성 및 정밀성의 개별 평가에 대한 대안적 접근)	기준 한도 ⁵ 와 TAE(측정의 정확성 및 정밀성 결합)의 비교와 같은 분석능 평가를 위하여 다양한 통계적 측정을 사용할 수 있다. ⁵	개발 중에는 기준 한도가 목표 한도가 될 수 있지만 상업용으로는 제안하는 관리기준이 될 것이다.
특이성	시험법은 활성 성분의 작용 메커니즘에 따라 다르다.	목표한 생물학적 활성에 대한 특이성을 보장하는 생물학적 분석법의 중요 특성에 따름
	관련 공정 불순물 또는 혼합물 성분의 간섭 없음	예를 들어, 공정 관련 및 혼합물 구성 요소는 용량 반응 곡선의 특성에 큰 영향을 미치지 않는다.

	분석으로 안정성을 확인한다 즉, 강제 분해된 검체를 사용하여 확인된 역가의 변화 및/또는 용량 반응 곡선의 형태 변화를 감지하는 방법이다.(예: 유의한 열, 광안정성 및 산화 가혹 검체)	제품이 사용기간 동안 기준 내에서 유지되도록 함(예: 필요한 안전성 및 효능 유지) ⁵
보고가능 범위	상대 역가 범위는 정확성과 정밀성을 충족하는 범위이다. 여기에는 기준 범위가 최소로 포함되어야 한다(예: 이 경우 기준 범위의 80-120%는 상대 역가가 80-125%인 기준의 경우에는 64-150%에 해당).	요구되는 정확성과 정밀성 특성이 입증되는 명시된 범위

¹ The relative accuracy of a relative potency assay is the relationship between measured relative potency and known relative potency. Definition from USP<1033> Biological Assay Validation, May 2017.

² Individual values are just an example and can be different from one product to product.

³ USP <1220> Analytical Procedure Life Cycle. USP-NF 2022 ISSUE 1; USP<1210> statistical tools for procedure validation and references therein; P. Jackson et al., Anal. Chem. 2019, 91, 4, 2577 - 2585

⁴ USP <1033> Biological Assay Validation, May 2017

⁵ The suitability of this approach will depend on the phase of development and/or prior knowledge on the process performance.

기술 선택:

일반 고려사항

위의 ATP를 기반으로 항-TNF-알파 재조합 단백질의 상대적 역가 측정에 적합한 선택이 될 수 있는 몇 가지 현재 기술이 있다.

역가 측정을 위한 분석 기술은 생물학적 제제의 제품 전주기 동안 발전하는 것이 일반적이며, 기술적으로 더 어려운 특정 세포 기반 분석은 후속 개발에서 진행되고 ELISA 기반 기술은 초기에 활용되는 경우가 많다. 이 두 가지 방법은 활성 물질과 가용성 TNF-알파의 결합에 따른다. ELISA의 신호가 결합을 직접 측정하는 반면 세포 기반 분석은 나중 단계 이벤트, 즉 신호 전달 캐스케이드의 하위 이벤트를 표적으로 할 수 있다.

세포 기반 생물검정(bioassay)은 여러 검정 시험법을 따를 수 있다. 항-TNF-알파 약물의 경우, 여기에는 중화 분석(neutralisation assay)이 포함되며, 여기서 분석은 약물의 존재 하에 가용성 TNF-알파 유도 세포독성 및 세포자멸사의 정도를 측정한다. 또한, 리포터 유전자 분석과 같은 다른 형식을 사용할 수 있다.

위에서 설명한 ATP는 플랫폼 기술이 변경되는 경우에 위험 평가에도 사용할 수 있다.

구체적인 예로서 세포 증식 분석

항-TNF-알파 재조합 단백질의 상대적 역가를 측정하기 위해 선택된 세포 기반 분석의 형식은 중화-세포 증식 분석이다. 이 예에서는 Fc-effector 기능은 포함하지 않은 것으로 한다.

역가는 억제 효과를 평가하기 위한 적절한 판독값과 함께 가용성 TNF-알파의 생물학적 활성에 대한 약물의 억제작용을 기반으로 하는 적절한 세포 기반 분석을 사용하여 유사한 표준물질에 대한 유사 희석액과 시험할 검체의 희석액을 비교함으로써 결정될 것이다. 세포 증식 분석이 선택되었다. 이 분석은 반응성 세포주(예: 무린 섬유육종 WEHI-164)의 증식에 대해 TNF-알파에 의해 유도된 억제를 모니터링 할 수 있다. 이 분석은 상대 역가의 정량 측정을 제공하기 위해 지정된 표준물질과 시험 검체의 용량 반응을 비교한다. 세포는 TNF-알파의 존재 하에 다양한 시험 검체 및 표준물질 희석액과 함께 배양된다. 세포 성장은 세포 탈수소효소에 의해 착색된 포르마잔 생성물로 전환된 테트라졸륨 염을 이용하는 염색법으로 평가한다. 발생된 포르마잔의 양은 450 nm 및 650 nm에서 분광 광도계를 사용하여 측정한다. 분광 광도계 반응은 살아있는 세포의 수에 정비례한다.

세포 증식 기술의 처리량은 하루에 적은 수의 검체로 제한되었다. 시험은 여러 96-well 플레이트에서 여러 시험일에 걸쳐 수행된다. 유효한 보고가능 결과를 생성하기 위해 실행되는 플레이트의 수는 시험방법을 개발하는 동안 설정된다. 이 방법을 실행하는데 필요한 장비는 일반적으로 생물검정 실험실에서 사용된다. 생물학적 분석 훈련을 받은 시험자가 수행할 때에는 특정 운영 또는 안전의 문제는 없다.

시험방법 개발

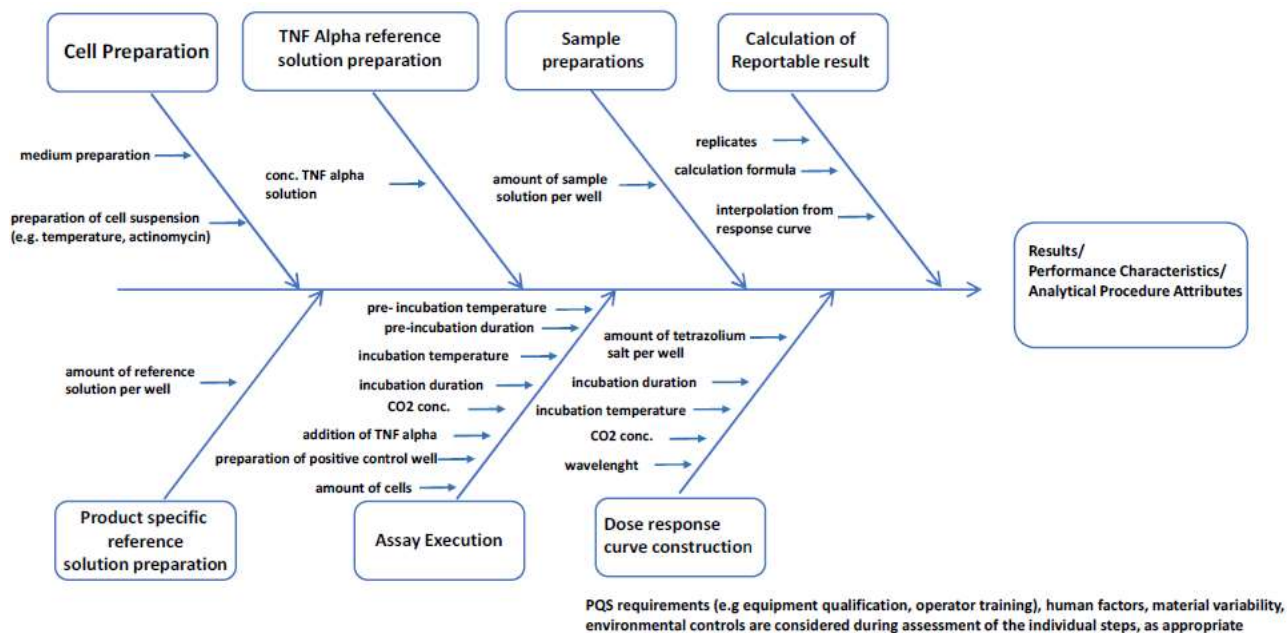
설명된 시험방법의 개발은 분자 및 상대 역가 분석에 대한 광범위한 지식을 기반으로 수행되었다.

