[Day 1] 9월 23일(화)	
유지선 박사 | 대웅제약 **[Q3C(R9)] Risk based 기반 의약품 잔류용매 평가 및 관리 전략**	
Q 1	SM물질에 사용되는 용매 및 금속 불순물을 알지 못하여 제품 분석에 넣지 못한다면 어떻게 되는 것인지, 꼭 알아내서 기준을 정해야 되는 것인지?
A 1	출발물질 제조 과정 중에 사용된 용매 및 금속에 대해 알지 못한다면, 원료의약품에 잔류하는 용매의 종류 및 양에 대한 정보가 없어 완제품 제조사가 잔류용매를 적절하게 관리하는데 어려움이 클 것으로 예상됩니다. 따라서 원료의약품 수준에서 타당한 품질 기준 수립하여 관리하는 것이 필요하다 판단됩니다.
Q 2	벤젠 미검출자료를 제출하여 api에서 기준미설정을 하셨다고 말씀 주셨는데, 제가 알기로는 기준미설정하려면 기준치의 10%미만임을 입증하는 3배치자료를 제출해야 합니다. 그런데 LOQ 가 0.3ppm이라고 하셨는데 그럼 LOQ가 기준치의 10%보다 커서 실제 10%미만인지 알 수가 없을 것 같은데, 어떻게 미설정이 통과가 되셨는지 궁금합니다.
A 2	일반적으로 공정 중에 직접 투입한 용매는 심사 대상이나, 톨루엔/아세톤 등의 불순물로서 존재하는 벤젠의 경우 아래의 방법들로 관리하도록 안내되어 있습니다. (의약품 잔류용매 기준 질의 응답집, 민원인 안내서, 2024.08, 식약처 발행) ① 중간체 또는 최종 원료의약품에 벤젠 규격 설정 ② 아세톤 및 톨루엔을 적절한 규격으로 관리 * 이 때 적절한 규격은 기준 최대값으로 관리하여도 최종 원료의약품에서 벤젠이 제한농도 이내로 관리되는 규격 ③ 아세톤 및 톨루엔에 벤젠 규격을 설정하여 관리 ④ 벤젠에 대해 제한농도의 30% 이내 또는 불검출임을 확인할 수 있는 실생산 3배치 또는 파일럿 6배치에 대한 시험자료 제출 발표 내용에서도 말씀드렸던 것처럼, 벤젠을 공정에 직접 사용한 것은 아니며 아세톤/톨루엔 등의 불순물로서 API까지 잔류할 가능성을 염두하여 진행한 연구였으며, 아래 사항들을 충족했기에 규격 미설정이 가능했음을 알려 드립니다.

	1) 아세톤/톨루엔에서 이미 벤젠의 실측 잔류 수준이 2 ppm 미만이었고, 2) API의 벤젠 시험법 시험법의 LOQ는 0.3 ppm으로 30% 미만 수준으로 LOQ가 확보되었습니다. 3) 실생산 3배치의 결과가 불검출이었습니다 (시험 자료 제출 완료).
Andrew Teasdale | ATCMC Solutions Limited **[Q3D(R2)] Elemental Impurity Risk Assessment** **[M7(R2)] M7(R2): N-Nitrosamines -Past, Present and Future**	
Q 1	생물학적 제제에서 니트로사민류를 관련 평가를 할 때 합성 과정에서 생성이 되지 않는데, 제조공장에서만 생성될 것을 평가해도 되는지 추가적으로 해야 하는 것은 무엇인지 문의드리고 싶습니다.
A 1	Whilst perhaps understandable that there would be concerns relating to Nitrosamines in biologics in the same way as small molecules the risk is substantively lower. If you have already addressed the risk in terms of the synthesis part of the process (I assume this relates to an ADC type product) then the risk associated purely with the Biologic part of the process is very low (I would argue negligible) for a number of reasons including but not limited to: -Typical absence of obvious secondary (tertiary amine) sources -Absence of any viable nitrosating agents and finally conditions either during manufacture or storage that would promote nitrosation. Many of these aspects and several other mitigating factors that reduce the risk still further are defined in the original EFPIA Nitrosamine work. (Refer to: Click)
Q 2	Among high-dose and low-dose oral formulations with the same amount of raw pharmaceutical ingredients, can we say that the risk of metal impurities is greater in the high-dose formulation?
A 2	It would ultimately depend upon what are the most significant risk factors. As I tried to articulate in my presentation the risk associated with pharmaceutical ingredients (excipients) has been shown to be very low and that the largest risk relates to metals deliberately used in the drug substance manufacture i.e., metal catalysts. Your risk assessment should enable you to determine if a catalyst is used and the level of risk. Where a catalyst is used, especially if in the later stages of the synthesis then this would mean a larger risk at higher doses.

