



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2022년 1월 10일

EMA/419517/2021

Human Medicines, Pharmacovigilance and Committees Division

Version 2

GMP와 판매 허가 보유자 관련 검토 문서(Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders)

gmpeye

목차

1. 서론 및 목적(Introduction and Purpose)
2. 적용 범위(Scope)
3. 각종 MAH 책임의 기술 방법(How this Reflection Paper sets out the various MAH Responsibilities)
4. GMP 및 판매 허가(MA) 기준 준수 촉진에 있어서 MAH의 역할(The role of the MAH in Facilitating Compliance with GMP and the Marketing Authorisation (MA))
5. EC GMP 가이드 가운데 MAH와 관련된 부분(Areas of the EC Guide to GMP that relate to MAHs)
 - 5.1. 아웃소싱과 기술 합의서(Outsourcing and Technical Agreements)
 - 5.2. 감사 및 적격성평가(Audits & Qualification Activities)
 - 5.3. 제조 시설 및 규제 기관과 커뮤니케이션(예, MA 문서 정보, 허가 변경, 규제 서약 등)(Communication with Manufacturing Sites and Competent Authorities (e.g. MA Dossier Information, Variations, Regulatory Commitments, etc.))
 - 5.4. 제품 품질 검토(Product Quality Reviews (PQRs))
 - 5.5. 품질 결함, 불만, 제품 리콜(Quality Defects, Complaints and Product Recalls)
 - 5.6. 의약품 공급 체인 유지(Maintenance of Supply of Medicinal Products)
 - 5.7. 지속적 개선 활동(Continual Improvement Activities)
6. FMD 관련 책임(Falsified Medicines Directive (FMD)-related Responsibilities)
7. 결론(Conclusion)
8. 참고 문헌(References)
9. 약어(List of Abbreviations)

1. 서론 및 목적(Introduction and Purpose)

This Reflection Paper is focussed on the GMP-related responsibilities that apply to Marketing Authorisation Holder (MAH) companies. While it is recognised that many MAH companies are not directly engaged in the manufacture of medicinal products themselves, the current European Commission (EC) Guide to GMP (hereafter referred to as the 'GMP Guide') refers, in several places, to MAHs and their responsibilities in relation to GMP.

이 검토 문서는 판매 허가 보유(MAH) 회사에 적용되는 GMP 관련 책임을 집중적으로 설명한다. 많은 MAH 회사가 의약품 제조에 직접 관여하지 않지만, 현행 EC GMP 가이드(이하 "GMP 가이드")의 여러 부분에 MAH 및 GMP 관련 MAH의 책임이 기술되어 있다.

In general, these responsibilities range from responsibilities that relate to outsourcing and technical agreements, to ones that require the MAH to perform certain specific tasks (e.g. evaluating the results of product quality reviews, agreeing irradiation cycles with manufacturers, etc.). These responsibilities are spread over the various chapters and annexes of the GMP Guide, and are quite numerous.

일반적으로 아웃소싱 및 기술 협약과 관련된 책임부터, MAH가 특정 업무(예, 제품 품질 검토 결과 평가, 제조업체와 방사선 조사 사이클 합의 등)를 실행해야 하는 것까지 MAH의 책임이 다양하다. 이 책임이 상당히 많고 GMP 가이드의 여러 장과 부록 문서에서 다루고 있다.

This Reflection Paper seeks to provide clarity as to what the various responsibilities are and what they mean for MAHs at a practical level. In addition to the MAH responsibilities in the GMP Guide, this paper also addresses the various legislative provisions (i.e. in European Directives, Regulations and in other guidelines) which relate to GMP and which concern MAHs. Some of the responsibilities stated in the legislation (e.g. in Directive 2001/83/EC and Regulation (EU) 2019/6) and in applicable guidelines are written in a way that they apply to marketing authorisation applicants, and they are included in this Reflection Paper because those provisions also convey responsibilities upon marketing authorisation holders in the post-authorisation phase.

이 검토 문서는 여러 가지 책임을 명확히 설명하고, 실무적인 차원에서 MAH에게 어떤 의미가 있는지 기술하기 위한 것이다. GMP 가이드에 기술된 MAH의 책임 이외에도, GMP 및 MAH와 관련이 있는 여러 가지 법규(즉, 유럽 디렉티브, 규정, 기타 가이드라인 문서)도

이 문서에서 다룬다. 법률(예, 디렉티브 2001/83/EC와 규정 (EU) 2019/6)과 해당 가이드라인에 명시된 책임 가운데 일부는 판매 허가 신청업체에 적용되는 것으로 기술되어 있으나, 허가 이후에는 이 책임이 판매 허가 보유자에게 넘어가기 때문에 이 검토 문서에 포함시켰다.

It should be noted that, as indicated in Annex 16 of the GMP Guide, the ultimate responsibility for the performance of a medicinal product over its lifetime, its safety, quality and efficacy, lies with the MAH. (This does not alter the fact that, also as per Annex 16, the Qualified Person (QP) is responsible for ensuring that each individual batch has been manufactured and checked in compliance with laws in force in the Member State where certification takes place, in accordance with the requirements of the marketing authorisation (MA) and with Good Manufacturing Practice (GMP).) It is also important to note that, while certain activities of an MAH may be delegated to a manufacturer or other party, the MAH retains the responsibilities which are outlined in this paper. The GMP guide also does not provide for reduced MAH responsibilities (or for the delegation of responsibilities) in situations where the MAH and the manufacturer belong to the same overall group of companies but where the two companies are different legal entities. There is no difference in the responsibilities that apply to the MAH in this situation relative to when the MAH and the manufacturer are from separate and unrelated companies.

GMP 가이드의 부록 16에 기술되어 있듯이, 일생 동안 의약품의 성능, 안전성, 품질, 유효성에 대한 궁극적인 책임은 MAH에게 있다. (그렇다고 해서 부록 16에 명시되어 있듯이, 판매 허가 기준과 GMP 기준에 따라, 배치 증명이 실행되는 회원국의 현행 법률에 부합되게 각 의약품 배치가 제조 및 점검되었는지 확인하는 것이 QP의 책임이라는 사실은 달라지지 않는다.) 또한 MAH의 일부 업무를 제조업체나 다른 자에게 위임할 수 있지만, 이 문서에 기술된 책임은 MAH에게 있음을 인식하는 것이 중요하다. 또한 MAH와 제조업체가 동일한 회사 그룹에 속하지만 두 회사가 서로 다른 법인인 경우에 MAH 책임 완화(또는 책임 위임)에 대한 기준이 GMP 가이드에 없다. MAH와 제조업체가 아무 관련 없는 별개 회사인 경우와 비교해, 이 상황에서 MAH에 적용되는 책임은 차이가 없다.

It is acknowledged that many MAHs are part of large and complex global organisations which operate shared Pharmaceutical Quality Systems. While tasks pertaining to the MAH responsibilities outlined in this paper may be delegated to other groups or entities within the global organisation, the actual responsibilities of the MAH may not be delegated.

많은 MAH가 공통 제약 품질 시스템에 의거하여 운영되는 크고 복잡한 글로벌 조직에 속해

있다. 이 문서에 기술된 MAH의 책임과 관련된 업무를 글로벌 조직에 속하는 다른 그룹이나 조직에 위임할 수 있지만, MAH의 실제 책임은 위임할 수 없다.

While relevant activities pertaining to the GMP-related responsibilities held by MAHs may be delegated by the MAH to its representative (if there is one) in a member state, none of the responsibilities may be delegated to that person. (Note: The representative of the MAH, commonly known as the local representative, is the person designated by the MAH to represent him in the Member State concerned. (Ref. Part 18a of Article 1 in Directive 2001/83/EC and Article 58 (1) in Regulation (EU) 2019/6).

MAH의 GMP 책임과 관련된 업무를 MAH가 특정 회원국에 위치한 MAH 대리인(대리인을 두는 경우)에게 위임할 수 있으나, 책임 자체를 대리인에게 위임할 수는 없다. (주: 일반적으로 지역 대리인이라고 부르는 MAH 대리인은 해당 회원국에서 MAH를 대리하도록 MAH가 지정한 자를 의미한다. (참고: 디렉티브 2001/83/EC 제1조의 파트 18a와 규정 (EU) 2019/6의 제58(1)조))

It is recognised that, while MAHs have a significant role in facilitating GMP and MA compliance, their responsibilities in this area can, in some cases, be difficult to comprehend when reading the GMP Guide or the applicable legislation. Notwithstanding this, such responsibilities are there and may be inferred. This Reflection Paper seeks to provide clarity on these.

MAH가 GMP 기준과 MA 기준 준수에서 중요한 역할을 맡지만, GMP 가이드나 해당 법률을 해석할 때, 이 영역에서 MAH의 책임을 이해하기 어려운 경우도 있다. 그럼에도 불구하고 MAH의 책임이 GMP 가이드나 해당 법률에 있고 추정할 수 있다. 이 검토 문서는 이와 관련된 부분을 명확하게 정리하기 위한 것이다.

In relation to maintaining the supply of medicinal products, the EU medicines legislation, as well as the GMP Guide, place obligations upon the MAH that relate to the supply of its medicinal products and to the maintenance of such supply. This relates to the avoidance of medicines shortages for patients and animals. It is considered that MAHs should also comply with any national requirements that may exist within the EEA in relation to maintaining product supply.

의약품 공급 유지와 관련하여 EU 의약품 법률과 GMP 가이드는 의약품 공급 및 공급 상태 유지에 관한 의무가 MAH에게 있다고 규정했다. 환자와 동물에게 필요한 의약품의 공급 부족 사태가 발생하지 않도록 해야 함을 의미한다. 또한 MAH는 제품 공급 상태 유지와

관련해 EEA 역내 국가의 기준을 준수해야 한다.

All of the references currently in the GMP Guide (as of April 2019) that relate to MAH responsibilities are discussed in this Reflection Paper. This paper, however, should not be taken to provide an exhaustive list of those references on an ongoing basis. Rather, it sets out the general GMP-related responsibilities and activities of the MAH, and it presents them under a number of different themes.

MAH 책임과 관련해 GMP 가이드(2019년 4월 기준)에 기술된 모든 부분을 이 문서에서 다룬다. 하지만 MAH 책임 관련 부분을 지속적으로 모두 정리하여 제공하는 것으로 생각해서는 안 된다. 단지 일반적인 MAH의 GMP 관련 책임과 업무를 정리하고 주제별로 설명한다.

These themes are outlined below in Section 5. MAH companies should have a system in place to ensure that they remain up-to-date with current GMP requirements and updates thereafter. 이 주제를 섹션 5에 정리했다. MAH 회사는 현 GMP 기준에 부합하는 시스템을 구비하고 지속적으로 업데이트해야 한다.

Where possible, the text within each theme provides an explanation of what the various responsibilities may mean at a practical level for MAHs; guidance is also given on what is expected of an MAH when fulfilling that responsibility. It should be noted, however, that this Reflection Paper does not provide guidance on 'how' the various responsibilities might be fulfilled.

가능하면 각종 책임이 실무적으로 MAH에게 어떤 의미가 있는지 주제별로 설명한다. 또한 책임 이행 시에 MAH가 어떻게 해야 하는지 가이드라인도 제시한다. 하지만 이 문서는 각종 책임 업무의 이행 "방법"에 관한 가이드라인을 제공하는 것이 아니다.

Article 111 of Directive 2001/83/EC and Article 123 (1c) Regulation (EU) 2019/6 give powers to member state authorities to inspect the premises of MAH companies; this includes situations in which there are grounds for suspecting non-compliance with the legal requirements laid down in the Directives and Regulations, including with the principles and guidelines of GMP. When such inspections are carried out, this Reflection Paper may serve as useful guidance for the competent authorities performing the inspections.

디렉티브 2001/83/EC 제111조와 규정 (EU) 2019/6 제123(1c)조에 따라, 회원국 규제 기관은 MAH 회사의 시설을 심사할 권한을 갖는다. GMP 원칙과 가이드라인을 포함해 디렉티브와

규정에 명시된 법적 기준의 미준수가 의심되는 타당한 근거가 있는 경우도 실사 대상에 포함된다. 이와 같은 실사를 하는 규제 기관에게 이 문서가 유용한 가이드라인 역할을 할 수 있다.

2. 적용 범위(Scope)

The Reflection Paper concerns the responsibilities and activities of MAHs with respect to the European Commission's Guide to GMP (Parts I, II, and its relevant Annexes) for medicines for human and veterinary use. It also covers the responsibilities of MAHs and Sponsors (where the Sponsor is different from the MAH) with regard to the handling of quality defects with investigational medicinal products.

이 문서는 유럽 집행위원회의 사람 및 동물 의약품 GMP 가이드(파트 I, II, 관련 부록)와 관련해 MAH의 책임과 업무를 정리한 것이다. 또한 임상 시험 의약품의 품질 결함 처리와 관련해 MAH와 임상 시험 의뢰자(임상 시험 의뢰자와 MAH가 다른 경우)의 책임도 이 문서의 대상이다.

The scope also extends to certain legislative provisions that have relevance to GMP, such as those stated in the GMP Directives 2003/94/EC and 91/412/EC (as amended), as well as relevant articles in Directive 2001/83/EC and Regulation (EU) 2019/6.

또한 GMP 디렉티브 2003/94/EC와 91/412/EC(현행 개정 문서)에 명시된 조항과 디렉티브 2001/83/EC와 규정 (EU) 2019/6의 관련 조항 등 GMP와 관련성이 있는 일부 법적 조항도 적용 대상에 포함된다.

When referring to manufacturers and manufacturing sites, the Reflection Paper is referring to any site engaged in manufacturing and related activities (e.g. contract analysis) that are subject to EU GMP requirements. This includes holders of manufacturing and importation authorisations, as well as contract testing facilities e.g. performing batch release testing or ongoing stability testing; this latter refers to annual stability testing.

EU GMP 기준이 적용되는 제조 및 관련 업무(예, 계약 분석)를 수행하는 시설을 이 문서에서 제조업체와 제조 시설이라고 부른다. 제조 및 수입 허가 보유자와 계약 시험 시설(예, 배치 출하 승인 시험이나 시판후 안정성 시험을 하는 시설)도 포함한다. 시판후 안정성 시험을 연간 안정성 시험이라고 부른다.

This Reflection Paper is focussed on the GMP-related responsibilities that apply to all MAH

companies, regardless of the authorisation or registration procedure used. This means that it also applies to holders of Registration and Traditional-use Registrations for herbal/homeopathic medicinal products.

허가 또는 등록 절차에 상관없이, 모든 MAH 회사에 적용되는 GMP 관련 책임을 중점적으로 다룬다. 이는 생약/동종요법 의약품 등록 및 전통적 사용 등록 보유자에게도 적용된다는 의미이다.

FMD: The relevant provisions of the Falsified Medicines Directive 2011/62/EU and the related Delegated Regulations (including the Safety Features Regulation 2016/161) are also within scope of this Reflection Paper. Note that these requirements only apply to medicinal products for human use.

FMD: FMD 2011/62/EU와 관련 위임 규정(안전기능규정 2016/161 포함)의 해당 조항도 이 문서의 적용 대상에 포함된다. 이 기준은 사람 의약품에만 적용된다.

ATMPs: The principles set out in this paper also generally apply to MAHs of ATMPs. However, the specific provisions of Part IV of the GMP Guide are not specifically discussed here, and there are certain specific requirements that apply to ATMPs, as stated in Part IV (such as a 30 year data retention requirement) that differ from what is set out in this Reflection Paper. Note that these requirements only apply to medicinal products for human use.

ATMP: 이 문서의 원칙은 일반적으로 ATMP MAH에도 적용된다. 하지만 GMP 가이드 파트 IV의 특정 조항을 여기서 구체적으로 다루지 않는다. 파트 IV에 규정되어 ATMP에 적용되는 특정 기준이 이 문서에 기술된 것과 다른 경우도 있다(예, 30년 데이터 보관 기준). 이 기준은 사람 의약품에만 적용된다.

GDP Responsibilities: While this Reflection Paper is not intended to address the GDP-related responsibilities that may apply to MAHs, it is considered important to highlight here that MAHs do need to understand the type of interfaces that may need to be in place with the wholesalers they employ or engage. For example, current EU GDP guidelines in relation to medicinal products for human use require that medicines wholesalers notify the MAH of certain information, e.g. information concerning falsified products and quality defects (Ref. EU GDP Guidelines, 2013, Sections 6.2 and 6.4). As a result, it is considered that MAHs should have systems in place to accept and act upon such information from the wholesale distribution chain when received. (Note that in relation to veterinary medicinal products, new GDP requirements are expected to be published by January 2022 and these may specify

responsibilities for MAHs of veterinary medicinal products.)

GDP 책임: MAH에 적용되는 GDP 관련 책임을 다루기 위한 문서는 아니지만, MAH와 거래 대상 도매업체 사이에 구축할 필요가 있는 상호 업무 절차의 종류를 MAH가 이해할 필요가 있음을 여기서 강조하는 것이 중요하다고 생각된다. 예를 들어 사람 의약품과 관련된 현행 EU GDP 가이드라인에 따르면, 의약품 도매업체는 특정 정보(예, 위조 제품 및 품질 결함 관련 정보)를 MAH에 통보해야 한다(참고: EU GDP 가이드라인 2013년 섹션 6.2, 6.4). 그러므로 MAH는 도매 유통 체인으로부터 이와 같은 정보를 접수하고 대응 조치를 취하는 시스템을 구비해야 할 것이다. (동물 의약품과 관련해서는 2022년 1월까지 새로운 GDP 기준이 발표될 것이며, 이때 동물 의약품 MAH의 책임이 구체적으로 정해질 수 있다.)

The Reflection Paper does not extend to other MAH responsibilities and activities that may be set-out in other official guidance documents and legislation, such as those relating to other GxP areas, pharmacovigilance, etc.

다른 공식 가이드라인 문서와 법률에 설정된 MAH 책임과 업무(예, 기타 GxP 영역, 약물 감시 등과 관련된 것)는 이 문서의 적용 대상이 아니다.

3. 각종 MAH 책임의 기술 방법(How this Reflection Paper sets out the various MAH Responsibilities)

In Section 5 of this paper, each GMP requirement that applies to the MAH is outlined, with its key message stated or summarised.

MAH에 적용되는 각 GMP 기준을 이 문서의 섹션 5에 정리하고, 주요 의미를 요약하여 기술한다.

- This is then followed by the exact text that is in the GMP Guide (or in applicable legislation or in other guidelines) on this point. In some cases, the exact text is presented between quotation marks.

다음에 해당 항목과 관련하여 GMP 가이드(또는 관련 법률이나 기타 가이드라인)의 문구를 기술한다. 상황에 따라서는 이 문구에 인용 표시를 한다.

- A clear reference to the relevant part of the GMP Guide or the applicable legislation is then stated.

GMP 가이드나 해당 법률의 관련 부분에 대한 참고 정보를 명확하게 기재한다.

- Where possible, an explanation of what the requirement means at a practical level for the MAH is provided, in italics.

가능하면 해당 기준이 MAH에게 실무적으로 어떤 의미인지 설명한다(기울임꼴로 표시).

4. GMP 및 판매 허가(MA) 기준 준수 촉진에 있어서 MAH의 역할(The role of the MAH in Facilitating Compliance with GMP and the Marketing Authorisation (MA))

While GMP compliance is the responsibility of the manufacturer, the MAH has a clear role in facilitating GMP compliance. This is reflected in the multiple references to MAH responsibilities that are in the GMP Guide. These responsibilities generally relate to:

GMP 기준 준수는 제조업체의 책임이지만, MAH도 GMP 기준 준수 촉진에 명확하게 역할을 한다. 이 부분이 GMP 가이드의 MAH 책임과 관련된 여러 곳에 반영되어 있다. 일반적으로 다음과 같은 책임이 있다.

- The provision of information by the MAH to competent authorities, manufacturing sites and Qualified Persons;
규제 기관, 제조 시설, QP에게 MAH가 정보를 제공한다.
- The collation of quality-related information from different actors in the manufacturing and distribution chain.
제조 및 유통 체인의 여러 곳에서 품질 관련 정보를 수집하고 검토한다.

Evidence of GMP Compliance: The applicant has the responsibility to make sure that the manufacturers proposed in a new application for an MA hold a valid Manufacturer's and Import Authorisation (MIA) in the case of sites located in the EEA. In the case of manufacturers located outside the EEA, there should be a valid proof of authorisation (equivalent to MIA) where one is required, and a valid EU GMP Certificate (or, where an MRA or equivalent applies, evidence of successful GMP inspection in relation to the product category / manufacturing activity of interest). For sites located in EEA, the MIAs and GMP Certificates are publicly accessible on the EudraGMDP database. Note that the validity of GMP certificates for sites which had been inspected more than 3 years prior to when performing the check may be verified with the relevant competent authority.

GMP 기준 준수 증거: 신청업체는 신규 MA 신청 문서에 규정된 제조업체가 EEA 역내에 위치한 경우에 유효한 제조 및 수입 허가(MIA)를 보유하고 있는지 확인할 책임이 있다. EEA

역외에 위치한 시설인 경우, 필요에 따라 유효한 허가 증거 자료(MIA와 동등한 것)와 유효한 EU GMP 증명서(또는 MRA나 이와 동등한 협약이 체결되었다면, 해당 제조 활동 / 제품 카테고리 및 관련된 GMP 실사 결과가 적합했다는 증거)가 있어야 한다. EEA 역내에 위치한 시설인 경우에는 EudraGMDP 데이터베이스에서 MIA와 GMP 증명서를 확보할 수 있다. 점검 시점을 기준으로 3년 이상 이전에 실사했던 시설이라면, 규제 기관이 GMP 증명서의 유효성을 확인할 수 있다.