역가 분석을 설정할 때 다음 사항이 고려된다.:

- ATP에 정의된 분석의 목적 및 내용:
 - o 신청인은 CQA 평가 및 공정의 특성에 기반하여 CQA(약물의 상대 역가)에 영향을 미칠 수 있는 관련 요소에 대한 광범위한 지식을 가지고 있으며, 작용 기전(MOA)과 임상효과 간의 연관성을 확립하였다. 이러한 데이터를 기반으로 역가 분석을 위한 적절한 세포주 및 항원 결합 조건이 선택되었다.
 - o 분자 및 결합 특성(예: Fc effector 기능)의 이해에 영향을 주는 다른 기능 및/또는 물리화학적 분석으로 분자는 특성화된다. 다른 특성 분석도 약물의 전주기에 걸쳐 지속적으로 사용된다.
 - o 기준 허용 한도를 뒷받침하기 위해 시험방법의 성능 특성이 정의된다(예: TAE를 통해).
 - o 동일한 분석에서 특성화된 물질(예: 표준물질)의 신호와 비교하여 검체에 대한 상대 역가를 계산한다.
- 다음과 같은 개발 연구 및 사전 지식을 통해 광범위한 지식을 얻었다.
 - o **세포주** 및 그 **성능**(생존력, 배양 조건, 세포 밀도, 세포주 안정성(예: 최소 및 최대 계대 횟수)이 잘 알려져 있다. 적절한 세포 대사를 보장하는 세포 배양 조건의 완전성은 시험방법의 개발 과정에서 확인되었다.
 - o 필요한 세포 대사를 보장하고 적절한 신호 진폭 및 용량 반응 곡선을 유도하기 위해 개발 중에 융합 및 세포 생존율에 대한 기준이 정의되었다.
 - o 표준 검체 또는 시험 검체의 존재 하에 **분광광도계로 측정 가능한 S자형 용량 반응 곡선**으로 이어지는 적절한 **TNF 알파 용액**(항원)을 확인하기 위해 광범위한 연구가 수행되었으며, 하위 및 상위 점근선은 각각 음성 및 양성 대조군에 해당한다.
 - o 분석 조건이 연구되었으며 분석 성능에 영향을 미치는 파라미터가 확인되었다.
 - o 용량-반응 곡선을 최적화하기 위해, 예를 들어 용량-반응 곡선의 선형 세그먼트에서 최소 3개의 점과 각 점근선에서 2개의 점을 보장하기 위해 연속 희석 농도가 개발되었다.
 - o 시험법에 사용된 표준 물질의 상대적 역가가 검증되었으며, 수행 간 변동성이 적절한 한도 내에서 유지되도록 성능 기준을 설정하였다.

QRM 원칙은 개발 연구를 설계하는 데 사용되었다. 위험 평가 중에 고려되는 기능은 그림 2에 제시하였다.

그림 2: Ishikawa 다이어그램



* 위험은 보고 가능한 결과에 미치는 영향을 나타낸다.(확립된 조건을 고려하여(예: SST 충족))

표 5: 개발 데이터 및 위험 평가의 요약

Unit Operation	Procedure Parameter	Defined Target or Range	Investigated Range	Rationale	Risk*
Cell preparation	Cell Density (cells/mL)	1x10 ⁶ cells/mL	50 to 150 % of target value	To ensure appropriate sensitivity of the assay	medium
	Actinomycin D (µg/mL)	2 µg/mL	1-3 µg/mL	Actinomycin D is used in the assay to enhance cell susceptibility to TNF and will ensure proper sensitivity of the assay.	medium
	Cell viability	Minimum 80%	70-100%	To ensure appropriate sensitivity of the assay	medium
TNF Alpha reference standard solution preparation	Concentration of the TNF Alpha reference solution	Targeted working concentration	50 to 150% of targeted working concentration	To ensure appropriate potency determination of the anti-TNF drug	low
Reference Standard/Control Sample	Dilution factor	Target	target	To ensure appropriate potency determination of the anti-TNF drug	low
Assay execution	Amount of cells added (µL)	50 µL	25 µL to 75 µL	Volume of cell suspension needed to ensure appropriate response of the test	low
	Pre-Incubation duration (h)	1 h	0.5 to 1.5 h	Combination of incubation conditions to allow generation of an appropriate dose response curve	low
	Pre-Incubation temperature (°C)	37°C	35-38°C	Combination of incubation conditions to allow generation of an appropriate dose response curve	low
	CO ₂ concentration (%)	5%	3-7%	Combination of incubation conditions to allow generation of an appropriate dose response curve	low
	Incubation duration (h)	20 to 24 h	16 to 30 h	Combination of incubation conditions to allow generation of an appropriate dose response curve. For manipulation convenience, between 20 and 24 h has been	low

				selected as target	
	Incubation temperature	37°C	35-38°C	Combination of incubation conditions to allow generation of an appropriate dose response curve	low
	CO ₂ concentration (%)	5%	3-7%	Combination of incubation conditions to allow generation of an appropriate dose response curve	low
Dose response curve	Amount of tetrazolium salt added (μL of reconstituted solution)	10 μL	5 μL-15 μL	Salt needed to perform the colorimetric reaction and the formation of formazan	low
	Incubation duration	3 to 4 h	2 to 5 h	Duration of the incubation to ensure optimum formation of formazan. Combination of duration and temperature of incubation	low
	Incubation temperature	20°C	15-25°C	Temperature of the incubation to ensure optimum formation of formazan. Combination of duration and temperature of incubation	low

시험방법 설명 (ECs 와 non-ECs를 포함)

장비:

- 96-well 플레이트
- 조직 배양 플라스크
- CO₂ 배양기
- 생물안전 캐비닛
- 플레이트 리더

용액 및 시약:

- WEHI-164 세포(ATCC)
- TNF-알파 용액:
 - o 공급업체의 지침에 따라 TNF-알파 바이알의 내용물을 용해시킨다. 적절한 작업 농도를 얻기 위해 분석 배지로 추가 희석한다. TNF-알파에 대한 세포 반응은 다양하며 적절한 TNF-알파 농도(예: ED80)는 TNF-알파 용량 반응 곡선을 사용하여 결정된다.
- RPMI 1640, L-글루타민, 열불활성화 소태아혈청(10% v/v) 및 페니실린/스트렙토마이신 용액(1% v/v)으로 구성된 분석 배지
- 악티노마이신 D
- 테트라졸륨 염 WST-8 (5-(2,4-disulfophenyl)-3-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H -tetrazol-3-ium sodium)
- 표준 물질

시험방법:

분석 플레이트의 수와 각 검체의 일 수는 시험법에 대해 정한 관리 전략에 따라 다르다.

- 표준 용액 및 시험 용액:

- o 분석 배지를 사용하여 적절한 농도로 희석한다. 이중 분석한다.

