제3개정판

완제의약품 제조 및 품질관리기준 가이던스
(민원인 안내서)

Guidance on Good Manufacturing Practices (GMP) for Medicinal Products

2021.6.9.

식품의약품안전처
Ministry of Food and Drug Safety
의 약 품 품 질 과

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭	완제의약품 제조 및 품질관리 기준 가이던스(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	□ 이미 등록된 지침서 · 안내서 중 동일 · 유사한 내용의 지침서 · 안내서가 있습니까?	■ 예 □ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서 · 안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서 · 안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	□ 법령(법 · 시행령 · 시행규칙) 또는 행정규칙(고시 · 훈령 · 예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시 · 명령에 해당하는 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	□ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서 · 안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침서 · 안내서 구분	□ 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	□ 예 ■ 아니오
	□ 대내외적으로 법령 또는 고시 · 훈령 · 예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	■ 예 □ 아니오
기타 확인 사항	□ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설 · 강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	□ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2021 년 6 월 9 일

담당자 확 인 (부서장) 윤희경 강영아

이 안내서는 완제의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2021년 6월 9일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대하여 의견이 있을 경우 아래로 문의하시기 바랍니다.

담당부서	식품의약품안전처 의약품안전국 의약품품질과
연 락 처	주소: 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 전화: 043-719-2790, 2791 팩스: 043-719-2750~51

제 · 개정 이력

완제의약품 제조 및 품질관리기준 가이던스(민원인 안내서)

연번	제·개정번호	승인일자	주요 내용
1	안내서-0043-01	2015.03.12	(제정) 완제의약품 GMP 기준 해설
2	안내서-0043-02	2017.05.31	(일부개정) 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 등 GMP 기준 개정사항 해설
3	안내서-0043-03	2017.05.31	(일부개정) '[별첨 2] 컴퓨터화 시스템 가이던스' 추가
4	안내서-0043-04	2021.06.09.	(일부개정) 4.1 제품표준서 라. 기준량 조정 해설 개정

목 차

제1장 서론 / 1

1. 목적 및 원칙 ····· 3
2. 구성방법 ····· 5

제2장 완제의약품 제조 및 품질관리기준 / 9

1. 용어의 정의 ····· 11
1의2. 품질경영 ····· 21
2. 시설 및 환경의 관리 ····· 47
   2.1 시설관리 ····· 47
   2.2 자동화장치 등의 관리 ····· 71
   2.3 환경관리 ····· 74
3. 조직 ····· 77
   3.1 조직의 구성 ····· 77
   3.2 제조부서 책임자 ····· 87
   3.3 품질(보증)부서 책임자 ····· 104
   3.4 위원회 ····· 151
4. 기준서 ····· 153
   4.1 제품표준서 ····· 153
   4.2 품질관리기준서 ····· 179
   4.3 제조관리기준서 ····· 193
   4.4 제조위생관리기준서 ····· 213

5. 문서 ····· 226
5.1 문서의 작성 ····· 226
5.2 문서의 관리 ····· 230
6. 밸리데이션 ····· 236
6.1 밸리데이션의 대상 ····· 236
6.2 공정 밸리데이션 ····· 237
6.3 시험방법 밸리데이션 ····· 259
6.4 세척 밸리데이션 ····· 263
6.5 제조지원설비 밸리데이션 ····· 278
7. 품질관리 ····· 279
7.1 시험관리 ····· 279
7.2 안정성 시험 ····· 310
7.3 제품품질평가 ····· 320
8. 제조관리 ····· 325
8.1 제조공정관리 ····· 325
8.2 포장공정관리 ····· 357
8.3 반품 및 재포장 ····· 378
9. 제조위생관리 ····· 385
9.1 작업원의 위생 ····· 385
9.2 작업소의 위생관리 ····· 391
9.3 제조설비의 세척 ····· 398
10. 원자재 및 제품의 관리 ····· 401
10.1 입고관리 ····· 401

목 차

10.2 보관관리 ····· 412
10.3 원생약의 보관관리 ····· 419
10.4 출고관리 ····· 422
11. 불만처리 및 회수 ····· 424
12. 변경관리 ····· 434
13. 자율점검 ····· 440
14. 교육 및 훈련 ····· 445
15. 위탁제조 및 위탁시험의 관리 ····· 449

별첨1 의약품 제조소의 시설 / 471

별첨2 컴퓨터화 시스템 / 547

1장

서 론

1. 목적 및 원칙 / 3
2. 구성방법 / 5

1장 서론

1 목적 및 원칙

식품의약품안천처(Minstry of Food and Drug Safety, MFDS)는 2014년 7월 1일 의약품실사상호협력기구(PIC/S)에 가입한 이후, 국내 GMP 규정을 국제적인 PIC/S GMP 기준과 동등하게 지속적으로 조화시켜 나가고 있습니다. 2014년 8월 21일자로 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령 제1089호) [별표 1](의약품 제조 및 품질관리기준)을 개정하고, 2015년 6월 17일에 PIC/S GMP 규정 16개 부속서(Annex)를 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시 제2015-35호)에 [별표 1](무균의약품 제조) 등 16개 별표로 제정하여 2015년 7월 1일부터 시행한 바 있습니다. 또한 최근에는 2016년 11월 21일에 PIC/S GMP 규정 Part I을 상기 고시(식품의약품안전처 고시 제2016-125호) [별표 17](완제의약품 제조)에 반영하여 개정하고 2017년 1월 1일부터 시행하고 있습니다. 아울러, 카바페넴제제 및 모노박탐제제의 제조시설 분리에 관한 국제기준을 반영하여 2016년 10월 28일에 「의약품 등의 제조업자 및 수입자의 시설기준령 시행규칙」(총리령 제1331호)을 개정하고 2018년 10월 29일자로 시행할 예정입니다.

식품의약품안전처에서는 이와 같은 GMP 규정 개정사항에 대하여 완제의약품 제조업체의 이해도를 높여 GMP 기준을 원활하게 적용할 수 있도록 2015년 3월에 제정되었던 「완제의약품 제조 및 품질관리기준 가이던스」를 개정하여 제 2개정판을 발간합니다. 이번 가이던스(민원인 안내서) 제 2개정판에서는 2015년부터 2017년 현재까지 개정된 「의약품 등의 제조업자 및 수입자의 시설기준령 시행규칙」(총리령), 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시 제2016-125호) [별표 1](무균의약품 제조) 등 17개 별표와 PIC/S GMP Guide Part I 및 Annex 15(PE-009-13, 2017)의 주요 개정내용인 ICH Q10 가이드라인에 따른 의약품품질시스템, 의약품 전주기에 걸친 지속적 공정검증, GMP 활동의 외부업체 의뢰 주의사항, 시험방법 기술이전 관리사항, 시판후 안정성시험·공정밸리데이션·제품품질평가 시 그룹화하여 실시하는 접근방법 등을 안내하고 있습니다. 아울러, 그간 발간되었던 GMP 관련 주요 지침서·안내서 중, '포장전 반제품시험을 완제품시험으로 대체 허용 운영방안'(2010), '무균의약품제제 검체채취 및 원료시험 관리지침(2011)', 시판 후 안정성시험 적용방안(2015)'은 통합하여 반영하고 이번 가이던스(민원인 안내서) 개정과 함께 폐지합니다.

이 가이던스(민원인 안내서)는 PIC/S, WHO, ICH, 미국, 캐나다, 일본 등 해외 GMP 규정 및 관련 가이던스 등을 종합·검토하여 현재까지의 경험과 과학적 사실에 근거하여 객관성이 확보된 사항을 근거로 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」[별표 1] 과 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」[별표 1]부터 [별표 17]까지의 GMP 기준에 대하여 다양한 운영 사례와 참고문헌(원문 포함)을 제시하여 알기 쉽게 설명한 것으로서 제약업계가 GMP 제도를 이해하고 자사의 의약품 제조환경에 적절하고 타당한 GMP 시스템을 운영하는 데 있어 실제적인 도움이 될 수 있도록 노력하였습니다.

다만, 이 가이던스(민원인 안내서)는 현재의 완제의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)에 대한 식품의약품안전처의 일반적인 해석을 기술하고 있는 것으로 법적 효력이 있는 사항이 아니며, 의약품 품목허가사항 등 개별 사항에 따라 다르게 해석할 수 있고, 새로운 과학적 근거가 있을 경우 또는 관련 규정의 개정에 따라 추후 변경될 수 있습니다.

2 구성방법

완제의약품 제조 및 품질관리기준 가이던스(민원인 안내서)는 '제 1장 서론', '제2장 완제의약품 제조 및 품질관리기준', '[별첨 1] 의약품 제조소 시설기준', '[별첨 2] 컴퓨터화 시스템'으로 구성되어 있습니다.

제 1장에서는 이 가이던스(민원인 안내서)의 목적 및 구성방법, 제2장에서는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 1]의 각 조항별로 시설 및 환경의 관리, 문서, 밸리데이션, 위생관리 등 제조 및 품질관리를 위해 갖추어야 할 전반적인 사항들, [별첨 1]에는 「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령」 및 그 시행규칙의 각 조항별로 의약품 제조업자가 갖추어야 할 시설 및 관리 관련 사항, [별첨 2]에서는 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시 제2016-125호) '[별표 9] 컴퓨터화 시스템'에 대하여 해설하였습니다.

아울러, 이 가이던스(민원인 안내서)에는 GMP 기준 운영에 대해 객관적인 근거 및 참고가 될 수 있는 PIC/S 등 해외 완제의약품 GMP 관련 규정, 가이던스 및 질의응답을 "참고자료"로 인용하여 그 번역문 및 원문을 수록하였습니다. 다만, 수록된 PIC/S 규정 중 일부 주요내용은 현재 국내 GMP 규정에 도입되지는 않았으나 이 가이던스(민원인 안내서)에서 안내하여 국제적인 GMP 규정 개정방향을 이해함으로써 제약업계가 미리 준비할 수 있도록 하였습니다.

이 가이던스(민원인 안내서)에 "참고자료"에 기재된 국내 및 PIC/S 등의 GMP 규정 및 가이던스는 다음과 같습니다. 참고로, 외국 규정의 원문은 최초 제시되는 부분은 전문을 인용하였으나, 최초 인용 이후부터 중복되는 경우에는 제목만을 언급하였습니다.

□ 주요 참고문헌

국가/단체	규정 또는 가이던스 명칭	본문 표시
PIC/S	Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I [PE 009-13(Part I) 2017]	PIC/S PART I
	Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes [PE 009-13(Annexes) 2017]	PIC/S Annex
	Explanatory notes for pharmaceutical manufacturers on the preparation of a site master file(PE 008-4, 2011)	PIC/S Guide (PE 008-4)
	PIC/S Validation Master Plan, IQ, OQ, non-sterile Process Validation, Cleaning Validation(PI 006-3, 2007)	PIC/S Guide (PI 006-3)
ICH	Stability Q1A ~ Q1F	ICH
	Validation of analytical procedures : text and methodology(Q2)	
	Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients(Q7)	
	Pharmaceutical Quality System(Q10)	
WHO	WHO TRS No. 961(2011) Annex 5 : Supplementary guidelines on GMP for heating, ventilation and air conditioning systems for non-sterile Pharmaceutical dosage forms	WHO TRS No. 961 GMP Annex 5
	WHO TRS No. 970(2012) Annex 2 : WHO GMP : water for pharmaceutical use	WHO TRS No. 970 GMP Annex 2
	WHO TRS No. 986(2014) Annex 2 : WHO GMP for pharmaceutical products	WHO TRS No. 986 GMP Annex 2
	WHO TRS No. 992(2015) Annex 3 : Guidelines on good manufacturing practices : validation,	WHO TRS No. 992 GMP Annex 3

국가/단체	규정 또는 가이던스 명칭	본문 표시
유럽	EU GMP EudraLex 4 Part I	유럽 GMP EudraLex 4 Part I
	EU GMP EudraLex 4 Annex	유럽 GMP EudraLex 4 Annex
미 국	CFR 210 : Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs	미국 Title 21 CFR Part 210
	CFR 211 : Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals	미국 Title 21 CFR Part 211
캐나다	Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines (GUI- 0001, 2011)	캐나다 GUI-0001
일본	GMP Ministerial Ordinance (Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Drugs and Quasi-drugs)	일본 MHLW Ordinace No. 136
	GMP Ministerial Ordinance (Ministerial Ordinance on Standards for Quality Assurance for Drugs, Quasi-drugs, Cosmetics and Medical Devices)	일본 MHLW Ordinance No. 179

2장

완제의약품 제조 및 품질관리 기준

1. 용어의 정의 / 11
1의2. 품질경영 / 21
2. 시설 및 환경의 관리 / 47
3. 조직 / 77
4. 기준서 / 153
5. 문서 / 225
6. 밸리데이션 / 235
7. 품질관리 / 278
8. 제조관리 / 324
9. 제조위생관리 / 382
10. 원자재 및 제품의 관리 / 398
11. 불만처리 및 회수 / 420
12. 변경관리 / 430
13. 자율점검 / 436
14. 교육 및 훈련 / 441
15. 위탁제조 및 위탁시험의 관리 / 445

2장 완제의약품 제조 및 품질관리기준

1 용어의 정의

이 기준에서 사용하는 용어의 뜻은 다음과 같다.

가. "관리번호"란 제조단위를 부여할 수 없는 자재 등을 관리하기 위하여 부여한 번호로서 숫자·문자 또는 이들을 조합한 것을 말한다.

나. "교정"이란 계측기, 시험기기 또는 기록계가 나타내는 값과 표준기기의 참값을 비교하여 오차가 허용범위 내에 있음을 확인하고, 허용오차범위를 벗어나는 경우 허용범위 내에 들도록 조정하는 것을 말한다.

다. "일탈"이란 제조 또는 품질관리 과정에서 미리 정해진 기준을 벗어나 이루어진 행위를 말한다.

라. "기준일탈"이란 시험의 결과가 미리 정하여진 시험기준을 벗어난 경우를 말한다.

마. "무균구역"이란 무균작업을 위한 무균물질 또는 멸균처리된 용기가 노출되는 장소, 무균제제를 채워 넣거나 밀봉하는 작업을 하는 장소 및 무균시험 등의 무균조작을 하는 장소를 말한다.

바. "반제품"이란 제조공정 단계에 있는 것으로서 필요한 제조공정을 더 거쳐야 완제품이 되는 것을 말한다.

해 설

1. 기준 가, 저

이 기준에서 정의하는 번호는 “관리번호”, “제조번호” 등이며 숫자·문자·기호 또는 이들을 조합한 것을 말한다. 이들 번호를 부여하는 목적은 품질의 균질성을 가진 집단을 일관되게 관리한다는 취지로서 이 번호로 제조와 유통의 추적관리가 가능하도록 하는 것이다. 번호를 부여하는 방법에는 일정한 체계가 있어야 하며 그 체계는 사내규정으로 정한다.

1) 제조번호 또는 로트번호 : 제조단위는 동일한 제조공정으로 제조되어 균질성을 가지는 의약품의 일정한 분량이므로 하나의 제조번호(로트번호)가 주어진 분량은 “동일한 제조공정”을 거친 “균등한 품질”을 갖는 것이어야 한다.

2. 기준 나

교정(Calibration) : 계측기, 시험기기 또는 기록계의 교정대상 및 주기설정은 「교정대상 및 주기설정을 위한 지침」(국가기술표준원 고시) [별표2] (인정분야 세부분류 및 교정주기)를 참고할 수 있다.

3. 기준 다

일탈(Deviation) : 제조 또는 품질관리활동에서 규정된 기준을 벗어나 이루어진 행위이다.

4. 기준 라

기준일탈(Out of specification) : 어떤 원인에 의하여 시험결과가 정한 기준값 범위를 벗어난 경우이다. 기준일탈은 엄격한 절차를 마련하여 이에 따라 조사하고 문서화하여야 한다.

5. 기준 마

무균구역(Aseptic Area)은 청정등급이 A등급 또는 B등급인 청정 구역을 의미한다.

6. 기준 바

반제품이란 완제품이 완료되기 전 공정(제조 또는 포장) 중에 있는 상태의 제품을 통칭한다. 유럽 등에서는 최종 포장을 제외한 모든 공정이 끝난 제품을 “벌크제품”으로 기재하고 있으며 이에 대한 상세내용은 다음을 참고한다.

참고자료 유럽 GMP EudraLex 4 Part I

용어의 정의

벌크제품

최종포장을 제외한 모든 공정이 끝난 제품

반제품

벌크제품이 되기 전 일부 공정이 진행 된 제품

Glossary

BULK PRODUCT

Any product which has completed all processing stages up to, but not including, final packaging.

INTERMEDIATE PRODUCT

Partly processed material which must undergo further manufacturing steps before it becomes a bulk product

참고자료 캐나다 GUI-0001

별첨 B

벌크 의약품 :

아직 최종 포장이 되지 않은, 일반적으로 시제품보다 포장 단위가 큰 의약품

Appendix B

Bulk Drug :

A drug in dosage form that is not in its final packaging, usually in quantities larger than the largest commercially available package size.

사. “밸리데이션”이란 특정한 공정, 방법, 기계설비 또는 시스템이 미리 설정되어 있는 판정기준에 맞는 결과를 일관되게 도출한다는 것을 검증하고 이를 문서화하는 것을 말한다.

아. “수율”이란 이론 생산량에 대한 실생산량의 백분율을 말한다.

자. “수율관리기준”이란 제조공정이 정상적으로 진행되었을 경우 얻어지는 제품별 연간 평균생산수율 범위를 말한다.

차. “실생산량”이란 제조공정에서 실제로 얻은 양을 말한다.

카. “완제의약품”이란 모든 제조공정이 완료되어 최종적으로 인체에 투여할 수 있도록 일정한 제형으로 제조된 의약품을 말한다.

타. “완제품”이란 의약품 제조에서 모든 제조공정이 완료된 원료의약품 또는 완제의약품을 말한다.

파. “원료약품”이란 완제품의 제조에 사용되는 물질(자재는 제외한다)을 말하며, 완제품에 남아 있지 않은 물질을 포함한다.

하. “원료의약품”이란 합성, 발효, 추출 등 또는 이 방법들의 조합에 의하여 제조된 물질로서 완제의약품의 제조에 사용되는 것을 말한다.

거. “원생약”이란 동물, 식물 또는 광물에서 채취된 것으로서 한약원료로 사용하기 위한 세척・선별・절단 등 가공을 하지 않은 상태의 것을 말한다.

너. “원자재”란 원료약품 및 자재를 말한다.

더. “이론 생산량”이란 원료약품의 투입량으로부터 이론적으로 계산된 반제품 또는 완제품의 양을 말한다.

러. “자재”란 포장과 표시작업에 사용되는 용기, 표시재료, 첨부 문서, 포장재료 등을 말한다.

머. “재가공”이란 기준일탈한 제조공정 단계에 있는 반제품에 대하여 이미 설정된 생산공정의 일부 공정을 반복하는 행위를 말한다.

버. “적격성 평가”란 기계・설비가 설계한 대로 제작, 설치되고 목적한 대로 작동하여 원하는 결과가 얻어진다는 것을 증명하고 이를 문서화하는 것을 말한다.

서. “제조”란 포장 및 표시작업을 포함하여 의약품을 생산하기 위하여 하는 모든 작업을 말한다.

해 설

1. 기준 사

적격성평가에 대한 상세내용은 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시) [별표 13] (적격성평가 및 밸리데이션) 을 참고한다.

2. 기준 아, 자, 차

수율은 원칙적으로 다음 계산식으로 나타낼 수 있으며, 수율관리기준을 설정하고 문서화하여 관리하여야 한다. 수율관리기준은 제조공정이 정상적으로 진행되었을 경우 얻어지는 제품별 연간 평균생산수율 범위이다.

$$\text{수율}(\%) = \frac{\text{실생산량}}{\text{이론생산량}} \times 100$$

1) 수율은 생산성 측면 외에 해당 제품의 제조공정의 정상적 수행 여부를 확인하는데 중요한 지표이므로, 제품별 또는 공정별로 적절하게 기준을 설정하여 관리하여야 한다.
2) “실생산량”이란 해당 제조공정에서 실제로 얻은 양을 말한다. 수율관리기준은 검체량의 포함 여부 등 실생산량의 계산방식과 연동되어 설정된다.

3. 기준 카, 타, 파

1) 완제품 : “모든 제조공정이 완료된 것”이란 생산단계별 제조의 개념으로서 모든 제조공정이 끝난 완제의약품이나 원료의약품을 말한다.
2) 완제의약품 : 일정한 제형으로 제조된 의약품으로써, 최종적으로 인체에 투여할 수 있도록 제형의 제제학적 관점에서 “제조공정이 완료된 것”이다.
3) 원료약품 : 반제품이나 자재를 제외한 완제품의 제조에 사용되는 물질로, 용매, 공정을 돕는 물질 등 완제품에 남아 있지 않은 물질도 포함한다.이들은 제조지시서에 기재된다.

4. 기준 러

1) 자재는 의약품과 직접 접촉하는 1차 포장자재와 직접 접촉하지는 않지만 해당 의약품에 대한 중요한 정보가 있는 2차 포장자재로 분류된다.
2) 대한민국약전 통칙에 의하면 용기를 막는데 쓰이는 것들도 용기의 일부이기 때문에 고무마개, 캡 및 캡의 완충재 등도 용기이다.

5. 기준 서

“제조”는 의약품을 생산하기 위하여 하는 모든 작업을 말한다.

관련 규정 의약품 등의 안전에 관한 규칙 [별표 1] 8.1 제조공정관리

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 210

Sec. 210.3 정의

(4) “완제의약품"이란 정제, 캡슐제, 액제 등과 같이 완성된 제형을 갖춘 것을 말하는 것으로써 약효가 없는 원료약품을 포함해서(반드시 그렇지 않을 수도 있다) 주성분을 함유한 것이다. 주성분을 함유하지 아니한 완성된 제형으로서 위약(placebo)으로 사용하는 것도 포함된다.

(12) 제조란 공정, 포장, 대기와 라벨 작업, 시험, 품질관리를 모두 포함한다.

Sec. 210.3 Definitions

(4) Drug product means a finished dosage form, for example, tablet, capsule, solution, etc., that contains an active drug ingredient generally, but not necessarily, in association with inactive ingredients. The term also includes a finished dosage form that does not contain an active ingredient but is intended to be used as a placebo.

(12) Manufacture

processing, packing, or holding of a drug product includes packaging and labeling operations, testing, and quality control of drug products.

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

완제품

포장 작업을 포함한 모든 생산공정을 거쳐 최종 용기에 표시기재까지 완료된 제품. 완제품은 1개 또는 그 이상의 주성분을 포함할 수 있다.

Finished pharmaceutical product (FPP)

A product that has undergone all stages of production, including packaging in its final container and labelling. An FPP may contain one or more APIs.

어. “제조단위” 또는 “로트”란 동일한 제조공정으로 제조되어 균질성을 가지는 의약품의 일정한 분량을 말한다.

저. “제조번호” 또는 “로트번호”란 일정한 제조단위분에 대하여 제조관리 및 출하에 관한 모든 사항을 확인할 수 있도록 표시된 번호로서 숫자·문자 또는 이들을 조합한 것을 말한다.

처. “중요공정” 또는 “중요 기계·설비”란 제품의 품질에 영향을 미치는 공정 또는 기계·설비를 말한다.

커. “청정구역"이란 부유입자 및 미생물이 유입되거나 잔류하는 것을 통제하여 일정 수준 이하로 유지되도록 관리하는 구역을 말한다.

터. “청정등급"이란 청정구역의 관리수준을 정한 등급을 말한다.

퍼. “한약분말”이란 완제의약품을 제조하기 위하여 한약을 가루로 만든 상태를 말한다.

허. “한약엑스”란 완제의약품을 제조하기 위하여 한약을 엑스화한 상태를 말한다.

고. “한약원료”란 원생약, 한약, 한약분말, 한약엑스 등으로서 제제를 제조하기 위하여 사용하는 생약에서 유래한 모든 원료를 말한다.

노. “동물유래원료”란 동물의 장기 또는 조직을 추출, 여과, 농축, 건조 등의 방법으로 제조한 완제의약품의 원료를 말한다.

해 설

1. 기준 어

1) 의약품 제조에 사용하는 완제품, 원료약품, 자재 등과 관련하여 동일 제조단위(로트)로 정하기 위해서는 규정된 범위내에서 균질성을 갖는다는 과학적 근거가 있어야 한다.

2) 서브로트의 관리

가) 서브로트 : 하나의 제조단위(로트)로 공정을 시작하였는데 타당한 사유로 필요한 경우 다음 공정에서 여러 개의 서브로트로 나눌 수 있다.(예 : 중요 공정의 분리 또는 포장을 분할하거나 포장형태·재질을 나누는 경우 등)

나) 서브로트의 표시 : ‘제조번호-1’, ‘제조번호-2’ 등과 같이 제조번호와 연계하여 번호를 부여하거나 개별 번호를 부여하는 등 자체적으로 문서화하여 규정한 적절한 표시를 하여 추적이 가능하도록 하여야 한다.

2. 기준 저

1. 용어의 정의 “기준 가, 저” 해설 참고

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 210

Sec. 210.3 정의

(2) 배치는 동일한 제조 공정 중에 균질한 특성과 품질을 가지고, 특정 기준 내에 적합하게 단일 과정으로 제조된 단위이다.

(10) “로트”라 함은 지정 기준 이내의 균일한 특성과 품질을 가지는 한 배치 또는 한배치의 특정 부분을 의미한다. 또는 연속 공정으로 생산되는 의약품인 경우에는, 특정 기준이내의 균일한 특성과 품질을 보증하는 방식으로 일정한 시간 또는 수량만큼 생산된 특정한 양을 의미한다.

Sec. 210.3 Definitions

(2) Batch means a specific quantity of a drug or other material that is intended to have uniform character and quality, within specified limits, and is produced according to a single manufacturing order during the same cycle of manufacture.

(10) Lot means a batch, or a specific identified protion of a batch, having uniform character and quality within specified limits; or, in the case of a drug product produced by continuous process, it is a specific identified amount produced in a unit of time or quantity in a manner that assures its having uniform character and quality within specified limits.

참고자료 유럽 GMP EudraLex Vol 4.

용어의 정의

배치(로트)

하나의 공정 또는 연속된 공정을 통해 생산 된 출발 물질, 포장 자재 또는 제품의 정해진 수량으로써 균질한 특성이 기대된다.

참고 : 제조의 특정 단계를 완료하기 위해 필요시 배치를 분할 수 있다. 이 후 최종 균질한 배치 생산를 위해 통합된다. 연속 생산의 경우에는, 배치는 자체의 의도된 균질성에 부합한 특징을 지니도록 정의해야 한다.

Glossary

BATCH (OR LOT)

A defined quantity of starting material, packaging material or product processed in one process or series of processes so that it could be expected to be homogeneous.

Note : To complete certain stages of manufacture, it may be necessary to divide a batch into a number of sub batches, which are later brought together to form a final homogeneous batch. In the case of continuous manufacture, the batch must correspond to a defined fraction of the production, characterised by its intended homogeneity.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 179

제1장 일반사항

(정의)

3. “로트”란 하나의 특정 제조기간 동안 하나의 연속 제조공정에서 제조된 균일한 품질을 가지는 제품 및 원료(이하, “제품 등“이라 함)의 단위

Chapter 1. General Provisions

(Definitions)

3. “Lot” throughout this Ministerial Ordinance means a grouping of the products or raw materials (hereinafter referred to as “products, etc.”) that are manufactured so as to have a uniform quality in a series of the manufacturing process for a certain manufacturing period

참고자료 캐나다 GUI-0001

배치(로트) :

서명자가 보증하는 한번의 제조지시에 따라 생산되는 원료, 포장자재 또는 완제품의 정해진 수량으로써 균질한 특성이 기대된다. 연속 생산의 경우에는, 배치는 자체의 의도된 균질성에 부합한 특징을 지닌다. 제조의 특정 단계를 완료하기 위해 필요시 여러 서브배치로 분리할 수 있으며, 이후 최종 균질한 배치 생산을 위해 통합된다.

Batch (lot de fabrication):

A quantity of drug in dosage form, a raw material, or a packaging material, homogeneous within specified limits, produced according to a

single production order and as attested by the signatories to the order. In the case of continuous manufacture, a batch corresponds to a defined fraction of the production, that is characterized by its intended homogeneity. It may sometimes be necessary to divide a batch into a number of sub-batches, which are later brought together to form a final homogeneous batch.

1의2 품질경영(고시 [별표 17] 요약 [참고])

의약품 제조업자는 품질로 인해 안전성, 유효성의 문제가 없도록 의약품을 제조하여야 한다. 품질 목표 달성은 의약품 제조업의 경영진의 책임이며, 이러한 목표 달성을 위하여 의약품의 제조 및 품질관리에 관계된 의약품 제조업의 경영진과 작업원은 적절한 품질보증시스템을 마련하여야 한다. 품질보증시스템은 제조 및 품질관리, 품질관리, 품질평가, 품질위험관리 등을 포함하여 적절하게 시행하여야 한다.

가. 품질보증은 의약품의 품질을 확보하는 모든 활동을 포함한다.

해 설

최근 PIC/S 규정에서는 기존 품질경영 개념에서 의약품 개발 단계를 포함하여 혁신과 지속적 개선을 촉진하고 의약품 개발과 제조 활동 사이의 연계를 강화하는 ICH Q10의 의약품품질시스템으로 확대하여 제시하고 있다.

의약품 제조업자는 의약품이 용도에 맞고 품목허가(신고) 사항 또는 임상시험계획승인 사항에 부합하여 환자에게 안전성, 품질 또는 유효성으로 인한 위해가 없도록 제조됨을 보장하여야 한다. 제조업자와 권한 있는 책임자는 관련 법령에서 규정한 사항을 준수할 법적 책임이 있으며, 의약품품질시스템 내 모든 영역에서 역량 있는 작업원과 적합하고 충분한 시설, 설비 및 기계(기기)를 갖추어야 한다.

1) 의약품품질시스템

품질 목표 달성은 경영진의 책임이며 회사 내 관련 부서의 모든 임직원, 공급업체 및 판매업체의 참여와 기여를 필요로 한다. 신뢰할 수 있는 품질목표 달성을 위해서는 의약품 제조 및 품질관리 기준과 품질위험관리를 포함한 의약품품질시스템을 포괄적으로 설계하고 정확하게 시행하여야하며, 충분히 문서화되고 그 효과가 점검되어야 한다.

가) 품질경영, 의약품 제조 및 품질관리 기준, 품질위험관리의 기본적인 개념은 상호 연관되어 있으며, 의약품 제조 및 품질관리에 있어 이들의 관계는 중요하다.

품질경영은 의약품의 품질을 보장하는 것을 목표로 구성된 조직화된 체계의 총합이며, 의약품 제조 및 품질관리 기준 외에 다른 요소도 포함한다. 한편 ICH Q10에서는 의약품품질시스템을 품질과 관련하여 의약품 회사의 방향을 이끌고 관리하는 시스템으로 정의하고, 의약품 전주기(Life Cycle) 전체에 걸쳐 시행 할 수 있는 효과적인 의약품품질시스템의 모델을 기술하고 있다. 또한 구체적인 품질시스템 요소와 경영진 책임을 기술하여 제품실현의 달성, 적절한 관리 상태의 확립 및 유지, 지속적 개선 촉진을 통해 의약품 및 품질관리 기준을 강화하고자 하였다.

나) 품질시스템의 중요 요소로서 공정성능, 제품품질 모니터링 시스템, 시정조치 및 예방조치(CAPA) 및 변경관리 시스템이 있으며, 품질시스템에 대하여 경영진이 관여할 필요가 있다. 경영진은 효과적인 의약품품질시스템을 구축하여 품질 목표를 달성하고 조직의 역할과 책임, 권한을 규정해 회사 전체에 전파하고 이행하도록 할 궁극적인 책임을 지며, 다음과 같은 사항을 수행해야 한다.

(1) 효과적인 의약품품질시스템의 설계, 시행, 점검 및 유지에 참여한다. 의약품품질시스템에 대한 강력하고 가시적인 지원을 보여주고, 조직 전체에 걸쳐 시스템이 시행되도록 한다.

(2) 품질문제 관련 사항이 적시에 적절하게 보고 될 수 있도록 효과적인 정보 상호 소통 절차를 구축하고 시행한다. 의약품품질시스템과 관련된 모든 조직단위의 개별 및 집단적 역할, 책임, 권한, 상호관계를 규정한다.

(3) 의약품품질시스템과 공정성능 및 제품품질의 경영진 검토를 수행한다. 지속적 개선을 지지하고 적절한 자원과 교육을 제공한다. 이러한 리더쉽은 의약품품질시스템 조직 내 모든 직원에 대한 헌신과 지원을 보장한다.

다) 새로운 의약품품질시스템을 개발하거나 기존 시스템을 변경하는 경우, 회사 활동의 규모와 복잡성을 고려하고 의약품품질시스템 설계에 적절한 위험관리원칙을 통합시킨다. 의약품품질시스템 중 일부는 회사 전체적으로 적용되거나 사업장 특이적으로 적용되는 것도 있으나, 일반적으로 의약품품질시스템의 유효성은 사업장 차원에서 증명된다.

2) 의약품품질시스템의 역할

의약품 제조에 적절한 의약품품질시스템은 다음 사항을 보장하여야 한다. 제품 실현은 적절한 품질의 제품을 일관되게 제공하는 시스템의 확립, 시행, 유지관리, 지속적 개선에 의해 달성된다.

가) 제품개발부터 제품생산 중단에 이르는 전 과정에 걸쳐 제품 및 공정 지식을 관리한다. 예를 들어 과학적 접근방법을 이용한 개발활동은 제품 및 공정에 대한 지식

제공을 가능하게 한다. 지식관리는 제품, 제조공정, 원료와 관련된 정보 확보, 분석, 보관, 공유하는 체계적인 방식이다. 지식의 원천으로는 선행 지식(공개되어 있는 분야 또는 내부문서), 의약품 개발 및 연구, 기술이전 활동, 의약품 전주기에 걸친 공정 밸리데이션, 제조 경험, 혁신, 지속적 개선, 변경관리 활동 등이 있으나 이에 국한되지 않는다.

나) 의약품은 의약품 제조 및 품질관리 기준의 요건을 고려하여 설계하고 개발한다. 의약품 제조 및 품질관리 기준은 임상용의약품 제조에서부터 기술이전, 상업용 제조, 제품 생산 중단까지의 의약품 전주기에 걸쳐 적용 된다. 제조 및 관리에 대한 작업과 관리책임을 명확히 규정한다.

다) 적합한 출발물질 및 포장자재의 제조, 공급 및 사용, 원자재 공급업체의 선정과 모니터링 그리고 각각의 물품이 허가사항, 공급자 평가 등을 고려하여 자사에서 승인한 공급경로를 통해 납품되는지를 확인 할 수 있는 조치를 마련한다.

라) 외부 위탁업무의 관리를 위하여 다음 사항을 포함한 절차를 마련한다.

(1) 외부 위탁 또는 원자재 공급업체 선정에 앞서 해당업체가 그 업무를 수행하거나 지정된 공급경로를 통해 물품을 제공할 수 있는 능력을 갖춘 적합한 곳인지 평가한다.

(2) 관련 당사자의 품질관련 업무에 대한 책임과 상호 소통 절차를 규정한다. 위탁업무의 경우 위수탁 계약서에 이 사항을 포함시킨다.

(3) 공급업체가 공급한 원자재의 품질이나 수탁업체의 업무성과를 모니터링하고 검토하여 필요한 개선사항을 파악하고 조치한다. 입고되는 물품이 승인된 곳에서 합의된 공급경로를 통해 공급되는지 모니터링한다.

마) 공정성능과 제품품질을 효과적으로 모니터링하고 관리하는 시스템을 개발하고 활용하여 적절한 관리 상태를 확립하고 유지한다. 효과적인 모니터링시스템은 공정과 관리체계의 지속적인 능력을 보장하여, 바람직한 품질의 제품을 생산하고 지속적인 개선이 필요한 대상영역을 파악 할 수 있게 한다. 제조단위(로트) 출하와 일탈 조사 시 그리고, 향후에 발생 할 수 있는 잠재적인 일탈을 방지하기 위한 예방조치를 취할 때 제품과 공정의 모니터링 결과를 고려한다.

바) 반제품에 대해 필요한 모든 관리와 기타 공정 중 관리, 밸리데이션을 수행한다. 현재 공정 수준과 제품 지식에 적합한 품질 개선 수행을 통하여 지속적인 개선을 촉진한다.

사) 계획된 변경에 대한 예비 평가와 변경 시행 전 시점의 승인에 관련하여 조치사항을 마련하여야 한다. 필요시에는 규제기관에 대한 신고 및 승인도 고려하여야 한다. 변경을 시행한 후에, 품질 목표가 달성되었는지, 제품 품질에 의도하지 않은 악영향이 없는지 여부를 확인하기 위한 평가를 수행하는 것이 권장된다.

아) 일탈 사항, 의심되는 제품 결함, 그 외 다른 문제들을 조사 시 적절한 수준의 근본 원인 분석을 적용해야 한다. 이것은 품질위험관리 원칙을 이용하여 결정할 수 있다. 근본 원인이 파악되지 않은 경우에 가장 가능성이 높은 근본 원인들을 식별하고 기술해야 한다. 문제에 대한 원인으로 인적 요인이 의심, 확인될 경우 공정과 절차 혹은 시스템 기반의 오류와 문제를 간과하지 않도록 주의하여야 한다. 조사에 대한 적절한 시정 및 조치사항을 확인하고 고려하여야 한다. 품질위험관리 원칙에 따라 이러한 조치들이 유효한지 모니터링하고 평가하여야 한다.

자) 의약품은 품목허가(신고) 사항 및 의약품의 제조, 관리, 출하와 관련된 규정에 따라 제조 및 관리되었음을 권한있는 책임자가 승인하기 전에 판매 또는 공급하지 않아야 한다.

차) 의약품의 사용(유효)기간 동안 품질이 유지관리되도록 보관 및 유통하고 있음을 보장하는 적합한 조치를 한다.

카) 의약품품질시스템의 효과와 적용가능성을 주기적으로 평가하는 자체실사를 실시한다.

3) 의약품품질시스템 주기적 점검 및 문서화

가) 의약품품질시스템이 잘 작동하고 있는 지 주기적인 관리 점검이 필요하다. 이에는 고위 경영진이 참여하여야 한다. 이를 통하여 제품, 공정, 시스템 그 자체에 대한 지속적인 개선 기회를 확인할 수 있다.

나) 의약품품질시스템은 정의되고 문서화되어야 한다. 품질매뉴얼 또는 동등한 문서를 작성해야 하며, 관리 책임을 포함하는 품질관리시스템에 대한 기술을 포함해야 한다. 품질매뉴얼 또는 동등한 문서의 작성은 ISO 9001 등을 참고할 수 있다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 1.1 원칙
[별표 17] 1.2 품질보증

참고자료 PIC/S Part I

원칙

제조업자는 용도에 적합하고 품목허가(신고) 사항 또는 임상시험계획승인 사항에 부합하며 적절하지 않은 안전성, 품질 또는 유효성으로 인해 환자에게 위해가 없음을 보증하도록 의약품을 제조하여야 한다.

1.1 품질경영은 개별적 혹은 집합적으로 제품 품질에 영향을 미치는 모든 사항을 포괄하는 광범위한 개념이다. 이는 의약품의 용도를 위해 요구되는 품질을 보증하는 목표로 구성된 조직화된 체계의 총합이다. 따라서 품질경영은 의약품 제조 및 품질관리

기준을 포함한다.

1.2 임상시험용 의약품의 제조부터 기술 이전과 시판용 제조를 거쳐 제품제조가 중단될 때까지의 전주기에 의약품 제조 및 품질관리 기준이 적용된다. 하지만 의약품품질시스템의 범위가 ICH Q10에 기술된 바와 같이 의약품 개발 단계까지 확장될 수 있는데, 이런 경우 선택적이긴 하지만 시설혁신과 지속적 개선을 촉진해야 하고, 그리고 의약품 개발과 제조 활동 사이의 연계를 강화하여야 한다.

1.3 새로운 의약품품질시스템을 개발하거나 기존 시스템을 변경하는 경우, 제조업체 작업의 규모와 난이도를 고려하여야 한다. 적절한 도구의 활용을 포함하여, 적절한 위험관리원칙을 통합해 의약품품질시스템을 설계한다. 의약품품질시스템은 회사 전체적으로 운영하기도 하고 제조소별로 운영하기도 하지만, 일반적으로 의약품질시스템의 효과는 제조소 수준에서 증명된다.

1.4 의약품 제조에 적절한 의약품품질시스템은 다음 사항을 보증하여야 한다.

(i) 적절한 품질 속성을 갖춘 제품을 일관되게 공급할 수 있는 시스템의 설계, 계획, 이행, 유지관리, 지속적 개선에 의해 제품 실현이 달성된다.

(ii) 전주기에 걸쳐 제품과 공정 지식을 관리한다.

(iii) 의약품은 의약품 제조 및 품질관리 기준의 요건을 고려하여 설계하고 개발한다.

(iv) 제조 및 관리 작업을 명확히 특정하고 의약품 제조 및 품질관리 기준을 채택한다.

(v) 관리 책임을 명확히 특정한다.

(vi) 정확한 출발물질과 포장자재의 제조, 공급 및 사용, 공급업체의 선정과 모니터링, 그리고 각각의 물품이 승인 받은 공급 체인을 통해 납품되었음을 입증하기 위한 조치를 마련한다.

(vii) 위탁업무의 관리를 보증하기 위한 절차를 마련한다.

(viii) 공정 수행과 제품 품질을 모니터링하고 관리하는 효과적인 시스템을 개발하고 사용함으로써 관리 상태를 확립하고 유지한다.

(ix) 배치 출하, 일탈 조사 및 향후에 발생할 수 있는 잠재적인 일탈을 방지하기 위한 예방조치를 취할 때 제품과 공정의 모니터링 결과를 고려한다.

(x) 반제품에 대한 필요한 모든 관리, 모든 공정 중 관리 및 밸리데이션을 수행한다.

(xi) 현재 공정 수준과 제품 지식에 적합한 품질 향상의 수행을 통하여 지속적인 개선을 용이하게 한다.

(xii) 계획된 변경 사항에 대한 예측적 분석, 수행 이전 시점에서의 승인에 관련한 조치사항을 마련한다. 필요 시에 규제기관에 대한 신고와 승인도 고려되어야 한다.

(xiii) 모든 변경 사항을 수행한 후에 품질 목표에 대한 달성과 제품 품질에 의도하지 않은 악영향이 없는지 여부를 확인하기 위한 평가가 수행되어야 한다.

(xiv) 일탈 사항, 의심되는 제품 결함, 그리고 다른 문제들을 조사하는 동안 적절한 수준의 근본 원인 분석이 적용되어야 한다.

이것은 품질위험관리 원칙을 사용하여 결정할 수 있다. 문제 사항의 진짜 근본 원인이 결정되지 않은 경우 가장 가능성이 높은 근본 원인들에 대한 식별과 기술이 고려되어야 한다. 원인으로 인적 요인이 의심되고 식별될 경우 공정과 절차 혹은 시스템 기반의 오류와 문제가 간과되지는 않았음을 보장하기 위하여 주의를 기울여야 한다. 조사에 대하여 적절한 시정 및 조치사항이 식별되고 고려되어야 한다. 이러한 조치들의 유효성은 품질 위험 관리 원칙에 따라 모니터링되고 평가되어야 한다.

(xv) 의약품의 각각의 배치가 생산, 관리, 출하와 관련된 허가 사항 및 다른 모든 규정의 요구에 적합하게 생산되고 관리되었음을 권한 있는 책임자로부터 보증받기 전에는 판매되거나 공급되어서는 안된다.

(xvi) 의약품의 품질이 유효기간 동안 유지될 수 있도록 의약품을 적절하게 저장, 유통 및 취급하는 조치가 있어야 한다.

(xvii) 의약품품질시스템으로의 적용가능성, 유효성에 대한 정기적으로 평가하는 자체 실사 또는 품질 감사 절차가 있어야 한다.

1.5 고위 경영진은 의약품품질시스템이 유효하고 적절하며, 적절히 지원받고 있으며, 역할, 책임, 권한이 조직 전반에 걸쳐서 정의되고 공유되고 수행되고 있는지 보증할 최종 책임이 있다. 고위 경영진의 리더쉽과 적극적인 참여는 의약품품질시스템에 필수적이다. 이러한 리더쉽은 의약품품질시스템 조직 내 모든 수준과 장소의 직원에 대한 헌신과 지원을 보장한다.

1.6 의약품품질시스템의 수행에 대한 주기적인 관리 점검이 필요하며 이는 고위 경영진의 참여가 있어야 한다. 이를 통하여 제품, 공정, 시스템 그 자체에 대한 지속적인 개선 기회를 식별할 수 있다.

1.7 의약품품질시스템은 정의되고 문서화되어야 한다. 품질매뉴얼 혹은 동등한 문서가 작성되어야 하며, 관리 책임을 포함하는 품질관리시스템에 대한 기술을 포함하여야 한다.

PRINCIPLE

The holder of a Manufacturing Authorisation must manufacture medicinal products so as to ensure that they are fit for their intended use, comply with the requirements of the Marketing Authorisation or Clinical Trial Authorisation, as appropriate, and do not place patients at risk due to inadequate safety, quality or efficacy.

1.1 Quality Management is a wide-ranging concept, which covers all matters, which individually or collectively influence the quality of a product. It is the sum total of the organised arrangements made with the objective of ensuring that medicinal products are of the quality required for their

intended use. Quality Management therefore incorporates Good Manufacturing Practice.

1.2 GMP applies to the lifecycle stages from the manufacture of investigational medicinal products, technology transfer, commercial manufacturing through to product discontinuation. However the Pharmaceutical Quality System can extend to the pharmaceutical development lifecycle stage as described in ICH Q10, which while optional, should facilitate innovation and continual improvement and strengthen the link between pharmaceutical development and manufacturing activities.

1.3 The size and complexity of the company's activities should be taken into consideration when developing a new Pharmaceutical Quality System or modifying an existing one. The design of the system should incorporate appropriate risk management principles including the use of appropriate tools. While some aspects of the system can be company-wide and others site-specific, the effectiveness of the system is normally demonstrated at the site level.

1.4 A Pharmaceutical Quality System appropriate for the manufacture of medicinal products should ensure that:

(i) Product realisation is achieved by designing, planning, implementing, maintaining and continuously improving a system that allows the consistent delivery of products with appropriate quality attributes;

(ii) Product and process knowledge is managed throughout all lifecycle stages;

(iii) Medicinal products are designed and developed in a way that takes account of the requirements of Good Manufacturing Practice;

(iv) Production and control operations are clearly specified and Good Manufacturing Practice adopted;

(v) Managerial responsibilities are clearly specified;

(vi) Arrangements are made for the manufacture, supply and use of the correct starting and packaging materials, the selection and monitoring of suppliers and for verifying that each delivery is from the approved supply chain;

(vii) Processes are in place to assure the management of outsourced activities;

(viii) A state of control is established and maintained by developing and using effective monitoring and control systems for process performance

and product quality;

(ix) The results of product and processes monitoring are taken into account in batch release, in the investigation of deviations, and, with a view to taking preventive action to avoid potential deviations occurring in the future;

(x) All necessary controls on intermediate products, and any other in-process controls and validations are carried out;

(xi) Continual improvement is facilitated through the implementation of quality improvements appropriate to the current level of process and product knowledge;

(xii) Arrangements are in place for the prospective evaluation of planned changes and their approval prior to implementation taking into account regulatory notification and approval where required;

(xiii) After implementation of any change, an evaluation is undertaken to confirm the quality objectives were achieved and that there was no unintended deleterious impact on product quality;

(xiv) An appropriate level of root cause analysis should be applied during the investigation of deviations, suspected product defects and other problems.

This can be determined using Quality Risk Management principles. In cases where the true root cause(s) of the issue cannot be determined, consideration should be given to identifying the most likely root cause(s) and to addressing those. Where human error is suspected or identified as the cause, this should be justified having taken care to ensure that process, procedural or system based errors or problems have not been overlooked, if present. Appropriate corrective actions and/or preventive actions (CAPAs) should be identified and taken in response to investigations. The effectiveness of such actions should be monitored and assessed, in line with Quality Risk Management principles;

(xv) Medicinal products are not sold or supplied before an Authorised Person has certified that each production batch has been produced and controlled in accordance with the requirements of the Marketing Authorisation and any other regulations relevant to the production, control and release of medicinal products;

(xvi) Satisfactory arrangements exist to ensure, as far as possible, that the medicinal products are stored, distributed and subsequently handled so that quality is maintained throughout their shelf life;

(xvii) There is a process for self-inspection and/or quality audit, which regularly appraises the effectiveness and applicability of the Pharmaceutical Quality System.

1.5 Senior management has the ultimate responsibility to ensure an effective Pharmaceutical Quality System is in place, adequately resourced and that roles, responsibilities, and authorities are defined, communicated and implemented throughout the organisation. Senior management's leadership and active participation in the Pharmaceutical Quality System is essential. This leadership should ensure the support and commitment of staff at all levels and sites within the organisation to the Pharmaceutical Quality System.

1.6 There should be periodic management review, with the involvement of senior management, of the operation of the Pharmaceutical Quality System to identify opportunities for continual improvement of products, processes and the system itself.

1.7 The Pharmaceutical Quality System should be defined and documented. A Quality Manual or equivalent documentation should be established and should contain a description of the quality management system including management responsibilities.

참고자료 ICH Pharmaceutical Quality System Q10

1.6.1 지식 관리

제품 개발부터 제품 종결에 이르는 전 과정에 걸쳐 제품 및 공정 지식을 관리한다. 예를 들어 과학적 접근방법을 이용한 개발 활동은 제품 및 공정에 대한 지식 제공을 가능하게 한다. 지식 관리는 제품, 제조공정, 원료와 관련된 정보를 확보, 분석, 보관, 유포하는 체계적인 방식이다. 지식의 원천으로는 선행지식(공개되어 있는 분야 또는 내부 문서), 의약품 개발 연구, 기술 이전 활동, 의약품 전주기 전체에 걸친 공정 밸리데이션 실험, 제조 경험, 혁신, 지속적 개선, 변경 관리 활동이 있으나 이에 국한되지 않는다.

2. 경영진 책임

의약품품질시스템의 운영과 회사 전체 차원의 품질 의지를 확립하고 유지하기 위해서는 리더십이 필수적이다.

2.1 경영진의 임무

(a) 임원은 효과적인 의약품 품질 시스템을 구축하여 품질 목표를 달성하고, 역할과 책임, 권한을 규정해 회사 전체에 전파하고 이행되도록 할 궁극적인 책임을 진다.

(b) 경영진은 다음 사항을 수행해야 한다.

(1) 효과적인 의약품품질시스템의 설계, 시행, 점검, 유지에 참여한다.

(2) 의약품품질시스템의에 대한 강력하고 가시적인 지원을 보여 주고, 조직 전체에 걸쳐 시스템이 시행되도록 한다.

(3) 품질 문제를 관련 경영진 차원에서 적시에 인식하도록, 효과적인 정보 상호 소통 및 보고체제를 구축하도록 한다.

(4) 의약품품질시스템과 관련된 모든 조직 단위의 개별 및 집단적 역할, 책임, 권한, 상호관계를 규정한다. 이러한 상호작용을 조직 전체에 전파하고 이해시킨다. 의약품 품질 시스템 책임을 수행할 권한을 지닌 독립적인 품질 단위/구조는 지역별 규정에서 요구하는 것이다.

(5) 의약품품질시스템, 공정성능 및 제품품질에 대한 경영진 검토를 수행한다.

(6) 지속적 개선을 지지한다.

(7) 적절한 자원을 제공한다.

2.7 외부위탁 업무 및 구매 원자재 등의 감독

의약품품질시스템은 이 항에 기술된 경영진 책임과 더불어, 구매 원자재 품질과 외부위탁 업무의 관리 및 검토를 포함한다. 의약품회사는 구매 원자재의 품질과 외부위탁 업무의 관리를 위한 절차를 구출할 책임이 있다. 이 절차는 품질 위해 관리를 통합하며, 다음 사항을 포함한다.

(a) 외부위탁 또는 원자재 공급업체 선정에 앞서 해당 업체가 그 업무를 수행하거나 지정 공급경로를 통해 물품을 제공할 능력을 갖춘 적합한 곳인지 평가(감사, 원자재 평가, 적격성 등)

(b) 관련 당사자의 품질 관련 업무에 대한 책임과 정보 상호 소통 절차 규정. 위탁업무인 경우, 위탁업체와 수탁업체 사이의 계약서에 이 사항을 포함.

(c) 공급업체가 공급한 원자재의 품질이나 수탁업체의 업무 성과 점검 및 검토와 필요한 개선 조치의 파악 및 추진

(d) 입고 성분 및 원자재가 승인된 곳에서 합의된 공급경로를 통해 공급되는지 점검

3.2.1. 공정수행 및 의약품 품질 점검 시스템

의약품 회사는 공정성능과 제품 품질의 점검 시스템을 계획하고 실행하여 관리상태가 유지되도록 한다. 효과적인 점검 시스템은 공정과 관리 체계의 지속적 능력을 보장하여, 바람직한 품질의 제품을 생산하고 지속적인 개선이 필요한 대상영역을 파악할 수 있게 한다. 공정성능과 제품 품질 점검 시스템은 다음과 같이 구축한다.

(a) 품질위험관리를 통해 관리전략을 확립한다. 여기에는 원료의약품 및 의약품제제의

원자재, 구성성분과 관련된 변수 및 특성, 시설 및 설비 작동조건, 제조 과정중의 관리, 최종 제품 규격, 그리고 점검 및 관리와 관련된 방법 및 주기가 포함된다. 관리전략은 적시에 피드백 및 피드포워드제어가 되도록 하고, 적절한 시정조치 및 예방조치가 가능하게 하여야 한다.

(b) 관리전략을 통해 파악한 변수와 특성을 측정하고 분석하는 방법을 제공한다(예, 데이터 관리 및 통계방법).

(c) 관리 상태에서 지속적으로 작동되는지 확인하기 위해, 관리전략을 통해 파악한 변수와 특성을 분석한다.

(d) 공정성능과 제품 품질에 영향을 주는 변동원인을 파악하여 변동성을 감소하거나 제어하는 지속적 개선 활동은 추진한다.

(e) 내적 및 외적요인을 파악하여 제품 품질에 대한 피드백을 확보한다(예 : 불만, 제품 부적합, 규정 미준수, 리콜, 일탈, 감사 및 규제 기관 실사와 그 결과).

(f) 공정에 대한 이해를 높이고 설계 공간(확립된 경우)을 강화하며 혁신적 방식의 공정 밸리데이션을 가능하게 하는 지식을 제공한다.

[표 I] 전주기 공정성능 및 의약품 품질 점검 시스템 적용

의약품 개발	기술이전	시판용 제조	제품 생산 중단
개발 중 공정 제품 관련 지식 및 제품 점검을 활용해 생산용 관리전략을 수립할 수 있다.	확대 조치 중 점검은 생산의 공정 성능 예비지표를 보여주며 생산과정에 성공적으로 통합될 수 있도록 해준다. 이전 또는 확대 조치 중 획득한 지식은 관리전략 추가 수립에 유용할 수 있다.	잘 정의된 공정성능 및 제품 품질 점검 시스템은 관리 상태확인과 개선분야 확인을 위해 활용되어야 한다.	생산이 중단되면, 안정성 시험과 같은 점검은 시험완료를 위해 지속되어야 한다. 시판제품의 적절한 행동은 지역 규제에 따라 지속적으로 시행되어야 한다.

1.6.1 Knowledge Management

Product and process knowledge should be managed from development through the commercial life of the product up to and including product discontinuation. For example, development activities using scientific approaches provide knowledge for product and process understanding. Knowledge management is a systematic approach to acquiring, analysing, storing and

disseminating information related to products, manufacturing processes and components. Sources of knowledge include, but are not limited to prior knowledge (public domain or internally documented); pharmaceutical development studies; technology transfer activities; process validation studies over the product lifecycle; manufacturing experience; innovation; continual improvement; and change management activities.

2. MANAGEMENT RESPONSIBILITY

Leadership is essential to establish and maintain a company-wide commitment to quality and for the performance of the pharmaceutical quality system.

2.1 Management Commitment

(a) Senior management has the ultimate responsibility to ensure an effective pharmaceutical quality system is in place to achieve the quality objectives, and that roles, responsibilities, and authorities are defined, communicated and implemented throughout the company.

(b) Management should:

(1) Participate in the design, implementation, monitoring and maintenance of an effective pharmaceutical quality system;

(2) Demonstrate strong and visible support for the pharmaceutical quality system and ensure its implementation throughout their organisation;

(3) Ensure a timely and effective communication and escalation process exists to raise quality issues to the appropriate levels of management;

(4) Define individual and collective roles, responsibilities, authorities and inter-relationships of all organisational units related to the pharmaceutical quality system. Ensure these interactions are communicated and understood at all levels of the organisation. An independent quality unit/structure with authority to fulfil certain pharmaceutical quality system responsibilities is required by regional regulations;

(5) Conduct management reviews of process performance and product quality and of the pharmaceutical quality system;

(6) Advocate continual improvement;

(7) Commit appropriate resources

2.7 Management of Outsourced Activities and Purchased Materials

The pharmaceutical quality system, including the management responsibilities described in this section, extends to the control and review of any outsourced

activities and quality of purchased materials. The pharmaceutical company is ultimately responsible to ensure processes are in place to assure the control of outsourced activities and quality of purchased materials. These processes should incorporate quality risk management and include:

(a) Assessing prior to outsourcing operations or selecting material suppliers, the suitability and competence of the other party to carry out the activity or provide the material using a defined supply chain (e.g., audits, material evaluations, qualification);

(b) Defining the responsibilities and communication processes for quality-related activities of the involved parties. For outsourced activities, this should be included in a written agreement between the contract giver and contract acceptor;

(c) Monitoring and review of the performance of the contract acceptor or the quality of the material from the provider, and the identification and implementation of any needed improvements;

(d) Monitoring incoming ingredients and materials to ensure they are from approved sources using the agreed supply chain.

3.2.1 Process Performance and Product Quality Monitoring System

Pharmaceutical companies should plan and execute a system for the monitoring of process performance and product quality to ensure a state of control is maintained. An effective monitoring system provides assurance of the continued capability of processes and controls to produce a product of desired quality and to identify areas for continual improvement. The process performance and product quality monitoring system should:

(a) Use quality risk management to establish the control strategy. This can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control. The control strategy should facilitate timely feedback / feedforward and appropriate corrective action and preventive action;

(b) Provide the tools for measurement and analysis of parameters and attributes identified in the control strategy (e.g., data management and statistical tools);

(c) Analyse parameters and attributes identified in the control strategy to verify

continued operation within a state of control;

(d) Identify sources of variation affecting process performance and product quality for potential continual improvement activities to reduce or control variation;

(e) Include feedback on product quality from both internal and external sources, e.g., complaints, product rejections, non-conformances, recalls, deviations, audits and regulatory inspections and findings;

(f) Provide knowledge to enhance process understanding, enrich the design space (where established), and enable innovative approaches to process validation.

Table I: Application of Process Performance and Product Quality Monitoring System throughout the Product Lifecycle

Pharmaceutical Development	Technology Transfer	Commercial Manufacturing	Product Discontinuation
Process and product knowledge generated and process and product monitoring conducted throughout development can be used to establish a control strategy for manufacturing.	Monitoring during scale-up activities can provide a preliminary indication of process performance and the successful integration into manufacturing. Knowledge obtained during transfer and scale up activities can be useful in further developing the control strategy.	A well-defined system for process performance and product quality monitoring should be applied to assure performance within a state of control and to identify improvement areas.	Once manufacturing ceases, monitoring such as stability testing should continue to completion of the studies. Appropriate action on marketed product should continue to be executed according to regional regulations.

나. 제조 및 품질관리는 의약품이 허가된 품질기준에 따라 일관성 있게 생산, 관리됨을 보장하는 체계이다.

해 설

의약품 제조 및 품질관리 기준은 의약품이 용도에 적절한 품질기준과 의약품품목허가(신고) 및 임상시험계획승인 사항 또는 제품 규격의 요건에 따라 일관성 있게 제조 및 관리됨을 보장하는 품질경영의 일부이다.

의약품 제조 및 품질관리 기준은 제조와 품질관리 모두 관련이 있으며, 기본 요건은 다음과 같다.

1) 모든 제조공정은 명확하게 규정되고 경험에 비추어 체계적으로 검토되며 요구되는 품질을 갖추고 기준에 적합한 의약품을 일관되게 제조할 수 있음을 보여준다.
2) 제조 공정의 중요 단계 및 유의한 변경에 대해 밸리데이션을 실시하여야 한다.
3) 의약품 제조 및 품질관리 기준에 필요한 모든 시설에는 다음 사항을 갖추어야 한다.
   가) 적절한 자격을 갖추고 교육받은 작업원
   나) 충분한 시설, 설비 및 공간
   다) 적절한 기계(기기) 및 부대시설
   라) 적합한 물품, 용기 및 표시
   마) 의약품품질시스템에 따른 승인된 절차서 및 지시서
   바) 적절한 보관 및 운송
4) 지시서와 절차서는 명확하고 모호하지 않으며, 특히 해당 시설에 구체적으로 적용할 수 있는 지시 형식으로 작성하여야 한다.
5) 작업원은 절차를 적절하게 수행할 수 있도록 교육되어야 한다.
6) 제조하는 동안 정해진 절차서와 지시서가 요구하는 모든 단계가 실제로 이루어지고 의약품의 수량과 품질이 기대한 바와 같이 제조되고 있음을 입증하는 기록서를 수기나 기록장치 또는 모두를 이용하여 작성한다. 모든 유의한 일탈은 전부 기록하고 조사하여야 한다.
7) 모든 중요한 일탈은 전부 기록하고 근본 원인 파악을 위한 체계적인 조사와 적절한 시정 및 예방조치를 실시하여야 한다.

8) 판매를 포함하여 제조단위의 전체 이력을 추적할 수 있는 기록서를 포괄적이고 접근 가능한 형식으로 보관하여야 한다.
9) 의약품 유통과정에서 발생할 수 있는 품질에 대한 모든 위험을 최소화하여야 한다.
10) 시판된 의약품의 특정 제조단위를 회수하는 시스템이 있어야 한다.
11) 시판된 제품에 대한 불만을 조사하고 품질 결함의 원인을 규명하며 결함 있는 제품과 그 결함의 재발방지를 위한 적절한 조치를 취한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정
[별표 17] 1.3 의약품 제조 및 품질관리 기준

참고자료 PIC/S Part I

1.8 의약품 제조 및 품질관리 기준은 의약품의 사용목적에 적절한 품질기준과 의약품품목허가(신고), 임상시험승인 또는 제품 규격의 요건에 따라 일관성 있게 생산 및 관리됨을 보증하는 품질보증체계의 일부이다. 의약품 제조 및 품질관리 기준은 제조와 품질관리 모두와 관련된다. 의약품 제조 및 품질관리 기준의 기본 요건은 다음과 같다.

(i) 모든 제조공정은 명확하게 규정되고 경험에 비추어 체계적으로 검토되며 요구되는 품질을 갖추고 기준에 적합한 의약품을 일관되게 제조할 수 있음을 보여준다.
(ii) 제조 공정의 중요 단계 및 유의한 변경에 대해 밸리데이션을 실시한다.
(iii) 다음을 포함한 GMP에 필요한 모든 시설을 갖춘다.
- 적절한 자격을 갖추고 교육받은 작업원
- 충분한 시설, 설비 및 공간
- 적절한 기계(기기) 및 부대시설
- 적합한 물품, 용기 및 표시재료
- 의약품품질시스템에 따른 승인된 절차서 및 지시서
- 적절한 보관 및 운송

(iv) 지시서와 절차서는 명확하고 모호하지 않으며, 해당 시설에 구체적으로 적용할 수 있는 지시 형식으로 작성하여야 한다.
(v) 절차를 정확하게 수행하고, 작업원는 그렇게 할 수 있도록 교육하여야 한다.
(vi) 정해진 절차서와 지시서가 요구하는 모든 단계가 실제로 이루어졌고 제품의 수량과 품질이 예상하는 바와 같음을 증명하는 기록서를 제조하는 동안 수기 및 기록장치 또는 각각으로 작성한다.
(vii) 모든 중대한 일탈사항은 완전히 기록되고 근본 원인을 파악하고 적절한 시정 및 예방조치가 취해지도록 조사되어야 한다.

(viii) 판매를 포함하여 제조단위의 전체 이력을 추적할 수 있는 기록서를 포괄적이고 접근가능한 형식으로 보관한다.
(ix) 의약품 판매는 품질에 대한 모든 위험을 최소화하고, Good Distribution Practice(GDP)를 고려한다.
(x) 판매처 또는 공급업체로부터 제품의 특정 제조단위를 회수하는 시스템이 있다.
(xi) 시판된 제품에 대한 불만을 검토하고 품질 결함의 원인을 조사하며 결함 있는 제품과 그 결함의 재발방지를 위한 적절한 조치를 취한다.

1.8 Good Manufacturing Practice is that part of Quality Management which ensures that products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the Marketing Authorisation, Clinical Trial Authorisation or product specification. Good Manufacturing Practice is concerned with both production and quality control. The basic requirements of GMP are that:

(i) All manufacturing processes are clearly defined, systematically reviewed in the light of experience and shown to be capable of consistently manufacturing medicinal products of the required quality and complying with their specifications;
(ii) Critical steps of manufacturing processes and significant changes to the process are validated;
(iii) All necessary facilities for GMP are provided including:
- Appropriately qualified and trained personnel;
- Adequate premises and space;
- Suitable equipment and services;
- Correct materials, containers and labels;
- Approved procedures and instructions, in accordance with the Pharmaceutical Quality System;
- Suitable storage and transport.

(iv) Instructions and procedures are written in an instructional form in clear and unambiguous language, specifically applicable to the facilities provided;
(v) Procedures are carried out correctly and operators are trained to do so;
(vi) Records are made, manually and/or by recording instruments, during manufacture which demonstrate that all the steps required by the defined procedures and instructions were in fact taken and that the quantity and quality of the product was as expected;

(vii) Any significant deviations are fully recorded, investigated with the objective of determining the root cause and appropriate corrective and preventive action implemented;

(viii) Records of manufacture including distribution which enable the complete history of a batch to be traced are retained in a comprehensible and accessible form

(ix) The distribution of the products minimises any risk to their quality and takes account of good distribution practice;

(x) A system is available to recall any batch of product, from sale or supply;

(xi) Complaints about products are examined, the causes of quality defects investigated and appropriate measures taken in respect of the defective products and to prevent reoccurrence.

다. 품질관리는 검체채취, 규격 및 시험, 그리고 조직, 문서화, 출하 절차와 관련된 체계이다.

해 설

품질관리는 검체채취, 규격 및 시험, 조직, 문서화 및 출하 절차와 관련된 의약품 제조 및 품질관리 기준의 일부이다. 이 중 출하절차는 필수적인 관련 시험이 실제로 수행되고, 품질이 적합하다고 판정될 때까지 물품을 사용하지 않으며 의약품을 시판하기 위해 출하하지 않는다는 것을 보장한다.

품질관리의 기본 요건은 다음과 같다.

1) 의약품 제조 및 품질관리 기준에 따른 환경조건 모니터링에 적절한 시설과 교육받은 작업원 그리고, 원자재, 반제품, 포장 전 반제품(Bulk Product) 및 완제품에 대한 검체채취 및 시험을 위한 승인된 절차서가 있어야 한다.
2) 원자재, 반제품, 포장 전 반제품 및 완제품의 검체는 품질관리부서의 승인을 받은 작업원이 승인된 방법에 따라 채취하여야 한다.
3) 시험방법은 밸리데이션되어야 한다.
4) 모든 요구되는 검체채취, 검사 및 시험절차가 실제로 이루어졌음을 입증하는 기록서를 수기나 기록장치 또는 모두를 이용하여 작성한다. 모든 일탈은 전부 기록하고 조사하여야 한다.
5) 완제의약품은 의약품 품목허가(신고) 또는 임상시험계획승인 사항의 원 료약품 및 그 분량에 따른 주성분을 포함하고, 순도 요건에 적합하며, 적절한 용기에 담아 정확하게 표시하여야 한다.
6) 기록서는 검사결과로 구성되며, 원자재, 반제품, 포장 전 반제품, 완제품에 대한 시험은 기준과 비교하여 평가하여야 한다. 제품에 대한 평가는 제조 관련 문서의 검토 및 평가와 규정된 절차에서 벗어난 일탈의 평가를 포함한다.
7) 출하되는 모든 제조단위의 의약품이 관련 허가 요건에 부합한다는 것을 권한있는 책임자가 승인하기 전에 시판 목적으로 출하하지 아니하여야 한다.
8) 필요한 경우 의약품에 대한 검사를 실시할 수 있도록 원자재 및 완제품에 대한 충분한 참조검체를 보관하며, 대용량 포장으로 생산되는 경우 이외에는 완제품의 보관검체는 최종 포장형태로 보관하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 1.4 품질관리

참고자료 PIC/S Part I

1.9 품질관리는 조직, 문서화 및 출하 절차는 물론, 검체채취, 규격 및 시험과도 관련되어 있다. 출하절차는 필수적인 관련 시험이 수행되고, 그 품질이 적합하다고 판정될 때까지는 물품이 사용 목적으로 출하되거나 제품이 판매나 공급의 목적으로 출하되지 않는다는 것을 보증한다. 품질 관리의 기본 요건은 다음과 같다.

(i) 출발물질, 반제품, 포장 전 반제품 (Bulk Product) 및 완제품에 대한 검사 및 시험, 검체채취 그리고 필요한 경우 의약품 제조 및 품질관리 기준의 목적달성을 위하여 환경 조건 모니터링에 충분한 시설, 교육받은 작업원 및 승인받은 절차서가 있어야 한다.

(ii) 출발물질, 포장자재, 반제품, 포장 전 반제품 (bulk product) 및 완제품의 검체는 품질관리부서의 승인을 받은 작업원과 방법에 따라 채취한다.

(iii) 시험방법은 밸리데이션되어야 한다.

(iv) 정해진 절차서와 지시서가 요구하는 모든 단계가 실제로 이루어졌고 제품의 수량과 품질이 예상하는 바와 같음을 증명하는 기록서를 제조하는 동안 수기 및 기록장치 또는 각각으로 작성한다. 모든 유의한 일탈은 철저하게 기록하고 조사한다.

(v) 완제품은 의약품품목허가(신고) 또는 임상 시험 승인 상의 원료약품 및 그 분량에 따라 주성분을 포함하고, 요구되는 순도를 갖추고 있으며, 적절한 용기에 담아 정확하게 표시하여야 한다.

(vi) 기록서는 검사결과로 이루어져 있고 원자재, 반제품, 포장 전 반제품(bulk product), 완제품에 대한 시험은 기준과 비교하여 공식적으로 평가받는다. 제품평가는 관련 제조 문서의 검토 및 평가, 규정된 절차에서 벗어난 일탈의 평가를 포함한다.

(vii) 제품이 관련 허가(신고) 요건을 준수하는 것을 권한있는 책임자가 승인하기 전에 어떠한 제조단위도 판매 또는 공급 목적으로 출하되지 않는다.

(viii) 필요한 경우 제품에 대한 검사를 실시할 수 있도록 출발물질 및 제품의 충분한 참조검체를 별표 19에 따라 보관하며 이 경우 검체는 완제품의 최종 포장 상태로 보관한다.

1.9 Quality Control is that part of Good Manufacturing Practice which is concerned with sampling, specifications and testing, and with the organisation, documentation and release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are actually carried out and that materials are

not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged to be satisfactory. The basic requirements of Quality Control are that:

(i) Adequate facilities, trained personnel and approved procedures are available for sampling and testing starting materials, packaging materials, intermediate, bulk, and finished products, and where appropriate for monitoring environmental conditions for GMP purposes;

(ii) Samples of starting materials, packaging materials, intermediate products, bulk products and finished products are taken by approved personnel and methods;

(iii) Test methods are validated;

(iv) Records are made, manually and/or by recording instruments, which demonstrate that all the required sampling, inspecting and testing procedures were actually carried out. Any deviations are fully recorded and investigated;

(v) The finished products contain active ingredients complying with the qualitative and quantitative composition of the Marketing Authorisation or Clinical Trial Authorisation, are of the purity required, and are enclosed within their proper containers and correctly labelled;

(vi) Records are made of the results of inspection and that testing of materials, intermediate, bulk, and finished products is formally assessed against specification. Product assessment includes a review and evaluation of relevant production documentation and an assessment of deviations from specified procedures;

(vii) No batch of product is released for sale or supply prior to certification by an Authorised Person that it is in accordance with the requirements of the relevant authorisations;

(viii) Sufficient reference samples of starting materials and products are retained in accordance with Annex 19 to permit future examination of the product if necessary and that the sample is retained in the final pack.

라. 품질평가는 공정의 일관성 확인, 원료약품 및 완제품의 품질 경향 파악 및 규격의 적절성 확인, 제품 및 공정 개선이 필요한 부분을 파악하는 체계이다.

해 설

제조업자와 품목허가(신고)를 받은 자는 기존 공정의 일관성과 원자재 및 완제품 규격의 적절성을 확인하고 경향성과 제품 및 공정 개선이 필요한 사항을 파악하기 위해 수출하는 제품을 포함하여 모든 허가된 의약품에 대해 일정주기마다 정기적으로 또는 필요시 품질평가가 적시에 정확히 실시되고 문서화 될 수 있도록 하여야 한다.
품목허가(신고)를 받은 자가 제조업자가 아닌 경우, 품질평가 실시와 관련하여 계약자간 각자의 책임을 규정하는 계약서가 있어야 한다.
품질평가는 이전 평가사항을 고려하여 일반적으로 매년 실시하고 과학적으로 타당성이 있는 경우 고형제, 액제, 무균제제 등 제품 유형별로 그룹화하여 실시할 수 있다. 제품품질평가와 관련하여 자세한 사항은 “7.3 제품품질평가” 를 참고한다.
제조업자와 품목허가(신고)를 받은 자는 품질평가 결과를 토대로 시정 및 예방조치 또는 재밸리데이션 필요 여부를 판단하여 적시에 효과적인 방식으로 완료하고 문서화하여야 한다. 또한, 이들 조치에 대한 지속적인 관리 및 검토를 위한 절차를 마련하고 자체실사 과정에서 이 절차의 유효성을 확인하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 1.5 제품품질평가

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

1.10 기존 공정의 일관성과 출발물질 및 완제품의 현재 기준의 적절성을 입증하는 것을 목적으로 경향성을 강조하고 제품과 공정의 개선을 확인하기 위하여 주기적 혹은 정기적으로 수출용 제품을 포함하여 모든 허가된 의약품에 대해 품질평가를 실시하여야 한다. 이러한 평가는 이전 평가사항을 고려하여 일반적으로 매년 실시하고 문서화하여야 하며 적어도 다음 사항을 포함하여야 한다.
(i) 특히 신규 공급업체에서 납품된 포장자재 및 출발물질 평가, 그리고 주성분의 공급망 추적성에 대한 평가

(ii) 중요한 공정 중 관리 및 완제품 결과 평가
(iii) 정해진 기준을 충족하지 못한 모든 제조단위 및 그 조사에 대한 평가
(iv) 모든 유의한 일탈 또는 불일치, 이와 관련된 조사 및 이에 대해 결과적으로 취해진 시정 및 예방조치의 효과에 대한 평가
(v) 공정 또는 시험방법에 수행된 모든 변경사항 평가
(vi) 수출국의 서류를 포함하여 신청, 승인 및 거절된 의약품품목허가(신고)변경 평가
(vii) 안정성 모니터링 프로그램의 결과 및 모든 이상 경향 평가
(viii) 모든 품질관련 반품, 불만, 회수 및 당시에 수행된 조사내용 평가
(ix) 제품 공정 또는 설비에 취해진 모든 시정조치의 적절성 평가
(x) 신규 품목허가(신고) 및 품목허가(신고) 변경 이후 준수사항 평가
(xi) 관련 설비 및 공기조화장치(HVAC), 제조용수, 압축가스 등과 같은 지원설비의 적격성평가 상태
(xii) 최신상태인지 확인하기 위해 제7장에 규정된 모든 계약사항 평가

1.11 제조업자와 품목허가(신고)권자가 다른 경우에는 각기 검토 결과를 평가하여야 하며, 의약품품질시스템에 의거하여 시정 및 예방조치 또는 재밸리데이션이 필요한지 여부를 파악하여야 한다. 지속적인 관리 및 이에 대한 평가를 위한 관리절차가 있어야 하며, 이러한 절차의 효과는 자체실사 동안 입증되어야 한다. 과학적으로 타당성이 있는 경우 고형제, 액제, 무균제제 등 제품 유형별로 품질평가를 실시할 수 있다. 품목허가(신고)권자가 제조업자가 아닐 경우, 제품 품질 평가의 작성과 관련하여 다양한 당사자 사이의 책임을 규명한 품질협약서가 있어야 한다. 품목허가(신고)권자와 최종 배치 승인 권한 책임자가 함께 품질 평가가 제 시기에 정확하게 이루어 진 것을 보장해야 한다.

1.10 Regular periodic or rolling quality reviews of all authorised medicinal products, including export only products, should be conducted with the objective of verifying the consistency of the existing process, the appropriateness of current specifications for both starting materials and finished product, to highlight any trends and to identify product and process improvements. Such reviews should normally be conducted and documented annually, taking into account previous reviews, and should include at least:

(i) A review of starting materials including packaging materials used in the product, especially those from new sources and in particular the review of supply chain traceability of active substances;
(ii) A review of critical in-process controls and finished product results;
(iii) A review of all batches that failed to meet established specification(s)

and their investigation;

(iv) A review of all significant deviations or non-conformances, their related investigations, and the effectiveness of resultant corrective and preventive actions taken;

(v) A review of all changes carried out to the processes or analytical methods

(vi) A review of Marketing Authorisation variations submitted, granted or refused, including those for third country (export only) dossiers

(vii) A review of the results of the stability monitoring programme and any adverse trends;

(viii) A review of all quality-related returns, complaints and recalls and the investigations performed at the time;

(ix) A review of adequacy of any other previous product process or equipment corrective actions;

(x) For new Marketing Authorisations and variations to Marketing Authorisations, a review of post-marketing commitments;

(xi) The qualification status of relevant equipment and utilities, e.g. HVAC, water, compressed gases, etc

(xii) A review of any contractual arrangements as defined in Chapter 7 to ensure that they are up to date.

1.11 The manufacturer and, where different, Marketing Authorisation holder should evaluate the results of the review and an assessment made as to whether corrective and preventive action or any revalidation should be undertaken, under the Pharmaceutical Quality System. There should be management procedures for the ongoing management and review of these actions and the effectiveness of these procedures verified during self-inspection. Quality reviews may be grouped by product type, e.g. solid dosage forms, liquid dosage forms, sterile products, etc. where scientifically justified.

Where the Marketing Authorisation holder is not the manufacturer, there should be a technical agreement in place between the various parties that defines their respective responsibilities in producing the product quality review. The Authorised Person responsible for final batch certification together with the Marketing Authorisation holder should ensure that the quality review is performed in a timely manner and is accurate.

마. 품질위험관리는 품질에 대한 위험을 평가, 관리, 공유, 검토하는 체계이다.

해 설

품질위험관리는 의약품품질에 대한 위험을 평가, 관리, 공유, 검토하는 체계이며 사전적 또는 회고적으로 실시할 수 있다. 품질위험관리의 원칙은 다음과 같다.

1) 품질에 대한 위험평가는 과학적 지식, 공정에 대한 경험을 바탕으로 하 여야 한다. 이는 궁극적으로 환자의 보호와 직결된다.
2) 위험 수준과 비례하여 품질위험관리 과정의 노력, 공식화 및 문서화 수 준을 결정하여야 한다.

품질위험관리는 효과적인 의약품품질시스템의 핵심적인 부분이며 의약품품질에 대한 잠재적인 위험을 확인하고 평가하여 관리하기 위한 선행적 접근방법을 제공한다. 또한 의약품 전주기에 걸쳐 공정성능 및 제품품질의 지속적인 개선을 촉진한다. 의약품 품질의 다양한 부분에 적용 할 수 있는 품질위험관리 원칙과 방법의 구체적인 예시는 ICH Q9을 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 1.6 품질위험관리

참고자료 PIC/S Part I

1.12 품질위험관리는 의약품품질에 대한 위험을 평가, 관리, 공유, 검토하는 체계적 과정이다. 품질위험관리는 사전 또는 사후에 실시할 수 있다. 1.13 품질위험관리의 원칙은 다음과 같다. (i) 품질에 대한 위험평가는 과학적 지식, 공정에 대한 경험을 바탕으로 하며 최종적으로 환자 보호와 연계된다. (ii) 품질위험관리 과정의 노력, 공식화 및 문서화 수준은 위험 수준과 비례한다. 품질위험관리의 과정과 적용 사례는 부록 20 또는 ICH Q9를 참조한다.
1.12 Quality Risk Management is a systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the medicinal product. It can be applied both proactively and retrospectively.

1.13 The principles of Quality Risk Management are that:

(i) The evaluation of the risk to quality is based on scientific knowledge, experience with the process and ultimately links to the protection of the patient;

(ii) The level of effort, formality and documentation of the Quality Risk Management process is commensurate with the level of risk.

Examples of the processes and applications of Quality Risk Management can be found inter alia in Annex 20 or ICHQ9.

참고자료 ICH Pharmaceutical Quality System Q10

1.6.2 품질위험관리

품질위험관리는 효과적인 의약품 품질 시스템의 핵심적인 부분이다. 품질위험관리는 확인, 과학적 평가, 잠재적 품질위험 파악을 위한 선행적 접근방법을 제공하며, 의약품 전주기 전체에 걸쳐 공정성능과 제품 품질의 지속적 개선을 촉진한다. ICH Q9은 다양한 의약품 품질 측면에 적용할 수 있는 품질위험관리 원칙과 방법의 예를 제시한다.

1.6.2 Quality Risk Management

Quality risk management is integral to an effective pharmaceutical quality system. It can provide a proactive approach to identifying, scientifically evaluating and controlling potential risks to quality. It facilitates continual improvement of process performance and product quality throughout the product lifecycle. ICH Q9 provides principles and examples of tools for quality risk management that can be applied to different aspects of pharmaceutical quality.

2 시설 및 환경의 관리

2.1 시설관리

의약품 제조소는 「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령」에서 정한 시설기준에 맞도록 필요 시설을 갖추어야 하며, 다음 각 목에 따라 정기적으로 점검하여 의약품의 제조 및 품질관리에 지장이 없도록 유지·관리하고 해당 내용을 기록하여야 한다.

가. 작업소의 기계·설비는 제조공정 흐름에 따라 배치할 것

해 설

시설기준 및 시설관리는 「의약품 등의 제조업 및 수입자 시설기준령」(대통령령) 및 그 시행규칙(총리령), 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) [별표 1] (의약품의 제조 및 품질관리 기준) 및 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시) [별표 17] (완제의약품 제조)에 규정되어 있는 사항을 따라야 한다. 이에 대한 주요 내용은 다음과 같다.

1) 교차오염, 먼지나 오염 물질의 축적 및 전반적으로 제품의 품질에 대한부정적인 영향을 방지하기 위하여 시설, 설비 및 기계의 배치와 설계는 오류의 위험을 최소화하고 효과적인 세척과 유지관리가 가능하도록 하며, 특히 교차오염으로 인한 심각한 의학적 위해가 발생할 위험을 최소화하기 위하여 세포독성항암제, 성호르몬제제, 고민감성 물질(예 : 페니실린, 세팔로스포린 등) 또는 생물학적제제 등(예 : 살아있는 미생물 유래 제제)과 같은 특정 의약품 제조에는 전용의 자체 밀폐시설을 사용하여야 한다. 또한 살충제, 제초제와 같은 독성제품은 의약품을 제조하는 시설에서 제조하지 아니하여야 한다.

2) 별도 규정된 경우를 제외하고 약리작용이나 독성이 높은 항생제, 호르몬제, 항암제 등 고활성의약품(highly active medicine), 의약품등 외의 물품과 같은 특정 제품은 다른 의약품과 동일 시설에서 제조하여서는 아니된다. 다만, 이러한 제품은 예외적인 경우에 한하여 특히 주의조치를 취하고 필요한 밸리데이션을 실시하는 경우에는 동일 시설에서 제조할 수 있다.

구획된 구역으로 격리상태를 보장하는 경우 이 구역은 명확하게 표시되어야 하고 권

한이 있는 작업원만 출입할 수 있어야 한다. 물리적인 격리를 대체하는 모든 시스템은 동등한 보안성을 제공하여야 한다.

일반적으로 작업소는 품질관리시험실, 음식물 등 외부물품이 반입되는 휴게실 및 식당과 분리되어야 한다. 아울러 방사성동위원소 시험실(방사성 차폐장치가 있는 기계(기기)의 경우 제외) 등, 생물학적 시험실(혈액 및 살아있는 세포를 취급하는 경우에 한함), 미생물학적 시험실, 이화학적 시험실은 각각 별도로 분리되어 있어야 한다. 생물학적 검체 또는 방사성 검체와 같은 특정물질을 다루는 시험실은 관련 규정이 있는 경우 별도 요건이 필요하며, 동물시험실은 별도의 동물용 출입구와 공기조화장치를 갖추어 다른 구역과 완전히 분리하여야 한다. 교차오염에 대한 상세한 사항은 「의약품 제조 및 품질관리에 관리에 관한 규정」 [별표 17] 5.2를 참고한다

3) 시설, 설비는 가급적 작업 순서와 청정도에 따른 타당한 순서로 연결된구역에서 제조할 수 있도록 배치하여야 하며, 보관소는 출발물질 및 포장자재, 반제품, 포장 전 반제품, 완제품, 격리된 제품, 출하 승인된 제품, 부적합품, 반품된 제품 또는 회수된 제품 등 다양한 유형의 물품과 제품을 보관할 수 있도록 충분한 공간이 있어 기계와 물품을 질서정연하고 타당하게 배치할 수 있어야 한다. 이는 다른 의약품 간 또는 구성품 간의 혼동위험을 최소화하고 교차오염을 피하며 제조 또는 관리 단계를 누락하거나 잘못 적용할 위험을 최소화하기 위함이다.

4) 조명, 온도, 습도, 환기는 적절하여야 하며, 제조 또는 보관 중인 의약품 또는 기계의 정확한 작동에 직접적 또는 간접적으로 부정적인 영향을 미치지 아니하여야 한다. 작업소[특히 온라인(on-line) 육안 검사를 실시하는 장소]의 조명은 충분히 밝아야 한다. 특히 무균제제의 육안 검사를 실시하는 장소의 조명의 밝기는 대한민국약전 등 공정서를 참고할 수 있다.

작업소는 해당 제품, 작업, 외부환경 모두에 적절한 공기조화장치(온도 및 필요한 경우 습도유지와 공기여과를 포함)를 사용하여 효과적으로 환기를 실시하여야 한다. 특히 보관소는 깨끗하고 건조하여야 하며 적절한 온도 기준 내에서 유지관리되어야 한다. 온도 및 습도 등과 같은 특별한 보관 조건이 요구되는 경우 이러한 조건이 제공되는지 확인하고 모니터링하여야 한다.

시험실은 필요한 경우 진동, 전기간섭, 습도 등으로부터 민감한 기계를 보호하기 위하여 별도 작업실을 둘 수 있다.

5) 건물 및 시설은 곤충이나 다른 동물이 최대한 침입하지 못하도록 설계하고 필요한 설비를 갖추어야 하며, 허가되지 않은 사람의 출입을 방지하기 위한 조치를 취하여야 한다. 작업소, 보관소 및 품질관리구역은 해당 장소에서 작업을 하지 않는 작업원의 통로로 사용되지 아니하여야 한다.

6) 출발물질 및 1차 포장자재, 반제품 또는 포장 전 반제품 등 다양한 유형의 물품과

제품을 보관할 수 있도록 충분한 공간이 있어야 한다. 벽, 바닥 및 천장의 표면은 매끈하여야 하고, 균열 및 틈이 있는 접합 부위가 없어야 하며, 입자를 발생시키지 않아야 하고, 세척 및 필요한 경우 소독이 쉽고 효율적이어야 한다.

7) 일반적으로 출발물질의 칭량은 칭량 목적으로 설계한 별도의 칭량실에서 실시하여야 하며, 검체채취, 칭량, 혼합, 건조제품 포장 등과 같이 분진이 발생하는 경우에는 교차오염을 피하고 청소를 용이하게 할 수 있는 특정조치(예 : 집진장치 등)를 취하여야 한다.

8) 갱의실, 수세시설 및 화장실은 사용하기에 편리해야 하며 사용자 수에 적합하여야 한다. 화장실은 작업소 또는 보관소와 직접 연결되지 아니하여야 한다. 유지관리 작업장소는 작업소와 가급적 구획되어야 하며, 부품과 도구는 작업소에 보관하더라도 전용의 보관실이나 보관함에 보관하여야 한다.

9) 기타 시설 기준에 대한 상세한 내용은 "[별첨 1] 의약품 제조소 시설기준"을 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3.1 원칙
[별표 17] 3.2 시설, 설비

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

12. 시설

12.2. 시설의 설계와 배치는 실수로 인한 위험을 최소화 하도록 해야 하며, 효과적인 세척과 교차오염, 먼지의 축적 등과 같은 의약품 품질에 악영향을 끼치는 일반적인 것들을 피할 수 있도록 유지되어야 한다.

12.4. 시설은 제조공정을 원료나 제품으로부터 발생할 수 있는 오염원을 최소화 하기 위한 환경에 위치 되어야 한다.

12.10. 시설은 원료나 작업원의 흐름에 맞게 배치되어야 한다.

12.25. 시설은 작업 절차와 요구되는 청정도 수준에 상응하고 논리적으로 질서정연한 작업이 이루어질 수 있도록 배치되어야 한다.

13. 설비

13.1. 설비의 설계와 배치는 실수로 인한 위험을 최소화 하도록 해야 하며, 효과적인 세척과 교차오염, 먼지의 축적 등과 같은 의약품 품질에 악영향을 끼치는 일반적인 것들을 피할 수 있도록 유지되어야 한다.

13.2. 설비는 오류나 위험을 최소화할 수 있도록 설치되어야 한다.

12. Premises

12.2 The layout and design of premises must aim to minimize the risk of errors and permit effective cleaning and maintenance inorder to avoid cross-contamination, build-up of dust or dirt, and in general, any adverse effect on the quality of products.

12.4 Premises should be situated in an environment that, when onsidered together with measures to protect the manufacturing process, presents minimum risk of causing any contamination of materials or products.

12.10 Premises should be designed to ensure the logical flow of materials and personnel.

12.25 Premises should preferably be laid out in such a way as to allow the production to take place in areas connected in a logical order corresponding to the sequence of the operations and to the requisite cleanliness levels.

13. Equipment

13.1 Equipment must be located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the operations to be carried out. The layout and design of equipment must aim to minimize the risk of errors and permit effective cleaning and maintenance in order to avoid cross-contamination, build-up of dust or dirt, and, in general, any adverse effect on the quality of products.

13.2 Equipment should be installed in such a way as to minimize any risk

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 210

Sec. 211.42 디자인 및 설계

(b) 건물 및 설비는 다른 원료, 의약품, 용기, 표시자재, 중간체 등간의 혼동(mix-ups)과 오염의 방지를 위해서 설비 및 원재료 등의 정열과 배치를 위한 적절한 공간을 가지고 있어야 한다. 건물 또는 설비내의 원료, 의약품, 용기, 표시자재, 중간체 등의 동선은 혼동 및 오염의 방지하도록 설계되어야 한다.

Sec. 211.42 Design and construction features

(b) Any such building shall have adequate space for the orderly placement of equipment and materials to prevent mixups between different components, drug product containers, closures, labeling, in-process materials, or drug products, and to prevent contamination. The flow of

components, drug product containers, closures, labeling, in-process materials, and drug products through the building or buildings shall be designed to prevent contamination

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 179

제9조 건물 및 시설

의약품의 제조소의 건물 및 시설은 아래 사항을 만족해야 한다.

(1) 청결하고 작업절차에 맞게 유지관리 되어야 하며 필요 시 멸균해야 한다. 이에 대한 기록을 작성 및 유지해야 한다.

(2) 제품 생산 시 사용한 유독가스의 폐기 시설이 있어야 한다.

(3) 작업장 내, 작업실은 잘 구성이 되어야 하며 제조시설의 기능면에서 오염방지 효과를 얻을 수 없다면 이에 대한 시설이 있어야 한다.

(4) 작업장 내, 원료 칭량 작업실, 충전 혹은 실링 작업에서 작업원 외 출입을 금해야 한다. 작업원 외 다른 작업원에 의한 제품오염의 위험이 없다 하지 않는 한 이러한 사항을 지켜야 한다.

(5) 제품이 쉽게 분산 되어 적은 양이 민감하게 작용하거나 교차오염에 의해 다른 제품에 심각한 영향을 준다면, 작업실은 격리되어 사용되어야 하고 독립적인 공조 시스템을 설치해야 한다.

(6) 제품 제조 시 품질과 필요량을 공급하는 용수 공급 시설(세척 시설, 설비, 용기 포함)이 있어야 한다.

Article 9. (Buildings and Facilities)

Buildings and facilities of manufacturing sites of Products shall meet the following requirements;

(1) That they are cleaned and maintained appropriately in accordance with the Operating Procedures, Etc.,to be sterilized if necessary, and records of which are made and maintained;

(2) That they have facilities for disposal of poisonous gases if used for Products, etc.

(3) Inside the Work Areas, work rooms shall be provided with structures and facilities for prevention of contamination by dust or microorganisms corresponding to the type, dosage from and manufacturing process of the Product, provided that this provision shall not apply so long as the same effects are obtained from the functionalities of manufacturing facilities, etc.

(4) Inside the Work Areas, work rooms for weighing operation of raw materials, filling operation or for sealing operation shall be constructed so as not to allow the passage of personnel other than those working in the work room, provided that this provision shall not apply so long as there is no risk of contamination to Product by personnel other than those working in the work room.

(5) When Products, Etc. which are easily dispersed and cause anaphylaxis in minute amounts, or Products, Etc. which are suspected to have serious effects on other Products by cross-contamination are manufactured, the work rooms for those Products shall be exclusively used for the operation, and an independent air-treatment system shall be installed.

(6) That they have facilities for a supply of water (including water for washing facilities, devices and containers) of the quality and quantity needed for manufacturing Products.

참고자료 캐나다 GUI-0001

시설

사유

의약품 제조 시설은 오염을 방지하기 위하여 세척이 용이하고 정돈할 수 있도록 설계되고 건축 되어야 한다. 정기적인 유지관리가 필요하며, 궁극적 목적은 제품의 품질을 위함이다.

설비

사유

다른 제품, 먼지, 이물, 윤활제, 설비로부터의 이물 등으로부터의 오염을 막기 위해 설비에 대한 요건이 필요하다. 오염은 설비를 제대로 유지하지 못하는 경우, 설비의 오용, 허용치 이상의 과도한 사용, 낡은 설비의 사용등에 기인한다. 설비는 적절히 세척 될 수 있도록 배치되어야 하고, 다른 공정을 방해 하지 않도록 위치해야 한다. 또한 사람의 움직임을 최소화 하고, 원료의 흐름을 최적화 시키도록 한다. 균질한 제품의 품질을 유지하기 위하여 설비는 그 사용 목적에 적합하게 사용되어야 한다.

해석

1. 의약품이 생산되거나 포장되는 곳의 건물은 생산 공정에 있어 원료나 의약품의 오염을 최소화 하도록 위치되어야 한다.

2. 시설은 해충의 유입이나, 외부로부터의 이물질 유입을 막을 수 있도록 설계, 건축되고 유지 되어야 한다.

Premises

Rationale

The pharmaceutical establishment should be designed and constructed in a manner that permits cleanliness and orderliness while preventing contamination. Regular maintenance is required to prevent deterioration of the premises. The ultimate objective of all endeavours is product quality.

Equipment

Rationale

The purpose of these requirements is to prevent the contamination of drugs by other drugs, by dust, and by foreign materials such as rust, lubricant and particles coming from the equipment. Contamination problems may arise from poor maintenance, the misuse of equipment, exceeding the capacity of the equipment and the use of worn-out equipment. Equipment arranged in an orderly manner permits cleaning of adjacent areas and does not interfere with other processing operations. It also minimizes the circulation of personnel and optimizes the flow of materials. The fabrication of drugs of consistent quality requires that equipment perform in accordance with its intended use.

Interpretation

1. Buildings in which drugs are fabricated or packaged are located in an environment that, when considered together with measures being taken to protect the manufacturing processes, presents a minimal risk of causing any contamination of materials or drugs.
2. The premises are designed, constructed, and maintained such that they prevent the entry of pests into the building and also prevent the migration of extraneous material from the outside into the building and from one area to another.

나. 제조용 중요 기계·설비는 구분할 수 있도록 번호나 코드를 부여하고 해당 기계·설비를 사용한 제품명, 제조번호 및 제조일자를 기록할 것

해 설

1) 의약품 제조·품질에 사용되는 중요 기계·설비에 대하여는 사용하기 전 먼저 종합적인 관리를 할 수 있는 등록대장 및 관리대장을 작성한다.
2) 품질에 직접적인 영향을 미치는 공정 등에 사용되는 기계·설비는 가동일지 또는 사용기록 등의 적당한 방법으로 그 기계·설비를 사용한 제품명, 제조번호, 사용한 일자 등을 기록한다. 기계·설비에 대하여 관리번호나 코드 등을 부여하고 이를 제조지시서에 반영하여 지정된 기계·설비가 사용되는지를 확인하여야 한다.

참고자료 캐나다 GUI-0001

설비 5.5. 중요 공정이나 시험에 사용되는 설비의 경우, 사용기록이 유지되어야 한다. 이러한 기록은 제품명, 사용일자, 중대한 고장이나 작동이상 등을 기록해야 한다. 이러한 정보는 수집되고 제품에 악영향을 끼치는지 검토 되어야 한다.
Equipment 5.5 For equipment used for significant processing or testing operations, usage logs are maintained. These logs should include identification of products, dates of operation, and downtime due to frequent or serious malfunctions or breakdowns. The information should be collected to facilitate the identification of negative performance trends.

다. 제조용수는 필요한 질과 양이 확보되도록 할 것

해 설

1) 사용되는 제조용수의 종류(규격) 및 용도를 지정한다. 일반적으로 제조용수는 상수, 정제수, 주사용수로 구분한다.
2) 제조용수 시스템(설비)은 용도에 맞는 품질과 필요한 만큼의 제조용수를 충분히 생산할 수 있어야 한다.
   제조용수 종류에 따라 「대한민국약전」 등 공정서 규격에 적합한 품질을 유지하여야 하며, 주기적으로 품질평가를 수행하여야 한다. 무균제제의 제조용수로 사용되는 경우 미생물 오염 및 엔도톡신 등에 대해 관리하여야 한다. 제조용수의 품질평가는 검체 채취를 통하여 평가하고 부가적으로 제조용수 시스템(설비) 내에서의(In-place) 평가를 통해 모니터링하는 것이 바람직하다.
3) 공정 중 사용하는 물(정제수, 주사용수 등)은 완제품에 잔류하지 않더라도 제조공정 중 의약품과 직접 접촉 또는 반응하여 제품의 품질에 영향 (예 : 원료약품의 용해 또는 잔류에 의한 영향)을 미칠 수 있기 때문에 완제품의 구성성분으로 존재하게 되는 원료약품과 동등하게 관리하여야 한다.
   제조용수의 처리시스템 및 관리에 대한 상세한 내용은 “[별첨 1] 의약품 제조소 시설기준”을 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3.7 기계(기기)

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

14. 재료 14.6. 제조용수는 사용하고자 하는 용도에 적합하여야 한다.
14. Materials 14.6 Water used in the manufacture of pharmaceutical products should be suitable for its intended use.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 2

건물 및 시설
제9조 제조소의 건물과 시설은 아래의 조건에 적합하여야 한다.
(6) 제조용수는 (설비와 시설의 세척, 용기의 세척을 포함) 용도에 적합한 양과 질이 확보되는 용수 공급을 갖추고 있어야 한다.

Buildings and Facilities
Article 9 The buildings and facilities of the manufacturing site of the products shall comply with the following requirements
(6) To be provided with the facilities for supplying water (including those for cleaning the facilities and equipment and for washing the containers) of the quality and quantity necessary for the manufacturing.

참고자료 캐나다 GUI-0001

설비
3.7. 용수의 정제, 보관, 공급 설비는 적절한 화학적, 미생물적 순도를 가진 원수를 이용하여 공급될 수 있도록 한다.

Equipment
3.7 Water purification, storage, and distribution equipment is operated in a manner that will ensure a reliable source of water of the appropriate chemical and microbial purity.

라. 각종 배관에는 각각 구분될 수 있도록 내용물과 흐름방향을 표시할 것

해 설

1) 가스, 제조용수, 스팀, 청정한 공기 등 고정 배관에는 내용물 및 흐름방향을 명확하게 표시하여 인식이 쉽도록 하여야 한다. 필요시 배관 표시는 라벨 색상 등을 달리하여 구분할 수 있게 한다. 배관은 반제품이나 완제의약품의 오염 위험을 피할 수 있도록 배치하여야 한다.
2) 이러한 표시와 함께 문서, 컴퓨터화시스템 또는 기타 수단을 통해 내용물과 흐름방향을 확인할 수 있어야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3.3 작업소
[별표 17] 3.7기계(기기)

참고자료 캐나다 GUI-0001

설비 3.5. 고정 배관은 명확하게 그 내용물과 방향을 표시해야 한다.
Equipment 3.5 Fixed pipework is clearly labelled to indicate the contents and, where applicable, the direction of flow.

마. 윤활유, 냉매 등이 의약품의 품질에 영향을 미치지 않도록 관리할 것

해 설

1) 윤활유, 가열액 또는 냉각제와 같이 설비 운전과 관련된 모든 물질은 반제품 또는 주성분의 품질을 승인된 또는 기타 확립된 규격을 초과하여 변화시키지 않도록 반제품 또는 주성분과 접촉하지 않아야 한다. 가능하면 식품 등급의 윤활유와 오일을 사용하여야 한다.
2) 이러한 식품 등급의 윤활유와 오일 등을 사용하는 경우 사용 전에 등록 하고, 등록 후에는 매 입고시마다 적절하게 관리한다.

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

14. 재료
14.3. 윤활제, 냉각제와 같이 설비 작업 관련 물질은 제품과 직접 접촉해서는 안 되며, 그러한 원료들은 가능하다면, 적절한 등급 (예 : 식용)을 사용하여 위험을 최소화해야 한다.

14. Materials
14.3 No materials used for operations such as cleaning, lubrication of equipment and pest control, should come into direct contact with the product. Where possible, such materials should be of a suitable grade (e.g. food grade) to minimize health risks.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Sec. 211.65. 설비 설치
(b) 윤활제, 냉각제와 같이 설비 작업 관련 물질은 승인된 또는 별도로 설정된 기준을 벗어나 원료, 용기, 중간체등의 품질을 변화시키지 않도록 중간체 또는 주원료와 접촉해서는 안 된다.

Sec.211.65 Equipment construction.

(b) Any substances required for operation, such as lubricants or coolants, shall not come into contact with components, drug product containers, closures, in-process materials, or drug products so as to alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug product beyond the official or other established requirements

바. 작업소의 하수구는 역류를 방지할 수 있도록 되어 있어야 하고 정기적으로 소독할 것

해 설

1) 공정에 물을 사용하지 않거나 설비 상 하수구 설치가 필요하지 않는 한 하수구를 설치하지 않는 것이 일반적이다. 배수구는 크기가 적절하여야 하고 역류를 방지하는 장치를 갖추어야 하며, 개수로 및 노출형 수관은 가능하다면 피하여야 하나, 필요한 경우 청소와 소독이 용이하여야 한다.
2) 무균제조에 사용되는 A등급 및 B등급 구역에 싱크대와 배수시설을 설치해서는 안 된다. 상세한 사항은 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 1] (무균의약품 제조)를 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3.3 작업소

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

§211.48 배관
(a) 상수는 의약품을 오염시키지 않도록 배관시스템에서 지속적으로 양압으로 공급되어야 한다. 상수는 “40 CFR part 141”에 규정된 “미국환경보호청”의 ‘먹는물 수질기준’에 부합해야하며, 이 기준에 적합하지 않으면 공급하여서는 안 된다.
(b) 배수관은 적정 규모여야 하며, 하수구에 직접 연결되는 경우에는 역류를 방지할 수 있는 공기 차단기 또는 기타 기계적 장치를 구비해야 한다.

Sec. 211.48 Plumbing.
(a) Potable water shall be supplied under continuous positive pressure in a plumbing system free of defects that could contribute contamination to any drug product. Potable water shall meet the standards prescribed in the Environmental Protection Agency's Primary Drinking Water Regulations set forth in 40 CFR part 141. Water not meeting such standards shall not be permitted in the potable water system.
(b) Drains shall be of adequate size and, where connected directly to a sewer, shall be provided with an air break or other mechanical device to prevent back-siphonage.

사. 고장 등으로 사용하지 않는 기계·설비는 작업소에 두지 않거나 사용할 수 없다고 표시할 것

해 설

1) 설비의 예방적 유지관리를 위한 일정 및 절차(업무 분장 포함)를 수립하여야 한다.
2) 사용하지 않는 기계는 작업소에 두지 않아야 하나 부득이 장기간 사용하지 않고 그 위치에 두어야 한다면 사용하지 않는 기계임을 표시한다.
3) 고장이나 기타의 사유로 장기간 사용하지 않는 기계는 재사용 시 교정, 적격성 확인 등 필요한 조치를 취한 후 사용한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3.7 기계(기기)

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

13. 설비 13.10. 결함이 있는 설비는 생산 또는 QC 지역에 두지 않아야 한다. 불가능한 경우 사용을 막기 위해 명확하게 표시해야 한다.
13. Equipment 13.10 Defective equipment should be removed from production and QC areas. If this is not possible, it should be clearly labelled as defective to prevent use.

참고자료 캐나다 GUI-0001

설비 5.2 사용목적에 적합하지 않은 설비는 제조, 포장, 시험실에 두지 않고, 용이하지 않은 경우 명확하게 표시하여야 한다.
Equipment 5.2 Equipment that is unsuitable for its intended use is removed from fabrication, packaging/labelling, and testing areas. When removal is not feasible unsuitable equipment is clearly labelled as such.

아. 의약품의 제조 및 시험에 사용되는 중요 기계·설비에 대하여 교정 및 적격성 평가를 하여야 하고, 작동절차와 기준을 문서화할 것

해 설

1) 반제품 또는 완제의약품의 품질을 보증하기 위해 중요 기계·설비에 대한 교정 및 적격성평가를 실시하기 위하여 구체적인 교정 및 적격성평가 계획서를 작성한다. 교정계획서에는 교정대상, 교정주기, 교정일자 및 차기교정일자, 표준계측기 등의 내용이 포함되어야 한다.
   측정, 칭량, 기록 및 관리 기계(기기)는 일정한 주기로 적절한 방법을 사용하여 교정하고 점검하여야 한다.
2) 중요공정이나 시험에 사용되는 설비는 그 사용기록을 유지하여야 한다. 그 기록에는 제품명, 사용일자, 중요한 고장이나 작동이상 등을 포함한다. 이러한 정보는 수집되고 제품의 악영향에 대해서 평가되어야 한다.
3) 중요 설비의 현 교정상태를 알 수 있고 확인할 수 있어야 한다. 교정대상 및 교정주기의 설정은 제조업체별로 위험평가를 통하여 설정하여 관리할 수 있으며, 「교정대상 및 주기설정을 위한 지침」(국가기술표준원고시) [별표 2] 를 참고할 수 있다.
4) 적격성 평가란 시설, 시스템, 설비가 올바르게 작동하여 실제로 예상 결과를 낳을 수 있다는 점을 증명하는 행위이다. 밸리데이션이라는 용어는 때로 적격성 평가의 개념을 포괄하기도 한다. 각 용어의 정의는 아래 관련 규정 및 자료를 참고한다.
   가) 일반적으로 운전적격성평가(OQ)는 설치적격성평가(IQ) 이후에 실시하지만 장비의 복잡성에 따라 두 적격성 평가는 결합되어(IOQ) 수행할 수 있다. 또한 성능적격성 평가는 일반적으로 설치적격성평가(IQ) 및 운전적격성 평가(OQ)가 완료된 후에 실시하지만, 경우에 따라 운전적격성 평가(OQ) 또는 공정 밸리데이션과 결합하여 실시할 수 있다.
   나) 적격성 평가가 어떻게 실시될지에 대한 구체적으로 명시한 문서화된 계획서가 있어야 하고 계획서에는 적격성 평가의 주요 단계와 허용 기준이 명시되어야 한다. 적격성 평가의 다음 단계로 진행하기 위한 공식적인 승인은 문서로 이루어져야 한다.
   다) 적격성 평가를 실시하기 위해 기준이 되는 문서는 사용자요구규격서(URS)이다. 사용자요구규격서는 적격성평가 및 밸리데이션 과정 전반에 걸쳐 주요 참고자료가 되어야 한다.
   라) 적격성 평가의 보고서에는 얻어진 결과의 요약, 관찰된 모든 일탈에 대한 언급, 필요한 결과 도출, 보완사항 및 시정에 필요한 변경에 대한 권고가 포함되어야 한다. 또한 계획서에서

정해진 계획에 변경이 있는 경우 적절한 타당성이 입증되고 문서화되어야 한다.

마) 최근 PIC/S 가이드에서는 적격성평가가 완료된 장비, 시설, 설비 및 시스템이 제어된 상태에 있는지 확인하기 위해 적절한 주기로 재적격성평가를 실시하도록 하고 있다. 재적격성평가의 주기는 위험평가에 기반하여 문서화되고 승인되어야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 13] 4.0 적격성 평가 [별표 17] 3.7 기계(기기)

참고자료 PIC/S GMP Annex 15, 3. Qualification Stage for Equipment, Facilities, Utilities and Systems.

3. 장비, 시설, 설비 및 시스템의 적격성평가 단계

3.1 적격성평가 활동은 장비, 시설, 설비 및 시스템의 사용자요구규격(URS)의 초기 개발에서 끝까지 모든 단계가 고려되어야 한다. 각 단계에 포함될 수 있는 주요 단계 및 몇 가지 제안되는 기준(개별 프로젝트 상황에 따라 다를 수 있음)은 아래와 같다.

사용자 요구 규격서(URS)

3.2 장비, 시설, 설비 또는 시스템에 대한 규격은 URS 및/또는 기능 규격서에 정의되어야 한다. 이 단계에서 품질의 핵심 요소가 구축되어야 하며 GMP 위험은 수용 가능한 수준으로 완화되어야 한다. URS는 밸리데이션 전주기 전반에 걸쳐서 주요 기준점이 되어야 한다.

설계적격성 평가(DQ)

3.3 장비, 시설, 설비 또는 시스템 적격성평가의 다음 요소는 DQ로 설계가 GMP를 준수하는지 입증하고 문서화 하여야 한다. 사용자 요구 규격의 요구 사항은 설계 적격성평가 중에 검증 되어야 한다.

공장적합성 시험(Factory Acceptance Test) / 제조소적합성 시험(Site Acceptance Test)

3.4 특히 새로운 또는 복잡한 기술을 통합하는 경우의 장비는 납품 전에 공급업체에서 평가할 수 있다.

3.5 해당되는 경우, 장비는 설치 전에 공급업체에서 URS 및 기능 규격을 준수하는지 확인해야 한다.

3.6 적절하고 정당성이 확립된 경우, 그 기능이 설치나 운반 시 영향을 받지 않는 것으로

판명 되었다면 문서 검토 및 일부 시험은 설치적격성 평가(IQ)와 운전적격성 평가(OQ) 시 반복할 필요 없이 FAT 또는 다른 단계에서 수행할 수 있다.

3.7 FAT는 제조사이트에서 장비를 수령한 후 SAT를 수행함으로써 보완 될 수 있다.

설치적격성 평가(IQ)

3.8 장비, 시설, 설비 또는 시스템에 대하여 IQ가 수행되어야 한다.

3.9 IQ는 아래의 사항을 포함하지만 이에 한정하지는 않는다.

- 엔지니어링 도면 및 규격서에 대한 부품, 계측장치, 장비, 배관 공사 및 서비스의 올바른 설치 확인
- 사전 정의된 기준에 따른 올바른 설치 확인
- 공급업체의 운전 및 작업지침서와 유지관리 요구사항 수집 및 대조
- 기기 장치의 교정
- 구성품의 확인

운전적격성 평가(OQ)

3.10 OQ는 일반적으로 IQ에 이어서 실시하지만 장비의 복잡성에 따라 IOQ를 결합하여 수행할 수 있다.

3.11 OQ는 아래의 사항을 포함하지만 이에 한정하지는 않는다.

- 시스템이 설계된 대로 작동하는지 확인하기 위해 공정, 시스템 및 장비에 대한 지식을 기반으로 개발된 시험항목
- 상한 및 하한의 작동 한계나 최악조건을 확인하기 위한 시험

3.12 OQ가 성공적으로 완료되면 표준작업절차서(SOP) 및 세척 절차, 작업원 교육, 예방정비의 요구사항들도 최종적으로 마무리 되어야 한다.

성능적격성 평가(PQ)

3.13 일반적으로 IQ 및 OQ가 성공적으로 완료되면 PQ를 수행한다. 그러나 경우에 따라 OQ 또는 공정밸리데이션과 결합되어 실시되는 것이 적절할 수 있다.

3.14 PQ는 아래의 사항을 포함하지만 이에 한정하지는 않는다.

- 생산에 사용되는 물질, 적격한 대체재 또는 모의 제품을 사용하여 최악조건에 해당하는 배치의 크기로 일반적인 공정 조건에서 동등한 동작을 하는 것으로 입증하는 시험. 공정 관리를 위해 사용되는 검체 채취의 빈도는 정당화 되어야 한다..
- 작동 범위를 확인 할 수 있는 개발 단계의 문서화된 증거가 없는 한, 의도된 공정의 작동 범위가 포함되어 시험이 실시되어야 한다.

4. 재적격성평가

4.1 장비, 시설, 설비 및 시스템은 적절한 빈도로 평가되어 제어된 상태에 있는지 확인해야 한다.

4.2 재적격성평가가 특정 기간에 필요하고 수행되는 경우, 그 기간은 정당화되고 평가기준이 정의되어야 한다. 또한 시간의 경과에 따른 작은 변화의 가능성도 평가되어야 한다.

3. QUALIFICATION STAGES FOR EQUIPMENT, FACILITIES, UTILITIES AND SYSTEMS.

3.1 Qualification activities should consider all stages from initial development of the user requirements specification through to the end of use of the equipment, facility, utility or system. The main stages and some suggested criteria (although this depends on individual project circumstances and may be different) which could be included in each stage are indicated below:

User requirements specification (URS)

3.2 The specification for equipment, facilities, utilities or systems should be defined in a URS and/or a functional specification. The essential elements of quality need to be built in at this stage and any GMP risks mitigated to an acceptable level. The URS should be a point of reference throughout the validation life cycle.

Design qualification (DQ)

3.3 The next element in the qualification of equipment, facilities, utilities, or systems is DQ where the compliance of the design with GMP should be demonstrated and documented. The requirements of the user requirements specification should be verified during the design qualification.

Factory acceptance testing (FAT) /Site acceptance testing (SAT)

3.4 Equipment, especially if incorporating novel or complex technology, may be evaluated, if applicable, at the vendor prior to delivery.

3.5 Prior to installation, equipment should be confirmed to comply with the URS/ functional specification at the vendor site, if applicable.

3.6 Where appropriate and justified, documentation review and some tests

could be performed at the FAT or other stages without the need to repeat on site at IQ/OQ if it can be shown that the functionality is not affected by the transport and installation.

3.7 FAT may be supplemented by the execution of a SAT following the receipt of equipment at the manufacturing site.

Installation qualification (IQ)

3.8 IQ should be performed on equipment, facilities, utilities, or systems.

3.9 IQ should include, but is not limited to the following:

i. Verification of the correct installation of components, instrumentation, equipment, pipe work and services against the engineering drawings and specifications;

ii. Verification of the correct installation against pre-defined criteria;

iii. Collection and collation of supplier operating and working instructions and maintenance requirements;

iv. Calibration of instrumentation;

v. Verification of the materials of construction.

Operational qualification (OQ)

3.10 OQ normally follows IQ but depending on the complexity of the equipment, it may be performed as a combined Installation/Operation Qualification (IOQ).

3.11 OQ should include but is not limited to the following:

i. Tests that have been developed from the knowledge of processes, systems and equipment to ensure the system is operating as designed;

ii. Tests to confirm upper and lower operating limits, and/or "worst case" conditions.

3.12 The completion of a successful OQ should allow the finalisation of standard operating and cleaning procedures, operator training and preventative maintenance requirements.

Performance qualification (PQ)

3.13 PQ should normally follow the successful completion of IQ and OQ. However, it may in some cases be appropriate to perform it in conjunction with OQ or Process Validation.

3.14 PQ should include, but is not limited to the following:

i. Tests, using production materials, qualified substitutes or simulated product proven to have equivalent behaviour under normal operating conditions with worst case batch sizes. The frequency of sampling used to confirm process control should be justified;

ii. Tests should cover the operating range of the intended process, unless documented evidence from the development phases confirming the operational ranges is available.

4. RE-QUALIFICATION

4.1 Equipment, facilities, utilities and systems should be evaluated at an appropriate frequency to confirm that they remain in a state of control.

4.2 Where re-qualification is necessary and performed at a specific time period, the period should be justified and the criteria for evaluation defined. Furthermore, the possibility of small changes over time should be assessed.

참고자료 PIC/S PART I

제4장 문서

4.30 제조 및 시험 설비의 주요사항에 대한 명확한 절차문서가 있어야 한다.

4.31 주요 또는 중요한 분석 시험, 제조 설비, 제품 처리 구역에 대한 일지가 있어야 한다. 일지는 구역, 설비/방법, 유지관리, 청소 또는 수리작업을 기록한 작업에 대하여 이 작업을 수행한 일자 및 수행한 자의 신원을 포함하여 적절하게 시간 순으로 기록하여야 한다.

CHAPTER 4. DOCUMENTATION

4.30. Clear operating procedures should be available for major items of manufacturing and test equipment.

4.31 Logbooks should be kept for major or critical analytical testing, production equipment, and areas where product has been processed. They should be used to record in chronological order, as appropriate, any use of the area, equipment/method, calibrations, maintenance, cleaning or repair operations, including the dates and identity of people who carried these operations out.

참고자료 캐나다 GUI-0001

설비

5.3. 중요 공정, 포장, 실험등에 사용되는 설비, 자동화설비를 포함하여 IQ, OQ를 실시하여야 하고, 그 결과는 문서화하여야 한다. 이와 관련한 안내서는 Validation Guidelines For Pharmaceutical Dosage Forms (GUI-0029) and PIC/S 부속서 11: Computerised Systems를 따른다.

5.4. 중요공정이나 시험에 사용되는 설비는 정해진 절차에 따라 교정되고 검정 되어야 한다. 그 결과는 기록되어야 한다.

5.5. 중요공정이나 시험에 사용되는 설비는 그 사용기록을 유지해야 한다. 그 기록에는 제품명, 사용일자, 중요한 고장이나 작동이상 등을 포함한다. 이러한 정보는 수집되고 제품의 악영향에 대해서 평가되어야 한다.

Equipment

5.3 Equipment used during the critical steps of fabrication, packaging/labelling, and testing, including computerized systems, is subject to installation and operational qualification. Equipment qualification is documented. Further guidance is provided in Health Canada's document entitled Validation Guidelines for Pharmaceutical Dosage Forms (GUI-0029) and PIC/S Annex 11: Computerised Systems

5.4 Equipment used for significant processing and testing operations is calibrad, inspected or checked in accordance with a written program. Records are kept.

자. 생약(한약)을 원료로 사용하는 의약품 제조소는 가목부터 아목까지의 기준 외에 다음 기준에 맞아야 한다.

1) 보관소는 다음 기준에 따라야 한다.

가) 선별·정선(精選)·세척이 필요한 원생약은 구획하여 보관할 것

나) 원료, 반제품, 완제품은 필요한 보관조건에 따라 온도 및 습도를 조절할 수 있는 시설을 갖출 것

다) 환기(통풍)가 잘 되고 직사광선을 차단할 수 있을 것

라) 쥐, 해충, 먼지 등을 막을 수 있는 시설을 갖출 것

2) 원생약의 선별, 이물제거, 세척, 건조, 절단 등의 작업을 위한 전처리(前處理) 작업실을 갖출 것

3) 한약분말 및 한약엑스를 제조하는 경우 각각 구획된 작업실을 갖출 것

4) 한약엑스 작업실은 수증기를 배출할 수 있는 설비와 세척하여 사용할 수 있는 추출시설을 갖출 것

5) 한약분말 작업실 또는 한약엑스 작업실에는 필요한 경우 금속을 검출할 수 있는 금속감지기를 설치할 것

해 설

1) 생약(한약)을 원료로 사용하는 의약품의 경우 일반 화학원료를 사용하는 의약품보다 이물이나 방충·방서, 온·습도관리 등의 세심한 보관관리가 필요하다.

2) 원생약 선별, 이물제거, 세척, 건조, 절단 및 수치작업 등을 위한 전처리 작업의 경우 오염이나 교차오염이 이루어지지 않도록 별도의 전용시설을 갖추어야 하며 제진설비를 갖춘 작업실을 두어야 한다.

3) 보관소

가) 생약(한약)은 필요한 검역 및 시험검사를 실시하는 동안 구획 또는 구 분 보관될 수 있도록 관리한다.

나) 보관소는 종류에 따라 필요한 저장조건을 설정하여 저장조건에 따라 구획·관리하며, 동일한 저장조건의 생약(한약)은 구분하여 보관한다.

다) 보관소는 다음 각 항의 조건을 갖추어야 한다.

(1) 선별・정선・세척이 필요한 원생약은 작업 중 오염 또는 교차오염이 되지 않도록 구획할 것.

(2) 보관조건에 따라 온·습도를 조절하고 관측할 수 있도록 할 것

(3) 환기(통풍)가 잘 되도록 할 것(예 : 보관소의 위치, 배기팬 설치 등)

(4) 직사광선을 차단할 수 있을 것(필요시 차광유리나 차광지 등 설치)

(5) 방충 및 방서 시설을 갖출 것(예 : 곤충 유인등, 방충망, 쥐덫, 초음파 쥐퇴치기 등)

4) 작업실의 습도가 높으면 곰팡이가 발생하기 쉬우므로 수증기를 배출할 수 있는 설비를 갖춘다.

5) 추출기는 누설되지 않아야 하며, 세척이 쉬운 구조로 한다.

6) 필요하면 금속을 검출하기 위하여 금속감지기를 설치한다.

7) 「대한민국약전」 통칙 중 생약관련 내용을 참고한다.

2.2 자동화장치 등의 관리

가. 제조 및 품질관리에 자동화장치 등[컴퓨터 또는 단품번호 부여체계(serialization) 등의 관련 시스템을 포함한다. 이하 같다]을 사용할 경우에는 계획을 수립하여 정기적으로 교정 또는 성능점검을 하고 기록할 것

해 설

1) 자동화장치는 등은 설치 시 밸리데이션을 실시하고 정기적으로 관리한 다. 밸리데이션 실시 전 자동화장치의 밸리데이션 계획은 품질(보증)부서에 의해 확인되고 승인되어야 한다.
2) 제조 및 품질(보관 포함)관리에 자동화장치(컴퓨터화 시스템 포함)를 사용할 경우 관련 시스템에 대한 교정 및 성능점검을 실시하여야 한다. 예를 들어, 의약품 제조업에서 사용하는 컴퓨터화시스템은 시험실 정보시스템 (LIMS : Laboratory Information Management System), 생산 실행시스템 (MES : Manufacturing Execution System), 자동창고 관리시스템 (WMS : Warehouse Management System) 등이 있다.
3) 자동화장치에 대한 교정 및 성능 평가 후 해당내용에 대한 기록과 결과 가 기준에 벗어난 경우 원인조사 및 조치사항 등을 기록한다.
4) 컴퓨터화 시스템의 경우 성능점검은 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 9] (컴퓨터화 시스템)에 따라 실시하여야 하며, 그 세부사항은 GAMP를 참고할 수 있다. 적격성이 입증된 상용 소프트웨어에는 동일한 수준의 시험이 요구되지 않는다. 기존 컴퓨터화 시스템이 설치 당시 검증되지 않았을 경우, 적절한 문서가 있다면 회고적 밸리데이션을 실시할 수 있다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 9] 3. 계획단계, 4. 사용단계

나. 자동화장치 등의 기록 변경은 권한이 있는 자만 할 수 있도록 하고 적절하게 관리할 것

다. 자동화장치 등에 의한 모든 기록은 별도로 저장·보관하여야 하고, 이 경우 출력물이나 테이프 및 마이크로필름 등과 같은 대체 시스템을 이용하여 별도로 보관된 자료가 유실되지 않도록 관리할 것

해 설

1) 자동화장치 등의 기록은 조작 또는 변경되지 않도록 권한이 부여된 자만 접근이 가능하도록 제한규정을 정하는 등 해당 운영시스템에 적합한 보안조치가 있어야 한다. 백업 데이터를 정확하고 완벽하게 유지하며 변형, 부주의에 의한 삭제 또는 손실로부터 보호하기 위하여, 복제본, 테이프 또는 마이크로필름 같은 대체 시스템이나 하드카피를 통해 백업하여야 한다.
2) 자동화장치 등의 자료는 주기적으로 백업하여야 하며, 백업 데이터의 완전성과 정확성, 그리고 데이터의 복구능력을 밸리데이션 도중에 점검하고, 이후에는 주기적으로 모니터링 하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 9] 4. 사용단계

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Sec. 211.68. 자동식, 기계식, 전자식 설비

(b) 컴퓨터 또는 관련 시스템을 적절하게 관리하여, 허가 받은 작업원만 마스터 생산 및 관리 기록서 또는 기타 기록서를 변경할 수 있게 한다. 컴퓨터 또는 관련 시스템에 공식이나 기타 기록 또는 데이터를 입출력할 때는 정확성을 점검한다. 입출력 확인의 주기와 정도는 컴퓨터 또는 관련 시스템의 복잡성 및 신뢰성에 따라 결정한다. 컴퓨터 또는 관련 시스템에 입력된 데이터의 백업 파일을 유지하여야 하나, 시험 분석과 관련하여 실시한 계산 같이 일부 데이터가 컴퓨터 처리 과정 또는 기타 자동처리 과정에서 없어지는 경우는 예외로 한다. 이와 같은 경우에는 적절한 밸리데이션 데이터와 함께 프로그램에 대한 기록 문서를 유지한다. 백업 데이터를

정확하고 완벽하게 유지하며 변형, 부주의에 의한 삭제 또는 손실로부터 보호하기 위하여, 복제본, 테이프 또는 마이크로필름 같은 대체 시스템이나 하드 카피를 유지하여야 한다.
Sec.211.68 Automatic, mechanical, and electronic equipment. (b) Appropriate controls shall be exercised over computer or related systems to assure that changes in master production and control records or other records are instituted only by authorized personnel. Input to and output from the computer or related system offormulas or other records or data shall be checked for accuracy. The degree and frequency of input/output verification shall be based on the complexity and reliability of the computer or elated system. A backup file of data entered into the computer or related system shall be maintained except where certain data, such as calculations performed in connection with laboratory analysis, are eliminated by computerization or other automated processes. In such instances a written record of the program shall be maintained along with appropriate validation data. Hard copy or alternative systems, such as duplicates, tapes, or microfilm, designed to assure that backup data are exact and complete and that it is secure from alteration, inadvertent erasures, or loss shall be maintained.