Abbreviated Version of CTD Module 3/Part 2 of Veterinary Marketing Authorisation

dossier: In the introductory chapter to the GMP Guide, it is stated that "Throughout the Guide, it is assumed that the requirements of the Marketing Authorisation relating to the safety, quality and efficacy of the products, are systematically incorporated into all the manufacturing, control and release for sale arrangements of the holder of the Manufacturing Authorisation." This implies that the MAH has a responsibility to communicate what is registered in the MA to the manufacturing sites. In doing this, MAHs sometimes prepare abbreviated versions of CTD module 3 / Part 2 of the veterinary dossier of the MA for use by the manufacturing sites and QPs; this is considered acceptable; as long as those abbreviated versions are sufficiently comprehensive and are subject to formal change control and oversight activities. It is considered that the provision and use of such abbreviated versions of Module 3/Part 2 should be addressed in a technical agreement between the parties.

동물 의약품 판매 허가 문서의 파트 2/CTD 모듈 3 약식 버전: GMP 가이드의 서론에 다음과 같이 기술되어 있다. "제품의 안전성, 품질, 유효성 관련 판매 허가 기준이 제조 허가 보유자의 제조, 관리, 출하 승인 제도 전반에 체계적으로 통합되어 있다고 이 가이드 전체에 걸쳐 가정한다." MAH가 제조 허가 기준을 제조 시설에 제공할 책임이 있음을 의미한다. 이때 제조 시설과 QP를 위해 동물 의약품 MA 문서의 파트 2/CTD 모듈 3 약식 버전을 MAH가 작성하기도 한다. 약식 버전 문서가 충분히 포괄적이고 공식 변경 관리 및 감독 절차에 따라 관리된다면, 이와 같은 문서를 만들어 제공하는 것도 적절하다고 볼 수 있다. 모듈 3/파트 2 약식 버전을 제공하고 사용하는 부분을 쌍방이 체결한 기술 합의서에 기술한다.

Labelling and Product Information: Care should also be taken to ensure that, what is registered in CTD module 1 / Part 1 of the veterinary dossier in relation to the approved product labelling (including the package leaflet) and changes to same are communicated to the manufacturer in a timeframe which will enable the manufacturer to ensure that all batches it produces have the correct labelling and product information.

표시 사항 및 제품 정보: 승인 받은 제품 표시 사항(포장 설명서 포함) 및 표시 사항 변경과 관련해 동물 의약품 허가 문서의 파트 1/CTD 모듈 1에 기술된 정보를 적절한 시기에 제조업체에 전달하여, 모든 제조 배치에 표시 사항과 제품 정보가 정확하게 반영되도록 제조업체가 조치를 취할 수 있게 한다.

Chapter 7 and MAHs: While Chapter 7 is primarily intended to deal with “the responsibilities of manufacturers towards the Competent Authorities of the Member States with respect to the granting of marketing and manufacturing authorisations” (Ref. Chapter 7, Principle), it is also directly relevant to MAHs, as indicated by paragraph 7.3. This states: “Where the marketing authorization holder and the manufacturer are not the same, appropriate arrangements should be in place, taking into account the principles described in this chapter.” (Ref. Chapter 7, Paragraph 7.3).

7장과 MAH: 7장이 주로 “판매 및 제조 허가 승인과 관련하여 회원국 규제 기관에 대한 제조업체의 책임”을 다루지만(참고: 7장, 원칙), 7.3항에 기술되어 있듯이 MAH와 직접적으로 관련이 있다. “판매 허가 보유자와 제조업체가 다른 경우에는, 이 장에 기술된 원칙을 고려하여 적절한 대책을 구비한다.”(참고: 7장, 7.3항)

MA Variations: The need to provide the relevant manufacturing sites with the necessary information about MA variation approval and target implementation dates is considered another important responsibility for the MAH. It is a key activity which enables those sites to ensure that future batches of the product, which may be QP-certified after a certain date, comply with the varied MA. It also facilitates the generation of Product Quality Reviews in line with Chapter 1 of the EU GMP Guide. This responsibility may be inferred from Chapter 7 of the GMP Guide, in relation to Outsourced Activities, which states:

MA 변경: MAH의 또 다른 중요한 책임은, MA 변경 승인과 목표 추진 일정에 관한 필수 정보를 관련 제조 시설에 제공하는 것이다. 추후 제조되어 특정 일자 이후에 QP 증명 절차를 거치는 제품 배치가 변경된 MA 기준에 부합하도록 하는데 중요하다. 또한 EU GMP 가이드 1장에 따른 제품 품질 검토에도 필수적이다. GMP 가이드 가운데 아웃소싱 활동에 관한 7장에 기술된 다음 문장에서 이 책임을 추론할 수 있다.

“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.” (Ref. Chapter 7, Paragraph 7.6)

"위탁 업체는 해당 제품의 판매 허가와 현행 규정에 따라 계약 대상 업무를 올바르게 수행하는데 필요한 모든 정보와 지식을 위탁 업체에게 제공해야 한다."(참고: 7장, 7.6항)

Regulatory Commitments: The management of regulatory commitments (which are often made by MAHs to competent authorities) is another area that can have a significant impact upon MA compliance generally, if it is not under an appropriate level of control by the MAH. This is especially the case in relation to the communication of such commitments to the manufacturing sites by the MAH; thus, the importance of robust communication processes is highlighted in this Reflection Paper. Indeed, the management of regulatory commitments may assume increased importance in the coming years, given that the regulatory environment may move towards greater flexibility in the area of post-approval change management, via ICH Q12, with respect to medicinal products for human use. Such flexibility is likely to rely on the effectiveness of the pharmaceutical quality system that is in place, as this will help assure regulatory compliance in the implementation of such post-approval changes. MAHs may have an important role in this area.

규제 서약: 규제 서약(MAH가 규제 기관에 하는 것) 관리는, MAH가 적절하게 관리하지 않으면 MA 기준 준수에 전반적으로 상당한 영향을 미칠 수 있는 또 다른 영역이다. 이와 같은 규제 서약을 MAH가 제조 시설에 제대로 전달하지 않으면 특히 큰 문제로 이어질 수 있다. 그러므로 견고한 커뮤니케이션 절차가 매우 중요하다. 사람 의약품과 관련해 ICH Q12를 통해 승인 이후 변경 관리의 유연성이 강화되는 방향으로 규제 환경이 변할 것임을 생각하면, 규제 서약 관리의 중요성이 앞으로 더욱 커질 수 있다. 이와 같은 유연성은 제약 품질 시스템의 효과에 달렸는데, 규제 기준에 부합하는 방식으로 승인 이후 변경을 추진하는데 기여하기 때문이다. 이 영역에서 MAH가 중요한 역할을 할 수 있다.

Two-way Communication Systems: MAHs can facilitate compliance by establishing robust two-way communication systems with national competent authorities, manufacturing sites, Qualified Persons (QPs), and any organisations relevant to the monitoring of post-marketing quality (e.g. complaints processing and on-going stability monitoring). Doing so can help ensure that:

양방향 커뮤니케이션 시스템: MAH는 국가 규제 기관, 제조 시설, QP, 시판후 품질 모니터링과 관련된 기타 조직과 양방향 커뮤니케이션 시스템을 견고하게 확립함으로써 기준 준수를 촉진할 수 있다(예, 불만 처리, 시판후 안정성 모니터링). 이렇게 하면 다음과 같이 하는데 도움이 된다.

- The manufacturing sites and QPs have visibility of what is registered in the marketing authorisation and what, if any, regulatory commitments have been agreed with the competent authorities.
판매 허가 문서에 기술하여 등록된 것, 그리고 규제 기관과 합의한 규제 서약이 무엇인지 제조 시설과 QP가 파악한다.
- The MAHs have adequate knowledge of the details of the manufacturing processes, including impurity formation, and their related controls at the finished product and active substance manufacturing sites. Such knowledge can enable MAHs ensure that the active substance and/or finished product specifications reflect those controls, as necessary. This also includes situations where there are Active Substance Master Files (ASMFs) and Certificates of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia (CEPs) in place.
최종 제품 및 활성 성분 제조 시설의 불순물 형성을 포함해 제조 공정과 관련 관리 절차를 MAH가 적절하게 파악하고 이해한다. 이와 같은 지식을 토대로 MAH가 필요에 따라 이 관리 정보를 반영해 활성 성분 및/또는 완제의약품 규격을 설정할 수 있다. ASMF와 CEP가 있는 상황도 여기에 포함된다.
- The MAHs are adequately informed of the change management activities at the manufacturing sites, particularly in relation to changes which may impact upon Modules 1, 2 and 3 / Parts 1 and 2 of the veterinary dossier, as well as on the contents of ASMFs and CEPs. This can help ensure that the MAHs are involved in regulatory impact assessments for relevant change proposals and that any necessary notifications or variation applications are made to the competent authorities.
제조 시설의 변경 관리 정보, 특히 ASMF와 CEP의 내용, 그리고 모듈 1, 2, 3 / 동물 의약품 허가 문서의 파트 1과 2에 영향을 줄 수 있는 변경과 관련된 정보를 MAH에 적절하게 통보한다. 이렇게 함으로써 MAH가 관련 변경안의 규제 관련 영향 평가에 관여하고, 필요에 따라 규제 기관에 보고하거나 변경 신청을 할 수 있다.
- The manufacturing sites are adequately informed by the MAHs of any MA changes which may have an impact on those sites, such as changes to the package leaflet, changes to specifications, etc.
포장 설명서 변경, 규격 변경 등 제조 시설에 영향을 미칠 수 있는 MA 변경을 MAH가 제조 시설에 적절하게 통보한다.

Data integrity: This is another area of relevance to MAHs; it can result in GMP non-compliances if there are not robust control systems to assure the integrity of data pertaining to the MA, which may be used or required by the manufacturers. Thus, it is considered that MAHs should have systems in place to ensure the integrity and reliability of the data that are used to discharge their responsibilities. There should be assurance that product lifecycle data relating to GMP activities, including relevant MA variations, are reliable, complete and accurate. The MAH should also ensure the long term security and archiving of the data upon which the MA relies.

데이터 완전성: MAH와 관련이 있는 또 다른 영역이 데이터 완전성이다. 제조업체가 활용하거나 제조업체가 요구할 수 있는 MA 관련 데이터의 완전성을 보증하는 견고한 관리 시스템이 없으면, GMP 부적합으로 이어질 수 있다. 그러므로 MAH의 책임을 이행하는데 활용되는 데이터의 완전성과 신뢰성을 보증하는 시스템을 MAH가 갖춰야 할 것이다. 관련 MA 변경을 포함해 GMP 업무와 관계된 제품 라이프사이클 데이터의 신뢰성, 완벽성, 정확성을 보증해야 한다. 또한 MAH는 MA 근거 데이터를 장기간 안전하게 보관해야 한다.

Compliance Management Process: MAHs should be aware of the 'Compliance Management' process that has been put in place within the EEA; this is used in situations where a manufacturing site has been found to be on the border between achieving a minimum level of GMP compliance and serious GMP non-compliance. MAHs should be aware of their ability to facilitate compliance, and may find that their involvement in the remediation of such issues is necessary, in relation to the products for which the MAH has responsibility. More information in this regard is available at (link – to be inserted when available).

기준 준수 관리 절차: MAH는 EEA 역내에 구축된 "기준 준수 관리" 절차를 인지해야 한다. 제조 시설이 최소 수준의 GMP 기준 준수 상태와 심각한 GMP 부적합 상태의 경계에 있는 것으로 확인된 경우에 이 절차를 활용한다. MAH는 자신의 기준 준수 촉진 능력을 인식해야 하며, MAH가 책임을 지는 제품과 관련해 상기 문제의 해결에 관여할 필요가 있다고 판단할 수 있다. 이와 관련된 자세한 사항은 (링크 - 추후 삽입)를 참조한다.

Non-compliance with MAH Obligations: Based on Article 116 of Directive 2001/83/EC and Article 130 (3) of Regulation (EU) 2019/6, a MA for which the MAH does not fulfil its various obligations may be suspended, revoked or varied by the competent authority. Article 116 of Directive 2001/83/EC states that an authorisation shall be "suspended, revoked, withdrawn or varied where the particulars supporting the application as provided for in Article 8 or Articles

10, 10a, 10b, 10c and 11 are incorrect or have not been amended in accordance with Article 23, or where the controls referred to in Article 112 have not been carried out."

MAH 의무 미준수: 디렉티브 2001/83/EC 제116조와 규정 (EU) 2019/6 제130(3)조에 따라, MAH가 각종 의무를 이행하지 않는 경우에 규제 기관이 해당 MA를 정지, 취소 또는 변경할 수 있다. 디렉티브 2001/83/EC 제116조에 의하면, "제8조 또는 제10조, 제10a조, 제10b조, 제10c조, 제11조에 기술된 신청의 특정 근거 정보가 정확하지 않거나 제23조에 따라 개정되지 않은 경우 또는 제112조의 관리 조치를 이행하지 않은 경우에 허가를 정지, 취소, 철회 또는 변경"할 수 있다.

5. EC GMP 가이드 가운데 MAH와 관련된 부분(Areas of the EC Guide to GMP that relate to MAHs)

As noted in the Introduction, there are various references within the GMP guide to MAH-related responsibilities. These span a number of different chapters and annexes, and in this Reflection Paper, they are grouped together under a number of different themes. These are set out below. While there is some duplication across the different themes, it is considered helpful to consider the responsibilities and activities in this way.

서론에서 설명했듯이, GMP 가이드의 여러 부분에서 MAH 관련 책임을 언급하고 있다. 여러 장과 부록 문서에서 언급하고 있으며, 이 검토 문서에서는 아래와 같이, 주제별로 구분하여 MAH의 책임을 정리한다. 주제에 따라 중복되는 부분도 있지만, 이런 식으로 책임과 업무를 정리하는 것이 도움이 된다고 생각한다.

A number of the legislative provisions that exist within EU medicines legislation which concern the GMP-related responsibilities of MAHs are also included within the various themes, where relevant. The themes are:

MAH의 GMP 관련 책임에 관해 EU 의약품 법률에 기술된 많은 법적 조항도 주제별로 해당되는 곳에 포함시켰다. 다음과 같이 주제를 정했다.

- Outsourcing and Technical Agreements
아웃소싱과 기술 합의서
- Audits and Qualification Activities
감사 및 적격성평가
- Communication with Manufacturing Sites (e.g. MA Dossier Information, Variations, Regulatory Commitments, etc.)

제조 시설과 커뮤니케이션(예, MA 문서 정보, 허가 변경, 규제 서약 등)

- Product Quality Reviews
제품 품질 검토
- Quality Defects, Complaints and Product Recalls
품질 결함, 불만, 제품 리콜
- Maintenance of Supply of Medicinal Products
의약품 공급 유지
- Continual Improvement Activities
지속적 개선

(Note that FMD-related responsibilities are discussed in Chapter 6.)

(FMD 관련 책임은 6장에서 다룬다.)

5.1. 아웃소싱과 기술 합의서(Outsourcing and Technical Agreements)

This section discusses the various MAH responsibilities which apply to outsourced activities and technical agreements. (Note that the term 'technical agreement' is considered to mean a document that sets out the responsibilities and tasks/duties of the various parties, as agreed by those parties.) Section 5.2 below, relating to Audits and Qualification, is also relevant here and its contents should be noted.

아웃소싱 활동과 기술 합의서에 적용되는 여러 가지 MAH 책임을 설명한다. ("기술 합의서"는 쌍방이 합의한 바에 따라 관련 당사자의 책임과 업무/의무를 정한 문서를 의미한다.) 감사 및 적격성평가에 관한 아래 5.2항도 관련이 있고 이 항목의 내용도 참고한다.

See also section 5.3 below in relation to the importance of a technical agreement being in place between the MAH and manufacturer when they are different legal entities. That section also addresses communications in relation to situations in which there is an Active Substance Master File (ASMF) or a CEP registered for a MA.

또한 MAH와 제조업체가 서로 다른 법인인 경우에 MAH와 제조업체 사이에 체결되는 기술 합의서의 중요성과 관련해 아래 5.3항도 참조한다. MA에 대하여 등록된 CEP나 ASMF가 있는 경우에 관련 당사자 사이의 커뮤니케이션에 관한 부분도 이 섹션에서 다룬다.

업무 위임(Delegation of Activities):

As noted earlier in this Reflection Paper, there is no provision within the GMP guide or in applicable legislation for the delegation of responsibilities by an MAH to other parties. However, there may be delegation of the tasks and activities which relate to those responsibilities, and this is relevant to the topic of outsourcing. It is considered that any such delegation should be described in writing and agreed by the relevant parties.

앞서 설명한 바와 같이, GMP 가이드나 관련 법률에 MAH가 다른 당사자에게 책임을 위임하는 조항이 없다. 하지만 MAH 책임과 관련된 업무와 활동을 위임하기도 하며, 이 부분은 아웃소싱 주제와 관련이 있다. 이와 같은 위임을 문서화하고 관련 당사자가 합의해야 할 것이다.

In general terms, it is the responsibility of the MAH to ensure that the person or entity, to whom any task or activity has been delegated, possesses the required competence, information and knowledge to successfully carry out the outsourced activities (Ref: GMP Guide Chapter 7, Paragraphs 7.5 and 7.6). Special attention should be given to situations where tasks have been delegated in a fragmented way - to more than one party - as applying oversight of multiple parties can be a challenge in the life-cycle management of the medicinal product. 일반적으로 업무 또는 활동을 위임 받은 자 또는 조직이 아웃소싱 업무를 성공적으로 수행하는데 필요한 역량, 정보, 지식을 갖추었는지 확인할 책임이 MAH에게 있다. (참고: GMP 가이드, 7장, 7.5항과 7.6항). 하나 이상의 당사자에게 나누어서 업무를 위임하는 경우에는 특히 주의를 기울여야 한다. 의약품 라이프사이클 관리에서 여러 당사자를 감독하기가 쉽지 않기 때문이다.

아웃소싱 업무의 문서화(Documenting Outsourced Activities):

There are obligations to ensure that outsourced activities are described in writing. Chapter 7 of the GMP Guide requires that "any activity 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." (Ref: GMP Guide Chapter 7, Principle).

아웃소싱 업무를 문서화할 의무가 있다. GMP 가이드 7장에 따르면, "부적절한 품질의 제품이나 작업으로 이어질 수 있는 오해를 피하기 위해, 아웃소싱 대상 업무를 적절하게 규정하고 합의하고 관리"해야 한다. (참고: GMP 가이드, 7장, 원칙).

Chapter 7 of the GMP Guide also states that "Where the marketing authorization holder and

the manufacturer are not the same, appropriate arrangements should be in place, taking into account the principles described in this chapter." (Ref. Chapter 7, Paragraph 7.3). In practice there are various scenarios that may apply. For example, the two parties may be different legal entities within the same company group, or they may be unrelated companies. Regardless of such scenarios, it is considered that the arrangements between the parties should be documented in technical agreements.

또한 GMP 가이드 7장에 다음과 같이 기술되어 있다. "판매 허가 보유자와 제조업체가 다른 경우에는, 이 장에 기술된 원칙을 고려하여 적절한 대책을 구비한다." (참고: 7장, 7.3항). 실제로 상황이 굉장히 다양하다. 예를 들어 두 당사자가 동일 회사 그룹에 속하지만 다른 법인일 수 있다. 또는 상관 없는 별개 회사일 수도 있다. 어떤 상황이건 당사자가 관련 대책을 기술 합의서에 명시해야 할 것이다.

Where an MAH is engaged in an outsourcing activity, the above means that the MAH should agree in writing what exactly the activity is, and how it will be controlled.

이는 MAH가 업무를 아웃소싱하는 경우에 아웃소싱 대상 업무와 관리 방법을 정확하게 문서화하고 합의해야 한다는 의미이다.

판매 허가 기준 준수(Compliance with the Marketing Authorisation):

If an outsourced activity is one that may affect compliance with the MA, there should be controls in place which provide assurance that the requirements of the MA are complied with. This also has relevance in relation to activities concerning post-approval changes and their implementation.

MA 기준 준수에 영향을 줄 수 있는 업무를 아웃소싱한다면, MA 기준 준수를 보장하기 위한 관리 대책을 구비해야 한다. 이 부분은 승인 이후 변경 및 변경 추진 활동과도 관련이 있다.

The GMP Guide states that "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." (Ref. Chapter 7, Paragraph 7.2)

GMP 가이드에 따르면, "기술적 대책이나 기타 대책의 변경안을 포함하여 아웃소싱 활동에 대한 모든 대책은 현행 규정과 해당 제품의 판매 허가에 부합해야 한다". (참고: 7장, 7.2항)

Chapter 1 of the GMP Guide states that "Where manufacture is outsourced, the technical agreement between MAH and manufacturer should address the respective responsibilities in producing and evaluating the product quality review." (Ref. Chapter 1, Paragraph 1.11). *This means that the manufacturer may be responsible for compiling and evaluating certain elements of the PQR, while the MAH may be responsible for compiling and evaluating other parts of the PQR. (See below and also Section 5.4 for further information in relation to PQRs.) It is noted that PQRs contain information in relation to the MA, in terms of variations, post-approval commitments, etc.*

GMP 가이드의 1장에 따르면, "제조를 아웃소싱하는 경우에 MAH와 제조업체가 체결하는 기술 합의서에 제품 품질 검토 문서의 작성 및 평가와 관련하여 각자의 책임을 규정해야 한다". (참고: 1장, 1.11항). 이는 제조업체가 PQR 요소 가운데 일부 요소의 자료를 수집하고 평가하고, MAH가 다른 PQR 요소의 자료를 수집하고 평가할 수 있다는 의미이다. (PQR과 관련된 자세한 정보는 아래와 5.4를 참조한다.) MA 변경, 승인 이후 서약 등 MA와 관련된 정보가 PQR에 포함되어야 한다.