- 접시 준비:

- o '세포 전용 대조군' 및 96-well 마이크로플레이트의 Blank용으로 지정된 well에 150 μ L의 분석 배지를 추가한다.
- o '세포 + TNF-알파 대조군'으로 지정된 well에 100 μ L의 분석 배지와 50 μ L의 TNF-알파 작업 용액을 추가한다.
- o 샘플 웰에 100 μ L의 분석 배지와 200 μ L의 시험 또는 표준 용액을 추가한다.
- o 일련의 2배 희석액을 추가로 준비한다.
- o 그런 다음 50 μ L의 TNF-알파 작업 용액을 추가한다.
- o 5 \pm 2% CO₂를 사용하는 배양기에서 36.0-38.0 °C에서 1시간 동안 배양한다.

- 셀 준비

- o 2 μ g/mL의 악티노마이신 D를 포함하는 분석 배지를 사용하여 밀리리터당 1×10^6 세포를 포함하는 WEHI-164 세포 현탁액을 준비한다.

- 플레이팅 세포

- o 첨가하는 동안 세포를 균일한 현탁액으로 유지하면서 50 μ L의 세포 현탁액을 각 well에 추가한다.
- o 5 \pm 2% CO₂를 사용하는 배양기에서 36.0-38.0° C에서 20-24시간 동안 배양한다.

- 테트라졸륨염 첨가 및 흡광도 측정

- o 각 well에서 100 μ L의 배지를 제거한다.
- o 재구성된 WST-8 혼합물 10 μ L을 각 well에 추가하고 3-4시간 동안 다시 배양한다.
- o 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 450 nm 및 650 nm에서 흡광도를 측정한다.
- o 450nm에서의 판독값에서 650nm에서의 판독값을 빼서 생성된 포르마잔의 양을 추정한다.

계산:

- 4개 파라미터 로지스틱 곡선 모델을 사용하여 역가를 계산한다.
- 보고 가능한 결과는 개발 중에 결정된 반복 횟수에 따라 계산된다. 반복 전략에는 여러 플레이트의 결과의 평균(일반적으로 3)이 포함될 수 있다. 분석 범위 내에서 검체 적합성 평가를 통과한 개별 결과는 보고 가능한 결과 계산에 사용된다.

시험방법 관리 전략

세포 증식 분석(위의 예에서 기술한 내용으로 수행)을 사용하여 상대 역가 결정을 위한 시험방법 관리 전략에는 다음 요소가 포함될 수 있다.

시스템 적합성 시험

- 표준 곡선을 위하여 얻은 용량-반응 곡선은 각각의 '세포 단독 대조군' 및 '세포 + TNF-알파 대조군'에 대응하는 상부 및 하부 평형을 가진 S자형 곡선을 가진다.
- 시험 샘플을 위하여 얻은 용량-반응 곡선은 각각의 '세포 단독 대조군' 및 '세포 + TNF-알파 대조군'에 대응하는 상부 및 하부 평형을 가진 S자형 곡선을 가진다.
- 각 표준곡선(r^2)에서 계산된 결정계수는 0.97 이상이어야 한다.
- 최대값(셀만) 대 최소값(TNF-알파 대조군) 비율: 최소 3.0(예).

샘플 적합성 평가:

예: 유사성/병렬성 평가:

- 상한 점근선 비율(A std/A test): 예: 0.8-1.2
- 하한 점근선 비율(D std/D test): 예: 0.8-1.2
- Hill 기울기 비(B std/B test): 예: 0.8-1.2
- 상한 대 하한 점근선 비율((D-A) std/(D-A) 검정): 예, 0.8-1.2

ICH Q2에 따른 시험방법 밸리데이션:

- 세포 기반 분석에 대한 사전 정의된 허용 기준을 포함하는 밸리데이션 프로토콜

o ATP에 정의된 성능 특성:

■ 정확성

다양한 시작 희석농도를 사용하여 다른 용량 반응 곡선을 생성하여 설정

● 허용 기준:

- o 상대적 정확성은 보고 가능한 범위를 포함하는 선형 실험을 통해 평가된다. 시험한 상대 역가 범위에서 상대편향의 경향은 관찰되지 않는다.
- o 이론 역가와 측정된 역가 사이의 적합한 회귀선 기울기의 95% 신뢰 구간은 0.8-1.25 이다.
- o 각 역가 수준에서 계산된 상대편향의 상하 90% 신뢰구간은 측정의 목적을 고려하여 20% 이하로 한다.

■ 정밀성

● 허용 기준:

보고가능 범위에서 평균 실험실내 정밀성에 대한 상하 95% 신뢰 구간(95% CI %)은 측정 목적을 고려하여 20%를 넘지 않는다.

■ 특이성

● 허용 기준:

- 활성 성분의 작용 기전에 대해 특이적이다. 즉, 동일한 시험법 파라미터를 사용하여 다른 생물학적 제제를 시험할 때 용량 반응 곡선이 얻어지지 않는다(하나 이상의 분석 허용 한도 실패).
- 관련 공정 관련 불순물 또는 혼합물 성분에 대한 간섭 없음, 즉 공정 관련 불순물 및 혼합물 성분은 용량-반응 곡선의 특성에 큰 영향을 미치지 않는다.
- 분석으로 안정성을 확인한다. 즉, 강제 분해된 검체(예: 유의적인 온도, 광 안정성, 또는 산화조건).

■ 보고 가능 범위

● 허용 기준:

상대 역가 범위는 정확성과 정밀성을 충족하는 범위이다. 보고가능 범위는 최소한 기준 범위를 포함해야 한다(예: 기준 범위의 80~120%). 이 경우 보고가능 범위는 64~150% 상대 역가에 해당한다.

○ 기술 종속 시험방법 속성:

■ 결과의 직선성

상대 정확성은 측정된 상대 역가와 알려진 상대 역가 간의 관계이다.

● 허용 기준:

- 상위 및 하위 90% 신뢰 상대 정확성은 보고 가능한 범위를 포함해야 하는 직선성 실험을 통해 평가된다. 시험한 상대 역가 범위에서 상대편향의 경향은 관찰되지 않는다.
- 이론 역가와 측정된 역가 사이의 적합한 회귀선 기울기의 95% 신뢰 구간은 0.8-1.25 이다.

■ 시험방법의 작업 범위, 즉 적절한 반응 곡선이 달성되는 상위에서 하위 수준.

개별 역가 결과는 개발에 정의된 반복 전략에 따라 보고 가능한 결과를 생성한다.

● 허용 기준:

- 최종 보고 가능한 결과는 기준 내에 있어야 한다. 개별 결과는 정의된 RSD, 20%에 적합해야 하며 밸리데이션 범위에 포함되어야 한다.
- 시험법의 밸리데이션 범위는 개별 결과를 포괄할 수 있을 만큼 충분히 넓어야 한다.

- 밸리데이션의 수행

결과는 밸리데이션 보고서에 요약되어 시험방법이 시험방법 속성에 대한 허용 한도를

충족한다고 평가하였다. 암시적으로 성능 특성이 충족되었으며 시험방법은 사용 목적에 적합하였다.