2.3 환경관리

의약품 제조소는 의약품 제조공정 중의 오염을 방지하기 위하여 다음 각 목에 따라 적절한 작업환경을 유지·관리하고 그 내용을 기록하여야 한다.

가. 의약품의 종류·제형·제조방법 및 제조시설 등에 따라 작업소의 청정구역과 청정등급을 설정하여야 하며, 그 청정등급이 유지되도록 정기적으로 점검하고 관리할 것

해 설

1) 청정도 유지 : 청정등급을 설정한 구역(작업소, 시험실, 보관소 등)은 설정된 청정등급의 유지여부를 정기적으로 모니터링하여 설정된 청정등급을 벗어나지 않도록 관리한다. 환경 모니터링에 대한 상세한 사항은 "[별첨 1] 의약품 제조소 시설기준"을 참고한다.
2) 비무균제제 : 제품 및 제품과 직접 접촉하는 깨끗한 원자재(예 : 1차 포장자재)가 노출되는 작업구역은 별도로 규정된 경우를 제외하고 위험평가를 통해 환경관리 기준과 환경 모니터링 방법을 자체적으로 타당하게 설정하고 문서화하여 관리하여야 한다. 특히 미생물과 미립자의 오염에 대한 관리가 필요한 제제(예 : 내용액제, 연고제, 미생물한도 관리 제제 등)의 경우 제품 및 제품과 직접 접촉하는 깨끗한 원자재(예 : 1차 포장자재)가 노출되는 작업구역은 별도로 규정된 경우를 제외하고 위험평가를 통해 최소 D 등급 수준의 환경요건을 설정하여 운영하는 것이 바람직하며, 모니터링 주기 등 모니터링 방법은 자체적으로 타당하게 설정하고 문서화하여 관리할 수 있다.
3) 무균제제 : 청정도 기준은 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 1] (무균의약품 제조)를 참고한다.
4) 흡입용 압축 정량 에어로솔 : 제품 및 제품과 직접 접촉하는 깨끗한 원자재(예 : 1차 포장자재)가 노출되는 작업구역은 최소 D등급 환경 요건에 부합하여야 하며 에어락(airlock)을 통해 출입하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 8] 3. 시설 및 설비 [별표 17] 3.1 원칙

나. 공기조화장치의 성능을 정기적으로 점검하고 청정등급 및 작업실 간의 차압(差壓)이 유지되도록 할 것

해 설

1) 공기조화장치 : 공기조화장치는 청정등급 유지에 필수적이고 중요하므로 그 성능이 유지되고 있는지 주기적으로 점검·기록하고 필요한 조치를 취한다.
2) 청정등급의 경우 각 등급간의 공기의 품질이 다르므로 등급이 낮은 작업실의 공기가 높은 등급으로 흐르지 못하도록 어느 정도의 차압이 있어야 한다. 즉 높은 청정등급의 공기압은 낮은 청정등급의 공기압보다 높아야 한다.
3) 제품이나 원자재가 노출되어 미생물과 미립자 오염이 높은 작업구역은 제품의 특성(액제 등), 제조공정(칭량 등), 해당 작업구역의 환기시설, 집진시설, 갱의·청소절차 등 작업환경을 종합적으로 고려하여 공기조화장치 적격성평가 등을 근거로 적절한 청정등급이 유지되도록 차압관리기준을 설정하여 관리하여야 한다. 차압에 대한 기타 상세한 사항은 "[별첨 1] 의약품 제조소 시설기준" 및 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 1] (무균의약품 제조) 를 참고한다.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Sec. 211.46 환기, 공기 여과, 난방 및 냉방 (a) 적절한 환기가 실시되어야 한다. (b) 의약품의 제조, 공정, 포장 또는 보관을 위해 적절한 경우, 공기압, 미생물, 먼지, 습기 및 온도의 적절한 관리를 위한 설비를 구비해야 한다.
Subpart C Buildings and Facilities Sec. 211.46 Ventilation, air filtration, air heating and cooling. (a) Adequate ventilation shall be provided. (b) Equipment for adequate control over air pressu re,micro-org anisms, dust, humidity, and temperature shall be provided when appropriate for the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product.

다. 제조조건과 보관조건에 적절한 온도 및 습도가 유지되도록 정기적으로 점검할 것

해 설

1) 작업실과 보관소는 취급하는 제품의 품질에 영향을 미치지 않는 알맞은 온도와 필요시 습도를 미리 결정하고 그에 따라 공기조화장치를 설치한다. 온·습도의 기준을 제품의 특성에 따라 설정하고 정기적으로 점검·기록한다.
2) 보관소는 깨끗하고 건조하여야 하며 적절한 온도 범위 내로 유지되는 보관 조건을 확보할 수 있도록 설계하고 조정하여야한다. 특별한 보관 조건(예 : 온도, 습도)이 요구되는 경우 이러한 조건을 제공하고 온도분포 평가를 통해 확인하고 모니터링하는 것이 바람직하다.

3 조직

3.1 조직의 구성

가. 제조소에 서로 독립된 제조부서와 품질(보증)부서를 두고 각각 책임자를 두어야 하며, 이 경우 겸직해서는 안 된다. 다만, 방사성의약품 제조업소, 의료용 고압가스 제조업소 또는 모든 품목을 위탁제조하거나 소분(小分)하는 업소의 경우에는 겸직할 수 있다.

해 설

1) 제조소의 운영조직중 제조부서와 품질(보증)부서는 독립적으로 운영될 수 있도록 책임과 권한을 분명히 구분한다.
2) 겸직 제한
   가) 독립의 원칙에 따라 품질(보증)부서책임자와 제조부서책임자는 겸직할 수 없다. 다만, 방사성의약품 제조업소, 의료용고압가스 제조업소 또는 모든 품목을 위탁제조하거나 소분하는 업소의 경우에는 겸직할 수 있다.
   나) 약사법에 따라 품질(보증)부서책임자와 제조부서책임자는 당해 제조소의 제조관리업무 이외의 업무에 종사할 수 없다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 2. 작업원

[별표 17] 5.1 원칙
[별표 17] 6.1 원칙

참고자료 PIC/S PART I

제6장 품질관리

일반사항

6.1 각 제조허가소지자는 품질관리부서를 두어야 한다. 품질관리부서는 다른 부서와 독립되어 있어야 하고 적합한 자격과 경험을 갖춘 사람의 관리 하에 있어야 하며 이 관리자가 자유롭게 이용할 수 있는 하나 이상의 품질관리 시험실이 있어야 한다. 품질관리업무를 효율적이고 확실하게 수행할 수 있도록 하기 위해 적절한 자원을 사용할 수 있어야 한다.

Chapter 6. QUALITY CONTROL

GENERAL

6.1. Each holder of a manufacturing authorisation should have a Quality Control Department. This department should be independent from other departments, and under the authority of a person with appropriate qualifications and experience, who has one or several control laboratories at his disposal. Adequate resources must be available to ensure that all the Quality Control arrangements are effectively and reliably carried out.

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

9. 작업원

주요 작업원

9.6 주요 작업원으로는 생산 부서의 장, 품질 조직의 장 및 권한있는 자(AP)가 있다. 일반적으로 품질 조직은 QA와 QC를 포함한다. 한 부서에 이 두 기능이 통합된 경우도 있다. 또한 AP가 품질 조직의 업무 가운데 하나 이상을 맡을 수 있다. 일반적으로 정규 직원이 주요 직책을 맡아야 한다. 생산 및 품질 조직의 장은 서로 독립되어 있어야 한다. 큰 조직에서는 업무의 일부를 위임할 필요가 있을 수 있으나, 책임이 위임되는 것은 아니다.

9. Personnel

Key personnel

9.6 Key personnel include the heads of production, the head(s) of quality unit(s) and the authorized person. The quality unit(s) typically comprise the quality assurance and quality control functions. In some

cases, these could be combined in one department. The authorized person may also be responsible for one or more of these quality unit(s). Normally, key posts should be occupied by full-time personnel. The heads of production and quality unit(s) should be independent of each other. In large organizations, it may be necessary to delegate some of the functions; however, the responsibility cannot be delegated.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 136

제2장 의약품 품질보증을 위한 기준

제4조

2. 의약품 판매권자는 품질보증 임무를 감독하고 아래의 요구 조건들을 충족시키는 품질보증 부서를 설립해야 한다.(지금부터 이 장에서는 "품질보증 부서"라고 기재될 것이다.)

(1) 총괄 시판 책임자에 의해서 감독을 받아야 한다.

(2) 품질보증 부서에 할당된 임무를 적절하고 효율적으로 수행할 수 있는 능력을 가진 충분한 수의 작업원을 보유해야 한다.

(3) 의약품 판매 등에 연관되어 있거나 품질 보증 업무를 적절하고 효율적으로 수행하는데 영향을 끼칠 수 있는 어떠한 다른 부서와도 독립적인 지위를 가져야 한다.

Chapter 2. Standards for Quality Assurance for Drugs

Article 4

2. The Marketing authorization holder of drugs shall establish a quality assurance department that supervises the quality assurance duties and meets the following requirements (hereinafter referred to as "quality assurance department" in this chapter.)

(1) To be supervised by the general marketing manager

(2) To have a sufficient number of personnel who have competence for conducting the duties assigned to the quality assurance department properly and efficiently, and

(3) To be independent of any department engaged in the sales of the drugs, etc. and any other department that affect proper and efficient conduct of the quality assurance duties

나. 가목의 책임자는 법 제36조제3항에 따른 제조관리자로서 이 기준에 관한 충분한 지식을 가진 사람이어야 한다.

다. 제조소에는 제조관리 및 품질관리 업무를 적절히 수행할 수 있는 적절한 인원을 배치하여야 하며, 그 작업원은 이 기준 및 담당 업무에 관한 교육·훈련을 받은 사람이어야 한다.

해 설

1) 제조부서 책임자 및 품질(보증)부서 책임자는 「약사법」 제36조제3항에 따른 제조관리자로서, 의약품 등의 안전성·유효성 확보 및 제조·품질관리에 관한 교육을 정기적으로 받아야 한다. 제조관리자로 임명된 자는 제조관리업무를 시작하는 날부터 6개월 이내에 「약사법」에 따른 교육을 받아야 하며(제조관리자가 되기 전 2년 이내 교육을 받은 경우 제외), 교육을 2년마다 16시간 이상 이수해야 한다.
2) 제조부서 책임자와 품질(보증)부서 책임자, 기타 주요 작업원의 구체적인 임무는 직무기술서에 기술되어야 하고 책임을 수행할 수 있는 적절한 권한을 가져야 한다.
3) 적절한 품질보증시스템의 확립 및 유지와 의약품의 올바른 제조는 사람에 의해 좌우되므로, 제조업자가 준수하여야 하는 모든 업무를 수행하기 위해 자격을 갖춘 충분한 인원의 작업원이 있어야 한다. 작업원은 해당 임무에 대해 과학적 교육을 실시하고 실무를 경험하도록 해야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 2. 작업원

참고자료 PIC/S PART I

제2장 작업원

원칙

의약품의 올바른 제조는 사람에게 달려 있다. 이러한 이유 때문에 제조업자의 책임인 모든 업무를 수행하기 위해서는 자격을 갖춘 작업자가 충분히 있어야 한다. 개개인의 책임 사항을 당사자가 충분히 이해하고 있어야 하며 기록하여야 한다. 모든 작업원은 자신에게 영향을 미치는 GMP 원칙을 이해하고 있어야 하며 위생관리를 포함하여 자

신에게 필요한 교육을 입사 시는 물론 그 이후에도 지속적으로 받아야 한다.

일반사항

2.2 제조업자는 제조부서책임자, 품질관리부서책임자, 그리고 해당되는 경우에는 2.5 항의 품질 보증 또는 품질 조직의 장 사이의 관계와 유권한자의 위치를 관리 계층 구조 방식으로 명확히 보여 주는 조직도를 구비해야 한다.

교육

2.10 제조업자는 업무상 작업소와 보관소 또는 품질관리 시험실에 출입하는 모든 작업원(기술자, 유지관리작업자 및 청소인력 포함)과 제품품질에 영향을 미칠 수 있는 작업원을 대상으로 교육을 실시하여야 한다.

Chapter 2. Personnel

PRINCIPLE

The correct manufacture of medicinal products relies upon people. For this reason there must be sufficient qualified personnel to carry out all the tasks which are the responsibility of the manufacturer. Individual responsibilities should be clearly understood by the individuals and recorded. All personnel should be aware of the principles of Good Manufacturing Practice that affect them and receive initial and continuing training, including hygiene instructions, relevant to their needs.

GENERAL

2.2 The manufacturer must have an organisation chart in which the relationships between the heads of Production, Quality Control and where applicable Head of Quality Assurance or Quality Unit referred to in point 2.5 and the position of the Authorised Person(s) are clearly shown in the managerial hierarchy.

TRAINING

2.10 The manufacturer should provide training for all the personnel whose duties take them into production and storage areas or into control laboratories (including the technical, maintenance and cleaning personnel), and for other personnel whose activities could affect the quality of the product.

9. 작업원

9.1 원칙

적합한 QA 시스템의 확립/유지와 의약품 및 주성분의 정확한 제조 및 관리는 사람에게 달려있다. 이러한 이유 때문에 제조업체의 책임 업무 모두를 수행하기 위한 자격을 갖춘 작업원이 충분히 있어야 한다. 개개인의 책임 업무를 명확히 규정하고 이를 해당 작업원이 충분히 이해하고 있어야 하며, 그 내용을 문서화해 놓아야 한다.

일반사항

9.4 모든 작업원은 자신과 관련된 GMP 원칙을 인식하고 있어야 하며, 위생 관리를 포함하여 각자에게 필요한 교육 훈련을 입사 당시는 물론이고 이후에도 지속적으로 받아야 한다. 모든 작업원이 고품질의 표준을 확립하고 유지하도록 해야 한다.

주요 작업원

9.7 의약품 생산 및 품질 조직을 감독할 책임이 있는 주요 작업원은 각국 법률에서 요구하는 과학 교육과 실무 경험 등의 자격을 갖추어야 한다. 다음 분야의 교육을 적절하게 받은 상태여야 한다.

(a) 화학(분석 화학 또는 유기 화학) 또는 생화학
(b) 화학공학
(C) 미생물학
(d) 제약 과학 및 기술
(e) 약리학 및 독성학
(f) 생리학
(g) 기타 관련 과학

이들은 또한 의약품의 제조와 품질 보증에 적절한 실무 경험이 있어야 한다. 이러한 경험을 얻기 위해서는 일정한 준비 기간이 필요할 수 있으며, 이 기간 중에 이들은 전문가의 지도를 받아 업무를 수행해야 한다. 과학적 원칙과 지식을 의약품의 제조 및 품질 관리과정에서 겪게 되는 실무적인 문제에 적용하여 독립적으로 전문적인 판단을 할 수 있도록 과학적 교육을 실시하고 실무를 경험하도록 해야 한다.

9. Personnel

9.1 Principle.

The establishment and maintenance of a satisfactory system of QA and the correct manufacture and control of pharmaceutical products and active ingredients rely upon people. For this reason there must be sufficient qualified personnel to carry out all the tasks for which the manufacturer is responsible. Individual responsibilities should be clearly defined and understood by the persons concerned and recorded as written descriptions.

General

9.4 All personnel should be aware of the principles of GMP that affect them and receive initial and continuing training, including hygiene instructions, relevant to their needs. All personnel should be motivated to support the establishment and maintenance of high quality standards.

Key personnel

9.7 Key personnel responsible for supervising the production and quality unit(s) for pharmaceutical products should possess the qualifications of a scientific education and practical experience required by national legislation. Their education should include the study of an appropriate combination of:

(a) chemistry (analytical or organic) or biochemistry;
(b) chemical engineering;
(c) microbiology;
(d) pharmaceutical sciences and technology;
(e) pharmacology and toxicology;
(f) physiology; and
(g) other related sciences.

They should also have adequate practical experience in the manufacture and QA of pharmaceutical products. In order to gain such experience, a preparatory period may be required, during which they should exercise their duties under professional guidance. The scientifi c education and practical experience of experts should be such as to enable them to exercise independent professional judgement, based on the application of scientific principles and understanding to the practical problems encountered in the manufacture and QC of pharmaceutical products.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart B 조직 및 작업원

Sec. 211.25 작업원의 자격 조건

(a) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관 작업에 관여하는 작업원은 부여된 업무를 수행하는데 필요한 교육, 훈련, 경험을 모두 갖추거나 이 세 요소를 복합적으로 갖추어야 한다. 작업원이 수행하는 특정업무에 대한 훈련이 있어야 하고, 또한 작업원의 업무와 관련된 CGMP(이 장의 CGMP 기준과 이 기준에 의거한 절차 문서 포함)에 대한 훈련이 있어야 한다. 작업원이 준수해야 할 CGMP 기준을 작업원이 항상 숙지할 수 있도록, 계속적이고 충분한 빈도로 자격을 갖춘 자가 CGMP 훈련을 실시해야 한다.

(b) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관의 감독 책임이 있는 자는, 의약품이 목표로 하거나 보유하는 것으로 표시된 의약품의 안전성, 확인, 함량, 품질 및 순도를 보증할 수 있는 방식으로 부여된 업무를 수행하는데 필요한 교육, 훈련, 경험을 모두 갖추거나 이 세 요소를 복합적으로 갖추어야한다.

(c) 의약품 각각의 제조, 가공, 포장 또는 보관 업무를 수행하고 감독하는데 필요한 적정 수의 자격을 갖춘 작업원이 있어야 한다.

Sec. 211.25 Personnel qualifications.

(a) Each person engaged in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall have education, training, and experience, or any combination thereof, to enable that person to perform the assigned functions. Training shall be in the particular operations that the employee performs and in current good manufacturing practice (including the current good manufacturing practice regulations in this chapter and written procedures required by these regulations) as they relate to the employee's functions. Training in current good manufacturing practice shall be conducted by qualified individuals on a continuing basis and with sufficient frequency to assure that employees remain familiar with CGMP requirements applicable to them.

(b) Each person responsible for supervising the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall have the education, training, and experience, or any combination thereof, to perform assigned functions in such a manner as to provide assurance that the drug product has the safety, identity, strength, quality, and purity that it purports or is represented to possess.

(c) There shall be an adequate number of qualified personnel to perform and supervise the manufacture, processing, packing, or holding of each drug product. Subpart B Organization and Personnel

참고자료 캐나다 GUI-0001

5.0 규정
작업원
C.02.006
해석
1. 제조, 포장/표시공정 수행자, 시험자, 수입자 및 유통자의 품질관리부서책임자; 제조 또는 포장/표시공정 수행자의 제조부서 책임자
1.1 수행 중인 업무와 관련성 있는 전공에 대해서 캐나다 대학 학위 또는 캐나다 인증 기관에 의해 동등하게 인정된 학위 취득;
1.2 자신의 책임 영역에서 실질적인 경험 보유;
1.3 자신의 통제하에 활동이 진행되는 동안은 각 업무교대에 대해서 직접 관리 또는 직접 현장 감독수행
1.4. 수행 중인 업무와 관련하여 종합대학교, 단과대학 또는 기술 연구소에서 학위 과정을 완료하여 수여 받은 졸업장, 인증서, 그 밖에 자격에 대한 공식적인 증거를 보유하고 적어도 2년간 관련 실무 경험이 있는 사람에게 해당 임무와 책임을 위임할 수도 있으나, 그 임무와 책임에 대한 최종책임은 유지된다. (예 :, 모든 업무교대에 대응하기 위해서)

5.0 Regulation
Personnel
C.02.006
Interpretation
1. The individual in charge of the quality control department of a fabricator, packager/labeller, tester, importer, and distributor; and the individual in charge of the manufacturing department of a fabricator or packager/labeller;
1.1 holds a Canadian university degree or a degree recognized as equivalent by a Canadian university or Canadian accreditation body in a science related to the work being carried out;
1.2 has practical experience in their responsibility area;

1.3 directly controls and personally supervises on site, each working shift during which activities under their control are being conducted; and

1.4 may delegate duties and responsibility (e.g., to cover all shifts) to a person in possession of a diploma, certificate or other evidence of formal qualifications awarded on completion of a course of study at a university, college or technical institute in a science related to the work being carried out combined with at least two years of relevant practical experience, while remaining accountable for those duties and responsibility.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리

제1절 일반규정

제6조

4. 제조업자 등은 제조와 품질 관리 업무를 제조 사이트의 조직, 규모, 업무의 타입 등에 따라서 적절하고 효율적으로 수행할 수 있는 능력을 가진 책임자를 적절하게 임명해야 한다.(지금부터 간단히 "책임자"라고 기재될 것이다)

Chapter 2. Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc.

Section 1 General Rules

Article 6

4. The manufactrurer, etc. shall assign responsible presons who have competence for conducting the manufacturing and quality control duties properly and effciently (hereinafter simply referred to as "responsible persons") according to the organization, size, type of the duties, etc. of the manufacturing site.

3.2 제조부서 책임자

제조부서 책임자는 제조공정관리, 제조위생관리 및 보관관리를 담당하는 부서의 책임자로서 다음 각 목의 사항을 이행하여야 한다.

가. 제조관리를 적절히 하기 위하여 제품표준서, 제조관리기준서 및 제조위생관리기준서에 성명을 적고 서명하여 승인을 받아 갖추어 두고 운영하여야 한다.

해 설

제조부서 책임자는 제품표준서, 제조관리기준서 및 제조위생관리기준서의 필요부분을 필요한 장소에서 활용할 수 있도록 하여야 한다. 관련 기준 및 절차는 최신 사항이 반영된 유효한 문서이어야 하며 개정 이전의 것이 활용되지 않도록 주의하여 관리하여야 한다.

일본 MHLW Ordinance No. 136

제2장 의약품 품질보증을 위한 기준

제4조

제4조

의약품 판매권자는 적절하고 효율적으로 품질 보증 업무를 수행할 수 있는 능력을 가진 충분한 수의 인원을 확보해야만 한다.

3. 의약품 판매권자는 아래의 요구 조건을 충족할 수 있눈 품질보증업무를 담당하는 책임자를 임명해야만 한다.(지금부터 이 장에서는 "품질 보증 매니저"라고 기재될 것이다.)

(1) 품질 보증 부서의 업무를 맡고 있는 사람

(2) 품질 부증 부서의 업무 또는 그와 유사한 업무에 최소 3년 이상 종사한 사람

(3) 품질 보증 부서 업무를 적절하고 효율적으로 수행할 수 있는 능력을 가진 사람

(4) 의약품 판매와 관련 있는 부서에 속해 있는 사람 또는 적절하고 효율적인 품질 보증 업무의 수행을 방해할 수 있는 사람은 임명될 수 없다.

제14조

1. 의약품 판매권자는 품질 보증 업무에 종사하는 지정된 작업원에 대해서 사전 교육

계획을 수립해야만 한다.

2. 의약품 판매권자는 품질 보증 업무 절차 문서와 위의 1번 문장에 있는 사전 교육 계획을 수립해서 사전에 지정된 작업원이 다음의 내용을 수행할 수 있게 해야 한다.

(1) 품질 보증 업무에 종사하는 직원에 대한 품질 보증 업무와 관련 훈련 계획을 실행하고 교육 실행에 대한 기록을 작성한다.

(2) 품질 보증 책임자에게 작업원들이 (1)에 나와 있는 내용을 수행한 경우에 훈련의 진행 상황을 서면으로 보고해야만 한다.

Chapter 2 Standards for Quality Assurance for Drugs

Article 4

The Marketing authorization holder of drugs shall have a sufficient number of personnel who have competence for conducting the quality assurance duties properly and efficiently.

3. The Marketing authorization holder of drugs shall assign a responsible person in charge of the quality assurance duties who meets the following requirements(hereinafter reffered to as “quality assurance manager" in this chapter.)

(1) To be the responsible person in charge of the quality assurance department

(2) To be the person who has engaged in the quality assurance duties or other similar duties for at least three years

(3) To be the person who has competence for conducting the quality assurance duties properly and efficiently, and

(4) Not to be the person who belongs to the department engaged in the sales of the drugs, etc. nor who could hinder the proper and efficient conduct of the quality assurance duties.

Article 14

1. The Marketing authorization holder of drugs shall have the person designated beforehand establish a plan of training for the personnel engaged in the quality assurance duties.

2. The Marketing authorization holder of drugs shall have, in accordance with the quality assurance duty procedure documents and the plan of training specified in preceding Paragraph 1, the person designated beforehand conduct the following duties.

(1) To implement as planned the training concerned with the quality assurance duties for the personnel engaged in the quality assurance

duties, and to establish records of the implementation of the training, and

(2) To have the person other than the quality assurance manager, in case where he/she conducts the duties specified in preceding Item(1), report in writing the progress of the training to the quality assurance manager.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3.1 원칙

[별표 17] 4.2 제조 및 품질관리기준에서 요구되는 문서 유형
[별표 17] 4.7 표준제조처방서 및 제조지시서

참고자료 PIC/S PART I

제2장 작업원

주요 작업원

2.7 제조부서책임자는 일반적으로 다음 업무를 담당한다.

i. 요구되는 품질을 달성하기 위해 적절한 문서에 따라 제품을 제조하고 보관하도록 한다.

ii. 제조작업과 관련된 지시서를 승인하고 그 지시서가 철저하게 준수되도록 한다.

iii. 제조기록을 유권한자가 평가하고 서명하도록 한다.

iv. 제조부서, 건물 및 설비의 적격성평가와 유지보수를 점검한다.

v. 적절한 밸리데이션이 실시되도록 한다.

vi. 제조부서직원에 대해 필요한 최초 훈련 및 계속 훈련을 실시하고 필요에 따라 조정하도록 한다.

Chapter 2. Personnel

KEY PERSONNEL

2.7 The head of Production generally has the following responsibilities:

(i) To ensure that products are produced and stored according to the appropriate documentation in order to obtain the required quality;

(ii) To approve the instructions relating to production operations and to ensure their strict implementation;

(iii) To ensure that the production records are evaluated and signed by an authorised person;

(iv) To ensure the qualification and maintenance of his department, premises and equipment;

(v) To ensure that the appropriate validations are done;
(vi) To ensure that the required initial and continuing training of his department personnel is carried out and adapted according to need.

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

9. 작업원
주요 작업원
9.9 제조부서책임자는 일반적으로 다음 업무를 담당한다.
(a) 요구되는 품질을 확보하기 위해 적절한 문서에 따라 제품을 제조하고 보관 하도록 한다.
(b) 공정중관리를 포함하여 생산 작업과 관련된 지시 문서의 승인과 이 지시문서를 철저하게 준수 추진.
(c) 제조기록서를 지정된 자가 평가하고 서명
(d) 부서, 시설, 설비의 유지 상태 점검
(e) 관리 설비의 적절한 교정 및 공정 밸리데이션 실시와 기록, 그리고 보고서 구비
(f) 생산 작업원의 최초 교육 훈련 및 계속 교육 훈련 실시, 필요에 따른 교육 훈련 내용 조정
15. 문서
일반사항
15.3 관련 책임자가 문서를 승인하고 서명과 일자를 기재한다. 어떠한 문서도 허가와 승인 없이 변경해서는 안 된다.

9. Personnel
Key personnel
9.9 The head of the production generally has the following responsibilities:
(a) to ensure that products are produced and stored according to the appropriate documentation in order to obtain the required quality;
(b) to approve the instructions relating to production operations, including the in-process controls, and to ensure their strict implementation;
(c) to ensure that the production records are evaluated and signed by a designated person;
(d) to check the maintenance of the department, premises and equipment;
(e) to ensure that the appropriate process validations and calibrations of control equipment are performed and recorded and the reports made

available;

(f) to ensure that the required initial and continuing training of production personnel is carried out and adapted according to need.

15. Documentation

General

15.3 Documents should be approved, signed and dated by the appropriate responsible persons. No document should be changed without authorization and approval.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리

제1절 일반규정

제7조

제조업자는 해당 개별 제조 사이트의 제품(현재의 항을 포함해서 반제품을 포함하는 개념으로 기재된다)에 대해서 그러한 제품의 생산과 관 련하여 다음의 사항을 설명하는 제품표준서를 작성하고 유리 관리해야하고, QA 부서의 승인을 받아야 한다.

(1) 제품과 관련해서 의약품의 마케팅 승인에 관한 항목

(2) Law와 다른 Law의 article 42에 나와 있는 1절의 규정, 약업 관련조문 및 조례, 또는 의약품의 품질과 관련된 법과 조례에 근거한 공식적 행동이나 조문의 규정에 따라서 설정된 스탠다드의 항목

(3) 제조 공정(앞서 (1)번 항목에서 표시된 항목을 제외하고)

(4) 제조자 등이 제조하고자 하는 제품이 생물 기원 제품에 해당하는 의약품(이하 "생물 의약품"이라 함), 약사법 시행 규칙(Cabinet Order 제 11 호, 1961년) 제80조의 2항 3목에 해당하는 생물학적 제제, 법 제43조제1항의 규정에 따라 후생노동장관이 지정한 약, 유전자 재조합 기술을 응용하여 제조된 의약품, 유전자 재조합 기술을 응용하여 제조된 원료의약품을 사용하여 제조된 의약품, 사람 또는 동물 세포의 배양 기술을 응용하여 제조된 의약품, 사람 또는 동물 세포의 배양 기술을 응용하여 제조된 원료의약품을 원료로 사용하는 의약품 또는 세포/조직 기반 의약품 (이하 "생물 의약품 등"으로 통칭함)인 경우

a. 원료물질 또는 구성성분으로 이용되는 사람, 동물, 식물 또는 미생물로부터 얻어진 물질의 명칭, 본질 및 특성과 그 양, 그 밖의 규격

b. 제조 또는 시험에 사용된 동물(기증자 동물을 포함하여 이하 "활용 동물"이라

칭함)의 규격(유지 관리 방법 포함) (5) 다른 필요한 항목 제8조 2. 제조업자는 제조 사이트의 각 항목에 관해서, 제품 등의 보관 방법, 제조 공정 그리고 다른 필요한 것들에 대한 관리에 관해서 기술된 품질 관리 기준을 설정하고 유지관리하여야 한다.
Chapter 2. Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc. Section 1 General Rules Article 7 The manufacturer, etc. shall, for each of the products (excluding the intermediate products, and hereinafter referred to as such in this Article), establish and maintain Seihin Hyojun Sho describing the following items in each of the manufacturing sites concerned with manufacturing of such products, and have Seihin Hyojun Sho approved by the quality department. (1) the items of the marketing approval of the drugs concerned with the products, (2) The items of the standards established in accordance with the provision of Paragraph 1 of Article 42 of Law and other laws, orders and ordinances related to pharmaceutical affairs or the orders of official actions based on the laws and ordinances which are relevant to the quality of the drugs. (3) The manufacturing procedure (excluding the items indicated in preceding Item(1)), (4) The following items in case where the products the manufacturer, etc. intend to manufacture are those concerned with the drugs that correspond to the biological-origin products (hereinafter referred to as "biological-origin drugs"), the biological preparations specified in Item (2) a. of Paragraph 2 of Article 80 of Enforcement Order of Pharmaceutical Affairs Law (Cabiner Order No. 11, 1961), the drugs designated by Minister of Health, Labour and Welfare in accordance with the provision of Paragraph 1 of Article 43 of Law, the drugs manufactured by application of gene recombination technology, the drugs manufactured using as the raw materials the drugs manugactured by applicatiom of incubation technology of human or animal cells, the drugs using as the raw

materials the drugs manufactured by application of incubation technology of human or animal cells or the cell/eissue-based drugs (hereinafter collectively regerred to as "biological-origin drugs, etc."), and

a. The name, essence and property of the objects obtained from humans, animals, plants or microorganism using as the raw material or ingredients and their quantities therein, and other specifications, and

b. The specification (including the keeping control methods) of the animals utilised in the manufacturing or testing (including the donor animals, and hereinafter referred to as "utilised animals")

(5) other necessary items

Article 8

2. The Manufacturer, etc. shall, for each of the manufacturing sites, establish and maintain a manufacturing control standard code describing the storage of the products, etc., control of the manufacturing process and other necessary matters.

나. 제4.1호거목의 제조지시서에 의하여 작업을 지시하고 제조지시서에 따라 제조되는지를 점검・확인하여야 하며, 일탈이 있는 경우에는 이를 조사하고 기록하여야 한다.

해 설

1) 제조부서 책임자가 "제조지시서에 의하여 작업을 지시하고, 제조지시서에 따라 제조되는지를 점검·확인한다."는 것은 제조지시서에 있는 사항을 충분히 숙지하고, 지시내용대로 제조되는지 점검·확인하는 것이다. 제조지시서에는 반드시 제조부서책임자가 점검하고 서명하여야 한다.
2) 제조지시서와 제조기록서를 따로 작성하지 않고 제조지시서의 빈칸에 지시한 대로 실행한 내용을 기록하게 하는 "제조지시 및 기록서"로 작성할 수 있으며, 제조단위 별로 작성하고 발행하며 작업내용을 가능한 한 구체적으로 정확하게 작성하도록 관리할 책임이 있다.
3) 제조부서책임자는 공정의 중요단계마다 점검·확인하여야 하고, 발생한 일탈은 품질(보증)부서책임자와 함께 품질에 미치는 영향을 평가·조사·기록한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 2. 작업원
[별표 17] 4.2 제조 및 품질관리기준에서 요구되는 문서 유형
[별표 17] 4.7 표준제조처방서 및 제조지시서
[별표 17] 4.8 절차서 및 기록서
[별표 17] 5.1 원칙

참고자료 PIC/S PART I

제5장 제조
일반사항
5.15 지시서 및 절차문서에서 벗어난 일탈은 가능한 한 발생하지 않도록 하여야 한다. 일탈이 발생한 경우 이는 권한 있는 사람의 서면 승인을 받아야 하며 품질관리부서가 적절히 관여하여야 한다.

Chapter 5 PRODUCTION

GENERAL

5.15. Any deviation from instructions or procedures should be avoided as far as possible. If a deviation occur, it should be approved in writing by a competent person, with the involvement of the Quality Control Department when appropriate.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F 생산 및 공정 관리

sec. 211.100 절차 문서; 일탈

(a) 의약품이 목표로 하거나 보유하는 것으로 표시한 확인, 함량, 품질 및 순도를 확보하도록 생산 및 공정 관리에 대한 절차문서를 구비해야 한다. 절차 문서는 이 서브파트에 제시된 모든 기준을 포함해야 한다. 이들 절차문서와 이의 변경은 적절한 조직 단위에서 초안을 작성하고 검토 및 승인을 거쳐 품질관리조직(QCU)의 검토와 승인을 받아야 한다.

(b) 생산 및 공정 관리 문서 절차에 따라 각종 생산 및 공정 관리 업무를 수행해야 하며, 업무 행위 당시에 기록을 하여야 한다. 문서 절차에서 벗어난 모든 일탈 사항을 기록하고 그의 타당성을 증명해야 한다.

Subpart F—Production and Process Controls

Sec. 211.100 Written procedures; deviations.

(a) There shall be written procedures for production and process control designed to assure that the drug products have the identity, strength, quality, and purity they purport or are represented to possess. Such procedures shall include all requirements in this subpart. These written procedures, including any changes, shall be drafted, reviewed, and approved by the appropriate organizational units and reviewed and approved by the quality control unit.

(b) Written production and process control procedures shall be followed in the execution of the various production and process control functions and shall be documented at the time of performance. Any deviation from the written procedures shall be recorded and justified.

참고자료 캐나다 GUI-0001

5.0 Regulation
제조 관리
C.02.011
5. 지침이나 절차에 규정 되어 있는 모든 일탈은 피할 수 있다. 일탈이 발생하는 경우, 자격을 갖춘 직원이 조사 하고, 편차 ,조사, 처분의 근거 및 필요한 후속 활동을 설명하는 보고서를 작성한다. 보고서는 품질 관리 부서에 의해서 승인되고 기록은 유지 보관된다.

5.0 Regulation
Manufacturing Control
C.02.011
5. Any deviation from instructions or procedures is avoided. If deviations occur, qualified personnel investigate, and write a report that describes the deviation, the investigation, the rationale for disposition, and any follow-up activities required. The report is approved by the quality control department and records maintained.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리
제1절 일반규정
제5조
1. 제조 매니저는 아래의 사항을 준수해야만 한다.
(1) 제조 관리와 품질 관리의 임무에(지금부터는 "제조와 품질 관리 업무"라고 기재됨) 대해서 감독하고 제조와 품질 관리 업무가 적절하고 효율적으로 수행될 수 있도록 운영해야만 한다.
(2) 현재의 제품에 품질의 영향을 끼칠 수 있는 품질 결함 또는 잠재적인 위험이 있는 경우, 지시를 내리고 그러한 조치의 진행 상황을 확인하고, 필요한 경우 개선과 같은 필요한 조치가 취해질 수 있도록 즉각적인 필요 조치가 이뤄질 수 있도록 보증해야 한다.
2. 제조업자 등은 제조 매니저가 간섭받지 않고 임무를 수행할 수 있도록 보장해야 한다.

Chapter 2. Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc.

Section 1 General Rules

Article 5

1. The manufacturing manager shall conduct the following duties.

(1) To supervise the duties of the manufacturing control and quality control(hereinafter reffered to as "manufacturing and qualtiy control duties"), and to manage the manufacturing and qualtiy control duties so that they are conducted properly and efficiently, and

(2) To verify that necessary actions have been promptly taken to verify the progress of such actions, and to give instructions, where necessary, to take necessary actions such as improvements, in case where quality defects or a potential risk which could affect the quality of the products exists.

2. The manufacturer, etc. shall ensure that the manufacturing manager can conducts his/her duties without hindrance.

다. 제조위생관리 및 보관관리가 규정대로 되고 있는지를 점검·확인하여야 한다.

라. 품질(보증)부서 주관하에 제조부서의 중요 기계·설비에 대한 적격성 평가 및 공정에 대한 밸리데이션을 실시하고 이를 확인하여야 한다.

해 설

1) 제조부서책임자는 문서화된 제조위생관리 및 보관관리 절차에 따라 이행되고 있는지 점검·확인하여야 한다.

2) 적격성평가와 공정 밸리데이션은 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 13] (적격성평가와 밸리데이션)의 규정에 따라 실시하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 13] 적격성평가와 밸리데이션 [별표 17] 2.3 주요 작업원

참고자료 PIC/S PART I

제2장 작업원

주요 작업원

2.7 제조부서책임자는 일반적으로 다음 업무를 담당한다.

i. 요구되는 품질을 달성하기 위해 적절한 문서에 따라 제품을 제조하고 보관하도록 한다.

ii. 제조작업과 관련된 지시서를 승인하고 그 지시서가 철저하게 준수되도록 한다.

iii. 제조기록을 유권한자가 평가하고 서명하도록 한다.

iv. 제조부서, 건물 및 설비의 적격성평가와 유지보수를 점검한다.

v. 적절한 밸리데이션이 실시되도록 한다.

vi. 제조부서직원에 대해 필요한 최초 훈련 및 계속 훈련을 실시하고 필요에 따라 조정하도록 한다.

2.9 제조부서책임자와 품질관리부서책임자 및 관련되는 경우 품질보증부서책임자 또는 품질조직책임자는 특히 의약품품질시스템의 설계, 효율적인 시행, 모니터링 및

유지관리를 포함한 품질과 관련하여 일반적으로 일부 공유되거나 공동으로 실시하는 책임이 있다. 이러한 의무는 관련규정에 대상이 되는 다음 사항을 포함할 수 있다.

i) 문서화된 절차 및 기타 문서의 승인 및 개정
ii) 제조 환경 점검 및 관리
iii) 제조 위생
iv) 공정밸리데이션
v) 교육
vi) 원자재 공급업체 승인 및 점검
vii) 수탁 제조업자 및 다른 의약품 제조 및 품질관리 기준 관련 외부의뢰업무의 제공업체에 대한 승인 및 점검
viii) 원자재 및 제품의 보관조건 지정 및 점검
ix) 기록서 보존
x) 의약품 제조 및 품질관리 기준 요건 준수여부 점검
xi) 제품품질에 영향을 미칠 수 있는 요소를 점검하기 위한 검사, 조사 및 검체채취
xii) 공정 수행, 제품 품질, 의약품품질시스템의 경영검토 참여 및 지속적 개선 추진
xiii) 품질 관련 문제를 적절한 경영진에게 적시에 효과적으로 전달하고 보고하는 절차가 있음을 보증

Chapter 2. Personnel

KEY PERSONNEL

2.7 The head of Production generally has the following responsibilities:

(i) To ensure that products are produced and stored according to the appropriate documentation in order to obtain the required quality;

(ii) To approve the instructions relating to production operations and to ensure their strict implementation;

(iii) To ensure that the production records are evaluated and signed by an authorised person;

(iv) To ensure the qualification and maintenance of his department, premises and equipment;

(v) To ensure that the appropriate validations are done;

(vi) To ensure that the required initial and continuing training of his department personnel is carried out and adapted according to need.

2.9 The heads of Production, Quality Control and where relevant, Head of Quality Assurance or Head of Quality Unit, generally have some shared, or jointly exercised, responsibilities relating to quality including in

particular the design, effective implementation, monitoring and maintenance of the Pharmaceutical Quality System. These may include, subject to any national regulations:

(i) The authorisation of written procedures and other documents, including amendments;

(ii) The monitoring and control of the manufacturing environment;

(iii) Plant hygiene;

(iv) Process validation;

(v) Training;

(vi) The approval and monitoring of suppliers of materials;

(vii) The approval and monitoring of contract manufacturers and providers of other GMP related outsourced activities;

(viii) The designation and monitoring of storage conditions for materials and products;

(ix) The retention of records;

(x) The monitoring of compliance with the requirements of Good Manufacturing Practice;

(xi) The inspection, investigation, and taking of samples, in order to monitor factors which may affect product quality;

(xii) Participation in management reviews of process performance, product quality and of the Pharmaceutical Quality System and advocating continual improvement;

(xiii) Ensuring that a timely and effective communication and escalation process exists to raise quality issues to the appropriate levels of management.

9. 작업원

주요 작업원

9.8 생산 및 품질 조직의 장은 품질 관련 책임 업무를 일반적으로 일부 공유하거나 공동으로 수행한다. 각국의 규정에 따르지만 두 조직의 장이 일부 공유하거나 공동으로 수행하는 책임 업무는 다음을 포함한다.

(a) 절차 문서 및 기타 문서의 개정과 승인
(b) 제조 환경 점검 및 관리
(c) 시설 위생
(d) 공정 밸리데이션 및 분석 장치의 교정
(e) QA 원칙 및 적용을 포함한 교육 훈련
(f) 물품 공급업체의 승인 및 점검
(g) 위수탁 제조업체의 승인 및 점검
(h) 물품 및 제품 보관 조건의 지정 및 점검
(i) 공정중관리의 수행 및 평가
(j) 기록서 보관
(k) GMP 기준 준수 점검
(l) 제품 품질에 영향을 줄 수 있는 요소를 모니터하기 위한 검사, 조사, 검체 채취

9. Personnel

Key personnel

9.8 The heads of the production and the quality unit(s) generally have some shared, or jointly exercised, responsibilities relating to quality. These may include, depending on national regulations:

(a) authorization of written procedures and other documents, including amendments;
(b) monitoring and control of the manufacturing environment;
(c) plant hygiene;
(d) process validation and calibration of analytical apparatus;
(e) training, including the application and principles of QA;
(f) approval and monitoring of suppliers of materials;
(g) approval and monitoring of contract manufacturers;
(h) designation and monitoring of storage conditions for materials and products;
(i) performance and evaluation of in-process controls;
(j) retention of records;
(k) monitoring of compliance with GMP requirements;

(l) inspection, investigation and taking of samples in order to monitor factors that may affect product quality.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리
제1절 일반규정
제8조
1. 제조업자는 제조 사이트의 각각에 대해서, 건물과 설비 그리고 작업원과 다른 중요한 것들의 위생 관리를 설명하는 위생 관리 기준을 수립하고, 유지 관리해야만 한다.

Chapter 2. Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc.
Section 1 General Rules
Article 8
1. The Manufacturer, etc. shall, for each of the manufacturing sites, establish and maintain a sanitation control standard code describing sanitation control of the buildings and facilities and the personnel and other necessary matters.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 136

제2장 의약품 품질보증을 위한 기준
제6조
의약품 판매권자는 적절하고 효율적인 품질 보증 수행에 대한 다음과 같은 절차를 구비해야 한다(이 장에서는 앞으로 "품질 보증 업무 절차 문서"라고 언급될 것이다)
(1) 출하 통제에 대한 절차
(2) 적절한 제조관리와 품질 관리 보증에 대한 절차
(3) 품질과 품질 결함에 대한 정보의 처리에 대한 절차
(4) 리콜 취급에 대한 절차
(5) 자율 점검에 대한 절차
(6) 교육 및 훈련에 대한 절차
(7) 의약품의 보관 등의 관리에 대한 절차
(8) 문서와 기록의 관리에 대한 절차
(9) 안전 관리 운영 부분을 포함하는 품질 보증 업무와 관련된 부서 또는 작업원들

사이의 상호 협력에 대한 절차

(10) 적절하고 효율적인 품질 보증 업무 수행에 대한 다른 필요한 절차

Chapter 2. Standards for Quality Assurance for Drugs

Article 6

The marketing authorization holer of drugs shall establish documents for the following procedures for proper and efficient conduct of the quality assurance duties(hereinafter reffered to as "quality assurance duty procedure documents" in this chapter).

(1) The Procedure for controlling market release

(2) The Procedure for ensuring the proper manufacturing control and quality control

(3) The Procedure for handling the information on quality, etc, and quality defects, etc.,

(4) The Procedure for handling recall

(5) The Procedure for the self-inspections

(6) The Procedure for training

(7) The Procedure for controlling the storage, etc of the drugs

(8) The Procedure for controlling the documents and records

(9) The Procedure for the mutual collaboration among the departments or responsible persons concerned with quality assurance duties including the safety control management department, and

(10) Other necessary Procedures for proper and efficient conduct of the quality assurance duties

3.3 품질(보증)부서 책임자

품질(보증)부서 책임자는 원자재·반제품 및 완제품의 품질관리 및 품질보증을 담당하는 부서의 책임자로서 다음 각 목의 사항을 이행하여야 한다.

해 설

품질(보증)부서 책임자는 검체채취, 규격 및 시험은 물론 조직, 문서 및 원자재 또는 제품의 품질이 적합한 것으로 판정되기 전까지 사용되거나 판매 또는 공급되지 않도록 하는 출하승인 절차와 관련한 품질(보증)의 전반적인 사항에 권한과 책임을 갖는다.

1) 품질(보증)부서의 업무는 시험실 작업에 한정되지 않고 제품의 품질과 관련될 수 있는 모든 결정을 포함한다.
2) 품질(보증)부서의 업무를 제조에서 독립시키는 것은 효과적인 업무수행을 위한 기본이 된다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 2.3 주요 작업원
[별표 17] 6.2 일반사항

참고자료 PIC/S PART I

제6장 품질관리

원칙

품질 관리는 샘플링, 규격 및 시험뿐만 아니라 필요한 관련 테스트가 수행되고 재료가 사용을 위해 출고되지 않으며 판매 또는 공급을 위해 출시 된 제품이 출시 될 때까지의 조직, 문서 및 출하 절차와 관련된다. 품질 관리는 실험실 운영에 국한되지 않고 제품의 품질과 관련된 모든 결정에 관여해야 한다. 생산에서 품질 관리의 독립성은 품질 관리의 적절한 운영에 기본으로 고려된다.

일반사항

6.2 품질관리책임자의 주요 임무는 제2장에 요약되어 있다. 품질관리부서는 전체로서 모든 품질관리절차의 수립, 밸리데이션 및 이행, 원자재 및 제품의 표준검체 보관, 원자재 및 제품 용기 표시작업 확인, 제품의 안정성 모니터링, 제품품질과

관련된 불만 조사 참여 등의 다른 업무를 수행한다. 이러한 모든 작업은 절차문서에 따라 수행되어야 하면 필요한 경우 기록하여야 한다.

Chapter 6 QUALITY CONTROL

PRINCIPLE

Quality Control is concerned with sampling, specifications and testing as well as the organisation, documentation and release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are carried out, and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged satisfactory. Quality Control is not confined to laboratory operations, but must be involved in all decisions which may concern the quality of the product. The independence of Quality Control from Production is considered fundamental to the satisfactory operation of Quality Control

GENERAL

6.2. The principal duties of the head of Quality Control are summarised in Chapter 2. The Quality Control Department as a whole will also have other duties, such as to establish, validate and implement all quality control procedures, keep the reference samples of materials and products, ensure the correct labelling of containers of materials and products, ensure the monitoring of the stability of the products, participate in the investigation of complaints related to the quality of the product, etc. All these operations should be carried out in accordance with written procedures and, where necessary, recorded.

가. 품질관리를 적절히 하기 위하여 제품표준서 및 품질관리기준서에 성명을 적고 서명하여 승인을 받아 갖추어 두고 운영하여야 한다.

해 설

품질(보증)부서 책임자는 제품표준서 및 품질관리기준서의 필요부분을 필요한 장소에서 활용할 수 있도록 관리하여야 한다. 관련 기준 및 절차서는 최신사항을 반영하여 유효한 것이어야 하며 개정 이전의 것이 활용되지 않도록 주의하여 관리하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 4. 문서화
[별표 17] 6.2 일반사항
[별표 17] 6.4 문서화

참고자료 PIC/S PART I

제4장 문서
제품표준서 및 공정지시서
승인을 받은 서면으로 된 제품표준서와 공정지시서는 생산 되는 각 제품과 배치 사이즈에 따라 마련되어야 한다.
4.17 제품표준서는 다음 사항을 포함한다.
a) 제품명과 제품의 규격서에 대한 제품 참조 번호
b) 의약품 제형, 제품 함량, 배치 사이즈에 대한 설명
c) 사용하는 출발물질의 목록과 각 출발 물질의 함량. 공정 과정 중에 사라질 가능성이 있는 물질에 대해서도 모두 언급한다.
d) 최종 기대 수량에 대한 설명과 허용 한계, 해당되는 경우, 관련 중간물질 수량에 대한 설명

Chapter 4. Documentation
MANUFACTURING FORMULA AND PROCESSING INSTRUCTIONS
Approved, written Manufacturing Formula and Processing Instructions should exist for each product and batch size to be manufactured.

4.17 The Manufacturing Formula should include:

a) The name of the product, with a product reference code relating to its specification;

b) A description of the pharmaceutical form, strength of the product and batch size;

c) A list of all starting materials to be used, with the amount of each, described; mention should be made of any substance that may disappear in the course of processing;

d) A statement of the expected final yield with the acceptable limits, and of relevant intermediate yields, where applicable.

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

9. 작업원

주요 작업원

9.10 품질 조직의 장은 일반적으로 다음 사항을 책임진다.

(a) 출발물질, 포장자재, 반제품, 벌크제품, 및 최종 제품의 규격에 따라 승인 또는 부적합 판정

(b) 배치 기록서 평가

(c) 모든 필요한 시험의 실시 여부 확인

(d) 검체채취 지시 문서, 규격 문서, 시험 방법, 기타 QC 절차 문서 승인

(e) 계약에 의거하여 실시하는 분석 업무의 승인 및 모니터

(f) 부서, 시설, 설비의 유지 상태 점검

(g) 관리 설비의 교정 및 분석 절차 밸리데이션을 포함한 밸리데이션의 수행

(h) 품질 조직 작업원의 최초 교육 훈련 및 계속 교육 훈련 실시 및 필요에 맞춰 교육 훈련 내용 조정

(i) 품질 시스템의 확립, 구축, 유지

(j) 정기 내부 감사 또는 자체 실사의 감독

(k) 외부 감사(벤더 감사) 참여

(l) 밸리데이션 프로그램 참여

QC의 기타업무는 17.3과 17.4에 요약되어 있다.

9. Personnel

Key Personnel

9.10 The head(s) of the quality unit(s) generally have the following

responsibilities:

(a) to approve or reject starting materials, packaging materials, and intermediate, bulk and finished products in relation with their specifications;

(b) to evaluate batch records;

(c) to ensure that all necessary testing is carried out;

(d) to approve sampling instructions, specifications, test methods and other QC procedures;

(e) to approve and monitor analyses carried out under contract;

(f) to check the maintenance of the department, premises and equipment;

(g) to ensure that the appropriate validations, including those of analytical procedures, and calibrations of control equipment are carried out;

(h) to ensure that the required initial and continuing training of quality unit personnel is carried out and adapted according to need.

(i) establishment, implementation and maintenance of the quality system;

(j) supervision of the regular internal audits or self-inspections;

(k) participation in external audit (vendor audit);

(l) participation in validation programmes.

Other duties of QC are summarized in sections 17.3 and 17.4.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart J 기록서 및 보고서

sec. 211.186 마스터 생산 및 관리 기록서

(a) 배치간 균일성 유지를 위해 각각의 제조 단위를 포함하여 의약품별로 마스터 생산 및 관리 기록서를 작성하고 작성 일자를 기재하며 서명(수기로 기재한 완전한 서명)을 한 다음에, 다른 사람이 별도로 검토하고 검토일자를 기재하고 서명을 한다. 마스터 생산 및 관리 기록서의 작성 절차를 문서로 만들어야 하며 이를 준수해야 한다.

(b) 마스터 생산 및 관리 기록서는 다음 사항을 포함해야 한다.

(1) 제품명, 함량 및 제형에 대한 설명

(2) 의약품 복용량 단위 또는 중량이나 측정량 단위별 각 활성 성분의 명칭 및 중량 또는 측정량, 그리고 복용량 단위의 총 중량 또는 측정량에 대한 설명

(3) 특별한 품질 특성을 구체적으로 파악하기에 충분한 명칭 또는 코드별 전체 원료 목록

(4) 각 원료에 대하여 동일한 측정 시스템(미터 단위, 상형 단위 또는 약국 형량법)을

활용해 각 원료의 중량 또는 측정량에 대한 정확한 설명. 그러나 제품의 조제에 필요한 원료의 양을 표기하는데 있어서, 마스터 생산 및 관리 기록서에 그 타당성을 기술하고 있다면 합리적인 다른 방식의 표기도 가능하다.

(5) 원료의 초과 투여량 계산에 대한 설명

(6) 적정 공정 단계별 이론 중량 또는 측정량에 대한 설명

(7) 이론 수율의 최대/최소 비율(이 범위를 벗어나면 211.192항에 따른 조사가 필요하다)을 포함한 이론 수율 계산서

(8) 각 라벨 견본 또는 사본 및 책임자가 서명하고 승인 일자를 기재한 기타 모든 표시자재를 포함하여 의약품 용기, 마개, 포장 자재에 대한 설명

(9) 완벽한 제조 및 관리 지시 사항, 검체 채취 및 시험 절차, 규격, 특별한 설명 및 주의 사항

Subpart J Records and Reports

Sec. 211.186 Master production and control records.

(a) To assure uniformity from batch to batch, master production and control records for each drug product, including each batch size thereof, shall be prepared, dated, and signed (full signature, handwritten) by one person and independently checked, dated, and signed by a second person. The preparation of master production and control records shall be described in a written procedure and such written procedure shall be followed.

(b) Master production and control records shall include:

(1) The name and strength of the product and a description of the dosage form;

(2) The name and weight or measure of each active ingredient per dosage unit or per unit of weight or measure of the drug product, and a statement of the total weight or measure of any dosage unit;

(3) A complete list of components designated by names or codes sufficiently specific to indicate any special quality characteristic;

(4) An accurate statement of the weight or measure of each component, using the same weight system (metric, avoirdupois, or apothecary) for each component. Reasonable variations may be permitted, however, in the amount of components necessary for the preparation in the dosage form, provided they are justified in the master production and control records;

(5) A statement concerning any calculated excess of component;

(6) A statement of theoretical weight or measure at appropriate phases of

processing;

(7) A statement of theoretical yield, including the maximum and minimum percentages of theoretical yield beyond which investigation according to 211.192 is required;

(8) A description of the drug product containers, closures, and packaging materials, including a specimen or copy of each label and all other labeling signed and dated by the person or persons responsible for approval of such labeling;

(9) Complete manufacturing and control instructions, sampling and testing procedures, specifications, special notations, and precautions to be followed.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 136

제2장 의약품 품질보증을 위한 기준

제5조

의약품 판매권자는 의약품 각각에 대해서 제품의 판매 승인에 관한 사항과 의약품의 품질과 기타 필요한 사항이 기재된 문서를 구비해야만 한다.(이제부터는 "품질 표준 기준" 이라고 기재될 것이다.)

Chapter 2 Standards for Quality Assurance for Drugs

Article 5

The marketing authorization holder of drugs shall establish, for each of the drugs, documents which describe the items of the marketing approval of the drugs and other necessary items concerned with the quality of the drugs(hereinafter refered to as "quality standard code")

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리

제1절 일반규정

제8조

3. 제조업자등은 각 제조소에 검체 채취 방법, 시험 결과 및 다른 필요한 것들에 대한 판단 방법에 관해서 기술된 품질 관리 표준 코드를 설정하고 유지관리해야 한다.

Chapter 2 Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc.

Section 1 General Rules

Article 8

3. The Manufacturer, etc. shall, for each of the manufacturing sites, establish and maintain a quality control standard code describing the methods of collecting samples, methods of judging the testing results and other necessary matters.

나. 제4.2호가목의 시험지시서에 의하여 시험을 지시하고 시험지시서에 따라 시험이 진행되는지를 점검·확인하여야 하며, 일탈 및 기준일탈이 있는 경우에는 이를 조사하고 기록하여야 한다.

해 설

1) 품질(보증)부서 책임자는 시험지시에 시험대상 의약품(제조번호 또는 관리번호)을 지정하고 이후의 관리를 위하여 시험번호를 부여한 다음, 시험항목과 시험방법 및 기준을 지정하고 지시자의 서명과 지시연월일을 기재한 후 시험을 지시하며, 시험이 시험지시서에 따라 진행되는지를 점검·확인하여야 한다.
2) 시험지시서는 "시험지시 및 성적서"에 포함하여 작성할 수 있으며, 일탈 및 기준일탈이 있는 경우 이를 조사하고 기록하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 2.3 주요 작업원

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

16. 우수 생산 절차 일반사항 16.2 접수 및 세척, 격리보관, 검체 채취, 보관, 라벨링, 소분, 가공처리, 포장 및 유통 등 물품과 제품의 모든 취급업무를 절차 문서나 지시 문서에 따라 실시하고, 필요한 경우에는 기록을 한다. 16.3 지시 문서나 절차 문서를 벗어나는 일탈은 가능하면 피한다. 일탈이 발생하면 승인된 절차에 따라 처리한다. 일탈 사항을 지정된 자가 문서로 승인해야 하며, 이때 적절한 경우에는 QC 부서가 관여해야 한다.
16. Good practices in production General 16.2 All handling of materials and products, such as receipt and cleaning, quarantine, sampling, storage, labelling, dispensing, processing, packaging and distribution should be done in accordance with written procedures or instructions and, where necessary, recorded.

16.3 Any deviation from instructions or procedures should be avoided as far as possible. If deviations occur, they should be done in accordance with an approved procedure. The authorization of the deviation should be approved in writing by a designated person, with the involvement of the QC department, when appropriate.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart B 조직 및 작업원

sec. 211.22 품질관리조직의 책임

(a) 모든 원료, 의약품 용기, 마개, 공정 중 물품, 포장 자재, 라벨, 의약품의 적/부 판정 권한 및 책임과 제조 공정 중에 어떤 오류도 발생하지 않았거나 오류가 발생했더라도 이를 충분하게 조사했는지 확인하기 위해 생산 기록서의 검토 권한을 갖춘 품질관리조직(QCU)이 있어야 한다. 또한 품질관리조직(QCU)은 계약에 의거하여 다른 회사가 제조, 가공, 포장 또는 보관한 의약품의 적/부를 결정할 책임이 있다.

Subpart B Organization and Personnel

Sec. 211.22 Responsibilities of quality control unit.

(a) There shall be a quality control unit that shall have the responsibility and authority to approve or reject all components, drug product containers, closures, in-process materials, packaging material, labeling, and drug products, and the authority to review production records to assure that no errors have occurred or, if errors have occurred, that they have been fully investigated. The quality control unit shall be responsible for approving or rejecting drug products manufactured, processed, packed, or held under contract by another company.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리

제1절 일반규정

제15조

1. 제조업자 등은 제조 공정 중에 일탈이 발생하는 모든 경우에는, (지금부터는 "일탈"이라고 기재됩니다) 사전에 지정된 사람이 문서화된 절차에 따라서 아래의 업무를 수행하도록 해야만 한다.

(1) 일탈의 상세내용을 기록한다.

(2) 어떠한 심각한 일탈이 발생하는 경우에라도, 아래와 같은 업무를 수행해야 한다.

a. 일탈로 이한 제품 품질에 대한 영향을 평가하고, 필요한 조치를 취해야 한다.

b. 상기 a절에 기재되어 있는 평가와 조치의 결과를 기록을 작성하고 유지관리해야 하고, 품질 부서에 서면 보고해야 한다.

c. 상기 b 조항에 따라서 서면으로 보고된 평가와 조치의 결과는 품질 부서에 의해서 보증되어야 한다.

2. 제조업자 등은 품질관리부서가 상기 1항 (2)절 c의 조항에 기재되어 있는 보증의 기록을 문서화된 절차에 따라 작성하고 유지관리하도록 하며, 상기 1항 (2)절 b에 기재되어 있는 사항들에 대한 기록을 제조 매니저에게 서면으로 적절히 보고하게 하여야 한다.

Chapter 2 Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc.

Section 1 General Rules

Article 15

1. The manufacturer, etc. shall, in case where any deviation from the manufacturing procedure, etc.(hereinafter simply referred to as "deviation") has occurred, have the person designated beforehand conduct the following duties in accordance with the documented procedure, etc.

(1) To record the details of the deviation, and

(2) To conduct the following duties in case where any serious deviation has occurred.

a. Evaluating effects on the quality of the products due to deviation, and taking necessary actions,

b. Establishing and maintaining records of the results of the evaluation and the actions specified in preceding a., and reporting them in writing to the quality department, and

c. Being verified by the quality department of the results of the evaluation and the actions which have been reported in accordance with the provision of preceding b.

2. The manufacturer, etc. shall have the quality department establish and maintain records of the verification specified in the provision of Item(2) c. of preceding Paragraph 1 in accordance with the documented procedure, etc., and report appropriately in writing the records together with those specified in Item (2) b. of preceding Paragraph 1 to the manufacturing manager.

다. 품질에 관련된 모든 문서와 절차를 검토하고 승인하여야 한다.
라. 제2.3호의 환경관리에 관한 사항을 승인하고 주관하여야 한다.

해 설

품질(보증)부서 책임자는 품질관리와 관련된 문서와 환경관리 사항을 검토·승인·주관하고 관리하여야 한다.

1) 벌레나 쥐의 침입은 제조환경 및 제품에의 오염, 제품의 신뢰성에 영향을 미치는 외에 작업원에게도 피해를 줄 수 있기 때문에 이에 대한 대책이 필요하다.
2) 적합한 살서제, 살충제, 살진균제, 훈증제 및 세척제와 소독제의 사용 방법에 대해 문서화된 절차가 있어야 한다.
3) 방충방서를 외부 전문업체에 의뢰하여 관리할 수 있으며, 외부업체의 선정 시 그 적절성을 평가하여야 한다. 제조소는 외부업체에 의뢰한 작업내용을 확인한 후 적절한 조치를 하여야 한다. 이에 대한 자세한 사항은 “15. 위탁제조 및 위탁시험 관리”를 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 2.3 주요 작업원

참고자료 PIC/S PART I

Chapter 2 Personnel
KEY PERSONNEL
Chapter 6 Quality Control
GENERAL

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

9. Personnel
Key Personnel

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart B 조직 및 작업원

sec. 211.22 품질관리조직의 책임

(c) 품질관리조직(QCU)은 의약품의 확인, 함량, 품질, 순도에 영향을 주는 모든 절차와 규격을 승인 또는 기각할 책임이 있다.

Subpart C-건물 및 시설

Sec. 211.56 소독

(c) 적절한 살서제, 살충제, 곰팡이 제거제, 훈증 소독물질과 세척제, 소독제 등의 사용에 관한 문서화된 절차가 있어야 한다. 이러한 문서화된 절차는 설비, 구성 원료, 의약품 용기, 포장재, 포장, 식별 물질, 의약품의 오염을 방지하도록 설계되어지고 따라져야 한다. 살서제, 살충제, 곰팡이 제거제는 허가되지 않은 경우는 사용되지 못하며 the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (7 U.S.C. 135)에 따라 사용되어야 한다.

Subpart B Organization and Personnel

Sec 211.22 Personnel responsibilities

(c) The quality control unit shall have the responsibility for approving or rejecting all procedures or specifications impacting on the identity, strength, quality, and purity of the drug product.

Subpart C-Building and Facilities

Sec. 211.56 Sanitation.

(c) There shall be written procedures for use of suitable rodenticides, insecticides, fungicides, fumigating agents, and cleaning and sanitizing agents. Such written procedures shall be designed to prevent the contamination of equipment, components, drug product containers, closures, packaging, labeling materials, or drug products and shall be followed. Rodenticides, insecticides, and fungicides shall not be used unless registered and used in accordance with the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (7 U.S.C. 135).

참고자료 캐나다 GUI-0001

5.0 규정

품질 관리 부서

C.02.013

해석

3. 검체채취, 검사 그리고 원료, 포장 자재, 공정 중 제품, 벌크 제품 및 완제품의 시험에 대한 문서화된 절차가 승인되어 있어야 한다.

C.02.014

해석

1. 규정 C.02.014에 따르는 품질 관리 부서에서 내리는 모든 결정은 품질 관리 책임자가 C.02.006에 열거된 요구사항을 충족시키는 결정을 내림으로써 최종 승인된다.

5.0 Regulation

Quality Control Department

C.02.013

Interpretation

3. Approved written procedures are available for sampling, inspecting, and testing raw materials, packaging materials, in-process drugs, bulk drugs, and finished products.

C.02.014

Interpretation

1. All decisions made by the quality control department pursuant to Regulation C.02.014 are signed and dated by the person in charge of the quality control department or by a designated alternate meeting the requirements described under Section C.02.006.

마. 제6호의 밸리데이션에 관한 사항을 승인하고 주관하여야 한다. 다만, 특별한 사유로 품질(보증)부서 책임자가 일부 밸리데이션 업무에 대하여 별도의 관리자를 지정하는 경우에는 그렇지 않다.

해 설

밸리데이션은 업무의 특성상 제조부서, 품질(보증)부서, 제조지원부서 등이 모두 관여하게 되는데, 품질(보증)부서는 밸리데이션에 관한 사항을 승인하고 주관하여야 한다. 품질(보증)부서 책임자가 직접 승인하고 주관하지 않을 때에는 별도의 밸리데이션 책임자를 지정하거나, 밸리데이션 프로젝트별로 담당자를 지정하여 관리하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 2.3 주요 작업원
[별표 17] 6. 품질관리

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리
제1절 일반규정
제13조
1. 제조업자 등은 문서화된 절차에 따라서 아래의 업무를 수행할 수 있는 사전에 지정된 작업원을 갖춰야만 한다.
(1) 다음의 경우에는 밸리데이션을 해야 한다.
a. 그러한 제조 사이트에서 해당 의약품이 최초로 생산되는 경우
b. 제조 공정 등에, 제품 품질에 심대한 영향을 끼치는 변경이 이뤄진 경우
c. 제품의 제조 관리와 품질 관리에 적절한 수행에 대해서 밸리데이션을 수행할 필요가 있는 것으로 간주되는 경우
(2) 품질 부서에 밸리데이션의 계획과 결과를 서면으로 작성해서 보고해야 한다.
2. 상기 1항 (1)절에 표기되어 있는 밸리데이션의 결과에 근거해서 제조 관리와 품질 관리에 개선이 필요한 경우에, 제조업자 등은 필요한 조치를 취하고 그러한 조치에 대한 기록을 작성하고 유지 관리해야만 한다.

Chapter 2 Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc.

Section 1 General Rules

Article 13

1. The manufacturer, etc. shall have the personnel designated beforehand conduct the following duties in accordance with the documented procedure, etc.

(1) To conduct the validation in the following cases, and

a. The case where the manufacturing of the drugs will newly start at such manufacturing site,

b. The case where any change will be made in the manufacturing procedure, etc. which seriously affect the quality of the products, or

c. Other cases where it is deemed to be necessary to conduct the validation for appropriate conduct of the manufacturing control and quality control of the products.

(2) To report the planning and results of the validation in writing to the quality department.

2. The manufacturer, etc. shall, in case where improvement are necessary for the manufacturing control and quality control based on the results of the validation specified in Item (1) preceding Paragraph 1, take necessary actions, and establish and maintain records of such actions.

바. 제7.2호의 안정성 시험을 하여야 한다.

해 설

품질(보증)부서 책임자는 안정성시험 계획을 수립하여 실시하고, 그 결과에 따라 완제품의 유효기간 또는 사용기간, 포장방법 및 저장조건을 설정하여 관리하여야 한다.

1) 허가(신고)이후 시판용으로 제조하는 최초 3개 제조단위에 대하여 장기보존시험을 실시하도록 하며 시판 후에도 시판용 포장상태에서 조성과 관련된 안정성 문제(예 : 불순물 수준 또는 용출프로파일 변화) 파악을 위해 지속적이고 적절한 프로그램에 따라 의약품의 안정성을 모니터링하여야 한다.
2) 시험결과 제품의 품질에 영향을 미치는 경우 유효기간 또는 사용기간을 조정하도록 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 2.3 주요 작업원
[별표 17] 6.7 시판 후 안정성 시험

참고자료 PIC/S PART I

제6장 품질관리 일반사항 시판 후 안정성 프로그램 6.26 판매 후에도 시판용 포장상태에서 조성과 관련된 안정성 문제(예 : 불순물 수준 또는 용출프로파일 변화) 파악을 위해 지속적이고 적절한 프로그램에 따라 의약품의 안정성을 모니터하여야 한다. 6.27 지속적 안정성 프로그램의 목적은 유효기간에 걸쳐 제품을 모니터하고 표시된 보관 조건 하에서 규격 수준을 유지할 수 있는지 평가하는 것이다.
Chapter 6 Quality Control GENERAL ON-GOING STABILITY PROGRAMME 6.26. After marketing, the stability of the medicinal product should be monitored according to a continuous appropriate programme that will permit the detection of any stability issue (e.g. changes in levels of impurities, or

dissolution profile) associated with the formulation in the marketed package.

6.27. The purpose of the on-going stability programme is to monitor the product over its shelf life and to determine that the product remains, and can be expected to remain, within specifications under the labelled storage conditions.

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

17. 우수 품질 관리 절차

안정성 시험

17.22 QC는 최종 의약품의 품질과 안정성을 평가하여야 하며, 필요하면 출발물질과 중간 제품의 품질과 안정성도 평가해야 한다.

17. Good Practice in Quality Control

Stability studies

17.22 QC should evaluate the quality and stability of finished pharmaceutical products and, when necessary, of starting materials and intermediate products.

참고자료 캐나다 GUI-0001

5.0 규정

안정성

C.02.027

해석.

1. 의약품 안정성은 종래 마케팅 전에 약물의 수명에 영향을 줄 수 있는 제형의 중대한 변화, 제조과정이나 포장재료의 선택으로 결정된다. 이러한 결정은 안정성 검체의 보관 조건을 고려하여 Health Canada와 ICH의 가이드라인에 따라 작성되어야 한다.

5.0 Regulation

Stability

C.02.027

Interpretation

1. The stability of the drug is determined prior to marketing and prior to adoption of significant changes in formulation, fabrication procedures, or packaging materials that may affect the shelf life of the drug. This determination is made in accordance with Health Canada and ICH guidelines, which include conditions for storage of stability samples.

사. 제7.3호의 제품품질평가를 하여야 한다.

해 설

품질(보증)부서 책임자는 공정의 일관성 확인을 위하여 정기적으로 제품별 품질 등 관련사항을 검토하도록 하여야 한다. 이러한 제품품질평가에 대한 구체적인 사항은 “7.3 제품품질평가”를 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 1.5 제품품질평가
[별표 17] 2.3 주요 작업원

참고자료 PIC/S PART I

제1장 품질경영
제품품질검토
1.10 기존 공정의 일관성과 출발물질 및 완제품의 현재 기준의 적절성을 입증하는 것을 목적으로 경향성을 강조하고 제품과 공정의 개선을 확인하기 위하여 주기적 혹은 정기적으로 수출용 제품을 포함하여 모든 허가된 의약품에 대해 품질평가를 실시하여야 한다. 이러한 평가는 이전 평가사항을 고려하여 일반적으로 매년 실시하고 문서화하여야 하며 적어도 다음 사항을 포함하여야 한다.
(i) 특히 신규 공급업체에서 납품된 포장자재 및 출발물질 평가, 그리고 주성분의 공급망 추적성에 대한 평가
(ii) 중요한 공정 중 관리 및 완제품 결과 평가
(iii) 정해진 기준을 충족하지 못한 모든 제조단위 및 그 조사에 대한 평가
(iv) 모든 유의한 일탈 또는 불일치, 이와 관련된 조사 및 이에 대해 결과적으로 취해진 시정 및 예방조치의 효과에 대한 평가
(v) 공정 또는 시험방법에 수행된 모든 변경사항 평가
(vi) 수출국의 서류를 포함하여 신청, 승인 및 거절된 의약품품목허가(신고)변경 평가
(vii) 안정성 모니터링 프로그램의 결과 및 모든 이상 경향 평가
(viii) 모든 품질관련 반품, 불만, 회수 및 당시에 수행된 조사내용 평가
(ix) 제품 공정 또는 설비에 취해진 모든 시정조치의 적절성 평가

(x) 신규 품목허가(신고) 및 품목허가(신고) 변경 이후 준수사항 평가

(xi) 관련 설비 및 공기조화장치(HVAC), 제조용수, 압축가스 등과 같은 지원설비의 적격성평가 상태

(xii) 최신상태인지 확인하기 위해 제7장에 규정된 모든 계약사항 평가

1.11 제조업자와 품목허가(신고)권자가 다른 경우에는 각기 검토 결과 를 평가하여야 하며, 의약품품질시스템에 의거하여 시정 및 예방조치 또는 재밸리데이션이 필요한지 여부를 파악하여야 한다. 지속적인 관리 및 이에 대한 평가를 위한 관리 절차가 있어야 하며, 이러한 절차의 효과는 자체실사 동안 입증되어야 한다. 과학적으로 타당성이 있는 경우 고형제, 액제, 무균제제 등 제품 유형별로 품질평가를 실시할 수 있다.

제6장 품질 관리

문서

6.9 일부 자료(예 : 시험결과, 수율, 환경관리)는 경향 평가를 할 수 있도록 기록하여야 한다. 모든 기준일탈 및 경향일탈 자료는 기록하고 조사하여야 한다.

CHAPTER 1

QUALITY MANAGEMENT

PRODUCT QUALITY REVIEW

1.10 Regular periodic or rolling quality reviews of all authorised medicinal products, including export only products, should be conducted with the objective of verifying the consistency of the existing process, the appropriateness of current specifications for both starting materials and finished product to highlight any trends and to identify product and process improvements. Such reviews should normally be conducted and documented annually, taking into account previous reviews, and should include at least:

i. A review of starting materials including packaging materials used in the product, especially those from new sources and in particular the review of supply chain traceability of active substances;

ii. A review of critical in-process controls and finished product results.

iii. A review of all batches that failed to meet established specification(s) and their investigation.

iv. A review of all significant deviations or non-conformances, their related investigations, and the effectiveness of resultant corrective and preventative actions taken.

v. A review of all changes carried out to the processes or analytical methods.

vi. A review of Marketing Authorisation variations submitted/granted/ refused, including those for third country (export only) dossiers.

vii. A review of the results of the stability monitoring programme and any adverse trends.

viii. A review of all quality-related returns, complaints and recalls and the investigations performed at the time.

ix. A review of adequacy of any other previous product process or equipment corrective actions.

x. For new marketing authorisations and variations to marketing authorisations, a review of post-marketing commitments.

xi. The qualification status of relevant equipment and utilities, e.g. HVAC, water, compressed gases, etc.

xii. A review of any contractual arrangements as defined in Chapter 7 to ensure that they are up to date.

1.11 The manufacturer and, where different, Marketing Authorisation holder should evaluate the results of the review and an assessment made as to whether corrective and preventive action or any revalidation should be undertaken, under the Pharmaceutical Quality System. There should be management procedures for the ongoing management and review of these actions and the effectiveness of these procedures verified during self-inspection. Quality reviews may be grouped by product type, e.g. solid dosage forms, liquid dosage forms, sterile products, etc. where scientifically justified.

Where the Marketing Authorisation holder is not the manufacturer, there should be a technical agreement in place between the various parties that defines their respective responsibilities in producing the product quality review. The Authorised Person responsible for final batch certification together with the Marketing Authorisation holder should ensure that the quality review is performed in a timely manner and is accurate.

Chapter 6 Quality control

DOCUMENTATION

6.9. Some kinds of data (e.g. tests results, yields, environmental controls) should be recorded in a manner permitting trend evaluation. Any Out of Trend or Out of Specification data should be addressed and subject to investigation.

5.0 규정

제조관리

C.02.011

해석

제품품질평가

52. 품질 리뷰(예, 과학적으로 타당한 분류인 고형제, 액제, 멸균 제품 등) 제품 유형별로 분류할 수 있다.

53. 수입 또는 유통 업체의 품질 관리 부서는 연간 제품 품질 리뷰는 적시에 수행되는 것을 확인해야 합니다.

55. 품질 관리 부서는 이 리뷰의 결과를 평가해야 하고, 시정 및 예방 조치를 해야 하는지, 혹은 재밸리데이션을 수행해야 하는지 여부도 분석해야 한다. 이러한 시정 조치에 대해서는 이유가 설명 되어야한다. 합의 된 시정 및 예방 조치는 시의 적절하고 효과적인 방식으로 완료되어야 한다. 지속적인 관리 및 검토 절차가 마련되어야 한다.

5.0 Regulation

Manufacturing Control

C.02.011

Interpretation

Annual Product Quality Review

52. Quality reviews may be grouped by product type (e.g., solid dosage forms, liquid dosage forms, sterile products, etc. where scientifically justified).

53. The quality control department of the importer or distributor should ensure that the annual product quality review is performed in a timely manner.

55. The quality control department should evaluate the results of this review and an assessment should be made whether corrective and preventative action or any revalidation should be undertaken. Reasons for such corrective actions should be documented. Agreed corrective and preventative actions should be completed in a timely and effective manner. There should be procedures for the ongoing management and review

아. 제7.1호가목 및 제8.1호가목의 시험성적서 및 제조단위별 제조기록서의 내용을 검토하고 제품의 출하를 승인하여야 한다.

해 설

품질(보증)부서 책임자는 제조된 제품의 제조단위(로트)별 출하승인 및 판매 이전에 제품이 설정된 규격에 부합하는지 결정하기 위해 제조된 제품의 제조기록서 및 시험성적서를 검토하도록 하고 승인하여야 한다.

1) 제조기록서 및 시험성적서는 품질(보증)부서에서 검토하며, 제품의 출하 승인에 앞서 모든 일탈, 기준일탈 등은 검토되도록 하여야 한다.
2) 위탁제조·시험 제품의 경우에도 해당 기록서를 자사에서 정한 기준대로 검토한 후 출하를 승인하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 2.3 주요 작업원 [별표 17] 6.2 일반사항

참고자료 PIC/S PART I

제6장 품질 관리
일반사항
6.3 완제품평가에는 제조조건, 공정시험 결과, 제조(포장 포함) 문서 검토, 완제품 규격 준수 및 완제품 포장 검사를 포함한 모든 관련 요소가 포함되어야 한다.
제7장 아웃소싱된 활동
위탁자
7.5 의뢰자는 아웃소싱된 활동과 관련된 기록서와 결과를 검토하고 평가할 책임이 있다. 또한 의뢰자는 의뢰를 받은 자가 의뢰자에게 납품한 모든 제품과 원자재가 의약품 제조 및 품질관리 기준과 의약품 품목허가(신고)사항에 따라 처리되었음을 직접 확인하거나 의뢰를 받은 자의 권한있는 책임자의 확인에 근거하여 보증하여야 한다.

Chapter 6 Quality control

GENERAL

6.3 as to establish, validate and implement all quality control procedures, keep the reference samples of materials and products, ensure the correct labelling of containers of materials and products, ensure the monitoring of the stability of the products, participate in the investigation of complaints related to the quality of the product, etc. All these operations should be carried out in accordance with written procedures and, where necessary, recorded.

Chapter 7 OUTSOURCED ACTIVITIES

THE CONTRACT GIVER

7.5 The Contract Giver should be responsible for reviewing and assessing the records and the results related to the outsourced activities. He/she should also ensure, either by himself/herself, or based on the confirmation of the Contract Acceptor's Authorised Person, that all products and materials delivered to him/her by the Contract Acceptor have been processed in accordance with GMP and the Marketing Authorisation.

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

9. 작업원

9.11 AP는 최종 제품의 품질과 관련된 기술적 또는 법적 기준의 준수와 최종 제품의 출하 승인을 책임진다.

9.12 최종 제품 평가 시에는 생산 조건, IPT(in-process testing) 결과, 제조(포장 포함) 문서, 최종 제품의 규격 부합 여부, 최종 포장 검사를 포함하여 모든 관련 요소를 평가한다.

9.13 AP가 인증하기 전에 어떤 배치도 판매 또는 공급 용도로 출하해서는 안 된다. QC의 AP와 생산의 AP가 함께 배치의 출하 승인을 결정하도록 법률로 정해 놓은 국가도 있다.

9.14 배치의 출하 승인을 책임지는 AP는 다음 사항이 충족되었는지 확인해야 한다.

(a) 해당 배치가 제품 판매 허가 및 제조 허가 기준을 충족시키는지 여부.

(b) WHO 발행 가이드라인에 규정된 GMP 원칙과 가이드라인의 준수 여부.

(c) 주요 제조 및 시험 절차의 밸리데이션 실시 여부(다른 경우.)

(d) 모든 필수 점검 및 시험의 실시 여부와 생산 조건 및 제조 기록서의 검토.

(e) 제품 출하 승인에 앞서 지정된 보고 시스템에 따른, 제조 또는 품질 관리와 관련된 일탈 또는 예정 변경 사항 통지 여부, 변경 사항을 의약품 규제 당국에 통지하여 승인을 받아야 할 수도 있다.

(f) 예정 변경 및 일탈에 따라 추가적인 검체 채취, 검사, 시험, 점검의 실시 또는 개시 여부.

(g) 필요한 모든 생산 및 QC 문서를 작성하고 적정 분야의 교육 훈련을 받은 관리자에 의한 승인 여부

(h) 경험이 있고 교육 훈련을 받은 자가 적절하게 감사, 자체 심사, 현장 점검을 실시했는지 여부

(i) QC 부서장의 승인 여부

(j) 해당 배치와 직접적으로 관련되지 않은 것을 포함하여 모든 관련 요소의 검토 여부 (예, 일반사항 투입의 결과로 얻은 여러 배치, 연속 생산 관련 요소)

9. Personnel

9.11 The authorized person is responsible for compliance with technical or regulatory requirements related to the quality of finished products and the approval of the release of the finished product for sale or supply.

9.12 Assessment of finished products should embrace all relevant factors, including the production conditions, the results of in-process testing, the manufacturing (including packaging) documentation, compliance with the specification for the finished product, and an examination of the finished pack.

9.13 No batch of product is to be released for sale or supply prior to certification by the authorized person(s). In certain countries, by law, the batch release is a task of the authorized person from production together with the authorized person from QC.

9.14 The authorized person responsible for approving a batch for release should always ensure that the following requirements have been met:

(a) the marketing authorization and the manufacturing authorization requirements for the product have been met for the batch concerned;

(b) the principles and guidelines of GMP, as laid down in the guidelines published by WHO, have been followed;

(c) the principal manufacturing and testing processes have been validated, if different;

(d) all the necessary checks and tests have been performed and account

taken of the production conditions and manufacturing records;

(e) any planned changes or deviations in manufacturing or quality control have been notified in accordance with a well defined reporting system before any product is released. Such changes may need notification to, and approval by, the medicines regulatory authority;

(f) any additional sampling, inspection, tests and checks have been carried out or initiated, as appropriate, to cover planned changes and deviations;

(g) all necessary production and QC documentation has been completed and endorsed by supervisors trained in appropriate disciplines;

(h) appropriate audits, self-inspections and spot-checks are carried out by experienced and trained staff;

(i) approval has been given by the head of QC; and

(j) all relevant factors have been considered, including any not specifically associated with the output batch directly under review (e.g. subdivision of output batches from a common input, factors associated with continuous production runs).

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart J 기록서 및 보고서

sec. 211.192 생산 기록서 검토

배치의 출하 승인 또는 출하에 앞서 포장 및 라벨 작업 기록서를 포함하여 모든 의약품 생산 및 관리 기록서를 품질관리조직(QCU)이 검토하여 승인된 모든 절차 문서에 부합하는지 판단하고 승인해야 한다. 특정 배치의 출하 여부에 상관없이, (마스터 생산 및 관리 기록서에 설정된 최대 또는 최소 비율을 초과하는 이론 수율 대비 백분율을 포함하여) 모든 설명되지 않은 차이 또는 특정 배치나 그 배치의 제조에 사용된 원료가 규격에 완전히 일치하지 않는 경우 등 모든 것을 완벽하게 조사해야 한다. 그와 같은 부적합 또는 차이와 연관이 있을 수 있는 동일 의약품이 다른 배치나 다른 의약품까지 확대하여 조사를 실시한다. 조사 결과를 문서로 기록해야 하며, 여기에는 조사 결론과 조치 사항이 포함되어야 한다.

21 CFR Part 211

Subpart B Organization and Personnel

Sec. 211.22 Responsibilities of quality control unit.

Subpart J Records and Reports

Sec. 211.192 Production record review.

All drug product production and control records, including those for packaging and labeling, shall be reviewed and approved by the quality control unit to determine compliance with all established, approved written procedures before a batch is released or distributed. Any unexplained discrepancy (including a percentage of theoretical yield exceeding the maximum or minimum percentages established in master production and control records) or the failure of a batch or any of its components to meet any of its specifications shall be thoroughly investigated, whether or not the batch has already been distributed. The investigation shall extend to other batches of the same drug product and other drug products that may have been associated with the specific failure or discrepancy. A written record of the investigation shall be made and shall include the conclusions and follow up.

참고자료 캐나다 GUI-0001

4.2 품질 요소의 상호 관계

4.2.3 품질 관리

품질 관리의 기본 요구 사항은 다음과 같다.

1.4 기록은 재료 및 완제품에 대한 검사 및 사양에 대한 조사와 테스트 결과를 토대로 작성된다.

1.5 제품 출하의 절차는 제품에 관련 있는 문서와 명시된 절차의 일탈에 대한 평가와 검토를 포함해야 한다.

1.6 품질 관리 부서의 승인 없이는 모든 의약품은 판매 또는 공급해서는 안 된다.

5.0 규정

품질관리부서

C.02.014

해석

2. 완제품의 출하에 대한 평가는 모든 관련 요소(생산 조건, 공정 중 시험 결과, 포장 및 제조 관련 문서, 완제품 스펙 적합 여부, 완제품 시험 결과, 그리고 가능하다면 보관 및 운송 조건에 대한 리뷰)를 포함해서 진행되어야 한다.

4.2 Relationship among Quality Elements

4.2.3 Quality Control

The basic requirements of quality control are as follows:

1.4 Records are made of the results of the inspection and testing of

materials and finished products against specifications;

1.5 The procedures for product release include a review and evaluation of relevant production documentation and an assessment of deviations from specified procedures;

1.6 No drug is released for sale or supply prior to approval by the quality control department;

5.0 Regulation

Quality Control Department

C.02.014

Interpretation

2. The assessment for the release of finished products embraces all relevant factors, including the production conditions, the results of in-process testing, the fabrication and packaging documentation, compliance with the finished product specifications, an examination of the finished package, and if applicable, a review of the storage and transportation conditions.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 136

제2장 의약품 품질보증을 위한 기준

제5조

1. 의약품 판매권자는 품질 보증 업무 절차 문서에 따라서, 제조관리와 품질관리의 결과가 적절하게 평가되고 제품 출하에 대한 결정이 적절하고 효율적으로 이뤄졌는지를 보증하고, 그 결정들이 적절하게 완료될 때까지 제품의 수송을 허용해서는 안 된다.
2. 의약품 판매권자는 품질 보증 업무 절차 문서에 따라서, 품질 보증 부서에서 사전에 지정된 사람 또는 의약품의 수탁업자가 제조 관리와 품질 관리의 결과를 적절하게 평가할 수 있도록 지시하고, 각각의 로트에 대한 출하에 대해서 결정해야 한다.(의약품이 모두 같은 로트로 구성되지 않은 경우, 각각의 로트에 대해서) 그리고 그 평가와 결정에 대한 결과의 기록과 수송 수탁인을 포함한 제품 출하와 관련된 기록을 남겨야 한다.

Chapter 2 Standards for Quality Assurance for Drugs

Article 5

1. The marketing authorization holder of drugs shall, in accordance with the quality assurance duty procedure documents, etc., ensure that the

results of the manufacturing control and quality control are properly evaluated and that the decisions on market release are made properly and efficiently, and shall not allow the shipment of the drugs until the decisions are properly made.

2. The marketing authorization holder of drugs shall, in accordance with the quality assurance duty procedure documents, etc., have the person designated beforehand in the quality assurance department of the manufacturers of the products properly evaluate the results of the manufacturing control and quality control, make decisions on market release fot each lot (for each manufacturing number, in case where the drugs do not constitute a lot, and hereinafter refered to as such) and establish records of the results of the evaluation and decisions and records concerned with the market release including the shipping consignees.

자. 시험결과에 따라 원자재의 사용 여부, 제조공정의 진행 여부 또는 제품의 출하 여부를 결정하고 그 결과를 미리 정한 절차에 따라 관련 부서에 통지하여야 한다.

해 설

품질(보증)부서 책임자는 시험결과에 따라 원자재의 사용 여부, 제조공정의 진행 여부 또는 제품의 출하 여부를 결정하고 그 결과를 미리 정한 절차에 따라 관련 부서에 통지하여야 한다. 다만, 품질부서의 승인을 받고 적절한 관리 및 문서가 갖추어져 있는 경우 반제품을 격리 상태에서 회사의 관리 하에 있는 다른 조직으로 이송할 수 있다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정칙 [별표 17] 1.2 품질보증 [별표 17] 2.3 주요 작업원

참고자료 PIC/S PART I

제1장 의약품품질시스템

의약품품질시스템

1.1 품질경영은 개별적 혹은 집합적으로 제품 품질에 영향을 미치는 모든 사항을 포괄하는 광범위한 개념이다. 이는 의약품의 용도를 위해 요구되는 품질을 보증하는 목표로 구성된 조직화된 체계의 총합이다. 따라서 품질경영은 의약품 제조 및 품질관리 기준을 포함한다.

1.4 의약품 제조에 적절한 의약품품질시스템은 다음 사항을 보증하여야 한다.

(i) 적절한 품질 속성을 갖춘 제품을 일관되게 공급할 수 있는 시스템의 설계, 계획, 이행, 유지관리, 지속적 개선에 의해 제품 실현이 달성된다

(ii) 전주기에 걸쳐 제품과 공정 지식을 관리한다.

(iii) 의약품은 의약품 제조 및 품질관리 기준의 요건을 고려하여 설계하고 개발한다.

(iv) 제조 및 관리 작업을 명확히 특정하고 의약품 제조 및 품질관리 기준을 채택한다.

(v) 관리 책임을 명확히 특정한다.

(vi) 정확한 출발물질과 포장자재의 제조,공급 및 사용, 공급업체의 선정과 모니터링,

그리고 각각의 물품이 승인 받은 공급 체인을 통해 납품되었음을 입증하기 위한 조치를 마련한다.

(vii) 위탁업무의 관리를 보증하기 위한 절차를 마련한다.

(viii) 유효기간 동안 품질이 유지될 수 있도록 의약품을 보관, 유통시키고 차후 취급하도록 보장하는 충분한 장치가 있다.

(ix) 품질보증시스템의 효과와 적절성을 주기적으로 평가하는 자체실사 및 품질 감사 절차가 있다.

(x) 반제품에 대해 필요한 모든 관리와 기타 공정관리, 밸리데이션을 실시한다.

제4장 문서

기타

4.27 원자재와 제품에 대한 적합, 부적합 판정, 특히 유권한자에 의한 완제품 판매 승인에 대한 절차문서가 있어야 한다.

Chapter 1 Pharmaceutical Quality System

PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

1.1 Quality Management is a wide-ranging concept, which covers all matters, which individually or collectively influence the quality of a product. It is the sum total of the organised arrangements made with the objective of ensuring that medicinal products are of the quality required for their intended use. Quality Management therefore incorporates Good Manufacturing Practice.

1.4 A Pharmaceutical Quality System appropriate for the manufacture of medicinal products should ensure that:

(i) Product realisation is achieved by designing, planning, implementing, maintaining and continuously improving a system that allows the consistent delivery of products with appropriate quality attributes;

(ii) Product and process knowledge is managed throughout all lifecycle stages;

(iii) Medicinal products are designed and developed in a way that takes account of the requirements of Good Manufacturing Practice;

(iv) Production and control operations are clearly specified and Good Manufacturing Practice adopted;

(v) Managerial responsibilities are clearly specified;

(vi) Arrangements are made for the manufacture, supply and use of the correct starting and packaging materials, the selection and monitoring of suppliers and for verifying that each delivery is from the approved

supply chain;

(vii) Processes are in place to assure the management of outsourced activities;

(viii) A state of control is established and maintained by developing and using effective monitoring and control systems for process performance and product quality;

(ix) The results of product and processes monitoring are taken into account in batch release, in the investigation of deviations, and, with a view to taking preventive action to avoid potential deviations occurring in the future;

(x) All necessary controls on intermediate products, and any other in-process controls and validations are carried out;

Chapter 4 Documentation

others

4.27 Written release and rejection procedures should be available for materials and products, and in particular for the release for sale of the finished product by the authorised person(s) designated for the purpose.

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

17. 우수 품질 관리 절차

시험 기준

출발 물질 및 포장 자재

17.13 출발 물질 또는 포장 자재의 사용을 승인하기 전에, QC 매니저는 해당 물품에 대해 확인, 함량, 순도, 기타 품질변수를 사용하였으며 그 결과가 규격에 부합하는지 확인해야 한다.

최종 제품

17.18 의약품 배치별로 출하 승인에 앞서 최종 제품 규격에 부합하는지 여부를 시험실에서 결정한다.

17. Good Practice in Quality Control

Test requirements

Starting and packaging materials

17.13 Before releasing a starting or packaging material for use, the QC

manager should ensure that the materials have been tested for conformity with specifications for identity, strength, purity and other quality parameters.

Finished products

17.18 For each batch of medicines product, there should be an appropriate laboratory determination of satisfactory conformity to its finished product specification prior to release.

참고자료 캐나다 GUI-0001

5.0 규정

제조관리

C.02.011

해석

16. 레시피에 따라서 원료, 포장 자재, 공정 중 반제품, 벌크 원료는 수량이 확인되고 기록되며 라벨이 붙은 상태로 품질 관리 부서에 의해서 사용 및 출하 승인이 날 때까지 대기해야 한다.

5.0 Regulation

Manufacturing Control

C.02.011

Interpretation

16. Upon receipt, raw materials, packaging materials, in-process (intermediate) drugs, and bulk drugs, are accounted for, documented, labelled and held in quarantine until released by the quality control department.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 136

제2장 의약품 품질보증을 위한 기준

제6조

의약품 판매권자는 적절하고 효율적인 품질 보증 수행에 대한 다음과 같은 절차를 구비해야 한다(이 장에서는 앞으로 "품질 보증 업무 절차 문서"라고 언급될 것이다)

(1) 출하 통제에 대한 절차

(2) 적절한 제조관리와 품질 관리 보증에 대한 절차

(3) 품질과 품질 결함에 대한 정보의 처리에 대한 절차

(4) 리콜 취급에 대한 절차

(5) 자율 점검에 대한 절차
(6) 교육 및 훈련에 대한 절차
(7) 의약품의 보관 등의 관리에 대한 절차
(8) 문서와 기록의 관리에 대한 절차
(9) 안전 관리 운영 부분을 포함하는 품질 보증 업무와 관련된 부서 또는 작업원들 사이의 상호 협력에 대한 절차
(10) 적절하고 효율적인 품질 보증 업무 수행에 대한 다른 필요한 절차

Chapter 2 Standards for Quality Assurance for Drugs

Article 6

The marketing authorisation holder of drugs shall establish documents for the following procedures for proper and efficient conduct of the quality assurance duties (hereinafter referred to as "quality assurance duty procedure documents" in this Chapter).

(1) The procedure for controlling market release,
(2) The procedure for ensuring the proper manufacturing control and quality control,
(3) The procedure for handling the information on quality, etc. and quality defects, etc.,
(4) The procedure for handling recall,
(5) The procedure for the self0inspections,
(6) The procedure for the training,
(7) The procedure for controlling the storage, etc. of the drugs,
(8) The procedure for controlling the documents and records,
(9) The procedure for the mutual collaboration among the departments of responsible person concerned with the quality assurance duties including the safety control management department, and
(10) Other necessary procedures for proper and efficient conduct of the quality assurance duties.

차. 부적합품이 규정된 절차대로 처리되고 있는지를 확인하여야 한다.
카. 제11호의 불만처리 및 제품회수에 관한 사항을 주관하여야 한다.

해 설

1) 품질(보증)부서 책임자는 부적합품이 부적절하게 처리되거나 사용되지 않도록 부적합품 처리 규정을 정하고 관리되도록 하여야 한다. 이에 대한 자세한 사항은 “8.1 제조공정관리”의 “기준 카”를 참고한다.
2) 품질(보증)부서 책임자는 사내규정으로 불만처리 및 제품회수에 관한 사항을 주관하고 승인한다. 이에 대한 자세한 사항은 “11. 불만처리 및 제품회수”를 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 2.3 주요 작업원
[별표 17] 5.9 기준 일탈한 물품, 수거품 및 반품
[별표 17] 8. 불만 및 제품 회수

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

6. 제품 회수
6.2 AP(Authorized Person)는 회수의 실행과 조정을 책임진다. AP는 회수 업무의 모든 부분을 적절한 정도로 긴급하게 처리할 수 있는 충분한 작업원을 갖추어야 한다.
6.3 모든 회수 활동을 조직하기 위해 절차 문서를 확립하고, 이를 주기적으로 검토하고 업데이트한다. 회수작업을 유통체인의 필요 수준까지 즉시 개시할 수 있어야 한다.

6. Product recalls
6.2 The authorized person should be responsible for the execution and coordination of recalls. He/she should have sufficient staff to handle all aspects of the recalls with the appropriate degree of urgency.
6.3 There should be established written procedures, which are regularly reviewed and updated, for the organization of any recall activity. Recall operations should be capable of being initiated promptly down to the required level in the distribution chain.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart J 기록서 및 보고서
sec. 211.198 불만 파일
(a) 의약품과 관련하여 모든 문서 및 구두로 접수된 불만 사항의 처리에 관한 절차

문서가 확립되어 있어야 하며 이를 준수해야 한다. 이 절차 문서에는 의약품의 규격 부적합 가능성과 관련된 모든 불만 사항을 품질관리조직(QCU)이 검토하고 그런 의약품에 대하여 211.192항에 따른 조사의 필요성과 관련된 결정에 대한 조항이 포함되어야 한다. 또한 상기 절차 문서는 불만 사항이 이 챕터 섹션 310.035 및 514.80에 의거하여 FDA에 보고해야 하는 심각하고 예상치 못한 부작용에 해당되는지 결정하는 검토 절차에 대한 사항도 포함해야 한다.

Subpart J Records and Reports

Sec. 211.198 Complaint files.

(a) Written procedures describing the handling of all written and oral complaints regarding a drug product shall be established and followed. Such procedures shall include provisions for review by the quality control unit, of any complaint involving the possible failure of a drug product to meet any of its specifications and, for such drug products, a determination as to the need for an investigation in accordance with 211.192. Such procedures shall include provisions for review to determine whether the complaint represents a serious and unexpected adverse drug experience which is required to be reported to the Food and Drug Administration in accordance with 310.305 and 514.80 of this chapter.

참고자료 캐나다 GUI-0001

5.0 규정

품질 관리 부서

C.02.013

해석

5. 모든 불만과 잠재적 결함이 있는 제품에 관한 다양한 정보는 문서화된 절차에 따라 검토해야 한다. 불만은 모두 원래의 세부 사항을 기록하고 철저히 조사해야 한다. 적절한 후속 조치는 불만의 조사 및 평가 후 실행된다. 불만의 결과로 이루어진 모든 의사 결정과 조치는 기록 되고 해당 배치 기록에 언급되어야 한다. 불만 관련 기록은 주의가 필요한 특정한 또는 반복되는 문제의 징후를 주기적으로 검토해야 한다.

5.0 Regulation

Quality Control Department

C.02.013

Interpretation

5. All complaints and other information concerning potentially defective

products are reviewed according to written procedures. The complaint is recorded with all the original details and thoroughly investigated. Appropriate follow-up action is taken after investigation and evaluation of the complaint. All decisions and measures taken as a result of a complaint are recorded and referenced to the corresponding batch records. Complaint records are regularly reviewed for any indication of specific or recurring problems that require attention.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 136

제2장 의약품 품질보증을 위한 기준 제12조 1. 의약품 판매권자는 문서화된 품질 보증 업무 절차에 따라서 의약품의 회수가 진행된 경우에는, QA 책임자가 다음의 사항을 수행하도록 해야만 한다. (1) 회수된 의약품을 분리시켜 구분하고, 일정 기간 동안 보관한 후에, 적절하게 폐기시켜야만 한다. (2) 회수의 상세 내용을 설명한 기록을 남겨야하며, 총괄 시판 책임자에게 그 내용을 기록문서 형태로 보고하여야만 한다.
Chapter 2 Standards for Quality Assurance for Drugs Article 12 1. The Marketing authorization holder of drugs shall in case where he/she conducts recall of the drugs, have in accordance with the quality assurance duty procedure documents, etc, the quality assurance manager conduct the following duties. (1) To segregate the drugs recalled, and to dispose of them properly after storing for a certain period, and (2) To establish records describing the details of the recall and to report in writing them to the general marketing manager.

타. 제12호의 변경관리를 승인하여야 한다.

해 설

품질(보증)부서 책임자는 사내규정으로 변경관리에 관한 사항을 주관하고 승인하여야 한다. 이에 대한 상세내용은 “12. 변경관리”를 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 2.3 주요 작업원

참고자료 캐나다 GUI-0001

5.0 Regulation
Quality Control Department
C.02.013

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리
제1절 일반규정
제14조
제조업자 등은 제조 공정에서 제품의 품질에 영향을 끼칠 수 있는 어떠한 변경이 있는 경우에는 사전에 지정된 사람이 문서화된 절차에 따라서 다음과 같은 업무를 수행하도록 해야만 한다.
(1) 그러한 변화에 의한 제품의 품질에 대한 영향을 평가하고, 평가 결과를 기반으로 이루어진 변경에 대해서 품질 부서에 의해서 승인되어야 하고, 평가와 승인에 대한 기록을 작성하고 유지해야만 한다.
(2) 상단 (1)항의 조항에 기재되어 있는 품질 부서에 의해서 어떠한 변경이 승인되었을 때에는, 작업원들을 교육시키고 다른 필요한 조치를 취하기 위해서 관련 문서를 개정해야만 한다.

Chapter 2 Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc.
Section 1 General Rules
Article 14
The manufacturer, etc. shall, in case where any change will be made in the manufacturing procedure, etc. which could affect the quality of the products, have the person designated beforehand conduct the following duties in accordance with the documented procedure, etc.

(1) To evaluate affects on the quality of the products due to such change, to be approved by the quality department with respect to the change being made based on the results of the evaluation, and to establish and maintain records of the evaluation and approval, and

(2) To revised relavant documents, to train the personnel and to take other necessary actions in case where any change is made upon approval of the quality department specified in the provision of preceeding Item(1).

파. 제13호의 자율점검을 계획하고 추진하여야 한다.

해 설

품질(보증)부서 책임자는 사내규정으로 자율점검 계획을 주관하고 그 결과를 검토하여 승인하여야 한다. 이에 대한 상세내용은 "13. 자율점검"을 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 2.3 주요 작업원 [별표 17] 9. 자체 실사

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

8. 자체 실사, 품질 감사, 공급업체 감사 및 승인 8.1 원칙. 자체 실사의 목적은 생산과 QC의 모든 측면에서 제조업체가 GMP를 준수하고 있는지 평가하는 것이다. GMP의 구축에서 부족한 부분을 찾아내고 필요한 시정 조치를 권고할 수 있도록 자체 실사 프로그램을 설계한다. 자체 실사를 정기적으로 실시하며, 이외에도 특별한 경우(예, 제품 리콜이나 반복적인 부적합 발생 또는 보건 당국의 실사 통지가 접수된 경우)에도 실시할 수 있다. 자체 실사를 책임지는 팀은 GMP 구축 상태를 객관적으로 평가할 수 있는 자로 구성한다. 모든 시정 권고 사항을 이행한다. 자체 실사 절차를 문서화하여 효과적인 사후 관리 프로그램이 있어야 한다.
8. Self-inspection, quality audits and supplier's audits and approval 8.1 Principle. The purpose of self-inspection is to evaluate the manufacturer's compliance with GMP in all aspects of production and QC. The self-inspection programme should be designed to detect any shortcomings in the implementation of GMP and to recommend the necessary corrective actions. Self-inspections should be performed routinely, and may be, in addition, performed on special occasions, e.g. in the case of product recalls or repeated rejections, or when an inspection by the health authorities is announced. The team

responsible for self-inspection should consist of personnel who can evaluate the implementation of GMP objectively. All recommendations for corrective action should be implemented. The procedure for self-inspection should be documented, and there should be an effective follow-up programme.

참고자료 캐나다 GUI-0001

5.0 Regulation
Quality Control Department
C.02.013

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 136

제2장 의약품 품질보증을 위한 기준
제13조
1. 의약품 판매권자는 문서화된 품질 보증 업무 절차에 따라 사전에 지정된 작업원이 아래의 사항을 수행하도록 해야만 한다.
(1) 품질 보증 업무에 따라 정기적으로 자율 점검을 실행하고 그 결과에 대한 기록을 작성한다.
(2) 품질보증 매니저 이외의 사람이 (1)에 나와 있는 내용을 수행하는 경우에 그 훈련의 진행상황을 서면으로 보고해야만 한다.
2. 자율점검 결과에 근거해서 개선이 필요한 경우에는, 의약품 판매권자는 QA 책임자가 필요한 행동을 취하여 그 행동을 기록하도록 하고 총괄 마케팅 매니저에게 그 행동의 결과를 서면으로 보고할 수 있도록 해야만 한다.

Chapter 2 Standards for Quality Assurance for Drugs
Article 13
1. The Marketing authorization holder of drugs shall, in accordance with the quality assurance duty procedure documents, etc, have, the person designated beforehand conduct the following duties.
(1) To conduct the shelf-inspections periodically on the quality assurance duties and to establish records of the results, and
(2) To have the person other than the quality assurance manager, in

case where he/she conducts the duties specified in preceding Item(1), report in writing the progress of the training to the quality assurance manager.

2. The marketing authorization holder of drugs, in case where improvements are necessary based on the results of the self- inspections, shall have the quality assurance manager take necessary actions, establish records of the actions and report in writing the results of the action to the general marketing manager.

하. 제조 또는 시험의 수탁자와 주요 원자재의 제조업자를 평가하여야 한다.

해 설

품질(보증)부서 책임자는 제조 또는 시험의 수탁자와 주요 원자재 제조업자를 최초 선정할 때, 제조 또는 시험 수탁자와 주요 원자재 공급자의 제조환경과 품질관리 수준 등을 평가하여, 제조하고자 하는 완제의약품의 품질에 대한 영향 여부를 확인하도록 하여야 한다. 평가 시에는 공급업체의 이력과 공급 대상 물품의 특성을 고려하고, 그 특성에 따라 주기적으로 재평가하여야 한다. 공급자 변경 시 공급자 평가는 “12. 변경관리”를 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 2.3 주요 작업원
[별표 17] 7. 위탁제조 및 시험

참고자료 PIC/S PART I

제7장 아웃소싱된 활동 위탁자 7.4.1 아웃소싱을 하기 전에 의뢰자는 의뢰를 받은 자의 적법성과 적합성, 그리고 의뢰를 받은 자가 아웃소싱된 활동을 성공적으로 수행할 능력이 있는지 평가할 책임이 있다. 또한 의뢰자는 계약을 통해 GMP 원칙 및 지침을 이 안내서에 제시된 대로 따르도록 할 책임을 진다. 계약 7.12 예를 들어 지식 관리, 기술 이전, 공급 체인, 재위탁, 물품의 품질과 구매, 물품 시험 및 출하승인, 생산 및 품질 관리 활동(IPC, 검체 채취, 분석 포함) 등 아웃소싱된 활동의 각 단계를 누가 맡을지 계약서에 명확히 규정한다. 7.14 수탁자나 상호 합의한 재위탁업체가 수행한 아웃소싱된 활동을 위탁자가 감사할 수 있다는 조항이 계약서에 있어야 한다.
Chapter 7 OUTSOURCED ACTIVITIES THE CONTRACT GIVER 7.4.1 Prior to outsourcing activities, the Contract Giver is responsible for assessing the legality, suitability and the competence of the Contract

Acceptor to carry out successfully the outsourced activities. The Contract Giver is also responsible for ensuring by means of the contract that the principles and guidelines of GMP as interpreted in this Guide are followed;

THE CONTRACT

7.11. The contract should specify the way in which the authorised person releasing the batch for sale ensures that each batch has been manufactured and checked for compliance with the requirements of Marketing Authorisation.

7.12. The contract should describe clearly which party to the contract has responsibility for conducting each step of the outsourced activity, e.g. knowledge management, technology transfer, supply chain, subcontracting, quality and purchasing of materials, testing and releasing materials, undertaking production and quality controls (including in-process controls, sampling and analysis).

7.14. The contract should permit the Contract Giver to audit outsourced activities, performed by the Contract Acceptor or their mutually agreed subcontractors.

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

7. 위수탁 제조 및 시험

일반사항

7.3 위탁업체가 수탁업체의 시설을 감사할 수 있는 조항이 계약서에 있어야 한다.

8. 자체 실사, 품질 감사, 공급업체 감사 및 승인

공급업체 감사 및 승인

8.8 QC를 책임지는 자는 다른 관련 부서와 함께, 설정 규격에 부합하는 출발물질과 포장자재를 신뢰성 있게 공급할 수 있는 공급업체를 승인할 책임이 있다.

8.9 공급업체를 승인하고 승인 공급업체 리스트 또는 규격에 포함시키기 전에, 공급업체를 평가해야 한다. 평가 시에는 공급업체의 이력과 공급 대상 물품의 특성을 고려한다. 감사가 필요한 경우에는 공급업체의 GMP 기준 준수 역량을 파악한다.

7. Contract Production and analysis

General

7.3 The contract should permit the contract giver to audit the facilities of the contract acceptor.

8. Self Inspection, Quality audit and supplier's audits and approval

Suppliers' audits and approval

8.8 The person responsible for QC should have responsibility together with other relevant departments for approving suppliers who can reliably supply starting and packaging materials that meet established specifications.

8.9 Before suppliers are approved and included in the approved supplier's list or specifications, they should be evaluated. The evaluation should take into account a supplier's history and the nature of the materials to be supplied. If an audit is required, it should determine the supplier's ability to conform with GMP standards.

참고자료 캐나다 GUI-0001

5.0 Regulation

Quality Control Department

C.02.013

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 136

제2장 의약품 품질보증을 위한 기준

제7조

의약품 판매권자는 수탁업자가 제조관리와 품질관리가 적절하고 효율적으로 진행하는 것을 보증하기 위해서, 수탁업자 등과 계약을 맺을 때 아래에 열거된 사항을 포함시켜야만 하고, 품질 보증 업무의 문서에 상세한 합의사항을 기재해야만 한다.

(1) 수탁업자 등에 의해서 수행되는 제조 활동과 관련된 제제와 다른 업무 등에 관한 범위(이제부터는 "제조 업무"라고 할 것 입니다.)와 제조 관리, 품질 관리 그리고 제조 업무와 관련된 선적에 대한 절차

(2) 제조 과정, 시험 과정 등에 대한 기술적인 요구사항

(3) 적절하고 효율적인 제조 관리와 품질 관리의 제조 업무의 정기 검증의 성격과 범위

(4) 제품의 운송과 이송 중의 품질 관리에 대한 절차

(5) 어떠한 변경이 제품의 품질에 영향을 미칠 수 있는 경우, 사전에 제조 과정과 시험 과정 등에 있어서의 그러한 변경 사항 등을 의약품 제조업자에게 보고하는 절차와 책임자

(6) 수탁업자 등에게 수합된 아래와 같은 정보를 즉각적으로 의약품 제조업자에게 보고할 절차와 책임자

a. 제품의 제조, 수입, 출하의 중단 또는 리콜, 폐기, 또는 공중 보건과 위생에 대한

위험을 방지하기 위해서 행해진 다른 조치에 관한 정보

b. 제품의 품질 등에 관한 정보

(7) 다른 필요한 사항들

Chapter 2 Standards for Quality Assurance for Drugs

Article 7

The marketing authorization holder of drugs shall conclude a contract for the following items with the manufactures, etc. to ensure that the manufacturing control and quality control are conducted properly and efficiently by the manufacturers, etc.

(1) The scope of the manufacturing and other duties concerned with the manufacturing conducted by the manufacturers, etc. (hereinafter refereed to as "manufacturing duties" in this Chapter), and the procedure for the manufacturing control, quality control and shipment concerned with the manufacturing duties.

(2) The technical requirements for the manufacturing procedure, testing procedure, etc.

(3) The nature and extent of the periodical verification, by the marketing authorization holder, of the manufacturing duties that they are conducted under the proper and efficient manufacturing control and quality control

(4) The procedures of the quality control during the transportation and delivery of the products

(5) The procedures and the responsible persons to promptly communicate the following information on the products obtained by each of the manufacturers, etc. to the marketing authorization holder, and

a. Information on the discontinuance of the manufacturing, import or distribution of the products, or the recall, disposal or other actions taken for the products to prevent jeopardising the public health and hygiene, and

b. Other information on the quality, etc. of the products.

(7) Other necessary items

거. 원료약품, 자재 및 완제품의 보관관리 담당자를 지정하여야 한다.

해 설

품질(보증)부서 책임자는 권한이 없는 작업원의 출입제한, 의약품의 격리보관, 선입·선출, 보관조건을 준수하도록 하기 위해 해당 제조소에 보관 중인 의약품의 보관담당자를 지정하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 2.3 주요 작업원 [별표 17] 3. 시설, 설비 및 기계(기기)3.2.1 일반사항 마.

참고자료 캐나다 GUI-0001

5.0 Regulation
Quality Control Department
C.02.013

3.4 위원회

각종 기준서를 제정·개정하고 이 기준을 원활하게 운영하기 위하여 다음 각 목의 사항이 포함된 위원회 규정을 작성하고 위원회를 구성하여 운영하여야 한다.

가. 위원회의 목적

나. 조직(위원장, 위원 및 간사를 포함한다) 및 임무. 필요한 경우 분야별 소위원회

다. 회의 운영

해 설

의약품의 품질을 보증하기 위하여 위원회를 구성한다. 위원장은 대표자 또는 제조소를 총괄하는 권한이 있는 사람으로 한다. 그 구성원은 제조소(공장) 조직의 업무분장과 관련이 있는 업무를 맡아야 한다. 최근 PIC/S에서는 컨설턴트의 요건과 관리해야할 사항을 제시하고 있다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 1. 품질경영 [별표 17] 2. 작업원

참고자료 PIC/S Part I

2장 작업원

자문

2.23 컨설턴트는 관여하고 있는 주제에 대해 자문을 할 수 있는 적절한 교육, 훈련 및 경험 또는 이들의 조합을 구비하여야 한다.

컨설턴트가 제공한 업무의 종류와 컨설턴트의 이름, 주소, 자격에 관한 사항을 기술한 기록서를 보유하여야 한다.

Chapter 2 PERSONNEL

CONSULTANTS

2.23 Consultants should have adequate education, training, and experience, or any combination thereof, to advise on the subject for which they are retained.

Records should be maintained stating the name, address, qualifications, and type of service provided by these consultants.

4 기준서

의약품의 제조관리와 품질관리를 적절히 이행하기 위하여 제4.1호부터 제4.4호까지의 규정에 따른 제품표준서, 품질관리기준서, 제조관리기준서 및 제조위생관리기준서를 작성하여 갖추어 두어야 한다.

해 설

1) GMP 관련 문서로서 제품표준서, 품질관리기준서, 제조관리기준서 및 제조위생관리기준서, 제조소총람(Site Master File)을 작성하고 관리하기 위하여 그에 관한 문서화된 절차를 마련하여야 한다.
2) 제조소총람은 제조업자가 자사 제조소의 품질보증시스템, 제조소의 시설과 설비 및 GMP 실시 활동 전반에 대해 개괄적으로 작성하는 것으로, 자사의 GMP 문서관리 시스템에 따라 변경사항을 업데이트하는 등 관리한다. 이 문서는 GMP 실사자의 이해를 돕고 실사를 원활하게 진행할 수 있도록 요구되기도 한다. 제조소총람의 기재내용 및 작성방법에 대한 상세내용은 '제조소총람 작성 안내'(식품의약품안전처 민원안내서), PIC/S 가이드라인(PE008-4) 등을 참고할 수 있다.
3) 문서의 유형은 크게 지시서(지시 또는 요건, 예 : 규격서, 제조지시서, 표준처방제조서, 포장지시서, 시험지시서, 표준절차서, 계획서, 계약서), 기록서(예 : 시험성정서, 제조기록서, 포장기록서) 및 보고서(예 : 밸리데이션보고서)로 나눌 수 있다. 이 유형에 따른 적절한 문서작성 내용은 아래의 관련 규정을 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 4. 문서화

참고자료 PIC/S Guide(PE008-4)

Explanatory notes for pharmaceutical manufacturers on the preparation of a site master file

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

15.1 원칙

우수한 문서는 품질보증시스템의 기본요강이며, 따라서 GMP의 모든 면에 관계하고 있다. 그 목적은 모든 원료의 규격, 제조 및 품질관리의 방법을 규정하고 제조에 관한 모든 종업원에게 언제 무엇을 해야 할 것인지를 확실하게 알리고, 출하책임자가 의약품의 어느 제조단위를 판매하기 위하여 출하승인을 하여야 할 것인지를 결정하는 데에 필요한 모든 정보를 확실히 얻을 수 있도록 하여 불량품의 의문이 되는 제조단위의 이력의 조사를 가능하게 하는 감시방법을 제공하는 데에 있다. 문서류의 체제 및 운용방법은 제조업자의 재량에 따른다. 다음에 기술하는 문서의 일부 또는 전부를 모아서 만들 경우도 있겠으나 통상은 별개의 것으로 돼 있다.

일반사항

15.2 문서는 주의하여 설계하고 작성, 검토, 배포하여야 한다. 문서는 제조, 판매, 승인 및 인가의 차례에 따라 정리돼 있어야 한다.

15.3 문서는 적절한 책임자가 승인하고, 서명, 날짜를 기재해야 할 것. 어떠한 문서도 승인을 받지 않고 변경하지 말 것.

15.4 문서내용에는 불명확한 점이 있어서는 안 된다. 표제, 범위(위치) 및 목적을 명확히 기재할 것. 이들 순서를 잘 배치하고 점검하기 쉽도록 돼 있을 것. 복사된 문서는 명확하게 읽기 쉽게 돼 있을 것. 기본문서로 부터 작업용 문서를 복사할 경우에는 그 과정에서 잘못을 일으키지 않도록 돼 있어야 한다.

15.5 문서는 정기적으로 조사하고 최신의 것으로 되도록 할 것. 어느 문서가 개정됐을 때에는 무효로 된 문서가 잘못하여 사용되지 못하도록 방지시스템이 돼 있을 것.

15.6 문서에 데이터의 기입을 필요로 하는 경우 이들의 기입은 명확하게 읽기 쉽고 지워지는 일이 없도록 돼 있을 것. 데이터를 기입하기 위한 충분한 공간을 취하여 둘 것.

15.7 문서의 기재사항의 변경에는 모든 서명과 변경한 날짜의 기재가 필요하다. 변경이 돼 있어도 원래의 내용을 읽을 수 있도록 해두어야 한다. 필요할 경우 변경의 이유를 기재할 것.

필요한 문서

표시재료

15.10 용기, 기계 및 설비에 사용하는 라벨은 명료(明瞭)하여 불분명한 점이 없으며 기업이 승인한 양식일 것. 라벨은 문자 외에 색채로 공정이나 제품상태(예를 들면 보관구분, 적합, 부적합, 청소후 등)를 표시하는 것이 이점이 많다.

15.11 최종제품은 모든 법률의 규정에 따라 라벨을 표시하고 있어야 하며, 그 표시에는 적어도 다음의 정보를 포함하고 있어야 한다.

a) 의약품명
b) 유효성분(되도록 국제 일반명으로 표시한다)에 대하여 그 함유량을 표시하는 목록과 정확한 함유량, 예를 들면 투여단위 수 및 중량, 용량의 기재
c) 제조업자에 의하여 정하여진 제조단위번호
d) 유효기한, 다만 코드화하지 안는 형태로 표시한 것
e) 특별한 보관조건 또는 필요하다고 생각하는 취급상의 주의
f) 사용법 및 필요하다고 생각되는 경고 및 주의
g) 제조업자 또는 기업 또는 의약품판매업자의 명칭(성명) 및 주소

15.12 표준품에 대해서는 농도, 제조일, 유효기한, 개봉일 및 필요에 따라 라벨에 표시하거나 이것을 기재한 문서를 첨부할 것.

15.1 Principle.

Good documentation is an essential part of the quality assurance system and, as such, should exist for all aspects of GMP. Its aims are to define the specifications and procedures for all materials and methods of manufacture and control; to ensure that all personnel concerned with manufacture know what to do and when to do it; to ensure that authorized persons have all the information necessary to decide whether or not to release a batch of a medicine for sale, to ensure the existence of documented evidence, traceability, and to provide records and an audit trail that will permit investigation. It ensures the availability of the data needed for validation, review and statistical analysis. The design and use of documents depend upon the manufacturer. In some cases some or all of the documents described below may be brought together, but they will usually be separate.

General

15.2 Documents should be designed, prepared, reviewed and distributed with care. They should comply with the relevant parts of the manufacturing and marketing authorizations.

15.3 Documents should be approved, signed and dated by the appropriate responsible persons. No document should be changed without authorization and approval.

15.4 Documents should have unambiguous contents: the title, nature and purpose should be clearly stated. They should be laid out in an orderly fashion and be easy to check. Reproduced documents should be clear and legible. The reproduction of working documents from master documents must not allow any error to be introduced through the

reproduction process.

15.5 Documents should be regularly reviewed and kept up to date. When a document has been revised, a system should exist to prevent inadvertent use of the superseded version. Superseded documents should be retained for a specific period of time.

15.6 Where documents require the entry of data, these entries should be clear, legible and indelible. Sufficient space should be provided for such entries.

15.7 Any alteration made to a document should be signed and dated; the alteration should permit the reading of the original information. Where appropriate, the reason for the alteration should be recorded.

Documents required

Labels

15.10 Labels applied to containers, equipment or premises should be clear, unambiguous and in the company's agreed format. It is often helpful in addition to the wording on the labels to use colours to indicate status (e.g. quarantined, accepted, rejected, clean).

