

EUROPEAN COMMISSION

DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY

2015년 3월 30일, 브뤼셀

EudraLex

Volume 4

**EU Guidelines for Good Manufacturing Practice
for Medicinal Products for Human and Veterinary Use**

Annex 15: Qualification and Validation

Legal basis for publishing the detailed guidelines: Article 47 of Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use and Article 51 of Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products. This document provides guidance for the interpretation of the principles and guidelines of good manufacturing practice (GMP) for medicinal products as laid down in Directive 2003/94/EC for medicinal products for human use and Directive 91/412/EEC for veterinary use.

세부 가이드라인 발행의 법적 근거: 사람 의약품 관련 EC 법률에 관한 디렉티브 2001/83/EC의 제47조와 동물 의약품 관련 EC 법률에 관한 디렉티브 2001/82/EC의 제51조. 이 문서는 사람 의약품에 대한 디렉티브 2003/94/EC와 동물 의약품에 대한 디렉티브 91/412/EEC에 제시된 의약품 GMP의 원칙과 가이드라인의 해석과 지침을 제공한다.

Status of the document: Revision

문서 상태: 개정

Reasons for changes: Since Annex 15 was published in 2001 the manufacturing and regulatory environment has changed significantly and an update is required to this Annex to reflect this changed environment. This revision to Annex 15 takes into account changes to other sections of the EudraLex, Volume 4, Part I, relationship to Part II, Annex 11, ICH Q8, Q9, Q10 and Q11, QWP guidance on process validation, and changes in manufacturing technology.

변경 이유: 2001년에 부록 15가 발행된 이후로, 제조 환경과 규제 환경이 크게 변했고, 이와

같은 변화를 반영하여 이 부록을 개정할 필요가 있다. Eudralex 볼륨 4 파트 I 가운데 다른 섹션의 변경, 파트 II, 부록 11, ICH Q8, Q9, Q10, Q11과 공정 밸리데이션에 관한 QWP 가이드라인, 제조 기술 발달 등을 고려하여 부록 15를 개정한다.

Deadline for coming into operation: 1 October 2015

시행 일자: 2015년 10월 1일

gmpeye

원칙(Principle)

This Annex describes the principles of qualification and validation which are applicable to the facilities, equipment, utilities and processes used for the manufacture of medicinal products and may also be used as supplementary optional guidance for active substances without introduction of additional requirements to EudraLex, Volume 4, Part II. It is a GMP requirement that manufacturers control the critical aspects of their particular operations through qualification and validation over the life cycle of the product and process. Any planned changes to the facilities, equipment, utilities and processes, which may affect the quality of the product, should be formally documented and the impact on the validated status or control strategy assessed. Computerised systems used for the manufacture of medicinal products should also be validated according to the requirements of Annex 11. The relevant concepts and guidance presented in ICH Q8, Q9, Q10 and Q11 should also be taken into account.

의약품 제조에 사용되는 시설, 설비, 유틸리티, 공정의 적격성평가와 밸리데이션에 관한 기본 원칙을 설명한다. 이 부록은 EudraLex 볼륨 4 파트 II에 새로운 기준을 추가하는 것이 아니며, 활성 성분 제조업체는 이 부록을 보완적인 가이드라인으로 선택하여 활용할 수 있다. GMP 기준에 따라 제조업체는 제품과 공정 라이프사이클 전체에 걸쳐 적격성평가와 밸리데이션을 실시해, 특정 공정의 중요 부분을 관리해야 한다. 제품 품질에 영향을 미칠 수 있는 시설, 설비, 유틸리티, 공정의 변경을 계획하고 추진할 때는, 공식적으로 문서화하고 밸리데이션 상태나 관리 전략에 미칠 영향을 평가한다. 의약품 제조에 사용되는 컴퓨터화 시스템을 부록 11의 기준에 따라 밸리데이션한다. ICH Q8, Q9, Q10, Q11에 제시된 개념과 가이드라인도 고려한다.

공통(General)

A quality risk management approach should be applied throughout the lifecycle of a medicinal product. As part of a quality risk management system, decisions on the scope and extent of qualification and validation should be based on a justified and documented risk assessment of the facilities, equipment, utilities and processes. Retrospective validation is no longer considered an acceptable approach. Data supporting qualification and/or validation studies which were obtained from sources outside of the manufacturers own programmes may be used provided that this approach has been justified and that there is adequate assurance that controls were in place throughout the acquisition of such data.

의약품의 라이프사이클 전체에 걸쳐 품질 리스크 관리 방식을 적용한다. 품질 리스크 관리

시스템의 한 부분으로, 시설, 설비, 유틸리티, 공정에 대한 리스크 평가를 타당하게 실시하고 문서화한 다음에, 이를 바탕으로 밸리데이션과 적격성평가 범위와 강도를 결정한다. 회고적 밸리데이션은 더 이상 적합한 방식으로 간주되지 않는다. 제조업체의 자체 프로그램 범위를 벗어나는 곳에서 확보한 데이터를 적격성평가 및/또는 밸리데이션 시험에 활용할 수 있다. 다만 이 방식이 타당함을 증명하고, 그와 같은 데이터의 확보에 대한 관리 대책이 구비되었음을 적절하게 보증한다.

1. 적격성평가와 밸리데이션의 준비/계획(ORGANISING AND PLANNING FOR QUALIFICATION AND VALIDATION)

1.1. All qualification and validation activities should be planned and take the life cycle of facilities, equipment, utilities, process and product into consideration.

모든 적격성평가 및 밸리데이션 활동을 미리 계획하고, 시설, 설비, 유틸리티, 공정, 제품의 라이프사이클을 고려하여 추진한다.

1.2. Qualification and validation activities should only be performed by suitably trained personnel who follow approved procedures.

적합하게 교육훈련을 받은 작업자가 승인 받은 절차에 따라 적격성평가와 밸리데이션 활동을 실시한다.

1.3. Qualification/validation personnel should report as defined in the pharmaceutical quality system although this may not necessarily be to a quality management or a quality assurance function. However, there should be appropriate quality oversight over the whole validation life cycle.

보고 대상이 반드시 품질 경영 또는 품질 보증 부서일 필요는 없으나, 적격성평가/밸리데이션 작업자는 제약 품질 시스템에 규정된 바에 따라 보고하며, 밸리데이션 라이프사이클 전체에 걸쳐 품질 부서가 적절하게 감독해야 한다.

1.4. The key elements of the site qualification and validation programme should be clearly defined and documented in a validation master plan (VMP) or equivalent document.

제조소 적격성평가/밸리데이션 프로그램의 중요 요소를 명확하게 규정하여 VMP 또는 이와 동등한 문서를 작성한다.

1.5. The VMP or equivalent document should define the qualification/validation system

and include or reference information on at least the following:

VMP 또는 이와 동등한 문서에 적격성평가/밸리데이션 시스템을 규정하고, 적어도 다음 항목에 관한 정보를 포함시키거나 참조 정보를 기술한다.

- i. Qualification and Validation policy;
적격성평가/밸리데이션 방침
- ii. The organisational structure including roles and responsibilities for qualification and validation activities;
적격성평가/밸리데이션 업무에 대한 역할과 책임을 포함한 조직 구조
- iii. Summary of the facilities, equipment, systems, processes on site and the qualification and validation status;
제조소의 시설, 설비, 시스템, 공정에 대한 요약 정보와 적격성평가/밸리데이션 상태
- iv. Change control and deviation management for qualification and validation;
적격성평가/밸리데이션 관련 변경 관리 및 일탈 관리
- v. Guidance on developing acceptance criteria;
허용 기준 설정 가이드라인
- vi. References to existing documents;
참고 문서(기존 문서)
- vii. The qualification and validation strategy, including requalification, where applicable.
적격성평가/밸리데이션 전략: 해당되는 경우에는 재적격성평가 포함

1.6. For large and complex projects, planning takes on added importance and separate validation plans may enhance clarity
규모가 크고 복잡한 프로젝트인 경우에는 계획이 더욱 중요하며 밸리데이션 계획 문서를 별도로 만든다면 업무가 더욱 명확해질 것이다.

1.7. A quality risk management approach should be used for qualification and

validation activities. In light of increased knowledge and understanding from any changes during the project phase or during commercial production, the risk assessments should be repeated, as required. The way in which risk assessments are used to support qualification and validation activities should be clearly documented.