확립 조건, 보고 범주 및 정당성에 대한 설명

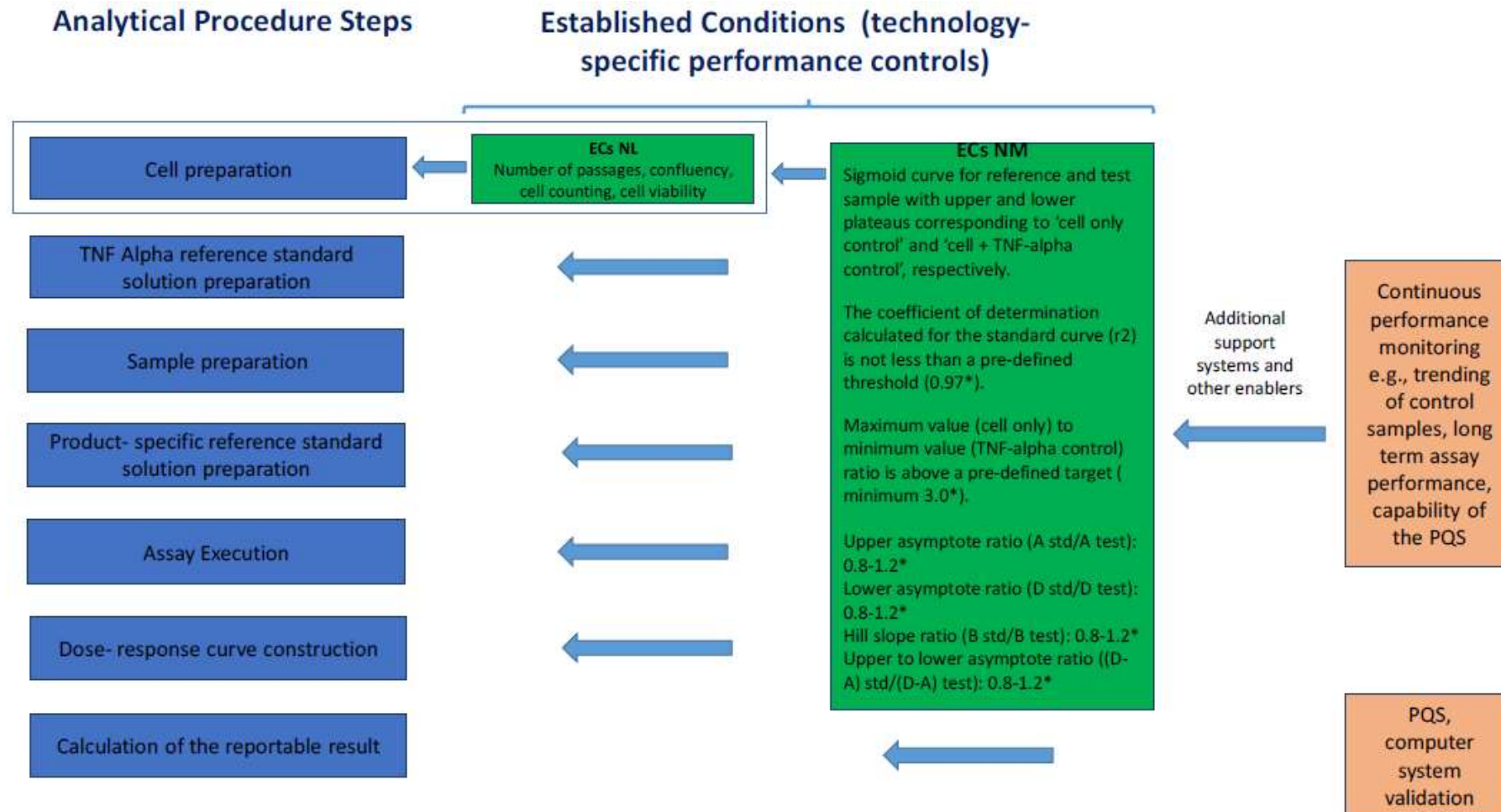
제품 및 공정에 대한 이해와 시험법 개발 데이터를 고려하여, 신청인은 초기 제출의 일부로 확립 조건 및 보고 범주를 제안하였다. 변경에 대한 보고 범주의 정당화에는 ATP에 설명된 사전 정의된 허용 기준 준수 및 추가 성능 관리(예: 시스템 적합성 시험 및 관리 샘플)가 포함된다.

그림 3은 추가적인 지속적 성능 모니터링 가능성과 함께 어떠한 시험방법 단계가 확립 조건에서 정의된 성능 관리와 연관되는지를 보여준다.

표 6에서는 EC, 보고 범주 및 정당성을 기술하였다.

참고: 이 표에 나열된 EC 및 관련 보고 범주의 수는 얻은 지식과 제공된 정보의 범위에 따라 달라질 수 있으며 이 특정 예에 대해서만 작성되었다. 이 예에서 제공된 정보는 사용 가능 및 규제기관에 제출될 지식의 전체가 아니며, 일반 지침으로 사용되어서는 안 된다. EC의 범위, 실제 보고 범주 및 데이터 요구 사항은 지역에 따라 다를 수 있다. 아래 표에서 EC로 확인되지 않은 기타 파라미터 및 조건은 지역 및 경우에 따라 EC로 필요할 수 있다. 다른 기술에 대한 변경은 다른 위험을 구성할 수 있으며 다른 보고 범주로 이어질 수 있다. 지역에 따라 일부 경우(예: 기술 간 변경)에 PACMP가 필요할 수 있다.

그림 3: 시험방법의 성능 관리 전략



* Individual values are just an example and can be different from product to product

확립 조건	ICH Q12 보고 카테고리	근거/사유
ATP에 보고된 성능 특성	PA	CQA를 제어하기 위한 관련 성능 특성
기술(원칙) 세포 기반 분석	Pa 또는 MN	변경의 영향을 평가하기 위해 관리 전략 및 정의된 가교 전략 (아래 참조)에 의해 보장되는 ATP 준수
시험방법 파라미터		
관리 전략 요소 관련(SST, 검체 적합성 평가)		
표준 물질 곡선으로 얻은 용량-반응 곡선은 각각 '세포 단독 대조군' 및 '세포+TNF-알파 대조군'에 해당하는 상부 및 하부 평형이 있는 S자 곡선이다.	MN	시험방법의 장기적인 성능은 ATP를 준수하고 가교 전략과 PQS를 성공적으로 실행하여 보장된다.
시험 검체로 얻은 용량-반응 곡선은 각각 '세포 단독 대조군' 및 '세포+TNF-알파 대조군'에 해당하는 상부 및 하부 평형이 있는 S자 곡선이다.	MN	
각 표준/시험 곡선에 대해 계산된 결정 계수(r^2); r^2 는 0.97 이상 ²	MN	
최대값(cell only) 대 최소값(TNF-알파 대조군) 비율. 최소 3.0 ²	MN	
유사성/병렬성 평가: 예: 상부 점근선 비율(A std/A test): 0.8-1.2 ² 더 낮은 점근선 비율(D std/D test): 0.8-1.2 ² Hill 기울기 비(B std/B test): 0.8-1.2 ² 상한에서 하한 점근선 비율: ((D-A) std/(D-A) test): 0.8-1.2 ²	MN	

