

API 또는 중간 제품의 특별 운반 조건 또는 보관 조건을 라벨에 표시한다.

- 10.23 The manufacturer should ensure that the contract acceptor (contractor) for transportation of the API or intermediate knows and follows the appropriate transport and storage conditions.

제조업체는 API 또는 중간 제품의 운반을 맡은 수탁업체(계약업체)가 적절한 운반 조건과 보관 조건을 이해하고 준수하도록 관리해야 한다.

- 10.24 A system should be in place by which the distribution of each batch of intermediate and/or API can be readily determined to permit its recall.

리콜을 위해 중간 제품 및/또는 API 각 배치의 유통 정보를 용이하게 파악할 수 있는 시스템을 구비한다.

11. 시험 관리(LABORATORY CONTROLS)

11.1 공통(General Controls)

- 11.10 The independent quality unit(s) should have at its disposal adequate laboratory facilities.

독립적인 품질 조직은 적절한 시험 시설을 활용할 수 있어야 한다.

- 11.11 There should be documented procedures describing sampling, testing, approval or rejection of materials, and recording and storage of laboratory data. Laboratory records should be maintained in accordance with Section 6.6.

검체 채취, 시험, 물품의 적합 또는 부적합 판정, 시험 데이터 기록과 보관에 관한 절차 문서를 구비한다. 6.6항에 따라 시험 기록을 구비한다.

- 11.12 All specifications, sampling plans, and test procedures should be scientifically sound and appropriate to ensure that raw materials, intermediates, APIs, and labels and packaging materials conform to established standards of quality and/or purity. Specifications and test procedures should be consistent with those included in the registration/filing. There can be specifications in addition to those in the registration/filing. Specifications, sampling plans, and test procedures, including changes to them, should be drafted by the appropriate organizational unit and reviewed and approved by the quality unit(s).

원료, 중간 제품, API, 라벨, 포장 자재가 설정된 품질 및/또는 순도 표준에 부합함을 확인하는데 적절하고 과학적으로 타당한, 규격 문서, 검체 채취 계획, 시험 절차 문서를 구비한다. 규격 문서와 시험 절차 문서는 등록/신고 문서에 기술된 것과 일치해야 한다. 등록/신고 문서에 기술된 것에 추가하여 규격을 설정할 수 있다. 규격 문서, 검체 채취 계획, 시험 절차 문서(이들 문서의 변경 포함)를 적절한 조직 단위에서 작성하고 품질 조직이 검토하고 승인한다.

- 11.13 Appropriate specifications should be established for APIs in accordance with accepted standards and consistent with the manufacturing process. The specifications should include a control of the impurities (e.g. organic impurities, inorganic impurities, and residual solvents). If the API has a specification for microbiological purity, appropriate action limits for total microbial counts and objectionable organisms should be established and met. If the API has a specification for endotoxins, appropriate action limits should be established and met.

인정되는 표준에 따라 API의 규격을 적절하게 설정하며, 이 규격은 제조 공정에 부합해야 한다. 규격에 불순물 관리를 포함시킨다(예, 유기 불순물, 무기 불순물, 잔류 용매). 미생물 순도 규격이 있는 API인 경우에는 총생균수와 부적절한 미생물에 대하여 조치 기준을 적절하게 설정하며 이 기준을 충족해야 한다. 또한 엔도톡신 규격이 있는 API인 경우에도 조치 기준을 적절하게 설정하고 이 기준을 충족해야 한다.

- 11.14 Laboratory controls should be followed and documented at the time of performance. Any departures from the above described procedures should be documented and explained.

시험 관리 절차를 준수하고 업무 행위 시점에 문서화한다. 위에 기술한 절차의 일탈을 문서화하고 설명한다.

- 11.15 Any out-of-specification result obtained should be investigated and documented according to a procedure. This procedure should require analysis of the data, assessment of whether a significant problem exists, allocation of the tasks for corrective actions, and conclusions. Any resampling and/or retesting after OOS results should be performed according to a documented procedure.

OOS 결과가 발생하면 절차에 따라 조사하고 문서화한다. 이때 데이터의 분석, 중대한 문제의 존재 여부 평가, 시정 조치를 위한 업무 분장, 결론이 포함되어야

한다. OOS 결과 발생에 따른 재검체채취 및/또는 재시험을 절차 문서에 따라 실시한다.

- 11.16 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.

시약과 표준액을 절차 문서에 따라 조제하고 표시 라벨을 부착한다. 분석 시약 또는 표준액의 "사용 기한"을 적절하게 설정한다.

- 11.17 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.

