



2016년 11월 21일

EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1,Corr.1

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

**완제의약품 공정 밸리데이션 가이드라인 - 규제 기관 제출 문서에 기술할
정보와 데이터(Guideline on process validation for finished products -
information and data to be provided in regulatory submissions)**

Draft agreed by CHMP / CVMP Quality Working Party	2 February 2012
Adoption by CVMP for release for consultation	8 March 2012
Adoption by CHMP for release for consultation	15 March 2012
End of consultation (deadline for comments)	31 October 2012
Agreed by QWP	8 November 2013
Agreed by BWP	13 November 2013
Adoption by CHMP	19 December 2013
Adoption by CVMP	15 January 2014
Date for coming into effect	6 months after publication
Minor update*	21 September 2016
Agreed by QWP and IWG	21 September 2016
Agreed by BWP	5 October 2016
Adoption by CHMP	10 November 2016
Adoption by CVMP	10 November 2016

This guideline replaces the note for guidance on process validation (CPMP/QWP/848/96, EMEA/CVMP/598/99) including annex II – non-standard processes (CPMP/QWP/2054/03).

*This is an update to the definition for “on-line” measurement included in the glossary and it is not intended as a full revision of this guideline. This change is considered to be minor and uncontroversial and consequently a consultation phase was considered to be unnecessary.

Keywords	<i>Process validation, continuous process verification, on-going process verification, critical process parameter, critical quality attribute, lifecycle, change control</i>
----------	--

gmpeye

목차

요약(Executive summary)

1. 서론(배경)(Introduction (background))
2. 적용 범위(Scope)
3. 법적 근거(Legal basis)
4. 공통(General Considerations)
5. 공정 밸리데이션(Process validation)
 - 5.1. 전통적 공정 밸리데이션(Traditional process validation)
 - 5.2. 계속적 공정 베리피케이션(Continuous process verification)
 - 5.3. 하이브리드 방식(Hybrid approach)
 - 5.4. 디자인 스페이스 베리피케이션(Design space verification)
6. 스케일업(Scale up)
7. 승인 이후 변경 관리(Post approval change control)
8. 표준 제조 방법과 비표준 제조 방법(Standard vs. non-standard methods of manufacture)

용어 정의(Definitions)

참고 문헌(References)

ANNEX I: 공정 밸리데이션 계획(Process validation scheme)

ANNEX II: 표준/비표준 공정(Standard/non-standard processes)

요약(Executive summary)

This guideline replaces the previous note for guidance on process validation (CPMP/QWP/848/96, EMEA/CVMP/598/99). The guideline is brought into line with ICH Q8, Q9 and Q10 documents and the possibility to use continuous process verification in addition to, or instead of, traditional process validation described in the previous guideline has been added and is encouraged. This guideline does not introduce new requirements on medicinal products already authorised and on the market, but clarifies how companies can take advantage of the new possibilities given when applying enhanced process understanding coupled with risk management tools under an efficient quality system as described by ICH Q8, Q9 and Q10.

이 가이드라인은 예전 "공정 밸리데이션 가이드라인(CPMP/QWP/848/96, EMEA/CVMP/598/99)"을 대체한다. ICH Q8, Q9, Q10 문서에 맞춰 작성했으며, 예전 가이드라인에 기술된 전통적 공정 밸리데이션 방법에 추가하여 또는 전통 방법을 대신하여 계속적 공정 베리피케이션 방법을 사용할 수 있다는 내용을 추가했고 이 방법을 적극적으로 권장한다. 이미 허가를 받아 판매되고 있는 의약품에 새로운 기준을 추가하기 위한 것은 아니지만, ICH Q8, Q9, Q10에 기술된 바와 같이 효율적인 품질 시스템을 갖추고 리스크 관리 도구와 강화된 공정 이해를 적용해 새로운 가능성을 최대한 실현할 수 있는 방법을 명확히 제시한다.

1. 서론(배경)(Introduction (background))

Process validation can be defined as documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a medicinal product meeting its predetermined specifications and quality attributes (ICH Q7). Continuous process verification has been introduced to cover an alternative approach to process validation based on a continuous monitoring of manufacturing performance. This approach is based on the knowledge from product and process development studies and / or previous manufacturing experience. Continuous process verification may be applicable to both a traditional and enhanced approach to pharmaceutical development. It may use extensive in-line, on-line or at-line monitoring and / or controls to evaluate process performance. It is intended that the combination of the advice provided in the Note for Guidance on Development Pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96) and the Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Q8R2) together with this guideline should cover all of the critical elements in manufacturing process for inclusion in the dossier for regulatory submission for a pharmaceutical product for human use. For veterinary medicinal products, the applicable guidance is that provided in the Note for Guidance on Development Pharmaceuticals for Veterinary Medicinal Products (EMA/CVMP/315/98) together with this

guideline. Although the ICH Q8 guideline is not applicable to veterinary medicinal products the principles detailed in this guideline may be applied to veterinary medicinal products should an applicant choose to apply an enhanced approach to pharmaceutical development and process validation.

공정 밸리데이션은 확립된 파라미터 이내에서 공정을 운영하여 사전 설정 규격과 품질 특성에 부합하는 의약품을 효과적이고 재현성 있게 생산할 수 있다는 증거 문서를 확립하는 것으로 정의할 수 있다(ICH Q7). 제조 성능의 계속적 모니터링을 바탕으로 하는 공정 밸리데이션 방법인 계속적 공정 베리피케이션이 도입되었다. 이 방법은 제품 및 공정 개발 시험 및/또는 선행 제조 경험에서 확보한 지식을 바탕으로 한다. 계속적 공정 베리피케이션은 전통적인 의약품 개발 방법과 강화 의약품 개발 방법 모두에 적용할 수 있다. 인라인, 온라인 또는 오프라인 모니터링 및/또는 관리 기법을 다양하게 구비하여 공정 성능을 평가할 수 있다. "의약품 개발 가이드라인"(CPMP/QWP/155/96)과 ICH Q8R2 "의약품 개발" 가이드라인에 기술된 것과 이 문서의 내용을 종합하여, 제조 공정의 모든 핵심 요소를 사람 의약품 허가 신청 문서에 포함시킬 필요가 있다. 동물 의약품인 경우에는 이 가이드라인과 "동물 의약품 개발 가이드라인"(EMEA/CVMP/315/98)의 내용을 종합하여 적용한다. ICH Q8 가이드라인이 동물 의약품에는 적용되지 않으나, 신청업체가 강화 의약품 개발 및 공정 밸리데이션 방법을 적용하고자 한다면, 이 가이드라인에 자세히 기술된 원칙을 동물 의약품에도 적용할 수 있다.