Kazusei Komatsu | Shionogi **[M7(R2)] ICH M7(R2) Risk-Based Assessment and Control Strategies for Genotoxic Impurities Using Real-World Case Studies (Including Manufacturing Processes)**	
Q 1	In ICH M7, one of the control options is demonstrating removal of mutagenic impurities during the manufacturing process (Option 4). For example, if a mutagenic impurity introduced at an early stage of synthesis is detected in the final drug substance at a level not exceeding 10% of the TTC, do you consider such data alone sufficient to demonstrate its removal, or should additional information such as a purge factor also be provided?
A 1	As a guideline, test results of API alone could support the impurity removal to apply option 3 control (M7 section 8.1 option 3). If we intend to apply "a control strategy that relies on process controls in leu of analytical testing", we should justify that "the process chemistry and process parameters that impact levels of mutagenic impurities are understood". That can be demonstrated through root cause analysis and/or "as an estimated purge factor for clearance of the impurity by the process". (M7 section 8.1)
Q 2	생물학적 제제에서 니트로사민류를 관련 평가를 할 때 합성 과정에서 생성이 되지 않는데, 제조공장에서만 생성될 것을 평가해도 되는지 추가적으로 해야 하는 것은 무엇인지 문의드리고 싶습니다.
A 2	For biologics, while N-nitrosamines originating in the manufacturing facility may not receive much attention, they are considered as leachables. Typically, the chemical synthesis portion and the intentional use of nitrosating reagents are causes for concern in biologics. However, when those are not relevant, focusing on leachables could be reasonable approach.

Patricia Parris | Pfizer

[Q3E EWG] ICH Q3E: Guideline for Extractable and Leachables

Q 1	침출물 class가 1부터3까지 있는데 침출물에 대한 클래스가 평가되어 있는 자료는 어디서 찾아볼 수 있나요?
A 1	In the Q3E Step 2 document Appendix 4 contains the description of the classes and summary tables for the Class 1 and Class 3 leachables agreed at the expert working group (EWG) thus far. Appendix 6 includes detailed PDE monogrpah for two Class 1 Leachables and the Supporting Document includes the PDE monographs for the six Class 3 leachables. More leachables will be added to Class 3 in further revisions of the Q3E guideline.
Q 2	1. Filter validation 및 equipment에서 extractable이 적합하면 leachable study를 진행하지 않아도 되는지? 2. 신장 투석액 등 mdd가이 많을 경우 simulated leachable에 대해 자세히 설명 부탁 드립니다. (Aet가 loq보다 낮아질 경우 등에 대해)
A 2	1. Not necessarily, providing a clear scientific justification is submitted. 2. Section 4.5 of the Q3E Step 2 guideline describes when simulated leachables study may be employed. 'Circumstances may exist when performing a drug product leachables study is not technically feasible despite thorough due diligence which may include systematic investigation of multiple diverse sample preparation techniques coupled with highly sensitive and selective analytical methods, techniques and instrumentation. Such circumstances may include challenging detection or quantification thresholds associated with large volume parenterals (LVPs), significant analytical matrix interference inherent with complex drug product formulations, or a combination of such factors'