확립 조건	ICH Q12 보고 카테고리	근거/사유
세포 준비		
세포주; WEHI-164 세포(ATCC)	MN	작용 방식(CQA 연결)에 대한 이해를 바탕으로 반응성 세포주의 적합성은 TNF-알파(약물 존재 시 세포의 생존 및 약물 부재 시 세포 사멸)에 반응하여 확인된다. 변경의 영향을 평가하기 위해 관리 전략 및 정의된 가교 전략 (아래 참조)에 의해 보장되는 ATP를 준수한다. 개정된 시스템 적합성 시험은 세포주의 적합성과 그 성능(계대수, confluency, 세포 계수, 세포 생존율, 신호 진폭, 반응 곡선의 모양)을 보장해야 한다.
세포의 준비: 서브 컬처	NL	제품 품질의 변화를 감지할 수 있는 충분한 세포 성능은 다음을 통해 보장된다. - 시험법의 시스템 적합성은 세포 준비의 적합성을 포함한다(계대수, confluency, 세포 계수, 세포 생존율, 신호 진폭, 반응 곡선의 모양). - 분석법의 성능과 CQA 연결성에 영향을 미치는 세포 대사의 변화가 감지된다. - 불충분한 셀 성능으로 이어지는 변경은 정의된 성능 특성에 영향을 미칠 수 있고 사전 승인이 필요하므로 구현되지 않는다. - 변화의 영향을 평가하기 위한 관리 전략 및 정의된 가교 전략 (아래 참조)에 의해 보장되는 ATP를 준수한다.
배지 조성: RPMI 1640, L-글루타민, 열불활성화 fetal bovine serum 및 적절한 항생제	NL	
2µg/mL의 악티노마이신 D를 포함하는 분석 배지를 사용하여 밀리리터당 1x10 ⁶ 개 세포를 포함하는 WEHI-164 세포 현탁액의 제조	NL	
TNF-알파 표준 용액 준비		

확립 조건	ICH Q12 보고 카테고리	근거/사유
<p>TNF-알파 용액의 농도: 관리 전략 요소를 충족하고 TNF-알파 용량 반응 곡선을 얻을 수 있도록 분석 배지로 희석하여 적절한 작업 농도(예: ED80)를 구함.</p> <p>TNF-알파 용량 반응 곡선의 모양:</p>	NL	<p>약물의 작용 기전의 기초가 되는 TNF-알파에 대한 약물의 효과는 다음과 같이 입증됩니다.</p> <p>변화의 영향을 평가하기 위해 관리 전략 및 정의된 가교 전략 (아래 참조)에 의해 보장되는 ATP 준수.</p> <p>1/ 표준곡선으로 구한 용량-반응 곡선은 각각 '세포 단독 대조군' 및 '세포+TNF-알파 대조군'에 해당하는 상부 및 하부 평형이 있는 S자 곡선이다.</p> <p>2/ 시험 검액으로 구한 용량-반응 곡선은 각각 '세포 단독 대조군' 및 '세포+TNF-알파 대조군'에 해당하는 상부 및 하부 평형이 있는 S자형 곡선이다.</p> <p>3/ 표준곡선(r^2)에 대해 계산된 결정계수가 0.97 이상²</p> <p>4/ 최대값(cell only) 대 최소값(TNF-알파 대조군) 비율: 최소 3.0².</p> <p>5/ 검체 적합성 평가 기준 준수</p>
검액 준비 및 제품 특이적 표준용액 준비		
<p>시험 검액 및 표준용액의 준비: 관리 전략 요소를 충족시키기 위해 well 당 적절한 양의 용액</p>	NL	<p>판독 및 용량 반응 곡선의 적합성은 관리 전략 요소에 의해 보장된다.</p> <p>1/ 표준곡선에 대하여 얻은 용량-반응 곡선은 각각 '세포 단독 대조군' 및 '세포+TNF-알파 대조군'에 해당하는 상부 및 하부 평형이 있는 S자 곡선이다.</p> <p>2/ 시험 검액으로 구한 용량-반응 곡선은 '세포 단독 대조군' 및 '세포+TNF-알파 대조군'에 각각 대응하는 상부 및 하부</p>

확립 조건	ICH Q12 보고 카테고리	근거/사유
		평형이 있는 S자형 곡선에 해당한다. 3/ 표준곡선(r^2)에 대해 계산된 결정계수는 0.97 ² 이상 4/ 최대값(셀만) 대 최소값(TNF-알파 대조군) 비율: 최소 3.0 ² 5/ 검체 적합성 평가 기준 준수 그리고 가교 전략 및 PQS로 보장되는 ATP 준수 ³
분석 수행 단계		
양성 대조군 웰의 제조: 적절한 양의 TNF-알파 첨가	NL	판독 및 용량 반응 곡선의 적합성은 관리 전략 요소에 의해 보장된다. 1/ 표준곡선에 대하여 얻은 용량-반응 곡선은 각각 '세포 단독 대조군' 및 '세포+TNF-알파 대조군'에 해당하는 상부 및 하부 평형이 있는 S자 곡선이다. 2/ 시험 검액으로 구한 용량-반응 곡선은 '세포 단독 대조군' 및 '세포+TNF-알파 대조군'에 각각 대응하는 상부 및 하부 평형이 있는 S자형 곡선에 해당한다. 3/ 표준곡선(r^2)에 대해 계산된 결정계수는 0.97 ² 이상 4/ 최대값(셀만) 대 최소값(TNF-알파 대조군) 비율: 최소 3.0 ² 5/ 검체 적합성 평가 기준 준수 그리고 가교 전략 및 PQS로 보장되는 ATP 준수 ³
웰에 TNF-알파 용액 추가: 웰 당 적정량의 TNF-알파 용액	NL	
추가된 세포의 양 첨가하는 동안 균일한 현탁액으로 세포를 유지하면서 적절한 양의 세포 현탁액을 각 웰에 추가	NL	
관리 전략 요소를 충족할 수 있는 사전 배양 온도 및 기간 조건(온도, 지속시간, %CO2)	NL	
관리 전략 요소 조건(온도, 지속시간, %CO2)을 충족할 수 있는 배양 온도 및 지속시간	NL	
용량 반응 곡선 구성		
테트라졸륨 염 WST-8 재구성(5-(2,4-디설포페닐)-3-(2-메톡시-4-니트로페닐)-2-(4-니트	NL	세포에 대한 약물 효과의 정량화 판독의 적합성은 관리 전략 요소에 의해 보장됩니다.

확립 조건	ICH Q12 보고 카테고리	근거/사유
로페닐)-2H-테트라졸-3-이움 나트륨)		1/ 참조 표준 곡선에 대해 얻은 용량-반응 곡선은 각각 '세포 전용 대조군' 및 '세포 + TNF-알파 대조군'에 해당하는 상부 및 하부 안정기가 있는 S자 곡선에 해당합니다. 2/ 테스트 샘플에 대해 얻은 용량-반응 곡선은 '세포 전용 대조군' 및 '세포 + TNF-알파 대조군'에 각각 대응하는 상부 및 하부 안정기를 갖는 S자형 곡선에 해당합니다. 3/ 표준곡선(r^2)에 대해 계산된 결정계수가 0.97 ² 이상 4/ 최대값(셀만) 대 최소값(TNF-알파 대조군) 비율: 최소 3.0 ² 5/ 시료 적합성 평가 기준 준수 그리고 - 변경의 영향을 평가하기 위한 관리 전략 및 정의된 가교 전략 (아래 참조)에 의해 보장되는 ATP 준수 ³
관리 전략 요소를 충족하기 위해 재구성된 테트라졸륨 염의 적절한 양을 각 웰에 추가	NL	
관리 전략 요구 사항을 충족할 수 있는 배양 조건(온도, 기간):	NL	
파장: 450nm 및 650nm	NL	
4개 파라미터 로지스틱 곡선 모델	NL	

PA: 사전 승인, NM: 알림 보통, NL: 낮은 알림(ICH Q12 정의에 따름)

1. 사양에 대한 변경의 영향이 없는 경우 NM, 사양에 영향이 있는 경우 PA(아래 사례 1 및 2 참조), 그러나 규제 계약은 지역에 따라 다를 수 있다.
2. 결별 값은 예시일 뿐이며 제품마다 다를 수 있다.
3. 보고 범주는 처음에는 MN이었지만 정당화 제공에 따라 NL로 하향 조정됨

다음 파라미터는 EC가 아니다.

