

EUROPEAN COMMISSION

HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL

2014년 8월 13일, 브뤼셀

Ares(2014)2674284

EudraLex

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

Volume 4

Good Manufacturing Practice

Medicinal Products for Human and Veterinary Use

**Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting
Materials**

Status of the document: Revision

문서 상태: 개정

Reasons for changes: A revision to section 1.2 to take into consideration the completed revision of various Annexes to the GMP guide and hence Part I can no longer be followed for active substances used at starting materials. Furthermore, clarification of the relationship between section 17 of this Part II and the forthcoming guidelines on Good Distribution Practices for active substances for medicinal products for human use has been added to section 1.2. An obsolete reference to Annex 20 in section 2.21 has been amended.

변경 이유: GMP 가이드의 여러 부록이 개정된 점을 감안하여 1.2항을 개정했다. 그러므로 출발 물질로 사용되는 활성 성분에 대하여 파트 1을 더 이상 적용할 수 없다. 또한 파트 II의 17항과 사람 의약품 활성 성분의 GDP 가이드라인 사이의 관계를 명확히 하여 1.2항에 추가했다. 2.21항의 부록 20에 관한 정보를 수정했다.

Deadline for coming into operation: 1 September 2014

시행일자: 2014년 9월 1일

[목차]

1 Introduction

- 1.1 Objective
- 1.2 Regulatory Applicability
- 1.3 Scope

2 Quality Management

- 2.1 Principles
- 2.2 Quality Risk Management
- 2.3 Responsibilities of the Quality Unit(s)
- 2.4 Responsibility for Production Activities
- 2.5 Internal Audits (Self-Inspection)
- 2.6 Product Quality Review

3 Personnel

- 3.1 Personnel Qualifications
- 3.2 Personnel Hygiene
- 3.3 Consultants

4 Buildings and Facilities

- 4.1 Design and Construction
- 4.2 Utilities
- 4.3 Water
- 4.4 Containment
- 4.5 Lighting
- 4.6 Sewage and Refuse
- 4.7 Sanitation and Maintenance

5 Process Equipment

- 5.1 Design and Construction
- 5.2 Equipment Maintenance and Cleaning
- 5.3 Calibration
- 5.4 Computerized Systems

- 6 Documentation and Records
 - 6.1 Documentation System and Specifications
 - 6.2 Equipment Cleaning and Use Record
 - 6.3 Records of Raw Materials, Intermediates, API Labelling and Packaging Materials
 - 6.4 Master Production Instructions (Master Production and Control Records)
 - 6.5 Batch Production Records (Batch Production and Control Records)
 - 6.6 Laboratory Control Records
 - 6.7 Batch Production Record Review
- 7 Materials Management
 - 7.1 General Controls
 - 7.2 Receipt and Quarantine
 - 7.3 Sampling and Testing of Incoming Production Materials
 - 7.4 Storage
 - 7.5 Re-evaluation
- 8 Production and In-Process Controls
 - 8.1 Production Operations
 - 8.2 Time Limits
 - 8.3 In-process Sampling and Controls
 - 8.4 Blending Batches of Intermediates or APIs
 - 8.5 Contamination Control
- 9 Packaging and Identification Labelling of APIs and Intermediates
 - 9.1 General
 - 9.2 Packaging Materials
 - 9.3 Label Issuance and Control
 - 9.4 Packaging and Labelling Operations
- 10 Storage and Distribution
 - 10.1 Warehousing Procedures
 - 10.2 Distribution Procedures
- 11 Laboratory Controls

- 11.1 General Controls
- 11.2 Testing of Intermediates and APIs
- 11.3 Validation of Analytical Procedures
- 11.4 Certificates of Analysis
- 11.5 Stability Monitoring of APIs
- 11.6 Expiry and Retest Dating
- 11.7 Reserve/Retention Samples