문서 보관(Document Retention):

There are certain document retention requirements stated in the GMP Guide which are important from the perspective of the MAH, as they support the MA, and also, documentation retention activities may be the subject of outsourcing.

GMP 가이드에 문서 보관 기준이 있으며 MAH 입장에서 중요하다. MA 관리와 관련이 있고, 문서 보관 업무를 아웃소싱할 수도 있기 때문이다.

With regard to medicinal products, it is considered that while GMP-related document retention is the responsibility of the manufacturer, the MAH has an interest in this area, given that certain documentation supports information in the Marketing Authorisation. Chapter 4 of the GMP Guide provides useful guidance relating to the storage and retention requirements of documentation. It states that "...the retention period will depend on the business activity which the documentation supports. Critical documentation, including raw data (for example relating to validation or stability), which supports information in the Marketing Authorisation should be retained whilst the authorization remains in force." (Ref. Chapter 4, Paragraph 4.12)

의약품과 관련해 GMP 문서 보관이 제조업체의 책임이지만, 일부 문서는 판매 허가 문서에 기술된 정보의 근거가 되므로 MAH도 이 부분에 관심을 가져야 할 것이다. GMP 가이드의 4장에 문서 보관 기준과 관련해 유용한 가이드라인이 기술되어 있다. " ... 그 문서가

뒷받침하는 업무의 특성을 고려하여 보관 기간을 정한다. 기초 데이터(예, 밸리데이션이나 안정성 관련 기초 데이터)를 포함하여, 판매 허가 문서에 포함된 정보를 뒷받침하는 핵심적인 문서는 해당 허가가 유효한 동안 계속 보관해야 한다." (참고: 4장, 4.12항)

While the above wording in Chapter 4 of the GMP Guide is aimed at the manufacturer and does not convey a direct responsibility on the MAH, it is considered that the MAH should be satisfied with the documentation retention policies and practices that are in place at the manufacturer, given the role of certain documentation in supporting the MA. It is considered that the arrangements in this area should be addressed in a technical agreement or a contract between the parties, whichever may apply.

GMP 가이드 4장의 상기 문구는 제조업체를 대상으로 하며 MAH의 책임을 직접적으로 언급하지 않지만, 일부 MA 근거 문서의 역할을 고려할 때, 제조업체가 구비한 문서 보관 방침과 실무 절차가 적절한지 MAH가 확인해야 할 것이다. 쌍방 사이의 계약서나 기술 합의서 등 적절한 형식으로 이 분야의 절차를 규정할 필요가 있다.

The above paragraph from Chapter 4 of the GMP Guide goes on to state that:

GMP 가이드 4장의 상기 조항에 다음과 같이 규정되어 있다.

"It may be considered acceptable to retire certain documentation (e.g. raw data supporting validation reports or stability reports) where the data has been superseded by a full set of new data. Justification for this should be documented and should take into account the requirements for retention of batch documentation; for example, in the case of process validation data, the accompanying raw data should be retained for a period at least as long as the records for all batches whose release has been supported on the basis of that validation exercise."

"완전히 새로운 데이터로 모두 교체되는 경우에는 일부 문서를 폐기하는 것도 인정될 수 있다(예, 밸리데이션 보고서나 안정성 보고서를 뒷받침하는 기초 데이터). 이의 타당성을 문서화하며, 이때 배치 문서의 보관에 관한 기준을 고려한다. 예를 들어 공정 밸리데이션과 관련된 기초 데이터인 경우에는, 공정 밸리데이션 활동에 근거하여 출하 승인이 이루어진 모든 배치의 기록서 보관 기간 이상 보관해야 한다."

Again, the above text is relevant to the MAH, as validation data and reports, and stability reports also, are key elements of the documentation needed to support an MA.

이 문구도 MAH와 관련이 있는데, 밸리데이션 데이터 및 보고서와 안정성 보고서도 MA를

뒷받침하는데 필요한 중요한 문서 요소이기 때문이다.

In relation to investigational medicinal products for human use, the GMP Directive 2003/94/EC places a direct responsibility on the MAH with respect to the retention of documentation. In this regard, it requires the batch documentation to:

사람용 임상 시험 의약품과 관련해서도 GMP 디렉티브 2003/94/EC에 문서 보관에 대한 MAH의 직접적인 책임이 규정되어 있다. 배치 문서의 보관 기준은 다음과 같다.

"... be retained for at least five years after the completion or formal discontinuation of the last clinical trial in which the batch was used. The sponsor or marketing authorisation holder, if different, shall be responsible for ensuring that records are retained as required for marketing authorisation in accordance with the Annex I to Directive 2001/83/EC, if required for a subsequent marketing authorisation" (Ref. Directive 2003/94/EC, Article 9).
"... 해당 배치가 사용된 마지막 임상 시험의 종료 또는 공식 중단 이후 5년 이상 보관해야 한다. 임상 시험 의뢰자와 판매 허가 보유자가 다르면 임상 시험 의뢰자 또는 판매 허가 보유자가, 이후 판매 허가에 필요한 기록서인 경우에 디렉티브 2001/83/EC의 부록 I에 따라 판매 허가를 위하여 필요한 기간 동안 기록서를 보관할 책임이 있다." (참고: 디렉티브 2003/94/EC, 제9조)

Please note that this requirement is not stated in Directive 2017/1572 which will replace Directive 2003/94/EC in 2019.

2019년에 디렉티브 2003/94/EC를 대체한 디렉티브 2017/1572에 이 기준이 명시되어 있지 않다.

It is considered that record retention responsibilities and activities should be agreed between the manufacturer, MAH or sponsor. The EMA Guideline EMA/202679/2018 (Guideline on the responsibilities of the sponsor with regard to handling and shipping of investigational medicinal products for human use in accordance with Good Clinical Practice and Good Manufacturing Practice) also provides useful information in this regard.

기록 보관 책임과 업무를 제조업체, MAH 또는 임상 시험 의뢰자가 합의해야 한다. EMA 가이드라인 EMA/202679/2018(GCP 및 GMP에 따른 사람용 임상 시험 의약품 취급 및 운송과 관련된 임상 시험 의뢰자의 책임에 대한 가이드라인)에도 이와 관련해 유용한 정보가 있다.

제품 품질 검토 관련 기술 합의서(Technical Agreements in relation to Product Quality Reviews (PQRs)):

Chapter 1 of the GMP Guide states that "Where manufacture is outsourced, the technical agreement between MAH and manufacturer should address the respective responsibilities in producing and evaluating the product quality review." (Ref. Chapter 1, Paragraph 1.11). *This means that the manufacturer may be responsible for compiling and evaluating certain elements of the PQR, while the MAH may be responsible for compiling and evaluating other parts of the PQR. (See Section 5.4 below for further information in relation to PQRs.)*

GMP 가이드의 1장에 따르면, "제조를 아웃소싱하는 경우에 MAH와 제조업체가 체결하는 기술 합의서에 제품 품질 검토 문서의 작성 및 평가와 관련하여 각자의 책임을 규정해야 한다". (참고: 1장, 1.11항). 이는 제조업체가 PQR 요소 가운데 일부 요소의 자료를 수집하고 평가하고, MAH가 다른 PQR 요소의 자료를 수집하고 평가할 수 있다는 의미이다. (PQR과 관련된 자세한 정보는 아래 5.4를 참조한다.)

생물학적 활성 성분과 사람 의약품 제조와 관련된 기술 합의서(Technical Agreements in relation to the manufacture of biological active substances and medicinal products for human use):

In relation to the manufacture of biological active substances and medicinal products for human use, there is a responsibility on the MAH to have a technical agreement in place with other parties which describes its responsibilities relating to the sourcing of human derived starting materials for biological products. The GMP Guide states that for human tissues and cells used as starting materials for biological medicinal products, "a technical agreement should be in place between the responsible parties (e.g. manufacturers, tissue establishment, Sponsors, MA Holder) which defines the tasks of each party, including the RP [Responsible Person] and Qualified Person" (Ref. Annex 2, Paragraph 36(g)).

생물학적 활성 성분 및 사람 의약품 제조와 관련하여, 생물학적 제품의 사람 유래 출발 물질 확보에 관한 책임을 규정한 기술 합의서를 다른 당사자와 체결할 책임이 MAH에게 있다. GMP 가이드에 따르면, 생물학적 의약품의 출발 물질로 사용되는 인체 조직 및 세포인 경우에 "RP와 QP를 포함해 각 당사자의 업무를 규정한 기술 합의서를 책임 당사자(예, 제조업체, 조직 시설, 임상 시험 의뢰자, MAH)가 체결"해야 한다. (참고: 부록 2, 36(g))

의약품 제조 시의 이온화 방사선 조사에 관한 기술 합의서(Technical Agreements in

relation to the use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products):

In relation to the use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products, there are certain responsibilities for the MAH documented in Annex 12 of the GMP Guide.

의약품 제조 시의 이온화 방사선 조사와 관련해 MAH의 책임이 GMP 가이드 부록 12에 기술되어 있다.

One is a responsibility for the MAH to agree the design of irradiation cycles with the manufacturer, and another is to agree how and where irradiation cycle records are retained. The Guide states that:

우선 MAH는 방사선 조사 사이클 디자인을 제조업체와 합의하여 정할 책임이 있다. 또한 방사선 조사 사이클 기록서의 보관 방법과 장소를 합의하여 정할 책임이 있다. GMP 가이드 문서에 다음과 같이 기술되어 있다.

"When the required radiation dose is by design given during more than one exposure or passage through the plant, this should be with the agreement of the holder of the marketing authorisation and occur within a predetermined time period. Unplanned interruptions during irradiation should be notified to the holder of the marketing authorisation if this extends the irradiation process beyond a previously agreed period."
(Ref. Annex 12, Paragraph 33).

"1회 이상의 노출이나 시설 통과에 의해서만 지정 방사선 선량을 가할 수 있는 구조라면, 이러한 부분을 판매 허가 보유자와 합의해야 하며 지정 기간 이내에 처리해야 한다. 방사선 조사 과정에서 계획에 없던 중단 상황이 발생하고 그에 따라 방사선 처리 공정을 앞서 합의한 기간 이상으로 연장해야 한다면, 그 사실을 판매 허가 보유자에게 통보한다." (참고: 부록 12, 33항)

Annex 12 also states that:

또한 부록 12에 다음과 같이 기술되어 있다.

"Process and control records for each irradiation batch should be checked and signed by a nominated responsible person and retained. The method and place of retention should be agreed between the plant operator and the holder of the marketing authorisation."
(Ref. Annex 12, Paragraph 44).

"지정 책임자가 방사선 조사 배치별 공정 및 관리 기록을 점검하고 서명하고 보관한다.

보관 방법과 장소를 시설 운영자와 판매 허가 보유자가 합의하여 정한다." (참고: 부록 12, 44항)

Annex 12 also requires the MAH of a product which includes ionising radiation in its processing to refer to the CPMP guidance on "Ionising radiation in the manufacture of medicinal products" (Ref. Annex 12, Note).

또한 부록 12에 의하면, 이온화 방사선 조사가 제조 공정에 포함된 제품의 MAH는 CPMP 가이드 문서 "의약품 제조 시의 이온화 방사선 조사"를 참고해야 한다. (참고: 부록 12, 주)

Some of the above responsibilities in Annex 12 are quite technical in nature, and they require the MAH to be in a position to understand and to technically assess the design of irradiation cycles. The direct requirement for the MAH to work with the manufacturer with regard to the design of irradiation cycles is not considered a task that may be delegated by the MAH to the manufacturer of the medicinal product. However, the records retention tasks are considered ones that may be delegated to the manufacturer, and thus may be the subject of outsourcing arrangements.

부록 12에 기술된 상기 책임 가운데 일부는 기술적인 성격의 책임이며, MAH가 방사선 조사 사이클 디자인을 이해하고 기술적으로 평가할 수 있어야 한다. 방사선 조사 사이클 디자인과 관련해 MAH가 제조업체와 협력해야 한다는 이 직접적인 기준은, 의약품 제조업체에 MAH가 위임할 수 있는 업무로 간주되지 않는다. 하지만 기록 보관 업무는 제조업체에 위임할 수 있는 것으로 생각되며, 그러므로 아웃소싱 대상이 될 수 있다.

참조 검체 및 보관 검체 관리 절차(Arrangements in relation to Reference and Retention Samples):

There is an Annex in the GMP Guide that provides guidance in relation to reference and retention samples. This is Annex 19, and it states certain responsibilities for the MAH in this area, mainly in relation to agreeing with the relevant manufacturers the arrangements for the taking and storage of reference and retention samples. (Note that Annex 6 of the GMP Guide provides an exemption to manufacturers of medicinal gases for the need to take and store reference and retention samples of such products, unless such samples are otherwise required.)

GMP 가이드에 참조 검체 및 보관 검체 관리에 대한 가이드라인을 다룬 부록 문서가 있다. 이 문서가 부록 19이고, 참조 검체 및 보관 검체 채취 및 보관 절차를 해당 제조업체와

협약하여 정하는 것과 관련해 MAH의 책임이 이 문서에 규정되어 있다. (GMP 가이드의 부록 6에 따르면, 참조 검체와 보관 검체가 별도로 요구되는 상황이 아닌 경우, 의료용 가스 제품의 참조 검체와 보관 검체 채취 및 보관 기준이 의료용 가스 제조업체에 적용되지 않는다.)

In the section titled 'Written Agreements' in Annex 19, the following is stated:

부록 19의 "계약서" 항목에 다음과 같이 기술되어 있다.

"Where the marketing authorisation holder is not the same legal entity as the site(s) responsible for batch release within the EEA, the responsibility for taking and storage of reference/retention samples should be defined in a written agreement between the two parties in accordance with Chapter 7 of the EC Guide to Good Manufacturing Practice. This applies also where any manufacturing or batch release activity is carried out at a site other than that with overall responsibility for the batch on the EEA market and the arrangements between each different site for the taking and keeping of reference and retention samples should be defined in a written agreement." (Ref. Annex 19, Paragraph 6.1)

"판매 허가 보유자가 EEA에서 배치 출하 승인을 책임지는 사업장과 동일한 법적 조직이 아닌 경우, 참조 검체/보관 검체의 확보와 보관 책임을 GMP 가이드 7장에 따라 양자 사이의 계약서에 명시한다. 또한 EEA 시장의 배치에 대하여 전반적으로 책임을 지는 업체 이외의 다른 사업장에서 제조 또는 배치 출하 승인 활동을 하는 경우에도 마찬가지이며, 참조 검체와 보관 검체의 확보와 유지에 관한 서로 다른 사업장 사이의 합의 사항을 계약서에 규정한다." (참고: 부록 19, 6.1항)

Annex 19 also addresses situations involving the closedown of a manufacturer and how reference and retention samples are to be managed. It states that

또한 제조업체 운영 중단 상황과 참조 검체와 보관 검체의 관리 방법도 부록 19에 규정되어 있다.

"If the manufacturer is not in a position to make the necessary arrangements this may be delegated to another manufacturer. The Marketing Authorisation holder (MAH) is responsible for such delegation and for the provision of all necessary information to the Competent Authority. In addition, the MAH should, in relation to the suitability of the proposed arrangements for storage of reference and retention samples, consult with the

competent authority of each Member State in which any unexpired batch has been placed on the market." (Ref. Annex 19, Paragraph 10.2)

"제조업체가 필요한 절차를 합의하여 정할 위치에 있지 않으면, 이 부분을 다른 제조업체에 위임할 수 있다. 판매 허가 보유자가 이와 같은 위임과 필요한 모든 정보를 규제 기관에 제공할 책임이 있다. 이외에도 MAH는 참조 검체 및 보관 검체 보관 절차의 적합성과 관련하여, 유효기간이 만료되지 않은 배치가 출하된 각 회원국의 규제 기관과 협의해야 한다." (참고: 부록 19, 10.2항)

While the taking and storage of reference and retention samples has often been regarded as purely a manufacturing activity, it is clear from the above that the MAH has responsibilities in this area also.

참조 검체 및 보관 검체 확보와 보관이 순수하게 제조 활동으로 간주되기도 하지만, 앞서 설명한 바에 따르면, MAH도 이와 관련하여 책임이 있다.

5.2. 감사 및 적격성평가(Audits & Qualification Activities)

There are references to GMP audits within the European medicines legislation which have implications for applicants for MAs as well as for the corresponding MAHs. There is also a need for finished product manufacturers to be suitably qualified in order to be able to verify, for the applicant and the MAH, the GMP compliance status of the active substance manufacturer(s), as required in legislation.

MA 신청업체 및 해당 MAH와 관련이 있는 GMP 감사 기준이 유럽 의약품 법률에 규정되어 있다. 또한 완제품 제조업체의 적격성평가를 적합하게 실시하여, 신청업체와 MAH를 대신해 법률에 규정된 바와 같이 활성 성분 제조업체의 GMP 기준 준수 상태를 확인할 수 있는지 평가할 필요가 있다.

활성 성분 제조업체의 GMP 기준 준수 상태에 관한 QP 신고서(QP Declarations regarding GMP compliance status of the active substance manufacturer):

Article 8(3)(ha) of Directive 2001/83/EC, for example, places a legal obligation on the applicant to provide information in the MA application concerning the GMP compliance status of the manufacturer of the active substance, and in this regard, reference is made to audits of that manufacturer. This article requires the applicant to provide "A written confirmation [QP Declaration] that the manufacturer of the medicinal product has verified compliance of the

manufacturer of the active substance, with [the] principles and guidelines of good manufacturing practice by conducting audits, in accordance with point (f) of Article 46."

예를 들어 활성 성분 제조업체의 GMP 기준 준수 상태에 관한 정보를 MA 신청 문서에 기술해야 할 신청업체의 법적 의무가 디렉티브 2001/83/EC의 제8(3)(ha)조에 규정되어 있고, 이와 관련하여 제조업체 감사가 언급되어 있다. 이 조항에 따르면 신청업체는 "제46조의 (f)항에 따라 감사를 실시해 활성 성분 제조업체의 GMP 원칙과 가이드라인 준수 상황을 의약품 제조업체가 확인했다는 확인서(QP 신고서)"를 제출해야 한다.

Article 46 relates to the obligations that are placed upon the holder of the manufacturing authorisation, and sub-point (f) requires the finished product manufacturer "to use only active substances, which have been manufactured in accordance with good manufacturing practice for active substances and distributed in accordance with good distribution practices for active substances."

제46조는 제조 허가 보유자의 의무와 관련된 것이고, (f)항에 따라 완제품 제조업체는 "활성 성분 GMP 기준에 따라 제조되고 활성 성분 GDP 기준에 따라 유통된 활성 성분만 사용"해야 한다.

Article 8(3)(ha) goes on to state that the written confirmation submitted by the applicant "shall contain a reference to the date of the audit and a declaration that the outcome of the audit confirms that the manufacturing complies with the principles and guidelines of good manufacturing practice."

이외에도 신청업체가 제출하는 확인서에 "감사 일자를 기재하고 GMP 원칙과 가이드라인에 부합되게 제조하고 있음을 감사에서 확인했다는 문구를 포함시켜야 한다"고 제8(3)(ha)조에 규정되어 있다.

The above means that the MA applicant has a responsibility to confirm that such audits have been carried out prior to the submission of the MA application, and to be satisfied with the GMP compliance status of the manufacturer of the active substance, as determined by the holder of the medicinal product manufacturing authorisation. The above confirmation should be made in the form of a QP Declaration. (Note: The term "Written Confirmation" as used in Article 8(3)(ha) is essentially a reference to the 'QP Declaration'; it is the term used in the European Commission "Guidelines on the details of the various categories of variations" for the QP Declaration.)

이는 MA 신청업체가 MA 신청서 제출에 앞서 감사를 실시했고, 의약품 제조 허가 보유자가

판단한 바와 같이 활성 성분 제조업체의 GMP 기준 준수 상태가 적합함을 확인할 책임이 있다는 의미이다. 상기 확인을 QP 신고서 형식으로 한다. (주: 제8(3)(ha)조에 기술된 "확인서"라는 용어는 기본적으로 "QP 신고서"를 의미한다. 이 용어는 유럽 집행위원회의 "각종 변경 카테고리에 관한 세부 가이드라인"에서 QP 신고서에 대해 사용하는 것이다.)

In relation to medicinal products for veterinary use, EC Regulation 2019/6 states the following: "The manufacturing processes for the active substance(s) and finished product shall comply with Good Manufacturing Practice (GMP)." (Ref. Article 8 (a) and (b), Annex I item 4.1, and Annex II section I item I.1.4). In parallel, Article 93 (j) of Regulation 2019/06 requires that the holder of a manufacturing authorisation "shall use as starting materials only active substances which have been manufactured in accordance with good manufacturing practice for active substances and distributed in accordance with good distribution practice for active substances". Article 93 (l) requires that the holder of a MA "shall perform audits based on a risk assessment of the manufacturers, distributors and importers from whom the holder of a manufacturing authorisation obtains active substances".

동물 의약품과 관련하여 EC 규정 2019/6에 다음과 같이 기술되어 있다. "활성 성분과 완제품 제조 공정은 GMP 기준에 부합해야 한다." (참고: 제8조 (a)와 (b), 부록 I 4.1항, 부록 II 섹션 I의 I.1.4항). 이와 병행하여 규정 2019/06의 제93(j)조는 제조 허가 보유자가 "활성 성분 GMP 기준에 따라 제조되고 활성 성분 GDP 기준에 따라 유통된 활성 성분만 출발 물질로 사용"할 것을 요구한다. 제93(l)조는 "MA 보유자의 활성 성분 구입처인 제조업체, 유통업체, 수입업체를 대상으로 리스크 평가를 실시하고 리스크 평가 결과에 근거해 MA 보유자가 감사를 실시"할 것을 요구한다.