15.11 All finished medicines products should be identified by labelling, as required by the national legislation, bearing at least the following information:

a) the name of the medicines product;

b) a list of the active ingredients (if applicable, with the INNs), showing the amount of each present and a statement of the net contents (e.g. number of dosage units, weight, volume);

c) the batch number assigned by the manufacturer;

d) the expiry date in an uncoded form;

e) any special storage conditions or handling precautions that may be necessary;

f) directions for use, and warnings and precautions that may be necessary;

g) the name and address of the manufacturer or the company or the person responsible for placing the product on the market.

15.12 For reference standards, the label and/or accompanying document should indicate potency or concentration, date of manufacture, expiry date, date the closure is first opened, storage conditions and control number, as appropriate.

4.1 제품표준서

제품표준서는 품목마다 작성하며, 다음 각 목의 사항이 포함되어야 한다.

가. 제품명, 제형 및 성상

나. 허가(신고) 연월일 및 허가(신고)사항 변경 연월일

다. 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항

해 설

제품표준서는 그 품목의 제조에 필요한 내용을 표준화함으로써 작업상 착오가 없도록 하고 항상 동일한 수준의 제품을 생산하도록 작성하며 제품의 이력사항을 유지하고 관리한다. 제품표준서에는 표준제조처방서 및 표준제조지시서가 포함되도록 하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정

별표 17] 4.7 표준제조처방서 및 제조지시서

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

15.22 제조되는 제품과 제조단위 사이즈 각각에 대하여 정식으로 승인된 제품표준서가 비치돼 있을 것.
15.22 A formally authorized master formula should exist for each product and batch size to be manufactured.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F-생산 및 공정 관리

Sec. 211.100-절차 문서 ; 일탈

(a) 의약품이 목표로 하거나 보유하는 것으로 표시한 확인, 함량, 품질 및 순도를 확보하도록 생산 및 공정 관리에 대한 절차 문서를 구비해야 한다. 절차 문서는 이 서브파트에 제시된 모든 기준을 포함해야 한다. 이들 절차 문서와 이의 변경은

적절한 조직 단위에서 초안을 작성하고 검토 및 승인을 거쳐 품질관리조직(QCU)의 검토와 승인을 받아야 한다. Subpart J-기록서 및 보고서 Sec. 211.186 - 마스터 생산 및 관리 기록서 (a) 배치 간 균일성 유지를 위해 각각의 제조단위를 포함하여 의약품별로 마스터 생산 및 관리 기록서를 작성하고 작성 일자를 기재하고 서명(수기로 기재한 완전한 서명)을 한 다음에, 다른 사람이 별도로 검토하고 검토 일자를 기재하고 서명을 한다. 마스터 생산 및 관리 기록서의 작성 절차를 문서로 만들어야 하며 이를 준수해야 한다.
Subpart F-Production and Process Controls Sec. 211.100-Written procedures ; deviations (a) There shall be written procedures for production and process control designed to assure that the drug products have the identity, strength, quality, and purity they purport or are represented to possess. Such procedures shall include all requirements in this subpart. These written procedures, including any changes, shall be drafted, reviewed, and approved by the appropriate organizational units and reviewed and approved by the quality control unit. Subpart J-Records and Reports Sec. 211.186 - Master production and control records (a) To assure uniformity from batch to batch, master production and control records for each drug product, including each batch size thereof, shall be prepared, dated, and signed (full signature, handwritten) by one person and independently checked, dated, and signed by a second person. The preparation of master production and control records shall be described in a written procedure and such written procedure shall be followed.

CFR 211.186

(b) 마스터 생산 및 관리 기록서는 다음 내용을 포함해야 한다.

(1) 제품명, 함량 및 제형에 대한 설명

(2) 의약품 복용량 단위 또는 중량이나 측정량 단위별 각 활성 성분의 명칭 및 중량 또는 측정량, 그리고 복용량 단위의 총 중량 또는 측정량에 대한 설명

(3) 특별한 품질 규격을 구체적으로 파악하기 위한 각 원료들의 정확하고 규명된 명칭이나 코드 목록

(4) 각 원료에 대하여 동일한 측정 시스템(미터, 상형[파운드 법에 따른 무게 단위], 약국사용단위)을 활용해 각 원료의 중량 또는 측정량에 대한 정확한 기술. 그러나 제품의 조제에 필요한 원료의 양을 표기하는데 있어서 마스터 생산 및 관리 기록서에 그 타당성을 기술하고 있다면 합리적인 다른 방식의 표기도 가능하다.

(5) 초과 투여된 원료에 대한 계산값 설명

(6) 공정 단계별 이론 중량 또는 측정량에 대한 설명

(7) 최대와 최소 비율이 포함된 이론수율에 대한 설명, 이 범위를 벗어나면 211.192항에 따라 조사가 필요하다.

(8) 의약품 용기, 마개, 포장 자재, 견본 또는 각 라벨 사본, 기타 모든 자재(책임자 및 권한이 있는 자들에 의해 서명되고 승인일이 기재된 것) 에 대한 설명

(9) 완벽한 제조 및 지시사항, 샘플링과 시험 절차, 규격, 특이사항, 주의 사항이 기술되어야 한다.

CFR 211.186

(b) Master production and control records shall include:

(1) The name and strength of the product and a description of the dosage form;

(2) The name and weight or measure of each active ingredient per dosage unit or per unit of weight or measure of the drug product, and a statement of the total weight or measure of any dosage unit;

(3) A complete list of components designated by names or codes sufficiently specific to indicate any special quality characteristic;

(4) An accurate statement of the weight or measure of each component, using the same weight system (metric, avoirdupois, or apothecary) for each component. Reasonable variations may be permitted, however, in the amount of components necessary for the preparation in the dosage form, provided they are justified in the master production and control records;

(5) A statement concerning any calculated excess of component;

(6) A statement of theoretical weight or measure at appropriate phases of

processing;

(7) A statement of theoretical yield, including the maximum and minimum percentages of theoretical yield beyond which investigation according to 211.192 is required;

(8) A description of the drug product containers, closures, and packaging materials, including a specimen or copy of each label and all other labeling signed and dated by the person or persons responsible for approval of such labeling;

(9) Complete manufacturing and control instructions, sampling and testing procedures, specifications, special notations, and precautions to be followed.

참고자료 캐나다 GUI-0104

C.02.011 - 제조 관리

44. 마스터 제조기록서는 다음의 사항을 포함해야한다:

주성분 제품명, 제조단위, 문서코드번호

C.02.011 - Manufacturing Control

44. Master production documents should include:

The name of the API being manufactured, batch size, and an identifying document reference code, if applicable;

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 179

제7조

제조업자 등은 제품마다 (반제품 제외, 이하 이 장에서 한하여) 제품의 제조와 관련된 각 제조소에서 다음사항을 포함하는 제품표준서를 유지해야 하며, 품질부서에서 승인한 제품표준서를 갖추어야 한다.

(1) 의약품의 판매 승인 제품,

(2) 의약품 품질에 관련이 있는 법령 들을 기준으로 하는 제도 또는 공식적 활동 또는 약사법에 관련된 제 42 조 제1항, 기타 법률 및 명령에 의해 갖추어야 하는 항목들

(3) 제조 공정 ((1) 항목 앞에 표시된 항목 제외)

Article 7

The manufacturer, etc. shall, for each of the products(excluding the intermediate products, and hereinafter referred to as such in this article),

establish and maintain Seihin Hyojun Sho describing the following items in each of the manufacturing sites concerned with the manufacturing of such products, and have Seihin Hyojun Sho approved by the quality department.

(1) The items of the marketing approval of the drugs concerned with the products,

(2) The items of the standards established in accordance with the provision of Paragraph 1 of Article 42 of Law and other laws, orders and ordinances related to pharmaceutical affairs or the orders or official actions based on the laws and ordinances which are relevant to the quality of the drugs,

(3) The manufacturing procedure (excluding the items indicated in preceding Item(1)),

라. 허가받은 원료약품 및 그 분량과 제조단위당 기준량, 필요한 경우 기준량 조정에 관한 사항

해 설

1) 완제의약품의 제조 시 주성분 과량투입은 환자에게 과량 투여될 수 있는 위험성 때문에 일반적으로 허용되지 않는다. 주성분 과량투입보다는 사용기간을 줄이는 것이 바람직하고, 고품질 원료의 사용, 포장용기의 변경, 의약품의 제제학적 개선이 우선된다. 이와 같은 우선 사항의 수행 없이 불안정한 원료약품의 구성을 보상하거나, 정확하지 않은 분석방법, 주성분 이외의 성분에 흡착되는 경우 등을 보상하기 위한 과량투입은 일반적으로 인정되지 않는다. 그럼에도 불구하고, 제조시설에 흡착, 타정압, 도포, 멸균, 여과 등 제조공정 특성으로 제조공정 중 손실에 따른 과량투입은 단위공정별 손실 원인을 분석(과량투입 사유)하는 등의 과학적 근거로써 인정될 수 있다.

2) 상기 제조공정 중 주성분 손실을 보상하기 위한 과량투입 시에는 다음의 사항을 충족하여야 한다.

가) 주성분을 과량투입하여 제조된 완제의약품은 허가(신고수리)된 기준 및 시험방법에 적합하여야 한다.

나) 과량투입에 관한 사항(과량투입 제조공정 및 분량 등)이 제품표준서, 제조지시 및 기록서, 시험지시 및 기록서에 구체적으로 포함되어야 하며, 이를 품질(보증) 부서책임자가 승인하여야 한다.

다) 단위공정별 손실된 원인(과량투입 사유)의 분석 외에도 공정 밸리데이션(실생산 규모의 3개 제조단위) 등으로 입증할 수 있다.

3) 한편, 비타민류, 유산균제제, 효소제제{완제의약품 중 “의약품등 분류번호에 관한 규정”(식품의약품안전처예규)의 237(정장제제), 310(비타민제), 320(자양강장변질제), 395(효소제제) 및 의약외품 중 “의약외품 분류번호에 관한 규정”(식약처예규 제68호, 2015. 5. 15.)의 4721(저함량 비타민 및 미네랄 제제), 4724(정장

제, 내용고형제에 한함) 해당. 생물학적제제등, 한약·생약제제는 제외함}(이하 '비타민류 등'이라 한다)는 제조공정 중 손실에 따른 사유 이외의 안정성에 대해서도 과학적 근거 등으로 적정하게 입증되는 경우 과량투입이 인정될 수 있다.

4) 이러한 '비타민류 등' 의약품의 제조공정 중 손실 이외의 사유(안정성)로 주성분 손실을 보상하기 위한 과량투입 시에는 다음의 사항을 충족하여야 한다.

가) 주성분을 과량투입하여 제조된 완제의약품은 허가(신고수리)된 기준 및 시험방법에 적합하여야 한다.

나) 과량투입에 관한 사항(과량투입 제조공정 및 분량 등)이 제품표준서, 제조지시 및 기록서, 시험지시 및 기록서에 구체적으로 포함되어야 하며, 이를 품질(보증) 부서책임자가 승인하여야 한다.

다) 사용(유효)기한에 허가(신고수리)된 기준 및 시험방법에 적합하여야 한다.

5) 이외에도 주성분의 수분, 함량 또는 역가에 대해 보정이 필요한 경우 공정밸리데이션 등 타당한 근거가 있는 경우 부형제의 기준량을 조정할 수 있으며 관련 사유 및 계산식 등을 제품표준서(제조지시기록서 포함)에 기재하여야 한다.

제품표준서의 허가사항, 원료약품 및 그 분량 관련하여 미국, 캐나다에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정

[별표 17] 4.7 표준제조처방서 및 제조지시서

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F－생산 및 공정 관리

Sec. 211.101 － 원료 관리

목표로 하거나 보유하는 것으로 표시한 확인, 함량, 품질 및 순도를 생산된 의약품이 보유하도록 생산 및 공정 관리 문서 절차를 설계해야 하며 다음 사항을 포함해야 한다.

(a) 표시량 또는 설정량 대비 100% 이상의 활성 성분을 제공할 의도로 배치를 조제해야 한다.

(b) 의약품 제조용 원료를 적절하게 칭량, 측정 또는 분할해야 한다. 어떤 원료를 원

래의 컨테이너에서 다른 컨테이너로 옮기는 경우, 새로운 컨테이너에는 다음 사항이 표시되어야 한다.

(1) 원료명 또는 품목 번호

(2) 입고 또는 관리번호

(3) 신규 컨테이너 내의 중량 또는 측정량

(4) 원료를 사용하여 제조될 배치에 관한 사항(제품명, 함량 및 제조단위 번호 포함)

(c) 원료의 칭량, 측정 또는 분할 작업을 적절하게 관리 감독해야 한다. 제조에 투입될 각 원료 컨테이너에 대하여, 또 다른 작업원이 다음 사항을 확인해야 한다.

(1) 원료가 품질관리조직(QCU)에서 사용 승인된 것인지 여부

(2) 중량 또는 측정량이 배치 생산 기록서에 명기된 바와 일치하는지 여부

(3) 컨테이너가 적절히 표시되어 있는지 여부

Subpart F-Production and Process Controls

Sec. 211.101 - Charge-in of components

Written production and control procedures shall include the following, which are designed to assure that the drug products produced have the identity, strength, quality, and purity they purport or are represented to possess:

(a) The batch shall be formulated with the intent to provide not less than 100 percent of the labeled or established amount of active ingredient.

(b) Components for drug product manufacturing shall be weighed, measured, or subdivided as appropriate. If a component is removed from the original container to another, the new container shall be identified with the following information:

(1) Component name or item code;

(2) Receiving or control number;

(3) Weight or measure in new container;

(4) Batch for which component was dispensed, including its product name, strength, and lot number.

(c) Weighing, measuring, or subdividing operations for components shall be adequately supervised. Each container of component dispensed to manufacturing shall be examined by a second person to assure that:

(1) The component was released by the quality control unit;

(2) The weight or measure is correct as stated in the batch production records;

(3) The containers are properly identified.

참고자료 캐나다 GUI-0104

C.02.011 - 제조 관리

44. 품질의 확인이 충분히 가능한 제품명 혹은 코드별 원료 및 반제품에 대한 리스트; 측정단위를 포함한 정확한 수량 혹은 원료 및 반제품의 비율, 수량이 정해지지 않았다면, 각각의 제조단위 계산 혹은 생산비율이 포함되어야한다. 타당한 수량 변화도 포함되어야 한다.

C.02.011 - Manufacturing Control

44. A complete list of raw materials and intermediates designated by names or codes sufficiently specific to identify any special quality characteristics; An accurate statement of the quantity or ratio of each raw material or intermediate to be used, including the unit of measure. Where the quantity is not fixed, the calculation for each batch size or rate of production should be included. Variations to quantities should be included where they are justified;

마. 제조공정 흐름도 및 상세한 공정별 제조방법과 공정검사방법(위탁하여 제조하는 경우에는 위탁하는 공정의 범위)
바. 공정별 이론 생산량 및 수율관리기준
사. 작업 중 주의할 사항

해 설

제품표준서의 수율관리기준 기재 사항과 관련하여 다음의 자료를 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정

[별표 17] 4.6 규격서, 4.7 표준제조처방서 및 제조지시서
[별표 17] 6.6 시험

참고자료 캐나다 GUI-0104

C.02.011 - 제조 관리

7. 실제 수율은 지정된 제품 생산 공정단계에서 예상 수율과 비교하여야 한다. 과거의 실험결과, 예비 스케일, 혹은 제조관련 데이터를 참고하여 적절한 범위의 예상 수율을 설정한다. 주요 공정단계에서 수율관련 일탈에 대해 조사하여 공정상 영향을 확인 혹은 해당 제조단위의 품질의 영향을 파악한다.
12. 채취된 검체 및 다른 API의 교차오염을 방지하는 절차에 맞는 공정중 검체재취를 수행해야 한다. 수집 후 검체의 상태를 보증하는 절차가 수립되어야 한다.
14. 허용기준과 시험의 유형 및 범위는 API의 제조상태, 수행된 공정 단계, 제품품질의 변경사항을 포함하는 공정등급에 따라 결정한다.
15. 관리 사항과 방법을 포함하는 주요 공정관리(그리고 주요 공정 모니터링)는 문서화 되고 품질부서의 승인을 득해야 한다.
44. 마스터 제조기록서는 다음의 사항을 포함한다: 공정단계 혹은 시간에 대한 예상 수율의 범위를 포함한 상세한 제조지시

C.02.011 – Manufacturing Control

7. Actual yields should be compared with expected yields at designated steps in the production process. Expected yields with appropriate ranges should be established based on previous laboratory, pilot scale, or manufacturing data. Deviations in yield associated with critical process steps should be investigated to determine their impact or potential impact on the resulting quality of affected batches.
12. In-process sampling should be conducted using procedures designed to prevent contamination of the sampled material and other APIs. Procedures should be established to ensure the integrity of samples after collection.
14. The acceptance criteria and type and extent of testing can depend on the nature of the API being manufactured, the reaction or process step being conducted, and the degree to which the process introduces variability in the product's quality. Less stringent in-process controls may be appropriate in early processing steps, whereas tighter controls may be appropriate for later processing steps (e.g., isolation and purification steps).
15. Critical in-process controls (and critical process monitoring), including the control points and methods, should be stated in writing and approved by the quality unit(s).
44. Master production documents should include: Detailed production instructions, including the:expected yield ranges at appropriate phases of processing or time;

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 179

제7조 제품표준서

(3) 제조공정 절차 ((1)항 제외)

Article 7. Product Master Formula

(3) Manufacturing procedures (excluding the terms set forth in (1));

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F-생산 및 공정 관리

Sec. 211.103

의약품 제조, 가공, 포장 또는 보관의 적정 단계가 완료되면, 실제 수율과 이론 수율 백분율을 계산해야 한다. 수율 계산을 한 작업원이 실시하고 다른 작업원이 독립적으로 확인하거나, 섹션 211.68 에 따른 자동화 설비가 수율을 계산한다면 한 사람이 독립적으로 확인한다.

Subpart F-Production and Process Controls

Sec. 211.103

Actual yields and percentages of theoretical yield shall be determined at the conclusion of each appropriate phase of manufacturing, processing, packaging, or holding of the drug product. Such calculations shall either be performed by one person and independently verified by a second person, or, if the yield is calculated by automated equipment under Sec. 211.68, be independently verified by one person.

아. 원자재·반제품·완제품의 기준 및 시험방법(이물·곤충이 섞이거나 미생물에 오염되는 등의 우려가 있는 원자재는 별도의 기준 및 시험방법을 설정한다)

해 설

제품표준서의 기준 및 시험방법 기재와 관련하여 다음 자료를 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정

[별표 17] 4.6 규격서, 4.7 표준제조처방서 및 제조지시서
[별표 17] 6.6 시험

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart I-시험 관리

Sec. 211.160-일반사항

(a) 모든 규격, 표준, 검체 채취 방법, 시험 절차 또는 이 서브파트에서 요구되는 기타 시험 관리 메커니즘의 변경을 포함하여 이들 규격, 표준, 검체 채취 방법, 시험 절차 또는 기타 시험 관리 메커니즘을 적절한 조직 단위에서 초안을 작성하고 품질관리조직(QCU)의 검토와 승인을 받아야 한다. 이 서브파트의 기준을 준수하고 실행 시점에 문서화해야 한다. 문서화된 규격, 표준, 검체 채취 방법, 시험 절차 또는 기타 시험 관리 메커니즘에서 벗어나는 모든 일탈 사항을 기록하고 타당성을 증명해야 한다.

(b) 시험 관리를 위해 과학적으로 타당하며 적절한 규격, 표준, 검체 채취 방법 및 시험 절차를 확립하여 원료, 의약품 용기, 마개, 공정중물품, 라벨 및 의약품이 적절한 확인, 함량, 품질 및 순도 기준에 부합하도록 해야 한다. 시험 관리는 다음 사항을 포함한다.

(1) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 원료, 의약품 용기, 마개 및 라벨 입고분별 각 제조단위의 인수를 위해 해당 규격 문서에 부합하는지 판정한다. 규격 문서는 검체 채취 방법과 시험 절차에 대한 기술을 포함해야 한다. 검체는 대표성이 있어야 하며 적절하게 표시해야 한다. 품질 저하 조건에 노출된 모든

원료, 의약품 용기 또는 마개의 적절한 재시험 절차도 구비해야 한다.

(2) 공정 중 물품에 대하여 규격 문서에 부합하는지 판정하고 검체 채취 방법과 시험 절차에 대한 설명이 있어야 한다. 검체는 대표성이 있어야 하며 적절하게 표시해야 한다.

(3) 의약품에 대하여 검체 채취 절차와 적절한 규격 문서에 부합하는지 판정한다. 검체는 대표성이 있어야 하며 적절하게 표시해야 한다.

(4) 적합한 주기로 계측장치, 장치, 게이지 및 기록 장치를 교정해야 하며, 이때 구체적인 방법, 일정, 정확도 및 정밀도 기준, 그리고 정확도 및 정밀도가 기준에 맞지 않을 경우에 취할 시정 조치 대책을 포함하며 문서화된 프로그램에 따라야 한다. 설정된 규격에 부합하지 않는 계측장치, 장치, 게이지 및 기록장치를 사용해서는 안 된다.

Subpart E-원료, 의약품 용기 및 마개의 관리

Sec. 211.84-원료, 의약품 용기 및 마개의 시험과 승인 또는 부적합 판정

(b) 제조단위별로 입고 시마다 대표 검체를 채취하여 시험 또는 검사를 실시한다. 검체 채취대상 컨테이너의 수와 각 컨테이너별 검체량은, 211.170항에 따른 분석과 보존에 필요한 양, 납품업체의 과거 품질 내역, 바람직한 수준의 정밀도, 신뢰 수준, 원료의 가변성에 대한 통계적 기준 같은 적절한 기준에 근거하여 설정한다.

(d) 검체의 검사 및 시험은 다음과 같이 실시한다.

(5) 오물, 곤충 또는 기타 외부 물질에 오염되기 쉬운 원료, 의약품 용기 또는 마개 각 제조단위는 그러한 오염에 대하여 설정된 규격에 따라 검사하여야 한다.

(6) 목적 용도의 관점에서 바람직하지 않은 미생물 오염의 가능성이 있는 원료, 의약품 용기, 또는 마개 각 제조단위에 대하여 사용하기 전에 미생물 시험을 실시해야 한다.

(e) 확인, 함량, 품질, 순도 및 이 항의 (d)에 따른 기타 관련 시험에 대한 적절한 규격 문서에 부합하는 각 원료, 의약품 용기 또는 마개 제조단위는 적합 승인을 받고 제조에 사용할 수 있다. 상기 규격에 부합하지 않은 제조단위는 부적합으로 처리해야 한다.

Subpart I-Laboratory Controls

Sec. 211.160-General requirements

(a) The establishment of any specifications, standards, sampling plans, test procedures, or other laboratory control mechanisms required by this subpart, including any change in such specifications, standards, sampling plans, test procedures, or other laboratory control mechanisms, shall be drafted by the appropriate organizational unit and reviewed and approved by the quality control unit. The requirements in this subpart

shall be followed and shall be documented at the time of performance. Any deviation from the written specifications, standards, sampling plans, test procedures, or other laboratory control mechanisms shall be recorded and justified.

(b) Laboratory controls shall include the establishment of scientifically sound and appropriate specifications, standards, sampling plans, and test procedures designed to assure that components, drug product containers, closures, in-process materials, labeling, and drug products conform to appropriate standards of identity, strength, quality, and purity. Laboratory controls shall include:

(1) Determination of conformity to applicable written specifications for the acceptance of each lot within each shipment of components, drug product containers, closures, and labeling used in the manufacture, processing, packing, or holding of drug products. The specifications shall include a description of the sampling and testing procedures used. Samples shall be representative and adequately identified. Such procedures shall also require appropriate retesting of any component, drug product container, or closure that is subject to deterioration.

(2) Determination of conformance to written specifications and a description of sampling and testing procedures for in-process materials. Such samples shall be representative and properly identified.

(3) Determination of conformance to written descriptions of sampling procedures and appropriate specifications for drug products. Such samples shall be representative and properly identified.

(4) The calibration of instruments, apparatus, gauges, and recording devices at suitable intervals in accordance with an established written program containing specific directions, schedules, limits for accuracy and precision, and provisions for remedial action in the event accuracy and/or precision limits are not met. Instruments, apparatus, gauges, and recording devices not meeting established specifications shall not be used.

Subpart E-Control of Components and Drug Product Containers and Closures

Sec. 211.84-Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures

(b) Representative samples of each shipment of each lot shall be collected

for testing or examination. The number of containers to be sampled, and the amount of material to be taken from each container, shall be based upon appropriate criteria such as statistical criteria for component variability, confidence levels, and degree of precision desired, the past quality history of the supplier, and the quantity needed for analysis and reserve where required by §211.170.

(d) Samples shall be examined and tested as follows ;

(5) Each lot of a component, drug product container, or closure that is liable to contamination with filth, insect infestation, or other extraneous adulterant shall be examined against established specifications for such contamination.

(6) Each lot of a component, drug product container, or closure with potential for microbiological contamination that is objectionable in view of its intended use shall be subjected to microbiological tests before use.

(e) Any lot of components, drug product containers, or closures that meets the appropriate written specifications of identity, strength, quality, and purity and related tests under paragraph (d) of this section may be approved and released for use. Any lot of such material that does not meet such specifications shall be rejected.

자. 한약원료 등에 관한 사항
1) 원생약 및 한약
가) 기원(사용 부위 및 성상)
나) 분말 또는 엑스의 제조를 위한 규격 및 분량[포제(炮製: 한약의 치료효능을 높이고 독성과 부작용을 없애며 조제나 제제하는 데 편리하게 하기 위하여 약제에 따라 적절히 하는 전체 가공과정)한 약을 사용할 경우 포제규격 및 포제방법]
다) 절단한 원생약을 구입하는 경우 시험성적서 또는 품질 확인방법
2) 한약분말
가) 원생약의 품질 확인방법
나) 분말의 규격 및 시험방법
다) 제조방법(분쇄) 및 수율
라) 분말의 보관 방법·조건
마) 작업공정별 유의할 사항
3) 한약엑스
가) 제조방법(추출, 여과, 농축, 건조 등의 조건을 포함한다) 및 수율
나) 엑스의 규격 및 시험방법
다) 엑스의 보관 방법·조건
라) 작업공정별 유의할 사항

해 설

원생약 및 한약, 한약분말 및 한약엑스의 경우 한약원료의 특성이 있으므로 기원, 보관조건, 제조방법 및 수율 등을 고려하여 관리한다.

1) 한약원료 등에 관한 사항은 다음 사항을 포함한다.
가) 곰팡이와 미생물에 의한 오염이나 기타 침입을 줄이기 위한 취급법(이러한 절차에는 취하여야 할 행동에 대한 내용을 마련해 두어야 하고, 필요시 시험 및 잔여물 한도에 관한 상세 내용을 포함한다.)
나) 한약원료의 분류학적 명칭
다) 상세한 출처 내역(원산국 혹은 지역, 해당되는 경우 경작법, 수확시기, 수집절차, 사용한 살충제 등)

라) 한약원료 전체를 사용하였는지 일부만 사용하였는지 여부
마) 말린 식물을 구입한 경우, 건조 시스템
바) 시각 또는 현미경 검사에 기초한 기술
사) 해당되는 경우, 성분 또는 지표 성분 판명 등을 포함한 적절한 판명 검사
아) 해당되는 경우, 성분 또는 지표 성분 분석
자) 가능한 농약(살충제 등) 오염과 허용 가능한 한도
차) 유해 금속 및 유사 오염균, 이물질, 불순물 검사방법
카) 미생물 오염과 곰팡이가 생성하는 발암성 독소 검사방법
타) 잔류 용매
파) 사용한 제조용수 검사
하) 절단한 원생약을 구입하는 경우 시험성적서 또는 품질 확인방법
거) 저장 장소와 방법
너) 기타 사항

2) 한약분말에 관한 사항
가) 원칙적으로 원료 생약은 개별적으로 분쇄되어야 한다. 원료 생약이 같은 제품을 생산하기 위해 같은 분쇄 기계에서 계속적으로 분쇄되는 경우 분쇄과정에 특별한 주의를 기울여야 하고 생산수율을 관리한다.
나) 혼합분말에 대한 검사 관리의 표준(미세한 정도, 내용물)을 확립하여 관리한다.

3) 한약엑스제의 제조 과정은 다음 조건에 의해 표준화한다.
가) 원료생약의 세부 내역과 양
나) 엑스물의 용제 종류와 양
다) 엑스의 조건(온도, 시간, 중지하여야 할 시간)
라) 여과 조건(여과 재료와 여과 방법)
마) 농축 방법(냉각, 건조 등)
바) 수율(원료 생약량에 대한 최종 엑스물의 비율)
사) 물은 정제수를 사용한다.
아) 용제로 사용한 물질의 품질에 관한 표준은 개별적인 항목으로 확립한다.

4) 기타사항
가) 생약을 저장장소에 입고할 때는 저장장소 내 대기실에서 개별적으로 저장하여야 하며 “검사대기” 라고 표시한다.
나) 원료 생약을 저장할 때는 다음과 같은 사항을 지켜야 한다.
1) 검사 후 원료 생약을 저장할 때는 오염이나 품질 저하를 방지하고 습도와 온도를 조절하기 위해 “기밀용기”를 사용한다. 훈증기록은 잘 보관한다.
2) 원료 생약을 장기간 동안 보관 시 그 속성에 따라 재시험 표준을 미리 결정하고 사용 전과 같은 표준에 의거해 다시 점검한다.

차. 제조관리 및 품질관리에 필요한 시설 및 기기
카. 보관조건
타. 유효기간 또는 사용기간
파. 이력관리
하. 작성 연월일
거. 다음 사항이 포함된 제조지시서
1) 제품표준서의 번호
2) 제품명, 제형 및 성질·상태
3) 제조번호, 제조 연월일 및 유효기한 또는 사용기한
4) 제조단위
5) 사용된 원료약품의 시험번호, 허가받은 원료약품의 분량 및 제조단위당 기준량
6) 상세한 제조방법, 포장공정 및 작업 중 주의할 사항
7) 공정별 수율관리기준
8) 제조지시자 및 지시 연월일

해 설

제품표준서의 보관조건 및 제조지시서 기재와 관련하여 다음 자료를 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 4.6 규격서
[별표 17] 4.7 표준제조처방서 및 제조지시서

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Sec.211.142

의약품 보관 관리 방법을 기술한 절차문서가 확립되어 있어야 하며, 이를 준수해야 한다. 이 절차 문서는 다음 사항을 포함해야 한다.

(a) 품질관리조직(QCU)에 의한 출하 승인 이전 단계의 의약품 격리 보관.

(b) 의약품의 확인, 함량, 품질 및 순도에 영향을 주지 않도록, 적절한 온도, 습도 및 빛 조건에서의 의약품 보관.

Sec. 211.188 배치 생산 및 관리 기록서

의약품 배치별로 배치 생산 및 관리 기록서를 작성해야 하며, 여기에는 각 배치의 생산 및 관리에 관련된 일체의 정보가 포함되어야 한다.

(a) 적절한 마스터 생산 또는 관리 기록서의 정확한 복제 및 정확성에 대한 점검과 점검 일자 및 확인 서명

(b) 각 배치의 제조, 공정, 포장 또는 보관의 주요 공정별 문서는 다음을 포함한다.

(1) 날짜

(2) 사용된 주요 설비와 라인

(3) 사용된 원료 또는 각 배치의 공정물에 대한 규격

(4) 공정 중에 사용된 공정물의 중량 및 측정량

(5) 공정관리 및 시험결과

(6) 작업 전/후 포장과 라벨 작업 지역의 점검

(7) 적정 공정 단계별 실제 수율과 이론 수율 대비 백분율

(8) 사용한 모든 라벨 견본 또는 사본을 포함한 라벨 작업의 완벽한 기록

(9) 의약품의 용기와 마개에 대한 정보

(10) 검체 채취에 관한 사항

(11) 개개 주요 작업 단계를 수행한 작업원과 직접 감독 또는 점검한 자에 대한 사항 또는 섹션.211.68에 따른 자동화장치가 주요 작업 단계를 수행하는 경우 자동화장치 수행에 따른 주요 단계를 점검하는 자에 대한 사항

(12) 211.192에 따른 조사 사항

(13) 211.134.에 따른 시험 결과

Sec. 211.142

Written procedures describing the warehousing of drug products shall be established and followed. They shall include:

(a) Quarantine of drug products before release by the quality control unit.

(b) Storage of drug products under appropriate conditions of temperature, humidity, and light so that the identity, strength, quality, and purity of

the drug products are not affected.

Sec. 211.188 Batch production and control records.

Batch production and control records shall be prepared for each batch of drug product produced and shall include complete information relating to the production and control of each batch. These records shall include:

(a) An accurate reproduction of the appropriate master production or control record, checked for accuracy, dated, and signed;

(b) Documentation that each significant step in the manufacture, processing, packing, or holding of the batch was accomplished, including:

(1) Dates;

(2) Identity of individual major equipment and lines used;

(3) Specific identification of each batch of component or in-process material used;

(4) Weights and measures of components used in the course of processing;

(5) In-process and laboratory control results;

(6) Inspection of the packaging and labeling area before and after use;

(7) A statement of the actual yield and a statement of the percentage of theoretical yield at appropriate phases of processing;

(8) Complete labeling control records, including specimens or copies of all labeling used;

(9) Description of drug product containers and closures;

(10) Any sampling performed;

(11) Identification of the persons performing and directly supervising or checking each significant step in the operation, or if a significant step in the operation is performed by automated equipment under 211.68, the identification of the person checking the significant step performed by the automated equipment.

(12) Any investigation made according to 211.192.

(13) Results of examinations made in accordance with 211.134.

너. 동물유래원료에 관한 사항(주사제로 한정한다)
1) 기원(사용 부위 및 성상)
2) 제조방법(추출, 여과, 농축, 건조 등의 조건을 포함한다)
3) 규격 및 시험방법
4) 보관 방법·조건
5) 작업공정별 유의할 사항
더. 그 밖에 필요한 사항

해 설

사람 또는 동물 기원의 원료를 출발물질로 사용하여 생산되는 생물학적 제제와 같은 주사제의 경우 BSE/TSE와 관련한 이슈나, 바이러스 오염 등에 대한 위험성을 최소화하기 위하여 관리되어야 할 사항이 제품표준서에 기술되어야 한다.
동물유래 원료를 사용한 제제의 경우 바이러스의 오염 또는 TSE 위험성은 직접적으로 연관되는 그 기원(사용부위 및 성상 포함)의 관리가 매우 중요하다.
아울러 동물유래 출발물질 규격 및 시험관리 사항과 해당 물질을 사용하여 의약품을 제조하는 공정 중 교차오염을 피하거나, 바이러스 불활화 등 위험성을 제거하기 위한 조치 그리고, 보관방법·조건 등의 유의할 사항을 기술하여 관리하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 4. 문서화

4.2 품질관리기준서

품질관리기준서에는 다음 각 목의 사항이 포함되어야 한다.

가. 다음 사항이 포함된 시험지시서

1) 품명, 제조번호 또는 관리번호, 제조 연월일

2) 시험지시번호, 지시자 및 지시 연월일

3) 시험항목 및 시험기준

나. 검체(檢體)의 채취자, 채취량, 채취장소, 채취방법 및 채취 시 주의사항 (무균 여부 등)과 채취 시의 오염방지대책

다. 시험결과를 관련 부서에 통지하는 방법

해 설

품질관리기준서는 품질관리를 효율적으로 할 수 있도록 검체채취 방법, 시험방법, 시험결과의 평가 및 전달, 시험자료의 기록 및 보존 등에 관한 절차를 표준화하여 문서화한 것이다.

1) 원자재, 반제품, 그리고 특히 최종 제품에 대한 품질(보증)부서책임자의 출하 승인에 대하여 문서화된 출하 및 부적합 판정 절차가 마련되어 있어야 한다.

2) 품질(보증)부서책임자는 모든 기록에 대한 접근이 가능하여야 한다. 중요 데이터에 발생한 변경 및 특별 관찰 사항을 나타낼 수 있는 시스템도 마련하여야 한다.

품질관리기준서의 시험지시서와 관련하여 다음의 자료를 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 1. 품질경영

[별표 17] 4.6 규격서

[별표 17] 4.8 절차서

[별표 17] 6.5 검체 채취

[별표 17] 6.6 시험

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Sec 211.165 시험 및 출하 승인

(c) 시험대상 배치별로 검체 채취 방법과 검체량을 포함하여 검체 채취와 시험 계획에 관한 사항을 기술한 절차 문서가 있어야 하며 이를 준수해야 한다.

Sec 211.165 Testing and release for distribution

(c) Any sampling and testing plans shall be described in written procedures that shall include the method of sampling and the number of units per batch to be tested; such written procedure shall be followed.

참고자료 캐나다 GUI-0104

C.02.011 - 제조 관리

17. 문서화된 절차는 공정중 자재, 반제품, API의 검체채취 방법을 포함해야 한다. 검체채취 계획과 절차는 과학적인 근거를 바탕으로 마련해야 한다.
30. 검체채취는 지정된 장소에서 수행하며 채취된 검체와 다른 자재간의 교차오염을 방지하는 절차가 포함되어야 한다.

C.02.015 - 품질관리부서

11. 시험관리 기록은 아래의 검토 및 분석을 포함하여 규격 및 기준에 맞게 수행한 모든 실험의 데이터를 포함해야 한다;
    - 11.1 재료명 혹은 원료, 제조번호 혹은 구분 코드, 검체채취일, 검체 수량 및 시험을 위해 채취한 날짜를 포함한 시험으로부터 얻어진 검체에 대한 설명
    - 11.7 각 시험을 수행한 시험원의 서명과 시험일자;
    - 11.8 작성된 기록들이 정확하고, 누락부분이 없으며 설정된 기준에 적합한지 검토한 확인자의 날짜와 서명

C.02.011 - Manufacturing Control

17. Written procedures should describe the sampling methods for in-process materials, intermediates, and APIs. Sampling plans and procedures should be based on scientifically sound sampling practices.
30. Sampling should be conducted at defined locations and by procedures designed to prevent contamination of the material sampled and contamination of other materials.

C.02.015 - Quality Control Department

11. Laboratory control records should include complete data derived from all tests conducted to ensure compliance with established specifications and standards, including examinations and assays, as follows:

11.1 A description of samples received for testing, including the material name or source, batch number or other distinctive code, date sample was taken, and, where appropriate, the quantity and date the sample was received for testing;

11.7 The signature of the person who performed each test and the date(s) the tests were performed; and

11.8 The date and signature of a second person showing that the original records have been reviewed for accuracy, completeness, and compliance with established standards.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 179

제11조 품질관리

제조사는 품질관리부서를 두어야 하며 작업절차 등에 부합하도록 품질관리에 대한 의무사항들을 체계적이고 적절하게 준수해야 한다.

(2) 각각의 제조단위 혹은 관리부서(제조사의 시설에 대한 시험이나 점검 혹은 문제가 발생하지 않는다는 가정하 기관으로부터 시험이나 점검을 포함)에서 채취한 검체의 시험 및 점검을 수행하고 이에 대한 기록 작성 및 유지를 한다.

문서화된 절차 등

3. 제조업자 등은 제조소마다 검체의 채취 방법, 시험 검사 결과의 판정 방법 기타 필요한 사항을 기재 한 품질 관리 기준서를 작성하고 이를 보관하여야한다.

Article 11. (Quality Control)

A Manufacturer, Etc. shall have the Quality Control Department perform systematically and appropriately the following duties related to the quality control in accordance with the Operating Procedures, Etc..

(2) To perform testing and inspection of samples collected from each Lot or from each Control Unit(including those performed in other testing and inspection facilities of the Manufacturer, Etc., or those performed by other testing and inspection organizations in its account whenever such use is deemed not to cause any problem), and prepare and maintain records thereof

Documented Procedure, etc.

3. The manufacturer, etc. shall, for each of the manufacturing sites, establish and maintain a quality control standard code describing the methods of collecting samples, methods of judging the testing results and other necessary matters.

라. 시험시설 및 시험기구의 점검
마. 안정성 시험

해 설

시험시설 및 기구의 점검 방법은 다음과 같다.

1) 시험에 사용하는 각종 계측기, 계량기, 시험기기 및 기록장치 등 점검 대상 선정의 기준을 마련하고 목록을 작성하여 정기적으로 점검하고 수리한다.
2) 품질관리에 필요한 시설 및 기기에 대하여 관리번호, 제조원, 실제 사용되는 모델명, 설치 장소 및 적격성평가 실시 여부 등에 대한 내용을 작성하여야 한다.
3) 계획에 따라 정기적으로 교정 및 적격성평가를 실시하고 그 기록을 보존하고 다음 사항을 적은 라벨을 계측기마다 붙이는 것이 바람직하다.
   가) 기기명 및 관리번호
   나) 교정 합격여부
   다) 교정일자 및 다음 교정연월일
   라) 교정한 사람 또는 교정기관
4) 공간이 협소하거나 사용 위치상의 문제로 라벨을 붙일 수 없다면 최소한 계측기 관리번호를 적어서 그 번호로 교정기록을 추적할 수 있도록 하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3. 시설, 설비 및 기계(기기)
[별표 17] 4.8 절차서 및 기록서
[별표 17] 6.3 품질관리시험실 기준

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart D-설비
Sec. 211.68 - 자동식, 기계식, 전자식 설비
(a) 의약품의 제조, 가공, 포장 및 보관에 자동식, 기계식 또는 전자식 설비 또는 특정 기능을 만족스럽게 수행하는 컴퓨터 또는 관련 시스템을 포함한 기타 유형의 설비를 사용할 수도 있다. 그런 설비를 사용하는 경우에는 적절한 성능을 보증하기

위해 설계된 문서화된 프로그램에 따라 일상적으로 교정, 검사 또는 점검을 실시해야 한다. 이러한 교정 점검 및 검사 기록서를 보관해야 한다.

Subpart D-Equipment

Sec. 211.68-Automatic, mechanical, and electronic equipment

(a) Automatic, mechanical, or electronic equipment or other types of equipment, including computers, or related systems that will perform a function satisfactorily, may be used in the manufacture, processing, packing, and holding of a drug product. If such equipment is so used, it shall be routinely calibrated, inspected, or checked according to a written program designed to assure proper performance. Written records of those calibration checks and inspections shall be maintained.

참고자료 캐나다 GUI-0104

C.02.015 - 품질관리부서

13. 실험실에서 수행되는 시험은 모든 GMP요구사항에 부합해야 한다.

13.1 실험시설을 지정하고 설비를 설치하며 필요한 시험을 수행하기위한 유지관리가 되어야 한다.

13.1.1 미생물실험실에서 환경모니터링은 정기적으로 수행되어야 한다. 미생물 배양과 검체 시험은 오염이 최소화된 환경에서 진행하여야 한다.

13.1.2 무균공정 시설의 미생물한도기준을 만족하는 Grade B 내 Grade A 혹은 Grade A의 isolator에서 시험을 진행하며, 불필요한 작업원의 출입을 금한다.

13.4 시험관리 설비와 기기들은 수행하는 시험에 적절해야 한다. 설비 및 기록들은 C.02.005.의 설명에 따라 유지해야한다.

C.02.015-Quality Control Department

13. The tests should be performed by a laboratory that meets all relevant GMP requirements.

13.1 Laboratory facilities are designed, equipped, and maintained to conduct the required testing.

13.1.1 In the microbiology laboratory, environmental monitoring should be performed periodically. Microbiological cultures and sample testing are handled in an environment that minimizes contamination.

13.1.2 The facility used to perform the sterility testing should comply

with the microbial limits of an aseptic production facility which should conform to Grade A within a Grade B background or in an isolator of a Grade A within and appropriate background and limited access to non-essential personnel.

13.4 Laboratory control equipment and instruments should be suited to the testing procedures undertaken. Equipment and records should be maintained as per the interpretations under C.02.005.

바. 주성분 및 완제품 등 보관용 검체의 관리

해 설

보관용 검체는 허가된 보관조건에서 보관하여야 하고, 완제품의 보관용 검체와 시판용 완제품의 포장형태가 동일하여야 한다. 다만, 시판용 제품이 대형포장인 경우에는 대형포장에 소량 검체를 보관하거나 대형포장과 동일한 재질의 소형 포장에 보관할 수 있다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표16] 참조검체 및 보관 검체

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Sec211.170 보관검체

(a) 각 활성 성분 입고분별로 각 제조단위의 대표 검체를 채취하고 적절하게 표기하여 보관검체로 보관해야 한다. 보관검체는 무균시험 및 발열성 물질 시험을 제외하고 활성 성분이 설정된 규격에 적합한지 판단하기 위한 모든 시험을 수행하는데 필요한 양의 적어도 2배이어야 한다. 보관 기간은 다음과 같다.

(1) 이 항의 (a) (2) 및 (3)에 기술된 것 이외의 의약품 활성 성분의 경우에 해당 활성 성분

(2) 비방사성 시약 키트를 제외한 방사성 의약품 활성 성분의 경우에는 보관검체를 다음과 같이 보관한다.

(i) 의약품 유효기간이 30일 이하인 경우에는 해당 활성 성분을 함유한 의약품 마지막 제조단위의 유효기간 만료 이후 3개월. 또는

(ii) 의약품 유효기간이 30일 이상인 경우에는 해당 활성 성분을 함유한 의약품 마지막 제조단위의 유효기간 만료 이후 6개월.

(3) 211.137항에 의거하여 유효기간 표기가 면제된 OTC 의약품 활성 성분의 경우에는 해당 활성 성분을 함유한 의약품 마지막 제조단위 출하 이후 3년간 보관검체를 보관한다.

(b) 의약품 각 로트 또는 배치를 대표하는 보관검체를 적절하게 표시하여 라벨상의 조건에서 유지 보관해야 한다. 보관검체는 시판되는 의약품과 동일한 직접의 용기-마개 시스템 또는 기본적으로 동일한 특성을 갖춘 시스템에서 보관해야 한다. 보

관검체 수량은 무균 시험과 발열성 물질 시험을 제외하고 모든 필요한 시험을 수행하는데 필요한 양의 적어도 2배 이어야 한다. 이 항의 (b) (2)에 기재된 의약품을 제외하고, 적합한 통계적 방법에 의하여 선정된 대표 로트 또는 배치의 보존품에 대하여 적어도 1년에 한번은 육안으로 검사하여 변질 여부에 대해 확인해야 한다. 다만 육안 검사가 보관검체의 상태에 영향을 주어서는 안된다. 보관검체의 변질 징후가 있으면 211.192 항에 따라 조사해야 한다. 검사 결과를 기록하고 해당 의약품의 다른 안정성 자료와 함께 보관해야 한다. 의료용고압가스는 보관검체를 보관할 필요가 없다. 보관검체 보관 기간은 다음과 같다.

(1) 이 항의 (b) (2) 및 (3)에 기술된 것 이외의 의약품의 경우에 의약품의 유효기간 만료 이후 1년 동안 보관검체를 보관한다.

(2) 비방사성 시약 키트를 제외한 방사성 의약품의 경우에는 보관검체를 다음과 같이 보관한다.

(i) 의약품 유효기간이 30일 이하인 경우에는 의약품의 유효기간 만료 이후 3개월. 또는

(ii) 의약품 유효기간이 30일 이상인 경우에는 의약품의 유효기간 만료 이후 6개월.

(3) 211.137항에 의거하여 유효기간 표기가 면제된 OTC 의약품의 경우에는 의약품 로트 또는 배치의 출하 이후 3년간 보관검체를 보관한다.

Sec. 211.170 Reserve samples.

(a) An appropriately identified reserve sample that is representative of each lot in each shipment of each active ingredient shall be retained. The reserve sample consists of at least twice the quantity necessary for all tests required to determine whether the active ingredient meets its established specifications, except for sterility and pyrogen testing. The retention time is as follows:

(1) For an active ingredient in a drug product other than those described in paragraphs (a) (2) and (3) of this section, the reserve sample shall be retained for 1 year after the expiration date of the last lot of the drug product containing the active ingredient.

(2) For an active ingredient in a radioactive drug product, except for non-radioactive reagent kits, the reserve sample shall be retained for:

(i) Three months after the expiration date of the last lot of the drug product containing the active ingredient if the expiration dating period of the drug product is 30 days or less; or

(ii) Six months after the expiration date of the last lot of the drug product containing the active ingredient if the expiration dating

period of the drug product is more than 30 days.

(3) For an active ingredient in an OTC drug product that is exempt from bearing an expiration date under 211.137, the reserve sample shall be retained for 3 years after distribution of the last lot of the drug product containing the active ingredient.

(b) An appropriately identified reserve sample that is representative of each lot or batch of drug product shall be retained and stored under conditions consistent with product labeling. The reserve sample shall be stored in the same immediate container-closure system in which the drug product is marketed or in one that has essentially the same characteristics. The reserve sample consists of at least twice the quantity necessary to perform all the required tests, except those for sterility and pyrogens. Except for those for drug products described in paragraph (b)(2) of this section, reserve samples from representative sample lots or batches selected by acceptable statistical procedures shall be examined visually at least once a year for evidence of deterioration unless visual examination would affect the integrity of the reserve sample. Any evidence of reserve sample deterioration shall be investigated in accordance with 211.192. The results of the examination shall be recorded and maintained with other stability data on the drug product. Reserve samples of compressed medical gases need not be retained. The retention time is as follows:

(1) For a drug product other than those described in paragraphs (b) (2) and (3) of this section, the reserve sample shall be retained for 1 year after the expiration date of the drug product.

(2) For a radioactive drug product, except for nonradioactive reagent kits, the reserve sample shall be retained for:

(i) Three months after the expiration date of the drug product if the expiration dating period of the drug product is 30 days or less; or

(ii) Six months after the expiration date of the drug product if the expiration dating period of the drug product is more than 30 days.

(3) For an OTC drug product that is exempt for bearing an expiration date under 211.137, the reserve sample must be retained for 3 years after the lot or batch of drug product is distributed.

참고자료 캐나다 GUI-0104

C.02.025 – 검체

(1) Paragraph C.01A.003(b)에 명시된 모든 유통자와 의약품의 제형별 수입업자는 허가증에 특정기간이 명시되지 않는 한 각각의 포장/라벨링 된 의약품의 제조단위 혹은 배치의 검체를 사용기한 후 1년간 캐나다에서 보유해야 한다.

(2) (4)의 부분항목에 대해, 제형별 의약품의 제조자는 원료의 제조자가 다른 기간을 정한 경우를 제외하고 해당 원료를 사용한 완제품 출하 후 2년간 사용된 원료의 각 로트 혹은 배치의 검체를 보관하여야 한다.

(3) (4)의 부분항목에 대해, 활성성분 제조자는 허가증에 특정 기간이 명시되지 않는 한 아래의 기간으로 각각의 제조단위 혹은 배치의 검체를 보유한다.

(a) 재시험 대상인 활성성분의 경우, 제조단위 혹은 배치의 유통후 3년;

(b) 그 밖의 경우, 제조단위 혹은 배치의 사용기한 후 1년;

(4) 제조자가 (2),(3)항과 같은 활성성분으로 검체를 관리하는 경우, 가능한 가장 긴 관리 기간을 설정해야 한다.

C.02.025 – Samples

(1) Every distributor referred to in paragraph C.01A.003(b) and importer of a drug in dosage form shall retain in Canada a sample of each lot or batch of the packaged/labelled drug for one year after the expiration date of the drug unless their establishment licence specifies some other period.

(2) Subject to subsection (4), the fabricator of a drug in dosage form shall retain a sample of each lot or batch of raw materials used in the fabrication for two years after the materials were last used in the fabrication unless their establishment licence specifies some other period.

(3) Subject to subsection (4), the fabricator of an active ingredient shall retain a sample of each lot or batch of it for the following period, unless their establishment licence specifies some other period:

(a) in the case of an active ingredient that has a retest date, three years after the lot or batch has been completely distributed; or

(b) in any other case, one year after the expiration date of the lot or batch.

(4) If a fabricator is required to maintain samples in respect of the same active ingredient under subsections (2) and (3), they shall maintain them for the longest period that is applicable.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 179

제11조 품질관리

(3) 각각의 제품 제조단위[Article 9, Paragraph 2의 시행 명령에 표시된 의약품, 의약외품, 화장품 그리고 의료기기(일본 식약처 시행 명령No.136, 2004)에 대한 출하결정을 위해 ; Article 28, Paragraph 1과 같음]에 대해 적절한 조건에서의 검체 보관 시 필요한 시험 및 점검에서 요구되는 양의 최소 2배, 제조일로부터 사용 또는 유효기한(이하Expiry Date)에 1년(방사성의약품의 경우 1개월)을 더한 기간 동안 보관. 이러한 조건은 제조단위를 구성하지 않는 제품에는 적용하지 않는 것을 고려한다.
Article 11. Quality Control (3) To preserve samples, under proper conditions of storage, from each Lot of Products (only those which are used to make a market release decision under Article 9, Paragraph 2 of Ordinance on Standard for Quality Control of Drug, Quasi-drugs, Cosmetics and Medical Devices (Ordinance of the Ministry of Health, Labor and Welfare No.136,2004); the same for Article 28, Paragraph 1), constituting of at least twice the quantity needed for all the required testing and inspection, for a period from the date of manufacturing equal to the duration of use or the expiry date (hereinafter referred to as "Expiry Date") plus one year (one month for radiopharmaceuticals), provided that this provision shall not apply to Products not constituting a Lot.

사. 표준품 및 시약의 관리
아 한약원료의 표본·보관에 관한 사항
자. 위탁시험 또는 위탁제조 하는 경우 검체의 송부방법 및 시험결과의 판정방법
차. 그 밖에 제3.3호의 품질(보증)부서 책임자의 의무 이행에 관련된 세부 기준 등 필요한 사항

해 설

1) 다음 사항을 포함하는 표준품 관리규정을 정한다.
가) 표준품의 종류
나) 보관조건(온·습도 및 기밀, 차광 등)
다) 사용기간, 사용시 주의사항(인습, 차광, 독성 등) 등
라) 목록, 관리대장(품명, 입고일, 개봉일, 사용기한, 재시험 기간, 취급 시 주의사항, 보관위치, 사용일자, 사용용도, 사용량 및 잔량 등) 작성에 관한 사항 등
마) 완제의약품 제조에 적절하게 1차 표준품을 갖추어야 한다. 각 1차 표준품의 출처를 문서화하여야 한다. 공급업체의 기준에 따른 각 일차 표준품의 보관 및 사용에 관한 기록을 유지관리 하여야 한다. 공인된 출처에서 구입한 1차 표준품은 공급업체의 기준과 일치하는 조건 하에 보관한 경우 일반적으로 시험 없이 사용할 수 있다. 별도의 예외적인 경우를 제외하고, 공인된 약전 표준품이 설정되어 있는 경우 1차 표준품으로 사용하도록 한다.
바) 공인된 출처에서 1차 표준품을 구매할 수 없는 경우 "자체 1차 표준품"을 마련하여야 한다. 1차 표준품의 순도와 확인을 충분히 밝히기 위한 적절한 시험을 수행하여야 한다. 이러한 시험에 대한 적절한 문서를 유지관리하여야 한다.
사) 2차 표준품을 적절히 조제, 확인, 시험 및 승인하고 보관하여야 한다. 2차 표준품의 사용은 1차 표준품으로부터 평가되고 문서화되어 추적성이 확보되었을 때 허용된다. 2차 표준품 최초 사용 이전에 각 제조단위의 적합성을 1차 표준품과 비교하여 결정하여야 한다. 2차 표준품의 각 제조단위는 문서화된 계획서에 따라 주기적으로 재평가하여야 한다.
2) 다음 사항을 포함하는 문서화된 시약관리 규정이 있어야 한다.
가) 시약의 분류
나) 보관조건(온·습도 및 기밀, 차광 등)

다) 사용기간, 사용 시 주의사항(인습, 차광, 인화성, 독성 등) 등
라) 목록, 관리대장{품명, 입고일, 개봉일, 사용기한, 물질안전자료(MSDS : Material Safety Data Sheets) 등 취급 시 주의사항, 보관위치 등} 작성에 관한 사항 등
마) 시약과 표준용액을 절차에 따라 조제하고, 표시 라벨을 부착한다. 분석시약 또는 표준용액의 "사용기한"을 적절하게 정한다.

3) 위탁 제조 및 시험에 관한 상세 사항은 "15. 위탁제조 및 위탁시험 관리"를 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표15] 11. 시험실관리

참고자료 캐나다 GUI-0104

C.02.015 - 품질관리부서

12. 시약 및 표준 용액은 다음의 기록된 절차에 따라 마련, 라벨링 되어야 한다. 분석시약 혹은 표준용액은 적절한 "사용기간"을 적용하여야하고, 이러한 사용기한 혹은 재시험 날짜는 데이터로 남겨야 한다.
14. API의 제조에 대해 적절한 1차 표준품(Primary reference standards)이 설정되어야 한다. 각 기준의 출처는 문서화 되어야 한다. 각 기준의 보관 및 공급자의 권고사항에 따른 사용은 기록으로 유지해야 한다. 공급자의 권고사항에 따라 보관한다면, 공식적인 근거로 설정된 기준은 시험없이 사용가능하다.
15. 1차 표준품에서 공식적인 근거를 사용할 수 없다면, 자가 기준이 설정되어야 한다. 1차 표준품의 확인 및 완정성이 확실히 설정되어 적절한 시험이 수행되어야 한다. 이러한 시험에 대한 기록유지가 적절히 이루어져야 한다.
16. 2차 표준품은 적절하게 작성, 확인, 시험, 승인 및 보관되어야 한다. 각 배치의 2차 표준품의 적합성이 1차 표준품과 비교하여 첫번째 사용에서 결정되어야 한다. 2차 표준품의 각 배치는 문서화된 절차에따라 정기적으로 재적격성평가를 수행해야 한다.

C.02.015 - Quality Control Department

12. Reagents and standard solutions should be prepared and labelled following written procedures. "Use by" dates should be applied as appropriate for analytical reagents or standard solutions and data should be available to support these expiry or retest dates.
14. Primary reference standards should be obtained as appropriate for the manufacture of APIs. The source of each primary reference standard

should be documented. Records should be maintained of each primary reference standard's storage and use in accordance with the supplier's recommendations. Primary reference standards obtained from an officially recognised source are normally used without testing if stored under conditions consistent with the supplier's recommendations.

15. Where a primary reference standard is not available from an officially recognized source, an "in-house primary standard" should be established. Appropriate testing should be performed to establish fully the identity and purity of the primary reference standard. Appropriate documentation of this testing should be maintained.
16. Secondary reference standards should be appropriately prepared, identified, tested, approved, and stored. The suitability of each batch of secondary reference standard should be determined prior to first use by comparing against a primary reference standard. Each batch of secondary reference standard should be periodically re-qualified in accordance with a written protocol.

4.3 제조관리기준서

제조관리기준서에는 다음 각 목의 사항이 포함되어야 한다.

가. 제조공정관리에 관한 사항

1) 작업소의 출입제한
2) 공정검사의 방법과 칭량(稱量), 원료투입, 멸균작업 등 중요공정의 이중 점검방법
3) 사용하려는 원료약품의 적합판정 여부를 확인하는 방법
4) 재가공방법
5) 원생약의 전처리에 관한 사항
6) 한약분말 또는 한약엑스를 제조하는 경우 분말의 입도(粒度) 또는 추출 과정의 추출용매, 시간, 온도 및 농축에 관한 사항
7) 동물유래원료를 사용하는 경우 바이러스 불활화 공정에 관한 사항 (주사제로 한정한다)

해 설

제조관리기준서는 제조관리에 관한 사항 이외에도 기계 및 생산지원 또는 부속시설의 관리와 원자재, 반제품 및 완제품의 보관에 관한 사항 등을 포함하는 제조전반에 관한 관리기준서이다. 제조관리기준서의 제조공정관리와 관련하여 다음 자료를 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정

[별표 17] 4.7 표준제조처방서 및 제조지시서
[별표 17] 5. 제조

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

제조단위 공정 기록서

15.25 배치제조기록은 각 배치마다 보관할 것. 이것은 현행 승인을 받고 있는 제품표준서의 관련된 부분에 준해야 한다. 이 기록의 작성에 있어서는 전사(轉寫)의 잘못이 없도록 주의할 것.

Batch processing records

15.25 A batch processing record should be kept for each batch processed. It should be based on the relevant parts of the currently approved specifications on the record. The method of preparation of such records should be designed to avoid errors. (Copying or validated computer programmes are recommended. Transcribing from approved documents should be avoided

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 179

제8조 문서화된 절차 등

2. 제조업자 등은 제조소마다 제품 등의 보관, 제조 공정 관리 기타 필요한 사항을 기재 한 제조관리기준서를 작성하고 이를 보관하여야 한다.

Article 8 Documented Procedure, etc.

2. The manufacturer, etc. shall, for each of the manufacturing sites, establish and maintain a manufacturing control standard code describing the storage of the products, etc., control of the manufacturing process and other necessary matters

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F-생산 및 공정 관리

Sec. 211.101-원료 관리

(c) 원료의 칭량, 측정 또는 분할 작업을 적절하게 관리 감독해야 한다. 제조에 투입될 각 원료 컨테이너에 대하여, 또 다른 작업원이 다음 사항을 확인해야 한다.

(1) 원료가 품질관리조직(QCU)에서 사용 승인된 것인지 여부

(2) 중량 또는 측정량이 배치 생산 기록서에 명기된 바와 일치하는지 여부

(3) 컨테이너가 적절히 표시되어 있는지 여부, 칭량, 측정, 또는 분할 작업을 섹션

211.68에 따른 자동화 설비가 수행한다면, 이 섹션의 (c)(1), (c)(2), (c)(3)을 확인하는데 한 사람만 필요하다.

(d) 한 작업원이 각 원료를 배치에 투입하고 다른 작업원이 이를 확인하거나, 원료를 섹션 211.68에 따른 자동화 설비가 투입한다면, 한 사람이 확인한다.

Sec. 211.103-수율 계산

의약품 제조, 가공, 포장 또는 보관의 적정 단계가 완료되면, 실제 수율과 이론 수율 백분율을 계산해야 한다. 수율 계산을 한 작업원이 실시하고 다른 작업원이 독립적으로 확인하거나, 섹션 211.68에 따른 자동화 설비가 수율을 계산한다면 한 사람이 독립적으로 확인한다.

Sec. 211.110-공정중물품 및 의약품의 검체 채취와 시험

(a) 의약품의 균일성과 완전성을 보증하기 위하여, 각 배치의 공정중물품 중 적절한 검체를 대상으로 실시하는 시험 또는 검사와 공정관리(IPC)에 대해 기술한 절차 문서를 확립하고 이를 준수해야 한다. 공정중물품 및 의약품의 특성 변화를 유발할 수 있는 제조 공정 작업을 밸리데이션하고 결과(아웃풋)를 모니터 하도록 상기 관리 절차를 확립해야 한다. 상기 관리 절차는 적절한 경우에 다음 사항을 포함하되 이에 국한하지 않는다.

(1) 정제 또는 캡슐의 중량 편차
(2) 붕해 시간
(3) 균일성과 균질성 보증을 위한 혼합의 적절성
(4) 용출시간 및 용출율
(5) 투명도, 완전성 또는 용액의 pH
(6) 바이오버든 시험

(b) 상기 특성별 유효 공정 관리 규격은 의약품 최종 규격과 조화를 이루어야 하며, 가능하면 이전의 공정 평균값과 공정 가변 예상값을 토대로 설정하고, 적절한 경우에는 적합한 통계적 방법을 적용하여 결정해야 한다. 검체의 검사와 시험을 통해 의약품과 공정중물품이 규격에 적합한지 확인해야 한다.

(c) 품질관리조직(QCU)은 주요 공정 단계의 시작 또는 종료 시점이나 장기 보관 이후 등 생산 공정 중에, 공정중물품에 대하여 확인, 함량, 품질 및 순도를 적절하게 시험하고 그 결과에 따라 적/부를 판정해야 한다.

(d) 부적합 판정된 공정중물품은 그 상태를 표시하고 격리 상태에서 보관하여, 제조 또는 가공 작업에 사용되지 않도록 해야 한다.

Sec. 211.111 - 생산 시간 제한

의약품의 품질을 보증하기 위하여 적절한 경우에는 생산 단계별로 시간제한을 설정해야 한다. 설정된 시간제한을 지키지 못하는 일탈이 발생한 경우, 그러한 일탈이 의약품의 품질을 손상시키지 않는다면 허용될 수도 있다. 그러한 일탈에 대하여

타당성을 증명하고 문서화하여야 한다.

Sec. 211.115 - 재가공

(a) 표준 또는 규격에 부합하지 않는 배치의 재가공 시스템 및 재가공 배치가 설정된 모든 표준, 규격 및 특성에 부합되는지 확인하기 위한 조치 사항을 규정한 절차 문서를 확립하고 이를 준수해야 한다.

(b) 품질관리조직(QCU)의 검토와 승인 없이 재가공을 수행하여서는 안 된다.

Subpart F-Production and Process Controls

Sec. 211.101-Charge-in of components

(c) Weighing, measuring, or subdividing operations for components shall be adequately supervised. Each container of component dispensed to manufacturing shall be examined by a second person to assure that:

(1) The component was released by the quality control unit;

(2) The weight or measure is correct as stated in the batch production records;

(3) The containers are properly identified. If the weighing, measuring, or subdividing operations are performed by automated equipment under only one person is needed to assure §211.68, paragraphs (c)(1), (c)(2), and (c)(3) of this section.

(d) Each component shall either be added to the batch by one person and verified by a second person or, if the components are added by automated equipment under Sec. 211.68, only verified by one person.

Sec. 211.103-Calculation of yield

Sec. 211.110-Sampling and testing of In-process materials and drug products

(a) To assure batch uniformity and integrity of drug products, written procedures shall be established and followed that describe the inprocess controls, and tests, or examinations to be conducted on appropriate samples of in-process materials of each batch. Such control procedures shall be established to monitor the output and to validate the performance of those manufacturing processes that may be responsible for causing variability in the characteristics of in-process material and the drug product. Such control procedures shall include, but are not limited to, the following, where appropriate:

(1) Tablet or capsule weight variation;

(2) Disintegration time;

(3) Adequacy of mixing to assure uniformity and homogeneity;

(4) Dissolution time and rate;

(5) Clarity, completeness, or pH of solutions.

(6) Bioburden testing.

(b) Valid in-process specifications for such characteristics shall be consistent with drug product final specifications and shall be derived from previous acceptable process average and process variability estimates where possible and determined by the application of suitable statistical procedures where appropriate. Examination and testing of samples shall assure that the drug product and in-process material conform to specifications.

(c) In-process materials shall be tested for identity, strength, quality, and purity as appropriate, and approved or rejected by the quality control unit, during the production process, e.g., at commencement or completion of significant phases or after storage for long periods.

(d) Rejected in-process materials shall be identified and controlled under a quarantine system designed to prevent their use in manufacturing or processing operations for which they are unsuitable.

Sec. 211.111-Time limitations on production

When appropriate, time limits for the completion of each phase of production shall be established to assure the quality of the drug product. Deviation from established time limits may be acceptable if such deviation does not compromise the quality of the drug product. Such deviation shall be justified and documented.

Sec. 211.115-Reprocessing

(a) Written procedures shall be established and followed prescribing a system for reprocessing batches that do not conform to standards or specifications and the steps to be taken to insure that the reprocessed batches will conform with all established standards, specifications, and characteristics.

(b) Reprocessing shall not be performed without the review and approval of the quality control unit.

나. 시설 및 기기 관리에 관한 사항

1) 정기적인 점검방법
2) 작업 중인 시설 및 기기의 표시방법
3) 고장 등 사고 발생 시에 할 조치
4) 계측기의 규격설정 및 교정방법
5) 중요 기계·설비의 적격성 평가 방법

해 설

1) 설비의 예방적 유지관리를 위한 일정 및 절차(업무분장 포함)를 수립하여야 한다.
2) 의약품 제조단위(로트)의 생산 시에 사용되는 모든 혼합 및 보관 컨테이너, 가공 라인 및 주요설비에 내용물 및 필요한 경우에는 제조단위(로트)의 제조 단계를 나타내도록 항상 적절하게 표시하여야 한다.
3) 고유한 확인번호 또는 코드로 주요 설비를 표시하고 이를 제조단위(로트) 생산기록서에 기록하여 의약품 각 제조단위(로트) 제조에 사용된 특정 설비를 보여 줄 수 있어야 한다. 제조 시설에 특정 유형의 설비가 하나만 있는 경우, 고유 확인번호 또는 코드 대신에 설비 명칭을 사용할 수도 있다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 4. 문서화

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

15.26 제조 작업을 시작하기 전에 기계설비 및 작업장으로 부터 예정돼 있는 작업의 필요없는 앞 작업의 제조에서의 사용됐던 제품, 문서 및 원료 등이 완전히 제거돼 있어야 한다. 또 기계설비가 청정하여 사용에 적합하다는 것을 점검하여 점검 결과일을 기록해 둘 것.

15.27 제조 작업하는 동안에 각 작업에 대하여 다음과 같은 사항을 기록하여 모든 작업이 끝났을 때, 그 기록에 제조작업 책임자에 의한 날자의 기록과 서명을 해 둘 것.

a) 제품명
b) 제조된 배치의 번호

c) 제조개시, 중요한 중간단계 및 제조완료 날짜와 시간
d) 제조 각 단계의 책임자
e) 제조에 있어 개개의 중요한 단계의 작업원의 서명 및 필요한 이들 작업(예를 들면 칭량)의 각각을 점검한 사람의 서명
f) 제조번호 및 또는 시험관리 번호와 실제 칭량한 각 원료의 중량(회수원료 및 재처리 원료를 가했을 경우에는 그 배치의 번호와 량도 포함)
g) 관련된 제조작업이나 특기사항 및 사용한 중요한 기계설비
h) 공정관리를 실시한 사람의 서명 및 얻어진 결과
i) 각각의 제조단계에서 얻어진 제조량(수득량) 및 기대 수득량으로부터 현저한 차이를 일으켰을 경우의 해설 및 설명
j) 특이사항에 대한 자세한 내용을 포함한 주석(註釋)을 기재하고, 표준제조처방서와 일탈이 발생했을 경우 서명으로 승인도 받을 것.

15.26 Before any processing begins, a check should be made that the equipment and work station are clear of previous products, documents, or materials not required for the planned process, and that the equipment is clean and suitable for use. This check should be recorded.

15.27 During processing, the following information should be recorded at the time each action is taken, and after completion the record should be dated and signed by the person responsible for the processing operations:

a) the name of the product;
b) the number of the batch being manufactured;
c) dates and times of commencement, of significant intermediate stages, and of completion of production;
d) the name of the person responsible for each stage of production;
e) the initials of the operator(s) of different significant steps of production and, where appropriate, of the person(s) who checked each of these operations (e.g. weighing);
f) the batch number and/or analytical control number and the quantity of each starting material actually weighed (including the batch number and amount of any recovered or reprocessed material added);
g) any relevant processing operation or event and the major equipment used;
h) the in-process controls performed, the initials of the person(s) carrying

them out, and the results obtained;

i) the amount of product obtained at different and pertinent stages of manufacture (yield), together with comments or explanations for significant deviations from the expected yield;

j) notes on special problems including details, with signed authorization for any deviation from the master formula.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F- 생산 및 공정 관리

Sec. 211.105 - 설비 식별.

(a) 의약품 배치의 생산 시에 사용되는 모든 혼합 및 보관 컨테이너, 가공 라인 및 주요설비에 내용물 및 필요한 경우에는 배치의 제조 단계를 나타내도록 항상 적절하게 표시해야 한다.

(b) 고유한 확인 번호 또는 코드로 주요 설비를 표시하고 이를 배치 생산 기록서에 기록하여 의약품 각 배치 제조에 사용된 특정 설비를 보여 줄 수 있어야 한다. 제조 시설에 특정 유형의 설비가 하나만 있는 경우, 고유 확인 번호 또는 코드 대신에 설비 명칭을 사용할 수도 있다.

Subpart F- Production and Process controls

Sec. 211.105 - Equipment identification

(a) All compounding and storage containers, processing lines, and major equipment used during the production of a batch of a drug product shall be properly identified at all times to indicate their contents and, when necessary, the phase of processing of the batch.

(b) Major equipment shall be identified by a distinctive identification number or code that shall be recorded in the batch production record to show the specific equipment used in the manufacture of each batch of a drug product. In cases where only one of a particular type of equipment exists in a manufacturing facility, the name of the equipment may be used in lieu of a distinctive identification number or code.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 179

제10조 제조관리

제조업자는 작업절차에 따라 제조과정을 관리하도록 적절한 규정 준수를 위해 제조관리부서를 두어야한다.

(1) 제조과정에서 제조지시 및 주의사항, 그 밖의 필요사항을 나타내는 제조절차를 마련하고 유지해야 한다.

(2) 제조절차에 따라 제품을 생산 한다.

(3) 제조단위(제조단위를 구성하지 않는 제품의 경우 제조번호; 이하 동일)별 제품의 제조 기록을 작성 및 유지 한다.

(4) 제품의 라벨링과 포장재료가 각 제조단위별로 적절한지 확인하고 확인에 대한 기록 작성 및 유지 한다.

(5) 제조단위별로 제품을 적절히 보관, 관리부서를 통해 라벨 및 포장 재료를 보관, 입/출고 관리, 이에 대한 기록 작성 및 유지 한다.

(6) 건물 및 시설의 청소상태 확인, 이에 대한 기록의 작성 및 유지한다.

(7) 작업원의 위생 및 청결 유지, 이에 대한 기록 작성 및 유지 한다.

(8) 건물 및 시설의 정기적인 점검과 유지관리, 이에 대한 기록 작성 및 유지 한다.

(9) 제조관리가 잘 이루어짐을 보증하는 제조기록, 보관, 입/출고, 위생에 대한 확인, 결과의 기록에 대한 품질관리부서의 확인

(10) 제조관리를 위한 다른 필요사항

Article 10. Manufacturing Control

A Manufacturer, Etc. shall require its Manufacturing Control Department to perform appropriately the following duties related to the manufacturing control in accordance with the Operating Procedures, Etc..

(1) To prepare and maintain a manufacturing protocol describing instructions, precautions and other necessary matters during the manufacturing process;

(2) To manufacture the Products in accordance with the manufacturing protocol.

(3) To prepare and maintain records of manufacturing the Products by Lot (by the manufacturing number in case of Products not constituting a Lot; the same hereinafter);

(4) To confirm whether Labeling and Packaging Materials of Products are appropriate for each Lot, to prepare and maintain records of the confirmation results;

(5) To store appropriately the Products, Etc. by Lot, and Labeling and Packaging Materials by Control Unit, manage their receipt/ release,

and to prepare and maintain records thereof;

(6) To confirm cleanness of the buildings and facilities and to prepare and maintain records of the results of confirmation;

(7) To maintain the sanitation and hygiene of personnel, to prepare and maintain records thereof;

(8) To perform periodical inspection and maintenance of the buildings and facilities, to prepare and maintain records thereof;

(9) To confirm from records of manufacturing, storage, receipt/release, as well as those of hygiene control that manufacturing control is properly performed, and to report the results of the confirmation in writing to the Quality Control Department;

(10) Other duties necessary for manufacturing control.

다. 원료약품 관리에 관한 사항

1) 입하 시 품명, 규격, 수량 및 포장용기의 훼손 여부에 대한 확인방법과 훼손되었을 경우 그 처리방법

2) 보관장소 및 보관방법

3) 시험결과 부적합품에 대한 처리방법

4) 취급 시의 혼동 및 오염 방지대책(필요한 경우 미생물 오염 포함)

5) 출고 시 선입선출(先入先出) 및 중량 또는 용량이 측정된 용기의 표시사항

6) 재고관리

7) 원생약의 경우에는 다음 사항이 포함되어야 한다.

가) 원생약의 기원, 원산지, 재배 및 수집, 살충제 등의 관리사항

나) 원생약의 관리단위에 관한 기준

다) 토사(土砂) 등의 이물, 곰팡이 등의 미생물 오염을 방지하기 위한 적절한 시설, 방법 및 해당 조건하에서의 저장에 대한 사항

라) 충해(蟲害)를 방지하기 위하여 훈증제를 사용하는 경우 훈증제의 독성에 관한 사항과 훈증기록 보존에 관한 사항

8) 필요한 경우 자가(自家) 사용기준(품질보증방법을 포함한다)과 장기 보관 시 외부에 노출되는 등 품질 이상의 우려가 있는 경우 재시험방법

라. 자재 관리에 관한 사항

1) 입하 시 품명, 규격, 수량 및 포장의 훼손 여부에 대한 확인방법과 훼손되었을 경우 그 처리방법

2) 보관장소 및 보관방법

3) 시험결과 부적합품에 대한 처리방법

4) 불출방법과 사용하고 남아서 반납된 표시재료의 수량 확인방법

5) 표시기재사항의 변경 시 하여야 할 조치

6) 취급 시의 혼동 및 오염 방지대책(필요한 경우 미생물 오염 포함)

7) 재고관리

8) 필요한 경우 자가 사용기준(품질보증방법을 포함한다)과 장기 보관 시 외부에 노출되는 등 품질 이상의 우려가 있는 경우 재시험방법

해 설

1) 각 원료약품, 1차 포장자재 및 인쇄포장자재 입고에 대한 문서화된 절차와 기록서가 있어야 한다.
2) 입고기록서에는 다음이 포함되어 있어야 한다.
   가) 납품서 및 용기 상의 원자재명
   나) 원자재의 제조소에서 정한 명칭이나 제품코드 또는 모두 사내명칭 [가)와 다른 경우]
   다) 입고일자
   라) 공급업체명 및 생산업체명
   마) 생산업체의 제조번호 또는 참조번호
   바) 입고된 총량 및 입고용기수량
   사) 입고 후 부여된 제조번호(관리번호)
   아) 그 밖에 관련 사항
3) 출발물질, 포장자재 및 기타 물품의 내부표시, 격리, 보관에 대한 적절하게 문서화된 절차가 있어야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 4.8 절차서 및 기록서

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart E-원료, 의약품 용기 및 마개의 관리

Sec. 211.84-원료, 의약품 용기 및 마개의 시험과 승인 또는 부적합 판정

(a) 품질관리조직(QCU)이 검체를 채취하여 상황에 따라 시험 또는 검사를 실시한 다음에 사용 승인을 하기까지 원료, 의약품 용기 및 마개 각 제조단위의 사용을 보류해야 한다.

(b) 제조단위별로 입고 시마다 대표 검체를 채취하여 시험 또는 검사를 실시한다. 검체 채취 대상 컨테이너의 수와 각 컨테이너별 검체량은 211.170항에 따른 분석과 보존에 필요한 양, 납품업체의 과거 품질 내역, 바람직한 수준의 정밀도, 신뢰 수준, 원료의 가변성에 대한 통계적 기준 같은 적절한 기준에 근거하여 설정한다.

(c) 검체는 다음 절차에 따라 채취한다.

(1) 필요한 경우에 원료에 오염물질이 도입되지 않도록 하는 방식으로 해당 원료 컨테이너를 청소한다.

(2) 내용물의 오염과 다른 원료, 의약품 용기 또는 마개의 오염을 방지할 수 있는

방식으로 컨테이너를 개봉하고 검체를 채취한 다음에 다시 밀봉한다.

(3) 필요한 경우에는 무균 설비와 무균 검체 채취 기법을 활용한다.

(4) 원료 검체를 컨테이너의 상부, 중간부 및 하부에서 채취할 필요가 있는 경우, 그와 같이 부위별로 채취한 검체를 혼합하여 시험해서는 안 된다.

(5) 검체 용기는 다음 사항을 알 수 있도록 표시해야 한다. 검체명, 제조번호, 검체를 채취한 컨테이너, 검체 채취 일자, 그리고 검체 채취자의 이름.

(6) 검체를 채취한 컨테이너에는 검체가 채취되었음을 표시해야 한다.

(d) 검체의 검사 및 시험은 다음과 같이 실시한다.

(1) 의약품의 각 원료를 확인하기 위하여 적어도 한 가지 시험을 수행해야 한다. 해당되는 경우에는 특이적 확인 시험을 실시한다.

(2) 각 원료에 대하여 순도, 함량 및 품질이 모든 적절한 규격 문서에 부합하는지 시험한다. 제조업자가 상기의 시험을 실시하는 대신에, 각 원료 납품업체가 제공하는 분석 보고서로 대치할 수도 있다. 다만 제조업자는 원료에 대하여 적어도 특이적 확인 시험을 실시해야 하며, 제조업자는 적절한 주기로 납품업체가 제공하는 시험 결과를 적절하게 밸리데이션하여 납품업체가 실시한 분석의 신뢰성을 입증해야 한다.

(3) 용기 및 마개는 적절한 모든 규격 문서에 적합한지 시험해야 한다. 제조업자가 상기의 시험을 실시하는 대신에, 납품업체가 제공하는 시험 성적서로 대체할 수도 있다. 다만 제조업자는 용기 및 마개에 대하여 최소한 육안에 의한 확인을 실시해야 하며, 제조업자는 적절한 주기로 납품업체가 제공하는 시험 결과를 적절하게 밸리데이션하여 납품업체가 실시한 시험 결과의 신뢰성을 확립해야 한다.

(4) 적절한 경우에는 현미경을 사용하여 원료를 검사해야 한다.

(5) 오물, 곤충 또는 기타 외부 물질에 오염되기 쉬운 원료, 의약품 용기 또는 마개 각 제조단위는 그러한 오염에 대하여 설정된 규격에 따라 검사하여야 한다.

(6) 목적 용도의 관점에서 바람직하지 않은 미생물 오염의 가능성이 있는 원료, 의약품 용기, 또는 마개 각 제조단위에 대하여 사용하기 전에 미생물 시험을 실시해야한다.

(e) 확인, 함량, 품질, 순도 및 이 항의 (d)에 따른 기타 관련 시험에 대한 적절한 규격 문서에 부합하는 각 원료, 의약품 용기 또는 마개 제조단위는 적합 승인을 받고 제조에 사용할 수 있다. 상기 규격에 부합하지 않은 제조단위는 부적합으로 처리해야 한다.

Sec. 211.86-승인된 원료, 의약품 용기, 마개의 사용

사용 승인된 원료, 의약품 용기 및 마개는 가장 먼저 승인된 재고를 우선 사용하도록 하여야 한다. 이 기준을 준수하지 못하는 일탈은 타당한 사유가 있고 예외적인 경우에만 허용된다.

Sec. 211.87-승인된 원료, 의약품 용기 및 마개의 재시험

공기, 열 또는 원료, 의약품 용기, 마개에 부정적 영향을 줄 수 있는 조건에 노출되거나 장기 보관 이후에 필요에 따라, 211.84항에 의거하여 품질관리조직(QCU)은 원료, 의약품 용기 및 마개의 확인, 함량, 품질 및 순도에 대하여 재시험 또는 재검사를 실시하고 적합 또는 부적합 판정을 내린다.

Sec. 211.89-부적합 원료, 의약품 용기 및 마개

부적합 처리된 원료, 의약품 용기 및 마개는 그 상태를 표시하고 격리 보관 시스템에서 관리하여, 제조 또는 가공 작업에 투입되지 않도록 하여야 한다.

Subpart G-포장 및 라벨 작업 관리

Sec. 211.122-자재 검사 및 사용 기준

(a) 포장 자재 및 라벨의 입고, 확인, 보관, 취급, 검체 채취, 검사 및/또는 시험에 대한 사항을 충분히 자세하게 기재한 절차 문서가 있어야 하며 이를 준수해야 한다. 라벨과 포장 자재는 입고 시에 대표 검체를 채취하여 검사 또는 시험을 실시한 다음에 의약품의 포장 또는 라벨 작업에 사용해야 한다.

(b) 적절한 규격 문서에 부합하는 모든 라벨 또는 포장 자재를 승인하고 사용할 수 있다. 상기 규격에 부합하지 않은 모든 라벨 또는 포장 자재는 작업에 사용되지 않도록 부적합 처리 해야 한다.

(c) 라벨 및 포장 자재 유형별 입고분 마다 입고, 검사 또는 시험 및 적/부 여부에 대한 기록서를 유지해야 한다.

(d) 의약품 종류, 함량, 제형 또는 내용량별 라벨 및 기타 표시 자재는 적절하게 표시하여 별도로 보관해야 한다. 허가 받은 작업원만이 이 보관지역에 출입할 수 있어야 한다.

(e) 구형 및 오래된 라벨, 표시 자재 및 기타 포장자재는 폐기해야 한다.

(f) 각기 다른 의약품 또는 동일 의약품이라도 함량 또는 순내용량이 서로 다른 의약품의 라벨 작업에서, 갱인쇄 시트의 라벨이 크기, 형태, 또는 색상에 의해 적절하게 구분되어 있지 않다면 갱인쇄 라벨을 사용해서는 안 된다.

(g) 컷 라벨을 사용하는 경우에는 포장 및 라벨 작업 시에 다음과 같은 특별한 관리 절차 가운데 하나를 실시해야 한다.

(1) 의약품별로 그리고 함량별로 전용의 라벨 및 포장 작업 라인을 사용한다.

(2) 최종 작업 도중에 또는 작업 완료 후에 라벨 작업이 올바르게 되었는지 전량 검사할 수 있는 적절한 전자식 또는 전자기계식 설비를 이용한다.

(3) 수작업으로 라벨 작업을 하는 경우에는 최종 작업 도중에 또는 작업 완료 후에 라벨 작업이 올바르게 되었는지 육안으로 전량 검사한다. 이와 같은 검사를 작업원 한 명이 실시하고 별도의 다른 작업원이 다시 확인한다.

(h) 의약품 단위 라벨 또는 케이스에 표시 내용을 인쇄하는 제조 라인 상의 인쇄 장치

또는 제조 라인과 관련된 장치는, 모든 인쇄 사항이 배치 생산기록서에 명기된 사항과 부합하는지 모니터 해야 한다.

Sec. 211.125 - 라벨 발행

(a) 의약품 라벨 작업에 사용하기 위하여 발행되는 라벨에 대해 엄격한 관리를 실시하여야 한다.

(b) 특정 배치에 사용하기 위하여 발행되는 라벨 자재는 마스터 생산기록서 또는 배치 생산기록서에 명기된 라벨과의 동일성 및 부합성을 신중하게 검사해야 한다.

(c) 발행된 라벨 수량, 사용 수량 및 반환 수량을 점검하고 관리할 수 있는 절차가 있어야 하며, 제조 완료된 의약품 수량과 발행된 라벨 수량 사이의 차이가 종래의 작업데이터에 기초하여 설정된 허용 기준을 벗어나는 경우에는 그 차이를 평가해야 한다. 이러한 차이는 211.192항에 따라 조사해야 한다. 211.122(g)(2)에 의거하여 라벨이 제대로 되었는지 전량 검사하는 경우에는 컷 라벨이나 롤 라벨의 경우에 라벨 수율 관리를 하지 않는다.

(d) 제조단위 번호 또는 관리 번호가 기재된 채로 사용되지 않은 초과 라벨은 모두 폐기한다.

(e) 반환된 라벨은 혼입을 방지하고 적절히 확인할 수 있는 방식으로 관리하고 보관해야 한다.

(f) 라벨 발행에 대한 관리 절차를 상세하게 기록한 절차 문서가 있어야 하며 이를 준수해야 한다.

Subpart E-Control of Components and Drug Product Containers and Closures

Sec. 211.84-Testing and approval or rejection of components, and closures

(a) Each lot of components, drug product containers, and closures shall be withheld from use until the lot has been sampled, tested, or examined, as appropriate, and released for use by the quality control unit.

(b) Representative samples of each shipment of each lot shall be collected for testing or examination. The number of containers to be sampled, and the amount of material to be taken from each container, shall be based upon appropriate criteria such as statistical criteria for component variability, confidence levels, and degree of precision desired, the past quality history of the supplier, and the quantity needed for analysis and reserve where required by §211.170.

(c) Samples shall be collected in accordance with the following procedures:

(1) The containers of components selected shall be cleaned when necessary in a manner to prevent introduction of contaminants into the component.

(2) The containers shall be opened, sampled, and resealed in a and contamination of other components, drug product containers, or

closures. manner designed to prevent contamination of their contents

(3) Sterile equipment and aseptic sampling techniques shall be used when necessary.

(4) If it is necessary to sample a component from the top, middle, and bottom of its container, such sample subdivisions shall not be composited for testing.

(5) Sample containers shall be identified so that the following information can be determined: name of the material sampled, the lot number, the container from which the sample was taken, the date on which the sample was taken, and the name of the person who collected the sample.

(6) Containers from which samples have been taken shall be marked to show that samples have been removed from them.

(d) Samples shall be examined and tested as follows:

(1) At least one test shall be conducted to verify the identity of each component of a drug product. Specific identity tests, if they exist, shall be used.

(2) Each component shall be tested for conformity with all appropriate written specifications for purity, strength, and quality. In lieu of such testing by the manufacturer, a report of analysis may be accepted from the supplier of a component, provided that at least one specific identity test is conducted on such component by the manufacturer, and provided that the manufacturer establishes the reliability of the supplier's analyses through appropriate validation of the supplier's test results at appropriate intervals.

(3) Containers and closures shall be tested for conformity with all appropriate written specifications. In lieu of such testing by the manufacturer, a certificate of testing may be accepted from the supplier, provided that at least a visual identification is conducted on such containers/closures by the manufacturer and provided that the manufacturer establishes the reliability of the supplier's test results through appropriate validation of the supplier's test results at appropriate intervals.

(4) When appropriate, components shall be micrpica

Sec. 211.86—Use of approved components, drug product containers, and closures

Sec. 211.87—Retesting of approved components, drug product containers, and closures

Components, drug product containers, and closures shall be retested or

re-examined, as appropriate, for identity, strength, quality, and purity and approved or rejected by the quality control unit in accordance with Sec. 211.84 as necessary, e.g., after storage for long periods or after exposure to air, heat or other conditions that might adversely affect the component, drug product container, or closure.

Sec. 211.89-Rejected components, drug product containers, and closures

Rejected components, drug product containers, and closures shall be identified and controlled under a quarantine system designed to prevent their use in manufacturing or processing operations for which they are unsuitable.

Subpart G - Packaging and Labelling Control

Sec. 211.122 - Materials examination and usage criteria

(a) There shall be written procedures describing in sufficient detail the receipt, identification, storage, handling, sampling, examination, and/or testing of labeling and packaging materials; such written procedures shall be followed. Labeling and packaging materials shall be representatively sampled, and examined or tested upon receipt and before use in packaging or labeling of a drug product.

(b) Any labeling or packaging materials meeting appropriate written specifications may be approved and released for use. Any labeling or packaging materials that do not meet such specifications shall be rejected to prevent their use in operations for which they are unsuitable.

(c) Records shall be maintained for each shipment received of each different labeling and packaging material indicating receipt, examination or testing, and whether accepted or rejected.

(d) Labels and other labeling materials for each different drug product, strength, dosage form, or quantity of contents shall be stored separately with suitable identification. Access to the storage area shall be limited to authorized personnel.

(e) Obsolete and outdated labels, labeling, and other packaging materials shall be destroyed.

(f) Use of gang printing of labeling for different drug products or different strengths or net contents of the same drug product, is prohibited unless the labeling from gang-printed sheets is adequately differentiated by size, shape, or color.

(g) If cut labeling is used, packaging and labeling operations shall include

one of the following special control procedures:

(1) Dedication of labeling and packaging lines to each different strength of each different drug product.

(2) Use of appropriate electronic or electro-mechanical equipment to conduct a 100-percent examination for correct labeling during or after completion of finishing operations; or

(3) Use of visual inspection to conduct a 100-percent examination for correct labeling during or after completion of finishing operations for hand-applied labeling. Such examination shall be performed by one person and independently verified by a second person.

(h) Printing devices on, or associated with, manufacturing lines used to imprint labeling upon the drug product unit label or case shall be monitored to assure that all imprinting conforms to the print specified in the batch production record.

Sec. 211.125 - Labelling issuance

(a) Strict control shall be exercised over labeling issued for use in drug product labeling operations.

(b) Labeling materials issued for a batch shall be carefully examined for identity and conformity to the labeling specified in the master or batch production records.

(c) Procedures shall be utilized to reconcile the quantities of labeling issued, used, and returned, and shall require evaluation of discrepancies found between the quantity of drug product finished and the quantity of labeling issued when such discrepancies are outside narrow preset limits based on historical operating data. Such discrepancies shall be investigated in accordance with §211.192. Labeling reconciliation is waived for cut or roll labeling if a 100-percent examination for correct labeling is performed in accordance with §211.122(g)(2).

(d) All excess labeling bearing lot or control numbers shall be destroyed.

(e) Returned labeling shall be maintained and stored in a manner to prevent mixups and provide proper identification.

(f) Procedures shall be written describing in sufficient detail the control procedures employed for the issuance of labeling; such written procedures shall be followed.

마. 완제품 관리에 관한 사항
1) 입·출하 시 승인판정의 확인방법
2) 보관장소 및 보관방법
3) 출하 시의 선입선출방법
바. 위탁제조에 관한 사항
1) 원자재의 공급, 반제품 또는 완제품의 운송 및 보관 방법
2) 수탁자 제조기록의 평가방법
사. 그 밖에 제3.2호의 제조부서 책임자의 의무 이행에 관련된 세부 기준 등 필요한 사항

해 설

1) 제조단위(로트)를 출하 또는 유통 전에 완제품이 설정된 규격에 부합하는지 확인하기 위하여 포장 및 표시 작업을 포함하여 제조 및 시험실 관리 기록서를 검토하고 승인하는 문서화된 절차를 수립하고 준수하여야 한다.
2) 위탁 제조 및 시험에 관한 상세 사항은 "15. 위탁제조 및 위탁시험 관리"를 참고한다

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 4. 문서화
[별표 17] 6. 품질관리
[별표 17] 7. 위탁제조 및 시험

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Sec 211.165 시험 및 출하 승인
(a) 의약품 배치별로 제품 출하 승인에 앞서 각 활성 성분의 확인과 함량 시험을 포함하여 의약품이 최종 규격에 적합한지 시험을 통해 적절하게 판정해야 한다. 유효기간이 짧은 방사성 의약품에 대하여 무균 시험 및/또는 발열성 물질 시험을 하는 경우, 이들 시험이 완료되기에 앞서 배치를 출하할 수도 있다. 다만 이들 시험은 가능한 신속하게 완료되어야 한다.

Sec 211.165 Testing and release for distribution

(a) For each batch of drug product, there shall be appropriate laboratory determination of satisfactory conformance to final specifications for the drug product, including the identity and strength of each active ingredient, prior to release. Where sterility and/or pyrogen testing are conducted on specific batches of short-lived radiopharmaceuticals, such batched may be released prior to completion of sterility and/or pyrogen testing, provided such testing is completed as soon as possible.

4.4 제조위생관리기준서

제조위생관리기준서에는 다음 각 목의 사항이 포함되어야 한다.

가. 작업원의 건강관리 및 건강상태의 파악·조치방법

해 설

제조위생관리기준서는 제조소마다 제조환경의 위생관리를 철저히 하고 제조하는 의약품의 오염을 방지하기 위해 작업소, 제조시설 및 작업원의 위생관리, 그 밖의 필요한 사항이 문서화되어야 한다.

1) 전직원은 입사 시 건강검진을 받아야 한다. 제조업자는 제품의 품질과 관련된 건강상태에 대해 제조업자가 보고받을 수 있는 지침을 마련할 책임을 진다. 최초 건강검진 이후에도 업무와 개인 건강에 필요한 경우 검진을 실시하여야 한다.
2) 전염병에 걸린 자 또는 신체의 노출부위에 개방상처가 있는 자가 의약품 제조에 관여하지 않도록 하는 조치를 최대한 취하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 2.5 작업원의 위생

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Sec 211.56 위생 (b) 위생 관련 업무 분장과 건물 및 시설의 청소를 위한 청소 주기, 방법, 사용 설비 및 물품에 대하여 충분히 구체적으로 기술한 절차 문서가 있어야 하며 이에 따라야 한다.
Sec 211.56 Sanitation (b) There shall be written procedure assigning responsibility for sanitation and describing in sufficient detail the cleaning schedules, methods, equipment, and materials to be used in cleaning the buildings and facilities; such written procedures shall be followed.

참고자료 캐나다 GUI-0104

Section
C.02.008
(2) 제조 혹은 포장 및 라벨링 작업시 의약품이 노출되는 모든 공간의 사람의 출입을 금해야 한다.
(a) 만일 작업원이 감염되거나 병을 전염시키는 보균자일 경우
(b) 작업원 신체의 노출 부위중 상처가 있는 경우

Section
C.02.008
(2) No person shall have access to any area where a drug is exposed during its fabrication or packaging/labelling if the person (a) is affected with or is a carrier of a disease in a communicable form; or (b) has an open lesion on any exposed surface of the body.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 179

제8조 실행 절차
제조사는 제조지역의 위생관리 절차를 마련 유지해야 한다. 이는 건물 및 시설, 작업원, 혹은 그 밖의 필요사항에 대한 청소 및 위생을 포함한다.
27조 제조 관리
(6) B. 작업원이 미생물 등으로 감염되어 제품을 오염시키지 않도록 건강검진의 주기는 6개월을 초과해서는 안 된다.

Article 8. (Operating Procedure)
A Manufacturer, Etc. shall prepare and maintain, at each manufacturing site, a hygiene control protocol; describing the sanitation and hygiene of the building and facilities, and of the personnel, and other necessary matters.
Article 27 Manufacturing Control
(6) B. To have personnel undergo medical checkups at intervals not exceeding six months in order to confirm that they do not have diseases that are suspected to contaminate a Product, Etc. by microorganisms, etc.;

나. 작업원의 수세, 소독방법 등 위생에 관한 사항
다. 작업복장의 규격, 세탁방법 및 착용규정

해 설

구체적인 위생프로그램을 확립하고 제조소 내 다양한 필요에 따라 적용하여야 한다. 위생프로그램에는 건강, 위생실습, 및 작업원 복장과 관련된 절차가 포함되어야 한다. 작업소 및 관리구역에 출입하는 모든 자는 이러한 절차를 이해하고 철저하게 준수하여야 한다. 경영진은 위생프로그램 준수를 촉진하여야 하며 교육 과정 중에 위생프로그램을 광범위하게 다루어야 한다.

1) 작업소 및 보관소에서 음식 섭취, 껌을 씹는 행위, 흡연, 음식물, 담배 및 개인의약품 보관은 금지되어야 한다. 일반적으로 제조소 또는 제품이 부정적 영향을 받을 수 있는 모든 기타 구역에서 모든 비위생적인 행위를 금지하여야 한다.
2) 작업원은 청정구역 입실 전에 수세 시설을 사용하도록 지도한다.
3) 작업원은 종사하는 제조 행위에 적합한 청결한 작업복을 착용하여야 하며 적절한 경우, 작업복을 교체하여야 한다. 필요한 경우 반제품 및 완제의약품이 오염되지 않도록 머리, 얼굴, 손 및 팔 덮개와 같은 추가적인 보호 장비를 착용하여야 한다.
   가) 더러워진 보호장구는 재사용할 수 있다면 문서화된 절차에 따라 세척할 때까지, 필요한 경우 소독 또는 멸균할 때까지 분리된 용기에 보관하여야 한다.
   나) 사용 후 작업복은 사용 중인 작업복과의 혼동방지를 위해 준비된 분류함에 각 청정도 및 작업 특성별로 분리·회수한다. 회수한 작업복은 특성 별로 분류한 후 세탁하여 사용하여야 한다.(예 : 페니실린제제 작업복, 세팔로스포린제제 작업복, 생물학적 제제 작업복, 일반제제 작업복 등 함께 세탁할 시 교차오염의 문제가 있는 작업복은 분리하여 세탁)

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 2.5 작업원의 위생

참고자료 캐나다 GUI-0104

C.02.008 - 위생

3. 작업원은 제조와 연관된 작업에 적합한 청결한 복장을 해야 하고 적절한 시기에 환복해야 한다. API의 오염방지를 위해 필요시 머리, 얼굴, 손, 팔을 감싸는 추가적인 보호장구를 착용해야 한다.

3.1 더러워진 보호장구는 재사용가능하다면 세척 시까지 그리고 절차에 맞게 소독 혹은 멸균 시까지 분리된 용기에 보관해야 한다. 가정환경의 세척은 수용 불가능하다.

C.02.008 - Sanitation

3. Personnel should wear clean clothing suitable for the manufacturing activity with which they are involved and this clothing should be changed when appropriate. Additional protective apparel, such as head, face, hand, and arm coverings, should be worn when necessary, to protect APIs from contamination.

3.1 Soiled protective garments, if reusable, should be stored in separate containers until properly laundered and, if necessary, disinfected or sterilized, according to a written procedure. Washing garments in a domestic setting is unacceptable.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 179

제27조 제조관리

(6) A. 제조공정에 관여하는 작업원들은 멸균된 작업복, 작업화, 캡, 마스크를 착용해야 한다.

Article 27. Manufacturing Control

(6) A. To have personnel engaged in manufacturing wear work clothes, shoes, caps and masks that have been disinfected;

라. 작업실 등의 청소(필요한 경우 소독을 포함한다. 이하 같다) 방법 및 청소주기
마. 작업실 등의 청소에 사용하는 약품 및 기구
바. 청소상태의 평가방법
사. 작업소의 청정도관리에 관한 사항

해 설

완제의약품 제조에 사용하는 건물은 적절히 유지관리하고 보수하며 청결한 상태로 유지하여야 한다.

1) 위생 업무에 대해 책임자를 지정하고 청소 일정, 방법, 장비, 건물, 설비 청소에 사용되는 물품을 기술한 문서화된 절차를 수립하여야 한다. 또한 청소 상태의 평가 방법을 문서화하고, 그 상태를 확인할 수 있어야 한다.
2) 필요한 경우 설비, 원료약품, 포장 및 표시재료, 완제의약품의 오염을 방지하기 위해 적절한 살서제, 살충제, 항진균제, 훈증제, 세척제 및 소독제의 사용에 대한 문서화된 절차도 수립하여야 한다. 예를 들어, 문서화된 SOP에는 작업실의 청소나 소독에 약품을 사용할 경우 그 세정제와 소독제의 상품명, 화학적 특성과 사용상의 주의사항, 조제(사용농도), 사용방법을 구체적으로 기재하고 사용하는 장치나 보조기구도 기재한다. 이들의 사용으로 인해 설비, 원료, 반제품 등이 오염되지 않아야 한다. 소독제 선정시 미국약전(general information <1072>) 등 공정서를 참조할 수 있다.
3) 작업소는 작업소 내에서 취급하는 제품 및 시행되는 작업과 외부환경 모두에 적절한 공기조절장치(온도 및 필요한 경우 습도와 여과를 포함)를 사용하여 효과적으로 환기를 실시하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3. 시설, 설비 및 기계 (기기)
[별표 17] 4. 문서화

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart C-건물 및 시설

Sec. 211.56-위생

(a) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 모든 건물은 깨끗하고 위생적인 상태로 유지되어야 한다. 그러한 모든 건물은 (실험 동물 이외의) 설치류, 조류, 곤충류 및 기타 해충이 침입하지 않도록 되어야 한다. 쓰레기 및 유기 폐기물은 적시에 위생적인 방식으로 보관하고 폐기해야 한다.

(b) 위생 관련 업무 분장과 건물 및 시설의 청소를 위한 청소 주기, 방법, 사용 설비 및 물품에 대하여 충분히 구체적으로 기술한 절차 문서가 있어야 하며 이에 따라야 한다.

(c) 적합한 살서제, 살충제, 살균제, 훈증제 및 세척제와 소독제의 사용 방법에 대한 절차 문서를 갖추어야 한다. 상기 절차 문서는 설비, 원료, 의약품 용기, 마개, 포장자재, 라벨 자재 또는 의약품의 오염을 방지할 수 있도록 설계해야 하며, 이에 따라 작업을 하여야 한다. 살서제, 살충제 및 살균제는 "연방 살충제, 살균제 및 살서제법(7 USC 135)"에 의거하여 등록된 것이어야 하며 이에 따라 사용해야 한다.

(d) 위생 작업 절차는 일상적인 작업 중에 정규 직원이 수행하는 업무는 물론이고 하청업체 또는 임시직 직원이 수행하는 업무에도 적용되어야 한다.

Sec. 211.58-유지관리

의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 건물은 우수한 보수 상태로 유지되어야 한다.

Subpart C-Buildings and Facilities

Sec. 211.56-Sanitation

(b) There shall be written procedures assigning responsibility for sanitation and describing in sufficient detail the cleaning schedules, methods, equipment, and materials to be used in cleaning the buildings and facilities; such written procedures shall be followed.

(c) There shall be written procedures for use of suitable rodenticides, insecticides, fungicides, fumigating agents, and cleaning and sanitizing agents. Such written procedures shall be designed to prevent the contamination of equipment, components, drug product containers, closures, packaging, labeling materials, or drug products and shall be followed. Rodenticides, insecticides, and fungicides shall not be used unless registered and used in accordance with the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act(7 U.S.C. 135).

(d) Sanitation procedures shall apply to work performed by contractors or temporary employees as well as work performed by full-time employees during the ordinary course of operations.

Sec. 211.58-Maintenance

Any building used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall be maintained in a good state of repair.

참고자료 캐나다 GUI-0104

C.02.007-위생

(2) (1)의 부분항목에 명시된 위생프로그램은 다음의 사항을 포함한다:

(a) 의약품의 제조 혹은 포장 및 라벨링 장소와 설비에 대한 세척절차;

(b) 의약품의 제조, 포장 및 라벨링 시 위생적인 취급

C.02.007-Sanitation

아. 제조시설의 세척 및 평가

1) 책임자 지정
2) 세척 및 소독 계획
3) 세척방법과 세척에 사용되는 약품 및 기구
4) 제조시설의 분해 및 조립 방법
5) 이전 작업 표시 제거방법
6) 청소상태 유지방법
7) 작업 전 청소상태 확인방법

해 설

1) 설비 세척 및 세척 이후 완제의약품 제조 목적의 사용을 위한 출고에 대해 문서화된 절차를 수립하여야 한다. 세척 절차에는 작업원이 재현성이 있고 효과적인 방법으로 각 종류의 설비를 청소할 수 있도록 다음과 같은 세부 사항이 포함되어야 한다.
   가) 세척을 실시하는 자의 요건(교육·훈련 등), 설비의 세척에 대한 책임
   나) 세척 주기(필요한 경우 소독 주기 포함)
   다) 세척용 세척제의 희석을 포함한 세척 방법 및 사용 약품에 대한 설명
   라) 적절한 세척을 위한 각 설비의 해체와 조립에 대한 설명
   마) 이전 제조단위 표시물 제거 또는 삭제 방법
   바) 사용하기 전까지 세척된 설비를 오염으로부터 보호하기 위한 방법
   사) 사용 전 설비의 청결도 검사
   아) 공정 완료 후 설비 세척까지의 최대 경과 시간 설정
2) 잔류물의 허용 기준과 세척 절차 및 세척제 선택을 정하고 타당성을 입증하 여야 한다.
3) 설비는 적절한 방법으로 내용물과 청결 상태가 식별되어야 한다.
4) 주요 설비의 사용, 세척, 위생 처리 및(또는) 멸균, 유지관리 기록에는 해당 설비에서 처리된 각 제조단위의 날짜, 시간(해당하는 경우), 제품 및 제조번호와 세척 및 유지보수를 실시한 사람을 기재하여야 한다.
5) 설비를 하나의 완제의약품 제조 전용으로 사용하는 경우 완제의약품 제조단위가 추적 가능한 순서에 따른다면 개별 설비 기록은 필요하지 않다. 전용설비를 사용하는 경우 세척, 유지관리 및 사용기록은 제조기록서의 일부로 기록할 수도 있고 별도로 관리할 수도 있다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3. 시설, 설비 및 기계 (기기)

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart J – 기록서 및 보고서

Sec. 211.182 – 설비 세척 및 사용 기록

설비별 기록서에 주요 설비의 세척, 유지관리(윤활유 주입 및 조정 같은 일상적인 유지관리는 제외), 사용에 관한 사항을 기록해야 하며, 설비별 기록서는 그 설비로 처리된 배치의 제조단위 번호, 제품, 일자, 시간에 관한 정보를 포함하고 있어야 한다. 한 제품의 제조에만 전용으로 사용되는 설비인 경우에는, 그 제품의 제조단위 또는 배치 번호가 일련번호로 부여되고 그에 따라 순서대로 제조되면, 설비별 기록서는 필요하지 않다. 전용 설비를 사용하는 경우에는 세척, 유지 관리 및 사용에 관한 사항을 배치 기록서의 일부로 기록할 수 있다. 세척 및 유지관리 업무를 수행하는 작업원과 이중 점검을 수행하는 작업원은(또는 세척 및 유지관리를 섹션 211.68에 따른 자동화 설비를 이용해 수행하는 경우에는 자동화 설비가 수행한 세척 및 유지관리를 확인하는 자는) 해당 작업이 완료되었다는 의미로 기록서에 날짜를 기입하고 서명 또는 이니셜을 기재한다. 기록서에 시간 순서대로 기재한다.

Subpart D–설비

Sec. 211.67–설비 세척 및 유지 관리

(a) 설비와 기구를 적절한 주기로 청소, 유지관리, 그리고 의약품 특성을 감안하여 적절하게 소독 및/또는 멸균하여, 의약품의 안전성, 확인, 함량, 품질, 또는 순도가 공식 또는 기타 설정된 기준을 벗어나 변화되도록 할 수 있는 오염이나 오작동을 방지해야 한다.

(b) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 기구를 포함한 설비의 세척과 유지관리에 대한 절차 문서가 확립되어 있어야 하며 이를 따라야 한다. 절차 문서는 다음사항을 포함하여야 하나 이에 국한되는 것은 아니다.

(1) 설비 세척과 유지 관리 업무의 분장.

(2) 적절한 경우에는 위생 처리 일정을 포함한 유지 관리 및 세척 일정.

(3) 세척 및 유지 관리 작업 방법, 사용 설비 및 물품에 대한 상세한 설명과 적절한 세척 및 유지 관리를 위해 필요한 설비의 분해와 조립 방법.

(4) 이전 작업 배치 표시물의 제거 또는 말소.

(5) 사용 전까지 깨끗한 설비가 오염되지 않도록 하기 위한 보호 조치.

(6) 사용 직전에 설비의 청결도 검사.

(c) 211.180 및 211.182항에 규정된 바에 따라 유지 관리, 세척, 위생 처리 및 검사에 대한 기록서를 보관하여야 한다.

Subpart J—Records and Reports

Sec. 211.182—Equipment cleaning and use log

A written record of major equipment cleaning, maintenance (except routine maintenance such as lubrication and adjustments), and use shall be included in individual equipment logs that show the date, time, product, and lot number of each batch processed. If equipment is dedicated to manufacture of one product, then individual equipment logs are not required, provided that lots or batches of such product follow in numerical order and are manufactured in numerical sequence. In cases where dedicated equipment is employed, the records of cleaning, maintenance, and use shall be part of the batch record. The persons performing and double—checking the cleaning and maintenance (or, if the cleaning and maintenance is performed using automated equipment under Sec. 211.68, just the person verifying the cleaning and maintenance done by the automated equipment) shall date and sign or initial the log indicating that the work was performed. Entries in the log shall be in chronological order.

Subpart D—Equipment

Sec. 211.67—Equipment cleaning and maintenance

(a) Equipment and utensils shall be cleaned, maintained, and, as appropriate for the nature of the drug, sanitized and/or sterilized at appropriate intervals to prevent malfunctions or contamination that would alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug product beyond the official or other established requirements.

(b) Written procedures shall be established and followed for cleaning and maintenance of equipment, including utensils, used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product. These procedures shall include, but are not necessarily limited to, the following:

(1) Assignment of responsibility for cleaning and maintaining equipment;

(2) Maintenance and cleaning schedules, including, where appropriate, sanitizing schedules;

(3) A description in sufficient detail of the methods, equipment, and materials used in cleaning and maintenance operations, and the methods of disassembling and reassembling equipment as necessary to assure proper cleaning and maintenance;

(4) Removal or obliteration of previous batch identification;
(5) Protection of clean equipment from contamination prior to use;
(6) Inspection of equipment for cleanliness immediately before use.
(c) Records shall be kept of maintenance, cleaning, sanitizing, and inspection as specified in §211.180 and 211.182.

참고자료 캐나다 GUI-0104

C.02.007-위생

9. 원료의약품 제조에 사용되는 설비의 세척 및 일련의 출하에 대해 문서화된 절차가 있어야 한다. 작업원이 각 유형의 설비를 세척하는데 충분히 상세한 세척절차를 마련하여야 한다. 이는 인수인계가 가능하고 효과적으로 작성 되어야 하며. 다음의 사항을 포함해야 한다:
- 설비의 세척에 대한 책임부여
- 살균을 포함한 세척 일정
- 장비의 세척에 사용되는 세척액(분말)을 포함하는 세척 방법 및 재료에 대한 설명
- 적절한 세척을 위해 장비를 분해 및 재조립하는 것에 대한 설명
- 이전 배치 확인물에 대한 제거의 설명
- 사용전 설비의 교차오염을 방지하는 방법에 대한 설명
- 사용직전 장비의 청결상태를 점검
- 공정의 종료와 장비의 세척사이 최대시간 설정

C.02.007-Sanitation

자. 해충이나 쥐를 막는 방법 및 점검주기

해 설

벌레나 쥐와 같은 동물의 침입은 제조환경 및 제품의 오염, 제품의 신뢰성에 영향을 미치고 작업원에게도 피해를 줄 수 있기 때문에 이에 대한 대책이 필요하다.
제조위생관리기준서 또는 하위 절차서에는 방충·방서와 관련하여 다음과 같은 사항이 기술되어야 한다.

1) 작업소나 보관소로 곤충이나 설치류 등 동물의 침입을 최대한 예방할 수 있는 방충 방서 설계 및 필요한 시설에 대한 설명(예를 들면 출입구에 에어 샤워나 에어 커튼 등의 침입 차단 시설 설치, 벌레 유인등 설치, 쥐약, 쥐덫 또는 초음파 퇴서기를 놓는 방법 등)
2) 방충·방서 시설의 설치 장소 및 벌레나 쥐의 실내 침입여부 또는 서식 상태 등 그 추이를 파악하기 위한 점검 방법 및 주기
3) 방충방서에 사용되는 살서제, 살충제의 적절한 사용에 관한 사항
4) 방충·방서 작업을 외부 전문업체에 의뢰하여 운영하는 경우, 적합한 업체를 선정 및 작업 내용에 대한 점검 확인에 관한 사항

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3. 시설, 설비 및 기계 (기기)

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

sec211.56 위생 (a) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 모든 건물은 깨끗하고 위생적인 상태로 유지되어야 한다. 그러한 모든 건물은 (실험 동물 이외의) 설치류, 조규, 곤충류 및 기타 해충이 침입하지 않도록 되어야 한다. 쓰레기 및 유기 폐기물은 적시에 위생적인 방식으로 보관하고 폐기해야 한다.
sec211.56 Sanitation (a) Any building used in the manufacture, processing, packing, of holding of a drug product shall be maintained in a clean and sanitary condition, Any such building shall be free of infestation by rodents, birds, insects, and other vermin (other than laboratory animals). Trash and organic waste matter shall be held and disposed of in a timely and sanitary manner.

차. 그 밖에 제3.2호의 제조부서 책임자의 의무 이행에 관련된 세부 기준 등 필요한 사항

해 설

제조위생관리기준서 또는 하위 절차서에 제조부서책임자의 의무 이행과 관련하여 다음 사항이 기재될 수 있다.

1) 배관, 조명, 환기구 등 작업소, 시험실, 보관소의 시설과 기타 부대시설의 청소, 세척 및 유지관리에 대한 사항
2) 건물 및 인접 주변 지역에서 발생하는 하수, 폐기물 및 기타 쓰레기(예 : 제조 과정에서 발생한 고체, 액체 또는 가스성 부산물)에 대한 안전하고 위생적인 처리방안, 폐기물 용기 및 배관의 명확한 표시방안

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3. 시설, 설비 및 기계 (기기)

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

sec211.50 오수 및 폐기물 건물 및 인접 구역에서 발생되는 오구, 쓰레기 및 기타 폐기물은 안전하고 위생적인 방식으로 처리해야 한다.
sec211.50 Sewage and refuse Sewage, trash, and other refuse in and from the building and immediate premises shall be disposed of in a safe and sanitary manner.

5 문서

5.1 문서의 작성

가. 모든 문서의 작성 및 개정·승인·배포·회수 또는 폐기 등 관리에 관한 사항이 포함된 문서관리규정을 작성하여야 한다.

나. 문서는 알아보기 쉽게 작성하여야 하며, 작성된 문서에는 제조부서 책임자 또는 품질(보증)부서 책임자의 서명과 승인 연월일이 있어야 한다.

해 설

1) 원칙적으로 모든 문서는 한글로 표기하며 필요 시 외국어로 작성한 문서를 활용할 수 있다. 문서를 제정 또는 개정할 때 작성하는 요령과 검토·승인하는 절차와 사용처에 배포하는 절차, 개정 전의 문서를 회수 또는 폐기하는 절차 등을 문서로 규정한다.
   가) 문서의 체계를 확립하고 문서의 양식과 구성 및 필요한 경우 문서번호 부여방법을 정한다.
   나) 표준문서를 복제하여 작업용 문서(사본)를 만들 때, 복제 과정에서 어떤 오류도 일어나서는 안 된다.
   다) 문서는 종이, 전자 또는 사진 매체를 포함한 다양한 형태로 작성할 수 있으며 보관기간 동안 적절한 관리 대책을 구비하여야 한다.
   라) 품질경영시스템(Quality Management System) 내의 문서는 모두 적절한 보관기간을 설정하여 보관해야 한다.
2) 지시사항을 포함한 문서는 적절하고 권한이 있는 자가 승인하여야 하며, 서명 및 서명일자를 기재하여야 한다. 문서는 내용을 명확하고 확실하게 식별할 수 있어야 하고, 시행일자가 규정되어야 한다.
3) 문서 내에 지시사항은 시간 순서대로 정리해야 하며, 점검이 용이해야 한다. 문서형식과 언어는 문서 사용자의 목적에 맞게 설정한다. 표준작업절차서(SOP), 작업지시서, 방법서 등은 정해진 규정에 따라 지시형식으로 작성하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정

[별표 17] 4.3 문서화와 관리, 4.4 문서관리기준

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

15. 문서

15.2 문서는 신중하게 설계, 작성, 검토, 배포해야한다. 문서는 제조 및 판매허가 서류의 관련 부분과 부합해야 한다.

15.3 관련 책임자가 문서를 승인하고 서명과 일자를 기재한다. 어떠한 문서도 허가와 승인 없이는 변경해서는 안 된다.

15.4 문서는 모호하지 않게 작성해야 한다. 제목, 특성, 목적이 명확하게 제시되어야 한다. 일정한 순서와 형식에 따라 문서를 구성해야 하며 점검하기 용이해야 한다. 복제된 문서는 명확하고 판독성이 있어야 한다. 마스터 문서를 복제하여 작업용 문서를 만들 때 복제 과정에서 어떤 오류도 일어나서는 안 된다.

15. Documentation

15.2 Documents should be designed, prepared, reviewed and distributed with care. They should comply with the relevant parts of the manufacturing and marketing authorization.

15.3 Documents should be approved, signed and dated by the appropriate responsible persons. No document should be changed without authorization.

15.4 Documents should have unambiguous contents: the title, nature and purpose should be clearly stated. They should be laid out in an orderly fashion and be easy to check. Reproduced documents should be clear and legible. The reproduction of working documents from master documents must not allow any error to be introduced through the reproduction process.

다. 문서의 작성자·검토자(또는 확인자) 및 승인자는 서명을 등록한 후 사용하여야 한다.

라. 모든 기록문서는 작업과 동시에 작성되어야 하며 지울 수 없는 잉크로 작성하여야 한다. 기록문서를 수정하는 경우에는 수정하려는 글자 또는 문장 위에 선을 그어 수정 전 내용을 알아볼 수 있도록 하고, 수정된 문서에는 수정 사유, 수정 연월일 및 수정자의 서명이 있어야 한다.

마. 문서를 개정할 때는 개정 사유 및 개정 연월일 등을 적고 제조부서 책임자 또는 품질(보증)부서 책임자의 승인을 받아야 하며, 정기적으로 점검하여 최근에 개정된 것인지를 확인하여야 한다. 개정 전의 것도 일정기간 보존하여야 한다.

해 설

1) 서명등록 : 문서를 검토하고 승인하는 사람의 서명(예 : 약식 서명과 정식 서명)은 등록한 것이어야 한다.

2) 수기로 문서를 입력할 때에는 깔끔하고, 읽기 쉬우며, 지워지지 않도록 한다.

3) 모든 기준서는 개정이력을 기록하여야 하며 개정번호마다 개정사유 또는 개정 중요항목을 적는다.

가) 기록은 각 작업과 동시에 작성 및 완료하여야 하고, 기록을 통하여 의약품 제조와 관련된 모든 중요한 사항은 추적할 수 있도록 작성하여야 한다.

나) 문서 내용 변경 시, 서명을 받고 날짜를 기입하며, 변경 전에 기입되어 있던 기존 정보를 읽을 수 있도록 한다. 필요한 경우, 변경의 원인에 대해서도 기록한다.

4) 문서의 보관 : 문서는 정기적으로 검토하고 최신 상태를 유지해야 한다. 문서를 개정할 때는 유효하지 않는 구문서의 부적절한 사용을 방지하는 시스템이 있어야 한다. 이러한 유효하지 않은 구문서도 기준서에 규정된 기간 동안 보관해야 한다.

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

15. 문서

15.5 문서는 주기적으로 검토하고 최신 상태로 유지한다. 문서를 개정할 때는 유효하지 않는 구문서의 부적절한 사용을 방지하는 시스템이 있어야 한다. 구문서도 기준서에 규정된 기간 동안 보관해야 한다.

15.6 문서에 데이터를 기재할 필요가 있는 경우, 기재 사항은 명확하고 읽을 수 있으며 지워지지 않아야 한다. 이와 같은 데이터 기재를 위한 공간이 충분해야 한다.

15.7 문서에 입력한 내용을 변경하는 경우에는 서명을 하고 일자를 기재해야 한다. 이러한 변경을 하여도 원래의 정보 사항을 읽을 수 있어야 한다. 가능하면 변경의 사유도 기록해야 한다.

15.8 기록서는 각 업무를 한 시점에서 작성하거나 완성해야하며, 의약품의 제조와 관련된 중요한 행위를 모두 추적할 수 있는 방식으로 작성되어야 한다. 기록서는 최종 제품의 유효기간 만료 이후 최소 1년간은 보관해야 한다.

15. Documentation

15.5 Documents should be regularly reviewed and kept up to date. When a documents has been revised, a system should exist to prevent inadvertent use of superseded version. Superseded documents should be retained for a specific period tim

15.6 Where documents require the entry of data, these entries should be clear, legible and indelible. Sufficient space should be provided for such entries.

15.7 Any alteration made to a document should be signed and dated; the alteration should permit the reading of the original information. Where appropriate, the reason for the alteration should be recorded.

15.8 Records should be made or completed when any action is taken and in such a way that all significant activities concerning the manufacture of pharmaceutical products are traceable. Record should be retained for at least one year after the expiry date of the finished product.

5.2 문서의 관리

가. 모든 기록문서(전자기록을 포함한다)는 해당 제품의 유효기한 또는 사용기한 경과 후 1년간 보존하여야 한다. 다만, 별도로 규정하는 경우 그 사유와 보존기한을 명확하게 정하여야 한다.

해 설

1) 제조단위 관련 문서는 해당 제조단위의 사용(유효)기간 경과 후 1년 동안 보관하여야 한다. 다만, 현재의 유효한 의약품 품목허가(신고)사항을 뒷받침해 주는 기초데이터(예 : 밸리데이션이나 안정성 등과 관련된 자료)를 포함한 중요문서는 해당 의약품의 품목허가(신고)가 유지되는 동안 보존하여야 한다. 이러한 경우 타당성을 문서화하고, 해당 제조단위 관련 문서의 보존조건을 고려하여야 한다. 그 외 다른 유형의 문서에 대한 보존기간은 문서가 뒷받침하는 기업 활동에 따라 달라질 수 있다.
   가) 보존기간동안 기록서가 온전하게 보관될 수 있도록 보안 관리를 하여야 한다.
   나) 각 제조 활동과 관련한 기록서는 무엇이며, 각 기록서의 보관 장소가 어느 위치인지를 명확히 한다.
2) 기록서는 원본 또는 복사본, 마이크로필름, 마이크로피시(Microfiche) 또는 기타 원본 기록서의 정확한 복제물로 보관될 수 있다. 축소 기법(예 : 마이크로필름)을 활용하는 경우에는 적합한 판독 장치 및 복사 장치를 용이하게 활용할 수 있어야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 4.1 원칙
[별표 17] 4.5 문서 보존

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart J- 기록서 및 보고서

211.180 일반사항

(a) 이 파트의 규정에 따라 유지해야 하며 특히 의약품 배치와 관련된 모든 생산, 관리 또는 유통 기록서를 해당 배치의 유효기간 만료 이후 적어도 1년까지 보관해야 하며, 또는 211.137항의 면제 규정에 따라 유효기간이 표시되지 않는 일부 OTC 의약품의 경우에는 해당 배치의 출하 이후 3년 동안 보관해야 한다.

(b) 모든 원료, 의약품 용기, 마개 및 라벨에 대한 기록서는 유효기간 만료 후 적어도 1년 동안 또는 211.137항의 면제 규정에 따라 유효기간이 표시되지 않는 일부 OTC 의약품일 경우에는 해당 원료, 용기, 마개 또는 라벨을 사용하여 제조된 의약품의 마지막 로트가 출하된 이후 3년 동안 보관해야 한다.