Process validation should not be viewed as a one-off event. Process validation incorporates a lifecycle approach linking product and process development, validation of the commercial manufacturing process and maintenance of the process in a state of control during routine commercial production.

공정 밸리데이션을 일회성 업무로 간주해서는 안 된다. 제품 및 공정 개발, 상업적 제조 공정의 밸리데이션, 정규 상업적 생산 시에 공정의 관리 상태 유지를 연계시킨 라이프사이클 방식으로 공정 밸리데이션을 추진한다.

2. 적용 범위(Scope)

This document is intended to provide guidance on the process validation information and data to be provided in regulatory submissions for the finished dosage forms of chemical medicinal products for human and veterinary use. The general principles also apply to active substances. However, information on validation of non-sterile active substances is not required in the dossier. In addition, expectations for active substances are contained in ICH Q11 and so the information is not repeated in this document.

이 문서는 화학적 사람 완제의약품과 동물 완제의약품의 규제 기관 제출 문서에 포함시킬 공정 밸리데이션 정보와 데이터에 관한 가이드라인을 제시하기 위한 것이다. 기본 원칙이

활성 성분에도 적용된다. 하지만 비무균 활성 성분의 밸리데이션에 대한 정보를 허가 문서에 포함시켜야 하는 것은 아니다. 또한 활성 성분에 대한 기준이 ICH Q11에 기술되어 있으므로, 이 문서에서 다시 반복하여 설명하지 않는다.

The principles described are also applicable to biological medicinal products. However, these should be considered on a case by case basis in view of the complex nature and inherent variability of the biological substance.

이 문서에 기술된 기본 원칙을 생물학적 의약품에도 적용할 수 있다. 하지만 생물학적 성분의 복잡성과 내재적 변동성을 감안하여 상황별로 검토해야 할 것이다.

It is expected that the information / data requested in this guideline be present in the dossier at the time of regulatory submission.

규제 기관에 신청 문서를 제출할 때, 이 가이드라인에서 요구하는 정보와 데이터를 제출 문서에 기술해야 한다.

This document provides guidance on the validation of the manufacturing process, which can be considered as the second stage in the product lifecycle. The first stage (process design) is covered in the note for guidance on pharmaceutical development (ICH Q8R2/ EMEA/CVMP/315/98) and the third stage (on-going process verification) is covered under GMP (Annex 15).

이 문서는 제품 라이프사이클에서 두 번째 단계에 해당되는 제조 공정 밸리데이션에 관한 가이드라인을 제시한다. 첫 번째 단계(공정 디자인)는 "의약품 개발" 가이드라인(ICH Q8R2/ EMEA/CVMP/315/98)을 참고하며, 세 번째 단계(지속적 공정 베리피케이션)는 GMP 기준(부록 15)을 참고한다.

3. 법적 근거(Legal basis)

This guideline has to be read in conjunction with the introduction and general principles section (4) of Annex I to Directive 2001/83/EC as amended and the introduction and general principles section (2) of Annex I to Directive 2001/82/EC as amended.

이 가이드라인은 디렉티브 2001/83/EC 부록 I의 서론과 일반 원칙 섹션 (4), 그리고 디렉티브 2001/82/EC 부록 I의 서론과 일반 원칙 섹션 (2)와 연계하여 읽어야 한다.

4. 공통(General considerations)

Irrespective of whether a medicinal product is developed by a traditional approach or an enhanced approach, the manufacturing process should be validated before the product is

placed on the market. In exceptional circumstances concurrent validation may be accepted. Please refer to GMP Annex 15 for further guidance.

전통 방법이나 강화 방법 가운데 어떤 방법으로 의약품 개발하건, 제품을 시판하기 전에 제조 공정을 밸리데이션해야 한다. 예외적인 상황에서는 동시적 밸리데이션을 인정할 수 있다. 자세한 사항은 GMP 부록 15를 참조한다.

Process validation should confirm that the control strategy is adequate to the process design and the quality of the product. The validation should cover all manufactured strengths and all manufacturing sites used for production of the marketed product. A bracketing approach may be acceptable for different strengths, batch sizes and pack sizes. However, validation must cover all proposed sites. Process validation data should be generated for all products to demonstrate the adequacy of the manufacturing process at each site of manufacture. Validation should be carried out in accordance with GMP and data should be held at the manufacturing location and made available for inspection if not required in the dossier (see section 8).

공정 밸리데이션을 통해 관리 전략이 공정 디자인과 제품 품질에 적절함을 확인한다. 제품을 생산하는 모든 제조소와 모든 함량의 제품을 대상으로 밸리데이션을 실시한다. 함량, 배치 규모, 포장 규모가 다양한 경우에 브라켓 방법을 적용할 수 있다. 하지만 예정 제조소 모두를 대상으로 밸리데이션을 한다. 각 제조소의 제조 공정이 적절함을 증명하는 공정 밸리데이션 데이터를 모든 제품에 대하여 확보한다. GMP 기준에 의거하여 밸리데이션을 실시하고, 공정 밸리데이션 데이터를 제조소에 보관하며, 허가 문서에 포함시킬 필요가 없는 경우에는 실사 시에 제공할 수 있어야 한다(섹션 8 참조).

Process validation can be performed in a traditional way, as described below, regardless of the approach to development taken. However, there is also the possibility to implement continuous process verification if an enhanced approach to development has been performed or where a substantial amount of product and process knowledge and understanding has been gained through historical data and manufacturing experience. A combination of traditional process validation and continuous process verification may be employed. The in-line, on-line or at-line monitoring that is often utilised for continuous process verification (discussed in section 5.2) provides substantially more information and knowledge about the process and might facilitate process improvements.

어떤 방법으로 개발을 진행했건, 아래에서 설명하는 전통 방식으로 공정 밸리데이션을 실시할 수 있다. 하지만 강화 개발 방법을 채택했거나 과거 데이터와 제조 경험을 통해 제품 및 공정 지식과 이해가 상당히 확보된 경우에는, 계속적 공정 베리피케이션 방법을 적용할 수도 있다. 전통적 공정 밸리데이션과 계속적 공정 베리피케이션을 조합하는 방법도 가능하다. 계속적 공정 베리피케이션에 활용하는 인라인, 온라인 또는 오프라인 모니터링(섹션

5.2 참조)을 통해 공정에 대해 더 많은 지식과 정보를 확보할 수 있으며, 이에 따라 공정 개선이 촉진될 것이다.

5. 공정 밸리데이션(Process validation)

5.1. 전통적 공정 밸리데이션(Traditional process validation)

Traditional process validation is normally performed when the pharmaceutical development and/or process development is concluded, after scale-up to production scale and prior to marketing of the finished product. As part of the process validation lifecycle, some process validation studies may be conducted on pilot scale batches if the process has not yet been scaled up to production scale.