품질 리스크 관리 방식으로 적격성평가와 밸리데이션을 추진한다. 프로젝트 단계나 상업적 생산 시에 변경을 통해 지식과 이해가 축적되면, 필요에 따라 리스크 평가를 반복한다. 리스크 평가를 적격성평가와 밸리데이션 활동에 활용하는 방식을 명확하게 문서화한다.

- 1.8. Appropriate checks should be incorporated into qualification and validation work to ensure the integrity of all data obtained.

확보한 모든 데이터의 완전성을 보증하기 위하여, 적격성평가와 밸리데이션 업무에 적절한 점검 절차를 통합시킨다.

2. VMP를 포함한 문서 관리(DOCUMENTATION, INCLUDING VMP)

- 2.1. Good documentation practices are important to support knowledge management throughout the product lifecycle.

우수 문서 관리 절차는 제품 라이프사이클 동안 지식 관리를 뒷받침하는데 중요하다.

- 2.2. All documents generated during qualification and validation should be approved and authorised by appropriate personnel as defined in the pharmaceutical quality system.

적격성평가와 밸리데이션 과정에서 생산된 모든 문서를 제약 품질 시스템에 규정된 바에 따라 적절한 자가 승인한다.

- 2.3. The inter-relationship between documents in complex validation projects should be clearly defined.

복잡한 밸리데이션 프로젝트인 경우에 문서 사이의 상호 관계를 명확하게 규정한다.

- 2.4. Validation protocols should be prepared which defines the critical systems, attributes and parameters and the associated acceptance criteria.

중요 시스템, 특성 요소, 파라미터와 각각의 허용 기준을 규정한 밸리데이션 프로토콜을 작성한다.

- 2.5. Qualification documents may be combined together, where appropriate, e.g. installation qualification (IQ) and operational qualification (OQ).
적절한 경우에 적격성평가 문서를 통합할 수 있다(예, IQ와 OQ)

- 2.6. Where validation protocols and other documentation are supplied by a third party providing validation services, appropriate personnel at the manufacturing site should confirm suitability and compliance with internal procedures before approval. Vendor protocols may be supplemented by additional documentation/test protocols before use.

밸리데이션 프로토콜과 기타 문서를 제3자 밸리데이션 서비스 업체가 제공하는 경우, 제조소의 적절한 자가 적합성과 내부 절차에 부합함을 확인하고 승인한다. 벤더 프로토콜인 경우에는 추가 문서/시험 프로토콜을 작성해 보완한 다음에 사용할 수 있다.

- 2.7. Any significant changes to the approved protocol during execution, e.g. acceptance criteria, operating parameters etc., should be documented as a deviation and be scientifically justified.

승인 받은 프로토콜을 실행 도중에 중대하게 변경하는 경우에는(예, 허용 기준, 공정 파라미터 등), 이를 일탈로 간주하고 문서화하며 과학적으로 타당성을 제시해야 한다.

- 2.8. Results which fail to meet the pre-defined acceptance criteria should be recorded as a deviation and be fully investigated according to local procedures. Any implications for the validation should be discussed in the report

사전에 규정해 놓은 허용 기준에 부합하지 않는 결과가 발생하는 경우, 이를 일탈로 기록하고 내부 절차에 따라 충분히 조사하며, 밸리데이션 측면에서 그 의미를 보고서에 기술한다.

- 2.9. The review and conclusions of the validation should be reported and the results obtained summarised against the acceptance criteria. Any subsequent changes to acceptance criteria should be scientifically justified and a final recommendation made as to the outcome of the validation.

밸리데이션의 검토 내용과 결론을 보고하고, 결과를 허용 기준에 대비하여 평가하고 요약한다. 허용 기준을 변경하는 경우에는 타당성을 과학적으로 제시하고, 밸리데이션 결과를 바탕으로 최종 권고 사항을 정리한다.

- 2.10. A formal release for the next stage in the qualification and validation process should be authorised by the relevant responsible personnel either as part of the validation report approval or as a separate summary document. Conditional approval to proceed to the next qualification stage can be given where certain acceptance criteria or deviations have not been fully addressed and there is a documented assessment that there is no significant impact on the next activity.

밸리데이션 보고서나 별도 요약 문서를 승인함으로써, 관련 책임자가 다음 적격성평가/밸리데이션 단계로 넘어갈 것을 공식적으로 허가한다. 특정 허용 기준이나 일탈을 충분히 처리하지 못했으나 다음 활동에 미칠 영향이 크지 않은 것으로 평가되고 평가 결과를 문서화한 경우에는, 다음 적격성평가 단계 진행을 조건부로 승인할 수 있다.

3. 설비, 시설, 유틸리티, 시스템의 적격성평가 단계(QUALIFICATION STAGES FOR EQUIPMENT, FACILITIES, UTILITIES AND SYSTEMS)

- 3.1. Qualification activities should consider all stages from initial development of the user requirements specification through to the end of use of the equipment, facility, utility or system. The main stages and some suggested criteria (although this depends on individual project circumstances and may be different) which could be included in each stage are indicated below:

초기 사용자 요구 기준 규격 개발부터 해당 설비, 시설, 유틸리티 또는 시스템의 사용 종료 시점까지 모든 단계를 고려하여 적격성평가 활동을 추진한다. 중요 단계와 단계별 일부 권장 기준(프로젝트 상황에 따라 달라지고 다르게 설정할 수도 있음)은 다음과 같다.

URS(User requirements specification)

- 3.2. The specification for equipment, facilities, utilities or systems should be defined in a URS and/or a functional specification. The essential elements of quality need to be built in at this stage and any GMP risks mitigated to an acceptable level. The URS should be a point of reference throughout the validation life cycle.

설비, 시설, 유틸리티, 시스템의 규격을 URS 및/또는 기능 규격 문서에 규정한다. 필수적인 품질 요소를 이 단계에서 반영시켜 GMP 리스크를 허용 가능한 수준까지 완화시킬 필요가 있다. URS는 밸리데이션 라이프사이클 전체에 걸쳐 기준점이 된다.

설계 적격성평가(Design qualification; DQ)

- 3.3. The next element in the qualification of equipment, facilities, utilities, or systems is DQ where the compliance of the design with GMP should be demonstrated and documented. The requirements of the user requirements specification should be verified during the design qualification.

설비, 시설, 유틸리티, 시스템의 적격성평가에서 다음 요소는, 디자인이 GMP에 부합함을 증명하고 문서화하는 DQ이다. URS의 기준을 DQ 단계에서 확인한다.

FAT(Factory acceptance testing) / SAT(Site acceptance testing)

- 3.4. Equipment, especially if incorporating novel or complex technology, may be evaluated, if applicable, at the vendor prior to delivery.

납품에 앞서 해당되는 경우에 설비, 특히 새로운 기술이나 복잡한 기술을 채택한 설비를 벤더 사업장에서 평가할 수 있다.

- 3.5. Prior to installation, equipment should be confirmed to comply with the URS/functional specification at the vendor site, if applicable.

해당되는 경우에 설치에 앞서 벤더 사업장에서 설비가 URS/기능 규격 문서에 부합하는지 확인한다.

- 3.6. Where appropriate and justified, documentation review and some tests could be performed at the FAT or other stages without the need to repeat on site at IQ/OQ if it can be shown that the functionality is not affected by the transport and installation.

적절하고 타당성이 있는 경우에는 운반과 설치 때문에 기능이 영향을 받지 않음을 증명할 수 있으면, IQ/OQ 시에 제조소에서 반복하지 않고 FAT 또는 다른 단계에서 문서 검토와 일부 시험을 할 수 있다.

- 3.7. FAT may be supplemented by the execution of a SAT following the receipt of

equipment at the manufacturing site.

제조소에서 설비를 인수한 다음에 SAT를 실시하여 FAT를 보완할 수 있다.

설치 적격성평가(Installation qualification; IQ)

3.8. IQ should be performed on equipment, facilities, utilities, or systems.

설비, 시설, 유틸리티, 시스템에 대하여 IQ를 실시한다.