In addition, Eudralex Volume 6 B, Notice to Applicants, states that a declaration(s) from the Qualified Person of the manufacturing authorisation holder is required.

이외에도 Eudralex 볼륨 6B "NTA" 문서에 따라, 제조 허가 보유자의 QP가 작성한 신고서를 제출해야 한다.

The above means that a QP Declaration based on an audit is also expected for medicinal products for veterinary use.

동물 의약품에 대해서도 감사 결과에 근거한 QP 신고서가 필요함을 의미한다.

The above responsibilities to confirm to the competent authority the GMP status of the active substance manufacturer continues into the post-authorisation phase of the medicinal product,

and it is the MAH that bears this responsibility. In this regard:

활성 성분 제조업체의 GMP 상태를 확인하고 규제 기관에 증명하는 상기 책임은 의약품 허가 이후 단계에도 계속되며, 이 책임이 MAH에게 있다. 이와 관련된 기준은 다음과 같다.

- GMP audits of the manufacturer are again required – such audits are referred to in the guidelines concerning MA variations (Ref. EC Guidelines 2013/C 223/01 and Commission Implementing Regulation (EU) 2021/17 of 8 January 2021).

제조업체 GMP 감사를 해야 한다. MA 변경 관련 가이드라인에 이 감사가 언급되어 있다. (참고: EC 가이드라인 2013/C 223/01, 2021년 1월 8일자 집행위원회 시행 규정 (EU) 2021/17)

- In the section dealing with Administrative Changes, the aforementioned guidelines place a responsibility on the MAH to submit a Type 1A variation notification in relation to changes in the date of the audit to verify GMP compliance of the manufacturer of the active substance. This concerns notifying the competent authority of new audits of such sites.

상기 가이드라인의 "행정 변경" 항목에 의하면, 활성 성분 제조업체의 GMP 기준 준수 실태 확인을 위한 감사 일자 변경과 관련하여 1A형 변경 통보서를 제출할 책임이 MAH에게 있다. 상기 시설의 새로운 감사 결과를 규제 기관에 통보하는 것과 관련된 책임이다.

- The MAH is required to provide a "written confirmation from the manufacturer of the finished product stating verification of compliance of the manufacturer of the active substance with principles and guidelines of good manufacturing practices" (Ref. Administrative Change A.8). Note that a variation application is not needed when the information has been otherwise transmitted to the authorities (e.g. through a QP declaration).

MAH는 "활성 성분 제조업체의 GMP 원칙과 가이드라인 준수에 관한 최종 제품 제조업체의 확인서"를 제출해야 한다. (참고: 행정 변경 A.8). 이 정보를 다른 방식으로 규제 기관에 제출했다면(예, QP 신고서) 허가 변경 신청이 필요하지 않다.

The document titled 'Guidance for the template for the qualified person's declaration concerning GMP compliance of active substance manufacture' also addresses the responsibility of the MAH to ensure that a written confirmation of compliance of the

manufacturer of the active substance with GMP is provided to the competent authority. This document also indicates that such confirmations of compliance should be based on audits; it states that "Audits of each site for GMP compliance should be undertaken at regular intervals, normally within three years. Justification should be provided if the date since the last audit exceeds this period."

"활성 성분 제조업체의 GMP 기준 준수에 관한 QP 신고서 템플레이트 가이드라인" 문서에도, 활성 성분 제조업체의 GMP 기준 준수 확인서를 규제 기관에 제출하는 MAH의 책임이 기술되어 있다. 또한 감사 결과를 토대로 기준 준수 실태를 확인하며, "각 시설의 GMP 기준 준수 확인을 위한 감사를 정기적으로(일반적으로 3년 이내) 실시하고 마지막 감사 이후 이 기간이 지난 경우에는 타당한 이유를 설명해야 한다"고 이 문서에 기술되어 있다.

- *Use of the QP declaration template facilitates the provision of the required audit-related information by the MAH.*

QP 신고서 템플레이트를 사용하면, 감사 관련 정보를 MAH가 제공하는데 도움이 된다.

- *The audit reports should be readily available and shared with the authorities, if requested.*
- 감사 보고서를 용이하게 활용할 수 있어야 하고, 요청이 있을 때는 규제 기관과 공유해야 한다.

- *The above variation (or QP declaration) requirement relates to the fact that the GMP compliance status of the active substance manufacturer is expected to be confirmed by the manufacturer of the finished product and transmitted to the MAH, and that such confirmations (declarations) are based on audits carried out by, or on behalf of, the manufacturer of the finish product, as required by Article 46(f) of Directive 2001/83/EC and Article 93 (l) of Regulation 2019/6.*

상기 변경(또는 QP 신고서) 기준은 활성 성분 제조업체의 GMP 기준 준수 상태를 최종 제품 제조업체가 확인하고 MAH에 전달하며, 디렉티브 2001/83/EC 제46(f)조와 규정 2019/6 제93(l)조에 따라 최종 제품 제조업체가 실시하거나 최종 제품 제조업체를 대신하여 실시한 감사 결과를 토대로 상기 확인(신고)을 해야 한다는 의미이다.

The above responsibilities apply to the MA Applicant and then to the MAH after the MA has been granted.

상기 책임은 MA 신청업체와 MA 승인 이후 MAH에 적용된다.

5.3. 제조 시설 및 규제 기관과 커뮤니케이션(예, MA 문서 정보, 허가 변경, 규제 서약 등)(Communication with Manufacturing Sites and Competent Authorities (e.g. MA Dossier Information, Variations, Regulatory Commitments, etc.))

양방향 커뮤니케이션 시스템의 필요성(The Need for Two-way Communication Systems):

As noted earlier in this paper, the introductory chapter to the GMP Guide refers to the need for "the requirements of the Marketing Authorisation, relating to the safety, quality and efficacy of the product", to be "systematically incorporated into all the manufacturing, control and release for sale arrangements of the holder of the Manufacturing Authorisation". *This implies the need for cooperation between the MAH and manufacturer, and the need for two-way communication systems to be in place between them, particularly in relation to what is registered in the MA.*

앞서 설명한 바와 같이, "제품의 안전성, 품질, 유효성 관련 판매 허가 기준을 제조 허가 보유자의 제조, 관리, 출하 승인 제도 전반에 체계적으로 통합"시킬 필요성이 GMP 가이드의 서론 부분에 기술되어 있다. 이는 MAH와 제조업체 사이의 협력 필요성, 그리고 특히 MA를 통해 등록된 것과 관련하여 양자 사이의 양방향 커뮤니케이션 시스템 구축 필요성을 의미한다.

Likewise, the so called 'GMP Directives' 2003/94/EC and 91/412 require the manufacturer to ensure that "all manufacturing operations for medicinal products subject to a marketing authorisation are carried out in accordance with the information provided in the application for marketing authorisation as accepted by the competent authorities". (Ref. Article 5 of Directives 2003/94/EC and 91/412).

마찬가지로 이른바 "GMP 디렉티브" 2003/94/EC와 91/412에 의하면, 제조업체는 "판매 허가 대상 의약품의 모든 제조 작업을 규제 기관이 승인한 판매 허가 신청 문서에 기술된 정보에 따라 실시"되도록 해야 한다. (참고: 디렉티브 2003/94EC와 91/412의 제5조)

It is reasonable to take the view that manufacturers cannot comply with the GMP requirement for batches to be in line with the relevant MA unless the MAH communicates to them what is registered in the dossier. A similar point is made in the preamble to the forthcoming new GMP Directive 2017/1572. This will replace Directive 2003/94/EC in 2019, when EU regulation 536/2014 on Clinical Trials enters into force, and it states the following:

MAH가 허가 문서에 기술된 정보를 제조업체에 전달하지 않으면, 제조업체가 관련 MA 기준과 GMP 기준에 따라 배치를 제조할 수 없을 것이다. 새로운 GMP 디렉티브 2017/1572의 전문에도 유사한 부분이 있다. 이 디렉티브는 임상 시험에 대한 EU 규정 536/2014가 시행에 들어가는 2019년에 디렉티브 2003/94/EC를 대체했다. 이 디렉티브에 다음과 같이 기술되어 있다.

"All medicinal products for human use manufactured or imported into the Union, including medicinal products intended for export, should be manufactured in accordance with the principles and guidelines of good manufacturing practice. However, for the manufacturer to be able to comply with those principles and guidelines, cooperation between the manufacturer and the marketing authorisation holder, when they are different legal entities, is necessary. The obligations of the manufacturer and marketing authorisation holder vis-à-vis each other should be defined in a technical agreement between them." (Ref. Directive 2017/1572, Preamble Point 4)

"수출용 의약품은 포함해 EU에서 제조되거나 EU로 수입된 모든 사람 의약품은 GMP 원칙과 가이드라인에 따라 제조해야 한다. 하지만 제조업체가 GMP 원칙과 가이드라인을 준수하려면, 제조업체와 판매 허가 보유자가 서로 다른 법인인 경우에 제조업체와 판매 허가 보유자의 협력이 필수적이다. 제조업체와 판매 허가 보유자의 상호 의무를 기술 합의서에 규정해야 한다." (참고: 디렉티브 2017/1572, 전문 4번 항목)

Thus, it is considered important that there is cooperation and communication between the MAH and manufacturer, when they are different legal entities, and that such arrangements be described in a technical agreement between the parties.

그러므로 MAH와 제조업체가 서로 다른 법인인 경우에 MAH와 제조업체의 협력과 커뮤니케이션 체계를 갖추고, 이러한 부분을 기술 합의서에 기술하는 것이 중요하다.

필요한 커뮤니케이션의 예(Specific Example of Required Communications):

Example 1 - The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products

예 1 - 의약품 제조 시의 이온화 방사선 사용

An example which illustrates the need for such communication can be found in Annex 12 to the GMP Guide. This Annex concerns the use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products.

이와 같은 커뮤니케이션의 필요성을 보여 주는 예를 GMP 가이드 부록 12에서 확인할 수 있다. 이 부록은 의약품 제조 시 이온화 방사선 조사 사용에 관한 것이다.

- It states that the "required dose including justified limits will be stated in the marketing authorisation" (Ref. EU GMP Guide Annex 12, Paragraph 3).
"필요 선량과 타당성이 입증된 한도 기준을 판매 허가 문서에 명기"해야 한다. (참고: EU GMP 가이드 부록 12, 3항)
- This implies a need for communication between the MAH and the manufacturer in relation to the strength and limits of the irradiating dose.
이는 방사선 조사 선량의 강도 및 기준과 관련하여 MAH와 제조업체 사이의 커뮤니케이션이 필요함을 의미한다.
- The MAH has a responsibility to ensure that this information is registered in the marketing authorisation, and he is expected to communicate what has been registered with the manufacturer, so that the manufacturer may maintain compliance with the marketing authorisation.
MAH는 이 정보를 판매 허가 문서에 기재할 책임이 있고, 등록된 정보를 제조업체에 전달하여 제조업체가 판매 허가 기준을 준수하도록 해야 할 것이다.

Example 2 - ASMFs and CEPs

예 2 - ASMF와 CEP

Another area of importance in relation to communication processes and responsibilities is where there is an Active Substance Master File (ASMF) registered for a marketing authorisation which has both closed and open parts, or where a Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia (CEP) is registered (or applied for) in the MA. (Note: the information in the CEP replaces those MA dossier sections that normally describe the manufacture and control during manufacture of the active substance (as well as stability data, in cases where the CEP includes a re-test date). Such CEP information will have been evaluated by the European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM).)

커뮤니케이션 및 책임과 관련해 또 다른 중요한 영역은 판매 허가 문서에 반영되어 등록된 ASMF(공개 부분과 미공개 부분 모두)나 MA에 반영되어 등록(또는 신청)된 유럽약전 모노그래프 적합 증명서(CEP)이다. (주: CEP의 정보는 MA 문서 가운데 활성 성분 제조 및

관리에 관한 부분(그리고 CEP에 재시험 일자가 포함된 경우에는 안정성 데이터)을 대체한다.) 이와 같은 CEP 정보를 EDQM이 평가한다.

These approaches are covered by Directive 2001/83/EC and Regulation 2019/6, as follows:
다음과 같이 디렉티브 2001/83/EC와 규정 2019/6에 이와 같은 방식이 기술되어 있다.

With regard to medicinal products for human use:

사람 의약품 관련:

- "For a well-defined active substance, the active substance manufacturer or the applicant may arrange for the (i) detailed description of the manufacturing process, (ii) quality control during manufacture, and (iii) process validation, to be supplied in a separate document directly to the competent authorities by the manufacturer of the active substance as an Active Substance Master File. In this case, the manufacturer shall, however, provide the applicant with all of the data, which may be necessary for the latter to take responsibility for the medicinal product. The manufacturer shall confirm in writing to the applicant that he shall ensure batch to batch consistency and not modify the manufacturing process or specifications without informing the applicant. Documents and particulars supporting the application for such a change shall be supplied to the competent authorities; these documents and particulars will be also supplied to the applicant when they concern the open part of the active substance master file" (Ref. Directive 2001/83/EC, Annex 1).

"적절하게 규명된 활성 성분인 경우, 활성 성분 제조업체나 신청업체가 (i) 상세한 제조 공정 정보, (ii) 제조 시 품질 관리 정보, (iii) 공정 밸리데이션 정보를 정리한 별도 문서를 활성 성분 제조업체가 ASMF 형식으로 규제 기관에 직접 제출하도록 조치할 수 있다. 하지만 이 경우에 제조업체는 신청업체가 의약품에 대한 책임을 이행하는데 필요할 수 있는 모든 데이터를 신청업체에 제공해야 한다. 제조업체는 배치간 일관성을 확보하고 신청업체에 알리지 않고 제조 공정이나 규격을 변경하지 않겠다는 확인서를 신청업체에 제공해야 한다. 이와 같은 변경의 신청을 뒷받침하는 세부 정보와 관련 문서를 규제 기관에 제출한다. 이 문서와 세부 정보가 ASMF의 공개 부분과 관련된 경우, 신청업체에도 제공한다." (참고: 디렉티브 2001/83/EC, 부록 1)

- "Where the active substance and/or a raw and starting material or excipient(s) are the subject of a monograph of the European Pharmacopoeia, the applicant can apply for a

certificate of suitability that, where granted by the European Directorate for the Quality of Medicines, shall be presented in the relevant section of this Module (i.e. Module 3). Those certificates of suitability of the monograph of the European Pharmacopoeia are deemed to replace the relevant data of the corresponding sections described in this Module. The manufacturer shall give the assurance in writing to the applicant that the manufacturing process has not been modified since the granting of the certificate of suitability by the European Directorate for the Quality of Medicines" (Ref. Directive 2001/83/EC, Annex I)

"활성 성분 및/또는 원료/출발 물질이나 첨가제가 유럽약전 모노그래프 대상인 경우, 신청업체가 CEP를 신청할 수 있고, EDQM의 승인을 받아 CEP를 이 모듈(즉, 모듈 3)의 관련 섹션에 포함시킨다. 이 CEP는 이 모듈에 기술된 해당 섹션의 관련 데이터를 대체하는 것으로 간주된다. 제조업체는 CEP 승인 이후로 제조 공정이 변경되지 않았음을 문서로 신청업체에 보증해야 한다." (참고: 디렉티브 2001/83/EC, 부록 I)

With regard to medicinal products for veterinary use:

동물 의약품 관련:

- "For a non-biological active substance, the applicant may arrange for the information on active substance in point (2) to be supplied directly to the competent authorities by the manufacturer of the active substance as an Active Substance Master File. In this case, the manufacturer of the active substance shall provide the applicant with all the data (applicant's part of the Active Substance Master File) which may be necessary for the latter to take responsibility for the veterinary medicinal product. A copy of the data provided by the active substance manufacturer to the applicant shall be included in the medicinal product dossier. The manufacturer of the active substance shall confirm in writing to the applicant that he shall ensure batch-to-batch consistency and not modify the manufacturing process or specifications without informing the applicant." (Ref. Regulation 2019/6 Annex II)

"비생물학적 활성 성분인 경우, 신청업체는 (2)항의 활성 성분 정보를 ASMF 형식으로 활성 성분 제조업체가 규제 기관에 직접 제출하도록 조치할 수 있다. 이 경우에 활성 성분 제조업체는 신청업체가 동물 의약품에 대한 책임을 이행하는데 필요할 수 있는 모든 데이터(ASMF 가운데 신청업체 부분)를 신청업체에 제공해야 한다. 활성 성분 제조업체가 신청업체에 제공하는 데이터 사본을 의약품 허가 문서에 포함시킨다. 제조업체는 배치간 일관성을 확보하고 신청업체에 알리지 않고 제조 공정이나 규격을

변경하지 않겠다는 확인서를 신청업체에 제공해야 한다." (참고: 규정 2019/7 부록 II)

- "Where a certificate of suitability has been issued by the European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare for a starting material, active substance or excipient, that certificate constitutes the reference to the relevant monograph of the European Pharmacopoeia. Where a certificate of suitability is referred to, the manufacturer shall give an assurance in writing to the applicant that the manufacturing process has not been modified since the granting of the certificate of suitability by the European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare." (Regulation 2019/6 Annex II)
"출발 물질, 활성 성분 또는 첨가제에 대하여 EDQM이 CEP를 발행한 경우, 이 증명서는 유럽약전의 해당 모노그래프와 관련된 것임을 의미한다. CEP 정보를 기술한다면, 제조업체는 EDQM의 CEP 승인 이후로 제조 공정이 변경되지 않았음을 문서로 신청업체에 보증해야 한다." (참고: 규정 2019/6, 부록 II)

It is important to note that, irrespective of whether an ASMF or a CEP is in place, *the MAH retains his responsibility for ensuring the quality of the active substance. In this regard, the following points should be noted:*

ASMF나 CEP 가운데 어떤 것을 활용하건, MAH는 활성 성분의 품질을 확인할 책임이 있다. 이와 관련된 주요 사항은 다음과 같다.

- *The MAH is responsible for ensuring, that it, in conjunction with the finished product manufacturer, has access to all relevant information concerning the current manufacture of the active substance. This requires effective communication processes to be in place between the concerned parties in relation to the manufacture of the active substance. It is expected that the MA applicant/ MAH have access to the open part (or its equivalent) of the ASMF, including when a CEP is used. In the case of an aseptically manufactured active substance, full information on the sterilization step needs to be made available to the finished product manufacturer and should be included in Module 3/Part II of the MA dossier. The MA applicant/MAH should ensure that they have access to all the relevant information.*

MAH는 최종 제품 제조업체와 연계하여 활성 성분 제조와 관련된 모든 정보에 접근할 수 있도록 할 책임이 있다. 이를 위하여 활성 성분 제조와 관련해 당사자 사이의 효과적인 커뮤니케이션 절차를 구비할 필요가 있다. MA 신청업체/MAH는 CEP를 활용하는 경우를 포함하여, ASMF의 공개 부분(또는 이와 동등한 부분)에 접근할 수

있어야 할 것이다. 무균 제조 활성 성분인 경우, 멸균 단계에 대한 모든 정보를 최종 제품 제조업체가 확보할 수 있어야 하며, 이 정보를 MA 문서의 모듈 3/파트 II에 포함시켜야 한다. MA 신청업체/MAH는 모든 관련 정보에 접근할 수 있는지 확인해야 한다.

- *Such communication processes should also address proposed changes in the manufacturing process or specifications, to enable the MAH to assess the implications of the proposed change on the finished product and to apply for any required variations to the MA, in accordance with the EU Variation Classification Guideline.*

제조 공정이나 규격 변경안도 커뮤니케이션 절차를 통해 처리하여, MAH가 예정 변경이 최종 제품이 미칠 영향을 평가하고, EU 허가 변경 분류 가이드라인에 따라 MA 변경 신청을 할 수 있도록 한다.

- *In addition, if a CEP for an active substance is registered in an MA, this does not exempt the MAH from the responsibility to have available a declaration of GMP (signed by the Qualified Person) relating to the GMP compliance status of the active substance manufacturer. See the earlier text in this Reflection Paper for information on QP Declarations.*

이외에도 활성 성분 CEP를 MA에 반영하여 등록하더라도, 활성 성분 제조업체의 GMP 기준 준수 상태와 관련된 GMP 신고서(QP 서명)를 제공해야 하는 MAH의 책임이 면제되는 것은 아니다. QP 신고서에 관한 자세한 사항은 이 문서의 앞부분을 참조한다.

- *The level of knowledge that the MAH has in relation to the manufacture and control of the active substance should be such that it permits the MAH to take responsibility for the quality of the medicinal product. This should not be less than when there is an ASMF registered in the MA.*

활성 성분 제조 및 관리와 관련해 MAH가 확보한 지식 수준은, MAH가 의약품의 품질을 책임지는데 적절해야 한다. ASMF를 MA에 반영하여 등록한 경우보다 지식 수준이 적지 않아야 한다.

In order for the MAH (or applicant) to be able to fulfil the responsibilities referred to above, it is considered that he should ensure that the above requirements are clearly addressed, and if necessary via a technical agreement between the MAH and the active substance manufacturer.

MAH(또는 신청업체)가 상기에 기술된 책임을 이행하려면, 필요에 따라 MAH와 활성 성분 제조업체 사이의 기술 합의서를 통해 전술한 기준을 명확하게 처리해야 할 것이다.