일반적으로 의약품 개발 및/또는 공정 개발이 완료되고 생산 스케일로 스케일업을 한 다음에 전통적 공정 밸리데이션을 실시한다. 최종 제품의 판매에 앞서 실시한다. 아직 생산 스케일로 스케일업을 하지 않은 경우에는 공정 밸리데이션 라이프사이클의 한 부분으로, 파일럿 스케일 배치로 일부 공정 밸리데이션 시험을 할 수도 있다.

It should be noted that pilot batch size should correspond to at least 10% of the production scale batch (i.e. such that the multiplication factor for the scale-up does not exceed 10). For solid oral dosage forms this size should generally be 10% of the maximum production scale or 100,000 units whichever is the greater¹. Where the intended batch size is less than 100,000 units, the predictive value of the pilot batches may be limited and a justified approach should be followed. For other dosage forms the pilot batch size should be justified taking into account risk to the patient of failure of the dosage form. Since it is not generally considered useful to conduct full validation studies on pilot scale batches, the process validation scheme outlined in Annex I of this guideline should be completed for each product for subsequent execution at production scale; bracketing may be acceptable. The process validation scheme to be followed should be included in the dossier. The scheme should include a description of the manufacturing process, the tests to be performed and acceptance criteria, a description of the additional controls in place and the data to be collected. A justification for the chosen process validation scheme should be presented in Module 3 and the Quality Overall Summary for human medicines and in Part 2.B and the Pharmaceutical Detailed and Critical Summary for

¹ In the case of veterinary medicinal products, the minimum pilot batch size may be smaller than 100,000 units where justified.

동물 의약품인 경우에 타당성을 증명할 수 있으면, 최소 파일럿 배치 규모를 100,000개 이하로 할 수 있다.

veterinary medicines.

파일럿 배치 규모는 실제 생산 스케일 배치의 최소 10%에 해당되어야 한다(즉, 스케일업을 위한 증배율이 10을 넘지 않도록 한다). 내용 고형제인 경우에 일반적으로 최대 생산 스케일의 10% 또는 100,000개 가운데 더 큰 것으로 한다. 예정 배치 규모가 100,000개 미만이라면, 파일럿 배치의 예측치가 제한될 것이므로 타당성 있는 방식으로 진행한다. 다른 제형인 경우에는 해당 제형의 문제가 환자에게 미칠 리스크를 고려하여 파일럿 배치 규모를 타당하게 설정한다. 파일럿 스케일 배치로 전면적인 밸리데이션 시험을 하는 방법은 유용하지 않다고 판단되므로, 추후 생산 스케일로 실행할 부록 I의 공정 밸리데이션 계획을 제품별로 작성한다. 브라켓 방법도 인정된다. 그리고 공정 밸리데이션 계획을 허가 신청 문서에 포함시킨다. 이때 제조 공정, 시험 항목과 허용 기준, 추가적인 관리 대책과 수집 대상 데이터를 공정 밸리데이션 계획 문서에 기술한다. 공정 밸리데이션 계획의 타당성을 사람 의약품인 경우에 모듈 3과 QOS에 기술한다. 동물 의약품인 경우에는 파트 2.B와 PDCS에 기술한다.

In certain cases however, it is considered necessary to provide production scale validation data in the marketing authorisation dossier at the time of regulatory submission, for example when the product is a biological / biotech product or where the applicant is proposing a non-standard method of manufacture (see section 8 and Annex II). In these cases, data should be provided in the dossier on a number of consecutive batches at production scale prior to approval. The number of batches should be based on the variability of the process, the complexity of the process / product, process knowledge gained during development, supportive data at commercial scale during technology transfer and the overall experience of the manufacturer. Data on a minimum of 3 production scale batches should be submitted unless otherwise justified. Data on 1 or 2 production scale batches may suffice where these are supported by pilot scale batches and a justification as highlighted above.

하지만 규제 기관에 신청 문서를 제출할 시점에, 생산 스케일의 밸리데이션 데이터를 판매 허가 문서에 포함시킬 필요가 있다고 판단되는 경우도 있다. 예를 들어 생물학적/생명공학적 제품이거나, 비표준 제조 방법(섹션 8과 부록 II)을 채택하는 경우가 그렇다. 이러한 경우에는 승인에 앞서 생산 스케일로 여러 배치를 연속으로 제조하고 데이터를 제출해야 한다. 배치의 수는 공정 편차, 공정/제품의 복잡성, 개발 과정에서 확보한 지식, 기술 이전 시에 상업적 스케일에서 확보한 근거 데이터, 제조업체의 전반적인 경험을 토대로 정한다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개 생산 스케일 배치의 데이터를 제출한다. 파일럿 스케일 배치의 데이터와 위에서 설명한 바와 같은 타당성을 갖추어 근거를 제시할 수 있다면, 1개나 2개 생산 스케일 배치의 데이터도 충분할 수 있다.

The studies should address critical steps of manufacture, by conducting additional testing as necessary.

중요 제조 단계를 대상으로 공정 밸리데이션을 하고, 필요에 따라 추가 시험을 실시한다.

5.2. **계속적 공정 베리피케이션(Continuous process verification)**

Continuous process verification is an alternative approach to traditional process validation in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated (ICH Q8). Continuous process verification can be used in addition to, or instead of, traditional process validation.

계속적 공정 베리피케이션은 전통적 공정 밸리데이션의 대체 방법으로 제조 공정 성능을 계속적으로 모니터링하고 평가하는 것이다(ICH Q8). 계속적 공정 베리피케이션 방법을 전통적 공정 밸리데이션에 추가하거나 전통적 공정 밸리데이션을 대신하여 활용할 수 있다.

It is a science and risk-based real-time approach to verify and demonstrate that a process that operates within the predefined specified parameters consistently produces material which meets all its critical quality attributes (CQAs) and control strategy requirements. In order to enable continuous process verification, companies should perform, as relevant, extensive in-line, on-line or at-line controls and monitor process performance and product quality on each batch. Relevant data on quality attributes of incoming materials or components, in-process material and finished products should be collected. This should include the verification of attributes, parameters and end points, and assessment of CQA and critical process parameter (CPP) trends. Process analytical technology (PAT) applications such as NIR spectroscopy with or without feedback loop (e.g. end point determination of blend homogeneity, determination of granules surface area, determination of content uniformity with large sample size) and Multivariate Statistical Process Control (MSPC) can be viewed as enablers for continuous process verification.