(c) 이 파트에 의거하여 요구되는 모든 기록서 또는 기록서 사본은 기록서에 기술된 업무 행위가 발생한 시설에서 보관 기간 동안에 법적으로 허가된 실사를 위해 용이하게 활용할 수 있어야 한다. 기록서 또는 기록서 사본은 상기 실사 시에 복사 또는 기타 수단에 의한 복제 대상이 된다. 컴퓨터 또는 기타 전자 수단에 의하여 다른 장소에서 즉시 입수할 수 있는 기록서도 이 기준에 부합하는 것으로 간주한다.

(d) 이 파트에 의거하여 요구되는 기록서는 원본 기록서 또는 복사본, 마이크로필름, 마이크로피시 또는 기타 원본 기록서의 정확한 복제물 등으로 보관될 수 있다, 축소 기법(예, 마이크로필름)을 활용하는 경우에는 적합한 판독 장치 및 복사 장치를 용이하게 활용할 수 있어야 한다.

(e) 의약품 규격 또는 제조 방법 또는 관리 절차의 변경이 필요한지 여부를 결정하기 위하여 적어도 1년에 한번씩 실시하는 의약품별 품질 규격 평가에 활용할 수 있도록 이 파트에 의거하여 요구되는 기록서를 보관해야 한다. 상기의 평가를 위한 절차 문서를 확립하고 이를 준수하여야 하며, 다음 사항을 포함해야 한다.

(1) 적/부 판정에 관계없이 대표적인 수의 배치를 검토하고, 그 배치와 관련된 기록서를 검토한다.

(2) 불만, 리콜, 반품 또는 재활용 의약품과 의약품 별로 211.192항에 의거하여 실시한 조사 결과에 대해 검토한다.

Subpart J- Records and report

211.180 General requirements

(a) Any production, control, or distribution record that is required to be maintained in compliance with this part and is specifically associated with a batch of a drug product shall be retained for at least 1 year

after the expiration date of the batch or, in the case of certain OTC drug products lacking expiration dating because they meet the criteria for exemption under §211.137, 3 years after distribution of the batch.

(b) Records shall be maintained for all components, drug product containers, closures, and labeling for at least 1 year after the expiration date or, in the case of certain OTC drug products lacking expiration dating because they meet the criteria for exemption under §211.137, 3 years after distribution of the last lot of drug product incorporating the component or using the container, closure, or labeling.

(c) All records required under this part, or copies of such records, shall be readily available for authorized inspection during the retention period at the establishment where the activities described in such records occurred. These records or copies thereof shall be subject to photocopying or other means of reproduction as part of such inspection. Records that can be immediately retrieved from another location by computer or other electronic means shall be considered as meeting the requirements of this paragraph.

(d) Records required under this part may be retained either as original records or as true copies such as photocopies, microfilm, microfiche, or other accurate reproductions of the original records. Where reduction techniques, such as microfilming, are used, suitable reader and photocopying equipment shall be readily available.

(e) Written records required by this part shall be maintained so that data therein can be used for evaluating, at least annually, the quality standards of each drug product to determine the need for changes in drug product specifications or manufacturing or control procedures. Written procedures shall be established and followed for such evaluations and shall include provisions for:

(1) A review of a representative number of batches, whether approved or rejected, and, where applicable, records associated with the batch.

(2) A review of complaints, recalls, returned or salvaged drug products, and investigations conducted under §211.192 for each drug product.

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리 제8조 제조업자는 본 Ministerial Ordinance에 명시된 문서, 기록에 대하여 문서화된 절차에 따라 다음의 역할을 수행할 지정 인원이 있어야 할 것이다. (1) 문서화된 절차에 따라 제정 또는 개정시 문서의 승인, 배포, 유지관리 (2) 문서화된 절차의 제, 개정 일자를 기입하고, 제, 개정 시 이전 버전들의 이력 기록을 유지 (3) 본 Ministerial Ordinance에 규정된 문서 또는 기록은 제정일로부터 5년 동안 유지 관리
Chapter 2 Manufacturing control and Quality control in Manufacturing sites of Drug Manufacturer etc. Article 8 The manufacturer, etc. shall, for the documents and records specified in this Ministerial Ordinance, have the person designated beforehand conduct the following duties in accordance with the documented procedure, etc. (1) To approve, distribute, maintain, etc. the documents in case where they are established or revised in accordance with the documented procedure, etc., (2) To put the date of the establishment or the revision of the documented procedures, etc. on them, and to maintain records of the history of previous revisions in case where they are established or revised, and (3) To maintain the documents and records specified in this Ministerial Ordinance for 5 years (1 year plus the shelf life, for the products concerned with such records, etc. (excluding those of the training) of which shelf life plus 1 year exceeds 5 years) from the date of the establishment (from the date when they fell into disuse, for the documented procedure, etc.).

나. 전자문서 시스템의 경우에는 허가된 사람만이 입력, 변경 또는 삭제할 수 있으며 자기테이프, 마이크로필름, 백업 등의 방법으로 기록의 훼손 또는 소실에 대비하고 필요시 판독 가능한 방법으로 출력하여야 한다.

해 설

1) 전자문서 관리 : 전자문서 시스템에 의하여 문서를 관리한다는 것은 전자서명한 전자문서를 문서의 원본으로 간주한다는 것을 말한다. 이 전자 문서시스템에서는 출력물을 따로 비치할 필요는 없으나 이 경우 그 문서가 원본으로서 임의적인 변경이 없는 원본임을 확인할 수 있어야 한다. 단, 컴퓨터를 이용하여 문서를 작성하고 이것을 프린트하여 수기로 서명한 것만을 원본으로 간주하는 경우는 전자문서관리 시스템이라 하지 않는다.
2) 데이터 및 보관용 기록서는 전자식 데이터 처리 시스템, 사진 또는 기타 신뢰성 있는 수단으로 기록할 수 있는 수단으로 기록할 수 있다. 사용 중인 시스템에 관련된 상세한 표준 작업 절차와 마스터 처방이 있어야 하며, 기록서의 정확성을 점검하여야 한다.
3) 문서를 전자식 데이터 처리 방법으로 취급하는 경우, 허가 받은 사람만이 컴퓨터에 데이터를 입력하거나 이를 변형할 수 있어야 하며, 변경과 삭제의 기록이 남아야 한다. 암호나 기타 수단을 사용하여 접근을 제한해야 하며 중요한 데이터의 입력 결과를 별도로 점검하여야 한다.
4) 전자적으로 저장된 제조단위(로트) 기록서는 마그네틱 테이프, 마이크로필름, 종이 인쇄물, 기타 매체로 백업을 만들어 보호해야 한다. 특히, 데이터를 보관 기간 동안 쉽게 활용할 수 있는 것이 중요하다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 4.1 원칙
[별표 17] 4.5 문서 보존

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

15. 문서

15.9 데이터 (및 저장용 기록)를 전자 데이터 진행 시스템 또는 사진 또는 기타 신뢰할 수 있는 수단으로 기록 할 수 있다. 사용 중인 시스템과 관련된 마스터 공식 및 상세한 표준 운영 절차가 있어야 하며 기록의 정확성을 확인해야 한다. 문서가 전자 데이터 처리 방법으로 처리되는 경우, 권한이 부여 된 사람만이 컴퓨터의 데이터를 입력하거나 수정할 수 있어야 하며 변경 및 삭제 기록이 있어야 한다. 시스템 접근은 암호 또는 다른 수단에 의해 제한되어야하며 중요한 데이터의 입력은 독립적으로 확인되어야 한다. 전자적으로 저장된 기록은 자기 테이프, 마이크로 필름, 용지 인쇄 출력 또는 다른 수단을 통한 백업 전송에 의해 보호되어야 한다. 보유 기간 동안 데이터를 쉽게 이용할 수 있다는 것이 특히 중요하다.

15. Documentation

15.9 Data (and records for storage) may be recorded by electronic data – progressing systems or by photographic or other reliable means. Master formulae and detailed standard operating procedures relating to the system in use should be available and the accuracy of the records should be checked. If documentation is handled by electronic data – processing methods, only authorized person should be able to enter or modify data in the computer, and there should a record of changes and deletion; access should be restricted by passwords or other means and the entry of critical data should be independently checked. Bach records stored electronically should be protected by back–up transfer on magnetic tape, microfilm, paper print–outs or other means. It is particularly important that, during the period of retention, the data are readily available.

6 밸리데이션

6.1 밸리데이션의 대상

가. 다음의 어느 하나에 해당하는 경우에는 미리 수립된 밸리데이션계획서에 따라 밸리데이션을 실시하여야 한다.

1) 새로운 품목의 의약품 제조를 처음 하는 경우
2) 의약품의 품질에 영향을 미치는 기계·설비를 설치하는 경우
3) 의약품의 품질에 영향을 미치는 제조공정을 변경하는 경우
4) 제조환경을 변경하는 경우

나. 밸리데이션 실시에 관한 기준서, 밸리데이션 실시 결과 및 결론을 종합한 보고서를 작성하여 갖추어 두어야 한다.

다. 밸리데이션을 실시한 결과 제조관리 및 품질관리에 관하여 개선이 필요한 경우에는 필요한 조치를 하고 해당 조치에 대한 기록을 작성하여 갖추어 두어야 한다.

라. 식품의약품안전처장이 정하는 바에 따라 객관적이고 합리적인 증거자료가 있는 경우에는 밸리데이션을 생략할 수 있다.

해 설

1) 의약품 제조소에서는 다음 사항을 포함하여 자사의 밸리데이션 운영에 대한 방침을 마련하여야 한다.

가) 밸리데이션에는 제조공정, 세척 방법, 시험방법, 기계 및 제조 지원설비, 컴퓨터화 시스템 등을 포함하도록 하고, 각 밸리데이션 단계의 설계, 검토, 승인, 문서 관리에 대한 회사의 전반적인 방침(의도 및 접근 방법)을 문서화하여야 한다.

나) 밸리데이션 수행 시 파악하고 검증되어야 하는 대상의 중요 변수(Critical Parameters) 및 중요속성(Critical Attributes)은 일반적으로 개발 과정에서 또는 이후 사용과정에서 축적된 정보와 지식을 토대로 하여야 한다.

2) 밸리데이션 수행 계획서에는 다음의 사항을 포함하여야 한다.
가) 밸리데이션 목적
나) 밸리데이션 종류(예 : 예측적, 동시적 등) 및 항목(예 : 멸균공정 등)
다) 원료약품 및 그 분량, 기계, 설비, 공정흐름도, 상세한 공정 및 중요공정의 변수 등
라) 검체채취에 관한 사항, 시험항목 및 허용 기준
마) 수행 방법 및 판정기준
바) 수행 기간
사) 수행 담당자 확인
아) 기타 밸리데이션 실시 기준 근거 등 필요한 사항
3) 밸리데이션 결과보고서에는 다음의 사항을 포함하여야 한다.
가) 개요 및 기술적 고려사항
나) 수행 결과
다) 계획서와 다른 사항이 있을 때 그에 대한 설명
라) 부적합에 대한 조치
마) 결론
4) 밸리데이션 책임자는 다음 각 호의 업무를 수행하여야 한다.
가) 밸리데이션 종합계획서 및 실시계획서 작성·변경에 관한 사항
나) 밸리데이션 수행에 관한 사항
다) 밸리데이션 결과보고서 작성, 결과판정 및 평가에 관한 사항
라) 밸리데이션 문서의 보관에 관한 사항
마) 기타 밸리데이션 수행에 관한 사항

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정
제4조(제조 및 품질관리 기준 실시에 관한 세부사항)제3항

6.2 공정 밸리데이션

가. 의약품 제조공정이 미리 설정된 기준 및 품질 특성에 맞는 제품을 일관되게 제조한다는 것을 검증하고 문서화하는 공정 밸리데이션을 실시하여야 한다.

해 설

공정 밸리데이션은 대상 공정을 사전에 설정한 공정 조건에 따라 수행하였을 때 기준 및 품질 특성에 부합하는 의약품이 재현성 있게 생산됨을 검증하고 문서화하는 절차이다.

1) 공정 밸리데이션을 수행하기 전에 주요 기계·설비 및 지원시스템에 대해 적절한 적격성평가를 완료하여야 한다. 또한 중요한 출발물질 및 포장자재의 공급업체들은 밸리데이션 제조단위(로트) 생산 전에 적격성평가가 완료되어 있어야 한다. 그렇지 않을 경우 품질위험관리를 통하여 정당성을 문서화하여야 한다.
2) 일반적으로 공정 밸리데이션을 위해 제조되는 제조단위(로트)의 크기는 판매되는 제품의 제조 단위와 동일하여야 하고 다른 제조단위를 사용할 경우 그 사유가 정당화되거나 관련 규정에 명시되어 있어야 한다.
3) 비무균제제로서 밸리데이션을 실시한 품목과 제형, 주성분, 제조공정 및 제조시설이 동일한 품목의 경우 공정 밸리데이션을 생략할 수 있다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 제4조제3항제2호 공정 밸리데이션

[별표 13] 5.0 공정 밸리데이션
[별표 17] 5.3 밸리데이션

참고자료 PIC/S GMP Annex 15

5. 공정밸리데이션

일반

5.12 중요한 출발물질 및 포장자재의 공급업체들은 밸리데이션 배치 생산 전 적격성 평가가 완료되어야 한다. 그렇지 않으면 품질위험관리 원칙에 근거한 정당성이 문서화 되어야 한다.

5.7 공정 밸리데이션은 밸리데이션된 상태 및 허용 가능한 제품의 품질을 보증하기 위해 중요한 것으로 간주되는 모든 품질 특성과 공정 파라미터가 공정에서 일관되게 충족되는지 확인해야 한다. 공정 파라미터와 품질 특성이 중요하거나 중요하지 않다고 판단되는 근거는 리스크 평가의 결과를 고려하여 명확하게 문서화 되어야 한다.

5.8 일반적으로 공정 밸리데이션을 위해 제조된 배치는 판매되는 제품의 제조 단위와 동일하여야 한다. 다른 제조 단위를 사용한 경우 정당화 되어있거나 GMP 가이드라인의 다른 섹션에 명시되어 있어야 한다.

5.9 공정 밸리데이션을 위해 사용되는 장비, 설비, 유틸리티 및 시스템은 적격성평가가 완료되어 있어야 한다. 시험방법은 의도된 사용방법대로 밸리데이션 되어 있어야 한다.

General

5.12 The suppliers of critical starting and packaging materials should be qualified prior to the manufacture of validation batches; otherwise a justification based on the application of quality risk management principles should be documented.

5.7 Process validation should establish whether all quality attributes and process parameters, which are considered important for ensuring the validated state and acceptable product quality, can be consistently met by the process. The basis by which process parameters and quality attributes were identified as being critical or non-critical should be clearly documented, taking into account the results of any risk assessment activities.

5.8 Normally batches manufactured for process validation should be the same size as the intended commercial scale batches and the use of any other batch sizes should be justified or specified in other sections of the GMP guide.

5.9 Equipment, facilities, utilities and systems used for process validation should be qualified. Test methods should be validated for their intended use.

참고자료 미국 Guidance for Industry : Process Validation

일반원칙과 실시

A. 공정 밸리데이션 및 의약품 품질

효과적인 공정 밸리데이션은 의약품 품질 보증에 크게 기여한다. 품질 보증의 기본 원칙은 의도한 용도에 맞는 의약품을 생산해야 한다는 것이다. 이 원칙은 다음 조건에 대한 이해를 전제로 한다.

· 품질, 안전성 및 유효성이 제품 내 설계되거나 포함되어 있어야 한다.
· 공정 중 및 완제품의 검사나 시험만으로는 적절한 품질을 보장할 수 없다.
· 제조 공정의 각 단계는 완제품이 규격을 포함한 모든 품질 속성을 충족시키도록 제어된다.

General Principles and Practices

A. Process Validation and Drug Quality

Effective process 81 validation contributes significantly to assuring drug quality. The basic principle of quality 82 assurance is that a drug should be produced that is fit for its intended use; this principle 83 incorporates the understanding that the following conditions exist:

· Quality, safety, and efficacy are designed or built into the product.
· Quality cannot be adequately assured merely by in-process and finished-product inspection or testing.
· Each step of a manufacturing process is controlled to assure that the finished product meets all quality attributes including specifications.

나. 제품의 품질에 영향을 미치는 중요한 제조공정에 대해서는 예측적 밸리데이션을 실시하여야 하되, 부득이한 경우에는 동시적 또는 회고적 밸리데이션으로 갈음할 수 있다.

해 설

1) 최근 PIC/S에서는 전통적인 공정 밸리데이션 접근법(기존에 사용되던 예측적 밸리데이션 및 동시적 밸리데이션), 설계기반품질고도화(QbD)와 연계한 연속적 공정 검증(Continuous Process Verification) 및 전통적 공정밸리데이션 접근법과 연속적 공정 검증이 결합된 하이브리드 접근법을 사용할 수 있도록 하고 있다. 이런 접근법들은 제품의 전주기(Life cycle) 동안 제품의 품질이 일관됨을 증명하는데 있어 효과적인 접근법이다.
   가) 연속적 공정 검증(Continuous Process Validation)이란 제조공정의 성능을 연속적으로 모니터링하고 평가하는 것으로 전통적 공정 밸리데이션의 대안적 접근방법이다. 이를 실시하기 위해서는 공정을 검증하는 방법을 정의해야 한다. 제품을 생산하기 위해 입고되는 재료, 중요품질속성(Critical Quality Attribute, CQA), 중요공정변수(Critical Process Parameter, CPP)에 필요한 속성에 대한 과학적 기반의 관리 전략이 있어야 하고 또한 관리 전략에 대한 정기적인 평가가 포함되어야 한다. PAT(Process Analytical Technology) 및 다변수 통계 공정 제어(multivariate statistical process control)가 그 도구로 사용될 수 있다. 각 제조업체는 공정이 고품질의 제품을 지속적으로 제공할 수 있다는 높은 수준의 확신을 입증하는데 필요한 제조단위(로트) 수를 결정하고 정당화하여야 한다.
   나) 연속적 공정 검증(Continuous Process Validation)과 지속적 공정 검증(Continued/Ongoing Process Verification)은 일반적으로 다른 의미로 사용된다. 지속적 공정검증이란 시판 제품의 제조중 공정이 관리 상태에 있다는 문서화된 증거를 의미한다. 지속적 공정검증은 관련 공정의 경향 평가와 함께 제품의 전주기 전반에 걸쳐 관리 상태를 유지할 수 있도록 제품의 품질을 모니터링하기 위한 주기적 재밸리데이션에 사용할 수 있다. 이에 대한 상세내용은 “6.2 공정밸리데이션”의 “제품 전주기 동안 지속적 공정검증”을 참조한다.
2) 예외적인 상황에서 환자에게 미치는 위험에 비해 이득의 비율이 크게 높은 등 예측적 밸리데이션을 실시하지 못하는 경우 동시적 밸리데이션을 실시할 수 있는 대상은 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 제4조제2호에 따른다. 다만, 동시적 밸리데이션을

실시한다는 결정은 정당화 되어야 하고 문서화 되어야 한다. 아울러, 최근 PIC/S에서는 예측적 밸리데이션을 회고적 밸리데이션으로 갈음하는 것을 고려하지 않도록 제시하고 있다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 제4조제2호(공정 밸리데이션)

[별표 13] 5.0 공정 밸리데이션
[별표 17] 5.3 밸리데이션

참고자료 PIC/S GMP Annex 15

5. 공정밸리데이션

일반

5.3 제조 공정은 전통적인 접근법이나 연속적 검증 접근법을 사용하여 개발될 수 있을 것이다. 그러나 사용된 접근법과 상관없이 제품이 시장에 출하되기 전 공정이 지속적이고 일관된 제품의 품질을 보증하는지를 반드시 보여야 한다. 전통적인 접근법을 사용한 제조공정은 제품의 허가 이전에 가능한 한 예측적 밸리데이션을 수행해야 한다. 회고적 밸리데이션은 더 이상 가능한 접근법이 아니다.

동시적 밸리데이션

5.16 예외적인 상황에서 환자에게 위험에 비해 이득의 비율이 크게 높을 경우 일상적인 생산이 시작되기 전에 밸리데이션 프로그램이 완료되지 않더라도 동시적 밸리데이션을 사용할 수 있다. 그러나 동시적 밸리데이션을 수행한다는 결정은 정당화 되어야 하고 VMP에서 확인할 수 있도록 문서화 되어야 하며 품질(보증)부서 책임자에 의해서 승인되어야 한다.

5.17 동시적 밸리데이션 접근법을 적용한 경우, 주어진 제품의 배치가 일정하고 정의된 허용 기준을 충족한다는 결론을 뒷받침할만한 충분한 자료가 있어야 한다. 결과 및 결론은 배치 승인 전 공식적으로 문서화되고 품질(보증)부서 책임자에게 제공되어야 한다.

용어 정의

연속적공정검증 : 제조공정의 성능을 연속적으로 모니터링하고 평가하는 공정밸리데이션의 대안 접근법.

지속적공정검증 : 시판 제품의 제조 중 공정이 관리 상태에 있다는 문서화된 증거.

General

5.3 Manufacturing processes may be developed using a traditional approach or a continuous verification approach. However, irrespective of the approach used, processes must be shown to be robust and ensure consistent product quality before any product is released to the market. Manufacturing processes using the traditional approach should undergo a prospective validation programme wherever possible prior to certification of the product. Retrospective validation is no longer an acceptable approach.

Concurrent Validation

5.16 In exceptional circumstances, where there is a strong benefit-risk ratio for the patient, it may be acceptable not to complete a validation programme before routine production starts and concurrent validation could be used. However, the decision to carry out concurrent validation must be justified, documented in the VMP for visibility and approved by authorised personnel.

5.17 Where a concurrent validation approach has been adopted, there should be sufficient data to support a conclusion that any given batch of product is uniform and meets the defined acceptance criteria. The results and conclusion should be formally documented and available to the Authorised Person prior to certification of the batch.

Glossary

Continuous process verification :

An alternative approach to process validation in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated. (ICH Q8)

Ongoing Process Verification (also known as continued process verification) :

Documented evidence that the process remains in a state of control during commercial manufacture.

참고자료

Appendix 7 : non-sterile process validation

3. 소개

공정 밸리데이션은 공정 설계 단계부터 상업적 생산 단계에 이르기까지 제품의 전주기 전반에 걸친 데이터 수집 및 평가와 관련되어 있으며 공정이 지속적으로 고품질의 제품을 생산할 수 있다는 과학적 증거를 제공한다. 공정 및 출발물질의 다양성이 제품 품질에 영향을 미칠 수 있는 범위를 결정하기 위해 위험평가 접근법을 따라야 한다. 공정 밸리데이션의 접근법에는 다음과 같은 다양한 방법이 있다

전통적인 공정밸리데이션(예측적 및 동시적 밸리데이션으로 구성), 공정 적격성 평가와 지속적 공정 검증을 따르는 공정 설계, 또는 전통적인 공정 밸리데이션과 이 가이드라인에 설명 된 새로운 접근 방식을 조합한 방식이 있다. 과거 이력 데이터는 공정이 변경된 경우 평가되어야 한다.

제조업체는 제품 전주기 전반에 걸쳐 공정 설계, 공정 검증 및 지속적인 공정 검증을 다루는 공정 밸리데이션에 대한 새로운 접근법을 구현할 계획을 세워야 한다.

3. Introduction

Process validation is associated with the collection and evaluation of data throughout the life cycle of a product -. from the process design stage through to commercial production -. and provides scientific evidence that a process is capable of consistently delivering a quality product.

There are various approaches to process validation which include: traditional process validation (consisting of prospective and concurrent validation); process design followed by process qualification and continued process verification; or a combination of traditional process validation and the new approach described in these guidelines. Historical data should be evaluated in cases where there have been changes to the process.

Manufacturers should plan to implement the new approach to process validation, which covers process design, process qualification and continued process verification throughout the product life cycle.

다. 공정 밸리데이션은 품목별(무균제제 무균공정의 경우에는 공정별)로 실시하여야 한다.

해 설

1) 품질위험평가를 기반으로 각 제품별 제조공정에 대한 중요도를 평가하고 공정 밸리데이션을 실시하는 것이 바람직하다. 이때, 중요한 공정 및 중요하지 않다고 판단한 근거는 품질위험평가의 결과를 고려하여 명확하게 문서화 되고 승인되어야 한다. 위험성 평가를 근거로 브래케팅 및 매트릭스 접근법을 사용할 수 있다.
2) 브래케팅 접근법이란 공정 밸리데이션 실시 중 사전에 정해 놓은 정당화된 디자인 요소(예 : 용량, 제조 단위 및/또는 포장 크기)의 극단 조건에 해당되는 제조단위(로트)만을 시험하는 과학 및 위험 기반의 밸리데이션 접근법으로 이 설계에서는 모든 중간 수준의 밸리데이션이 극단의 밸리데이션으로 대표된다고 가정한다. 다양한 용량의 밸리데이션을 할 경우 용량이 동일하거나 조성이 매우 유사한 경우 브래케팅이 적용될 수 있다.(예 : 유사한 기본 과립을 다른 타정 중량으로 하여 제조된 정제 또는 서로 다른 크기의 캡슐에 동일한 기본 조성의 중량을 충전한 캡슐). 동일한 용기 마개 시스템이면서 용기의 크기나 충전량만 다른 경우에도 브래케팅 접근법을 적용할 수 있다.
3) 매트릭스 접근법은 일반적으로 제품군내에서 제품간에 상당한 유사성이 있는 경우 사용된다. (예 : 제조단계에서 주성분의 분량이 다른 동일한 제품 또는 포장 단계에서 유사한 용기 및 마개가 사용된 다른 제품)
4) 신제품의 공정밸리데이션은 제품의 모든 용량과 모든 제조소를 대상으로 하는 것이 바람직하다. 개발 단계에서 공정 지식을 충분히 확보하고 지속적 검증 프로그램이 적절히 구비된 경우 신제품에 대해 브래케팅(Bracketing) 접근법을 사용할 수 있다.
5) 제조소 이전 또는 동일 제조소 내의 작업소로 변경하는 제품의 공정 밸리데이션은 이전 밸리데이션 내용을 포함한 기존 제품에 대한 지식이 충분하고 제품의 다른 용량, 제조 단위, 포장 크기, 용기 유형이 정의된 경우 브래케팅(Bracketing) 접근법을 사용하여 밸리데이션 제조단위의 수를 줄일 수 있다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 13] 5.0 공정 밸리데이션
[별표 17] 5.3 밸리데이션

참고자료 PIC/S GMP Annex 15

12. 용어 정의

브래케팅 접근법 :

공정 밸리데이션 실시 중 사전에 정해 놓은 정당화된 디자인 요소(예, 용량, 제조 단위 및/또는 포장 크기)의 극단 조건에 해당되는 배치만을 시험하는 과학 및 위험 기반의 밸리데이션 접근법. 이 설계에서는 모든 중간 수준의 밸리데이션이 극단의 밸리데이션으로 대표된다고 가정한다.

다양한 용량의 밸리데이션을 할 경우 용량이 동일하거나 조성이 매우 유사한 경우 브래케팅이 적용될 수 있다.(예, 유사한 기본 과립을 다른 타정 중량으로 하여 제조된 정제 또는 서로 다른 크기의 캡슐에 동일한 기본 조성의 중량을 충전한 캡슐). 동일한 용기 마개 시스템이면서 용기의 크기나 충전량만 다른 경우에도 브래케팅 접근법을 적용할 수 있다.

일반

5.4 신제품의 모든 공정 밸리데이션은 시장에 판매될 모든 제품 용량과 제조소를 포함하여야 한다. 신제품에 대해 브래케팅 접근법을 적용하기 위해서는 개발 단계의 광범위한 공정 지식과 적절한 지속적 검증 프로그램을 기반에 의해 정당화 될 수 있다.

5.5 한 제조소에서 다른 제조소 또는 동일 제조소간 이전되는 제품의 공정 밸리데이션은 브래케팅 접근법을 통해 밸리데이션 배치의 수를 줄일 수 있다. 그러나 이를 적용하기 위해서는 이전에 수행한 밸리데이션의 자료를 포함하여, 기존에 확보된 해당 제품에 대한 지식/정보를 이용할 수 있어야 한다. 다른 용량, 제조 단위, 포장 크기, 용기 유형이 정당화 된다면 브래케팅 접근법을 사용할 수 있다.

12. Glossary

Bracketing approach :

A science and risk based validation approach such that only batches on the extremes of certain predetermined and justified design factors, e.g. strength, batch size, and/or pack size, are tested during process validation. The design assumes that validation of any intermediate levels is represented by validation of the extremes. Where a range of strengths is to be validated, bracketing could be applicable if the strengths are identical or very closely related in composition, e.g. for a tablet range made with different compression weights of a similar basic granulation,

or a capsule range made by filling different plug fill weights of the same basic composition into different size capsule shells. Bracketing can be applied to different container sizes or different fills in the same container closure system.

General

5.4 Process validation of new products should cover all intended marketed strengths and sites of manufacture. Bracketing could be justified for new products based on extensive process knowledge from the development stage in conjunction with an appropriate ongoing verification programme.

5.5 For the process validation of products, which are transferred from one site to another or within the same site, the number of validation batches could be reduced by the use of a bracketing approach. However, existing product knowledge, including the content of the previous validation, should be available. Different strengths, batch sizes and pack sizes/ container types may also use a bracketing approach if justified.

참고자료 WHO TRS No. 992 GMP Annex 3

Appendix 7 : non-sterile process validation

3. 소개

밸리데이션은 제품의 제조된 모든 용량을 포함해야하며 각 제조 현장의 밸리데이션 범위는 위험평가를 기반으로 해야 한다. 매트릭스 접근법 또는 브래케팅은 위험평가를 기반으로 사용할 수 있다.

용어정의

매트릭스 접근법은 최악조건 또는 극한조건을 확인하기 위해 파라미터들과 변수들의 조합으로 다면적 매트릭스를 사용하여 하나 이상의 파라미터나 변수들의 효과를 평가하는 것과 관련이 있다.

매트릭스 접근법은 일반적으로 제품군내에서 제품간에 상당한 유사성이 있는 경우 사용된다. (예 : 제조단계에서 주성분의 분량이 다른 동일한 제품 또는 포장 단계에서 유사한 용기 및 마개가 사용된 다른 제품)

3. Introduction

The validation should cover all manufactured strengths of a product and the extent of validation at each manufacturing site should be based on risk assessment. A matrix approach or bracketing may be acceptable and should also be based on appropriate risk assessment.

Glossary

Matrixing involves the assessment of the effect of more than one parameter or variable by using a multidimensional matrix to identify the "worstcase" or "extreme" conditions for a combination of parameters or variables. These conditions are used during validation of the process, rather than validating all possible combinations. Matrixing is typically used when there are significant similarities between products in a product family (e.g. the same product with different strengths in the manufacturing stage or different products with a similar container-closure in the packaging stage). The rationale for using this strategy should be justified, documented and approved.

라. 공정 밸리데이션은 실시 시기에 따라 다음과 같이 분류한다.

1) 예측적 밸리데이션

가) 의약품을 판매하기 전에 실시하는 밸리데이션으로서 기존의 연구결과 등을 근거로 품질에 영향을 미치는 변동요인(원자재의 물성, 조작조건 등)의 허용조건이 기준에 맞아야 한다.

나) 판매를 위하여 제조하는 실생산 규모의 연속 3개 제조단위에 대하여 실시하고 분석한 다음 전체적인 평가를 한다. 이 경우 3개 제조단위 모두가 적합하여야 한다.

2) 동시적 밸리데이션

가) 부득이한 사유로 예측적 밸리데이션을 실시하지 못하는 경우에만 의약품을 제조·판매하면서 실시하는 밸리데이션으로서 변동요인(원자재의 물성, 조작조건 등)이 허용조건 내에 있어야 한다.

나) 판매를 위하여 제조하는 실생산 규모의 연속 3개 제조단위에 대하여 실시하고 분석한 다음 전체적인 평가를 한다. 이 경우 3개 제조단위 모두가 적합하여야 한다.

3) 회고적 밸리데이션

가) 원료약품의 조성, 제조공정 및 구조·설비가 변경되지 않은 경우에만 제조한 의약품에 대하여 실시하는 밸리데이션으로서 과거의 제조 및 품질관리 기록, 안정성 데이터 등 기존에 축적된 제조 및 품질관리 기록을 근거로 통계학적 방법에 의하여 해석한다.

나) 실생산 규모로 제조·판매한 연속적인 10~30개의 제조단위를 대상으로 실시하며 그 기간 동안 기준일탈한 제조단위도 포함시킨다.

4) 재밸리데이션

이미 밸리데이션이 완료된 제조공정 또는 구조·설비 등에 대하여 정기적으로 실시하거나, 의약품등의 품질에 큰 영향을 미치는 원자재, 제조방법, 제조공정 및 구조·설비 등을 변경한 경우에 실시한다.

해 설

1. 예측적 밸리데이션(Prospective Validation)

시판 제품을 일상적으로 생산하기 전 수행하는 공정 밸리데이션으로 밸리데이션에 사용된 제조단위를 판매하거나 공급하고자 할 경우 허가(신고) 사항 및 관련 규정을 준수하여야 한다.

예측적 밸리데이션은 최소한 다음사항을 포함하여야 한다.

1) 공정에 대한 간단한 설명
2) 밸리데이션을 실시할 중요 공정단계에 대한 요약 설명
3) 사용되는 설비, 시설의 목록(측정, 모니터링, 기록장치 포함)과 교정 상태
4) 완제품 출하 규격
5) 적절한 경우 시험방법 목록
6) 계획된 공정 중 관리 및 그 허용기준
7) 적절한 경우 실시 예정인 추가 시험 항목과 허용기준 및 시험방법 밸리데이션
8) 검채채취 계획
9) 결과의 기록 및 허용기준이 변경 되는 경우 과학적 타당성 및 밸리데이션 결과에 근거한 최종 제안 사항
10) 임무와 책임
11) 일정표

2. 동시적 밸리데이션

1) 예외적인 경우 실생산을 시작하기 전까지 밸리데이션 프로그램이 완료되지 않을 수도 있다.
2) 동시적 밸리데이션의 실시 결정에 대하여 타당성을 반드시 입증하고 문서화 하여야 하며 권한 있는 작업원의 승인을 받아야 한다.
3) 동시적 밸리데이션에 대한 문서 요건은 예측적 밸리데이션의 경우와 동일하다.

3. 회고적 밸리데이션

최근 PIC/S, WHO, FDA 등에서는 공정밸리데이션 시 회고적 밸리데이션은 실시하지 않도록 제시하고 있다.

4. 재밸리데이션

1) 변경관리

공정이나 공정의 환경 등을 변경했을 경우 그 변경이 의도적인가 아닌가를 불문하고 제품 품질에 나쁜 영향을 주지 않는다는 것을 확인하기 위하여 실시한다.

원자재, 제조방법, 제조공정, 기계·설비, 제조환경 등을 변경하거나 일탈 및 기준일탈로

인하여 제품의 품질에 영향을 미치는 경우 예측적 밸리데이션을 실시하여야 한다. 다만, 제품의 품질에 미치는 영향이 경미한 경우에는 동시적 밸리데이션을 실시할 수 있다. 이와 같은 변경이 있을 경우 밸리데이션팀에서 조사하고, 그 변경이 재밸리데이션을 하여야 할 필요성이 있는지의 여부를 판단하여 실시하여야 하는 경우라면 그 범위를 결정하여야 한다. 공정이나 제품에 영향을 미치는 변경은 제품의 전주기 동안 지속적으로 평가되어야 한다. 재밸리데이션이 필요한 변경은 최소한 다음과 같고, 제품 품질에 미치는 영향을 고려해야 한다.

가) 원료약품의 변경 및 출발물질 제조처의 변경
나) 의약품 품질에 영향을 줄 수 있는 포장 자재의 변경
다) 공정의 변경
라) 기계·설비·시설의 변경
마) 제조구역 및 제조를 지원하는 시스템의 변경
바) 제조소 이전

2) 주기적 재밸리데이션

이미 밸리데이션이 완료된 제조공정, 시설, 시스템, 설비 및 공정이 유효한 상태를 유지하고 있는지 확인하기 위하여 주기적으로 평가하여야 하며, 검증된 상태에 대하여 중대한 변경이 없었을 경우 시설·시스템·설비 및 공정이 규정된 요건에 부합한다는 증거에(예 : 제품품질평가) 대한 검토로 재밸리데이션을 갈음할 수 있다.

3) 제품 전주기 동안 지속적 공정검증

최근 PIC/S 에서는 제조업체가 관련 공정의 경향 평가와 함께 제품의전주기 전반에 걸쳐 관리상태를 유지할 수 있도록 제품의 품질을 모니터링하도록 제시하고 있다. 이때 지속적 공정 검증(continued/on-going process verification)이 사용될 수 있다. 지속적 공정 검증은 전통적 밸리데이션 접근법, 연속적 밸리데이션 접근법, 하이브리드 접근법을 모두 사용할 수 있다. APR/PQR에 문서화된 대로 제품의 전주기 동안 제품의 밸리데이션된 상태를 보조하기 위해 지속적 공정검증이 사용되어야 하고 적절한 경우 해당 공정의 변동성과 능력에 대한 결론을 뒷받침하고 관리 상태를 확인하기 위해 통계 도구가 사용될 수 있다. 지속적 공정 검증의 범위와 빈도는 주기적으로 검토되어야 하며 제품의 전주기 전반에 걸쳐 어느 시점에서든 공정의 이해 및 공정 성능의 현재 수준을 고려하여 요구 사항을 수정하는 것이 적절할 수 있다. FDA에서는 제품의 전주기 동안의 지속적 공정 검증이 포함된 공정 밸리데이션을 권장하고 있다. 이는 일반적으로 Stage1-Process Design, Stage2-Process Qualification, Stage3-Continued Process Verification 순으로 진행된다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 13] 5.0 공정 밸리데이션 [별표 17] 5.3 밸리데이션

참고자료 PIC/S GMP Annex 15

동시적 밸리데이션

5.16 예외적인 상황에서 환자에게 위험에 비해 이득의 비율이 크게 높을 경우 일상적인 생산이 시작되기 전에 밸리데이션 프로그램이 완료되지 않더라도 동시적 밸리데이션을 사용할 수 있다. 그러나 동시적 밸리데이션을 수행한다는 결정은 정당화되어야 하고 VMP에서 확인할 수 있도록 문서화 되어야 하며 품질(보증)부서 책임자에 의해서 승인되어야 한다.

5.17 동시적 밸리데이션 접근법을 적용한 경우, 주어진 제품의 배치가 일정하고 정의된 허용 기준을 충족한다는 결론을 뒷받침할만한 충분한 자료가 있어야 한다. 결과 및 결론은 배치 승인 전 공식적으로 문서화되고 품질(보증)부서 책임자에게 제공되어야 한다.

전통적인 공정 밸리데이션

5.18 전통적인 접근법에서는 재현성을 확인하기 위해 일상적인 조건 하에서 완제품의 여러 배치가 제조된다.

5.19 제조 배치의 수 및 검체의 수는 품질위험관리 원칙에 근거해야 하며 정상적인 변동 범위 및 경향을 설정하고 평가를 위한 충분한 데이터를 제공해야 한다. 각 제조업체는 반드시 공정이 고품질의 제품을 지속적으로 제공할 수 있다는 높은 수준의 보증을 입증하는데 필요한 배치 수를 결정하고 정당화해야 한다.

5.20 5.19항을 침해하지 않는 한 일반적으로 일상적인 조건에서 제조된 최소 연속 3배치가 공정밸리데이션을 구성할 수 있다고 인정된다. 대안적인 배치의 수는 표준 제조 방법이 사용되는지 여부와 유사한 제품 또는 공정이 이미 현장에서 사용되는지 여부를 고려하여 정당화 될 수 있다. 3배치를 이용한 초기 밸리데이션은 지속적 공정 검증의 일환으로 후속 배치로부터 얻은 추가 데이터로 보완해야 할 수도 있다.

5.21 공정 밸리데이션 계획서에는 데이터 또는 문서화된 공정 지식을 기반으로 정의된 중요공정변수(CPP), 중요품질특성(CQA) 및 허용기준을 정의해야 한다.

5.22 공정 밸리데이션 계획서는 최소한 다음을 포함하여야 한다.

ⅰ. 공정에 대한 간단한 설명과 참조된 각각의 제조지시 및 기록서

ⅱ. 기능과 책임

iii. 조사될 CQAs에 대한 요약
iv. CPPs의 요약 및 관련된 허용 기준
v. 밸리데이션 활동 중에 조사되거나 모니터링 될 기타(중요하지 않은) 속성 및 파라미터 요약 및 포함 이유
vi. 사용될 기기/설비(측정, 모니터링, 기록 기기 포함) 목록과 검·교정 상태
vii. 적절한 분석 방법 및 시험방법 검증 목록
viii. 각각의 공정 중 관리와 허용 기준 및 해당 공정 중 관리가 선택된 이유 제시
ix. 허용 기준에 따라 실시 할 추가적인 시험
x. 검체 채취 계획과 근거
xi. 결과를 기록하고 평가하는 방법
xii. 배치의 승인 및 출하 승인 절차 (가능한 경우)

전주기 동안의 지속적 공정 검증

5.28 5.28에서 5.32항의 내용은 전통적 공정검증, 연속적 공정검증, 하이브리드 공정검증 모두 사용할 수 있다.

5.29 제조업체는 관련 공정의 경향 평가와 함께 제품의 전주기 전반에 걸쳐 관리 상태를 유지할 수 있도록 제품의 품질을 모니터링 해야 한다.

5.30 지속적 공정 검증의 범위와 빈도는 주기적으로 검토되어야 한다. 제품의 전주기 전반에 걸쳐 어느 시점에서든 공정의 이해 및 공정 성능의 현재 수준을 고려하여 요구 사항을 수정하는 것이 적절할 수 있다.

5.31 지속적 공정검증은 승인 된 계획서 또는 동등한 문서에 따라 수행되어야 하며 관련 보고서는 얻은 결과를 문서화 할 수 있도록 준비되어야 한다. 적절한 경우 해당 공정의 변동성과 능력에 대한 결론을 뒷받침하고 관리 상태를 확인하기 위해 통계 도구가 사용되어야 한다.

5.32 APR/PQR에 문서화 된대로 제품의 전주기 동안 제품의 밸리데이션된 상태를 보조하기 위해 지속적 공정검증이 사용되어야 한다.시간 경과에 따른 점진적인 변화가 고려되어야 하며 또한 추가적인 조치의 필요성도 고려되어야 한다. 예를 들어 강화된 검체채취가 평가되어야 한다.

Concurrent Validation

5.16 In exceptional circumstances, where there is a strong benefit-risk ratio for the patient, it may be acceptable not to complete a validation programme before routine production starts and concurrent validation could be used. However, the decision to carry out concurrent validation must be justified, documented in the VMP for visibility and approved by authorized personnel.

5.17 Where a concurrent validation approach has been adopted, there should be sufficient data to support a conclusion that any given batch of product is uniform and meets the defined acceptance criteria. The results and conclusion should be formally documented and available to the Authorized Person prior to certification of the batch.

Traditional process validation

5.18 In the traditional approach, a number of batches of the finished product are manufactured under routine conditions to confirm reproducibility.

5.19 The number of batches manufactured and the number of samples taken should be based on quality risk management principles, allow the normal range of variation and trends to be established and provide sufficient data for evaluation. Each manufacturer must determine and justify the number of batches necessary to demonstrate a high level of assurance that the process is capable of consistently delivering quality product.

5.20 Without prejudice to 5.19, it is generally considered acceptable that a minimum of three consecutive batches manufactured under routine conditions could constitute a validation of the process. An alternative number of batches may be justified taking into account whether standard methods of manufacture are used and whether similar products or processes are already used at the site. An initial validation exercise with three batches may need to be supplemented with further data obtained from subsequent batches as part of an on-going process verification exercise.

5.21 A process validation protocol should be prepared which defines the critical process parameters (CPP), critical quality attributes (CQA) and the associated acceptance criteria which should be based on development data or documented process knowledge.

5.22 Process validation protocols should include, but are not limited to the following:

i. A short description of the process and a reference to the respective Master Batch Record

ii. Functions and responsibilities;

iii. Summary of the CQAs to be investigated;

iv. Summary of CPPs and their associated limits

v. Summary of other (non-critical) attributes and parameters which will be investigated or monitored during the validation activity, and the reasons for their inclusion

vi. List of the equipment/facilities to be used (including measuring/monitoring/recording equipment) together with the calibration status

vii. List of analytical methods and method validation, as appropriate

viii. Proposed in-process controls with acceptance criteria and the reason(s) why each in-process control is selected

ix. Additional testing to be carried out, with acceptance criteria

x. Sampling plan and the rationale behind it;

xi. Methods for recording and evaluating results

xii. Process for release and certification of batches (if applicable).

Ongoing Process Verification during Lifecycle

5.28 Paragraphs 5.28-5.32 are applicable to all three approaches to process validation mentioned above, i.e. traditional, continuous and hybrid.

5.29 Manufacturers should monitor product quality to ensure that a state of control is maintained throughout the product lifecycle with the relevant process trends evaluated.

5.30 The extent and frequency of ongoing process verification should be reviewed periodically. At any point throughout the product lifecycle, it may be appropriate to modify the requirements taking into account the current level of process understanding and process performance.

5.31 Ongoing process verification should be conducted under an approved protocol or equivalent documents and a corresponding report should be prepared to document the results obtained. Statistical tools should be used, where appropriate, to support any conclusions with regard to the variability and capability of a given process and ensure a state of control.

5.32 Ongoing process verification should be used throughout the product lifecycle to support the validated status of the product as documented in the Product Quality Review. Incremental changes over time should also be considered and the need for any additional actions, e.g. enhanced sampling, should be assessed.

참고자료 WHO TRS No. 992 GMP Annex 3

Appendix 7: non-sterile process validation

2. 용어 정의

동시적 밸리데이션 : 제한된 수의 배치만 생산되거나 드물게 생산되는 배치이거나 혹은 밸리데이션된 공정을 수정하여 생산한 배치인 사유로 인하여, 반복 생산 수행으로부터의 데이터를 확보할 수 없는 제한적인 상황에서 판매를 위한 일반 제품 생산동안에 행해지는 밸리데이션이다. 각 배치는 밸리데이션 활동 완료 전에 평가되고 출하된다. 이는 모니터링과 배치에 대한 시험에 기반해야 한다.

7. 변경관리

생산 또는 관리 절차의 변경이 계획되었을 경우 밸리데이션이 고려되어야 한다. 위험평가를 기반으로 재밸리데이션이 필요할 수 있는 변경은 최소한 다음을 포함한다.

- 조성의 변경, 방법의 변경, 출발물질의 제조공정 변경, 부형제 제조처 변경, 부형제 제조공정 변경
- 장비 또는 기구의 변경(예, 자동 감시 시스템 추가)
- 공정에 영향을 미칠 수 있는 장비 교정 및 예방유지 관리와 관련된 변경
- 생산 지역 및 지원 시스템 변경(예, 지역 재배치 또는 새로운 수처리 방법)
- 제조 공정의 변경(예, 혼합 시간, 건조 온도)
- 다른 제조소로의 공정 이전
- 예상되지 않은 변경(예, 자체 감사 중 발견된 변경 또는 공정 경향 데이터의 일상적인 분석 중 발견된 변경)
- 표준작업절차의 변경
- 청소 및 소독 프로그램의 변경

2. Glossary

Concurrent validation. Validation carried out during routine production of products intended for sale in exceptional circumstances when data from replicate production runs are unavailable because only a limited number of batches have been produced, batches are produced infrequently or batches are produced by a validated process that has been modified. Individual batches may be evaluated and released before completion of the validation exercise, based on thorough monitoring and testing of the batches.

7. Change management

Validation should be considered when changes to production and/or control procedures are planned. Based on risk assessment, changes that may require revalidation could include (but are not limited to):

- changes in the master formula, methods, starting material manufacturer,

starting material manufacturing process, excipient manufacturer, excipient manufacturing process;
- changes in the equipment or instruments (e.g. addition of automatic detection systems);
- changes associated with equipment calibrations and the preventive maintenance carried out, which may impact the process;
- production area and support system changes (e.g. rearrangement of areas or a new water-treatment method);
- changes in the manufacturing process (e.g. mixing times, drying temperatures);
- transfer of processes to another site;
- unexpected changes (e.g. those observed during self-inspection or during routine analysis of process trend data);
- changes to standard operating procedures;
- changes to cleaning and hygiene programmes.

참고자료 미국 Guidance for Industry : Process Validation

General Principles and Practices

B. 공정 밸리데이션 접근법

이 가이던스에서 공정 밸리데이션은 공정 설계 단계부터 상업적 생산까지 특정 공정이 고품질의 제품을 일관되게 생산 할 수 있다는 과학적 증거를 확립하는 데이터의 수집과 평가를 의미한다. 공정 밸리데이션은 제품 및 공정 전주기 전체에 걸쳐 실시되는 일련의 활동이다. 이 가이던스에서는 공정 밸리데이션 활동을 3단계로 나누어 설명한다.

· 1단계 – 공정 설계 : 상업용 제조 공정은 제품 개발 및 스케일업 활동을 통해 확보한 지식을 바탕으로 이 단계에서 정의된다.
· 2단계 – 공정 적격성평가 : 이 단계에서는 공정 설계가 상업적 생산을 재현성 있게 수행할 수 있는지를 평가한다.
· 3단계 – 지속적 공정 검증 : 지속적인 보증은 일상적인 생산 동안에 공정이 관리 상태로 유지되는지 확인하며 이루어진다.

B. Approach to Process Validation

For purposes of this guidance, process validation is defined as the collection and evaluation of data, from the process design stage through commercial production, which establishes scientific evidence that a process is capable of consistently delivering quality product. Process

validation involves a series of activities taking place over the lifecycle of the product and process. This guidance describes process validation activities in three stages.

· Stage 1 – Process Design: The commercial manufacturing process is defined during this stage based on knowledge gained through development and scale-up activities.

· Stage 2 – Process Qualification: During this stage, the process design is evaluated to determine if the process is capable of reproducible commercial manufacturing.

· Stage 3 – Continued Process Verification: Ongoing assurance is gained during routine production that the process remains in a state of control.

6.3 시험방법 밸리데이션

의약품등의 품질관리를 위한 시험방법의 타당성을 미리 검증하고 문서화하는 밸리데이션으로서 품목별로 실시하여야 한다.

해 설

1) 시험방법 밸리데이션을 수행하는 경우 완결성, 정확성, 신뢰성 측면에서 생성되는 데이터 및 정보를 신중하게 평가하여야 하며, 특히 공정서 수재 방법을 대체하여 다른 방법을 선택하는 경우에는 해당 시험방법이 공정서 수재 방법에 비해 동등 이상임을 증명해야 한다. 한편 공정서 수재 방법인 경우에는 그 방법이 실제 시험 조건에서 적절하게 적용될 수 있음을 증명하고 문서화하여야 한다. 이에 대하여 미국약전(general information <1226>의 'Verification of Compendial procedure '을 참고할 수 있다.
2) 시험방법 밸리데이션 실시방법은 「대한민국약전」(식약처고시) [별표 6] (일반정보), 「의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인」 및 그 해설서(식약처 가이드라인), 'ICH 가이드라인 Q2'를 참고한다.
3) 시험방법의 기술이전을 수행하는 경우 다음과 같은 사항이 적용된다.
   가) 시험방법의 기술이전을 이전하기 전에, 이전을 하려는 사이트가 해당 시험방법이 품목허가(신고) 또는 관련 기술 문서에 명시된 시험방법을 준수하는지 확인해야 한다. 시험방법의 기술을 이전하려는 사이트에서 실시된 시험방법 밸리데이션이 현재의 ICH 규정에서 요구하는 사항을 충족하는지 검토하여야 한다. 시험방법의 기술이전 절차를 시작하기 전에, 추가 보완 밸리데이션의 수행이 필요한지 확인하기 위해 갭 분석을 실시하고 문서화하여야 한다.
   나) 한 시험실(시험방법의 기술이전을 하려는 시험실)에서 다른 시험실(시험방법의 기술이전을 받는 시험실)로 이전하는 것은 계획서에 상세하게 기술되어야 한다.
   다) 시험방법의 기술이전 계획서는 다음 사항을 포함하여야 하나 이에 국한되지는 않는다.
      (1) 이전할 시험항목과 시험방법의 확인
      (2) 추가로 필요한 교육 요구사항의 확인
      (3) 시험에 사용될 표준품 및 검체의 확인
      (4) 시험 대상의 특별한 운송 조건 및 저장 조건의 확인
      (5) 현재의 시험방법 밸리데이션 및 ICH 요구 사항에 근거한 허용기준

라) 시험방법의 기술이전 계획서에서 설정한 내용에서 벗어나는 일탈사항은 기술이전 절차가 종결되기 전에 조사되어야 한다. 기술이전 보고서에는 비교한 결과가 문서화되어야 하며, 시험방법에 대한 추가 재밸리데이션이 필요한 부분이 있다면 명시해야 한다.

마) 일부 시험방법(예 : 근적외선분광법)의 경우, 다른 가이드라인에서 제시한 특정 요구사항이 기술이전에 반영되어야 한다.

관련 규정 대한민국약전 [별표 6] 일반정보, 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정

제4조제3항제1호 시험방법 밸리데이션 방법 등

[별표 17] 1.4 품질관리

참고자료 PIC/S Part I

Chapter 6 Quality control

Technical transfer of testing methods

6.37 Prior to transferring a test method, the transferring site should verify that the test method(s) comply with those as described in the Marketing Authorisation or the relevant technical dossier. The original validation of the test method(s) should be reviewed to ensure compliance with current ICH/VICH requirements. A gap analysis should be performed and documented to identify any supplementary validation that should be performed, prior to commencing the technical transfer process.

6.38 The transfer of testing methods from one laboratory (transferring laboratory) to another laboratory (receiving laboratory) should be described in a detailed protocol.

6.39 The transfer protocol should include, but not be limited to, the following parameters:

(i) Identification of the testing to be performed and the relevant test method(s) undergoing transfer;

(ii) Identification of the additional training requirements;

(iii) Identification of standards and samples to be tested;

(iv) Identification of any special transport and storage conditions of test items;

(v) The acceptance criteria which should be based upon the current validation study of the methodology and with respect to ICH/VICH requirements.

6.40 Deviations from the protocol should be investigated prior to closure of the technical transfer process. The technical transfer report should document the comparative outcome of the process and should identify areas requiring further test method revalidation, if applicable.

6.41 Where appropriate, specific requirements described in other guidelines should be addressed for the transfer of particular testing methods (e.g. Near Infrared Spectroscopy).

참고자료 미국 Guideline : Guide to Inspections of Pharmaceutical Quality Control Laboratories

15. 시험방법 밸리데이션

시험 방법 밸리데이션과 관련된 정보를 완결성, 정확성, 신뢰성 측면에서 주의 깊게 평가해야 한다. 특히 공정서 수재 방법이 있음에도 다른 방법을 선택하는 경우에는 두 방법을 비교하여 회사 자체의 방법이 공정서 수재 방법에 비해 동등 이상임을 증명해야 한다. 공정서 수재 방법인 경우에는 그 방법이 실제 시험 조건에서 효과적으로 적용될 수 있음을 증명해야 한다.

시험 방법은 다양한 방식으로 밸리데이션될 수 있다. USP의 시험방법은 밸리데이션된 것으로 간주되며, 승인된 ANDA에 기술된 방법도 그렇게 간주된다. 또한 제조업체는 자신만의 방법으로 밸리데이션을 실시할 수 있다. 시스템 적합성 데이터만으로는 시험 방법 밸리데이션을 했다고 하기에 부족하며 시험 방법 밸리데이션을 구성하지 않는다. 시험 방법 밸리데이션 데이터의 반복 시험 데이터는 일관성을 보이고 다양한 농도의 시험 용액을 시험했을 때는 직선성이 있어야 한다. 요즘에는 대부분 HPLC를 이용하여 함량 시험과 불순물 시험을 하고 있으므로, 이들 분석 방법의 정밀도는 시스템 적합성 시험의 RSD 이하여야 한다. USP XXII <1225> 공정서 수재 시험 방법 밸리데이션에 제시된 분석 성능 변수는 해당 시험 방법을 밸리데이션 하는데 필요한 분석 변수(정확도, 정밀성, 직선성, 완건성 등) 결정의 가이드로 활용할 수 있다.

15. METHODS VALIDATION

Information regarding the validation of methods should be carefully evaluated for completeness, accuracy and reliability. In particular, if a compendial method exists, but the firm chooses to use an alternate method instead, they must compare the two and demonstrate that the in-house method is equivalent or superior to the official procedure. For compendial methods firms must demonstrate that the method works under the actual conditions of use.

Methods can be validated in a number of ways. Methods appearing in the USP are considered validated and they are considered validated if part of an approved ANDA. Also a company can conduct a validation study on their method. System suitability data alone is insufficient for and does not constitute method validation.

In the review of method validation data, it is expected that data for repetitive testing be consistent and that the varying concentrations of test solutions provide linear results. Many assay and impurity tests are now HPLC, and it is expected that the precision of these assays be equal or less than the RSD's for system suitability testing. The analytical performance parameters listed in the USP XXII, <1225>, under the heading of Validation of Compendial Methods, can be used as a guide for determining the analytical parameters (e.g., accuracy, precision, linearity, ruggedness, etc.) needed to validate the method.

6.4 세척 밸리데이션

기계·설비 등의 잔류물(전 작업 의약품, 세척제 등)이 적절하게 세척되었는지를 검증하고 문서화하는 밸리데이션으로서 품목별로 실시하여야 한다.

해 설

1) 세척 절차의 효과성을 확인하기 위하여 세척 밸리데이션을 수행하여야 한다. 제품 잔류물, 세척제 및 미생물 오염의 전이(carry-over) 한계기준에 대한 설정 근거는 관련된 물질에 논리적으로 기반을 두고 있어야 한다. 한계기준은 현실적으로 수용 가능하고 입증할 수 있어야 한다.
2) 잔류물 또는 오염물질을 검출할 수 있을 정도의 민감도를 지닌 검증된 시험방법을 사용하여야 한다. 각 시험방법에 대한 검출 한계기준은 설정된 허용 수준의 잔류물 또는 오염물질을 검출하기에 충분히 민감하여야 한다.
3) 일반적으로는 제품과 접촉하는 설비의 표면에 대한 세척 절차에 대해서만 검증할 필요가 있다. 접촉하지 않는 부분도 고려하여야 한다. 사용과 세척 간의 간격 및 세척과 재사용 간의 간격은 검증되어야 한다. 세척 간격과 방법을 결정하여야 한다.
4) 유사한 제품 및 공정에 대한 세척 절차의 경우 유사 제품 및 공정의 대표 범위를 선정하는 것을 허용할 수 있다. 중요한 사항을 고려하여 "최악조건" 접근법을 사용한 단일 밸리데이션 시험을 수행할 수 있다.
5) 일반적으로 세척 방법이 검증되었음을 증명하기 위하여 세척 절차를 연속 제조한 3개 제조단위에 대해 수행하고 성공하였음을 보여야 한다. 만일 캠페인 생산을 하는 경우에는 캠페인 생산 종료 후 세척의 용이성에 영향을 고려하여 적절한 밸리데이션을 통하여 최대 캠페인 생산 기간 (시간 또는 배치수)을 설정하여야 한다.
6) "깨끗할 때까지 시험 실시"는 세척 밸리데이션의 대체방법으로 적절하지 않다.
7) 제거대상 성분이 독성이 있거나 위해한 경우, 예외적으로 그 성분의 물리화학적 특성을 보유한 모의 제품을 대신 사용할 수 있다.
8) 기계·설비 등에 잔류물(전 작업 의약품, 세척제 등)이 적절하게 세척되었는지를 품목별로 검증하여야 한다. 다만 합리적인 근거를 바탕으로 기계·설비별 최악조건에 해당하는 제품을 선정하여 세척 밸리데이션을 실시하는 매트릭스 접근법을 활용할 수 있다. 이전에 확립된 밸리데이션 검토 요인에 영향을 주는 변화가 있다면 재밸리데이션이 요구된다.

9) 세척제는 유기용매, 세제, 기타 화학 약품과 같은 목표 물질을 제거하는 물질이다. 승인된 세척제만을 사용할 책임이 있으며 세척제의 변경이 요구되는 경우 변경 관리 시스템에 의해 변경하여야 한다.

10) 제조 공정과 세척 사이의 시간 및 세척과 사용 사이의 시간의 영향을 고려하여 세척 공정의 세척전유지시간(dirty holding time) 및 세척후유지시간(clean holding time)을 정의해야 한다

11) 검체채취 방법

검체채취에는 불용성 및 용해성 잔류물 모두를 검출하기 위하여 스왑법(swabbing), 린스법(rinsing) 또는 대체방법(예 : 직접 추출)이 적절하게 포함되어야 한다. 사용하는 검체채취 방법은 세척 후 설비 표면에 남아 있는 잔류물의 수준을 정량적으로 측정할 수 있어야 한다.

가) 가장 일반적인 검체채취 방법은 설비 표면을 직접 채취 하는 방법(스왑 방법)이다. 다른 방법은 헹굼(린스)액을 사용하는 방법(간접 검체채취 방법)이다.

(1) 직접 검체채취(스왑 방법) :

직접 표면 채취 방법은 검체채취가 가능한 경우 선호되는 방법이다. 스왑 방법은 설비나 설비 표면에서 물리적으로 검체채취하기 위하여 용매에 충분히 적셔진 스왑을 사용한다. 스왑을 액체 매질(일반적으로 대상물질의 잔류물 흡수가 용이한 것이 좋은 용매)로 처리한 후, 잔류물을 채취하기 위하여 미리 결정된 면적을 일정한 스왑 방법에 따라 수작업으로 실시한다. 설비·설계 구조 및 공정 제약조건(예, 호스의 내부표면, 이송 파이프, 독성 물질을 취급하거나 작은 포트가 구비된 반응기 탱크 같은 작고 복잡한 설비) 때문에 제품 접촉 표면에 쉽게 접근할 수 없는 경우에는 스왑방법을 적용하기 어려울 수 있다.

(2) 간접 검체채취 :

간접 검체채취 기술은 일반적으로 "린스법" 으로 알려져 있다. 알고 있는 양의 용매를 해당 지역에 통과시켜 회수된 용액을 분석하는 것이다. 이것은 목표 물질이 린스액에 즉시 용해된다고 가정한다.

(3) 기타 용해성 및 불용성 잔류물의 검출을 위한 적절한 방법(예, 직접 용출) 등

나) 검체채취 위치 :

검체채취 위치는 세척되기 어려운 위치를 선정하여야 한다.

다) 검체채취 문서 :

다음은 검체채취 문서에 포함되는 항목들이다.

(1) 마지막으로 설비가 사용된 날짜 및 시간

(2) 세척일 및 시간

(3) 세척 작업원

(4) 세척 및 건조 후 육안검사
(5) 검체채취 날짜 및 시간
(6) 검체채취자
(7) 검체채취 용매(종류 및 양) 등

라) 허용 기준
(1) 제조업소는 각 제조시설에 적용된 세척 과정의 잔류량을 허용수준으로 유지시키고 있음을 입증하여야 한다. 그 설정된 한도값은 과학적 방법에 근거하여 계산되어야 한다.
(2) 주성분 및 세척제의 허용 기준은 합리적인 과학적 근거를 바탕으로 이러한 방법 이외의 다른 방법으로도 설정될 수 있다.

마) 분석 방법론
목표 물질의 허용 기준이 설정되면, 각각의 스왑이나 헹굼(린스) 검체에 있어 목표 물질의 잔류량을 시험하기 위한 분석방법은 허용 기준에 부합되도록 개발되거나 선택되어야 한다. 시험방법들의 정확성, 정량의 한계, 직선성, 그리고 정밀성 등은 수립되고 문서화되어야 한다. 이들 조건들은 제품과 세척제의 미량 잔류물을 측정하는데 사용되는 시험방법 밸리데이션이 적용된다. 또한 회수율 시험이 실시되어야 한다.

12) 세척 밸리데이션의 문서 작업

가) 세척 밸리데이션 실시계획서 : 세척 밸리데이션의 목적은 사용된 세척물질, 세척방법, 사용된 설비의 신뢰성, 그리고 절차를 실행하는 작업원들의 교육이 미리 설정된 제품, 세척제, 그리고 미생물 잔류량을 일관되게 얻는데 효과적이고 재현성이 있으며 적절하다는 증거를 제공하는 것이다. 제품과 직접 접촉하는 각각의 설비는 최소한 3번의 연속적인 시도가 성공적으로 완료되어야 한다. 모든 실시계획서는 실시에 앞서, 검토·승인되어야 한다. 실시계획서의 주요내용은 승인 페이지, 목차, 목적, 적용 범위, 설비나 시스템의 설명 또는 흐름도, 배경, 책임, 설비 세척 모니터링, 검체채취 및 시험, 필요 문서, 허용 기준 등이 있다.

나) 세척 밸리데이션 보고서 : 세척방법 밸리데이션 최종 보고서는 표지 또는 승인 페이지, 목차, 요약서, 결과의 제시 및 고찰, 이상 및 문제 조사의 요약, 결론, 권장 사항, 첨부 문서 등을 포함한다. 최초 실시계획서와 교정본은 첨부되어야 한다. 보고서의 결과와 고찰 사항은 기본적으로 계획서에 제시된 모니터링 및 시험 결과에 따라야 하며, 밸리데이션 결과, 허용 기준, 목표결과, 그리고 적·부 의견은 쉽게 비교될 수 있어야 한다. 이러한 결과들은 첨부 문서로 제시한 기초 자료와 서로 참조되고 설명될 수 있어야 한다.

13) 변경관리/재밸리데이션
이미 확립된 밸리데이션의 검토 요인에 영향을 미치는 변화가 있으면 재밸리데이션을 실시하여야 한다.

가) 세척 절차의 변경
나) 원료약품의 변경
다) 제품의 조성 및 공정 또는 각각의 변경
라) 새 제품들
마) 세척제들의 조성 변경
바) 새 세척제들
사) 설비의 변경

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 13] 6.0 세척 밸리데이션 [별표 17] 5.3 밸리데이션

참고자료 PIC/S GMP Annex 15

10. 세척 밸리데이션

10.1 모든 제품 접촉 장비에 대한 세척 절차의 효과를 확인하기 위해 세척 밸리데이션을 수행해야 한다. 적절한 과학적 정당성이 있다면 모의제품을 사용할 수 있다. 유사한 유형의 장비가 함께 그룹화되어 있는 경우 세척 밸리데이션을 위해 특별한 하나의 장비를 선택하는 정당한 이유가 있어야 한다.

10.2 청결도의 시각적 확인은 세척 밸리데이션 허용기준의 중요한 부분이다. 하지만 일반적으로 이 기준만을 사용하는 것은 허용되지 않는다. 적합한 잔류물에 대한 결과가 얻어질 때 까지 반복적인 세척 및 재시험은 허용가능한 접근법이 아니다.

10.3 세척 밸리데이션 프로그램이 완료되기 까지 시간이 소요되는 것과 몇몇 제품들의 경우 매 배치 이후의 확인을 통한 검증이 필요하다는 것이 일반적으로 인정된다.(예, 연구용 의약품) 장비가 깨끗하고 이후에도 사용할 수 있다는 결론을 뒷받침 할 수 있는 충분한 데이터가 있어야 한다.

10.4 밸리데이션은 세척 공정의 자동화 수준을 고려해야 한다. 자동 공정이 사용되는 경우 시설 및 장비의 정해진 정상 작동 범위를 밸리데이션해야 한다.

10.5 모든 세척 공정에서 세척 효과 및 성능에 영향을 미치는 변수를 결정하기 위해 평가가 수행되어야 한다. (예, 작업자, 행굼시간과 같은 절차에 대한 상세한 수준 등). 변동 인자가 확인된 경우 최악의 상황을 밸리데이션 연구의 기초로 사용해야 한다.

10.6 제품 잔류물의 전이 한계는 독성평가에 근거해야 한다. 선택된 한계에 대한 정당성은 모든 참고자료를 포함하는 위험평가에 문서화 되어야 한다. 사용된 세제의 제거에 대한 기준이 설정되어야 한다. 허용 기준은 공정 장비배열 내 여러 장비의 잠재적 누적 효과가 고려되어야 한다.

10.6.1 치료용 거대 분자 및 펩타이드는 극단적인 pH 및 열에 노출되면 분해되고 변성되며 약리학 적으로 비활성이 될 수 있다. 따라서 독성 평가는 이러한 상황에는 적용될 수 없다.

10.6.2 특정 잔류물을 시험할 수 없다면, 다른 대표적인 파라미터가 선택 될 수 있다. (예, 총유기탄소(TOC) 및 전도도)

10.7 미생물 및 엔도톡신 오염으로 인한 위험은 세척 밸리데이션 계획서의 개발 중 고려되어야 한다.

10.8 제조 공정과 세척 사이의 시간 및 세척과 사용 사이의 시간의 영향을 고려하여 세척 공정의 세척전유지시간(dirty holding time) 및 세척후유지시간(clean holding time)을 정의해야 한다.

10.9 캠페인 생산을 수행하는 경우 캠페인 종료 시 세척 용이성에 대한 영향을 고려해야 하며 캠페인의 최대 기간(시간 및 배치 수)을 세척 밸리데이션 수행의 기초로 삼아야 한다.

10.10 최악 조건 접근법으로 세척 밸리데이션을 실시할 경우 최악 조건 제품의 선택과 평가된 제조소의 신제품에 대한 영향에 대한 과학적인 근거가 제공되어야 한다. 최악 조건의 범위를 결정하는 기준에는 용해도, 세척 용이성, 독성 및 역가가 포함될 수 있다.

10.11 세척 밸리데이션 계획서에는 검체 채취할 위치를 지정하거나 참조해야 하며, 이러한 위치를 선택하는 근거와 허용 기준을 정의해야 한다.

10.12 검체 채취 방법은 생산 설비에 따라 스왑 및 린스 또는 다른 방법으로 수행해야 한다. 검체 채취 도구 및 방법은 결과에 영향을 주지 않아야 한다. 사용된 모든 검체 채취 방법으로 제품과 접촉한 장비의 모든 구성품 재질에서 검체 회수가 가능해야 한다.

10.13 세척 절차는 위험평가를 토대로 적절한 횟수만큼 수행되어야 하고 세척 기준이 밸리데이션 되었음을 입증하기 위해 허용 기준을 충족시켜야 한다.

10.14 세척 공정이 효과적이지 않거나 일부 장비에 적합하지 않은 경우 PIC/S GMP 가이드의 3장 및 5장에 명시된 대로 각 제품에 전용 장비 또는 기타 적절한 조치를 사용해야 한다.

10.15 수동으로 장비를 세척하는 경우, 타당한 빈도로 수작업 공정의 효율성을 확인하는 것이 특히 중요하다.

10. Cleaning Validation

10.1 Cleaning validation should be performed in order to confirm the effectiveness of any cleaning procedure for all product contact equipment. Simulating agents may be used with appropriate scientific justification. Where similar types of equipment are grouped together, a justification of the specific equipment selected for cleaning

validation is expected.

10.2 A visual check for cleanliness is an important part of the acceptance criteria for cleaning validation. It is not generally acceptable for this criterion alone to be used. Repeated cleaning and retesting until acceptable residue results are obtained is not considered an acceptable approach.

10.3 It is recognised that a cleaning validation programme may take some time to complete and validation with verification after each batch may be required for some products e.g. investigational medicinal products. There should be sufficient data from the verification to support a conclusion that the equipment is clean and available for further use.

10.4 Validation should consider the level of automation in the cleaning process. Where an automatic process is used, the specified normal operating range of the utilities and equipment should be validated.

10.5 For all cleaning processes an assessment should be performed to determine the variable factors which influence cleaning effectiveness and performance, e.g. operators, the level of detail in procedures such as rinsing times etc. If variable factors have been identified, the worst case situations should be used as the basis for cleaning validation studies.

10.6 Limits for the carryover of product residues should be based on a toxicological evaluation. The justification for the selected limits should be documented in a risk assessment which includes all the supporting references. Limits should be established for the removal of any cleaning agents used. Acceptance criteria should consider the potential cumulative effect of multiple items of equipment in the process equipment train.

10.6.1 Therapeutic macromolecules and peptides are known to degrade and denature when exposed to pH extremes and/or heat, and may become pharmacologically inactive. A toxicological evaluation may therefore not be applicable in these circumstances.

10.6.2 If it is not feasible to test for specific product residues, other representative parameters may be selected, e.g. total organic carbon (TOC) and conductivity.

10.7 The risk presented by microbial and endotoxin contamination should

be considered during the development of cleaning validation protocols.

10.8 The influence of the time between manufacture and cleaning and the time between cleaning and use should be taken into account to define dirty and clean hold times for the cleaning process.

10.9 Where campaign manufacture is carried out, the impact on the ease of cleaning at the end of the campaign should be considered and the maximum length of a campaign (in time and/or number of batches) should be the basis for cleaning validation exercises.

10.10 Where a worst case product approach is used as a cleaning validation model, a scientific rationale should be provided for the selection of the worst case product and the impact of new products to the site assessed. Criteria for determining the worst case may include solubility, cleanability, toxicity, and potency.

10.11 Cleaning validation protocols should specify or reference the locations to be sampled, the rationale for the selection of these locations and define the acceptance criteria.

10.12 Sampling should be carried out by swabbing and/or rinsing or by other means depending on the production equipment. The sampling materials and method should not influence the result. Recovery should be shown to be possible from all product contact materials sampled in the equipment with all the sampling methods used.

10.13 The cleaning procedure should be performed an appropriate number of times based on a risk assessment and meet the acceptance criteria in order to prove that the cleaning method is validated.

10.14 Where a cleaning process is ineffective or is not appropriate for some equipment, dedicated equipment or other appropriate measures should be used for each product as indicated in chapters 3 and 5 of the PIC/S GMP Guide.

10.15 Where manual cleaning of equipment is performed, it is especially important that the effectiveness of the manual process should be confirmed at a justified frequency.

참고자료 PIC/S Guide PI 006-3

7. 세척밸리데이션

7.1 원칙

7.1.1 의약품 및 유효약리성분(API)는 다른 의약품 또는 API, 세척제, 미생물, 또는 기타 물질(예 : 부유입자, 먼지, 윤활제, 원료약품, 중간체, 보조물)에 의해 오염될 수 있다. 많은 경우 다른 제품을 처리하는데 동일한 설비를 사용할 수 있다. 이후 제조하는 의약품이 오염되는 것을 방지하기 위하여 적절한 세척 절차가 필수적이다.

7.1.2 세척 시에는 신중하게 수립하고 밸리데이션을 거친 실행 방법을 엄격하게 지켜야 한다. 이는 의약품 제조와 유효약리성분(API) 제조에 동일하게 적용된다. 어떤 경우라도 제조 공정은 오염을 수용가능한 수준까지 감소시키는 방식으로 설계하고 수행하여야 한다.

7.1.3 세척 밸리데이션은 승인된 세척 절차가 의약품 또는 유효약리성분(API) 공정에 적합한 설비를 제공한다는 문서화된 증거이다.

7.1.4 세척 밸리데이션의 목적은 신뢰할 수 있는 세척 절차를 확인하여 평상 시 분석 모니터링을 생략하거나 최소한의 수준으로 감소시키는 것이다.

7.3 일반사항

7.3.1 일반적으로 설비 중 제품과 접촉하는 면에 대한 세척 절차만 밸리데이션의 대상이 된다. 제품이 확산될 수 있는 비접촉면, 예를 들어 밀봉부위, 플랜지, 교반회전축, 오븐팬, 발열체에 대해 밸리데이션을 고려하여야 한다.

7.3.2 시판 제품의 경우 제품 전환을 위한 세척 절차에 대해 완전히 밸리데이션을 실시하여야 한다.

7.3.3 일반적으로 동일 제품의 제조단위를 이어서 제조하는 경우 각 제조단위마다 세척할 필요는 없다. 그러나 세척 간격 및 방법을 결정하여야 한다.

7.3.4 세척 공정을 평가할 때에는 다음과 같은 몇 가지 질문을 다루어야 한다.

- ➢ 어느 시점에서 설비 또는 시스템을 세척하는가?
- ➢ 육안 상으로 청결하다는 것의 의미는 무엇인가?
- ➢ 단순히 용매로만 세척하기보다 손으로 문질러서 세척함으로서 달성할 수 있는 것은 무엇인가?
- ➢ 제조단위만 바뀔 때와 제품이 바뀔 때 수동 세척 공정은 어떻게 다른가?
- ➢ 최적 용매 또는 세척제는 무엇인가?
- ➢ 설비와 접촉하는 제품이 다르면 다른 세척 공정이 필요한가?
- ➢ 각 설비의 절적한 세척을 보증하기 위해 세척 공정을 몇 회 적용하여야 하는가?

7.3.5 매우 유사한 제품 및 공정에 대한 세척 절차는 개별적으로 밸리데이션할 필요 없다. 해당 유사한 제품 및 공정 중 대표 범위를 선택하고 선택된 제품 및 공정과 관련된 중요한 쟁점을 포함하는 밸리데이션 프로그램의 정당성을 증명하는

것이 허용된다. 이후 관련 기준을 참작한 최악조건을 고려하여 단일 밸리데이션을 실시할 수 있다. 이렇게 실시하는 것을 일괄처리(Bracketing)라고 한다.

7.3.6 해당 방법이 유효함을 증명하기 위해서는 최소한 연속해서 세 번 세척 절차를 적용하고 모두 성공적임을 증명하여야 한다.

7.3.7 서로 다른 공급업자에게 공급받은 원료약품은 서로 다른 물리적 특성 및 불순물 프로파일을 가지고 있을 수 있다. 각 물질이 서로 다르게 반응할 수 있으므로 세척 절차를 설계할 때 이러한 차이를 고려하여야 한다.

7.3.8 밸리데이션된 세척 절차의 변경을 관리할 필요가 있다. 다음과 같은 상황에서는 재밸리데이션을 고려하여야 한다.

(a) 설비, 제품 또는 공정에 변경이 있는 경우 재밸리데이션

(b) 정해진 주기에 따라 실시하는 정기 재밸리데이션

7.3.9 정치 세척(CIP) 시스템에 비해 수동 방법은 더 자주 재평가하여야 한다.

7.3.10 기준에 적합한 결과가 나올 때까지 계속 시험하는 것은 일반적으로 허용되지 않는다. 이 개념은 허용가능 잔류물 한도에 달성할 때까지 계속해서 세척, 검체채취, 시험실시하는 것이다. 밸리데이션된 세척 공정이 있는 시스템 또는 설비에 대해서는 이 방법이 필요하지 않다. 기준에 적합한 결과가 나올 때까지 계속 시험하는 것으로 세척 절차 밸리데이션 필요성을 대체할 수 없다.

7.3.11 제거대상 성분이 독성물질이거나 위해한 경우 그 물질의 이화학적 성질을 시뮬레이션한 제품을 해당 성분 자체 대신 사용할 수 있다.

7.8 검체채취

7.8.1 검체채취는 세척 밸리데이션 계획서에 따라 실시하여야 한다.

7.8.2 허용가능한 검체채취방법은 표면에서 직접 검체를 채취하는 방법(스왑 방법)과 간접적인 검체채취방법(린스액 사용) 두 가지가 있다. 두 가지 방법을 함께 사용하는 것이 일반적으로 가장 바람직하며 특히 설비 부품에 접근하기 어려워 표면에서 직접 검체를 채취하기 어려운 경우 더욱 그렇다.

A. 표면에서 직접 검체 채취

(i) 검체채취에 사용하는 물질과 검체채취 매체의 적합성을 확인하여야 한다. 검체를 정확하게 회수하는 능력은 검체채취 물질 선택에 의해 영향을 받을수 있다. 검체채취 매체 및 용매가 충분하고 즉시 사용할 수 있도록 보증하는 것이 중요하다.

B. 린스 검체

(i) 린스 검체는 넓은 표면적의 검체채취를 가능하게 한다. 또한 일상적으로 분해할 수 없는 설비의 접근하기 어려운 부분도 평가할 수 있다. 그러나 오염물질의 용해도를 고려하여야 한다.

(ii) 세척 공정 밸리데이션에 린스 검체를 사용하는 경우 관련 용액 속의 제품 잔류물

또는 오염물질을 직접 측정하여야 한다.

7.9 세제

7.9.1 세제 잔류물 제거에 대한 세척 절차의 효율성을 평가하여야 한다. 세척 이후 세제 수준에 대한 허용 한도를 규정하여야 한다. 이상적으로는 검출되는 잔류물이 없어야 한다. 세척 절차를 밸리데이션할 때 세제의 분석 가능성을 고려하여야 한다.

7.9.2 세제의 구성을 제조업자가 알고 있어야 한다. 이러한 정보를 알 수 없을 때에는 구성성분을 규정할 수 있는 대체 세제를 선택하여야 한다. 지침으로 음식 규정을 참고할 수 있을 것이다. 제조업자는 세제 조성에 중대한 변경이 있는 경우 세제공급업자가 제조업자에게 이를 고지하도록 하여야 한다.

7.10 시험 방법

7.10.1 세척 밸리데이션을 실시하기 이전에 시험 방법 밸리데이션을 실시하여야 한다.

7.10.2 잔류물 또는 오염물질 검출에 사용되는 시험방법은 정량분석 대상 물질에 대해 특정되어 있어야 하며 회사가 허용 가능하다고 정해 놓은 청결도를 반영하는 민감도를 갖추고 있어야 한다.

7.10.3 오염물질이 설비 표면에서 회수될 수 있음을 밝히고 회수의 일관성뿐만 아니라 회수의 수준도 증명하기 위하여 사용하는 검체채취 방법과 함께 시험 방법의 적합성을 검토하여야 한다. 이는 검체 결과에 기초하여 어떤 결론을 내리기 전에 실시하여야 한다. 음성인 결과는 검체채취 기술 부족으로 인한 결과일 수도 있다.

7.11 한계 설정

7.11.1 제품 잔류물 한계 설정에 대한 제약회사의 이론적 이유는 관련 물질과 그 투여량에 대한 고려에 논리적으로 근거하고 있어야 한다. 한계는 실질적이고 달성가능하여야 하며 증명할 수 있어야 한다.

7.11.2 한계 설정에 대해 다음과 같이 접근할 수 있다.

- ➢ 모든 제품에 대해 제품 특유의 세척 밸리데이션
- ➢ 제품군으로 묶어 최악 조건 제품 선택
- ➢ 위험군으로 묶기(예 : 매우 잘 녹는 제품, 유사한 역가, 고독성 제품, 검출하기 어려운 제품)

7.11.3 제품 잔류물의 이월은 예를 들어 다음 세 기준 중 가장 엄격한 기준과 같이 규정된 기준에 부합하여야 한다.

(a) 어떤 제품이든 다음 제품의 최대 일일 복용량 내에서 일반 복 용량의 0.1%

이상 검출되어서는 안 된다.

(b) 어떤 제품이든 다른 제품에서 10ppm 이상 검출되어서는 아니 된다.

(c) 세척 절차를 시행한 후 설비에서 잔류물이 보여서는 아니 된다. Spiking studies를 통해 가장 많은 활성 성분이 보이는 농도를 확인하여야 한다.

(d) 특정 알레르기성 성분, 페니실린, 세팔로스포린 또는 강한 스테로이드 및 세포독성물질의 경우 한계는 사용가능한 가장 우수한 시험방법으로 검출할 수 있는 한계 이하여야 한다. 실제로 이는 이러한 제품에 대해 전용 시설을 사용한다는 의미일 수 있다.

7.11.4 오염물질이 시스템 전체에 균일하게 분포되어 있다고 확신할 수 없다. 잔류 오염 물질이 설비 표면에서 균일하게 떨어져 나올 것이라든가 오염이 제조 초기에만 일어날 수 있다는 가정은 실효성이 없는 결론이다.

7.11.5 화학적 변형물질은(활성 분해 물질) 제거하기 더 어려울 수 있으므로 잔류물 한계를 설정할 때 주요 반응물질에만 초점을 맞추는 것은 부적절할 수 있다.

7. CLEANING VALIDATION

7.1 Principle

7.1.1 Pharmaceutical products and active pharmaceutical ingredients (APIs) can be contaminated by other pharmaceutical products or APIs, by cleaning agents, by micro-organisms or by other material (e.g. air-borne particles, dust, lubricants, raw materials, intermediates, auxiliaries). In many cases, the same equipment may be used for processing different products. To avoid contamination of the following pharmaceutical product, adequate cleaning procedures are essential.

7.1.2 Cleaning procedures must strictly follow carefully established and validated methods of execution. This applies equally to the manufacture of pharmaceutical products and active pharmaceutical ingredients (APIs). In any case, manufacturing processes have to be designed and carried out in a way that contamination is reduced to an acceptable level.

7.1.3 Cleaning Validation is documented evidence that an approved cleaning procedure will provide equipment which is suitable for processing of pharmaceutical products or active pharmaceutical ingredients (APIs).

7.1.4 Objective of the Cleaning Validation is the confirmation of a reliable cleaning procedure so that the analytical monitoring may be omitted or reduced to a minimum in the routine phase.

7.3 General

7.3.1 Normally only cleaning procedures for product contact surfaces of the equipment need to be validated. Consideration should be given to non-contact parts into which product may migrate. For example, seals, flanges, mixing shaft, fans of ovens, heating elements etc.

7.3.2 Cleaning procedures for product changeover in the case of marketed products should be fully validated.

7.3.3 Generally in case of batch-to-batch production it is not necessary to clean after each batch. However, cleaning intervals and methods should be determined.

7.3.4 Several questions should be addressed when evaluating the cleaning process.

For example:

- ➢ At what point does a piece of equipment or system become clean?
- ➢ What does visually clean mean?
- ➢ Does the equipment need to be scrubbed by hand?
- ➢ What is accomplished by hand scrubbing rather than just a solvent wash?
- ➢ How variable are manual cleaning processes from batch to batch and product to product?
- ➢ What is the most appropriate solvent or detergent?
- ➢ Are different cleaning processes required for different products in contact with a piece of equipment?
- ➢ How many times need a cleaning process be applied to ensure adequate cleaning of each piece of equipment?

7.3.5 Cleaning procedures for products and processes which are very similar, do not need to be individually validated. It is considered acceptable to select a representative range of similar products and processes concerned and to justify a validation programme which addresses the critical issues relating to the selected products and processes. A single validation study under consideration of the “worst case” can then be carried out which takes account of the relevant criteria. This practice is termed "Bracketing".

7.3.6 At least three consecutive applications of the cleaning procedure should be performed and shown to be successful in order to prove that the method is validated.

7.3.7 Raw materials sourced from different suppliers may have different physical properties and impurity profiles. Such differences should be considered when designing cleaning procedures, as the materials may behave differently.

7.3.8 Control of change to validated cleaning procedures is required. Re-validation should be considered under the following circumstances:

(a) Re-validation in cases of changes to equipment, products or processes,

(b) Periodic Re-validation at defined intervals.

7.3.9 Manual methods should be reassessed at more frequent intervals than clean-in-place(CIP) systems.

7.3.10 It is usually not considered acceptable to “test until clean”. This concept involves cleaning, sampling and testing, with repetition of this sequence until an acceptable residue limit is attained. For the system or equipment with a validated cleaning process, this practice of "test until clean" should not be required. The practice of "test until clean" is not considered to replace the need to validate cleaning procedures.

7.3.11 Products which simulate the physicochemical properties of the substance to be removed may be used instead of the substances themselves, where such substances are either toxic or hazardous.

7.8 Sampling

7.8.1 Samples should be drawn according to the Cleaning Validation Protocol.

7.8.2 There are two methods of sampling that are considered to be acceptable, direct surface sampling (swab method) and indirect sampling (use of rinse solutions). A combination of the two methods is generally the most desirable, particularly in circumstances where accessibility of equipment parts can mitigate against direct surface sampling.

A. Direct Surface Sampling

(i) The suitability of the material to be used for sampling and of the sampling medium should be determined. The ability to recover samples accurately may be affected by the choice of sampling material. It is important to ensure that the sampling medium and solvent are satisfactory and can be readily used.

B. Rinse Samples

(i) Rinse samples allow sampling of a large surface area. In addition,

inaccessible areas of equipment that cannot be routinely disassembled can be evaluated. However, consideration should be given to the solubility of the contaminant.

(ii) A direct measurement of the product residue or contaminant in the relevant solvent should be made when rinse samples are used to validate the cleaning process.

7.9 Detergents

7.9.1 The efficiency of cleaning procedures for the removal of detergent residues should be evaluated. Acceptable limits should be defined for levels of detergent after cleaning. Ideally, there should be no residues detected. The possibility of detergent breakdown should be considered when validating cleaning procedures.

7.9.2 The composition of detergents should be known to the manufacturer. If such information is not available, alternative detergents should be selected whose composition can be defined. As a guide, food regulations may be consulted. The manufacturer should ensure that he is notified by the detergent supplier of any critical changes in the formulation of the detergent.

7.10 Analytical Methods

7.10.1 The analytical methods should be validated before the Cleaning Validation Study is carried out.

7.10.2 The analytical methods used to detect residuals or contaminants should be specific for the substance to be assayed and provide a sensitivity that reflects the level of cleanliness determined to be acceptable by the company.

7.10.3 The analytical methods should be challenged in combination with the sampling methods used, to show that the contaminants can be recovered from the equipment surface and to show the level of recovery as well as the consistency of recovery. This is necessary before any conclusions can be made based on the sample results. A negative result may also be the result of poor sampling techniques.

7.11 Establishment of Limits

7.11.1 The pharmaceutical company's rationale for selecting limits for product

residues should be logically based on a consideration of the materials involved and their therapeutic dose. The limits should be practical, achievable and verifiable.

7.11.2 The approach for setting limits can be: product specific Cleaning Validation for all products, grouping into product families and choosing a "worst case" product, grouping into groups of risk (e.g. very soluble products, similar potency, highly toxic products, difficult to detect).

7.11.3 Carry-over of product residues should meet defined criteria, for example the most stringent of the following three criteria:

(a) No more than 0.1% of the normal therapeutic dose of any product will appear in the maximum daily dose of the following product,

(b) No more than 10 ppm of any product will appear in another product,

(c) No quantity of residue should be visible on the equipment after cleaning procedures are performed. Spiking studies should determine the concentration at which most active ingredients are visible,

(d) For certain allergenic ingredients, penicillins, cephalosporins or potent steroids and cytotoxics, the limit should be below the limit of detection by best available analytical methods. In practice this may mean that dedicated plants are used for these products.

7.11.4 One cannot ensure that the contaminate will be uniformly distributed throughout the system. It is also an invalid conclusion to make the assumption that a residual contaminant would be worn off the equipment surface uniformly or that the contamination might only occur at the beginning of the batch.

7.11.5 In establishing residual limits, it may not be adequate to focus only on the principal reactant since chemical variations (active decomposition materials) may be more difficult to remove.

6.5 제조지원설비 밸리데이션

제조용수공급시스템 및 공기조화장치시스템 등 의약품 제조를 지원하는 시스템에 대하여 검증하고 문서화하는 밸리데이션으로서 기계·설비별로 실시하여야 한다.

해 설

1) 제품 품질에 영향을 미칠 수 있는 모든 제조지원설비(예 : 제조용수시스템, 공기조화장치, 증기·가스·압축공기 시스템)에 대해 적격성 평가를 실시하고 적절히 점검하여야하며, 한계기준을 초과하는 경우 필요한 조치를 취하여야 한다. 이러한 제조지원설비 시스템의 적격성평가 및 유지관리를 위해서 설계도면 또는 흐름도 등을 확보할 필요가 있다.
2) 제조용수시스템 및 공기조화장치에 대한 적격성평가 및 밸리데이션과 관련하여 다음 자료의 WHO GMP 가이드라인을 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 13]

별표 17] 3.3 작업소
[별표 17] 3.7 기계(기기)

참고자료 WHO TRS No. 961 GMP Annex 5

Supplementary guidelines on GMP for heating, ventilation and air conditioning systtems for non-sterile Pharmaceutical dosage forms

참고자료 WHO TRS No. 970 GMP Annex 2

WHO GMP : water for pharmaceutical use

참고자료 WHO TRS No. 992 GMP

Appendix 1. Validation of heating, ventilation and air-conditioning system
Appendix 2. Validation of Water system for pharmaceutical use

7 품질관리

7.1 시험관리

가. 의뢰한 시험별로 다음 사항이 포함된 시험성적서를 작성하여야 한다. 시험성적서는 시험의뢰서와 시험지시서를 통합하여 작성하거나 관리할 수 있다.

(1) 품명, 제조번호 또는 관리번호, 제조연월일
(2) 시험번호
(3) 접수, 시험 및 판정연월일
(4) 시험항목, 시험기준, 시험결과 및 항목별 적격·부적격 결과
(5) 판정결과
(6) 시험자의 성명, 판정자의 서명 및 중간검토자의 서명

해 설

시험성적서에는 수출의약품 등 필요한 경우 해당 제품의 제형, 보관조건, 사용(유효)기한, 제조자 또는 공급자가 포함될 수 있다 .

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 6.6 시험

참고자료 캐나다 GUI-0001

Appendix A1
MRA 범위내 수출 의약품에 대한 공급자/제조자 배치 성적서 내용
1. 품명 : 소유권, 브랜드 또는 수입국에 사용하는 제품명
2. 수입국
3. 허가번호 : 수입국에서 허가번호는 제공되어야 한다.
4. 역가/함량 : 모든 주성분의 확인 및 dose 단위당 함량

5. 복용 형태 (제약 형태)
6. 포장 사이즈 (용기당 수량) 및 타입(예, 바이알, 병, 블리스터)
7. 제조번호
 - 제품과 관련하여
8. 공급일/제조일
 - 국내 요건에 따라
9. 사용기한
10. 공급자/제조자 이름 및 주소 - 제조 허가 빌딩
 - 포장, 품질관리가 포함된 배지의 제조 허가받은 건물은 목록화 되어야 한다. 이름과 주소는 제조 허가/설립 증에 제공된 정보와 일치해야 한다.
11. 공급자/제조자의 제조 허가/면허 번호 또는 GMP 인증서
 - 10번과 같이 목록화 된 각 허가받은 건물마다 번호가 있어야 한다.
12. 분석 결과
 - 승인된 기준, 모든 결과의 표현, 분석방법 언급(날짜 및 서명하여 첨부한 별도 성적서에 언급할 수 있음)
13. 비고
 - 수입자 및/또는 배치 승인을 검증하는 검사관의 필요에 따른 추가정보(예, 저장조건 및 운송조건)
14. 인증 문구
 - 포장, 품질관리가 포함된 공급자/제조자가 포함되어야 한다. 다음의 문구가 사용되어야 한다. “이로써 상기 정보는 사실임을 보증한다. 이 제품의 배치는 수입국의 허가 기준 및 국내 규제당국에서 요구하는 GMP를 만족하여 상기 허가받은 건물에서 포장 및 품질관리를 포함하여 공급/제조되었다. 배치 제조, 포장, 분석결과는 GMP에 따라 검토되었다."
15. 배치 출하를 승인한 사람의 직책 및 이름
 - 승인자의 회사/허가받은 건물 이름 및 주소가 포함되어야 한다.(만약 10번에 언급된 회사 이외의 경우)
16. 배치 출하 승인자의 서명
17. 서명 일자

Appendix A1

Content of the Fabricator’s/Manufacturer’s Batch Certificate for Drug/Medicinal Products Exported to Countries under the Scope of a Mutual Recognition Agreement (MRA)

1. Name of product.
 - Proprietary, brand, or trade name in the importing country.

2. Importing country.
3. Marketing authorization number.
- The marketing authorization number of the product in the importing country should be provided.
4. Strength/Potency.
- Identity (name) and amount per unit dose are required for all active ingredients/constituents.
5. Dosage form (pharmaceutical form).
6. Package size (contents of container) and type (e.g., vials, bottles, blisters).
7. Lot/batch number.
- As related to the product.
8. Date of fabrication/manufacture.
- In accordance with national (local) requirements.
9. Expiry date.
10. Name and address of fabricator(s)/manufacturer(s)
- manufacturing recognized building(s).
- All recognized buildings involved in the manufacture of the batch including packaging and quality control of the batch, should be listed. The name(s) and address(es) given must correspond to the information provided on the manufacturing authorization / establishment licence.
11. Number(s) of manufacturing authorization(s)/licence(s) or certificate(s) of GMP compliance held by fabricator(s)/manufacturer(s).
- A number should be given for each recognized building listed under Item 10.
12. Results of analysis.
- Should include the approved specifications, describe all results obtained, and refer to the analytical methods used (May refer to a separate certificate of analysis, which must be dated, signed, and attached).
13. Comments/remarks.
- Any additional information that might be of value to the importer and/or inspector who must verify the compliance of the batch certificate (e.g., specific storage or transportation conditions).
14. Certification statement.
- Should cover the fabrication/manufacturing, including packaging and quality control. The following text should be used: "I hereby certify

that the above information is authentic and accurate. This batch of product has been fabricated/manufactured, including packaging and quality control, at the above-mentioned recognized building(s) in full compliance with the GMP requirements of the local regulatory authority and with the specifications in the marketing authorization of the importing country. The batch processing, packaging, and analysis records were reviewed and found to be in compliance with GMP".

15. Name and position/title of person approving the batch release.
- Must include the person's company/recognized building name and address, if more than one company is mentioned under Item 10.

16. Signature of person approving the batch release.
17. Date of signature.

나. 원자재, 반제품 및 완제품은 적합판정이 된 것만을 사용하거나 출하하여야 하며, 일탈, 기준일탈 또는 편향이 있는 경우에는 그 사유를 조사한 후 처리하여야 한다. 다만, 반제품의 경우에는 밸리데이션, 안정성시험, 제품품질평가 등을 고려하여 적합판정 이전에 사용할 수 있다.

해 설

1) 원자재, 완제품 및 시험이 필요한 반제품은 검체를 채취하여 검사 또는 시험하고 적합으로 판정된 것만을 사용 또는 출하하여야 하며, 적·부판정시까지 격리 보관한다. 또한 부적합 판정을 받은 원자재, 완제품 및 반제품은 부적합 표시를 하고, 별도 구획 보관하여야 한다.

2) 무균원료는 무균상태를 유지하는데 어려움이 있고 보관 과정에서 오염되어 완제품의 품질 및 안전성에 영향을 줄 수 있기 때문에, 무균원료의 무균성 훼손을 최소화하기 위해 허용조건에 부합하는 경우 제조공정에 투입하는 시점에서 검체 채취하여 제조와 동시에 입고용기별 확인시험 및 품질시험을 진행 할 수 있다.

- 이는 원료단계부터 일련의 무균공정에 따라서 제조하는 무균의약품의 무균원료(공정 중 무균상태가 유지되지 못하는 경우는 제외)를 그 대상으로 한다.
- 무균원료를 제조공정에 투입하는 시점에서 검체 채취하여 제조와 동시에 무균원료 시험을 진행하여야 하고, 원료 제조업자 평가, 검체채취, 품질관리, 보관 및 출하 등이 기술된 아래의 허용조건에 부합하는 경우에만 적용할 수 있다. 만약, 무균원료에 대한 시험검사 결과가 부적합인 경우 동 원료를 투입하여 제조된 제품 전부를 폐기하여야 한다.

가) 원료 제조업자 평가(Vendor Qualification)

무균원료 제조업자를 처음 선택할 때 제조환경과 품질관리 수준 등에 대한 현장 평가를 실시하고, 해당 무균원료 제조업자에 대해 위험평가를 실시하여 자체적으로 정하여 문서화된 기준 및 절차에 따라 정기적으로 재평가를 실시하여야 한다.

나) 검체채취(Sampling)

(1) 무균원료의 무균성 및 품질을 확보하기 위해 아래의 내용을 포함하는 밸리데이션을 실시하여야 한다.

- 검체 채취가 의약품 품질에 영향이 없음을 보장한다는 내용
- 검체가 제조에 사용한 무균원료의 제조단위를 대표한다는 내용(공급자 및

제품별 3개 제조단위 이상 비교 데이터 포함)

(2) 제조하고자 하는 의약품의 제품표준서 및 제조지시기록서 또는 시험지시기록서에 원료의 검체채취 시기, 지점 및 검체량 등 필요사항이 기재되거나 관련문서가 참조되어야 한다.

(3) 완제품의 품질에 영향을 주는 무균원료의 변경이 있을 때는 재밸리데이션을 실시하여야 한다.

다) 품질관리(Quality Control)

(1) 의약품 제조에 사용하는 무균원료의 제조단위(로트)마다 무균성을 입증할 수 있는 시험검사를 실시하여야 한다.

(2) 검체 채취 및 제조 공정에 투입하고 남은 무균원료의 잔량은 무균성이 보증되지 않는다면 모두 폐기하여야 한다.

라) 보관 및 출하(Holding and Distribution)

(1) 제조에 사용한 무균원료 및 완제품에 대한 시험검사 결과 적합판정 시까지 모두 격리·보관하여야 한다.

(2) 무균원료 및 완제품의 시험검사 결과가 모두 적합판정 후 제품을 출하하여야 한다.

- 다음의 경우에는 완제품의 제조를 시작하기 전에 적합으로 판정된 것만을 사용 또는 출하하여야 한다.

가) 무균원료의 기준 및 시험방법과 다르게 시험을 실시하는 경우

나) 공정 중 무균상태가 유지되지 못하는 경우

3) 일탈, 기준일탈이나 편향이 있는 경우 그 사유를 조사하여야 하는데 이 절차에는 자료의 분석, 중요한 문제의 평가, 시정조치 및 결론이 포함되어야 한다. 기준일탈된 검체를 다시 채취하거나 재시험을 하는 것은 문서화된 절차에 따라서 실시하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 16] 11. 시험실관리

[별표 17] 1.4 품질관리

[별표 17] 3.4 보관소

다. 원자재의 품질이 계속적으로 균질하여 시험성적에 충분한 신뢰성이 보증되는 경우에는 절차와 기준을 문서로 정하여 입고될 때마다 필요 항목만 검사할 수 있다. 다만, 확인시험 및 육안검사는 반드시 하여야 하며, 정기적으로 모든 항목을 시험하여야 한다.

해 설

1) 원자재의 경우 성상 및 확인시험(Identity test)을 실시하여야 하며, 일정한 주기 또는 제조단위(로트) 간격으로 모든 항목을 시험하여 공급자의 시험결과를 적절하게 검증함으로써 공급자의 시험에 대한 신뢰성을 확인하여야 한다.
2) 적합하게 제조 및 공급된 원자재가 사용될 수 있는 조치를 마련한다. 원자재는 품질(보증) 부서가 승인한 공급자로부터 구입하여야 한다. 공급자의 승인은 규격에 적합한 원자재를 일관되게 공급할 수 있는 충분한 근거(예를 들면 과거의 품질이력 등)가 있는지를 포함하여야 한다.
3) 전항목 시험은 제조공정의 중요 변경 후와 공급처로부터 수령한 원료의 첫 3개 제조단위(로트)에서 수행한다. 공급자의 시험성적에 충분한 신뢰성이 보증될 때까지 공급처로부터 수령한 원료의 전항목 시험을 적절한 주기(예 : 1년에 1회)로 시행한다.
4) 모든 출발 물질 용기에서 개별 검체를 채취하여 각 검체에 대하여 출발 물질의 입고 용기별 확인시험을 하여야 한다. 모든 출발물질 용기가 표시재료 기재 사항으로 정확하게 확인된다는 것을 보증하는 밸리데이션된 절차가 있다면 일부 용기에서만 검체를 채취할 수 있다. 이러한 밸리데이션에서는 최소한 다음 사항을 고려하여야 한다.
   가) 제조업자 및 공급업체의 특성, 현황 및 의약품 제조 및 품질관리 기준에 대한 이해도
   나) 출발물질 제조업자의 품질보증 체계
   다) 출발물질의 제조관리 조건
   라) 출발물질과 그 출발물질이 사용되어 제조되는 완제의약품의 특성

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 1.2 품질보증
[별표 17] 5.4 출발물질

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

17. 우수품질관리절차

17.15 인쇄 포장 자재 각 배치(로트)를 접수 이후에 검사한다.

17.16 제조업체가 시험하는 대신에 공급업체의 COA로 대체할 수 있다. 다만 제조업체는 공급업체의 시험결과를 적절한 주기로 밸리데이션(8.8, 8.9 참조)하고 공급업체 감사를 통해 공급업체의 역량을 평가해 공급업체 분석 결과의 신뢰성을 확립해야 한다. (이 사항은 17.15의 기준에 영향을 미치지 않는다.), 성적서는 원본이어야 하며(복사본은 안됨) 아니면 신빙성이 보증되어야 한다. 성적서는 최소한 다음 정보를 포함해야 한다.

a) 발행 공급업체의 기본 정보(명칭 및 주소)
b) 해당 책임자의 서명 및 그의 자격에 대한 정보
c) 시험 물품의 명칭
d) 시험 물품의 배치 번호
e) 규격 및 시험방법
f) 시험결과
g) 시험일자

8. 자체 실사, 품질 감사, 공급업체 감사 및 승인

공급업체 감사 및 승인

8.8 QC를 책임지는 자는 다른 관련 부서와 함께, 설정 규격에 부합하는 출발물질과 포장자래를 신뢰성 있게 공급할 수 있는 공급업체를 승인할 책임이 있다.

8.9 공급업체를 승인하고 승인 공급업체 리스트 또는 규격에 포함시키기 전에, 공급업체를 평가해야 한다. 평가 시에는 공급업체의 이력과 공급 대상 물품의 특성을 고려한다. 감사가 필요한 경우에는 공급업체의 GMP 기준 준수 역량을 파악한다.

17. Good practice in quality control

17.15 Each batch(lot) of printed packaging materials must be examined following receipt

17.16 In lieu of full testing by the manufacturer, a certificate of analysis may be accepted from the supplier, provided that the manufacturer establishes the reliability of the supplier's analysis through appropriate periodic validation of the supplier's test results (see sections 8.8 and 8.9) and through on-site audits of the supplier's capabilities. (This does not affect section 17.15.) Certificates must be originals (not photocopies) or otherwise have their authenticity assured. Certificates must contain at least the following information (7):

(a) identification (name and address) of the issuing supplier;
(b) signature of the competent official, and statement of his or her qualifications;
(c) the name of the material tested;
(d) the batch number of the material tested;
(e) the specifications and methods used;
(f) the test results obtained;
(g) the date of testing.

8. Self-inspection, quality audits and supplier's audit and approval Suppliers' audits and approval

8.8 The person responsible for QC should have responsibility together with other relevant departments for approving suppliers who can reliably supply starting and packaging materials that meet established specifications.

8.9. Before suppliers are approved and included in the approved supplier's list or specifications, they should be evaluated. The evaluation should take into account a supplier's history and the nature of the materials to be supplied. If an audit is required, it should determine the supplier's ability to conform with GMP standards.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart E- 원료, 의약품 용기 및 마개의 관리

211.84 원료, 의약품 용기와 포장재의 시험검사와 승인 또는 거부

(d) 시료는 다음과 같이 검사되고 시험되어야 한다.

(1) 최소 한 번의 시험검사가 행해져 의약품의 각각의 원료에 대한 동질성이 확인되어야 한다. 만일 있다면 특정 동질성 시험법이 사용되어져야 한다.

(2) 각 원료는 모든 적절히 기록된 내역에 따라 순도, 효력, 품질의 적합성을 시험하여야 한다. 이러한 원료에 대한 최소 한 번의 명백한 동질성 시험이 제조자에 의해 행해지고, 적절한 간격으로 제공자의 실험결과를 적절하게 확인함으로 제조자가 제공자의 분석을 신뢰할 수 있다면, 제조자에 의한 이러한 시험대신에 원료의 공급자로부터 분석보고서를 받을 수도 있다.

(3) 용기와 포장재는 모든 적절히 기록된 과정에 따라 적합성을 시험하여야 한다. 제조자에 의한 이러한 시험대신에 최소한 한 번의 제조자에 의한 이들 용기/포장재의 육안확인이 행해지고 적절한 간격으로 공급자의 실험결과를 적절하게 확인함으로

제조자가 공급자의 시험결과를 신뢰할 수 있다면, 제조자에 의한 이러한 시험대신에 시험에 대한 인증서를 공급자로부터 받을 수도 있다.

Subpart E- Control of components and DP container and closure

211.84 Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures

(d) Samples shall be examined and tested as follows:

(1) At least one test shall be conducted to verify the identity of each component of a drug product. Specific identity tests, if they exist, shall be used.

(2) Each component shall be tested for conformity with all appropriate written specifications for purity, strength, and quality. In lieu of such testing by the manufacturer, a report of analysis may be accepted from the supplier of a component, provided that at least one specific identity test is conducted on such component by the manufacturer, and provided that the manufacturer establishes the reliability of the supplier's analyses through appropriate validation of the supplier's test results at appropriate intervals.

(3) Containers and closures shall be tested for conformity with all appropriate written specifications. In lieu of such testing by the manufacturer, a certificate of testing may be accepted from the supplier, provided that at least a visual identification is conducted on such containers/closures by the manufacturer and provided that the manufacturer establishes the reliability of the supplier's test results through appropriate validation of the supplier's test results at appropriate intervals.

참고자료 캐나다 GUI-0001

C.02.010

설명

1. 확인시험 이외의 시험:

1.3 전 항목 시험은 제조공정의 중요 변경 후와 공급자로부터 수령한 원료의 첫 3개 배치에서 수행한다. 잔류 용매 프로파일의 사본 및 성분에 대해, 불순물 프로파일의 복사본도 수령한다.

1.4 공급처의 재시험실패방법의 확인과 차후 재적격성이 다루어져야 한다.

1.5 축소 시험 프로그램을 위한 원료 목록이 있어야 한다. (예, 재가공 로트)

1.6 공급자로부터 수령한 원료의 전항목 시험은 최소한 1년에 1회 시행한다.

1.7 공급처가 인증 기준을 만족하는지 확인한 각 공급업체 평가문서를 발행한다. 이 문서는 QC에 의해 승인되어야 하고 적당한 주기로 업데이트 한다.

1.8 일반적으로 공정 특성상, 원료의 브로커 또는 도매업자는 직접적으로 인증 할 수 없다. 그러나 브로커나 도매업자가 라벨, 포장, 성적서, 일반정보를 변경하지 않고 오리지널 공급업체로부터 원료를 수령할 때는 오리지널 소스의 증명서는 허용된다.

C.02.010

Interpretation

1. Testing other than identity testing:

1.3 Complete confirmatory testing is performed on the first three lots of any each raw material received from a vendor and after significant change to the manufacturing process. A copy of the residual solvent profile is obtained. Additionally, for medicinal ingredients, a copy of the impurity profile is also obtained

1.4 Identification of how re-testing failures and any subsequent re-qualification of the vendor are to be addressed.

1.5 The list of raw materials not subject to the reduced testing program (e.g., reprocessed lots).

1.6 Complete confirmatory testing is conducted on a minimum of one lot per year of a raw material received from each vendor, with the raw material being selected on a rotational basis.

1.7 A document is issued for each vendor verifying that the vendor meets the criteria for certification. The document is approved by the quality control department and is updated at an appropriate frequency.

1.8 Generally, due to the nature of its operations, a broker or wholesaler of raw materials cannot be directly certified. However, when a broker or wholesaler supplies materials received from the original vendor without changing the existing labels, packaging, certificate of analysis, and general information, then certification of the original source is still acceptable.

라. 시험기록(시험 근거자료를 포함한다)이 정확하고 설정된 기준에 맞다는 것을 확인하는 중간검토자를 두어야 한다.
마. 완제품의 출하승인을 위한 평가는 제조기록서와 반제품 및 완제품의 시험 결과를 종합하여 판정하여야 한다.
바. 그래프, 계산식 등 시험에서 얻은 모든 기록(전자기록을 포함한다)은 보존하여야 한다.

해 설

1) 시험자와는 별도로 중간 검토자를 두어야 하고, 시험결과는 기록하고 서로 일치하는지 확인하여야 한다. 모든 계산은 철저히 점검하여야 한다.
2) 완제품 출하승인을 위한 평가는 제조조건, 공정검사 결과, 제조 및 포장 기록 검토, 완제품 규격 준수 및 최종 완제품 포장 검사와 같은 제조 및 품질에 대한 모든 관련 요소를 포함하여야 한다. 완제품 출하승인을 위한 포장전 반제품 시험결과 평가에 대한 상세내용은 아래의 내용을 참고한다.

반제품 시험으로 완제품 시험 대체 조건
○ 포장공정에 대한 밸리데이션 등 자료 확보 – 포장 완전성 및 포장전후 비교시험 자료 등 ○ 반제품 시험 운영에 대한 기준서 마련 – 반제품 시험 대체 가능 품목 제품표준서 또는 SOP로 지정 – 부적합 시 이에 대한 처리 기준 – 중요변경이 있는 경우 이에 대한 평가 기준 등 ○ 1차 포장전 반제품의 안정성자료(보관온도, 보관용기 및 기간 등) 확보 ○ 검체 채취 – 공정밸리데이션 결과를 근거로 최악의 지점에서 채취 – 제조지시 및 기록서에 검체채취 시기 및 지점을 명확히 기재

해 당 제 형	검체 채취 시점
정제, 캡슐제, 환제 등 ; 일정한 형태를 갖춘 제형	최종 제조공정(코팅, 캡슐충전 등)을 종료한 1차 포장 직전의 반제품
과립제, 산제 등 ; 유동성이 있는 고형의 의약품을 용기에 충전하는 제형	용기에 고형의 물질을 충전한 상태의 반제품
연고제, 크림제 등 ; 반고형상의 의약품을 용기에 충전하는 제형	용기에 반고형상의 물질을 충전한 상태의 반제품
주사제, 점안제, 액제, 에어로솔제 등 ; 약액을 용기에 충전하는 제형	용기에 약액을 충전한 상태의 반제품
카타플라스마제, 첩부제 등	최종 제조공정(절단, 합지 등)을 종료한 1차 포장 직전의 반제품

○ 적용 제외 제품
- 완제품 규격과 다르게 시험을 실시하는 경우
- 공정밸리데이션 미완료 품목

3) 실시한 시험은 기록하여야 하고 시험 기록서에는 최소한 다음 데이터가 포함되어야 한다.
가) 원자재명 또는 제품명, 해당하는 경우 제형
나) 제조번호(원칙적으로 제조자의 제조번호를 기재하고 필요시, 공급업체의 관리 번호를 추가할 수 있다)
다) 관련 규격 및 시험 절차에 대한 참조
라) 관찰사항 및 계산결과를 포함한 시험결과, 모든 시험성적서에 대한 참조
마) 시험일자
바) 시험자의 성명
사) 시험 및 계산결과를 확인한 중간검토자의 성명(서명)
아) 적합 또는 부적합(또는 기타 상태 판정)에 대한 명시 및 지정된 책임자의 성명(서명)과 일자

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 6.2 일반사항
[별표 17] 6.6 시험

사. 시험용 검체는 오염되거나 변질되지 않도록 채취하여야 하고, 채취과정에서 원자재 및 반제품이 오염되지 않도록 관리하여야 한다. 채취한 후에는 원 상태와 동등하게 포장하여야 하며, 시험용 검체가 채취되었음을 표시하는 절차를 포함한 검체채취 절차를 마련하여야 한다.

해 설

1) 검체채취는 다음 사항을 기술한 승인된 절차문서에 따라 실시하여야 한다.
   - 검체채취 방법
   - 사용 기계 및 기구
   - 검체채취량
   - 필요한 검체분배에 대한 지시사항
   - 검체용기의 종류 및 조건
   - 검체용기의 식별표시
   - 무균물질 또는 유독물질을 고려한 검체채취 시 특별하게 준수하여야 할 주의사항
   - 보관조건
   - 검체채취 기구의 세척 및 보관에 대한 지시사항
2) 시험용 검체는 그 검체가 채취된 물품 또는 제품의 제조단위를 대표하여야 한다. 공정의 가장 열악한 단계(예 : 공정 초기 또는 말기)를 점검하기 위해 추가로 검체를 채취할 수도 있다. 위험관리 방법에 근거하여 적절하게 타당성이 입증된 검체채취 계획을 수립하여야 한다.
3) 검체용기에는 내용물, 제조번호, 검체채취 일자 및 검체를 채취한 용기를 나타내는 표시사항을 부착하여야 한다. 혼동 위험을 최소화하고, 부적절한 보관조건으로부터 검체를 보호할 수 있도록 검체 용기를 관리하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 16] 3. 보관기간
[별표 17] 6.5 검체채취

아. 시험기기, 계측기 및 기록계는 미리 정한 계획서에 따라 정기적으로 교정·기록하여야 한다.

해 설

1) 측정, 칭량, 기록 및 관리 기계(기기)는 일정한 주기로 적절한 방법을 사용하여 교정하고 점검하여야 한다. 이러한 시험에 대한 적절한 기록서를 유지 관리하여야 한다.
2) 외부 교정성적서는 성적서 내용을 확인하고 승인하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3.7 기계(기기)

자. 주성분 및 완제품의 보관용 검체는 제조단위 또는 관리번호별로 채취하고, 보관용 검체 중 주성분은 투입된 완제품의 마지막 제조단위, 완제품은 해당 제조단위의 유효기한 또는 사용기한 경과 후 1년간 보관하여야 한다.

차. 주성분의 보관용 검체는 시판용 제품과 포장형태는 동일하거나 동등 이상이어야 하고 완제품의 보관용 검체와 시판용 제품의 포장형태는 동일하여야 하며, 규정된 시험항목(무균시험, 발열성물질시험은 제외할 수 있다)을 2회 이상 시험할 수 있는 양을 규정된 보관조건에서 보관하여야 한다. 다만, 시판용 제품이 대형포장인 경우에는 대형포장에 소량 검체를 보관하거나 대형포장과 동일한 재질의 소형 포장에 보관할 수 있다.

해 설

1. 각 주성분 및 완제품은 제조단위 또는 관리번호별 입고물량마다 이를 대표하는 참조검체를 취한 다음 적절한 식별표시를 하여 보관하여야 한다.
   1) 제조단위별 완제품의 참조검체와 보관검체는 사용(유효)기한 이후 최소 1년간 보관하여야 한다. 참조검체는 완제품의 1차 포장재 또는 시판용 1차 용기와 동일한 재질의 포장에 보관하여야 한다.
   2) 주성분의 참조검체는 투입된 완제품의 마지막 제조단위의 사용(유효)기한 경과 후 1년간 보관하여야 한다.
   3) 주성분을 제외한 출발물질(제조공정 중 사용되는 용매, 가스 또는 제조용수 제외)의 참조검체는 투입한 완제품의 마지막 제조단위의 출하 후 최소한 2년간 보관하여야 한다. 관련 기준에 따른 물질의 안정성 기간이 더 짧은 경우 이 기간은 단축될 수 있다.
2. 참조검체 또는 보관검체의 포장과 보관은 주성분 및 완제의약품 제조단위의 품질에 대한 앞으로 있을 수 있는 평가를 위한 것이며, 추후 안정성 시험을 목적으로 하지 않는다.
   1) 참조검체는 제품의 경시변화를 추적하고 사고 등이 발생했을 때 제품을 시험하기 위해 모든 시험 항목에 필요한 양의 2배 이상을 제조번호별로 보관하는 것이 원칙이다.
   2) 다만, 추가 경시변화 추정에 관련이 없는 항목(무균시험 및 발열성물질시험 등)에 대한 참조검체 수량은 1회 시험양만 보관할 수 있다.
   3) 검체 보관조건은 따로 규정된 것을 제외하고는 제품 유통시의 허가기준에 준하는 조건으로 보관한다.

4) 완제의약품 보관검체는 시판용 완제품과 포장형태가 동일하여야 하고 참조검체는 완제품의 시판용 1차 포장재 또는 1차 용기와 동일한 재질의 포장에 보관한다. 완제품의 보관검체를 참조검체로 대체할 수도 있다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 16] 3. 보관기간
[별표 16] 4. 참조검체 및 보관검체의 수량
[별표 17] 6.5 검체채취

참고자료 미국 FDA Human Drug CGMP Notes 5(4)

211.170(b)의 무균 의약품 보존품 2 배수 검체량 면제 조항은 제조업체가 무균 시험을 한번 실시할 정도의 검체도 보관할 필요가 없다는 의미인지?

(답) 아니다. 이 섹션은 제조업체가 무균 시험과 발열성 시험을 수행하기 위한 보존품의 양은 2 배수로 보관할 필요가 없다고 규정하고 있다. 이는 무균 시험과 발열성 시험을 한 번은 수행할 정도의 충분한 양을 보관해야 한다는 의미이다. 다른 시험을 수행하는데 필요한 보존품은 2 배수로 보관해야 한다.

일단 용기 마개 시스템이 밸리데이션 되면, 의약품의 무균적 특성은 시간이 지나도 변하지 않을 것이다. 또한 대개는 다른 시험에 필요한 검체에 추가하여 무균 시험 수행에 필요한 검체를 2 배수로 보관하는 것은 별다른 이점이 없어 보인다. 이외에도 무균 시험은 특정 로트에서 매우 적은 수준의 오염 제품을 찾아낼 수 있는 민감도를 갖고 있지 않다.

그러므로 유통 로트의 무균 상태가 의심스러운 경우, 해당 로트의 관련 생산 및 관리 기록서를 철저하게 조사하는 것에 비하여 보존품으로 시험하는 방법은 문제 확인에 있어서 가치가 있다고 볼 수 없다.

Does the 211.170(b) double sample size exemption for reserve samples of sterile drug products mean firms don't have to keep enough samples to run even one sterility test?

(Answer) No. This section states that firms don's have to keep twice the quantity of reserve samples to perform sterility and pyrogen testing. That means firms must still keep sufficient quantity to perform one such sterility and pyrogen test. The sample size must also, per this section, be twice as large as needed to perform other tests.

Once a container closure system has been validated, the sterility

characteristic of a drug product would not be expected to change over time. In addition, in many cases, keeping twice the sample size needed to run sterility tests, in addition to samples for other tests, would not be justified by the benefits of keeping the extra units, Furthermore, the sensitivity limits of testing are such that the tests are not likely to detect low levels of contaminated units within a given lot. Accordingly, should sterility failures be suspected for distributed lots, reserve sample testing would be of less value in comfirming the problem than thorough investigation of the relevant production and control records for the affected lot.

참고자료 EMA Q&A : Annex 19

무균의약품의 각 제조단위별로 2 회 각각의 무균시험을 수행하기 위한 검체를 보관해야 하는지?

(답) 무균의약품의 검체는 최소 2회 이상 무균임을 확인할 수 있는 양(유럽약전 2.6.1.2)을 보관할 수 있으며, 제조단위의 출하를 목적으로 수행하는 무균시험을 위한 수량(유럽약전 2.6.1.3)을 보관할 필요는 없다.

Is it necessary to retain a sufficient number of samples of each batch of a sterile medicinal product in order to carry out a sterility test on two separate occasions?

(Answer) For retention purpose, it is not necessary to keep the full number of samples required in table 2.6.1.3 of the European Pharmacopoeia sterility test monograph to repeat the sterility test performed for release purposes, but only a sufficient quantity to allow the carrying out, on two occasions, of a confirmatory test using the minimum quantities described in table 2.6.1.2 of the monograph.

(출처) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000027.jsp#

카. 표준품, 배지, 검체, 중요 시약, 부피측정용 유리기구 등에 대한 관리상황을 기록하여야 한다.

해 설

1) 시약, 부피측정용 유리기구 및 용량분석용 용액, 표준품 및 배지의 품질에 특별한 주의를 기울여야 한다. 이들은 문서화된 절차에 따라 준비하여야 한다. 분석 기구의 세척, 파손, 변형 등에 대하여 적절하게 관리하여야 한다.
2) 장기간 사용하는 시약에는 조제일자 및 조제자의 서명을 표기하여야 한다. 불안정한 시약 및 배지의 경우, 라벨에 특정 보관조건과 사용기한을 표기하여야 한다. 또한 용량분석용 표준용액의 경우 최근 표정일자 및 현재 유효한 계수(factor)를 표기하여야 한다.
3) 필요한 경우 시험에 사용되는 모든 물질(예시 : 시약 및 표준품)의 입고일자를 그 용기에 표시하여야 하며, 사용 및 보관에 대한 절차서를 따라야 한다. 일부 경우에는 시약 물질의 입고 시 또는 사용 전에 확인시험이나 기타 시험 또는 모두를 실시하여야 할 수도 있다.
4) 표준품은 사용용도에 맞게 관리되어야 하며, 문서화된 절차에 따라 평가되고 문서화되어야 한다. 일반적으로 공인된 약전표준품을 1차 표준품으로 사용한다. 2차 표준품의 사용은 1차 표준품으로부터 평가되고 문서화되어 추적성이 확보되었을 때 허용된다
5) 배지는 별도의 근거가 없는 한 제조사에서 제시한 조제방법에 따라 조제하여야 하며, 사용 전 배지의 성능이 확인되어야 한다.
6) 미생물 배지와 균주는 사용 후 문서화된 절차에 따라 교차오염과 잔류물을 방지할 수 있도록 폐기되어야 한다. 과학적인 근거에 따라 미생물 배지의 사용기간을 설정하고, 문서화하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 6.6 시험

참고자료 PIC/S Part I

6. 품질관리

6.20 표준품은 사용용도에 맞게 관리되어야 한다. 표준품의 확인절차나 시험성적서는 명확하게 명시되고 문서화되어야 한다. 별도의 예외적인 경우를 제외하고, 공인된 약전표준품이 설정되어 있는 경우 1차 표준품으로 사용되도록 하여야 한다. (2차 표준품의 사용은 1차 표준품으로부터 평가되고 문서화되어 추적성이 확보되었을 때 허용된다) 관할 당국에서 달리 허가되지 않는 한, 각 시험항목에 명시된 용도에 맞는 표준물질을 사용하여야 한다.

6.23. 조제해서 사용하는 배지는 별도의 근거가 없는 한 제조사에서 제시한 조제방법에 따라 조제하여야 한다. 모든 배지의 성능은 사용되기 전에 검증되어야 한다.