Example 3 – Documentation reflecting what is registered is the MA

예 3 - MA에 기술하여 등록된 정보를 반영한 문서화

A third example is found in Chapter 4 of the GMP Guide, in relation to Documentation. It states that "Documents should be designed, prepared, reviewed, and distributed with care. They should comply with the relevant parts of Product Specification Files, Manufacturing and Marketing Authorisation dossiers, as appropriate. The reproduction of working documents from master documents should not allow any error to be introduced through the reproduction process" (Ref. GMP Guide Chapter 4, Paragraph 4.2).

세 번째 예는 문서 관리에 관한 GMP 가이드 4장에서 확인할 수 있다. "문서를 신중하게 설계하고 작성하고 검토하고 배포한다. 문서는 제품 규격 파일, 제조 및 판매 허가 문서의 관련 부분에 부합해야 한다. 마스터 문서를 복제하여 작업용 문서를 만들 때, 복제 과정에서 오류가 발생해서는 안 된다." (참고: GMP 가이드 4장, 4.2항)

This implies a responsibility for the MAH to ensure that any documents that it provides to the manufacturing sites relating to what is registered in the MA accurately reflect the relevant parts of the MA.

MA에 기술하여 등록된 정보와 관련해 제조 시설에 MAH가 제공하는 문서를, MA의 관련 부분을 정확하게 반영해 작성할 책임이 MAH에게 있음을 의미한다.

- Examples of such documents might include the release and shelf-life specifications for the product, information in relation to the registered manufacturing process, copies of the registered artwork for the product packaging, etc.
이와 같은 문서의 예로는 제품 출하 승인 규격과 유효 기간 규격, 등록된 제조 공정 관련 정보, 등록된 제품 포장 아트워크 사본 등이 있다.
- It is especially important that documents relating the registered product information intended for the patient or user of the medicine (i.e. labels and leaflets) are in line with the marketing authorisation, and that changes (variations) to these items are communicated to the manufacturing site in a timely manner.
의약품 사용자나 환자를 대상으로 하는 등록된 제품 정보 관련 문서(즉, 라벨,

설명서)는 판매 허가 정보에 부합해야 하고, 이들 문서의 변경 시에 관련 정보를 적시에 제조 시설에 전달하는 것이 특히 중요하다.

커뮤니케이션의 효과와 빈도(The Effectiveness and Frequency of Communications):

It is considered that there should be effective and frequent communications between the MAH and the relevant manufacturing sites. *This is not just in relation to what is registered in the MA, but also, it might concern the results of Product Quality Reviews (PQRs), information about regulatory commitments, proposed changes which may affect Modules 1, 2 and 3 / Parts 1 and 2 of the MA, among other things.*

MAH와 관련 제조 시설 사이에 효과적으로 빈번하게 커뮤니케이션을 해야 할 것이다. 단지 MA 등록 정보와 관련된 커뮤니케이션만 아니라, 특히 PQR 결과, 규제 서약 관련 정보, MA의 모듈 1, 2, 3/파트 1, 2에 영향을 줄 수 있는 변경안과 관련해서도 커뮤니케이션을 할 수 있다.

커뮤니케이션 절차 문서화 - 복잡성과 법적 합의(Documenting Communication Processes – Complexity and Legal Arrangements):

How such communication processes and responsibilities may be documented depends on the relationship between the various entities, and on the complexity of the arrangements that may be in place. Complexity in relation to the supply chain is particularly important to consider when determining what communication processes need to be in place – this can relate to the number and type of different manufacturers in the supply chain, the degree of outsourcing that is in place, the geographic spread of the various actors in the supply chain, etc.

커뮤니케이션 절차와 책임의 문서화 방법은, 여러 관련 당사자 사이의 관계, 그리고 현재 구축해 놓은 방식의 복잡성에 따라 다르다. 어떤 커뮤니케이션 절차를 구축할 필요가 있는지 결정할 때, 공급 체인 관련 복잡성이 특히 중요한 고려 요소이다. 이 부분은 공급 체인을 구성하는 각종 제조업체의 수와 종류, 아웃소싱 정도, 공급 체인을 구성하는 각종 조직의 지리적 분포 등과 관련이 있다.

In cases where the MAH and the manufacturer are part of the same overall group of companies, it may be sufficient to document, using SOPs, how the actual communication processes are expected to work. This is as long as those SOPs are approved by both parties and as long as they are referred to within the technical agreement between the parties. In

other situations, where the MAH and the manufacturer are not part of the same overall group of companies, the communication processes and responsibilities should be documented in technical agreements or in contracts, as they may be more complex and at a higher risk of failing.

MAH와 제조업체가 동일한 회사 그룹의 일원인 경우, SOP 형식으로 실제 커뮤니케이션 절차가 어떻게 운영되는지 문서화하는 것으로 충분할 수 있다. 이 SOP를 양자가 승인하고 당사자 사이의 기술 합의서에서 이 문서를 인용하는 식으로 문서화한다. MAH와 제조업체가 동일한 회사 그룹의 일원이 아닌 경우에는, 더 복잡하고 절차 미준수 리스크가 크므로, 커뮤니케이션 절차와 책임을 기술 합의서나 계약서 형식으로 문서화한다.

The two-way flow of information between the parties is important, especially in the context of proposed changes which may require variation applications or regulatory notifications to the competent authority by the MAH. This is also the case with regard to suspected quality defects and potential recall issues which may have been reported to one or other party, but not to both, and which may need to be reported onwards to the competent authority. See also section 5.5.4 in relation to Quality defects with investigational medicinal products.

당사자 사이의 양방향 정보 흐름이 중요하다. MAH가 규제 기관에 허가 변경 신청서를 제출하거나 통보할 필요가 있는 변경을 추진하는 경우에 특히 그렇다. 양자가 아니라 어느 한 당사자에게만 보고되었을 수 있고 규제 기관에 보고할 필요가 있는 잠재적인 리콜 문제와 품질 결함 의심 정보도 마찬가지이다. 임상 시험 의약품 품질 결함과 관련된 5.5.4를 참조한다.

라이프사이클 고려 사항(Life-cycle Considerations):

Communication processes and systems should be maintained with care, extending over the product life-cycle (e.g. during the licensing procedure, commercial manufacture, the fulfilment of regulatory commitments, the submission and implementation of post-approval variations, etc.) or at least up until the end of the relationship between the concerned parties. The MAH should ensure that communication systems are in place which will enable it to keep abreast of all developments, changes and commitments relating to the specific product of concern.

제품 라이프사이클 전체에 걸쳐(예, 라이선싱 절차, 상업적 제조, 규제 서약 이행, 승인 이후 변경 신청서 제출 및 변경 추진 등) 또는 최소한 관련 당사자 사이의 관계가 끝날 때까지 커뮤니케이션 절차와 시스템을 신중하게 관리하고 유지해야 한다. MAH는 관심 대상 제품과 관련된 모든 개발, 변경, 서약에 관한 최신 정보를 확보할 수 있는 커뮤니케이션 시스템을

갖추어야 한다.

규제 기관과 커뮤니케이션 - MA 변경(Communications with the Competent Authorities – MA Variations):

In relation to manufacturing-related MA variations, the MAH has a responsibility via Directive 2001/83/EC and Regulation 2019/6 to provide the competent authority with information on amendments relative to the information submitted in the dossier. The Directive states that "The marketing authorisation holder shall forthwith provide the national competent authority with any new information which might entail the amendment of the particulars or documents referred to in Article 8(3), Articles 10, 10a, 10b and 11, or Article 32(5), or Annex I" (Ref. Directive 2001/83/EC, Article 23 (2)). Similar provisions are referred to in the Veterinary regulation, Regulation 2019/6, via Article 8(b), 18(1); 18(2) 58 (3), (10), 35, 42 and 43

제조 관련 MA 변경 시에 MAH는 디렉티브 2001/83/EC와 규정 2019/6에 따라, 허가 문서에 기술된 정보의 변경에 대한 정보를 규제 기관에 제출할 책임이 있다. 상기 디렉티브에 다음과 같이 기술되어 있다. "판매 허가 보유자는 제8(3)조, 제10조, 제10a조, 제10b조, 제11조 또는 제32(5)조, 또는 부록 I에 기술된 문서나 세부 정보의 변경에 관한 새로운 정보를 국가 규제 기관에 제출해야 한다." (참고: 디렉티브 2001/83/EC, 제23(2)조). 이와 유사한 조항이 동물 의약품 규정인 규정 2019/6에 있다(제8(b)조, 제18(1)조; 제18(2)조, 제58(3)/(10)조, 제35조, 제42조, 제43조).

Some of these articles directly concern GMP-related information, such as Article 8(3) in Directive 2001/83/EC and Article 5 of Regulation 2019/6, which relates to, among other things, a description of the manufacturing method and the control methods employed by the manufacturer.

이들 조항 가운데 일부는 직접적으로 GMP 관련 정보에 관한 것이다. 예를 들어 디렉티브 2001/83/EC의 제8(3)조와 규정 2019/6의 제5조는 무엇보다도 제조업체가 채택한 제조 방법 및 관리 방법과 관련이 있다.

제품 공급 관련 커뮤니케이션(Communications relating to Product Supply):

Robust and timely communications are important in other areas too, not only in ensuring the regulatory compliance status of the product in the marketplace. In relation to ensuring the continued supply of medicinal products for patients and animals, for example, communication

processes between MAHs, manufacturers and national competent authorities can play a pivotal role. See Section 5.6 below for further information on this point.

시장에서 유통되는 제품의 규제 기준 준수 상태를 보장하는 것뿐만 아니라, 다른 이유에서도 커뮤니케이션을 적시에 적절하게 하는 것이 중요하다. 예를 들어 환자와 동물에게 의약품을 지속적으로 공급하는데 있어서, MAH, 제조업체, 국가 규제 기관 사이의 커뮤니케이션이 핵심적인 역할을 할 수 있다. 이와 관련하여 자세한 사항은 아래 5.6항을 참조한다.

과학적 발전 관련 커뮤니케이션(Communications relating to Scientific Advances):

Another area in which effective communication processes can be of significant importance is in the maintenance of MAs in line with scientific advances. Article 23 of Directive 2001/83/EC states that, "after an authorisation has been issued, the authorisation holder must, in respect of the methods of manufacture and control provided for in the application, take account of scientific and technical progress and introduce any changes that may be required to enable the medicinal product to be manufactured and checked by means of generally accepted scientific methods." The Veterinary Regulation 2019/6, has similar wording, via Article 58.

효과적인 커뮤니케이션 절차가 상당히 중요할 수 있는 또 다른 영역은 과학적 발전에 따른 MA의 유지관리이다. 디렉티브 2001/83/EC의 제23조에 따르면, "허가서 발행 이후에 허가 보유자는 신청 문서에 기술된 제조 및 관리 방법과 관련해, 과학 기술의 발전을 고려하고 일반적으로 인정되는 과학적 방법으로 의약품 제조하고 점검하는데 필요할 수 있는 변경을 추진"해야 한다. 동물 의약품 규정 2019/6의 제58조에도 이와 유사한 기준이 있다.

The above articles imply a responsibility of the MAH to have communication systems in place with manufacturing sites and other parties which will enable it to keep abreast of scientific and technical progress and advances and to discuss initiatives in this area. This is so that any necessary MA variations can be submitted. This is further discussed in section 5.7 below.

상기 조항은 제조 시설 및 기타 당사자와 커뮤니케이션 시스템을 구축하여, 과학 기술 발전과 개선 정보를 파악하고 이와 관련된 활동을 논의할 책임이 MAH에게 있음을 의미한다. 그래야 MA 변경 신청 문서를 제출할 수 있다. 이 부분은 아래 5.7항에서 더 자세히 살펴본다.

CTD 모듈 1, 2, 3과 동물 의약품 허가 문서 파트 1과 2의 변경 정보를 제조 시설에 전달(Communicating Changes to CTD Modules 1, 2 and 3 / Parts 1 and 2 of Veterinary

Marketing Authorisation dossier to the Manufacturing Sites):

As CTD Modules 1, 2 and 3 / Parts 1 and 2 of the MA change over time with the approval of variations and with the introduction of continual improvements, etc., it can be a challenge to retain knowledge at both the MAH and at the manufacturer of what is registered at any one time.

시간이 지나면서 허가 변경 승인과 지속적 개선 도입에 따라 CTD 모듈 1, 2, 3/MA 파트 1과 2가 변경되므로, MAH와 제조업체가 특정 시점에 등록 정보를 정확히 파악하고 있기가 쉽지 않을 수 있다.

- In this regard, it is expected that the copies of these CTD Modules / Parts 1 and 2 as held by the MAH (and by the manufacturer, if applicable) are continually kept updated (by replacing individual documents or Sections within a Module with the updated versions) as changes are made to those documents or sections within that Module.
CTD 모듈/파트 1/2 문서나 해당 모듈의 섹션이 변경될 때마다, MAH(와 해당되는 경우에 제조업체)가 보유한 해당 문서 사본을 최신 상태로 유지해야 할 것이다(각 문서나 모듈의 해당 섹션을 개정된 것으로 교체).
- This results in always having up-to-date copies of Modules 1, 2 and 3 / Parts 1 and 2 available as a definitive record of what is registered.
이에 따라 등록 정보에 대한 신뢰할 수 있는 기록으로써, 모듈 1, 2, 3/파트 1, 2 최신 문서를 항상 활용 가능한 상태로 유지한다.
- It can help avoid the need to maintain multiple different documents and document repositories to capture what is registered at any point in time.
그러므로 특정 시점에 어떤 정보가 등록된 상태인지 파악하기 위하여 복수의 다양한 문서와 문서 저장소를 유지하지 않아도 될 것이다.
- Having such 'live' versions of Modules 1, 2 and 3 / Parts 1 and 2 in place can also facilitate communications between the MAH and the manufacturer in relation to what is registered at any point in time.
또한 이와 같은 "라이브" 버전의 모듈 1, 2, 3 / 파트 1, 2를 구비하면, 특정 시점의 등록 정보와 관련해 MAH와 제조업체 사이의 커뮤니케이션에 도움이 될 수 있다.

5.4. 제품 품질 검토(Product Quality Reviews (PQRs))

The area of product quality reviews is a topic that is of a direct relevance to MAHs. This is an area in which the GMP Guide is quite prescriptive, in relation to what is expected of the MAH. Chapter 1 of the Guide addresses this topic; and it states the following:

제품 품질 검토는 MAH와 직접적으로 관련이 있는 주제이다. MAH가 해야 하는 것이 GMP 가이드에 명확히 규정되어 있다. GMP 가이드의 1장에서 이 주제를 다루며, 다음과 같이 기술되어 있다.

"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." (Ref. Chapter 1, Paragraph 1.11).

"제조업체와 판매 허가 보유자(제조업체와 판매 허가 보유자가 다른 경우)는 검토 결과를 평가하고 제약 품질 시스템에 의거하여 시정 조치 및 예방 조치나 재발리데이션의 필요성을 확인한다. 이와 같은 조치의 지속적인 관리 및 검토를 위한 관리 절차를 구비하며, 자체 실사 시에 이 절차의 효과를 확인한다. 과학적 타당성이 있는 경우에는 제품 유형별로 묶어서 품질 검토를 할 수도 있다(예, 고형제, 액제, 무균 제품 등)." (참고: 1장, 1.11항)

The GMP Guide goes on to state that "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." (Ref. Chapter 1, Paragraph 1.11).

또한 GMP 가이드에 다음과 같이 기술되어 있다. "판매 허가 보유자와 제조업체가 다른 경우에는, 제품 품질 검토와 관련하여 각 당사자의 책임을 규정한 기술 합의를 체결한다." (참고: 1장, 1.11항)

There are several important points in the above text which are useful to consider.

상기 문구에는 고려해야 할 중요한 것이 몇 가지 있다.

- *The first is a clear obligation on the MAH, when it is not the product manufacturer, to evaluate the results of the PQR and to make an assessment in relation to the need for corrective and preventive actions (CAPAs), and revalidation activities. The text requires both parties to do the above evaluation and assessment work.*

첫 번째는 PQR 결과를 평가하고 CAPA 및 재발리데이션 필요성을 확인할 할 의무가 MAH(MAH가 제품 제조업체가 아닌 경우)에게 있다. 양자가 상기 평가 및 확인 작업을 하도록 규정되어 있다.

- *The second is the importance that the GMP Guide places on this PQR evaluation and assessment work by both parties. This is evident from the requirement in Chapter 1 to apply oversight to those activities, and in two different ways –ongoing management review and self-inspection processes.*

두 번째는 GMP 가이드에 기술되어 있듯이, 양자가 실시하는 이 PQR 평가와 확인 작업의 중요성이다. 두 가지 방식(지속적 관리 검토와 자체 실사)으로 이 업무를 감독해야 한다는 1장의 기준이 PQR 평가와 확인의 중요성을 명확하게 보여 준다.

- *Lastly, it is clear from the reference to a technical agreement above that each party has responsibilities in relation to PQR activities. In the case of the MAH, the primary responsibility is to perform the PQR evaluation and assessment work that is referred to above.*

마지막으로 기술 합의서에 대한 언급은 PQR 활동과 관련해 각 당사자가 책임을 진다는 것을 명확하게 보여 준다. MAH의 일차적인 책임은 상기에 언급된 PQR 활동과 확인 작업을 실시하는 것이다.

Given the importance that the GMP Guide attributes to the involvement of both parties in such work, it is not considered appropriate for the MAH to delegate its evaluation and assessment work to the manufacturer. There are several good and risk-based reasons for this. GMP 가이드에 따르면 상기 업무에 양자가 관여하는 것이 중요하며, 그러므로 MAH가 평가 및 확인 작업을 제조업체에 위임하는 것은 적절하다고 볼 수 없다. 이에 대한 정당하고 리스크에 근거한 이유가 여러 가지 있다.

- Firstly, there is information to be included and evaluated in PQRs which may be spread across both parties, the MAH and the manufacturer, or primarily held by only one. This

includes information concerning complaints (and their investigation), as well as quality-related returns, recalls, MA variations (in terms of their status – submitted, granted or refused), and post-marketing commitments.

첫째, PQR 대상 정보가 MAH와 제조업체 두 곳에 분산되어 있거나, 한 곳에서만 정보를 갖고 있을 수 있다. 불만(및 관련 조사), 품질 관련 반품, 리콜, MA 변경(변경 상태 - 제출, 승인 또는 기각), 시판후 서약 등에 관한 정보를 예로 들 수 있다.

- Secondly, there are items to be reviewed in a PQR for which both parties may have had different roles. An example here is the product stability data. The MAH may have outsourced the storage and/or testing of the stability samples to a third party, such as a contract laboratory, which is not the product manufacturer, and the results of the testing may be sent to the MAH, and not directly to the manufacturer by the laboratory. In such a situation, the MAH would have an important role in ensuring that the relevant stability data are included in the PQR and that the data are subject to an adequate review.

둘째 PQR 검토 대상 항목 가운데 양자의 역할이 다른 것도 있다. 제품 안정성 데이터를 예로 들 수 있다. MAH가 안정성 검체 보관 및/또는 시험을 제품 제조업체가 아닌 제3자(예, 계약 시험 시설)에게 아웃소싱하고, 시험 시설이 시험 결과를 제조업체가 아니라 MAH에게 보낼 수 있다. 이 경우에 MAH는 관련 안정성 데이터를 PQR에 포함시키고 데이터를 적절하게 검토하는 중요한 역할을 할 것이다.

The evaluation and assessment of such PQR information by both parties (the MAH and the manufacturer) is important in another way too - it can help mitigate two key risks:

양자(MAH와 제조업체)의 PQR 정보 평가 및 확인은 다른 의미에서도 중요하다. 두 가지 중요한 리스크를 완화하는데 도움이 될 수 있다.

- a) The risk of producing PQRs which are incomplete and which are missing important signals, trends and learnings, and
불완전한 PQR 문서나 중요한 시그널, 경향, 정보가 누락된 PQR 문서가 작성될 리스크.
- b) The risk of placing batches of a product on the market which are non-compliant with the requirements of the MA.
MA 기준에 부합하지 않은 제품 배치가 출시될 리스크.

For example, the MAH may have information which the manufacturer may not necessarily

have about the required implementation date of a MA variation concerning the package leaflet, submitted to update the leaflet with certain new safety information about the product. 예를 들어 제조업체는 모르는 정보(예, 새로운 제품 안전성 정보를 설명서에 추가하기 위해 제출한 포장 설명서 관련 MA 변경 추진 일자)를 MAH만 갖고 있을 수 있다.

The MAH's evaluation and assessment work on the PQR is beneficial because it has the potential to verify compliance with the variation implementation requirements, not only via a review of the variations section of the PQR, but also via a review of the change control section. The manufacturer's review gives a related opportunity, to review the status of approved product artwork-related MA variations which were listed in the PQR by the MAH.

MAH의 PQR 관련 평가 및 확인 작업은 여러 모로 유용하다. PQR의 허가 변경 항목 검토와 변경 관리 항목 검토를 통해, 허가 변경 추진 기준의 준수 상황을 확인할 수 있기 때문이다. 제조업체 입장에서는 MAH가 PQR에 정리한 제품 아트워크 관련 MA 변경의 추진 상태를 검토할 수 있는 기회가 되기도 한다.

In order for an MAH to add value in relation to its PQR activities, it is considered that its role in relation to PQRs should be different from that of the manufacturer. It is recognised that PQRs are documents that are primarily generated by the product manufacturer, not the MAH. Most of the information and data that needs to be included and reviewed in a PQR is firmly in the realm of GMP, and usually resides at manufacturing sites, not at the MAHs. (This includes information relating to change controls, process deviations, rejected batches, critical in-process controls, etc.)