3.9. IQ should include, but is not limited to the following:

IQ 항목은 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

i. Verification of the correct installation of components, instrumentation, equipment, pipe work and services against the engineering drawings and specifications;

엔지니어링 도면과 규격 문서에 대비하여 컴포넌트, 계측 장치, 설비, 배관, 서비스가 정확하게 설치되었는지 확인

ii. Verification of the correct installation against pre-defined criteria;

사전 설정 기준에 대비하여 정확하게 설치되었는지 확인

iii. Collection and collation of supplier operating and working instructions and maintenance requirements;

공급업체의 운전 및 작업 문서와 유지관리 기준 수집과 평가

iv. Calibration of instrumentation;

계측 장치 교정

v. Verification of the materials of construction.

재질 확인

운전 적격성평가(Operational qualification; OQ)

3.10. OQ normally follows IQ but depending on the complexity of the equipment, it may be performed as a combined Installation/Operation Qualification (IOQ).

일반적으로 IQ를 끝낸 다음에 OQ를 실시하지만, 설비의 복잡성에 따라 IQ/OQ를

통합하여 진행할 수도 있다(IOQ).

3.11. OQ should include but is not limited to the following:

OQ 항목은 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

i. Tests that have been developed from the knowledge of processes, systems and equipment to ensure the system is operating as designed;

시스템이 설계대로 작동됨을 확인하기 위해, 공정, 시스템, 설비에 대한 지식을 바탕으로 설정한 시험

ii. Tests to confirm upper and lower operating limits, and /or "worst case" conditions.

상하한 운전 기준 및/또는 "최악의 경우"에 해당되는 조건을 확인하기 위한 시험

3.12. The completion of a successful OQ should allow the finalisation of standard operating and cleaning procedures, operator training and preventative maintenance requirements.

OQ가 성공적으로 완료된 다음에, 표준 운전/세척 절차, 작업자 교육 훈련, 예방적 유지관리 기준을 마무리한다.

성능 적격성평가(Performance qualification; PQ)

3.13. PQ should normally follow the successful completion of IQ and OQ. However, it may in some cases be appropriate to perform it in conjunction with OQ or Process Validation.

IQ와 OQ가 성공적으로 완료된 다음에 PQ를 실시한다. 하지만 OQ나 공정 밸리데이션과 연계하여 실시하는 편이 적절한 경우도 있다.

3.14. PQ should include, but is not limited to the following:

PQ 항목은 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

i. Tests, using production materials, qualified substitutes or simulated product proven to have equivalent behaviour under normal operating conditions with worst case batch sizes. The frequency of sampling used to confirm process

control should be justified;

최악의 경우에 해당되는 배치 규모로, 정상 공정 조건에서 동등한 동태를 나타내는 것으로 증명된 시뮬레이션 제품, 적격 대체 물품 또는 생산 물품을 사용한 시험. 공정의 관리 상태를 확인하기 위한 검체 채취 주기의 타당성을 증명한다.

- ii. Tests should cover the operating range of the intended process, unless documented evidence from the development phases confirming the operational ranges is available.

개발 단계에서 공정 범위를 확인한 증거 문서가 없으면, 예정 공정 범위를 상대로 시험을 한다.

4. 재적격성평가(RE-QUALIFICATION)

- 4.1. Equipment, facilities, utilities and systems should be evaluated at an appropriate frequency to confirm that they remain in a state of control.

설비, 시설, 유틸리티, 시스템을 적절한 주기로 평가하여, 관리 상태로 유지되는지 확인한다.

- 4.2. Where re-qualification is necessary and performed at a specific time period, the period should be justified and the criteria for evaluation defined. Furthermore, the possibility of small changes over time should be assessed.

재적격성평가가 필요하고 지정 주기로 실시한다면, 주기의 타당성을 제시하고 평가 기준을 규정한다. 또한 시간 경과에 따라 작은 변화가 발생할 가능성을 평가한다.

5. 공정 밸리데이션(PROCESS VALIDATION)

공통(General)

- 5.1. The requirements and principles outlined in this section are applicable to the manufacture of all pharmaceutical dosage forms. They cover the initial validation of new processes, subsequent validation of modified processes, site transfers and ongoing process verification. It is implicit in this annex that a robust product development process is in place to enable successful process validation.

이 섹션의 기준과 원칙은 모든 완제의약품 제조에 적용된다. 새로운 공정의 최초

밸리데이션과 이후 변경 공정의 밸리데이션, 제조소 이전, 지속적 공정 베리피케이션을 대상으로 한다. 이 부록은 공정 밸리데이션을 성공적으로 추진하려면 견고한 제품 개발 절차를 구비해야 한다는 것을 전제로 한다.

- 5.2. Section 5 should be used in conjunction with the current EMA guideline on Process Validation.

공정 밸리데이션에 관한 EMA 가이드라인과 함께 섹션 5의 기준을 적용한다

- 5.2.1. The guideline on Process Validation is intended to provide guidance on the information and data to be provided in the regulatory submission only. However GMP requirements for process validation continue throughout the lifecycle of the process

공정 밸리데이션 가이드라인은 규제 기관 제출 문서에 포함시켜야 할 정보와 데이터에 관한 것이다. 반면 공정 밸리데이션에 대한 GMP 기준은 공정의 라이프사이클 전체에 걸쳐 계속 적용된다.

- 5.2.2. This approach should be applied to link product and process development. It will ensure validation of the commercial manufacturing process and maintenance of the process in a state of control during routine commercial production.

이 방식을 적용해 제품 및 공정 개발과 연계시킨다. 그래야 상업적 제조 공정을 밸리데이션하고, 상업적 생산 단계에서 공정의 관리 상태를 유지할 수 있다.

- 5.3. Manufacturing processes may be developed using a traditional approach or a continuous verification approach. However, irrespective of the approach used, processes must be shown to be robust and ensure consistent product quality before any product is released to the market. Manufacturing processes using the traditional approach should undergo a prospective validation programme, wherever possible, prior to certification of the product. Retrospective validation is no longer an acceptable approach.

전통적 방법이나 계속적 베리피케이션 방법으로 제조 공정을 개발할 수 있다. 어떤 방법으로 개발하건, 제품 출시에 앞서 공정이 견고하며 제품 품질의 일관성을 보증하는 공정임을 증명해야 한다. 전통적 방법을 사용하는 제조 공정인 경우에는 가능하면 제품 출하 증명에 앞서 예측적 밸리데이션을 실시한다. 회고적

밸리데이션은 더 이상 인정되지 않는다.

- 5.4. Process validation of new products should cover all intended marketed strengths and sites of manufacture. Bracketing could be justified for new products based on extensive process knowledge from the development stage in conjunction with an appropriate ongoing verification programme.

새로운 제품의 공정 밸리데이션 시에는 시판 예정인 모든 함량과 제조소를 대상으로 해야 한다. 하지만 개발 단계에서 공정 지식을 충분히 확보하고 지속적 베리피케이션 프로그램을 적절히 구비한 경우에는 브라케팅 방법을 새로운 제품에 적용할 수도 있다.

- 5.5. For process validation of products which are transferred from one site to another or within the same site, the number of validation batches could be reduced by the use of a bracketing approach. However, existing product knowledge, including the content of the previous validation, should be available. Different strengths, batch sizes and pack sizes/container types may also use a bracketing approach, if justified.

한 제조소에서 다른 제조소로 이전되거나 동일 제조소 안에서 이전되는 제품의 공정 밸리데이션인 경우에는 브라케팅 방법을 적용하여 밸리데이션 배치의 수를 줄일 수 있다. 하지만 과거 밸리데이션 정보를 포함해 기존 제품 지식이 있어야 한다. 타당성을 있다면 함량, 배치 규모, 포장 규모/용기 종류에도 브라케팅 방법을 적용할 수 있다.

- 5.6. For the site transfer of legacy products, the manufacturing process and controls must comply with the marketing authorisation and meet current standards for marketing authorisation for that product type. If necessary, variations to the marketing authorisation should be submitted.

기존 제품의 제조소 이전인 경우에는, 제조 공정과 관리 절차가 판매 허가 문서에 부합해야 하며 해당 제품 종류에 대한 현행 판매 허가 기준을 충족해야 한다. 필요하면 판매 허가 변경 신청 문서를 제출한다.

- 5.7. Process validation should establish whether all quality attributes and process parameters, which are considered important for ensuring the validated state and acceptable product quality, can be consistently met by the process. The basis by which process parameters and quality attributes were identified as being critical or

non-critical should be clearly documented, taking into account the results of any risk assessment activities.

밸리데이션 상태와 허용 제품 품질을 보장하는데 중요하다고 생각되는 모든 품질 특성 요소와 공정 파라미터가 일관되게 충족될 수 있음을 공정 밸리데이션을 통해 확립한다. 리스크 평가 결과를 감안하여, 공정 파라미터와 품질 특성 요소를 "중요" 또는 "비중요"로 구분하고 근거를 명확하게 문서화한다.

- 5.8. Normally batches manufactured for process validation should be the same size as the intended commercial scale batches and the use of any other batch sizes should be justified or specified in other sections of EudraLex, Volume 4.

일반적으로 공정 밸리데이션 시에 제조하는 배치의 규모는 예정 상업적 스케일의 배치 규모와 동일해야 하며, 다른 배치 규모를 채택하고자 한다면 타당성을 증명하거나 EudraLex 볼륨 4의 다른 섹션에 그와 같은 방식이 규정되어 있어야 한다.

- 5.9. Equipment, facilities, utilities and systems used for process validation should be qualified. Test methods should be validated for their intended use.

공정 밸리데이션에 사용되는 설비, 시설, 유틸리티, 시스템의 적격성평가를 실시하고 시험 방법도 예정 용도를 고려하여 밸리데이션한다.

- 5.10. For all products irrespective of the approach used, process knowledge from development studies or other sources should be accessible to the manufacturing site, unless otherwise justified, and be the basis for validation activities.

어떤 방식을 채택하건, 달리 타당성을 제시할 수 없으면 개발 시험을 통해 축적하거나 다른 곳에서 확보한 공정 지식을 제조소가 활용할 수 있어야 하며, 이 지식을 토대로 밸리데이션 활동을 실시한다.

- 5.11. For process validation batches, production, development, or other site transfer personnel may be involved. Batches should only be manufactured by trained personnel in accordance with GMP using approved documentation. It is expected that production personnel are involved in the manufacture of validation batches to facilitate product understanding.

공정 밸리데이션 배치의 제조 시에 생산, 개발, 기타 제조소 이전 관련 작업자가 관여할 수 있다. 교육 훈련을 받은 작업자가 승인 받은 문서를 사용해 GMP 기준에 의거하여 공정 밸리데이션 배치를 제조한다. 제품 이해를 촉진하기 위하여

생산 작업자가 밸리데이션 배치 제조에 관여해야 할 것이다.

- 5.12. The suppliers of critical starting and packaging materials should be qualified prior to the manufacture of validation batches; otherwise a justification based on the application of quality risk management principles should be documented.

밸리데이션 배치의 제조에 앞서 중요 출발 물질과 포장 자재 공급업체의 적격성평가를 완료한다. 아니면 품질 리스크 관리 원칙에 의거해 타당성을 문서화한다.

- 5.13. It is especially important that the underlying process knowledge for the design space justification (if used) and for development of any mathematical models (if used) to confirm a process control strategy should be available.

공정 관리 전략을 확인하는데 활용할 수학 모델의 개발(해당되는 경우)과 디자인 스페이스의 타당성을 증명(해당되는 경우)하기 위한 기본적인 공정 지식을 확보하는 것이 특히 중요하다.

- 5.14. Where validation batches are released to the market, this should be pre-defined. The conditions under which they are produced should fully comply with GMP, with the validation acceptance criteria, with any continuous process verification criteria (if used) and with the marketing authorisation or clinical trial authorisation.

밸리데이션 배치를 출하하는 경우에는 그 부분을 미리 규정해 놓는다. 이러한 경우에 생산 조건은 GMP 기준, 밸리데이션 허용 기준, 계속적 공정 베리피케이션 기준(해당되는 경우), 판매 허가 기준 또는 임상 시험 허가 기준에 부합해야 한다.

- 5.15. For the process validation of investigational medicinal products (IMP), please refer to Annex 13.

임상 시험 의약품의 공정 밸리데이션은 부록 13을 참조한다.

동시적 밸리데이션(Concurrent validation)

- 5.16. In exceptional circumstances, where there is a strong benefit-risk ratio for the patient, it may be acceptable not to complete a validation programme before routine production starts and concurrent validation could be used. However, the decision to carry out concurrent validation must be justified, documented in the VMP for visibility and approved by authorised personnel.

환자에 대한 유익성-위험성 평가 결과가 매우 좋은 예외적인 경우에, 일상 생산을 시작하기 전까지 밸리데이션 프로그램이 완료되지 않는 상황도 인정할 수 있으며, 이럴 때는 동시적 밸리데이션 방식을 적용할 수 있다. 하지만 동시적 밸리데이션을 추진하기로 결정하는 경우에는 타당성을 VMP에 명확하게 문서화하고 허가 받은 자가 승인해야 한다.

- 5.17. Where a concurrent validation approach has been adopted, there should be sufficient data to support a conclusion that any given batch of product is uniform and meets the defined acceptance criteria. The results and conclusion should be formally documented and available to the Qualified Person prior to certification of the batch.

동시적 밸리데이션 방식을 채택한 경우에는, 특정 제품 배치가 균일하고 지정 허용 기준에 부합한다는 결론을 뒷받침하는 데이터가 충분해야 한다. 결과와 결론을 공식적으로 문서화하며, 이를 QP가 검토한 다음에 해당 배치의 출하를 증명한다.

전통적 공정 밸리데이션(Traditional process validation)

- 5.18. In the traditional approach, a number of batches of the finished product are manufactured under routine conditions to confirm reproducibility.

전통적인 방식으로 진행할 때는 다수의 최종 제품 배치를 일상 조건에서 제조하여 재현성을 확인한다.

- 5.19. The number of batches manufactured and the number of samples taken should be based on quality risk management principles, allow the normal range of variation and trends to be established and provide sufficient data for evaluation. Each manufacturer must determine and justify the number of batches necessary to demonstrate a high level of assurance that the process is capable of consistently delivering quality product.

제조하는 배치의 수와 검체의 수는 품질 리스크 관리 원칙을 바탕으로 하고, 정상 편차 범위와 경향 평가가 가능하며, 평가에 필요한 데이터를 충분히 확보할 수 있게 선정한다. 공정이 고품질의 제품을 일관되게 생산할 수 있음을 높은 수준으로 보증하고 증명하는데 필요한 배치의 수를 제조업체가 결정하고 타당성을 제시한다.

- 5.20. Without prejudice to 5.19, it is generally considered acceptable that a minimum of three consecutive batches manufactured under routine conditions could constitute

a validation of the process. An alternative number of batches may be justified taking into account whether standard methods of manufacture are used and whether similar products or processes are already used at the site. An initial validation exercise with three batches may need to be supplemented with further data obtained from subsequent batches as part of an on-going process verification exercise.

5.19의 기준을 침해함이 없이, 최소 3개 연속 배치를 일상 조건에서 제조하여 공정 밸리데이션을 진행하는 방식이 일반적으로 인정된다. 배치의 수를 다르게 하는 경우에는, 표준 제조 방법을 채택하는지, 해당 제조소에서 비슷한 제품을 생산하고 있거나 비슷한 공정을 이미 도입했는지 등을 고려하여 타당성을 제시할 수 있다. 3개 배치로 최초 밸리데이션을 진행한다면, 지속적 공정 베리피케이션의 일환으로 이후 생산 배치에서 추가 데이터를 확보하여 보완할 필요가 있을 것이다.

- 5.21. A process validation protocol should be prepared which defines the critical process parameters (CPP), critical quality attributes (CQA) and the associated acceptance criteria which should be based on development data or documented process knowledge.

CPP와 CQA, 그리고 관련 허용 기준(개발 데이터나 공정 지식을 바탕으로 설정)을 규정한 공정 밸리데이션 프로토콜을 작성한다.

- 5.22. Process validation protocols should include, but are not limited to the following:
다음 항목을 포함하되 이에 국한하지 않고 밸리데이션 프로토콜을 작성한다.

- i. A short description of the process and a reference to the respective Master Batch Record;
공정에 대한 간단한 설명과 해당 마스터 배치 기록서에 대한 정보
- ii. Functions and responsibilities;
업무 분장
- iii. Summary of the CQAs to be investigated;
조사 대상 CQA 요약
- iv. Summary of CPPs and their associated limits;
CPP와 관련 기준 요약

- v. Summary of other (non-critical) attributes and parameters which will be investigated or monitored during the validation activity, and the reasons for their inclusion;
밸리데이션 시에 조사 또는 모니터링할 다른 (비중요) 특성 요소 및 파라미터와 선정 이유 요약
- vi. List of the equipment/facilities to be used (including measuring/monitoring/recording equipment) together with the calibration status;
사용할 설비/시설 리스트(측정/모니터링/기록 설비 포함)와 교정 상태
- vii. List of analytical methods and method validation, as appropriate.
분석 방법과 분석법 밸리데이션 리스트
- viii. Proposed in-process controls with acceptance criteria and the reason(s) why each in-process control is selected;
예정 IPC와 허용 기준, 그리고 각 IPC 항목의 선정 이유
- ix. Additional testing to be carried out with acceptance criteria;
추가 시험 항목과 허용 기준
- x. Sampling plan and the rationale behind it;
검체 채취 계획과 근거
- xi. Methods for recording and evaluating results;
결과 기록 및 평가 방법
- xii. Process for release and certification of batches (if applicable).
배치 출하 승인 및 증명 절차(해당되는 경우)

계속적 공정 베리피케이션(Continuous process verification)

- 5.23. For products developed by a quality by design approach, where it has been scientifically established during development that the established control strategy

provides a high degree of assurance of product quality, then continuous process verification can be used as an alternative to traditional process validation.

QbD 방식으로 제품을 개발했고 확립된 관리 전략으로 제품 품질을 높은 수준으로 보증할 수 있음을 개발 단계에서 과학적으로 확립한 경우에는, 전통적 공정 밸리데이션 대신에 계속적 공정 베리피케이션 방법을 활용할 수 있다.

- 5.24. The method by which the process will be verified should be defined. There should be a science based control strategy for the required attributes for incoming materials, critical quality attributes and critical process parameters to confirm product realisation. This should also include regular evaluation of the control strategy. Process Analytical Technology and multivariate statistical process control may be used as tools. Each manufacturer must determine and justify the number of batches necessary to demonstrate a high level of assurance that the process is capable of consistently delivering quality product.

공정을 베리피케이션하는 방법을 규정한다. 입고 물품의 필수 특성 요소, CQA, CPP에 대하여 과학적 관리 전략을 수립해 제품 구현 과정을 확인한다. 또한 관리 전략을 정기적으로 평가한다. PAT와 다변량 통계적 공정 관리 방법을 도구로 활용할 수 있다. 고품질의 제품을 일관되게 생산할 수 있는 공정임을 높은 수준으로 보증하고 증명하는데 필요한 배치의 수를 제조업체가 결정하고 타당성을 제시한다.

- 5.25. The general principles laid down in 5.1 – 5.14 above still apply.
상기 5.1 - 5.14의 일반 원칙을 적용한다.

하이브리드 방식(Hybrid approach)

- 5.26. A hybrid of the traditional approach and continuous process verification could be used where there is a substantial amount of product and process knowledge and understanding which has been gained from manufacturing experience and historical batch data.

과거 배치 데이터와 제조 경험을 통해 제품 및 공정 지식과 이해가 상당한 수준으로 축적된 경우, 전통적 방법과 계속적 공정 베리피케이션을 혼합한 하이브리드 방식을 사용할 수 있다.

- 5.27. This approach may also be used for any validation activities after changes or

during ongoing process verification even though the product was initially validated using a traditional approach.

처음에는 전통적 방식으로 밸리데이션한 제품이라도, 변경 이후 밸리데이션이나 지속적 공정 베리피케이션 시에 이 방식을 사용할 수 있다.

라이프사이클 동안 지속적 공정 베리피케이션(Ongoing Process Verification during Lifecycle)

- 5.28. Paragraphs 5.28-5.32 are applicable to all three approaches to process validation mentioned above, i.e. traditional, continuous and hybrid.

5.28-5.32는 앞서 설명한 세 가지 공정 밸리데이션 방법(전통적 방법, 계속적 방법, 하이브리드 방법)에 모두 적용된다.

- 5.29. Manufacturers should monitor product quality to ensure that a state of control is maintained throughout the product lifecycle with the relevant process trends evaluated.

제조업체는 제품 품질을 모니터링하여 제품 라이프사이클 동안 관리 상태가 유지되는지 확인하고 관련 공정 경향을 평가해야 한다.

- 5.30. The extent and frequency of ongoing process verification should be reviewed periodically. At any point throughout the product lifecycle, it may be appropriate to modify the requirements taking into account the current level of process understanding and process performance.

지속적 공정 베리피케이션의 강도와 주기를 정기적으로 검토한다. 제품 라이프사이클 동안 언제라도 공정 이해와 공정 성능 수준을 감안해 적절한 경우에는 기준을 변경할 수 있다.

- 5.31. Ongoing process verification should be conducted under an approved protocol or equivalent documents and a corresponding report should be prepared to document the results obtained. Statistical tools should be used, where appropriate, to support any conclusions with regard to the variability and capability of a given process and ensure a state of control.

지속적 공정 베리피케이션을 승인 받은 프로토콜 또는 이와 동등한 문서에 의거하여 실시하고, 결과를 정리한 보고서를 작성한다. 적절한 경우에는 통계 도구를 활용해 특정 공정의 능력과 편차에 관한 결론을 뒷받침하고 관리 상태를

확인한다.

- 5.32. Ongoing process verification should be used throughout the product lifecycle to support the validated status of the product as documented in the Product Quality Review. Incremental changes over time should also be considered and the need for any additional actions, e.g. enhanced sampling, should be assessed.

제품 라이프사이클 동안 제품 품질 검토 시에 지속적 공정 베리피케이션 데이터를 활용해 제품의 밸리데이션 상태를 뒷받침한다. 시간 경과에 따른 점진적 변화도 고려하며, 추가 조치의 필요성(예, 검체 채취 강화)을 평가한다.

6. 운송 베리피케이션(VERIFICATION OF TRANSPORTATION)

- 6.1. Finished medicinal products, investigational medicinal products, bulk product and samples should be transported from manufacturing sites in accordance with the conditions defined in the marketing authorisation, the approved label, product specification file or as justified by the manufacturer.

최종 의약품, 임상 시험 의약품, 벌크 제품과 검체를 판매 허가 문서, 승인 받은 라벨, 제품 규격 파일에 규정된 조건이나 제조업체가 타당하게 설정한 조건에 따라 제조소에서 운송해야 한다.

- 6.2. It is recognised that verification of transportation may be challenging due to the variable factors involved however, transportation routes should be clearly defined. Seasonal and other variations should also be considered during verification of transport

다양한 관련 요소 때문에 운송 베리피케이션이 쉽지 않음을 인정하지만, 운송 경로를 명확하게 규정해야 한다. 운송 베리피케이션 시에 계절적 편차와 기타 편차를 고려한다.

- 6.3. A risk assessment should be performed to consider the impact of variables in the transportation process other than those conditions which are continuously controlled or monitored, e.g. delays during transportation, failure of monitoring devices, topping up liquid nitrogen, product susceptibility and any other relevant factors.

운송 과정에서 계속적으로 관리 또는 모니터링하는 조건 이외에 다른 변수의 영향을 고려해 리스크 평가를 실시한다(예, 운송 지연, 모니터링 장치 이상, 액체

질소 보충, 제품 민감성, 기타 관련 요소).

- 6.4. Due to the variable conditions expected during transportation, continuous monitoring and recording of any critical environmental conditions to which the product may be subjected should be performed, unless otherwise justified.

운송 과정에서 여러 가지 상황이 발생할 수 있으므로, 달리 타당성을 증명할 수 없으면 제품이 노출될 가능성이 있는 중요 환경 조건을 계속해서 모니터링하고 기록한다.

7. 포장 밸리데이션(VALIDATION OF PACKAGING)

- 7.1. Variation in equipment processing parameters especially during primary packaging may have a significant impact on the integrity and correct functioning of the pack, e.g. blister strips, sachets and sterile components, therefore primary and secondary packaging equipment for finished and bulk products should be qualified.