API 제조를 위해 적절한 일차 참조 표준품을 확보한다. 각 일차 참조 표준품의 출처를 문서화한다. 공급업체의 권장 방법에 따른 각 일차 참조 표준품의 보관 및 사용에 관한 기록을 구비한다. 공식적으로 인정된 곳에서 확보한 일차 참조 표준품을 공급업체의 권장 방법과 일치하는 조건에서 보관한 경우에는 일반적으로 시험 없이 사용할 수 있다.

- 11.18 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.

일차 참조 표준품을 공식적으로 인정된 곳에서 구입할 수 없는 경우, "자체 일차 표준품"을 확립한다. 일차 참조 표준품의 순도와 확인을 충분히 평가하는 시험을 적절하게 실시한다. 이 시험에 대한 문서를 구비한다.

- 11.19 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 requalified in accordance with a written protocol.

이차 참조 표준품을 적절하게 조제하고 확인하고 시험하고 승인하고 보관한다. 이차

참조 표준품 각 배치를 사용하기 전에, 일차 참조 표준품에 대비해 비교하여 이차 참조 표준품의 적합성을 확인한다. 프로토콜 문서에 따라 이차 참조 표준품 각 배치의 적격성을 주기적으로 재평가한다.

11.2 중간 제품과 API의 시험(Testing of Intermediates and APIs)

11.20 For each batch of intermediate and API, appropriate laboratory tests should be conducted to determine conformance to specifications.

중간 제품과 API 배치별로 적절하게 시험하여 규격에 부합하는지 확인한다.

11.21 An impurity profile describing the identified and unidentified impurities present in a typical batch produced by a specific controlled production process should normally be established for each API. The impurity profile should include the identity or some qualitative analytical designation (e.g. retention time), the range of each impurity observed, and classification of each identified impurity (e.g. inorganic, organic, solvent). The impurity profile is normally dependent upon the production process and origin of the API. Impurity profiles are normally not necessary for APIs from herbal or animal tissue origin. Biotechnology considerations are covered in ICH Guideline Q6B.

규정된 생산 공정으로 생산된 일반적인 배치에 존재하는 확인 불순물과 미확인 불순물에 관한 불순물 프로파일을 API별로 확립한다. 불순물의 확인 또는 정성적 분석 명칭(예, 유지 시간), 관찰된 각 불순물의 범위, 각 확인 불순물의 분류(예, 무기 불순물, 유기 불순물, 용매)를 불순물 프로파일에 포함시킨다. 불순물 프로파일은 일반적으로 API의 기원과 생산 공정의 영향을 받는다. 식물 또는 동물 조직 유래 API인 경우에는 일반적으로 불순물 프로파일이 필요하지 않다. 생명 공학 제품인 경우에는 ICH 가이드라인 Q6B를 참조한다.

11.22 The impurity profile should be compared at appropriate intervals against the impurity profile in the regulatory submission or compared against historical data in order to detect changes to the API resulting from modifications in raw materials, equipment operating parameters, or the production process.

원료, 설비 운전 파라미터 또는 생산 공정의 변경에 따른 API의 변화를 파악하기 위해, 규제 기관 제출 문서에 기술한 불순물 프로파일이나 과거 데이터와 비교하여 적절한 주기로 불순물 프로파일을 평가한다.

- 11.23 Appropriate microbiological tests should be conducted on each batch of intermediate and API where microbial quality is specified.

미생물 품질이 규정된 경우에는 중간 제품과 API 배치별로 적절한 미생물 시험을 실시한다.

11.3 분석 절차 밸리데이션(Validation of Analytical Procedures) – 12항 참조.

11.4 성적서(Certificates of Analysis)

- 11.40 Authentic Certificates of Analysis should be issued for each batch of intermediate or API on request.

요청을 받은 경우에 중간 제품이나 API 배치별로 성적서를 발행한다.

- 11.41 Information on the name of the intermediate or API including where appropriate its grade, the batch number, and the date of release should be provided on the Certificate of Analysis. For intermediates or APIs with an expiry date, the expiry date should be provided on the label and Certificate of Analysis. For intermediates or APIs with a retest date, the retest date should be indicated on the label and/or Certificate of Analysis.

중간 제품 또는 API 명칭(적절한 경우에 등급 포함), 배치 번호, 출하 승인 일자 정보를 성적서에 기재한다. 유효 일자가 지정된 중간 제품이나 API인 경우에는, 라벨과 성적서에 유효 일자를 표시한다. 재시험일자가 지정된 중간 제품이나 API인 경우에는, 라벨 및/또는 성적서에 재시험일자를 표시한다.

- 11.42 The Certificate should list each test performed in accordance with compendial or customer requirements, including the acceptance limits, and the numerical results obtained (if test results are numerical).