6.24. 사용 된 미생물 배지와 균주는 표준화된 절차에 따라 오염물이 제거되어야 하고, 교차오염과 잔류물을 방지하는 방식으로 폐기하여야 한다. 미생물 배지의 사용기간을 설정하고, 문서화하여야 하고, 과학적인 근거를 설정해야 한다.

6. Quality control

6.20. Reference standards should be established as suitable for their intended use. Their qualification and certification, as such, should be clearly stated and documented. Whenever compendial reference standards from an officially recognised source exist, these should preferably be used as primary reference standards unless fully justified (the use of secondary standards is permitted once their traceability to primary standards has been demonstrated and is documented). These compendial materials should be used for the purpose described in the appropriate monograph unless otherwise authorised by the National Competent Authority.

6.23. Culture media should be prepared in accordance with the media manufacturer's requirements unless scientifically justified. The performance of all culture media should be verified prior to use.

6.24. Used microbiological media and strains should be decontaminated according to a standard procedure and disposed of in a manner to prevent the cross-contamination and retention of residues. The in-use shelf life of microbiological media should be established, documented and scientifically justified.

참고자료 캐나다 GUI-0001

C.02.015 7. 시험은 적절한 GMP 요구사항을 만족하는 시험실에서 수행되어야 한다. 7.2.2 배지의 유효기간은 배지성능시험으로 확인되어야 하는데 배지성능시험은 배지의 성능이 유효기간까지 적합함을 보여주어야 한다.
C.02.015 7. The tests are performed by a laboratory that meets all relevant GMP requirements. 7.2.2 The expiration date of media is supported by growth-promotion testing results that show the performance of the media still meets acceptance criteria up to the expiration date.

타. 표시재료는 기재사항이 변경될 때마다 규정에 맞는지를 확인하고 변경된 표시재료를 보관하여야 한다.

파. 의약품과 접촉하는 포장재료는 의약품을 변질시키거나 인체에 유해한 재료가 아닌지를 확인한 후 사용하여야 한다.

해 설

1. 1차 포장자재 및 인쇄된 포장자재의 구매, 취급, 관리는 주의하여 실시하여야 한다.
   1) 인쇄된 자재는 특별히 주의를 기울여야 한다. 인쇄된 자재는 권한이 있는 자만 접근할 수 있는 통제된 조건에서 적절하게 보관하여야 한다. 컷라벨과 기타 인쇄된 표시자재는 혼동을 피하기 위하여 별도의 밀폐 용기에 넣어 보관하고 운반하여야 한다. 포장자재는 승인되고 문서화된 절차에 따라 권한 있는 작업원에 의해 발행 및 관리하여야 한다.
   2) 인쇄된 포장자재 또는 1차 포장자재의 각 입고분 또는 각 제조단위에 대하여 특정 참조번호 또는 식별표시를 부여하여야 한다.
   3) 사용할 수 없는 1차 포장자재 또는 인쇄된 포장자재는 폐기하고 이를 기록하여야 한다.
2. 충전용기는 충전하기 전에 청결하여야 한다. 유리조각 및 금속파편과 같은 오염물을 피하고 제거하는데 주의하여야 한다.
   1) 의약품과 직접 접촉하는 자재 [예 : 용기, 마개, 건조제, 완충재, 포장용 비닐, 은박포장의 알루미늄, PTP 포장의 합성수지필름, 프탈레이트류 포장 등]는 의약품 품질에 영향을 주지 않도록 공정서 등 관련 규격에 적합하여야 한다. 또한 해당 자재에 대한 유해성 정보 및 관련 근거를 확보하고 필요 시 이에 대한 검증을 실시할 수 있다.
   2) 디에틸헥실프탈레이트(DEHP)가 용출되어 의약품에 혼입될 우려가 있는 의약품의 용기·포장재는 사용하지 않는다. 프탈레이트류 포장재료 관리에 대한 상세내용은 「의약품 등 용기·포장에 대한 사용관리 요령」(의약품품질과-971호, 2013.3.18.)을 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 1.2 품질보증
[별표 17] 5.6 포장자재
[별표 17] 5.7 포장작업

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart E- 원료 의약품 용기 및 마개의 관리 211.94 의약품 용기와 포장재 (a) 의약품 용기와 포장재는 공식적이거나 설정된 요구사항이 있는 경우를 제외하고는 안전성, 동질성, 효력, 품질이나 순도를 변화시킬 수 있는 반응, 첨가 또는 흡수가 일어나지 않아야 한다.
Subpart E- Control of components and DP container and closure 211.94 Drug product containers and closures (a) Drug product containers and closures shall not be reactive, additive, or absorptive so as to alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug beyond the official or established requirements.

하. 제조용수는 정기적으로 사용점 등에서 제조용수를 채취하여 규정된 시험 방법에 따라 시험하고 평가하여야 한다.

해 설

제조용수는 정기적으로 사용점 등에서 채취하여 규정된 시험방법에 따라 시험하고 평가하여야 한다. 사용점이 여러 곳인 경우 각 사용점에 대해 충분히 검증한 후에는 번갈아가며 일정주기로 시험할 수 있다.

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

7.3 지속적 시스템 모니터링 WPU 시스템에 대한 적격성평가 프로그램의 Phase 3의 종료 후, 시스템 평가는 수행되어야한다. 이 평가 이후, 일상적인 모니터링 계획은 Phase 3의 결과에 기초하여 수립되어야한다. 모니터링은 물리적, 화학적 및 미생물학적 특성에 대한 유속, 압력, 온도, 전도도 및 총유기체탄소에 대한 오프라인 모니터링과 같은 파라미터의 온라인 모니터링 조합을 포함한다. 오프라인 검체는 사용점과 특수한 검체 포인트로부터 취해야 한다. 사용점으로부터 검체는 실제 제조용수가 사용되어 질 때와 유사한 방식으로 채취되어야한다. 시험은 채택된 약전 규정을 만족하는지 확인하고 전도도, pH, 중금속, 질산염, 총유기체탄소, 총생균수, 특정미생물의 존재와 엔도톡신을 포함해야 한다. 모니터링 데이터는 경향 분석을 실시해야 한다.
7.3 Continuous system monitoring After completion of phase 3 of the qualification programme for the WPU system, a system review should be undertaken. Following this review, a routine monitoring plan should be established based on the results of phase 3. Monitoring should include a combination of online instrument monitoring of parameters such as flow, pressure, temperature, conductivity and total organic carbon, and offline sample testing for physical, chemical

and microbiological attributes. Offline samples should be taken from points of use and specific sample points. Samples from points of use should be taken in a similar way to that adopted when the water is being used in service.

Tests should be carried out to ensure that the selected pharmacopoeia specification has been satisfied, and should include, as appropriate, determination of conductivity, pH, heavy metals, nitrates, total organic carbon, total viable count, presence of specific pathogens and endotoxins.

Monitoring data should be subject to trend analysis.

거. 경시변화(經時變化: 시간의 흐름에 따라 물리·화학적 성질 등이 변화하는 것을 말한다)가 우려되는 원료약품을 장기보관하는 경우 재시험하여 사용하여야 한다.

해 설

1) 원료약품은 허가된 재시험기한 또는 사용기한 이내에 사용하는 것이 원칙이다. 다만, 정해진 조건 하에서 보관하고 있던 원료약품이 허가된 재시험기한이 경과된 경우, 원료약품 제조업자의 안정성시험자료에 따른 안정성이 확보되는 기한 내에서 정해진 규격에 따라 재시험한 결과 적합하면 신속하게(예 : 안정한 원료약품의 경우 30일 이내) 사용할 수 있다. 이러한 경우 재시험 관련 기준 및 절차를 정하여 문서화하여야 한다.
   - 이러한 재시험 및 신속한 사용은 원료약품 한 로트에 대해서 처음 적용한 이후에도, 합리적인 근거(원료약품 제조업자의 안정성 시험결과)가 있고 해당 기준 및 절차가 미리 문서화되어 있다면 여러 차례 실시할 수 있다.
2) 재시험기한의 연장은 원료약품 공급자가 안정성시험 데이터를 기반으로 허가를 받아야 허용된다. 경시변화의 우려 등이 있어 사용기한이 정해진 원료약품은 사용기한을 초과하여 사용하지 않아야 한다.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart E- 원료, 의약품 용기 및 마개의 관리
211.87 승인된 원료, 의약품 용기, 마개의 재시험
공기, 열 또는 원료, 의약품 용기, 마개에 부정적 영향을 줄 수 있는 조건에 노출되거나 장기보관 이후에 필요에 따라, 211. 84항에 의거하여 품질관리조직은 원료, 의약품용기 및 마개의 확인, 함량, 품질 및 순도에 대하여 재시험 또는 재검사를 실시하고 적합 또는 부적합 판정을 내린다.

Subpart E- Control of components and DP container and closure
211.87 Retesting of approved components, drug product containers and closures
Components, drug product containers and closures shall be retested or examined, as appropriate, for identity, strength, quality, and purity and

approved or rejected by the quality control unit in accordance with sec. 211.84 as necessary, e.g., after exposure to air, heat or other conditions that might adversely affect the component, drug product container, or closure.

참고자료 캐나다 GUI-0001

C.02.009

7. 품질 관리 부서에 의해 승인되고 재시험일자 또는 사용기간이 경과되지 않은 원료만 사용한다.

7.1 만약 원료가 설정된 재시험기한 이후 보관되어 있다면 사용하기 전에 격리, 평가, 시험해야 한다. 재시험기한이나 사용기한은 이미 정해진 보관조건에서의 안정성 데이터 또는 허용 가능한 증거를 기반으로 한다. 재시험된 원료는 기준에 적합함을 유지하는 한 즉시 사용한다(예, 30일 이내). 그리고 사용기한은 초과할 수 없다. 설정된 사용기한 경과 후 저장된 원료는 사용하지 않는다.

C.02.009

7. Only raw materials that have been released by the quality control department and that are not past their established re-test date or expiry date are used in fabrication.

7.1 If any raw material is held in storage after the established re- test date, that raw material is quarantined, evaluated, and tested prior to use. The re-test date or expiry date is based on acceptable stability data developed under predefined storage conditions or on any other acceptable evidence. A batch of raw material can be re-tested and used immediately (i.e., within 30 days) after the re-test as long as it continues to comply with the specifications and has not exceeded its expiry date. A raw material held in storage after the established expiry date should not be used in fabrication.

너. 시험용 동물은 적절하게 관리하여야 하며, 각각 구분하여 그 사용내역을 기록하여야 한다.

해 설

구성품, 물품 또는 제품의 시험에 사용하는 동물은 사용 전 적절하게 격리하여야 한다. 시험용 동물은 사용 목적에 대한 적합성을 보증할 수 있도록 유지 관리하여야 한다. 시험용 동물에 식별표시를 하여야 하고, 사용 이력을 나타내는 적절한 기록서를 유지 관리하여야 한다.

「실험동물에 관한 법률」, 「대한민국약전」 및 「제조용 동물의 사육 및 관리 등에 관한 기준」을 참조한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 6.6 시험

더. 실제 제조·사용된 검체를 대상으로 시험 시마다 시험자·시험기기 오차 등을 확인하는 적합성 시험을 하여야 한다.

해 설

적합성 시험은 의약품 각조 및 기시법에 수재된 사항을 따르며, 수재되지 않은 시험은 자사 규정에 따라 시행할 수 있다. 한 번에 여러 제조단위(로트)를 시험할 경우에는 처음 시험 시 실시한 적합성 시험 결과를 여러 제조단위(로트)의 적합성 시험으로 인정할 수 있다.

참고자료 ICH Q2(R1) Validation of Analytical Procedures

9. 시스템 적합성 테스트 시스템 적합성 테스트는 많은 분석 방법의 통합된 일부이다. 시스템 적합성 테스트는 설비, 전자 장치, 분석 작업, 분석 대상 검체가 통합된 시스템을 구성하며, 통합된 전체로써 평가할 수 있다는 개념에 근거를 두고 있다. 특정 분석 방법의 시스템 적합성 테스트 변수는 밸리데이션 대상 방법의 유형에 따라 다르다. 약전을 참조한다.
9. System suitability testing System suitability testing is an integral part of many analytical procedures. The tests are based on the concept that the equipment, electronics, analytical operations and samples to be analyzed constitute an integral system that can be evaluated as such. System suitability test parameters to be established for a particular procedure depend on the type of procedure being validated. see Pharmacopoeia for additional information.

러. 원생약은 형태학적·이화학적 품종관리와 표본관리를 하여야 하며 동일한 생약이면서 표본과 다른 경우 품종에 따른 성분의 차이, 재배 시의 유해물질 사용 여부 등 재배지 정보수집 등을 통하여 품질관리를 철저히 하여야 한다.

해 설

원생약의 품질관리는 자연산물이어서 산지, 계절, 동식물의 연령, 채취 후의 보존연한, 보존상태 등에 따라 유효성분 함량의 차이가 있어 일반(화학물질)의약품과 같이 동일한 품질의 것을 얻기는 어려우나 다음의 방법을 사용하여 품질을 평가한다.

1) 외부형태에 의한 품질평가 : 맛, 냄새, 색, 광택, 형태, 파절 등
2) 내부형태에 의한 품질평가 : 내부조직의 검경에 따라 그 한약의 기원 및 진위를 판정
3) 이화학적방법에 의한 품질평가 : 한약의 화학성분을 정성 및 정량적으로 시험하여 평가하는 것이다. 이 방법에는 정색반응법과 박층크로마토그래피(TLC), 가스크로마토그래피(GC), 고속액체크로마토그래피(HPLC), 이온교환크로마토그래피(IC), 전기영동법 등이 이용된다.
4) 생물학적방법에 의한 품질평가 : 동물 또는 미생물을 사용하는 생물검정법을 한약의 약효평가에 적용하는 것으로서 '약리학적 품질평가'라고도 한다.

머. 한약분말 또는 한약엑스를 제조하는 경우에는 다음 사항을 준수하여야 한다.

(1) 한약분말을 혼합한 경우 자가 시험기준(분말도, 생균수, 함량 등)을 설정하여 품질관리를 하여야 한다.

(2) 한약엑스의 경우 자가 시험기준(점도, 수분, 생균수, 함량 등)을 설정하여 품질관리를 하여야 한다.

(3) 장기간 보관하는 한약원료는 사용기한을 설정하여야 하며, 정기적으로 시험주기를 설정하고 재시험을 하여 그 결과에 따라 사용기한을 재설정하여야 한다.

해 설

1) 잔류농약, 중금속 및 미생물의 허용기준을 관리한다.
2) 절단한약을 구입할 때는 납품처로부터 시험성적서를 입수하고 품질을 확인한다.
3) 특히 한약제제는 '미생물의 한도시험'의 적용을 받기 때문에 미생물의 오염방지를 위해서 제조환경을 관리한다.
4) 한약분말 또는 한약엑스가 장기간 방치되는 경우 함량 저하 및 미생물오염을 방지하기 위하여 자사에서 사용기한을 설정하고 시험결과에 따라 사용기한을 재설정하여야 한다.

7.2 안정성 시험

가. 안정성시험은 계획을 수립하여 하고, 그 결과에 따라 완제품의 유효기간 또는 사용기간, 포장방법 및 저장조건을 설정하여야 한다.

해 설

안정성시험이라 함은 의약품등의 보관조건 및 사용기간 등을 설정하기 위하여, 경시변화에 따른 품질의 안정성을 평가하는 시험을 말한다.
원료의약품 또는 완제의약품의 안정성 특성을 점검하기 위해 문서화된 안정성 시험 프로그램을 설계하여야 하며 그 결과를 적절한 보관조건과 재시험기간 또는 사용(유효)기간 확증에 사용하여야 한다.

1) 안정성 시험은 품목허가(신고)를 받은 제조소가 품목별로 실시하는 것이 원칙이다.
2) 다만, 수탁자가 제조하는 품목과 위탁자가 제조 의뢰한 품목이 원료약품 및 그 분량, 제조방법(공정변수 포함), 제조설비, 의약품과 직접 접촉하는 포장재료(1차 포장재료) 등 의약품 제조관련 사항 일체가 동일한 경우에는 위탁자는 안정성 시험을 생략할 수 있다.
3) 이러한 경우, 위탁자와 수탁자 간에 책임을 명확히 한 품질 관련 계약서를 작성하고, 위탁자와 수탁자는 위탁자가 수탁자의 안정성 시험자료의 적정성을 검토·승인할 수 있는 문서화된 절차를 각각 마련하여야 한다.

관련 규정 의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

17. 우수품질관리절차
안정성 시험
17.22 품질관리부서는 최종 의약품의 품질과 안정성을 평가해야 하며, 필요하면 출발물질과 중간제품의 품질과 안정성도 평가해야 한다.
17.23 품질관리부서는 특정 보관 조건에서의 안정성 시험 결과에 근거하여 사용(유효)기간 및 사용(유효)기간 규격을 설정해야 한다.

17. Good practice in quality control

Stability studies

17.22 QC should evaluate the quality and stability of finished pharmaceutical products and, when necessary, of starting materials and intermediate products.

17.23 QC should establish expiry dates and shelf-life specifications on the basis of stability tests related to storage conditions.

나. 안정성시험 계획서에는 다음 사항이 포함되어야 한다.

1) 시험구분 및 보존조건(식품의약품안전처장이 정하여 고시하는 바에 따른다)
2) 시험간격 및 시험 예정일자
3) 시험 방법 및 기준(이 경우 사용 시 조제하는 제품은 조제하여 시험한다)
4) 검체의 수량
5) 포장형태(시판품과 동일한 재질이어야 한다)

해 설

안정성 시험 제조단위(로트)의 선정, 보관조건, 포장형태 등에 대해서는 「의약품등의 안정성시험기준」(식약처 고시)에 따라 안정성 시험을 실시하여야 한다. 신약의 안정성 시험은 동 고시 [별표4] ~ [별표8]를 적용하며, 신약 이외의 안정성 시험에도 해당 내용을 참고할 수 있다.

1) 안정성 시험은 시판할 제품과 동일한 포장용기를 사용한다. 다만, 안정성에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 경우에는 예외로 할 수 있다. ICH Q1A(R2)에서는 보관용기(포장용기)의 예외 조건에 대해 제시하고 있다.
2) 시험항목은 식품의약품안전처장이 허가(신고)한 기준 및 시험방법에 따라 전 항목을 원칙으로 한다. 다만, 경시변화가 없는 등 사유가 명확한 경우에는 해당 시험 항목을 생략할 수 있다.(예 : 확인시험, 중금속, 무균시험, 엔도톡신, 발열성, 잔류유기용매 등) 안정성시험 평가 시 필요한 사항에 대해서 「의약품등의 안정성시험기준」(식약처 고시) [별표 4] 2.2.5 및 2.2.9를 참고한다.

관련 규정 의약품등의 안정성시험 기준

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart I- 시험관리

211.166 안정성 시험

(a) 의약품의 안정성 특성을 평가하기 위한 문서화된 시험 프로그램이 있어야 한다. 안정성 시험결과를 이용해 적절한 보관조건과 사용기간을 설정한다. 안정성 시험 프로그램에 따라 안정성 시험을 실시하며, 이 프로그램은 다음 사항을 포함해야 한다.

(1) 안정성을 유효하게 추정하기 위하여, 항목별로 통계적 기준에 기초하여 설정한 검체량과 시험주기.

(2) 시험용 검체의 보관조건.

(3) 신뢰성이 있고 유의미하며 특이적인 시험방법.

(4) 시판용 의약품과 동일한 용기-마개 시스템에 포장된 상태인 의약품의 시험

(5) (라벨링에 표기된 바에 따라) 투여 시에 용해하여 사용하는 의약품인 경우, 용해할 의약품의 시험과 용해 후 시험.

(b) 의약품별로 적절한 수의 배치를 대상으로 시험하여 사용기간을 적절하게 설정하며, 관련 자료에 대한 기록은 유지해야 한다. 사용기간 전체에 걸쳐 시험자료가 없고 사용기간 전체를 대상으로 하는 시험을 진행하고 있는 경우, 원료, 의약품 및 용기-마개 시스템에 대한 기초적인 안정성 정보와 함께 가속 시험 데이터를 활용하여 사용기간을 임시로 설정할 수 있다. 가속 시험 데이터를 활용해 추정한 임시 사용기간이 실제 사용기간 시험에 의해 뒷받침되는 기간보다 더 긴 경우에는 임시 사용기간을 확인하거나 적절한 사용기간을 결정할 때까지 적정 주기별 의약품 시험을 포함하여 안정성 시험을 실시해야 한다.

(c) 동종 요법 의약품에 적용되는 기준은 아래와 같다.

(1) 적어도 의약품 성분의 조화성에 대한 시험 또는 검사와 보통의 또는 예상되는 사용기간 동안 의약품의 품질저하가 없음을 보여주는 의약품 판매 경험에 기초하여 안정성을 평가하고 문서화한다.

(2) 안정성 평가는 시판용 의약품과 동일한 용기-마개 시스템을 사용하여 실시한다.

(d) 'No U.S. Standard of Potency'로 표시된 알러지 유발성 추출물들은 이 섹션의 적용대상에서 면제된다.

Subpart I- Laboratory control

211.166 Stability Testing

(a) There shall be a written testing program designed to assess the stability characteristics of drug products. The results of such stability testing

shall be used in determining appropriate storage conditions and expiration dates. The written program shall be followed and shall include:

(1) Sample size and test intervals based on statistical criteria for each attribute examined to assure valid estimates of stability;

(2) Storage conditions for samples retained for testing;

(3) Reliable, meaningful, and specific test methods;

(4) Testing of the drug product in the same container-closure system as that in which the drug product is marketed;

(5) Testing of drug products for reconstitution at the time of dispensing (as directed in the labeling) as well as after they are reconstituted.

(b) An adequate number of batches of each drug product shall be tested to determine an appropriate expiration date and a record of such data shall be maintained. Accelerated studies, combined with basic stability information on the components, drug products, and container-closure system, may be used to support tentative expiration dates provided full shelf life studies are not available and are being conducted. Where data from accelerated studies are used to project a tentative expiration date that is beyond a date supported by actual shelf life studies, there must be stability studies conducted, including drug product testing at appropriate intervals, until the tentative expiration date is verified or the appropriate expiration date determined.

(c) For homeopathic drug products, the requirements of this section are as follows:

(1) There shall be a written assessment of stability based at least on testing or examination of the drug product for compatibility of the ingredients, and based on marketing experience with the drug product to indicate that there is no degradation of the product for the normal or expected period of use.

(2) Evaluation of stability shall be based on the same container- closure system in which the drug product is being marketed.

(d) Allergenic extracts that are labeled No U.S. Standard of Potency are exempt from the requirements of this section.

다. 시판용으로 제조하는 최초 3개 제조단위에 대하여 장기보존시험을 하여야 하며 시험결과 제품의 품질에 영향을 미치는 경우에는 유효기간 또는 사용기간을 조정하여야 한다.

해 설

안정성 시험결과에 따라 적절한 보관조건과 사용(유효)기간을 정하여야 한다.

1) 안정성 시험 계획을 세워 제조단위에 대해서 사용기간 동안 장기보존시험을 하여야 한다.
2) 허가(신고) 이후 최초의 판매용 3개 제조단위에 대해서 안정성 시험 계획서를 작성하여 이에 따라 실시하여야 한다. 이러한 안정성시험은 「의약품등의 안정성시험기준」(식약처 고시)에 따라 실시하여야 한다.

관련 규정 의약품등의 안정성시험 기준(식약처고시)

참고자료 캐나다 GUI-0001

C.02.027 1.1 가속 안정성 자료는 사전 정보로서만 고려된다. 가속 안정성 자료는 장기 보존 시험에 의하여 뒷받침된다. 사용기간이 가속 안정성 자료 및 외삽된 장기보존 안정성 자료를 기초하여 설정되는 경우, 그 사용기간은 추가적인 장기 보존 안정성 자료를 통해 확인되어야 한다.
C.02.027 1.1 Accelerated stability data are considered to be preliminary information only. The accelerated data are supported by long term testing. When the shelf-life is assigned based on accelerated data and extrapolated long-term data, it should be verified by additional long term stability data as these data become available.

라. 시판 후 안정성 시험

1) 사용기간 또는 유효기간 동안 제품 품질이 유지되는 것을 확인하기 위해 시판 후 장기보존시험을 하여야 한다.
2) 시험간격은 타당한 사유가 계획서에 기재된 경우에는 나목과 다르게 설정할 수 있다.
3) 매년 품목별로 모든 함량 및 시판품과 동일한 재질의 포장형태마다 한 개 제조단위 이상에 대해 실시하여야 한다. 다만, 과학적으로 타당성을 입증하는 경우에는 일부 생략할 수 있다.

해 설

1) 시판 후 안정성 시험은 시판용으로 제조하는 최초 3개 제조단위에 대하여 장기보존시험을 실시한 다음 연도부터 적어도 1년에 1개 제조단위 이상에 대하여 시판되는 경우에 한해 안정성 시험을 실시하여야 한다.
2) 시판 후 안정성 시험의 계획 수립, 계획서 작성에 관한 사항은 '7.2 안정성시험'의 기준 '가항' 및 '나항'에서 규정한 내용을 따라야 한다.
3) 시판 후 안정성 시험은 품목별로 모든 함량과 시판품과 동일한 재질의 포장형태마다 한 개 제조단위 이상에 대해 실시하는 것이 원칙이나, 주성분의 종류와 제형이 동일한 제제, 의약품과 접촉하는 포장재질이 유사한 제제 등 타당한 경우 브래케팅 및 매트릭스디자인을 적용하여 품목별로 실시하지 않을 수 있다. 적용에 대한 상세 내용은 「의약품등의 안정성 시험기준」(식약처 고시)을 참고한다.
4) 시판 후 안정성 시험은 사용(유효)기간이 2년 이상일 경우 보통 0, 12, 24, 36개월 등 1년 단위로 시험할 수 있다. 하지만, 과학적 판단에 근거하여 주요 변경이나 중요 일탈 발생 시 추가의 제조단위를 시험하거나 또는 더 자주 실시하여야 한다.

유럽의 원료의약품 위원회(APIC, Active Pharmaceutical Ingredients Committee)의 GMPs for APIs, "How to do" document – Interpretation of the ICH Q7 Guide Version 7에서는 다음과 같이 제시하고 있다.

11.54 처음 시판용 생산 제조단위(로트) 이후 안정성 프로그램에서 나오는 제조단위에 대해 적어도 매년 시험하도록 하는 것이 가이드라인에 언급되는 것은 매우 중요하다. 원료의약품 안정성이 2년 이상일 때 연간 제조단위는 0, 12, 24, 36… 개월 간격으로 시험할 수 있다. 과학적인 판단에 근거하여 주요 변경 또는 중요 일탈 발생시 추가의 제조단위에 대해 안정성을 하거나 더 빈번한 시험을 요구할 수 있다.
11.54 It is very important to remark that the guideline allows testing "at least annually" for batches introduced in the stability program after the first commercial production batches. When stability of API is beyond two years the annual batch needs only be tested at 0, 12, 24, 36… months. Based on scientific judgement, major changes or critical deviations may require additional batches to be placed on stability and / or more frequent testing.
(출처) http://apic.cefic.org/publications/Howtodo_ICH_Q7_201208_V7.pdf

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 6.7 시판 후 안정성 시험

관련 규정 의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

17. 우수품질관리절차

17.25 다음 요소를 포함하여 시판 후 안정성 시험 프로그램을 개발하여 시행해야 한다.

(a) 안정성 시험에 관련된 의약품에 대한 완벽한 설명

(b) 역가, 순도, 물리적 특성 등 모든 시험을 설명한 방법과 시험 변수 전체 내역 및 이들 시험방법을 통해 안정성을 알 수 있다는 문서 증거

(c) 충분한 수의 배치가 시험에 포함되도록 하는 조치

(d) 각 의약품의 시험 일정

(e) 특별 보관 조건

(f) 검체의 적절한 보관

(g) 시험에 대한 평가와 결론을 포함하여 모든 데이터의 요약

17. Good practice in QC

17.25 A written programme for ongoing stability determination should be developed and implemented to include elements such as:

(a) a complete description of the medicine involved in the study;

(b) the complete set of testing parameters and methods, describing all tests for potency, purity, and physical characteristics and documented evidence that these tests indicate stability;

(c) provision for the inclusion of a sufficient number of batches;

(d) the testing schedule for each medicine;

(e) provision for special storage conditions;

(f) provision for adequate sample retention;

(g) a summary of all the data generated, including the evaluation and the conclusions of the study.

참고자료 캐나다 GUI-0001

C.02.028

1. 시판 후 안정성 프로그램은 허가받은 사용기간과 일치하는지 확인하기 위하여 실시한다. 프로토콜을 사용할 수 있으며, 캐나다 내에서 판매되는 각 의약품에 대하여 실시한다. 연구의 평가 및 결론을 포함하여 생성된 모든 데이터의 요약을 작성한다. 이 프로그램은 다음과 같은 파라미터를 포함하며, 여기에 국한되지 않는다.
   - 제조 및 포장 처방 마스터
   - 함량 별 배치 수, 포장, 그리고 제조단위
   - 관련 물리적, 화학적, 미생물학적 또는 생물학적 시험방법
   - 허용 기준
   - 용기 마개 시스템
   - 시험주기
   - 검체의 저장 조건 (그리고 한계)
   - 최악의 경우의 시나리오를 반영하여 검체 준비
   - 의약품과 관련된 기타 해당 파라미터

1.1 시판 후 안정성 프로그램 프로토콜 및 정규 안정성 연구의 프로토콜의 차이에 대해서는 과학적으로 정당화 되어야 한다.

1.2 매년 의약품이 생산되면 모든 함량의 최소 1개 배치 및 의약품의 용기 마개 시스템에 대하여 시판 후 안정성 프로그램에 포함시킨다. 신약 및 제품의 안정성 시험 : ICH Q1A (R2)에 따라 정당화되는 경우 브래케팅과 매트릭스 디자인의 원칙을

적용 할 수 있다.

1.3 최악의 경우의 상황은 시판 후 안정성 프로그램에 의해 해결되어야한다(예, 재작업 또는 재처리 배치 포함).

1.4 제품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 있는 모든 확인된 기준일탈 또는 심각한 부정적인 경향은 평가되어야 하며, 추가적인 안정성 연구가 필요할 수 있다.

C.02.028

1. A continuing stability program is implemented to ensure compliance with the approved shelf life specifications. A protocol is available and is implemented for each drug marketed in Canada. A summary of all the data generated, including the evaluation and the conclusions of the study, is prepared. This program includes but is not limited to the following parameters:
   - reference to the manufacturing master formula and the packaging master formula
   - number of batch(es) per strength, packaging, and batch sizes,
   - relevant physical, chemical, microbiological or biological test methods,
   - acceptance criteria,
   - container closure system(s),
   - testing frequency,
   - storage conditions (and tolerances) of samples
   - orientation of samples reflective of the worst-case scenario, and
   - other applicable parameters specific to the drug.

1.1 Any differences in the protocol for the continuing stability program and the protocol for the formal stability studies are scientifically justified.

1.2 A minimum of one batch of every strength and container closure system of the drug is enrolled into the continuing stability program each year the drug is produced. The principle of bracketing and matrixing designs may be applied if justified in accordance with the ICH document entitled ICH Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products.

1.3 Worst case situations should be addressed by the continuing stability program (e.g., inclusion of reworked or reprocessed lots).

1.4 Any confirmed out of specification result, or significant negative trend that may have an impact on the quality of the product should be assessed and may require further stability studies.

7.3 제품품질평가

가. 완제품의 제조단위별 제조기록서 및 시험성적서를 조사한 후, 이를 근거로 기준에 맞는 제품이 일관되게 제조되고 있는지, 표준제조공정이 적절한지를 평가하여야 하며 평가 시 다음 사항이 포함되어야 한다.

1) 중요한 공정관리 및 제품의 시험결과
2) 기준일탈된 제조단위의 조사기록
3) 공정 또는 시험방법의 변경관리기록
4) 안정성평가의 결과
5) 반품, 불만 및 회수에 대한 기록
6) 시정조치에 대한 기록

나. 평가결과에 따른 일탈, 기준일탈 또는 편향에 대하여는 조사를 한 후 필요한 조치를 마련한다.

해 설

제품품질평가는 수출의약품을 포함하여 모든 자사 허가의약품을 대상으로 기 설정된 공정이 일관성 있게 운영되고 있고, 제조에 투입된 원료 약품과 완제품의 현재 규격이 적절함을 확인하기 위하여 정기적 혹은 주기적으로 수행해야 한다. 제품품질평가에는 기존과 다른 이상 경향 파악 또는 제품/공정의 개선, 변경관리, 계약사항, 허가사항 준수이행 여부에 대한 검토도 포함되어야 한다. 이러한 검토는 이전 검토사항을 고려하여 일반적으로 매년 실시하고 문서화하여야 하며 적어도 다음 사항을 포함하여야 한다.

1) 제품에 사용된 포장자재 및 출발물질 검토: 해당 제품에 사용된 모든 원자재의 공급자에 대한 평가 및 신뢰성에 대한 검토가 포함되어야 한다. 특히 신규 공급처로부터 납품된 경우와 주성분에 대하여 주의하여 검토하여야 한다.
2) 중요한 공정관리 및 제품의 시험결과 : 중요 공정(Critical Process)은 제품의 품질에 영향을 미치는 공정을 말하며, 시험결과는 공정검사 및 완제품 실험결과로서 경향분석(Trend Analysis)이 포함되도록 한다.
3) 일탈 및 기준일탈된 제조단위의 조사기록 : 설정된 기준에 부합하지 않는(Out of Specification) 모든 제조단위(로트)와 그 조사 내용에 대한 검토가 있어야 한다. 아울러

제품과 그 제조공정 또는 기계설비와 관련한 유의한 일탈(Deviation) 또는 부적합 사항에 대한 조사와 그에 따른 시정 및 예방조치(CAPA)의 적절성에 대한 검토도 포함될 수 있도록 한다.

제조업자와 품목허가(신고)를 받은 자는 제품품질평가 결과 일탈, 기준일탈, 편향에 따른 시정 및 예방 조치(CAPA) 또는 재밸리데이션의 수행 필요성을 판단하고 그 시정 및 예방조치의 사유를 문서화하여야 한다.

시정 및 예방조치(CAPA)는 적시에 효과적인 방법으로 완료되어야 하며, 이러한 조치에 대한 검토와 지속적인 관리를 위한 절차가 있어야 한다. 이러한 절차의 효과는 자율점검을 통하여 확인되어야 한다.

4) 공정 또는 시험방법의 변경관리기록 : 검토 대상 기간의 제품의 품질에 영향을 줄 수 있는 공정 또는 시험방법에 변경이 있었는지, 변경이 있는 경우 변경 내용이 추적될 수 있도록 기록하고 변경된 내용에 따라 밸리데이션이나 안정성시험 실시와 같은 적절한 조치가 있었는지 확인하여야 한다.

   아울러 의약품 품목허가(신고) 변경관련 신청, 승인 및 반려된 사항 검토되어야 한다. (수출 의약품의 수입국 관련 사항도 포함)

5) 안정성평가의 결과 : 안정성평가 결과 모니터링을 통해 제품에 문제가 없음을 확인하고, 안정성평가에 이상 경향이 있는 경우 수행한 조치 사항의 적절성을 검토하여야 한다.

6) 반품, 불만 및 회수에 대한 기록 : 생산된 제품이 판매된 후 발생하는 반품, 소비자 불만 및 회수에 대한 기록을 분석하여 제품 품질 개선에 활용하여야 한다.

7) 시정조치에 대한 기록 : 제품 품질과 관련된 일련의 시정조치에 대한 내용을 상세히 기록하고 시정 조치된 제품에 대한 추적 관리가 이루어지도록 관리하여야 한다.

8) 해당 제품 제조에 직접 사용되는 주요 기계설비, 공기조화장치, 제조용수, 압축가스 등과 같은 지원설비의 적격성평가 상태가 포함되어야 한다. 이들에 대한 일상점검, 정기점검, 시험결과를 근거로 하여 가동상황을 평가한다. 다만, 이들 지원설비와 제조기계설비가 방대하여 적격성평가가 별도 문서화되어 있는 경우 제품품질평가에 적격성평가 상태(적격성평가 시행일자 및 유효기간, 참조문서번호 등)를 기재하고 그 상세 내용은 해당 문서를 참조할 수 있다.

품목허가(신고)를 받은 자가 제조업자가 아닌 경우, 제품품질평가 실시와 관련하여 당사자 간 각자의 책임을 규정하는 계약서가 있어야 한다.

제조업자의 품질관리책임자와 품목허가(신고)를 받은 자의 권한 있는 책임자는 제품품질평가가 적시에 정확하게 수행되도록 보장하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 1.5 제품품질평가

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

제조사 그리고 제조사와 다른 품목허가권자는 검토 결과를 평가하여야 하고, 제약 품질 시스템 하에서 CAPA 혹은 재밸리데이션이 수행되어야 하는지에 관해 평가 하여야한다. CAPA는 문서화 된 절차에 따라 적시에 효과적인 방법으로 완료되어야 한다. 이러한 조치들에 대한 검토와 지속적인 관리를 위한 절차서가 있어야 하며 그런 절차서는 자체감사를 하는 동안 확인되어야 한다.
품질 평가는 과학적으로 규명된다면 고형제, 액제, 혹은 무균제품과 같이 제품의 형태로 나누어 검토 될 수 있다.
품목허가권자가 제조사가 아닌 경우, 다양한 부서들 간에 품질 검토를 실시함에 있어서의 각각의 책임을 정의하는 기술 계약이 수행되어야 한다. 최종 배치 인증에 대한 책임을 위임받은 사람은 품목허가권자와 함께 시기적절한 방법으로 품질 검토가 수행되고 정확한지를 보증하여야 한다.

The manufacturer and, where different, marketing authorization holder, should evaluate the results of the review and an assessment should be made as to whether CAPA or any revalidation should be undertaken, under the PQS. CAPAs should be completed in a timely and effective manner, according to documented procedures. There should be procedures for the ongoing management and review of these actions, and the effectiveness of these procedures should be verified during self-inspection. Quality reviews may be grouped by product type, e.g. solid dosage forms, liquid dosage forms, or sterile products, where scientifically justified. Where the marketing authorization holder is not the manufacturer, there should be a technical agreement in place between the various parties that defines their respective responsibilities in producing the quality review. The authorized person responsible for final batch certification, together with the marketing authorization holder, should ensure that the quality review is performed in a timely manner and is accurate.

다. 품질평가는 매년 정기적으로 실시하고 기록하여야 한다.

해 설

1) 제품품질평가는 원칙적으로 이전 평가 사항을 참조하여 모든 허가된 제품별로 매년 전년도 실적에 대하여 품질평가를 실시하고 기록하여야 한다.
2) 과학적으로 타당성이 있고 연간 소량으로 생산되는 경우 고형제, 액제, 무균제제 등 제품유형별로 그룹화하여 품질평가를 실시할 수 있다. 그 타당성은 문서화되고 승인되어야 한다. 예를 들어 그룹내의 제품들이 연간 소량 생산되고 동일한 주성분을 가진 동일 제형으로 동일한 제조설비 및 기계를 가지고 제조된 제품들[예 : 동일한 성분과 동일한 제조시설 및 기계를 사용하여 제조하는 정제가 포장단위만 상이(100정, 50정, 30정 등)]의 경우 공동으로 사용하는 기계설비의 적격성평가, 공정밸리데이션(브래케팅 또는 매트릭스방법 등을 적용하여 타당하게 문서화 한 경우), 공통으로 적용되는 공정 및 시험방법 변경에 대한 평가, 공통으로 적용되는 공정 또는 기계설비에 대한 시정조치 평가와 같은 공통으로 적용되는 내용을 그룹화하여 제품품질평가를 할 수 있다.
3) 상기의 그룹화된 제품유형은 제품품질평가 보고서를 통합하여 작성할 수 있다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 1.5 제품품질평가

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211.

Subpart J- 기록서 및 보고서

211.180 일반사항

(e) 의약품 규격 또는 제조 방법 또는 관리 절차의 변경이 필요한지 여부를 결정하기 위하여 적어도 1년에 한 번씩 실시하는 의약품별 품질 기준 평가에 활용할 수 있도록 이 파트에 의거하여 요구되는 기록서를 보관해야 한다. 상기의 평가를 위한 절차 문서를 확립하고 이를 준수하여야 하며, 다음 사항을 포함해야 한다.

(1) 적/부 판정에 관계없이 대표적인 수의 배치를 검토하고, 그 배치와 관련된 기록서를 검토한다.

(2) 불만, 회수, 반품 또는 재활용 의약품과 의약품 별로 211.192항에 의거하여 실시한 조사 결과에 대해 검토한다.

Subpart J- Records and report

211.180 General requirements

(e) Written records required by this part shall be maintained so that data therein can be used for evaluating, at least annually, the quality standards of each drug product to determine the need for changes in drug product specifications or manufacturing or control procedures. Written procedures shall be established and followed for such evaluations and shall include provisions for:

(1) A review of a representative number of batches, whether approved or rejected, and, where applicable, records associated with the batch.

(2) A review of complaints, recalls, returned or salvaged drug products, and investigations conducted under §211.192 for each drug product.

참고자료

호주 GMP 질의응답

http://www.tga.gov.au/questions-answers-code-good-manufacturing-practice-medicinal-products

21. 제품들을 그룹화하여 제품품질평가를 한번에 실시할 수 있는지?

(답변)

제품품질평가를 위한 제품들의 그룹화(때로 브래케팅 또는 매트릭스로 언급됨)는 적절하게 정당화 된다면 허용될 수 있습니다. 보통 그룹내의 제품들이 연간 생산양이 매우 적고, 동일하거나 매우 유사한 주성분을 가진 동일 제형으로 동일한 제조설비 및 기계를 가지고 제조된 제품들의 경우에만 그룹화가 허용됩니다. 그룹화의 허용여부는 실사 시에 사례별로 평가될 것입니다.

21. Can one Product Quality Review(PQR) be prepared for a group of products?

(Answer)

Grouping (sometimes referred to as bracketing or matrixing) of products for the preparation of PQRs may be acceptable, if adequately justified. It is usually only acceptable if the amount of batches manufactured annually for each product within the group is low, the grouped products are of the same pharmaceutical form containing the same or very similar active ingredients and are manufactured using the same equipment. Acceptability will be assessed during inspections on a case-by-case basis.

8 제조관리

8.1 제조공정관리

가. 제품의 제조단위마다 다음 사항이 포함된 제조기록서를 작성하여야 하되, 제조기록서는 제조지시서와 통합하여 작성할 수 있다.

1) 제품명, 제형 및 성질·상태
2) 제조번호, 제조 연월일 및 유효기한 또는 사용기한
3) 제조단위
4) 원료약품의 분량, 제조단위당 실 사용량 및 시험번호와 실 사용량이 기준량과 다를 경우에는 그 사유 및 산출근거
5) 공정별 작업내용 및 수율과 수율관리기준을 벗어난 경우에는 그 사유
6) 공정 중의 시험결과 및 부적합 판정을 받은 경우에 한 조치
7) 중요공정을 수행한 작업원의 성명, 확인자의 서명, 작업 연월일 및 작업시간
8) 사용한 표시재료의 시험번호 또는 관리번호와 견본
9) 중요 사용 기계·설비의 번호 또는 코드
10) 특이사항(관찰사항 등)

해 설

제조 작업은 명확히 규정된 절차에 따라 수행되어야 한다. 제조하고자 하는 의약품의 품질을 확보하기 위해서 품목허가(신고)증에 따라, GMP 기준을 준수하여 의약품을 제조하여야 한다. 제조공정 중의 혼동이나 착오를 방지하고, 작업 계획에 따라 제조 작업이 올바르게 수행되도록 하기 위하여, 제조지시서를 제조단위(로트)별로 작성하여, 발행하여야 한다. 제조기록서는 별도로 작성하지 않고 제조지시서와 통합하여 제조지시 및 기록서로 운영할 수 있다.

1) 제조지시서와 제조기록서는 제조 공정별로 구분하여 그 작업 내용을 구체적이며 상

세하게 작성하고 기록하여야 한다. 제조지시서에는 다음 사항이 포함되어야 한다.

가) 해당 공정을 수행하는 장소와 사용되는 주요 기계에 대한 기술

나) 중요 기계의 사용을 위해 세척, 조립, 교정, 멸균 등의 준비 방법 기술 또는 해당 관련 기준서 참조

다) 작업 구역 및 사용 기계에 이전 작업의 원자재, 제품 또는 문서가 없는지 여부 및 청소 세척 상태 확인 사항

라) 공정 단계별 지시사항(예 : 원자재 점검, 전처리, 원자재 투입 순서, 작업 시간 및 온도와 같은 중요 공정 변수 등)

마) 공정중 관리(In-process-control) 방법 및 기준

바) 필요한 경우 공정 중 반제품(Intermediates or Bulk) 보관조건

사) 기타 준수 사항.

2) 제조기록서에는 제조지시 사항이 제조공정 중 실제 수행되고, 의약품의 품질과 수량이 기대한 바와 같이 제조되고 있음을 증명할 수 있도록 기록되어야 한다. 제조 수행 기록은 수기 또는 기록장치 등을 이용하여 작성할 수 있다.

3) 제조기록서에는 중요공정을 수행한 작업원과 직접 감독 또는 점검한 자에 대한 사항 또는 자동화 설비의 주요 단계를 점검한 자에 대한 사항도 포함되어 있어야 한다.

4) 제조 및 공정관리 작업을 수행할 때, 문서화된 규정에서 벗어난 경우 이를 모두 기록하고, 조사하여야 한다.

5) 제조지시서는 작업 계획에 따라 제조단위별로 발행하기 전, 현재 유효한 원본(Master Batch Record)임을 확인하여야 하고, 원본 제조지시서의 내용을 판독 및 식별 가능하도록 정확히 복사하여 발행하여야 한다.

6) 위수탁 제조의 경우, 제조 및 품질 관련 계약서에 위탁자와 수탁자 간에 책임을 명확히 하고, 위탁자는 수탁자의 제조 및 품질 관리기록서의 적정성을 검토·승인할 수 있는 문서화된 절차를 각각 마련하여야 한다. 제조 및 품질 관련 계약서에 포함되어야 할 내용은 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 17] 7.5(계약서)를 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정

[별표 17] 1.3 의약품 제조 및 품질관리 기준
[별표 17] 4.7 표준제조처방서 및 제조지시서
[별표 17] 5.1 원칙
[별표 17] 7.5 계약서

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

15. 문서

제조지시서

15.22 제조 대상 제품 및 배치 규모별로 공식적으로 승인된 제조지시서가 있어야 한다.

15.23 제조지시서 문서에 포함시켜야 할 사항은 다음과 같다.

(a) 제품 명칭과 그의 규격과 관련된 제품 참조 코드

(b) 제형, 제품, 용량, 배치 규모

(c) 사용되는 모든 출발 물질 리스트(해당되는 경우 INNs 함께)와 각각의 양: 그 자재의 고유한 지정 명칭과 참조 정보를 사용하여 기술한다.(제조 과정에서 없어지는 성분도 포함하여 기술한다.)

(d) 예상 최종 수율과 허용 기준, 해당되는 경우 관련 중간 수율

(e) 공정 작업 위치와 주요 공정 설비

(f) 중요 설비의 준비와 운전(예, 세척(특히 제품 변경 이후), 조립, 교정, 멸균, 사용)을 위한 방법 또는 그 방법에 대한 참조 정보

(g) 상세한 단계별 공정 지시 사항(예, 자재 점검, 전처리, 자재 투입 순서, 혼합 시간, 온도)

(h) 공정 중 관리를 위한 지시 사항과 그 한도

(i) 필요한 경우, 용기를 포함 한 제품 보관 요건, 라벨, 특별 보관 조건

(j) 준수해야 할 특별한 주의 사항

15. Documentation

Master formulae

15.22 A formally authorized master formula should exist for each product and batch size to be manufactured.

15.23 The master formula should include:

(a) the name of the product, with a product reference code relating to its specification;

(b) a description of the dosage form, strength of the product and batch size;

(c) a list of all starting materials to be used (if applicable, with the INNs), with the amount of each, described using the designated name and a reference that is unique to that material (mention should be made of any substance that may disappear in the course of processing);

(d) a statement of the expected final yield with the acceptable limits, and of relevant intermediate yields, where applicable;

(e) a statement of the processing location and the principal equipment to be used;

(f) the methods, or reference to the methods, to be used for preparing and operating the critical equipment, e.g. cleaning (especially after a change in product), assembling, calibrating, sterilizing, use;
(g) detailed step-wise processing instructions (e.g. checks on materials, pretreatments, sequence for adding materials, mixing times, temperatures);
(h) the instructions for any in-process controls with their limits;
(i) where necessary, the requirements for storage of the products, including the container, the labelling, and any special storage conditions;
(j) any special precautions to be observed.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211.

Subpart J 기록서 및 보고서

sec. 211.188 배치 생산 및 관리 기록서

의약품 배치별로 배치 생산 및 관리 기록서를 작성해야 하며, 여기에는 각 배치의 생산 및 관리에 관련된 일체의 정보가 포함되어야 한다. 이 기록서는 다음 사항을 포함해야 한다.

(a) 적절한 마스터 생산 또는 관리 기록서의 정확한 복제 및 정확성에 대한 점검과 점검 일자 및 확인 서명

(b) 배치 제조, 공정, 포장 또는 보관의 주요 공정 단계별 다음 사항을 포함한 문서화

(1) 일자
(2) 사용된 주요 개별 설비와 라인의 식별
(3) 사용된 원료 또는 공정 중 자재 특이적인 식별
(4) 공정 중에 사용된 원료의 중량 및 측정량
(5) 공정관리(IPC) 및 시험 관리 결과
(6) 작업 전/후 포장과 라벨 작업 구역 점검
(7) 적정 공정 단계별 실제 수율과 이론 수율 대비 백분율
(8) 사용된 모든 라벨 견본 또는 사본을 포함하여 완벽한 라벨 작업 관리 기록
(9) 의약품 용기 및 마개에 대한 설명
(10) 검체 채취 사항
(11) 주요 작업 단계 각각을 수행한 작업원과 직접 감독 또는 점검한 자에 대한 사항 또는 주요 작업 단계를 섹션 211.68에 따른 자동화 설비가 수행한 경우에는 자동화 설비가 수행한 주요 단계를 점검한 자에 대한 사항
(12) 211.192항에 따라 실시한 조사 사항
(13) 211.134항에 따라 실시한 검사 결과

Subpart F 생산 및 공정관리

Sec.211.101 성분 투입

목표로 하거나 보유하는 것으로 대표되는 확인, 함량, 품질 및 순도를 의약품이 확보하도록 설계된 생산 및 관리 절차 문서는 다음 사항을 포함해야 한다.

(a) 표시량 또는 설정량 대비 100%이상의 활성성분 제공을 목표로 배치를 조제한다.

Subpart J Records and Reports

Sec. 211.188 Batch production and control records.

Batch production and control records shall be prepared for each batch of drug product produced and shall include complete information relating to the production and control of each batch. These records shall include:

(a) An accurate reproduction of the appropriate master production or control record, checked for accuracy, dated, and signed;

(b) Documentation that each significant step in the manufacture, processing, packing, or holding of the batch was accomplished, including:

(1) Dates;

(2) Identity of individual major equipment and lines used;

(3) Specific identification of each batch of component or in-process material used;

(4) Weights and measures of components used in the course of processing;

(5) In-process and laboratory control results;

(6) Inspection of the packaging and labeling area before and after use;

(7) A statement of the actual yield and a statement of the percentage of theoretical yield at appropriate phases of processing;

(8) Complete labeling control records, including specimens or copies of all labeling used;

(9) Description of drug product containers and closures;

(10) Any sampling performed;

(11) Identification of the persons performing and directly supervising or checking each significant step in the operation, or if a significant step in the operation is performed by automated equipment under 211.68, the identification of the person checking the significant step performed by the automated equipment.

(12) Any investigation made according to 211.192.

(13) Results of examinations made in accordance with 211.134

Subpart F Production and Process Controls

Sec. 211.101 Charge-in of components.

Written production and control procedures shall include the following, which are designed to assure that the drug products produced have the identity, strength, quality, and purity they purport or are represented to possess:

(a) The batch shall be formulated with the intent to provide not less than 100 percent of the labeled or established amount of active ingredient.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 136.

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리

제1절 일반규정

제10조

제조업자는 문서화된 절차에 따라서 제조 관리에 관한 다음과 같은 사항을 제조 부서가 적절하게 수행하도록 해야만 한다.

(1) 지시사항, 주의사항과 제조 공정에 필요한 다른 문제에 대한 것이 설명되어 있는 문서화된 제조지시서를 구비하고 유지해야만 한다.

(2) 문서화된 제조지서에 따라서 제품을 생산해야 한다.

(3) (제품이 하나의 제조단위를 이루지 않는 경우에는 제조번호에 따라서) 각각의 제조단위에 대한 제품의 제조 관련된 기록을 구비하고 유지해야만 한다.

Chapter 2 Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc.

Section 1 General Rules

Article 10

The manufacturer, etc. shall have the manufacturing department appropriately conduct the following duties concerned with manufacturing control in accordance with the documented procedure, etc.

(1) To establish and maintain documented manufacturing orders describing the instructions, precautions and other matters necessary for the manufacturing process,

(2) To manufacture the products in accordance with documented manufacturing orders,

(3) To establish and maintain records concerned with the manufacturing of the products for each lot(for each manufacturing in case where the products do not continue a lot, and hereinafter referred to as such),

나. 해당 작업에 종사하지 않는 사람의 작업소 출입을 제한하여야 한다.

해 설

각 작업소는 적절한 작업환경을 유지하기 위하여 당해 작업에 종사하지 아니하는 자의 출입을 제한하여야 한다. 부득이하게 출입하는 경우에는 회사에서 규정한 작업소의 출입규정에 따른다.

1) 출입 허가를 받지 않은 자는 제조, 보관 및 품질관리 구역에 출입할 수 없도록 관리하여야 한다. 해당 작업 구역에서 일하지 않는 작업원이 이들 구역을 통로로 이용하지 않도록 하여야 한다.
2) 품질관리부서 작업원은 검체 채취 및 필요한 조사를 할 수 있도록 작업소에 출입할 수 있어야 한다.
3) 방문자 또는 교육받지 않은 직원은 가급적 작업소 또는 품질관리구역에 들어가지 않아야 한다. 부득이한 경우 사전에 개인위생과 지정 보호복장 관련 사항을 설명한 후 출입하도록 하고, 이들에 대해서는 철저히 감독하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 1] 9. 작업원
[별표 17] 3.2.1 일반사항
[별표 17] 5.1. 원칙
[별표 17] 6.2 일반사항

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

9. 직원
일반
9.5 허가 받지 않은 사람이 생산, 보관, 품질관리 구역에 들어가지 못하게 조치를 취한다. 이들 구역에서 일하지 않는 작업원이 이들 구역을 통로로 이용해서는 안 된다.
16. 우수 생산 절차
일반
16.7 생산 시설에는 허가 받은 작업자만 접근할 수 있어야 한다.

9. Personnel
General
9.5 Steps should be taken to prevent unauthorized people from entering production, storage and QC areas. Personnel who do not work in these areas should not use them as a passageway.
16. Good practices in production
General
16.7 Access to production premises should be restricted to authorized personnel.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart B 조직 및 작업원
sec. 211.28 작업원의 책임
(c) 출입 제한 구역으로 지정된 건물 및 시설은 책임자의 승인을 받은 작업원만 출입할 수 있어야 한다.
Subpart G 포장 및 라벨링 관리
Sec. 211.122 자재 검사 및 사용기준
(d) 의약품 종류, 함량, 제형 또는 함량별 라벨 및 기타 라벨링 자재를 적합하게 식별하여 별도로 보관한다. 허가 받은 작업자만 보관 지역에 출입할 수 있어야 한다.

Subpart B Organization and Personnel
Sec 211.28 Personnel responsibilities
(c) Only personnel authorized by supervisory personnel shall enter those areas of the buildings and facilities designated as limited- access areas.
Subpart G Packing and Labeling Control
Sec. 211.122 Materials examination and usage criteria.
(d) Labels and other labeling materials for each different drug product, strength, dosage form, or quantity of contents shall be stored separately with suitable identification. Access to the storage area shall be limited to authorized personnel.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리
제1절 일반규정
제9조
의약품의 제조소의 건물과 시설은 다음의 요구사항을 적용하여야 한다.
(4) 작업 구역 중에, 원료의 칭량 공정, 제형화 공정, 충전 공정 또는 밀봉 공정이 이뤄지는 작업실이 그러한 작업실에 공정에 종사하는 작업원 이외에 다른 작업원의 통로가 되도록 허용되지 않게 보증해야만 한다. 이 규정은 해당 작업장에서 일하는 작업원외의 작업원들에 의해서 제품이 오염될 수 없는 경우에는 적용하지 아니한다.

Chapter 2 Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc.
Section 1 General Rules
Article 9
The buildings and facilities of the manufacturing site of the products shall comply with the following requirements.
(4) To be ensured that the work rooms, among the work areas, where weighing operations for the law materials or the formulating operations, filling operations or sealing operations for the products are conducted are the buildings which do not allow passage of the personnel other than those conducting operations in such products could not be contaminated by the personnel other than those conducting operations in such work rooms,

다. 작업 전에 시설 및 기구의 청결상태를 확인하여야 한다.

해 설

제조 공정을 시작하기 전에 작업구역 내 사용 기계, 설비 또는 작업대(work station)에 이전 작업의 원자재, 제품 또는 문서 등 현재 공정에 필요하지 않은 것들이 모두 치워져 있는지, 해당 설비가 깨끗하고 사용하기에 적합한지 점검 확인하고, 그 사항을 기록하도록 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3.2.1 일반사항
[별표 17] 5.1. 원칙, 5.5. 공정작업-반제품 및 포장 전 반제품

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

15. 문서
배치 공정 기록서
15.26 어떤 공정 작업을 시작 하기 앞서 설비 또는 작업대에 이전 제품, 문서 또는 자재 등에서 계획된 공정에 필요하지 않은 것들이 모두 치워져 있는지, 해당 설비가 깨끗하고 사용하기에 적합한지 점검하여야 한다. 점검 사항을 기록한다.
16. 우수 생산 절차
공정 작업
16.15 어떤 공정 작업을 시작하기 전에, 작업 구역과 설비가 깨끗하며 현재의 작업에 필요하지 않은 출발 물질, 제품 잔류물, 라벨, 문서가 없는지 확인한다.

15. Documentation
Batch processing records
15.26 Before any processing begins a check should be made that the equipment and work station are clear of previous products, documents, or materials not required for the planned process, and

that the equipment is clean and suitable for use. This check should be recorded.

16 .Good practices in production

Processing operations

16.15 Before any processing operation is started, steps should be taken to ensure that the work area and equipment are clean and free from any starting materials, products, product residues, labels or documents not required for the current operation.

라. 작업 중인 작업실과 보관용기 및 기계·설비에는 제품명과 제조번호 등을 표시하여야 한다.

해 설

제조 공정 중에는 모든 원자재, 반제품 및 포장 전 반제품을 담은 보관 또는 혼합 용기나, 사용 기계·설비 및 공정라인 그리고, 해당 작업실에 그 내용물과 필요한 경우 그 제조단위(로트)의 진행단계 등을 알 수 있도록 표시를 부착하거나 다른 방법으로 식별될 수 있도록 하여야 한다.

1) 제조 공정에 사용되는 혼합·보관 용기나 중요한 기계·설비에는 해당 완제의약품의 품명과 제조번호 및 진행 단계 등이 포함된 공정 정보가 표시되도록 한다. 작업실 전체에서 동일한 제조번호의 의약품을 제조하는 경우 작업실 출입구에 해당 공정 정보를 표시하거나, 여러 개의 기계 또는 설비를 총체적으로 작동시키는 작업인 경우(예 : 포장작업 라인 등)에는 한 기계 또는 설비에 대표로 표시할 수 있다.
2) 용기, 기계 또는 시설, 설비에 부착한 표시는 모호하지 않고 명확해야 하며, 자사에서 정한 형식에 따라 표시하도록 한다. 한편 격리, 적합, 부적합, 세척 등의 상태를 표시하기 위하여 문자 표기 이외에 색상 등을 사용하는 방법도 유용할 수 있다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 5.1. 원칙

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

16. 우수 생산 절차

일반사항

16.6 공정 중에는 항상 모든 자재, 벌크 컨테이너, 중요 설비 및 적절한 경우에는 작업실 및 포장 라인에 라벨을 부착하거나, 아니면 현재 처리되고 있는 자재나 제품, 그 함량(해당되는 경우) 및 배치 번호를 알 수 있게 표시해야 한다. 해당되는 경우에는 생산 단계도 표시한다. 경우에 따라서는 그곳에서 수행한 이전 제품의 명칭을 기록하는 것도 도움이 된다.

16 .Good practices in production

General

16.6 At all times during processing, all materials, bulk containers, major items of equipment, and, where appropriate, the rooms and packaging lines being used, should be labelled or otherwise identified with an indication of the product or material being processed, its strength (where applicable) and the batch number. Where applicable, this indication should also mention the stage of production. In some cases it may be useful to also record the name of the previous product that has been processed.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F 생산 및 공정 관리

sec. 211.105 설비 표시

(a) 의약품 배치의 생산 시에 사용되는 모든 혼합 및 보관 컨테이너, 공정 라인 및 주요 설비에 내용물 및 필요한 경우에는 배치의 제조 단계를 나타내도록 항상 적절하게 표시해야 한다.

Subpart F Production and Process Controls

Sec. 211.105 Equipment identification.

(a) All compounding and storage containers, processing lines, and major equipment used during the production of a batch of a drug product shall be properly identified at all times to indicate their contents and, when necessary, the phase of processing of the batch.

마. 반제품은 제품의 균질성을 확보하기 위하여 필요한 공정에서 적절한 시험을 하여 완제품의 규격에 맞도록 하여야 한다.

해 설

완제의약품의 균일한 품질을 보증하기 위해 각 제조단위의 공정 중 수행해야 하는 시험 또는 검사를 문서화하여야 하며, 해당 시험 또는 검사에서 부적합 판정을 받은 반제품은 구분·표시하여 공정에 사용되지 아니하여야 한다. 공정검사 및 공정 중 반제품 시험 결과에 따라 기타 필요한 공정관리를 수행하는 경우 이를 기록하여야 한다.

1) 공정 검사(In-process-control)

가) 공정검사는 작업 진행 중에 실시되는 항목과 일부 공정이 완료되어 다음 공정 전에 실시하여야 하는 항목, 또는 필요 시 생략하고 진행하는 항목 등으로 구분하여 적절히 관리하여야 한다.

나) 공정검사 항목의 선정과 검사시기, 빈도 및 검사자 등 조정은 각 제조소에서 제조하는 의약품의 특성, 밸리데이션 자료, 제품품질평가 등의 자료를 근거로 결정하도록 한다.

다) 공정 검사의 기준은 완제의약품의 출하 적부 시험의 기준과 같거나 더 엄격하게 설정하는 것이 바람직하며, 필요한 경우 적당한 통계적 기법을 적용하여 정할 수 있다.

라) 공정검사를 수행하는 과정에서 해당 제품 또는 다른 제품의 품질에 부정적 영향이 없도록 주의한다.(예, 교차오염 또는 혼입).

2) 반제품 시험(Intermediate product test)

품질(보증)부서는 제조 공정 중 반제품에 대하여 필요한 경우 확인, 함량 또는 순도 등 필요한 시험을 실시하고, 적부 판정을 통해 공정의 진행 여부를 판단하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 5.1. 원칙

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

16. 우수 생산 절차

일반

16.9 공정중관리는 일반적으로 생산 지역에서 실시한다. 공정중관리로 인해 해당 제품 또는 다른 제품의 품질에 부정적 영향이 없어야 한다.(예, 교차오염 또는 혼입).

공정작업

16.16 필수적인 공정중관리와 환경 관리를 실시하고 기록한다.

16. Good practices in production

General

16.9 In-process controls are usually performed within the production area. The performance of such in-process controls should not have any negative effect on the quality of the product or another product(e.g. cross-contamination or mix up).

Processing operations

16.16 Any necessary in-process controls and environmental controls should be carried out and recorded.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F 생산 및 공정 관리

sec. 211.110 공정 중 자재 및 의약품의 검체 채취와 시험

(a) 의약품의 배치 균일성과 완전성을 보증하기 위하여, 각 배치의 공정 물품 중 적절한 검체를 대상으로 실시하는 시험 또는 검사와 IPC에 대해 기술한 절차 문서를 확립하고 이를 준수해야 한다. 공정 물품 및 의약품의 특성 변화를 유발할 수 있는 제조 공정의 성능을 밸리데이션하고 결과를 모니터하기 위한 관리 절차를 확립해야 한다 적절한 경우에 다음 사항을 포함하되 이에 국한하지 않고 상기 관리 절차를 확립한다.

(1) 정제 또는 캡슐의 중량 편차
(2) 붕해 시간
(3) 균일성과 균질성 보증을 위한 혼합의 적절성
(4) 용출시간 및 용출율
(5) 용액의 투명도, 완전성 또는 pH
(6) 바이오버든 시험

(b) 상기 특성별 유효 공정 관리 규격은 의약품 최종 규격과 조화를 이루어야 하며, 가능하면 이전의 공정 평균값과 공정 가변 예상값을 토대로 설정하고, 적절한 경우에는 적합한 통계적 방법을 적용하여 결정해야 한다. 검체의 검사와 시험을 통해 의약품과 공정 중 자재이 규격에 적합한지 확인해야 한다.

(c) 품질관리조직(QCU)은 주요 공정 단계의 시작 또는 종료 시점이나 장기 보관 이후 등 생산 공정 중에, 공정 중 자재에 대하여 확인, 함량, 품질 및 순도를 적절하게 시험하고 그 결과에 따라 적/부를 판정해야 한다.

Subpart F Production and Process Controls

Sec. 211.110 Sampling and testing of in-process materials and drug products.

(a) To assure batch uniformity and integrity of drug products, written procedures shall be established and followed that describe the in-process controls, and tests, or examinations to be conducted on appropriate samples of in-process materials of each batch. Such ontrol procedures shall be established to monitor the output and to validate the performance of those manufacturing processes that may be responsible for causing variability in the characteristics of in-process material and the drug product. Such control procedures shall include, but are not limited to, the follwing, where appropriate :

(1) Tablet or capsule weight variation ;

(2) Disintegration time;

(3) Adequacy of mixing to assure uniformity and homogeneity;

(4) Dissolution time and rate;

(5) Clarity, completeness, or pH of solution.

(6) Bioburden testing.

(b) Valid in-process specifications for such characteristics shall be consistent with drug product final specifications and shall be derived from previous acceptable process average and process variability estimates where possible and determined by the application of suitable statistical procedures where appropriate. Examination and testing of samples shall assure that the drug product and in-process material conform to specifications.

(c) In-process materials shall be tested for identity, strength, quality, and purity as appropriate, and approved or rejected by the quality control unit, during the production process, e.g., at commencement or completion of significant phases or after storage for long periods.

바. 반제품은 신속하게 제조공정을 완료하되, 보관 시에는 품질이 변하지 아니하도록 보관하여야 한다.

해 설

제조 공정 중 반제품은 품질저하가 일어나지 않도록 가능한 한 빨리 다음 공정으로 진행하여야 한다.

1) 공정검사 또는 공정 중 반제품 시험을 수행하여 적합함을 확인한 후 다음 공정으로 진행하는 것이 원칙이지만, 대기·보관 중에 품질의 저하가 일어날 우려가 있는 경우에는 검사 또는 시험 완료 전에 다음 공정으로 진행할 수 있다. 이에 대한 사항은 제품표준서(제조지시서 및 기록서 포함) 또는 제조관리기준서에 기술하여야 한다.
2) 공정 중 반제품이 대기·보관되는 경우 해당 보관조건 및 기간이 반제품의 품질에 영향을 주지 않는다는 것을 증명하고 문서화하도록 한다. 반제품의 보관 시 주의할 사항은 다음과 같다.
   가) 오염 및 품질의 저하가 일어나지 않도록 보관하고, 각 보관용기에 품명, 제조번호, 공정명, 보관조건 등을 기록한다.
   나) 공정 검사·공정 중 반제품 시험 중 또는 완료 등 상태를 식별할 수 있도록 보관한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정
[별표 17] 5.5. 공정작업-반제품 및 포장 전 반제품

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

14. 물품 반제품 및 벌크 제품 14.24 반제품과 벌크 제품은 적절한 조건에서 보관해야 한다.
14. Materials Intermediate and bulk products 14.24 Intermediate and bulk products should be kept under appropriate conditions.

사. 이론 생산량과 실생산량을 비교하여 수율관리기준을 벗어난 경우에는 그 원인을 조사하고 대책을 수립하여 시행하여야 한다.

해 설

수율관리기준을 설정하고 관리하는 목적은 과거 생산실적이나 제품의 생산 경험 등을 참고하여 수율관리기준을 정하여 공정 중의 이상 유무를 파악하기 위함이다.

1) 공정별로 이론생산량과 실제생산량을 비교하여 수율을 기록하고 수율관리기준을 벗어나는 일탈의 경우에는 손실량을 파악하는 등 공정 중의 이상 유무를 확인하고 그 원인을 조사하여 기록한다.
2) 중요한 공정에서 수율이 표준을 벗어날 때는 그 제조단위(로트) 품질에의 영향 여부를 조사한다.
3) 표준생산량은 개발단계생산, 시험생산 또는 실생산 규모에서의 자료 등에 근거하여 적절한 범위를 설정하도록 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정

[별표 17] 5.5. 공정작업-반제품 및 포장 전 반제품

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

16. 우수 생산 절차 일반사항 16.4 필요에 따라 수율 점검 및 수량 관리를 실시하여 허용 기준을 벗어나는 차이가 있는지 확인한다. 16.20 예상 수율을 크게 벗어나는 일탈 사항을 기록하고 조사한다.
16 .Good practices in production General 16.4 Checks on yields and reconciliation of quantities should be carried out as necessary to ensure that there are no discrepancies outside acceptable limits.

Processing operations

16.20 Any significant deviation from the expected yield should be recorded and investigated.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F 생산 및 공정 관리

Sec. 211.103 수율 계산

의약품 제조, 가공, 포장 또는 보관의 적정 단계가 완료되면, 실제 수율과 이론 수율 백분율을 계산한다. 수율 계산을 한 작업자가 실시하고 다른 작업자가 독립적으로 확인하거나, 섹션 211.68에 따른 자동화 설비가 수율을 계산한다면 작업자 한 명이 독립적으로 확인한다.

Subpart F Production and Process Controls

Sec. 211.103 Calculation of yield.

Actual yields and percentages of theoretical yield shall be determined at the conclusion of each appropriate phase of manufacturing, processing, packing, or holding of the drug product. Such calculations shall either be performed by one person and independently verified by a second person, or, if the yield is calculated by automated equipment under 211.68, be independently verified by one person.

아. 의약품을 제조하는 경우에는 미생물의 오염에 유의하고 청정등급에 맞도록 관리하여야 한다.

해 설

제조 공정의 각 단계에서 미생물 및 기타 오염으로부터 원자재, 반제품 및 완제품이 보호되도록 관리하여야 한다.

1) 작업소 내에서 취급하는 제품 및 수행되는 공정과 그 작업 환경을 고려하여, 적절한 공기조화장치(온도 및 필요한 경우 습도 제어와 여과 장치를 포함)를 사용하여, 해당 작업장의 청정등급을 효과적으로 유지할 수 있도록 하여야 한다.
2) 해당 제조 공정 중 미생물 오염 방지를 위해 요구되는 지침(예 : 복장 착용, 청소·세척 및 소독, 온습도 및 차압 확인 등)이 적절하게 수행되도록 관리하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3.3. 작업소, 5.1. 원칙

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

116. 우수 생산 절차

생산 시의 교차 오염 및 세균 오염 예방

16.10 건조 물품과 제품을 생산할 때, 먼지의 발생과 유포를 방지하기 위해 특별한 조치를 취해야 한다. 적절한 공기 관리 대책을 구비한다.(예, 적합한 품질의 공기 공급 및 배출)

16.14 민감한 제품을 생산하는 생산 구역인 경우, 주기적으로 환경 모니터를 실시한다.(예, 미생물 및 미립자 모니터)

공정 작업

16.22 증류수와 탈이온수 이온 파이프 및 적절한 경우에는 기타 용수 파이프는 미생물 오염에 대한 조치 기준과 취할 조치 사항을 상세하게 기술한 절차 문서에 따라 소독하고 보존해야 한다.

16 .Good practices in production

Prevention of cross-contamination and bacterial contamination during production

16.10 When dry materials and products are used in production, special precautions should be taken to prevent the generation and dissemination of dust. Provision should be made for proper air control (e.g. supply and extraction of air of suitable quality).

16.14 Production areas where susceptible products are processed should undergo periodic environmental monitoring (e.g. for microbiological monitoring and particulate matter where appropriate).

Processing operations

16.22 Pipes used for conveying distilled or deionized water and, where appropriate, other water pipes should be sanitized and stored according to written procedures that detail the action limits for microbiological contamination and the measures to be taken.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart C 건물 및 시설

sec. 211.46 환기, 공기 여과, 난방 및 냉방

(a) 적절한 환기가 실시되어야 한다.

(b) 의약품의 제조, 공정, 포장 또는 보관을 위해 적절한 경우, 공기압, 미생물, 먼지, 습기 및 온도의 적절한 관리를 위한 설비를 구비해야 한다.

(c) 생산 지역으로의 적절한 공기 공급을 위해, 프리필터와 미립자 공기 필터를 포함하여 공기 여과 시스템을 갖추어야 한다. 생산 지역으로 공기가 재순환되는 경우, 생산 과정에서 발생한 먼지의 재순환 관리를 위한 조치를 취해야 한다. 생산 중에 공기 오염이 발생하는 지역에는 적당한 배기 시스템 또는 오염 관리에 적당한 기타 시스템을 구비해야 한다.

Subpart F 생산 및 공정관리

Sec. 211.113 미생물 오염 관리

(a) 비무균 의약품이 바람직하지 않은 미생물에 오염되지 않도록 하기 위한 절차 문서를 적절하게 확립하고 이를 준수해야 한다.

(b) 무균 의약품의 미생물 오염 방지를 위한 절차 문서를 적절하게 확립하고 이를 준수해야 한다. 이 절차는 모든 무균 공정과 멸균 공정의 밸리데이션을 포함해야 한다.

Subpart C Buildings and Facilities

Sec. 211.46 Ventilation, air filtration, air heating and cooling.

(a) Adequate ventilation shall be provided.

(b) Equipment for adequate control over air pressure, micro-organisms, dust, humidity, and temperature shall be provided when appropriate for the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product.

(c) Air filtration systems, including pre-filters and particulate matter air filters, shall be used when appropriate on air supplies to production areas. If air is recirculated to production areas, measures shall be taken to control recirculation of dust from production. In areas where air contamination occurs during production, there shall be adequate exhaust systems or other systems adequate to control contaminants.

Subpart F Production and Process Controls

Sec. 211.113 Control of microbiological contamination

(a) Appropriate written procedures, designed to prevent objectionable microorganisms in drug products not required to be sterile, shall be established and followed.

(b) Appropriate written procedures, designed to prevent microbiological contamination of drug products urorting to be sterile, shall be established and followd, Such procedures shall include validation of all aseptic and sterilization processes.

자. 멸균조작이 필요한 의약품은 멸균 전과 멸균 후의 반제품 상호간에 혼동이 일어나지 않도록 관리하여야 한다.

해 설

1) 멸균되지 않은 제품과 멸균된 제품을 구분할 수 있는 명확한 방법이 있어야 한다. 제품 또는 원자재의 기타 운반 용구, 트레이, 바구니에는 제품명 또는 원자재명, 제조번호(로트)를 포함하여 멸균 여부가 명확하게 식별되도록 표시하거나, 물리적 구획 또는 시스템 상으로 멸균 전·후가 혼동되지 않도록 하여야 한다.
2) 해당 제조단위가 멸균공정을 거쳤는지 여부를 식별하기 위해 적절한 경우 멸균 테이프(autoclave tape)와 같은 지표를 사용할 수 있으나 그 지표는 제조단위가 실제로 무균 상태인지 나타내는 신뢰할만한 표시라고 볼 수는 없다.
3) 매 멸균 작업 마다 멸균 기록서를 작성하여야 하며, 해당 멸균 기록서는 제조단위 출하 절차의 일부로서 검토·확인되어야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 1] 14. 멸균

차. 제조용수의 수질을 작업 시마다 규정된 방법에 따라 확인하여야 한다.

해 설

제조용수 제조 시 시스템이 관리 범위 안에 있으며 적합한 품질로 지속적으로 생산할 수 있다는 것을 보장하도록 관리하여야 한다.

1) 제조공정에 사용하는 용수는 해당 품목허가(신고)증에 명시된 제조용수 규격 또는 해당 품목의 제조와 관련된 기계·설비의 세척에 사용하는 데 적합하여야 한다.
2) 제조용수는 검증된 방법에 따라 시험주기를 정하여 시험하여야 하며, 시험 결과에 대한 정기적인 경향 분석을 통하여 시험주기를 조정할 수 있다.
3) 제조 공정 작업 시 제조용수 수질을 확인할 수 있도록 주기별 제조용수 시험 결과, 특히 기준일탈 사항은 적시에 해당 제조부서에 통지되도록 하여야 한다. 제조용수가 지속적으로 품질이 확보되어 생산될 수 있음이 보증되지 않는 경우, 매 작업 시마다 허가된 규격에 적합함을 확인한 후 제조 공정을 진행하여야 한다.
4) 제조용수에 대한 시험결과 경고수준(Alert Level) 또는 조치수준(Action Level)의 일탈 또는 편향이 확인되면, 해당 제조용수를 사용한 제품과 설비에 대한 영향을 평가하고, 필요시 적절한 조치를 실시하여야 한다.

관련 규정 의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설 기준령

제2조 (의약품 제조소의 시설 기준)

참고자료 미국 약전(USP 39)

일반 정보 / <1231> 의약품 제조용수

운영, 유지 보수 및 제어

모니터링 프로그램

– 중요품질특성 및 운전변수를 문서화하고 모니터링해야 한다. 이 프로그램에는 인라인 센서 또는 자동화된 장비 (예 : TOC 전도도, 경도 및 염소), 작동 매개 변수의 자동 또는 수동 문서화 (예 : 탄소 베드, 필터, 또는 필터를 통한 압력 강하 유속, RO 시설), 시험실 검사 (예 : 총 미생물 수)가 포함될 수 있다 . 샘플링 빈도, 시험 결과 평가 요건 및 시정조치 실시 필요성 판단도 포함되어야 한다..

General Information /<1231>Water for Pharmaceutical Purpose

Operation, Maintenance, and Control

Monitoring Program

- Critical quality attributes and operating parameters should be documented and monitored. The program may include a combination of in-line sensors or automated instruments(e.g., for TOC conductivity, hardness, and chlorine), automated or manual documentation of operational parmeters(such as flow rates of pressure drop across a carbon bed, filter, or RO unit), and laboratory tests(e.g., total microbial counts). The frequency of sampling, the requirement for evaluating test results, and the necessity for initiating correcive action should be included.

카. 제조공정 중 기준일탈한 반제품을 재가공하는 경우에는 품질(보증)부서 책임자의 승인을 받아야 하며 그 기록을 보관하여야 한다.

해 설

기준일탈한 반제품은 폐기하거나, 적절한 경우 승인된 절차에 따라 재가공할 수 있다. 해당 반제품은 명확하게 식별될 수 있도록 하여 폐기 또는 재가공 시까지 격리·보관되도록 한다. 완제의약품은 재작업(Rework)이 허용되지 않는다.

1) 기준일탈이 발생한 반제품 제조단위에 대해 우선 기준일탈 원인에 대한 조사를 수행하고, 재가공 여부를 결정하여야 한다.
2) 기준일탈한 반제품의 재가공은 완제품의 품질에 영향을 주지 않고, 기준을 충족하여야 하며, 관련 위험성을 평가한 후 타당한 근거를 통해 정해진 절차에 따라 실시된 경우에 한해 제한적으로 실시하여야 하고 이를 기록하여 보관하여야 한다. 이에 따라 제조된 완제품에 대하여 재가공을 식별할 수 있도록 제조번호에 표시하고, 해당 보관 검체를 보관하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정

[별표 17] 5.9. 기준일탈한 물품, 수거품(recovered materials) 및 반품

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F 생산 및 공정관리
Sec. 211.115 재가공
(a) 표준 또는 규격에 부합하지 않는 배치의 재가공 시스템 및 재가공 배치가 설정된 모든 표준, 규격 및 특성에 부합하는지 확인하기 위한 조치 사항을 규정한 절차 문서를 확립하고 이를 준수해야 한다.
(b) QCU의 검토와 승인 없이 재가공을 해서는 안 된다.
Subpart I 시험 관리
sec. 211.165 시험 및 출하 승인
(f) 확립된 표준 절차 또는 규격 및 기타 관련 품질 관리 기준에 부합하지 못한 의약품은 부적합 처리해야 한다. 재가공을 실시할 수도 있다. 이들 재가공품은 수용하고 활용하기에 앞서 적절한 표준 절차, 규격 및 기타 관련 기준을 충족시켜야 한다.

Subpart F Production and Process Controls

Sec. 211.115 Reprocessing.

(a) Written procedures shall be established and followed prescribing a system for reprocessing batches that do not conform to standards or specifications and the steps to be taken to insure that the reprocessed batches will conform with all established standards, specifications, and characteristics.

(b) Reprocessing shall not be performed without the review and approval of the quality control unit.

Subpart I Laboratory Controls

Sec. 211.165 Testing and release for distribution.

(f) Drug products failing to meet established standards or specifications and any other relevant quality control criteria shall be rejected. Reprocessing may be performed. Prior to acceptance and use, reprocessed material must meet appropriate standards, specifications, and any other relevant critieria.

참고자료 캐나다 GUI-0001

5.0 규정

제조 관리

C.02.011

해석

15. 부적합한 재료 및 제품은 명확하게 표시되고, 제한 구역에서 구분 가능하도록 구분되어야 하며 그것들이 공급자에게 반품처리 되거나, 재가공 혹은 폐기되는 것을 보증하는 시스템에 의해서 컨트롤 되어야 한다. 모든 조치 사항은 기록되어야 한다.

5.0 Regulation

Manufacturing Control

C.02.011

Interpretation

15. Rejected materials and products are clearly marked as such and are either stored separately in restricted areas or controlled by a system that ensures that they are either returned to their vendors or, where appropriate, reprocessed or destroyed. Actions taken are recorded.

타. 발열성물질시험이 적용되는 의약품의 용기나 마개는 발열성물질을 제거하기 위하여 세척·멸균하여야 한다.

해 설

발열성물질시험을 실시하는 의약품의 용기나 마개는 적절하게 검증된 방법을 통해 세척·멸균하여야 한다.

1) 해당 의약품 용기나 마개의 세척, 멸균, 발열성 물질 제거 방법에 대한 표준 절차 또는 규격 및 시험 방법을 문서화하여야 하고, 이에 따라 수행하여야 한다.
2) 만일, 세척 또는 멸균된 용기나 마개를 구입하여 사용하는 경우에는 해당 공급업체 및 공급업체에서 수행하는 세척·멸균 공정의 적절성에 대해 평가한 후 사용하여야 한다. 무균제제의 경우 세척 또는 멸균된 용기나 마개의 적절성 검증 절차를 강화하여야 한다. 이에 대한 상세사항은 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 1](무균의약품 제조)를 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 1] 13. 공정작업
[별표 1] 17. 건열

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart E 원료, 의약품 용기 및 마개의 관리
sec. 211.94 의약품 용기 및 마개
(c) 의약품 용기 및 마개는 깨끗해야 하며, 의약품 특성에 따라 목적 용도에 적합하도록 발열성 물질 제거 처리와 멸균을 실시하여야 한다. 이런 발열성 물질 제거 공정을 밸리데이션하여야 한다.
(d) 의약품 용기 및 마개에 대한 표준 절차 또는 규격, 시험 방법 및 해당되는 경우에는 세척, 멸균, 발열성 물질 제거 방법을 문서화하고 이를 준수해야 한다.

Subpart E Control of Components and Drug Product Containers and Closures

Sec. 211.94 Drug product containers and closures.

(c) Drug product containers and closures shall be clean and, where indicated by the nature of the drug, sterilized and processed to remove pyrogenic properties to assure that they are suitable for their intended use. Such depyrogenation processes shall be validated.

(d) Standards or specifications, methods of testing, and, where indicated, methods of cleaning, sterilizing, and processing to remove pyrogenic properties shall be written and followed for drug product containers and closures.

파. 완제품의 품질을 보증하기 위하여 중요공정에 설정된 작업시간을 벗어난 경우에는 제품의 품질에 영향이 없음을 규명하고 그 관련 기록을 보관하여야 한다.

해 설

1) 완제품의 품질을 보증하기 위하여 중요 공정의 작업 시간을 설정하여야 한다. 설정된 작업 시간을 벗어난 경우 제품의 품질에 영향이 없음을 규명하고 그 관련 기록을 보관하여야 한다.
2) 무균공정의 경우 이러한 공정의 작업시간은 공정모의시험과 같은 검증을 통하여 확정한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 1] 13.공정 작업

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F 생산 및 공정 관리 sec. 211.111 생산 시간 제한 의약품의 품질을 보증하기 위하여 적절한 경우에는 생산 단계별로 시간제한을 설정해야 한다. 설정된 시간제한을 지키지 못하는 일탈이 발생한 경우, 그러한 일탈이 의약품의 품질을 손상시키지 않는다면 허용될 수 있다. 그러한 일탈에 대하여 타당성을 증명하고 문서화하여야 한다.
Subpart F Production and Process Controls Sec. 211.111 Time limitations on production. When appropriate, time limits for the completion of each phase of production shall be established to assure the quality of the drug product. Deviation from established time limits may be acceptable if such deviation does not compromise the quality of the drug product. Such deviation shall be justified and documented.

하. 한약원료의 제조공정은 다음 사항을 준수하여야 한다.

1) 원생약을 세척, 절단 및 단순 가공하는 경우에도 이 기준에서 정한 바에 따라 관리하여야 한다.
2) 한약분말을 제조하는 경우 연속 작업으로 분쇄한 양을 제조단위로 관리하며 혼합 생약을 분말로 제조해서는 안 된다.
3) 독성 한약 또는 미량의 한약을 분말로 제조하는 경우 교차오염 등에 대한 대책을 마련하고 특별히 주의하여야 한다.
4) 한약엑스를 제조하는 경우 농축기 1대가 수용할 수 있는 양을 제조단위로 관리한다. 다만, 2대의 농축기로 농축하여 1대의 혼합기로 합하는 경우 혼합기의 용량을 제조단위로 할 수 있다.

해 설

1) 한약원료의 세척·건조·절단

가) 세척

(1) 토사, 진흙, 표면미생물 등은 압축공기나 흐르는 물로 세척하는데 이 때 수용성 성분의 용해를 최소화하기 위하여 세척시간을 가능한 한 단축한다.

(2) 세척수로 처음에는 상수를, 마지막에는 정제수를 사용하는 것이 일반적이나, 상수가 한약의 품질에 영향을 미치지 않는다는 근거가 있을 때는 상수를 사용할 수 있다.

나) 한약원료의 건조

(1) 건조가 충분하지 않으면 수분에 의한 가수분해, 효소에 의한 변질, 미생물의 오염, 해충의 서식 등을 일으키므로 충분히 건조한다.

(2) 건조방법으로는 자연건조법, 가열통풍건조법, 진공건조법 및 동결건조법이 있다.

다) 절단

다음의 공정을 원활하게 하거나 포장하기 위하여 적당한 크기로 하는 것으로써 한약의 종류에 따라 절단크기, 길이, 모양을 다르게 한다.

2) 한약분말을 제조하는 경우 단일 제조단위 또는 관리단위의 원료한약을 사용해서 연속하여 분쇄하는 경우에는 하나의 제조단위로 한다.

3) 독성 한약 또는 미량의 한약을 분말로 제조하는 경우 전용시설을 사용하는 등 교차오염에 대한 대책을 마련하고 작업원의 건강에 특별히 주의하여야 한다.

4) 한약엑스를 제조하는 경우 농축기 1대에 수용할 수 있는 양을 하나의 제조단위로 한다. 복수의 제조단위 원료한약이 농축기 1대에 투입되는 경우에는 각각의 제조번호 및 배합량을 기록하여야 한다. 연속식 농축기를 사용하는 경우 또는 2대의 농축기로 농축하여 1대의 혼합기로 합하는 경우에는 혼합기 1대에 수용할 수 있는 양을 하나의 제조단위로 한다.

8.2 포장공정관리

가. 다른 의약품이나 다른 제조단위를 동시 또는 연속하여 포장할 경우에는 의약품 상호 간의 혼동 및 교차오염과 자재 상호 간의 혼동이 일어나지 않도록 작업실을 구획하는 등 적절한 방안을 마련하여야 한다.

해 설

포장작업의 공정을 설정할 때 교차오염이나 혼동을 방지하도록 특별한 주의를 기울여야 한다.

1) 다른 종류의 제품들은 서로 구획된 곳에서 포장하여야 한다. 물리적으로 구획되어 있지 않은 경우 또는 시스템 상으로 교차오염이나 혼동을 제어할 수 없는 경우에는 서로 다른 제품을 근접해서 포장하여서는 안된다.
2) 만일, 2차 포장의 경우와 같이 혼입 또는 혼동의 우려가 없는 경우라면, 구획하지 아니할 수 있다.(예시 : 펜스, 파티션 등)

포장작업 시 의약품 혼입 및 교차오염에 대한 상세사항은 다음 자료를 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3.3. 작업소
[별표 17] 5.1. 원칙, 5.6. 포장자재, 5.7. 포장작업

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

16. 포장 작업
포장 작업
16.25 포장작업 프로그램 설정 시에는 교차오염, 혼입 또는 도치의 위험을 최소화하기 위하여 특별한 주의를 기울여야 한다. 물리적으로 격리되어 있지 않은 경우 혹은 동일한 보증 시스템을 제공하지 않는 경우에는 서로 다른 제품을 가까이에서 포장하여서는 안 된다.
16.26 포장작업을 시작하기 전에 작업구역, 포장 라인, 인쇄 기계 및 기타 설비에 현재 작업에 필요하지 않은 이전에 사용된 다른 제품, 자재 또는 문서가 없도록

확인하는 절차를 취하여야 한다. 라인청소는 적절한 확인목록에 따라 실시하여야 하고 기록 되어야 한다.
16. Packaging operations Packaging operations 16.25 When the programme for packaging operations is being set up, particular attention should be given to minimizing the risk of cross-contamination, mix-ups or substitutions. Different products should not be packaged in close proximity unless there is physical segregation or an alternative system that will provide equal assurance. 16.26 Before packaging operations are begun, steps should be taken to ensure that the work area, packaging lines, printing machines and other equipment are clean and free from any products, materials or documents used previously and which are not required for the current operation. The line clearance should be performed according to an appropriate procedure and checklist, and recorded.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211.

21 CFR Part 211 Subpart G 포장 및 라벨 작업 관리 sec. 211.130 의약품별로 올바른 라벨, 표시 자재, 포장 자재가 사용되기 위한 절차 문서가 있어야 하며 이를 준수해야 한다. 이들 절차 문서는 다음 사항을 포함해야 한다. (a) 다른 의약품 작업과 물리적 또는 공간적으로 분리하여 혼입 및 교차 오염을 방지해야 한다. (b) 충전 완료된 의약품의 라벨 작업을 나중에 하기 위해 라벨을 부착하지 않은 상태로 따로 보관하는 경우에는, 개개 의약품 용기, 로트 또는 로트 일부의 라벨 작업에 오류가 발생하지 않도록 충전 완료된 의약품을 표시하고 관리해야 한다. 개개 용기별로 표시할 필요는 없으나 내용물의 명칭, 함량, 내용량과 각 용기의 로트 번호 또는 관리 번호를 알 수 있어야 한다. (c) 배치의 제조 및 관리 이력을 알 수 있는 로트 번호 또는 관리 번호로 의약품을 표시한다.
21 CFR Part 211 Subpart G Packaging and Labeling Control

Sec. 211.130 Packaging and labeling operations.

There shall be written procedures designed to assure that correct labels, labeling, and packaging materials are used for drug products; such written procedures shall be followed. These procedures shall incorporate the following features:

(a) Prevention of mixups and cross-contamination by physical or spatial separation from operations on other drug products.

(b) Identification and handling of filled drug product containers that are set aside and held in unlabeled condition for future labeling operations to preclude mislabeling of individual containers, lots, or portions of lots. Identification need not be applied to each individual container but shall be sufficient to determine name, strength, quantity of contents, and lot or control number of each container.

(c) Identification of the drug product with a lot or control number that permits determination of the history of the manufacture and control of the batch.

나. 포장작업을 시작하기 전에 이전 작업의 포장재료가 남아 있지 않은지를 확인하여야 한다.

해 설

의약품별 또는 포장라인별로 올바른 라벨, 표시 자재, 포장 자재가 사용되도록 하기 위한 문서화된 절차가 있어야 한다.

1) 포장라인의 청소는 다음 작업에 불필요한 제품, 포장 자재와 표시 자재가 남아있지 않도록 적절한 점검목록에 따라 수행하여야 한다.
2) 포장작업을 시작하기 바로 전에 작업소, 포장라인, 인쇄 및 기타 기계 설비를 점검하여 청소·세척 여부 확인을 통하여 이전 작업의 제품, 포장재료나 문서가 전혀 없음을 확인하고, 그 결과를 기록하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 5.7. 포장작업

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

16 포장 작업 16.26 포장작업을 시작하기 전에 작업구역, 포장 라인, 인쇄 기계 및 기타 설비에 현재 작업에 필요하지 않은 이전에 사용된 다른 제품, 자재 또는 문서가 없도록 확인하는 절차를 취하여야 한다. 라인청소는 적절한 확인목록에 따라 실시하여야 하고 기록 되어야 한다.
16. Packaging operations 16.26 Before packaging operations are begun, steps should be taken to ensure that the work area, packaging lines, printing machines and other equipment are clean and free from any products, materials or documents used previously and which are not required for the current operation. The line clearance should be performed according to an appropriate procedure and checklist, and recorded.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211.

Subpart G 포장 및 라벨 작업 관리

sec. 211.130

의약품별로 올바른 라벨, 표시 자재, 포장 자재가 사용되도록 하기 위한 절차 문서가 있어야 하며 이를 준수해야 한다. 이들 절차 문서는 다음 사항을 포함해야 한다.

(e) 작업하기 바로 전에 포장 및 라벨 작업 시설을 점검하여 이전 작업의 제품이 전혀 없음을 확인해야 한다. 다음 작업에 불필요한 포장 자재와 표시 자재가 없음을 확인하는 점검도 실시하여야 한다. 점검 결과를 해당 배치 생산 기록서에 기록해야 한다.

Subpart G Packaging and Labeling Control

Sec. 211.130 Packaging and labeling operations.

There shall be written procedures designed to assure that correct labels, labeling, and packaging materials are used for drug products; such written procedures shall be followed. These procedures shall incorporate the following features:

(e) Inspection of the packaging and labeling facilities immediately before use to assure that all drug products have been removed from previous operations. Inspection shall also be made to assure that packaging and labeling materials not suitable for subsequent operations have been removed. Results of inspection shall be documented in the batch production records.

다. 표시재료는 작업 전에 품질(보증)부서의 승인 여부와 제조번호 등 인쇄 내용이 정확한지를 확인하고 사용하여야 하며, 포장라인 중 인쇄되는 자재는 그 내용이 제조기록서에서 지시한 대로 인쇄되고 있는지를 확인하여야 한다.

해 설

표시재료 및 인쇄된 포장자재는 보관, 이동 및 포장공정에서 특별한 주의를 기울여야 한다.

1) 표시재료 및 인쇄된 포장자재는 권한이 없는 자가 접근할 수 없도록 통제된 조건에서 보관하고, 권한 있는 작업자에 의해 문서화된 절차에 따라 불출되어야 한다. 표시재료를 포함한 포장자재를 인수하거나, 해당 포장작업을 수행하기 전에 포장지시서의 내용과 수량이 일치하는지 확인하여야 한다.
2) 포장작업과 별도로 혹은 포장작업 중에 실시되는 모든 인쇄 작업(예 : 제조번호, 사용(유효)기한)이 정확히 실시되고 있는지 확인하고 기록하여야 한다. 특히 수작업을 통해 인쇄하는 경우에는 주의를 기울여 작업을 하고, 주기적으로 재확인하여야 한다.
3) 특히 컷라벨을 사용하는 경우 또는 포장라인 이외의 지역에서 덧인쇄를 실시하는 경우 주의를 기울여야 한다. 일반적으로 혼동방지를 위하여 컷라벨보다 롤라벨 사용이 권고된다.
4) 포장자재의 인쇄 또는 압인된 정보는 뚜렷하여야 하며 희미해지거나 지워지지 않아야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 5.7. 포장자재
[별표 17] 5.8. 포장작업

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

16. 포장 작업
포장 작업
16.29 포장작업과 별도로 혹은 포장작업 중에 실시되는 모든 인쇄 작업(예 : 코드번호, 사용(유통)기한)이 정확히 실시되고 있는지 확인하고 기록하여야 한다. 수동 인쇄의 경우 일정한 간격으로 재확인하고 주의를 기울여야 한다.
16.31 포장 자재의 인쇄 및 압인된 정보는 뚜렷해야 하며 바래지거나 지워지지 않아야 한다.

16. Packaging operations

Packaging operations

16.29 The correct performance of any printing (e.g. of code numbers or expiry dates) done separately or in the course of the packaging should be checked and recorded. Attention should be paid to printing by hand, which should be rechecked at regular intervals.

16.31 Printed and embossed information on packaging materials should be distinct and resistant to fading or erasing.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211.

Subpart G 포장 및 라벨 작업 관리

sec. 211.122 자재 검사 및 사용 기준

(a) 표시자재 및 포장자재의 입고, 확인, 보관, 취급, 검체 채취, 검사 및/또는 시험에 대한 사항을 충분히 자세하게 기재한 절차 문서가 있어야 하며 이를 준수해야 한다. 표시자재 및 포장자재는 입고 시에 대표 검체를 채취하여 검사 또는 시험을 실시한 다음에 의약품의 포장 또는 표시 작업에 사용해야 한다.

(b) 적절한 규격 문서에 부합하는 모든 표시자재 및 포장자재를 승인하고 사용할 수 있다. 그러한 규격 문서에 부합하지 않은 모든 표시자재 및 포장자재는 작업에 사용되지 않도록 부적합 처리해야 한다.

(h) 의약품 단위 라벨 또는 케이스를 인쇄하는 제조 라인 상의 인쇄 장치 또는 제조 라인과 관련된 인쇄 장치를 모니터하여, 모든 인쇄 사항이 배치 생산 기록서에 명기된 사항에 부합하는지 확인한다.

Sec. 211.125 라벨링 발행

(b) 특정 배치에 사용하기 위하여 발행되는 라벨링 자재가 마스터 생산 기록서 또는 배치 생산 기록서에 명기된 라벨링과 동일하고 적합한지 주의 깊게 검사한다.

Sec. 211.134 의약품 검사

(a) 포장과 라벨링 작업이 완료된 의약품을 최종 작업 시에 검사하여, 해당 로트의 용기와 포장에 라벨이 정확하게 부착되었는지 확인한다.

(b) 작업 종료 시에 대표 검체를 채취하여 라벨링이 정확히 되었는지 육안으로 검사한다.

(c) 이와 같은 검사 결과를 해당 배치의 생산 또는 관리 기록서에 기록한다.

Subpart G Packaging and Labeling Control

Sec. 211.122 Materials examination and usage criteria.

(a) There shall be written procedures describing in sufficient detail the receipt, identification, storage, handling, sampling, examination, and/or

testing of labeling and packaging materials; such written procedures shall be followed. Labeling and packaging materials shall be representatively sampled, and examined or tested upon receipt and before use in packaging or labeling of a drug product.

(b) Any labeling or packaging materials meeting appropriate written specifications may be approved and released for use. Any labeling or packaging materials that do not meet such specifications shall be rejected to prevent their use in operations for which they are unsuitable.

(h) Printing devices on, or associated with, manufacturing lines used to imprint labeling upon the drug product unit label or case shall be monitored to assure that all imprinting conforms to the print specified in the batch production record.

Sec. 211.125 Labeling issuance.

(b) Labeling materials issued for a batch shall be carefully examined for identity and conformity to the labeling specified in the master or batch production records.

Sec. 211.134 Drug product inspection.

(a) Packaged and labeled products shall be examined during finishing operations to provide assurance that containers and packages in the lot have the correct label.

(b) A representative sample of units shall be collected at the completion of finishing operations and shall be visually examined for correct labeling.

(c) Results of these examinations shall be recorded in the batch production or control records.

라. 포장작업 중인 작업실, 포장라인 또는 기계·설비에는 제품명과 제조번호를 표시하여야 한다.

해 설

1) 작업하는 제품명 및 제품번호를 각 포장 작업대 또는 라인에 표시하여야 한다.
2) 일반적으로 반제품이 충전·봉함된 1차 용기는 혼입 또는 부착 오류 등이 발생되지 않도록 신속하게 라벨을 부착하거나, 적절한 절차를 수행하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 5.7. 포장작업

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

16. 포장 작업 포장 작업 16.27 취급하는 제품의 명칭과 배치 번호를 각 포장 작업대 또는 포장 라인에 표시한다.
16. Packaging operations Packaging operations 16.27 The name and batch number of the product being handled should be displayed at each packaging station or line.

마. 포장작업이 끝나면 자재의 인수량과 사용량을 비교하여 차이가 있을 경우에는 원인을 조사하여야 하며, 사용하고 남은 자재는 입·출고 내용을 기록하고 자재보관소로 반납하거나 폐기하여야 한다. 다만, 제조번호 등을 인쇄한 표시재료는 폐기하여야 한다.

해 설

포장작업에서 사용된 표시재료가 작업장에 남아 있으면 다른 제품에 혼입될 우려가 있으므로 포장작업이 완료된 직후 실제 사용량, 손실량, 잔량 등을 파악하고, 남은 자재는 반납하거나 폐기하여야 한다.

1) 표시재료의 발행, 사용 및 반납한 수량을 확인하고, 표시재료를 부착한 용기와 발행한 표시재료 수량 사이에 차이가 생긴 경우 등 표시재료 의 인수량과 사용량을 비교 점검·확인하고, 이 과정에서 중대한 차이가 확인된 경우에는 출하 승인 전에 충분히 조사하여 규명되어야 한다.
2) 전자식 기계 장치로 작업시작부터 종료까지 표시재료가 제대로 부착되었는지, 즉 정확한 표시재료인지 포장작업 중 전제품을 검사한다면 표시재료의 수량 확인절차는 생략할 수 있다. 포장 공정 검사에 사용되는 전자식 코드 리더기 및 표시재료 계수 장치가 올바르게 작동하는지 점검하여야 한다.
3) 사용하고 남은 표시재료에 제조번호 등이 인쇄되어 있는 경우 모두 폐기하여야 하며 폐기사실을 기록하여야한다. 문서화된 절차에 따라 사용하고 남은 표시재료는 반납하되 혼동을 방지하고 적절하게 확인할 수 있는 방법으로 보관한다. 또한, 표시 내용 변경 등으로 인하여 현재 유효하지 않은 표시재료도 모두 폐기하여야 하고, 해당 사실을 기록하여야 한다.
4) 제조번호 등을 인쇄한 표시재료는 제조지시서의 내용과 일치하는지 주의 깊게 확인하고, 사용한 표시재료를 대표하는 인쇄된 표시재료를 제조기록서에 첨부한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 5.7. 포장작업

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

16. 포장 작업

포장 작업

16.35 포장작업이 완료되면 제조코드가 표시된 사용하지 않은 포장자재는 모두 폐기하여야 하며 폐기 사실을 기록하여야 한다. 제조코드를 표시하지 않은 인쇄자재를 반환해야 한다면 사용 되지 않은 자재를 반환하기 전 문서화 된 절차에 따라야 한다.

16. Packaging operations

Packaging operations

16.35 Upon completion of a packaging operation, any unused batch-coded packaging materials should be destroyed and the destruction recorded. A documented procedure requiring checks to be performed before returning unused materials should be followed if uncoded printed materials are returned to stock.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211.

21 CFR Part 211

Subpart F 생산 및 공정 관리

sec. 211.125 라벨 발행

(c) 발행된 라벨 수량, 사용 수량 및 반환 수량을 점검하고 관리할 수 있는 절차가 있어야 하며, 제조 완료된 의약품 수량과 발행된 라벨 수량 사이의 차이가 종래의 작업 데이터에 기초하여 설정된 허용 기준을 벗어나는 경우에는 그 차이를 평가해야 한다. 이러한 차이는 211.192항에 따라 조사해야 한다. 211.122(g)(2)에 의거하여 라벨작업이 제대로 되었는지 전량 검사하는 경우에는 컷라벨이나 롤 라벨의 경우에 라벨 수율 관리를 하지 않는다.

(d) 로트 번호 또는 관리 번호가 기재된 채로 사용되지 않은 초과 라벨은 모두 폐기한다.

(e) 반환된 라벨은 혼입을 방지하고 적절히 확인할 수 있는 방식으로 관리하고 보관해야 한다.

(f) 라벨 발행에 대한 관리 절차를 상세하게 기록한 절차 문서가 있어야 하며 이를 준수해야 한다.

21 CFR Part 211
Subpart F Production and Process Controls
Sec. 211.125 Labeling issuance.
(c) Procedures shall be used to reconcile the quantities of labeling issued, used, and returned, and shall require evaluation of discrepancies found between the quantity of drug product finished and the quantity of labeling issued when such discrepancies are outside narrow preset limits based on historical operating data. Such discrepancies shall be investigated in accordance with 211.192. Labeling reconciliation is waived for cut or roll labeling if a 100-percent examination for correct labeling is performed in accordance with 211.122(g)(2).
(d) All excess labeling bearing lot or control numbers shall be destroyed.
(e) Returned labeling shall be maintained and stored in a manner to prevent mixups and provide proper identification.
(f) Procedures shall be written describing in sufficient detail the control procedures employed for the issuance of labeling; such written procedures shall be followed.

참고자료 캐나다 GUI-0001

5.0 규정
제조 관리
C.02.011
해석
32. 사용되는 모든 제품 및 포장 자재는 포장 부서에서 작성된 수령증과 수량을 비교 대조해야 하고, 포장 지시 사항과 일치하는지를 확인해야 한다.
39. 포장 작업이 완료되면, 사용되지 않은 인쇄 된 포장재는 폐기되고, 관련 기록이 작성된다. 배치 관련 정보가 인쇄되지 않은 포장 자재는 절차에 따라서 창고로 반환한다.
41. 포장 작업 중에 일탈 사항이 발생하게 되면, 자격을 갖춘 직원에 의해서 검사와 조사가 이뤄져야 한다. 이 작업에 대해서는 자세한 기록이 유지되어야 한다.

5.0 Regulation
Manufacturing Control
C.02.011

Interpretation

32. All products and packaging materials to be used are checked on receipt by the packaging department for quantity, identity and conformity with the packaging instructions.

39. Upon completion of the packaging operation, any unused batch-coded packaging materials are destroyed, and their destruction is recorded. A procedure is followed if non-coded printed materials are returned to stock.

41. Products that have been involved in non-standard occurrences during packaging are subject to inspection and investigation by qualified personnel. A detailed record is kept of this operation.

바. 제품의 표시사항과 포장의 적합 여부를 확인·기록하여야 하며, 포장공정에서 채취된 검체는 시험이 완료된 후 폐기하여야 한다. 다만, 혼동과 오염의 우려가 없는 경우에는 폐기하지 아니할 수 있다.

해 설

포장공정에서 제조되는 완제품의 제조번호, 사용(유효)기한 등의 인쇄사항을 포함한 표시사항은 제조지시서 또는 제조기록서와 비교하여 점검·확인하고, 해당 표시재료 및 포장자재의 형태와 내용이 제조지시서에 명시된 내용과 일치하는지 검사한다. 검사결과는 제조기록서 또는 품질관리기록서에 기록한다.

1) 포장 작업중 수행하는 제품의 검사는 적어도 아래의 점검사항을 포함하여야 한다.
   가) 포장 전체의 외관
   나) 포장이 완전한지 여부
   다) 제품과 포장자재가 일치하는지 여부
   라) 사용(유효)기한, 제조번호 등 덧인쇄가 올바르게 인쇄되었는지 여부
   마) 공정검사 설비 등이 올바르게 작동하고 있는지 여부 등
2) 포장라인에서 꺼내어 해당 라인에서 점검하지 않고 다른 곳으로 이동한 시험검체는 다시 해당 라인에 투입되어서는 안된다. 다만, 포장설비의 문제발생 등 공정 중 일탈로 해당 포장라인에서 벗어난 제품은 신중히 점검 및 조사된 후 권한 있는 자의 승인 하에 해당 라인에 다시 투입되어야 하며, 해당 작업은 상세하게 기록하고 관리되어야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 5.7. 포장작업

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

16. 포장 작업
 포장 작업
  16.32 적어도 다음 사항의 점검을 포함하여 포장 중에 제품에 대한 온라인 관리를 주기적으로 실시해야 한다.
   (a) 포장의 전반적인 외관
   (b) 포장이 완전한지 여부

(c) 적합한 제품과 포장 자재가 사용되었는지 여부
(d) 덧인쇄가 정확하게 되었는지 여부
(e) 라인 모니터의 정확한 작동
포장 라인에서 벗어난 검체는 다시 투입하지 않아야 한다.

16. Packaging operations
Packaging operations
16.32 Regular online control of the product during packaging should include at a minimum checks on:
(a) the general appearance of the packages;
(b) whether the packages are complete;
(c) whether the correct products and packaging materials are used;
(d) whether any overprinting is correct;
(e) the correct functioning of line monitors.
Samples taken away from the packaging line should not be returned.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211.

Subpart G 포장 및 라벨 작업 관리
sec. 211.134 의약품 검사
(a) 포장과 라벨 작업이 완료된 의약품은 해당 로트의 용기와 포장자재에 올바른 라벨이 부착되었는지 여부에 대한 검사를 최종 작업 중에 해야 한다.
(b) 작업 종료 시에 대표 검체를 채취하여 라벨 작업이 정확히 되었는지 육안으로 검사해야 한다.
(c) 이러한 검사 결과를 해당 배치의 생산 또는 관리 기록서에 기록해야 한다.

Subpart G Packaging and Labeling Control
Sec. 211.134 Drug product inspection.
(a) Packaged and labeled products shall be examined during finishing operations to provide assurance that containers and packages in the lot have the correct label.
(b) A representative sample of units shall be collected at the completion of finishing operations and shall be visually examined for correct labeling.
(c) Results of these examinations shall be recorded in the batch production or control records.

사. 포장작업이 완료된 완제품은 품질(보증)부서의 적합판정이 나올 때까지 다른 제품과 혼동되지 아니하도록 보관하여야 한다.

해 설

포장작업이 완료된 제품은 품질(보증)부서가 적합으로 판정할 때까지 다른 제품과 혼동되지 않도록, 정해진 조건에서 격리하여 보관하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 5.8. 완제품

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

14. 물품
완제품
14.26 최종 출하 승인이 나기까지 최종 제품을 격리 상태로 두어야 하며, 최종 출하 승인이 난 이후에는 제조자가 정한 조건에서 가용 재고로 보관한다.
14.27 제품을 판매용으로 출하 승인하는데 필요한 완제품의 평가와 문서화는 17항 "우수 품질 관리 절차"에서 다룬다.

14. Materials
Finished products
14.26 Finished products should be held in quarantine until their final release, after which they should be stored as usable stock under conditions established by the manufacturer.
14.27 The evaluation of finished products and the documentation necessary for release of a product for sale are described in section 17, “Good practices in quality control”.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211.

Subpart H 보관 및 유통
sec. 211.142 보관 절차
의약품 보관 관리 방법을 기술한 절차 문서가 확립되어 있어야 하며 이를 준수해야 한다. 이 절차 문서는 다음 사항을 포함해야 한다.
(a) 품질관리조직에 의한 출하 승인 이전 단계의 의약품 격리 보관
(b) 의약품의 확인, 함량, 품질 및 순도에 영향을 주지 않도록, 적절한 온도, 습도 및 조건에서의 의약품 보관

Subpart H Packaging and Labeling Control
Sec. 211.142 Warehousing procedures.
Written procedures describing the warehousing of drug products shall be established and followed. They shall include:
(a) Quarantine of drug products before release by the quality control unit.
(b) Storage of drug products under appropriate conditions of temperature, humidity, and light so that the identity, strength, quality, and purity of the drug products are not affected.

참고자료 캐나다 GUI-0001

5.0 규정
제조 관리
C.02.011
해석
49. 모든 반제품과 최종 제품은 품질부서에서 사용 또는 출하 승인이 나기까지, 격리 보관하며 해석 21에 나와 있는 사항들에 따라 확인될 수 있도록 하여야 한다.
50. 모든 포장은 로트번호에 의해서 구분된다.

5.0 Regulation
Manufacturing Control
C.02.011
Interpretation
49. All intermediate and finished products are held in quarantine and are so identified in accordance with interpretation 21, until released by the quality control department.
50. Every package of a drug is identified by a lot number.

아. 의약품의 용기나 포장에 대하여 필요한 경우에는 기밀 또는 밀봉 등의 시험·검사를 하여야 한다.

해 설

플라스틱류, 금속, 유리, 고무 등의 포장용기는 재질에 따라 봉함조건을 설정하고, 보관 중 외부로부터의 오염 및 침투에 유의하여야 한다. 특히 무균제제의 용기는 미생물 오염에 유의하여야 한다.

1) 보관조건을 기밀용기로 허가받은 제품, 특히 수분에 예민한 제품을 포장하는 경우(은박, PTP 포장 등) 기밀시험을 하여 수분에 대한 안정성을 확보하도록 한다.
2) 무균제제에 사용하는 유리 또는 플라스틱 앰플과 같이 용융으로 닫는 용기는 밀봉 검사를 전수로 실시하여야 한다. 다른 용기는 검체를 채취하는 방식으로 적절한 절차에 따라 밀봉 상태를 확인하여야 한다. 밀봉 검사 방법은 제품 형태 및 관련 규정 등에 따라 선택한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 1] 21. 무균 제품의 최종 공정

자. 포장작업을 한 작업원의 성명과 확인자의 서명을 적어야 한다.

해 설

포장공정의 각 단계를 수행할 때마다 포장지시서의 지시사항에 따라 필요한 정보를 기록하고, 수기 서명 또는 전자 서명을 통해 해당 작업의 책임이 있는 작업자 및 확인자와, 수행한 날짜를 확인할 수 있도록 하여야 한다.
포장작업을 하는 작업원의 성명과 확인자의 서명에 관련하여 다음 자료를 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 4.8. 절차서 및 기록서

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

15. 문서
배치 포장 기록서
15.30 각 행위를 할 때마다 다음 정보를 기록하며, 서명 또는 전자적 암호를 통해 그에 대한 책임이 있는 사람의 이름과 날짜를 명확히 표시한다.
(a) 제품명, 배치 번호, 포장한 벌크 제품의 양, 그리고 수득할 예정인 최종 제품의 배치 번호와 예상 수량, 실제로 수득한 양, 그 차이에 대한 설명
(b) 포장작업의 일자와 시간
(c) 포장 작업을 수행한 작업원의 성명
(d) 각 다른 중요 단계 작업원 이니셜
(e) 공정 중 검사 결과를 포함하여 포장 지시 문서의 준수 여부와 확인 점검 사항
(f) 사용된 포장 라인과 설비에 대한 정보를 포함하여 포장 작업 세부 사항과 필요한 경우에는 포장되지 않은 제품의 보관 지시 사항이나 포장되지 않은 제품을 보관 지역에 반환한 기록
(g) 가능하면 사용한 인쇄 포장 자재 견본, 배치 번호, 유효(사용)기한, 기타 추가 인쇄사항의 인쇄를 승인한 사실이 표시된 견본과 주기적 점검(해당되는 경우) 결과 포함
(h) 포장 지시 문서 일탈 사항에 대한 세부 내용과 그에 대해 적정 권한을 가진 자가 승인한 문서를 포함하여 특이 사항에 관한 기록

(i) 모든 인쇄 포장 자재와 벌크 제품의 참조 번호 또는 식별 정보와 발행, 사용, 폐기 또는 반환 수량과 획득된 제품의 수량 등 적절한 수량 관리에 필요한 정보

15. Documentation

Batch packaging records

15.30 The following information should be recorded at the time each action is taken, and the date and the person responsible should be clearly identified by signature or electronic password:

(a) the name of the product, the batch number and the quantity of bulk product to be packed, as well as the batch number and the planned quantity of finished product that will be obtained, the quantity actually obtained and the reconciliation;

(b) the date(s) and time(s) of the packaging operations;

(c) the name of the responsible person carrying out the packaging operation;

(d) the initials of the operators of the different significant steps;

(e) the checks made for identity and conformity with the packaging instructions, including the results of in-process controls;

(f) details of the packaging operations carried out, including references to equipment and the packaging lines used, and, when necessary, the instructions for keeping the product unpacked or a record of returning product that has not been packaged to the storage area;

(g) whenever possible, samples of the printed packaging materials used, including specimens bearing the approval for the printing of and regular check (where appropriate) of the batch number, expiry date, and any additional overprinting;

(h) notes on any special problems, including details of any deviation from the packaging instructions, with written authorization by an appropriate person;

(i) the quantities and reference number or identification of all printed packaging materials and bulk product issued, used, destroyed or returned to stock and the quantities of product obtained to permit an adequate reconciliation.

5.0 규정 제조 관리 C.02.011 해석 35. 포장 기록서는(단계별 공정이 수행 될 때 기록한다) 다음의 정보를 포함한다. 35.3 포장 작업 및 벌크의 회수를 감독 하는 직원의 서명 35.4 여러 중요한 단계별 작업원의 서명
5.0 Regulation Manufacturing Control C.02.011 Interpretation 35. Packaging orders include the following information (recorded at the time each action is taken): 35.3 the identification of the personnel who are supervising packaging operations and the withdrawal of bulks; 35.4 the identification of the operators of the different significant steps;

8.3 반품 및 재포장

가. 반품된 제품에 대해서는 품목명, 제조번호, 수량, 반품사유, 반품업소 및 반품일과 그 처리명세 및 처리일 등 반품에 관한 내용을 기록하여야 한다.

나. 유통과정에서 반품된 제품은 원칙적으로 폐기하여야 한다. 다만, 다음 사항을 모두 만족한 경우에 한정하여 재입고 또는 재포장할 수 있다.

1) 적절한 조건에서 보관되었다는 것이 확인된 경우
2) 직접용기가 파손되지 않은 경우
3) 사용기한 또는 유효기한이 충분히 남아 있는 경우
4) 시험・검사 결과 품질기준에 맞다는 것이 확인된 경우

해 설

1) 반품된 제품은 반품된 내역을 알 수 있도록 제품명, 제조번호, 수량, 반품사유, 반품처의 명칭·주소, 반품일자와 처리내용과 일자, 보관조건 및 사용(유효)기한 등을 기록하여 문서화하여야 한다.

2) 판매된 제품이 반품된 경우에는 품질이 만족스러운 경우가 아니면 폐기되어야 한다. 이러한 제품은 품질(보증)부서가 문서화된 절차에 따라 엄격하게 품질 검사한 후에만 재입고, 재포장(2차 포장에 한함)을 고려할 수 있다.

가) 반품된 제품은 품질 검사 전까지 다른 제품과 혼입되지 않도록 구획된 장소에 따로 격리하여 보관하여야 한다.

나) 반품된 제품을 품질 평가 시에는 제품의 특성, 제품에 요구되는 특별한 보관조건, 성상 및 출하 이후 경과된 시간을 모두를 고려하여야 한다. 이렇게 취해진 모든 조치를 적절히 기록하여야 한다.

다) 반품사유가 제조단위 전체의 문제가 되는 경우, 적절한 조사를 추가적으로 수행한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 4.8. 절차서 및 기록서
[별표 17] 5.9. 기준일탈한 물품, 수거품 및 반품

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211.

Subpart K 반품 및 재활용 의약품

sec. 211.204 반품

반품된 의약품은 그 상태를 표시하고 보관해야 한다. 의약품을 반품하기 전 또는 반품 도중에 이들 의약품의 유지, 보관 또는 운송 조건이나 보관 또는 선적의 결과로 인해 의약품, 용기, 카톤 또는 라벨의 상태로 보아 의약품의 안전성, 확인, 함량, 품질 또는 순도에 대하여 의심을 갖게 되는 경우, 검사 시험 또는 기타 조사를 통해 의약품이 적절한 안전성, 확인, 함량, 품질 또는 순도 표준에 부합한다는 점이 증명되지 않으면 반환된 의약품을 모두 폐기해야 한다. (중략)

반품 기록서를 유지해야 하며, 이 기록서는 의약품 명칭과 라벨 표시 함량, 로트 번호(또는 관리 번호나 배치 번호), 반품 사유, 반품 수량, 처리 일자 및 반품의 최종 처분에 대한 사항을 포함해야 한다. 반품 사유로 보아 다른 배치도 관계가 있을지 모른다고 의심되는 경우, 211.192항에 따라 적절한 조사를 실시해야 한다.

Subpart K Returned and Salvaged Drug Products

Sec. 211.204 Returned drug products.

Returned drug products shall be identified as such and held. If the conditions under which returned drug products have been held, stored, or shipped before or during their return, or if the condition of the drug product, its container, carton, or labeling, as a result of storage or shipping, casts doubt on the safety, identity, strength, quality or purity of the drug product, the returned drug product shall be destroyed unless examination, testing, or other investigations prove the drug product meets appropriate standards of safety, identity, strength, quality, or purity. (중략) Records of returned drug products shall be maintained and shall include the name and label potency of the drug product dosage form, lot number (or control number or batch number), reason for the return, quantity returned, date of disposition, and ultimate disposition of the returned drug product. If the reason for a drug product being returned implicates associated batches, an appropriate investigation shall be conducted in accordance with the requirements of 211.192. shall be in writing and shall be followed.

참고자료 캐나다 GUI-0001

5.0 규정

품질 관리 부서

C.02.014

해석

4. 유통과정에서 반품된 완제품은 그 제품의 품질이 만족스럽다는 것이 확인되지 않는 한 원칙적으로 폐기해야 한다. 반품된 제품은 오직 규정된 절차에 따라 평가된 이후에만 재판매를 고려할 수 있다. 반품의 이유, 제품의 특성, 보관 및 운송 조건, 제품의 상태와 이력, 그리고 그것이 처음 판매된 이후로 경과된 시간 등의 변수가 이 평가에서 고려되어야 한다. 모든 조치 사항에 대한 기록이 유지 관리되어야 한다.

5.0 Regulation

Quality Control Department

C.02.014

Interpretation

4. Finished products returned from the market are destroyed unless it has been ascertained that their quality is satisfactory. Returned goods may be considered for resale only after they have been assessed in accordance with a written procedure. The reason for the return, the nature of the product, the storage and transportation conditions, the product's condition and history, and the time elapsed since it was originally sold are to be taken into consideration in this assessment. Records of any action taken are maintained.

다. 재입고 또는 재포장 작업은 품질(보증)부서 책임자의 승인이 있어야 하고, 재포장을 하는 경우에는 품목 및 제조번호에 따라 재포장을 지시하며 기록서에 의하여 작업하고 적합으로 판정된 후 입고하여야 한다.
라. 재포장한 제품에는 제조번호 등에 재포장한 것임을 나타내는 표시를 하여야 하며, 사용기한 또는 유효기한을 변경해서는 안 된다.

해 설

1) 재입고, 재포장 및 폐기에 대한 기준을 설정하고 그 기준에 따라 품질 검사를 실시하여 품질(보증)부서 책임자의 승인이 있어야 재입고 또는 재포장을 수행할 수 있다.
2) 포장을 하는 경우에는 품목 및 제조번호를 기록한 재포장 지시서에 따라 재포장을 수행하고, 설정된 품질 시험 기준에 적합 판정한 후 입고하여야 한다. 허가된 전 항목에 대하여 재포장 전/후 모두 시험하고 기록한다.
3) 재포장한 제품의 경우 제조번호 등에 재포장한 표시를 하고 별도의 완제품 보관검체를 보관한다.
4) 재포장한 제품에는 기존 출하된 제품과 구분하여 출하 후 추적될 수 있도록 하여야 하고, 사용기한 또는 유효기한을 변경하여서는 아니 된다.
5) 다만, 반품된 제품이 아닌, 포장 공정 중 또는 출하하기 전 비무균제제로서 포장공정의 일탈, 포장단위, 포장형태 변경 등의 경우, 1차 및 2차 포장에 대한 재포장을 수행할 수 있다. 이는 일탈, 변경 및 재포장 기록 등의 “의약품 제조 및 품질관리 기준”의 절차에 따라 수행하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정

[별표 17] 5.9. 기준일탈한 물품, 수거품(recovered materials) 및 반품

참고자료 캐나다 GUI-0001

5.0 규정
문서
C.02.024
해석
3. 아래의 문서들은 제조업자, 포장업자, 유통업자, 도매업자 그리고 수입업자가 캐나다에서 행해지는 공정에 연관이 있기 때문에, 그들에 의해서 유지, 관리되어야 한다.
3.1 전문가용 견본품을 포함하여, 판매된 모든 약의 유통 기록
3.1.1 모든 판매 기록은 의약품의 로트 또는 배치의 완전하고 신속한 리콜을 허용 하는 방식으로 유지 하거나 쉽게 접근 할 수 있도록 유지되어야 한다. 이 요구 사항은 반드시 로트 넘버로 추적성이 확보될 필요까지는 없다
3.1.2 회수된 의약품을 받은 모든 고객에게 통지했다는 기록이 표시되어야 한다.