사전에 규정한 지정 파라미터 이내로 운영되는 공정이 모든 CQA와 관리 전략 기준에 부합하는 제품을 일관되게 생산함을 확인하고 증명하는, 과학과 리스크 기반 실시간 방식이 계속적 공정 베리피케이션이다. 계속적 공정 베리피케이션을 위해서는, 인라인, 온라인 또는 애틀라인 관리를 광범위하게 채택하고 공정 성능과 제품 품질을 배치별로 모니터링해야 한다. 입고 원료, 반제품, 최종 제품의 품질 특성에 관한 데이터를 수집한다. 이때 특성 요소, 파라미터, 엔드포인트의 베리피케이션과 CQA와 CPP의 경향 평가도 실시한다. MSPC와 피드백 루프를 갖추거나 갖추지 않은 NIR 분광 광도 측정법 같은 PAT 기술(예, 블렌드 균질성 엔드포인트 결정, GSA 분석, 많은 검체로 함량 균일성 분석)이 계속적 공정 베리피케이션의 촉진 요소라 할 수 있다.

Sufficient knowledge and understanding of the process is required in order to support continuous process verification. However, the scope and extent of continuous process

verification will be influenced by a number of factors including:

계속적 공정 베리피케이션을 뒷받침하려면 공정에 대한 충분한 지식과 이해가 필요하다. 하지만 계속적 공정 베리피케이션의 범위와 강도는 다음을 포함하여 여러 가지 요소의 영향을 받는다.

- prior development and manufacturing knowledge from similar products and/or processes;
유사 제품 및/또는 공정에서 확보한 선행 개발/제조 지식
- the extent of process understanding gained from development studies and commercial manufacturing experience;
개발 시험과 상업적 제조 경험에서 확보한 공정 이해의 정도
- the complexity of the product and/or manufacturing process;
제품 및/또는 제조 공정의 복잡성
- the level of process automation and analytical technologies used;
공정 자동화 및 분석 기술의 수준
- for legacy products, with reference to the product lifecycle, process robustness and manufacturing history since point of commercialization as appropriate.
기존 제품인 경우에 제품 라이프사이클을 고려하여 적절한 경우에 상업화 시점 이후 제조 이력과 공정 견고성

A discussion on the appropriateness and feasibility of the continuous process verification strategy should be included in the development section of the dossier and should be supported with data from at least laboratory or pilot scale batches. A description of the continuous process verification strategy including the process parameters and material attributes that will be monitored, as well as the analytical methods that will be employed, should be included as described in Annex 1, with cross-reference to the validation section of the dossier. Actual data generated during continuous process verification at production scale should be available at the site for inspection. The applicant should define the stage at which the process is considered to be under control and the validation exercise completed prior to release of the product to the market, and the basis on which that decision will be made. The discussion should include a justification for the number of batches to be used based on the complexity and expected variability of the process and existing manufacturing experience of the manufacturing site. Continuous process verification would be considered the most

appropriate method for validating continuous processes.

계속적 공정 베리피케이션 전략의 적절성과 타당성을 허가 신청 문서의 개발 관련 섹션에 기술하며, 이때 적어도 실험실 스케일 또는 파일럿 스케일 배치의 데이터로 뒷받침을 한다. 모니터링 대상 공정 파라미터와 물품 특성 요소, 그리고 이때 적용할 분석 방법을 포함하여 계속적 공정 베리피케이션 전략을 부록 1에 기술한 바와 같이 정리한다. 이때 허가 문서의 밸리데이션 섹션을 상호 참조 시킨다. 생산 스케일에서 계속적 공정 베리피케이션을 실시하며 확보한 실제 데이터를 보관하여 현장 실사 시에 제공할 수 있도록 한다. 신청업체는 공정이 관리 상태에 있고 제품 출시에 앞서 밸리데이션이 완료되었다고 판단하는 단계를 규정하고, 그 결정의 근거를 제시해야 한다. 이때 제조소의 기존 제조 경험과 공정의 복잡성 및 예상 변동성에 근거하여 배치의 수에 대한 타당성도 제시한다. 계속적 공정 베리피케이션은 연속 공정의 밸리데이션에 가장 적절한 방법이라 할 수 있다.

Continuous process verification can be introduced at any time in the lifecycle of the product. It can be used for the initial commercial production, to re-validate commercialised products as part of process changes or to support continual improvement.

제품 라이프사이클 동안 언제라도 계속적 공정 베리피케이션을 도입할 수 있다. 초기 상업적 생산 단계는 물론이고, 공정 변경의 일환으로 기존 제품을 재밸리데이션하거나 지속적 개선을 뒷받침하기 위해 계속적 공정 베리피케이션을 할 수 있다.

Continuous process verification is dependent on compliance with GMP principles and requirements. Pharmaceutical quality systems (PQS) as described in ICH Q10 can complement GMP requirements. However, GMP matters and PQS should not be included in the submission as they are assessed and handled by GMP inspectors as appropriate.

GMP 원칙과 기준에 부합되게 계속적 공정 베리피케이션을 추진한다. ICH Q10에 기술된 PQS 방식이 GMP 기준을 보완할 수 있다. GMP 관련 사안과 PQS를 신청 문서에 포함시키지 않는다. 이 부분은 GMP 실사자가 평가하고 처리한다.

5.3. 하이브리드 방식(Hybrid approach)

It may be necessary to use either the traditional process validation or the continuous process verification approach for different steps within the manufacturing process. It should be clear in the dossier which approach to validation has been taken for which steps in the manufacturing process. The validation requirements in terms of batch size and number of batches would depend on the extent to which continuous process verification has been used. For non-standard processes (as defined in section 8) if continuous process verification does not address the critical unit operation(s) the process validation requirements highlighted in section 5.1 should be applied unless otherwise justified.

일부 제조 공정 단계에는 전통적 공정 밸리데이션 방법을 적용하고, 일부 제조 공정 단계에는 계속적 공정 베리피케이션 방법을 적용하는 방식도 가능하다. 어떤 제조 공정 단계에 어떤 밸리데이션 방법을 적용했는지 허가 문서에 명확히 기술한다. 배치 규모 및 배치 수와 관련된 밸리데이션 기준은, 계속적 공정 베리피케이션의 활용 정도에 따라 달라질 수 있다. 비표준 공정(섹션 8 참조)인 경우에 계속적 공정 베리피케이션을 중요 단위 공정에 적용하지 않는다면, 달리 타당성을 제시할 수 없으면 섹션 5.1의 공정 밸리데이션 기준을 적용한다.

5.4. 디자인 스페이스 베리피케이션(Design space verification)

A design space will normally be developed at laboratory or pilot scale. During scale-up the commercial process is generally conducted and validated in a specific area of the design space, defined as the target interval or Normal Operating Range (NOR). During the product lifecycle, moving from one area to another within the design space (i.e. change in the NOR) may represent higher or unknown risks not previously identified during initial establishment of the design space. For this reason and depending on how the design space was originally established and how the process was validated, there will be situations where it will be necessary to confirm the suitability of the design space and verify that all product quality attributes are still being met in the new area of operation within the design space. This is termed 'design space verification'.

