

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR
PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED GUIDELINE

품질 리스크 관리
(QUALITY RISK MANAGEMENT)
Q9(R1)

Final version

Adopted on 18 January 2023

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of ICH regions.

Q9(R1)
Document History

Q9

Code	History	Date
Q9	Approval by the Steering Committee under Step 4 and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies.	9 November 2005

Revision of Q9

Code	History	Date
Q9(R1)	Endorsement by the Members of the ICH Assembly under Step 2 and release for public consultation (document dated 18 November 2021)	18 November 2021
Q9(R1)	Adoption by the Regulatory Members of the ICH Assembly under Step 4	18 January 2023
Q9(R1)	Minor typographical correction on page 16	26 January 2023

Legal notice: This document is protected by copyright and may, with the exception of the ICH logo, be used, reproduced, incorporated into other works, adapted, modified, translated or distributed under a public license provided that ICH's copyright in the document is acknowledged at all times. In case of any adaption, modification or translation of the document, reasonable steps must be taken to clearly label, demarcate or otherwise identify that changes were made to or based on the original document. Any impression that the adaption, modification or translation of the original document is endorsed or sponsored by the ICH must be avoided.

The document is provided "as is" without warranty of any kind. In no event shall the ICH or the authors of the original document be liable for any claim, damages or other liability arising from the use of the document.

The above-mentioned permissions do not apply to content supplied by third parties. Therefore, for documents where the copyright vests in a third party, permission for reproduction must be obtained from this copyright holder.

ICH Harmonised Guideline
Quality Risk Management
Q9(R1)
ICH Consensus Guideline

목차

1. 서론(INTRODUCTION)
2. 적용 범위(SCOPE)
3. 품질 리스크 관리 원칙(PRINCIPLES OF QUALITY RISK MANAGEMENT)
4. 일반 품질 리스크 관리 절차(GENERAL QUALITY RISK MANAGEMENT PROCESS)
 - 4.1 책임(Responsibilities)
 - 4.2 품질 리스크 관리 절차의 개시(Initiating a Quality Risk Management Process)
 - 4.3 리스크 평가(Risk Assessment)
 - 4.4 리스크 통제(Risk Control)
 - 4.5 리스크 커뮤니케이션(Risk Communication)
 - 4.6 리스크 검토(Risk Review)
5. 리스크 관리 방법(RISK MANAGEMENT METHODOLOGY)
 - 5.1 품질 리스크 관리의 공식성(Formality in Quality Risk Management)
 - 5.2 리스크 기반 의사 결정(Risk-based Decision Making)
 - 5.3 주관성 관리 및 최소화(Managing and Minimizing Subjectivity)
6. 품질 리스크 관리와 업계/규제 업무의 통합(INTEGRATION OF QUALITY RISK MANAGEMENT INTO INDUSTRY AND REGULATORY OPERATIONS)
 - 6.1 품질/제조 문제로 인한 제품 가용성 리스크와 관련해 품질 리스크 관리의 역할(The role of Quality Risk Management in Addressing Product Availability Risks Arising from Quality/Manufacturing Issues)
7. 용어 정의(DEFINITIONS)
8. 참고 문헌(REFERENCES)

ANNEX I: 품질 리스크 관리 방법과 도구(QUALITY RISK MANAGEMENT METHODS AND TOOLS)

- I.1 기본 리스크 관리 촉진 방법(Basic Risk Management Facilitation Methods)
- I.2 FMEA(Failure Mode Effects Analysis)
- I.3 FMECA(Failure Mode, Effects and Criticality Analysis)
- I.4 FTA(Fault Tree Analysis)
- I.5 HACCP(Hazard Analysis and Critical Control Points)
- I.6 HAZOP(Hazard Operability Analysis)
- I.7 PHA(Preliminary Hazard Analysis)
- I.8 리스크 랭킹 및 필터링(Risk Ranking and Filtering)
- I.9 관련 통계 도구(Supporting Statistical Tools)

ANNEX II: 품질 리스크 관리의 적용(POTENTIAL APPLICATIONS FOR QUALITY RISK MANAGEMENT)

- II.1 통합 품질 경영의 한 부분으로써 품질 리스크 관리(Quality Risk Management as Part of Integrated Quality Management)
- II.2 규제 업무의 한 부분으로써 품질 리스크 관리(Quality Risk Management as Part of Regulatory Operations)
- II.3 개발의 한 부분으로써 품질 리스크 관리(Quality Risk Management as Part of Development)
- II.4 시설, 설비, 유틸리티의 품질 리스크 관리(Quality Risk Management for Facilities, Equipment and Utilities)
- II.5 물품 관리의 한 부분으로써 품질 리스크 관리(Quality Risk Management as Part of Materials Management)
- II.6 생산의 한 부분으로써 품질 리스크 관리(Quality Risk Management as Part of Production)
- II.7 시험 관리 및 안정성 시험의 한 부분으로써 품질 리스크 관리(Quality Risk Management as Part of Laboratory Control and Stability Studies)
- II.8 포장 및 표시 작업의 한 부분으로써 품질 리스크 관리(Quality Risk Management as Part of Packaging and Labelling)
- II.9 공급 체인 관리의 한 부분으로써 품질 리스크 관리(Quality Risk Management as Part of Supply Chain Control)

ICH Q9(R1) Guideline

1. 서론(INTRODUCTION)

Risk management principles are effectively utilized in many areas of business and government including finance, insurance, occupational safety, public health, pharmacovigilance, and by agencies regulating these industries. In the pharmaceutical sector, the principles and framework of ICH Q9, coupled with the official ICH training material that supports this guideline, are instrumental in enhancing the application of effective quality risk management by industry and regulators. The importance of quality systems has been recognized in the pharmaceutical industry and it is evident that quality risk management is a valuable component of an effective quality system.

금융, 보험, 산업 안전, 공중 보건, 약물 감시 등 각종 산업 및 공공 분야와 관련 규제 기관이 리스크 관리 원칙을 효과적으로 활용하고 있다. 제약 업계에서는 ICH Q9의 원칙과 프레임워크, 그리고 이 가이드라인을 뒷받침하는 ICH 공식 교육 자료가 업계와 규제 기관이 효과적인 품질 리스크 관리를 적용하는데 중요한 역할을 한다. 또한 제약업계에서는 품질 시스템의 중요성이 강조되어 왔으며, 그러므로 품질 리스크 관리가 효과적인 품질 시스템의 핵심 요소임이 명확하다.

It is commonly understood that risk is defined as the combination of the probability of occurrence of harm and the severity of that harm. However, achieving a shared understanding of the application of risk management among diverse stakeholders is difficult because each stakeholder might perceive different potential harms, place a different probability on each harm occurring and attribute different severities to each harm. In addition, subjectivity can directly impact the effectiveness of risk management activities and the decisions made. Therefore, it is important that subjectivity is managed and minimized. In relation to pharmaceuticals, although there are a variety of stakeholders, including patients and medical practitioners as well as government and industry, the protection of the patient is of prime importance when managing the risk to product quality and availability, when availability risks arise from quality/manufacturing issues.

일반적으로 리스크는 위해 발생 확률과 그 위해의 심각성을 종합한 것으로 정의된다. 하지만 다양한 이해 관계자 모두가 리스크 관리를 이해하고 공유하기란 매우 어렵다. 이해 관계자마다 잠재 위해에 대한 인식이 다르고 위해 발생 가능성도 다르게 생각하며 위해의 심각성도 다르게 판단하기 때문이다. 또한 주관성이 리스크 관리 활동의 효과와 의사 결정에 직접적으로 영향을 줄 수 있다. 그러므로 주관성을 관리하고 최소화하는 것이

중요하다. 의약품과 관련해서도 환자와 의사, 정부, 업체 등 다양한 이해 관계자가 있지만, 제품 품질 및 가용성 리스크(품질/제조 문제 때문에 제품 가용성 리스크가 발생하는 경우) 관리에서 가장 중요한 부분이 환자 보호이다.

The manufacturing and use of a drug (medicinal) product, including its components, necessarily entail some degree of risk. The risk to its quality is just one component of the overall risk. It is important to understand that product quality is assured based on appropriate risk-based decision-making throughout the product lifecycle, such that the attributes that are important to the quality of the drug (medicinal) product are maintained and the product remains safe and effective.

원자재를 포함하여 의약품 제조 및 사용에 리스크가 어느 정도 존재하기 마련이다. 의약품 품질 리스크는 전체 리스크 가운데 한 부분에 불과하다. 제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 적절한 리스크 기반 의사 결정을 토대로 제품 품질을 보증하여, 의약품의 품질에 중요한 특성을 지속적으로 관리하고 제품 안전성과 유효성을 유지해야 함을 이해하는 것이 중요하다.

An effective quality risk management approach can further ensure the quality of the drug (medicinal) product to the patient by providing a proactive means to identify and control potential quality issues during development, manufacturing, and distribution. This includes an appropriate application of root cause analysis that can identify and address the root cause(s) and other causal factors (e.g., human-related) of such issues. A proactive approach to quality risk management is beneficial, as it facilitates robust product design and continual improvement, and it is of strategic importance in achieving an effective pharmaceutical quality system. (See ICH Q10 for guidance in relation to an effective pharmaceutical quality system.) Additionally, use of quality risk management can improve the decision-making if a quality problem arises.

효과적인 품질 리스크 관리는 개발, 제조, 유통 과정에서 잠재 품질 문제를 선제적으로 파악하고 통제하는 수단을 제공함으로써, 환자에게 공급되는 의약품의 품질을 더욱 보장할 수 있다. 이와 같은 문제의 근본 원인과 기타 원인 요소(예, 사람 관련)를 파악하고 처리할 수 있는 근본 원인 분석을 적절하게 적용하는 것도 포함된다. 선제적 품질 리스크 관리는 견고한 제품 디자인과 지속적 개선을 촉진하고, 효과적인 제약 품질 시스템을 달성하는데 전략적으로 중요한 역할을 한다. (효과적인 제약 품질 시스템과 관련된 가이드라인은 ICH Q10을 참조한다.) 또한 품질 리스크 관리는 품질 문제 발생 시의 의사 결정에 기여할 수 있다.

In the development phase and as part of validation, quality risk management is part of building knowledge and understanding risk scenarios, so that appropriate risk control can be decided upon for use during the commercial manufacturing phase. In this context, knowledge is used to make informed risk-based decisions, trigger re-evaluations and stimulate continual improvements. Effective and proactive quality risk management can enable better, more informed and timely decisions throughout the lifecycle. This can provide regulators with greater assurance of a company's ability to deal with potential risks and avert problems, and can beneficially affect the extent and level of direct regulatory oversight.

개발 단계와 밸리데이션 시에 품질 리스크 관리 방식으로 지식을 축적하고 리스크 시나리오를 이해하여, 상업적 제조 단계에 적용할 적절한 리스크 통제 방법을 결정할 수 있다. 이때 지식을 활용해 충분한 정보를 토대로 리스크 기반 의사 결정을 하고 재평가를 촉진하며 지속적 개선을 추진한다. 효과적이고 선제적인 품질 리스크 관리는 라이프사이클 전체적으로 더 많은 정보를 토대로 적시에 더 나은 의사 결정을 내리는데 기여한다. 잠재 리스크 처리와 문제 예방 능력이 있는 회사라는 확신을 규제 기관에 심어주고, 규제 기관의 직접적인 감독 수준과 강도에도 긍정적인 영향을 줄 수 있다.

The application of digitalization and emerging technologies in the manufacture and control of drug (medicinal) products can lead to risk reduction, when such technologies are fit for their intended use. However, they can also introduce other risks that may need to be controlled. The application of quality risk management to the design, validation and technology transfer of advanced production processes and analytical methods, advanced data analysis methods and computerized systems is important.

디지털화와 신기술이 예정 용도에 적합하면, 의약품 제조 및 관리 분야의 디지털화와 신기술 적용이 리스크 감소에 기여할 수 있다. 하지만 통제할 필요가 있는 다른 리스크가 발생할 수도 있다. 첨단 생산 공정과 분석 방법, 첨단 데이터 분석 방법, 컴퓨터화 시스템의 디자인, 밸리데이션, 기술 이전에 품질 리스크 관리를 적용하는 것이 중요하다.

The purpose of this document is to offer a systematic approach to quality risk management that leads to better, more informed, and timely decisions. It serves as a foundation or resource document that is independent of, yet supports, other ICH Quality documents and complements existing quality practices, requirements, standards, and guidelines within the pharmaceutical industry and regulatory environment. It specifically provides guidance on the principles and some of the tools of quality risk management that can enable more effective and consistent risk-based decisions, both by regulators and industry, regarding the quality of drug substances and drug (medicinal) products across the product lifecycle. It is not intended

to create any new expectations beyond the current regulatory requirements.

이 문서의 목적은 더 많은 정보를 바탕으로 적시에 더 나은 의사 결정을 내리기 위한 체계적인 품질 리스크 관리 방법을 제공하는 것이다. 이 문서는 다른 ICH 품질 문서와 독립되어 있으나 이들 문서를 뒷받침하는 기본 문서 또는 참고 문서 역할을 하며, 제약 업계와 규제 환경의 기존 품질 절차, 기준, 표준, 가이드라인을 보완한다. 구체적으로 설명하면, 제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 원료의약품과 완제의약품의 품질과 관련해 규제 기관과 업체 모두가 더 효과적이고 일관된 리스크 기반 의사 결정을 내릴 수 있게 하는, 품질 리스크 관리 원칙과 일부 도구를 이 문서에서 설명한다. 현재의 규제 기준 범위를 벗어나는 새로운 기준을 제시하기 위한 것이 아니다.

An understanding of formality in quality risk management may lead to resources being used more efficiently, where lower risk issues are dealt with via less formal means, freeing up resources for managing higher risk issues and more complex problems that may require increased levels of rigor and effort. An understanding of formality can also support risk-based decision-making, where the level of formality that is applied may reflect the degree of importance of the decision, as well as the level of uncertainty and complexity which may be present.