5.0 Regulation
Records
C.02.024
Interpretation
3. The following documents are maintained by the fabricator, packager/labeller, distributor, wholesaler, and importer of a drug as they relate to all operations in Canada.
3.1 Distribution records of all sales of drugs, including those of professional samples.
3.1.1 Records of all sales are retained or are kept readily accessible in a manner that will permit a complete and rapid recall of any lot or batch of a drug. This requirement need not necessarily involve tracking by lot number.
3.1.2 Records to indicate that all customers who have received a recalled drug have been notified.

마. 재입고 또는 재포장할 수 없는 반품인 경우에는 따로 보관하고, 규정에 따라 신속하게 폐기하여야 한다.

해 설

1) 사용(유효)기한이 지나거나, 설정된 보관조건과 다르게 보관되고, 외관에 파손이 있는 경우 등과 같이 재입고 또는 재포장할 수 없는 부적합 반품인 경우 적합제품과 구획된 장소에 따로 격리하여 보관하여야 한다.
2) 부적합 처리된 반품의약품은 폐기주기나 방법(예 : 폐기물 처리 업체에 의뢰 등)을 정한 기준서에 따라 폐기를 실시하는 등 조치하고, 해당 조치내역을 기록하고 문서화하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정

[별표 17] 5.9. 기준일탈한 물품, 수거품(recovered materials) 및 반품

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

6. 회수

6.4 회수제품의 처리에 대해서 결정이 날 때까지, 회수제품을 안전한 지역에 격리하여 보관해야 한다는 지시가 서면화된 절차서에 포함되어야 한다.

12. 시설

보관 지역

12.19 부적합품, 회수제품, 또는 반품된 물품이나 제품을 격리하여 보관한다.

14. 물품

반품

14.33 품질에 대한 확신이 없는 경우에는 시중에서 반품된 제품을 폐기해야 한다. 품질에 대한 확신이 있는 경우에는 절차 문서에 따라 품질관리부서가 평가한 다음에 재판매나 재표시 작업, 또는 다른 조치를 검토할 수 있다. 평가 시에는 제품의 특성, 특수 보관 조건, 상태와 내역, 출하 이후 경과 시간을 종합적으로 고려한다.

6. Recall

6.4 An instruction should be included in the written procedures to store recalled products in a secure segregated area while their fate is decided.

12. Premises

Storage Area

12.19 Segregation should be provided for the storage of rejected, recalled or returned materials or products.

14. Materials

Returned goods

14.33 Products returned from the market should be destroyed unless it is certain that their quality is satisfactory; in such cases they may be considered for resale or relabelling, or alternative action taken only after they have been critically assessed by the QC function in accordance with a written procedure. The nature of the product, any special storage conditions it requires, its condition and history, and the time elapsed since it was issued should all be taken into account in this assessment.

9 제조위생관리

9.1 작업원의 위생

가. 작업원은 청정구역과 작업의 종류에 따라 규정된 작업복, 신발, 모자, 마스크 등을 착용하여야 한다.

해 설

1) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 관여하는 작업원은 각자의 업무에 적절한 청정 작업복을 착용해야 한다. 의약품의 오염방지를 위해 필요한 경우에는 머리, 얼굴, 손 및 팔 덮개 같은 보호복을 착용한다.
2) 작업원의 손이 노출된 경우 제품 및 제품과 접촉하는 설비에 직접 접촉하는 것은 피하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 2.5 작업원의 위생

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

11. 개인위생

11.6 오염으로 부터 제품을 보호하기 위해 작업원은 적절한 머리 덮개를 포함하여 자신이 수행하는 업무에 맞는 깨끗한 보호복을 착용해야 한다. 작업복을 다시 사용하는 경우 적절하게 세탁하고 필요하면 소독 또는 멸균 할 때까지 별도의 밀폐용기에 담아 보관한다.

11.8 임시직이건 정규 직원이건 아니면 계약업체의 직원, 방문객, 고위 경영진, 실사자 등 작업원이 아닌 사람이 생산 지역으로 들어가는 경우 보호 복장의 착용을 포함하여 개인위생 절차를 준수해야 한다.

11. Personal hygiene

11.6 To ensure protection of the product from contamination, personnel should wear clean body coverings appropriate to the duties they perform, including appropriate hair covering. Used clothes, if reusable, should be stored in separate closed containers until properly laundered and, if necessary, disinfected or sterilized.

11.8 Personal hygiene procedures including the use of protective clothing should apply to all persons entering production areas, whether they are temporary or full-time employees or non-employees, e.g. contractors' employees, visitors, senior managers and inspectors.

참고자료 미국 21 CFR Part 211

Subpart B - 조직 및 작업자

§211.28 작업원의 책임

(a) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 관여하는 작업자는 각자의 업무에 적절한 청정 작업복을 착용해야 한다. 의약품의 오염 방지를 위해 필요한 경우에는 머리, 얼굴, 손 및 팔 덮개 같은 보호복을 착용한다.

Subpart B - Organization and Personnel

§211.28 Personnel responsibilities.

(a) Personnel engaged in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall wear clean clothing appropriate for the duties they perform. Protective apparel, such as head, face, hand, and arm coverings, shall be worn as necessary to protect drug products from contamination.

참고자료 캐나다 GMP GUI-0001

2. 서면화된 위생 프로그램은 작업원들과 외부방문객을 위한 의복규정과 위생절차를 명백하게 정의한다.

2.1 원료물질, 공정 중에 있는 물질, 의약품등의 오염 가능성이 존재하는 경우, 작업원들과 외부방문객들은 위생적인 의복과 보호덮개를 입어야 한다.

2.2 작업원과 원료물질, 1차 포장물질, 공정 중에 있는 의약품, 의약품간의 직접적인 피부접촉은 피해야 한다.

2.4 손 위생을 강조하는 개인위생에 관한 요구사항들은 정해져 있어야 하고, 작업원들은 요구사항을 지켜야 한다. 2.5 작업원들의 화장법, 장구류 착용법 등의 요구사항들은 정해져 있어야 하고, 작업원들에 의해 준수되어야 한다. 2.6 적절한 세탁과 그리고 필요한 경우 살균 멸균이 될 때까지 오염된 보호 의복은 재사용 가능하다면 분리되어 보관되어야 한다. 회사의 통제 하에 보호의복을 세탁하는 공식적인 절차가 있어야 한다. 가정용 세탁법은 허용되지 않는다. 2.7 생산장소에 출입하는 모든 사람들에게 보호의복의 사용을 포함하는 개인적인 위생 절차들이 적용되어야 한다.
2. The written hygiene program clearly defines clothing requirements and hygiene procedures for personnel and visitors. 2.1 Where a potential for the contamination of a raw material, in- process material or drug exists, individuals wear clean clothing and protective covering. 2.2 Direct skin contact is avoided between the operator and raw materials, primary packaging materials, in-process drugs or drugs. 2.4 Requirements concerning personal hygiene, with an emphasis on hand hygiene, are outlined and are followed by employees. 2.5 Requirements concerning cosmetics and jewellery worn by employees are outlined and are observed by employees. 2.6 Soiled protective garments, if reusable, are stored in separate containers until properly laundered and, if necessary, disinfected or sterilized. A formalized procedure for the washing of protective garments under the control of the company is in place. Washing garments in a domestic setting is unacceptable. 2.7 Personal hygiene procedures including the use of protective clothing, apply to all persons entering production areas

나. 신규 작업원 및 재직 중인 작업원은 정기적으로 건강진단을 받아야 한다.
다. 전염성질환 등으로 인하여 의약품의 품질에 영향을 미칠 수 있는 작업원은 의약품과 직접 접촉하는 작업에 참여하여서는 안 된다.

해 설

1) 작업원이 원료 또는 반제품을 오염시킬 우려가 있는 질병에 걸리지 않았음을 확인하기 위하여, 작업원에 대한 건강진단을 정기적으로 실시한다.
그리고, 육안검사를 시행하는 작업원들에 대해서는 정기적인 시력검사와 재적격성 평가가 요구된다.
2) 의약품의 안전성 또는 품질에 부정적 영향을 미칠 가능성이 있는 질병이나 외상이 있는 것으로 확인된 자는 의약품의 안전성 또는 품질을 손상시키지 않는다고 판단하거나 해당 질환이 치유될 때까지 원료, 의약품 용기, 마개, 반제품 또는 완제의약품과 직접 접촉해서는 안 된다.
3) 모든 작업원 들은 의약품에 부정적 영향을 미칠 가능성이 있는 건강과 관련된 모든 사항을 관리자에게 보고하도록 교육받아야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 2.5 작업원의 위생

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

11. 개인위생
11.1 모든 작업원은 채용 이전과 근무 도중에 건강 검진을 받아야 한다. 육안 검사 수행 작업원인 경우에는 주기적으로 시력 검사를 받아야 한다.
11.3 제품 품질에 부정적인 영향을 줄 수 있는 명백한 질환이나 노출 부위에 병소가 있는 것으로 파악된 사람은 그 상태가 더 이상 리스크가 되지 않을 것으로 판단될 때까지 출발물질, 포장자재, 반제품 또는 의약품을 취급해서는 안 된다.

11. Personal hygiene
11.1 All personnel, prior to and during employment, as appropriate, should undergo health examinations. Personnel conducting visual inspections

should also undergo periodic eye examinations.

11.3 Any person shown at any time to have an apparent illness or open lesions that may adversely affect the quality of products should not be allowed to handle starting materials, packaging materials, in-process materials or medicines products until the condition is no longer judged to be a risk.

참고자료 미국 21 CFR Part 211

Subpart B - 조직 및 작업자

§211.28 작업원의 책임

(d) 의약품의 안전성 또는 품질에 부정적 영향을 미칠 가능성이 있는 명백한 질병이나 외상이 있는 것으로 확인된 자는 자격을 갖춘 의료인이 의약품의 안전성 또는 품질을 손상시키지 않는다고 판단하거나 해당 질환이 치유될 때까지 원료, 의약품 용기, 마개, 공정물품, 의약품과 직접 접촉해서는 안 된다. 의약품에 부정적 영향을 미칠 가능성이 있는 건강과 관련된 모든 사항을 관리자에게 보고하도록 모든 작업원에게 교육시킨다.

Subpart B - Organization and Personnel

§211.28 Personnel responsibilities

(d) Any person shown at any time (either by medical examination or supervisory observation) to have an apparent illness or open lesions that may adversely affect the safety or quality of drug products shall be excluded from direct contact with components, drug product containers, closures, in-process materials, and drug products until the condition is corrected or determined by competent medical personnel not to jeopardize the safety or quality of drug products. All personnel shall be instructed to report to supervisory personnel any health conditions that may have an adverse effect on drug products.

참고자료 캐나다 GMP GUI-0001

1.1 의약품이 제조, 포장, 라벨링이 되고 있는 지역에 출입이 허가된 자는 반드시 작업 전에 건강검진을 받아야 한다. 건강검진은 정기적으로 받아야 한다.
1.2 작업원은 의약품에 부정적인 영향을 끼칠 수 있는 건강상태를 관리자에게 보고하도록 지시되어야 한다.
1.4 의약품에 부정적인 영향을 줄 수 있는 질병 때문에 작업장에서 작업원이 부재상태일 때, 작업장으로 돌아오기 전에 작업원의 건강상태를 확인해야 한다.
1.6 육안검사를 시행하는 작업원들은 정기적인 시력검사와 재적적성 평가 가 요구된다.

1.1 Personnel who have access to any area where a drug is exposed during its fabrication or packaging/labelling must undergo health examinations prior to employment. Medical re-examinations, based on job requirements take place periodically.
1.2 Employees are instructed to report to their supervisor any health conditions they have that could adversely affect drug products.
1.4 When an employee has been absent from the workplace due to an illness that may adversely affect the quality of products, that employee's health is assessed before he or she is allowed to return to the workplace.
1.6 Periodic eye examinations and/or periodic requalification are required for personnel who conduct visual inspections.

9.2 작업소의 위생관리

가. 오염과 혼동을 방지하기 위하여 정리정돈을 잘 하고 청결을 유지할 수 있도록 청소하여야 한다.

해 설

오염과 혼동을 방지하기 위하여 작업소 내의 물품 및 원자재 등을 잘 정리·정돈하고 작업소에서 발생하는 각종 폐기물 등을 지정된 장소에 보관하여야 한다.

1) 폐기물 등은 안전하고 위생적인 방법으로 적시에 처리하여야 한다.
2) 작업장 내의 폐기물 보관소(쓰레기통 등), 청소도구는 그 자체로서 오염원이 될 수 있으므로 적절히 관리하여야 하며, 폐기물 용기 및 배관 또는 각각은 명확히 식별되어야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3.3 작업소

참고자료 미국 21 CFR Part 211

Subpart C – 건물 및 시설
Sec.211.42 디자인 및 구조 특성
(a) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 건물은 청소, 유지관리 및 적절한 작업을 용이하게 수행할 수 있는 적합한 규모, 구조 및 위치를 갖추어야 한다.
(b) 상기의 건물은 서로 다른 원료, 의약품 용기, 마개, 라벨링, 공정 물품 또는 의약품의 혼입을 방지하고 오염을 예방할 수 있게 설비 및 물품을 질서 정연하게 배치하기 위한 적절한 공간을 갖추어야 한다. 건물 내부 또는 건물 사이의 원료, 의약품 용기, 마개, 라벨링, 공정 물품 및 의약품의 이동 흐름은 오염을 방지할 수 있게 설계한다.

Subpart C—Buildings and Facilities
§211.42 Design and construction features
(a) Any building or buildings used in the manufacture, processing, packing,

or holding of a drug product shall be of suitable size, construction and location to facilitate cleaning, maintenance, and proper operations.

(b) Any such building shall have adequate space for the orderly placement of equipment and materials to prevent mixups between different components, drug product containers, closures, labeling, in-process materials, or drug products, and to prevent contamination. The flow of components, drug product containers, closures, labeling, in-process materials, and drug products through the building or buildings shall be designed to prevent contamination.

나. 작업소의 청소는 청소방법, 청소주기 및 확인방법에 대한 규정에 따라 하여야 한다.

해 설

1) 출발물질 또는 제품이 다른 원자재나 제품에 의하여 오염되지 않도록 전용이 아닌 시설 또는 작업실을 청소한 후에는 이전 작업의 성분이나 잔류물이 남아있지 않아야 한다.
2) 각 작업실별 청소방법, 청소에 사용된 도구 및 약품, 청소주기, 확인방법 등의 내용이 포함된 자체 규정을 만들고 이 규정에 따라 청소를 실시하여야 하며, 해당되는 경우 소독하여야 한다.
3) 주요작업실의 사용, 청소, 소독 또는 멸균 작업에 대한 기록은 해당 작업의 적절성을 확인하고 추적성을 확보할 수 있도록 수행 날짜 및 시간, 이전에 작업한 제품명, 제조번호, 청소자, 확인자, 유지 관리한 사람의 성명 등이 기입되어야 한다. 작업실 내에 설비가 있어 설비에 기입할 경우, 중복되는 일부 항목은 생략할 수도 있다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3.2 시설, 설비
[별표 17] 5.2 제조 시 교차오염의 방지

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

13. 설비 13.6 생산설비를 일정한 주기로 철저하게 세척한다. 13.12 비전용 설비를 여러 의약품 제조에 사용하는 경우에는 교차오염 방지를 위하여 다른 의약품 생산을 시작하기에 앞서 밸리데이션된 세척 절차에 따라 비전용 설비를 세척한다.
13. Equipment 13.6 Production equipment should be thoroughly cleaned on a scheduled basis. 13.12 Non-dedicated equipment should be cleaned according to validated cleaning procedures between production of different pharmaceutical products to prevent cross-contamination.

다. 청정구역은 청정등급에 맞는 청정도가 유지되도록 관리하고 정기적으로 점검하여야 한다.

해 설

1) 청정등급에 맞도록 온도, 습도, 환기 등은 적절하게 관리되어야 하며, 제조 또는 보관 중인 의약품 또는 기계의 정확한 작동에 부정적인 영향을 미치지 아니하여야 한다.
2) 청정구역별로 정해진 청정등급에 적합한 청소와 소독에 관련된 방법 청소주기 및 확인 방법을 설정하여야 하며, 설정한 방법 및 주기대로 점검한 후 기록하여야 한다.
3) 청정구역의 청소 및 소독을 위하여 청소용 세제 또는 소독제를 사용하는 경우, 이의 적절한 사용에 대해 문서화된 절차를 마련하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3.2 시설, 설비

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

12. 시설 생산지역 12.30 생산지역은 효과적으로 환기되어야 하며, 그 곳에서 이루어지는 작업과 취급되는 제품, 그리고 외부환경에서 적절한 공조 시설(온도와 필요한 경우에는 습도의 관리 및 오염과 교차오염 방지에 충분한 수준의 공기 여과 포함)을 구비해야 한다. 생산 지역을 생산 및 비생산 기간에 주기적으로 모니터하여 설계 규격 부합 여부를 확인하여야 한다.
12. Premises Production areas 12.30 Production areas should be effectively ventilated, with air control facilities (including filtration of air to a sufficient level to prevent contamination and cross-contamination, as well as control of temperature and, where necessary, humidity) appropriate to the products handled, to the operations undertaken and to the external environment. These areas should be regularly monitored during both production and non-production periods to ensure compliance with their design specifications.

라. 작업소 및 보관소에 음식물을 반입하거나 같은 장소에서 흡연을 하여서는 안 된다.
마. 해충이나 쥐를 막을 대책을 마련하고 정기적으로 점검·확인하여야 한다.

해 설

1) 작업소 및 보관소 등 제품의 품질에 영향을 줄 수 있는 모든 지역에서 에서 음식 섭취나 흡연을 하지 않아야 한다. 갱의실 내 당일 제조에 필요하지 않은 물건, 음식물 등의 반입을 금지하여야 한다. 음식물 섭취 또는 흡연은 작업소 및 보관소와 분리된 휴게실, 식당 또는 지정된 흡연구역 등에서만 허용된다.
2) 벌레나 쥐의 침입은 제조환경 및 제품에의 오염, 제품의 신뢰성에 영향을 미치는 외에 작업원에게도 피해를 줄 수 있기 때문에 이에 대한 대책이 필요하다. 건물 및 시설은 벌레나 다른 동물의 침입으로부터 최대한 보호할 수 있도록 설계하고 필요한 설비를 갖추어야 한다.
   가) 시설은 곤충이나 다른 동물이 최대한 침입하지 못하도록 설계하고 필요한 설비를 갖추어야 한다.
   나) 적합한 살서제, 살충제, 살진균제, 훈증제 및 세척제와 소독제의 사용 방법에 대해 문서화된 절차가 있어야 한다.
   다) 방충방서 작업을 외부 전문업체에 의뢰하여 관리할 수 있으며, 외부업체를 선정할 때에는 그 적절성을 평가하여야 한다. 제조업자는 해당 외부업체가 작업한 내용을 확인한 후 적절한 조치를 하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 2.5 작업원의 위생
[별표 17] 3.2 시설, 설비
[별표 17] 3.6 부대구역

관련 규정 의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙
제2조(의약품 제조소의 시설 기준)제3항

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

12. 시설

일반사항

12.9 시설은 곤충이나 새 기타 동물의 유입에 대한 최대한의 보호 기능을 발휘할 수 있도록 설계하고 그에 필요한 것들을 구비해야 한다. 설치류와 유해 생물 관리를 위한 절차를 구비해야 한다.

12. Premises

General

12.9 Premises should be designed and equipped so as to afford maximum protection against the entry of insects, birds or other animals. There should be a procedure for rodent and pest control.

참고자료 미국 21 CFR Part 211

Subpart C – 건물 및 시설

Sec.211.56 위생

(a) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 모든 건물은 깨끗하고 위생적인 상태로 유지해야 한다. (실험동물 이외의) 상기 건물은 설치류, 조류, 곤충류 및 기타 해충의 침입이 없는 상태로 관리해야 한다. 쓰레기 및 유기 폐기물은 적시에 위생적인 방식으로 보관하고 폐기한다.

(c) 적합한 살서제, 살충제, 살진균제, 훈증제 및 세척제와 소독제의 사용방법에 대한 절차 문서를 구비해야 한다. 설비, 원료, 의약품 용기, 마개, 포장자재, 라벨링 자재 또는 의약품의 오염을 방지할 수 있도록 상기 절차 문서를 설계하며, 이 절차 문서를 준수한다. 살충제 및 살진균제는 "연방 살충제, 살진균제 및 살서제법(7 U.S.C 135)"에 의거하여 등록된 것이어야 하며 이에 따라 사용해야 한다.

Subpart C—Buildings and Facilities

§211.56 Sanitation.

(a) Any building used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall be maintained in a clean and sanitary condition, Any such building shall be free of infestation by rodents, birds, insects, and other vermin (other than laboratory animals). Trash and organic waste matter shall be held and disposed of in a timely and sanitary manner.

(c) There shall be written procedures for use of suitable rodenticides, insecticides, fungicides, fumigating agents, and cleaning and sanitizing agents. Such written procedures shall be designed to prevent the contamination of equipment, components, drug product containers, closures, packaging, labeling materials, or drug products and shall be followed. Rodenticides, insecticides, and fungicides shall not be used unless registered and used in accordance with the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (7 U.S.C. 135).

9.3 제조설비의 세척

가. 제조설비의 세척에 사용하는 세제 또는 소독제는 잔류하거나 적용하는 표면에 이상을 초래하지 아니하는 것이어야 한다.

나. 세척한 제조설비는 다음 사용 시까지 오염되지 아니하도록 유지·관리하여야 한다.

다. 제조설비의 세척은 세척작업원, 세척작업일 및 세척에 사용된 약품 등을 기재한 세척기록과 그 기계·설비를 사용한 품목 등 사용기록을 날짜순으로 작성하여 갖추어 두어야 하되, 세척기록과 사용기록은 통합하여 작성할 수 있다.

해 설

1) 기계·설비 등의 세척을 위하여 청소용 세제 또는 소독제는 오염을 유발하지 않는 것으로 선정하여 사용하고, 이의 적절한 사용에 관한 규정 및 기록 문서를 비치해 두어야 한다. 세척 및 청소에 사용하는 기계·장비는 오염원이 되지 않게 선택하고 사용하여야 한다. 소독제 선정시 미국약전(general information <1072>) 등 공정서를 참조할 수 있다.
2) 세척한 제조설비는 세척 후 청결상태를 적절하게 식별할 수 있도록 하고, 청결이 유지되는 시간과 다음 사용까지 오염 방지를 위한 방법에 대해 근거를 마련하여 규정을 마련하고 이 규정에 따라 유지·관리하여야 한다. 설비는 적절한 방법으로 내용물과 청결상태가 식별되어야 한다.
3) 의약품을 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용하는 기계(기구를 포함한다)를 청소하고 청결을 유지하는 방법에 관한 표준절차서를 마련하고 이를 지켜야 한다. 또한 청결유지, 청소, 소독 및 점검에 대한 기록을 남겨야 한다. 예를 들어, 청소, 정비 및 사용에 관한 내용을 날짜와 시간, 사용제품, 제조번호(로트)와 함께 기계별 사용기록부에 기록하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3.7 기계(기기)
[별표 17] 4.8 절차서 및 기록서

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

15. 문서
표준절차서와 기록서
15.48 세척 및 위생 관리 업무 분장을 규정하고 세척일정, 방법, 사용 설비 및 재료, 세척 대상 시설 및 설비를 상세히 기술한 절차문서가 있어야 한다. 이들 절차 문서를 준수해야 한다.
16. 우수 생산 절차
공정작업
16.18 설비 세척 이후부터 사용 전까지의 설비 보관 기간이 설정되어 있어야 하며, 데이터를 근거로 이 기간을 설정 한다.

15. Documentation
Standard operating procedures and records
15.48 There should be written procedures assigning responsibility for cleaning and sanitation and describing in sufficient detail the cleaning schedules, methods, equipment and materials to be used and facilities and equipment to be cleaned. Such written procedures should be followed
16. Good practices in production
16.18 Time limits for storage of equipment after cleaning and before use should be stated and based on data

참고자료 미국 21 CFR Part 211

Subpart D- 설비
Sec. 211.67 설비 세척 및 유지 관리
(b) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 기구를 포함한 설비의 세척과 유지관리에 대한 절차 문서를 확립하고 이를 준수한다. 다음 사항을 포함하여 절차 문서를 작성한다.
(1) 설비세척과 유지관리 업무의 분장
(2) 적절한 경우에는 위생처리 일정을 포함한 유지 관리 및 세척일정
(3) 세척 및 유지 관리 작업 방법, 사용 설비 및 물품에 대한 상세한 설명과 적절한 세척 및 유지 관리를 위해 필요한 설비의 분해와 조립방법
(4) 이전 작업 배치 표시물의 제거 또는 말소

(5) 사용 전까지 깨끗한 설비가 오염되지 않도록 하기 위한 보호 조치
(6) 사용 직전 설비의 청결도 검사

Subpart D—Equipment

§211.67 Equipment cleaning and maintenance

(b) Written procedures shall be established and followed for cleaning and maintenance of equipment, including utensils, used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product. These procedures shall include, but are not necessarily limited to, the following:

(1) Assignment of responsibility for cleaning and maintaining equipment;
(2) Maintenance and cleaning schedules, including, where appropriate, sanitizing schedules;
(3) A description in sufficient detail of the methods, equipment, and materials used in cleaning and maintenance operations, and the methods of disassembling and reassembling equipment as necessary to assure proper cleaning and maintenance;
(4) Removal or obliteration of previous batch identification;
(5) Protection of clean equipment from contamination prior to use;
(6) Inspection of equipment for cleanliness immediately before use.

참고자료 캐나다 GMP GUI-0001

3.2 청소에 사용되었던 제품들(예, 세제, 용제 등)의 잔류물질도 기기에서 제거되어야 한다.
3.3 규칙적인 청소와 보관으로 미생물의 증식을 억제하고 있다는 증거가 있어야 한다. 필요한 경우, 포자를 제거하기 위하여 살균제와 살균기를 사용할 필요가 있다(예, isopropyl alcohol).

3.2 Residues from the cleaning process itself (e.g., detergents, solvents, etc.) are also removed from equipment.
3.3 Evidence is available demonstrating that routine cleaning and storage does not allow microbial proliferation; Where necessary, sanitisers and disinfectants are filtered to remove spores(e.g., isopropyl alcohol).

10 원자재 및 제품의 관리

10.1 입고관리

가. 반입된 원자재 및 반제품(이하 “원자재등”이라 한다)은 시험결과 적합판정이 날 때까지 격리·보관하여야 한다. 다만, 적합판정을 받은 원자재와 확실하게 구분할 수 있는 대책이 마련된 경우에는 그렇지 않다.

해 설

외부로부터 반입된 원자재등 및 완제품의 취급은 문서화된 절차 또는 지시서에 따라 수행하고, 필요한 경우 기록하여야 한다.

1) 반입 즉시 원자재등 및 완제품은 사용 승인 또는 출하 승인이 될 때까지 물리적으로 격리·보관하여야 한다.
2) 다만, 자동화창고와 같이 적합판정 결과 사용 승인이 된 후에만 출고가 가능하도록 하고 이미 사용 또는 출하 승인이 된 물품과 확실하게 구분하여 혼동을 방지할 수 있는 경우에는 해당 시스템을 통해 격리·보관 할 수 있다

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 5.1 원칙
[별표 17] 5.8 완제품

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

14. 물품
일반사항
14.4 접수 또는 가공 이후에 접수 물품과 최종제품의 사용 또는 유통에 대한 승인이 나기까지, 접수 물품과 최종제품을 즉시 격리 시켜야 한다.

14. Materials

General

14.4 All incoming materials and finished products should be quarantined immediately after receipt or processing, until they are released for use or distribution.

참고자료 미국 21 CFR Part 211

Subpart E 원료, 의약품 용기, 마개의 관리

Sec. 211.82 미시험 원료, 의약품 용기, 마개의 접수 및 보관

(b) 원료, 의약품 용기 및 마개를 시험하거나 검사하고 사용 승인이 날 때까지 격리 상태로 보관한다. 보관방법은 211.80의 기준에 부합해야 한다.

Subpart E—Control of Components and Drug Product Containers and Closures

211.82 Receipt and storage of untested components, drug product containers, and closures

(b) Components, drug product containers, and closures shall be stored under quarantine until they have been tested or examined, whichever is appropriate, and released. Storage within the area shall conform to the requirements of §211.80

참고자료 캐나다 GMP GUI-0001

제조 관리

규정 C.02.011

해설

16. 수령 즉시, 원료, 포장자재, 반제품, 벌크의약품은 설명, 문서화, 표시 및 품질관리부서에 의해 사용승인이 나기 전까지는 격리 보관되어야 한다.

원료 시험

규정 C.02.009

(1) 원료의 각 로트나 배치는 의약품의 제조에 사용되기 전에 원료에 대한 세부항목에 대하여 시험되어야 한다.

Manufacturing Control

Regulation C.02.011

Interpretation

16. Upon receipt, raw materials, packaging materials, in-process (intermediate) drugs, and bulk drugs, are accounted for, documented, labelled and held in quarantine until released by the quality control department.

Raw Material Testing Regulation C.02.009

(1) Each lot or batch of raw material shall be tested against the specifications for the raw material prior to its use in the fabrication of a drug.

나. 반입된 원자재등의 외관 및 표시사항을 확인하고 제조번호가 없는 경우에는 관리번호를 부여하여 겉포장의 먼지를 제거한 후 보관하여야 한다.

해 설

외부로부터 반입되는 모든 원자재등 및 완제품은 납품 내용이 주문 사항과 일치하는지 확인하여야 하며, 필요한 경우 압축공기(Air gun)등으로 포장 외부를 세척하고, 규정된 내용을 표시하여야 한다.

1) 반입 시 마다 포장 및 봉함상태가 완전하고, 납품서와 공급자 라벨사항이 일치하는지 확인하여야 하고, 보관소에 입고하기 전에 모든 원자재등 및 완제품에는 최소한 다음 정보가 기재된 표시 라벨을 부착하여야 한다.
   가) 제품의 지정명칭과 해당하는 경우 내부 참조 코드
   나) 입고 시 부여된 제조번호
   다) 내용물의 상태(예 : 격리, 시험중, 적합, 부적합)
   라) 유효기간 또는 재시험 예정일자
2) 검증된 컴퓨터화 시스템을 통하여 제어되는 물류보관시스템을 사용하는 경우에는 위의 모든 정보를 라벨에 읽을 수 있는 형태로 반드시 표시할 필요는 없다.
3) 입고·반입된 모든 원자재등 및 완제품은 제조자가 정한 적절한 조건 하에서 제조단위를 분리하고, 재고회전이 가능하게 정돈된 상태로 보관하여야 한다.
4) 용기 파손 등 해당 물품의 품질에 부정적 영향을 미칠 수 있는 문제가 발견되는 경우 이를 조사하여 문서화하고, 품질(보증)부서에 보고하여야 한다
5) 품질관리부서의 적합판정을 받고 유효기간 이내에 있는 출발물질만 사용하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3.4 보관소
[별표 17] 5.1 원칙
[별표 17] 5.4 출발물질

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

14. 물품

출발물질

14.9 접수물품의 컨테이너에 대하여 포장 및 밀봉상태의 완전성과 주문서, 납품문서, 공급업체 라벨 사이의 일치 여부를 점검한다.

14.10 모든 접수물품에 대하여 주문 내용과 일치하는지 점검한다. 필요한 경우에 컨테이너를 청소하고, 필요하면 지정 정보가 기재된 라벨을 부착한다. 용기에 라벨을 추가로 부착하는 경우에는 최종 정보가 소실되지 않도록 해야 한다.

14. Materials

Starting materials

14.9 For each consignment, the containers should be checked for at least integrity of package and seal and for correspondence between the order, the delivery note, and the supplier's labels.

14.10 All incoming materials should be checked to ensure that the consignment corresponds to the order. Containers should be cleaned where necessary and labelled, if required, with the prescribed information. Where additional labels are attached to containers, the original information should not be lost

참고자료 미국 21 CFR Part 211

Subpart E 원료, 의약품 용기, 마개의 관리

211.80 일반사항

(d) 각 접수 물품을 구성하는 로트별로 고유 코드를 부여하고 원료, 의약품 용기 또는 마개 컨테이너 각각 또는 컨테이너 그룹을 고유 코드로 식별 표시한다. 이 코드를 사용해 각 로트의 처리 내역을 기록한다. 로트별로 '격리보관', '적합'또는 '부적합'과 같이 현 상태를 적절하게 식별 표시한다.

211.82 미시험 원료, 의약품 용기, 마개의 접수 및 보관

(a) 원료, 의약품 용기 및 마개를 접수한 다음에는 수용에 앞서 각 컨테이너 또는 컨테이너 그룹별로 내용물 관련 라벨링의 적절성, 콘테이너의 손상 또는 밀봉 상태 파손여부, 오염여부를 육안으로 검사한다.

211.84 원료, 의약품 용기 및 마개의 시험과 적합 또는 부적합 판정

(c) 다음 절차에 따라 검체를 채취한다.

(1) 필요한 경우에 원료에 오염물질이 유입되지 않는 방식으로 원료 컨테이너를 청소하여야 한다.

Subpart E—Control of Components and Drug Product Containers and Closures

211.80 General requirements

(d) Each container or grouping of containers for components or drug product containers, or closures shall be identified with a distinctive code for each lot in each shipment received. This code shall be used in recording the disposition of each lot. Each lot shall be appropriately identified as to its status (i.e., quarantined, approved, or rejected).

211.82 Receipt and storage of untested components, drug product containers, and closures.

(a) Upon receipt and before acceptance, each container or grouping of containers of components, drug product containers, and closures shall be examined visually for appropriate labeling as to contents, container damage or broken seals, and contamination.

211.84 Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures

(c) Samples shall be collected in accordance with the following procedures:

(1) The containers of components selected shall be cleaned when necessary in a manner to prevent introduction of contaminants into the component.

참고자료 캐나다 GMP GUI-0001

원료 시험

규정 C.02.010

해설

5. 원료의 납품 또는 배송이 다른 배치로 구성되어 있는 경우, 각 배치는 샘플링, 테스트, 출고의 목적으로 분리되어야 한다.

6. 동일한 배치의 원료가 연속적으로 수령되는 경우, 이 배치 또한 샘플링, 테스트, 출고의 목적으로 분리되어야 한다.

제조 관리

규정 C.02.011

해설

17. 각 용기에 있는 내용물 확인을 위한 절차가 있으며, 검체가 채취된 용기는 식별되어야 한다.

18. 각각의 배송물에 대해서 모든 용기는 포장 및 밀봉상태가 완전한지 확인되어야 하고 주문, 배송 인수증 그리고 공급업체 라벨의 정보가 동일한지 확인해야한다.

Raw Material Testing

Regulation C.02.010

Interpretation

5. If a delivery or shipment of raw material is made up of different batches, each batch is considered as separate for the purposes of sampling, testing, and release.
6. If the same batch of raw material is subsequently received, this batch is also considered as separate for the purpose of sampling, testing, and release.

Manufacturing Control

Regulation C.02.011

Interpretation

17. Procedures are in place to ensure the identity of the contents of each container. Containers from which samples have been drawn are identified.
18. For each consignment, all containers are checked for integrity of package and seal and to verify that the information on the order, the delivery note and the vendor's labels is in agreement.

다. 원자재등이 반입되면 제조단위 또는 관리번호별로 시험용 검체를 채취하고 시험 중임을 표시하며, 검체의 용기·포장에 검체명, 제조번호, 채취일자, 채취자 등을 표시하여야 한다.

해 설

한 번에 반입된 원자재등 및 완제품의 분량에 여러 제조단위가 섞여 있는 경우 각 제조단위별로 검체를 채취하여, 시험 수행 후 사용 승인 또는 출하승인이 되도록 하여야 한다.

1) 각 용기의 내용물을 확인하기 위한 검체 채취는 다음 사항을 기술한 승인된 절차문서에 따라 실시하여야 하며, 검체를 채취한 용기는 식별될 수 있도록 표시하여야 한다.
   가) 검체채취 방법
   나) 사용 설비
   다) 검체 채취량
   라) 모든 필요한 검체 소분에 대한 설명
   마) 사용되는 검체 용기 종류 및 조건
   바) 검체 채취한 용기의 표시
   사) 검체 채취시 준수하여야 할 모든 특별 주의사항(특히 무균물질 또는 유해물질과 관련)
   아) 검체 채취설비의 세척 및 보관에 대한 설명
2) 검체 용기에는 내용물, 제조번호, 검체채취일 및 검체채취용기를 표시하는 라벨을 붙여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 5.4 출발물질

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

14. 물품
출발물질
14.9 접수물품의 컨테이너에 대하여 포장 및 밀봉상태의 완전성과 주문서, 납품문서, 공급업체 라벨 사이의 일치 여부를 점검한다.
14.10 모든 접수물품에 대하여 주문 내용과 일치하는지 점검한다. 필요한 경우에 컨테이너를 청소하고, 필요하면 지정 정보가 기재된 라벨을 부착한다. 용기에 라벨을 추가로 부착하는 경우에는 최종 정보가 소실되지 않도록 해야 한다.

14. Materials

Starting materials

14.9 For each consignment, the containers should be checked for at least integrity of package and seal and for correspondence between the order, the delivery note, and the supplier's labels.

14.10 All incoming materials should be checked to ensure that the consignment corresponds to the order. Containers should be cleaned where necessary and labelled, if required, with the prescribed information. Where additional labels are attached to containers, the original information should not be lost

참고자료 미국 21 CFR Part 211

Subpart E 원료, 의약품 용기, 마개의 관리

211.84 미시험 원료, 의약품 용기, 마개의 시험과 적합 또는 부적합 판정

(b) 로트별로 입고 시 마다 대표검체를 채취하여 시험 또는 검사를 실시한다.

(c) 다음 절차에 따라 검체를 채취한다.

(5) 다음 정보를 파악할 수 있게 검체 용기에 표시를 한다. 검체명, 로트번호, 검체를 채취한 컨테이너, 검체 채취 일자, 그리고 검체 채취자의 이름

Subpart E Control of Components and Drug Product Containers and Closures

211.84 Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures.

(b) Representative samples of each shipment of each lot shall be collected for testing or examination.

(c) Samples shall be collected in accordance with the following procedures:

(5) Sample containers shall be identified so that the following information can be determined: name of the material sampled, the lot number, the container from which the sample was taken, the date on which the sample was taken, and the name of the person who collected the sample.

참고자료

원료 시험

규정 C.02.009

해설

6. 원료의 각 로트나 배치의 검체는 세부항목에 대하여 완전히 시험되어야 한다. 검체채취는 적절하며 통계적으로 검증된 계획에 따라 수행되어야 한다.

포장자재시험

규정 C.02.016

해설

6. 포장자재에 대한 검체채취 계획은 수령된 양, 요구되는 품질의 레벨, 재료의 성질(예 : 1차 포장자재 혹은 표시자재), 생산방법, 포장자재 제조자의 품질보증시스템에 대한 지식을 고려해야한다. 검체의 수는 통계적으로 결정되어야 하고 검체채취 계획에 명시되어야 한다.

검체

규정 C.02.026

해설

2. 원료의 각 로트나 제조단위의 검체(활성, 비활성 원료 포함)는 그 의약품의 제조자에 의해 보유되어야 한다.

2.1 검체는 채취된 원료와 동일하거나 동등한 포장시스템, 혹은 원료의 공급업체의 포장시스템보다 더 보호되는 시스템에 보관되어야 한다.

2.2 검체는 공급업체에 의해 권고되는 상태에서 보관되어야 한다.

2.3 보관검체는 작성된 절차에 따라 유지되어야 한다.

품질관리부서

규정 C.02.015

해설

4. 원료, 포장자재, 반제품, 벌크제품 그리고 최종제품의 샘플링은 문서화된 세부절차에 따라 진행되어야 한다. 검체는 재료의 채취된 배치를 대표해야한다.

Raw Material Testing

Regulation C.02.009

Interpretation

6. A sample of each lot of raw material is fully tested against specifications. Sampling is conducted according to a suitable statistically valid plan.

Packaging Material Testing

Regulation C.02.016

Interpretation

6. The sampling plan for packaging materials should take into account: the quantity received, the level of quality required, the nature of the material (e.g., primary packaging materials and/or printed packaging materials), the production methods, and knowledge of the Quality Assurance system of the packaging materials manufacturer. The number of samples taken should be determined statistically and specified in a sampling plan.

Samples

Regulation C.02.026

Interpretation

2. A sample of each lot or batch of a raw material (including both active and inactive ingredients), is retained by the fabricator of the drug.

2.1 The sample is stored in the same packaging system in which the raw material is stored or in one that is equivalent to or more protective than the vendor's packaging system of the raw material.

2.2 The sample is stored under the conditions recommended by the vendor.

2.3 Retention samples are maintained in accordance with a written procedure.

Quality Control Department

Regulation

C.02.015

Interpretation

4. The sampling of raw materials, packaging materials, in-process drugs, bulk drugs, and finished products is carried out in accordance with detailed written procedures. Samples are representative of the batches of material from which they are taken.

10.2 보관관리

가. 보관업무에 종사하지 않는 사람의 보관소 출입을 제한하여야 한다.

해 설

원자재등, 완제품, 부적합품 및 반품 등에 도난, 분실, 변질 등의 문제가 발생하지 않도록 관련 작업자만이 출입하도록 보관소의 출입을 제한하고, 관리하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 5.4 출발물질

참고자료 미국 21 CFR Part 211

Subpart G –포장 및 라벨링 관리 Sec.211.122자재 검사 및 사용 기준 (d) 허가받은 작업원만 보관지역에 출입할 수 있어야 한다.
Subpart G—Packaging and Labeling Control Sec.211.122 Materials examination and usage criteria. (d) Access to the storage area shall be limited to authorized personnel.

참고자료 캐나다 GMP GUI-0001

건물 규정 C.02.004 해석 6.3 물리적으로 격리되는 지역이 사용되는 경우, 그 지역은 잘 표시되어야 하고 지정된 사람으로 접근이 제한되어야 한다. 전자 격리가 사용되는 경우, 전자적인 접근은 지정된 직원으로 제한되어야 한다. 제조 관리 포장 작업

43. 포장자재는; 43.1 규정 C.02.006에 서술된 자격을 가지는 사람에 의해 감독되는 지정된 직원에 의해 접근이 제한되는 장소에 보관되어야 한다.
Premises Regulation C.02.004 6.3 Where physical quarantine areas are used, they are well marked, with access restricted to designated personnel. Where electronic quarantine is used, electronic access is restricted to designated personnel. Manufacturing control Packaging Operations 43. Printed packaging materials are; 43.1 stored in an area to which access is restricted to designated personnel who are supervised by persons who have the qualifications outlined under Regulation C.02.006;

나. 원료약품, 반제품, 자재, 완제품, 부적합품 및 반품된 제품은 각각 구획된 장소에 종류별로 보관하여야 한다. 다만, 원자재 및 완제품이 혼동을 일으킬 우려가 없는 시스템에 의하여 보관되는 경우에는 그러하지 아니하다.

다. 원자재 및 완제품은 제조번호 또는 관리번호별로 시험 전후를 표시하고 구분・보관하여야 한다. 다만 자동관리 시스템인 경우에는 표시를 생략할 수 있다.

해 설

1) 각종 물품과 제품의 보관지역은 출발물질과 포장자재, 반제품, 벌크제품, 완제품, 격리 보관중인 제품, 출하 승인제품 등 유형별 또는 제조번호 별로 적절하게 물리적 또는 시스템적으로 구획 또는 구분하여 체계적으로 보관할 수 있게 충분한 용량을 갖추어야 한다. 부적합품, 반품 또는 회수제품 등은 구획된 장소에 따로 격리·보관하여야 한다.
2) 각 제조단위별로 소분된 원자재는 함께 보관하되 이에 대한 표시를 하여 구분을 확실하게 하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 5.4 출발물질

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

12. 시설 보관지역 12.15 각종 물품과 제품의 보관지역은 출발물질과 포장자재, 중간제품, 벌크제품, 최종제품, 격리 보관중인 제품, 출하 승인제품, 부적합품, 반품 또는 회수제품 등 유형별로 적절하게 구획/구분하여 체계적으로 보관할 수 있게 충분한 용량을 갖추어야 한다.
12. Premises Storage areas 12.15 Storage areas should be of sufficient capacity to allow orderly storage of the various categories of materials and products with proper

separation and segregation: starting and packaging materials, intermediates, bulk and finished products, products in quarantine, and released, rejected, returned or recalled products.

참고자료 미국 21 CFR Part 211

211.89 부적합 원료, 의약품 용기, 마개

부적합 원료, 의약품 용기, 마개는 그 상태를 표시하고 격리 보관 시스템에서 관리하여, 상기 물품의 사용이 적합하지 않은 제조 또는 가공 작업에 투입되지 않도록 하여야 한다.

211.89 Rejected components, drug product containers, and closures.

Rejected components, drug product containers, and closures shall be identified and controlled under a quarantine system designed to prevent their use in manufacturing or processing operations for which they are unsuitable.

참고자료 캐나다 GMP GUI-0001

포장 작업

48. 원료, 포장재료, 반제품, 벌크제품과 완제품은

(a) 분리된 장소에서 보관하고 즉각적으로 생산 공간에서 제거되어야 하며,

(b) 품질과 안정성을 보존하기 위해 품질관리부서가 정한 조건하에 운반되어야 한다.

Packaging Operations

48. Raw materials, packaging materials, intermediates, bulk drugs and finished products are (a) stored in locations that are separate and removed from immediate manufacturing areas, and (b) transported under conditions designated by the quality control department to preserve their quality and safety.

라. 원자재 및 완제품은 바닥과 벽에 닿지 아니하도록 보관하고 선입선출에 의하여 출고할 수 있도록 정리·보관하여야 한다.
마. 시험결과 부적합으로 판정된 원자재는 부적합 표시를 하여 다른 원자재와 구별하고 신속하게 처리하여야 한다.

해 설

원자재 및 완제품의 보관방법에 대하여 ICH Q7A 가이드라인에서는 아래와 같이 언급하고 있다.

1) 용기에 보관된 물품은 오염의 우려가 없고 방충·방서상태 점검이 가능하도록 하며 청소가 용이하게 바닥과 벽에 직접 접촉하지 않도록 충분한 공간을 확보하여 보관하며, 입고 시 외관 및 수량 확인이 용이하고 재고관리 및 선입선출 등 출하관리가 적절히 이루어지도록 한다.
2) 시험결과 부적합으로 판정된 물품은 부적합 표시하여 다른 원자재등 및 완제품과 구획된 장소에 접근을 제한하도록 따로 격리·보관하고 반품하거나 폐기 처리하도록 한다.

바. 원자재, 반제품 및 완제품은 품질에 나쁜 영향을 미치지 아니하는 조건에서 보관하여야 한다.

사. 표시재료는 제품별, 종류별로 구분·보관하여야 하며 표시내용이 변경된 경우에는 이전의 자재와 섞이지 않도록 하기 위한 조치를 마련하여야 한다.

해 설

보관소는 청결하고, 원자재등 및 완제품의 품질에 영향을 미치지 않도록 하기 위하여 규정된 보관조건에 따라 적절한 온도(필요한 경우 습도 또는 차광 포함)가 확보될 수 있도록 설계하고, 해당 보관조건을 유지하는지 모니터링을 통해 관리하여야 한다. 또한 보관소에서의 작업을 위한 충분한 조명이 제공되는 것이 권장된다. 출하승인 후 완제품은 제조업자가 설정한 조건에 보관하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 5.8 완제품

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

12 시설 보관지역 12.16 보관지역은 우수한 보관 조건을 확보할 수 있도록 설계하고 조정한다. 특히 깨끗하고 건조해야 하며 충분한 조명이 제공되고 적합한 온도 범위 이내에서 유지되어야 한다. 특히 보관조건이 필요한 경우에(예 : 온도, 습도) 에는 이 조건을 확보하여 관리하고 점검하고 기록한다.
12. Premises Storage areas 12.16 Storage areas should be designed or adapted to ensure good storage conditions. In particular, they should be clean, dry, sufficiently lit and maintained within acceptable temperature limits. Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity) these should be provided, controlled, monitored and recorded where appropriate.

참고자료 미국 21 CFR Part 211

Subpart E – 원료, 의약품 용기, 마개의 관리
211. 94 의약품 용기 및 마개
(b) 용기 마개 시스템은 보관 및 사용 중에 의약품의 오염 또는 품질 저하를 유발할 수 있는 예상 가능한 외적 요인으로 부터 적절하게 보호할 수 있어야 한다.

Subpart E—Control of Components and Drug Product Containers and Closures
211.94 Drug product containers and closures.
(b) Container closure systems shall provide adequate protection against foreseeable external factors in storage and use that can cause deterioration or contamination of the drug product.

참고자료 캐나다 GMP GUI-0001

품질관리부서
규정 C.02.015
해설
3. 보관 및 운송조건에 대한 가이드라인 및 절차를 보장해야 한다. 온도, 습도, 조명 제어, 재고 회전, 위생 및 품질과 의약품의 안전한 유통을 유지하기 위해 필요한 다른 주의사항

Quality Control Department
Regulation C.02.015
Interpretation
3. Ensuring that guidelines and procedures are in place and implemented for storage and transportation conditions, such as: temperature, humidity, lighting controls, stock rotation, sanitation, and any other precautions necessary to maintain the quality and safe distribution of the drug.

10.3 원생약의 보관관리

가. 원생약은 적합판정된 한약원료와 구분하여 보관하여야 한다.

나. 보관소는 적정한 온도 및 습도가 유지되도록 정기적으로 점검·기록하여야 한다.

해 설

원생약은 일반합성 원료와는 별도로 구분·보관하여야 한다. 특히 원생약의 경우 적절한 온·습도를 유지하고 방충이나 미생물 오염을 막을 수 있는 적절한 방법에 대한 문서화된 절차를 마련하여야 한다.

1) 보관소는 통풍이 잘 되어야 하며, 필요한 경우 보관 용기는 공기 순환이 원활하도록 배치하여야 하며, 특히 먼지가 발생하는 경우에는 청결과 유지 보수를 위하여 특별한 주의를 기울여야 한다.
2) 생약(한약) 및 생약 추출·분획물 등(한약분말, 한약엑스 등)을 보관할 때는 습도, 온도, 차광과 같은 특별한 조건이 필요할 수 있며, 해당 조건에 맞는 환경을 조성하고 점검하여야 한다.
   가) 원생약은 흡습하기 쉽고 곰팡이와 벌레가 발생하기 쉬우므로 일반적으로 온·습도가 조절되는 곳에 보관하는 것이 바람직하다.
   나) 방향성 성분을 함유한 한약은 성분의 휘산을 방지하기 위하여 기체 투과성이 없는 포장재를 사용하여 포장하고 냉소에 보관한다.
   다) 원생약 및 한약원료를 사용하여 의약품을 제조하는 경우 아래 PIC/S GMP Guide Annex 7을 참고할 수 있다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 5] 2.1 보관소

참고자료 PIC/S Annex 7

건물

보관소

1. 생약(한약)은 구별된 장소에서 보관하여야 한다. 보관소는 곤충이나 동물, 특히 설치류의 출입을 막을 수 있는 시설을 갖추어야 한다. 효과적인 조치를 취하여, 원생약 등으로 인한 동물 및 미생물의 확산을 방지하고 발효 혹은 곰팡이 증식, 교차오염을 방지한다. 입고된 생약(한약) 및 시험 승인된 생약(한약)을 보관하기 위하여 별도의 구역이 있어야 한다.
2. 보관소는 통풍이 잘 되어야 하며, 컨테이너는 공기 순환이 원활하도록 배치하여야 한다.
3. 보관소는 특히 먼지가 발생하는 경우에는 청결과 유지보수를 위하여 특별한 주의를 기울여야 한다.
4. 생약(한약) 및 분획물 등을 보관할 때는 습도, 온도, 차광과 같은 특별한 조건이 필요할 수 있으며, 해당 조건에 맞는 환경을 조성하고 점검하여야 한다.

PREMISES

Storage areas

1. Herbal substances should be stored in separate areas. The storage area should be equipped in such a way as to give protection against the entry of insects or other animals, especially rodents. Effective measures should be taken to prevent the spread of any such animals and micro-organisms brought in with the crude substance, to prevent fermentation or mould growth and to prevent cross-contamination. Different enclosed areas should be used to quarantine incoming herbal substances and for the approved herbal substances.
2. The storage area should be well aerated and the containers should be located in such a way as to allow free circulation of air.
3. Special attention should be paid to the cleanliness and good maintenance of the storage areas particularly when dust is generated.
4. Storage of herbal substances and herbal preparations may require special conditions of humidity, temperature or light protection; these conditions should be provided and monitored.

다. 쥐, 해충, 미생물 등으로부터 오염되지 않도록 관리하여야 한다.
라. 곰팡이의 증식과 충해를 방지하기 위하여 약제를 살포하거나 훈증하는 경우 약전(藥典)에 따르고, 훈증기록은 3년간 보존한다.

해 설

1) 곰팡이 증식과 충해를 방지하기 위하여 약제(예 : 사염화탄소, 황화탄소, 이산화황, 클로로포름)를 살포 또는 훈증하는 경우 약제의 독성이 강하기 때문에 가능한 한 사용하지 않고 부득이 사용할 경우 약제가 잔류하지 않도록 대책을 강구한다.
2) 미생물 오염에 대한 대책으로 약제 살균 외에 원료한약의 종류에 따라 적절한 멸균방법을 선택할 수 있다. 건열멸균 또는 습열멸균에 의한 방법이 있으나 변색여부 등 한약에 미치는 영향을 고려할 필요가 있다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 5] 2.1 보관소

10.4 출고관리

가. 출고는 선입선출방식으로 하여야 하며, 그러지 아니할 경우에는 타당한 사유가 있어야 한다.

나. 원자재는 시험결과 적합으로 판정된 것만을 작업소로 보내야 한다.

다. 완제품은 품질(보증)부서 책임자가 출하 승인한 것만을 출하하여야 하며 제품명, 제조번호, 출하일자, 거래처 및 수량 등을 기록・관리하여야 한다.

해 설

1) 모든 물품(원자재등 및 완제품)은 원칙적으로 선입선출 방법으로 출고한다. 다만, 나중에 입고된 물품이 사용(유효)기한이 짧은 경우 먼저 입고된 물품보다 먼저 출고할 수 있다.
2) 이외에도 선입선출을 하지 못하는 특별한 사유가 있을 경우, 적절하게 문서화된 절차에 따라 나중에 입고된 제품을 먼저 출고할 수 있으나, 문서화된 절차의 일탈은 일시적이고 적절한 경우에만 허용하도록 한다.
3) 모든 원자재등은 시험·검사에 적합한 것만 작업소로 출고하여야 하며, 추적할 수 있도록 관리하여야 한다. 출하·출고되는 모든 원자재등 및 완제품에 대해 가능한 한 제조번호, 제조일자 별로 거래처를 추적할 수 있도록 수기 작업 또는 컴퓨터화 시스템을 사용하여 기록하도록 한다.

참고자료 미국 21 CFR Part 211

211.86 승인된 원료, 의약품 용기, 마개의 사용

사용 승인된 원료, 의약품 용기, 마개는 가장 먼저 승인된 재고를 우선 사용하도록 관리한다. 이 기준의 일탈은 일시적이고 적절한 경우에만 허용된다.

Subpart H-보관 및 유통

Sec.211.142 보관절차

의약품 보관 관리 방법을 기술한 절차 문서를 확립하고 이를 준수한다. 이 절차 문서에 다음 사항을 포함 시켜야 한다.

(a) QCU의 출하 승인 이전까지 의약품 격리 보관

Subpart J - 기록서 및 보고서

Sec.211.192 생산 기록서 검토

배치의 출하 승인 또는 유통에 앞서 포장 및 라벨링 기록서를 포함하여 모든 의약품 생산 및 관리 기록서를 QCU가 검토하여 승인된 모든 절차 문서에 부합하는지 판단하고 승인한다. 특정 배치의 유통 여부와 상관없이(마스터 생산 및 관리 기록서에 설정된 최대 또는 최소 비율을 초과하는 이론 수율 대 백분율을 포함하여) 모든 실명되지 않은 차이 또는 특정 배치나 그 배치의 제조에 사용된 원료가 규격에 부합하지 않는 경우 등 모든 것을 완벽하게 조사해야 한다. 그와 같은 부적합 또는 차이와 연관이 있을 수 있는 동일 의약품의 다른 배치와 다른 의약품까지 확대하여 조사를 실시한다. 조사 기록을 만들고 이때 조사 결론과 사후 조치 사항을 포함해야 한다.

211.86 Use of approved components, drug product containers, and closures.

Components, drug product containers, and closures approved for use shall be rotated so that the oldest approved stock is used first. Deviation from this requirement is permitted if such deviation is temporary and appropriate.

Subpart H—Holding and Distribution

211.142 Warehousing procedures.

Written procedures describing the warehousing of drug products shall be established and followed. They shall include:

(a) Quarantine of drug products before release by the quality control unit.

Subpart J—Records and Reports

211.192 Production record review.

All drug product production and control records, including those for packaging and labeling, shall be reviewed and approved by the quality control unit to determine compliance with all established, approved written procedures before a batch is released or distributed. Any unexplained discrepancy (including a percentage of theoretical yield exceeding the maximum or minimum percentages established in master production and control records) or the failure of a batch or any of its components to meet any of its specifications shall be thoroughly investigated, whether or not the batch has already been distributed. The investigation shall extend to other batches of the same drug product and other drug products that may have been associated with the specific failure or discrepancy. A written record of the investigation shall be made and shall include the conclusions and follow up.

11 불만처리 및 제품회수

가. 제품에 대한 불만을 효과적으로 처리하기 위하여 불만처리규정을 작성하고 불만처리위원회를 구성하여 운영하여야 한다.

나. 소비자로부터 불만을 접수한 경우에는 신속하게 불만내용을 조사하여 그 원인을 규명하고, 재발방지대책을 마련하며 소비자에게는 적절한 조치를 하여야 한다.

다. 불만처리기록에는 다음 사항이 포함되어야 한다.

(1) 제품명 및 제조번호

(2) 불만제기자의 이름 및 연락처

(3) 불만 접수연월일

(4) 불만내용

(5) 불만처리 결과 및 조치사항

해 설

의약품 품질에 대한 불만이 발생한 경우 필요 시 제조기록과 시험기록의 점검·확인, 보관검체의 시험 등을 하고 그 결과에 따라 적절히 조치하여야 한다. 품질(보증)부서책임자는 불만사항을 처리하고 이에 대한 조치사항을 관리하여야 하며, 불만의 접수를 포함한 불만에 대한 전반적인 관리를 담당하는 담당자를 지정해 처리하여야 한다.

1) 소비자로부터 불만을 접수한 경우 불만처리규정에 의한 절차에 따라 기록하고 조사하여야 한다.

2) 불만처리기록서는 다음 사항이 포함되도록 작성하는 것이 권장된다. 개인정보와 관련된 내용에 대해서는 「개인정보보호법」 등 관련 규정을 준수하여야 한다.

가) 불만제기자의 이름 및 주소

나) 불만을 접수한 사람의 이름, 직위 및 전화번호

다) 불만의 내용(제품명(완제의약품) 및 제조번호 포함)

라) 불만을 접수한 날짜

마) 최초로 취한 조치(날짜 및 담당자 이름 포함)

바) 추적 조사한 내용

사) 불만제기자에 대한 대응(날짜 포함)
아) 불만에 대한 최종 결정
자) 조치 사항 및 재발 방지 대책

3) 불만처리기록서는 해당 완제의약품 사용(유효)기한 만료 이후 최소 1년 또는 불만 사항 접수 이후 1년 중에서 더 긴 기간 동안 보관하는 것이 바람직하다. 다만, 제품의 품질과 관련된 중요한 불만의 경우 별도로 기간을 연장하여 보존할 수 있다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 8. 불만 및 제품 회수

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

5. 불만

5.1 원칙. 모든 불만 사항과 기타 제품 결함 관련 정보를 절차 문서에 따라 신중하게 검토하고 시정 조치를 취한다.

5.5 제품 결함과 관련된 모든 불만 사항을 자세하게 기록하고 철저하게 조사한다. QC 책임자는 일반적으로 이 조사에 관여해야 한다.

5.6 한 배치에서 제품 결함이 발견되거나 의심되는 경우, 다른 배치도 영향을 받았는지 확인하기 위해 다른 배치도 점검해야 할지 검토한다. 특히 결함 배치를 재가공한 것을 포함하고 있을 수 있는 다른 배치는 반드시 조사해야 한다.

5.7 불만을 조사하고 평가한 다음에 필요하면 제품 회수를 포함하여 적절한 사후 조치를 취해야 한다.

5.8 불만 결과로 취한 모든 결정과 조치 사항을 기록하고 그 내용을 해당 제조기록서에 기록한다.

5. Complaints

5.1 Principle. All complaints and other information concerning potentially defective products should be carefully reviewed according to written procedures and the corrective action should be taken.

5.5 Any complaint concerning a product defect should be recorded with all the original details and thoroughly investigated. The person responsible for QC should normally be involved in the review of such investigations.

5.6 If a product defect is discovered or suspected in a batch, consideration should be given to whether other batches should be checked in order to determine whether they are also affected. In particular, other batches

that may contain reprocessed product from the defective batch should be investigated.

5.7 Where necessary, appropriate follow-up action, possibly including product recall, should be taken after investigation and evaluation of the complaint.

5.8 All decisions made and measures taken as a result of a complaint should be recorded and referenced to the corresponding batch records.

참고자료 미국 21 CFR Part 211

Subpart J - 기록서 및 보고서

Sec. 211.198 불만 파일

(b) 각 불만에 대한 기록서를 의약품 불만 관리 파일에 보관해야 한다. 그러한 불만 관리 파일을 관련 의약품이 제조, 가공 또는 포장 되었던 시설에서 보관해야 하며 또는 파일의 기록서를 다른 시설에 대한 실사 시에 용이하게 활용할 수 있는 경우에는 다른 시설에 보관할 수도 있다. 의약품과 관련된 기록서는 해당 의약품의 유효기간 만료 이후 최소 1년 또는 불만사항 접수 이후 1년 중에서 더 긴 기간 동안 보관한다. 211.137의 면제조항에 따라 유효일자 표기가 면제되는 일부 OTC의약품인 경우에는 해당 의약품의 유통이후 3년 동안 기록서를 보관해야 한다.

(1) 불만기록서는 다음정보를 포함해야 한다. 의약품의 명칭 및 함량, 로트번호, 불만제기자의 이름, 불만내용, 불만제기자에게 보낸 답변

(2) 211.192에 조사된 경우 조사결과 및 조치사항도 불만기록서에 기록한다. 조사기록 또는 그 사본을 211.180(c)에 따라 조사가 실시된 시설에 보관한다.

(3) 211.192에 의한 조사가 실시되지 않은 경우, 조사가 불필요하다고 판단한 이유와 그 결정을 내린 책임자 이름을 불만 기록서에 기록한다.

Subpart J-기록서 및 보고서

Sec.211.192생산 기록서 검토

특정 배치의 유통여부와 상관없이(마스터 생산 및 관리 기록서에 설정된 최대 또는 최소 비율을 초과하는 이론 수율 대비 백분율을 포함하여) 모든 설명되지 않은 차이 또는 특정 배치나 그 배치의 제조에 사용된 원료가 규격에 부합하지 않는 경우 등 모든 것을 완벽하게 조사해야 한다. 그와 같은 부적합 또는 차이와 연관이 있을 수 있는 동일 의약품의 다른 배치와 다른 의약품까지 확대하여 조사를 실시한다. 조사기록을 만들고, 이때 조사 결론과 사후 조치 사항을 포함해야 한다.

Subpart J—Records and Reports

211.198 Complaint files

(b) A written record of each complaint shall be maintained in a file

designated for drug product complaints. The file regarding such drug product complaints shall be maintained at the establishment where the drug product involved was manufactured, processed, or packed, or such file may be maintained at another facility if the written records in such files are readily available for inspection at that other facility. Written records involving a drug product shall be maintained until at least 1 year after the expiration date of the drug product, or 1 year after the date that the complaint was received, whichever is longer. In the case of certain OTC drug products lacking expiration dating because they meet the criteria for exemption under §211.137, such written records shall be maintained for 3 years after distribution of the drug product.

(1) The written record shall include the following information, where known: the name and strength of the drug product, lot number, name of complainant, nature of complaint, and reply to complainant.

(2) Where an investigation under §211.192 is conducted, the written record shall include the findings of the investigation and follow up. The record or copy of the record of the investigation shall be maintained at the establishment where the investigation occurred in accordance with §211.180(c).

(3) Where an investigation under §211.192 is not conducted, the written record shall include the reason that an investigation was found not to be necessary and the name of the responsible person making such a determination.

Subpart J—Records and Reports

§211.192 Production record review.

Any unexplained discrepancy (including a percentage of theoretical yield exceeding the maximum or minimum percentages established in master production and control records) or the failure of a batch or any of its components to meet any of its specifications shall be thoroughly investigated, whether or not the batch has already been distributed. The investigation shall extend to other batches of the same drug product and other drug products that may have been associated with the specific failure or discrepancy. A written record of the investigation shall be made and shall include the conclusions and follow up.

참고자료 캐나다 GMP GUI-0001

C.02.013

해석

5. 모든 불만과 잠재적인 결함이 있는 제품에 관한 다른 정보는 문서화 된 절차에 따라 검토된다. 불만내용에 관한 최초의 세부 사항을 모두 기록하고 철저하게 조사한다. 적절한 후속 조치는 불만의 조사 및 평가 후 기록된다. 불만의 결과로 채택된 모든 의사 결정과 조치는 기록되고 해당 배치기록에 참고 된다. 주의가 필요한 구체적이고 재발생되는 문제들을 알기위해 불만 기록을 정기적으로 검토해야 한다.

C.02.015

해설

(2) 품질관리부서 책임자는 의약품의 품질이나 결함, 위험에 관한 불만이나 정보를 조사해야 하고 필요한 경우 적절한 조치를 취해야 한다, 이 경우의 품질관리를 수행하는 부서에서의 활동에 관련된 불만 또는 정보에 해당한다.

C.02.023

(1) 불만 또는 약의 품질이나 결함 또는 위험, 모든 제조업자, 포장/라벨 작업원, 도매업자, C.01A.003(b)에 언급된 유통업자, 수입업자에 관한 어떤 경우든지 정보를 받는 대로 다음을 따라야 한다.

(a) C.02.015(2)의 세부항목에 기재된 경우, 불만 또는 정보, 조사내용, 해당되는 경우 수정조치를 기록해야한다.

(b) C.02.015(2.1)의 세부항목에 기재된 경우 불만내용과 정보를 전달받은 품질관리부서의 책임자의 이름과 영업소 주소와 전달받은 날짜를 기록해야 한다

C.02.013

Interpretation

5. All complaints and other information concerning potentially defective products are reviewed according to written procedures. The complaint is recorded with all the original details and thoroughly investigated. Appropriate follow-up action is taken after investigation and evaluation of the complaint. All decisions and measures taken as a result of a complaint are recorded and referenced to the corresponding batch records. Complaint records are regularly reviewed for any indication of specific or recurring problems that require attention.

C.02.015

Interpretation

(2) The person in charge of the quality control department shall cause to be investigated any complaint or information that is received respecting the quality of a drug or its deficiencies or hazards and cause any necessary corrective action to be taken, in the case where the complaint or information relates to an activity over which the department exercises quality control.

C.02.023

(1) On receipt of a complaint or any information respecting the quality of a drug or its deficiencies or hazards, every fabricator, packager/ labeller, wholesaler, distributor referred to in paragraph C.01A.003(b) or importer of the drug, as the case may be, shall

(a) in the case of a complaint or information described in subsection C.02.015(2), make a record of the complaint or information, its investigation and, if applicable, any corrective action taken; and

(b) in the case of a complaint or information described in subsection C.02.015(2.1), make a record of the complaint or information, the name and business address of the person in charge of the quality control department to whom it was forwarded and the date on which it was forwarded.

라. 출하된 제품에 중대한 결함이 있는 경우에는 신속히 조치하고 그 기록을 보존하여야 하며, 재발방지대책을 수립하여 시행하여야 한다.
마. 회수품은 격리·보관하고 정하여진 규정에 따라 조치하여야 한다

해 설

1) 출하 후에 품질 불량으로 판명된 제품 또는 그러한 의심의 여지가 있는 완제의약품에 대해서 신속하고 효과적으로 시장으로부터 회수하기 위해 그 회수 방법과 원인규명, 개선조치, 회수품의 보관관리, 처리방법 등에 대한 절차서를 만들고 이를 준수하여야 한다.
2) 절차서에는 다음의 내용이 포함될 수 있다.
   가) 회수한 제품을 보관할 경우에는 그 제품을 구획하여 일정 기간 보관하고 적절하게 처리하여야 한다.
   나) 회수의 내용을 기재한 회수 처리 기록을 작성하여 보관하고, 품질(보증)부서책임자에게 문서상으로 보고하여야 한다.
   다) 주의를 요하는 특별한 문제 또는 재발에 대한 징후 및 시판제품에 대한 회수 가능성을 확인하기 위하여 불만기록서를 정기적으로 검토하여야 한다.
   라) 위조제품으로 인해 불만이 발생하였는지 규명하기 위하여 특별히 주의를 기울여야 한다.
3) 관련 법령에 따라 안전성, 유효성에 문제가 있는 의약품에 대하여는 지체 없이 유통 중인 의약품을 회수하거나 회수에 필요한 조치를 하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 8. 불만 및 제품 회수

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

6. 제품회수
   6.4 회수된 제품은 그 처리에 대한 결정이 나기까지 안전한 지역에 별도로 표시하여 보관해야 한다. 가능한 신속하게 결정을 내려야 한다.
   6.5 제품에 결함이 있거나 그러한 것으로 의심되어 제품을 회수하려는 경우, 해당 제품이 판매된 모든 국가의 관계 당국에 즉시 통보해야 한다.

14. 물품

14.33 품질에 대한 확신이 없는 경우에는 시중에서 반환된 제품을 폐기해야 한다. 품질에 대한 확신이 있는 경우에는 절차에 따라 QC부서가 평가한 다음에 재판매나 재라벨 작업 또는 다른 조치를 검토할 수 있다. 평가 시에는 제품의 특성, 특수 보관조건, 상태와 내역, 출하 이후 경과 시간을 종합적으로 고려한다. 제품의 품질에 대해 의심이 드는 경우, 재출하 또는 재사용에 적합하다고 볼 수 없다. 모든 조치 사항을 적절하게 기록한다.

6. Product recalls

6.4 Recalled products should be identified and stored separately in a secure area until a decision is taken on their fate. The decision should be made as soon as possible.

6.5 All competent authorities of all countries to which a given product has been distributed should be promptly informed of any intention to recall the product because it is, or is suspected of being, defective.

14. Materials

14.33 Products returned from the market should be destroyed unless it is certain that their quality is satisfactory; in such cases they may be considered for resale or relabelling, or alternative action taken only after they have been critically assessed by the QC function in accordance with a written procedure. The nature of the product, any special storage conditions it requires, its condition and history, and the time elapsed since it was issued should all be taken into account in this assessment. Where any doubt arises over the quality of the product, it should not be considered suitable for reissue or reuse. Any action taken should be appropriately recorded.

참고자료 캐나다 GMP GUI-0001

C.02.012

해설

1.2 위반되었거나 위반으로 의심되어지는 알려진 제품을 신속하고 미리 정해진 절차에 따라 회수 조치를 취해야 한다. 따라야 할 절차는 서면으로 기록하고 모든 관계자가 알도록 해야 한다.

1.9 회수된 제품은 표식을 하고 보안된 장소에 폐기가 결정될 때까지 격리해서 보관한다.

C.02.012

Interpretation

1.2 Action that is taken to recall a product suspected or known to be in violation is prompt and in accordance with a pre-determined plan; the procedures to be followed are in writing and are known to all concerned;

1.9 Recalled products are identified and are stored seperately in a secure area until their disposition is determined;

바. 제품이 결함이 있거나 결함이 있는 것으로 의심되어 회수하고자 할 때에는 제품이 유통된 모든 국가의 관계 당국에 적절한 방법으로 알려야 한다.

해 설

1) 심각하거나 잠재적으로 생명에 위협을 줄 수 있는 경우 각 관할 지방식품의약품안전청, 수출용의약품의 경우 유통된 국가의 규제당국 및 소비자 등에게 알려야 한다.
2) 회수절차의 효율성을 주기적으로 평가하여 해당 절차가 목적에 맞게 적절히 유지되고 있는지 확인하여야 한다. 이러한 평가를 위하여 모의 회수 시행이 고려될 수 있다. 평가는 문서화되고 정당화되어야 한다.
   가) 회수의 시행과 조정에 대한 책임자를 지정하여야 하며 회수의 긴급성을 평가하고 이에 따라 적절하게 조치할 수 있는 충분한 직원이 있어야 한다. 이 책임자는 일반적으로 판매 및 영업조직과 독립되어 있어야 한다.
   나) 모든 회수 활동을 체계화하기 위하여 문서화된 절차를 확립하여야 한다. 이를 정기적으로 확인하고 필요시 개정하여야 한다.
   다) 회수는 즉시 그리고 언제든지 시작할 수 있어야 한다.
   라) 제품에 결함이 있거나 결함이 있는 것으로 의심되어 회수하고자 할 때에는 필요한 경우 관할 지방식품의약품안전청, 수출용의약품의 경우 유통된 국가의 규제당국 및 고객 등에게 알려야 한다.
   마) 판매기록은 회수 책임자가 쉽게 활용할 수 있어야 하며, 수출된 제품 및 견본품을 포함하여 도매업자 및 직접 공급받은 자에 대한 충분한 정보(주소, 연락처, 운송된 제조단위 및 수량)를 포함하여야 한다.
   바) 회수된 제품은 식별할 수 있어야 하고 그 처리가 결정될 때까지 출하되지 않도록 별도의 통제구역에 격리하여 보관하여야 한다.
   사) 회수절차의 진행과정을 기록하고 운송 및 회수된 제품의 수량 비교를 포함한 최종 보고서를 작성하여야 한다.
   자) 회수방법의 효과를 정기적으로 평가하여야 한다.

관련 규정 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제50조 위해등급평가 및 회수계획서제출

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 8. 불만 및 제품 회수

관련 규정 의약품등 회수에 관한 규정 제5조

12 변경관리

가. 기계설비, 원자재, 제조공정, 시험방법 등을 변경할 경우에는 제품의 품질 또는 공정의 재현성에 미치는 영향을 검토하여야 하고, 충분한 데이터에 의하여 품질관리기준에 맞는 제품을 제조한다는 것을 확인하고 문서화하여야 하되, 필요한 경우에는 밸리데이션과 안정성 시험 및 원자재의 제조업자 평가 등을 실시한다.

나. 변경된 내용을 실시할 경우에는 관련 문서의 개정, 작업원에 대한 교육·훈련 등의 필요한 조치를 수립하여 시행하여야 한다.

해 설

1) 변경 관리는 모든 품질보증 시스템에 있어 중요한 요소이다. 제품의 구성 요소, 공정 설비, 공정, 환경 (건물), 제조 방법 및 시험 방법의 변경 사항이나 제품의 품질 및 지원 시스템의 운영에 영향을 미치는 변경 사항이 생길 경우, 어떤 조치를 취해야 하는지를 설명하기 위해 문서화된 절차가 필요하다.
2) 모든 변경 사항은 공식적으로 요청 및 문서화되고, 생산, 품질관리, 품질보증, 연구 개발, 엔지니어링 및 허가 등 관련 담당자에 의해 수락되어야 한다. 해당 변경 사항이 제품에 미칠 수 있는 영향(위험성 평가)이 평가되어야 하며, 재밸리데이션에 대한 필요성과 범위도 논의되어야 한다. 변경관리 시스템은 모든 통지된 또는 요청된 변경 사항이 충분히 규명되고 문서화되어 정식으로 허가되었음을 보장해야 한다.
3) 변경된 공정에 의해 생산된 제품은 필요 시 품질(보증)부서책임자를 포함한 책임 있는 담당자에 의해 변경사항에 대한 승인 없이 출하되어서는 아니 된다.
4) 기존 시스템이나 프로세스에 변경이 계획 될 때 변경 관리 절차를 따라야한다. 변경 관리 절차 및 기록은 해당되는 경우 규제당국의 허가를 포함하여 모든 측면을 철저히 문서화하고 승인하여야 한다. 계획된 변경에 대하여 제품의 품질, 문서화, 밸리데이션, 교정, 유지관리 등 잠재적 영향을 평가하고 적격성평가, 밸리데이션 및 검증의 필요성을 평가하고 계획하기 위하여 위험평가를 실시하여야 한다.

5) 변경된 절차가 승인된 기준과 일치하는 품질의 제품이 될 것을 입증하는 충분한 데이터가 있어야 한다. 변경에 대한 검증은 생산 및 관리 또는 각각 절차의 변경을 계획할 때 고려되어야한다. 위험 평가를 통하여 재밸리데이션이 필요할 수 있는 변경사례는 다음과 같다.
   가) 원료의 변경 (밀도, 점성, 입자 크기 분포도 등의 물리학적 특성은 제조공정 및 제품에 영향을 미칠 수 있다.)
   나) 출발물질 제조소의 변경
   다) 포장자재의 변경 (예: 유리를 플라스틱으로 변경 시)
   라) 제조단위, 제조방법(예: 혼합 시간, 건조 온도) 또는 시험방법의 변경
   마) 장비의 변경 (예: 자동 검출 시스템의 추가). '같은 원리로' 작동되는 장비로 변경할 경우에는 변경수준에 대한 위험평가를 하여 재밸리데이션 또는 재적격성 평가 실시를 고려한다.
   바) 생산지역 및 제조지원설비의 변경 (예: 생산지역 재배치, 신규 제조용수 처리방법)
   사) 제조공정을 다른 제조소로 이전
   아) 예상치 않은 변경 사항 (예 : 자체실사 또는 공정 경향 자료의 정기분석 시 관찰된 변경 사항)
6) 변경을 통해 영향 받는 모든 문서가 개정되었는지 확인하는 절차를 취하고, 관련 작업원에게 해당 문서에 대해 교육을 실시하여야 한다.
7) 최근 PIC/S GMP 에서는 변경을 시행한 후에, 적절한 경우 품질 목표가 달성되었는지, 제품 품질에 의도하지 않은 악영향이 없는지 여부를 확인하기 위한 평가를 시행하도록 하고 있다. 제안된 변경의 성격에 따라 변경관리 절차는 변경 전후의 영향 평가를 통하여 변경된 내용이 제품을 관리하기에 적합한지를 고려할 것을 권장한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표13] 2. 밸리데이션 계획 [별표13] 7. 변경관리

참고자료 PIC/S GMP Guidance : PIC/S Validation Master Plan Installation and Operational Qualification Non-Sterile Process Validation Cleaning Validation

6.7.4 재밸리데이션이 필요할 가능성이 있는 큰 변경은 다음과 같다.
   (a) 원료의 변경(공정 또는 제품에 영향을 미칠 수 있는 농도, 점도, 입도분포와 같은 물리적 성질)
   (b) 출발물질 제조업자 변경

(c) 포장자재의 변경(예, 플라스틱을 유리로 대체)
(d) 공정 변경(예, 혼합시간, 건조 온도)
(e) 장비 변경(예, 자동 검출 시스템 추가). 일반적으로 동일한 장비로 교체하는 경우 재밸리데이션이 필요하지 않을 수 있다.
(f) 작업소 및 지원 시스템 변경(예, 작업소 재배치, 신규 제조용수 처리방법)
(g) 공정을 다른 제조소로 이전
(h) 예상치 못한 변경(예, 자체실사 중 또는 공정경향데이터의 정기 분석 중 발견된 변경)

6.7.4 Changes that are likely to require Re-validation are as follows:
(a) Changes of raw materials (physical properties such as density, viscosity, particle size distribution may affect the process or product),
(b) Change of starting material manufacturer,
(c) Changes of packaging material (e.g. substituting plastic for glass),
(d) Changes in the process (e.g. mixing times, drying temperatures),
(e) Changes in the equipment (e.g. addition of automatic detection systems). Changes of equipment which involve the replacement of equipment on a 'like for like' basis would not normally require a Revalidation,
(f) Production area and support system changes (e.g. rearrangement of areas, new water treatment method),
(g) Transfer of processes to another site,
(h) Unexpected changes (e.g. those observed during self-inspection or during routine analysis of process trend data)

참고자료 캐나다 GUI-0029

변경관리

제품 구성 요소, 공정 설비, 공정 환경, 제조소, 제조방법 또는 시험방법에 대한 변경 또는 제품의 품질이나 지원 시스템 운영에 영향을 미칠 수 있는 다른 변경이 제안하는 경우 취해야 할 조치에 대한 문서화된 절차서가 있어야 한다.

모든 변경은 공식적으로 요청, 문서화 및 밸리데이션팀에 의해 채택되어야 한다. 제품에 대한 변화의 영향 및 위험을 평가해야 하며, 재검증 필요성이 결정되어야 한다. 의약품의 제조/포장에 사용되는 시설, 지원설비, 시스템, 원료, 장비 및 공정에 대한 모든 변경을 관리하는 제조소의 임무는 관련 시스템의 지속적으로 검증된 상태임을 보증하는 데 필수적이다.

변경관리 시스템은 모든 통지 또는 요청된 변경 사항이 만족스럽게 조사 문서화 및 승인되었는 지 확인해야 한다. 변경된 공정에 의해 만들어진 제품은 밸리데이션팀에 의해 변경이 완전히 이해되고 고려되지 않은 채 판매를 위해 출하되지 않아야 한다. 밸리데

이션팀은 제안된 변경을 구현하기 전에 재밸리데이션 수행여부를 결정해야 한다.

Change Control

Written procedures should be in place to describe the actions to be taken if a change is proposed to a product component, process equipment, process environment, processing site, method of production or testing or any other change that may affect product quality or support system operations.

All changes must be formally requested, documented and accepted by the Validation Team. The likely impact /risk of the change on the product must be assessed and the need for the extent of re-validation should be determined.

Commitment of the company to control all changes to premises, supporting utilities, systems, materials, equipment and processes used in the fabrication/packaging of pharmaceutical dosage forms is essential to ensure a continued validation status of the systems concerned.

The change control system should ensure that all notified or requested changes are satisfactorily investigated, documented and authorised. Products made by processes subjected to changes should not be released for sale without full awareness and consideration of the change by the Validation Team. The Team should decide if a re-validation must be conducted prior to implementing the proposed change.

참고자료 WHO Annex 3

제조업체는 변경 사항이 기존 시스템이나 공정에 계획 될 때 변경 관리 절차를 따라야 한다. 변경 관리 절차 및 기록은 해당되는 경우 규제 당국 승인을 포함하여 모든 측면을 철저히 문서화하고 승인되어야 한다 (변경).

개정된 절차가 승인 된 기준과 일치하는 원하는 품질의 제품이 될 것이라는 것을 입증하기 위한 충분한 데이터가 생성되어야한다.

검증은 생산 및 / 또는 관리 절차의 변경이 계획 될 때 고려되어야한다. 위험 평가를 기반으로 재밸리데이션이 필요할 수 있는 변경에는 다음이 포함될 수 있다.

- 마스터 포뮬라, 방법, 출발 물질 제조사, 출발 물질 제조 공정, 첨가제 제조자, 첨가제 제조 공정의 변화;
- 장비 또는 도구의 변경 (예 : 자동 탐지 시스템 추가);
- 장비 교정 및 예방 유지 보수와 관련된 변경. 이는 프로세스에 영향을 미칠 수 있다.
- 작업구역 및 지원 시스템 변경 (예 : 구역 재배치 또는 새로운 정수처리 방법);
- 제조 공정의 변화 (예 : 혼합 시간, 건조 온도);

- 다른 제조소 (site)로 제조공정 이전.
- 의도되지 않은 변경 (예 : 자체 검사 중 또는 프로세스 추세 데이터의 일상 분석 중에 관찰 된 변경)
- 표준 운영 절차의 변경;
- 청소 및 위생 프로그램 변경.

제안된 변경의 성격에 따라 변경 관리 절차는 기존 승인 된 기준이 변경 후 제품을 관리하기에 적합한 지 여부를 고려해야한다.

7. Change management

Manufacturers should follow change control procedures when changes are planned to existing systems or processes.

The change control procedure and records should ensure that all aspects are thoroughly documented and approved, including regulatory approval where appropriate (variation).

Sufficient data should be generated to demonstrate that the revised process will result in a product of the desired quality, consistent with approved specifications.

Validation should be considered when changes to production and/or control procedures are planned. Based on risk assessment, changes that may require revalidation could include (but are not limited to):

- changes in the master formula, methods, starting material manufacturer, starting material manufacturing process, excipient manufacturer, excipient manufacturing process;
- changes in the equipment or instruments (e.g. addition of automatic detection systems);
- changes associated with equipment calibrations and the preventive maintenance carried out, which may impact the process;
- production area and support system changes (e.g. rearrangement of areas or a new water-treatment method);
- changes in the manufacturing process (e.g. mixing times, drying temperatures);
- transfer of processes to another site;
- unexpected changes (e.g. those observed during self-inspection or during routine analysis of process trend data);
- changes to standard operating procedures;
- changes to cleaning and hygiene programmes.

Depending upon the nature of the change being proposed the change control process should consider whether existing approved specifications will be adequate to control the product subsequent to the implementation of the change.

13 자율점검

가. 계획을 수립하여 자체적으로 제조 및 품질관리가 이 기준에 맞게 이루어지고 있는지를 정기적으로 자율점검하여야 한다. 다만, 기준일탈이나 제품 회수가 빈번하게 발생하는 등 특별한 경우에는 추가로 실시하여야 한다.

나. 자율점검을 실시할 수 있는 사람은 품질(보증)부서 책임자 또는 품질(보증)부서 책임자가 지정하는 사람으로서 이 기준에 대한 지식과 경험이 풍부한 사람이어야 하며, 필요한 경우에는 외부 전문가에게 의뢰하여 실시할 수 있다.

다. 자율점검은 사전에 실시의 목적·범위 등을 정하여 실시하고, 자율점검 후에는 그 결과와 개선요구사항 등이 포함된 보고서를 작성하여야 하며, 개선요구사항에 대해서는 기한을 정하여 개선하여야 한다.

해 설

1) GMP 원칙 시행 및 준수 여부를 점검하고 필요한 시정 조치를 제안하기 위하여 자율점검(자체실사)을 실시하여야 한다.
2) 의약품과 관련된 직원문제, 건물, 설비, 문서, 제조, 품질관리, 유통, 불만 및 회수 처리 절차, 그리고 자율점검(자체실사)은 품질 보증 원칙에 부합하는지 확인하기 위해 미리 설정된 프로그램에 따라 주기적으로 점검하여야 한다. 특별한 경우(예 : 기준일탈, 빈번한 제품 불만, 회수) 추가로 자율점검(자체실사)을 실시할 수 있다.
3) 자율점검(자체실사)은 회사 내부의 자격있는 작업원을 지정하여 독립적이고 상세한 방법으로 실시하여야 한다. GMP에 충분한 지식이 있는 외부전문가에 의한 독립적인 점검도 유용할 수 있다.
4) GMP 원칙의 준수 여부 확인을 위해 승인된 일정에 따라 정기적으로 자율 점검(자체실사)을 실시한다. 이러한 점검 결과와 시정조치 사항은 문서화하고 이를 회사의 고위경영진에게 보고한다. 합의된 시정조치 사항은 일정기간 내에 효과적인 방법으로 완료하고 기록하여야 한다.

5) 효과적인 사후 조치 프로그램을 마련하고, 회사 경영진은 필요에 따라 자체 실사 보고서와 시정조치 사항을 모두 평가하는 것이 권장된다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 9. 자체실사

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

8.1 원칙

자체실사의 목적은 생산과 QC의 모든 측면에서 제조업체가 GMP를 준수하고 있는지 평가하는 것이다. GMP의 구축에서 부족한 부분을 찾아내고 필요한 시정 조치를 권고할 수 있도록 자체실사 프로그램을 설계한다. 자체실사를 정기적으로 실시하면, 이외에도 특별한 경우(예, 제품 회수나 반복적인 부적합 발생 또는 보건 당국의 실사 통지가 접수된 경우)에도 실시할 수 있다. 자체실사를 책임지는 팀은 GMP 구축상태를 객관적으로 평가할 수 있는 자로 구성한다. 모든 시정권고 사항을 이행한다. 자체실사 절차를 문서화하며 효과적인 사후 관리 프로그램이 있어야 한다.

8.2 자체실사에 대한 절차 문서를 구축하여 최소 수준의 통일된 기준을 제공한다. 최소한 다음 항목을 포괄하는 GMP 기준관련 점검사항(Questrionnaire on GMP requirement)을 절차 문서에 포함시킬 수 있다.

(a) 작업원
(b) 작업원 시설을 포함한 시설
(c) 건물 및 설비 유지관리
(d) 출발물질 및 최종제품 보관
(e) 설비
(f) 생산 및 IPC
(g) QC
(h) 문서
(i) 위생
(j) 밸리데이션 및 재밸리데이션 프로그램
(k) 계측장치 또는 측정시스템의 교정
(l) 회수절차
(m) 불만관리
(n) 라벨관리
(o) 이전 자체 실사 결과와 시정조치

8.3 경영진은 각자의 분야에서 전문가이면서 GMP에 대해 잘 알고 있는 사람들로 자체

실사팀을 구성해야 한다. 회사의 내부인 또는 외부인으로 실사팀을 구성할 수 있다.

8.4 자체실사 주기는 회사의 필요에 따라 정하지만, 최소한 연 1회 실시하는 것이 바람직하다. 절차 문서에 자율점검 주기를 명시한다.

8.5 자체실사 종료 시에는 보고서를 작성한다. 다음 사항을 포함하여 보고서를 적성한다.

(a) 자체실사 결과

(b) 평가 결과와 결론

(c) 시정조치 권고사항

8.6 효과적인 사후 조치 프로그램이 있어야 한다. 회사 경영진은 필요에 따라 자체실사 보고서와 시정조치 사항을 모두 평가해야 한다.

8.1 Principle.

8.2 Written instructions for self-inspection should be established to provide a minimum and uniform standard of requirements. These may include questionnaires on GMP requirements covering at least the following items:

(a) personnel;

(b) premises including personnel facilities;

(c) maintenance of buildings and equipment;

(d) storage of starting materials and finished products;

(e) equipment;

(f) production and in-process controls;

(g) QC;

(h) documentation;

(i) sanitation and hygiene;

(j) validation and revalidation programmes;

(k) calibration of instruments or measurement systems;

(l) recall procedures;

(m) complaints management;

(n) labels control;

(o) results of previous self-inspections and any corrective steps taken.

8.3 Management should appoint a self-inspection team consisting of experts in their respective fields and familiar with GMP. The members of the team may be appointed from inside or outside the company.

8.4 The frequency at which self-inspections are conducted may depend on company requirements but should preferably be at least once a year. The frequency should be stated in the procedure.

8.5 A report should be made at the completion of a self-inspection. The report should include:
(a) self-inspection results;
(b) evaluation and conclusions; and
(c) recommended corrective actions.
Follow-up action
8.6 There should be an effective follow-up programme. The company management should evaluate both the self-inspection report and the corrective actions as necessary.

참고자료 캐나다 GUI-0001

C.02.012
2. 의약품의 법령(Division 2, Part C of the Food and Drug Regulations)을 준수하기 위해 각 회사의 적절한 자체실사 프로그램이 있어야 한다.
2.1 자체실사의 기능을 지정한 포괄적인 문서화 과정이 유용하다.
2.2 원료물질부터 제제까지 의약품을 제조하는 과정에 참여하는 제조자의 프로그램은 작업의 모든 관점에서 자체적으로 기술되어야 한다. 다른 제조자에 의해 포장 또는 유통되는 의약품을 취급하는 포장/라벨작업원, 유통자, 수입자와 도매업자를 위한 문서화된 프로그램이 그들의 시설에서 관리할 수 있는 모든 부분을 포함한다.
2.3 자체실사 팀은 GMP에 대해 적절하게 교육되고 검증된 사람을 포함한다.
2.4 주기적인 자체실사가 행해져야 한다.
2.5 실사자에 의해 발견된 보고와 교정된 행동은 적절한 회사의 상위 경영자에 의해 검토되어야 한다. 교정된 행동은 적절한 방법에 의해 실시된다.

C.02.012
2. A self-inspection program appropriate to the type of operations of the company, in respect to drugs, ensures compliance with Division 2, Part C of the Food and Drug Regulations.
2.1 A comprehensive written procedure that describes the functions of the self-inspection program is available.
2.2 The program of a fabricator engaged in processing a drug from raw material through to the drug in dosage form addresses itself to all aspects of the operation. For packagers/labellers, distributors, importers, and wholesalers engaged only in packaging and/or distributing drugs fabricated by another fabricator, the written program covers only

those aspects of the operations over which they exercise control on their premises.

2.3 The self-inspection team includes personnel who are suitably trained and qualified in GMP.

2.4 Periodic self-inspections are carried out.

2.5 Reports on the findings of the inspections and on corrective actions are reviewed by appropriate senior company management. Corrective actions are implemented in a timely manner.

14 교육 및 훈련

가. 교육책임자 또는 담당자를 지정하고 교육·훈련의 내용 및 평가가 포함된 교육·훈련규정을 작성하여야 하되, 필요한 경우에는 외부 전문기관에 교육을 의뢰할 수 있다.
나. 작업원에 대한 교육·훈련은 연간계획을 수립하여 실시하며, 작업원이 맡은 업무를 효과적으로 수행할 수 있도록 제조·품질관리와 그 밖에 필요한 사항에 대하여 실시하여야 한다.
다. 교육 후에는 교육결과를 평가하고, 필요하면 재교육을 하여야 한다.

해 설

1) 제조업자는 업무상 작업소 또는 품질관리 시험실에 출입하는 모든 직원(기술자, 유지관리 작업원 및 청소인력 포함)과 제품품질에 영향을 미칠 수 있는 직원을 대상으로 교육을 실시하여야 한다.
2) GMP 이론과 실무에 대한 기초교육 이외에도 신입사원은 각자에게 부여된 업무 수행에 적절한 교육을 받아야 한다. 또한 지속적으로 교육을 실시하여야 하며 교육의 실무적 효용성을 주기적으로 평가하여야 한다. 교육 프로그램이 준비되어 있어야 하며 사항에 따라 적절하게 제조부서책임자 또는 품질(보증)부서책임자의 승인을 받아야 한다. 교육 기록서를 보관하여야 한다.
3) 청정구역과 같이 오염이 위험요소인 구역 또는 고활성, 독성, 전염성 또는 민감성 물질을 취급하는 구역에서 근무하는 직원은 이에 필요한 구체적인 교육을 받아야 한다.
4) 방문자 또는 교육받지 않은 직원은 가급적 작업소 또는 품질관리구역에 들어가지 않아야 한다. 불가피한 경우 개인위생과 지정 보호복장에 대해 미리 설명을 들어야 한다. 이들에 대해서는 철저히 감독하여야 한다.
5) 품질보증의 개념 및 이해와 구축을 증진시킬 수 있는 모든 조치를 교육 과정 중에 충분히 다루어야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 2.4 교육 및 훈련

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

10.1 제조자는 제조구역 또는 시험실(기술, 유지 및 청소 담당자를 포함)의 책임을 갖는 담당자들과 기타 필요한 다른 담당자를 위한 문서화된 교육을 제공하여야 한다.

10.2 GMP의 이론과 실무에 대한 기본적인 교육뿐 아니라, 새로 채용된 사람은 그들의 임무에 대해 적절한 교육이 되어야 한다. 지속적인 교육이 시행되고 그것의 실질적인 효율성에 대해서도 주기적으로 평가되어야 한다. 승인된 교육 프로그램이 유용하다. 교육 기록은 보관되어야 한다.

10.3 오염이 위험한 지역(예 : 청정지역 또는 고활성, 독성, 감염성 또는 민감한 물질을 취급하는 지역)에 근무하는 사람은 특별 교육을 실시해야 한다.

10.4 품질보증의 개념과 그것의 이해와 이행에 도움이 되는 모든 방법들은 교육 중에 충분히 논의되어야 한다.

10.5 방문자나 교육받지 않은 사람들은 생산지역과 QC 지역에 진입하지 않아야 하나, 불가피한 경우 미리 관련된 정보(특히 개인 위생에 관한)와 보호복이 주어져야 한다. 그들은 면밀히 감독되어야 한다.

10.6 컨설턴트와 계약직원은 그들이 제공하는 서비스에 자격이 검증되어야 한다. 이러한 증거는 교육기록에 포함되어야 한다.

10.1 The manufacturer should provide training in accordance with a written programme for all personnel whose duties take them into manufacturing areas or into control laboratories (including the technical, maintenance and cleaning personnel) and for other personnel as required.

10.2 Besides basic training on the theory and practice of GMP, newly recruited personnel should receive training appropriate to the duties assigned to them. Continuing training should also be given, and its practical effectiveness periodically assessed. Approved training programmes should be available. Training records should be kept.

10.3 Personnel working in areas where contamination is a hazard, e.g. clean areas or areas where highly active, toxic, infectious or sensitizing materials are handled, should be given specific training.

10.4 The concept of QA and all the measures which aid its understanding and implementation should be fully discussed during the training sessions.

10.5 Visitors or untrained personnel should preferably not be taken into the

production and QC areas. If this is unavoidable, they should be given relevant information in advance (particularly about personal hygiene) and the prescribed protective clothing. They should be closely supervised.

10.6 Consultant and contract staff should be qualified for the services they provide. Evidence of this should be included in the training records.

참고자료 캐나다 GUI-0001

C.02.006

6. 모든 직원은 GMP의 원칙에 대해 알아야 하고 그들의 업무 책임과 관련된 초기 및 지속적인 교육을 받아야 한다.

6.1 검증된 직원에 의해 제공된 교육은 기능이 고려되고 기술적, 유지하고 청소하는 직원을 포함하는 의약품을 제조에 참여하는 모든 사람에 대해 문서화 프로그램에 따라야 한다.

6.2 지속적인 교육의 효과는 주기적으로 평가되어야 한다.

6.3 새로 개정된 SOP의 적용에 앞서 교육은 제공되어야 한다.

6.4 교육의 기록은 유지되어야 한다.

6.5 고활성, 독성, 감염성 또는 민감성 물질을 취급하는 곳에서 작업하는 직원은 특별한 훈련이 포함되어야 한다.

6.6 모든 직원의 성과는 주기적으로 검토되어야 한다.

6.7 컨설턴트와 계약자는 그들이 유지되는 대상에 대해 조언을 하기 위해서 필요한 자격, 교육과 경험을 가지고 있어야 한다.

C.02.006

6. All personnel are aware of the principles of GMP that affect them, and all personnel receive initial and continuing training relevant to their job responsibilities.

6.1 Training is provided by qualified personnel having regard to the function and in accordance with a written program for all personnel involved in the fabrication of a drug, including technical, maintenance, and cleaning personnel.

6.2 The effectiveness of continuing training is periodically assessed.

6.3 Training is provided prior to implementation of new or revised standard operating procedures (SOPs).

6.4 Records of training are maintained.

6.5 Personnel working in areas where highly active, toxic, infectious, or sensitizing materials are handled are given specific training.
6.6 The performance of all personnel is periodically reviewed.
7. Consultants and contractors have the necessary qualifications, training, and experience to advise on the subjects for which they are retained.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 179

19조 제조자는 문서화된 절차에 따라 다음의 의무를 수행하는 담당자를 사전에 지정해야 한다.
(1) 제품의 제조와 품질관리에 종사하는 사람들을 위해 제조관리와 품질관리를 수행하기 위해 필요한 계획된 교육을 수행한다.
(2) 교육의 과정을 작성하여 제조관리자에게 보고한다.
(3) 교육 수행에 대한 기록을 작성하고 유지한다.

Article 19 The manufacturer, etc. shall have the person designated beforehand conduct the following duties in accordance with the documented procedure, etc.
(1) To implement as planned the training necessary for conducting the manufacturing control and quality control for the personnel engaged in the manufacturing and quality control duties of the products,
(2) To report in writing the progress of the training to the manufacturing manager, and
(3) To establish and maintain records of the implementation of the training.

15 위탁제조 및 위탁시험 관리

의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙

제11조 (수탁자의 범위와 준수사항 등)

① 영 제4조제1항에 따라 의약품등의 제조업자가 의약품등의 제조 또는 시험을 다른 의약품등의 제조업자 등에게 위탁하는 경우 그 수탁자의 범위는 다음 각 호와 같다.

1. 제조의 수탁자. 다만, 나목 및 다목의 수탁자는 의약외품의 제조 또는 시험을 위탁하는 경우에만 해당한다.
   가. 의약품등의 제조업자
   나. 의약품등 외의 물품 제조업자로서 자동에어로졸 충전, 연필 제조, 가스 주입, 도금, 주물, 단조, 판금, 사출, 인쇄, 코팅, 도장, 멸균, 직조, 타면, 덴타 또는 설계에 관한 공정을 수행하는 자
   다. 의약품등 외의 물품 제조업자로서 부분품 또는 부품의 제조를 전문으로 하는 자
   라. 의약품등 외의 물품 제조업자로서 원료의약품의 합성공정 중 수소화 반응 공정을 수행하는 자
   마. 세포독성 항암제제 등 식품의약품안전처장이 고시하는 의약품의 생산 시설을 갖춘 자
2. 시험의 수탁자. 다만, 마목의 수탁자는 상수(上水)(「약사법」 제51조에 따른 대한민국약전에 실린 것을 말한다.)의 시험을 위탁하는 경우에만 해당한다.
   가. 특별시·광역시·도 및 특별자치도의 보건환경연구원
   나. 법 제67조에 따라 조직된 사단법인인 한국의약품수출입협회
   다. 의약품등의 제조업자
   라. 법 제73조에 따라 식품의약품안전청장이 의약품등의 품질검사를 위하여 지정하는 기관

② 영 제4조제1항에 따라 의약품등의 제조업자가 의약품등의 제조 또는 시험을 다른 의약품등의 제조업자 등에게 위탁하는 경우 위탁자 및 수탁자의 준수사항은 다음 각 호와 같다.

1. 의약품등 제조 또는 시험의 위탁자는 제조 또는 시험이 적절하게 이루어지도록 수탁자에 대한 관리·감독을 철저히 하고, 수탁자로부터 제조 및 품질관리의 기록에 관한 서류를 받아 3년 이상 보존할 것
2. 의약품등 제조의 위탁자는 제품표준서를 작성하여 수탁자에게 제공하고, 수탁자는 이를 기준으로 제품마다 제조관리기준서 및 품질관리기준서를 작성하여 그 기준서에 따른 기록에 관한 서류를 위탁자에게 제출하고 수탁 제조 시 사용한 첨가제 및 용기 등에 대한 품질관리를 철저히 할 것
3. 의약품등 시험의 위탁자는 위탁시험에 따른 기준 및 시험방법과 시험용 검체(檢體)를 수탁자에게 제공하며, 수탁자는 각 검체에 대한 시험기록에 관한 서류를 위탁자에게 제출하고 수탁시험에 필요한 시약 및 표준품 등의 관리를 철저히 할 것
4. 의약품등의 제조 또는 시험의 수탁자는 제조 공정에 따른 제조 또는 시험에 필요한 시설 및 기구를 갖추고, 그 최종 제품의 품질관리를 철저히 할 것

해 설

1) 의약품의 제조 및 시험을 위탁하는 경우 관련 GMP 업무가 적절하게 수행되도록 하기 위하여, 위탁 제조 및 시험의 범위, 위탁된 제조 및 시험과 관련하여 위탁자와 수탁자가 각각 수행해야 하는 GMP 관련 역할·업무·책임, 수행하는 GMP 업무에 대하여 양자 중 어느 제조관리자가 최종 승인하는 지 등 책임을 이행하는 방식을 양자간 협약하고 해당 내용을 명확하게 규정한 계약서를 작성하고 갱신하는 등 관리하여야 한다. 약사법 등 관련 법령에서 정한 위탁자와 수탁자의 GMP 준수에 대한 책임은 계약서를 통해 위임되지 않는다. 계약서 작성 및 관리에 대한 상세사항은 아래의 자료를 참고할 수 있다.
2) 위탁자는 수탁자(시험실 포함)의 적절성을 평가하고 수탁자가 의약품 품목허가(신고) 사항

및 GMP 기준을 준수하여 위탁 제조 및 시험 관련 GMP 업무가 실시되는 것을 보증하여야 한다. 위탁자는 위탁제조 및 시험과 관련된 기록과 결과를 검토하고 평가하여야 한다. 또한 수탁자가 위탁자에게 제공한 모든 제품과 물품이 GMP 기준과 품목허가사항을 준수하여 처리하였음을 위탁자가 직접 확인하거나 수탁자의 권한있는 책임자가 승인한 증명을 통해 확인하여야 한다. 위탁자는 수탁자의 업무 행위, 개선이 필요한 부분을 파악하고 그 실시사항을 모니터하고 검토한다.

3) 수탁자는 계약서상의 위탁 업무를 제3자에게 위탁하지 않아야 한다. 또한 위탁된 업무에 부정적 영향을 미칠 수 있고 계약조건을 벗어나는 변경을 위탁자의 승인 없이 실시하지 않아야 한다.

4) 의약품의 제조 및 시험 이외에 업무 특성 및 중요도, 제조소의 GMP 시스템을 고려하여 타당한 경우 일부 업무(예 : 방충방서 등)의 작업 실시를 외부업체에 의뢰할 수 있다. 이러한 경우에도 외부에 의뢰한 작업의 범위와 역할 등을 규정하여 문서화, 작업을 의뢰한 업체에 대한 평가, 의뢰된 작업과 관련된 기록과 결과 등 의뢰된 작업의 실시상황에 대한 주기적인 검토, 개선 필요사항 파악 및 검토 등 적절한 관리를 하여야 한다. 다만, 의약품 제조업자의 GMP 기준 준수 책임은 위임되지 않기 때문에 외부업체에 의뢰한 GMP 활동의 실시사항에 대한 최종 관리책임은 의약품 제조업자에게 있다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 7. 위탁제조 및 시험

참고자료 PIC/S PART I

제7장

원칙

불만족스러운 품질의 제품 또는 작업을 유발할 수 있는 오해를 피하기 위해, GMP 가이드의 적용 대상인 활동을 아웃소싱하는 경우에는, 그 활동을 적절하게 규정하고 합의하고 관리해야 한다. 위탁자와 수탁자는 양자의 임무를 명확히 규정한 서면 계약을 맺어야 한다. 계약에는 제품의 각 제조단위에 대해 출하 승인을 증명하는 유권한자가 자신의 전체 책임을 수행하는 방식이, 위탁자의 의약품품질시스템에 명확히 규정되어 있어야 한다.

비고: 이 장은 판매 및 제조허가 부여와 관련하여 관계당국에 대한 제조업자의 책임을 다루고 있다. 위탁자와 수탁자의 각각 소비자에 대한 책임에 영향을 미치고자 하는 의도는 없다. 이 부분은 국법의 다른 조항의 적용을 받는다.

일반사항

7.1 아웃소싱 대상 활동, 제품 또는 관련 작업, 그리고 이와 관련된 모든 기술적 합의

사항을 규정한 서면계약서가 있어야 한다.

7.2 기술적 또는 기타 합의사항의 변경사항을 포함하여 아웃소싱 활동에 대한 모든 합의사항은 현행 규정과 해당 제품의 판매 허가에 따라야 한다.

7.3 판매허가소지자와 제조업자가 다른 경우에는, 이 장에 기술된 원칙을 고려하여 적절한 대책을 강구해야 한다.

위탁자

7.4 아웃소싱된 활동의 관리와 검토에 관한 사항이 의뢰자의 의약품품질시스템에 포함되어 있어야 한다. 아웃소싱된 활동의 관리를 보증하는 절차를 구비할 궁극적인 책임은 의뢰자에게 있다. 이 절차는 품질위험관리 원칙과 특히 아래의 사항을 포함하여야 한다.

7.4.1 아웃소싱을 하기 전에 의뢰자는 의뢰를 받는 자의 적법성과 적합성, 그리고 의뢰를 받는 자가 아웃소싱 대상 업무를 성공적으로 수행할 능력이 있는지 평가할 책임이 있다. 또한 의뢰자는 계약을 통해 GMP 원칙 및 지침을 이 안내서에 제시된 대로 따르도록 할 책임을 진다.

7.4.2 의뢰자는 의뢰를 받는 자가 해당 제품의 판매허가 및 현행 규정에 따라 계약 대상 업무를 정확히 수행하는데 필요한 모든 정보와 지식을 의뢰를 받는 자에게 제공하여야 한다. 의뢰자는 의뢰를 받는 자가 자신의 건물, 설비, 직원, 기타 원자재 또는 기타 제품에 위해를 가할 수 있는 제품 또는 작업과 관련된 모든 문제점을 완전히 인지하고 있도록 하여야 한다.

7.4.3 의뢰자는 의뢰를 받는 자의 업무 행위, 그리고 개선이 필요한 부분을 파악하고 실핼을 모니터하고 검토한다

7.5 의뢰자는 아웃소싱 대상 활동과 관련된 기록과 결과를 검토하고 평가할 책임이 있다. 또한 의뢰를 받는 자가 의뢰자에 제공한 모든 제품과 물품이 GMP와 판매허가에 따라 처리되었음을 의뢰자가 직접 확인하거나 의뢰를 받는 자의 유권한자의 증명을 통해 확인하여야 한다.

의뢰를 받는 자

7.6 의뢰를 받는 자는 적절한 시설과 설비, 지식, 경험, 자격을 갖춘 작업자 구비 등, 위탁자가 주문한 작업을 만족스럽게 수행할 수 있어야 한다.

7.7 의뢰를 받는 자는 제공된 모든 제품, 원자재, 지식이 용도에 적합한지 확인하여야 한다.

7.8 의뢰를 받는 자는 의뢰자의 사전 평가 및 승인 없이 계약에 따라 자신에게 위탁된 업무의 어떤 부분도 제3자에게 넘겨서는 아니 된다. 의뢰를 받는 자와 제 3자 사이에 맺어진 합의 사항은, 원 의뢰자와 의뢰를 받는 자 사이와 동일한 방식으로, 제 3자의 적합성 평가 정보를 포함하여 각종 정보와 지식을 이용할 수 있도록 해야 한다.

7.9 의뢰를 받는 자는 의뢰자가 아웃소싱한 활동의 품질에 부정적 영향을 미칠 수 있으며 계약의 조건을 벗어나는 변경을 승인 받지 않고 추진해서는 안 된다.

7.10 의뢰를 받는 자는 위탁 분석을 포함하여 아웃소싱 대상 활동이 관계 기관의 실사 대상이 될 수 있음을 알아야 한다.

계약

7.11 의뢰자와 의뢰를 받는 자는 아웃소싱 대상 활동과 관련된 각자의 책임과 의사소통 절차를 상세하게 규정한 계약을 맺어야 한다. 계약의 기술적인 부분은 아웃소싱 대상 활동과 GMP에 대해 적절한 지식을 보유한 자가 작성하여야 한다. 아웃소싱 활동에 대한 모든 합의 사항은 현행 규정과 해당 제품의 판매허가사항에 부합해야 하며 양자의 합의가 있어야 한다.

7.12 예를 들어 지식 관리, 기술 이전, 공급 체인, 재위탁, 물품의 품질과 구매, 물품 시험 및 출하승인, 생산 및 품질 관리 활동(IPC, 검체 채취, 분석 포함) 등 아웃소싱 대상 활동의 각 단계를 누가 맡을지 계약서에 명확히 규정한다.

7.13 아웃소싱 대상 활동과 관련된 모든 기록(예, 제조 기록, 분석 기록, 유통 기록)과 표준 검체를 의뢰자가 보관하거나 의뢰자가 활용할 수 있도록 해야 한다. 불만이 접수되거나 결함이 의심되는 경우, 또는 위조 제품 의심 상황 발생 시의 제품 품질 평가와 관련된 모든 기록을 볼 수 있어야 하며 의뢰자의 관련 절차에 규정되어 있어야 한다.

7.14 의뢰를 받는 자나 상호 합의한 재위탁업체가 수행한 아웃소싱 활동을 의뢰자가 감사할 수 있다는 조항이 계약서에 있어야 한다.

Chapter 7

PRINCIPLE

Any activity covered by the GMP Guide that is outsourced should be appropriately defined, agreed and controlled in order to avoid misunderstandings which could result in a product or operation of unsatisfactory quality. There must be a written contract between the Contract Giver and the Contract Acceptor which clearly establishes the roles and responsibilities of each party. The Pharmaceutical Quality System of the Contract Giver must clearly state the way that the Authorised Person certifying each batch of product for release exercises his/her full responsibility.

Note: This Chapter deals with the responsibilities of manufacturers towards the Competent Regulatory Authorities with respect to the granting of marketing and manufacturing authorisations. It is not intended in any way to affect the respective liability of Contract Acceptors and

Contract Givers to consumers; this is governed by other provisions of national law.

GENERAL

7.1 There should be a written contract covering the outsourced activities, the products or operations to which they are related, and any technical arrangements made in connection with it.

7.2 All arrangements for the outsourced activities including any proposed changes in technical or other arrangements should be in accordance with regulations in force, and the Marketing Authorisation for the product concerned, where applicable.

7.3 Where the Marketing Authorisation holder and the manufacturer are not the same, appropriate arrangements should be in place, taking into account the principles described in this chapter.

THE CONTRACT GIVER

7.4 The Pharmaceutical Quality System of the Contract Giver should include the control and review of any outsourced activities. The Contract Giver is ultimately responsible to ensure processes are in place to assure the control of outsourced activities. These processes should incorporate quality risk management principles and notably include:

7.4.1 Prior to outsourcing activities, the Contract Giver is responsible for assessing the legality, suitability and the competence of the Contract Acceptor to carry out successfully the outsourced activities. The Contract Giver is also responsible for ensuring by means of the contract that the principles and guidelines of GMP as interpreted in this Guide are followed;

7.4.2 The Contract Giver should provide the Contract Acceptor with all the information and knowledge necessary to carry out the contracted operations correctly in accordance with regulations in force, and the Marketing Authorisation for the product concerned. The Contract Giver should ensure that the Contract Acceptor is fully aware of any problems associated with the product or the work which might pose a hazard to his/her premises, equipment, personnel, other materials or other products;

7.4.3 The Contract Giver should monitor and review the performance of the Contract Acceptor and the identification and implementation of

any needed improvement.

7.5 The Contract Giver should be responsible for reviewing and assessing the records and the results related to the outsourced activities. He/she should also ensure, either by himself/herself, or based on the confirmation of the Contract Acceptor's Authorised Person, that all products and materials delivered to him/her by the Contract Acceptor have been processed in accordance with GMP and the Marketing Authorisation.

THE CONTRACT ACCEPTOR

7.6 The Contract Acceptor must be able to carry out satisfactorily the work ordered by the Contract Giver such as having adequate premises, equipment, knowledge, experience, and competent personnel.

7.7 The Contract Acceptor should ensure that all products, materials and knowledge delivered to him/her are suitable for their intended purpose.

7.8 The Contract Acceptor should not subcontract to a third party any of the work entrusted to him/her under the contract without the Contract Giver's prior evaluation and approval of the arrangements. Arrangements made between the Contract Acceptor and any third party should ensure that information and knowledge, including those from assessments of the suitability of the third party, are made available in the same way as between the original Contract Giver and Contract Acceptor.

7.9 The Contract Acceptor should not make unauthorised changes, outside the terms of the Contract, which may adversely affect the quality of the outsourced activities for the Contract Giver.

7.10 The Contract Acceptor should understand that outsourced activities, including contract analysis, may be subject to inspection by the competent authorities.

THE CONTRACT

7.11 A contract should be drawn up between the Contract Giver and the Contract Acceptor which specifies their respective responsibilities and communication processes relating to the outsourced activities. Technical aspects of the contract should be drawn up by competent

persons suitably knowledgeable in related outsourced activities and Good Manufacturing Practice. All arrangements for outsourced activities must be in accordance with regulations in force and the Marketing Authorisation for the product concerned and agreed by both parties.

7.12 The contract should describe clearly which party to the contract has responsibility for conducting each step of the outsourced activity, e.g. knowledge management, technology transfer, supply chain, subcontracting, quality and purchasing of materials, testing and releasing materials, undertaking production and quality controls (including in-process controls, sampling and analysis).

7.13 All records related to the outsourced activities, e.g. manufacturing, analytical and distribution records, and reference samples, should be kept by, or be available to, the Contract Giver. Any records relevant to assessing the quality of a product in the event of complaints or a suspected defect or to investigating in the case of a suspected falsified product must be accessible and specified in the relevant procedures of the Contract Giver.

7.14 The contract should permit the Contract Giver to audit outsourced activities, performed by the Contract Acceptor or their mutually agreed subcontractors.

참고자료 미국 Guidance : Contract Manufacturing Arrangements for Drugs : Quality Agreement

B. 품질계약서의 구성 요소

품질계약서는 CGMP 하에서의 위탁자와 수탁자의 역할과 제조업무를 기술한다. 잘 작성된 품질계약서는 명확한 언어를 사용하고 주요 제조 역할 및 책임을 정의하며 소통을 위해 양자의 주요 연락처를 기재한다. 또한 위탁자가 수탁자에게 어떤 제품 및/또는 서비스를 기대하는 지, 그리고 다양한 업무들에 대해 누가 최종 승인을 하는 지를 품질계약서에 명시한다.

대부분의 품질계약서에는 다음 항목들이 포함된다:

- 목적/적용 범위 – 제공될 위탁 제조 서비스의 종류를 다룸.
- 정의 – 위탁자와 수탁자가 품질 계약서에 기재된 용어들의 정확한 의미에 합의한 것을 보증함.
- 분쟁 해결 – 양자간 제품 품질 문제나 다른 문제들에 대한 분쟁을 어떻게 해결할 지를

설명함.

- 제조 활동 – 제조 공정뿐 아니라 제조 공정의 변경 관리와 관련된 품질 조직 및 기타 활동을 문서화함.
- 품질계약서 전주기 개정이력

  위탁자는 품질계약서의 일부로서 수탁자의 확립된 공정과 절차를 포함시키는 것(예를 들면, 참조하여 특정한 표준작업절차들을 포함시킴)을 고려할 수 있다. 이렇게 함으로써 제조 과정 중에 오해나 오류가 발생할 위험을 감소시킬 수 있다. 품질계약서에는 수탁자가 제조 일탈을 위탁자에게 어떻게 보고할 것인지, 그리고 이러한 일탈을 CGMP를 준수하여 어떻게 조사, 문서화 및 해결할 것인지 기술되어야 한다. 수탁자(시험실 포함)가 제공하는 제조 업무가 CGMP를 준수할 것임을 품질계약서에 명시해야 한다.

CGMP 관점에서 볼 때, 제조 업무는 품질계약서에서 가장 중요한 요소이다. 다음 섹션에 기술되어 있는 것처럼, 가장 중요한 부분은 품질과 변경 관리이다.

1. 제조 업무

   품질계약서에 각 당사자의 역할과 제조 업무를 다양한 형태(챠트, 표, 서술문, 또는 이들의 조합)로 기재할 수 있다. 형식과 무관하게, 품질 계약서에는 어느 당사자가 어떤 업무에 대해 책임이 있는 지 명확하게 기재해야 한다. 품질계약서 당사자 중 누구도 품질계약서 또는 다른 방법을 통해 CGMP 준수에 대한 자신의 책임을 타인에게 위임할 수 없다. CGMP 준수를 보장하기 위한 모든 활동들을 품질계약서에서 다루어야 한다. 제공될 위탁제조 업무의 범위에 따라, 품질계약서에 누가(위탁자 또는 수탁자, 또는 양자 모두) 다음의 각 주제와 관련된 특정 업무를 다룰 것인지 명시해야 한다.

   a. 품질조직 업무

      품질계약서 중 각 당사자의 품질조직 업무를 다루는 이 섹션에서는 계약 당사자들이 제품이 CGMP를 준수하여 제조되도록 보증하기 위해 어떻게 협업해야 하는 지를 상세히 정의해야 한다. 품질계약서 상에서 품질 관리 또는 기타 업무가 위탁자나 수탁자 중 한 당사자에게 배정되었다고 해서 어느 당사자에 대해서도 해당 CGMP 요건에 대한 준수 책임이 면제되는 것은 아님을 주지한다.

      특히, 품질계약서의 이 섹션은 제품의 출하에 관하여 명확히 기재해야 한다. 수탁자는 자사의 제조 작업(예, 시험 결과, 완제품 또는 반제품) 또는 제품을 승인하거나 부적합 판정(rejecting)을 내릴 책임이 있다. 또한, 위탁자는 수탁자가 제조한 의약품을 승인하거나 부적합 판정 및 최종 출하를 승인할 책임을 갖는다. 모든 경우에, 위탁자는 불량 의약품 또는 부정 표시 의약품을 주간(interstate) 상거래에 도입 또는 유통시키거나, 이러한 제품이 주간 상거래에 도입 또는 유통되도록 하는 원인을 제공해서는 안된다.

자사의 품질조직 업무 내에서, 위탁자와 수탁자가 언제, 어떻게 서로 구두 및 서면으로 의사소통할 것인지 품질계약서에 기재되어야 한다. 여기에는 위탁자와 수탁자의 조직 내에 적절한 담당자를 지정하는 것이 포함된다.

감사, 실사 및 확인사항 전달에 관한 내용도 품질계약서에서 다루어야 한다. 계약서는 특정 공정에 대하여 CGMP를 준수하는 지를 확인하기 위해 위탁자가 수탁자를 평가하고 감사하는 것을 허용해야 한다. 이러한 조항에는 정기적인 품질감사와 특별(for-cause) 감사가 포함되어야 한다. 제조될 제품과 제공될 서비스의 특성을 고려하여 FDA 실사(허가전, 일반 감시 및 특별 감시)에 대한 위탁자와 수탁자의 예측도 계약서에 명시되어야 한다. 여기에는 실사 시 지적 사항 및 확인사항뿐 아니라, FDA의 조치와 FDA와의 연락내용(correspondence)을 주고받는 것에 관하여 당사자 간에 합의된 조항이 포함되어야 한다.

종종 수탁 시설이 여러 위탁자들에게 서비스를 제공하기 때문에, 품질계약서에는 수탁자가 실사 및 감사 기간 중에 관찰된 부적절한 정황에 대하여 언제, 어떻게, 어떤 정보를 위탁자에게 보고하는 지가 명시되어야 한다.

b. 시설 및 장비

품질계약서의 이 섹션에는 수탁자가 제조 작업을 수행할 특정 제조소와 각 제조소의 주소 및 각 제조소에서 제공할 특정 서비스를 규정하여야 한다. 어느 당사자가 공정밸리데이션을 실시하고 위탁된 작업과 관련된 장비와 해당 시스템을 평가 및 유지 관리할 것인지를 명시해야 한다. 여기에는 정보 기술 및 자동화 제어 시스템, 환경 모니터링 및 작업실 청정도 분류, 설비(utilities), 그리고 CGMP를 준수하여 계약된 제조 작업을 수행하기 위해 반드시 유지되어야 하는 기타 장비 및 시설이 포함된다. 어느 당사자가 장비 밸리데이션, 적격성 평가 및 유지 업무를 승인할 것인지도 계약서에 명시해야 한다. 또한, 수탁자가 여러 위탁자들을 위해 의약품을 생산하는 경우 교차오염 방지 및 추적가능성(traceability) 유지에 관한 정보를 당사자들 간에 어떻게 전달할 지도 명시되어야 한다.

c. 물품 관리

품질계약서의 이 섹션에는 어느 당사자가 성분에 대한 기준을 확립할 것인지, 그리고 어느 당사자가 물품 공급자 감사, 평가, 및 모니터링에 대한 절차를 확립할 것인지를 명시해야 한다. 어느 당사자가 CGMP를 준수하여 필요한 검체를 채취하고 시험을 수행할 지도 규정해야 한다. 품질계약서의 이 섹션에서는 당사자들이 어떻게 라벨작업, 라벨 인쇄, 라벨수량 확인, 및 제품 상태 확인(예, 격리보관)를 비롯한 적절한 재고 관리를 보증할 것인지를 다루어야 한다. 수탁 시설이 어떻게 혼입 및 교차 오염을 방지할 것인 지도 계약서에서 다루어야 한다. FDA는 계약서에 각 성분에 대한 공급망을 상세히 기술할 필요는 없다고 생각한다. 그러나, 제조 공정 중의 여러 지점에서 물품을 물리적으로 관리할 책임을 계약서

에 명시해야 한다. 예를 들면, 품질계약서에 물품의 보관과 운송 또는 운반에 대한 적절한 조건을 준수할 책임을 포함시켜야 한다. 보관 및 운반에 있어 각 당사자의 역할을 규정해야 한다(수탁자에서 위탁자에게로, 또는 이후 공정을 위해 또 다른 수탁자로 운송). 여기에는 운송 조건을 적절히 모니터링 또는 밸리데이션하기 위한 업무들에 대한 정의가 포함된다.

d. 제품-특이적 고려 사항

포괄적인 품질계약서에서 개별 제품과 관련된 특이적인 고려 사항을 다룰 수 있다. 위탁자와 수탁 시설은 이러한 정보를 부록에 포함시키거나, 품질계약서 본문에 직접 포함시키도록 선택할 수 있다. 어느 경우든, 이러한 내용을 포함시키는 경우, 품질계약서의 이 섹션에는 다음 사항에 관한 각 당사자에 대한 기대 사항이 포함되어야 한다:

- 제품/구성품(component) 규격
- 지정된 제조 작업들(배치 번호 부여 절차 포함)
- 사용 기한/재검사일 부여, 보관 및 운송, 로트 처리에 대한 책임
- 공정 밸리데이션에 대한 책임(공정 설계, 적격성 평가, 그리고 지속적인 검증 및 모니터링 포함)
- 필요한 경우 위탁자의 직원이 수탁 시설에 출입하는 것을 허용하는 조항.

