

EUROPEAN COMMISSION

ENTERPRISE DIRECTORATE-GENERAL

2005년 12월 14일, 브뤼셀

EudraLex

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

Volume 4

EU Guideline to

Good Manufacturing Practice

Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Annex 19

Reference and Retention Samples

문서 이력	
신규 부록 시행 일자	2006년 6월 1일

1. 적용 범위(Scope)

1.1 This Annex to the Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products ("the GMP Guide") gives guidance on the taking and holding of reference samples of starting materials, packaging materials or finished products and retention samples of finished products.

"GMP 가이드"의 이 부록은 출발 물질, 포장 자재 또는 최종 제품의 참조 검체와 최종 제품의 보관 검체 채취와 보관에 관한 가이드라인을 제시한다.

1.2 Specific requirements for investigational medicinal products are given in Annex 13 to the Guide.

임상 시험 의약품에 관한 기준은 부록 13을 참조한다.

1.3 This annex also includes guidance on the taking of retention samples for parallel imported/distributed medicinal products.

또한 병행 수입/유통 의약품의 보관 검체에 관한 가이드라인도 제시한다.

2. 원칙(Principle)

2.1 Samples are retained to fulfil two purposes; firstly to provide a sample for analytical testing and secondly to provide a specimen of the fully finished product. Samples may therefore fall into two categories:

두 가지 목적으로 검체를 보관한다. 첫 번째 목적은 분석 시험용 검체를 제공하는 것이다. 두 번째 목적은 최종 제품 견본을 제공하는 것이다. 그러므로 검체를 2개 카테고리로 구분할 수 있다.

Reference sample: a sample of a batch of starting material, packaging material or finished product which is stored for the purpose of being analysed should the need arise during the shelf life of the batch concerned. Where stability permits, reference samples from critical intermediate stages (e.g. those requiring analytical testing and release) or intermediates, that are transported outside of the manufacturer's control, should be kept.

참조 검체: 해당 배치의 유효 기간 동안 필요에 따라 분석을 실시할 목적으로 보관하는 출발 물질, 포장 자재 또는 최종 제품 배치의 검체. 안정성이 확보된다면, 제조업체의 관리 범위를 벗어나는 곳으로 운송되는 중간 제품 또는

중요 중간 단계 물품(예, 분석 시험과 승인이 필요한 것)의 참조 검체도 보관한다.

Retention sample: a sample of a fully packaged unit from a batch of finished product. It is stored for identification purposes. For example, presentation, packaging, labelling, patient information leaflet, batch number, expiry date should the need arise during the shelf life of the batch concerned. There may be exceptional circumstances where this requirement can be met without retention of duplicate samples e.g. where small amounts of a batch are packaged for different markets or in the production of very expensive medicinal products.

보관 검체: 완전하게 포장된 상태인 최종 제품 배치의 검체. 이 검체는 확인 목적으로 보관한다. 예를 들어 해당 배치의 유효 기간 동안 필요에 따라 프레젠테이션, 포장, 표시, 환자 정보 설명서, 배치 번호, 유효 일자를 확인하기 위한 것이다. 검체를 이중으로 보관하지 않고도 이 기준을 충족시킬 수 있는 예외적인 경우도 있다(예, 다른 시장에 공급할 목적으로 배치 가운데 일부를 포장하거나 매우 비싼 의약품을 생산하는 경우).

For finished products, in many instances the reference and retention samples will be presented identically, i.e. as fully packaged units. In such circumstances, reference and retention samples may be regarded as interchangeable.

최종 제품인 경우에는 대부분 참조 검체와 보관 검체를 동일한 상태, 즉 완전하게 포장된 제품 상태로 보관한다. 그러한 경우에 참조 검체와 보관 검체는 서로 교체 가능한 것으로 간주될 수 있다.