품질 리스크 관리에서 공식성을 적절하게 이해하면, 자원을 더 효율적으로 사용할 수 있다. 리스크가 낮은 문제는 덜 공식적인 수단으로 처리하여, 엄격성과 활동 수준을 높여야 하는 리스크가 더 큰 문제나 더 복잡한 문제의 관리에 더 많은 자원을 투입할 수 있다. 또한 공식성에 대한 이해는 리스크 기반 의사 결정을 지원한다. 의사 결정의 중요성 정도, 그리고 불확실성과 복잡성 수준을 반영해 공식성 수준을 결정한다.

Appropriate use of quality risk management can facilitate but does not obviate industry's obligation to comply with regulatory requirements and does not replace appropriate communications between industry and regulators. Quality risk management should not be used in a manner where decisions are made that justify a practice that would otherwise, in accordance with regulations and/or guidance, be deemed unacceptable.

품질 리스크 관리 방식을 적절하게 사용하면, 규제 기준 준수 의무를 이행하는데 도움이 된다. 그렇다고 해서 규제 기준 준수 의무가 없어지는 것이 아니며, 업체와 규제 기관 사이의 적절한 커뮤니케이션을 대체하지도 않는다. 규정 및/또는 가이드라인에 따르면 부적합하다고 판단될 수 있는 행위를 정당화하는 결정을 내리는 방식으로 품질 리스크 관리 방법을 사용해서는 안 된다.

2. 적용 범위(SCOPE)

This guideline provides principles and examples of tools for quality risk management that can be applied to different aspects of pharmaceutical quality. These aspects include development, manufacturing, distribution, and the inspection and submission/review processes throughout the lifecycle of drug substances, drug (medicinal) products, biological and biotechnological products (including the use of raw materials, solvents, excipients, packaging and labeling materials in drug (medicinal) products, biological and biotechnological products).

의약품 품질과 관련된 여러 부분에 적용할 수 있는 품질 리스크 관리 원칙과 도구의 예가 이 가이드라인에서 설명한다. (의약품, 생물학적 제품, 생명 공학 제품의 원료, 용매, 첨가제, 포장 자재 및 표시 자재 사용을 포함하여) 원료의약품과 완제의약품, 생물학적 제품과 생명 공학 제품의 라이프사이클 전체에 걸친 개발, 제조, 유통, 실사 및 문서 제출/심사 절차가 의약품 품질과 관련된 것이다.

3. 품질 리스크 관리 원칙(PRINCIPLES OF QUALITY RISK MANAGEMENT)

Two primary principles of quality risk management are:

품질 리스크 관리의 기본 원칙 두 가지는 다음과 같다.

- The evaluation of the risk to quality should be based on scientific knowledge and ultimately link to the protection of the patient. (Note: Risk to quality includes situations where product availability may be impacted, leading to potential patient harm.)
품질 리스크의 평가는 과학적 지식을 기반으로 하며, 궁극적으로 환자 보호와 연계되어야 한다. (주: 제품 가용성이 영향을 받아 환자에게 위해가 될 수 있는 상황도 품질 리스크에 포함된다.)
- The level of effort, formality and documentation of the quality risk management process should be commensurate with the level of risk.
품질 리스크 관리 절차의 활동, 공식성, 문서화 수준은 리스크 수준에 비례하여 정한다.

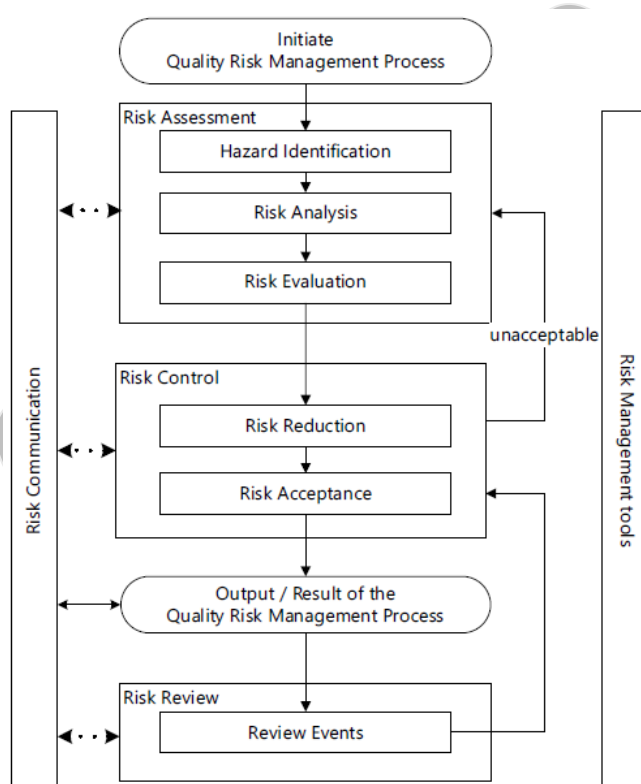
4. 일반 품질 리스크 관리 절차(GENERAL QUALITY RISK MANAGEMENT PROCESS)

Quality risk management is a systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the drug (medicinal) product across the product lifecycle. A model for quality risk management is outlined in the diagram (Figure 1). Other models could be used. The emphasis on each component of the framework might differ from case to

case but a robust process will incorporate consideration of all the elements at a level of detail that is commensurate with the specific risk.

품질 리스크 관리는 제품 라이프사이클 전체에 걸친 의약품 품질 리스크의 평가, 통제, 커뮤니케이션, 검토로 구성된 체계적인 절차이다. 품질 리스크 관리 모델이 그림 1에 정리되어 있다. 다른 모델을 활용할 수도 있다. 상황에 따라 이 프레임워크의 구성 요소별로 강조되는 부분이 달라질 수 있지만, 해당 리스크에 비례하는 구체성 수준으로 모든 요소를 고려하는 건고한 절차여야 한다.

Figure 1: 일반적인 품질 리스크 관리 절차(Overview of a typical quality risk management process)



Decision nodes are not shown in the diagram above because decisions can occur at any point in the process. These decisions might be to return to the previous step and seek further information, to adjust the risk models or even to terminate the risk management process based upon information that supports such a decision. Note: "unacceptable" in the flowchart does not only refer to statutory, legislative or regulatory requirements, but also to the need to revisit the risk assessment process.

이 흐름도에 의사 결정 단계가 표시되어 있지 않다. 의사 결정은 리스크 관리 절차의 어느

지점에서나 일어날 수 있기 때문이다. 이때 결정의 근거가 되는 정보에 따라 이전 단계로 돌아가 추가 정보를 확보하거나, 리스크 모델을 조정하거나, 심지어 리스크 관리 절차를 종결하기로 결정할 수 있다. 주: 흐름도에서 "수용 불가"라 함은 법적 기준이나 규제 기준에 관한 것 이외에도, 리스크 평가 절차의 재실행 필요성을 의미한다.

4.1 책임(Responsibilities)

Quality risk management activities are usually, but not always, undertaken by interdisciplinary teams. When teams are formed, they should include experts from the appropriate areas (e.g., quality unit, product development, business development, engineering, regulatory affairs, production operations, sales and marketing, supply chain, legal, statistics and clinical) in addition to individuals who are knowledgeable about the quality risk management process.

항상 그런 것은 아니지만 일반적으로 여러 부서의 관련자로 구성된 팀이 품질 리스크 관리 활동을 수행한다. 품질 리스크 관리 절차를 잘 아는 사람 이외에도, 관련 분야(예, 품질 조직, 제품 개발, 비즈니스 개발, 엔지니어링, RA, 생산, 세일즈/마케팅, 공급 체인, 법무, 통계, 임상) 전문가를 포함하여 팀을 구성한다.

Decision makers should
의사 결정자의 역할은 다음과 같다.

- take responsibility for coordinating quality risk management across various functions and departments of their organization;
관련 부서 전체에 걸쳐 품질 리스크 관리 업무의 조정을 책임진다.
- assure that a quality risk management process is defined, deployed and reviewed and that adequate resources and knowledge are available; and
품질 리스크 관리 절차의 규정, 구축, 검토, 그리고 적절한 자원과 지식 확보를 책임진다.
- assure that subjectivity in quality risk management activities is managed and minimized, to facilitate scientifically robust risk-based decision-making.
품질 리스크 관리 활동에서 주관성을 관리하고 최소화하여, 과학적으로 견고한 리스크 기반 의사 결정을 촉진한다.

4.2 품질 리스크 관리 절차의 개시(Initiating a Quality Risk Management Process)

Quality risk management should include systematic processes designed to coordinate, facilitate and improve science-based decision-making with respect to risk. Possible steps used to initiate and plan a quality risk management process might include the following:

리스크와 관련하여 과학 기반 의사 결정을 조정하고 원활히 추진하며 개선하는 체계적인 절차를 품질 리스크 관리에 포함시켜야 한다. 품질 리스크 관리 절차 개시 및 계획 단계의 활동은 다음과 같다.

- Define the problem and/or risk question, including pertinent assumptions identifying the potential for risk;
잠재 리스크를 파악하기 위한 관련 가정을 포함해 문제 및/또는 리스크 질문을 규정한다.
- Assemble background information and/ or data on the potential hazard, harm or human health impact relevant to the risk assessment;
리스크 평가와 관련하여 잠재 위해 요소, 위해 또는 사람 건강 영향에 대한 배경 정보 및/또는 데이터를 수집한다.
- Identify a leader and necessary resources;
리더와 필수 자원을 파악한다.
- Specify a timeline, deliverables and appropriate level of decision-making for the risk management process.
리스크 관리 절차의 일정과 성과물, 적절한 의사 결정 수준을 규정한다.

4.3 리스크 평가(Risk Assessment)

Risk assessment consists of the identification of hazards and the analysis and evaluation of risks associated with exposure to those hazards (as defined below). Quality risk assessments begin with a well-defined problem description or risk question. When the risk in question is well defined, an appropriate risk management tool (see examples in section 5) and the types of information needed to address the risk question will be more readily identifiable. As an aid to clearly defining the risk(s) for risk assessment purposes, three fundamental questions are often helpful:

리스크 평가는 위해 요소 파악, 그리고 위해 요소 노출과 관련된 리스크의 분석과 판정으로

구성된다(아래 참조). 품질 리스크 평가는 문제점 또는 리스크 질문의 명확한 규정에서 시작한다. 해당 리스크를 정확히 규정하면, 그 리스크 질문에 대처하는데 필요한 정보의 종류와 적절한 리스크 관리 도구(섹션 5의 예 참조)를 더 용이하게 파악할 수 있다. 다음과 같은 3가지 기본 질문은 리스크를 명확히 규정하고 리스크 평가를 진행하는데 도움이 된다.

1. What might go wrong?
무엇이 잘못될 수 있는가?
2. What is the likelihood (probability) it will go wrong?
그 문제가 일어날 가능성(확률)은 어느 정도인가?
3. What are the consequences (severity)?
그에 따른 결과는 어느 정도인가(심각성)?

Hazard identification is a systematic use of information to identify hazards referring to the risk question or problem description. Information can include historical data, theoretical analysis, informed opinions, and the concerns of stakeholders. Hazard identification addresses the "What might go wrong?" question, including identifying the possible consequences. This provides the basis for further steps in the quality risk management process.

위해 요소 파악은 체계적으로 정보를 활용하여 리스크 질문 또는 문제에 해당되는 위해 요소를 파악하는 것이다. 과거 데이터, 이론적 분석, 충분한 정보를 바탕으로 한 의견, 이해 관계자의 관심 사항 등을 토대로 파악한다. 위해 요소 파악 단계에서는 "무엇이 잘못될 수 있는가?"를 다룬다. 또한 그에 따라 발생할 수 있는 결과도 파악한다. 이렇게 하여 품질 리스크 관리 절차의 다음 단계를 진행하기 위한 토대가 확보된다.

Risk analysis is the estimation of the risk associated with the identified hazards. It is the qualitative or quantitative process of linking the likelihood of occurrence and severity of harms. In some risk management tools, the ability to detect the harm (detectability) also factors in the estimation of risk.

리스크 분석은 파악된 위해 요소와 관련된 리스크를 분석하는 것이다. 발생 가능성과 위해의 심각성을 연계시켜 정량적 또는 정성적으로 분석한다. 위해의 감지 능력(감지성)도 포함시켜 분석하는 리스크 관리 도구도 있다.

Risk evaluation compares the identified and analyzed risk against given risk criteria. Risk evaluations consider the strength of evidence for all three of the fundamental questions.

리스크 판정은 리스크(파악과 분석을 거친)를 지정 리스크 기준과 비교하는 것이다. 3개 기본 질문을 뒷받침하는 증거의 수준을 고려하여 판정한다.

In doing an effective risk assessment, the robustness of the data set is important because it determines the quality of the output. Revealing assumptions and reasonable sources of uncertainty will enhance confidence in this output and/or help identify its limitations.

효과적인 리스크 평가를 위해서는 데이터 세트의 견고성이 중요하다. 데이터의 견고성이 결과의 질적 수준을 결정하기 때문이다. 불확실성의 합리적 근원과 가정을 파악하면, 결과에 대한 신뢰가 높아지고 한계를 파악하는데도 도움이 된다.

Uncertainty is due to a combination of incomplete knowledge about a process and its expected or unexpected variability. Typical sources of uncertainty include gaps in knowledge, gaps in pharmaceutical science and process understanding, sources of harm (e.g., failure modes of a process, sources of variability), and probability of detection of problems.

공정에 대한 불완전한 지식과 예상 또는 예상치 못한 편차가 결합되어 불확실성이 발생한다. 일반적으로 문제 감지 확률, 위해의 출처(예, 공정의 이상 모드, 편차의 출처), 제약 과학과 공정 이해 관련 부족한 부분, 지식 부족이 불확실성의 출처라 할 수 있다.