일반적으로 실험실 스케일이나 파일럿 스케일에서 디자인 스페이스를 설정한다. 스케일업 단계에서는 NOR 또는 목표 구간으로 규정되는, 디자인 스페이스 가운데 특정 영역에서 상업적 공정을 진행하고 밸리데이션한다. 제품 라이프사이클 동안 디자인 스페이스에 속하는 한 영역에서 다른 영역으로 이동(즉, NOR 변경)하게 되면, 최초 디자인 스페이스 확립 시에 파악하지 못했던 알려지지 않은 리스크나 더 큰 리스크가 발생할 가능성이 있다. 이와 같은 이유 때문에 디자인 스페이스의 최초 확립 방법과 공정 밸리데이션 방법에 따라, 디자인 스페이스의 적합성을 확인하고 디자인 스페이스 가운데 새로운 작업 영역에서도 모든 제품 품질 특성이 충족됨을 증명해야 할 수 있다. 이러한 활동을 "디자인 스페이스 베리피케이션"이라 부른다.

If the parameters investigated during development of the design space have not been shown to be scale independent and the process has been validated using traditional process validation, design space verification would be required and a verification protocol should be provided in the dossier. If continuous process verification has been utilised, this may contribute towards ensuring the validity of the design space throughout the product lifecycle. In this case, a design space verification strategy should be included as part of the continuous process verification strategy.

디자인 스페이스 확립 시에 조사했던 파라미터가 스케일 독립적이지 않고 전통적인 공정 밸리데이션 방법으로 공정을 밸리데이션했다면, 디자인 스페이스 베리피케이션이 필요할 것이며, 베리피케이션 프로토콜을 허가 문서에 기술해야 한다. 계속적 공정 베리피케이션 방법을 사용했다면, 이 방법은 제품 라이프사이클 동안 디자인 스페이스의 유효성을 확인하는데 기여할 수 있다. 이러한 경우에는 디자인 스페이스 베리피케이션 전략을 계속적 공정 베리피케이션 전략에 포함시켜 설명한다.

Depending on the change and the extent of movement within the design space (i.e. distance from validated target/NOR or new area of design space with higher or unknown risk) protocols for verification may include controls of quality attributes (QA's) and process parameters (PP's) not included in the routine control system (e.g. monitoring or testing of QA's and PP's that are expected to be scale dependant and when applicable, equipment dependant). It is not necessary to verify entire areas of the Design Space or the edge of failure. In principle more than one area of the design space should be verified but a stepwise approach taking into consideration the need to adjust the NOR within the approved design space during product lifecycle is acceptable.

디자인 스페이스 안에서의 이동 규모와 변경의 특성에 따라(더 큰 리스크나 알려지지 않은 리스크가 있는 디자인 스페이스의 새로운 영역 또는 밸리데이션된 목표/NOR에서 먼 영역), 일상 관리 시스템에 포함되지 않았던 QA와 PP의 관리를 베리피케이션 프로토콜에 포함시킬 수 있다(예, 스케일 의존적이라고 생각되며 해당되는 경우에는 설비 의존적이라고 생각되는 QA와 PP의 모니터링 또는 시험). 디자인 스페이스의 전체 영역이나 EOF까지 베리피케이션할 필요는 없다. 원칙적으로 디자인 스페이스 가운데 하나 이상의 영역을 베리피케이션해야 하지만, 승인 받은 디자인 스페이스 안에서 NOR의 조정 필요성을 고려하여 제품 라이프사이클 동안 단계적으로 추진하는 방법도 인정된다.

6. 스케일업(Scale-up)

In order to avoid the repetition of lengthy and costly tests, it is necessary to gather information during properly designed development and process optimisation studies, when scaling up from laboratory through pilot to production scale. Such information provides the basis for justification that scale-up can be achieved without a consequent loss in quality. Those parts of the process likely to be critical in scale-up should be identified in section 3.2.P2 (Veterinary Part 2.A.4) and defined in section 3.2.P3 (Veterinary Part 2.B) of the dossier.

오래 걸리고 많은 비용이 소요되는 시험을 반복하지 않기 위해, 실험실 스케일에서 파일럿 스케일을 거쳐 생산 스케일로 확대하는 과정에서, 개발 및 공정 최적화 시험을 적절하게 설계하고 실행하며 정보를 수집할 필요가 있다. 이렇게 확보한 정보는 품질 훼손 없이 스케일업이 가능함을 증명하는 근거가 된다. 스케일업에 중요한 것으로 파악된 공정 부분을

허가 문서의 3.2.P.2(동물 의약품은 파트 2.A.4)에 기술하고, 3.2.P.3(동물 의약품은 파트 2.B)에 규정한다.

Where ranges of batch sizes are proposed, it should be justified that variations in batch size would not adversely alter the CQAs of the finished product. It is envisaged that those parameters listed in the process validation scheme (Annex I of this guideline) will need to be re-validated once further scale-up is proposed post-authorisation unless the process has been proven to be scale independent or continuous process verification is employed.

여러 배치 규모를 채택하고자 한다면, 배치 규모의 차이가 최종 제품의 CQA에 부정적인 영향을 주지 않음을 타당하게 제시해야 한다. 스케일 독립적 공정임이 증명되지 않거나 계속적 공정 베리피케이션을 채택하지 않은 경우, 허가 이후에 추가적인 스케일업을 추진한다면, 공정 밸리데이션 계획(부록 I)에 기술한 파라미터를 재밸리데이션할 필요가 있다.

7. 승인 이후 변경 관리(Post approval change control)

Clearly defined procedures are needed to control changes proposed in production processes. These procedures are part of GMP and would not normally be specified in the dossier. Such procedures should control planned changes, ensure that sufficient supporting data are generated to demonstrate that the revised process will result in a product of the desired quality, consistent with the approved control strategy and ensure that all aspects are thoroughly documented and approved including whether regulatory approval is needed by way of variation.

생산 공정의 변경 관리 절차를 명확히 규정할 필요가 있다. 이 절차는 GMP의 일부이며 일반적으로 허가 문서에 기술하지 않는다. 이 절차에 따라 예정 변경을 관리하고, 변경된 공정에서 승인된 관리 전략에 따라 바람직한 품질의 제품이 생산됨을 증명하는데 필요한 근거 데이터를 충분히 확보하며, 허가 변경 절차를 통해 규제 기관의 승인이 필요한지 여부를 포함하여 모든 사항을 철저하게 문서화하고 승인한다.

Refer to the European Commission guidance on Type I and Type II variations (Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No. 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures) and Regulation 712/2012/EC for details on the changes which would require a variation.