품질계약서에는 의약품이 CGMP를 준수하여 제조되도록 보증하기 위해 위탁자가 제품 및 공정 개발 정보와 같은 지식을 수탁자에게 어떻게 이전할 지, 그리고 반대로, 수탁자가 제품의 전주기에 걸쳐 알게 된 제품의 품질정보를 위탁자와 어떻게 공유할 지에 대한 사항도 명시되어야 한다. 이는 품목허가(예, 신약 허가 신청) 대상 의약품 및 일반의약품으로 판매되는 비전문의약품을 포함한 모든 의약품에 관한 지식에 적용된다.

의약품 품목 허가권자인 위탁자들은 제조 업무에 영향을 미칠 수 있는 허가 신청 및 허가 요건에 대해 알고 있어야 한다. 품질 계약서 상의 양당사자들은 CGMP 및 FD&C Act의 다른 해당 요건들을 준수하고 있음을 보장하기 위해 관련 정보를 공유해야 한다.

e. 시험실 관리

위탁자와 수탁자 모두는 자사의 의약품을 시험하기 위한 적절한 시험실 시설에 출입해야 한다. 품질계약서에 시험실 관리에 대한 역할 및 책임을 정의하면 각 당사자가 이러한 요구를 충족하는데 도움이 될 것이다. 우리는 다음 사항을 권장하는 바이다:

- 검체 채취 및 시험에 대한 관리를 설명한 절차서
- 위탁자가 최종적인 의약품 처리를 결정하는 데 있어 이를 평가하고 고려하도록, 수탁자가 수행한 모든 시험실의 시험 결과를 위탁자에게 전달하기 위한 계획서

및 절차서

- 위탁자가 시험실의 시험을 위해 수탁자의 시설을 이용하는 경우, 위탁자와 수탁자 모두 정확하게 개발방법, 적격성평가 방법, 및 밸리데이션 방법이 정확하게 이전되었는지 검증하는 절차
- 수탁자의 시험실 장비가 CGMP에 따라 적격성 평가, 교정, 관리된 상태로 유지됨을 보장하기 위한 일반적인 감사 절차
- 시험실에서의 일탈, 불일치(discrepancies), 실패, 기준일탈(out-of-specification) 결과 및 경향일탈(out-of-trend) 결과를 조사에 대한 책임을 규정하고 해당 조사보고서를 공유해야 함을 규정

f. 문서화

문서 검토 및 승인에 대한 수탁자과 위탁자 간의 요구사항을 품질 계약서에 규정해야 한다. 또한 표준작업절차서, 제조기록서, 규격서, 시험기록서, 밸리데이션 관련 문서, 조사보고서, 연간 보고서, 및 수탁자가 제공하는 제품이나 업무와 관련된 기타 문서들을 변경하는 방법도 기술되어야 한다. CGMP에 따라 원본 또는 사본을 작성하고 유지관리하는 것에 대한 위탁자와 수탁자의 역할도 품질계약서에 규정해야 한다. 실사 시에 이러한 기록들을 어떻게 바로 볼 수 있게 할지에 대한 설명도 있어야 한다.

전자 기록이 CGMP에 따라 보관되고 관련 규정에 명시된 기록-보관 기간 동안 필요한 경우 즉시 회수하여 열람할 수 있어야 한다고 품질계약서에 명시해야 한다.

2. 제조 업무와 관련된 변경 관리

위탁자나 수탁자 중 하나가 공정, 장비, 시험 방법, 기준, 및 기타 계약 요건에 대한 변경을 시작할 수 있다. 양당사자 모두는 변경 사항을 논의하고 품질계약서에 이를 명시해야 한다. 실행하기 전에 위탁자가 검토하고 승인해야 하는 변경 사항들이 있고, 계약업체가 위탁자에게 통보하지 않고 실행할 수 있는 다른 변경 사항들이 있다. 모든 변경 사항들이 어떻게 관리되는 지가 계약서에 기술되어야 하며, 여기에는 변경을 실행 전에 필요에 따라 밸리데이션 업무를 수행하는 것에 대한 책임 배정이 포함된다. 추가적으로, 양당사자 모두는 보충(supplement) 또는 연간 보고서 형태로 FDA에 제출되어야 하는 변경 사항에 대해 인지하고 있어야 한다. 위탁자와 수탁자는 서로 간에 그리고 FDA에 보고해야 하는 변경 사항과 각 당사자의 품질 조직과 FDA의 승인이 필요한 변경 사항의 종류를 주의 깊게 고려하고 이에 합의해야 한다. 다음 사항에 대한 변경에 대하여 보고 및 승인에 대한 요구사항을 품질계약서에 명시해야 한다:

- 구성성분(components) 및/또는 그 공급업체
- 시설의 위치
- 제조 공정

- 같은 생산 라인, 장비 트레인(equipment train), 또는 시설을 사용하는 제품 또는 제품 유형
- 시험 방법
- 주요 제조 장비
- 운송 방법
- 로트 번호 부여 절차
- 용기 및 포장
- 위변조 방지 방법
- 제품 유통

제조 일탈, 불만, 회수, 유해 사례 보고, 표준라벨 변경, 현장 긴급 보고 및 생물학적 제제 일탈 보고와 같은 예상치 못한 다양한 사건들 때문에 공정 및 절차에 대한 변경이 필요할 수 있다. 공정 개선 프로젝트, 공정 성능 분석, 및 경향 보고서로 인해 공정 및 절차에 대한 변경이 필요할 수도 있다. 예상치 못한 사건 및 이와 관련된 변경이 발생한 경우 이를 보고하고 전달하는 것에 대한 위탁자와 수탁자의 요구사항이 품질 계약서에 포함되어야 한다.

B. Elements of a Quality Agreement

A quality agreement describes the owner's and the contract facility's roles and manufacturing activities under CGMP. A well-written quality agreement will use clear language. It will define key manufacturing roles and responsibilities. It will establish expectations for communication, providing key contacts for both parties. It will specify which products and/or services the owner expects from the contract facility and who has final approval for various activities. Most quality agreements contain the following sections:

- Purpose/Scope— to cover the nature of the contract manufacturing services to be provided
- Definitions — to ensure that the owner and contract facility agree on precise meaning of terms in the quality agreement
- Resolution of disagreements — to explain how the parties will resolve disagreements about product quality issues or other problems
- Manufacturing activities — to document quality unit and other activities associated with manufacturing processes as well as control of changes to manufacturing processes
- Life cycle of, and revisions to, the quality agreement

The owner may consider including the contract facility's established

processes and procedures as part of the quality agreement (for example, by incorporating certain standard operating procedures by reference). Doing so could reduce the risk of misinterpretation or error during manufacturing. The quality agreement should explain how the contractor will report manufacturing deviations to the owner, as well as how deviations will be investigated, documented, and resolved in compliance with CGMP. Quality agreements should state that manufacturing services provided by contract facilities (including laboratories) will comply with CGMP.

From a CGMP perspective, manufacturing activities are the most important element in a quality agreement. The most critical pieces are quality and change control, as described in the following sections.

1. Manufacturing Activities

Quality agreements may document each party's roles and manufacturing activities with a variety of formats — charts, matrices, narratives, or a combination of these. Regardless of the format, a quality agreement should clearly document which party is responsible for specific activities. No party to a quality agreement may delegate any of its responsibilities to comply with CGMP through the quality agreement or any other means. The quality agreement should cover all of the activities for ensuring compliance with CGMP. Depending on the scope of the contract manufacturing services to be provided, the quality agreement should indicate whether the owner or contract facility (or both) will handle specific activities related to each of the following topics:

a. Quality unit activities

The section of a quality agreement that addresses each party's quality unit activities should define in detail how the parties will work together to ensure that products are manufactured in compliance with CGMP. Note that assigning quality control or other activities to either the owner or contract facility in the quality agreement does not relieve either party from compliance with applicable CGMP requirements.

In particular, this section of the quality agreement should be clear with respect to product release. Contract facilities are responsible for

approving or rejecting the product or results of their manufacturing operations (e.g., test results, finished dosage forms, or in-process materials). In addition, owners are responsible for approving or rejecting drugs manufactured by the contract facility, including for final release. In all cases, the owner must not introduce or deliver into interstate commerce, or cause to be introduced or delivered into interstate commerce, any drugs that are adulterated or misbranded.

Within its quality unit activities, a quality agreement should describe how and when the owner and contract facility will communicate with each other, both verbally and in writing. This includes identifying appropriate contact personnel within the owner's and contract facility's organization.

Quality agreements should also cover audits, inspections, and communication of findings. The agreement should allow owners to evaluate and audit contract facilities to ensure CGMP compliance for specific operations. This provision should cover both routine quality audits and for-cause audits. The agreement should also set owner and contract facility expectations regarding FDA inspections (pre-approval, routine surveillance, and for-cause) with consideration for the nature of the products to be manufactured and/or services to be provided. It should include the parties' agreed-upon provisions for communicating inspection observations and findings, as well as relevant FDA actions and correspondence.

Because contract facilities often provide services to multiple owners, the quality agreement should address when, how, and what information the contractor will report to owners about objectionable conditions observed during inspections and audits of the contract facility.

b. Facilities and equipment

This section of a quality agreement should identify the specific site(s) where the contract facility will perform manufacturing operations, including the address of and specific services to be provided at each site. It should indicate which party will be validating processes and qualifying and maintaining equipment and applicable systems relevant to the contracted operations. These include information technology and

automated control systems, environmental monitoring and room classification, utilities, and any other equipment and facilities that must be maintained to perform the contracted manufacturing operations in compliance with CGMP. The agreement also should identify which party will approve equipment validation, qualification, and maintenance activities. In addition, it should indicate how the parties will communicate information about preventing cross-contamination and maintaining traceability when a contract facility processes drugs for multiple owners.

c. Materials management

This section of a quality agreement should indicate which party will establish specifications for components as well as which party will establish processes for auditing, qualifying, and monitoring component suppliers. It should also identify which party will conduct required sampling and testing in compliance with CGMP. This section of the quality agreement should address how the parties will ensure appropriate inventory management, including labeling, label printing, inventory reconciliation, and product status identification (e.g., quarantine). The agreement should address how the contract facility will prevent mix-ups and cross-contamination. FDA does not expect the agreement to contain a complete description of the supply chain for each component. However, the agreement should define responsibility for physical control of materials at different points in the manufacturing process. For example, the quality agreement should cover responsibilities for proper conditions for storing and transporting or shipping materials. It should define each party's roles in storage and transport — whether from the contract facility back to the owner or to another contract facility for further operations. This includes defining activities for monitoring or validating shipping conditions as appropriate.

d. Product-specific considerations

A comprehensive quality agreement may address specific considerations related to individual products. The owner and contract facility might opt to include this information in an appendix, or directly in the body of the quality agreement. In either case, if included, this section of the

quality agreement should include the parties' expectations of each other regarding:

- Product/component specifications
- Defined manufacturing operations, including batch numbering processes
- Responsibilities for expiration/retest dating, storage and shipment, and lot disposition
- Responsibilities for process validation, including design, qualification, and ongoing verification and monitoring
- Provisions to allow owner personnel access to the contract facility when appropriate

The quality agreement also should indicate how owners will transfer knowledge, such as product and process development information, to contract facilities to ensure a drug can be manufactured in compliance with CGMP, and conversely how contract facilities should share with owners product quality information gained throughout the product life cycle. This applies to knowledge about all drugs, including drugs subject to an approved application (e.g., new drug application) and nonprescription drug products marketed under an over-the-counter drug monograph.

Owners that hold an approved drug application should be aware of application and approval requirements that could affect manufacturing activities. Both parties to a quality agreement should share relevant information to ensure compliance with CGMP and other applicable requirements of the FD&C Act.

Laboratory controls

The owner and contract facility should both have access to adequate laboratory facilities for testing of their drugs. A quality agreement will help each party meet this need by defining roles and responsibilities for laboratory controls. We recommend the following elements:

- Procedures delineating controls over sampling and testing samples
- Protocols and procedures for communicating all laboratory test results conducted by contract facilities to the owner for evaluation and consideration in final product disposition decisions
- Procedures to verify that both owner and contract facilities accurately

transfer development, qualification, and validation methods when an owner uses a contract facility for laboratory testing

- Routine auditing procedures to ensure that a contract facility's laboratory equipment is qualified, calibrated, and maintained in a controlled state in accordance with CGMP
- Designation of responsibility for investigating deviations, discrepancies, failures, out-of-specification results, and out-of-trend results in the laboratory, and for sharing reports of such investigations

f. Documentation

The quality agreement should define expectations between the contract facility and the owner to review and approve documents. It also should describe how changes may be made to standard operating procedures, manufacturing records, specifications, laboratory records, validation documentation, investigation records, annual reports, and other documents related to products or services provided by the contract facility. The quality agreement should also define owners' and contract facilities' roles in making and maintaining original documents or true copies in accordance with CGMP. It should explain how those records will be made readily available for inspection.

The quality agreement also should indicate that electronic records will be stored in accordance with CGMP and will be immediately retrievable during the required record-keeping time frames established in applicable regulations.

2. Change Control Associated With Manufacturing Activities

Either an owner or a contract facility may initiate changes to processes, equipment, test methods, specifications, and other contractual requirements. Both parties should discuss changes and address them in the quality agreement. There are some changes that owners should review and approve before they are implemented and other changes contractors may implement without notifying the owner. How all changes are managed should be outlined in the agreement, including allocation of responsibilities for conducting validation activities as needed before implementing changes. Additionally, both parties should be aware of those changes that need to be submitted to FDA in a

supplement or annual report. The owner and contract facility should carefully consider and agree on the types of changes to report to each other and to FDA and the need for approval from each party's quality unit and FDA, as applicable. The quality agreement should address expectations for reporting and approving changes to the following:

Components and/or their suppliers

- Establishment locations
- Manufacturing processes
- Products or product types that use the same production line, equipment train, or facility
- Testing procedures
- Major manufacturing equipment
- Shipping methods
- Lot numbering scheme
- Container closure systems
- Tamper evidence features
- Product distribution

Various unexpected events, such as manufacturing deviations, complaints, product recalls, adverse event reports, master label changes, field alert reports, and biological product deviation reports, may necessitate changes to processes and procedures. Process improvement projects, process capability analyses, and trending reports may also necessitate changes to processes and procedures. The quality agreement should include the owner's and contract facility's expectations for reporting and communication in case of unexpected events and related changes.

참고자료 일본 MHLW Ordinance No. 136

제7조 제조업자 등의 계약

의약품 허가를 받은 자는 의약품 제조자 등과 아래사항에 대하여 계약을 결정해야 하며, 제조자가 제조관리 및 품질관리를 적절하고 효과적으로 수행하는 지를 보증하기 위해

품질보증의무절차문서 등에 협약의 상세내용을 기술해야 한다.

(1) 제조자 등이 수행해야 하는 제조 및 제조와 관련된 기타 의무사항(이 장에서 이하 “제조 의무사항"이라 함)의 범위와, 제조 의무사항과 관련된 제조관리, 품질관리 및 선적에 대한 절차

(2) 제조절차, 시험절차 등에 대한 기술적인 요구사항

(3) 적절하고 효과적인 제조 및 품질의 관리 하에 제조 의무사항이 실시되는지 의약품 허가를 받은 자가 정기적으로 검증하는 내용 및 범위

(4) 제품을 운송 및 배송하는 동안 품질관리 절차

(5) 제품의 품질에 영향을 미치는 제조절차 또는 시험절차 등을 변경하기 전에 의약품 허가를 받은 자에게 미리 알리기 위한 절차 및 책임자

(6) 각 제조자 등에 의해 얻어진 제품에 대한 아래의 정보를 신속하게 의약품 허가를 받은 자자에게 알리는 절차 및 책임자

a. 공공 보건 및 위생을 위해 제품 제조의 중단, 수입, 배송, 회수, 혹은 폐기에 대한 조치

b. 그 밖의 제품 품질에 대한 정보

(7) 기타 필요한 사항

Article 7. (Contract with Manufacturers, etc.)

The marketing authorisation holder of drugs shall conclude a contract for the following items with the manufacturers, etc. of the products and describe the details of the agreement in the quality assurance duty procedure documents, etc. to ensure that the manufacturing control and quality control are conducted properly and efficiently by the manufacturers, etc.

(1) The scope of the manufacturing and other duties concerned with the manufacturing conducted by the manufacturers, etc. (hereinafter referred to as manufacturing duties" in this Chapter), and the procedure for the manufacturing control, quality control and shipment concerned with the manufacturing duties,

(2) The technical requirements for the manufacturing procedure, testing procedure, etc.,

(3) The nature and extent of the periodical verification, by the marketing authorisation holder, of the manufacturing duties that they are conducted under the proper and efficient manufacturing duties that they are conducted under the proper and efficient manufacturing control and quality control,

(4) The procedures of the quality control during the transportation and

delivery of the products,

(5) The procedures and the responsible persons to communicate, in advance, any change in the manufacturing procedure, testing procedure, etc. to the marketing authorisation holder, in case where such a change could affect the quality of the products,

(6) The procedures and the responsible persons to promptly communicate the following information on the products obtained by each of the manufacturers, etc. to the marketing authorisation holder, and

a. Information on the discontinuance of the manufacturing, import or distribution of the products, or the recall, disposal or other actions taken for the products to prevent jeopardising the public health and hygiene, and

b. Other information on the quality, etc. of the products.

(7) Other necessary items.

별첨1

의약품 제조소의 시설 기준

1. 의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 / 475

2. 의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙 / 493

목 차

1. 의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 ·····574

2. 의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙 ·····3·9 4

1 의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령

1 – 의약품 등 제조소의 시설기준 등

제3조(의약품 등 제조소의 시설 기준 등) ① 의약품 또는 의약외품(이하 "의약품등"이라 한다) 제조소에는 다음 각 호의 시설 및 기구를 갖추어야 한다.
1. 제조 작업을 하는 작업소

해 설

1) 건물은 보수 및 유지관리 작업이 제품품질에 위해를 끼치지 않도록 주의 를 기울여 유지하여야 한다. 건물은 상세한 절차문서에 따라 청소하고 해당되는 경우 소독하여야 한다.
2) 시설 및 설비의 유지관리 작업장소는 작업소와 가급적 구획되어 있어야 한다. 작업소에 부품과 도구를 보관하는 경우에는 항상 전용 보관실이나 보관함에 보관 하여야 한다.
3) 건물은 가급적 작업 순서와 필요한 청정도에 따른 논리적인 순서에 따라 연결된 구역에서 제조가 이루어질 수 있도록 배치하여야 한다.
4) 작업공간과 공정 중 보관 공간은 각종 의약품 또는 원료 간 혼동위험을 최소화하고 제조 혹은 관리 단계를 빼먹거나 잘못 적용할 위험을 최소화 하도록 설비와 원자재를 질서정연하고 논리적으로 배치하기에 적절하여야 한다.

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

12. 시설

12.1 원칙

시설은 그곳에서 수행하는 작업에 맞게 위치 선정, 설계, 시공, 조정, 유지 관리되어야 한다.

일반사항

12.2 교차오염과 먼지나 더러운 물질의 축적을 방지하며 전반적으로 제품 품질에 부정적인 영향이 없도록 하기 위하여, 시설의 레이아웃과 디자인은 오류의 위험을 최소화하고 효과적인 세척과 유지 관리가 가능해야 한다.

12. Facility

12.1 Principle.

Premises must be located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the operations to be carried out.

General

12.2 The layout and design of premises must aim to minimize the risk of errors and permit effective cleaning and maintenance in order to avoid cross-contamination, build-up of dust or dirt, and in general, any adverse effect on the quality of products.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart C -건물 및 시설

§211.42 설계 및 시공특성

(a) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 건물은 청소, 유지 관리 및 적절한 적업을 용이하게 수행할 수 있는 적합한 규모, 구조 및 위치를 갖추어야 한다.

(b) 상기의 건물은 서로 다른 원료, 의약품 용기, 마개, 라벨, 공정중 물품 또는 의약품이 혼입되지 않고 오염을 방지할 수 있도록 설비 및 물품을 질서 정연하게 배치하기 위한 적절한 공간을 갖추어야 한다. 건물 내부 또는 건물 사이의 원료, 의약품 용기, 마개, 라벨, 공정중 물품 및 의약품의 이동 흐름은 오염을 방지할 수 있도록 설계해야 한다.

(c) 적정 규모의 명확히 규정된 지역에서 작업을 실시해야 한다. 다음과 같이 오염 또는 혼입 방지를 위해 작업별로 분리 또는 구분된 지역을 갖추어야 한다.

(1) 품질관리조직이 적절하게 검체 채취, 시험 또는 검사를 수행하여 제조 또는 포장

작업용으로 사용 승인하기까지, 원료, 의약품 용기, 마개 및 라벨의 입고, 확인, 보관 및 사용 보류

(2) 부적합 처리된 원료, 의약품 용기, 마개 및 라벨을 처분하기 전까지 보관

(3) 사용 승인된 원료, 의약품 용기, 마개 및 라벨의 보관

(4) 공정중 물품의 보관

(5) 제조 및 가공 작업

(6) 포장 및 라벨 작업

(7) 출하 승인 전까지 의약품의 격리 보관

(8) 출하 승인 이후 의약품의 보관

(9) 관리 및 시험소 작업

(10) 적절한 경우에 다음 사항을 포함하는 무균작업

(i) 용이하게 청소 할 수 있도록 표면이 매끈하고 단단한 바닥, 벽 및 천정

(ii) 온도 및 습도 관리

(iii) 흐름이 층류이건 아니건 상관없이 양압 하에서 HEPA 필터를 통한 공기 공급

(iv) 환경 조건 모니터링 시스템

(v) 무균 상태를 만들기 위한 작업실과 청소 및 소독 시스템

(vi) 무균 상태 관리용 설비의 유지 관리 시스템

Subpart C—Buildings and Facilities

Sec. 211.42 Design and construction features.

(a) Any building or buildings used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall be of suitable size, construction and location to facilitate cleaning, maintenance, and proper operations.

(b) Any such building shall have adequate space for the orderly placement of equipment and materials to prevent mixups between different components, drug product containers, closures, labeling, in-process materials, or drug products, and to prevent contamination.

The flow of components, drug product containers, closures, labeling, in-process materials, and drug products through the building or buildings shall be designed to prevent contamination.

(c) Operations shall be performed within specifically defined areas of adequate size. There shall be separate or defined areas or such other control systems for the firm's operations as are necessary to prevent contamination or mixups during the course of the following procedures:

(1) Receipt, identification, storage, and withholding from use of components, drug product containers, closures, and labeling, pending the appropriate

sampling, testing, or examination by the quality control unit before release for manufacturing or packaging

(2) Holding rejected components, drug product containers, closures, and labeling before disposition

(3) Storage of released components, drug product containers, closures, and labeling

(4) Storage of in-process materials

(5) Manufacturing and processing operations

(6) Packaging and labeling operations

(7) Quarantine storage before release of drug products

(8) Storage of drug products after release

(9) Control and laboratory operations

(10) Aseptic processing, which includes as appropriate:

(i) Floors, walls, and ceilings of smooth, hard surfaces that are easily cleanable

(ii) Temperature and humidity controls

(iii) An air supply filtered through high-efficiency particulate air filters under positive pressure, regardless of whether flow is laminar or non-laminar

(iv) A system for monitoring environmental conditions

(v) A system for cleaning and disinfecting the room and equipment to produce aseptic conditions

(vi) A system for maintaining any equipment used to control the aseptic conditions.

참고자료 캐나다 GUI-0001

건물/시설

규정C.02.004

많은 양 또는 배치단위의 의약품이 생산, 포장/라벨, 되거나 저장되는 건물은 다음과 같은 방식으로 디자인, 건축되고 유지되어야 한다

(a) 청결하고 위생적이며 잘 정돈된 조건에서의 작업을 가능하게 하고

(b) 건물/공간 내 모든 표면의 효율적인 세척이 가능해야 하며

(c) 의약품의 오염과 이물질이 의약품에 투입되는 것을 막을 수 있어야 함.

근거

제약 시설은 청결함과 질서 정연함이 유지되며 오염을 방지할 수 있도록 설계되어야

한다. 정기적인 유지 보수는 이러한 시설이 변질되는 것을 막기 위하여 필수적으로 행해져야 한다. 이러한 노력들의 궁극적인 목 적은 물품의 품질을 유지하는 것에 있다.

6. 시설의 배치는 혼동을 피하고, 인원과 재료의 이동에 최적화하여 설계한다.
   6.1 모든 생산 활동과 입고를 위한 충분한 공간이 있어야 한다.
   6.2 작업 공간 안에 장비와 (부품과 도구들을 포함하여) 재료들의 질서 있는 배치가 가능해야 한다.
8. 의약품의 생산에 사용된 액체와 가스들의 배출구는 그 내용물에 대해 명확히 확인한다.
9. 시설들은 수리상태가 양호하게 잘 유지되어야 한다. 수리 및 유지보수 작업은 의약품의 품질에 영향을 주지 않는다.
10. 필요할 경우, 진동, 전기 방해, 과도한 습기 등의 외부 요인들에 민감한 장비 및 관련 제어 시스템을 보호하기 위한 별도의 방이 제공되어야 한다.
11. 제작자와 포장업자는 해당 작업 시설이 제품 간의 교차 오염을 최 소화 하는 방식으로 설계되었음을 증명해야 한다.
    11.1 캠페인 생산은 제품별로 적절한 근거자료가 제공되고, 밸리데이션이 실시되고, 엄격한 검증과 모니터링 수단이 존재하며 교차오염이 최소화되었다는 것이 증명될 시에는 허용된다.

Premises

Regulation

C.02.004

The premises in which a lot or batch of a drug is fabricated, packaged/labelled or stored shall be designed, constructed and maintained in a manner that

(a) permits the operations therein to be performed under clean, sanitary and orderly conditions

(b) permits the effective cleaning of all surfaces therein and Health Canada / Health Products and Food Branch Inspectorate Good Manufacturing Practices(GMP) Guidelines-2009 Edition, Version 2 (GUI-0001) / March 4, 2011 Page 10 of 100

(c) prevents the contamination of the drug and the addition of extraneous material to the drug.

Rationale

The pharmaceutical establishment should be designed and constructed in a manner that permits cleanliness and orderliness while preventing contamination. Regular maintenance is required to prevent deterioration of the premises. The ultimate objective of all endeavours is product quality.

6. Premises layout is designed to avoid mix-ups and generally optimize the

flow of personnel and materials.

6.1 There is sufficient space for receiving and all production activities.

6.2 Working spaces allow the orderly and logical placement of equipment (including parts and tools) and materials.

8. Outlets for liquids and gases used in the production of drugs are clearly identified as to their content.

9. Premises are maintained in a good state of repair. Repair and maintenance operations do not affect drug quality.

10. Where necessary, separate rooms are provided and maintained to protect equipment and associated control systems sensitive to vibration, electrical interference, and contact with excessive moisture or other external factors.

11. Fabricators and packagers must demonstrate that the premises are designed in such a manner that the risk of cross-contamination between products is minimized.

11.1 Campaign production can be accepted where, on a product by product basis, proper justification is provided, validation is conducted and rigorous validated controls and monitoring are in place and demonstrate the minimization of any risk of crosscontamination.

참고자료 일본 MHLW ordinance No. 179

(건물과 시설)

제9조 제조소의 건물과 시설은 다음의 항에 적합해야 한다.

(1) 사용에 따라 적절하게 청소, 유지되고, 필요한 장소의 경우 살균되며 그 기록은 문서화된 절차에 따라 만들어지고 유지되어야 한다.

(2) 유독가스의 처리를 위해 필요한 시설이 제공되어야 하고, 제품에 등에 따라 잘 관리되어야 한다.

(3) 공간 중에 작업실은 제품의 형태, 제형과 제조공정에 따라 먼지 또는 미생물의 오염을 방지하기 위한 건물과 시설이 제공되어야 한다. 이러한 조항은 제조시설 등이 동등한 기능을 제공할 경우 적용되지 아니한다.

(Building and Facility)

Article 9 The buildings and facilities of the manufacturing site of the products shall comply with following requirements.

(1) To be appropriately cleaned and maintained according to the use, to

be sterilized where necessary, and to be ensured that records thereof are established and maintained, in accordance with the documented procedure, etc.,

(2) To be provided with the facilities necessary for disposing of the poisonous gases, in case where they are handled according to the products, etc.,

(3) To be ensured that the work rooms, among the areas, are provided with the buildings and facilities necessary for preventing contamination with dust or microorganisms, according to the type, dosage form and manufacturing process of the products, with the proviso that this provision shall not apply in case where the manufacturing facilities, etc. provide equivalent functions.

참고자료 일본 MHLW ordinance No. 2

제6조

(2) 제품과 원료 (현재 조항부터 제10조항까지, 이하 "제품 등" 이라 함)가 오염되거나 혼합되지 않게 보호하고, 방해 받지 않고 효율적인 작업을 수행할 수 있으며, 세척과 관리가 쉬운 곳이어야 한다.

(4) 생산 작업이 수행되는 공간 (이하 "작업공간" 이라 함)은 아래의 요구 사항을 따라야 한다,

A. 적당히 밝고, 공기가 잘 통하며 깨끗해야 함

B. 거주 구역 및 비위생적인 공간으로부터 명확하게 격리되어야 함

C. 방해 받지 않고 작업을 수행할 수 있을 만큼 충분한 공간이 제공되어야 함

D. 방진 및 해충 (곤충과 rodent) 관리 시스템이 갖추어진 건물 및 시설이 제공되어야 함. 단, 이 조항은 의약품 제조에 쓰이는 원료의약품(이하 "API" 라 함)의 최종 정제 공정 전 단계의 작업이 이루어지는 작업공간과 이 같은 공정이 일어나는 시설 중 밀폐된 구조를 갖춘 곳에는 적용되지 않음

E. 폐수와 폐기물 처리에 필요한 시설 및 장비가 제공되어야 함

F. 제품에 따라 유독가스를 폐기 처리해야 하는 경우, 필요한 시설 및 장비가 제공되어야 함 (법규 Article 14, Paragraph 2, Item (4)의 규정에 따라 "Cabinet Orders"에 명시된 의약품과 관련이 있는 유독가스의 경우는 제외함)

Article 6

(2) To be placed for preventing the products and raw materials (hereinafter referred to as "products, etc." from this Article to Article 10) from being mixed up or contaminated and for allowing the efficient and

appropriate conduct of the operations without hindrance, and to be those that can be easily cleaned and maintained.

(4) To be ensured that the areas where the manufacturing operations are conducted (hereinafter referred to as "work areas") meet the following requirements,

a. Being appropriately illuminated and ventilated, and clean,

b. Being distinctly segregated from the living quarters and unsanitary areas,

c. Being provided with sufficient area necessary for conducting the operations without hindrance,

d. Being provided with the buildings or facilities for controlling dust, insects and rodents, with the proviso that this provision shall not apply to the work areas where the process prior to the final purification of the products concerned with the active pharmaceutical ingredients provided for the purpose of being used for the manufacturing of drugs(hereinafter referred to as "APIs") and the manufacturing facilities for such process are the well-closed structure,

e. Being provided with the facilities or equipment necessary for disposing of the waste water and waste materials, and

f. Being provided with the facilities necessary for disposing of the poisonous gases in case where they are handle according to the products, etc. (excluding those concerned with the drugs specified in Cabinet Orders that are provided to be established under the provision of Item(4) of Paragraph 2 of Article 14 of Law).

제3조(의약품 등 제조소의 시설 기준 등) ① 의약품 또는 의약외품(이하 "의약품등"이라 한다) 제조소에는 다음 각 호의 시설 및 기구를 갖추어야 한다.
2. 원료·자재 및 제품의 품질을 관리하는 시험실

해 설

1) 시험실은 이화학시험실, 미생물시험실, 동물시험실 등으로 구분될 수 있다.
2) 미생물시험실은 미생물한도시험과 무균시험실 등으로 구분될 수 있다.

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

12.33 QC 시험 시설은 생산지역과 분리되어야 한다. 특히 생물학적 시험, 미생물시험, 방사성 동위원소 시험을 실시하는 지역은 서로 분리되 어야 한다.
12.34 QC 시험시설에서 실시되는 작업에 맞게 QC시험 시설을 설계한다. 혼입과 교차오염을 방지하기 위한 충분한 공간이 있어야 한다. 검 체와 참조 표준품(필요하면 냉각), 용매, 시약, 기록서 보관에 적합한 공간이 적절하게 있어야 한다.
12.35 시험시설의 설계 시에는 시공 자재의 적합성, 가스 방지, 환기를 고 려해야 한다. 시험지역과 생산지역의 공기 공급을 분리시킨다. 생 물학적 시험, 미생물학적 시험, 방사성 동위원소 시험 시설에는 별 도의 공조장치와 기타 장치를 구비해야 한다.
12.36 전기적 장애, 진동, 과도한 습기와의 접촉, 기타 외적 요소로부터 보호하기 위하여 또는 장치를 격리시킬 필요가 있는 경우에, 장치 를 위한 별도의 작업실이 필요할 수 있다.

12.33 QC laboratories should be separated from production areas. Areas where biological, microbiological or radioisotope test methods are employed should be separated from each other.
12.34 QC laboratories should be designed to suit the operations to be carried out in them. Sufficient space should be given to avoid mix ups and cross-contamination. There should be adequate suitable storage space for samples, reference standards (if necessary, with cooling), solvents, reagents and records.

12.35 The design of the laboratories should take into account the suitability of construction materials, prevention of fumes and ventilation. There should be separate air supply to laboratories and production areas. Separate air-handling units and other provisions are needed for biological, microbiological and radioisotope laboratories.

12.36 A separate room may be needed for instruments to protect them against electrical interference, vibration, contact with excessive moisture and other external factors, or where it is necessary to isolate the instruments.

제3조(의약품 등 제조소의 시설 기준 등) ① 의약품 또는 의약외품(이하 "의약품등"이라 한다) 제조소에는 다음 각 호의 시설 및 기구를 갖추어야 한다.
3. 원료·자재 및 제품을 보관하는 보관소

해 설

1) 출발물질과 포장자재, 중간제품, 벌크제품, 최종제품, 격리보관 중인 제 품, 출하승인 제품, 부적합품, 반품 또는 회수제품 등 각종 물품과 제품 을 유형별로 적절하게 구분하여 체계적으로 보관할 수 있도록 보관 지역 은 충분한 용량을 갖추어야 한다.
2) 별도의 구역에 저장함으로써 격리상태를 확보하는 경우 이러한 구역은 명확하게 표시되어야 하고 권한있는 자만 이 구역에 출입할 수 있어야 한 다. 물리적인 격리를 대체하는 모든 시스템은 동등한 보안성을 제공하여 야 한다.

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

보관지역

12.15 출발물질과 포장자재, 중간제품, 벌크제품, 최종제품, 격리보관 중 인 제품, 출하승인 제품, 부적합품, 반품 또는 리콜제품 등 각종 물품과 제품을 유형별로 적절하게 분리/구분하여 체계적으로 보관할 수 있게, 보관 지역은 충분한 용량을 갖추어야 한다.

12.16 보관지역은 우수한 보관조건을 확보할 수 있도록 설계하고 조정한다. 특히 깨끗하고 건조해야 하며 충분한 조명이 제공되고 적합한 온도 범위 이내에서 유지되어야 한다. 특별 보관조건이 필요한 경 우(예, 온도, 습도)에는 이 조건을 확보하고 관리하고 모니터하고 기록한다.

12.17 하역 구역와 출하 구역이 분리되어 있고, 기상 조건으로 부터 물품과 제품을 보호할 수 있어야 한다. 입고하는 물품 용기를 보관하기 전에 필요에 따라 청소할 수 있도록 입고구역을 설계하고 이에 필요한 장비를 갖추어야 한다.

12.18 별도지역에 보관하여 격리 상태를 확보하는 경우, 이들 지역은 정 확히 표시하고 허가 받은 작업자만 출입할 수 있도록 한다. 물리적 격리 대신에 다른 시스템을 채택하는 경우에는 보안성이 동등해야 한다.

12.19 부적합품, 리콜제품, 또는 반환 물품이나 반품을 구분하여 보관한다.

12.20 고활성 물품 및 방사성 물품, 마약류, 기타 위험한 의약품, 그리고 남용, 화재, 폭발

리스크가 있는 성분은 안전하고 보안 장치를 갖춘 지역에 보관한다.

12.21 인쇄 포장자재는 의약품의 표시사항 적합성을 보증하는 데 특히 중요하므로, 이들 물품의 검체채취와 안전하고 확실한 보관에 특히 주의해야 한다.

12.22 일반적으로 출발물질의 검체 채취를 위한 별도의 지역이 있어야 한다.(보관지역에서 검체를 채취하는 경우에는, 오염이나 교차오염을 방지할 수 있는 방식으로 검체를 채취해야 한다.)

12.26 작업 및 반제품 보관 공간은 각종 의약품이나 원료 사이의 혼동 리스크를 최소화하고, 교차오염을 피하며, 제조나 관리 단계를 생 략하거나 잘못 적용하게 될 리스크를 최소화할 수 있도록, 설비와 물품을 순서에 따라 논리적으로 배치할 수 있게 적절해야 한다.

Storage areas

12.15 Storage areas should be of sufficient capacity to allow orderly storage of the various categories of materials and products with proper separation and segregation: starting and packaging materials, intermediates, bulk and finished products, products in quarantine, and released, rejected, returned or recalled products.

12.16 Storage areas should be designed or adapted to ensure good storage conditions. In particular, they should be clean, dry, ufficiently lit and maintained within acceptable temperature limits. Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity) these should be provided, controlled, monitored and recorded where appropriate.

12.17 Receiving and dispatch bays should be separated and protect materials and products from the weather. Receiving areas should be designed and equipped to allow containers of incoming materials to be cleaned if necessary before storage.

12.18 Where quarantine status is ensured by storage in separate areas, these areas must be clearly marked and their access restricted to authorized personnel. Any system replacing the physical quarantine should give equivalent security.

12.19 Segregation should be provided for the storage of rejected, recalled, or returned materials or products.

12.20 Highly active and radioactive materials, narcotics, other dangerous medicines, and substances presenting special risks of abuse, fire or explosion should be stored in safe and secure areas.

12.21 Printed packaging materials are considered critical to the conformity

of the pharmaceutical product to its labelling and special attention should be paid to sampling and the safe and secure storage of these materials.

12.22 There should normally be a separate sampling area for starting materials. (If sampling is performed in the storage area, it should be conducted in such a way as to prevent contamination or crosscontamination.)

12.26 The adequacy of the working and in-process storage space should permit the orderly and logical positioning of equipment and materials so as to minimize the risk of confusion between different pharmaceutical products or their components, to avoid cross-contamination, and to minimize the risk of omission or wrong application of any of the manufacturing or control steps

참고자료 일본 MHLW ordinance No. 136

(의약품보관소의 관리)

제15조 의약품의 판매권자는 의약품을 판매할 목적으로 제조 또는 수입한 의약품을 보관 또는 전시하기 위해서는 다음의 규정을 따라야 한다.

(1) 의약품의 보관 또는 전시를 위한 책임자를 지정

(2) 의약품의 보관 또는 전시의 의무를 가진 사람은 책임자를 포함하여 다음의 요건을 만족해야한다.

a. 품질보증부서에 속하지 않아야 한다.

b. 의무를 수행하기 위해 필요한 능력과 필요한 교육을 이수해야 한다.

(3) 일반적인 판매관리자가 의무를 수행하고, 적절하게 유지하기 위해서 사무실에는 다음의 조건을 만족시키는 건물과 시설이 제공되어야 한다.

a. 의약품을 위생적이고 안전하게 보관하기 위해 필요한 시설

b. 작업을 적절하고 효율적으로 할 수 있도록 필요한 충분한 공간

c. 방사선 의약품을 취급하는 장소에서는 약국 등의 건물과 시설에 관한 규정의 1조 2, 3, 4항에 규정된 법률의 준수. 이러한 경우에 규정의 1조의 3,4항의 규정에서 dispensing rooms은 work rooms으로 읽을 수 있다.

(4) 의약품의 수령과 배송의 관리를 포함하여 보관 또는 전시의 의무에 관련된 기록을 작성해야 한다.

(Control of Drug Storage, etc.)

Article 15 The marketing authorization holder of drugs, in case where

he/she stores or displays the drugs he/she manufactured, etc. or imported for the purpose of marketing, shall meet the following requirements.

(1) To assign responsible persons in charge of the duties of storing or displaying the drugs, or

(2) To ensure that the personnel engaged in the duties of storing or displaying the drugs, including the responsible persons, meet the following requirements,

a. Not belonging to the quality assurance department, and

b. Having competence necessary for conducting the duties, and having completed necessary training.

(3) To be provided with the buildings and facilities that meet the following requirements in the office where the general marketing manager conducts his/her duties, and to maintain them properly, and

a. Being provided with the facilities necessary for storing the drugs sanitarily and safely,

b. Being ensured sufficient area necessary for conducting the operations properly and efficiently, and

c. Conforming to the provision specified in Paragraphs 2,3, and 4 of Article 1 of the Regulations for Buildings and Facilities of Pharmacies, etc.(MHLW Ministerial Ordinance No,2, 1961) in case where he/she handle the radio-pharmaceuticals. In this case, “dispensing rooms” in the provisions of Paragraphs 3 and 4 of Article 1 of the Regulations shall read “work rooms”.

(4) To establish records concerned with the duties of storing or displaying the drugs including control of the receipt and delivery of the drugs.

제3조(의약품 등 제조소의 시설 기준 등) ① 의약품 또는 의약외품(이하 "의약품등"이라 한다) 제조소에는 다음 각 호의 시설 및 기구를 갖추어야 한다.
4. 제조 및 품질관리에 필요한 시설 및 기구

해 설

1) 설비는 오류나 오염 위험을 방지할 수 있도록 설치하여야 한다.
2) 제조설비는 제품에 어떠한 위해도 가해서는 아니 된다. 제품과 접촉하는 제조설비의 부품은 제품의 품질에 영향을 미쳐서 위해를 가할 수 있는 정도의 반응성, 첨가성, 흡수성이 없어야 한다.
3) 제조 및 관리 작업에 사용가능한 적절한 범위와 정확성을 갖춘 저울과 측정설비가 있어야 한다.

참고자료 일본 MHLW ordinance No. 2

제6조 (1) 제조소 내, 제품(“제품”은 중간 공정을 거쳤거나 완제품으로 생산되기 위해 추가적인 공정을 거쳐야 하는 제품들도 포함. 이러한 제품들을 이하 “중간 제품(Intermediate Product)” 이라 함) 생산을 위해 필요한 시설과 장비들이 제공되어야 한다. (7) 제품 등과 포장 및 라벨링 재료의 시험에 필요한 시설과 장비가 구비 되어야 함. 이 조항은 원료 및 재료의 제조업체가 자신들의 시험 장비를 사용하거나 다른 시험 기관을 통해 시험을 수행할 의무가 있고, 이러한 방식의 시험이 적절하다고 확인된 경우에는 적용되지 않는다
Article 6 (1) To be provided with the facilities and equipment necessary for manufacturing the products (including those that have undergone the intermediate process and need to undergo subsequent process to be the (final) products (hereinafter referred to as “intermediate products”), and hereinafter referred to as such) in the manufacturing site, (7) To be provided with the facilities and equipment necessary for testing the products, etc. and packaging and labeling materials, with the proviso that this provision shall not apply in case where the testing is conducted on the manufacturer’s etc. own responsibilities using their other testing facilities or other testing institutions and such conduct is verified to present no hindrance to the proper testing.

제3조(의약품 등 제조소의 시설 기준 등)

② 의약품등 외의 물품을 제조하는 자가 의약품등을 제조하려는 경우 해 당 물품 제조를 위한 시설이 다음 각 호의 요건을 갖춘 때에는 그 물품 제조를 위한 시설을 의약품등 제조소의 시설로 갈음할 수 있다.

1. 의약품등 외의 물품 제조를 위한 시설이 제1항 각 호에 적합할 것
2. 의약품등과 의약품등 외의 물품이 상호 간에 오염될 우려가 없을 것

해 설

일반적으로 의약품 제조구역에서 의약품 제조용 설비를 사용하여 비의약품 을 제조하지 않아야 한다. 다만, 의약품등 외의 물품을 제조하는 자가 의약 품등을 제조하려는 경우에는 다음의 사항을 반드시 충족하여야 한다.

1) 의약품등 외의 물품 제조를 위한 시설이 제1항 각 호에 적합할 것
2) 의약품등과 의약품등 외의 물품이 상호 간에 오염될 우려가 없을 것

제3조(의약품 등 제조소의 시설 기준 등)

③ 의약품의 제조업허가 또는 의약외품의 제조업신고를 한 자(이하 "의약품등의 제조업자"라 한다)는 의약품등 상호 간에 오염될 우려가 없는 경우에는 해당 의약품등의 제조소 시설을 다른 의약품등의 제조소 시설로 갈음할 수 있다.

해 설

이 규정은 의약품·의약외품 제조업허가를 받은 자가 상호간에 오염의 우려가 없는 경우에는 그 시설을 공용할 수 있다는 것이다. 예를 들면 의약외품의 제조소가 의약품 GMP의 요건을 갖추어 GMP 승인을 받으면 같은 시설에서 의약품을 제조할 수 있으며, 또 의약품 제조소에서 의약외품도 제조할 수 있다는 것이다.

1 – 위탁에 의한 시설 및 기구 이용

제4조(위탁에 의한 시설 및 기구 이용)

① 의약품등의 제조업자는 의약품등의 제조 또는 시험을 다른 의약품등의 제조업자 등에게 위탁하는 경우에는 제3조제1항에 따른 시설 및 기구 중 위탁한 업무에 관련되는 시설 및 기구를 갖추지 아니할 수 있다.

② 제1항에 따라 의약품등의 제조업자가 의약품등의 제조 또는 시험을 다 른 의약품등의 제조업자 등에게 위탁하는 경우 그 수탁자의 범위와 위 탁자 및 수탁자의 준수사항은 총리령으로 정한다.

해 설

의약품의 위탁제조 및 시험관리에 관한 상세사항은 본문의 '15. 위탁제조 및 위탁시험의 관리'를 참고한다.

관련 규정 의약품등의 제조업자 및 수입자의 시설기준령 시행규칙
제11조 (수탁자의 범위와 준수사항 등)

관련 규정 의약품의 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 7. 위탁제조 및 시험

1 – 제조시설 및 기구의 다른 용도 이용

제5조(제조시설 및 기구의 다른 용도 이용)

의약품등의 제조업과 식품 제조업·가공업, 식품첨가물 제조업, 건강기능식품 제조업, 의료기기 제조업 또는 화장품 제조업을 함께 허가받거나 신고한 자는 식품·식품첨가물, 건강기능식품, 의료기기 또는 화장품(이하 이 조에서 "식품등"이라 한다)과 의약품등 상호 간에 오염될 우려가 없는 경우에는 해당 의약품등의 제조시설 및 기구를 식품등을 제조하기 위한 용도로 이용할 수 있다.

해 설

일반적으로 의약품 제조구역에서 의약품 제조용 설비를 사용하여 비의약품 을 제조하지 않아야 한다. 다만, 의약품등 외의 물품을 제조하는 자가 의약 품등을 제조하려는 경우에는 의약품등과 의약품등 외의 물품이 상호 간에 오염될 우려가 없어야 하며, 의약품등 외의 다른 물품의 제조로 인하여 의 약품등의 순도, 함량 등을 저하시키는 결과가 되지 않도록 하여야 한다. 이러한 제품은 예외적인 경우에 한하여 특히 주의조치를 취하고 필요한 밸리데이션을 실시하는 경우에는 동일 시설에서 제조할 수 있다. 살충제, 제초제와 같은 독성 제품은 의약품을 제조하는 시설에서 제조하지 아니하여야 한다.

2 의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙

2 - 의약품 등 제조소의 시설기준 등

「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령」(이하 "영"이라 한다) 제3조제1항제1호에 따른 작업소(이하 "작업소"라 한다)는 다음 각 호의 기준에 따라야 한다.

1. 무균제제(無菌製劑)(주사제·점안제 및 안연고제를 말한다. 이하 같다)의 작업소, 페니실린제제의 작업소, 세팔로스포린제제의 작업소, 카바페넴제제의 작업소, 모노박탐제제의 작업소, 성호르몬제제의 작업소, 세포독성 항암제제의 작업소, 생물학적제제등(「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제1호에 따른 생물학적제제등을 말한다. 이하 같다)의 작업소 및 그 밖의 제제 작업소는 각각 분리되어 있을 것. 다만, 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 경우에는 그러하지 아니할 수 있다.

해 설

페니실린제제의 작업소, 세팔로스포린제제의 작업소, 카바페넴제제의 작업소, 모노박탐제제의 작업소, 성호르몬제제의 작업소, 세포독성 항암제제의 작업소, 생물학적제제등은 특수제제로 분류된다. (카바페넴제제 및 모노박탐제제와 각각의 원료의약품의 작업소는 2018년 10월 29일부터 작업소 분리 의무가 적용됨)

1) 상기 제제는 교차오염으로 인한 아래와 같은 위험이 있으므로 출입구, 공조시설을 포함하여 해당 작업소를 분리하여야 한다.

가) 작업자에게 과민반응을 일으킬 우려가 있는 약물(예 : 페니실린제제, 세팔로스포린제제, 카바페넴제제, 모노박탐제제)의 제조에는 출입(인동선, 물동선), 공조시설, 설비, 원료 보관 등 제조 전반에 걸친 전용의 제조구역을 설치해야 한다.

나) 감염성이 있거나(예 : 혈액제제) 약리작용이나 독성이 강하여 다른 제품이나 작업자에게 위해할 수 있는(예 : 세포독성항암제, 성호르몬제) 제조에는 밸리데이션된 불활화 또는 세척방법이 없으면 분리된 전용의 제조구역을 설치하여야 한다.

2) 또한 해당물질이 작업소 외부로 유출되지 않도록 하드웨어 및 소프트웨어 측면으로 대책을 마련하여 관리하도록 하고, 주기적으로 해당물질이 외부로 유출되는지 평가하여야 한다.

3) 다만, 시험실, 보관소, 용수시설 및 압축공기 시설이 전용으로 사용되지 않는 경우에는 교차오염의 우려가 없도록 적절한 대책을 마련하여야 한다.

4) 아울러 방사성동위원소 시험실(방사성 차폐장치가 있는 기계(기기)의 경우 제외), 생물학적 시험실(혈액 및 살아있는 세포를 취급하는 경우에 한함), 미생물학적 시험실, 이화학적 시험실은 각각 별도로 분리되어 있어야 한다. 생물학적 검체 또는 방사성 검체와 같은 특정물질을 다루는 시험실은 관련 규정이 있는 경우 별도 요건이 필요하며, 동물시험실은 별도의 동물용 출입구와 공기조화장치를 갖추어 다른 구역과 완전히 분리하여야 한다.

교차오염 관리에 대한 상세한 사항은 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 17] 5.2 및 다음 자료를 참고한다.

관련 규정 의약품의 제조 및 품질관리에 관한 규정

[별표 17] 3. 시설, 설비 및 기계(기기)
[별표 17] 5.2. 제조 시 교차오염의 방지

참고자료 PIC/S PART I

작업 구역

3.6 교차 오염으로 인한 심각한 의학적 위해의 위험을 최소화하기 위하여 고민감성 물질(예를 들어 페니실린) 또는 생물학적 제제 (예를 들어 살아있는 미생물 유래 제제)와 같은 특정 의약품 제조에는 전용 시설 및 자제봉쇄시설을 사용하여야 한다. 특정 항생제, 호르몬제, 세포독성제품, 고활성의약품, 비의약품과 같은 특정 추가 제품 제조를 동일 시설에서 실시하여서는 안 된다. 예외적인 경우 이러한 제품에 대해 구체적인 주의조치를 하고 필요한 밸리데이션을 실시하면 동일 시설에서 캠페인 작업원칙을

인정할 수 있다. 살충제, 제초제 같은 독성제품은 의약품을 제조하는 시설에서 제조하여서는 안 된다.

PRODUCTION AREA

3.6 In order to minimise the risk of a serious medical hazard due to cross-contamination, dedicated and self-contained facilities must be available for the production of particular medicinal products, such as highly sensitising materials (e.g. penicillins) or biological preparations (e.g. from live micro-organisms). The production of certain additional products, such as certain antibiotics, certain hormones, certain cytotoxics, certain highly active drugs and non-medicinal products should not be conducted in the same facilities. For those products, in exceptional cases, the principle of campaign working in the same facilities can Chapter 3 Premises and equipment PE 009-9 (Part I)-12-1 September 2009 be accepted provided that specific precautions are taken and the necessary validations are made. The manufacture of technical poisons, such as pesticides and herbicides, should not be allowed in premises used for the manufacture of medicinal products.

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

12.24 교차오염에 의한 심각한 의학적 위해 위험을 최소화하기 위하여, 고민감성 물질(예: 페니실린)이나 생물학적제제(예: 살아있는 미생물)같은 특정의약품의 생산에는 전용의 자체봉쇄 시설을 구비해야 한다. 일부 항생제, 호르몬, 세포독성 성분, 특정 비의약품등 기타 고활성 제품을 동일 시설에서 생산해서는 안 된다. 예외적으로 동일시설에서 캠페인 작업을 하는 것은 허용될 수 있다. 다만 특이적인 주의 조치를 취하고 밸리데이션(세척 밸리데이션 포함)을 실시해야 한다. 살충제와 제초제 같은 독성 물질을 의약품 제조용 시설에서 제조해서는 안 된다.

12.24 In order to minimize the risk of a serious medical hazard due to cross-contamination, dedicated and self-contained facilities must be available for the production of particular pharmace utical products, such as highly sensitizing materials (e.g. penicillins) or biological preparations (e.g. live microorganisms). The production of certain other highly active products, such as some antibiotics, hormones, cytotoxic substances and certain non-pharmaceutical products, should not be conducted in the same facilities. In exceptional cases, the principle of campaign working in the same facilities can be accepted provided that specific

precautions are taken and the necessary validations (including cleaning validation) are made. The manufacture of technical poisons, such as pesticides and herbicides, should not be allowed in premises used for the manufacture of pharmaceutical products.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart C -건물 및 시설
§211.42 설계 및 시공특성
(d) 페니실린의 제조, 공정 및 포장과 관련된 작업은 다른 의약품 작업과 분리된 별도의 시설에서 수행해야 한다.

Subpart C-Buildings and Facilities
Sec. 211.42 Design and construction features.
(d) Operations relating to the manufacture, processing, and packing of penicillin shall be performed in facilities separate from those used for other drug products for human use.

참고자료 미국 Guidance for industry : "NON-Penicillin Beta Lactam Drugs: A CGMP Framework for preventing Cross-Contamination

FDA는 베타락탐을 제조하는 구역은 다른 제조구역과 분리시키고, 독립된 공조시스템을 구축하여 관리하도록 권장한다.
베타락탐 제제를 제조하는 회사는 제조 공정 중 잠재적인 교차오염이 있는지 평가해야 하고 교차오염을 제거하는 적절한 대책을 마련해야 한다.

Accordingly, FDA recommends that the area in which any class of sensitizing beta-lactam is manufactured be separated from areas in which any other products are manufactured, and have an independent air handling system.
Accordingly, firms that manufacture beta-lactam intermediates or receive them for further processing, as well as firms whose manufacturing processes result in beta-lactam derivatives, should evaluate their manufacturing operations for the possibility of cross-contamination and implement appropriate controls to reduce or mitigate the potential for cross-contamination.

참고자료 캐나다 GUI-0001

11.2 자체봉쇄 시설은 아래 경우에 필수적이다:

11.2.1 페니실린과 세팔로스포린과 같이 매우 민감한 특정 의약품 클래스

11.2.2 Potent steroids, 세포독성항암제 또는 감염우려가 있는 의약품(예: 생백신) 등, 검증된 세척과정과 불활화 절차가 확립되지 않은(잔여물의 수용 레벨이 검출 한계 이하인 경우 등) 강력한 의약품 클래스

11.3 위에 명시된 해설 11.2.1, 11.2.2에 명시된 제품들의 경우, 최종 포장 용기와 1차 포장의 의약품 잔여물로 인한 외부 오염이 설립된 한도를 초과하지 않아야 한다.

11.3.1 제품이 최종 포장용기에 동봉되고 교차 오염의 위험을 최소화하는 장치들이 존재하는 경우에 한해서 제품을 일반 지역에 저장할 수 있다.

11.4 살충제나 제초제 같은 매우 독성이 강한 비의약품들은 의약품이 제조되는 시설에서 생산되어서는 안 된다.

11.2 Self-contain facilities are required for:

11.2.1 certain classes of highly sensitizing drugs such as penicillins and cephalosporins.

11.2.2 other classes of highly potent drugs such as potent steroids, cytotoxics, or potentially pathogenic drugs (e.g., live vaccines), for which validated cleaning or inactivation procedures cannot be established (e.g., the acceptable level of residue is below the limit of detection by the best available analytical methods)

11.3 For the types of products listed in interpretations 11.2.1 and 11.2.2, external contamination with drug product residues of the final container and primary packaging does not exceed established limits.

11.3.1 Storage in common areas is allowed once the products are enclosed in their immediate final containers and controls are in place to minimize risks of cross-contamination.

11.4 No production activities of highly toxic non-pharmaceutical materials, such as pesticides and herbicides, are conducted in premises used for the production of drugs.

제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

① 「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령」(이하 "영"이라 한다) 제3조제1항제1호에 따른 작업소(이하 "작업소"라 한다)는 다음 각 호의 기준에 따라야 한다.

2. 주사제의 작업소, 점안제의 작업소, 내용고형제의 작업소, 내용액제의 작업소, 외용액제의 작업소, 연고제의 작업소 및 그 밖에 제조공정이 서로 다른 제형(劑形)의 작업소는 각각 구획되어 있을 것

해 설

1) 이 기준에서는 주사제 등 제형군(대단위제형)별로 구획해야 할 작업소를 규정하고 있으며, 이에 따라 대한민국약전 세부제형을 분류한 상세내용은 「의약품 GMP 적합판정 및 적합판정서 발급 관련 업무처리방안」(식품의약품안전처 민원원인 안내서)을 참고한다.

<표1> 제형군별 완제의약품 약전제형 분류

제형군	약전제형 분류
①내용고형제	정제, 질정, 캡슐제, 산제, 과립제, 환제, 트로키제, 시럽제(고형), 흡입제(고형), 구강붕해정, 츄어블정(저작정), 발포정, 분산정, 용해정, 발포과립제, 다제, 구강용정제, 설하정, 박칼정, 부착정, 껌제, 구강용해필름, 흡입분말제, 점비분말제, 엑스제(고형), 경구용젤리제(반고형)
②주사제	주사제, 분말주사제, 수액제, 동결건조주사제, 이식제, 지속성주사제, 복막투석제, 관류제, 투석제(무균)
③점안제	점안제
④내용액제	경구용액제, 시럽제(액상), 유제, 현탁제, 엘릭서제, 레모네이드제, 틴크제, 유동엑스제, 주정제, 방향수제, 전제, 침제, 흡입제(액상), 흡입액제, 엑스제(액상), 구강용스프레이제, 흡입에어로솔제, 점비액제, 가글제(액상), 경구용젤리제(반고형)

제형군	약전제형 분류	
⑤외용액제	외용액제, 로션제, 리니멘트제(액상·반고형), 에어로솔제, 외용에어로솔제, 펌프스프레이제, 관장제(액상, 반고형), 가글제(액상), 혈액투석제(액상), 투석제(액상), 점이제(액상), 점이제(반고형), 점비액제	
⑥연고제	연고제, 크림제, 페이스트제, 리니멘트제(액상·반고형), 안연고제, 좌제, 겔제, 구강용반고형제, 직장용반고형제, 질용좌제, 관장제(액상, 반고형), 점이제(반고형)	
⑦그밖의 제형	첩부제군	첩부제, 카타플라스마제, 경피흡수제
	고형제군	외용산제, 흡입제(고형), 흡입분말제, 외용고형제(질정 포함), 가글제(고형), 혈액투석제(고형), 투석제(고형), 점이제(고형), 점비분말제
	액제군	에어로솔제, 흡입용에어로솔제, 외용에어로솔제, 흡입제(액상)
	점이제군	점이제(무균)
	가스군	흡입제(기체상)
⑧특수제제	페니실린 제제, 세팔로스포린제제, 카바페넴제제, 모노박탐제제, 성호르몬제, 세포독성항암제제, 생물학적제제등	

1) 약전제형은 '대한민국약전' 제제총칙의 형상·제형에 따라 고형, 반고형, 액상으로 세분화
2) '⑦ 그 밖의 제형'군은 제제의 기능, 제조방법 등을 고려해 다시 5개 군(첩부제군, 고형제군, 액제군, 점이제군, 가스군)으로 그룹핑
 – '그 밖의 제형'군의 약전제형은 5개 군별로 적합판정 및 해당 군별 약전제형 병기
3) '⑧ 특수제제의' 경우 해당 특수제제 및 약전제형 병기

참고자료 PIC/S PART I

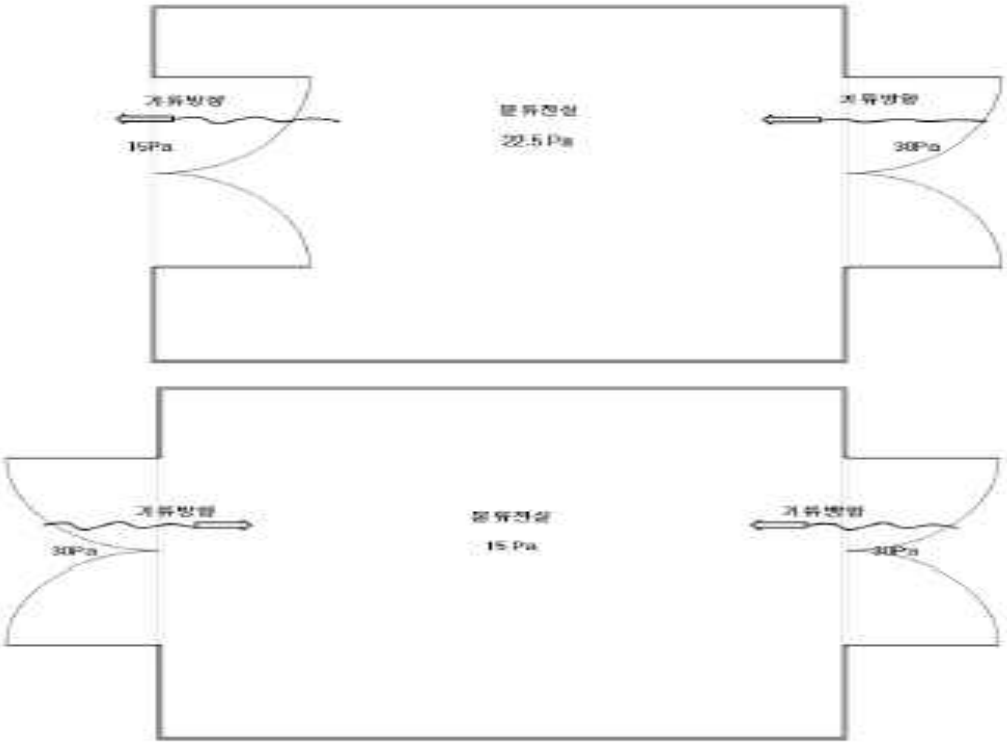
5.18 다른 원자재나 제품에 의한 출발물질 또는 제품의 오염은 피하여야 한다. 작업 중인 원자재 및 제품, 설비에 남은 잔류물, 작업자의 복장에서 먼지, 가스, 증기, 스프레이 또는 미생물이 통제되지 않고 방출되어 우발적인 교차오염의 위험이 발생한다. 이러한 위험의 중요성은 오염원 및 오염되는 제품의 종류에 따라 다르다. 가장 해로운 오염원은 고민감성 물질, 살아있는 생물을 포함한 생물학적 제재, 특정 호르몬, 세포독성물질, 그리고 기타 고활성 물질이다. 오염이 가장 큰 영향을 미치는 제품은 주사제, 투여량이 많은 제품, 장기간 투여하는 제품이다.
5.18 Contamination of a starting material or of a product by another material or product must be avoided. This risk of accidental cross-contamination arises from the uncontrolled release of dust, gases, vapours, sprays or organisms from materials and products in process, from residues on equipment, and from operators' clothing. The significance of this risk varies with the type of contaminant and of product being contaminated. Amongst the most hazardous contaminants are highly sensitising materials, biological preparations containing living organisms, certain hormones, cytotoxics, and other highly active materials. Products in which contamination is likely to be most significant are those administered by injection, those given in large doses and/or over a long time.

제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

② 제1항제1호 및 제2호에도 불구하고 폐쇄식 기계설비 등에 의하여 교차오염될 우려가 없는 작업소는 분리하거나 구획하지 아니할 수 있다.

해 설

1) 제형은 상이하나 동일한 원약분량 및 제조공정과 동등이상의 GMP 관리 및 품질관리 등 교차오염의 우려가 없어 작업소 및 제조시설을 공동으로 사용할 수 있는 경우에 대해서는 「제형이 다른 동일 제조공정 의약품의 제조시설 공동사용 검토지침」(식품의약품안전처 민원인 안내서)을 참고한다.
2) 교차오염 및 미생물 오염을 방지하기 위해서는 적절한 차압관리가 필요하다. 일반적인 차압 흐름에 대한 형태는 Cascade, Sink, Bubble 형태가 있다. 제조되는 제품의 특성과 목적에 맞게 적절히 활용한다.



* 출처 : WHO TRS No. 961 Figure 19, 20, 21

[그림 1] 차압흐름에 따른 형태의 예시

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

12.4 제조작업의 보호조치와 함께, 물품이나 제품의 오염을 유발할 수 있는 리스크가 최소화되는 환경에 시설이 위치해야 한다.

12.5 위생처리를 용이하게 할 수 있도록, 의약품 제조용 시설을 적합하게 설계하고 건설해야 한다.

12.6 시설은 신중하게 유지관리 하여야 하며, 보수와 유지관리 작업이 제품 품질에 어떠한 위해도 가하지 않도록 해야 한다.

12.7 시설은 상세한 절차 문서에 따라 청소하고 해당되는 경우에는 소독한다. 기록서를 유지한다.

12.4 Premises should be situated in an environment that, when considered together with measures to protect the manufacturing process, presents minimum risk of causing any contamination of materials or products.

12.5 Premises used for the manufacture of finished products should be suitably designed and constructed to facilitate good sanitation.

12.6 Premises should be carefully maintained, and it should be ensured that repair and maintenance operations do not present any hazard to the quality of products.

12.7 Premises should be cleaned and, where applicable, disinfected according to detailed written procedures. Records should be maintained.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart C-건물 및 시설

Sec. 211.56-위생

(b) 위생 관련 업무 분장과 건물 및 시설의 청소를 위한 청소주기, 방법, 사용설비 및 물품에 대하여 충분히 구체적으로 기술한 절차문서가 있어야 하며 이에 따라야 한다.

(c) 적합한 살서제, 살충제, 살균제, 훈증제 및 세척제와 소독제의 사용 방법에 대한 절차 문서를 갖추어야 한다. 상기 절차문서는 설비, 원료, 의약품 용기, 마개, 포장자재, 라벨자재 또는 의약품의 오염을 방지할 수 있도록 설계해야 하며, 이에 따라 작업을 하여야 한다. 살서제, 살충제 및 살균제는 "연방 살충제, 살균제 및 살서제법"에 의거하여 등록된 것이어야 하며 이에 따라 사용해야 한다.

(d) 위생작업 절차는 일상적인 작업 중에 정규 직원이 수행하는 업무는 물론이고 하청업체 또는 임시직직원이 수행하는 업무에도 적용되어야 한다.

§211.58 유지관리

의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 건물은 우수한 보수 상태로 유지되어야 한다.

Subpart C-Buildings and Facilities

Sec. 211.56-Sanitation

(b) There shall be written procedures assigning responsibility for sanitation and describing in sufficient detail the cleaning schedules, methods, equipment, and materials to be used in cleaning the buildings and facilities such written procedures shall be followed.

(c) There shall be written procedures for use of suitable rodenticides, insecticides, fungicides, fumigating agents, and cleaning and sanitizing agents. Such written procedures shall be designed to prevent the contamination of equipment, components, drug product containers, closures, packaging, labeling materials, or drug products and shall be followed. Rodenticides, insecticides, and fungicides shall not be used unless registered and used in accordance with the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (7 U.S.C. 135).

(d) Sanitation procedures shall apply to work performed by contractors or temporary employees as well as work performed by full-time employees during the ordinary course of operations.

Sec. 211.58 Maintenance.

Any building used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall be maintained in a good state of repair.

제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

③ 작업소에는 다음 각 호의 시설을 두어야 한다. 다만, 식품의약품안전처장이 해당 의약품의 제조방법이 원료합성 등과 같이 특수하다고 인정하는 경우에는 안전을 확보할 수 있는 적절한 조치를 취하고 그 시설의 일부를 작업소 외에 둘 수 있다.

1. 해당 제조소에서 제조하는 의약품의 제조 등에 필요한 용수시설

해 설

1) 제조용수는 상수, 정제수, 주사용수로 분류되며 해당 규격은 「대한민국약전」 등 공정서를 따른다.

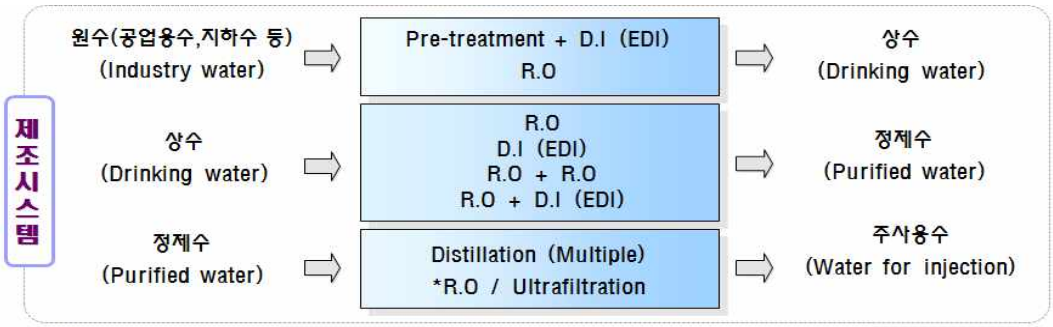
가) 정제수는 이온교환, 역삼투 또는 한외여과 등을 단독 또는 조합시킨 시스템에 의해 상수로부터 만든다.

나) 주사용수는 상수에 이온교환, 역삼투압 등에 의한 적정한 전처리를 한 물 또는 정제수의 증류 또는 초여과수를 통해 만든다. (초여과법 : 역삼투막 , 분자량 약 6000이상의 물질을 제거할 수 있는 한외 여과막 또는 이들의 막을 조합시킨 제조시스템)

2) 무균제제의 용수로 사용되는 경우 미생물 오염 및 엔도톡신 등에 대해 관리하여야 한다.

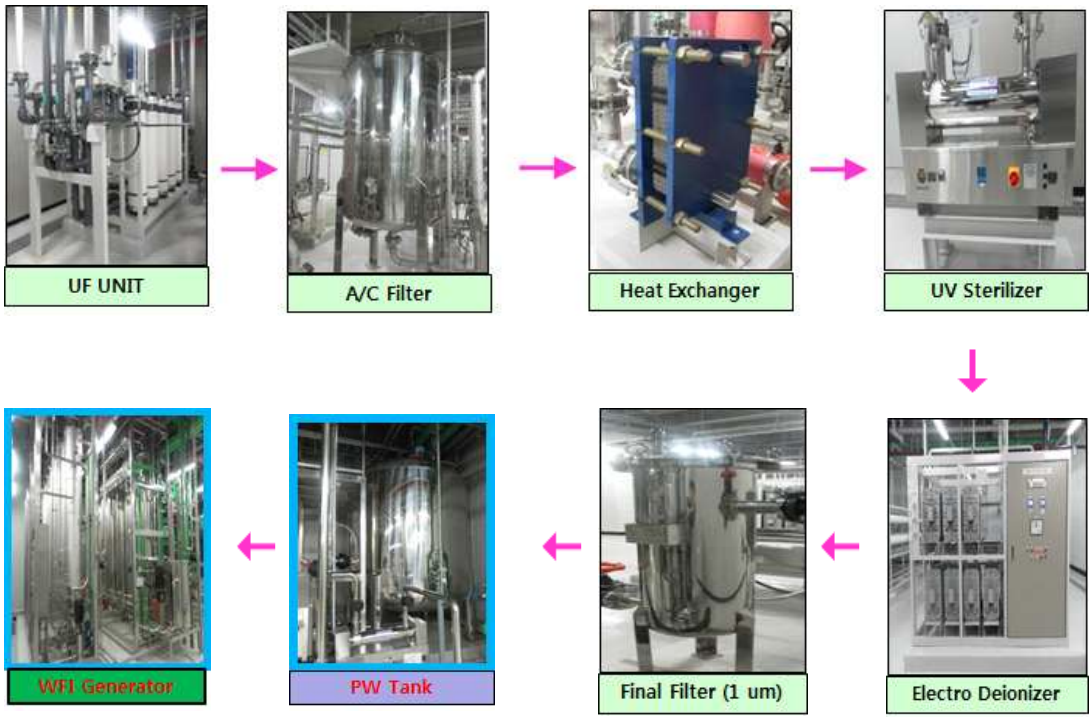
3) 제조용수뿐만 아니라 시험의 용도 또는 설비나 작업실 청소를 위해 사용되는 용수의 경우도 적정한 규격을 설정하고, 설정된 규격에 맞도록 관리하여야 한다.

4) 제조용수 시스템은 다음과 같이 구성되어 운영되며, 제조업체별로 운영방식은 상이할 수 있다.



* USP 기준. 주사용수는 일반적으로 증류하여 제조, 혹은 이와 동등하거나 그 이상의 효과를 가진 어떤 방법이든 사용하여 제조할 수 있다. 단, 이 경우 화학물질 및 미생물을 완전히 제거할 수 있어야 하며 이는 밸리데이션 되어야 한다

[그림 2] 제조용수 시스템



[그림 3] 제조용수 시스템 흐름(예시)

참고자료 PIC/S PART I

3.43 증류수, 탈이온수, 해당하는 경우 기타 용수 배관은 미생물오염에 대한 행동기준과 취하여야할 조치를 상세히 기술한 절차문서에 따라 소독하여야 한다.
3.43 Distilled, deionized and, where appropriate, other water pipes should be sanitised according to written procedures that detail the action limits for microbiological contamination and the measures to be taken.

참고자료 WHO TRS No. 970 GMP Annex 2

WHO GMP : water for pharmaceutical use

참고자료 WHO TRS No. 992 GMP

Appendix 2. Validation of Water system for pharmaceutical use

참고자료 일본 MHLW ordinance No. 179

제9조 (6) 제조에 필요한 수질과 양의 물을 공급하기 위한 시설(시설과 설비의 청소와 용기의 세척을 위한 시설 포함)이 제공되어야 한다.
Article 9 (6) To be provided with the facilities for supplying water (including those for cleaning the facilities and equipment and for washing the containers) of the quality and quantity necessary for the manufacturing.

제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

③ 작업소에는 다음 각 호의 시설을 두어야 한다. 다만, 식품의약품안전처장이 해당 의약품의 제조방법이 원료합성 등과 같이 특수하다고 인정하는 경우에는 안전을 확보할 수 있는 적절한 조치를 취하고 그 시설의 일부를 작업소 외에 둘 수 있다.

2. 쥐·해충·먼지 등을 막을 수 있는 시설

해 설

1) 벌레나 쥐와 같은 동물의 침입은 제조환경 및 제품에의 오염, 제품의 신뢰성에 영향을 미치는 외에 작업원에게도 피해를 줄 수 있기 때문에 이에 대한 대책이 필요하다.
2) 작업소나 보관소는 벌레나 설치류 등 동물의 침입으로 부터 최대한 보호할 수 있도록 설계 하고 필요한 시설 및 설비를 갖추어야 한다.
3) 방충·방서 대책으로는 건물 출입구에 Air shower나 air curtain 등의 침입 차단 시설을 설치하는 방법, 벌레 유인등을 설치하는 방법, 쥐약, 쥐덫 또는 초음파 퇴서기를 놓는 방법 등이 있다.
4) 방충·방서 설비는 그 설치 장소를 도면에 표시하여 관리하는 것이 바람직하다. 벌레나 쥐의 실내 침입여부 또는 서식 상태 등 그 추이를 파악하기 위하여 벌레 유인등이나 쥐덫 등 포획 시설에 대해 점검표를 작성하고 정기적으로 포획 수량 및 유형을 점검하고 기록할 수도 있다. 이를 통해 유의적인 변화가 확인되는 경우 의약품 제조에 미치는 영향을 고려하여 적절한 조치를 취하여야 한다.
5) 방충·방서의 작업을 외부업체에 의뢰하여 운영할 수 있으나 GMP 준수에 대한 관리책임은 제조업자에게 있으므로, 해당 외부업체를 평가하여 적합한 업체를 선정하고. 수행한 작업내용을 점검하고 확인하는 등 적절하게 관리하여야 한다.

관련 규정 의약품 등의 안전에 관한 규칙 [별표 1] 2.3 시설관리
[별표 1] 4.4 제조위생관리기준서
[별표 1] 9.2 작업소의 위생관리

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정
[별표 17] 3. 시설, 설비 및 기계 (기기)

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

12.9 시설은 곤충이나 새, 기타 동물의 유입에 대비한 최대한의 보호 기능을 발휘할 수 있도록 설계하고 그에 필요한 것들을 구비해야 한다. 설치류와 유해 생물관리를 위한 절차를 구비해야 한다.

12.9 Premises should be designed and equipped so as to afford maximum protection against the entry of insects, birds or other animals. There should be a procedure for rodent and pest control.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

§211.56 위생

(a) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 모든 건물은 깨끗하고 위생적인 상태로 유지되어야 한다. 그러한 모든 건물은 (실험동물 이외의) 설치류, 조류, 곤충류 및 기타 해충이 침입하지 않도록 되어야 한다. 쓰레기 및 유기 폐기물은 적시에 위생적인 방식으로 보관하고 폐기해야 한다.

Sec. 211.56 Sanitation.

(a) Any building used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall be maintained in a clean and sanitary condition, Any such building shall be free of infestation by rodents, birds, insects, and other vermin (other than laboratory animals). Trash and organic waste matter shall be held and disposed of in a timely and sanitary manner.

참고자료 캐나다 GUI-0001

2. 건물 내로 해충이 들어오는 것을 방지하고 건물 밖으로부터 이물질의 이동을 막고, 건물 내 지역과 지역 사이에서 발생하는 이물질의 이동도 방지할 수 있도록 디자인, 설계, 유지되어야 한다.

2. The premises are designed, constructed, and maintained such that they prevent the entry of pests into the building and also prevent the migration of extraneous material from the outside into the building and from one area to another.

제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

③ 작업소에는 다음 각 호의 시설을 두어야 한다. 다만, 식품의약품안전처장이 해당 의약품의 제조방법이 원료합성 등과 같이 특수하다고 인정하는 경우에는 안전을 확보할 수 있는 적절한 조치를 취하고 그 시설의 일부를 작업소 외에 둘 수 있다.

3. 위생적인 화장실·탈의실 및 수세시설

해 설

1) 갱의실은 제품의 특성, 제조방법을 고려해 적절하게 설치하여야 한다. 청정관리 지역 내에서 청정도가 높은 지역으로 출입하기 위해 추가 갱의를 할 수 있다. 이러한 갱의실의 경우 제조되는 제품과 청정도를 고려하여 적절한 설계가 요구 될 수 있다.
2) 수세시설 및 화장실은 사용하기 편리하여야 하고 사용자 수에 적합하여야 한다. 화장실은 작업소 또는 보관소와 직접 연결되지 아니하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3.6 부대구역

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

12.12 갱의시설, 작업복의 보관시설, 수세 및 화장실 시설은 쉽게 접근할 수 있어야 하고 사용자의 수에 적절해야 한다. 화장실이 생산이나 보관 지역과 직접 연결되어서는 안 된다.
12.12 Facilities for changing and storing clothes and for washing and toilet purposes should be easily accessible and appropriate for the number of users. Toilets should not communicate directly with production or storage areas.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

§211.52 세면시설 및 화장실

냉온수, 비누 또는 세제, 건조기 또는 일회용 타월 및 작업지역에서 용이하게 접근할 수 있는 깨끗한 화장실을 포함하여 적절한 세면시설을 구비해야 한다.

Sec. 211.52 Washing and toilet facilities.

Adequate washing facilities shall be provided, including hot and cold water, soap or detergent, air driers or single-service towels, and clean toilet facilities easily accesible to working areas.

참고자료 일본 MHLW ordinance No. 2

제6조

(3) 손 세척 시설, 화장실 및 탈의실이 제공되어야 한다.

Article 6

(3) To be provided with the hand-washing facilities, toilets and gowning areas,

제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

③ 작업소에는 다음 각 호의 시설을 두어야 한다. 다만, 식품의약품안전처장이 해당 의약품의 제조방법이 원료합성 등과 같이 특수하다고 인정하는 경우에는 안전을 확보할 수 있는 적절한 조치를 취하고 그 시설의 일부를 작업소 외에 둘 수 있다.

4. 소독시설(무균제제·내용액제·연고제의 작업소의 경우에만 해당한다)

해 설

무균제제의 경우는 갱의실을 포함한 작업장은 소독 및 멸균, 훈증 등을 통한 무균상태를 유지하여야 하며, 그에 따른 필요한 시설을 갖추어야 한다. 해당 소독제 및 훈증 관련 상세한 내용은 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 1](무균의약품 제조)를 참고한다. 내용액제와 연고제는 제품의 특성, 제조방법을 고려해 작업소에 적절한 소독제를 비치하고 사용하여야 한다. 이에 대한 상세내용은 기준 '9. 제조위생관리'를 참고한다.

제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

④ 작업소에는 제조하는 의약품의 종류·제형·제조방법 및 제조시설에 따라 필요한 작업실을 두어야 한다. 다만, 의약품의 품질에 영향을 미치지 아니하는 범위에서 원료의 칭량(稱量)작업실, 제품의 포장작업실 또는 용기의 세척작업실은 각 작업소별로 두지 아니할 수 있으며, 식품의약품안전청장이 해당 의약품의 제조방법이 원료 합성 등과 같이 특수 하다고 인정하는 경우에는 작업실을 두지 아니할 수 있다.

해 설

원료의 칭량실은 교차오염을 방지하기 위하여 제형이 다르거나 미생물 오염의 우려가 있는 경우 별도 작업실로 운영하며, 공동 칭량실을 사용하는 경우 칭량되는 원료의 특성에 따라 주성분 칭량과 첨가제 칭량, 액상 또는 고형 원료 등 물성에 따라 구획하여 운영하는 것이 바람직하다.

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2

12.23 출발물질의 칭량과 칭량에 의한 수율 추정을 이 용도로 지정된 별도 칭량지역, 예를 들어 먼지 관리 장치가 구비된 곳에서 실시한다. 보관지역이나 생산 지역의 일부에서 칭량을 할 수도 있다.
12.23 The weighing of starting materials and the estimation of yield by weighing should be carried out in separate weighing areas designed for that use, for example, with provisions for dust control. Such areas may be part of either storage or production areas.

참고자료 캐나다 GUI-0001

6.4 원료를 위한 별개의 검체채취 구역이 제공되어야 한다. 저장 구역에서 검체채취를 할 경우, 감염 및 교차 감염을 피할 수 있는 방법으로 실시 한다.
6.4 A separate sampling area is provided for raw materials. If sampling is performed in the storage area, it is conducted in such a way as to prevent contamination or cross-contamination.

참고자료 일본 MHLW ordinance No. 179

제9조 (4) 작업소 중 원료의 칭량을 위한 작업실과 제품을 위한 작업, 충진 또는 sealing 작업은 작업실 건물에서 행해져야 한다. 다만 그러한 작업실에서 작업을 하는 것 이외에 다른 사람들에 의해 오염되지 않는 제품의 경우에는 이 조항이 적용되지 않는다.
Article 9 (4) To be ensured that the work rooms, among the work areas, where the weighing operations for the raw materials or the formulating operations, filling operations or sealing operations for the products are conducted are the buildings which do work rooms, with the proviso that this provision shall not apply in case where the products could not be contaminated by the personnel other than those conducting operations in such work rooms,

제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

⑤ 제4항에 따른 작업실에는 다음 각 호의 시설을 설치하여야 한다.

2. 가루가 날리는 작업실에는 가루를 제거하는 시설

해 설

1) 폐쇄식 설비들을 이용할 경우 작업실별로 집진시설을 하지 않을 수 있다.
2) 먼지가 발생하는 경우(예 : 검체채취, 칭량, 혼합과정, 건조한 제품 포장 시), 교차오염을 피하고 청소를 용이하게 할 수 있는 구체적인 조치를 취하여야 한다.
3) 건조한 원자재 및 제품을 다룰 때 먼지의 발생 및 확산을 방지하기 위해 특별한 주의를 기울여야 한다. 이는 특히 고활성 또는 고민감 원자재를 취급할 때 적용된다.

제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

⑥ 영 제3조제1항제2호에 따른 시험실(이하 "시험실"이라 한다)은 다음 각 호의 구분에 따라야 한다.

1. 미생물시험을 하는 경우 : 일반시험실과 구획된 무균시험실 [무균시험실에는 무균실이나 무균적 조건을 갖춘 무균시설이 있어야 하고, 무균실의 경우 외부와 직접 통하지 아니하도록 전실(前室)을 두어야 함]이 있을 것
2. 동물시험을 하는 경우 : 일반시험실과 분리되어 위생적인 상태를 유지할 수 있는 동물시험실(동물시험실에는 시험동물의 사육 및 동물시험에 필요한 시설과 기구가 있어야 함)이 있을 것

해 설

1) 방사성동위원소 시험실(방사성 차폐장치가 있는 기계(기기)의 경우 제외), 생물학적 시험실(혈액 및 살아있는 세포를 취급하는 경우에 한함), 미생물학적 시험실, 이화학적 시험실은 각각 별도로 분리되어 있어야 한다.
2) 생물학적 검체 또는 방사성 검체와 같은 특정물질을 다루는 시험실은 관련 규정이 있는 경우 별도 요건이 필요하며, 동물시험실은 별도의 동물용 출입구와 공기조화장치를 갖추어 다른 구역과 완전히 분리하여야 한다.
3) 생물학적, 미생물학적, 방사성 동위원소 관리 등 교차오염으로 인한 위험이 높은 미생물시험은 원칙적으로 각각 분리하고, 아이솔레이터를 사용하는 경우 주변 환경을 관리해야 하며 무균 작업의 경우에는 적어도 D 등급은 되어야 한다.

제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

⑦ 영 제3조제1항제3호에 따른 보관소(이하 "보관소"라 한다)는 위생적이어야 하며, 품질에 영향을 미치지 아니하도록 원료·자재 및 제품별로 각각 구획되어야 한다. 다만, 보관소가 원료·자재 및 제품별로 뒤섞일 우려가 없도록 설비된 경우에는 구획하지 아니할 수 있다.

해 설

1) 보관소는 보관조건을 보증할 수 있도록 설계하고 조정하여야 한다. 특히 보관소는 깨끗하고 건조하여야 하며 적절한 온도 범위 내로 유지되어야 한다. 특별한 보관 조건(예 : 온도, 습도)이 요구되는 경우 이러한 조건을 제공하여야 하고 이를 확인하고 모니터링 하여야 한다.
2) 보관소는 원료·자재 및 제품을 대한민국약전 등 공정서에 규정된 조건 또는 허가증에 명시된 보관조건에 적합하게 보관할 수 있어야 한다.

관련 규정 의약품 등의 안전에 관한 규칙 [별표 1] 2.3 환경관리

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3.4 보관소

2 – 완제의약품 작업소의 시설 기준

제3조(완제의약품 작업소의 시설 기준)

인체에 직접 적용하는 완제의약품(의료용 고압가스 및 방사성의약품은 제외한다. 이하 같다) 작업소의 시설은 제 2조에 따른 기준 외에 다음 각 호의 기준에 따라야 한다.

1. 작업소의 출입구와 창은 완전히 밀폐될 수 있어야 하며, 작업소에는 다음 각 목의 시설을 설치할 것

   가. 제조하는 의약품의 종류·제형 또는 제조방법에 따라 오염을 방지하고 적절한 온도를 유지하며 필요한 경우에는 습도를 유지할 수 있는 공기조화장치

해 설

1) 작업실에 대해서는 해당 제조공정과 제조 특성이 의약품 품질 및 작업 에 어떤 영향을 주는지를 평가(예 : 품질위험관리(QRM) 등)하고 이를 반영하여 구분할 수 있다.

가) 공기조화장치[AHU(Air handling Unit), HVAC(heating ventilation airconditioning) 등]는 공기가 재순환되지 않거나 단일 제품의 시설인 경우, 고형제 작업 시설이 요구하는 수준의 청정도는 고효율(HEPA)의 필터 사용 없이도 얻어질 수 있다.

나) 부유입자 오염과 관련하여 헤파필터(HEPA 필터)가 급기 흐름(또는 순환 공기 흐름)에 설치되어 있어 오염물질을 제거하고 교차 오염을 방지한다는 사실이 증명된다면, 재순환 공기를 사용하는 것이 허용될 수 있다.

다) 공조 시스템이 단일 제품 시설에 존재하여 교차 오염이 발생되지 않는다는 증거가 있을 경우 헤파필터는 필요하지 않을 수 있다.

라) 헤파필터는 AHU 또는 말단에 설치될 수 있다. 헤파필터가 말단에설치되어 있는 경우, 되도록 굴절되는 덕트에 결합되지 않아야 한다. 말단 필터의 요구되는 높은 정압으로 인해, 되도록 견고한 덕트로 결합되어야 한다. 굴절되는 덕트가 사용될 경우, 가능한 짧아야 하며 적절한 덕트 정압으로 고정되어야 한다.

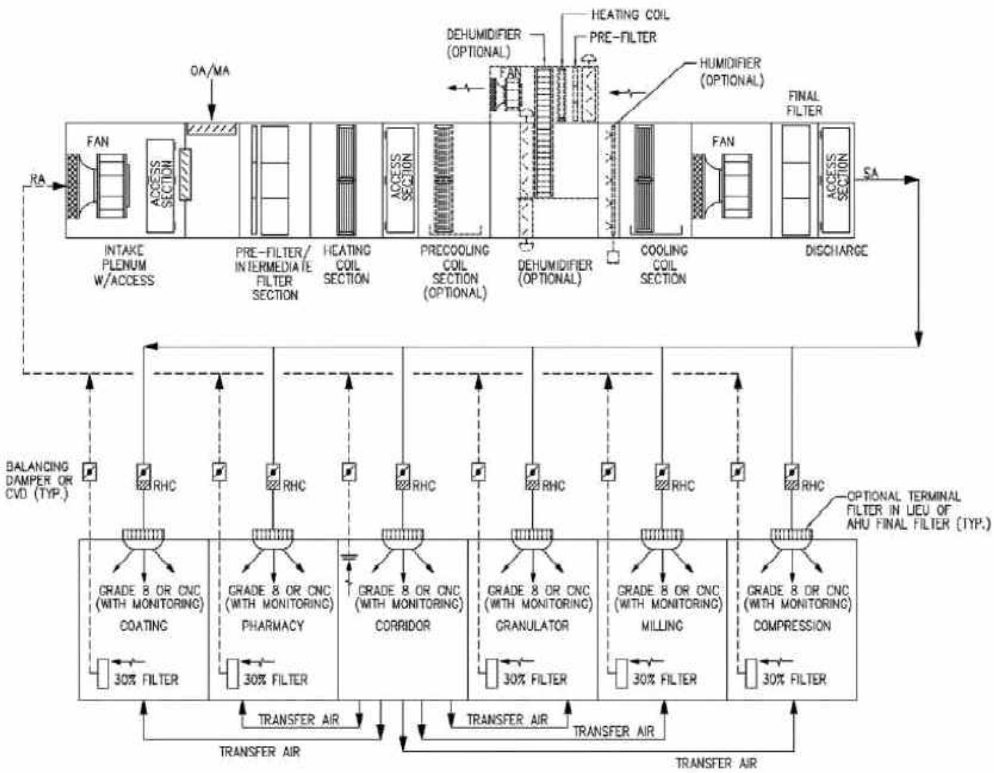
마) 공기조화장치 설비 및 관리에 대한 구체적인 내용은 WHO GMP 가이드 부속서 5

[WHO TRS No.961 Annex5(Design of HVAC systems and components)]를 참고한다.

바) 청정실 환기횟수 계산법

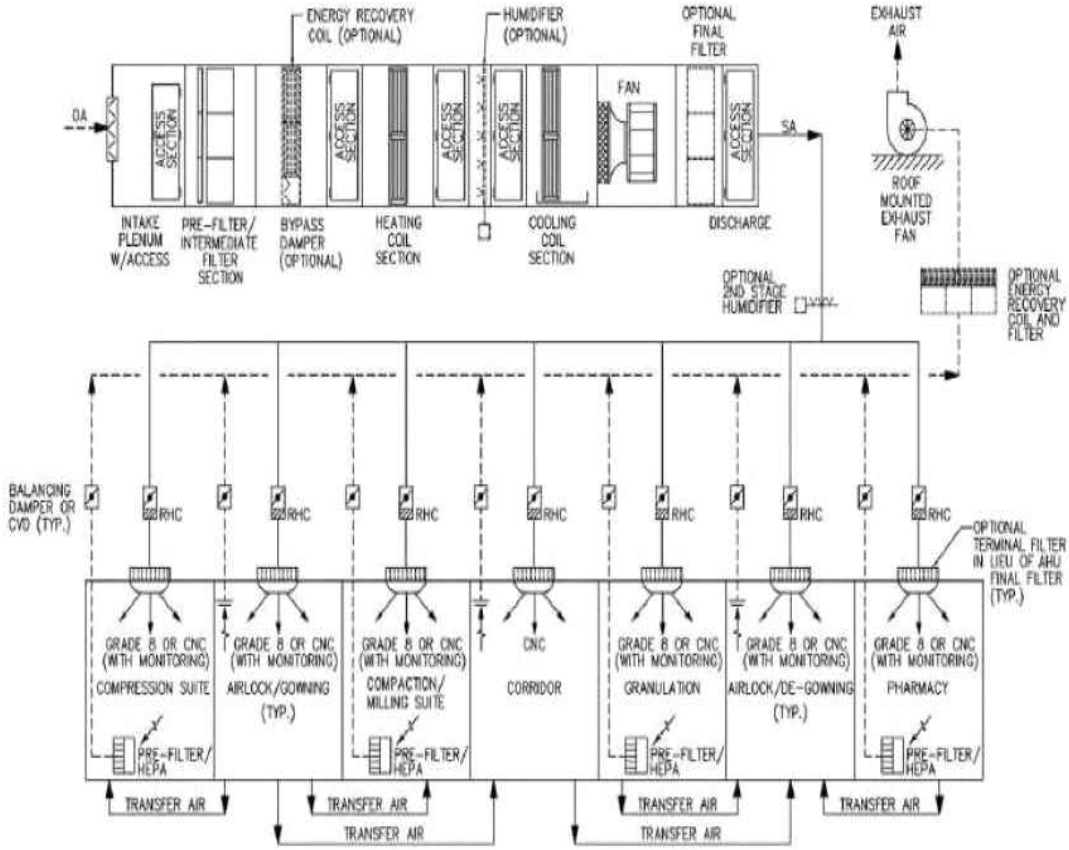
$$\text{환기회수}(cycle) = \frac{\text{토출구평균속도}(m/\text{sec}) \times \text{토출구총면적}(m^2) \times 3600(\text{sec})}{\text{방용적}(m^3)}$$

사) 공조기의 구조와 관련하여 'WHO Supplementary Training Modules on Good Manufacturing Practice' 및 'ISPE Good Practice Guide HVAC' 에서 제시한 아래 그림을 참조한다.



Note: I CVD on every room return is required due to uneven loading of return air filters. Alternative is for ONE return air filter bank and a constant volume control on return fan. Note that DP gauges on rooms and filters, room temp and RH control, and supply fan control are not shown.

출처(공조기 도면) : ISPE Good Practice Guide – Heating, Ventilation, Air Conditioning 3.7 Oral Solid Dosage (Non-Potent Compounds), Figure 3.5

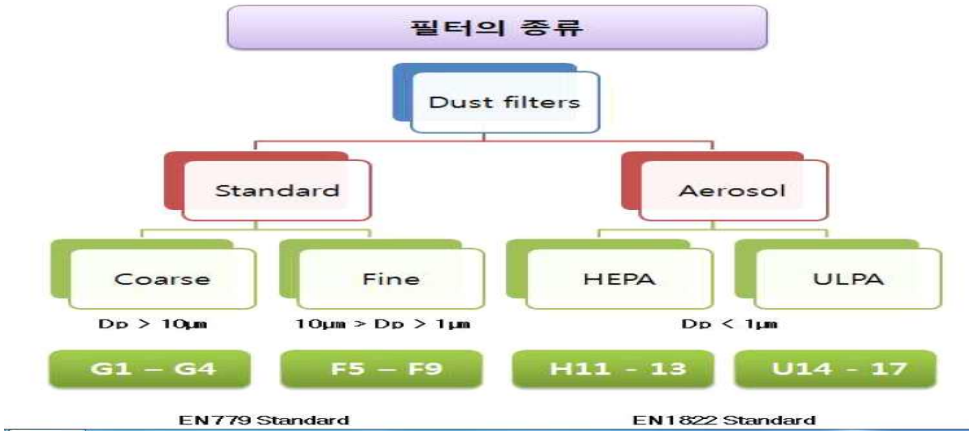


Notes: 1. The example is appropriate for single product, multi-product campaign, or multi-product concurrent operation.
2. Optional dehumidifier not shown.

출처(공조기 도면) : ISPE Good Practice Guide – Heating, Ventilation, Air Conditioning 3.8 Oral Solid Dosage (Potent Compounds), Figure 3.7

[그림 4] 공조기도면(예시)

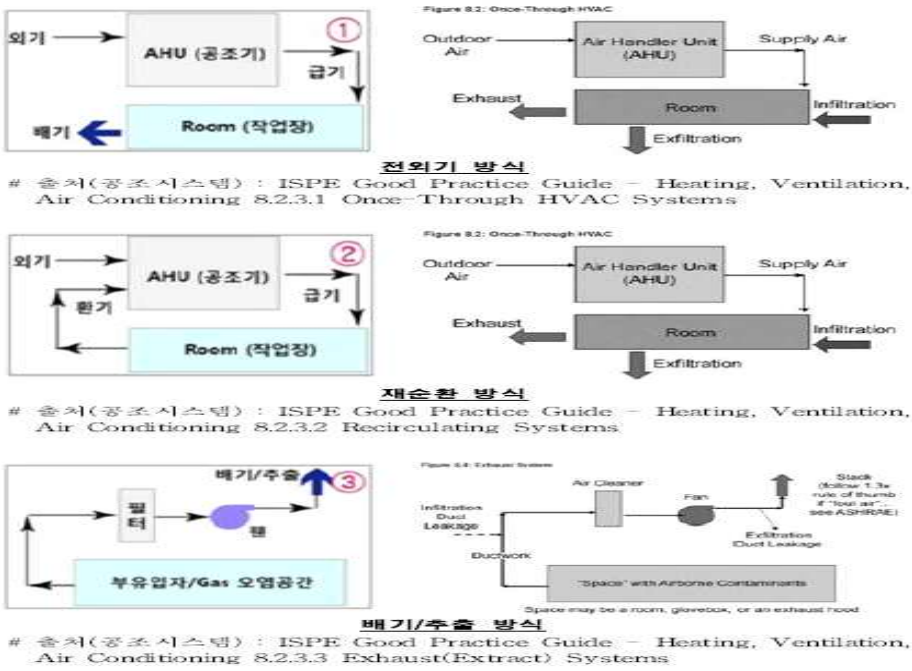
2) 공기조화 장치에 적용되는 필터는 제품의 품질 특성과 제조 공정을 고려하여 결정하여야 한다. 아래 표 또는 ISO EN 799, EN 1822를 참고한다.



출처(필터의 종류) : WHO TRS No. 961 Figure 8. Comparison of filter test standards, EN779 Standard, EN1822 Standard

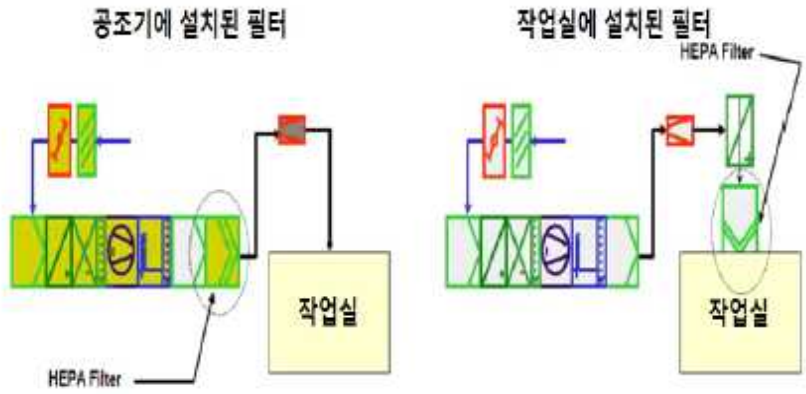
[그림 5] 필터의 종류

3) 공조기 시스템은 아래의 그림과 같이 전외기방식(Once-through), 재순환방식(Recirculated), 배기/추출방식-국소배기(Exhaust/Extract systems) 로 총 3가지 종류가 있다.



[그림 6] 공조기 시스템의 종류

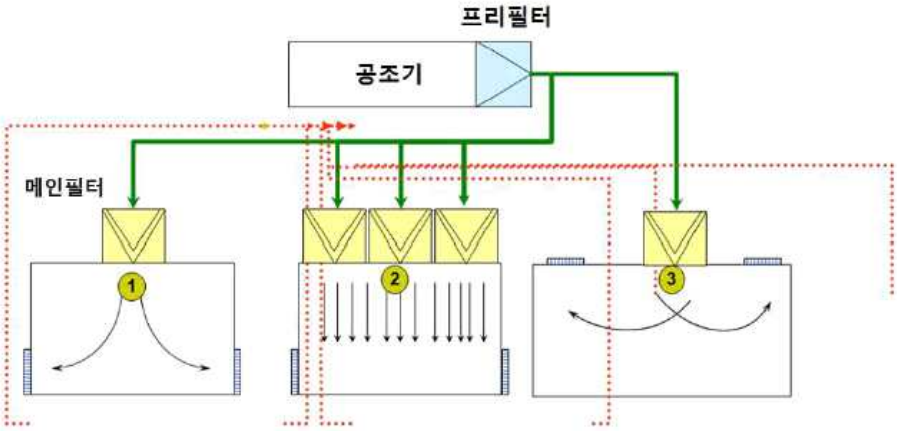
4) 공기조화 장치에 적용되는 필터는 제품의 품질 특성과 제조 공정을 고려하여 필터의 위치를 결정하여야 한다.



출처(공조시스템) : WHO TRS No. 961 7.3.5

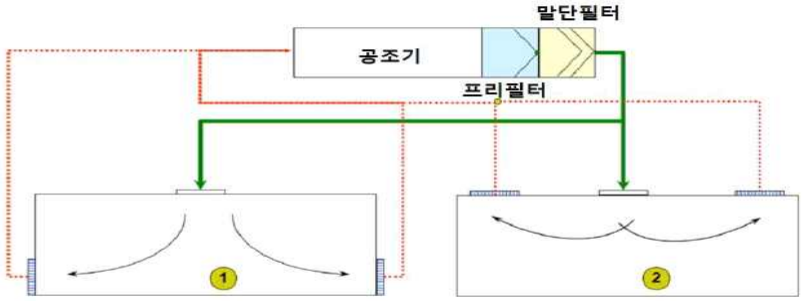
[그림 7] 필터의 위치(예시)

5) 공기조화 장치에 적용되는 필터는 제품의 품질 특성과 제조 공정에 따라 배기 위치가 다양하게 나타날 수 있다.



①, ② : 하부배기, ③ : 상부배기

출처(공조시스템) : WHO TRS No. 961 Figure 22

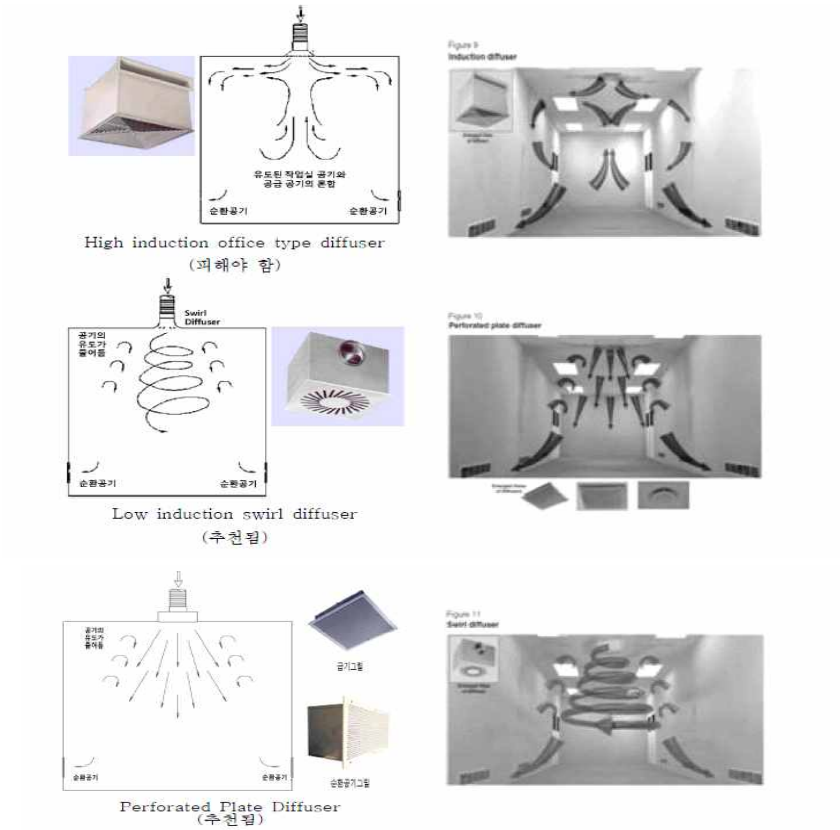


① : 하부배기, ② : 상부배기

출처(공조시스템) : WHO TRS No. 961 Figure 23

[그림 8] 배기의 위치(예시)

6) 공기조화 장치에 적용되는 디퓨저(Diffuser)의 모양도 목적에 맞게 설치하여야 한다.



출처(공조시스템) : WHO TRS No. 961 Figure 9, 10, 11

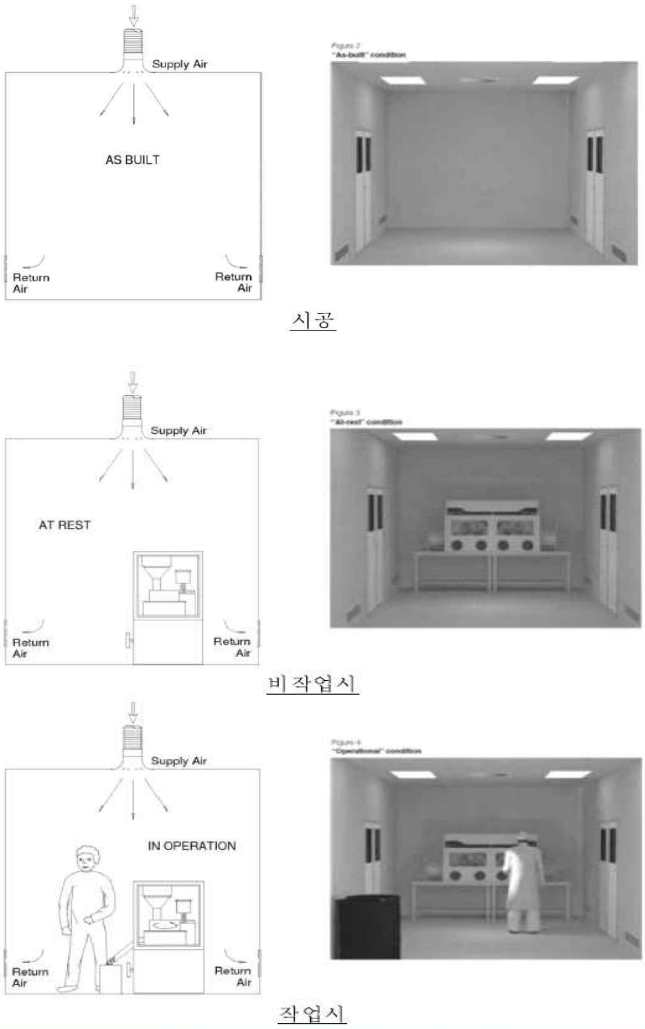
[그림 9] 디퓨저의 형태(예시)

7) 공기조화 장치는 미생물 오염과 교차오염, 제품의 품질특성(온도, 습도등) 에 적절히 대응하기 위한 시설로 해당 작업의 위험도와 동선에 맞게 적절히 설계되고 설치되어야 한다.

8) 청정작업실 및 청정공기장치 분류

청정작업실 및 청정공기장치는 EN/ISO 14644-1에 따라 분류한다. 이에 대한 상세 내용은 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 1] (무균의약품 제조)를 따른다.

9) 청정도의 관리 상태는 부유입자 기준으로 작업시와 비 작업시로 구분된다. 다음의 그림을 참고한다.



출처(공조시스템) : WHO TRS No. 961 Figure 2, 3, 4

[그림 10] 청정구역에서의 작업자의 상태

10) 작업 중 청청구역 미생물 모니터링 권장 한계기준은 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」[별표 1] (무균의약품 제조)을 따른다.
11) 조명, 온도, 습도, 환기는 적절하여야 하며, 제조 또는 보관 중인 의약품 또는 설비의 정확한 작동에 직간접적으로 부정적인 영향을 미치지 않아야 한다.
12) 작업소는 작업소 내에서 취급하는 제품 및 시행되는 작업과 외부환경 모두에 적절한 공기조화장치(온도 및 필요한 경우 습도와 여과를 포함)를 사용하여 효과적으로 환기를 실시하여야 한다.

참고자료 WHO TRS No. 961 Annex 5

7.1.1 The required degree of air cleanliness in most OSD manufacturing facilities can normally be achieved without the use of highefficiency particulate air (HEPA) filters, provided the air is not recirculated or in the case of a single-product facility.

7.3.2 Depending on the airborne contaminations in the return-air system it may be acceptable to use recirculated air, provided that HEPA filters are installed in the supply air stream (or return air stream) to remove contaminants and thus prevent cross-contamination. The HEPA filters for this application should have an EN 1822 classification of H13.

7.3.3 HEPA filters may not be required where the air-handling system is serving a single product facility and there is evidence that cross-contamination would not be possible.

7.3.5 HEPA filters may be located in the air-handling unit or placed terminally. Where HEPA filters are terminally mounted they should preferably not be connected to the ducting by means of flexible ducting. Due to the high air pressure required for the terminal filter, this connection should preferably be a rigid duct connection. Where flexible ducting is used, it should be as short as possible and properly fixed to withstand duct pressure.

참고자료 ISO 14644-1

2.4.1 준공
기능적이고 모든 서비스가 연결되어 있으나 생산설비, 물자, 사람이 존재하지 않는 상태
2.4.2 비 작업 시
공급자와 소비자에 의해 운전되고 모든 장비가 작동하는 완전한 설치 상태, 하지만 현재 사람이 존재하지 않는 상태
2.4.3 작업 시
현재 지정된 인원의 수에 의해서 작동하고, 지정된 방법에 의해 작동되는 설치 상태
B.4.2.2
각 위치에서 채취한 부피는 최소 1분 이상 적어도 2 리터이어야 한다.

2.4.1 as-built
condition where the installation is complete with all services connected and functioning but with no production equipment, materials, or personnel present
2.4.2 at-rest
condition where the installation is complete with equipment installed and operating in a manner agreed upon by the customer and supplier, but with no personnel present
2.4.3 operational
condition where the installation is functioning in the specified manner, with the specified number of personnel present and working in the manner agreed upon
B.4.2.2
The volume sampled at each location shall be at least 2 liters, with a minimum sampling time at each location of 1 min.

나. 제조공정관리에 필요한 시험검사시설 또는 시험검사기구
다. 제조과정 중의 반제품을 품질에 영향을 미치지 아니하도록 보관할 수 있는 시설
2. 원료의 칭량작업, 의약품의 조제·충전작업 및 의약품의 마개를 막는 작업이나 밀봉작업을 하는 작업실은 다음 각 목의 기준에 따를 것
가. 천장은 먼지가 떨어질 우려가 없도록 마무리되고, 바닥과 벽은 표면이 매끄럽고 먼지나 오물을 쉽게 제거할 수 있도록 되어 있을 것
나. 실내의 배관은 청소하기 쉽고 배관이 벽을 통과할 경우 틈이 없도록 마무리되어 있을 것
다. 출입구(비상구는 제외한다)와 창은 외부와 직접 통하지 아니하도록 되어 있을 것
라. 작업실은 작업원 외의 자의 통로가 되지 아니하도록 되어 있을 것

해 설

가) 다른 의약품 간 또는 구성품 간의 혼동위험을 최소화 하고 교차오염을 피하며 제조 또는 관리 단계를 누락하거나 잘못 적용할 위험을 최소화하기 위하여, 작업공간과 제조공정 중의 반제품 보관 공간을 충분히 확보하고 기계와 물품을 질서정연하고 타당하게 배치할 수 있어야 한다.
나) 출발물질 및 1차 포장자재, 반제품 또는 포장 전 반제품이 환경에 노출되는 경우, 벽, 바닥 및 천장의 표면은 매끈하고, 균열 및 틈이 있는 접합부위가 없어야 하며, 입자를 발생시키지 않아야 한다. 또한 세척 및 필요한 경우 소독이 쉽고 효율적이어야 한다.
다) 배관, 조명부품, 환기구 및 기타 부대시설은 청소하기 어려운 후미진 곳이 생기지 않도록 설계하고 배치하여야 한다. 또한, 가급적 유지관리를 위해 작업구역 밖에서 접근할 수 있어야 한다.
라) 배수구는 크기가 적절하여야 하고 역류를 방지하는 장치를 갖추어야 한다. 개수로는 가능하다면 피하여야 하나 필요한 경우 청소와 소독이 용이하도록 얕아야 한다.
마) 일반적으로 출발물질의 칭량 목적으로 설계한 별도의 칭량실을 갖추어야 한다. 검체채취, 칭량, 혼합, 건조제품 포장 등과 같이 분진이 발생하는 경우에는 교차오염을 피하고 청소를 용이하게 할 수 있는 특정 조치를 취하여야 한다.

사) 의약품 포장을 위한 시설, 설비는 혼동 또는 교차오염을 방지할 수 있도록 특수하게 설계하고 배치하여야 한다.

아) 작업소[특히 온라인(on-line) 육안 검사를 실시하는 장소]의 조명은 충분히 밝아야 한다.

기타 시설 및 환경관리와 관련하여 본문 기준 '2. 시설 및 환경의 관리'를 참고한다.

관련 규정 의약품 등의 안전에 관한 규칙 [별표 1] 2.1. 시설관리

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 17] 3.2. 시설, 설비

2 – 무균제제 작업소의 시설 기준

제4조(무균제제 작업소의 시설 기준) 무균제제 작업소의 시설은 제2조와 제3조에 따른 기준 외에 다음 각 호의 기준에 따라야 한다.

1. 작업소에는 다음 각 목의 시설을 설치할 것
   가. 용기의 세척시설, 세척 후 건조·멸균에 필요한 시설 및 멸균상태 를 유지할 수 있는 보관시설(해당 시설이 있는 작업실은 제3조제2 호 각 목에 적합하여야 한다)
   나. 무균제제의 종류에 따른 멸균시설 또는 제균시설(가열멸균시설인 경우 멸균작업 중 그 시설안의 어떠한 부분에서도 필요한 멸균조 건을 유지할 수 있는 시설이어야 한다)
   다. 이물(異物)검사에 필요한 시설 및 기구
   라. 밀봉검사에 필요한 시설 및 기구(밀봉상태의 검사를 하는 경우에만 해당한다)
2. 원료의 칭량작업, 의약품의 조제 충전작업 및 밀봉작업을 하는 작업실과 복도 등 무균작업에 필요한 관리구역은 다음 각 목의 기준에 따를 것
   가. 제균된 공기를 공급하는 시설을 설치할 것
   나. 천장·바닥 및 벽의 표면은 소독액을 뿌려 세척하는 것에 견딜 수 있도록 되어 있을 것
   다. 작업실 안으로 원료·자재 등을 반입하기 위한 작업준비실을 설치할 것
   라. 작업원의 출입을 위하여 무균작업에 필요한 관리구역과 연결된 작업원 전용(專用) 탈의실 및 소독시설을 설치할 것
3. 무균적 조작이 필요한 무균원료의 칭량 및 조제작업실과 무균제제의 충전 및 밀봉작업실은 제2호 각 목의 기준에 따라야 하고, 아울러 무균실이나 무균적 조건을 갖춘 무균시설을 설치할 것

해 설

무균의약품 작업소는 기타 제제의 작업소와 분리되고, 제조작업별로 요구되는 청정등급이 유지될 수 있는 공기조화장치, 에어락, 배기장치 등이 갖추어진 청정작업실, 주사용수시스템, 멸균 또는 제균 설비, 멸균과 제균상태를 유지할 수 있는 설비 등 적절한 시설 및 설비와 기계를 갖추어야 한다. 아울러, 미생물시험, 무균시험, 이물시험, 필요한 경우 밀봉시험 등 무균제제에 필요한 시험을 실시할 수 있는 적절한 시험실과 설비 및 장비를 갖추어야 한다.

무균제제 작업소의 시설기준에 대한 상세한 사항은 다음의 「의약품의 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 1](무균의약품 제조)를 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 1] 10. 시설
[별표 1] 11. 설비

2 – 페니실린제제 등 작업소의 시설 기준

제5조(페니실린제제, 성호르몬제제, 세팔로스포린제제, 카바페넴제제, 모노박탐제제, 성호르몬제제 또는 세포독성 항암제제 작업소의 시설 기준)

① 페니실린제제, 세팔로스포린제제, 카바페넴제제, 모노박탐제제, 성호르몬제제 또는 세포독성 항암제제 작업소의 시설은 제2조와 제3조에 따른 기준 외에 다음 각 호의 기준에 따라야 한다.

1. 작업소와 연결된 작업원 전용 탈의실 및 수세시설을 설치할 것
2. 작업실 안으로 원료·자재 등을 반입하기 위한 작업준비실을 설치할 것
3. 다른 의약품 작업소와 별도로 된 공기조화장치를 설치하고, 페니실린제제 작업소용 공기조화장치는 방출 공기의 종말처리시설을 갖출 것

② 페니실린제제, 세팔로스포린제제, 카바페넴제제, 모노박탐제제, 성호르몬제제 또는 세포독성 항암제제의 무균제제를 제조하는 경우에는 제1항 제1호부터 제3호까지의 기준 외에 제4조의 시설 기준에 따라야 한다.

해 설

교차 오염으로 인해 인체에 심각한 위해를 미칠 수 있는 위험을 최소화하기 위하여 고민감성 물질(예시: 페니실린, 세팔로스포린, 카바페넴, 모노박탐), 세포독성항암제제, 성호르몬제, 방사성동위원소 함유 의약품 등과 같은 페니실린제제, 성호르몬제제, 세팔로스포린제제, 카바페넴제제, 모노박탐제제, 성호르몬제제, 세포독성 항암제제, 방사성의약품(방사성물질을 원료로 사용하여 제조하는 경우에 한함)(이하 '특수제제' 라 함)의 제조 시 작업소를 분리하여 전용시설 및 자체봉쇄시설을 사용하여야 한다. 아울러, 특수제제 관련 작업원 전용 갱의실과 수세시설을 마련하고, 특수제제 전용 원자재 작업준비실과 반입된 원자재에 대한 적절한 보관실을 갖추어 작업원 및 원자재로 인해 교차오염이 발생하지 않도록 하여야 한다. 방사성의약품의 작업소에 대한 기타 상세한 사항은 「원자력안전법」 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 3의2], 「의약품의 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 3]을 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 3] 방사성의약품 제조
[별표 17] 3.시설, 설비 및 기계(기기)
[별표 17], 5. 제조

참고자료 WHO TRS No. 986 GMP Annex 2.

12.24 교차오염에 의한 심각한 의학적 위해 위험을 최소화하기 위하여, 고민감성 물질(예: 페니실린)이나 생물학적 제제(예: 살아있는 미생물) 같은 특정의약품의 생산에는 전용시설과 자체봉쇄시설을 구비해야 한다. 일부 항생제, 호르몬, 세포독성 성분, 특정 비의약품 등 기타 고활성 제품을 동일 시설에서 생산해서는 안 된다. 예외적으로 동일시설에서 캠페인 작업을 하는 것은 허용될 수 있다. 다만 특이적인 주의 조치를 취하고 밸리데이션(세척 밸리데이션 포함)을 실시해야 한다. 살충제와 제초제 같은 독성 물질을 의약품 제조용 시설에서 제조해서는 안 된다.
12.24 In order to minimize the risk of a serious medical hazard due to cross-contamination, dedicated and self-contained facilities must be available for the production of particular pharmaceutical products, such as highly sensitizing materials (e.g. penicillins) or biological preparations (e.g. live microorganisms). The production of certain other highly active products, such as some antibiotics, hormones, cytotoxic substances and certain non-pharmaceutical products, should not be conducted in the same facilities. In exceptional cases, the principle of campaign working in the same facilities can be accepted provided that specific precautions are taken and the necessary validations (including cleaning validation) are made. The manufacture of technical poisons, such as pesticides and herbicides, should not be allowed in premises used for the manufacture of pharmaceutical products.

참고자료 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart C - 건물 및 시설
§211.42 설계 및 시공특성
(d) 페니실린의 제조, 공정 및 포장과 관련된 작업은 다른 의약품 작업과 분리된 별도의 시설에서 수행해야 한다.

Subpart C—Buildings and Facilities
Sec. 211.42 Design and construction features.
(d) Operations relating to the manufacture, processing, and packing of penicillin shall be performed in facilities separate from those used for other drug products for human use.

참고자료 캐나다 GUI-0001

11.2 자체봉쇄 시설은 아래 경우에 필수적이다:
11.2.1 페니실린과 세팔로스포린과 같이 매우 민감한 특정 의약품 클래스
11.2.2 Potent steroids, 세포독성항암제 또는 감염우려가 있는 의약품(예: 생백신) 등, 검증된 세척과정과 불활화 절차가 확립되지 않은(잔여물의 수용 레벨이 검출 한계 이하인 경우 등) 강력한 의약품 클래스
11.3 위에 명시된 해설 11.2.1, 11.2.2에 명시된 제품들의 경우, 최종 포장 용기와 1차 포장의 의약품 잔여물로 인한 외부 오염이 설립된 한도를 초과하지 않아야 한다.
11.3.1 제품이 최종 포장용기에 동봉되고 교차 오염의 위험을 최소화하는 장치들이 존재하는 경우에 한해서 제품을 일반 지역에 저장할 수 있다.
11.4 살충제나 제초제 같은 매우 독성이 강한 비의약품들은 의약품이 제조되는 시설에서 생산되어서는 안 된다.11.2 Self-contain 시설은 아래 경우에 필수적이다:

11.2 Self-contain facilities are required for:
11.2.1 certain classes of highly sensitizing drugs such as penicillins and cephalosporins.
11.2.2 other classes of highly potent drugs such as potent steroids, cytotoxics, or potentially pathogenic drugs (e.g., live vaccines), for which validated cleaning or inactivation procedures cannot be established (e.g., the acceptable level of residue is below the limit of detection by the best available analytical methods)
11.3 For the types of products listed in interpretations 11.2.1 and 11.2.2,

external contamination with drug product residues of the final container and primary packaging does not exceed established limits.

11.3.1 Storage in common areas is allowed once the products are enclosed in their immediate final containers and controls are in place to minimize risks of cross-contamination.

11.4 No production activities of highly toxic non-pharmaceutical materials, such as pesticides and herbicides, are conducted in premises used for the production of drugs.

2 – 생물학적제제등 작업소의 시설 기준

제6조(생물학적 제제등 작업소의 시설 기준) 생물학적 제제 작업소의 시설은 제2조와 제3조의 기준 외에 다음 각 호의 기준에 따라야 한다.