The output of a risk assessment is either a quantitative estimate of risk or a qualitative description of a range of risk. When risk is expressed quantitatively, a numerical probability is used. Alternatively, risk can be expressed using qualitative descriptors, such as "high", "medium", or "low", which should be defined in as much detail as possible. Sometimes a "risk score" is used to further define descriptors in risk ranking. In quantitative risk assessments, a risk estimate provides the likelihood of a specific consequence, given a set of risk-generating circumstances. Thus, quantitative risk estimation is useful for one particular consequence at a time. Alternatively, some risk management tools use a relative risk measure to combine multiple levels of severity and probability into an overall estimate of relative risk. The intermediate steps within a scoring process can sometimes employ quantitative risk estimation. 리스크 평가 결과를 리스크의 정량적 추정치 또는 리스크 범위의 정성적 표현으로 나타낼 수 있다. 리스크를 정량적으로 나타낼 때는 확률 수치를 이용한다. 아니면 "고", "중", "저" 같은 정성적 표현으로 리스크를 나타낼 수도 있다. 이때 정성적 표현 단위를 최대한 구체적으로 규정한다. "리스크 점수"를 이용하여 리스크 랭킹에 사용하는 표현 단위를 더 자세히 규정하기도 한다. 정량적 리스크 평가 시에 리스크 추정치는 리스크 유발 상황을 감안하여 특정 결과의 발생 가능성을 보여준다. 그러므로 정량적 리스크 추정은 한 번에 하나의 특정 결과를 평가할 때 유용하다. 일부 리스크 관리 도구는 상대 리스크 척도를

활용하여, 심각성과 발생 확률을 종합해 전체 상대 리스크 추정치를 구하기도 한다. 평점 과정의 중간 단계에서 정량적 리스크 추정 방식을 채택할 수도 있다.

4.4 리스크 통제(Risk Control)

Risk control includes decision-making to reduce and/or accept risks. The purpose of risk control is to reduce the risk to an acceptable level. The amount of effort used for risk control should be proportional to the significance of the risk. Decision makers might use different processes, including benefit-cost analysis, for understanding the optimal level of risk control.

리스크 통제 단계에서는 리스크 감소 및/또는 수용 여부를 결정한다. 리스크 통제의 목적은 리스크를 수용 가능한 수준까지 감소시키는 것이다. 리스크 통제를 위한 활동의 규모는 해당 리스크의 중요도에 비례하여 정한다. 의사 결정자는 비용-효과 분석을 포함해 여러 가지 방법으로 최적 수준의 리스크 통제 방안을 파악할 수 있다.

Risk control might focus on the following questions:

다음 질문에 중점을 두어 리스크 통제를 할 수 있다.

1. Is the risk above an acceptable level?
리스크가 수용 가능 수준 이상인가?
2. What can be done to reduce or eliminate risks?
리스크를 감소 또는 제거하기 위해 무엇을 할 수 있는가?
3. What is the appropriate balance among benefits, risks and resources?
효과, 리스크, 자원 사이의 적절한 균형점은 어디인가?
4. Are new risks introduced as a result of the identified risks being controlled?
파악된 리스크의 통제 결과로 새로운 리스크가 발생하는가?

Risk reduction focuses on processes for mitigation or avoidance of quality risk when it exceeds a specified (acceptable) level (see Fig. 1). Risk reduction might include actions taken to mitigate the severity and probability of harm. Processes that improve the detectability of hazards and quality risks might also be used as part of a risk control strategy. The implementation of risk reduction measures can introduce new risks into the system or increase the significance of other existing risks. Hence, it might be appropriate to revisit the risk

assessment to identify and evaluate any possible change in risk after implementing a risk reduction process.

리스크 감소는 품질 리스크가 지정(수용 가능) 수준을 벗어나는 경우에 품질 리스크의 회피 또는 완화를 추진하는 것이다(그림 1 참조). 위해 발생 확률과 심각성을 완화하기 위한 조치가 리스크 감소에 포함될 수 있다. 위해 요소 및 품질 리스크의 감지성 개선 방안도 리스크 통제 전략의 하나로 활용할 수 있다. 리스크 감소 조치의 추진에 따라 시스템에 새로운 리스크가 도입되거나 다른 기존 리스크의 중요도가 더 커지기도 한다. 그러므로 리스크 감소 절차를 진행한 다음에, 리스크 평가를 다시 하여 리스크의 변화를 파악하고 평가하는 것이 적절할 수 있다.

Risk acceptance is a decision to accept risk. For some types of harms, even the best quality risk management practices might not entirely eliminate risk. In these circumstances, it might be agreed that an appropriate quality risk management strategy has been applied and that quality risk is reduced to a specified (acceptable) level. This (specified) acceptable level will depend on many parameters and should be decided on a case-by-case basis.

리스크 수용은 리스크를 수용하기로 결정하는 것이다. 최고의 품질 리스크 관리 절차를 갖추어도 위해의 유형에 따라 리스크를 완전히 제거하지 못할 수 있다. 그와 같은 경우에는 적절한 품질 리스크 관리 전략을 추진하여 품질 리스크를 지정(수용 가능) 수준까지 감소시키기로 합의하여 정할 수 있다. 이때 (지정) 수용 가능 수준은 파라미터에 따라 달라지며 상황별로 결정한다.

4.5 리스크 커뮤니케이션(Risk Communication)

Risk communication is the sharing of information about risk and risk management between the decision makers and others. Parties can communicate at any stage of the risk management process (see Fig. 1: dashed arrows). The output/result of the quality risk management process should be appropriately communicated and documented (see Fig. 1: solid arrows). Communications might include those among interested parties; e.g., regulators and industry, industry and the patient, within a company, industry or regulatory authority, etc. The included information might relate to the existence, nature, form, probability, severity, acceptability, control, treatment, detectability or other aspects of risks to quality. Communication need not be carried out for each and every risk acceptance. Between the industry and regulatory authorities, communication concerning quality risk management decisions might be conducted through existing channels as specified in regulations and guidances.

리스크 커뮤니케이션은 의사 결정자와 다른 사람이 리스크 및 리스크 관리에 관한 정보를

공유하는 것이다. 리스크 관리 절차 가운데 어느 단계에서나 커뮤니케이션을 할 수 있다(그림 1의 점선 화살표). 품질 리스크 관리 절차의 결과를 적절하게 커뮤니케이션하고 문서화한다(그림 1의 실선 화살표). 규제 기관과 업체, 업체와 환자, 회사, 업계 또는 규제 기관 내부 등 여러 이해 관계자 사이에 커뮤니케이션이 일어날 수 있다. 이때 품질 리스크의 존재, 특성, 형태, 확률, 심각성, 수용 가능성, 통제, 처리, 감지성 등에 관한 정보를 커뮤니케이션할 수 있다. 각각의 모든 리스크 수용 결정을 커뮤니케이션할 필요는 없다. 품질 리스크 관리 결정과 관련한 업체와 규제 기관 사이의 커뮤니케이션은, 규정과 가이드라인에 지정된 기존 채널을 통해 할 수도 있다.

4.6 리스크 검토(Risk Review)

Risk management should be an ongoing part of the quality management process. A mechanism to review or monitor events should be implemented.

품질 경영 절차의 한 부분으로 리스크 관리를 지속적으로 해야 한다. 이벤트를 검토하거나 모니터링하는 메커니즘을 구축한다.

The output/results of the risk management process should be reviewed to take into account new knowledge and experience. Once a quality risk management process has been initiated, that process should continue to be utilized for events that might impact the original quality risk management decision, whether these events are planned (e.g., results of product review, inspections, audits, change control) or unplanned (e.g., root cause from failure investigations, recall). The frequency of any review should be based upon the level of risk. Risk review might include reconsideration of risk acceptance decisions (section 4.4).

새로운 지식과 경험을 고려하여 리스크 관리 절차의 결과를 검토한다. 품질 리스크 관리 절차를 일단 개시하면, 계획된 것이건(예, 제품 검토, 실사, 감사, 변경 관리의 결과) 계획에 없던 것이건(예, 이상 조사에서 파악된 근본 원인, 리콜), 최초 품질 리스크 관리 결정에 영향을 줄 수 있는 이벤트에 품질 리스크 관리 절차를 계속 적용한다. 검토 주기는 리스크 수준에 따라 결정한다. 리스크 검토 시에 리스크 수용 결정을 재검토할 수도 있다(섹션 4.4).

5. 리스크 관리 방법(RISK MANAGEMENT METHODOLOGY)

Quality risk management supports a scientific and practical approach to decision-making. It provides documented, transparent and reproducible methods to accomplish steps of the quality risk management process based on current knowledge about assessing the probability, severity and sometimes detectability of the hazards, and their associated risks. While

detectability may not be a discrete factor in some quality risk management methods, detection controls are important as they can reduce the probability of occurrence of harm.

품질 리스크 관리는 과학적이고 실질적인 의사 결정을 뒷받침한다. 품질 리스크 관리는 위해 요소의 발생 확률, 심각성, 그리고 때로는 감지성의 평가에 관한 현행 지식과 관련 리스크를 바탕으로, 품질 리스크 관리 절차의 각 단계를 수행하는, 투명하고 재현성 있는 문서화된 방법이다. 감지성을 뚜렷이 구분되는 하나의 요소로 포함하지 않는 품질 리스크 관리 방법도 있지만, 감지 관리는 위해 발생 확률을 줄이는데 기여하는 중요한 요소이다.

Traditionally, risks to quality have been assessed and managed in a variety of ways (empirical and/or internal procedures) based on, for example, compilation of observations, trends and other information. Such approaches continue to provide useful information that might support topics such as handling of complaints, quality defects, deviations and allocation of resources. 일반적으로 예를 들어 관찰 결과, 경향 분석 자료, 기타 정보를 토대로 하여 다양한 방식(경험적 및/또는 내부 절차)으로 품질 리스크를 평가하고 관리했다. 이와 같은 방식도 불만, 품질 결함, 이탈, 자원 분배 등 각종 업무를 뒷받침하는 유용한 정보를 제공할 수 있다.

Additionally, the pharmaceutical industry and regulators can assess and manage risk using recognized risk management tools and/or internal procedures (e.g., standard operating procedures). Below is a non-exhaustive list of some of these tools (further details in Annex 1 and section 8):

이외에도 제약 업체와 규제 기관은 일반적으로 인정되는 리스크 관리 도구 및/또는 내부 절차(예, SOP)를 활용하여 리스크를 평가하고 관리할 수 있다. 몇 가지 도구를 정리하면 아래와 같다(자세한 사항은 부록 1과 섹션 8 참조).

- Basic risk management facilitation methods (flowcharts, check sheets etc.);
기본적인 리스크 관리 촉진 방법(흐름도, 체크시트 등)
- FMEA(Failure Mode Effects Analysis);
- FMECA(Failure Mode, Effects and Criticality Analysis);
- FTA(Fault Tree Analysis);
- HACCP(Hazard Analysis and Critical Control Points);
- HAZOP(Hazard Operability Analysis);
- PHA(Preliminary Hazard Analysis);
- Risk ranking and filtering;
리스크 랭킹 및 필터링

- Supporting statistical tools.
통계 도구

It might be appropriate to adapt these tools for use in specific areas pertaining to drug substance and drug (medicinal) product quality. Quality risk management methods and the supporting statistical tools can be used in combination (e.g., Probabilistic Risk Assessment). Combined use provides flexibility that can facilitate the application of quality risk management principles.

원료의약품 및 완제의약품 품질 관련 영역에 맞춰 이들 도구를 조정해 사용할 수 있다. 품질 리스크 관리 방법과 통계 분석 도구를 함께 활용할 수도 있다(예, 확률적 리스크 평가). 여러 도구를 함께 활용하면 유연성이 확보되고 품질 리스크 관리 원칙의 적용이 더욱 촉진될 것이다.

The degree of rigor and formality of quality risk management should reflect available knowledge and be commensurate with the level of uncertainty, importance and complexity of the issue to be addressed.

해당 사안의 불확실성, 중요성, 복잡성에 상응하고 활용 가능한 지식에 근거하여, 품질 리스크 관리의 공식성과 엄격성 수준을 결정한다.

5.1 품질 리스크 관리의 공식성(Formality in Quality Risk Management)

Formality in quality risk management is not a binary concept (i.e. formal/informal); varying degrees of formality may be applied during quality risk management activities, including when making risk-based decisions. In this way, formality can be considered a continuum (or spectrum), ranging from low to high.

품질 리스크 관리의 공식성은 이분법(공식/비공식) 개념이 아니다. 리스크 기반 의사 결정을 포함해, 품질 리스크 관리 활동 시에 다양한 수준의 공식성이 적용될 수 있다. 그러므로 공식성은 "저"부터 "고"까지 일련의 연속체(또는 스펙트럼)라고 볼 수 있다.

When determining how much formality to apply to a given quality risk management activity, certain factors may be considered. These may include, for example, the following:

여러 가지 요소를 고려하여 특정 품질 리스크 관리 활동에 어느 정도의 공식성을 적용할지 결정한다. 예를 들어 다음과 같은 요소를 고려할 수 있다.

- **Uncertainty:** The term "uncertainty" in quality risk management means lack of knowledge

about hazards, harms and, consequently, their associated risks. The level of uncertainty that is associated with the area being risk assessed informs how much formality may be required to manage potential risks. Systematic approaches for acquiring, analysing, storing and disseminating scientific information are essential for generating knowledge, which in turn informs all quality risk management activities. Uncertainty may be reduced via effective knowledge management, which enables accumulated and new information (both internal and external) to be used to support risk-based decisions throughout the product lifecycle.

불확실성: 품질 리스크 관리에서 "불확실성"은 위해 요소, 위해, 그에 따른 관련 리스크에 대한 지식의 결여를 의미한다. 리스크 평가 대상 영역과 관련된 불확실성 수준에 따라, 잠재 리스크 관리에 필요한 공식성 수준을 정할 수 있다. 과학적 정보를 확보하고 분석하고 보관하고 유포하는 체계적인 방식이 지식 생산에 필수적이며, 이를 통해 품질 리스크 관리 활동에 필요한 정보를 확보할 수 있다. 제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 축적된 정보와 새로운 정보(내부 정보와 외부 정보 모두)를 활용해 리스크 기반 의사 결정을 뒷받침할 수 있는, 효과적인 지식 관리를 통해 불확실성을 줄일 수 있다.

- **Importance:** The more important a risk-based decision may be in relation to product quality, the higher the level of formality that should be applied, and the greater the need to reduce the level of uncertainty associated with it.

중요성: 제품 품질과 관련된 리스크 기반 의사 결정의 중요성이 크면, 더 높은 수준의 공식성을 적용하고 그와 관련된 불확실성 수준을 줄일 필요성이 더 커진다.

- **Complexity:** The more complex a process or subject area is to a quality risk management activity, the higher the level of formality that should be applied to assure product quality.

복잡성: 품질 리스크 관리 활동 대상인 특정 공정이나 주제 영역이 복잡할수록, 제품 품질을 보증하기 위하여 더 높은 수준의 공식성을 적용해야 한다.

Higher levels of uncertainty, importance or complexity may require more formal quality risk management approaches to manage potential risks and to support effective risk-based decision-making.

일반적으로 불확실성, 중요성 또는 복잡성 수준이 크면, 잠재 리스크를 관리하고 효과적인 리스크 기반 의사 결정을 위해 더 공식적인 품질 리스크 관리 방식을 적용해야 할 것이다.

The overall approach for determining how much formality to apply during quality risk

management activities should be described within the quality system. Resource constraints should not be used to justify the use of lower levels of formality in the quality risk management process. Risk scores, ratings and assessments should be based on an appropriate use of evidence, science and knowledge. Regardless of how much formality is applied, the robust management of risk is the goal of the process.

품질 리스크 관리 활동에 적용할 공식성의 수준을 결정하는 방식을 설정하고 품질 시스템에 따라 문서화한다. 자원 제약을 이유로 품질 리스크 관리 절차에 공식성 수준을 낮게 적용해서는 안 된다. 증거, 과학, 지식을 적절하게 활용하여, 리스크 점수, 등급 또는 평가 결과를 뒷받침한다. 공식성 수준을 어느 정도로 적용하건, 견고한 리스크 관리가 품질 리스크 관리 절차의 목적이다.

The following may be characteristics of higher levels of formality:

높은 공식성 수준의 주요 특성은 다음과 같다.

- All parts of the quality risk management process (risk assessment, risk control, risk review and risk communication) are explicitly performed, and stand-alone quality risk management reports or related documents which address all aspects of the process may be generated and are documented (e.g., within the quality system).
품질 리스크 관리 절차의 모든 부분(리스크 평가, 리스크 통제, 리스크 검토, 리스크 커뮤니케이션)을 명확하게 실행하고, 품질 리스크 관리 절차의 모든 부분을 다룬 품질 리스크 관리 보고서 또는 관련 문서를 별도로 작성하고 문서화한다(예, 품질 시스템에 의거).
- Quality risk management tools, including those shown in Annex 1, are used in some or all parts of the process.
품질 리스크 관리 절차의 일부 또는 전체에, 부록 1에 정리한 것을 포함해 품질 리스크 관리 도구를 활용한다.
- A cross-functional team is assembled for the quality risk management activity.
품질 리스크 관리 활동을 위하여 여러 부서의 관련자로 구성된 팀을 조직한다.
- Use of a facilitator, with experience and knowledge of the quality risk management process, may be integral to a higher formality process.
공식성 수준이 높은 품질 리스크 관리 절차인 경우에, 품질 리스크 관리 절차에 대한 지식과 경험을 갖춘 촉진자를 활용하는 것이 필수적이라 할 수 있다.

The following may be characteristics of lower levels of formality:

낮은 공식성 수준의 주요 특성은 다음과 같다.

- One or more parts of the quality risk management process are not performed as stand-alone activities but are addressed within other elements of the quality system which may have risk assessment and risk control activities embedded within them.
품질 리스크 관리 절차 가운데 하나 이상을 별도 활동으로 실행하지 않으나, 리스크 평가와 리스크 통제 활동이 내재되어 있을 수 있는 품질 시스템의 다른 요소에 따라 처리한다.
- Quality risk management tools might not be used in some or all parts of the process.
품질 리스크 관리 절차의 일부 또는 전체에 품질 리스크 관리 도구를 사용하지 않을 수 있다.
- A cross-functional team might not be necessary.
여러 부서의 관련자로 구성된 팀이 필요하지 않을 수 있다.
- Stand-alone quality risk management reports might not be generated. The outcome of the quality risk management process is usually documented in the relevant parts of the quality system.
품질 리스크 관리 보고서를 별도로 작성하지 않을 수 있다. 품질 리스크 관리 절차의 결과를 일반적으로 품질 시스템의 관련 부분에 문서화한다.

Note: As indicated above, degrees of formality between the above higher and lower levels also exist and may be used.

주: 위에서 설명한 높은 공식성 수준과 낮은 공식성 수준 사이에 다양한 공식성 수준이 존재하며 이에 맞춰 품질 리스크 관리 절차를 조정할 수 있다.

5.2 리스크 기반 의사 결정(Risk-based Decision Making)

Risk-based decision-making is inherent in all quality risk management activities; it provides an essential foundation for decision makers in an organization. Effective risk-based decision-making begins with determining the level of effort, formality and documentation that should be applied during the quality risk management process. The decisions made from quality risk

management activities include those in relation to what hazards exist, the risks associated with those hazards, the risk controls required, the acceptability of the residual risk after risk controls, and also the communication and review of quality risk management activities and outputs.

리스크 기반 의사 결정은 모든 품질 리스크 관리 활동에 내재된 것이다. 조직의 의사 결정자에게 필수적인 토대가 리스크 기반 의사 결정이다. 품질 리스크 관리 절차에 적용해야 하는 활동, 공식성, 문서화 수준을 결정하는 것에서 효과적인 리스크 기반 의사 결정이 시작된다. 품질 리스크 관리 활동에 따른 의사 결정에는 위해 요소의 존재, 위해 요소와 관련된 리스크, 필요한 리스크 통제 방법, 리스크 통제 이후 잔여 리스크의 수용성, 품질 리스크 관리 활동과 결과의 커뮤니케이션 및 검토와 관련된 것이 포함된다.

As all decision-making relies on the use of knowledge, see ICH Q10 for guidance in relation to knowledge management. It is important also to ensure the integrity of the data that are used for risk-based decision-making.

모든 의사 결정에 지식의 활용이 필요하므로, ICH Q10의 지식 관리 관련 가이드라인을 참조한다. 또한 리스크 기반 의사 결정에 사용되는 데이터의 완전성을 확보하는 것도 중요하다.

Approaches to risk-based decision-making:

리스크 기반 의사 결정 방식:

There are different processes that may be used to make risk-based decisions; these are directly related to the level of formality that is applied during the quality risk management process. (See Section 5.1 above for guidance on what constitutes formality in quality risk management.) 리스크 기반 의사 결정에 활용할 수 있는 절차가 여러 가지 있다. 이들 절차는 품질 리스크 관리에 적용되는 공식성 수준과 직접적으로 관련이 있다. (품질 리스크 관리의 공식성에 관한 가이드라인은 5.1 참조.)

Higher levels of formality in quality risk management may require higher levels of structure in relation to risk-based decision-making. There can be varying degrees of structure with regard to approaches for risk-based decision-making. These degrees of structure can be considered to be on a continuum (or spectrum). Below are descriptions of highly structured vs. less structured processes, and for rule-based processes when making risk-based decisions:

품질 리스크 관리의 공식성 수준이 높으면, 리스크 기반 의사 결정과 관련하여 더 높은 수준의 체계가 필요하다. 리스크 기반 의사 결정 방식과 관련된 체계의 정도가 다양할 수 있다. 이와 같은 체계의 정도를 일련의 연속체(또는 스펙트럼)로 볼 수 있다. 리스크 기반

의사 결정을 위한 규칙 기반 절차, 그리고 고도로 체계화된 절차와 체계화 수준이 낮은 절차를 아래에서 설명한다.

- Some risk-based decision-making processes are highly structured and can involve a formal analysis of the available options that exist before making a decision. They involve an in-depth consideration of relevant factors associated with the available options. Such processes might be used when there is a high degree of importance associated with the decision, and when the level of uncertainty and/or complexity is high.

일부 리스크 기반 의사 결정 절차는 고도로 체계화된 것이며, 모든 가용 방안을 공식적으로 분석한 다음에 의사 결정을 내린다. 가용 방안과 관련된 여러 가지 요소를 심층적으로 검토한다. 의사 결정의 중요성이 큰 경우와 불확실성 및/또는 복잡성 수준이 큰 경우에 이와 같은 절차를 적용할 수 있다.

- Other risk-based decision-making processes are less structured; here, simpler approaches are used to arrive at decisions, and they primarily make use of existing knowledge to support an assessment of hazards, risks and any required risk controls. Such processes might still be used when there is a high degree of importance associated with the decision, but the degree of uncertainty and/or complexity is lower.

체계화 수준이 낮은 리스크 기반 의사 결정 절차도 있다. 보다 단순한 방식으로 결정을 내리며, 위해 요소, 리스크, 리스크 통제 방법의 평가 시에 기존 지식을 주로 활용한다. 의사 결정의 중요성이 크지만 불확실성 및/또는 복잡성 정도가 낮은 경우에 이 절차를 적용할 수 있다.

- Decisions might also be made using rule-based (or standardized) approaches, which do not require a new risk assessment to make such decisions. This is where there are SOPs, policies or well understood requirements in place which determine what decisions must be made. Here, rules (or limits) may be in place which govern such decisions; these may be based on a previously obtained understanding of the relevant risks and they usually lead to predetermined actions and/or expected outcomes.

규칙 기반(또는 표준화) 방식으로 의사 결정을 내릴 수 있다. 결정을 내리기 위해 새로운 리스크 평가가 요구되지 않는다. SOP, 방침 문서 또는 충분한 이해를 바탕으로 작성한 기준 문서에 어떤 결정을 내려야 하는지 명시한다. 이 경우에 의사 결정에 대한 규칙(또는 기준)이 정해져 있을 수 있다. 관련 리스크에 대해 과거에 확보한 이해를 바탕으로 이와 같은 규칙(또는 기준)을 정할 수 있다. 일반적으로 조치나 예상 결과를 미리 정해 놓는다.

The above approaches to risk-based decision-making are beneficial because they address uncertainty through the use of knowledge, facilitating informed decisions by regulators and the pharmaceutical industry in a multitude of areas. They also help recognize where uncertainty remains, so that appropriate risk controls (including improved detection) may be identified to enhance understanding of those variables and further reduce the level of uncertainty.

이와 같은 리스크 기반 의사 결정 방식은 지식을 활용해 불확실성에 대처하고, 다양한 분야에서 제약 업체와 규제 기관이 충분한 정보를 토대로 의사 결정을 내릴 수 있게 지원한다. 또한 이러한 방식은 불확실성이 존재하는 부분을 인식하고, 적절한 리스크 통제(감지성 개선 포함) 조치를 파악해, 이들 변수에 대한 이해를 높이고 불확실성 수준을 낮추는데 도움이 된다.

5.3 주관성 관리 및 최소화(Managing and Minimizing Subjectivity)

Subjectivity can impact every stage of a quality risk management process, especially the identification of hazards and the estimation of probability of occurrence and severity of harm. It can also impact the estimation of risk reduction and the effectiveness of decisions made from quality risk management activities.

주관성이 품질 리스크 관리 절차의 모든 단계에 영향을 미칠 수 있다. 특히 위해 요소 파악과 위해 발생 확률 및 심각성 추정에 영향을 미칠 수 있다. 또한 리스크 감소 평가, 품질 리스크 관리 활동에 따른 의사 결정의 효과에도 주관성이 영향을 미칠 수 있다.

Subjectivity can be introduced in quality risk management through differences in how risks are assessed and in how hazards, harms and risks are perceived by different stakeholders, (e.g., bias). Subjectivity can also be introduced when risk questions are inadequately defined, and when tools have poorly designed risk scoring scales.

리스크 평가 방법의 차이, 그리고 이해 관계자별로 위해 요소, 위해, 리스크를 인식하는 방식의 차이(예, 편향) 때문에 품질 리스크 관리에 주관성이 도입될 수 있다. 또한 리스크 질문을 부적절하게 규정하거나 리스크 평점 스케일이 부실하게 설계된 도구를 사용할 때, 주관성이 도입될 수 있다.

While subjectivity cannot be completely eliminated from quality risk management activities, it may be controlled by addressing bias and assumptions, the proper use of quality risk management tools and maximizing the use of relevant data and sources of knowledge (see

ICH Q10, Section 1.6.1).

품질 리스크 관리 활동에서 주관성을 완벽하게 제거할 수 없지만, 편향과 가정을 관리하고 품질 리스크 관리 도구를 적절하게 사용하며 지식의 출처와 관련 데이터를 최대한 활용함으로써 주관성을 통제할 수 있다(ICH Q10, 섹션 1.6.1 참조).

All participants involved with quality risk management activities should acknowledge, anticipate, and address the potential for subjectivity.

품질 리스크 관리 활동에 관련된 모든 참가자가 주관성이 발생할 가능성을 인식하고 예상하고 대처해야 한다.

6. 품질 리스크 관리와 업계/규제 업무의 통합(INTEGRATION OF QUALITY RISK MANAGEMENT INTO INDUSTRY AND REGULATORY OPERATIONS)

Quality risk management is a process that supports science-based and practical decisions when integrated into quality systems (see Annex II). As outlined in the introduction, appropriate use of quality risk management does not obviate industry's obligation to comply with regulatory requirements. However, effective quality risk management can facilitate better and more informed decisions, can provide regulators with greater assurance of a company's ability to deal with potential risks, and might affect the extent and level of direct regulatory oversight. In addition, quality risk management can facilitate better use of resources by all parties.

품질 리스크 관리를 품질 시스템에 통합시키면, 과학적이고 실용적인 의사 결정이 가능하다(부록 II 참조). 서론에서 설명한 바와 같이, 품질 리스크 관리를 적절하게 활용한다고 해서 규제 기준을 준수하지 않아도 되는 것은 아니다. 하지만 효과적인 품질 리스크 관리는 충분한 정보를 바탕으로 더 나은 결정을 더 많이 내리고, 잠재 리스크의 관리 능력에 대한 확신을 규제 기관에 심어주며, 규제 기관의 직접적인 감독 수준과 강도에 영향을 줄 수 있다. 또한 품질 리스크 관리는 모든 관련자의 효과적인 자원 활용을 촉진할 수 있다.

Training of both industry and regulatory personnel in quality risk management processes provides for greater understanding of decision-making processes and builds confidence in quality risk management outcomes.

업계와 규제 기관 관련자에게 품질 리스크 관리 절차를 교육시키면, 의사 결정 절차를 더 정확히 이해하고 품질 리스크 관리 결과에 대한 신뢰를 확보할 수 있다.

Quality risk management should be integrated into existing operations and documented appropriately. Annex II provides examples of situations in which the use of the quality risk management process might provide information that could then be used in a variety of pharmaceutical operations. These examples are provided for illustrative purposes only and should not be considered a definitive or exhaustive list. These examples are not intended to create any new expectations beyond the requirements laid out in the current regulations.

품질 리스크 관리를 기존 업무에 통합시키고 적절하게 문서화한다. 부록 II는 품질 리스크 관리 절차를 통해 얻은 정보를 각종 업무에 적용할 수 있는 상황의 예를 정리한 것이다. 이 예는 설명을 위한 것이며, 확정적이거나 모든 것을 포괄한 리스트가 아니다. 또한 현재의 규제 기준 범위를 벗어나는 새로운 기대 기준을 규정하기 위한 것이 아니다.

Examples for industry and regulatory operations (see Annex II):

업계와 규제 기관 업무 가운데 적용 가능 영역의 예(부록 II 참조)

- Quality management.
품질 경영

Examples for industry operations and activities (see Annex II):

업계 업무와 활동 가운데 적용 가능 영역의 예(부록 II 참조)

- Development;
개발
- Facility, equipment and utilities;
시설, 설비, 유틸리티
- Materials management;
물품 관리
- Production;
생산
- Laboratory control and stability testing;
시험 관리와 안정성 시험
- Packaging and labeling;
포장 및 표시 작업
- Supply chain control.
공급 체인 관리

Examples for regulatory operations (see Annex II):

규제 기관 업무 가운데 적용 가능 영역의 예(부록 II 참조)

- Inspection and assessment activities.

실사 및 평가 활동

While regulatory decisions will continue to be taken on a regional basis, a common understanding and application of quality risk management principles could facilitate mutual confidence and promote more consistent decisions among regulators on the basis of the same information. This collaboration could be important in the development of policies and guidelines that integrate and support quality risk management practices.

규제 기관의 의사 결정은 지역별로 이루어지지만, 품질 리스크 관리 원칙을 이해하고 활용하면 상호 신뢰를 증진시키고 같은 정보를 바탕으로 규제 기관 사이에 보다 일관된 결정을 촉진할 수 있다. 품질 리스크 관리 절차를 통합하고 뒷받침하는 정책과 가이드라인을 개발하는데 있어서 이와 같은 협력이 중요하다.

6.1 품질/제조 문제로 인한 제품 가용성 리스크와 관련해 품질 리스크 관리의 역할(The role of Quality Risk Management in Addressing Product Availability Risks Arising from Quality/Manufacturing Issues)

Quality/manufacturing issues, including non-compliance with Good Manufacturing Practice (GMP), are a significant cause of product availability issues (e.g., product shortages). The interests of patients are served by risk-based drug shortage prevention and mitigation activities that help to proactively manage supply chain complexities and ensure availability of needed drug (medicinal) products.

GMP 기준 미준수를 포함해 품질/제조 문제가 제품 가용성 문제의 중요한 원인이다(예, 제품 공급 부족). 공급 체인 복잡성을 선제적으로 관리하고 필요한 의약품의 가용성을 보장하는데 도움이 되는 리스크 기반 의약품 공급 부족 사태 예방 및 완화 활동으로 환자의 이익을 보호할 필요가 있다.

While manufacturing and supply chain diversity can be enablers of product availability, increasingly complex supply chains lead to interdependencies that can introduce systemic quality/manufacturing risks impacting supply chain robustness. The application of quality risk management enables the proactive identification and implementation of preventive measures that support product availability.

제조 및 공급 체인 다양성이 제품 가용성을 촉진하는 요소일 수 있지만, 그에 따른 공급 체인의 복잡성 증가 때문에 상호 의존성이 커지고 공급 체인의 견고성에 영향을 주는 시스템적 품질/제조 리스크가 도입될 수 있다. 품질 리스크 관리를 적용하여 제품 가용성을 뒷받침하는 예방 대책을 선제적으로 파악하고 추진할 수 있다.

An effective pharmaceutical quality system drives both supply chain robustness and sustainable GMP compliance. The pharmaceutical quality system, including management responsibilities, also uses quality risk management and knowledge management to provide an early warning system that supports effective oversight and response to evolving quality/manufacturing risks from the pharmaceutical company or its external partners. When risk-based drug shortage prevention and mitigation activities are performed, the level of formality that is applied to those activities may vary (see Section 5.1) and should be commensurate with the level of risk associated with a loss of availability of the product(s).

효과적인 제약 품질 시스템은 공급 체인의 견고성과 지속 가능한 GMP 기준 준수를 촉진한다. 또한 관리자 책임을 포함한 제약 품질 시스템이 품질 리스크 관리와 지식 관리를 활용해 조기 경보 시스템을 갖추어, 제약 회사나 외부 파트너 업체에서 발생하는 새로운 품질/제조 리스크를 효과적으로 감독하고 대응할 수 있다. 리스크 기반 의약품 공급 부족 사태 예방 및 완화 활동에 적용되는 공식성 수준은 다양하며(5.1 참조), 제품 가용성 상실과 관련된 리스크 수준에 비례하여 정한다.

Quality/manufacturing factors that can affect supply reliability, and hence product availability, include, but are not limited to, the following:

공급 신뢰성과 제품 가용성에 영향을 줄 수 있는 품질/제조 요소는 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

a) *Manufacturing Process Variability and State of Control:*

제조 공정 편차와 관리 상태:

Processes that exhibit excessive variability (e.g., process drift, non-uniformity) have capability gaps that can result in unpredictable outputs (e.g., quality, timeliness and yield) and consequently can adversely impact product availability. Quality risk management can help design monitoring systems that are capable of detecting departures from a state of control and deficiencies in manufacturing processes, so they can be investigated to address root causes.

과도한 편차(예, 공정 드리프트, 비균일성)를 나타내는 공정은 공정 능력에 문제가 있고,

그에 따라 예상치 못한 결과가 발생하고(예, 품질, 적시성, 수율), 제품 가용성에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 품질 리스크 관리는 관리 상태를 벗어나는 문제 상황과 제조 공정의 결함을 감지하여 조사하고 근본 원인을 파악해 조치를 취하는 모니터링 시스템을 설계하는데 도움이 된다.

b) *Manufacturing Facilities and Equipment:*

제조 시설 및 설비

A robust facility infrastructure can facilitate reliable supply; it includes suitable equipment and well-designed facilities for manufacturing (including packaging and testing). Robustness can be affected by multiple factors, such as an aging facility, insufficient maintenance or an operational design that is vulnerable to human error. Risks to supply can be reduced by addressing these factors, as well as through the use of modern technology, such as digitalization, automation, isolation technology, amongst others.

견고한 시설 인프라스트럭처는 공급 신뢰성을 촉진할 수 있다. 제조(포장과 시험 포함)에 적합한 설비와 적절하게 설계된 시설을 구비한다. 시설 노후화, 충분하지 않은 유지관리 또는 작업자 오류에 취약한 운영 디자인 등 여러 가지 요소가 견고성에 영향을 줄 수 있다. 이와 같은 요소를 적절하게 처리하고 디지털화, 자동화, 아이솔레이션 기술 등 최신 기술을 활용해 공급 리스크를 줄일 수 있다.

c) *Oversight of Outsourced Activities and Suppliers:*

아웃소싱 활동과 공급업체 감독

Quality system governance includes assuring the acceptability of supply chain partners over the product lifecycle. Approval and oversight of outsourced activities and material suppliers is informed by risk assessments, effective knowledge management, and an effective monitoring strategy for supply chain partner performance. A successful manufacturing partnership is strengthened by appropriate communication and collaboration mechanisms (See Section 2.7 of ICH Q10). When substantial variability is identified in the quality and safety of supplied materials or in the services provided, enhanced review and monitoring activities are justified. In some cases, it may be necessary to identify a new supply chain entity (e.g., a pre-qualified alternative option) to perform a function.

제품 라이프사이클 동안 공급 체인 파트너의 적합성 보증도 품질 시스템 거버넌스에 포함된다. 리스크 평가, 효과적인 지식 관리, 공급 체인 파트너의 공급 성과에 대한 효과적인 모니터링 전략을 토대로 아웃소싱 활동과 물품 공급업체를 승인하고 감독한다.

적절한 커뮤니케이션과 협력 메커니즘이 성공적인 제조 파트너십을 강화한다(ICH Q10의 2.7 참조). 공급 물품의 품질과 안전성 또는 제공된 서비스에서 상당한 편차가 확인되면, 검토와 모니터링 활동을 강화해야 할 것이다. 특정 부분을 담당하는 새로운 공급 체인 조직(예, 사전 적격성평가를 완료한 대체 방안)을 파악하는 것이 필요한 경우도 있다.

Note that the guidance in Annex II.2, in relation to the application of quality risk management as part of Regulatory Operations, can be useful to consider in the context of product availability risks.

규제 업무의 한 부분으로써 품질 리스크 관리 적용과 관련된 부록 II.2의 가이드라인이 제품 가용성 리스크에 대처하는데 도움이 될 수 있다.

7. 용어 정의(DEFINITIONS)

의사 결정자(Decision Maker(s)):

Person(s) with the competence and authority to make appropriate and timely quality risk management decisions.

적절한 품질 리스크 관리 결정을 적시에 내릴 수 있는 권한과 자격을 갖춘 자.

감지성(Detectability):

The ability to discover or determine the existence, presence, or fact of a hazard.

위해 요소의 존재, 실재 또는 사실을 발견하거나 결정하는 능력.

위해(Harm):

Damage to health, including the damage that can occur from loss of product quality or availability.

제품 품질 또는 가용성 상실로 인해 발생할 수 있는 손상을 포함한 건강 손상.

위해 요소(Hazard):

The potential source of harm (ISO/IEC Guide 51:2014).

위해의 잠재적 출처(ISO/IEC Guide 51:2014)

위해 요소 파악(Hazard Identification):

The systematic use of information to identify potential sources of harm (hazards) referring to the risk question or problem description.

정보를 체계적으로 활용하여 리스크 질문 또는 문제에 해당되는 위해의 잠재적 출처(위해

요소)를 파악하는 활동.

제품 라이프사이클(Product Lifecycle):

All phases in the life of the product from the initial development through marketing until the product's discontinuation.

초기 개발 단계부터 판매를 거쳐 그 제품이 중단되기까지, 제품의 일생을 구성하는 모든 단계.

품질(Quality):

The degree to which a set of inherent properties of a product, system or process fulfills requirements (see ICH Q6A definition specifically for "quality" of drug substance and drug (medicinal) products.)

제품, 시스템 또는 공정의 내재 특성 세트가 기준을 충족하는 정도(ICH Q6A의 원료의약품 및 완제의약품 "품질"에 관한 정의 참조).

품질 리스크 관리(Quality Risk Management):

A systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the drug (medicinal) product across the product lifecycle.

제품 라이프사이클 전체에 걸친 의약품 품질 리스크의 평가, 통제, 커뮤니케이션, 검토로 구성된 체계적인 절차.

품질 시스템(Quality System):

The sum of all aspects of a system that implements quality policy and ensures that quality objectives are met.

품질 방침을 이행하고 품질 목표를 달성하기 위한 시스템을 구성하는 모든 부분의 합.

기준(Requirements):

The explicit or implicit needs or expectations of the patients or their surrogates (e.g., health care professionals, regulators and legislators). In this document, "requirements" refers not only to statutory, legislative, or regulatory requirements, but also to such needs and expectations.

환자 또는 환자를 대리하는 자(예, 건강 관리 전문가, 규제 기관, 입법 의원)의 명시적 또는 암시적 요구 또는 기대. 이 문서에 "기준"이라 함은 법적 기준이나 규제 기준만이 아니라, 그와 같은 요구와 기대도 의미한다.

리스크(Risk):

The combination of the probability of occurrence of harm and the severity of that harm (ISO/IEC Guide 51:2014).

위해 발생 확률과 심각성의 조합(ISO/IEC Guide 51:2014).

리스크 수용(Risk Acceptance):

An informed decision to take a particular risk. (ISO Guide 73:2009).

충분한 정보를 바탕으로 특정 리스크를 수용한다는 결정(ISO Guide 73:2009).

리스크 분석(Risk Analysis):

The estimation of the risk associated with the identified hazards.

파악된 위해 요소와 관련된 리스크의 추정.

리스크 평가(Risk Assessment):

A systematic process of organizing information to support a risk decision to be made within a risk management process. It consists of the identification of hazards and the analysis and evaluation of risks associated with exposure to those hazards.

리스크 관리 절차에서 정보를 정리하여 리스크 관련 결정을 뒷받침하는 체계적인 절차. 위해 요소의 파악, 그리고 위해 요소 노출과 관련된 리스크의 분석 및 판정으로 구성된다.

리스크 기반 의사 결정(Risk-based Decision Making):

An approach to, or a process of, making decisions that considers knowledge about risks relevant to the decision and whether risks are at an acceptable level.

리스크에 대한 관련 지식과 리스크의 수용 가능성을 고려하여 의사 결정을 내리는 방법 또는 절차.

리스크 커뮤니케이션(Risk Communication):

The sharing of information about risk and risk management between the decision maker and other stakeholders.

리스크와 리스크 관리에 관한 정보를 의사 결정자와 기타 이해관계자가 공유하는 것.

리스크 통제(Risk Control):

Actions implementing risk management decisions (ISO Guide 73:2009).

리스크 관리 결정을 추진하는 활동(ISO Guide 73:2009).

리스크 판정(Risk Evaluation):

The comparison of the estimated risk to given risk criteria using a quantitative or qualitative scale to determine the significance of the risk.

정량적 또는 정성적 스케일을 활용해 지정 리스크 기준과 추정 리스크를 비교하여 리스크의 중요도를 결정하는 활동.

리스크 관리(Risk Management)

The systematic application of quality management policies, procedures, and practices to the tasks of assessing, controlling, communicating and reviewing risk.

품질 경영 방침, 절차, 업무 방법을 체계적으로 적용하여 실시하는 리스크 평가, 통제, 커뮤니케이션, 검토.

리스크 감소(Risk Reduction)

Actions taken to lessen the probability of occurrence of harm and the severity of that harm.

위해의 발생 확률과 위해의 심각성을 완화하기 위한 조치.

리스크 검토(Risk Review)

Review or monitoring of output/results of the risk management process considering (if appropriate) new knowledge and experience about the risk.

(적절한 경우에) 리스크에 대한 새로운 지식과 경험을 고려한, 리스크 관리 결과의 검토 또는 모니터링.

심각성(Severity)

A measure of the possible consequences of a hazard.

위해 요소에 따라 발생할 수 있는 결과의 수준.

이해 관계자(Stakeholder)

Any individual, group or organization that can affect, be affected by, or perceive itself to be affected by a risk. Decision makers might also be stakeholders. For the purposes of this guideline, the primary stakeholders are the patient, healthcare professional, regulatory authority, and industry.

리스크에 영향을 주거나 리스크의 영향을 받거나 리스크의 영향을 받는다고 스스로 인식하는 개인, 그룹 또는 단체. 의사 결정자도 이해 관계자가 될 수 있다. 이 가이드라인에서 주요 이해 관계자는 환자, 건강 관리 전문가, 규제 기관, 업체이다.

경향(Trend)

A statistical term referring to the direction or rate of change of a variable(s).

변수의 변화 속도 또는 방향을 의미하는 통계 용어.

8. 참고 문헌(REFERENCES)

1. ICH Q8 Pharmaceutical Development.
2. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System.
3. ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities).
4. ICH Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management.
5. ISO/IEC Guide 73:2009 - Risk Management - Vocabulary - Guidelines for use in Standards.
6. ISO/IEC Guide 51:2014 - Safety Aspects - Guideline for their inclusion in standards.
7. IEC 61025 - Fault Tree Analysis (FTA).
8. IEC 60812:2018 Failure modes and effects analysis (FMEA and FMECA).
9. IEC 61882:2016 - Hazard and operability studies (HAZOP studies) – Application guide.
10. ISO 14971:2019 – Medical devices - Application of risk management to medical devices.
11. ISO 7870-1:2019 - Control Charts, General guidelines.
12. ISO 7870-4:2021- Cumulative Sum Charts.
13. ISO 7870-3:2020 - Acceptance Control Charts.
14. ISO 7870-2:2013 - Shewhart Control Charts.
15. WHO Technical Report Series No 908, 2003, Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals.
16. What is Total Quality Control?; The Japanese Way, Kaoru Ishikawa (Translated by David J. Liu), 1985, ISBN 0139524339.
17. Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2nd Edition 2003, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983.
18. Process Mapping by the American Productivity & Quality Center, 2002, ISBN 1928593739.
19. Parenteral Drug Association. Technical Report No. 54 Implementation of quality risk management for pharmaceutical and biotechnology manufacturing operations. 2012.
20. Parenteral Drug Association. Points to consider for aging facilities. 2017.
21. Parenteral Drug Association. Technical Report No. 68. Risk-based approach for prevention and management of drug shortages. 2014.
22. International Society for Pharmaceutical Engineering. Report on the ISPE Drug shortages survey. 2013.

23. International Society for Pharmaceutical Engineering. Drug shortages prevention plan. 2014.
24. Tabersky D, Woelfle M, Ruess J, Brem S, Brombacher S. Recent regulatory trends in pharmaceutical manufacturing and their impact on the industry. CHIMIA, 2018;72(3):146-150.
25. O'Donnell K, Tobin D, Butler S, Haddad G, Kelleher D. Understanding the concept of formality in quality risk management. J. Valid. Technol, 2020 Jun; 26(3).

gmpeye

ANNEX I: 품질 리스크 관리 방법과 도구(QUALITY RISK MANAGEMENT METHODS AND TOOLS)

The purpose of this annex is to provide a general overview of and references for some of the primary tools that might be used in quality risk management by industry and regulators. The references are included as an aid to gain more knowledge and detail about the particular tool. This is not an exhaustive list. It is important to note that no one tool or set of tools is applicable to every situation in which a quality risk management procedure is used.

이 부록의 목적은 업계와 규제 기관이 품질 리스크 관리에 활용할 수 있는 주요 도구 일부를 정리하고 참고 정보를 제공하는 것이다. 특정 도구에 대해 더 자세한 정보를 얻는데 도움이 되는 참고 문헌 정보도 포함했다. 모든 것을 포함하고 있지는 않다. 어느 하나의 도구나 도구 세트가 모든 품질 리스크 관리 상황에 적용되는 것은 아니다.

It is neither always appropriate nor always necessary to use highly formal quality risk management methods and tools. The use of less formal quality risk management methods and tools can also be considered acceptable. See Section 5.1 for guidance on what constitutes formality in quality risk management.

공식성이 큰 품질 리스크 관리 방법과 도구의 사용이 항상 적절하거나 항상 필수적인 것은 아니다. 공식성이 덜한 품질 리스크 관리 방법과 도구의 사용도 적합할 수 있다. 품질 리스크 관리에서 공식성에 관한 가이드라인은 5.1을 참조한다.

I.1 기본 리스크 관리 촉진 방법(Basic Risk Management Facilitation Methods)

Some of the simple techniques that are commonly used to structure risk management by organizing data and facilitating decision-making are:

데이터를 정리하고 의사 결정을 촉진하여, 리스크 관리의 체계적인 진행에 일반적으로 사용되는 일부 간단한 기법은 다음과 같다.

- Flowcharts;
흐름도
- Check Sheets;
체크 시트
- Process Mapping;
프로세스 매핑
- Cause and Effect Diagrams (also called an Ishikawa diagram or fish bone diagram).

특성 요인도(이시카와도 또는 어골도)

I.2 FMEA(Failure Mode Effects Analysis)

FMEA (see IEC 60812) provides for an evaluation of potential failure modes for processes and their likely effect on outcomes and/or product performance. Once failure modes are established, risk reduction can be used to eliminate, contain, reduce or control the potential failures. FMEA relies on product and process understanding. FMEA methodically breaks down the analysis of complex processes into manageable steps. It is a powerful tool for summarizing the important modes of failure, factors causing these failures and the likely effects of these failures.

FMEA(IEC 60812 참조)는 공정의 잠재 이상 모드와 그에 따라 결과물 및/또는 제품 성능에 미칠 영향을 평가하는 방법이다. 이상 모드를 파악한 다음에, 리스크 감소를 통해 잠재 이상을 제거, 억제, 감축 또는 통제한다. 제품과 공정에 대한 이해가 필요하다. FMEA 시에 복잡한 공정을 분석해 관리 가능한 여러 단계로 세분한다. 중요 이상 모드, 이 이상을 유발하는 요소, 이에 따른 영향을 정리하는데 큰 도움이 되는 도구이다.

적용 가능 분야(Potential Areas of Use(s))

FMEA can be used to prioritize risks and monitor the effectiveness of risk control activities. FMEA를 활용하여 리스크의 우선 순위를 정하고 리스크 통제 활동의 효과를 모니터링할 수 있다.

FMEA can be applied to equipment and facilities and might be used to analyze a manufacturing operation and its effect on product or process. It identifies elements/operations within the system that render it vulnerable. The output/ results of FMEA can be used as a basis for design or further analysis or to guide resource deployment.

FMEA는 설비와 시설에 적용할 수 있으며, 제조 작업, 그리고 제조 작업이 제품이나 공정에 미치는 영향을 분석하는데 활용할 수 있다. 시스템을 취약하게 만드는 요소/업무를 파악한다. FMEA 결과를 디자인 또는 추가 분석의 토대로 활용하거나 자원 배치의 기준으로 삼을 수 있다.

I.3 FMECA(Failure Mode, Effects and Criticality Analysis)

FMEA might be extended to incorporate an investigation of the degree of severity of the

consequences, their respective probabilities of occurrence, and their detectability, thereby becoming a Failure Mode Effect and Criticality Analysis (FMECA; see IEC 60812). In order for such an analysis to be performed, the product or process specifications should be established. FMECA can identify places where additional preventive actions might be appropriate to minimize risks.

FMEA를 확장하여 결과의 심각성 정도, 각각의 발생 확률, 감지성 조사까지 포함하는 FMECA(IEC 60812 참조)를 실시할 수 있다. 이와 같은 분석을 실행하려면, 제품 또는 공정 규격이 설정되어야 한다. 리스크를 최소화하기 위해 예방 조치가 추가로 필요한 부분을 FMECA로 파악할 수 있다.

적용 가능 분야(Potential Areas of Use(s))

FMECA application in the pharmaceutical industry should mostly be utilized for failures and risks associated with manufacturing processes; however, it is not limited to this application. The output of an FMECA is a relative risk "score" for each failure mode, which is used to rank the modes on a relative risk basis.

FMECA 기법은 제약업계에서 주로 제조 공정 관련 리스크와 이상 상황에 활용된다. 하지만 적용 범위가 여기에만 한정되지 않는다. FMECA 결과로 이상 모드별 상대 리스크 "점수"를 구하고, 이를 활용하여 상대 리스크를 바탕으로 이상 모드의 순위를 정할 수 있다.

I.4 FTA(Fault Tree Analysis)

The FTA tool (see IEC 61025) is an approach that assumes failure of the functionality of a product or process. This tool evaluates system (or sub-system) failures one at a time but can combine multiple causes of failure by identifying causal chains. The results are represented pictorially in the form of a tree of fault modes. At each level in the tree, combinations of fault modes are described with logical operators (AND, OR, etc.). FTA relies on the experts' process understanding to identify causal factors.

FTA 도구(IEC 61025 참조)는 제품 또는 공정의 기능 이상을 가정한 방법이다. FTA는 한 번에 하나씩 시스템(또는 서브 시스템) 이상을 평가하지만, 인과 관계를 밝혀 이상의 여러 원인을 결합시킬 수도 있다. 결합수 형태로 분석 결과를 도식적으로 정리한다. 또한 결합수의 레벨별로 논리 기호(AND, OR 등)로 결합 모드의 관계를 설명한다. FTA를 하려면 전문가가 공정을 충분히 이해하고 원인을 파악할 수 있어야 한다.

적용 가능 분야(Potential Areas of Use(s))

FTA can be used to establish the pathway to the root cause of the failure. FTA can be used to investigate complaints or deviations in order to fully understand their root cause and to ensure that intended improvements will fully resolve the issue and not lead to other issues (i.e. solve one problem yet cause a different problem). Fault Tree Analysis is an effective tool for evaluating how multiple factors affect a given issue. The output of an FTA includes a visual representation of failure modes. It is useful both for risk assessment and in developing monitoring programs.

FTA를 활용하여 이상의 근본 원인을 찾아낼 수 있다. 불만이나 일탈 조사 시에 FTA 기법을 활용하면, 문제의 근본 원인을 파악하고 개선 대책이 문제를 충분히 해결하며 다른 문제(예, 한 가지 문제는 해결하지만 그에 따라 또 다른 문제를 유발)를 일으키는지 확인할 수 있다. FTA는 여러 요소가 특정 사안에 어떻게 영향을 미치는지 평가하는데 효과적인 도구이다. 이상 모드가 시각적으로 정리된다. 리스크 평가와 모니터링 프로그램 개발에 유용하다.

1.5 HACCP(Hazard Analysis and Critical Control Points)

HACCP is a systematic, proactive, and preventive tool for assuring product quality, reliability, and safety (see WHO Technical Report Series No 908, 2003 Annex 7). It is a structured approach that applies technical and scientific principles to analyze, evaluate, prevent, and control the risk or adverse consequence(s) of hazard(s) due to the design, development, production, and use of products.

HACCP은 제품 품질, 신뢰성, 안전성 보증을 위한 체계적이고 선제적이며 예방적인 도구이다(WHO TRS No. 908, 2003, Annex 7 참조). 제품 디자인, 개발, 생산, 사용에 따른 위해 요소의 부정적 영향 또는 리스크의 분석, 평가, 예방, 통제를 위해 기술적·과학적 원칙을 적용하는 체계적인 방법이다.

HACCP consists of the following seven steps:

HACCP은 7단계로 구성된다.

- (1) conduct a hazard analysis and identify preventive measures for each step of the process;
위해 요소 분석을 실시하고 공정 단계별로 예방 조치를 파악한다.
- (2) determine the critical control points;
핵심 관리 포인트(CCP)를 결정한다.
- (3) establish critical limits;
기준을 설정한다.

- (4) establish a system to monitor the critical control points;
핵심 관리 포인트(CCP)의 모니터링 시스템을 구축한다.
- (5) establish the corrective action to be taken when monitoring indicates that the critical control points are not in a state of control;
모니터링 결과에 따라 핵심 관리 포인트(CCP)가 관리 상태에 있지 않다고 판단될 때 취할 시정 조치를 결정한다.
- (6) establish system to verify that the HACCP system is working effectively;
HACCP 시스템이 효과적으로 운영되는지 확인하는 시스템을 수립한다.
- (7) establish a record-keeping system.
기록 유지 시스템을 구축한다.

적용 가능 분야(Potential Areas of Use(s))

HACCP might be used to identify and manage risks associated with physical, chemical and biological hazards (including microbiological contamination). HACCP is most useful when product and process understanding is sufficiently comprehensive to support identification of critical control points. The output of a HACCP analysis is risk management information that facilitates monitoring of critical points not only in the manufacturing process but also in other life cycle phases.

물리적, 화학적, 생물학적 위해 요소(미생물 오염 포함)와 관련된 리스크를 파악하고 관리하는데 HACCP을 활용할 수 있다. 핵심 관리 포인트(CCP)를 파악하기에 충분할 정도로 제품과 공정에 대한 이해도가 높으면, HACCP 기법의 유용성이 더욱 크다. HACCP 분석 결과는 제조 공정 이외에도, 다른 라이프사이클 단계에서 핵심 포인트의 모니터링을 촉진하는 효과적인 리스크 관리 정보에 해당된다.

I.6 HAZOP(Hazard Operability Analysis)

HAZOP (see IEC 61882) is based on a theory that assumes that risk events are caused by deviations from the design or operating intentions. It is a systematic brainstorming technique for identifying hazards using so-called "guide-words". "Guide-words" (e.g., No, More, Other Than, Part of, etc.) are applied to relevant parameters (e.g., contamination, temperature) to help identify potential deviations from normal use or design intentions. It often uses a team of people with expertise covering the design of the process or product and its application. HAZOP(IEC 61882 참조)은 디자인 또는 운전 조건을 벗어나는 일탈에 의해 리스크 상황이 발생된다고 가정하는 이론을 토대로 한다. 소위 "가이드 단어"를 사용하여 위해 요소를

파악하는 체계적인 브레인스토밍 기법이다. "가이드 단어"(예, 없음, 증가, 기타, 부분 등)를 관련 파라미터(예, 오염, 온도)에 적용하여 정상 사용 또는 디자인 조건을 벗어나는 일탈 가능성을 파악한다. 공정 또는 제품 디자인 전문가와 이 방법의 전문가로 팀을 구성해 HAZOP을 진행한다.

적용 가능 분야(Potential Areas of Use(s))

HAZOP can be applied to manufacturing processes, including outsourced production and formulation as well as the upstream suppliers, equipment and facilities for drug substances and drug (medicinal) products. It has also been used primarily in the pharmaceutical industry for evaluating process safety hazards. As is the case with HACCP, the output of a HAZOP analysis is a list of critical operations for risk management. This facilitates regular monitoring of critical points in the manufacturing process.

HAZOP은 원료의약품 및 완제의약품 제조 시설과 설비, 공급업체, 아웃소싱 생산 및 조제를 포함한 제조 공정에 적용할 수 있다. 또한 제약업계에서는 공정 안전 위해 요소 평가에 주로 사용된다. HACCP과 마찬가지로 HAZOP의 결과로 리스크 관리에 중요한 업무 목록이 만들어진다. 제조 공정의 핵심 포인트를 정기적으로 모니터링하는데 도움이 된다.

I.7 PHA(Preliminary Hazard Analysis)

PHA is a tool of analysis based on applying prior experience or knowledge of a hazard or failure to identify future hazards, hazardous situations and events that might cause harm, as well as to estimate their probability of occurrence for a given activity, facility, product or system. The tool consists of: 1) the identification of the possibilities that the risk event happens, 2) the qualitative evaluation of the extent of possible injury or damage to health that could result, 3) a relative ranking of the hazard using a combination of severity and likelihood of occurrence, and 4) the identification of possible remedial measures.

PHA는 위해 요소 또는 이상에 대한 지식이나 과거 경험을 바탕으로 미래의 위해 요소, 유해 상황, 위해를 유발할 수 있는 이벤트를 파악하고, 특정 행위, 시설, 제품 또는 시스템별 발생 확률을 추정하는 분석 도구이다. PHA는 1) 리스크 이벤트 발생 가능성 파악, 2) 그에 따른 부상 또는 건강 훼손 수준의 정성적 평가, 3) 발생 가능성과 심각성을 조합해 위해 요소의 상대 등급 설정, 4) 가능한 구제 조치 파악으로 구성된다.

적용 가능 분야(Potential Areas of Use(s))

PHA might be useful when analyzing existing systems or prioritizing hazards where circumstances prevent a more extensive technique from being used. It can be used for product, process and facility design as well as to evaluate the types of hazards for the general product type, then the product class, and finally the specific product. PHA is most commonly used early in the development of a project when there is little information on design details or operating procedures; thus, it will often be a precursor to further studies. Typically, hazards identified in the PHA are further assessed with other risk management tools such as those in this section.

PHA는 더 광범위한 기법을 적용하기 어려운 상황에서 기존 시스템을 분석하거나 위해 요소의 우선 순위를 정할 때 유용할 수 있다. 제품, 공정, 시설 디자인에 활용할 수 있으며, 또한 일반적인 제품 유형별 위해 요소의 종류를 평가하고 그 다음에는 제품 클래스별 위해 요소, 그리고 마지막으로 특정 제품의 위해 요소를 평가한다. 상세한 디자인 정보나 작업 절차에 대한 정보가 거의 없는 프로젝트 초반에 PHA를 많이 사용한다. 그러므로 추가 조사를 위한 선행 작업이라 할 수 있다. 일반적으로 PHA를 통해 파악된 위해 요소를 이 섹션에서 설명한 것과 같은 다른 리스크 관리 도구로 더 상세하게 평가한다.

1.8 리스크 랭킹 및 필터링(Risk Ranking and Filtering)

Risk ranking and filtering is a tool for comparing and ranking risks. Risk ranking of complex systems typically requires evaluation of multiple diverse quantitative and qualitative factors for each risk. The tool involves breaking down a basic risk question into as many components as needed to capture factors involved in the risk. These factors are combined into a single relative risk score that can then be used for ranking risks. "Filters," in the form of weighting factors or cut-offs for risk scores, can be used to scale or fit the risk ranking to management or policy objectives.

리스크 랭킹 및 필터링은 리스크를 비교하고 순위를 정하는 도구이다. 복잡한 시스템의 리스크 랭킹을 위해서는 리스크별로 다양한 정량적/정성적 요소를 평가할 필요가 있다. 기본 리스크 질문을 최대한 세분화하여, 그 리스크에 관련된 요소를 파악한다. 이들 요소를 종합하여 하나의 상대 리스크 점수를 정하고, 이를 활용해 리스크 순위를 매긴다. "필터"(리스크 점수에 컷오프 또는 가중치 적용)를 적용해 관리 또는 방침 목표에 대비하여 리스크 랭킹을 조정할 수 있다.

적용 가능 분야(Potential Areas of Use(s))

Risk ranking and filtering can be used to prioritize manufacturing sites for inspection/audit by

regulators or industry. Risk ranking methods are particularly helpful in situations in which the portfolio of risks and the underlying consequences to be managed are diverse and difficult to compare using a single tool. Risk ranking is useful when management needs to evaluate both quantitatively-assessed and qualitatively-assessed risks within the same organizational framework.

리스크 랭킹 및 필터링은 규제 기관이나 업체의 실사/감사 대상 제조소 순위를 정하는데 활용할 수 있다. 리스크 랭킹 방법은 리스크 포트폴리오와 관리 대상 영향이 다양하며 하나의 도구로 비교하기 어려운 상황에서 특히 도움이 된다. 조직 내부의 리스크를 정량적/정성적으로 평가할 필요가 있을 때 리스크 랭킹 방법이 유용하다.

1.9 관련 통계 도구(Supporting Statistical Tools)

Statistical tools can support and facilitate quality risk management. They can enable effective data assessment, aid in determining the significance of the data set(s), and facilitate more reliable decision-making. A listing of some of the principal statistical tools commonly used in the pharmaceutical industry is provided:

통계 도구는 품질 리스크 관리를 뒷받침한다. 효과적인 데이터 평가를 가능하게 하며, 데이터 세트의 중요성을 판단하고 더 신뢰성 있는 의사 결정을 촉진하는데 도움이 된다. 제약업계에서 일반적으로 사용하는 주요 통계 도구 일부를 정리하면 다음과 같다.

- Control Charts, for example:
관리도(예):
 - Acceptance Control Charts (see ISO 7870-3:2020);
합격 판정 관리도(ISO 7870-3:2020)
 - Cumulative Sum Charts (see ISO 7870-4:2021);
누적합 관리도(ISO 7870-4:2021)
 - Shewhart Control Charts (see ISO 7870-2:2013);
슈하르트 관리도(ISO 7870-2:2013)
 - Weighted Moving Average.
가중 이동 평균
- Design of Experiments (DOE);
실험 계획법
- Histograms;
히스토그램
- Pareto Charts;

파레토 차트

- Process Capability Analysis.

공정 능력 분석

gmpeye

ANNEX II: 품질 리스크 관리의 적용(POTENTIAL APPLICATIONS FOR QUALITY RISK MANAGEMENT)

This Annex is intended to identify potential uses of quality risk management principles and tools by industry and regulators. However, the selection of particular risk management tools is completely dependent upon specific facts and circumstances.

이 부록은 업계와 규제 기관이 품질 리스크 관리 원칙과 도구를 활용할 수 있는 분야를 제시하는데 목적이 있다. 하지만 리스크 관리 도구 선정은 전적으로 구체적인 상황과 정보에 달려있다.

These examples are provided for illustrative purposes and only suggest potential uses of quality risk management. This Annex is not intended to create any new expectations beyond the current regulatory requirements.

아래에 기술한 것은 단지 예에 불과하며 품질 리스크 관리 기법의 활용 가능성을 설명하기 위한 것이다. 이 부록은 현행 규제 기준 범위를 벗어나는 새로운 기준을 제시하기 위한 것이 아니다.

II.1 통합 품질 경영의 한 부분으로서 품질 리스크 관리(Quality Risk Management as Part of Integrated Quality Management)**Documentation****문서 관리**

To review current interpretations and application of regulatory expectations;
규제 기관의 기대 기준 해석과 적용 방법 검토.

To determine the desirability of and/or develop the content for SOPs, guidelines, etc.
SOP, 가이드라인 등에 기술할 내용의 개발 또는 바람직한 내용 결정.

Training and education**교육 훈련 및 교육**

To determine the appropriateness of initial and/or ongoing training sessions based on education, experience and working habits of staff, as well as on a periodic assessment of previous training (e.g., its effectiveness);

작업자의 교육, 경험, 업무 습관, 그리고 예전 교육 훈련의 주기적 평가 결과(예, 교육 훈련의 효과)에 근거하여 최초 및/또는 지속적 교육 훈련의 적절성 평가.

To identify the training, experience, qualifications and physical abilities that allow personnel to perform an operation reliably and with no adverse impact on the quality of the product.

제품 품질에 부정적인 영향을 주지 않고 업무를 신뢰성 있게 수행하기 위한, 작업자의 교육 훈련, 경험, 자격, 신체 능력 파악.

Quality defects

품질 결함

To provide the basis for identifying, evaluating, and communicating the potential quality impact of a suspected quality defect, complaint, trend, deviation, investigation, out of specification result, etc;

품질 결함 의심 사항, 불만, 경향, 이탈, 조사, OOS 결과 등의 품질 파급 영향 파악, 평가, 커뮤니케이션을 위한 토대 제공.

To facilitate risk communications and determine appropriate action to address significant product defects, in conjunction with regulatory authorities (e.g., recall).

규제 기관과 연계하여 중대한 제품 결함을 처리하기 위한 리스크 커뮤니케이션 촉진 및 적절한 조치 결정(예, 리콜).

Auditing/Inspection

감사/실사

To define the frequency and scope of audits, both internal and external, taking into account factors such as:

다음 요소를 고려하여 내부 및 외부 감사 주기와 범위 결정.

- Existing legal requirements;
기존 법적 기준
- Overall compliance status and history of the company or facility;
회사 또는 시설의 전반적인 기준 준수 상태와 이력
- Robustness of a company's quality risk management activities;
품질 리스크 관리 활동의 견고성

- Complexity of the site;
제조소의 복잡성
- Complexity of the manufacturing process;
제조 공정의 복잡성
- Complexity of the product and its therapeutic significance;
제품의 복잡성과 치료 중요성
- Number and significance of quality defects (e.g., recall);
품질 결함 횟수와 중요성(예, 리콜)
- Results of previous audits/inspections;
예전 감사/실사 결과
- Major changes of building, equipment, processes, key personnel;
건물, 설비, 공정, 중요 작업자의 주요 변경
- Experience with manufacturing of a product (e.g., frequency, volume, number of batches);
제품 제조 경험(예, 빈도, 양, 배치 수)
- Test results of official control laboratories.
공식 품질 관리 시험 시설의 시험 결과

Periodic review

주기적 검토

To select, evaluate and interpret trend results of data within the product quality review;
제품 품질 검토 대상 데이터의 선정, 평가, 경향 분석 및 해석.

To interpret monitoring data (e.g., to support an assessment of the appropriateness of revalidation or changes in sampling).

모니터링 데이터 해석(예, 검체 채취 방법 변경 또는 재밸리데이션의 적절성 평가 근거).

Change management / change control

변경 관리

To manage changes based on knowledge and information accumulated in pharmaceutical development and during manufacturing;

의약품 개발과 제조 시에 축적한 지식과 정보를 바탕으로 변경 관리.

To evaluate the impact of the changes on the availability of the final product;

변경이 최종 제품 가용성에 미칠 파급 영향 평가.

To evaluate the impact on product quality of changes to the facility, equipment, material, manufacturing process or technical transfers;

시설, 설비, 물품, 제조 공정 변경이나 기술 이전이 제품 품질에 미칠 파급 영향 평가.

To determine appropriate actions preceding the implementation of a change, e.g., additional testing, (re)qualification, (re)validation or communication with regulators.

변경 추진에 앞서 해야 하는 적절한 조치 사항 결정(예, 추가 시험, (재)적격성평가, (재)밸리데이션, 규제 기관 보고).

Continual improvement

지속적 개선

To facilitate continual improvement in processes throughout the product lifecycle.

제품 라이프사이클 전체에 걸친 지속적 공정 개선 촉진.

II.2 규제 업무의 한 부분으로써 품질 리스크 관리(Quality Risk Management as Part of Regulatory Operations)

Inspection and assessment activities

실사 및 평가 활동

To assist with resource allocation including, for example, inspection planning and frequency, and inspection and assessment intensity (see "Auditing" section in Annex II.1);

실사 계획 및 주기, 실사 및 평가 강도를 포함한 자원 배분 지원(부록 II.1의 "감사" 부분 참조).

To evaluate the significance of, for example, quality defects, potential recalls and inspectional findings;

예를 들어 품질 결함, 리콜, 실사 결과 등의 중요성 평가.

To determine the appropriateness and type of post-inspection regulatory follow-up;

실사 이후 사후 조치 종류와 적절성 결정.

To evaluate information submitted by industry including pharmaceutical development information;

의약품 개발 정보를 포함하여 업체가 제출한 정보 평가.

To evaluate impact of proposed variations or changes;

예정 편차 또는 변경의 파급 영향 평가.

To identify risks which should be communicated between inspectors and assessors to facilitate better understanding of how risks can be or are controlled (e.g., parametric release, Process Analytical Technology (PAT)).