- 음성 대조군 well의 준비
- Plating 형식

평가 및 가교 전략 변경

위 표의 정보(EC 및 보고 범주)는 규제 기관과 사전에 합의된 것으로 가정한다.

모든 변경에 대해 업체는 각 ATP에 정의된 CQA(생물학적 활성)와의 연관성 및 성능 특성에 잠재적 영향을 평가하기 위해 구조화된 위험 평가를 수행할 것이다. 위험 평가의 잠재적 결과에 따라, 성능 특성 및 관련 기준의 준수를 입증하기 위하여 실험적 가교 연구가 수행될 것이다. 여기에는 필요한 경우 대표 검체 및 표준품의 변경 및/또는 비교 분석에 의해 영향을 받는 시험방법 성능 특성의 부분적 또는 전체 (재)검증이 포함될 수 있다.

업체는 가교 연구를 하면서 ATP에 정의된 성능 특성 및 관련 기준 준수를 입증할 수 없는 경우 미리 정의된 보고 범주를 사용하여 수정된 시험방법을 구현하지 않아야 한다.

변경 기술 및 관리

다음 시나리오는 허가 후 변경의 예를 보여주고 실제로 변경을 구현할 때 업체가 따를 단계를 보여준다.

변경 #1: 전형적인 세포 배양(연속 세포 배양)에서 즉시 사용 가능한 세포(동결 세포)로 변경

i) 배경

동일 세포주를 사용하는 세포 기반 역가 시험을 위하여 연속 세포 배양에서 즉시 사용 가능한 세포로 변경한다. 이 변경은 시험방법 단계의 셀 준비에만 영향을 준다. 세포의 동결 및 해동 조건은 변화를 성공시키기 위한 관리(반응 세포주의 세포 대사)의 핵심 파라미터이며 나머지 시험방법은 변경되지 않는다. 이 변경 사항은 기술에만 해당되며 기준에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

ii) 구조화된 위험 평가의 요약:

약물의 유효성을 보장하는 핵심사항인 CQA 역가와 직접적인 연관성이 있어 **시험과의 연관성**은 높은 것으로 분류된다. 변경 사항이 CQA(동일 세포주 사용, 동일 관독)와 연관된 영향은 없을 것으로 예상되며 이 점에서 중요도는 낮다.

역가 측정에 사용되는 세포 기반 분석은 변동성을 나타낼 수 있는 여러 요소를 갖기 때문에 **복잡한 기술**에 해당한다. 변동성에 영향을 미치는 요소는 사전 지식 및 향상된 개발 데이터에 기반하여 잘 알려져 있고 시험방법 관리 전략으로 해결된다.

변경의 범위는 세포 준비(시험방법 단계 세포 준비의 변경)로 제한되며 한 가지 시험방법 속성(세포 대사)에만 잠재적인 영향을 미친다. 세포 성능에 영향을 미치는 요소를 이해하고 즉시 사용 가능한 세포 준비 개발의 부분으로서 조사하고 SST에서 모니터링한다.

초기 위험 평가는 중간 위험으로 제안되었다. ICH Q14 그림 2의 2단계에 따라 추가 평가가 수행되었다.

iii) 관련 성능 특성에 대한 기준 준수

시험방법에 대한 이해 및 CQA과 관련한 연관성을 통해 변경 후 측정 결과의 품질을 보장하는 관련 성능 특성에 대한 기준을 정의할 수 있었다(표 4 참조). 변경사항은 잠재적으로 세포 대사에 영향을 미치므로 분석법 성능 특성의 정확성과 정밀성에 영향을 줄 수 있다. 변경사항을 실 적용하기 전에 이러한 성능 특성을 준수하는지 입증해야 한다. 이 변경은 동일한 세포주가 사용되고 동일한 표준물질에 대한 역가가 측정되므로 성능 특성의 특이성 및 보고가능 범위에 영향을 미치지 않는다.

iv) 변경 후 시험방법 성능 입증

성능 특성에 대한 영향 평가

성능에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있는 다음 파라미터에 대한 시험방법 이해를 기반으로 시험방법 기술사항에서 정의 및 평가되었다. 세포 동결 및 해동 조건/세포 대사는 관리할 핵심 파라미터이다(냉동 배지, 동결 조건, 성장/분석 배지). 시험법의 SST는 세포 준비의 적합성을 포괄한다(예: confluency, 세포 밀도, 세포 생존율, 신호 진폭, 반응 곡선의 모양).

실험적 가교 연구 결과

ICH Q14의 표 2에 따라 변경 후 영향을 받는 시험방법 속성이 충족됨을 입증하기 위해 시험방법의 부분적 재검증이 수행되었다. 변경 전 및 후 시험방법을 사용하여 대표 검체 세트의 비교 분석을 수행한 결과가 유사하거나 관찰된 차이가 허용 가능하고 확립된 사양에 영향을 미치지 않도록 한다.

v) 결론

성능 특성의 평가는 정의된 기준이 충족될 수 있음을 보여주었다. 연구 결과 변경 후 예상되는 셀 성능이 확인되었다. 방법의 목적은 변경되지 않았으며 보고 가능한 결과를 생성하는 기능도 변경되지 않았다. 가교 실험이 성공적으로 수행되었다. 변경과 관련된 위험은 초기 위험 평가의 결과, 성능 특성 평가 및 가교 연구 결과를 고려하여 낮은 것으로 간주된다.

vi) 규제 보고:

수행된 단계의 결과로 표 6에 따라 규제기관과 합의한 대로 관련 보고 범주의 원래 EC가 확인되었으므로 변경 사항은 알림 낮음으로 제안된다. 시험법 밸리데이션 보고서 및 가교 연구 결과와 함께 수정된 시험방법 기술사항이 제출된다. 시험방법을 보장할 수 있는 시험방법의 SST 기준은 변경되지 않는다. 동결 세포를 취급하고 준비하는 것이 세포 성능에 미치는 영향이 없음을 입증한 적절한 개발 데이터가 제공될 것이다.

변경 #2: 결합 ELISA에서 세포 기반 분석으로

또 다른 예는 업체가 초기에 항 TNF 알파 재조합 단백질의 상대 역가를 결정하기 위해 결합 분석(ELISA)을 개발한 후 세포 기반 분석을 변경 후에 진행할 경우이다. ATP (표 4)에서 정의한 대로 초기 품목허가에 포함된 측정 요구 사항은 변경되지 않고 시험법 개발 및 변경 적용을 지원하는 데 사용되었다.

i) 배경:

결합 ELISA에서 세포 기반 분석으로 변경한다. 두 방법 모두 표준물질과 비교하여 약물의 상대 역가를 평가한다. 그러나 작용기전에 대한 평가는 일반적으로 다르다. 결합 ELISA는 초기 단계 이벤트(결합 활성화만)를 표적으로 하는 반면 세포 기반 분석은 신호 캐스케이드에서 후기 단계 이벤트, 즉 하위 이벤트를 목표로 한다. ELISA에서 세포 기반 분석으로 변경하는 것은 기술 외의 사항이며 사양 허용 기준에 대한 잠재적 영향을 배제할 수 없다.

ii) 구조화된 위험 평가 요약:

약물의 유효성을 보장하는 핵심인 CQA 역가와 직접적인 연관이 있어 시험의 연관성은 높은 것으로 분류된다. 면역화학적 결합 분석에서 하위 이벤트 캐스케이드가 표적화될 수 있는 세포 기반 분석으로 변경되기 때문에 변경은 CQA 효능 측정에 영향을 미칠 수 있다. 그러나 이러한 변경은 제품의 작용기전 더 잘 반영할 것으로 예상된다.