1. 작업소에는 다음 각 목의 시설을 설치할 것(생물학적 제제등의 종류 및 제조방법에 따라 해당 제제를 제조하는 데에 필요하지 아니한 시설은 갖추지 아니할 수 있다)
   가. 세포나 미생물의 저장시설
   나. 제조 또는 시험에 사용하는 동물 중 미생물을 접종한 동물을 관리하는 시설
   다. 제조 또는 시험에 사용하는 동물을 처리하는 시설
   라. 미생물을 배지(培地)에 이식하는 시설
   마. 세포나 미생물의 배양시설
   바. 배양한 세포나 미생물의 회수(回收)·정제·불활화(불활화 : 본래 가지고 있는 기능을 없애는 작용)·살균 등을 하는 시설
   사. 원액의 희석용액을 조제하는 시설
   아. 원액의 희석시설·분주(분주)시설과 용기의 밀봉시설
   자. 제조 또는 시험에 사용한 기구·기계 등의 소독시설
   차. 「혈액관리법 시행규칙」 [별표 4] 에 따른 시설(장비를 포함한다)
2. 제1호에 따른 시설이 있는 작업실은 천장·바닥 및 벽의 표면이 세척과 소독에 견딜 수 있고, 제품, 공정 및 기계·설비 등을 고려하여 적절히 분리되거나 구획되어 있을 것
3. 제1호가목·나목·라목·마목·자목 또는 차목의 시설 중 다음 각 목의 병원체 등을 취급하는 시설 또는 그 시설이 있는 작업실은 해당 병원체 등의 종류별로 분리 또는 구획되어 전용할 수 있을 것
   가. 비씨지 백신에 사용되는 결핵균
   나. 투베르쿨린(tuberculin) 제제 생산에 사용되는 결핵균
   다. 불활화 공정이 완료되기 전의 포자형성균
   라. 폴리오병원체

마. 사람의 혈액 또는 혈장
바. 그 밖에 병원성 미생물, 살아있는 미생물·세포 등 가목부터 마목까지에 준하는 관리가 필요하다고 식품의약품안전처장이 인정하는 것
4. 제1호라목부터 아목까지 및 차목에 따른 시설이 있는 무균작업에 필요한 관리구역은 제4조제2호 및 제3호의 기준에 따를 것
5. 작업소에는 제1호 각 목에 따른 시설 외에 다음 각 목의 시설을 두되, 다음 각 목의 시설이 있는 작업실은 제3조제2호의 기준에 따를 것
가. 제조에 사용하는 동물을 식품의약품안전처장이 정하는 기간 이상 사육 및 관리할 수 있는 시설
나. 시험에 사용하는 동물의 사육 및 관리에 필요한 시설
다. 배지 및 희석용액의 조제시설
라. 제조 또는 시험에 사용하는 기구·용기 등의 세척 및 멸균시설
6. 보관시설에는 항온장치, 자동온도기록계 및 그 밖에 필요한 계량기계를 갖추어 둘 것

해 설

1) 제6조제1호가항
가) 개요
미생물, 균주, 세포 등을 포함한 생물체를 보관할 수 있는 시설을 갖추어야 하며, 세포은행 (Master Cell Bank, Working Cell Bank)을 포함한다.
나) 설비 냉동고, 액체가스, 저장설비 등으로 구성되며 재해 상황을 대비한 예비 장비 및 설비를 고려하여야 한다.
다) 주요 고려사항
(1) 액체질소저장설비 또는 −70℃ 이하 냉동고에 저장되며 설비는 온도센서, 레벨(Level)센서, 온도기록저장장치, 온도나 레벨 이상시 경보를 알리는 장치 등으로 구성된다.
(2) 보관 용기의 보관 온도를 기록하고 액체 가스(LN_2, LCO_2 등) 수위(레벨)에 대한 적절한 모니터링을 실시하여야 한다.

(3) 온도 값을 모니터링 및 기록할 수 있는 장치가 구비되어 있어야 한다.

(4) 허가받은 작업자만이 이러한 물질을 취급할 수 있으며 이러한 취급은 책임자 감독하에서만 실시하여야 한다. 보관된 물질에 대한 접근은 통제되어야 한다. 다른 시드로트 또는 세포은행은 혼동 또는 교차오염을 방지할 수 있도록 보관하여야한다. 시드로트와 세포은행을 분리하여 각 부분을 다른 장소에 보관하여 전체 분실의 위험을 최소화하는 것이 바람직하다.

2) 제6조제1호나항, 다항

가) 개요

생물학적제제의 제조 또는 시험에 사용되는 동물은 사용되는 미생물의 위험도에 따라 적합한 시설에서 관리되어야 한다.

나) 설비

제조 또는 시험에 사용하는 동물 관련 시설은 다음의 설비를 갖추어야 한다.

(1) 동물을 종류별도 분리할 수 있는 사육실

(2) 동물사육에 필요한 장비: 사육상자, 깔짚(bedding), 급이기, 급수기, 사육선반 등

(3) 온·습도 조절 장치: 공조장치, 항온항습기 등

(4) 실험실: 부검대, 마취장치, 시약장, 폐기물 수거함 등

(5) 폐기물 보관실: 사체냉동고, 폐기물전용용기 등

다) 주요 고려사항

(1) 동물 관련 시설은 “실험동물에 관한 법률”에 따라 사육실, 실험실, 폐기물 보관실을 갖추어야 한다.

(2) 시설에서는 온도, 습도, 환기 등 사육 환경을 조절할 수 있는 설비를 두고 소독을 위한 설비를 갖추어야 한다.

(3) 사육실은 교차오염이 발생하지 않도록 벽 등으로 분리하고 실험동물의 종류별로 사육실을 구획하여야 한다.

(4) 사육실의 바닥과 벽은 청소나 소독이 편리한 마감재를 사용하여야 한다.

(5) 세척실은 사육상자 등을 세척하고 관리할 수 있는 장치나 설비를 갖추어야 한다.

(6) 공급되는 공조 및 용수등의 설비는 적격성평가를 실시하여야하고 동물 사육시설은 별도의 출입구(동물출입구)와 공조시설을 갖추어 다른 구역과 완전히 격리시켜야 한다.

(7) 개인보호장비를 갖춘 자만이 출입을 할 수 있어야 한다.

(8) 사육상자와 사육선반을 위생적으로 보관하여야 한다.

(9) 방충, 방서에 필요한 설비를 갖추어야 한다.

(10) 사료, 물, 깔짚 등으로 인하여 실험동물의 감염 및 실험 동물간의 감염이 일어나지 않도록 사육 환경을 관리하여야 한다.

(11) 생백신 제조에 사용하는 동물을 관리하는 작업자는 다른 동물들에 대한 접촉이 동일한 작업일에는 제한되어야 한다.

(12) 생물학적제제의 생산 및 품질관리에 사용하는 동물의 사육시설은 생산 작업장과 품질관리 실험실과 분리하여야 한다.

(13) 반입된 동물의 검사를 위한 격리구역을 구비하여야 한다.

(14) 다른 구역으로부터 명확히 분리된 사육실을 구비하여야 한다. 다만, 야외에서의 사육이 필요한 대형 동물 등을 사육하는 경우에는 적절한 사육을 하는 데 지장이 없다고 인정되면 그러하지 아니한다.

(15) 필요한 경우 동물에 항원 등을 접종하기 위한 접종실을 구비하여야 하며, 이 경우 접종실과 부검실은 분리되어야 한다.

(16) 제조에 사용하는 동물의 사육실과 시험검사에 사용하는 동물의 사육실은 분리되어야 한다.

3) 제6조제1호라항

가) 개요

배양기에서 미생물이나 세포 등을 배양하기 전에 충분한 수의 미생물 또는 세포를 제조하는 시설과 배양기에 미생물 또는 세포 등을 무균적으로 접종 할 수 있는 시설이 있어야 한다.

나) 공정

(1) 미생물 또는 세포 해동

외부 미생물 등의 오염을 방지하기 위한 BSC(Bio-Safety Cabinet) 등의 시설에서 바이알 또는 앰플 내의 세포 또는 미생물 등을 항온조 등의 온도 장비를 이용하여 녹인 후 배지가 담긴 플라스크에 접종한다.

(2) 플라스크 배양

배양기 접종에 적합한 세포 또는 미생물 농도 및 계수로 배양하기 위하여 세포 또는 미생물이 접종된 플라스크에 배지 또는 배양액을 첨가하거나 새로운 플라스크에 접종하여 인큐베이터에서 계대배양한다. 무균적으로 샘플을 취하여 세포 또는 미생물의 농도, 계수를 주기적으로 확인한다.

(3) 배양기 접종

튜브 웰더(Tube Welder), 셉텀(Septum) 등의 멸균된 무균 접종 장비 등을 이용하여 배양기에 세포 또는 미생물을 이송한다.

다) 설비

인큐베이터, 원심분리기, 항온조, 교반기, BSC, 냉장고, 세포계수기, 튜브용접기 등이 있다.

라) 주요 고려사항

(1) 미생물, 세포 등의 생물체를 접종하는 시설은 무균적으로 관리되어야한다.
(2) 인큐베이터와 항온조는 정기적으로 청소, 살균하고 설정한 온도로 유지되는지 모니터하고 기록하여야 한다.
(3) 여과, 멸균 등의 방법으로 배지 또는 배양액을 무균적으로 제조하고 멸균된 배지와 자재를 보관할 수 있는 장비 또는 시설이 있어야 한다
(4) 생물체의 농도, 수, 생존력 등 공정관리 항목과 기준을 수립하고 접종된 플라스크에서 무균적으로 샘플을 취하여 계대 배양을 위한 조건과 배양기로의 이송 단계를 제어하여야 한다.
(5) 생물위해성 폐기물(Bio-hazardous waste)의 불활화 및 처리시설이 있어야 한다.
(6) 사용하는 생물체의 생물학적안전성(Bio-safety)을 바탕으로 시설 및 장비를 관리하여야 한다.
- 제1위험군: 건강한 성인에게는 질병을 일으키지 않는 것으로 알려진 생물체
- 제2위험군: 사람에게 감염되었을 경우 증세가 심각하지 않고 예방 또는 치료가 비교적 용이한 질병을 일으킬 수 있는 생물체
- 제3위험군: 사람에게 감염되었을 경우 증세가 심각하거나 치명적일 수도 있으나 예방 또는 치료가 가능한 질병을 일으킬 수 있는 생물체
- 제4위험군: 사람에게 감염되었을 경우 증세가 매우 심각하거나 치명적이며 예방 또는 치료가 어려운 질병을 일으킬 수 있는 생물체

(7) BSC는 생물체, 샘플을 포함한 취급 물질의 오염방지와 작업자의 안전 및 환경을 보호를 위하여 사용하는 기본적인 안전 장비이며, 장비 내 유입 및 배출공기의 흐름과 재순환 수준 등에 따라 Class I, Class II, Class III으로 분류된다.

4) 제6조제1호마항

가) 개요

미생물, 세포와 같은 생물체를 배양하기 위한 배양기, 배양액 또는 배지를 생산하고 공급하는 설비, 배양 조건을 제어하고 모니터링하기 위한 시설을 갖추어야 한다.

나) 공정

미생물, 세포와 같은 생물체를 멸균 배양기 등을 이용하여 목적하는 물질, 제품을 생산하는 단계로서, 생물체 배양을 위한 배양액 또는 배지를 무균적으로 공급하고 배양기 내 조건(예) pH, 온도, 용존산소량 등)을 제어하고 모니터링한다. 공정관리, 반제품을 모니터링하기 위한 기준과 방법을 수립한다.

다) 설비

배양기, 배지탱크, 크린벤치, 크린부스, 교반 장치, 온도조절장치, 가스 (Air, CO2 등) 공급장치, 데이터 기록장치, 세척 및 멸균 장치, 샘플링 장치 등으로 구성된다.

라) 주요 고려사항

(1) 생산 규모에 따라 여러 단계의 증식 배양기를 연결하여 배치할 수 있으며, 교차오염과 미생물 등의 오염을 방지하기 위하여 폐쇄식 시스템을 고려하여야 한다.

(2) 배양기, 이송 배관 등을 포함한 제품과 접촉하는 모든 부위는 세척 및 멸균되어야 하고, 장비 및 설비의 설계를 바탕으로 적절한 세척 및 멸균 시스템을 수립하여야 한다. 세척과 멸균 시스템으로 CIP(Clean In Place), SIP(Steam In Place), COP(Clean Out of Place) 등을 고려하고 이에 대한 밸리데이션을 수행하여야 한다.

(3) 공정관리 및 반제품의 모니터링(예) 온도, 교반 속도, pH, 용존산소량, 생물체의 농도, 수, 생존력 등)을 위한 기준을 수립하고 샘플링 방법과 시험방법 등을 설정하여야 한다.

(4) 제품간의 교차오염을 방지하기 위하여 제조소에서 생산되는 제품의 수, 제제 특성과 성분, 제조 공정, 장비들의 특성을 바탕으로 분리, 구분, 구획의 수준을 결정하여야 하며, 제조 공정 과정에서의 교차 오염을 방지하기 위하여 제조소, 설비, 장비 사용과 관련하여 다음과 같은 사항을 반드시 고려하여야 한다.

- 전용(Dedicated) 제조소 및 장비 사용
- 폐쇄식(Closed) 기계설비 사용
- 캠페인(Campaign) 제조방식: 제조소에서 계획된 제조 일정에 의하여 일정 기간 동안 한 제품만 생산하는 제조 방식
- 1회용 배양설비(Single Use) 사용 등

(5) 캠페인(Campaign) 제조 방식일 경우에는 교차오염을 방지하기 위하여 다음 사항을 고려하여야 한다.

- 세척 밸리데이션
- 제품 교체 절차서
- 구분 및 구획 방법
- 적격성평가 및 밸리데이션 프로그램
- 각 제제를 제조하기 위하여 필요한 공정 및 공정흐름 등마. 5) 제6조제1호바항

가) 개요

배양한 미생물, 세포 등의 생물체를 회수(Harvest)하는 설비를 갖추고 정제 공정을 통하여 제품의 특성에 알맞게 순도를 높이고, 바이러스 등을 불활화하며 장비의 세정, 살균, 멸균을 할 수 있는 시설을 갖추어야 한다.

나) 공정

이 공정은 생물체의 파쇄(세포파쇄기: Bead Mill, Homogenizer, Micro Fluidizer 등), 원심분리 등의 방법을 이용하여 생물체, 생물체 부산물 등을 배양액으로부터 분리하고 여과하여 정제공정에 적합한 조건으로 용액을 저장하고 여과, 크로마토그

래피 등의 정제 공정을 거쳐 제품의 순도를 높이는 공정이다.

다) 설비

회수공정에는 세포파쇄기, 원심분리기, 여과 시스템 등이 사용되고, 정제공정에는 제품의 특성에 맞는 크로마토그래피, 한외여과기 등이 사용된다.

라) 주요 고려사항

(1) 배양한 미생물 또는 세포를 채취하기 위해서는 적절한 설비(세포 파쇄기, 원심분리기, 여과 시스템 등)을 갖추어야 한다.

(2) 회수 방법(원심분리, 여과 등)을 설정하여야 한다.

(3) 모든 필요한 바이러스 제거 또는 불활화 공정 밸리데이션에 신중한 주의를 기울여야 한다.제조 중 바이러스 불활화 또는 제거 공정을 실시하는 경우 비처리 제품에 의해 처리된 제품이 재오염될 위험을 방지하기 위한 조치를 취하여야 한다.

(4) 반제품의 모니터링 방법, 샘플링 방법, 시험방법 등을 설정하여야 한다.

(5) 반제품의 안전성과 미생물을 제어하기 위하여 온도 조절 등 적절한 조건을 설정하여야 한다.

(6) 장비 및 탱크의 세척, 살균 및 멸균 방법을 설정하여야 한다.

(7) 크로마토그래피, 여과 방법 및 유지관리방법을 설정하여야 한다.

(8) 사용하는 필터들에 대해서는 완전성 시험(integrity test)을 실시하여야 한다.

(9) 공기 벤트필터(vent filter)는 소수성 필터이어야 하고 완전성 시험(integrity test)을 실시하여야 한다.

(10) 크로마토그래피는 전용으로 사용하는 것이 바람직하며, 각 배치 간에 는 세척 및 평형(equiliblium)을 확인하여야 한다. 크로마토그래피 컬럼에 대한 허용(사용) 기준, 사용기간 또는 횟수, 세척 방법 등을 수립해야 한다.

6) 제6조제1호사항

가) 개요

원액(Bulk)을 희석 등 조제(Formulation) 시 사용하는 버퍼(Buffer) 용액등을 조제하는 시설이 있어야 한다.

나) 설비

조제탱크, 교반장치, 저울, 여과 시스템 등

다) 주요 고려사항

필요한 경우 조제 탱크에는 저온 유지를 위한 장치(냉각을 위한 이중 Jacket 등)을 갖추어야 한다.

7) 제6조제1호아항

가) 개요

원액(Bulk)을 버퍼(Buffer) 용액으로 희석하는 등 조제(Formulation) 공정을 거쳐

최종원액(Final Bulk)를 만들고, 분주 또는 충전하여 밀봉하는 시설을 갖추어야 한다.

나) 설비

(1) 원액의 희석시설 : 최종원액 조제(Fomulation)에 필요한 조제탱크, 교반기, 버퍼용액으로 원액을 희석하는데 필요한 설비

(2) 분주(分注)시설 : 일정량씩 분주하여 프리필드시린지, 바이알, 앰플 충전기 등 용기에 나누는 시설

(3) 용기의 밀봉시설: Capping 기기 등

다) 주요 고려사항

(1) 원액(Bulk)과 버퍼용액은 필요에 따라 제균필터(0.2㎛나 0.22㎛ 이하)로 여과한다.

(2) 최종 원액제품을 무균적으로 이송하기 위한 방법을 설정하여야 한다.

(3) 살균 및 멸균방법을 설정하여야 한다.

(4) 환경모니터링 방법, 공정검사를 위한 샘플링 방법, 기준 및 시험방법 등을 설정하여야 한다.

(5) 미생물 오염을 방지하기 위한 방법을 고려하여야 한다.

8) 제6조제1호자항

가) 개요

제조 또는 시험에 사용한 기구, 용기 등을 세척하고 소독할 수 있는 시설을 갖추어야 한다.

나) 주요 고려사항

(1) 제조 또는 시험에 사용되는 장비에 대한 적격성평가를 실시하여야 하며, 세척방법에 대한 세척 밸리데이션을 실시하여야 한다.

(2) 세척된 기구들은 세척되지 않은 기구들과 구분하여 보관해야 하며, 세척된 장비들과 세척되지 않은 장비들을 확인할 수 있는 방법을 수립하여야 한다.

(3) 장비 및 설비의 설계를 바탕으로 적절한 세척 및 멸균 시스템을 수립하여야 한다. 필요에 따라 세척과 멸균 시스템으로 CIP (Clean In Place), SIP (Steam In Place), COP (Clean Out of Place), 고압증기멸균기(Autoclave), 건열멸균기(Hot Air Sterilizer) 등의 설비를 갖추어 밸리데이션을 실시하여야 한다..

9) 제6조제2호

가) 개요

생물학적제제등의 제조소의 무균구역과 청정구역은 실내의 벽, 바닥 및 천정은 매끄럽고 틈이 없으며 먼지를 발생하지 않는 구조이어야 한다.

나) 주요 고려사항

(1) 무균제제 공정 작업장은 양압을 유지하여야 하나 병원체에 노출되는 공정과 같은 특정 공정에서는 음압을 고려하여야 하며, 이 경우 주변 지역은 양압으로 유지

되어야 한다.

(2) 병원체를 제조에 사용하는 경우에는 제조에 사용되는 병원체의 공기확산을 방지하기 위한 조치를 수립하여야 하며 필요에 따라서는 작업실에 전용 공조시스템을 고려하여야 한다.

(3) 살아있는 병원체를 취급하는 작업장에서는 공기가 재순환되지 않아야 한다.

10) 제6조제3호

가) 개요

폴리오병원체, 결핵균, 포자형성균, 사람의 혈액·혈장, 병원성 미생물 또는 살아있는 미생물·세포 등을 취급하는 작업장의 작업자는 다른 제품이 제조되는 작업장에 대한 출입이 제한되어야 한다.

나) 주요고려사항

(1) 폴리오백신 (Polio Vaccine)

- 다른 제품과의 교차 오염을 방지하기 위하여 전용 제조소를 사용하여 야 한다. 폴리오백신을 다루는 공정이 진행되는 작업장에서 다른 미생물을 다루는 작업 또는 실험이 수행되어서는 안 된다.

(2) 포자형성균

- 포자(Spore)는 미생물이나 균들에 비하여 고온, 저온, 항균제, 화학소독제, 방사선 등에 대해 강한 저항성을 갖고 있으며, 무성의 박테리아 세포에서 발아할 수 있다. 이러한 포자의 특성에 따라 포자형성균을 취급하는 작업장에서는 포자가 다른 작업장으로 오염되는 것을 방지하기 위한 설비, 절차 등을 수립하여야 한다.
- 포자에 의한 교차 오염을 방지하기 위하여 전용 설비를 갖추어야 한다.

(3) 결핵균(Tuberculin)

- 비씨지백신 제조에 사용되는 결핵균인 *M. bovis*와 결핵진단용 의약품 제조에 사용되는 결핵균 *Tuberculin*은 각각의 전용 시설에서 취급하여야 한다.

(4) 공조 배기 시에는 배기를 급기로부터는 충분히 멀리 위치시킨다. 생물안전 관리수준이 높은 미생물을 취급하는 작업실로부터의 배기시설 말단에는 헤파필터 또는 화학적 처리시설을 갖추어 위험한 미생물이 외부로 전파되는 것을 방지하여야 한다.

(5) 공정 중 BSC, 보호복장 등을 사용하여 유해한 미생물, 균, 바이러스로부터 작업자를 보호해야 한다.

11) 제5호가항, 나항

- 기준 1. 나. 제조 또는 시험에 사용하는 동물 중 미생물을 접종한 동물을 관리하는 시설의 기준 해설을 따른다.

12) 제6조제5호다항

가) 개요

생물체를 배양하기 위한 배양액 또는 배지와 희석용액(Buffer) 제조하기 위한 조건을 제어하고 모니터하기 위한 시설을 갖추어야 한다.

나) 공정

생물체 배양을 위한 배양액 또는 배지를 무균적으로 공급하고 정제 공정을 위한 희석용액을 제조하기 위한 기준과 방법을 확립한다.

다) 설비

배지탱크, 교반 장치, 온도조절장치, 세척 및 멸균 장치, 샘플링 장치 등으로 구성 된다.

라) 주요 고려사항

배양액 또는 배지와 희석 용액 이송 배관은 세척 및 멸균되어야 하며, 이에 대한 밸리데이션을 수행하여야 한다.

13) 제6조제5호라항

기준 5. 라. 제조 또는 시험에 사용하는 기구・용기 등의 세척 및 멸균시설은 기준 1. 자. 제조 또는 시험에 사용한 기구・기계 등의 소독시설의 해설을 따른다.

14) 제6조제6호

가) 개요

생물학적제제등은 자동온도측정(기록)장치가 부착된 전용 냉장고 또는 냉동고 등 전용의 보관시설을 이용하여 보관하며 저장온도가 항상 유지되도록 관리하여야 한다. 「생물학적제제등의 제조·판매관리 규칙」 제5조(보관)를 참고한다.

나) 주요 고려사항

(1) 보관시설의 항온장치와 온도기록계의 온도 센서는 교정을 해야 한다. 교정 중 허용오차 범위에서 벗어난 값이 확인되면, 보관시설과 보관제품에 대한 영향 평가를 실시해야 한다.

(2) 항온장비와 보관시설에 대한 적격성평가를 실시해야 하며, 공간이 넓거나 필요한 경우 온도 분포를 정기적으로 평가하여 보관조건이 적절하게 유지됨을 확인해야 한다.

생물유래의약품의 원료 및 완제의약품의 시설과 설비에 대한 상세사항은 다음 규정을 참고한다.

관련 규정 생물학적제제등의 제조· 판매관리 규칙

제3조(제조관리자의 준수사항), 제4조(제조업자의 준수사항), 제5조(보관)

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정

[별표 2] 생물유래 원료 및 의약품의 제조

[별표 12] 사람의 혈액 또는 혈장에서 유래한 의약품 제조

2 – 원료의약품 작업소의 시설 기준

제7조(원료의약품 작업소의 시설 기준) 원료의약품 작업소(한약재제조소의 작업소는 제외한다. 이하 같다)는 제2조에 따른 기준 외에 작업소의 종류에 따라 다음 각 호의 기준에 따라야 한다.

1. 원료의약품 작업소 중 여과·분쇄·정제 및 충전 작업을 하는 작업실은 제3조 각 호의 기준
2. 무균제제의 원료의약품 작업소의 시설은 제4조 각 호(같은 조 제1호 다목 및 라목은 제외한다)의 기준
3. 페니실린제제의 원료의약품 작업소, 성호르몬제제의 원료의약품 작업 소, 카바페넴제제의 원료의약품 작업소, 모노박탐제제의 원료의약품 작업소, 세팔로스포린제제의 원료의약품 작업소 또는 세포독성 항암제제의 원료의약품 작업소의 시설은 제5조제1항 각 호의 기준. 이 경우 해당 작업소의 시설은 다른 작업소의 시설과 분리되어 있어야 한다.
4. 생물학적 제제의 원료의약품 작업소의 시설은 제6조 각 호의 기준

해 설

1) 이 규정은 원료의약품에 대한 시설 기준을 정한 것으로 GMP 일반 시설 원칙과 다르지 않다.
2) 한약재의 제조소는 이 기준의 적용을 받지 않는다.
3) 화학합성, 발효 또는 천연물 추출 등의 방법으로 원료의약품을 제조하는 제조공정 중 최종제품(원료의약품)의 품질에 영향을 미치는 중요공정 (critical process step), 특히 정제, 여과, 건조, 분쇄, 충전 등 작업을 하는 작업실은 이 기준의 적용을 받는다.
4) 무균제제, 특수제제 및 생물학적 제제의 원료의약품의 경우도 해당하는 완제의약품의 시설기준이 준용된다. 아울러 원료의약품에 대한 건물·시설·설비 등에 대서 이 기준 이외에 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」[별표 15] 및 「원료의약품 제조 및 품질관리기준 가이던스」(식품의약품안전처 해설서)를 참고한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 15] 4. 건물 및 시설 [별표 15] 5. 공정설비

2 – 수탁자의 범위와 준수사항 등

☞ '2장 완제의약품 제조 및 품질관리기준' "15. 위탁제조 및 위탁시험 관리" 참조(000쪽)

별첨2

컴퓨터화 시스템

1. 원칙 / 552
2. 일반사항 / 557
3. 계획 단계 / 565
4. 사용 단계 / 583
5. 용어 / 595

목 차

1. 원칙 ····· 552

2. 일반사항 ····· 557

3. 계획 단계 ····· 565

4. 사용 단계 ····· 583

5. 용어 ····· 595

□ 주요 참고문헌

국가/단체	규정 또는 가이던스 명칭	본문 표시
PIC/S	Guide to Good Manufacturing Practices for Medicinal Products Annexes[(PE 009-13) 2017]	PIC/S PE009-13
	Good Practices for Computerized Systems in Regulated "GxP" environments [(PI 011-3) 2007]	PIC/S PI011-3
WHO	WHO TRS No. 992(2015) Annex 3 : Guidelines on good manufacturing practices : validation,	WHO TRS No. 992 GMP Annex 3
	WHO Working Document QAS/16.667 : Guidelines on Validation_ Appendix 5 Validation of Computerized Systems	WHO Validation Guideline
영국	MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry(2015)	MHRA Data Integrity
미 국	CFR 11: Electronic Records; Electronic Signatures	미국 Title 21 CFR Part 11
	FDA Guidance for Industry(2003): Part 11, Electronic Records; Electronic Signature-Scope and Application	FDA Guidance Part 11
	FDA General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff(2002)	FDA Software Validation
	USP-NF General Information: <1058> Analytical Instrument Qualification	USP <1058>AIQ
ISPE	ISPE GAMP: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systmes	ISPE GAMP
	ISPE GAMP Good Practice Guide : Testing GxP Systems	ISPE GAMP GPG

1 원 칙

가. 이 별표는 의약품 제조 및 품질관리 기준 업무에 사용되는 모든 컴퓨터화 시스템을 대상으로 한다. 컴퓨터화 시스템이라 함은 소프트웨어와 하드웨어의 조합으로서 특정 기능을 수행하는 것을 말한다.

나. 응용프로그램은 검증되어야 하고, 컴퓨터화 시스템 기반시설은 적격성 평가를 실시하여야 한다.

다. 컴퓨터화되지 않은 작업을 컴퓨터화 시스템으로 대체하는 경우에는 제품 품질, 공정 관리 및 품질 보증의 수준이 저하되어서는 안 된다. 또한, 전체 공정에 위험이 가중되어서도 안 된다.

해 설

1. 컴퓨터시스템(Computer System)은 제조공정을 제어하는 공정자동화시스템(Process Automation System), 제조실행시스템(Manufacturing Execution System, 이하 MES)이나 시험실 정보관리 시스템(Laboratory Information Management System, 이하 LIMS)과 같이 정보처리기술(IT)을 응용한 정보관리시스템(Information System), 또는 시험 분석 기기(Analytical Instrument)나 개인용 컴퓨터에서 단순한 문서 작성을 목적으로 사용하는 응용프로그램(Desktop Application) 등 다양한 유형이 있다.
한편, 컴퓨터시스템은 이를 구동하는데 필요한 하드웨어와 소프트웨어 이외에 그 유형에 따라 해당 시스템의 제어를 받는 기기설비나 주변 장치 또는 네트워크와 운영 인력이 함께 구성되어 운영하게 되는데, 이와 같은 통합적 구성을 총칭하여 컴퓨터화 시스템(Computerized System)이라고 한다.
아래 [그림 1]은 컴퓨터화 시스템의 다양한 운영 환경에서의 각 구성 요소와 그 관계를 개념적으로 설명하고 있다. 컴퓨터화 시스템은 컴퓨터시스템 부분과 컴퓨터시스템에 의해 제어되는 대상이 되는 기능 또는 프로세스 부분으로 구성되어 있다.

[그림 1] 다양한 운영 환경에서 컴퓨터화 시스템의 구성 요소 관계도)
[출처 : PIC/S PI 011-3]

1) 컴퓨터시스템
컴퓨터시스템은 하드웨어와 소프트웨어가 조합되어 있으며, 컴퓨터화 시스템은 컴퓨터 시스템 이외에 별도의 제어 대상이 되는 장치가 없이 단독으로 구성될 수 있다.

2) 제어 대상
컴퓨터시스템이 제어하는 대상으로 실험 분석 장비와 같이 작업 공정의 특정 기능을 수행하는 기기 또는 설비 등이 있을 수 있다. 또한 기기와 같은 실체적인 대상이 아닌, 매뉴얼 또는 표준작업절차서와 같은 운영절차와 작업자도 컴퓨터시스템이 제어하는 대상에 포함된다.

한편, 컴퓨터화 시스템은 다른 시스템과 연계되지 않고 폐쇄적 운영환경에서 운영되거나, 인터페이스 및 네트워크 등을 통하여 다른 컴퓨터화 시스템과 연계되는 개방된 환경에서 운영되기도 한다. 컴퓨터화 시스템 운영환경에는 네트워크와 같은 물리적인 환경 이외에 해당 컴퓨터화 시스템을 운영하는 조직 등 인적환경 또는 규제 환경도 포함될 수 있다.

2. 제약 환경에서도 단순한 독립형 시스템부터 대규모의 자동화설비를 제어하는 통합 시스템 및 복잡한 정보관리 시스템에 이르기까지 다양한 컴퓨터화 시스템을 운영하는데, GMP 적용 대상이 되는 시스템에 대해서는 적합성 검증 작업이 수행되어야 한다. 적합성 검증은 GMP 적용대상 컴퓨터화 시스템의 유형과 사용목적/용도 및 그에 따른 위험기반 접근 방법을 통하여 응용프로그램 버전 확인과 같은 단순한 검증에서부터, 컴퓨터시스템을 포함하는 대상 기기 또는 설비의 적격성 평가 등 그 검증 범위 및 수준을 설정하여 수행하여야 한다.
3. 컴퓨터화 시스템을 구축하는 경우 공정 관리, 품질 보증 수준 또는 제품 품질이 저하되지 않도록 하기 위하여 '사용자 요구사항 규격서(User Requirement Specification, 이하 URS)'에 이와 관련한 중요요건을 명시하고, 위험관리 하에서 대상 기능 및 절차에 대한 밸리데이션이 수행될 수 있도록 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 9]3.1 밸리데이션
[별표13]4.0 적격성평가
[별표17]5.3 밸리데이션

참고자료 PIC/S PI 011-3

6. 컴퓨터시스템의 구성과 기능

6.1 최근 미국 FDA의 가이던스 문서[8]에서는 품질보증의 기본 원칙을 구성하는 다음 세 가지 전제 요건을 정의하고, 이를 소프트웨어 엔지니어링에 적용하도록 하고 있다.

- ✓ 소프트웨어의 품질, 안전성 및 효과성은 계획적으로 설계되어 구축되어야 함.
- ✓ 소프트웨어의 품질은 최종 완성된 제품에서의 검사나 테스트만으로 충분하지 않음.
- ✓ 따라서, 개발 각 단계에서 철저히 관리되어, 최종 완성된 소프트웨어가 모든 품질 및 설계 사양을 최대한 충족할 수 있도록 하여야 함.

6.2 컴퓨터화 시스템은 컴퓨터시스템과 제어대상이 되는 기능 또는 프로세스로 구성된다. 컴퓨터 시스템은 모든 컴퓨터 하드웨어, 펌웨어, 설치된 장치 및 컴퓨터 작동을 제어하는 소프트웨어로 구성된다. 컴퓨터시스템의 제어 대상이 되는 기능에는 제어대상 장비 및 그러한 장비의 기능을 규정하는 절차로 구성될 수 있으나, 컴퓨터 시스템의 하드웨어 이외의 별도의 제어대상 장비가 필요로 하지 않는 경우도 있다. LAN 및 WAN을 통한 인터페이스 및 네트워크 기능은 컴퓨터 시스템 운영 환경의 요소로서 타 컴퓨터 시스템 또는 응용 프로그램과 다층적으로 연결이 가능하게 한다. 회사에서 운영하는 GxP 시스템의 환경과 그 기능 그리고 다른 시스템과의 상호 연계 구성은 PIC/S GMP Annex 11 (4)의 규정에 따라 명확하게 정의되고 관리되

어야 한다. 개인용 PC 응용 프로그램 및 인터넷 / 전자 메일 / 개인 데이터 파일링 등의 기능에 대해서는 GxP 시스템은 안전하게 보호하면서 승인된 사용자가 자신의 데스크탑 PC에서 개인용 응용 프로그램을 통제할 수 있도록 적절한 보안 및 수단을 갖출 필요가 있다.

6.3 GMP 등 규제를 받는 사용자 조직에서도 단순한 독립형 시스템부터 대규모의 통합 시스템 및 복잡한 시스템에 이르기까지 다양한 컴퓨터시스템을 사용하고 있다. 예를 들어 제조, 실험 또는 임상용으로 사용되는 하나의 프로그래밍 가능한 전자 시스템 및 자동화 장비의 상당 부분에는 임베디드 소프트웨어가 포함된 '펌웨어'가 들어 있다. 펌웨어 및 운영 체제는 일반적으로 성능 검증 / 프로세스 밸리데이션의 과정에서 의도된 용도(버전, 릴리스 또는 관련 기준 포함)에 적합함을 확인하게 된다. 관련 법규의 규제를 받는 사용자는 사용하고 있는 모든 컴퓨터화 시스템에 대해서 소유권, 공급자 / 개발자, 기능, 링크 및 유효성 확인 상태에 대한 정보를 제공하는 목록을 갖추어야 한다. 또한 GMP 실사에서 제공할 수 있도록 컴퓨터화 시스템에 대한 정책 및 밸리데이션 종합 계획서를 갖추어야 한다.

[8]. 'Final Guidance for Industry and FDA Staff: General Principles of Software Validation', CDRH, January 2002 (Further Reading Ref. 5).

6. THE STRUCTURE AND FUNCTIONS OF THE COMPUTER SYSTEM(S)

6.1 A recent USFDA document[8] identifies three premises that constitute the basic principles of quality assurance, which apply to software engineering:

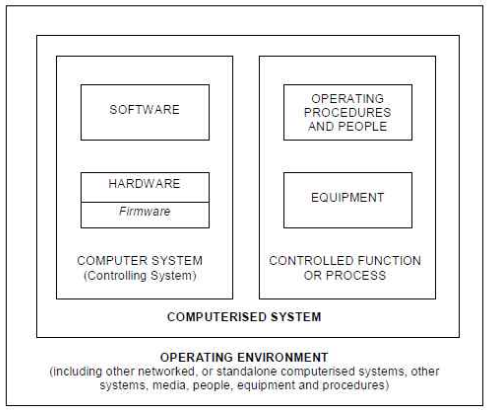
- ✓ Quality, safety and effectiveness must be designed and built into the software.
- ✓ Quality cannot be inspected or tested into the finished software.
- ✓ Each phase of the development process must be controlled to maximise the probability that the finished software meets all quality and design specifications.

6.2 A computerised system is composed of the computer system and the controlled function or process. The computer system is composed of all computer hardware, firmware, installed devices, and software controlling the operation of the computer. The controlled function may be composed of equipment to be controlled and operating procedures that define the function of such equipment, or it may be an operation, which does not require equipment other than the hardware in the computer system. Interfaces and networked functions through LAN and WAN are aspects of the computerised system and operating environment potentially linking a multitude of computers and applications. A firm's

GxP system environment, functionality and interactions with other system(s) needs to be clearly defined and controlled in respect of GMP Annex 11 (4). It may be necessary to equip personal PC applications and Internet/ email/ personal data filing/ etc., with appropriate security and design measures to protect GxP systems whilst permitting authorised users to control the personal applications on their desktop PCs.

6.3 A large variety of computer systems are used in regulated user organisations. These range from the simple standalone to large integrated and complex systems. For example, a significant proportion of programmable electronic systems and proprietary automated equipment for manufacturing, laboratory or clinical use, contains 'firmware' with embedded software in place Firmware and operating systems are usually qualified for the intended use (including version, release or related criteria) as part of performance qualification / process validation. Regulated users should have an inventory of all their computerised systems, ownership, supplier/developer, functionality, links and validation status. A policy and validation master plan for computerised systems should also be available for inspection.

Figure 1 Schematic (below) identifies the relationship of the various components of a computerised system in its operating environment.



[8]. 'Final Guidance for Industry and FDA Staff: General Principles of Software Validation', CDRH, January 2002 (Further Reading Ref. 5).

2 일반사항

2.1 위험관리

위험관리는 환자 안전, 데이터 완전성 및 제품 품질을 모두 고려하여 전주기 동안 적용되어야 한다. 위험관리 시스템의 일환으로, 밸리데이션과 데이터 완전성 관리의 범위는 컴퓨터화 시스템에 대한 타당성이 입증되고 문서화된 위험 평가를 기반으로 결정되어야 한다.

해 설

1. 컴퓨터화 시스템이 전주기 동안 수행하는 활동, 즉 계획 단계(Project phase)에서의 시스템 개발/구축 과정뿐만 아니라, 사용 단계(Operational phase)에서의 변경, 유지보수 및 폐기 활동은 위험기반 접근방법으로 수행되어야 한다. 위험관리의 일반적인 방법 및 절차는 「Q9 Quality Risk Management」(ICH Quality guideline)를 참조한다. 한편, 위험기반 접근법의 하나로서 컴퓨터시스템의 구성 유형을 복잡성 및 신뢰성 측면에서 분류하고 그 분류에 따라 밸리데이션 및 운영 관리를 수행하는 방법이 있다. 「GAMP 5 Guide: A Risk-Based Approach Compliant GxP Computerized Systems」(ISPE) 의 컴퓨터시스템의 구성 유형에 따른 카테고리 분류와 그 접근방법론은 컴퓨터화 시스템을 개념적으로 이해하고 관리하는데 도움이 될 수 있다.
   GAMP 에서 제시하고 있는 소프트웨어 카테고리별 컴퓨터시스템 접근 방법은 아래 [표 1]을 참조한다. 컴퓨터시스템의 하드웨어는 크게 제조업체에서 표준화하여 제공하는 하드웨어 카테고리와 맞춤형 하드웨어 카테고리로 분류할 수 있다. 맞춤형 하드웨어는 설계 확인, 공급업체 평가, 하드웨어 부품간 호환성 등의 검증 등을 통한 강화된 구성 및 변경 관리가 적용되어야 한다.

[표 1] 컴퓨터시스템(소프트웨어) 카테고리별 관리 접근방법

[출처 : PIC/s PI 011-3 및 ISPE GAMP]

카테고리	설 명	전형적인 예	전형적인 접근방식
1. 기반 소프트웨어(Operating software)	기반 요소는 서로 연결되어 각종 애플리케이션과 서비스의 운영 및 지원을 위한 통합 환경을 형성. ·레이어드 소프트웨어(에플리케이션 구동을 위한 기반) ·운영 환경 관리용 소프트웨어	·운영 시스템 ·데이터베이스 엔진 ·미들웨어 ·프로그래밍 언어 ·통계 패키지 ·스프레드시트 ·네트워크 모니터 도구 ·스케쥴링 도구 ·버전 관리 도구	·버전 번호기록, 승인 받은 설치 절차 문서에 따른 올바른 설치 확인
2. 펌웨어 (Firmware)	GAMP 4에서 정의되었던 카테고리로, GAMP 5 부터는 펌웨어가 정교해 짐으로 인해 더 이상 별도의 카테고리로 분류하지 않고 다른 카테고리로 분류될 수 있음.	-	-
3. 비 구성 제품 (Standard Software packages)	사용 목적으로 사용되는 기성품이 이에 해당. 사용 환경에 맞게 구성할 수 없는 시스템과 구성이 가능하지만 기본 구성만을 사용할 수 있는 시스템을 모두 포함. 변수를 입력하고 저장할 수 있지만, 사용 목적에 맞춰 소프트웨어를 구성할 수는 없음.	·펌웨어 기반 애플리케이션 ·상용 소프트웨어 ·계측장치	·약식 전주기 접근방식 ·URS ·위험기반 공급업체 평가 방식(타당한 경우 생략 가능) ·버전 번호 기록, 올바른 설치 확인 ·용도를 감안한 기준에 대비하여 위험기반 시험(단순한 시스템은 시험을 주기적 교정으로 대체 가능) ·의도된 사용을 위한 적합성 및 규정 준수를 유지하기 위한 절차 구비

카테고리	설 명	전형적인 예	전형적인 접근방식
4. 구성 제품 (Configurable Software packages)	사용자가 사업 환경의 구체적인 요구에 맞춰 구성할 수 있는 소프트웨어, 복잡한 경우가 많음. 일반적으로 미리 규정된 소프트웨어 모듈로 구성됨. 이 소프트웨어와 관련된 위험은 대부분 사용자 사업 환경의 요구에 맞게 시스템 구성을 얼마나 잘 하느냐에 달려있음. 새로운 소프트웨어와 최신 업데이트인 경우에 위험이 클 수 있음.	·LIMS ·데이터 수집 시스템 ·SCADA ·ERP ·MRPII ·임상시험 모니터 ·DCS ·ADR Reporting ·CDS ·EDMS ·Building Management System ·스프레드시트 ·간단한 HMI(Human Machine Interfaces) 주 : 상기의 예에 실질적인 맞춤 요소가 포함되어 있을 수 있음.	·전주기 접근 방식 ·위험 기반 공급업체 평가 방식 ·공급업체 QMS 구비 증명 ·일부 전주기 문서는 공급업체만 관리(예, 설계규격) ·버전 번호 기록, 올바른 설치 확인 ·시험 환경에서 애플리케이션이 설계대로 작동됨을 증명하는 위험 기반 시험 ·사업 환경에서 애플리케이션이 설계대로 작동됨을 증명하는 위험 기반 시험 ·의도된 사용을 위한 적합성 및 규정 준수를 유지하기 위한 절차 구비 ·데이터 관리 절차 구비
5. 맞춤 애플리케이션 (Custom/ Bespoke Software)	사업 환경에 맞춰 설계/코딩한 소프트웨어. 맞춤 시스템에 내제된 위험이 매우 높음. 사용자 경험이나 시스템 신뢰성 정보가 거의 없으므로, 이런 높은 위험을 감안하여 전주기 접근 방식을 결정.	·내부/외부 개발 IT 애플리케이션 ·내부/외부 개발 공정 관리 애플리케이션 ·맞춤 레더 로직 ·맞춤 펌웨어 ·스프레드시트(매크로)	4. 구성제품 + ·보다 엄격한 공급업체 평가 : 공급업체 감사 고려 ·완전한 전주기 문서 확보(Functional Specification, Design Specification, 구조시험 등) ·설계 및 소스코드 검토

다만, 컴퓨터시스템에 서로 다른 유형의 구성 요소가 복잡하게 결합되어 있어 상기의 카테고리별 접근 방법을 적용하기 어려운 경우가 있을 수 있다. 이 경우에는 위험관리 기반으로 각 카테고리를 참고하여 합리적이고 종합적인 판단을 통해 그 관리 방법 및 절차를 수립하는 것이 필요하다.

참고자료 PIC/S PI 011-3

8. 경영 및 책임

8.4 중요한 시스템에 대해서는 기본적으로 개발 구축 프로젝트 요건을 정형화하고 이를 충족시키기 위하여 관련 산출문서와 기록의 범위 및 수준을 정의할 필요가 있다. 그 범위와 수준은 다음 사항에 따라 변동된다.

- ✓ 시스템의 복잡성과 품질 및 성능과 관련된 변수
- ✓ 데이터 완전성의 보증 필요성
- ✓ 시스템 운영과 관련된 위험 수준
- ✓ GMP 등 규제영향을 받는 영역

15. 소프트웨어 제품의 차별화된 범주에 기반한 GAMP 밸리데이션 접근법

15.1 밸리데이션 수행의 세부적인 지침으로서 GAMP 가이드의 핵심 프로젝트 관리 섹션에서 시스템 품질 관련 기술 내용이나 및 특정 주제를 다룬 부록을 적절하게 참조할 수 있다.

8. MANAGEMENT AND RESPONSIBILITIES

8.4 It is important to acknowledge that the scope and level of documentation and records needed to formalise and satisfy basic project management requirements for critical systems will be dependent upon:

- ✓ the complexity of the system and variables relating to quality and performance;
- ✓ the need to ensure data integrity;
- ✓ the level of risk associated with its operation;
- ✓ the GxP impact areas involved.

15. GAMP VALIDATION APPROACH BASED ON DIFFERENT CATEGORIES OF SOFTWARE PRODUCTS

15.1 The GAMP Guide may be referred to as appropriate for detailed guidance both in the core project management section, the quality narrative and the specific appendices.

2.2 작업원

공정 책임자, 시스템 책임자, 권한 있는 자, 컴퓨터화 시스템 등 모든 관련 작업원들 간의 긴밀한 협력이 필요하다. 맡은 업무를 수행할 수 있도록 모든 작업원들에게 적절한 자격, 접근 권한 및 정해진 의무사항을 부여하여야 한다.

2.3 공급업체와 서비스 제공자

가. 컴퓨터화 시스템이나 관련 서비스 또는 데이터 처리를 제공하거나 설치, 구성, 통합, 밸리데이션, 유지보수(예: 원격 접근), 수정 또는 보존 등을 위해 외부업체(예: 공급업체, 서비스 제공자 등)를 이용할 수 있다. 이 경우 제조업자와 외부업체간의 공식적인 계약서가 반드시 있어야 하며, 해당 계약서에는 외부업체의 의무사항에 대하여 명확히 기재하여야 한다. 컴퓨터화 시스템 부서에도 외부업체와 유사하게 적용되어야 한다.

나. 제품이나 서비스 제공자를 선별할 때는 공급업체의 능력과 신뢰도를 주요 요인으로 고려한다. 공급업체 평가의 필요성은 위험 평가를 토대로 결정한다.

다. 상용 제품과 함께 공급된 문서는 지정된 사용자가 검토하여, 사용자 요구사항이 충족되었는지 확인한다.

라. 사용되고 있는 시스템 및 소프트웨어 공급업체나 개발자와 관련된 품질 시스템과 평가 정보를 요청하는 경우 조사관에게 이를 제공할 수 있어야 한다

해 설

1. 컴퓨터화 시스템을 운영하는데 기본적으로 다음과 같은 역할을 하는 조직이 필요하다. 각 역할을 담당하는 직원에게 적합한 자격, 접근 권한 및 정해진 직무가 부여되어 상호 긴밀하게 수행될 수 있어야 한다.
   1) “공정 책임자(Process owner)”란 해당 컴퓨터화 시스템을 사용하는 주체로서 이를 통하여 의도하는 업무공정(function) 또는 절차(process)를 수행하고, 그 실질적인 책임을 가지는 사람을 말한다. 반드시 제조부서책임자 또는 품질관리부서책임자를 의미하는 것은 아니며, 제조실행시스템(MES)의 경우 실제 업무를 수행하는 제조부서

관리자가 공정 책임자에 해당될 수 있다.

2) "시스템 책임자(System owner)"란 컴퓨터화 시스템의 가용성과 유지보수 그리고 해당 시스템에 저장된 데이터 보안을 책임지는 주체 또는 사람을 말한다. 시스템 책임자는 해당 시스템의 규모 및 용도 등의 운영 환경에 따라 IT 팀과 같은 별도의 조직 또는 부서에서 담당하거나, 사용자가 임의로 데이터를 수정 또는 삭제하지 못하도록 조직 및 역할을 운영하여 데이터의 완전성을 보증해야 한다.

3) "권한이 있는 자(authorized persons)"란 컴퓨터화 시스템의 운영 전반에 있어 관련 규제 측면에서의 중요한 결정 또는 승인을 하는 사람을 말한다.

2. 컴퓨터화 시스템의 운영을 위해서 외부업체(third party)를 이용하는 경우 계약을 포함하여 업체 선정 방법 및 관리 기준을 수립, 수행하고 이를 문서화하여야 한다. 이러한 외부업체에는 컴퓨터시스템을 공급하는 업체와 해당 시스템을 구축하고 유지관리하는 서비스를 공급하는 업체 등이 있다.

공급업체 선정 시 제품이나 서비스 공급 능력과 신뢰도를 주요 평가 기준으로 하되, 해당 공급업체가 기존에 공급한 고객 목록(User list), 공급 제안서 검토 또는 현장 실사 등을 공급업체에 대한 평가 요소로 활용할 수 있다.

공급업체 평가는 위험관리에 기반하여 수행하되, 해당 공급업체에 대해 적절하고 합리적으로 평가되었음을 입증할 수 있는 자료를 조사관이 요구할 경우 제공할 수 있도록 문서화하여야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 9]3.1 밸리데이션
[별표13]4.0 적격성평가
[별표17]5.3 밸리데이션

참고자료 PIC/S PI 011-3

8. 경영 및 책임

8.1 규제를 받는 사용자는 컴퓨터화 시스템의 규격, 구매, 개발 및 구축에 대한 설득력 있는 정책과 절차를 마련하는 것이 중요하다. 원칙적으로 이러한 절차는 모든 컴퓨터화 시스템에 적용된다.

8.2 사용자의 조직은 프로젝트 관리의 기본 원칙을 컴퓨터화 시스템의 도입과 관련된 규제에 일치시켜야 한다. 품질, 성능 및 신뢰성을 얻기 위하여 모든 프로젝트의 목적에는 공학기술과 설계에 능숙함이 요구된다. 규제를 받는 사용자의 자체 조직 내에 공학기술 및 설계를 위한 자원이 없는 경우, 공급업체의 자원에 크게 의존한다.

8.5 규제를 받는 사용자 조직 내에서 모든 ICT 제품, 컴퓨터화 시스템 및 프로젝트를

운영 관리하는 책임이 명확히 정의되어야 한다. 운영관리 영역은 단순한 입/출력 장치 및 프로그래밍 가능한 논리 컨트롤러 (Programmable Logic Controller, PLC)에서부터 통합된 관리 정보 시스템 및 비즈니스 관리 수준에 이르기까지 모든 범위를 포함해야 한다.

11. 공급업체, 소프트웨어 개발자와 품질 관리

11.1 컴퓨터 시스템의 소프트웨어 및 하드웨어의 개발 및 제작과 관련된 품질관리/품질보증 절차와 그 문서 및 기록은 매우 중요한 부분이다. 소프트웨어 개발 과정을 설명하는 모델에는 나선형 모델, 폭포 모델, 전주기 모델 등 다양한 개발 모델이 있으며, 이들 각 개발 모델은 고유한 특징을 가지고 있다. GAMP 가이드에서는 "V"모델을 채택하고 있으나, 이는 반드시 준수해야하는 강제 규정은 아니다.

11.2 공급업체 및 개발자의 명성과 소프트웨어 제품의 거래 이력은 공급업체의 신뢰도에 대한 어느 정도의 가이드를 제공하며, 이는 공급된 제품도 해당될 수 있다. 따라서 의약품 관련 규제를 받는 사용자는 공급업체를 선정하는 방법과 근거를 제시할 수 있는 절차와 기록을 확보하고 있어야 한다.

11.3 공급업체, 개발자의 품질 경영 시스템(QMS)의 규제 준수는 사용자 및 규제 기관에게 공급업체가 제공하는 소프트웨어 및 하드웨어의 구조적 완전성, 운용 신뢰성 및 지속적인 지원에 있어 사용자 및 규제 기관이 기대하고 있는 바를 충족시킬 수 있을 것이라는 신뢰를 줄 수 있다. 공급업체 또는 개발자에 대한 선정 평가 일정과 인증 범위는 공급 제품 또는 서비스의 성격과 관련하여 설정될 필요가 있다. 중요 시스템에서 구조적인 완전성과 우수 소프트웨어와 하드웨어 엔지니어링 절차를 적용하는 것이 매우 중요하다.

8. MANAGEMENT AND RESPONSIBILITIES

8.1 It is important for a regulated user to have in place a comprehensive policy and procedures for the specification, purchase, development and implementation of computerised systems. Ideally these procedures would cover all computerised systems

8.2 The organisation should regard disciplines related to the introduction of a computerised system as in accord with the basic principles of project management. Achieving the quality, performance and reliability objectives for any project requires competence in engineering and design. Where regulated users do not have the resources for engineering and design within their own organisation, there is a heavy reliance on the supplying company's resources.

8.5 Within the regulated user organisation there should be clearly defined

responsibilities for the management of all ICT12 products, computerised systems and projects. Management should cover the full spectrum, from simple input/output devices and programmable logic controllers (PLCs) through to integrated supervisory or information systems and business management levels.

11. SUPPLIERS, SOFTWARE DEVELOPERS AND QUALITY MANAGEMENT

11.1 The quality controls and quality assurance procedures, documentation and records related to the development and production of the software and hardware for computer systems are of critical importance. There are a number of accepted models for software development, e.g. the spiral model of development, the waterfall model and the life cycle model. All models have their own special attributes. As an example the GAMP guide adopts, but does not mandate a "V" framework (see figure 2 above). (Note: The URS and FS may be combined for smaller projects. These are related to the OQ.)

11.2 Supplier and developer reputations and trading histories for the software product provide some guidance to the level of reliability that may be assigned to the product supplied. The pharmaceutical regulated user therefore should have in place procedures and records that indicated how and on what basis suppliers were selected.

11.3 Compliance with a recognised Quality Management System (QMS) may provide the regulated user and regulatory agencies with the desired confidence in the structural integrity, operational reliability and on-going support for software and hardware products utilised in the system. The accreditation assessment schedule and scope of certification needs to be relevant to the nature of the proposed application. Structural integrity and the application of good software and hardware engineering practices are important for critical systems.

3 계획 단계

3.1 밸리데이션

가. 밸리데이션 문서와 보고서는 전주기의 관련 단계에 적용되어야 한다. 제조업자는 해당 단계에 대한 위험 평가를 기반으로 하여 기준, 프로토콜, 허용 기준, 절차 및 기록을 뒷받침 할 수 있어야 한다.

나. 밸리데이션 문서는 해당되는 경우 변경 관리 기록과 밸리데이션 공정 중 인지한 모든 일탈에 대한 보고서를 포함한다.

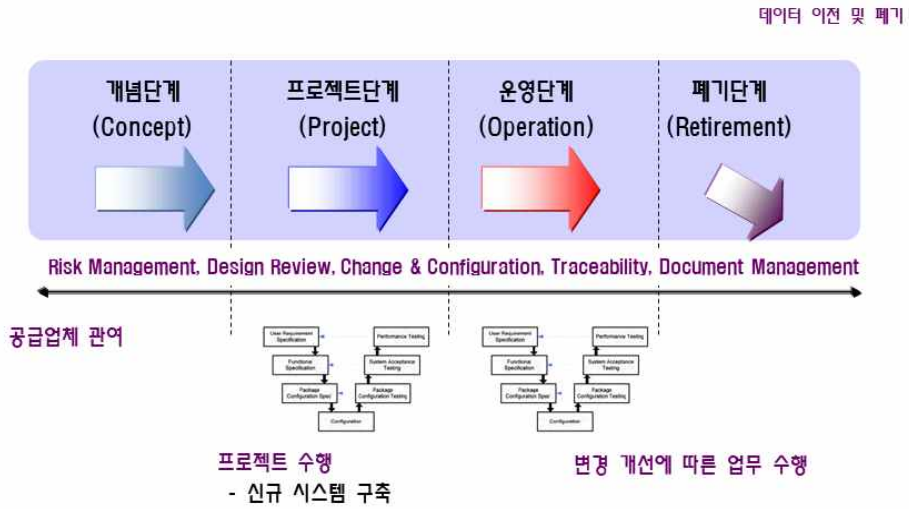
다. 모든 관련 시스템과 해당 시스템의 의약품 제조 및 품질관리 기준과 관련된 기능에 대한 최신 목록이 구비되어 있어야 한다. 중요 시스템의 경우, 물리적, 논리적 배치, 기타 시스템 혹은 공정과의 데이터 흐름 및 인터페이스, 하드웨어 및 소프트웨어 전제 조건, 보안 절차 등에 대한 상세 사항이 기재되어 있는 최신 시스템 설명서가 있어야 한다.

해 설

1. 컴퓨터화 시스템에 대해서 밸리데이션을 실시한다는 것은 고도의 보증수준으로 검증하고 문서화하는 것을 의미한다. 밸리데이션은 원칙적으로 기계・설비・시스템별로 실시하되, 그 수행 방법 및 전략은 대상 시스템의 유형과 사용 목적/용도 및 그에 따른 위험기반 접근 방법을 통하여 수행할 수 있다.
   컴퓨터화 시스템 밸리데이션은 시스템 개발 및 구축 과정에서 최초 수행하게 되지만, 여기에서 그치지 않고 해당 시스템의 전주기 동안 지속적으로 각 단계에서 발생되는 변경 등 이슈 사항에 대해 위험평가에 근거한 검토를 통하여 적절한 수준으로 수행하여야 한다.

각 단계에서 발생되는 이슈사항에 따라 응용프로그램 버전 확인과 같은 단순한 적합성 검증에서부터, 컴퓨터시스템을 포함하는 대상 기기 또는 설비의 적격성 평가를 수행하거나, 변경 규모가 커서 최초 수행하였던 수준으로 밸리데이션을 수행하여야 할 수도 있다. 이렇게 수행하는 밸리데이션 수준 및 방법은 위험기반 접근 방법을 통하여 수립하고, 그 적절성을 입증할 수 있도록 문서화하여야 한다.

컴퓨터화 시스템 전주기 과정에서 수행하게 되는 밸리데이션은 해당 수행 사유와 관련한 변경 및 일탈에 대해서 반드시 문서화하여 연계하고, 추적성이 확보될 수 있도록 한다.



[그림 2] 컴퓨터화시스템 전주기(Lifecycle) 및 각 단계별 수행 활동 [참조: ISPE GAMP]

2. GMP 가 적용되는 컴퓨터화 시스템에 대해서는 현재 상태를 반영될 수 있도록 목록화하여 관리하여야 한다. 이 목록(Inventory list)에서 해당 컴퓨터화 시스템에 대해 밸리데이션 여부 및 상태를 파악할 수 있어야 하고, 밸리데이션을 수행하여야 하는 시스템은 밸리데이션 종합계획서에 해당 시스템 목록을 포함하여야 한다. 목록에는 용도, 카테고리, 밸리데이션 여부 등을 포함할 수 있다.

   컴퓨터화 시스템에 대해 GMP 준수 또는 제품 품질 영향성 등의 관점에서 물리적, 논리적 배치, 기타 시스템 혹은 공정과의 데이터 흐름 및 인터페이스, 하드웨어 및 소프트웨어 전제 조건, 보안 절차 등 시스템의 구조 및 운영상 중요한 부분에 대해서 필요시 설명할 수 있도록 관련 자료 또는 문서를 확보하도록 한다. 이러한 자료에는 해당 시스템 공급업자가 제공하는 매뉴얼 및 설명서 또는 밸리데이션 문서로서 설계 규격서(Design Specification) 등이 있으며, 사용자가 작성한 표준작업절차서에 기술될 수 있다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 9] 3.1 밸리데이션
[별표13] 4.0 적격성평가
[별표17] 5.3 밸리데이션

참고자료 PIC/S PI 011-3

7. 계획 및 전주기 관리

7.3 규제를 받는 사용자는 밸리데이션 정책 또는 밸리데이션 종합 계획서에 컴퓨터화 시스템을 바라보는 전반적인 생각과 함께 밸리데이션을 수행하는 회사의 접근 방식을 규정하여야 한다. 밸리데이션 종합 계획서에는 다음의 사항이 포함되어야 한다.

- ✓ 밸리데이션 대상이 되는 컴퓨터화 시스템 규정
- ✓ 각 다른 카테고리별 컴퓨터화 시스템에 대한 밸리데이션 전략과 밸리데이션 수행 활동에 대한 개괄적인 설명
- ✓ 컴퓨터 시스템을 포함한 모든 밸리데이션 활동에 대한 계획과 이와 관련된 시험 수행 절차 개요
- ✓ 밸리데이션 수행 및 결과에 대한 문서화 요건 규정
- ✓ 밸리데이션 프로그램의 일환으로 주요 책임자와 그의 책임 명시

7. PLANNING AND LIFE-CYCLE MANAGEMENT

7.3 It would be expected that the regulated user's Validation Policy or Validation Master Plan (VMP) should identify the company's approach to validation and its overall philosophy with respect to computerised systems. The VMP should:

- ✓ Identify which computerised systems are subject to validation.
- ✓ Provide brief descriptions of the validation strategies for different categories of computerised systems as well as other validation activities.
- ✓ Outline protocols and related test procedures for all validation activities including computer systems.
- ✓ Define reporting requirements to document validation exercises and related results.
- ✓ Identify key personnel and their responsibilities as part of the Validation Program.

참고자료 FDA PART 11

C. 특정 Part 11 요건에 대한 접근 방법

1. 밸리데이션

제조업체에서는 제품의 품질 및 안전성과 기록의 완전성에 영향을 미칠 수 있는 시스템의 잠재 요인을 정의하고, 타당하고 문서화된 위험 평가를 적용하는 것이 권고된다. 예를 들어, 단지 SOP 작성에만 사용되는 워드 프로세서에 대한 밸리데이션은 그 중요도가 낮을 것이다.

C. Approach to Specific Part 11 Requirements

1. Validation

We recommend that you base your approach on a justified and documented risk assessment and a determination of the potential of the system to affect product quality and safety, and record integrity. For instance, validation would not be important for a word processor used only to generate SOPs

라. 사용자 요구사항 규격서에는 컴퓨터화 시스템에서 필요한 기능이 설명되어 있어야 하며, 문서화된 위험 평가와 의약품 제조 및 품질관리 기준에 미치는 영향을 기반으로 작성되어야 한다. 사용자 요구사항은 전주기 동안 추적가능 해야 한다.

해 설

1. 컴퓨터화 시스템 밸리데이션은 해당 시스템의 사양이 사용자가 의도한 목적에 따라 그 요구 사항에 부합하고, 전주기 동안 일관되게 이를 충족시킬 수 있음을 시험을 통해 검증하고, 객관적인 증거를 제공하는 것을 의미한다. 밸리데이션의 수행은 사용자 요구사항 규격서(URS) 작성에서부터 시작되며, 이를 근간으로 추적성을 갖도록 진행되어야 한다. 따라서, 사용자 요구사항 규격서(URS)는 완전하고 현실적이며 명확하고 시험이 가능하도록 적절하게 작성되어야 한다. 기본적으로 사용자 요구사항 규격서는 아래 사항이 충족되도록 한다.
   1) 사용자 요구사항 규격서(URS)의 각 요구사항이 충분히 검토되고, 승인을 통해 최종 문서화되도록 한다.
   2) 사용자 요구사항은 이후 진행되는 밸리데이션 수행 단계에서 추적이 가능하도록 목록화하여야 하며, 각 요구사항 간 충돌이 없도록 작성되어야 한다.
   3) 사용자 요구사항 규격서(URS)에는 대상 시스템 자체의 기능적 측면의 요구 사항 외에도 운영의 효과, 유지보수 용이 등 비기능적 측면 요구 사항도 포함될 수 있다. 사용자 요구사항 규격서에 포함되는 각 요구 사항, 특히 의약품 제조 및 품질관리 기준(GMP)을 충족하는지 객관적으로 검증할 수 있어야 한다.
   4) 사용자 요구사항 규격서(URS)는 컴퓨터화 시스템 공급업체와는 독립적으로 작성되는 사항이나, 공급업체가 선정되고 대상 시스템 개발 및 구축이 시작되는 시점부터는 사용자와 공급업체 모두 사용자 요구사항 규격서(URS)에 기술된 요구사항에 대해 충분히 이해하고 합의되어 있어야 한다. 사용자 요구사항 규격서 작성 시, GMP 기준과 같이 의무적으로 반드시 충족되어야 하는 규제 요건과 사용자의 필요에 따라 선택적으로 포함시킨 요구사항은 명확히 구분하여 기술되도록 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 9]3.1 밸리데이션
[별표13]4.0 적격성평가
[별표17]5.3 밸리데이션

참고자료 PIC/S PI 011-3

9. 사용자 요구사항 규격서(URS)

「GAMP 5 Guide: A Risk-Based Approach Compliant GxP Computerized Systems」(ISPE)

9.1 규제환경에서 컴퓨터화 시스템을 사용하는 경우, PIC/S GMP Annex 11(4) 에서 규정하는 바와 같이 대상 시스템에 대한 구체적인 기술 뿐만 아니라 시스템의 개발 및 유지 관리에 대한 사항을 포함하는 시스템 관리 문서를 갖추는 것이 적절하다. 이러한 시스템 관리 문서에는 문서화된 "사용자 요구사항 규격서"의 기록 또는 다른 전주기 문서가 포함될 수 있다. 또한 대상 시스템이 반드시 수행하여야 하는 것과 수행하지 않아야 하는 것에 대해 명확히 기술되어야 한다. 이는 기존 시스템과 개발 구축 중인 시스템에서도 중요한 부분이다.

9.2 사용자 요구사항 규격서는 완전하고 현실적이며 명확하고, 시험이 가능하도록 적절하게 문서화하여야 한다. 소프트웨어의 요구 사항을 확립하고, 관련 주체 간에 합의를 이루는 것은 매우 중요한 사항이다. 또한 사용자 요구사항에는 소프트웨어 이외의 부분(예, SOP) 및 하드웨어에 대한 요건도 정의할 필요가 있다.

9.3 사용자 요구사항 규격서에서 기술되는 요건들은 다음의 기준을 만족해야 한다.

- ✓ 각 요구문서는 검토, 승인 및 추적성을 갖도록 번호가 부여되어야 한다.
- ✓ 각 요구사항 간에 상호 충돌되는 내용이 없어야 한다.
- ✓ 각 요구사항, 특히 법적 규제요건의 경우, 대상 시스템이 해당 요건을 만족시키는지 승인된 방법으로 확인될 수 있도록 정의되어야 한다. (예: 검사, 분석 또는 시험)
- ✓ 사용자 요구사항 규격서는 공급업체와는 독립적으로 작성되는 것이지만, 사용자와 공급업체 모두 해당 내용을 이해하고 합의되어야 한다. 반드시 준수하여야 하는 규제 요건과 선택적 요건은 명확히 구분되어야 한다.
- ✓ 사용자 요구사항 규격서에는 기능성, 효과성, 유지 보수성, 유용성 등 기능적 요구사항과 비기능적 요구사항이 포함되어야 하며, 각 요구사항은 객관적으로 검증이 가능해야 한다.

9.4 시스템이 확보하여야 할 GxP 요구사항에 대해서 사용자 요구사항 규격서와 기능 규격서(FS)의 평가에 분명하게 포함되어야 한다. 또한 사용자 요구사항 규격서에는

시스템과 수동 작업 간의 중요한 접점에 대한 정보를 제공하게 된다. 사용자 요구사항 규격서는 안전뿐만 아니라, GxP 준수 요건에 대한 시스템의 위험평가 근거가 되어야 한다. 위험분석은 주문형 시스템의 경우에서와 같이 사용자 요구사항 규격서와 관련된 기능규격서를 기반으로 수행할 수 있다. 위험평가는 중요 또는 비중요의 순위를 매긴 이유와 결과를 포함하여 문서화되어야 한다. 또한 GxP 위험의 특성을 명확하게 기술해야 한다.

9. USER REQUIREMENT SPECIFICATIONS (URS)

9.1 When utilising a computerised system within a regulated environment it is appropriate to establish system control documentation or a system description, [e.g. as required by GMP Annex 11(4)], giving a written detailed description of the system, also covering development and maintenance. This system control document may include a record of, or a reference to, the documented "User Requirement Specifications" (URS), or other life-cycle documents. It should also be the definitive statement of what the system must or must not do. This document is also important for legacy systems and those systems under development.

9.2 When properly documented, the URS should be complete, realistic, definitive and testable. Establishment and agreement to the requirements for the software is of paramount importance. Requirements also need to define non-software (e.g. SOPs) and hardware.

9.3 "User Requirement Specifications",(URS), requirements should satisfy the following criteria:

- ✓ Each requirement document should be reviewed, authorised and uniquely catalogued.
- ✓ There should be no conflict between requirements.
- ✓ Each requirement, particularly those to be met to satisfy GxP expectations, should be specified in a manner such that compliance with the requirements is capable of being verified objectively by an authorised method, e.g. inspection, analysis or test.
- ✓ The URS, although independent of the supplier should be understood and agreed by both user and supplier. There should be a clear distinction between mandatory regulatory requirements and optional features.
- ✓ The URS should contain functional and non-functional requirements: functionality, effectiveness, maintainability, usability, etc. Requirements

should be objectively verifiable.

9.4 Evaluation of the URS and the functional specifications should allow identification of the GxP requirements covered by the system. Additionally the URS will provide information as to where there are important interfaces between the system and manual operations. The URS should also form the basis for a risk assessment of the system for GxP compliance requirements, in addition to other risks such as safety. The risk analysis may be based on the FS, which is related to the URS, (e.g. for bespoke systems). The risk assessment and the results including the reasons for the ranking as either: ‘critical’ or ‘not critical’ should be documented. The nature of any GxP risks should be clearly stated.

마. 지정된 사용자는 해당 시스템이 적절한 품질관리 시스템에 따라 개발되었는지를 확인하기 위하여 필요한 모든 단계의 조치를 취하여야 한다. 공급업체에 대한 적절한 평가도 실시하여야 한다.

바. 맞춤 또는 주문 제작된 컴퓨터화 시스템 밸리데이션의 경우, 해당 시스템의 전주기 단계의 품질 및 성능 측정에 대한 보고와 공식적인 평가를 할 수 있는 절차를 마련하여야 한다.

사. 시험 방법 및 시험 계획은 적절하게 증명되어야 한다. 특히, 시스템(공정)변수 한계기준, 데이터 한계기준, 오류 처리에 대해 고려하여야 한다. 자동화된 시험방법 및 시험환경에 대한 적절성을 평가하고 이를 문서화하여야 한다.

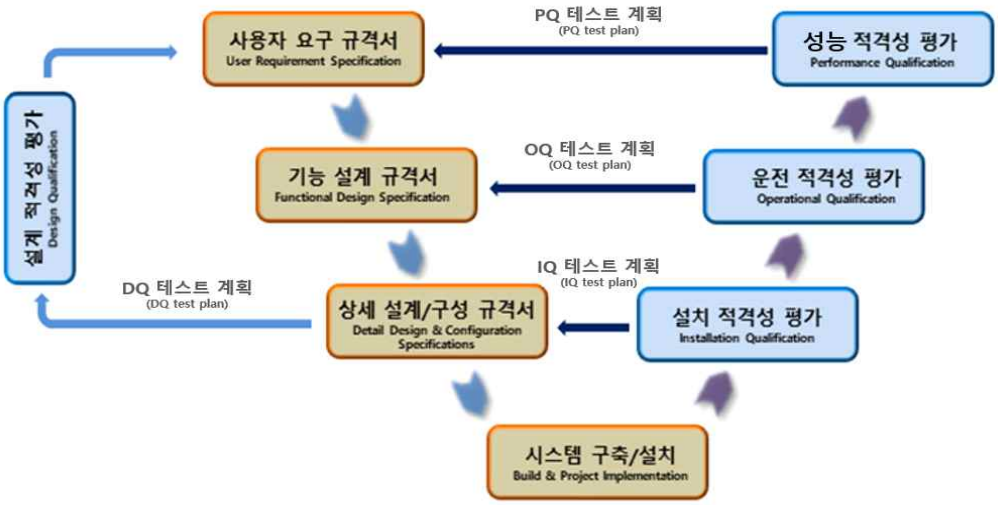
아. 데이터를 다른 데이터 형식이나 시스템으로 전송할 때 그 과정에서 데이터 및 의미 또는 각각이 변경되지 않았는지에 대한 확인 과정이 밸리데이션에 포함되어야 한다.

해 설

1. GMP 가 적용되는 컴퓨터화 시스템 사용자는 밸리데이션 종합 계획서에 자사의 컴퓨터화 시스템에 대한 전반적인 밸리데이션 방침과 접근전략을 기술하여야 한다. 밸리데이션 종합 계획서에 포함되어야 할 사항은 아래와 같다.
   1) 밸리데이션 대상 컴퓨터화시스템 규정
   2) 컴퓨터화시스템 카테고리별 밸리데이션 수행 관련 접근전략 및 수행활동에 대한 개략적인 설명
   3) 밸리데이션 수행 계획과 검증방법 및 검증절차에 대한 개요
   4) 밸리데이션 수행 및 결과에 대한 문서화 요건
   5) 밸리데이션 수행 조직 및 그 책임과 역할 규정

   컴퓨터화 시스템을 개발 및 구축하고 밸리데이션을 수행하는 과정은 사용자의 요구사항을 파악하고, 이를 정의하는 것에서부터 시작한다. 이렇게 정의된 사용자 요구사항이 기능설계와 상세한 설계 및 구성 단계에서 구체화되고 이에 따라 코딩(coding), 프로그래밍(programing), 구성화(configuration)등 일련의 소프트웨어의 개발과정과 하드웨어의 설치를 통해 컴퓨터화 시스템이 구축된다.

그리고 컴퓨터화 시스템의 밸리데이션은 이전에 수행한 사용자 요구사항 규격서(URS) 및 각 수준 단계의 설계 규격서에 따라 시스템이 구축되었는지 검증하는 것이라고 볼 수 있다. 아래 [그림 3] 은 이러한 절차를 개념적으로 설명하는 모식도이다.



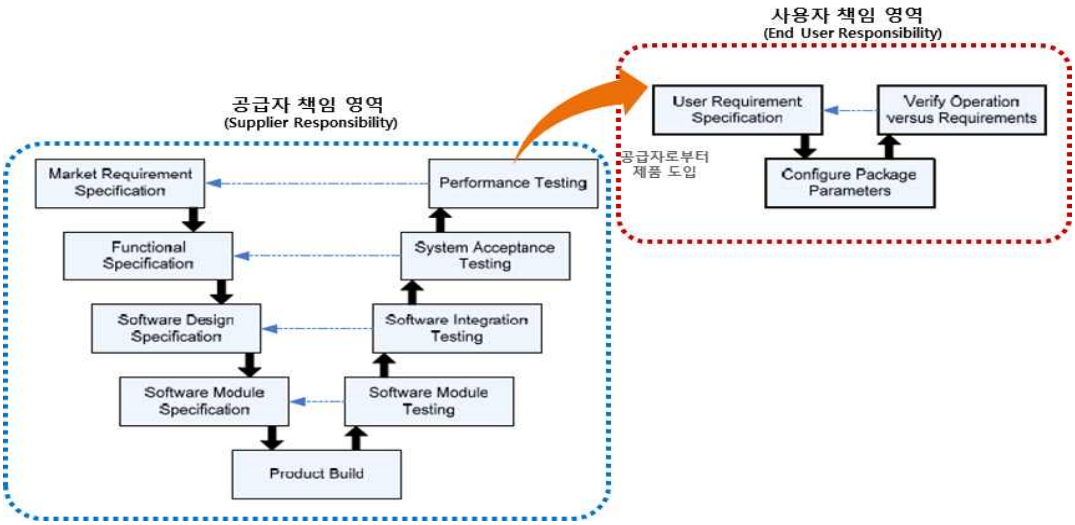
[그림 3] 밸리데이션 수행 단계별 규격(Specification)과 적격성평가(Qualification) 상관도
[출처: WHO Guidelines_ Validation of Computerized Systems]

컴퓨터화 시스템 밸리데이션은 대상 시스템에 대한 위험평가 및 이에 따른 시스템 구성 요소의 카테고리별 요건에 따라 적절히 생략 또는 추가 등 변형하여 수행할 수 있다. 즉 컴퓨터화 시스템의 위험기반 접근법에 따른 카테고리별 시스템 유형을 살펴보면, 시스템의 신뢰도 및 복잡도의 차이로 인하여 시스템의 구축 운영 시 발생할 위험성 수준이 다를 수 있음을 예상할 수 있다. 또한 시스템 카테고리별로 시스템 개발 배경 및 상황이 다르기 때문에 공급업체와 사용자간에 밸리데이션 과정에서의 검증 범위와 역할을 다르게 접근할 필요성이 있다.

컴퓨터화 시스템 카테고리별로 밸리데이션을 수행하는 접근방법의 예시는 다음과 같다.

1) 카테고리 3 유형인 비구성(non-configuration) 제품의 경우, 일반적으로 시스템 개발 공급자에 의해 상용화하고자 하는 시스템의 시장(market) 요구사항을 파악하고 이를 토대로 시스템을 개발을 하게 된다. 또한 시장에서의 경쟁력 확보를 위해서 시장의 요구 수준에 부합하도록 자체적으로 시스템 검증을 하게 된다. 이러한 시스템에서는 실제 사용자들의 수와 사용 경험에 따른 평판이 시스템에 대한 신뢰도를 대변할 수 있다.

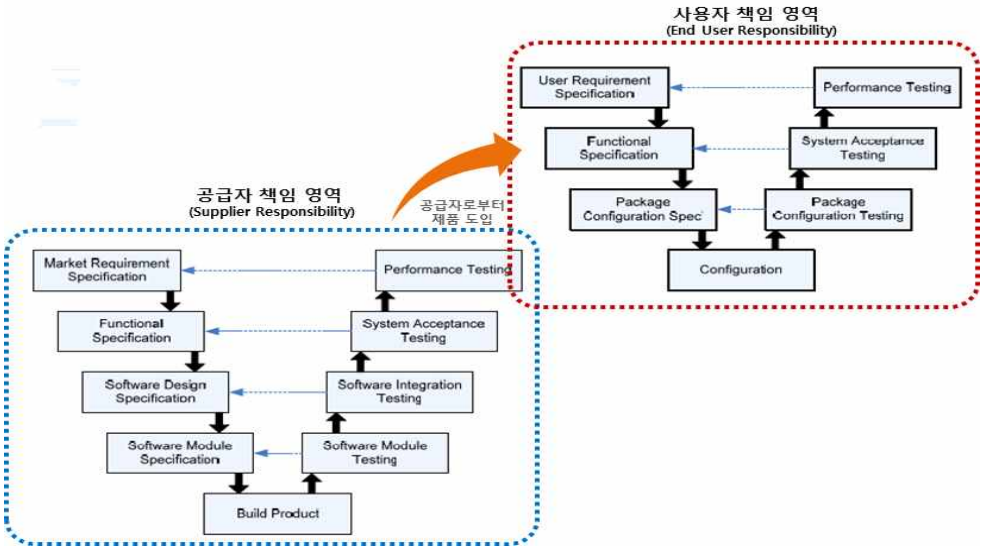
따라서 이러한 시스템의 경우 사용자는 개발 공급업체가 수행한 개발 구축과 그 검증 과정을 다시 반복하는 대신 위험기반 접근 측면에서 공급업체에 대한 평가를 통하여 사용하고자 하는 시스템의 위험성을 파악하고, 이에 따라 사용자 측면에서 반드시 확인해야 할 부분에 대해서 검증을 수행하는 방법을 취할 수 있다.



[그림 4] 카테고리 3 유형의 비구성 제품 밸리데이션 접근 방법

(출처: GAMP GPG_ Testing of GxP Systems)

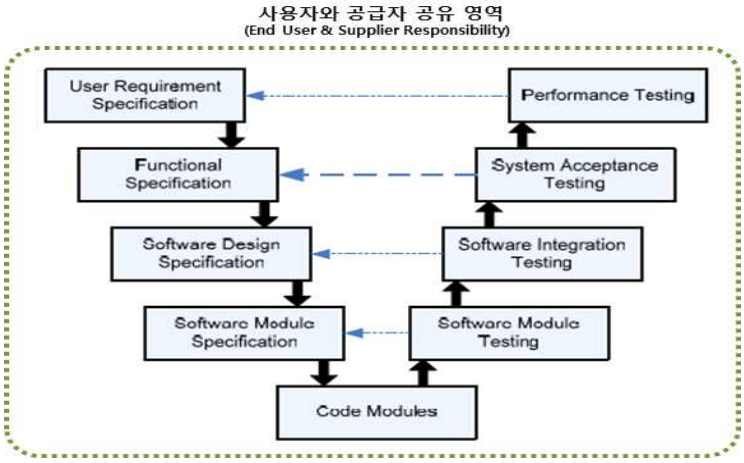
2) 카테고리 4 유형인 구성(configuration) 제품의 경우에도 기본적으로 카테고리 3 유형과 접근법이 유사하나, 사용자의 개별 요구에 맞추어 구성을 수행하는 특수성을 고려한다면, 위험기반 접근 측면에서 사용자의 구성 규격(configuration specification)이 적절하고, 이에 적합하게 구축되었는지 검증하는 것이 전체 밸리데이션 과정에서 중요한 부분이어야 할 것이다.



[그림 5] 카테고리 4유형 구성 제품 밸리데이션 접근 방법

(출처:GAMP GPG_ Testing of GxP Systems)

3) 카테고리 5 유형인 맞춤형 애플리케이션 시스템의 경우, 기존 상용화된 시스템이 아닌 사용자의 개별 요구사항에 맞추어 새롭게 개발 및 구축되므로, [그림 3]의 밸리데이션 전체 과정을 수행하는 것이 적절하다. 위험기반 접근 측면에서 해당 시스템의 개발, 구축 및 밸리데이션 수행 각 단계에서 내재할 수 있는 모든 위험 가능성을 도출하여 이에 대해 조치할 수 있도록 하고 검증하는 것이 바람직하다.



[그림 6] 카테고리 5 유형의 맞춤 애플리케이션 밸리데이션 접근법

(출처: GAMP GPG_ Testing of GxP Systems)

또한 그 개발·구축 과정 뿐만 아니라, 운영·유지 과정에 이르는 전주기 단계에서 공급업체와 함께 충분하게 해당 시스템의 품질 및 성능 측정에 대한 객관적인 평가와 보고를 할 수 있는 절차를 마련하고, 이를 입증할 수 있도록 문서화하여야 한다.
밸리데이션 각 단계에서 검증을 수행하기 위한 시험 계획에는 시스템/공정변수 한계기준(System/Process Parameter Limit), 데이터 한계기준(Data Limit), 오류 처리 절차 등을 고려하여 수립되고, 그 적절성이 확보되어야 한다. 만일 자동화된 검증 프로그램을 사용하여 시험하는 경우 시험 수행 방법 및 시험 환경에 대한 적절성 또한 평가하고 이를 문서화하여야 한다.

2. 시험 분석 기기 및 장비를 대상으로 컴퓨터화 시스템 밸리데이션을 수행하는 경우, GMP 업무 영역에서 해당 시스템의 사용 목적과 중요도 및 특수성을 신중하게 고려하여야 한다. 타 업무영역의 시스템과 같이 시험 분석 업무 영역에서 사용되는 컴퓨터화 시스템의 경우에도 데이터 유형과 그 생성, 처리, 저장 및 타 시스템으로 전송과정에서 데이터 완전성 유지 여부에 대한 확인 과정이 밸리데이션 수행 내용에 반드시 포함되어야 한다.
시험분석 영역에서 사용되는 컴퓨터화 시스템의 유형별로 보다 구체적이고 상세한 밸리데이션 접근 방법에 대해서는 「GAMP Good Practice Guide : Validation of Laboratory Computerized Systems」(ISPE) 와 「<1058> Analysis Instrument Qualification」(USP) 를 참고할 수 있다. 이를 참고하여 사용자는 자사의 해당 시스템에 대한 적절한 방법 및 절차를 수립하여 밸리데이션을 실시하는 것이 바람직하다.

3. 밸리데이션의 수행은 예측적으로 하는 것이 원칙이나, 컴퓨터화시스템의 특성상 수정, 향상 또는 통합을 위해 진화하고, 현재 유효한 규정 요건에 대응해야 되기 때문에 기존 시스템에 대하여 추가적인 재적격성평가 및 재밸리데이션을 수행해야 할 수 있다. 기존 시스템은 도입 당시에 수행한 시스템 개발 문서와 기록들이 현시점에서 유효하지 않거나 밸리데이션 요건에 적합하지 않을 수 있으므로, 사용자는 현재 사용하는 시스템의 신뢰성 및 사용 유지의 정당성을 입증해야 할 필요가 있다. 이를 위해 회고적 밸리데이션을 수행할 수 있다. 대상 시스템에 대한 회고적 밸리데이션은 기존 자료들을 토대로 수행할 수도 있으나, 회고적 문서들을 뒷받침하기 위하여 데이터 및 정보의 재정의, 권한부여 등 시스템의 재구성과 응용프로그램들에 대한 재밸리데이션을 수행해야 할 수도 있다.

기존 컴퓨터화 시스템에 대해 회고적 밸리데이션을 수행하는 경우에는 아래 나열된 사항들을 제시할 수 있어야 한다.

1) 기존에 정의된 요구조건들 (예: 사용자 요구사항 규격서)
2) 대상 시스템의 구조 및 기능에 대한 설명서 또는 그와 동등한 것
3) 대상 시스템이 GMP 요건을 포함한 사용자 요구사항 규격서(URS)에 부합함을 입증할 수 있는 증거

상기의 사항이 충족되지 못하여 회고적 밸리데이션이 적합함을 입증할 수 없는 경우, 기존 시스템을 사용 정지 또는 중단하고 교체 또는 대체하는 것을 고려할 필요가 있다.

또한 회고적 밸리데이션을 통하여 적합함이 입증된 기존 시스템에 대해서도 시스템 전 주기 관리 요건을 충족시키기 위한 사항들을 수행하여야 한다. 여기에는 변경관리, 점검기록, 데이터 및 시스템 보안, 품질시스템 내에서 이루어지는 추가적인 개발 및 수정 사항, 데이터 완전성 유지, 시스템 백업 요구조건, 사용자 교육 그리고 시스템 운영 관련 지속적인 평가 등이 있다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 9]3.1 밸리데이션
[별표13]4.0 적격성평가
[별표17]5.3 밸리데이션

참고자료 PIC/S PI 011-3

14. 밸리데이션 전략 및 우선 순위

14.3 규제를 받는 사용자의 컴퓨터화 시스템의 범위는 인벤토리 목록에 공식적으로 정리할 필요가 있으며, 밸리데이션 범위와 수준은 하나의 통합된 밸리데이션 프로그램 하에서 세부적으로 기술되도록 한다. 밸리데이션 범위에는 GxP 준수 수준을 포함하고, 시스템이 고장 나거나 오작동 하는 경우에 제품 및 공정의 품질과 데이터 완전성에 미치는 위험 등급이 명시하도록 한다. 이러한 절차는 밸리데이션 종합계획서에서 매우 중요한 전제 조건의 하나로서, 이 과정을 통해 시스템이 오작동 하거나 작동 불능이 되었을 경우 잠재적인 재난 위험 가능성을 나타내는 시스템에 대해 우선순위를 할당하고, 관심을 갖도록 하는 것이 매우 중요하다. 위험분석 및 그 결과는 중요도 분류의 근거를 포함하여 문서화 하여야 한다. GxP 규정 준수에 대해 잠재적으로 영향을 미칠 위험은 분명하게 확인되어야 한다. 위험을 파악하고 위험 감소 및 제어 조치를 선택하는데 도움이 되는 여러 방법들이 있다. 이와 관련한 자세한 정보는 GAMP 가이드 부록 및 기능적 위험평가에 대한 GAMP 포럼 문서를 참고한다.

14.4 컴퓨터화 시스템과 관련된 아래 기술된 측면과 각 활동에 있어서 GxP 규정을 준수하고 있음을 증명하는 것이 매우 중요하다.

- ✓ 데이터 입력 (완전성을 갖춘 데이터 캡쳐), 데이터 파일링, 데이터 처리, 네트워크, 공정 제어 및 모니터링, 전자기록, 아카이브, 추출, 인쇄, 접근, 변경관리, 감사 추적 및 모든 자동화된 GxP 와 관련된 활동의 의사 결정.
- ✓ 이러한 맥락에서 GxP 관련 활동의 예로 다음 사항도 포함될 수 있다. 규제기관 서류 제출, R&D, 임상시험, 조달, 칭량, 제조, 조립, 시험, 품질관리, 품질보증, 재고관리, 보관 및 유통, 교육, 교정, 유지보수, 계약/기술 등의 협약서 및 관련 기록 및 보고서 등이 해당된다.

16. 회고적 밸리데이션

16.1 컴퓨터화 시스템에 대한 회고적 밸리데이션은 예측적 밸리데이션과 동등하지 않으며 새로운 시스템에 대해서 적용하는 것은 적절하지 않다. 공급업체에서는 밸리데이션 측면에서 충분하지 않게 문서화된 기존 컴퓨터화 시스템에 대해서 지속적으로 사용하고자 할 때, 이를 정당화 하여야 한다. 이러한 행위는 일부 시스템은 과거 생산된 자료들을 기반으로 수행 할 수 도 있으나, 대부분의 경우 시스템에 대한 재정의, 관련 자료 문서화, 재적격성 평가, 각 응용프로그램들에 대한 밸리데이션 수행과 GxP 관련 전주기 관리와 같은 행위들이 고려되어야 할 것이다. 또한, GAMP 포럼에서 출간되는 '기존 시스템(Legacy Systems)'을 참고하도록 한다. 실사자들은 대상 시스템에 대한 상세한 설명이 가능하고, 대상 시스템이 사용자 요구사항 규격서와 기타 요구 규격에 부합하는지 확인 및 시험을 수행한 기록이 문서화 되어있는지 확인하고자 할 것이다. 여기에는 공급업체에 대한 위험성과 중요도 분석 및 평가도 관련될 수 있다. 실사자는 또한 해당 시스템이 적절하게 관리되고 있음을 증명하는 자료로써 공식적인 밸리데이션 증거 자료 대신에 에러 로그, 변경사항, 사용자 매뉴얼 및 SOP 등 해당 시스템에 대한 과거 이력에 대한 평가 문서가 제공되기를 기대할 수도 있다.

16.2 상당수의 기존 시스템들은 안정적이고 만족스럽게 운영되고 있을지도 모르나, 이로 인해 밸리데이션 요건이 제외되지는 않는다. 이러한 경우 취해야 할 접근 방법으로는 회고적 문서들을 뒷받침하기 위한 데이터와 정보를 제공하여 밸리데이션과 주기적 재적격성평가의 증거로 준비하는 것이다. GxP 에서는 수년간 컴퓨터화 시스템들의 밸리데이션을 요구하여 왔기 때문에 이제 여러 규제 당국에서는 컴퓨터화 시스템에 대한 예측적 밸리데이션 자료 결여에 대해 점차 중대한 일탈로 받아들일 것임을 주지하여야 한다. 다만, 과거에 GxP 시스템이 아닌 시스템이 새로이 GxP 시스템으로 분류된 경우에는 회고적 밸리데이션이 정당화 될 수 있다.

16.3 컴퓨터화 시스템 밸리데이션에 대한 앞서 언급한 원칙들은 기존 시스템에 대해 실시한 회고적 밸리데이션 접근 방법에서도 동일하게 적용되어야 한다. 기존 시스템에 있어서 그 도입시기와 시스템 개별 특징으로 인하여, 밸리데이션에 적합한 시스템 개발 문서와 기록들을 확보하지 못할 수 있다. 결과적으로 소프트웨어 개발 시 시스템 신뢰성 및 지속적 보증을 확보하고, 문서화하기 위해 "품질 구축(build-in-quality)" 개념에 근거한 접근 방법은 기존 시스템에 대한 접근 방법과는 필연적으로 다를 수밖에 없을 것이다.

14. VALIDATION STRATEGIES AND PRIORITIES

14.3 The regulated user''s range of computerised systems needs to be formally listed in an inventory and the scope/extent of validation for each detailed in a consolidated written Validation programme. Validation scope should include GxP compliance criteria, ranked for product/process quality and data integrity risk criticality, should the system fail or malfunction. This process represents one of the most important pre-requisites of Validation Master Planning (see PIC/S doc. PI 006), in that it is essential to assign priorities and attention to those systems (and features within systems) that represent the highest potential for disaster, should they malfunction or become inoperative. The risk analyses and the results, together with reasoning for critical or non-critical classifications, should be documented. Risks potentially impacting on GxP compliance should be clearly identified. There are a number of techniques to help identify and analyse risks and to select risk reduction and control measures. For further information refer to the GAMP Guide appendix and the GAMP Forum special interest group paper on ''Functional Risk Assessment".

14.4 GxP compliance evidence is essential for the following aspects and activities related to computerised systems:

- ✓ data input (capture and integrity), data filing, data-processing, networks, process control and monitoring, electronic records, archiving, retrieval, printing, access, change management, audit trails and decisions associated with any automated GxP related activity;
- ✓ in this context, examples of GxP related activities might include: regulatory submissions, R&D, clinical trials, procurement, dispensing/weighing, manufacturing, assembly, testing, quality control, quality assurance,

inventory control, storage and distribution, training, calibration, maintenance, contracts/technical agreements and associated records and reports.

16. RETROSPECTIVE VALIDATION

16.1 Retrospective validation is not equivalent to prospective validation and is not an option for new systems. Firms will be required to justify the continued use of existing computerised systems that have been inadequately documented for validation purposes. Some of this may be based on historical evidence but much will be concerned with re-defining, documenting, re-qualifying, prospectively validating applications and introducing GxP related life-cycle controls. Reference should also be made to GAMP Forum's forthcoming guidance on 'Legacy Systems'. Inspectors may be interested in seeing whether 'system descriptions' are available and that documented evidence exists that the system has been checked/tested against URS and other specifications. Risk and criticality analysis and assessment of supplier may also be relevant. A documented evaluation of system history i.e. error logs, changes made, evaluation of user manuals and SOPs would also be expected to provide some of the documentation relating to the 'controlled system' in place of formal validation evidence.

16.2 A significant number of legacy systems may operate satisfactorily and reliably, however, this does not preclude them from a requirement for validation. The approach to be taken is to provide data and information to support the retrospective documentation of the system to provide validation and requalification evidence. GxPs have required the validation of computerized systems for many years. It should therefore be noted that a lack of prospective validation evidence for computerised systems would increasingly be seen as a serious deviation from GxPs by a number of regulatory authorities. However retrospective validation might be justified if a non-GxP system is newly classified as a GxP system.

16.3 The principles identified above for computer systems validation

	should be addressed where a retrospective validation approach has been undertaken for a legacy system. For legacy systems, because of their age and unique characteristics, the system development documentation and records appropriate for validation may not be available. As a result the approach taken to establish and document system reliability and on-going assurance based on the "build-in-quality" concept for software development would, of necessity, be different to a current system.

4 사용 단계

4.1 데이터

다른 시스템과 전자적으로 데이터를 교환하는 컴퓨터화 시스템은 위험을 최소화 할 수 있도록 정확하고 안전한 데이터 입력 및 처리를 확인하는 적절한 내장기능을 포함하고 있어야 한다.

4.2 정확성 확인

중요 데이터를 직접 입력한 경우, 데이터의 정확성을 추가적으로 확인하여야 한다. 이 확인은 또 다른 작업원 또는 검증된 전자적 방법으로 수행될 수 있다. 실수로 혹은 부정확하게 시스템에 입력된 데이터로 인한 위험성 및 잠재적 영향은 위험관리를 통해 확인하여야 한다.

4.3 데이터 저장

가. 데이터는 손상에 대비하여 물리적 및 전자적 수단을 이용하여 보호되어야 한다. 저장된 데이터의 접근성, 가독성, 정확성을 확인하여야 한다. 데이터 보관 기간 동안에는 데이터에 접근할 수 있어야 한다.

나. 관련 데이터 전체를 정기적으로 백업한다. 밸리데이션을 진행하면서 백업 데이터의 완전성, 정확성 및 데이터 복구 능력을 확인하고 이를 정기적으로 점검한다.

4.4 인쇄

가. 전자 방식으로 저장된 데이터의 경우 선명하게 인쇄할 수 있어야 한다.

나. 제조단위의 출하 관련 기록의 경우, 최초 입력 시점 이후 데이터의 변경 여부를 확인할 수 있는 인쇄물을 만들 수 있어야 한다.

4.5 점검기록(Audit Trail)

가. 위험 평가를 기반으로 하여, 의약품 제조 및 품질관리 기준 관련 변경 또는 삭제 기록을 시스템에 입력할 때는 주의를 기울여야 한다(그 시스템은 점검기록을 생성한다).

나. 의약품 제조 및 품질관리 기준 관련 데이터를 변경하거나 삭제할 때는 그에 대한 사유를 문서화하여야 한다. 점검기록은 일반적으로 이해할 수 있는 형식으로 전환 가능해야 하며 해당 형식으로 구비하고, 정기적으로 검토되어야 한다.

해 설

1. 의약품 품질 시스템(Pharmaceutical Quality System, 이하 PQS)의 근간이 되는 요건인 데이터 완전성은 컴퓨터화 시스템을 운영하는데 있어 더욱 중요하게 관리되어야 한다. 데이터 완전성의 주요 요건(ALCOA)은 아래와 같다.

   1) 데이터의 출처나 작성자를 알 수 있어야 한다 (Attributable).
   컴퓨터화 시스템에서 생성되는 데이터에는 해당 원데이터(raw data)의 출처 또는 사용자 및 생성시점 등의 부가적인 정보(meta data)가 확인될 수 있어야 한다. 데이터에 대한 수정, 삭제 등의 변경이 발생되는 경우에도 점검기록을 통해 확인될 수 있어야 한다.

   2) 육안 또는 전자적인 방법으로 읽기 쉬워야 한다 (Legible).
   컴퓨터화 시스템에서 생성된 데이터는 필요 시 인쇄 등 출력이 가능하고, 내용을 판독할 수 있도록 저장 및 보관되어야 한다.

   3) 데이터가 생성되는 현장에서 실시간으로 기록되어야 한다. (Contemporaneous).
   작업이 수행되는 시점에서 해당 데이터가 생성되고 기록되어야 하며, 생성 시점을 확인할 수 있어야 한다.

   4) 원본 또는 유효사본(True Copy)이여야 한다 (Original).
   컴퓨터화 시스템에 의해 작성되는 기록은 최초 생성·저장된 상태의 원본 또는 유효사본임을 확인할 수 있어야 한다. 사용자는 컴퓨터화 시스템을 통해 생성되는 데이터의 원본 또는 유효사본을 정의하고, 이를 관련 규정에서 정한 기간 동안 보관하여야 한다.

5) 정확하여야 한다 (Accurate).
컴퓨터화 시스템을 통해 작성된 기록은 오류가 없이 정확하여야 한다. 이는 대상 시스템에 대한 밸리데이션으로만 성취될 수 있는 것이 아니라, 해당 시스템에 대한 체계적인 운영 절차와, 일탈 발생 시 적절한 시정 및 예방 조치 관리, 사용하는 작업자의 적절한 교육 등 종합적 관리를 통하여 확보될 수 있다.

2. 컴퓨터화 시스템에서 데이터의 생성, 수정, 삭제 등의 변경이 발생하는 경우 위험평가를 통하여 GMP 에 중요하다고 판단되는 데이터에 대해서는 수기 기록 방식과 유사하게 작성자, 작성시점, 사유와 원래 기록 등이 확인될 수 있도록 점검기록이 자동으로 생성되어야 한다.
해당 점검기록은 필요 시 이해할 수 있는 형식으로 출력이 가능해야 하며, 정기적으로 검토되어야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 9]3.1 밸리데이션
[별표13]4.0 적격성평가
[별표17]5.3 밸리데이션

참고자료 PIC/S PI 011-3

20. 데이터 변경 - 점검 기록 / 중요 데이터 입력
20.1 데이터 완전성을 위한 점검기록은 승인된 사용자, 생성, 링크, 삽입된 주석, 삭제, 조정/ 수정, 권한과 특히 시간 및 날짜와 같은 기능을 포함해야할 필요가 있다. 링크된 모든 구성 요소는 IT 시스템의 보안을 관리하는 점검기록과 불가역적으로 연계되어야 한다. 모든 원본 데이터 기록 및 마스터 정보, 그리고 이후 발생되는 일련의 변경, 추가, 삭제 또는 수정은 확인 가능한 점검기록 하에서 정확하고 이해할 수 있도록 보존되어야 한다. 업체에서는 이와 같은 시스템 관리를 다루는 명확하게 문서화된 정책, 표준운영절차, 밸리데이션 보고서와 그 교육 기록이 요구된다.
20.2 제조 처방 데이터 입력과 점검 또는 실험실 데이터 입력 및 서류 기록 결과 접근 등 이중 점검이 필요한 중요한 데이터 입력 방법에 대한 특별한 절차가 있어야 한다. 즉, 이름과 ID가 등록된 2차 점검자가 시간과 날짜 기록 하에 키보드를 통해 데이터 입력을 점검할 수 있다. 타 데이터베이스 및 지능형 주변 장치와 연결되어 직접 데이터 캡처를 하는 자동화 시스템(예를 들어 칭량 시스템)의 경우, 이중 검사 기능은 밸리데이션된 시스템 기능 요건의 일부분일 수 있다.

20.3 점검기록과 연계된 전자기록은 문서화되어야 하며, 이는 운전 시스템, 데이터베이스관리시스템 (DBMS), 문서관리시스템 (DMS) 및 기타 주요 응용 프로그램 운영 체제가 이상적으로 갖추어야 할 요건이다. 시간과 연계된 점검기록은 필요시 감사자가 요구할 때 읽을 수 있는 형식으로 확보되어야 한다.

20. DATA CHANGES – AUDIT TRAIL/CRITICAL DATA ENTRY

20.1 Where applicable, the audit trail for the data integrity may need to include functions such as authorised user, creations, links, embedded comments, deletions, modifications/corrections, authorities, privileges, time and date, interalia. All linked components are to be immutably linked in an IT system security controlled audit trail. All original data records and masters and any subsequent alterations, additions, deletions or modifications are to be retained accurately and comprehensively within the retrievable audit trail. Firms will need clearly documented policies, standard operating procedures, validation reports and training records covering such system controls.

20.2 Where applicable, there should be special procedures for critical data entry requiring a second check, for example the data entry and check for a manufacturing formula or the keying in of laboratory data and results from paper records. A second authorised person with logged name and identification, with time and date, may verify data entry via the keyboard. For other automated systems featuring direct data capture linked to other databases and intelligent peripherals then the second check may be part of validated system functionality (e.g. in a dispensary).

20.3 The records pertaining to the audit trail events should be documented, ideally as features of the operating system, database management system (DBMS), document management system (DMS) and other major applications. Timelinked audit trail records should be available, if required, in a human readable form as required by the inspector.

참고자료 MHRA GMP Data Integrity

데이터 품질 및 완전성 보증을 위한 시스템 설계

시스템은 데이터 완전성의 원칙을 준수할 수 있는 방향으로 설계되어 한다. 다음은 그 사례이다.

· 시간 이벤트 기록을 위한 기준 시계 접속
· 임시 데이터를 발생시키거나, 추후 공식 기록에 전사하는 행위가 필요치 않도록 작업 활동이 이루어지는 그 위치에서 배치 기록에 접근.
· 데이터 기록용 빈종이 양식 관리
· 데이터 수정을 방지하거나, 추적할 수 있기 위한 사용자 접근 권한
· 저울과 같은 장비에 연결된 자동 데이터 캡처 또는 프린터
· 작업 활동과 관련하여 인쇄할 수 있는 프린터의 근접성
· 샘플링 포인트에 대한 접근 (예 : 제조용수 시스템)
· 데이터 검사 활동을 수행하는 직원을 위한 원데이터에 대한 접근

Designing systems to assure data quality and integrity

Systems should be designed in a way that encourages compliance with the principles of data integrity.

Examples include:

·Access to clocks for recording timed events
·Accessibility of batch records at locations where activities take place so that ad hoc data recording and later transcription to official records is not necessary
·Control over blank paper templates for data recording
·User access rights which prevent (or audit trail) data amendments
·Automated data capture or printers attached to equipment such as balances
·Proximity of printers to relevant activities
·Access to sampling points (e.g. for water systems)
·Access to raw data for staff performing data checking activities

참고자료 FDA PART 11

Subpart B- 전자 기록

11.10 폐쇄형 시스템 관리

전자 기록을 작성, 수정, 유지 또는 전송하기 위한 폐쇄형시스템 사용자는 전자 기록의 신뢰성, 완전성 및 필요한 경우 기밀성을 보증할 수 있도록 하고, 서명자가 자신의 전자 기록을 쉽게 부인할 수 없도록 고안된 절차 및 관리 방법을 적용하여야 한다. 그러한 절차 및 관리에는 다음이 포함되어야 한다.

(a) 정확성, 신뢰성, 일관된 수행 능력, 그리고 유효하지 않거나 변경된 기록을 식별할 수 있는 능력을 보증하기 위한 시스템 밸리데이션.

(b) 규제 기관에 의한 검사, 검토 및 복사에 적합하도록 사람이 읽을 수 있고 전자적인 형태로 기록을 정확하고 완전하게 사본을 생성 할 수 있는 능력.

(c) 보존 기간 동안 정확하고 신속하게 검색 가능하도록 기록을 보존.

(d) 승인된 개인에 대해서만 시스템 접근 제한.

(e) 작업자가 입력 및 전자 기록을 생성, 수정 또는 삭제하는 행위를 수행한 날짜 및 시간과 독립된, 보안이 확보되고 시간이 기록되는 컴퓨터에서 자동적으로 생성되는 점검 기록기능 사용

Subpart B—Electronic Records

Sec. 11.10 Controls for closed systems.

Persons who use closed systems to create, modify, maintain, or transmit electronic records shall employ procedures and controls designed to ensure the authenticity, integrity, and, when appropriate, the confidentiality of electronic records, and to ensure that the signer cannot readily repudiate the signed record as not genuine. Such procedures and controls shall include the following:

(a) Validation of systems to ensure accuracy, reliability, consistent intended performance, and the ability to discern invalid or altered records.

(b) The ability to generate accurate and complete copies of records in both human readable and electronic form suitable for inspection, review, and copying by the agency.

(c) Protection of records to enable their accurate and ready retrieval throughout the records retention period.

(d) Limiting system access to authorized individuals.

(e) Use of secure, computer-generated, time-stamped audit trails to independently record the date and time of operator entries and actions that create, modify, or delete electronic records.

4.6 변경 및 구성 관리

시스템 구성을 포함하여 컴퓨터화 시스템에 발생하는 변경은 정해진 절차에 따른 관리 하에서만 이루어져야 한다.

4.7 정기 평가

컴퓨터화 시스템을 정기적으로 평가하여 유효한 상태이며, 의약품 제조 및 품질관리 기준을 준수하고 있는지 확증하여야 한다. 현재 시스템의 기능 범위, 일탈 기록, 사건, 문제점, 개선 내역, 성능, 신뢰도, 보안, 밸리데이션 상태 보고서가 평가에 적절하게 포함되어야 한다.

해 설

1. GMP 가 적용되는 컴퓨터화 시스템은 의약품 품질 시스템(PQS) 에서의 일탈, 변경 관리 및 정기적 평가 등의 업무 절차를 동일하게 수행하여야 한다. 대상 시스템에서 발생하는 장애 및 데이터 오류뿐만 아니라, 모든 사건들에 대해 기록하고, 사안에 따라 제품의 품질에 중요한 영향을 미치는 사건은 일탈 관리 절차를 통해 원인 규명 및 시정 예방 조치를 수행한다. 또한 대상 시스템의 변경 관리는 일탈에 대한 시정 예방 조치의 일환으로 또는 기타 시스템 개선이 필요한 경우와 같이 시스템의 변경 요구 사항이 발생되는 경우에 진행하게 된다.
2. 시스템의 기능 범위, 일탈 기록, 사건, 문제점, 개선 내역, 성능, 신뢰도, 보안, 밸리데이션 상태 등을 정기적으로 평가하여 현재 해당 시스템의 상태가 유효하고 GMP 및 관련 법규의 규제 사항을 만족하는지 확인하여야 한다. 이를 통해 필요하다고 판단되는 경우 시스템의 개선 및 대체를 위한 변경관리 절차를 다시 수행한다.

4.8 보안

가. 물리적 및 논리제어 또는 각각을 마련하여 권한 있는 작업원에게만 컴퓨터화 시스템의 접근을 허용한다. 허가되지 않은 출입을 방지할 수 있는 적절한 방법에는 열쇠, 출입카드, 개인 비밀번호, 생체 인증, 컴퓨터 장비 및 데이터 보관 구역 접근 제한 등이 있다.

나. 보안 관리의 정도는 컴퓨터화 시스템의 중요도에 따라 다르다.

다. 접근 권한의 생성, 변경 및 삭제는 기록되어야한다.

라. 데이터 또는 문서 관리 시스템은 일시를 포함하여 자료 입력, 변경, 확인, 삭제하는 작업원의 신원을 기록할 수 있도록 설계하여야 한다.

4.9 사건 관리

시스템 장애 및 데이터 오류뿐만 아니라 모든 사건을 보고하고 평가하여야 한다. 중요 사건의 근본 원인을 규명하고, 시정 및 예방 조치의 기반을 마련한다.

4.10 전자 서명

전자 기록은 전자 형태로 서명될 수 있다.

가. 전자 서명은 회사 내에서는 손으로 한 서명과 같은 효력을 지닌다.

나. 전자 서명은 해당 전자 서명과 관련된 기록에 영구적으로 연계된다.

다. 전자 서명이 적용된 일시도 포함되어야 한다.

4.11 제조단위 출하

컴퓨터화 시스템을 사용하여 제조단위 출하 및 증명을 기록하는 경우에도 권한 있는 자만이 제조단위 출하를 승인하여야 한다. 해당 시스템은 제조단위를 출하하거나 승인하는 사람의 신원을 명확히 확인하고 기록하여야 한다. 이러한 경우 전자 서명을 사용하여야 한다.

해 설

1. GMP 가 적용되는 컴퓨터화 시스템에 대해서는 시스템의 보완과 관련하여, 다음 사항을 명확히 하여야 한다.
   1) 해당 시스템의 보안 전략 및 책임자
   2) 접근 권한 부여 및 관리 방법
   3) 사용자의 접근 권한 수준

   시스템 보완 방법에는 열쇠, 출입카드, 개인 비밀번호, 생체 인증 등을 통해 컴퓨터 장비 및 데이터 보관 구역으로의 접근을 물리적으로 제한하는 방법과, 신원확인(ID) 및 비밀번호를 통해 시스템으로 접근을 제한하는 논리적 제어방법이 있다. 보안의 수준은 대상 시스템의 특성 및 위험 평가를 통하여 결정한다. 중요시스템에 대한 접근권한의 생성, 변경 및 삭제는 해당 시스템에 사용자 이력과 함께 점검기록이 자동으로 기록되도록 한다.
2. GMP 가 적용되는 기록으로서 컴퓨터화 시스템에 의해 작성되는 전자기록은 전자서명이 수반되어야 한다. 전자서명은 종이에 기록하는 수기 서명과 동일한 효력을 지니므로, 컴퓨터화 시스템 상에 전자기록과 분리되지 않고 항상 연결되어 있어야 한다. 또한 전자서명 내역은 점검기록에 기록되어야 한다.
3. GMP 규정에 따른 책임자가 제조단위 출하를 승인하여야 하므로 컴퓨터화 시스템을 사용한 제조단위 출하 및 증명 기록은 중요한 전자기록의 하나이다. 제조단위 출하를 전자기록 방식으로 수행하고 기록하는 경우, 전자서명을 연계하여 해당 출하기록과 함께 승인자의 신원 및 승인일시 등이 명확히 확인되고 기록되도록 하여야 한다. 또한, 출하승인과 연계되는 전자서명은 출하승인자의 신원 등을 포함한 점검기록에 포함되어야 한다.

4.12 업무 지속성

가. 중요 공정을 지원하는 컴퓨터화 시스템은 고장이 발생한 경우 해당 공정을 지속적으로 지원할 수 있도록 대체 방안(예: 수동 혹은 대체 시스템 등)을 마련하여야 한다.

나. 대체 방안을 실제로 활용할 수 있기까지 걸리는 시간은 위험성을 기반으로 정하며, 해당 방안이 적용되는 특정 시스템과 업무에 적합하여야 한다. 이러한 대체 방안은 적절하게 문서화되고 시험되어야 한다.

4.13 기록 보관

보관되는 데이터의 접근성, 가독성, 완전성을 확인하여야 한다. 시스템(예: 컴퓨터 장비 또는 프로그램)에 변경 사항이 생긴 경우, 데이터를 해당 시스템으로부터 복구할 수 있어야 하며 이에 대한 시험도 이루어져야 한다.

해 설

1. 중요 공정을 지원하는 컴퓨터화 시스템은 고장이 발생한 경우 해당 공정을 지속성 확보를 위한 방안의 하나로 시스템 복구 절차를 수립하고, 문서화하여야 한다.
   여기에는 GMP 및 관련 규정의 적용을 받은 기록들의 보관 및 복구 사항도 포함되어야 한다. 데이터 복구를 위한 백업 방법 및 절차와 그 실시 주기는 해당 시스템의 기능과 위험평가를 통하여 설정하도록 한다.
2. 데이터 저장에는 사고 등의 사유로 인한 시스템 복구를 대비하기 위한 백업과 기 수행 완료된 전자기록의 장기보관을 위한 아카이브가 있으며, 각 목적으로 보관되는 데이터 및 기록의 접근성, 가독성, 완전성 확보 여부를 검증하여야 한다. 특히 아카이브된 데이터 및 기록은 데이터 완전성이 훼손되지 않아야 한다.

관련 규정 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 [별표 9]3.1 밸리데이션
[별표13]4.0 적격성평가
[별표17]5.3 밸리데이션

참고자료 PIC/S PI 011-3

21. 전자 기록 및 전자 서명

21.1 문서관리시스템의 중요 법규 요건으로는 법규 규제를 받는 사용자는 사용하는 시스템이 규정된 기간 동안 데이터를 보존할 수 있고, 쉽게 읽을 수 있는 형태로 데이터를 생성하며, 손실 또는 손상으로부터 데이터를 보호 할 수 있음을 밸리데이션을 통해 입증하는 것이다.

21.2 가이던스는 전자 데이터 처리 (EDP) 시스템을 언급하며 데이터를 보호하기 위해 시행되어야 할 여러 우수 시행 방법을 다음과 같이 예시하고 있다.

- ✓ 권한있는 자만이 시스템에 접근
- ✓ 비밀번호 사용
- ✓ 백업 복사본 생성
- ✓ 중요한 데이터에 대한 독립적인 검사
- ✓ 요구되는 기간 동안 안전하게 데이터 저장

이와 같은 시스템은 또한 다음과 같은 사항에 대한 증명이 요구된다.

- ✓ (영구적) 밸리데이션되고 보안이 확보되는 컴퓨터화 시스템의 사용
- ✓ (적절한 경우) 시스템적으로 정확하고, 보안이 확보되며 점검기록 기능 사용

21. ELECTRONIC RECORDS AND ELECTRONIC SIGNATURES

21.1 The main requirements here being that the regulated user has validated the system by proving that the system is able to store the data for the required time, that the data is made readily available in legible form and that the data is protected against loss or damage.

21.2 It references electronic data processing (EDP) systems and implies a number of good practice measures that should be in place to protect the data:

- ✓ access by authorised personnel only
- ✓ use of passwords
- ✓ creation of backup copies
- ✓ independent checking of critical data
- ✓ safe storage of data for the required time

Such systems also require evidence to demonstrate:

- ✓ (fundamental) the use of validated, secure computerised systems
- ✓ the systematic use of an accurate, secure, audit trail, (where appropriate)

참고자료 MHRA GMP Data Integrity

데이터 검토

원본 데이터를 포함하여 데이터를 검토 및 승인하는 프로세스가 기술된 절차서가 있어야 한다. 데이터 검토에는 점검기록과 함께 관련 메타데이터의 검토가 포함되고, 이를 문서화되어야 한다.

데이터 검토에 대한 절차서에는 데이터 검토 시 오류 또는 누락을 발견하였을 때 취해야 할 조치가 기술되어야 한다. 이 절차는 ALCOA 원칙에 따라 수정 시 원본 기록을 확인할 수 있고, 점검기록의 추적성을 확보할 수 있도록 함으로써, GMP 를 준수하는 방식으로 데이터를 수정하거나, 명확히 할 수 있어야 한다.

Data Review

There should be a procedure which describes the process for the review and approval of data, including raw data. Data review must also include a review of relevant meta data, including audit trail.

Data review must be documented.

A procedure should describe the actions to be taken if data review identifies an error or omission. This procedure should enable data corrections or clarifications to be made in a GMP compliant manner, providing visibility of the original record, and audit trailed traceability of the correction, using ALCOA principles (see ‘data’ definition).

5 용 어

가. “공정 책임자(Process owner)”란 업무 공정을 책임지는 사람을 말한다.

나. “맞춤/주문형 컴퓨터화 시스템(Bespoke/customised computerised system)”이란 특정 업무에 맞추어 개별적으로 설계된 컴퓨터화 시스템을 말한다.

다. “상용 소프트웨어(Commercial off the shelf software)”란 시판되는 소프트웨어로 넓은 범위의 사용자들에 의해 사용 적합성이 입증된 것을 말한다.

라. “시스템 책임자(System owner)”란 컴퓨터화 시스템의 가용성과 유지보수 그리고 해당 시스템에 저장된 데이터 보안을 책임지는 사람을 말한다.

마. “아이티 기반 시설(IT Infrastructure)”이란 응용프로그램이 제 기능을 수행할 수 있도록 하는 네트워킹 소프트웨어와 운영 시스템과 같은 하드웨어 및 소프트웨어를 말한다.

바. “외부업체(Third Party)”란 제조 및 수입업자 또는 각각에 의해 직접적으로 관리되지 않는 대상을 말한다.

사. “응용프로그램(Application)”이란 특정 기능을 수행하는 플랫폼/하드웨어에 설치된 소프트웨어를 말한다.

아. “전주기(Life cycle)”란 디자인, 규격, 프로그래밍, 시험, 설치, 운영, 유지보수를 포함하여, 시스템의 초기 설치에서 제거까지의 시스템 수명의 모든 단계를 말한다.

해 설

본문, 해설 및 참고 문헌에서 사용되는 컴퓨터화 시스템 관련 주요 용어에 대한 정의 또는 해설을 추가하였다. 해당 용어의 해설은 기본적으로 컴퓨터 관련 용어가 외국 유래어인 관계로 영어 철자 순으로 열거한다.

용어의 해설은 기본적으로 「Good Practices for Computerized Systems in Regulated "GxP" environments」(PIC/S PI 011-3)와 「GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry」(MHRA)을 참고하였다.

Archive(아카이브)

특정 프로세스 또는 활동을 복구하기 위한 목적으로 관련한 메타데이터(meta data)를 포함한 데이터를 완전한 형태로 장기간 또는 영구적으로 보관하는 것을 말한다. 아카이브된 기록은 감지 및 점검 기록(Audit trail)이 없이 변조되거나 삭제되어서는 안 되며, 아카이브 작업은 보관기간 동안 메타데이터를 포함한 데이터를 복구할 수 있고, 읽을 수 있도록 설계되어야 한다.

Back-up(백업)

현재의 편집 가능한 상태의 데이터 복사본으로서 메타데이터 및 분석 작업을 위한 다양한 시스템 구성 설정 조건이 백업에 포함된다. 정보 기술에서는 데이터 백업이라고 하며, 데이터를 미리 임시로 복제하여, 문제가 일어나도 데이터를 복구할 수 있도록 준비해 두는 것을 말한다

Configuration(구성)

특정 기기 또는 시스템의 물리적, 기능적 측면에서 문서화된 구성 특징을 말하며, 예를 들어 컴퓨터화 시스템의 소프트웨어, 하드웨어, 펌웨어 또는 운영 시스템 등의 구성은 변경을 통해 하나의 구성에서 다른 구성을 갖게 된다.

Embedded System(내장형 시스템)

기계나 기타 제어가 필요한 시스템에 대해, 제어를 위한 특정 기능을 수행하는 컴퓨터 시스템으로 장치 내에 존재하는 전자 시스템이다. 즉, 내장형 시스템은 전체 장치의 일부분으로 구성되며 제어가 필요한 시스템을 위한 마이크로프로세서나 PLC와 같이 특정 목적을 수행하는 컴퓨터 시스템이다. 이에 비해 개인용 컴퓨터와 같이 특정되지 않는

일반적인 목적을 수행하는 독립형 시스템(Standalone System)과 대조된다. 특정 목적을 수행하는 컴퓨터 시스템이므로 목적을 설정하고 이를 수행하는 프로그램 코드를 작성하여 메모리에 기록하고 이를 읽어 동작 시키는 방법이 일반적이다.

Firmware(펌웨어)

초기 펌웨어는 특정 하드웨어 장치에 영구적으로 기록된 소프트웨어를 지칭하였으나, 현재에는 소프트웨어를 읽어 실행하거나, 수정되는 것도 가능한 장치를 뜻한다. 펌웨어는 ROM(Read Only Memory), PROM(Programmable ROM), 또는 EPRPM(Erasable PROM)에 저장되며, 하드웨어보다는 교환하기가 쉽지만, 소프트웨어보다는 어렵다.

GxP

GxP는 GMP, GDP, GCP 등의 규제 기준을 통칭하는 용어이다.

Interface(인터페이스)

시스템, 특히 기계, 컴퓨터 프로그램 등 사이에서 영향을 주거나 통신을 할 수 있도록 일시적 또는 영구적인 접근을 목적으로 만들어진 물리적, 가상적으로 공유되는 경계부 또는 매개체를 말한다.

ICT(정보통신기술)

Information & Communication Technology의 약어로서 주로 단순하게 정보 기술(Information Technology, IT)로 사용한다.

LAN(근거리 통신망)

Local Area Network의 약어로서 네트워크 매체를 이용하여 집, 사무실, 학교 등의 건물과 같은 가까운 지역을 한데 묶는 컴퓨터 네트워크이다. LAN은 광역 통신망 (WAN)과 대조된다.

Meta data(메타데이터)

타 데이터의 속성을 설명하고, 의미와 맥락을 제공하여 주는 데이터를 말한다. 일반적으로 데이터의 구조, 데이터 요소 및 관계 등의 속성을 설명하며 이를 통해 대상 데이터가 고유화 된다. 예를 들어 저울에 칭량을 할 경우 단위, 측정 일시, 측정 기기, 측정자 등의 정보는 해당 측정값이라는 데이터를 부가적으로 설명하여 고유한 의미를 갖게 한다.

Network(네트워크)

상호 연결되어 있는 통신망 그룹 또는 설비, LAN(근거리통신망) 또는 WAN(광역통신망)이 이에 해당된다.

Operation System(운영시스템)

일반적으로 OS 프로그램으로 약칭하며, 컴퓨터의 하드웨어와 응용프로그램 간의 인터페이스 기능을 수행하는 일련의 소프트웨어 프로그램을 말한다. 예를 들어 DOS나 MS Window 프로그램이 이에 해당된다.

Original Record(원본)

최초 생성된 데이터 파일 또는 포맷으로서 완전성을 보존하고 있는 기록을 말한다. 예를 들어 원본 수기 기록 또는 컴퓨터화 시스템의 경우 원본 전자 데이터 파일이 해당된다.

PLC(프로그래밍 가능한 논리 컨트롤러)

Programmable Logic Controller 의 약어로 기계 설비의 자동 제어 및 감시에 사용하는 제어 장치이다. PLC는 입력을 프로그램에 의해 순차적으로 논리 처리하고 그 출력 결과를 이용해 연결된 외부장치를 제어한다. PLC는 단독으로 쓰일 수도 있고, 상위 제어시스템과 함께 사용되기도 한다.

Raw data(원 데이터)

확인 또는 행동한 결과로서 최초로 생성된 기록 또는 문서를 말하며, 종이 또는 전자 형태로 존재할 수 있다. 전자 기기이나 전자기록이 저장되지 않고, 결과값이 종이에 출력되는 형태의 pH meter 나 저울과 같은 경우 원데이터는 그 출력물이 유효사본(True Copy)으로서 원데이터를 구성할 수 있다. 다만, 원데이터는 시스템 절차에 규정되어야 한다.

Source Code(소스 코드)

소스 코드란 사람이 읽을 수 있는 프로그래밍 언어로 기술한 원시 컴퓨터 프로그램을 말한다. 한 개, 또는 여러 개의 텍스트 파일로 구성되어 있으며, 해당 소스코드를 컴퓨터 시스템이 수행하기 위해서는 기계어(machine-readable form)으로 전환될 수 있어야 한다.

Standalone System(자립형 시스템)

다른 자동화 기기 설비에 내장되어 있지 않고, 자체적으로 데이터를 처리, 모니터링, 또는 관리하는 기능을 수행하는 시스템을 말한다. 자동화 기기 또는 설비 내에 특정 기능을 수행하는 내장형 시스템(Embedded System)과 대조된다.

True Copy(유효 사본)

원본(Original Record)과 정확히 동일함이 검증된 사본을 말한다.

WAN(광역통신망)

Wide Area Network 의 약자로 국가, 대륙 등과 같은 넓은 지역을 연결하는 네트워크를 뜻한다. 원거리 통신망이라고도 하며, 이 용어는 근거리 통신망과 대조된다.