MAH가 자신의 PQR 활동에 가치를 추가하려면, PQR과 관련된 MAH의 역할이 제조업체의 역할과 달라야 할 것이다. PQR은 기본적으로 MAH가 아닌 제품 제조업체가 생산하는 문서이다. PQR에 포함시켜 검토할 필요가 있는 대다수 정보와 데이터는 GMP 영역에 속하며, 일반적으로 MAH가 아닌 제조 시설에 있다. (변경 관리, 공정 일탈, 부적합 배치, 중요 IPC 관련 정보를 예로 들 수 있다.)

There are several ways in which MAHs may add value in relation to PQRs:

여러 가지 방식으로 MAH가 PQR과 관련해 가치를 추가할 수 있다.

- *The MAH can ensure that information that it holds which is relevant to the PQR is actually included in the PQR. This applies, for example, to information relating to product complaints, which the MAH may have received directly from the marketplace and which*

may not have been also sent directly to the manufacturer, as well as information about product recalls, MA variations and other changes, as well as post-marketing commitments. The manufacturer may have some of the above information, but it may not possess all of it, and the MAH can ensure that the contents of the PQR report in these areas are complete.

MAH는 PQR과 관련이 있고 MAH가 보유한 정보를 PQR에 포함시키도록 할 수 있다. 예를 들어 MAH가 시장에서 직접 접수하였고 제조업체에 전달하지 않았을 수 있는 제품 불만 관련 정보와 제품 리콜, MA 변경, 기타 변경 정보, 그리고 시판후 서약 정보가 있다. 제조업체는 이 정보 전체가 아니라 일부만 갖고 있을 것이므로, MAH가 PQR 보고서의 관련 항목에 충분한 정보가 포함되도록 할 수 있다.

- *The MAH can cross-check the information included in the PQR by the manufacturer against its own records, in order to check whether there are any gaps in the data held by the manufacturer which need to be addressed.*

제조업체가 PQR에 포함시킨 정보를 MAH의 자체 기록에 대비하여 교차 점검을 하여, 제조업체가 보유한 데이터에 차이가 있어 처리할 필요가 있는지 확인할 수 있다.

- *The MAH can review the change control section of the PQR to check that changes with a potential impact on regulatory compliance have been adequately managed.*
PQR의 변경 관리 항목을 MAH가 검토하여, 규제 기준 준수에 영향을 미칠 가능성이 있는 변경을 적절하게 관리했는지 확인할 수 있다.

- *The MAH can ensure that its evaluation of the results of the PQR is focussed on assessing the MA compliance status of the product during the review period, instead of focussing on areas for which the MAH may not have a high level of competency or expertise, such as in relation to analytical method changes, the adequacy of equipment-related corrective actions, and the qualification status of relevant equipment and utilities, e.g. HVAC (heating, ventilation and air conditioning), water, compressed gases, etc.*

MAH가 높은 수준의 역량이나 전문성을 갖지 못한 영역(예, 분석 방법 변경, 설비 관련 시정 조치의 적절성, 관련 설비 및 유틸리티(예, HVAC, 용수, 압축 공기 등)의 적격성평가 상태) 대신, 검토 기간 동안 제품의 MA 기준 준수 상태 평가에 중점을 두어 MAH가 PQR 결과를 평가할 수 있다.

Overall, an MAH's involvement in PQR activities provides tangible benefits, and further

information in this regard is presented in Section 5.7 below, in relation to Continual Improvement Activities.

결론적으로 MAH가 PQR 업무에 관여함으로써 가시적인 효과를 실현할 수 있으며, 이와 관련된 추가 정보는 지속적 개선 활동에 관한 5.7항을 참조한다.

Experience has shown that, when MAHs are not involved in the evaluation and assessment of PQR data and reports, those PQRs appear to be at greater risk of not complying with the requirements of Chapter 1 of the GMP Guide, and, more importantly, batches in the marketplace may be at greater risk of having MA non-compliances associated with them.

경험에 의하면 MAH가 PQR 데이터 및 보고서 평가와 확인에 관여하지 않는 경우, PQR이 GMP 가이드의 1장에 규정된 기준에 부합하지 못할 리스크가 크고, 더 중요하게는 시판 중인 배치가 관련 MA 기준에 부합하지 못할 리스크가 커질 수 있다.

5.5. 품질 결함, 불만, 제품 리콜(Quality Defects, Complaints and Product Recalls)

Chapter 8 of the GMP Guide deals with the above topics. In many companies, the management of complaints, quality defects and recalls is performed centrally within the organisation, and Chapter 8 makes provision for this. It states that "the relative roles and responsibilities of the concerned parties should be documented" and that such central management "should not result in delays in the investigation and management of the issue." (Ref. Chapter 8, Paragraph 8.4).

GMP 가이드 8장은 상기 주제에 관한 것이다. 많은 회사가 불만, 품질 결함, 리콜을 조직의 중앙에서 관리하며, 이에 대한 기준이 8장에 있다. "관련된 자의 역할과 책임을 문서화"하고 중앙 집중식 관리 때문에 "조사와 관리 업무가 지연되어서는 안 된다"고 기술되어 있다. (참고: 8장, 8.4항)

MAH 연락처(MAH Contact Person):

It is considered that the MAH should be satisfied with the centralised arrangements that are in place for handling quality defects, such as within corporate quality groups or at manufacturing site(s). This includes arrangements regarding the contact persons who may communicate quality defect issues to the competent authorities (and the EMA in the case of products authorised via the Centralised Procedure.) Note that a Qualified Person may be designated by the MAH as the contact person. *It is important to also note that the*

applicant/MAH is expected to have a dedicated responsible person to serve as a contact person for product defects and recalls in the post-authorisation phase – in this regard, the applicant/MAH is expected to provide information on its contact person in the MA-application form (Ref. MA Application Form in Notice to Applicants Volume 2B, Article 6 of Regulation 726/2004, Annex I to Directive 2001/83/EC, Volume 6B of the Notice to Applicants, and Annex II of Regulation 6/2019.)

MAH는 규제 기관(과 중앙 허가 절차에 따라 허가된 제품인 경우에 EMA)에 품질 결함 문제를 보고하는 역할을 맡는 연락처와 관련된 것을 포함하여, 품질 그룹이나 제조 시설 등에 품질 결함을 처리하는 중앙 집중식 관리 체계를 갖추어야 할 것이다. MAH가 QP를 연락처로 지정할 수 있다. 또한 신청업체/MAH가 허가 이후 단계에서 제품 결함과 리콜에 대한 연락처 역할을 하는 책임자를 지정해야 할 것이다. 이와 관련하여 신청업체/MAH는 연락처 정보를 MA 신청서에 기재하여 제공할 필요가 있다. (참고: NTA 볼륨 2B의 MA 신청서, 규정 726/2004의 제6조, 디렉티브 2001/83/EC의 부록 I, NTA 볼륨 6B, 규정 6/2019의 부록 II).

품질 결함 및 리콜 처리 절차(Arrangements for Dealing with Quality Defects and Recalls):

Chapter 8 places obligations on the MAH, the manufacturer and other parties to define and agree their respective roles and responsibilities with regard to quality defective medicinal products. In this context, the outsourcing of manufacturing and other activities is of relevance here, as outsourcing is often an activity in which the MAH is directly involved.

의약품 품질 결함과 관련해 MAH, 제조업체, 기타 당사자가 각자의 역할과 책임을 규정하고 합의해야 한다는 기준이 8장에 명시되어 있다. 제조 및 기타 업무의 아웃소싱이 관련성이 있는데, 아웃소싱은 MAH가 직접 관여하는 것이기 때문이다.

Chapter 8 also recognises this, stating that “in case of outsourced activities, a contract should describe the role and responsibilities of the manufacturer, the marketing authorisation holder and/or sponsor and any other relevant third parties in relation to assessment, decision-making, and dissemination of information and implementation of risk-reducing actions relating to a defective product.” It clarifies that such contracts “should also address how to contact those responsible at each party for the management of quality defect and recall issues. (Ref. Chapter 8, Principle).

8장도 이 부분을 인정한다. “아웃소싱 대상 활동인 경우에 결함 제품과 관련된 리스크 감소 조치의 평가, 의사 결정, 정보 전파, 추진에 있어서 제조업체, 판매 허가 보유자, 임상 시험

의뢰자, 기타 관련 제3자의 역할과 책임을 계약서에 기술한다." 또한 "품질 결함과 리콜 문제의 관리에 있어서 각 계약 당사자의 책임자에게 연락하는 방법"도 계약서에 명기해야 한다고 기술되어 있다. (참고: 8장, 원칙)

규제 기관에 품질 결함 통보(Notification of Quality Defects to Competent Authorities):

There are obligations stated in Chapter 8 which relate to the notification of quality defects to the relevant competent authority, and these are linked with the requirement to notify competent authorities of potential supply restrictions and/or product recall as a consequence of quality defect issues. The MAH often has a direct interest in such notification processes, and it is named in Chapter 8 as a party to such notifications. Chapter 8 states that "Quality defects should be reported in a timely manner by the manufacturer to the marketing authorisation holder/sponsor and all concerned Competent Authorities in cases where the quality defect may result in the recall of the product or in an abnormal restriction in the supply of the product." (Ref. Chapter 8, Paragraph 8.15).

품질 결함을 관련 규제 기관에 통보하는 것과 관련된 의무가 8장에 명시되어 있고, 이는 품질 결함 문제의 결과로 인한 제품 리콜 및/또는 공급 제한 가능성을 규제 기관에 통보해야 한다는 기준과 연계된다. MAH는 이와 같은 통보 절차에 직접적인 관련이 있으며, 8장에 상기 통보의 주체로 명시되어 있다. 8장에 다음과 같이 기술되어 있다. "품질 결함 때문에 제품 리콜을 추진하거나 비정상적인 제품 공급 제한이 발생할 수 있는 경우, 제조업체는 판매 허가 보유자/임상 시험 의뢰자와 모든 관련 규제 기관에 품질 결함을 적시에 보고해야 한다." (참고: 8장, 8.15항)

임상 시험 의약품의 품질 결함(Quality Defects with Investigational Medicinal Products):

Chapter 8 also addresses situations in which quality defects may occur in investigational medicinal products, and these can also be of relevance to MAHs. The text here states that "In the case of an investigational medicinal product for which a marketing authorisation has been issued, the manufacturer of the investigational medicinal product should, in cooperation with the sponsor, inform the marketing authorisation holder of any quality defect that could be related to the authorised medicinal product." (Ref. Chapter 8, Paragraph 8.24). This requirement is taken directly from Article 13 of GMP Directive 2003/94/EC for medicinal products and investigational medicinal products for human use, which carries almost identical wording. (Note that there is no equivalent article in the GMP Directive for veterinary

medicines.)

임상 시험 의약품에 품질 결함이 발생할 수 있는 상황도 8장에서 다루며, 이 부분도 MAH와 관련이 있다. 8장에 다음과 같이 기술되어 있다. "판매 허가를 받은 임상 시험 의약품인 경우에는, 허가 받은 의약품과 관련이 있을 수 있는 품질 결함을 임상 시험 의약품 제조업체가 임상 시험 의뢰자와 협력하여 판매 허가 보유자에게 알려야 한다." (참고: 8장, 8.24항) 이 기준은 사람 의약품과 임상 시험 의약품에 대한 GMP 디렉티브 2003/94/EC의 제13조에 따른 것으로, 문구도 거의 동일하다. (동물 의약품 GMP 디렉티브에는 이와 동등한 조항이 없다.)

위조 가능성이 있는 의약품 및 보고 기준(Potentially Falsified Medicines & Reporting Requirements):

With regard to medicinal products for human use, the Falsified Medicines Directive (FMD), 2011/62/EU, discussed in detail in Section 6, placed specific reporting obligations on manufacturers in relation to products suspected of being falsified. This is relevant to the topic of quality defects, complaints and recalls, as falsified medicines are considered defective medicines and they can lead to recall actions.

사람 의약품과 관련해 FMD 2011/62/EU의 섹션 6에 위조 의심 제품에 대한 제조업체의 구체적인 보고 의무가 자세하게 규정되어 있다. 위조 의약품은 결함 의약품으로 간주되고 리콜 조치로 이어질 수 있으므로, 이 주제는 품질 결함, 불만, 리콜과 관련이 있다.

In amending Directive 2001/83/EC with the addition of Article 46 (g), the FMD Directive introduced a responsibility for the manufacturer to inform the competent authority and the MAH immediately of information which indicates that a medicinal product within the scope of its manufacturing authorisation is, or is suspected of being, falsified. (This is required irrespective of whether the medicinal product was distributed within the legal supply chain or by illegal means, including illegal sale via information society services.)

제46(g)조를 추가하는 디렉티브 2001/83/EC 개정 시에, FMD 디렉티브는 제조 허가 범위에 속하는 의약품이 위조되거나 위조가 의심되는 정보를 입수한 제조업체가 규제 기관과 MAH에 즉시 알려야 한다는 책임을 도입했다. (정보 사회 서비스를 통한 불법적 판매를 포함하여, 불법적인 수단이나 합법적인 공급 체인을 통해 의약품이 유통되었는지 여부와 상관없이 이 기준이 적용된다.)

The above responsibilities imply that the MAH should have a system in place to receive such

quality defect and product falsification reports from manufacturers and it should be able to respond to them in a manner that is appropriate. This is also linked with the requirements of the EU pharmacovigilance legislation, by which the MAH is obliged to have systems in place to deal with adverse reaction reports.

상기 책임은 MAH가 품질 결함 및 제품 위조 관련 정보를 제조업체로부터 접수하는 시스템을 갖추고, 적절한 방식으로 대응할 수 있어야 한다는 의미이다. 또한 EU 약물 감시 법률의 기준과도 연계되는데, 이 기준에 따라 MAH는 이상 반응 보고를 처리하는 시스템을 갖춰야 한다.

제품 리콜 관리(Product Recall Management):

The management of product recalls is a specific area of importance for the MAH to have robust procedures in. This is because the MAH is usually heavily involved in recall decision making with the national competent authorities and in the coordination of recalls, when they are required. Chapter 8 states that the "effectiveness of the arrangements in place for recalls should be periodically evaluated to confirm that they remain robust and fit for use." It requires such evaluations to "extend to both within office-hour situations as well as out-of-office hour situations" and, when performing such evaluations, it requires consideration to be given "as to whether mock-recall actions should be performed." It also requires such evaluations to be "documented and justified." (Ref. Chapter 8, Paragraph 8.30).

제품 리콜 관리는 MAH에게 특히 중요한 분야이고 견고한 리콜 관리 절차를 구비해야 한다. 일반적으로 MAH가 국가 규제 기관과 함께 리콜 결정을 내리는데 주로 관여하고, 리콜이 요구되는 경우에 리콜 업무를 조정하기 때문이다. 이와 관련해 8장에 다음과 같이 기술되어 있다. "리콜 절차의 효과를 주기적으로 평가하여 리콜 절차가 용도에 적합하고 견고한 상태인지 확인한다." 또한 "근무 시간 이내 상황뿐만 아니라 근무 시간 이외 상황까지 확대하여 평가"할 것을 요구한다. 이외에도 "가상 리콜의 추진"도 고려할 것을 요구한다. 이와 같은 평가를 "문서화하고 그 타당성을 증명"해야 한다. (참고: 8장, 8.30항)

Each of these requirements is applicable to the MAH, given the MAH's role in recall decision making, coordination and management, and it is important that the MAH has systems in place to deal with these activities.

리콜 의사 결정, 조정 및 관리와 관련된 MAH의 역할을 생각하면, 이들 기준 각각이 MAH에게 적용되며, MAH가 관련 업무를 처리하기 위한 시스템을 갖추는 것이 중요하다.

기타 통보 책임(Other Notification Responsibilities):

Directive 2001/83/EC also contains provisions in this area that concern the MAH. Article 123 of the Directive, for example, places an obligation upon the MAH to “notify the Member States concerned forthwith of any action taken by the MAH to suspend the marketing of a medicinal product, to withdraw a medicinal product from the market, to request the withdrawal of a marketing authorisation or not to apply for the renewal of a marketing authorisation, together with the reasons for such action.” (Ref. Directive 2001/83/EC, Article 123).

디렉티브 2001/83/EC에 MAH와 관련된 조항이 있다. 예를 들어 이 디렉티브의 제123조에 따르면, “의약품 판매 중단, 의약품의 시장 회수, 판매 허가 철회 요청, 또는 판매 허가 갱신 미신청과 관련된 MAH의 조치와 이유를 관련 회원국에 통보”할 의무가 MAH에게 있다. (참고: 디렉티브 2001/83/EC, 제123조)

Note that, in relation to veterinary medicinal products, Regulation 2019/6 contains a similar (but not identical) provision. It states: “The marketing authorisation holder shall record in the product database the dates when its authorised veterinary medicinal products are placed on the market, information on the availability for each veterinary medicinal product in each relevant Member State and, as applicable, the dates of any suspension or revocation of the marketing authorisations concerned. [...] The marketing authorisation holder shall without delay inform the competent authority which has granted the marketing authorisation or the Commission, as applicable, of any prohibition or restriction imposed by a competent authority or by an authority of a third country and of any other new information which might influence the assessment of the benefits and risks of the veterinary medicinal product concerned, including from the outcome of the signal management process carried out in accordance with Article 81. [...] The marketing authorisation holder shall without delay inform the competent authority which has granted the marketing authorisation, or the Commission, as applicable, of any action which the holder intends to take in order to cease the marketing of a veterinary medicinal product prior to taking such action, together with the reasons for such action..” (Ref. Regulation 2019/6, Articles 58 (6), (10) and (13)).

동물 의약품인 경우에는 규정 2019/6에 유사한(하지만 동일하지 않은) 조항이 있다. “판매 허가 보유자는 허가 받은 동물 의약품을 출시한 일자, 관련 회원국별로 각 동물 의약품 가용성 정보, 그리고 해당되는 경우에 해당 판매 허가의 정지 또는 폐지 일자를 제품 데이터베이스에 기록해야 한다. [...] 판매 허가 보유자는 규제 기관이나 제3국 규제 기관이 부과한 금지 또는 제한 조치, 그리고 제81조에 따라 실시한 시그널 관리 결과를 포함해

해당 동물 의약품의 유익성/위험성 평가에 영향을 줄 수 있는 기타 새로운 정보를 지체하지 않고 판매 허가를 승인했던 규제 기관이나 집행위원회에 알려야 한다. [...] 판매 허가 보유자가 동물 의약품 판매를 중단하려는 경우, 그와 같은 조치를 취하기 전에 판매 중단 조치와 이유를 지체하지 않고 판매 허가를 승인했던 규제 기관이나 집행위원회에 알려야 한다." (참고: 규정 2019/6, 제58조 (6), (10), (13))

Article 123 of Directive 2001/83/EC also requires the MAH to declare if such action is based on any of the grounds set out in Article 116 or Article 117(1). These articles relate to situations in which a view is taken by Member States that "the medicinal product is harmful or that it lacks therapeutic efficacy, or that the risk-benefit balance is not favourable, or that its qualitative and quantitative composition is not as declared." They also relate to situations in which "the controls on the medicinal product and/or on the ingredients and the controls at an intermediate stage of the manufacturing process have not been carried out or if some other requirement or obligation relating to the grant of the manufacturing authorisation has not been fulfilled."

디렉티브 2001/83/EC의 제123조도 제116조나 제117(1)조에 규정된 이유에서 그와 같은 조치를 취하는 경우에 MAH가 신고할 것을 요구한다. 이 조항은 "의약품이 유해하거나 치료 유효성이 불충분하거나, 위험성/유익성 평가 결과가 바람직하지 않거나, 정량적/정성적 조성이 신고했던 것과 다르다"고 회원국이 판단한 상황과 관련된 것이다. 또한 "의약품 및/또는 성분을 관리하지 않거나 제조 공정 중간 단계에서 관리하지 않은 경우, 또는 제조 허가과 관련된 기타 기준이나 의무를 이행하지 않은" 상황과 관련된 것이다.

5.6. 의약품 공급 체인 유지(Maintenance of Supply of Medicinal Products)

지속적 공급을 위한 MAH의 의무(The MAH's Obligation to Ensure Continued Supply):

The EU medicines legislation, as well as the GMP Guide, place obligations upon the MAH that relate to the supply of its medicinal products and to the maintenance of such supply. For example, Article 81 of Directive 2001/83/EC states the following:

EU 의약품 법률과 GMP 가이드는 의약품 공급 및 의약품 공급 유지와 관련된 의무를 MAH에 부과한다. 예를 들어 디렉티브 2001/83/EC의 제81조에 다음과 같이 기술되어 있다.

"The holder of a marketing authorisation for a medicinal product and the distributors of the said medicinal product actually placed on the market in a Member State shall, within

the limits of their responsibilities, ensure appropriate and continued supplies of that medicinal product to pharmacies and persons authorised to supply medicinal products so that the needs of patients in the Member State in question are covered."

"의약품 판매 허가 보유자와 회원국 시장에 실제로 의약품을 공급하는 유통업체는 각자의 책임 범위 이내에서 의약품 공급이 허가된 자와 약국에 의약품을 적절하게 지속적으로 공급하여, 해당 회원국 환자의 요구를 충족하도록 해야 한다."

For veterinary medicinal products, Regulation 2019/6 (Article 58 (2)) states the following:
동물 의약품인 경우에 규정 2019/6(제58(2)조)에 다음과 같이 기술되어 있다.

"The marketing authorisation holder shall, within the limits of its responsibilities, ensure appropriate and continued supplies of its veterinary medicinal products."