역가 측정에 사용하도록 제안된 세포 기반 분석은 가변적인 여러 요소와 관련된 **복잡한 기술**이다. 시험방법 파라미터는 위험 기반 접근 방식에 따라 평가되었으며 변동성에 기여하는 요인이 잘 이해되고(사전 지식 및 향상된 개발 데이터를 기반으로) 시험방법 관리 전략에서 다루어진다는 것이 입증될 수 있다.

면역화학적 결합 분석법에서 세포 기반 분석법으로 기술의 변경이 예상됨에 따라 그 변화의 정도가 크다. 분자의 기능적 특성 및 관련 작용 방식은 전임상 및 임상 자료에 의해 잘 이해되고 뒷받침된다. 다양한 반응성 세포주 후보가 스크리닝 되었다. WEHI 164 세포주와 분석 방식(세포 증식)은 미리 정의된 선택 기준과 분자의 작용 방식에 따라 선택되었다. 분자(항-TNF)의 작용 기전을 입증하기 위해, TNF-알파 표준품이 약물 존재 하에서 세포 증식에 미치는 추가 영향을 측정하기 위해 사용된다. 최적의 TNF-알파 및 약물의 양이 확인되었으며 시험방법에 설명되었다. 시험방법의 적절한 관리를 보장하기 위해 관련 SST 기준이 정의되었다(시험방법 기술사항 참조). 초기 위험 평가는 높은 위험을 제안했다. ICH Q14 그림 2의 2단계에 따라 추가 평가가 수행되었다.

iii) 관련 성능 특성에 대한 기준 준수

시험방법에 대한 이해 및 CQA와 관련한 연관성을 통해 변경 후 측정 결과의 품질을 보장하는 관련 성능 특성에 대한 기준을 정의할 수 있었다(표 4 참조). 면역화학적 결합 ELISA와 세포 기반 분석 방법은 분석 방법의 원리가 다르지만 두 절차 모두에서 보고 가능한 결과가 측정되고 자료의 일반화(내부 검교정으로 사용되는 RS)로 동일 표준 물질과 비교하여 계산된다. 결과적으로 보고 가능한 결과는 동일한 접근 방식(% 상대 역가)을 사용하여 기재된다. 그러나 변경 정도에 따라 ATP에서 정의한 성능 특성의 준수 평가를 포함한 새로운 시험법의 밸리데이션이 필요하다.

iv) 변경 후 시험방법 성능의 입증

세포 기반 분석은 ATP에 정의된 기준에 따라 개발되었다. 개발 후 시험방법의 검증이 수행되었다.

ATP에 정의된 성능 특성에 대한 준수가 입증될 수 있고 기준 허용 한도 변경이 필요하지 않은 경우 가교 연구가 시작된다.

그러나 세포 기반 분석의 복잡한 특성으로 인해 결합 ELISA(예: 정밀성)와 비교하였을 때 성능 특성에 영향이 있을 수 있다. 분석의 성능이 여전히 ATP에 기술된 기준을 충족하고 기준 허용 한도를 뒷받침하는 경우 평가가 수행되어야 한다. ATP에 기술된 성능 기

준 및/또는 기준 허용 한도의 변경이 필요한 경우 변경은 사전 허가 경로를 따른다.

실험적 가교 연구 결과

ICH Q14의 표 2에 따라 세포 기반 절차의 완전한 검증을 수행하여 사용목적에 대한 적합성을 입증하였다. 세포 기반 절차는 ATP의 요구 사항을 충족하는 것으로 밝혀졌다. 대표적인 분해된 검체(강제 분해 검체는 역가의 감소 또는 사용기간의 만기를 감지할 수 있음)를 포함하여 ELISA 및 세포 기반 시험법을 사용하여 대표성을 가진 검체로 비교 분석을 수행하였다. 연구는 두 가지 시험법으로 나타난 결과 사이의 연속성을 입증하도록 설계되었다(예: 비정상적인 결과는 두 방법 모두에서 부적합으로 감지되어야 함).

v) 결론

세포 기반 절차의 밸리데이션 및 성능 특성 평가는 정의된 기준에 충족함을 입증하였다. 연구 결과는 ELISA와 세포 기반 절차 모두에서 요구되는 정확성, 정밀성 및 특이성 농도 수준에서 상대 역가를 측정할 수 있음을 입증하였다. 시험방법의 목적은 변경되지 않았으며 보고 가능한 결과를 생성하는 기능도 변경되지 않았다.

가교 실험이 성공적으로 수행되었다. 변경 평가는 변경 정도가 ATP나 기준에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 또한, 두 방법의 가교 평가는 상대 역가 기준이 변경되지 않은 상태로 유지됨을 확인하였다. 변경과 관련된 위험은 초기 위험 평가, 성능 특성 평가 및 가교 전략의 결과를 고려하여 보통으로 간주되었다.

vi) 규제 보고

표 6에 따라 규제 기관과 합의한 관련 보고 범주가 있는 원래 EC는 수행 결과로 확인되었으며, 따라서 변경 수준은 “보통 알림” 범주를 사용하여 관련 규제 당국에 제출된다. 시험방법 밸리데이션 보고서 및 가교 연구 결과와 함께 수정된 시험방법 자료가 제출된다.

13.2 부록 B: MODR에 대한 밸리데이션 전략

이 부록에서는 MODR에 대한 밸리데이션 전략을 설명하며, 속성 허용 기준, 파라미터 범위, 관리 전략 및 밸리데이션 전략을 결합하여 성능 특성을 확인하는 예시 표를 포함한다.

ICH Q2는 시험방법 밸리데이션에 대한 개념을 제공한다. 일반적으로 작동 공간은 밸리데이션 자료에 의해 다루어져야 한다. 밸리데이션의 범위와 관련된 운영 상의 유연성은 사례별로 평가되고 정당성이 확인되어야 한다. 개발 성능 특성으로 이미 밸리데이션에 구성된 성능 특성은 고려되지 않는다. 아래 두 가지 옵션은 일반적인 접근 방식의 예를 나타내며 그 중간도 허용된다.

옵션 1: 밸리데이션을 위해 최소한의 MODR 단일 변수 작동 파라미터 세트가 선택된다 (일반적으로 설정된 작동 조건 또는 설정 포인트). MODR 내 파라미터의 향후 변경에 대해서는 추가 밸리데이션 평가를 수행해야 한다. 추가 밸리데이션의 범위를 결정하기 위한 전략은 제출 서류에 기술되어야 한다.

옵션 2: 설정 포인트(예: 센터 포인트 및 MODR의 극한값)의 밸리데이션은 추가 밸리데이션 없이 MODR 내에서 완전한 운영 유연성이 허용된다.

그림 1은 두 가지 다른 밸리데이션 옵션의 영향을 보여주는 시험방법의 전주기 단계에 대한 개요를 제공한다.