공정서 기준 또는 고객의 요구 기준에 따라 실시한 시험 항목, 허용 기준, 시험에서 확보된 결과값(시험 결과가 수치로 나오는 경우)을 성적서에 기재한다.

- 11.43 Certificates should be dated and signed by authorised personnel of the quality unit(s) and should show the name, address and telephone number of the original manufacturer. Where the analysis has been carried out by a repacker or reprocessor, the Certificate of Analysis should show the name, address and telephone number of the repacker/reprocessor and a reference to the name of the original manufacturer.

품질 조직의 허가된 작업자가 성적서에 일자를 기재하고 서명하며, 원 제조업체의 명칭, 주소, 전화 번호를 표기한다. 분석 시험을 재포장업체 또는 재가공업체가 하는 경우, 재포장업체/재가공업체의 명칭, 주소, 전화 번호를 성적서에 표기하고 원 제조업체의 명칭을 기재한다.

- 11.44 If new Certificates are issued by or on behalf of repackers/reprocessors, agents or brokers, these Certificates should show the name, address and telephone number of the laboratory that performed the analysis. They should also contain a reference to the name and address of the original manufacturer and to the original batch Certificate, a copy of which should be attached.

재포장업체/재가공업체, 에이전트 또는 브로커가 새로운 성적서를 발행하거나 재포장업체/재가공업체, 에이전트, 브로커를 대신하여 새로운 성적서를 발행하는 경우에는, 분석을 실시한 시험 시설의 명칭, 주소, 전화 번호를 성적서에 표기한다. 또한 원 제조업체의 명칭과 주소, 최초 배치 성적서에 대한 정보를 표시하고, 성적서 사본을 첨부한다.

11.5 API 안정성 모니터링(Stability Monitoring of APIs)

- 11.50 A documented, on-going testing program should be designed to monitor the stability characteristics of APIs, and the results should be used to confirm appropriate storage conditions and retest or expiry dates.

API의 안정성 특성을 모니터링하기 위한 시판후 시험 프로그램을 구비하며, 시험 결과를 토대로 보관 조건과 재시험 일자 또는 유효 일자가 적절한지 확인한다.

- 11.51 The test procedures used in stability testing should be validated and be stability indicating.

안정성 시험에 사용되는 시험 방법을 밸리데이션하며, 안정성 지시성을 갖춘 시험 방법이어야 한다.

- 11.52 Stability samples should be stored in containers that simulate the market container. For example, if the API is marketed in bags within fiber drums, stability samples can be packaged in bags of the same material and in smaller scale drums of similar or identical material composition to the market drums.

시판 용기를 시뮬레이션한 용기에 안정성 시험 검체를 보관한다. 예를 들어 API를 백에 담고 파이버 드럼에 넣어 판매한다면, 안정성 시험 검체도 동일 재질의 백에

포장하고 시판용 드럼과 유사하거나 동일한 재질 조성의 작은 드럼에 담아 보관할 수 있다.

- 11.53 Normally the first three commercial production batches should be placed on the stability monitoring program to confirm the retest or expiry date. However, where data from previous studies show that the API is expected to remain stable for at least two years, fewer than three batches can be used.

일반적으로 최초 3개 상업적 생산 배치를 안정성 모니터링 프로그램에 포함시켜 재시험 일자 또는 유효 일자를 확인한다. 그러나 과거 시험 데이터를 통해 API가 최소 2년간 안정한 상태를 유지할 것으로 예상되는 경우에는, 3개 미만의 배치를 시험할 수도 있다.

- 11.54 Thereafter, at least one batch per year of API manufactured (unless none is produced that year) should be added to the stability monitoring program and tested at least annually to confirm the stability.

이후에는 해마다 최소 1개 API 배치(전혀 생산하지 않는 경우가 아니라면)를 안정성 모니터링 프로그램에 추가하고 최소한 해마다 시험하여 안정성을 확인한다.

- 11.55 For APIs with short shelf-lives, testing should be done more frequently. For example, for those biotechnological/biologic and other APIs with shelf-lives of one year or less, stability samples should be obtained and should be tested monthly for the first three months, and at three month intervals after that. When data exist that confirm that the stability of the API is not compromised, elimination of specific test intervals (e.g. 9 month testing) can be considered.

사용 기간이 짧은 API인 경우에는 더 자주 시험한다. 예를 들어 사용 기간이 1년 이하인 생명 공학/생물학적 API와 기타 API인 경우에, 안정성 검체를 채취하여 최초 3개월 동안은 매월 시험하고 그 이후에는 3개월 주기로 시험한다. API의 안정성이 훼손되지 않음을 보여 주는 데이터가 있는 경우, 특정 시험 시점(예, 9개월차 시험)의 제외를 고려할 수 있다.