- 2.2 It is necessary for the manufacturer, importer or site of batch release, as specified under section 7 and 8, to keep reference and/or retention samples from each batch of finished product and, for the manufacturer to keep a reference sample from a batch of starting material (subject to certain exceptions – see 3.2 below) and/or intermediate product. Each packaging site should keep reference samples of each batch of primary and printed packaging materials. Availability of printed materials as part of the reference and/or retention sample of the finished product can be accepted.

섹션 7과 8에 따라 제조업체, 수입업체 또는 배치 출하 승인 사업장은 최종 제품 배치별로 참조 검체 및/또는 보관 검체를 구비하고, 제조업체는 출발 물질 배치(아래 3.2의 일부 예외 상황 적용) 및/또는 중간 제품 배치의 참조 검체를 채취해 구비한다. 포장 사업장은 일차 포장 자재와 인쇄 포장 자재 배치별로 참조

검체를 구비한다. 최종 제품 참조 검체 및/또는 보관 검체의 한 부분으로 인쇄 자재를 보관하는 방법도 인정될 수 있다.

- 2.3 The reference and/or retention samples serve as a record of the batch of finished product or starting material and can be assessed in the event of, for example, a dosage form quality complaint, a query relating to compliance with the marketing authorisation, a labelling/packaging query or a pharmacovigilance report.

참조 검체 및/또는 보관 검체는 최종 제품 또는 출발 물질 배치의 기록 역할을 하며, 예를 들어 완제의약품 품질 불만, 판매 허가 준수 관련 문의, 표시/포장 관련 문의, 또는 약물 감시 보고 등과 관련하여 참조 검체 및/또는 보관 검체를 평가할 수 있다.

- 2.4 Records of traceability of samples should be maintained and be available for review by competent authorities.

검체의 추적 관리 기록을 유지하며, 규제 기관이 이 기록을 검토할 수 있어야 한다.

3. 보관 기간(Duration of Storage)

- 3.1 Reference and retention samples from each batch of finished product should be retained for at least one year after the expiry date. The reference sample should be contained in its finished primary packaging or in packaging composed of the same material as the primary container in which the product is marketed (for veterinary medicinal products other than immunologicals, see also Annex 4, paragraphs 8 & 9).

최종 제품 각 배치의 참조 검체와 보관 검체를 유효 기간 만료 이후 최소 1년간 보관한다. 참조 검체는 최종 제품의 일차 포장 자재나 제품 시판 상태의 일차 용기와 동일한 재질로 구성된 포장 자재에 넣어 보관한다(면역제제 이외의 동물 의약품인 경우, 부록 4의 8과 9항 참조).

- 3.2 Unless a longer period is required under the law of the Member State of manufacture, samples of starting materials (other than solvents, gases or water used in the manufacturing process) shall be retained for at least two years after the release of product. That period may be shortened if the period of stability of the material, as indicated in the relevant specification, is shorter. Packaging

materials should be retained for the duration of the shelf life of the finished product concerned.

제조 회원국의 법률에 의거하여 더 오랜 기간 보관해야 하는 경우가 아니면, 출발 물질 검체(제조 공정에 사용되는 용매, 가스 또는 용수 이외의 출발 물질)를 제품 출하 승인 이후 최소 2년간 보관한다. 해당 규격에 표시되어 있는 바와 같이, 물품의 안정성 기간이 짧다면, 보관 기간을 단축할 수도 있다. 포장 자재는 해당 최종 제품의 유효 기간 동안 보관한다.

4. 참조 검체 및 보관 검체의 양(Size of Reference and Retention Samples)

- 4.1 The reference sample should be of sufficient size to permit the carrying out, on, at least, two occasions, of the full analytical controls on the batch in accordance with the Marketing Authorisation File which has been assessed and approved by the relevant Competent Authority/Authorities. Where it is necessary to do so, unopened packs should be used when carrying out each set of analytical controls. Any proposed exception to this should be justified to, and agreed with, the relevant competent authority.