그림 1: 다른 밸리데이션 옵션에 따른 시험방법 전주기

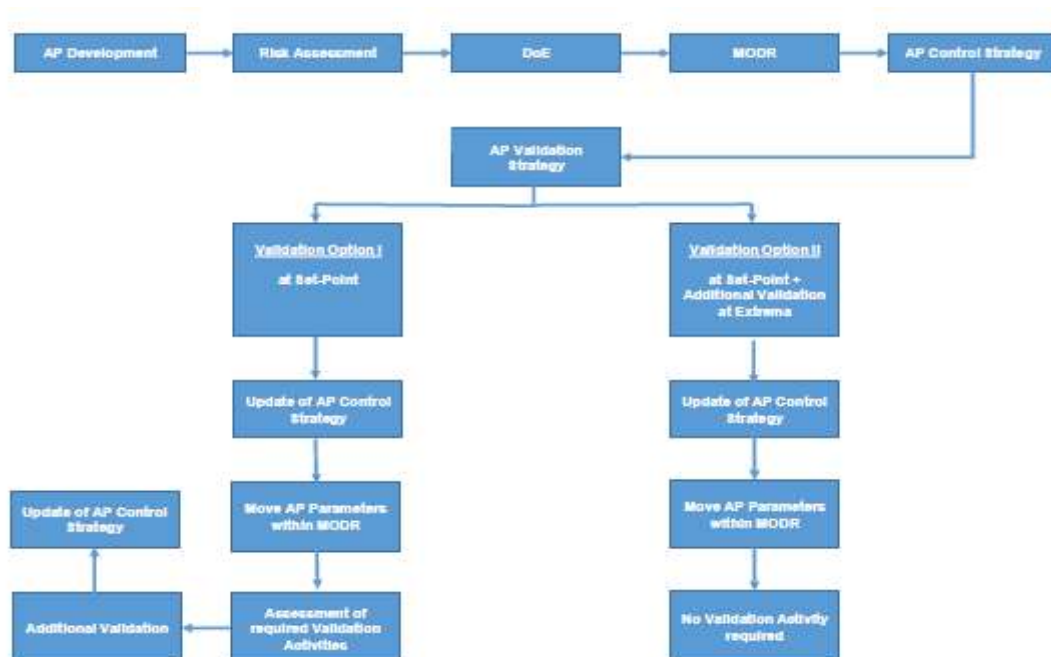


표 1은 시험방법에 대한 기본 지식의 요약 방법을 나타내며 변경에 대한 컨설팅 자료로 사용될 수 있다. ATP(컬럼 B) 및 DoE 결과(컬럼 D, E, F)를 기반으로 시험방법의 핵심 정보를 축적하는 방법의 예이며, MODR(컬럼 D)의 정의 및 특정 시험방법 속성의 기준을 충족하는 개별 범위(컬럼 E)로 연결된다. MODR(컬럼 D)은 이러한 개별 범위(열 E)와 일반적으로 겹치는 범위를 나타내는 반면, 기존 정보(열 F)는 실험에서 다루는 전체 조사 범위로 정의된다. 동시에, 표 1은 시험방법 속성(컬럼 B)의 허용 기준을 시험방법 관리 전략(컬럼 G)과 맞추어 ICH Q2에서 파생된 시험방법 수행 특성(컬럼 A)을 위한 시험방법 밸리데이션 전략(컬럼 H)을 설정할 수 있다. MODR 내에서 파라미터의 향후 이동에 대한 실험 계획은 시험방법 관리 전략(컬럼 G)에서 사전 정의할 수 있다.

표 1: 시험방법 정보의 요약

A	B	C	D	E	F	G	H
AP Performance Characteristic	AP Attributes based on ATP	AP Parameters with potential influence on the AP Attribute (based on AP Risk Assessment)	Parameter Range			AP Control Strategy	AP Validation Strategy
			MODR	shown to fulfil the specific AP Attribute	Existing Information *		
Specificity / Selectivity	separation of impurities A and B: Rs ≥ NNN	column temperature	35 - 42°C	32 - 60°C	20 - 60°C	MODR Rs ≥ NNN for impurity A and B for SST solution	validation covered by MODR and SST
		gradient slope	3.0 – 4.5% eluent B/min	2.5 – 5.0% eluent B/min	1.0 – 10.0% eluent B/min		
		flow rate	0.8 - 1.2 ml/min	0.5 - 1.5 ml/min	0.5 - 1.5 ml/min		
Precision	TAE ≤ NNN% for impurity A	column temperature	35 - 42°C	32 - 60°C	20 - 60°C	- validation - instrument qualification - SST: RSD of reference solution (impurities) ≤ NNN%	validation of precision: - repeatability (n = NN): RSD ≤ NNN% - intermediate precision (n = NN): RSD ≤ NNN% - intermediate precision: Δ vs. repeatability ≤ NNN%
		gradient slope	3.0 – 4.5% eluent B/min	2.5 – 5.0% eluent B/min	1.0 – 10.0% eluent B/min		
		gradient: starting conditions, ratio eluent A : eluent B	85 : 15 – 95 : 5	85 : 15 – 95 : 5	75 : 25 – 100 : 0		
		flow rate	0.8 - 1.2 ml/min	0.5 - 1.5 ml/min	0.5 - 1.5 ml/min		
		injection volume	4 - 6 µl	3 - 20 µl	1 - 20 µl		

NNNNN ... values to be defined and justified
* e.g. based on DoE performed

13.3 부록 C: 다변량 모델 전주기 구성요소의 예

Model Description	On-line NIR to determine blending ranges to achieve blend uniformity during development	Measurement of Content Uniformity and Assay of uncoated tablets by NIR used for product release	Glucose Raman model used for qualitative identification testing on incoming raw material release for GMP use
	Model Category – Low Impact	Model Category - High impact	Model Category – High impact
	User requirements	Defined model requirements (e.g., ATP)	Defined model requirements (e.g., ATP)
Risk Assessment	Initial assessment based on existing knowledge, laboratory and pilot studies, or DOE, as appropriate.	Formal risk assessment based on knowledge gained during initial development.	Formal risk assessment with knowledge gained during initial development
Model Development - Calibration	Scientifically sound approach based on laboratory and pilot data and previous experience.	Formal design-based approach (e.g., DOE) covering appropriate ranges of relevant variability sources with established acceptance criteria that are suitable for intended use.	Formal design-based approach covering appropriate ranges of relevant variability sources (raw material, lots, packaging, instruments-to-instrument, user, software limitation) with established acceptance criteria that are suitable for intended use. Establish an identification threshold that has the same probability of detection as the existing method and a suitable alternative testing method should the Raman method fail.
Validation (Verification)	Assess specificity and robustness, optionally assess linearity and/or precision	Full validation covering applicable performance characteristics across reportable ranges with established acceptance criteria (ICH Q2).	Full validation covering applicable performance characteristics across reportable ranges with established acceptance criteria (ICH Q2). Include establishing suitable comparability of Raman method to existing method for release (may be reference method)
Performance Monitoring	Routine monitoring – maintain data sources (instruments), automation connectivity, and data integrity.	Routine monitoring – maintain data sources (instruments), automation connectivity, and data integrity.	Routine monitoring – maintain data sources (instruments), automation connectivity, and data integrity.
	Real-time diagnostics – implement initial diagnostics to confirm model performance in real-time.	Real-time diagnostics – implement routine diagnostics to confirm model performance in real-time.	Real-time diagnostics – implement routine diagnostics to confirm model performance in real-time.
	Periodic monitoring – if applicable, compare model predicted results to reference method at a frequency that is scientifically justified or on an event driven basis as needed.	Periodic monitoring – compare model predicted results to reference method at a frequency that is scientifically and statistically justified or on an event driven basis.	Periodic monitoring – compare model predicted results to reference method at a frequency that is scientifically and statistically justified or on an event driven basis.
Model Maintenance	Model Update - updates are common during the process development stage as new experimental data becomes available	Model Update - updates should be triggered based on Model Monitoring and Maintenance Strategy.	Model Update - updates should be triggered based on Model Monitoring and Maintenance Strategy.
	Change Management per PQS	Change Management per PQS	Change Management per PQS