"판매 허가 보유자는 자신의 책임 범위 내에서 동물 의약품을 적절하게 지속적으로 공급해야 한다."

This directly relates to the avoidance of medicines shortages for patients and animals.
이 기준은 환자와 동물에 필요한 의약품의 부족 상황을 피하기 위한 것이다.

It is considered that MAHs should also comply with any national requirements that may exist within the EEA in relation to maintaining product supply.

또한 MAH는 제품 공급 유지와 관련해 EEA 역내에 존재할 수 있는 기타 국가 기준을 준수해야 할 것이다.

공급 제한 및 문제 보고(Reporting Supply Restrictions and Problems):

In addition, in accordance with Chapter 5 of the GMP Guide, the MAH has a responsibility to report restrictions in supply to the relevant competent authorities. In this regard, the MAH may have to rely upon the manufacturer to notify it of potential supply problems. Chapter 5 states that "The manufacturer should report to the marketing authorisation holder (MAH) any constraints in manufacturing operations which may result in abnormal restriction in the supply. This should be done in a timely manner to facilitate reporting of the restriction in supply by the MAH, to the relevant competent authorities, in accordance with its legal obligations." (Ref. Chapter 5, Paragraph 5.71)

이외에도 GMP 가이드의 5장에 따라 MAH는 공급 제한 정보를 관련 규제 기관에 보고할

책임이 있다. 이와 관련해 제조업체가 MAH에 통보하는 잠재적인 공급 문제에 관한 정보가 필요하다. 5장에 다음과 같이 기술되어 있다. "제조 문제 때문에 비정상적인 제품 공급 제한이 발생할 가능성이 있는 경우, 제조업체는 그 사실을 판매 허가 보유자에게 보고해야 한다. 이와 같은 보고를 적시에 실시하여, 판매 허가 보유자가 공급 제한 상황을 법적 의무에 따라 관련 규제 기관에 신속히 보고할 수 있도록 한다." (참고: 5장, 5.71항)

It is useful to consider what actions may be taken by the MAH in order to minimise the impact on patients as a result of potential supply issues with their medicines.

MAH가 의약품 공급 문제가 환자에게 미칠 영향을 최소화하기 위해 어떤 조치를 취할 수 있는지 살펴보는 것도 도움이 된다.

- *At a starting point, it is considered that the MAH should ensure that the communication arrangements between it and the manufacturer on potential supply issues are agreed and clearly documented in a technical agreement between the parties.*

출발점으로 MAH와 제조업체 사이에 잠재적인 공급 문제를 커뮤니케이션하는 방안을 합의하여 정하고 양자가 체결하는 기술 합의서에 명확히 규정할 필요가 있다.

- *Where the two companies are part of the same overall organisation, the specific details in relation to how the communications processes are intended to work at a practical level may be documented in SOPs, as long as those SOPs are approved by both parties and as long as they are referred to within the technical agreement between the parties.*

두 회사가 동일 조직에 속한 경우, 실무 차원에서 커뮤니케이션 절차와 방법을 SOP에 구체적으로 기술할 수 있다. 이 SOP를 양자가 승인하고 양자 사이의 기술 합의서에서 이 SOP를 언급한다.

In addition to information from the internal supply chain, alerts on supply problems issued by e.g. wholesalers, pharmacies and hospitals should also be considered by the MAH.

내부 공급 체인에서 확보된 정보 이외에도, 예를 들어 도매업체, 약국, 병원 등에서 유래한 공급 문제 관련 경고 정보도 MAH가 고려해야 한다.

- *This can help the MAH fulfil its notification obligations to the relevant competent authorities. (Note: The MAH may delegate tasks regarding such notification obligations concerning supply issues to the local affiliate in a member state.)*

이 부분은 MAH가 관련 규제 기관에 보고해야 하는 의무를 이행하는데 도움이 될 수 있다. (주: MAH는 공급 문제 관련 보고 의무와 관련된 업무를 회원국의 관련 회사에 위임할 수 있다.)

There is European legislation in place which governs the notification of supply issues to the competent authorities. If the product ceases to be placed on the market of a Member State, either temporarily or permanently, the MAH is required, via Article 23a of Directive 2001/83/EC, to notify the competent authority of that Member State. The Directive requires that such notifications shall, "other than in exceptional circumstances, be made no less than two months before the interruption in the placing on the market of the product."

공급 문제를 규제 기관에 통보하는 것에 관한 유럽 법률이 있다. 회원국 시장에 제품 출하를 일시적으로나 영구적으로 중단하는 경우, 디렉티브 2001/83/EC의 제23a조에 따라 MAH는 해당 회원국의 규제 기관에 통보해야 한다. 또한 "예외적인 상황이 아닌 경우에 제품의 시장 출하를 중단하기 2개월 전까지" 상기 통보를 해야 한다.

The MAH is also required to inform the competent authority of the reasons for such action in accordance with Article 123(2) of the Directive. This article requires the MAH to notify the Member States concerned forthwith "of any action taken by the MAH to suspend the marketing of a medicinal product, to withdraw a medicinal product from the market, to request the withdrawal of a marketing authorisation or not to apply for the renewal of a marketing authorisation, together with the reasons for such action."

또한 MAH는 상기 디렉티브의 제123(2)조에 따라 상기 조치의 이유를 규제 기관에 알려야 한다. 이 조항에 따라 MAH는 "의약품 판매 중단, 의약품의 시장 회수, 판매 허가 철회 요청, 또는 판매 허가 갱신 미신청과 관련된 MAH의 조치와 이유"를 관련 회원국에 통보해야 한다.

Note that, in relation to veterinary medicinal products, Regulation 2019/6 (Article 58(13)) contains a similar (but not identical) provision. It states: "The marketing authorisation holder shall without delay inform the competent authority which has granted the marketing authorisation or the Commission, as applicable, of any action which the holder intends to take in order to cease the marketing of a veterinary medicinal product prior to taking such action, together with the reasons for such action."

동물 의약품인 경우에는 규정 2019/6의 제58(13)조에 유사한(하지만 동일하지 않은) 조항이 있다. "판매 허가 보유자가 동물 의약품 판매를 중단하려는 경우, 그와 같은 조치를 취하기

전에 판매 중단 조치와 이유를 지체하지 않고 판매 허가를 승인했던 규제 기관이나 집행위원회에 알려야 한다."

공급 장애 이유 - 복잡성, 아웃소싱, 기타 요소(Possible Reasons for Supply Disruptions – Complexity, Outsourcing & Other Factors):

There is a variety of factors that may lead to disruptions of supply chains and product shortages for patients and animals. The globalisation of manufacturing and distribution activities is one such factor; it has contributed to the current situation in which many medicinal products are associated with highly complex supply chains, and this level of complexity gives rise to increased risks of problems arising in those supply chains. These can be difficult to resolve in a timely manner, because coupled with this is the added complexity that extensive outsourcing of manufacturing operations brings. Taken together, they can result in long lead times in manufacturing when crisis situations in the supply of medicines occur.

공급 체인 장애와 환자 및 동물에 필요한 제품 부족을 유발할 수 있는 요인이 다양하다. 제조 및 유통 업무의 글로벌화가 한 가지 요소이다. 많은 의약품의 공급 체인이 매우 복잡해진 현재 상황을 만드는데 기여했다. 공급 체인의 복잡성 때문에 공급 체인에 문제가 발생할 리스크도 크다. 이외에도 광범위한 제조 업무 아웃소싱 때문에 복잡성이 더해졌고, 문제를 적시에 해결하기 어렵게 되었다. 이 모든 것이 합쳐져, 의약품 공급 관련 위기 상황 발생 시에 제조 기간이 상당히 길어질 수 있다.

There are many factors which can lead to product supply issues, and these can be quite diverse, ranging from, for example, a lack of robustness in the supply chain of the active substance, to the poor management of MA transfers between companies, resulting in the correct product artwork not being available in a timely manner following such transfers. The movement of manufacturing processes between two sites can also be a factor if it is not planned and managed adequately, especially where there are tight logistics associated with the manufacturing and supply chain activities.

제품 공급 문제로 이어질 수 있는 요소가 많으며, 예를 들어 활성 성분 공급 체인의 견고성 결여와 회사 사이의 MA 정보 이전 관리 부실에 따라 정확한 제품 아트워크를 적시에 확보하지 못하는 경우 등 굉장히 다양하다. 적절하게 계획하고 관리하지 않으면, 두 시설 사이의 제조 공정 이동도 제품 공급 문제를 유발하는 요소가 될 수 있다. 제조 활동 및 공급 체인 활동과 관련된 물류 관리가 쉽지 않은 경우에 특히 그렇다.

제품 공급 부족 사태 예방(Prevention of Product Shortages):

It is, therefore, important for MAHs to be proactive in their approach to supply chain management, in order to try and prevent product shortages and to meet the obligation as set out in Article 81 of Directive 2001/83/EC and Article 58 of Regulation 2019/6. In this regard, it is recommended that MAHs carry out, in line with quality risk management principles, proactive and detailed risk assessments of their manufacturing, regulatory and supply chain processes, and to work to address any identified weaknesses in those areas. A number of useful industry guidance documents on preventing (and reacting to) shortages of medicinal products have been published (e.g. by the ISPE and PDA) and these documents provide useful guidance for MAHs in this area. Note that in addition to proactively preventing shortages, MAHs are encouraged also to have a risk management protocol in place, should a supply disruption occur, to mitigate its impact.

디렉티브 2001/83/EC의 제81조와 규정 2019/6의 제58조에 규정된 의무를 이행하고 제품 공급 부족 사태를 예방하기 위해, MAH가 공급 체인을 선제적으로 관리하는 것이 중요하다. 이와 관련해 MAH가 품질 리스크 관리 원칙에 따라 제조 절차, 규제 관리 절차, 공급 체인 관리 절차의 구체적인 리스크 평가를 선제적으로 실시하고, 이 가운데 취약 부분이 파악되면 적절하게 조치를 취할 필요가 있다. 의약품 공급 부족 사태 예방(및 대응)에 관한 가이드 문서가 많이 발행되었다(예, ISPE, PDA). 이들 가이드 문서는 MAH가 적절하게 대처하는데 도움이 될 것이다. 선제적인 공급 부족 예방 조치 이외에도, MAH는 리스크 관리 프로토콜을 구비하고 공급 장애 발생 시에 파급 영향을 완화할 필요가 있다.

It is worth noting that the ICH Guideline on Quality Risk Management (Q9) refers to product availability risks, and in that context, it links such risks with the potential for patient harm. This is an important point to take account of when working to prevent and mitigate the risks of medicines shortages.

ICH Q9 "품질 리스크 관리"에도 제품 가용성 리스크가 기술되어 있으며, 이 리스크를 환자 위해 가능성과 연계시켜 설명한다. 의약품 공급 부족 리스크를 예방하고 완화하기 위한 조치를 취할 때, 이 부분도 중요하게 고려할 필요가 있다.

5.7. 지속적 개선 활동(Continual Improvement Activities)

Guidance on the need for continual improvement activities was introduced into the GMP Guide in 2013, when Chapter 1 was revised to align it with the concepts and terminology

described in the ICH Q10 tripartite guideline on the Pharmaceutical Quality System.

ICH Q10 "제약 품질 시스템"에 기술된 개념과 용어에 맞춰 GMP 가이드의 1장을 개정한 2013년에, 지속적 개선 활동의 필요성에 관한 가이드라인이 GMP 가이드에 도입되었다.

Chapter 1 states that a Pharmaceutical Quality System appropriate for the manufacture of medicinal products should ensure that "Continual improvement is facilitated through the implementation of quality improvements appropriate to the current level of process and product knowledge" (Ref. Chapter 1, Paragraph 1.4(xi)). This is relevant to the MAH in several ways, including PQR activities, where the MAH's involvement in PQRs provides tangible benefits.

의약품 제조에 적절한 제약 품질 시스템은 "현 공정/제품 지식 수준에 적절한 품질 개선을 통해 지속적 개선을 추진"할 수 있어야 한다고 1장에 기술되어 있다. (참고: 1장, 1.4(xi)). 이 부분은 여러 방식으로 MAH와 관련이 있다. MAH의 PQR 관여가 가시적인 효과를 가져오는 PQR 활동도 여기에 포함된다.

For example, the responsibility that the MAH has to evaluate the results of PQRs provides it with process and product knowledge which it may not have had before then. This can help the MAH identify, with its manufacturing site partners, the need for specific continual improvement activities to be initiated.

예를 들어 MAH가 PQR 결과를 평가해야 한다는 책임의 이행 결과로, MAH는 전에는 갖고 있지 못했던 공정 및 제품 지식을 확보할 수 있다. 이렇게 되면, 파트너 제조 시설과 함께 MAH가 특정 지속적 개선 활동의 추진 필요성을 파악하는데 도움이 될 것이다.

PQR data can also enable the MAH to identify the need for improvement in its own regulatory affairs processes that operate in conjunction with the manufacturing sites. Examples here include the management of MA variations (relating to CTD Module 3 / Notice to Applicants Part 2) of the MA dossier, the support that the MAH provides manufacturing sites in relation to site change control activities (via the provision of regulatory impact assessments for specific change control proposals), amongst others.

또한 PQR 데이터를 토대로 MAH가 제조 시설과 연계하여 운영하는 자체 RA 절차의 개선 필요성을 파악할 수도 있다. 특히 MA 문서의 변경 관리(CTD 모듈 3 / NTA 파트 2 관련), 제조소 변경 관리 활동과 관련해 MAH가 제조 시설에 지원 제공(특정 변경안의 규제 관련 파급 영향 평가 결과 제공을 통해) 등을 예로 들 수 있다.

과학적 발전(Scientific Advances):

The concept of continual improvement in medicines manufacturing is related to advances in science. Articles 23 and 58 (3) of Directive 2001/83/EC and Regulation 2019/6, respectively, require MAHs to maintain MAs in line with scientific advances. Article 23 states that, after an authorisation has been issued, "the authorisation holder must, in respect of the methods of manufacture and control" provided for in the marketing authorisation application, take account of "scientific and technical progress and introduce any changes that may be required to enable the medicinal product to be manufactured and checked by means of generally accepted scientific methods". Article 58 (3) of the Veterinary Regulation has similar wording.

의약품 제조에 있어서 지속적 개선이라는 개념은 과학 분야의 발전과 관련이 있다. 각기 디렉티브 2001/83/EC와 규정 2019/6의 제23조와 제58(3)조에 따르면, MAH는 과학적 발전에 맞춰 MA를 유지관리해야 한다. 허가서 발행 이후에 "허가 보유자는 판매 허가 신청 문서에 기술된 제조 및 관리 방법과 관련해, 과학 기술의 발전을 고려하고 일반적으로 인정되는 과학적 방법으로 의약품을 제조하고 점검하는데 필요할 수 있는 변경을 추진"해야 한다"고 제23조에 기술되어 있다. 동물 의약품 규정의 제58(3)조에도 이와 유사한 기준이 있다.

- The above requirements place a responsibility on the MAH to work with the manufacturing sites in order to incorporate generally accepted scientific methods into the registered methods of manufacture and the registered controls.*
상기 기준에 따르면, MAH는 제조 시설과 협력하여 일반적으로 인정되는 과학적 방법을 등록된 제조 및 관리 방법에 통합시킬 책임이 있다.
- The MAH also has the responsibility to ensure that any variation applications which may be required in light of the above changes, are submitted to keep the marketing authorisation up-to-date.*
또한 MAH는 상기 변경에 따라 필요할 수 있는 허가 변경 신청 문서를 제출해 판매 허가를 최신 상태로 유지할 책임이 있다.
- This means that, for the manufacturing process, the process description as included in CTD Module 3 / Notice to Applicants Part 2 should be updated, where necessary, to include sufficient details according to current guidelines. In some cases, consideration should also be given to updating the manufacturing process itself.*

제조 공정인 경우에 CTD 모듈 3/NTA 파트 2에 기술된 공정 정보를 필요에 따라 업데이트하여 현행 가이드라인에 따라 충분히 구체적인 정보를 포함시켜야 한다는 의미이다. 제조 공정 자체의 업데이트를 고려해야 하는 경우도 있다.

It is considered also that, with regard to Article 23 of Directive 2001/83/EC and Article 58 (3) of Regulation 2019/6, a company's internal manufacturing documents which describe the manufacturing process should be kept updated in light of scientific and technical progress and that they contain sufficiently detailed information so as to ensure that key manufacturing details are not lost when site transfers occur.

또한 디렉티브 2001/83/EC의 제23조와 규정 2019/6의 제58(3)조와 관련해 제조 공정을 기술한 회사의 내부 제조 문서를 과학 기술의 발전을 반영해 지속적으로 업데이트하고, 시설 이전 시에 중요한 세부 제조 정보가 망실되지 않도록 하기 위하여 충분히 구체적인 정보가 내부 문서에 포함되도록 할 필요가 있다.

Regarding updates to the methods of control, the MAH is required to ensure that material and product specifications registered in the MA include tests according to the current pharmacopoeia and quality guidelines, and analytical methods should be able to detect/quantify relevant impurities to ICH and VICH thresholds.

관리 방법의 업데이트와 관련해 MAH는 MA에 포함시켜 등록한 물품 및 제품 규격에 현행 약전 및 품질 가이드라인에 따른 시험 항목을 포함시키고, ICH와 VICH 기준에 따라 관련 불순물을 검출/정량할 수 있는 시험 방법을 갖추도록 해야 한다.

In cases where a Ph. Eur. monograph is revised in line with scientific advances to control an active substance, it can be useful for an MAH to work with the manufacturing sites and consider the need for early testing of the substance in question according to the draft revised monograph, and to submit comments on the draft monograph to the EDQM, if necessary. Such activities involving the MAH and manufacturer could be described in a technical agreement.

활성 성분 관리와 관련하여 과학적 발전에 따라 유럽약전 모노그래프가 개정되는 경우, MAH가 제조 시설과 협력하여 모노그래프 개정안에 따라 해당 성분의 조기 시험 필요성을 검토하고, 필요한 경우에 모노그래프 개정안에 대한 의견을 EDQM에 제출하는 것도 도움이 될 수 있다. MAH와 제조업체의 이와 같은 활동을 기술 합의서에 기술할 수 있다.

지속적 개선에 대한 기타 참고 기준(Other References to Continual Improvement):

There are other references to continual improvement in the GMP Guide also which have relevance for the MAH. For example, Chapter 7, on Outsourcing, states that "the Contract Giver should monitor and review the performance of the Contract Acceptor and the identification and implementation of any needed improvement" (Ref. Chapter 7, Paragraph 7.7). *This places a responsibility upon the MAH to perform such review and monitoring activities in cases when it is a contact giver for an outsourced operation involving medicines manufacturing. It is considered that part of this responsibility may be fulfilled through an MAH's evaluation and assessment of the results of PQRs, as PQR data can be indicative of the performance of a manufacturer in the manufacture of a product.*

GMP 가이드에는 MAH와 관련이 있는 지속적 개선에 관한 부분이 있다. 예를 들어 아웃소싱에 관한 7장에 다음과 같이 기술되어 있다. "위탁 업체는 수탁 업체의 업무 행위, 그리고 개선이 필요한 부분의 파악과 추진을 모니터링하고 검토한다." (참고: 7장, 7.7항). 이에 따라 MAH는 의약품 제조와 관련된 아웃소싱 대상 작업의 위탁업체인 경우에 검토 및 모니터링을 실시할 책임이 있다. PQR 데이터가 제품 제조에 있어서 제조업체의 성과를 보여줄 수 있으므로, MAH의 PQR 결과 평가 및 확인을 통해 이 책임의 일부를 이행할 수 있다.

EU GMP 가이드의 변경에 따라 제조 공정 업데이트(Updating Manufacturing Processes in line with Changes to the EU GMP Guide):

Finally, it is important to note that the MAH has some responsibility in ensuring that updates to the GMP guide are incorporated at manufacturing site level. This is because, in Directive 2001/83/EC, Annex I, it is stated that "the manufacturing process shall comply with the requirements of Directive 91/356/EEC [since replaced in 2003 by Directive 2003/94/EC] laying down the principles and guidelines of GMP for medicinal products for human use and with the principles and guidelines on GMP, published by the Commission in the rules governing medicinal products in the EC, Volume 4." (It is noted that the Veterinary Regulation 2019/6 has similar wording in Annex I and Annex II.)

마지막으로 제조 시설 차원에서 GMP 가이드 업데이트 사항을 반영하도록 할 책임이 MAH에게도 일부 있음을 인식하는 것이 중요하다. 디렉티브 2001/83/EC의 부록 I에 다음과 같이 기술되어 있기 때문이다. "제조 공정은 사람 의약품 GMP 원칙과 가이드라인을 규정한 디렉티브 91/356/EEC(2003년에 디렉티브 2003/94/EC로 대체)의 기준과 볼륨 4의 EC 의약품 규제 규칙을 정하여 집행위원회가 발행한 GMP 원칙과 가이드라인에 부합해야 한다." (동물

의약품 규정 2019/6의 부록 I과 부록 II에도 이와 유사한 문구가 있다.)

The above relates to the manufacturing process as described in the MA, and as it is the MAH who seeks to register the manufacturing process in the dossier, the above Annex I requirement places an obligation upon the MAH to ensure that the registered manufacturing process is in line with current GMP guidance. This is relevant in the context of continual improvement, because the GMP Guide undergoes periodic improvement activities itself.

상기 문구는 MA에 기술된 제조 공정과 관련이 있으며, 허가 문서에 제조 공정을 기술하여 등록하는 주체가 MAH이므로, 상기 부록 I의 기준에 따라 MAH는 등록된 제조 공정 정보가 현행 GMP 가이드라인에 부합하도록 할 의무가 있다. 지속적 개선 측면과도 관련이 있는데, GMP 가이드 자체가 주기적으로 개선되기 때문이다.

6. FMD 관련 책임(Falsified Medicines Directive (FMD)-related Responsibilities)

In relation to medicinal products for human use, where applicable, the MAH has a number of responsibilities related to the Falsified Medicines Directive (FMD) 2011/62/EU and the related Delegated Regulations (including the Safety Features Regulation 2016/161). One of those responsibilities, as discussed in Section 5.2 of this Reflection Paper (Audits & Qualification Activities), relates to the need to confirm the GMP status of the active substance manufacturer by means of GMP audits. This responsibility is stated in Article 8(ha) of Directive 2001/83/EC, which originated in the FMD Directive.

해당되는 경우에 사람 의약품과 관련해 MAH는 FMD 2011/62/EU와 관련 위임 규정(안전 장치 규정 2016/161 포함)에 따라 여러 가지 책임을 진다. 이 문서의 5.2항(감사 및 적격성평가)에 기술한 바와 같이, 이와 같은 책임 가운데 하나는 GMP 감사를 통해 활성 성분 제조업체의 GMP 상태를 확인할 필요성과 관련이 있다. 이 책임이 FMD 디렉티브에서 유래한 디렉티브 2001/83/EC의 제8(ha)조에 명시되어 있다.

안전 장치(Safety Features):

Other FMD-related responsibilities concern safety features on product packaging:

기타 FMD 관련 책임은 제품 포장의 안전 장치와 관련된 것이다.

- Commission Delegated Regulation (EU) 2016/161 sets out what is expected of the MAH in relation to the upload to the repositories system of pack serialisation data, as well as

responsibilities in relation to the decommissioning of pack serialisation codes.

집행위원회 위임 규정 (EU) 2016/161에 포장 일련번호 데이터의 리포지토리 시스템 업로드 관련 MAH의 역할과 포장 일련번호 코드 삭제와 관련된 책임이 규정되어 있다.

- Article 33 of this Regulation requires the MAH to ensure that the information of unique identifier and various additional defined data about the medicinal product and its distribution are "uploaded to the repositories system before the medicinal product is released for sale or distribution by the manufacturer, and that it is kept up to date thereafter." (Note that the Q&A Document on the Commission's Website provides additional guidance in this area – see Q&A 4.5.)

이 규정의 제33조에 따르면, MAH는 고유 식별 정보와 의약품 및 의약품 유통에 관한 각종 추가 데이터를 "제조업체가 의약품 판매 또는 유통을 위해 출하하기 전에 리포지토리 시스템에 업로드하고, 이후에도 최신 상태를 유지"해야 한다. (집행위원회 웹사이트의 Q&A 문서에 이와 관련된 추가 가이드라인이 있다. - Q&A 4.5 참조.)

It is considered that the QP who certifies batches prior to their release to the market should be satisfied with the arrangements that have been put in place by the MAH for the upload of the safety features data to the repositories system. (In relation to QP responsibilities in this general area, it is useful to note that Annex 16 to the GMP Guide places a responsibility on the QP to ensure that the following point is secured, that:

배치 출하에 앞서 배치를 증명하는 QP는 리포지토리 시스템에 안전 장치 데이터를 업로드하기 위해 MAH가 갖춘 절차를 확인해야 할 것이다. (이에 대한 QP의 책임과 관련해, GMP 가이드 부록 16에 다음 항목을 확인할 QP의 책임이 규정되어 있다.)

"In the case of medicinal products for human use intended to be placed on the market in the Union, the safety features referred to in Article 54(o) of Directive 2001/83/EC, as amended, have been affixed to the packaging, where appropriate." (Ref. Annex 16, Paragraph 1.7.21).

"EU 시장에서 판매될 사람 의약품인 경우, 디렉티브 2001/83/EC의 제54(o)조에 규정된 안전 장치를 포장재에 적절하게 구비해야 한다." (참고: 부록 16, 1.7.21)

Annex 16 indicates that this task may be delegated to "appropriately trained personnel or third parties", and in this regard, the Annex recognises that the QP will "need to rely on the pharmaceutical quality system" that is in place and it requires the QP to have "on-

going assurance that this reliance is well founded". (Ref. Annex 16, Paragraph 1.7.)

부록 16에는 이 업무를 "적절하게 교육 훈련을 받은 작업자나 제3자"에게 위임할 수 있고, 이와 관련해 QP는 구축된 "제약 품질 시스템에 의거하여 업무를 수행할 필요가 있으며, QP는 "이와 같은 방식이 충분한 타당성이 있음을 지속적으로 확인"해야 한다고 기술되어 있다. (참고: 부록 16, 1.7항)

It is considered that the transfer of the unique identifier (UI) data from the location where they were generated until their upload to the European Hub is performed in a secure manner and in such a way that the integrity of data is not compromised.

UI 데이터가 생성되었던 곳에서 유럽 허브로 업로드할 때까지 데이터의 완전성이 훼손되지 않는 방식으로 안전하게 관리해야 한다.

리포지토리 시스템과 MAH 책임(The Repositories System & MAH Responsibilities):

The repositories system is expected to be established and managed by the MAHs (Ref. Paragraph 28 of the preamble text of Delegated Regulation (EU) 2016/161). Article 32 of the Delegated Regulation sets out the required structure of the repositories system – there should be a central information and data router (known as the European Hub) and repositories which serve the territory of one or multiple Member States. Those repositories are required to be connected to the EU-Hub. The European Medicines Verification Organisation (EMVO) is the organisation representing stakeholders who have taken responsibility for the formation of the European Medicines Verification System (EMVS/EU-Hub).

MAH가 리포지토리 시스템을 구축하고 관리해야 할 것이다. (참고: 위임 규정 (EU) 2016/161 전문의 28번 항목). 위임 규정의 제32조에 리포지토리 시스템의 구조가 규정되어 있다. 중앙 정보 및 데이터 라우터("유럽 허브")와 하나 이상의 회원국 영역을 대상으로 하는 리포지토리로 구성해야 한다. 이 리포지토리를 EU 허브와 연결한다. EMVO는 EMVS/EU-허브를 책임지는 이해관계자를 대표하는 조직이다.

Each EU Member State is expected to implement a National Medicines Verification System (NMVS) which will be set up and managed by a National Medicines Verification Organisation (NMVO). The MAHs are expected to liaise with both the EMVO and the relevant NMVOs for the concerned products.

각 EU 회원국은 NMVO가 구축하고 관리하는 NMVS를 갖춰야 한다. MAH는 관련 제품에 대하여 EMVO와 해당 NMVO 모두와 관계를 유지할 필요가 있다.

Various items of information are required to be uploaded to the repositories system, including:
다음을 포함해 다양한 정보를 리포지토리 시스템에 업로드해야 한다.

- The data elements of the unique identifier;
고유 식별 정보의 데이터 요소
- The coding scheme of the product code;
제품 코드 부여 방법
- The name and the common name of the medicinal product, the pharmaceutical form, the strength, the pack type and the pack size;
의약품 명칭과 일반명, 제형, 함량, 포장 유형, 포장 단위
- The Member State or Member States where the medicinal product is intended to be placed on the market;
의약품을 판매하고자 하는 회원국
- The name and address of the manufacturer placing the safety features;
제품에 안전 장치를 배치하는 제조업체 명칭과 주소.
- A list of wholesalers who are designated by the MAH, by means of a written contract, to store and distribute the products covered by the marketing authorisation on his behalf.
MAH를 대신하여 판매 허가 대상 제품을 보관하고 유통하며, 계약서를 체결하여 MAH가 지정한 도매업체 리스트.

This and other information is intended to be stored in all of the national or supranational repositories serving the territory of the Member State, or Member States, where the medicinal product bearing the UI is intended to be placed on the market for at least one year after the expiry date of the medicinal product, or five years after the product has been released for sale or distribution, whichever is longer. The same responsibility applies to persons responsible for placing parallel imported or parallel distributed medicinal products onto the market.

이 정보와 기타 정보는 UI가 표시된 의약품의 출하 대상 회원국 영역을 대상으로 하는 모든 국가 또는 초국가 리포지토리에 의약품 유효 기한 만료 이후 최소 1년이나 판매 또는

유통을 위한 제품 출하 이후 5년 가운데 더 긴 기간 동안 보관한다. 병행 수입 의약품이나 병행 유통 의약품의 출시 책임을 맡은 자에게도 동일한 책임이 적용된다.

일련번호 데이터 - 업로드 책임(Serialisation Data - Uploading Responsibilities):

The MAH may delegate the uploading of the information laid down in Article 33(2) to a third party; such delegation is expected to be documented in a written agreement between both parties. It is important to note that the MAH may subcontract, or delegate, data uploading only to parties which perform the data upload by means of infrastructure, hardware and software, which is physically located within the EEA. Importantly, the MAH remains legally responsible for such tasks, as stated in the document titled 'Safety Features For Medicinal Products For Human Use; Questions And Answers', available on the European Commission's website.

MAH는 제33(2)조에 규정된 정보의 업로드 업무를 제3자에게 위임할 수 있다. 이와 같은 위임을 양자가 체결하는 합의서에 명시한다. EEA 역내에 물리적으로 위치하는 인프라스트럭처, 하드웨어, 소프트웨어를 이용해 데이터 업로드를 수행하는 자에게만 MAH가 데이터 업로드를 위탁하거나 위임할 수 있다는 것이 중요하다. 하지만 "사람 의약품 안전 장치: 질문/답변"(유럽 집행위원회 웹사이트 참조)에 기술된 바와 같이, 이 업무에 대한 법적인 책임은 MAH에게 있다.

고유 식별 정보 삭제 책임(Unique Identifier Decommissioning Responsibilities):

In relation to decommissioning, which is a term that relates to various pack statuses within the repositories, including the pack status called 'supplied', it is an MAH responsibility according to Article 40 of the Delegated Regulation to ensure the decommissioning of pack codes in the case of a product recall or withdrawal. Article 40 states that "the marketing authorisation holder shall promptly take all the following measures:

"공급"이라고 부르는 포장 상태를 포함해, 리포지토리의 각종 포장 상태와 관련된 용어인 삭제와 관련해, 제품 리콜 또는 회수 시에 포장 코드를 삭제할 책임이 위임 규정 제40조에 따라 MAH에게 있다. 제40조에 다음과 같이 규정되어 있다. "판매 허가 보유자는 다음 조치를 모두 즉시 추진해야 한다.

- (a) ensure the decommissioning of the unique identifier of a medicinal product which is to be recalled or withdrawn, in every national or supranational repository serving the

territory of the Member State or Member States in which the recall or the withdrawal is to take place;

의약품 리콜 또는 회수가 진행되는 회원국 영역을 대상으로 하는 모든 국가 또는 초국가 리포지토리에서 리콜 또는 회수 대상 의약품의 고유 식별 정보를 삭제한다.

- (b) ensure the decommissioning of the unique identifier, where known, of a medicinal product which has been stolen, in every national or supranational repository in which information on that product is stored;

도난 당한 의약품의 고유 식별 정보(알고 있는 경우)를 해당 제품에 대한 정보가 저장된 모든 국가 또는 초국가 리포지토리에서 삭제한다.

- (c) indicate in the repositories referred to in points (a) and (b) that that product has been recalled or withdrawn or stolen, where applicable."

제품이 리콜 또는 회수되거나 도난 당했음을 (a)와 (b)의 리포지토리에 표시한다.

The same responsibility applies to persons responsible for placing parallel imported or parallel distributed medicinal products onto the market.

병행 수입 또는 병행 유통 의약품의 출시 책임을 맡은 자에게도 동일한 책임이 적용된다.

It is worth noting that "decommissioned" as such is not a status in the system; multiple statuses that are different from "active" have been developed in the EMVS by EMVO, such as "RECALLED", "DESTROYED" or "STOLEN". All of these are considered as "decommissioned".

"삭제" 자체는 시스템에서 어떤 상태에 해당되는 것은 아니다. EMVS에서 "활성" 상태가 아닌 여러 가지 상태(예, "리콜", "폐기", "도난")를 EMVO가 개발했는데, 이 모든 것을 "삭제"로 간주한다.

For the above responsibilities to be met by the MAH, it is considered that there should be robust communication systems in place between the MAH and the manufacturer (or other third party) to whom such tasks have been delegated. This is because the various data elements that must be uploaded to the repositories system may be held by the different entities – the manufacturer will likely hold the actual pack serialisation codes per batch, while the MAH may hold the information about the wholesalers which have been designated by it to store and distribute the product, as well as information about the distribution of free medical samples and about product recall actions.

MAH가 상기 책임을 이행하기 위하여, 관련 업무를 위임 받은 제조업체(또는 기타 제3자)와 MAH 사이에 견고한 커뮤니케이션 시스템을 갖출 필요가 있다. 리포지토리 시스템에 업로드해야 하는 다양한 데이터 요소를 여러 관련자가 보유하고 있을 수 있기 때문이다. 제조업체는 배치별 실제 포장 일련번호 코드를 갖고 있을 것이고, MAH는 제품을 보관하고 유통하도록 MAH가 지정한 도매업체에 대한 정보와 무료 의료 샘플 공급과 제품 리콜 조치에 관한 정보를 갖고 있을 것이다.

7. 결론(Conclusion)

The EU Guide to GMP refers in several places to MAH companies and their responsibilities in relation to GMP. Such responsibilities are spread over various chapters and annexes of the Guide, and are quite numerous. There are also various GMP-related responsibilities for MAHs stated in applicable medicines legislation. There appears, however, to be a lack of clarity and understanding as to what these responsibilities actually are in their totality, and what they mean for MAHs, especially at a practical level. Thus, it was considered that it would be of benefit to MAHs (and also to manufacturers, GMP Inspectors and other stakeholders) if these responsibilities were documented in one place and adequately explained. This Reflection Paper seeks to address this.

MAH, 그리고 GMP와 관련된 MAH의 책임이 EU GMP 가이드의 여러 부분에 언급되어 있다. MAH의 책임이 상당히 많고 GMP 가이드의 여러 장과 부록 문서에서 다루고 있다. 또한 의약품 법률에도 GMP 관련 MAH 책임이 명시되어 있다. 하지만 전체적으로 이 책임이 실제로 어떤 것이고 특히 실무적으로 MAH에게 어떤 의미가 있는지 명확하지 않고 이해하기 쉽지 않아 보인다. 그러므로 이 책임을 한 곳에 정리하고 적절하게 설명하는 것이 MAH(와 제조업체, GMP 실사자, 기타 이해관계자)에게 도움이 되리라고 생각했다. 이것이 이 문서가 추구하는 것이다.

While it is recognised that many MAH companies are not directly engaged in the manufacture of medicinal products themselves, GMP is an area that has direct relevance for them. Indeed, it is of interest that the GMP Guide states the following: "...the ultimate responsibility for the performance of a medicinal product over its lifetime, its safety, quality and efficacy, lies with the marketing authorisation holder". A significant part of the performance of a medicinal product relates to compliance with the GMP requirements during product manufacturing.

많은 MAH 회사가 의약품 제조에 직접 관여하지 않지만, GMP는 MAH에도 직접적인 연관성이 있는 영역이다. 실제로 GMP 가이드에 다음과 같이 기술되어 있다. "... 일생 동안

의약품의 성능, 안전성, 품질, 유효성에 대한 궁극적인 책임은 MAH에게 있다." 의약품 성능 보증에 있어서 많은 부분이 제품 제조 시의 GMP 기준 준수와 관련이 있다.

This Reflection Paper sets out what the various responsibilities for MAHs are and it seeks to explain their practical implications. It essentially seeks to present a more complete picture of the regulatory environment with respect to GMP in which the MAH operates. It groups the responsibilities under a number of different themes; this is in an effort to illustrate the general areas in which the responsibilities lie, and to provide a holistic view of them. It is intended that this Reflection Paper will provide increased clarity for MAHs in this area, and that it will serve as a useful resource for MAHs when designing (or reviewing) their internal systems as well as their interactions with manufacturing sites.

이 문서는 MAH의 다양한 책임을 정리하고 실무적으로 어떤 의미가 있는지 설명하기 위한 것이다. MAH와 관련된 GMP 규제 환경을 전반적으로 정리하는 것이 목적이다. 주제별로 구분하여 MAH의 책임을 정리했다. 책임 영역을 전반적으로 정리하고 MAH의 책임을 총체적으로 설명하기 위한 것이다. 이 문서는 MAH의 책임을 더욱 명확하게 이해하는데 기여하고, MAH가 내부 시스템, 그리고 제조 시설과 관련된 절차를 설계(또는 검토)하는데 도움이 되는 유용한 자료라 할 수 있다.

Overall, this Reflection Paper is intended to be of assistance to MAHs as they work with the product manufacturers and other stakeholders to facilitate compliance of the medicines placed on the market, in terms of GMP and the MA. This ultimately serves the interests of patients and animals, as it contributes to ensuring the availability of high quality, safe and effective medicines.

결론적으로 이 문서는 MAH가 제품 제조업체 및 기타 이해관계자를 상대하는데 도움이 되는 정보를 제공하여, GMP 및 MA와 관련해 시판 의약품의 규제 기준 준수에 기여하기 위한 것이다. 우수한 품질, 안전성, 유효성을 갖춘 의약품의 공급에 기여하므로, 궁극적으로 환자와 동물에 도움이 되리라 생각한다.

8. 참고 문헌(References)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use
https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 2B Presentation and Content of the Dossier (Human Medicinal Products)
https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 6B Presentation and Content of Application Dossier (Veterinary Medicinal Products)
https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-6/b/nta_volume_6b_2015_.pdf

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. (Consolidated version : 16/11/2012) <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20121116&qid=1472567249742&from=EN>
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council of 11 December 2018 on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0006&from=EN>

Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:262:0022:0026:en:PDF>

Directive 1991/412/EEC of 23 July 1991 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for veterinary medicinal products
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-5/dir_1991_412/dir_1991_412_en.pdf

Commission Directive (EU) 2017/1572 of 15 September 2017 supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council as regards the principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use
<https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2017/1572/oj>

Directive 2011/62/EU of the European Parliament and of the Council of 8 June 2011 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:174:0074:0087:EN:PDF>

Commission Delegated Regulation (EU) No 2016/161 of 2 October 2015 supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council by laying down detailed rules for the safety features appearing on the packaging of medicinal products for human use (OJ L 32, 9.2.2016, p. 1-27)

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2016_161/reg_2016_161_en.pdf

European Medicines Agency: EMA/196292/2014; Guidance for the template for the qualified person's declaration concerning GMP compliance of active substance manufacture "The QP declaration template"

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/06/WC500167852.pdf

ICH Q10, Pharmaceutical Quality System, dated 4 June 2008

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf

Final Concept Paper on ICH Q12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management, dated 28 July 2014, Endorsed by the ICH Steering Committee on 9 September 2014

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q12/Q12_Final_Concept_Paper_July_2014.pdf

ICH Q12, Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management, adopted 20 November 2019

https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Guideline_Step4_2019_1119.pdf

Veterinary ICH Impurities Guidelines

<http://www.vichsec.org/guidelines/pharmaceuticals/pharma-quality/impurities.html>

PDA Technical Report No. 68 titled Risk-based Approach for Prevention and Management of Drug Shortages, January 2015, available at <https://store.pda.org/ProductCatalog/>

ISPE Drug Shortages Prevention Plan, A Holistic View from Root Cause to Prevention, October 2014

<https://www.ispe.org/sites/default/files/initiatives/drug-shortages/drug-shortages-prevention-plan.pdf>

Prevention of Drug Shortages Based on Quality and Manufacturing Issues, Final report by the inter-associations team with representatives from EFPIA / EGA / AESGP / PPTA, ISPE, and PDA, 23/12/2014

<https://ispe.org/sites/default/files/initiatives/drug-shortages/prevention-drug-shortages-report-ema.pdf>

Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human

(Text with EEA relevance) 2013/C 343/01

http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.C_.2013.343.01.0001.01.ENG&toc=OJ:C:2013:343:TOC

Compliance Management Procedure - Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information - revision 18 (europa.eu)

9. 약어(List of Abbreviations)

ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products
ASMF	Active Substance Master File
CTD	Common Technical Document
CAPA	Corrective Actions and Preventive Actions
CEP	Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use

CMO	Contract Manufacturing Organisation
EC	European Commission
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines
EMA	European Medicines Agency
EEA	European Economic Area
EMVO	European Medicines Verification Organisation
EMVS	European Medicines Verification System
EudraGMDP	- the name for the Union database referred to in article 111(6) of Directive 2001/83/EC and article 80(6) of Directive 2001/82/EC 디렉티브 2001/83/EC의 제111(6)조와 디렉티브 2001/82/EC의 제80(6)조에 기술된 EU 데이터베이스 명칭.
EUDRA	European Union Drug Regulatory Authority
FMD	Falsified Medicines Directive (2011/62/EU)
GDP	Good Distribution Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
GMDP	Good Manufacturing Practice / Good Distribution Practice
HVAC	Heating, Ventilation and Air Conditioning
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
MA	Marketing Authorisation
MAA	Marketing Authorisation Application
MAH	Marketing Authorisation Holder
MIA	Manufacturing and Importation Authorisation
NMVS	National Medicines Verification System
NMVO	National Medicines Verification Organisation
PDA	Parenteral Drug Association
PQR	Product Quality Review
QP	Qualified Person
PQS	Pharmaceutical Quality System
QMS	Quality Management System
RH	Registration Holder
RP	Responsible Person
SOP	Standard Operating Procedure

TRH Traditional-use Registration Holder
UI Unique Identifier

gmpeye