[Day 2] 9월 24일(수)	
신민경 대표 | 셀타스퀘어 **[E2C(R2)] PBRER 작성 실무 및 국내외 규제 대응 사례**	
Q 1	1. 제네릭 제품의 노출 환자수의 경우, 해당 제품에 대한 환자수만 예상하면 되나요? 2. 시그널 평가 등 안전성 정보가 외국에서 이미 이루어진 경우 한국에서 인용 외에 재평가가 필요한가요? 필요하다면 어떤 부분을 중점적으로 재평가해야 하나요?
A 1	1. 네, 맞습니다. MAH 허가권자의 품목에 대한 정보를 작성해주시면 됩니다. 2. 네, 맞습니다. 시그널 평가는 데이터 기반으로 운영되며, 기본적으로 허가권자의 품목에 대한 평가가 이뤄져야 합니다. 수집된 정보가 부족하다면 Unexpected case별 정성 평가 (메카니즘/class effect/임상데이터/논문 등 고려)로 작성하되, 외국에서의 조치와 오리지널 의약품의 라벨 변경 또는 RMP/시그널 평가에 대한 정보가 안전성을 뒷받침할 수 있습니다. PBRER과 유사한 '품목허가를 위한 안전성 보고서'에서도 식약처가 해외 규제당국 및 오리지널 의약품 정보를 보완으로 내는 것을 고려하면, 말씀주신 정보도 충분히 가치 있는 정보로 활용됩니다.

Daniel Bauer | Novartis Pharma AG **[S10] Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals since Implementation of ICH S10**	
Q 1	1. 광독성 관련 시험법 중 인공피부모델을 이용한 시험법이 있는데 업계에서 활발히 사용되고 있는지? 해당 시험법의 의약품 개발 현장에서 장점과 단점이 있다면 무엇인지? 2. MEC가 1000 이하인 낮은 광반응성을 보는 약물이 실제 광독성 위험성이 있을 가능성은 대략적으로 어느 정도인지?
A 1	1. There is an OECD test guideline specifically for this test method: "In Vitro Phototoxicity: Reconstructed Human Epidermis (3D RhE) Phototoxicity Test Method" (OECD TG 498, 2023). This guideline enables testing of topically applied compounds (e.g., drug substances) or preparations (e.g., drug products such as dermal creams or ointments). This test methods could be used early for screening purposes or as a GLP study for regulatory purposes. In the cosmetics field, particularly for the EU, this approach is critical as an in vitro alternative methods replacing animal testing for cosmetic ingredients. However, regulatory acceptance of a negative result for a new investigational dermal drug product instead of a negative dermal study in an accepted animal model (in particular the topical photo-Local Lymph Node assay addressing both, phototoxicity and photocontactallergy) is unclear and not fully covered by ICH S10. Of note, dermal drug development using new active pharmaceutical ingredients is a specialty area and only done by a small number of pharmaceutical companies. The in vitro 3D skin models are interesting for those companies in particular. However, for oral drug development those skin models are typically not considered. 2. The MEC threshold of 1000 L/mol/cm is based on two publications: Henry et al. 2009 and Bauer et al., 2014. The data presented in the 2014 manuscript were reviewed diligently by the ICH S10 EWG during preparation of ICH S10. The initial request was to provide evaluated standardized UV-vis spectra with concurrent in vitro 3T3 NRU results for a larger range of phototoxic and non-phototoxic compounds across different labs. This evaluation supported the claim from Henry et al., that no relevant in vitro phototoxic compound will be missed when applying the threshold of 1000 L/mol/cm for spectra recorded in methanol or alternatively, when necessary, in PBS 7.4. Thus, I believe the answer to the question is that the likelihood is "close to zero", at least "negligible from a regulatory point of view".