I형 변경과 II형 변경에 관한 유럽집행위원회 가이드라인(변경 카테고리, 사람 의약품과 동물

의약품 판매 허가 사항 변경에 관한 2008년 11월 24일자 집행위원회 규정 (EC) No. 1234/2008의 II장, IIa장, III장, IV장에 규정된 절차의 운영, 이 절차에 따라 제출해야 할 문서에 관한 가이드라인)과 허가 변경이 필요한 변경 사항에 관한 규정 712/2012/EC를 참조한다.

8. 표준 제조 방법과 비표준 제조 방법(Standard vs. non-standard methods of manufacture)

This section is only relevant for processes which have been validated using traditional process validation. It is not relevant for those processes where continuous process verification is employed (see sections 5.1 and 5.2). According to section 5.1, full production-scale data should be provided in the dossier for non-standard products or processes which were validated using traditional process validation. It is possible for the applicant to justify that the product process can be considered standard for a particular manufacturer / site taking into account the risk to the patient of failure of the product or process. Such justifications are assessed on a case by case basis, but the information provided by the applicant (for each manufacturing site) should include:

이 섹션은 전통적 공정 밸리데이션 방법으로 밸리데이션을 한 공정에만 적용된다. 계속적 공정 베리피케이션 방법을 채택한 공정에는 적용되지 않는다(섹션 5.1, 5.2). 섹션 5.1에 의하면, 전통적 공정 밸리데이션 방법으로 밸리데이션한 공정이나 비표준 제품인 경우에 실제 생산 스케일의 데이터를 허가 문서에 포함시켜야 한다. 제품이나 공정에 문제가 발생한 경우에 환자에게 미칠 리스크를 고려하여, 특정 제조업체/제조소에 대해서는 제품 공정이 표준 공정으로 볼 수 있음을 신청업체가 타당성을 제시하는 방법도 가능하다. 상황별로 이러한 주장을 평가하며, 신청업체는 (각 제조소에 대하여) 다음 정보를 제출해야 한다.

- experience with the same or essentially similar product or process (number of products authorised / marketed in the EU/EEA and number of batches (including information on scale) manufactured);
동일하거나 기본적으로 유사한 제품이나 공정 관련 경험(EU/EEA에서 허가/판매한 제품 수와 제조한 배치 수(스케일 정보 포함))
- the names/ marketing authorisation numbers in the relevant EU/EEA member state should be provided.
EU/EEA 회원국에서 승인 받은 제품의 명칭/판매 허가 번호에 관한 정보를 제공한다.

- amount of knowledge gained during the development of the product (number and scale of batches manufactured at each manufacturing site involved);
제품 개발 과정에서 획득한 지식의 규모(관련 제조소별로 제조한 배치 수와 스케일)
- history of GMP compliance of manufacturing sites for that type of process The applicant should clearly state (in section 3.2.P3.5 of the dossier for human medicines, in section 2.B of the dossier for veterinary medicines) whether they consider the manufacturing process to be standard or non-standard and the justification for their decision for new marketing authorisation applications.
공정 유형별 제조소의 GMP 준수 이력. 신규 판매 허가 신청 문서를 제출하는 신청업체는 (사람 의약품인 경우에 허가 문서의 섹션 3.2.P3.5, 동물 의약품인 경우에는 섹션 2.B에) 제조 공정의 유형(표준 또는 비표준)을 명확히 기술하고, 그렇게 판단한 이유를 설명한다.

Please see Annex II for further information on products / processes considered to be nonstandard.

"비표준"으로 분류되는 제품/공정에 관한 자세한 사항은 부록 II를 참조한다.

용어 정의(Definitions)

앳라인(At-line):

Measurement where the sample is removed, isolated from, and analysed in close proximity to the process stream.

공정 스트림과 매우 가까운 곳에서 검체를 채취하고 공정 스트림에서 분리하여 분석하는 방법.

브라켓 방법(Bracketing approach):

A validation scheme / protocol designed such that only batches on the extremes of certain predetermined and justified design factors, e.g., strength, batch size, pack size are tested during process validation. The design assumes that validation of any intermediate levels is represented by the 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.

사전에 정해 놓은 타당한 디자인 요소(예, 함량, 배치 규모, 포장 규모) 가운데 극한 조건에 해당되는 배치만 시험하는 공정 밸리데이션 계획/프로토콜. 극한 조건에서 밸리데이션이 되면 중간 조건도 밸리데이션이 된다고 가정하는 방법이다. 여러 함량의 제품을 밸리데이션하고자 하며 조성이 동일하거나 매우 유사한 경우에 브라켓 방법을 적용할 수 있다(예, 유사한 기본 과립을 압축 중량만 다르게 하여 제조한 정제, 동일한 조성을 충전량을 달리하여 여러 크기의 캡슐에 충전해 만든 캡슐 제품). 동일한 용기 마감 시스템이면서 용기 크기나 충전량만 다른 경우에도 브라켓 방법을 적용할 수 있다.

관리 전략(Control strategy):

A planned set of controls, derived from current product and process understanding that ensures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to active substance and finished 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. (ICH Q10)

현재의 제품과 공정 이해를 바탕으로, 공정 성능과 제품 품질을 보장하기 위해 계획하여 설정한 관리 대책. 원료의약품과 완제의약품의 원자재와 관련된 파라미터와 특성 요소, 시설 및 설비 운전 조건, IPC, 최종 제품 규격, 모니터링 및 관리 방법과 주기가 관리 전략에 포함될 수 있다. (ICH Q10)

계속적 공정 베리피케이션(Continuous process verification):

An alternative approach to process validation in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated. (ICH Q8)

제조 공정 성능을 계속해서 모니터링하고 평가하는 공정 밸리데이션 방법. (ICH Q8)

CPP(Critical process parameter):

A process parameter whose variability has an impact on a critical quality attribute and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality. (ICH Q8)

변동이 발생하면 핵심 품질 특성 요소에 영향을 주므로 공정이 바람직한 품질의 제품을 생산하도록 하기 위하여 모니터링 또는 관리해야 하는 공정 파라미터. (ICH Q8)

CQA(Critical quality attribute):

A physical, chemical, biological or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality. (ICH Q8)

바람직한 제품 품질을 보장하기 위하여 적절한 한도, 범위, 또는 분포 이내여야 하는 물리적, 화학적, 생물학적, 또는 미생물학적 특징이나 특성. (ICH Q8)

디자인 스페이스(Design space):

The multidimensional combination and interaction of input variables (e.g., material attributes) and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality. Working within the design space is not considered as a change. Movement out of the design space is considered to be a change and would normally initiate a regulatory post approval change process. Design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory assessment and approval. (ICH Q8)

품질을 보증하는 것으로 증명된 공정 파라미터와 투입 변수(예, 물품 특성)의 다차원적 조합과 상호작용. 디자인 스페이스 안에서의 작업은 변경으로 간주되지 않는다. 디자인 스페이스를 벗어나는 것은 변경으로 간주되며, 그에 따라 승인 이후 허가 변경 절차를 거쳐야 할 것이다. 디자인 스페이스는 신청업체가 제시하고, 규제 기관이 평가하고 승인한다(ICH Q8).

강화 방법(Enhanced approach):

A development approach where risk management and scientific knowledge is used to identify and understand the material attributes and process parameters which influence the critical quality attributes of a product.

리스크 관리 방법과 과학적 지식을 활용하여 제품 CQA에 영향을 미치는 물품 특성 요소와 공정 파라미터를 파악하고 이해하는 개발 방법.

인라인(In-line):

Measurement where the sample is analysed within the process stream and not removed from it.

검체를 공정 스트림에서 제거하는 것이 아니라 공정 스트림 내부의 검체를 분석하는 방법.

라이프사이클(Lifecycle):

All phases in the life of a product from the initial development through marketing until the

product's discontinuation. (ICH Q8)

초기 개발부터 판매를 거쳐 제품 중단까지 한 제품의 일생에 걸친 모든 단계(ICH Q8).

지속적 공정 베리피케이션(Ongoing process verification):

Documented evidence that the process remains in a state of control during commercial manufacture.

상업적 제조 시에 공정이 관리 상태에 있음을 보여주는 증거 문서.

온라인(On-line):

Measurement where the sample is diverted from the manufacturing process, and may be returned to the process stream.

검체를 제조 공정에서 다른 방향으로 돌려 분석하고 그 검체를 공정 스트림에 되돌릴 수 있는 측정 방법.

PQS(Pharmaceutical quality system):

Management system to direct and control a pharmaceutical company with regard to quality. (ICH Q10)

품질과 관련하여 제약 회사의 방향을 제시하고 관리하는 시스템. (ICH Q10)

공정 밸리데이션(Process validation):

The documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a medicinal product meeting its predetermined specifications and quality attributes.

확립된 파라미터 이내에서 효과적이고 재현성 있게 공정을 운영하여 사전 설정 규격과 품질 특성에 부합하는 의약품을 생산할 수 있음을 보여주는 증거 문서.

전통적 방법(Traditional approach):

A product development approach where set points and operating ranges for process parameters are defined to ensure reproducibility.

공정 파라미터에 대하여 설정값과 범위를 규정해 재현성을 확보하는 제품 개발 방법.

참고 문헌(References)

Commission Regulation (EC) No 712/2012 of 3 August 2012 amending Regulation (EC) No 1234/2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products.

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products.

Eudralex volume 4 (GMP guidelines), Annex 15 (Qualification and validation).

Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures.

ICH Q8 (R2) (Pharmaceutical development).

ICH Q9 (Quality risk management).

ICH Q10 (Pharmaceutical quality system).

ICH Q11 (Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological / biological entities)).

Note for guidance on development pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96).

Note for guidance on development pharmaceuticals for veterinary medicinal products (EMA/CVMP/315/98).

Note for guidance on quality of modified release products (CPMP/QWP/604/96).

Note for guidance on the quality of modified release dosage forms for veterinary use (EMA/CVMP/680/02).

Annex I: 공정 밸리데이션 계획(Process validation scheme)**전통적 공정 밸리데이션(Traditional process validation)**

Where validation data on production scale batches are not provided with the application and traditional process validation as described in section 5.1 is proposed, the process validation scheme described below should be submitted by the applicant. This should outline the formal process validation studies to be conducted on production scale batches (the number of batches used would depend on the variability of the process, the complexity of the process / product and the experience of the manufacturer, but would usually be a minimum of 3 consecutive batches). The information from these studies will be available for verification post authorisation by the supervisory authority. The process validation scheme should be submitted in the marketing authorisation dossier and should include the following information as a minimum:

생산 스케일 배치의 밸리데이션 데이터를 신청 문서와 함께 제공하지 않으며 섹션 5.1의 전통적 공정 밸리데이션 방법으로 밸리데이션을 하려는 경우, 아래에 기술된 공정 밸리데이션 계획 문서를 제출해야 한다. 생산 스케일 배치(배치의 수는 공정의 변동성, 공정/제품의 복잡성, 제조업체의 경험을 토대로 정하되, 일반적으로 3개 연속 배치 이상이어야 한다)로 실시할 공식 공정 밸리데이션 시험을 이 계획 문서에 정리한다. 이 시험에서 확보한 정보를 감독 기관의 허가 이후 확인 시에 제공한다. 이 공정 밸리데이션 계획 문서를 판매 허가 신청 문서에 포함시켜 제출하며, 최소한 다음 정보를 포함해야 한다.

- short description of the process with a summary of the critical processing steps or critical process parameters to be monitored during validation;
공정에 관한 간단한 설명과 밸리데이션 시에 모니터링할 중요 공정 단계나 CPP 요약.
- finished product release specification (references to the dossier);
최종 제품 출하 승인 규격(허가 문서 참조)
- details of analytical methods (references to the dossier);
분석 방법(허가 문서 참조)
- in-process controls proposed with acceptance criteria;
IPC 항목과 허용 기준
- additional testing intended to be carried out (e.g. with proposed acceptance criteria and analytical validation as appropriate);

추가 시험(예, 적절한 경우에는 예정 허용 기준과 분석법 밸리데이션)

- sampling plan - where, when and how the samples are taken;
검체 채취 계획 - 장소, 시점, 방법
- details of methods for recording and evaluation of results;
결과 기록 및 평가 방법
- proposed timeframe.
예정 일정

Following completion of the scheme, a report containing the following information and signed by the appropriate authorised person should be generated and made available for inspection:
이 계획에 따라 밸리데이션을 실시하고 다음 정보를 포함하는 보고서를 작성하고 적절한 책임자가 서명한다. 실사 시에 이 보고서를 제공한다.

- batch analytical data;
배치 분석 데이터
- certificates of analysis;
분석 증명서
- batch production records;
배치 생산 기록서
- report on unusual findings, modifications or changes found necessary with appropriate rationale;
특이 사항이나 변형 또는 변경 사항과 그 근거
- conclusions.
결론

Where the results obtained show significant deviations from those expected, the regulatory authorities need to be informed immediately. In such cases, corrective actions should be proposed and any proposed changes to the manufacturing process should receive appropriate regulatory approval by way of variation.

결과가 예상했던 것과 크게 차이를 보이면, 그 사실을 규제 기관에 즉시 알릴 필요가 있다.

이와 같은 경우에는 시정 조치를 제시해야 하며, 제조 공정을 변경하고자 한다면 허가 변경을 통해 규제 기관의 승인을 확보해야 한다.