특히 일차 포장 과정에서 설비 공정 파라미터의 편차는 포장(예, 블리스터 스트립, 샷셋, 무균 컴포넌트)의 완전성과 기능의 정확성에 중대한 영향을 미칠 가능성이 있으므로, 최종 제품과 벌크 제품의 일차/이차 포장 설비에 대하여 적격성평가를 실시해야 한다.

- 7.2. Qualification of the equipment used for primary packing should be carried out at the minimum and maximum operating ranges defined for the critical process parameters such as temperature, machine speed and sealing pressure or for any other factors.

온도, 기계 속도, 밀봉 압력 등 중요 공정 파라미터에 대해 규정된 최소/최대 운전 범위에서 일차 포장 설비의 적격성평가를 실시한다.

8. 유틸리티 적격성평가(QUALIFICATION OF UTILITIES)

- 8.1. The quality of steam, water, air, other gases etc. should be confirmed following installation using the qualification steps described in section 3 above.

스팀, 용수, 공기, 기타 가스 등의 품질을 섹션 3의 적격성평가 단계에 따라 설치 이후에 확인한다.

- 8.2. The period and extent of qualification should reflect any seasonal variations, if

applicable, and the intended use of the utility.

해당되는 경우에는 계절 편차와 유틸리티의 예정 용도를 반영하여 적격성평가 기간과 강도를 정한다.

- 8.3. A risk assessment should be carried out where there may be direct contact with the product, e.g. heating, ventilation and air-conditioning (HVAC) systems, or indirect contact such as through heat exchangers to mitigate any risks of failure.
제품과 직접적으로 접촉하거나(예, HVAC 시스템) 간접적으로 접촉(예, 열교환기를 통해)할 가능성이 있는 경우에는 리스크 평가를 실시하여 리스크를 완화한다.

9. 시험 방법 밸리데이션(VALIDATION OF TEST METHODS)

- 9.1. All analytical test methods used in qualification, validation or cleaning exercises should be validated with an appropriate detection and quantification limit, where necessary, as defined in Chapter 6 of the EudraLex, Volume 4, Part I.

EudraLex 볼륨 4 파트 I의 6장에 기술된 바에 따라, 적격성평가, 밸리데이션 또는 세척에 사용되는 모든 시험 방법을 필요한 경우에는 적절한 검출 한계와 정량 한계로 밸리데이션한다.

- 9.2. Where microbial testing of product is carried out, the method should be validated to confirm that the product does not influence the recovery of microorganisms.

제품 미생물 시험을 하는 경우, 시험 방법을 밸리데이션하여 제품이 미생물의 회수에 영향을 주지 않음을 확인한다.

- 9.3. Where microbial testing of surfaces in clean rooms is carried out, validation should be performed on the test method to confirm that sanitising agents do not influence the recovery of microorganisms.

청정 작업실의 표면 미생물 시험을 하는 경우, 시험 방법을 밸리데이션하여 소독제가 미생물 회수에 영향을 주지 않음을 확인한다.

10. 세척 밸리데이션(CLEANING VALIDATION)

- 10.1. Cleaning validation should be performed in order to confirm the effectiveness of any cleaning procedure for all product contact equipment. Simulating agents may be used with appropriate scientific justification. Where similar types of equipment

are grouped together, a justification of the specific equipment selected for cleaning validation is expected.

모든 제품 접촉 설비에 대하여 세척 절차의 효과를 확인하는 세척 밸리데이션을 실시한다. 적절한 과학적 타당성이 있는 경우에는 시뮬레이션 물질을 사용할 수도 있다. 유사한 유형의 설비를 그룹으로 묶고 그 가운데 특정 설비를 선정해 세척 밸리데이션을 한다면, 그 설비의 선정 이유를 타당하게 증명해야 할 것이다.

- 10.2. A visual check for cleanliness is an important part of the acceptance criteria for cleaning validation. It is not generally acceptable for this criterion alone to be used. Repeated cleaning and retesting until acceptable residue results are obtained is not considered an acceptable approach.

청결도 육안 검사는 세척 밸리데이션의 허용 기준 가운데 중요한 부분이다. 하지만 이 기준만 적용하는 것은 일반적으로 인정되지 않는다. 적합한 잔류물 결과가 나올 때까지 반복해서 세척하고 재시험하는 방법도 적합한 것으로 볼 수 없다.

- 10.3. It is recognised that a cleaning validation programme may take some time to complete and validation with verification after each batch may be required for some products, e.g. investigational medicinal products. There should be sufficient data from the verification to support a conclusion that the equipment is clean and available for further use.

세척 밸리데이션 프로그램을 완료하려면 어느 정도 시간이 걸릴 수 있음을 인정하며, 각 배치 제조 이후 베리피케이션하며 밸리데이션을 진행할 필요도 있다(예, 임상 시험 의약품). 설비가 깨끗하며 사용할 수 있다는 결론을 뒷받침하는 베리피케이션 데이터가 충분해야 한다.

- 10.4. Validation should consider the level of automation in the cleaning process. Where an automatic process is used, the specified normal operating range of the utilities and equipment should be validated.

세척 공정의 자동화 수준을 고려하여 밸리데이션을 실시한다. 자동 공정인 경우에는 설비와 유틸리티의 지정 정상 운전 범위를 밸리데이션한다.

- 10.5. For all cleaning processes an assessment should be performed to determine the variable factors which influence cleaning effectiveness and performance, e.g. operators, the level of detail in procedures such as rinsing times etc. If variable factors have been identified, the worst case situations should be used as the basis

for cleaning validation studies.

모든 세척 공정을 평가하여 세척 효과와 성능에 영향을 미치는 변수 요소를 파악한다(예, 작업자, 행금 시간 등 세척 절차의 구체성 수준). 변수 요소를 파악한 다음에는, 최악의 경우에 해당되는 조건에서 세척 밸리데이션을 실시한다.

- 10.6. Limits for the carryover of product residues should be based on a toxicological evaluation¹. The justification for the selected limits should be documented in a risk assessment which includes all the supporting references. Limits should be established for the removal of any cleaning agents used. Acceptance criteria should consider the potential cumulative effect of multiple items of equipment in the process equipment train.

독성학적 평가 결과에 근거하여 제품 잔류물 이월 기준을 설정한다. 모든 근거 참고 문헌을 포함해, 잔류물 기준의 타당성을 리스크 평가 문서에 기술한다. 세척제 제거에 대한 기준도 설정한다. 공정 설비 트레인의 여러 설비에 의한 누적 영향을 고려하여 허용 기준을 설정한다.

- 10.6.1. Therapeutic macromolecules and peptides are known to degrade and denature when exposed to pH extremes and/or heat, and may become pharmacologically inactive. A toxicological evaluation may therefore not be applicable in these circumstances.

치료 고분자와 펩타이드는 pH 극한 값 및/또는 열에 노출되는 경우에 분해/변성되어 약리학적 비활성 상태가 될 수 있다. 그러므로 이와 같은 경우에는 독성학적 평가를 적용하지 않을 수 있다.

- 10.6.2. If it is not feasible to test for specific product residues, other representative parameters may be selected, e.g. total organic carbon (TOC) and conductivity.

특정 제품 잔류물 시험이 가능하지 않으면, 다른 대표 파라미터를 선정할 수 있다(예, TOC, 전도도).

- 10.7. The risk presented by microbial and endotoxin contamination should be

¹ See EMA Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities

공유 시설의 여러 의약품 제조와 관련된 리스크의 파악을 위한 건강 기반 노출 한도 기준 설정에 관한 EMA 가이드라인

considered during the development of cleaning validation protocols.

세척 밸리데이션 프로토콜을 작성할 때, 미생물과 엔도톡신 오염에 따른 리스크를 고려한다.

- 10.8. The influence of the time between manufacture and cleaning and the time between cleaning and use should be taken into account to define dirty and clean hold times for the cleaning process.

제조와 세척 사이 기간과 세척과 사용 사이 기간에 따른 영향을 고려하여 세척 공정의 DHT와 CHT를 규정한다.

- 10.9. Where campaign manufacture is carried out, the impact on the ease of cleaning at the end of the campaign should be considered and the maximum length of a campaign (in time and/or number of batches) should be the basis for cleaning validation exercises.

캠페인 제조를 한다면, 캠페인 종료 시점의 세척 용이성에 미치는 영향을 고려하며, 최대 캠페인 생산 기간(시간 및/또는 배치 수)을 토대로 세척 밸리데이션 방법을 정한다.

- 10.10. Where a worst case product approach is used as a cleaning validation model, a scientific rationale should be provided for the selection of the worst case product and the impact of new products to the site assessed. Criteria for determining the worst case may include solubility, cleanability, toxicity and potency.

최악의 경우에 해당되는 제품을 선정하여 세척 밸리데이션을 진행한다면, 해당 제품의 선정 근거를 과학적으로 제시하며 새로운 제품의 도입에 따른 영향을 평가한다. 용해성, 세척성, 독성, 역가 등을 고려하여 최악의 경우에 해당되는 제품의 선정 기준을 정할 수 있다.

- 10.11. Cleaning validation protocols should specify or reference the locations to be sampled, the rationale for the selection of these locations and define the acceptance criteria.

검체 채취 위치, 그 위치의 선정 근거, 허용 기준을 세척 밸리데이션 프로토콜에 자세히 규정하거나 참고 정보를 기술한다.

- 10.12. Sampling should be carried out by swabbing and/or rinsing or by other means depending on the production equipment. The sampling materials and method

should not influence the result. Recovery should be shown to be possible from all product contact materials sampled in the equipment with all the sampling methods used.

스왑 및/또는 린스 방법으로 검체를 채취하거나 생산 설비에 따라 다른 방법으로 검체를 채취한다. 검체 채취 물품과 방법이 결과에 영향을 주지 않아야 한다. 모든 검체 채취 방법에 대하여 해당 설비의 검체 채취 대상인 모든 제품 접촉 재질로부터 회수가 가능함을 증명한다.

- 10.13. The cleaning procedure should be performed an appropriate number of times based on a risk assessment and meet the acceptance criteria in order to prove that the cleaning method is validated.

리스크 평가 결과에 근거해 적절한 횟수로 세척 절차를 진행하며, 세척 방법이 밸리데이션되었음을 증명하려면 허용 기준에 부합해야 한다.

- 10.14. Where a cleaning process is ineffective or is not appropriate for some equipment, dedicated equipment or other appropriate measures should be used for each product as indicated in chapters 3 and 5 of EudraLex, Volume 4, Part I.

일부 설비에서 세척 절차가 효과가 없거나 적절하지 않은 것으로 밝혀지면, EudraLex 볼륨 4 파트 I의 3장과 5장에 규정되어 있는 바와 같이 제품별로 전용 설비를 사용하거나 다른 적절한 대책을 구비한다.

- 10.15. Where manual cleaning of equipment is performed, it is especially important that the effectiveness of the manual process should be confirmed at a justified frequency.

설비의 수동 세척 시에는 타당성이 입증된 주기로 수동 세척 공정의 효과를 확인하는 것이 특히 중요하다.

11. 변경 관리(CHANGE CONTROL)

- 11.1. The control of change is an important part of knowledge management and should be handled within the pharmaceutical quality system.

변경 관리는 지식 관리에 있어서 중요한 부분이며, 제약 품질 시스템에 의거하여 추진한다.

- 11.2. Written procedures should be in place to describe the actions to be taken if a

planned change is proposed to a starting material, product component, process, equipment, premises, product range, method of production or testing, batch size, design space or any other change during the lifecycle that may affect product quality or reproducibility.

출발 물질, 제품 구성 요소, 공정, 설비, 시설, 제품 범위, 생산 방법이나 시험 방법, 배치 규모, 디자인 스페이스 등의 변경 또는 제품 품질이나 재현성에 영향을 미칠 가능성이 있는 기타 변경을 라이프사이클 동안 추진하고자 하는 경우에 취할 조치를 기술한 절차 문서를 구비한다.

- 11.3. Where design space is used, the impact on changes to the design space should be considered against the registered design space within the marketing authorisation and the need for any regulatory actions assessed.

디자인 스페이스를 운영하는 경우, 판매 허가 문서에 규정된 디자인 스페이스에 대비하여 변경이 디자인 스페이스에 미칠 영향을 검토하고 규제 관련 조치의 필요성을 평가한다.

- 11.4. Quality risk management should be used to evaluate planned changes to determine the potential impact on product quality, pharmaceutical quality systems, documentation, validation, regulatory status, calibration, maintenance and on any other system to avoid unintended consequences and to plan for any necessary process validation, verification or requalification efforts.

품질 리스크 관리 방법으로 예정 변경을 평가하여, 제품 품질, 제약 품질 시스템, 문서, 밸리데이션, 규제 관련 상태, 교정, 유지 관리 등에 미칠 영향을 파악해, 의도하지 않았던 상황이 발생되지 않도록 하고, 공정 밸리데이션, 베리피케이션 또는 재적격성평가가 필요한 경우에는 계획을 세운다.

- 11.5. Changes should be authorised and approved by the responsible persons or relevant functional personnel in accordance with the pharmaceutical quality system. 제약 품질 시스템에 의거하여 책임자나 관련 부서에 속한 자가 변경을 허가하고 승인한다.

- 11.6. Supporting data, e.g. copies of documents, should be reviewed to confirm that the impact of the change has been demonstrated prior to final approval.

최종 승인에 앞서 근거 데이터(예, 문서 사본)를 검토하여 변경의 영향이 증명되었음을 확인한다.

11.7. Following implementation, and, where appropriate, an evaluation of the effectiveness of change should be carried out to confirm that the change has been successful.

변경을 추진한 다음에 적절한 경우에는 변경의 효과를 평가하여 변경이 성공적인지 확인한다.

12. 용어 정의(GLOSSARY)

Definitions of terms relating to qualification and validation which are not given in other sections of the current EudraLex, Volume 4, are given below.

적격성평가 및 밸리데이션과 관련된 용어 가운데 현행 EudraLex 볼륨 4의 다른 섹션에 의미가 규정되지 않은 것의 정의는 아래와 같다.

브라케팅 방법(Bracketing approach). A science and risk based validation approach such that only batches on the extremes of certain predetermined and justified design factors, e.g. strength, batch size and/or pack size, are tested during process validation. The design assumes that validation of any intermediate levels is represented by validation of the extremes. Where a range of strengths is to be validated, bracketing could be applicable if the strengths are identical or very closely related in composition, e.g. for a tablet range made with different compression weights of a similar basic granulation or a capsule range made by filling different plug fill weights of the same basic composition into different size capsule shells. Bracketing can be applied to different container sizes or different fills in the same container closure system.

사전에 정해 놓은 타당성 있는 디자인 요소(예, 함량, 배치 규모 및/또는 포장 규모) 가운데 극한 조건에 해당되는 배치만 시험하는 과학과 리스크 기반 공정 밸리데이션 방법. 극한 조건에서 밸리데이션이 되면 중간 조건도 밸리데이션이 된다고 가정하는 방법이다. 여러 함량의 제품을 밸리데이션하고자 하며 조성이 동일하거나 매우 유사한 경우에 브라케팅 방법을 적용할 수 있다(예, 유사한 기본 과립을 압축 중량만 다르게 하여 제조한 정제, 동일한 조성을 충전량을 달리하여 여러 크기의 캡슐 피막에 충전하여 만든 캡슐 제품). 동일한 용기 마개 시스템이면서 용기 크기나 충전량만 다른 경우에 브라케팅 방법을 적용할 수 있다.

변경 관리(Change Control). A formal system by which qualified representatives of appropriate disciplines review proposed or actual changes that might affect the validated

status of facilities, systems, equipment or processes. The intent is to determine the need for action to ensure and document that the system is maintained in a validated state.

적정 분야의 자격을 갖춘 대표자가 시설, 시스템, 설비 또는 공정의 밸리데이션 상태에 영향을 줄 수 있는 예정 변경이나 실제 변경을 검토하는 공식 시스템. 해당 시스템이 밸리데이션 상태로 유지되는지 확인하고 문서화하기 위한 조치의 필요성을 결정하는데 목적이 있다.

세척 밸리데이션(Cleaning Validation). Cleaning validation is documented evidence that an approved cleaning procedure will reproducibly remove the previous product or cleaning agents used in the equipment below the scientifically set maximum allowable carryover level.

세척 밸리데이션은 승인된 세척 절차로 설비를 세척하는 경우에 그 설비에서 처리한 제품이나 세척제가, 과학적으로 설정한 최대 허용 이월 수준 이하로 재현성 있게 제거됨을 보여 주는 증거 문서를 확립하는 활동이다.