관련 규제 기관이 평가하고 승인한 판매 허가 문서에 의거하여 해당 배치에 대해 전체 분석 관리를 최소 2회 실시할 수 있는 충분한 양을 참조 검체로 보관한다. 분석 관리를 해야 하는 경우에는, 각 분석 관리 시에 미개봉 제품을 사용한다. 이에 대하여 예외를 적용하고자 한다면, 관련 규제 기관에 타당성을 제시하고 규제 기관의 승인을 받아야 한다.

- 4.2 Where applicable, national requirements relating to the size of reference samples and, if necessary, retention samples, should be followed.

해당되는 경우에는 참조 검체의 양과 필요하다면 보관 검체의 양과 관련된 국가 기준을 따른다.

- 4.3 Reference samples should be representative of the batch of starting material, intermediate product or finished product from which they are taken. Other samples may also be taken to monitor the most stressed part of a process (e.g. beginning or end of a process). Where a batch is packaged in two, or more, distinct packaging operations, at least one retention sample should be taken from each individual packaging operation. Any proposed exception to this should be justified to, and agreed with, the relevant competent authority.

참조 검체는 출발 물질, 중간 제품 또는 최종 제품 배치를 대표해야 한다. 공정에서 스트레스가 가장 심한 부분(예, 공정 시작 또는 말기)의 모니터링을 위하여 다른 검체를 채취할 수도 있다. 두 개 이상의 뚜렷이 구분되는 포장 작업으로 한 배치를 포장한다면, 각 포장 작업에서 최소한 1개의 보관 검체를 채취한다. 이에 대하여 예외를 적용하고자 한다면, 관련 규제 기관에 타당성을 제시하고 규제 기관의 승인을 받아야 한다.

- 4.4 It should be ensured that all necessary analytical materials and equipment are still available, or are readily obtainable, in order to carry out all tests given in the specification until one year after expiry of the last batch manufactured.

모든 필수 분석 물품과 설비를 구비하거나 용이하게 확보하여, 마지막 제조 배치의 유효 기간 만료 이후 1년까지 규격에 규정된 모든 시험을 할 수 있어야 한다.

5. 보관 조건(Storage Conditions)

- 5.1 Storage of reference samples of finished products and active substances should be in accordance with the current version of the Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products and Active Substances.

최종 제품과 활성 성분의 참조 검체를 "의약품 및 활성 성분의 보관 조건 신고에 관한 가이드라인"에 따라 보관한다.

- 5.2 Storage conditions should be in accordance with the marketing authorisation (e.g. refrigerated storage where relevant).

보관 조건은 판매 허가 문서에 따른다(예, 해당되는 경우에는 냉장 보관).

6. 계약서(Written Agreements)

- 6.1 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.

판매 허가 보유자가 EEA에서 배치 출하 승인을 책임지는 사업장과 동일한 법적 조직이 아닌 경우, 참조 검체/보관 검체 채취와 보관 책임을 GMP 가이드 7장에 따라 양자 사이의 계약서에 명시한다. EEA 시장에 공급되는 배치에 대하여 전반적으로 책임을 지는 업체 이외의 다른 사업장에서 제조 또는 배치 출하 승인 활동을 하는 경우에도 마찬가지이며, 참조 검체와 보관 검체의 채취와 유지에 대하여 관련 사업장이 합의한 것을 계약서에 규정한다.

- 6.2 The Qualified Person who certifies a batch for sale should ensure that all relevant reference and retention samples are accessible at all reasonable times. Where necessary, the arrangements for such access should be defined in a written agreement.

배치의 판매를 증명하는 QP는 합리적인 시간에 모든 참조 검체와 보관 검체에 접근할 수 있는지 확인해야 한다. 필요한 경우에는 그와 같은 접근성 확보 방안을 계약서에 규정한다.

- 6.3 Where more than one site is involved in the manufacture of a finished product, the availability of written agreements is key to controlling the taking and location of reference and retention samples.