- 11.56 Where appropriate, the stability storage conditions should be consistent with the ICH guidelines on stability.

적절한 경우에 안정성 보관 조건은 ICH 안정성 가이드라인에 부합해야 한다.

11.6 유효 일자와 재시험 일자(Expiry and Retest Dating)

- 11.60 When an intermediate is intended to be transferred outside the control of the manufacturer's material management system and an expiry or retest date is assigned, supporting stability information should be available (e.g. published data, test results).

중간 제품을 제조업체 물품 관리 시스템의 관리 범위 밖으로 이송하고자 하며 유효 일자 또는 재시험 일자를 부여하는 경우, 이를 뒷받침하는 안정성 자료가 있어야 한다(예, 공표된 데이터, 시험 결과).

- 11.61 An API expiry or retest date should be based on an evaluation of data derived from stability studies. Common practice is to use a retest date, not an expiration date.

API의 유효 일자 또는 재시험 일자는 안정성 시험에서 확보한 데이터의 평가를 토대로 설정한다. 일반적으로는 유효 일자가 아닌 재시험 일자를 사용한다.

- 11.62 Preliminary API expiry or retest dates can be based on pilot scale batches if (1) the pilot batches employ a method of manufacture and procedure that simulates the final process to be used on a commercial manufacturing scale; and (2) the quality of the API represents the material to be made on a commercial scale.

(1) 상업적 제조 규모의 최종 공정을 시뮬레이션한 제조 방법과 절차를 채택하여 파일럿 배치를 만들며, (2) API의 품질이 상업적 규모로 만든 것을 대표할 수 있는 경우, 파일럿 규모 배치를 사용해 API의 예비 유효 일자 또는 재시험 일자를 설정할 수 있다.

- 11.63 A representative sample should be taken for the purpose of performing a retest. 대표 검체를 채취하여 재시험을 실시한다.

11.7 보관 검체(Reserve/Retention Samples)

- 11.70 The packaging and holding of reserve samples is for the purpose of potential future evaluation of the quality of batches of API and not for future stability testing purposes.

나중에 API 배치의 품질을 평가할 목적으로 보관 검체를 포장하고 보관한다. 보관 검체는 안정성 시험을 위한 것이 아니다.

- 11.71 Appropriately identified reserve samples of each API batch should be retained for

one year after the expiry date of the batch assigned by the manufacturer, or for three years after distribution of the batch, whichever is the longer. For APIs with retest dates, similar reserve samples should be retained for three years after the batch is completely distributed by the manufacturer.

API 배치별로 적절하게 식별 표시한 보관 검체를 제조업체가 부여한 그 배치의 유효 일자 이후 1년 또는 그 배치의 출하 이후 3년 가운데 더 긴 기간 동안 보관한다. 재시험 일자가 부여된 API인 경우에는 해당 배치가 제조업체에서 모두 출하된 이후 3년 동안 보관 검체를 보관한다.

- 11.72 The reserve sample should be stored in the same packaging system in which the API is stored or in one that is equivalent to or more protective than the marketed packaging system. Sufficient quantities should be retained to conduct at least two full compendial analyses or, when there is no pharmacopoeial monograph, two full specification analyses.

보관 검체는 API 보관을 위한 것과 동일한 포장 시스템 또는 시판용 포장 시스템과 동등 이상의 보호 상태로 보관한다. 공정서에 규정된 모든 시험을 최소 2회 실시할 수 있는 충분한 수량을 보관하거나, 약전에 해당 항목이 없는 경우에는 규격 문서에 의거한 모든 시험을 2회 실시할 수 있는 충분한 수량을 보관한다.

12. 밸리데이션(VALIDATION)

12.1 밸리데이션 방침(Validation Policy)

- 12.10 The company's overall policy, intentions, and approach to validation, including the validation of production processes, cleaning procedures, analytical methods, in-process control test procedures, computerized systems, and persons responsible for design, review, approval and documentation of each validation phase, should be documented.

생산 공정, 세척 절차, 분석 방법, IPC 시험 방법, 컴퓨터화 시스템의 밸리데이션을 포함하여 회사의 전반적인 밸리데이션 방침, 목표, 방식과 각 밸리데이션 단계의 디자인, 검토, 승인, 문서 관리를 책임지는 자를 문서화한다.

- 12.11 The critical parameters/attributes should normally be identified during the development stage or from historical data, and the ranges necessary for the reproducible operation should be defined. This should include: