

EUROPEAN COMMISSION

HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL

브뤼셀, 2014년 8월 13일
Ares(2015)283689 - 23/01/2015

EudraLex

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

Volume 4

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

Part 1

Chapter 5: 생산(Production)

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 규정된 의약품 GMP 원칙과 가이드라인의 해석을 위한 지침을 제공한다.

Status of the document: Revision^a

문서 상태: 개정

Reasons for changes: Changes have been made to sections 17 to 21, including adding a new section, to improve the guidance on prevention of cross-contamination and to refer to toxicological assessment. Changes were also introduced in sections 27 to 30, including adding a new section, on the qualification of suppliers in order to reflect the legal obligation of manufacturing authorisation holders to ensure that active substances are produced in

accordance with GMP. The changes include supply chain traceability. Sections 35 and 36 are inserted to clarify and harmonise expectations of manufacturers regarding the testing of starting materials while section 71 introduces guidance on notification of restrictions in supply.

변경 이유: 새로운 항목의 추가를 포함해 17번부터 21번까지 변경하여, 교차 오염 방지에 관한 가이드라인을 개선하고 독성학적 평가를 포함시켰다. 또한 활성 성분이 GMP에 따라 생산되는지 확인할 제조 허가 보유자의 법적 의무를 반영하여, 새로운 항목의 추가를 포함해 공급업체 적격성평가에 관한 27번부터 30번까지 변경했다. 공급 체인 추적성 부분도 변경했다. 그리고 출발 물질 시험에 관한 제조업체의 기대 기준을 명확히 하고 조화시키기 위해 35번과 36번 항목을 추가했고, 71번 항목에서는 공급 제한 시의 통보에 대한 가이드라인을 제시했다.

Deadline for coming into operation: 1 March 2015. However, the toxicological evaluation mentioned in section 20 has to be carried out:

시행일자: 2015년 3월 1일. 하지만 20번 항목의 독성학적 평가는 다음과 같이 실시한다.

- from 1 June 2015 onwards for any medicinal product newly introduced into shared manufacturing facilities;
공유 제조 시설에 새로 도입되는 의약품인 경우에 2015년 6월 1일부터 실시한다.
- before 1 December 2015 for medicinal products already produced in a shared manufacturing facility producing only medicinal products for human use or producing both medicinal products for human use and veterinary medicinal products on 31 May 2015;
2015년 5월 31일에 사람 의약품과 동물 의약품을 모두 생산하거나 사람 의약품만 생산하는 공유 제조 시설에서 이미 생산되고 있는 의약품인 경우에 2015년 12월 1일 이전에 실시한다.
- before 1 June 2016 for veterinary medicinal products already produced in a shared manufacturing facility producing only veterinary medicinal products on 31 May 2015.
2015년 5월 31일에 동물 의약품만 생산하는 공유 제조 시설에서 이미 생산되고 있는 동물 의약품인 경우에 2016년 6월 1일 이전에 실시한다.

- a In January 2015 the deadline for coming into operation was adapted with regard to the toxicological evaluation to align with the coming effect of the EMA guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. Furthermore, correction of the reference in footnote 2 took place.

공유 시설에서 여러 의약품을 제조하는 경우에 리스크 파악에 사용할 건강 기반 노출 한도 기준 설정에 관한 EMA 가이드라인의 시행에 맞춰, 독성학적 평가와 관련하여 2015년 1월에 시행 일자를 조정했다. 또한 각주 2의 참고문헌 정보를 수정했다.

gmpeye

원칙(Principle)

Production operations must follow clearly defined procedures; they must comply with the principles of Good Manufacturing Practice in order to obtain products of the requisite quality and be in accordance with the relevant manufacturing and marketing authorisations. 명확하게 규정된 절차 문서에 따라 생산 작업을 실시한다. 필수 품질을 갖춘 제품을 만들기 위하여 GMP 원칙과 관련 제조 및 판매 허가 기준을 준수해야 한다.

공통(General)

- 5.1 Production should be performed and supervised by competent people.
자격을 갖춘 자가 생산 작업을 실시하고 감독한다.
- 5.2 All handling of materials and products, such as receipt and quarantine, sampling, storage, labelling, dispensing, processing, packaging and distribution should be done in accordance with written procedures or instructions and, where necessary, recorded.
인수와 격리 보관, 검체 채취, 보관, 표시, 소분, 공정, 포장, 출하 등 물품과 제품의 모든 취급 업무를 절차 문서나 지시 문서에 따라 실시하고 필요에 따라 기록한다.
- 5.3 All incoming materials should be checked to ensure that the consignment corresponds to the order. Containers should be cleaned where necessary and labelled with the prescribed data.
모든 인수 물품을 점검하여 주문 내역과 일치하는지 확인한다. 필요한 경우에는 컨테이너를 청소하고 지정 데이터를 표시한다.
- 5.4 Damage to containers and any other problem which might adversely affect the quality of a material should be investigated, recorded and reported to the Quality Control Department.
컨테이너 손상, 그리고 물품의 품질에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 기타 문제를 조사하고 기록하고 QC 부서에 보고한다.
- 5.5 Incoming materials and finished products should be physically or administratively quarantined immediately after receipt or processing, until they have been released for use or distribution.

인수 물품과 최종 제품의 사용 또는 출하가 승인될 때까지, 인수 또는 공정 작업 이후 즉시 물리적인 방법이나 절차적 운영 방법으로 격리 보관한다.

- 5.6 Intermediate and bulk products purchased as such should be handled on receipt as though they were starting materials.

중간 제품과 벌크 제품을 구매하는 경우에는, 출발 물질과 마찬가지로 방식으로 인수하고 처리한다.

- 5.7 All materials and products should be stored under the appropriate conditions established by the manufacturer and in an orderly fashion to permit batch segregation and stock rotation.

제조업체가 설정한 적절한 조건에서 모든 물품과 제품을 보관하며, 배치의 구분과 재고 회전이 가능하게 순서대로 보관한다.

- 5.8 Checks on yields, and reconciliation of quantities, should be carried out as necessary to ensure that there are no discrepancies outside acceptable limits.

필요에 따라 수율 점검과 수량 관리를 실시하여 허용 기준을 벗어나는 차이가 있는지 확인한다.

- 5.9 Operations on different products should not be carried out simultaneously or consecutively in the same room unless there is no risk of mix-up or cross-contamination.

혼입이나 교차 오염 리스크가 없지 않은 경우에는, 동일 작업실에서 동시에 또는 연속으로 서로 다른 제품을 작업해서는 안 된다.

- 5.10 At every stage of processing, products and materials should be protected from microbial and other contamination.

모든 공정 단계에서 제품과 물품을 미생물 오염과 기타 오염으로부터 보호한다.

- 5.11 When working with dry materials and products, special precautions should be taken to prevent the generation and dissemination of dust. This applies particularly to the handling of highly active or sensitising materials.

건조 물품과 건조 제품으로 작업할 때는 먼지 발생과 유포를 방지하기 위해 특별한 주의 조치를 취해야 한다. 높은 활성 또는 감작성 물품의 취급 시에 특히 주의한다.

- 5.12 At all times during processing, all materials, bulk containers, major items of equipment and where appropriate rooms used should be labelled or otherwise identified with an indication of the product or material being processed, its strength (where applicable) and batch number. Where applicable, this indication should also mention the stage of production.

공정 중에는 항상 모든 물품, 벌크 컨테이너, 중요 설비, 적절한 경우에는 작업실에 라벨을 부착하거나 다른 방식으로 표시하여, 현재 처리되고 있는 물품이나 제품, 함량(해당되는 경우), 배치 번호를 알 수 있게 한다. 해당되는 경우에는 생산 단계도 표시한다.

- 5.13 Labels applied to containers, equipment or premises should be clear, unambiguous and in the company's agreed format. It is often helpful in addition to the wording on the labels to use colours to indicate status (for example, quarantined, accepted, rejected, clean).

컨테이너, 설비 또는 시설에 부착하는 라벨은 명확하고 애매하지 않으며 회사에서 정한 형식이어야 한다. 라벨의 문구 이외에도, 색을 사용하여 상태(예, 격리 보관, 적합, 부적합, 청소 완료)를 나타내는 방법도 도움이 된다.

- 5.14 Checks should be carried out to ensure that pipelines and other pieces of equipment used for the transportation of products from one area to another are connected in a correct manner.

한 지역에서 다른 지역으로 제품을 운반하는데 사용되는 파이프와 기타 설비가 올바르게 연결되었는지 점검한다.

- 5.15 Any deviation from instructions or procedures should be avoided as far as possible. If a deviation occurs, it should be approved in writing by a competent person, with the involvement of the Quality Control department when appropriate.

지시 문서나 절차 문서를 벗어나는 일탈을 최대한 피한다. 일탈이 발생하면 일탈을 자격을 갖춘 자가 문서로 승인하며, 이때 적절한 경우에 QC 부서가 관여한다.

- 5.16 Access to production premises should be restricted to authorised personnel.

허가 받은 작업자만 생산 시설에 접근할 수 있도록 관리한다.

생산 시의 교차 오염 방지(Prevention of cross-contamination in production)

- 5.17 Normally, the production of non-medicinal products should be avoided in areas and with equipment destined for the production of medicinal products but, where justified, could be allowed where the measures to prevent cross-contamination with medicinal products described below and in Chapter 3 can be applied. The production and/or storage of technical poisons, such as pesticides (except where these are used for manufacture of medicinal products) and herbicides, should not be allowed in areas used for the manufacture and / or storage of medicinal products.

일반적으로 의약품 생산 지역에서 의약품 생산 설비를 사용해 비의약품을 생산해서는 안 된다. 하지만 타당성을 증명할 수 있으며 3장과 아래에 기술된 의약품 교차 오염 방지 대책을 적용할 수 있는 경우에 비의약품 생산을 허용할 수 있다. 살충제(의약품 제조에 사용되는 경우는 제외)와 제초제 등 독성 물질을 의약품 제조 및/또는 보관 지역에서 생산하거나 보관해서는 안 된다.

- 5.18 Contamination of a starting material or of a product by another material or product should be prevented. This risk of accidental cross-contamination resulting from the uncontrolled release of dust, gases, vapours, aerosols, genetic material or organisms from active substances, other starting materials, and products in process, from residues on equipment, and from operators' clothing should be assessed. The significance of this risk varies with the nature of the contaminant and that of the product being contaminated. Products in which cross-contamination is likely to be most significant are those administered by injection and those given over a long time. However, contamination of all products poses a risk to patient safety dependent on the nature and extent of contamination.

출발 물질이나 제품이 다른 물품이나 제품에 오염되지 않도록 한다. 작업자 복장, 설비의 잔류물, 그리고 활성 성분, 기타 출발 물질, 공정 제품에서 발생하는 먼지, 가스, 증기, 에어로졸, 유전 물질 또는 생명체가 통제되지 않고 방출되어 발생하는 우발적인 교차 오염 리스크를 평가한다. 이러한 리스크의 중요성은 오염 물질의 특성과 오염되는 제품의 특성에 따라 다양하다. 교차 오염의 영향이 클 것으로 생각되는 제품은, 주사 방식으로 투여되는 제품과 장기간 투여되는 제품이다. 하지만 모든 제품의 오염은 오염의 특성과 정도에 따라 환자 안전에 리스크가 된다.

- 5.19 Cross-contamination should be prevented by attention to design of the premises

and equipment as described in Chapter 3. This should be supported by attention to process design and implementation of any relevant technical or organizational measures, including effective and reproducible cleaning processes to control risk of cross-contamination.

3장에 기술된 바와 같이 시설과 설비의 디자인에 주의를 기울여 교차 오염을 방지한다. 또한 교차 오염 리스크의 관리를 위한 효과적이고 재현성 있는 세척 절차를 포함해, 기술적 대책이나 조직적 대책의 구축과 공정 디자인에도 주의를 기울인다.

- 5.20 A Quality Risk Management process, which includes a potency and toxicological evaluation, should be used to assess and control the cross-contamination risks presented by the products manufactured. Factors including; facility/equipment design and use, personnel and material flow, microbiological controls, physico-chemical characteristics of the active substance, process characteristics, cleaning processes and analytical capabilities relative to the relevant limits established from the evaluation of the products should also be taken into account. The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the necessity for and extent to which premises and equipment should be dedicated to a particular product or product family. This may include dedicating specific product contact parts or dedication of the entire manufacturing facility. It may be acceptable to confine manufacturing activities to a segregated, self contained production area within a multiproduct facility, where justified.

역가와 독성학적 평가를 포함해 품질 리스크 관리 방법으로, 제조 제품에 의한 교차 오염 리스크를 평가하고 관리한다. 시설/설비 디자인과 사용, 작업자 흐름과 물품 흐름, 미생물학적 관리, 활성 성분의 이화학적 특성, 공정 특성, 세척 절차, 제품 평가를 통해 설정된 기준에 대비한 분석 능력을 포함해 여러 가지 요소를 고려한다. 품질 리스크 관리 활동의 결과를 바탕으로 시설/설비를 특정 제품이나 제품군에 전용으로 사용할 필요가 있는지, 어느 정도까지 전용으로 할지 결정한다. 특정 제품 접촉 부분만 전용으로 하거나 제조 시설 전체를 전용으로 할 수 있다. 타당성을 증명할 수 있는 경우에는 다제품 제조 시설에 자가 차폐 생산 지역을 별도로 구비하고 이곳에 국한하여 제조 활동을 하는 방법도 인정될 수 있다.

- 5.21 The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the extent of technical and organisational measures required to control risks for cross-contamination. These could include, but are not limited to,

the following:

품질 리스크 관리 활동의 결과를 토대로 교차 오염 리스크의 관리에 필요한 기술적 대책과 조직적 대책의 정도를 결정한다. 다음을 포함하되 이에 국한하지 않고 기술적 대책과 조직적 대책을 구비한다.

기술적 대책(Technical Measures)

- i. Dedicated manufacturing facility (premises and equipment);
전용 제조 시설(시설과 설비)
- ii. Self-contained production areas having separate processing equipment and separate heating, ventilation and air-conditioning (HVAC) systems. It may also be desirable to isolate certain utilities from those used in other areas;
별도 공정 설비와 별도 HVAC 시스템을 갖춘 자가 차폐 생산 지역. 또한 특정 유틸리티를 다른 지역에서 사용하는 것과 분리시키는 방법이 바람직할 수 있다.
- iii. Design of manufacturing process, premises and equipment to minimize opportunities for cross-contamination during processing, maintenance and cleaning;
공정, 유지 관리, 세척 시에 교차 오염 가능성을 최소화할 수 있게 제조 공정, 시설, 설비 디자인
- iv. Use of "closed systems" for processing and material/product transfer between equipment;
설비 사이의 물품/제품 이전과 공정에 "폐쇄식 시스템" 사용
- v. Use of physical barrier systems, including isolators, as containment measures;
차폐 대책으로 아이솔레이터를 포함해 물리적 배리어 시스템 사용
- vi. Controlled removal of dust close to source of the contaminant e.g. through localised extraction;
오염 물질 발생원 근처에서 먼지 제거(예, 국소 추출 장치)
- vii. Dedication of equipment, dedication of product contact parts or dedication

of selected parts which are harder to clean (e.g. filters), dedication of maintenance tools;

설비, 제품 접촉 부품, 청소하기 어려운 특정 부품(예, 필터), 유지 관리 도구를 전용으로 사용

- viii. Use of single use disposable technologies;
일회용 기술 제품 사용
- ix. Use of equipment designed for ease of cleaning;
용이하게 세척할 수 있도록 설계된 설비 사용
- x. Appropriate use of air-locks and pressure cascade to confine potential airborne contaminant within a specified area;
부유 오염 물질을 특정 지역에 한정시키기 위해 에어록과 압력 캐스케이드의 적절한 활용
- xi. Minimising the risk of contamination caused by recirculation or re-entry of untreated or insufficiently treated air;
처리되지 않은 공기나 충분하게 처리되지 않은 공기의 순환 또는 재유입에 의한 오염 리스크 최소화
- xii. Use of automatic clean in place systems of validated effectiveness;
효과가 밸리데이션된 자동 CIP 시스템 사용
- xiii. For common general wash areas, separation of equipment washing, drying and storage areas.
공통 일반 세척 지역인 경우에, 설비 세척 지역, 건조 지역, 보관 지역 분리

조직적 대책(Organisational Measures)

- i. Dedicating the whole manufacturing facility or a self contained production area on a campaign basis (dedicated by separation in time) followed by a cleaning process of validated effectiveness;
전체 제조 시설 또는 자가 차폐 생산 지역을 캠페인 방식으로 전용(시간적 분리)으로 사용한 다음에 효과가 밸리데이션된 방법으로 청소 실시

- ii. Keeping specific protective clothing inside areas where products with high risk of cross-contamination are processed;
교차 오염 리스크가 큰 제품을 처리하는 지역인 경우에 지정 보호복 착용
- iii. Cleaning verification after each product campaign should be considered as a detectability tool to support effectiveness of the Quality Risk Management approach for products deemed to present higher risk;
캠페인 제품 생산 이후에 세척 베리피케이션을 실시하는 것은 리스크가 크다고 판단되는 제품에 대한 품질 리스크 관리 방법의 효과를 뒷받침하는 감지성 도구로 간주된다.
- iv. Depending on the contamination risk, verification of cleaning of non product contact surfaces and monitoring of air within the manufacturing area and/or adjoining areas in order to demonstrate effectiveness of control measures against airborne contamination or contamination by mechanical transfer;
오염 리스크에 따라 제조 지역 및/또는 인접 지역의 공기 모니터링과 제품 비접촉 표면의 세척 베리피케이션을 통해, 부유 오염이나 기계적 이전에 의한 오염에 대한 관리 대책의 효과 증명.
- v. Specific measures for waste handling, contaminated rinsing water and soiled gowning;
폐기물 처리, 오염된 헹굼수, 더러워진 작업복의 처리를 위한 대책.
- vi. Recording of spills, accidental events or deviations from procedures;
유출, 우발적 사고 또는 절차 이탈의 기록.
- vii. Design of cleaning processes for premises and equipment such that the cleaning processes in themselves do not present a cross-contamination risk;
세척 절차 자체 때문에 교차 오염 리스크가 발생되지 않게, 시설/설비의 세척 절차 설계.
- viii. Design of detailed records for cleaning processes to assure completion of cleaning in accordance with approved procedures and use of cleaning status labels on equipment and manufacturing areas;

승인 받은 절차에 따른 세척 완료를 보증하기 위하여 세척 절차에 대한 구체적인 기록서 설계, 설비/제조 지역에 세척 상태 라벨 부착.

- ix. Use of common general wash areas on a campaign basis;
공통 일반 세척 지역을 캠페인 방식으로 사용.
- x. Supervision of working behaviour to ensure training effectiveness and compliance with the relevant procedural controls.
작업 행위를 감독하여 교육 훈련의 효과와 관련 절차적 관리 대책의 준수 실태 확인.

- 5.22 Measures to prevent cross-contamination and their effectiveness should be reviewed periodically according to set procedures.
교차 오염 예방 대책과 그 대책의 효과를 정해진 절차에 따라 주기적으로 검토한다.