최종 제품 제조에 하나 이상의 사업장이 관련된 경우, 참조 검체와 보관 검체의 채취와 보관 위치 관리에 핵심적인 것이 계약서이다.

7. 참조 검체 – 일반 사항(Reference Samples – General Points)

- 7.1 Reference samples are for the purpose of analysis and, therefore, should be conveniently available to a laboratory with validated methodology. For starting materials used for medicinal products manufactured within the EEA, this is the original site of manufacture of the finished product. For finished products manufactured within the EEA, this is the original site of manufacture.

참조 검체는 분석을 목적으로 하는 것이며, 그러므로 밸리데이션된 분석 방법을 갖춘 시험실이 용이하게 참조 검체를 활용할 수 있어야 한다. EEA 지역에서 제조된 의약품의 제조에 사용된 출발 물질인 경우, 최종 제품의 제조원 사업장이 여기에 해당된다. EEA 지역에서 제조된 최종 제품인 경우, 제조원 사업장이 여기에 해당된다.

7.2 For finished products manufactured by a manufacturer in a country outside the EEA;

EEA 지역이 아닌 다른 국가에 위치한 제조업체가 제조한 최종 제품인 경우.

7.2.1 where an operational Mutual Recognition Agreement (MRA) is in place, the reference samples may be taken and stored at the site of manufacture. This should be covered in a written agreement (as referred to in section 6 above) between the importer/site of batch release and the manufacturer located outside the EEA.

MRA가 체결된 경우에는 제조 사업장에서 참조 검체를 채취하여 보관할 수 있다. 이 부분을 EEA 지역 외부에 위치한 제조업체와 배치 출하 승인 사업장/수입업체 사이의 계약서(상기 6항 참조)에서 다루어야 한다.

7.2.2 where an operational MRA is not in place, reference samples of the finished medicinal product should be taken and stored at an authorised manufacturer located within the EEA. These samples should be taken in accordance with written agreement(s) between all of the parties concerned. The samples should, preferably, be stored at the location where testing on importation has been performed.

MRA가 체결되지 않은 경우에는, 최종 의약품 참조 검체를 EEA 지역에 위치한 허가 받은 제조업체가 채취하여 보관한다. 모든 관련 당사자 사이의 계약서에 의거하여 검체를 채취한다. 수입 시에 시험을 한 곳에서 검체를 보관하는 것이 바람직하다.

7.2.3 reference samples of starting materials and packaging materials should be kept at the original site at which they were used in the manufacture of the medicinal product.

출발 물질과 포장 자재의 참조 검체는 출발 물질과 포장 자재를 의약품 제조에 사용했던 사업장에서 보관한다.

8. 보관 검체 – 일반 사항(Retention Samples – General Points)

8.1 A retention sample should represent a batch of finished products as distributed in the EEA and may need to be examined in order to confirm non-technical attributes for compliance with the marketing authorisation or EU legislation.

Therefore, retention samples should in all cases be located within the EEA. These should preferably be stored at the site where the Qualified Person (QP) certifying the finished product batch is located.

보관 검체는 EEA 지역에서 유통된 최종 제품 배치를 대표해야 하며, 비기술적 특성을 확인하여 판매 허가 기준이나 EU 법률의 준수 상태를 판단하기 위하여 검사할 수 있다. 그러므로 보관 검체는 항상 EEA 지역에서 보관해야 한다. 최종 제품 배치를 증명한 QP가 위치한 사업장에 보관하는 것이 바람직하다.

8.2 In accordance with 8.1 above, where an operational MRA is in place and reference samples are retained at a manufacturer located in a country outside the EEA (section 7.2.2 above), separate retention samples should be kept within the EEA.

MRA가 체결되고 참조 검체를 EEA가 아닌 다른 국가에 위치한 제조업체가 보관하는 경우(상기 7.2.2), 상기 8.1항에 따라 별도 보관 검체를 EEA 지역에서 보관한다.