- 12 Validation
 - 12.1 Validation Policy
 - 12.2 Validation Documentation
 - 12.3 Qualification
 - 12.4 Approaches to Process Validation
 - 12.5 Process Validation Program
 - 12.6 Periodic Review of Validated Systems
 - 12.7 Cleaning Validation
 - 12.8 Validation of Analytical Methods

- 13 Change Control

- 14 Rejection and Reuse of Materials
 - 14.1 Rejection
 - 14.2 Reprocessing
 - 14.3 Reworking
 - 14.4 Recovery of Materials and Solvents
 - 14.5 Returns

- 15 Complaints and Recalls

- 16 Contract Manufacturers (including Laboratories)
- 17 Agents, Brokers, Traders, Distributors, Repackers, and Relabellers
 - 17.1 Applicability
 - 17.2 Traceability of Distributed APIs and Intermediates
 - 17.3 Quality Management
 - 17.4 Repackaging, Relabelling and Holding of APIs and Intermediates

- 17.5 Stability
- 17.6 Transfer of Information
- 17.7 Handling of Complaints and Recalls
- 17.8 Handling of Returns

- 18 Specific Guidance for APIs Manufactured by Cell Culture/Fermentation
 - 18.1 General
 - 18.2 Cell Bank Maintenance and Recordkeeping
 - 18.3 Cell Culture/Fermentation
 - 18.4 Harvesting, Isolation, and Purification
 - 18.5 Viral Removal/Inactivation Steps

- 19 APIs for Use in Clinical Trials
 - 19.1 General
 - 19.2 Quality
 - 19.3 Equipment and Facilities
 - 19.4 Control of Raw Materials
 - 19.5 Production
 - 19.6 Validation
 - 19.7 Changes
 - 19.8 Laboratory Controls
 - 19.9 Documentation

- 20 Glossary

1 서론(Introduction)

This guideline was published in November 2000 as Annex 18 to the GMP Guide reflecting the EU's agreement to ICH Q7A and has been used by manufacturers and GMP inspectorates on a voluntary basis. Article 46 (f) of Directive 2001/83/EC and Article 50 (f) of Directive 2001/82/EC; as amended by Directives 2004/27/EC and 2004/28/EC respectively, place new obligations on manufacturing authorisation holders to use only active substances that have been manufactured in accordance with Good Manufacturing Practice for starting materials. The directives go on to say that the principles of Good Manufacturing Practice for active substances are to be adopted as detailed guidelines. Member States have agreed that the text of former Annex 18 should form the basis of the detailed guidelines to create Part II of the GMP Guide.

이 가이드라인은 EU의 ICH Q7A 합의에 의거하여 GMP 가이드 부록 18로 2000년 11월에 공표되었고, 제조업체와 GMP 심사 기관이 자율적으로 적용해왔다. 각기 디렉티브 2004/27/EC 및 2004/28/EC에 의해 개정된 디렉티브 2001/83/EC 46(f)조와 디렉티브 2001/82/EC 50(f)조에 의거한 새로운 기준에 따라, 제조 허가 보유자는 출발 물질 GMP 기준에 따라 제조된 활성 성분만 사용해야 한다. 또한 이들 디렉티브는 활성 성분 GMP 원칙을 반영한 구체적인 가이드라인으로 채택하도록 규정하고 있다. 회원국은 예전의 부록 18이 GMP 가이드의 파트 II를 구성하는 구체적인 가이드라인의 기본이 되어야 한다는 점에 동의했다.

1.1 목표(Objective)

These guidelines are intended to provide guidance regarding Good Manufacturing Practice (GMP) for the manufacture of active substances under an appropriate system for managing quality. It is also intended to help ensure that active substances meet the requirements for quality and purity that they purport or are represented to possess.

이 가이드라인은 적절한 품질 경영 시스템에서 활성 성분을 제조하기 위한 GMP 관련 가이드라인을 제공하기 위한 것이다. 또한 활성 성분이 목표로 하거나 보유하는 것으로 표시된 품질과 순도 기준에 부합하도록 하기 위한 것이다.