리스크 통제 방법에 대한 이해 촉진을 위해 심사자와 평가자가 서로 커뮤니케이션해야 하는 리스크 파악(예, 파라미터 기반 출하 승인, PAT).

II.3 개발의 한 부분으로써 품질 리스크 관리(Quality Risk Management as Part of development)

To design a quality product and its manufacturing process to consistently deliver the intended performance of the product (see ICH Q8);

목적한 바의 제품 성능을 일관되게 확보하는 고품질의 제품과 제조 공정 디자인(ICH Q8 참조).

To enhance knowledge of product performance over a wide range of material attributes (e.g., particle size distribution, moisture content, flow properties), processing options and process parameters;

다양한 물품 특성(예, 입자 크기 분포, 함습도, 흐름 특성), 공정 옵션, 공정 파라미터에서 제품 성능에 대한 지식 강화.

To assess the critical attributes of raw materials, solvents, Active Pharmaceutical Ingredient (API) starting materials, APIs, excipients, or packaging materials;

원료, 용매, API 출발 물질, API, 첨가제, 포장 자재의 중요 특성 평가.

To establish appropriate specifications, identify critical process parameters and establish manufacturing controls (e.g., using information from pharmaceutical development studies regarding the clinical significance of quality attributes and the ability to control them during processing);

적절한 규격 설정, CPP 파악, 제조 관리 방법 확립(예, 품질 특성의 임상적 의미와 공정 중의 품질 특성 관리 능력과 관련하여 의약품 개발 시험에서 확보한 정보 활용)

To decrease variability of quality attributes:

품질 특성 요소의 편차 감소.

- reduce product and material defects;
제품 및 물품 결함 감소.
- reduce manufacturing defects.
제조 결함 감소

To assess the need for additional studies (e.g., bioequivalence, stability) relating to scale up and technology transfer;

스케일업 및 기술 이전과 관련하여 추가 시험(예, 생물학적동등성, 안정성)의 필요성 평가.

To make use of the "design space" concept (see ICH Q8).

"디자인 스페이스" 개념 활용(ICH Q8 참조).

II.4 시설, 설비, 유틸리티의 품질 리스크 관리(Quality Risk Management for Facilities, Equipment and Utilities)

Design of facility / equipment

시설/설비 디자인

To determine appropriate zones when designing buildings and facilities, e.g.,

건물 및 시설 설계 시에 아래 요소를 고려해 적절하게 구역 설정.

- flow of material and personnel;
물품 및 작업자 이동 흐름
- minimize contamination;
오염 최소화
- pest control measures;
방충/방서 관리
- prevention of mix-ups;
혼입 방지

- open versus closed equipment;
개방형 설비 vs. 폐쇄형 설비
- clean rooms versus isolator technologies;
청정 작업실 vs. 아이솔레이터 기술
- dedicated or segregated facilities / equipment.
전용 또는 분리 시설/설비

To determine appropriate product contact materials for equipment and containers (e.g., selection of stainless steel grade, gaskets, lubricants);

설비와 용기의 적절한 제품 접촉 물질 결정(예, 스테인리스스틸 등급, 개스킷, 윤활유 선정).

To determine appropriate utilities (e.g., steam, gases, power source, compressed air, heating, ventilation and air conditioning (HVAC), water);

적절한 유틸리티 결정(예, 스팀, 가스, 전기, 압축 공기, HVAC, 용수)

To determine appropriate preventive maintenance for associated equipment (e.g., inventory of necessary spare parts).

관련 설비의 적절한 예방적 유지관리 결정(예, 필수 예비 부품 재고 관리)

Hygiene aspects in facilities

시설 위생 관리

To protect the product from environmental hazards, including chemical, microbiological, and physical hazards (e.g., determining appropriate clothing and gowning, hygiene concerns);

화학적, 미생물학적, 물리적 위해 요소를 포함해 환경 위해 요소로부터 제품 보호(예, 적절한 복장 및 갱의 절차 결정, 위생 관련 문제).

To protect the environment (e.g., personnel, potential for cross-contamination) from hazards related to the product being manufactured.

제조 대상 제품 관련 위해 요소로부터 환경 보호(예, 작업자, 교차 오염 가능성).

Qualification of facility/equipment/utilities

시설/설비/유틸리티 적격성평가

To determine the scope and extent of qualification of facilities, buildings, and production

equipment and/or laboratory instruments (including proper calibration methods).

(적절한 교정 방법을 포함하여) 시설, 건물, 생산 설비 및/또는 시험 장치의 적격성평가 범위 및 수준 결정.

Cleaning of equipment and environmental control

설비 세척 및 환경 관리

To differentiate efforts and decisions based on the intended use (e.g., multi- versus single-purpose, batch versus continuous production);

예정 용도를 감안해 업무 수준과 의사 결정 세분화(예, 다목적용 vs. 전용, 배치 방식 생산 vs. 연속 생산).

To determine acceptable (specified) cleaning validation limits.

허용(지정) 세척 밸리데이션 기준 결정.

Calibration/preventive maintenance

교정/예방적 유지관리

To set appropriate calibration and maintenance schedules.

적절한 교정 및 유지관리 일정 설정.

Computer systems and computer controlled equipment

컴퓨터 시스템 및 컴퓨터 제어 설비

To select the design of computer hardware and software (e.g., modular, structured, fault tolerance);

컴퓨터 하드웨어 및 소프트웨어 디자인 선정(예, 모듈형, 구조화, 결함 방지 기능)

To determine the extent of validation, e.g.,

밸리데이션의 정도 결정

- identification of critical performance parameters;
중요 성능 파라미터 파악
- selection of the requirements and design;
요구 기준 및 디자인 선정

- code review;
코드 검토
- the extent of testing and test methods;
시험 정도 및 시험 방법
- reliability of electronic records and signatures.
전자 기록 및 전자 서명의 신뢰성

II.5 물품 관리의 한 부분으로써 품질 리스크 관리(Quality Risk Management as Part of Materials Management)

Assessment and evaluation of suppliers and contract manufacturers

공급업체 및 계약 제조업체 평가

To provide a comprehensive evaluation of suppliers and contract manufacturers (e.g., auditing, supplier quality agreements).

공급업체와 계약 제조업체의 종합적 평가(예, 감사, 공급업체 품질 합의서)

Starting material

출발 물질

To assess differences and possible quality risks associated with variability in starting materials (e.g., age, route of synthesis).

출발 물질의 편차 관련 품질 리스크와 차이점 평가(예, 시간 경과, 합성 경로)

Use of materials

물품 사용

To determine whether it is appropriate to use material under quarantine (e.g., for further internal processing);

격리 보관 상태의 물품 사용이 적절한지 결정(예, 추가 내부 공정을 위해).

To determine appropriateness of reprocessing, reworking, use of returned goods.

반품 사용, 재가공, 재작업의 적절성 결정.

Storage, logistics and distribution conditions

보관, 물류, 유통 조건

To assess the adequacy of arrangements to ensure maintenance of appropriate storage and transport conditions (e.g., temperature, humidity, container design);

적절한 보관 및 운송 조건 유지를 위한 조치의 적절성 평가(예, 온도, 습도, 컨테이너 디자인).

To determine the effect on product quality of discrepancies in storage or transport conditions (e.g., cold chain management) in conjunction with other ICH guidelines;

다른 ICH 가이드라인과 연계하여 보관 또는 운송 조건(예, 콜드 체인 관리)의 차이가 제품 품질에 미치는 영향 파악.

To maintain infrastructure (e.g., capacity to ensure proper shipping conditions, interim storage, handling of hazardous materials and controlled substances, customs clearance);

기반 시설 유지 관리(예, 적절한 운송 조건 확보 능력, 임시 보관, 위험 물품 및 관리 대상 성분 취급, 통관)

To provide information for ensuring the availability of pharmaceuticals (e.g., ranking risks to the supply chain).

의약품 가용성 보장을 위한 정보 제공(예, 공급 체인 리스크 랭킹).

II.6 생산의 한 부분으로써 품질 리스크 관리(Quality Risk Management as Part of Production)**Validation****밸리데이션**

To identify the scope and extent of verification, qualification and validation activities (e.g., analytical methods, processes, equipment and cleaning methods);

베리피케이션, 적격성평가, 밸리데이션 업무의 범위와 정도 파악(예, 분석 방법, 공정, 설비, 세척 방법).

To determine the extent for follow-up activities (e.g., sampling, monitoring and re-validation);

사후 관리 업무의 정도 결정(예, 검체 채취, 모니터링, 재밸리데이션).

To distinguish between critical and non-critical process steps to facilitate design of a validation study.

밸리데이션 시험의 디자인을 위해 중요 공정 단계와 비중요 공정 단계 구분.

In-process sampling & testing

공정 검체 채취 및 시험

To evaluate the frequency and extent of in-process control testing (e.g., to justify reduced testing under conditions of proven control);

공정 관리 시험 주기와 정도 평가(예, 증명된 관리 조건에서 시험 축소의 타당성 평가).

To evaluate and justify the use of process analytical technologies (PAT) in conjunction with parametric and real time release.

파라미터 기반 출하 승인 및 실시간 출하 승인과 연계하여 PAT 기법 활용 가능성 평가 및 타당성 입증.

Production planning

생산 계획

To determine appropriate production planning (e.g., dedicated, campaign and concurrent production process sequences).

적절한 생산 계획 수립(예, 전용, 캠페인, 동시 생산 공정 순서).

II.7 시험 관리 및 안정성 시험의 한 부분으로써 품질 리스크 관리(Quality Risk Management as Part of Laboratory Control and Stability Studies)

Out of specification results

OOS 결과

To identify potential root causes and corrective actions during the investigation of out of specification results.

OOS 결과 조사 시의 근본 원인과 시정 조치 파악.

Retest period / expiration date

재시험 기간/유효일자

To evaluate adequacy of storage and testing of intermediates, excipients and starting materials.
반제품, 첨가제, 출발 물질 보관과 시험의 적절성 평가.

II.8 포장 및 표시 작업의 한 부분으로써 품질 리스크 관리(Quality Risk Management as Part of Packaging and Labelling)

Design of packages

포장 디자인

To design the secondary package for the protection of primary packaged product (e.g., to ensure product authenticity, label legibility).

일차 포장 제품의 보호를 위한 이차 포장 디자인(예, 제품 신빙성, 라벨 가독성 보장을 위한 디자인).

Selection of container closure system

용기 마개 시스템 선정

To determine the critical parameters of the container closure system.

용기 마개 시스템의 핵심 파라미터 결정.

Label controls

라벨 관리

To design label control procedures based on the potential for mix-ups involving different product labels, including different versions of the same label.

버전이 서로 다른 라벨을 포함하여 여러 제품 라벨의 혼입 가능성을 토대로 라벨 관리 절차 설계.

II.9 공급 체인 관리의 한 부분으로써 품질 리스크 관리(Quality Risk Management as Part of Supply Chain Control)

With regard to product availability risks related to quality/manufacturing issues, product lifecycle oversight of the supply chain includes maintaining current knowledge of quality/manufacturing hazards and prioritizing efforts to manage such risks. Understanding

hazards to quality/manufacturing is critical to maintaining supply predictability. When risks are well understood and controlled, a higher confidence in product availability can be attained.

품질/제조 문제에 따른 제품 가용성 리스크와 관련해, 공급 체인의 라이프사이클 감독에는 품질/제조 위해 요소에 대한 최신 지식 유지와 리스크 관리를 위한 활동의 우선순위 설정이 포함된다. 공급 예측성 유지를 위해서는 품질/제조 관련 위해 요소를 이해하는 것이 중요하다. 리스크를 충분하게 이해하고 관리할 때, 제품 가용성에 대하여 더 높은 신뢰를 확보할 수 있다.

Manufacturing Process Variation and State of Control

제조 공정 편차 및 관리 상태

To decrease variability in the manufacturing process (e.g., process drift, non-uniformity) and associated capability gaps that can result in unpredictable outputs, adversely impact quality and consequently timeliness, yield and product availability;

예측 불가능한 결과로 이어지고 품질과 결과적으로 일정, 수율, 제품 가용성에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 있는 제조 공정 편차(예, 공정 드리프트, 비균일성)와 관련 능력의 격차 감소.

To design monitoring systems that are capable of detecting departures from a state of control and deficiencies in manufacturing processes, so they can be appropriately investigated to determine root causes and any required risk mitigations.

제조 공정의 결함과 관리 상태 이탈을 감지하고 적절하게 조사하여, 근본 원인과 필요한 리스크 완화 대책을 마련하는 모니터링 시스템 설계.

Manufacturing Facilities and Equipment

제조 시설 및 설비

To ensure that facility infrastructure and equipment are suitable and designed for robust manufacturing (this includes packaging and testing) (see Annex II.4);

시설 인프라스트럭처와 설비가 견고한 제조(포장 및 시험 포함)에 적합하고 적절하게 설계되었음을 확인.

To establish facility and equipment maintenance programmes that assure reliable facility and equipment performance;

믿을 수 있는 시설 및 설비 성능을 보증하는 시설/설비 유지 관리 프로그램 확립.

To ensure that the operational design of equipment is not vulnerable to human error;
설비의 운전 디자인이 작업자 오류에 취약하지 않음을 확인.

To obtain quality and efficiency gains through the utilization of digitalization, automation, isolation technology, and other innovations.

디지털화, 자동화, 아이솔레이션 기술, 기타 혁신 기술을 통해 품질과 효율성 개선.

Supplier Oversight and Relationships

공급업체 감독 및 관계

To enhance review and monitoring activities (see Section 2.7 of ICH Q10) when substantial variability is identified in the quality and safety of supplied materials or in the services provided.

공급된 물품의 품질과 안전성 또는 공급된 서비스에서 상당한 편차가 확인되는 경우에 검토 및 모니터링 활동 강화(ICH Q10의 2.7 참조).

To manage external product availability risks relating to quality/manufacturing, (e.g., from raw material suppliers, contracted organizations, service providers, etc.)

품질/제조와 관련된 외부 제품 가용성 리스크 관리(예, 원료 공급업체, 계약 시설, 서비스 제공업체 등).