8.3 Retention samples should be stored at the premises of an authorised manufacturer in order to permit ready access by the Competent Authority.

보관 검체를 허가 받은 제조업체의 시설에 보관하여, 규제 기관이 용이하게 접근할 수 있게 한다.

8.4 Where more than one manufacturing site within the EEA is involved in the manufacture importation/packaging/testing/batch release, as appropriate of a product, the responsibility for taking and storage of retention samples should be defined in a written agreement(s) between the parties concerned.

제품 제조, 수입/포장/시험/배치 승인에 EEA 지역의 제조 사업장이 한 곳 이상 관련되어 있다면, 보관 검체의 채취와 보관 책임을 관련 당사자 사이의 계약서에 규정한다.

9. 병행 수입/병행 유통 제품의 참조 검체와 보관 검체(Reference and Retention Samples for Parallel Imported/Parallel Distributed Products)

9.1 Where the secondary packaging is not opened, only the packaging material used needs to be retained, as there is no, or little, risk of product mix up.

이차 포장을 개봉하지 않는 경우에는 제품 혼입 위험성이 전혀 없거나 거의 없으므로, 사용한 포장 자재만 보관할 필요가 있다.

- 9.2 Where the secondary packaging is opened, for example, to replace the carton or patient information leaflet, then one retention sample, per packaging operation, containing the product should be taken, as there is a risk of product mix-up during the assembly process. It is important to be able to identify quickly who is responsible in the event of a mix-up (original manufacturer or parallel import assembler), as it would affect the extent of any resulting recall.

예를 들어 이차 포장을 개봉하여 카톤이나 환자 정보 설명서를 교체한다면, 조립 공정 중에 제품 혼입 리스크가 있으므로, 포장 작업별로 해당 제품을 포함하는 보관 검체 1개를 채취한다. 혼입 발생 시에 책임이 있는 자를 신속하게 파악할 수 있어야 한다(원 제조업체 또는 병행 수입 조립업체). 그에 따라 리콜의 범위가 달라질 수 있기 때문이다.

10. 제조업체 운영 중단 시의 참조 검체와 보관 검체(Reference and Retention Samples in the Case of Closedown of a Manufacturer)

- 10.1 Where a manufacturer closes down and the manufacturing authorisation is surrendered, revoked, or ceases to exist, it is probable that many unexpired batches of medicinal products manufactured by that manufacturer remain on the market. In order for those batches to remain on the market, the manufacturer should make detailed arrangements for transfer of reference and retention samples (and relevant GMP documentation) to an authorised storage site. The manufacturer should satisfy the Competent Authority that the arrangements for storage are satisfactory and that the samples can, if necessary, be readily accessed and analysed.

제조업체가 운영을 중단하고 제조 허가가 양도되거나 폐지되거나 존재하지 않게 되는 경우에도, 그 제조업체가 제조한 의약품 배치 가운데 유효 기간이 만료되지 않은 많은 배치가 여전히 시장에서 판매될 수 있다. 이와 같은 배치의 판매를 유지하기 위해, 제조업체는 참조 검체 및 보관 검체(와 관련 GMP 문서)를 허가 받은 보관 시설로 이전하는 구체적인 절차를 구비해야 한다. 제조업체는 보관 절차가 적합하고 필요에 따라 검체를 용이하게 확보해 분석할 수 있음을 규제 기관에 입증해야 한다.

- 10.2 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.

제조업체가 필요한 절차를 마련할 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.

- 10.3 These requirements apply also in the event of the closedown of a manufacture located outside the EEA. In such instances, the importer has a particular responsibility to ensure that satisfactory arrangements are put in place and that the competent authority/authorities is/are consulted.

EEA 역외에 위치한 제조업체의 운영 중단에도 이 기준이 적용된다. 이 경우에 적합한 절차를 구비하고 규제 기관과 협의할 책임이 수입업체에게 있다.