In these guidelines "manufacturing" includes all operations of receipt of materials, production, packaging, repackaging, labeling, relabelling, quality control, release,

storage and distribution of active substances and the related controls. The term “should” indicates recommendations that are expected to apply unless shown to be inapplicable, modified in any relevant annexes to the GMP Guide, or replaced by an alternative demonstrated to provide at least an equivalent level of quality assurance. 이 가이드라인에서 “제조”라 함은 물품의 인수, 활성 성분의 생산, 포장, 재포장, 라벨링, 재라벨링, 품질 관리, 출하 승인, 보관, 유통 및 관련 관리 활동 모두를 포함한다. 또한 “should”는 적용 대상이 아니거나 GMP 가이드의 관련 부록에서 변형되어 있거나 적어도 동등한 수준의 품질 보증을 제공하는 것으로 입증된 다른 방법으로 대체된 상황이 아닌 경우에 적용해야 하는 권고 사항을 의미한다.

The GMP Guide as a whole does not cover safety aspects for the personnel engaged in manufacture, nor aspects of protection of the environment. These controls are inherent responsibilities of the manufacturer and are governed by other parts of the legislation.

전체적으로 GMP 가이드는 제조 작업자의 안전 문제나 환경 보호 부분을 다루지 않는다. 이러한 부분은 제조업체의 고유한 책임이며 국가별 관련 법규에 따라 규제된다.

These guidelines are not intended to define registration requirements or modify pharmacopoeial requirements and do not affect the ability of the responsible competent authority to establish specific registration requirements regarding active substances within the context of marketing/manufacturing authorisations. All commitments in registration documents must be met.

이 가이드라인은 등록 기준을 규정하거나 약전 기준을 변형하기 위한 것이 아니며, 판매/제조 허가와 관련하여 활성 성분에 관한 구체적인 등록 기준을 설정하는 해당 규제 기관의 권한에 영향을 미치지 않는다. 등록 문서의 모든 사항을 준수해야 한다.

1.2 적용 범위(Scope)

These guidelines apply to the manufacture of active substances for medicinal products for both human and veterinary use. They apply to the manufacture of sterile active substances only up to the point immediately prior to the active substance being rendered sterile. The sterilisation and aseptic processing of sterile active substances are not covered, but should be performed in accordance with the principles and guidelines of GMP as laid down in Directive 2003/94/EC and interpreted in the GMP Guide including its Annex 1.

이 가이드라인은 사람 의약품과 동물 의약품 제조에 사용되는 활성 성분의 제조에 적용된다. 무균 활성 성분 제조인 경우에는 활성 성분을 무균 상태로 만들기 직전까지 적용된다. 무균 활성 성분의 멸균 및 무균 공정은 이 가이드라인의 대상이 아니며, 디렉티브 2003/94/EC에 규정되고 부록 1을 포함한 GMP 가이드에 상세히 설명된 GMP 원칙과 가이드라인을 따라야 한다.

In the case of ectoparasiticides for veterinary use, other standards than these guidelines, that ensure that the material is of appropriate quality, may be used.

동물용 체외 기생충 구충제인 경우에는 이 가이드라인 이외에 적절한 품질을 보증하는 다른 기준을 적용할 수 있다.

These guidelines exclude, whole blood and plasma, as Directive 2002/98/EC and the technical requirements supporting that directive lay down the detailed requirements for the collection and testing of blood, however, it does include active substances that are produced using blood or plasma as raw materials.

디렉티브 2002/98/EC 및 이 디렉티브를 뒷받침하는 기술 기준이 채혈 및 혈액 시험에 관한 상세한 기준을 제시하고 있으므로, 전혈과 혈장은 이 가이드라인의 적용 대상에서 제외한다. 하지만 혈액 또는 혈장을 원료로 이용하여 생산되는 활성 성분은 포함된다.

Finally, these guidelines do not apply to bulk-packaged medicinal products. They apply to all other active starting materials subject to any derogations described in the annexes to the GMP Guide, in particular Annexes 2 to 7 where supplementary guidance for certain types of active substance may be found.

마지막으로 벌크 포장 의약품도 이 가이드라인의 적용 대상이 아니다. GMP 가이드 부록, 특히 특정 유형의 활성 성분에 대하여 보충 가이드라인이 제시된 부록 2부터 7의 적용 대상에서 제외되는 모든 기타 활성 출발 물질에 이 가이드라인이 적용된다.

Section 17 gives guidance to parties who, among others, distribute or store an active substance or intermediate. This guidance is expanded in the guideline on the principles of good distribution practices for active substances for medicinal products for human use referred to in Article 47 of Directive 2001/83/EC.

17항은 특히 활성 성분이나 중간 제품을 유통하거나 보관하는 자를 대상으로 한다. 이 부분은 디렉티브 2001/83/EC의 47조에 따른 사람 의약품의 제조에 사용되는 활성 성분의 GDP 원칙과 가이드라인에서 더 자세히 다룬다.

Section 19 contains guidance that only applies to the manufacture of active substances used in the production of investigational medicinal products although it should be noted that its application in this case, although recommended, is not required by Community legislation.

19항에는 특히 임상 시험 의약품 생산에 사용되는 활성 성분의 제조와 관련된 가이드라인이 기술되어 있다. 19항의 적용이 권고되기는 하지만 유럽공동체 법률에 따라 강제되는 것은 아니다.

An "Active Substance Starting Material" is a raw material, intermediate, or an active substance that is used in the production of an active substance and that is incorporated as a significant structural fragment into the structure of the active substance. An Active Substance Starting Material can be an article of commerce, a material purchased from one or more suppliers under contract or commercial agreement, or produced in-house. Active Substance Starting Materials normally have defined chemical properties and structure.

"활성 성분 출발 물질"은 활성 성분 생산에 사용되는 것이며 중요한 구조적 부분으로 활성 성분 구조에 통합되는 원료, 중간 제품 또는 활성 성분을 의미한다. 활성 성분 출발 물질을 시중에서 구입하거나 계약 또는 합의에 따라 하나 이상의 공급업체로부터 구입하거나 자체적으로 생산할 수 있다. 활성 성분 출발 물질은 일반적으로 화학적 특징과 구조가 규명되어 있다.

The manufacturer should designate and document the rationale for the point at which production of the active substance begins. For synthetic processes, this is known as the point at which "Active Substance Starting Materials" are entered into the process. For other processes (e.g. fermentation, extraction, purification, etc), this rationale should be established on a case-by-case basis. Table 1 gives guidance on the point at which the Active Substance Starting Material is normally introduced into the process. From this point on, appropriate GMP as defined in these guidelines should be applied to these intermediate and/or active substance manufacturing steps. This would include the validation of critical process steps determined to impact the quality of the active substance. However, it should be noted that the fact that a manufacturer chooses to validate a process step does not necessarily define that step as critical. The guidance in this document would normally be applied to the steps shown in grey in Table 1. It does not imply that all steps shown should be completed. The stringency of GMP in active substance

manufacturing should increase as the process proceeds from early steps to final steps, purification, and packaging. Physical processing of active substances, such as granulation, coating or physical manipulation of particle size (e.g. milling, micronising), should be conducted at least to the standards of these guidelines. These guidelines do not apply to steps prior to the first introduction of the defined "Active Substance Starting Material".

제조업체는 활성 성분의 생산이 시작되는 부분을 정하고 근거를 문서화해야 한다. 합성 공정인 경우에 이 부분은 "활성 성분 출발 물질"이 공정에 도입되는 시점에 해당된다. 다른 공정(예, 발효, 추출, 정제 등)인 경우에는 상황별로 근거를 설정한다. 일반적으로 활성 성분 출발 물질이 공정에 도입되는 시점에 관한 가이드라인이 표 1에 정리되어 있다. 이 시점부터 이 가이드라인에 규정된 적절한 GMP 기준을 중간 제품 및/또는 활성 성분 제조 단계에 적용한다. 활성 성분의 품질에 영향을 주는 것으로 확인된 중요 공정 단계의 밸리데이션도 실시한다. 그러나 특정 공정 단계를 밸리데이션하기로 결정했다고 해서, 그 공정 단계가 반드시 중요한 단계라는 의미는 아니다. 이 문서의 가이드라인은 일반적으로 표1에 회색으로 표시된 단계에 적용한다. 그렇다고 이 표의 모든 단계를 실시해야 한다는 의미는 아니다. 공정이 초기 단계에서 정제 및 포장 등 마지막 단계로 갈수록, 활성 성분 제조에 적용되는 GMP 수준을 더욱 강화한다. 과립화, 코팅 또는 입자 크기의 물리적 조작(예, 밀링, 마이크로나이징) 같은 활성 성분의 물리적 공정은 적어도 이 문서의 기준에 따라 실시한다. 이 가이드라인은 지정 "활성 성분 출발 물질"의 투입 이전 단계에 적용되지 않는다.

In the remainder of this guideline the term Active Pharmaceutical Ingredient (API) is used repeatedly and should be considered interchangeable with the term "Active Substance". The glossary in section 20 of Part II should only be applied in the context of Part II. Some of the same terms are already defined in Part I of the GMP guide and these therefore should only be applied in the context of Part I.

이 가이드라인에서 API라는 용어가 반복적으로 사용되는데, 이 용어는 "활성 성분"과 동일한 것으로 간주한다. 파트 II의 20항에 정리된 용어 정의는 파트 II에만 적용된다. 일부 용어가 GMP 가이드 파트 I에도 규정되어 있는데, 그러한 경우에는 그 용어 정의를 파트 I의 맥락에서 적용한다.

Table 1: Application of this Guide to API Manufacturing

Type of Manufacturing	Application of this Guide to steps (shown in grey) used in this type of manufacturing				
Chemical Manufacturing	Production of the API Starting Material	Introduction of the API Starting Material into process	Production of Intermediate(s)	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
API derived from animal sources	Collection of organ, fluid, or tissue	Cutting, mixing, and/or initial processing	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
API extracted from plant sources	Collection of plant	Cutting and initial extraction(s)	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
Herbal extracts used as API	Collection of plants	Cutting and initial extraction		Further extraction	Physical processing, and packaging
API consisting of comminuted or powdered herbs	Collection of plants and/or cultivation and harvesting	Cutting/ comminuting			Physical processing, and packaging
Biotechnology : fermentation / cell culture	Establishment of master cell bank and working cell bank	Maintenance of working cell bank	Cell culture and/or fermentation	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
"Classical" Fermentation to produce an API	Establishment of cell bank	Maintenance of the cell bank	Introduction of the cells into fermentation	Isolation and purification	Physical processing, and packaging

→ GMP 기준 적용 강화 →

2. 품질 경영(Quality Management)

2.1 원칙(Principles)

2.10 Quality should be the responsibility of all persons involved in manufacturing.
품질은 제조와 관련된 모든 사람의 책임이다.

2.11 Each manufacturer should establish, document, and implement an effective system for managing quality that involves the active participation of management and appropriate manufacturing personnel.

제조업체는 경영자와 관련 제조 작업자가 적극 참여하는 효과적인 품질 경영 시스템을 수립하고 문서화하고 구축해야 한다.

2.12 The system for managing quality should encompass the organisational structure, procedures, processes and resources, as well as activities necessary to ensure confidence that the API will meet its intended specifications for quality and purity. All quality related activities should be defined and documented.

품질 경영 시스템은 API의 품질과 순도가 목표 규격에 부합한다는 신뢰성을 보증하는데 필요한 활동뿐만 아니라 조직 구조, 절차, 공정 및 자원을 포괄한다. 모든 품질 관련 활동을 규정하고 문서화한다.

2.13 There should be a quality unit(s) that is independent of production and that fulfills both quality assurance (QA) and quality control (QC) responsibilities. This can be in the form of separate QA and QC units or a single individual or group, depending upon the size and structure of the organization.

생산 부문으로부터 독립되어 있고 품질 보증(QA)과 품질 관리(QC) 업무를 책임지는 품질 조직(QU)이 있어야 한다. 조직의 규모와 구조에 따라 QA와 QC를 별도로 두거나 한 개인 또는 그룹이 맡을 수도 있다.

2.14 The persons authorised to release intermediates and APIs should be specified.

중간 제품 및 API의 출하 승인 책임자를 지정한다.

2.15 All quality related activities should be recorded at the time they are

performed.

모든 품질 관련 활동을 실행 시점에 기록한다.

- 2.16 Any deviation from established procedures should be documented and explained. Critical deviations should be investigated, and the investigation and its conclusions should be documented.

지정 절차를 벗어난 모든 일탈을 문서화하고 설명한다. 중대한 일탈이 발생한 경우에는 조사를 실시하고, 조사 내용과 결론을 문서화한다.

- 2.17 No materials should be released or used before the satisfactory completion of evaluation by the quality unit(s) unless there are appropriate systems in place to allow for such use (e.g. release under quarantine as described in Section 10.20 or the use of raw materials or intermediates pending completion of evaluation).

품질 조직(QU)의 평가 작업이 만족스럽게 완료되기 전에는 어떠한 물품도 사용하거나 출하해서는 안 된다. 다만 그와 같은 사용을 허용하는 적절한 시스템을 갖춘 경우에는 예외를 인정할 수 있다(예, 10.20항에 설명된 바에 따른 격리 관리 상태에서 출하하거나 평가 작업 중에 원료 또는 중간 제품 사용).

- 2.18 Procedures should exist for notifying responsible management in a timely manner of regulatory inspections, serious GMP deficiencies, product defects and related actions (e.g. quality related complaints, recalls, regulatory actions, etc.).

규제 기관의 실사, 심각한 GMP 결함, 제품 결함 및 관련 조치(예, 품질 관련 불만, 리콜, 규제 조치 등)를 책임 경영자에게 적시에 보고하는 절차를 구비한다.

- 2.19 To achieve the quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented quality system incorporating Good Manufacturing Practice, Quality Control and Quality Risk Management.

품질 목표를 신뢰성 있게 달성하기 위하여, GMP, QC, QRM을 통합한 품질 시스템을 포괄적으로 설계하고 올바르게 구축한다.

2.2 품질 리스크 관리(Quality Risk Management)

- 2.20 Quality risk management is a systematic process for the assessment, control,

communication and review of risks to the quality of the active substance. It can be applied both proactively and retrospectively.

품질 리스크 관리는 활성 성분 품질 리스크의 평가, 통제, 커뮤니케이션, 검토를 위한 체계적인 절차이다. 사전적으로나 사후적으로 품질 리스크 관리를 적용할 수 있다.

2.21 The quality risk management system should ensure that:

품질 리스크 관리 시스템은 다음 기준에 부합해야 한다.

- 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 through communication with the user of the active substance
과학적 지식과 공정 경험을 바탕으로 하고 궁극적으로는 활성 성분 사용자와의 커뮤니케이션을 통한 환자 보호와 연계하여 품질 리스크를 평가한다.
- the level of effort, formality and documentation of the quality risk management process is commensurate with the level of risk
품질 리스크 관리 프로세스의 활동, 형식성, 문서화 수준은 해당 리스크의 수준에 부합하게 정한다.

Examples of the processes and applications of quality risk management can be found, inter alia, in Part III of the GMP guide.

품질 리스크 관리 프로세스와 적용 사례는 GMP 가이드 파트 III을 참조한다.

이하는 ICH Q7 참조