세척 베리피케이션(Cleaning verification). The gathering of evidence through chemical analysis after each batch/campaign to show that the residues of the previous product or cleaning agents have been reduced below the scientifically set maximum allowable carryover level.

각 배치/캠페인 생산 이후에 화학적 분석을 실시해, 제품 또는 세척제 잔류물이 과학적으로 설정한 최대 허용 이월 수준 이하로 감소되었다는 증거를 수집하는 활동이다.

동시적 밸리데이션(Concurrent Validation). Validation carried out in exceptional circumstances, justified on the basis of significant patient benefit, where the validation protocol is executed concurrently with commercialisation of the validation batches.

환자에게 중대한 혜택이 있음을 토대로 타당성이 입증된 예외적인 상황에서 실시하는 밸리데이션이며, 밸리데이션 배치의 상업화와 동시에 밸리데이션 프로토콜에 따라 밸리데이션을 실시한다.

계속적 공정 베리피케이션(Continuous process verification). An alternative approach to process validation in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated. (ICH Q8)

제조 공정의 성능을 계속적으로 모니터링하고 평가하는 공정 밸리데이션 방법. (ICH Q8)

관리 전략(Control Strategy). A planned set of controls derived from current product and

process understanding that ensures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications and the associated methods and frequency of monitoring and control. (ICH Q10)

현재의 제품 및 공정 이해를 바탕으로, 공정 성능과 제품 품질을 보장하기 위해 계획하여 설정한 관리 대책. 원료의약품과 완제의약품 원자재와 관련된 파라미터와 특성 요소, 시설 및 설비 운전 조건, IPC, 최종 제품 규격, 모니터링 및 관리 방법과 주기가 관리 전략에 포함될 수 있다. (ICH Q10)

CPP(Critical process parameter). A process parameter whose variability has an impact on a critical quality attribute and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality. (ICH Q8)

변동이 발생하면 CQA에 영향을 주므로 공정이 바람직한 품질의 제품을 생산하도록 하기 위하여 모니터링 또는 관리해야 하는 공정 파라미터. (ICH Q8)

CQA(Critical quality attribute). A physical, chemical, biological or microbiological property or characteristic that should be within an approved limit, range or distribution to ensure the desired product quality. (ICH Q8)

바람직한 제품 품질을 보장하기 위하여 승인 받은 한도, 범위 또는 분포 이내여야 하는 물리적, 화학적, 생물학적 또는 미생물학적 특징이나 특성. (ICH Q8)

설계 적격성평가(Design qualification; DQ). The documented verification that the proposed design of the facilities, systems and equipment is suitable for the intended purpose.

시설, 시스템, 설비의 예정 디자인이 목적 용도에 적합함을 확인하고 문서화하는 절차.

디자인 스페이스(Design Space). The multidimensional combination and interaction of input variables, e.g. material attributes, and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality. Working within the design space is not considered as a change. Movement out of the design space is considered to be a change and would normally initiate a regulatory post approval change process. Design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory assessment and approval. (ICH Q8)

품질을 보증하는 것으로 증명된 공정 파라미터와 투입 변수(예, 물품 특성)의 다차원적 조합과 상호 작용. 디자인 스페이스 안에서의 작업은 변경으로 간주되지 않는다. 디자인 스페이스를 벗어나는 것은 변경으로 간주되며, 그에 따라 승인 이후 허가 변경 절차를

거쳐야 할 것이다. 디자인 스페이스는 신청업체가 제시하고, 규제 기관이 평가하고 승인한다(ICH Q8).

설치 적격성평가(Installation Qualification; IQ). The documented verification that the facilities, systems and equipment, as installed or modified, comply with the approved design and the manufacturer's recommendations.

설치 또는 변형 상태의 시설, 시스템, 설비가 승인된 디자인 및 제조업체의 권고 사항에 부합함을 확인하고 문서화하는 절차.

지식 관리(Knowledge management). A systematic approach to acquire, analyse, store and disseminate information. (ICH Q10)

체계적인 정보 수집, 분석, 보관, 유포 방법. (ICH Q10)

라이프사이클(Lifecycle). All phases in the life of a product, equipment or facility from initial development or use through to discontinuation of use.

초기 개발 또는 사용부터 사용 중단에 이르는 제품, 설비 또는 시설의 일생에 걸친 모든 단계.

지속적 공정 베리피케이션(Ongoing Process Verification 또는 continued process verification). Documented evidence that the process remains in a state of control during commercial manufacture.

상업적 제조 시에 공정이 관리 상태에 있음을 보여 주는 증거 문서를 확립하는 절차.

운전 적격성평가(Operational Qualification; OQ). The documented verification that the facilities, systems and equipment, as installed or modified, perform as intended throughout the anticipated operating ranges.

설치 또는 변형 상태의 시설, 시스템, 설비가 예정 운전 범위에서 예상대로 작동됨을 확인하고 문서화하는 절차.

성능 적격성평가(Performance Qualification; PQ). The documented verification that systems and equipment can perform effectively and reproducibly based on the approved process method and product specification.

시스템과 설비가 승인된 공정 방법과 제품 규격을 토대로 효과적이고 재현성 있게 성능을 발휘할 수 있음을 확인하고 문서화하는 절차.

공정 밸리데이션(Process Validation). The documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a medicinal product meeting its predetermined specifications and quality attributes.

설정된 파라미터 이내에서 작업했을 때 사전 설정 규격과 품질 특성에 부합하는 의약품을 효과적이고 재현성 있게 생산할 수 있음을 보여 주는 증거 문서를 확립하는 절차.

제품 실현(Product realisation). Achievement of a product with the quality attributes to meet the needs of patients, health care professionals and regulatory authorities and internal customer requirements. (ICH Q10)

환자, 건강 관리 전문가, 규제 기관, 내부 고객의 요구를 충족시키는 품질 특성을 갖춘 제품 확보. (ICH Q10)

예측적 밸리데이션(Prospective Validation). Validation carried out before routine production of products intended for sale.

판매를 목적으로 하는 일상 제품 생산에 앞서 실시하는 밸리데이션.

QbD(Quality by design). A systematic approach that begins with predefined objectives and emphasises product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management.

목표를 정하면서 시작하며 합리적인 과학과 품질 리스크 관리를 기반으로 제품과 공정 이해, 그리고 공정 관리를 강조하는 체계적인 방식.

품질 리스크 관리(Quality risk management). A systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to quality across the lifecycle. (ICH Q9)

라이프사이클 전체에 걸친 품질 리스크의 평가, 통제, 커뮤니케이션, 검토로 구성된 체계적인 절차. (ICH Q9)

시뮬레이션 물질(Simulated agents). A material that closely approximates the physical and, where practical, the chemical characteristics, e.g. viscosity, particle size, pH etc., of the product under validation.

밸리데이션 대상 제품의 물리적 특성과 실제로 가능한 경우에 화학적 특성(예, 점도, 입자 크기, pH 등)이 매우 유사한 물질.

관리 상태(State of control). A condition in which the set of controls consistently provides assurance of acceptable process performance and product quality.

일련의 관리를 통해 공정 성능과 제품 품질의 적합성이 일관되게 보증되는 상태.

전통적 방식(Traditional approach). A product development approach where set points and operating ranges for process parameters are defined to ensure reproducibility.

공정 파라미터의 설정값과 범위를 규정해 재현성을 확인하는 제품 개발 방식.

최악의 경우(Worst Case). A condition or set of conditions encompassing upper and lower processing limits and circumstances, within standard operating procedures, which pose the greatest chance of product or process failure when compared to ideal conditions. Such conditions do not necessarily induce product or process failure.

표준 작업 절차 범위 이내의 상/하한 공정 기준을 포함하는 조건으로써, 이상적인 조건과 비교해 제품이나 공정 이상이 발생할 가능성이 가장 큰 경우. 반드시 제품 또는 공정 이상을 유발하는 조건일 필요는 없다.

URS(User requirements Specification). The set of owner, user and engineering requirements necessary and sufficient to create a feasible design meeting the intended purpose of the system.

시스템의 예정 목적에 부합하는 디자인을 만드는데 충분하고 필수적인 관리 책임자와 사용자의 요구 기준과 엔지니어링 기준.