계속적 공정 베리피케이션(Continuous process verification)

In cases where continuous process verification is proposed (as described in section 5.2) a continuous process verification scheme should be submitted by the applicant. This should outline the monitoring to be performed on production scale batches. The information obtained will be available for verification post authorisation by the supervisory authority. The continuous process verification scheme should be submitted in the marketing authorisation dossier and should include, as appropriate, the following information on the monitoring proposed:

계속적 공정 베리피케이션 방식을 채택하는 경우(섹션 5.2 참조), 신청업체는 계속적 공정 베리피케이션 계획 문서를 제출해야 한다. 생산 스케일 배치의 모니터링 방법을 이 문서에 기술한다. 허가 이후에 감독 기관이 관련 정보를 검토하고 확인할 수 있어야 한다. 계속적 공정 베리피케이션 계획 문서를 판매 허가 문서에 포함시켜 제출하며, 최소한 다음 정보를 포함해야 한다.

- details of on-line / in-line / at-line monitoring including parameters tested, number of samples, size of samples and frequency of monitoring
파라미터, 검체 수, 검체 규모, 모니터링 주기를 포함하여 온라인/인라인/오프라인 모니터링에 관한 세부 정보
- details of Analytical Methods (References to the dossier);
분석 방법(허가 문서 참조)
- acceptance criteria;
허용 기준
- information/ data including, as appropriate, information on statistical models or tools used to determine whether the continuous verification data supports the ability of the process and controls to produce reproducible product at a commercial scale;
적절한 경우에는 상업적 스케일에서 재현성 있게 제품을 생산할 수 있는 공정 및 관리 능력을 계속적 베리피케이션 데이터로 평가하는데 활용할 통계 모델이나 도구에 관한 정보를 포함한 정보/데이터
- if a design space has been developed, how the proposed monitoring will contribute to

design space verification.

디자인 스페이스를 설정한 경우, 모니터링 활동과 디자인 스페이스 베리피케이션의
관계

gmpeye

Annex II: 표준/비표준 공정(Standard/non-standard processes)

For the purposes of this guideline the designation of a process as non-standard is determined by a combination of the nature of the active substance, the nature of the finished product, the actual process itself and the production experience of the manufacturer. All biological products are considered to be non-standard.

활성 성분의 특성, 완제품의 특성, 실제 공정 자체, 제조업체의 생산 경험을 종합적으로 고려하여 비표준 공정에 해당되는지 결정한다. 모든 생물학적 제품은 비표준 공정으로 간주한다.

The following categories are examples of products or processes which could be considered as non-standard, and for which production scale validation data should be provided in the marketing authorisation application dossier unless otherwise justified:

다음 카테고리는 "비표준"으로 볼 수 있는 제품이나 공정의 예이다. 달리 타당성을 제시하지 못하면, 생산 스케일의 밸리데이션 데이터를 판매 허가 신청 문서에 포함시켜 제공해야 한다.

1. the manufacture of specialised pharmaceutical dose forms;
전문적인 의약품 제형 제조
2. the incorporation of some new technology into a conventional process;
종래 공정에 일부 새로운 기술 통합
3. (highly) specialised processes involving new technologies or an established process known, or likely, to be complex and therefore to require particular care;
확립된 공정이지만 복잡하거나 복잡할 가능성이 있으며, 그러므로 특별한 관리가 요구되는 공정이거나 새로운 기술을 이용하는 (매우) 전문화된 공정
4. non-standard methods of sterilisation.
비표준 멸균 방법

In addition a manufacturing process type not previously approved for pharmaceutical products within the EU is usually considered a non-standard process.

또한 EU 지역에서 의약품 용도로 승인된 적이 없는 제조 공정은 비표준 공정으로 간주한다.

1. 전문적인 의약품 제형(Specialised pharmaceutical dose forms)

A non exhaustive list of types of products which might be considered as "specialised" is provided below for illustrative purposes:

"전문적인" 의약품으로 간주되는 제품 종류의 예를 일부 정리하면 아래와 같다.

- preparations for metered dose inhalation in the lungs e.g., pressurised metered dose inhaler (MDI's) and dry powder inhalers (DPI's);
폐로 정량 흡입하는 제제(예, MDI, DPI)
- suspensions, emulsions or other liquid dispersed sterile products;
현탁제, 유제, 기타 액체 분산 무균 제제
- modified release preparations;
변형 방출 제제
- unit dose products containing drugs in low content ($\leq 2\%$ of composition);
약물 함량이 낮은 단위 용량 제품(조성의 $\leq 2\%$)
- other specialised dose forms e.g., parenteral depot preparations based on biodegradable polymers, liposomal preparations, micellar preparations, nanoparticulate preparations.
기타 전문적인 제형(예, 생분해성 중합체를 기반으로 하는 비경구 데포 제제, 리포솜 제제, 미셀 제제, 나노 입자 제제)

2. 새로운 기술을 통합한 기존 제조 공정(Conventional pharmaceutical processes incorporating new technologies)

A conventional process is well established and approved, and could, for example, include such activities as tableting using wet granulation. However, the introduction of a new technology into such a conventional process e.g., a new drying technology not commonly used by the pharmaceutical industry, might result in the need for full-scale validation data based on a case-by-case consideration of the product and process development studies.

종래 공정은 잘 확립되어 있는 승인 받은 공정이다(예, 습식 과립 타정). 하지만 이와 같은 종래 공정에 새로운 기술(예, 제약 업계에서 통상적으로 사용하지 않는 새로운 건조 기술)을 도입하면, 제품과 공정 개발 결과를 상황별로 검토하여 실제 생산 규모의 밸리데이션 데이터가 필요한지 결정한다.

3. 복잡한 것으로 알려진 확립된 공정이나 전문적인 공정(Specialised processes or

established processes known to be complex)

- processes with critical steps such as lyophilisation, microencapsulation;
동결건조, 마이크로캡슐화 등 중요 단계가 있는 공정
 - processes where the physicochemical properties of the active substance or a key excipient (e.g., lubricant, coating agent) may give rise to processing or scale-up difficulties, or stability problems during manufacture at larger scale;
활성 성분이나 주요 첨가제(예, 윤활제, 코팅제)의 이화학적 특징 때문에 가공이나 스케일업에 어려움이 있는 공정 또는 더 큰 규모로 제조하는 경우에 안정성 문제가 발생하는 공정.
 - aseptic processing.
무균 공정
4. 비표준 멸균 방법(Non-standard methods of sterilisation)
- terminal sterilisation by moist heat using conditions other than pharmacopoeial reference conditions;
약전에 규정된 조건이 아닌 다른 조건에서 실시하는 습열 사후 멸균
 - terminal sterilisation by irradiation using less than 25 KGy.
25 KGy 미만의 방사선 조사에 의한 사후 멸균