밸리데이션(Validation)

- 5.23 Validation studies should reinforce Good Manufacturing Practice and be conducted in accordance with defined procedures. Results and conclusions should be recorded.
밸리데이션 시험은 GMP를 강화하며 지정 절차에 따라 실시되어야 한다. 결과와 결론을 기록한다.
- 5.24 When any new manufacturing formula or method of preparation is adopted, steps should be taken to demonstrate its suitability for routine processing. The defined process, using the materials and equipment specified, should be shown to yield a product consistently of the required quality.
새로운 제조 조성이나 조제 방법을 채택하는 경우, 정규 공정으로 적합함을 증명해야 한다. 지정 설비와 물품을 사용해 지정 공정에서 필요 품질의 제품이 일관되게 생산됨을 증명한다.
- 5.25 Significant amendments to the manufacturing process, including any change in equipment or materials, which may affect product quality and/or the reproducibility of the process, should be validated.

설비나 물품의 변경을 포함하여 제품 품질 및/또는 공정 재현성에 영향을 줄 수 있는 제조 공정의 중요 변경 시에 밸리데이션을 실시한다.

- 5.26 Processes and procedures should undergo periodic critical re-validation to ensure that they remain capable of achieving the intended results.

공정과 절차의 재밸리데이션을 주기적으로 실시하여, 목표로 정한 결과를 계속 달성할 수 있는지 확인한다.

출발 물질(Starting materials)

- 5.27 The selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of starting materials, together with their purchase and acceptance, should be documented as part of the pharmaceutical quality system. The level of supervision should be proportionate to the risks posed by the individual materials, taking account of their source, manufacturing process, supply chain complexity and the final use to which the material is put in the medicinal product. The supporting evidence for each supplier / material approval should be maintained. Staff involved in these activities should have a current knowledge of the suppliers, the supply chain and the associated risks involved. Where possible, starting materials should be purchased directly from the manufacturer of the starting material.

출발 물질 공급업체 선정, 적격성평가, 승인, 유지관리, 그리고 출발 물질의 구입 및 승인 절차를 제약 품질 시스템에 의거하여 문서화한다. 각 물품의 공급원, 제조 공정, 공급 체인의 복잡성, 의약품에서 해당 물품의 최종 용도를 고려하여, 개별 물품에 의한 리스크에 비례하게 관리 수준을 정한다. 각 공급업체/물품 승인에 대한 증거를 구비한다. 이 업무에 관여하는 작업자는 공급업체, 공급 체인, 관련 리스크에 대한 최신 지식을 구비해야 한다. 가능하면 출발 물질 제조업체로부터 출발 물질을 직접 구입한다.

- 5.28 The quality requirements established by the manufacturer for the starting materials should be discussed and agreed with the suppliers. Appropriate aspects of the production, testing and control, including handling, labelling, packaging and distribution requirements, complaints, recalls and rejection procedures should be documented in a formal quality agreement or specification.

출발 물질에 대하여 제조업체가 설정한 품질 기준을 공급업체와 논의하고 합의한다. 취급, 표시, 포장, 유통 기준을 포함한 생산, 시험, 관리와 불만, 리콜,

부적합 처리 등을 공식 품질 합의서 또는 규격서 형식으로 문서화한다.

- 5.29 For the approval and maintenance of suppliers of active substances and excipients, the following is required:

활성 성분과 첨가제 공급업체를 다음 기준에 의거하여 승인하고 유지 관리한다.

활성 성분(Active substances)¹

Supply chain traceability should be established and the associated risks, from active substance starting materials to the finished medicinal product, should be formally assessed and periodically verified. Appropriate measures should be put in place to reduce risks to the quality of the active substance.

공급 체인 추적성을 확립하고 활성 성분 출발 물질부터 최종 의약품까지 관련 리스크를 공식적으로 평가하고 주기적으로 확인한다. 활성 성분의 품질 리스크를 줄이기 위한 대책을 적절하게 마련한다.

The supply chain and traceability records for each active substance (including active substance starting materials) should be available and be retained by the EEA based manufacturer or importer of the medicinal product.

각 활성 성분(활성 성분 출발 물질 포함)에 대하여 공급 체인 및 추적 관리 기록이 있어야 하며, 이 기록을 EEA에 위치한 의약품 제조업체나 수입업체가 구비해야 한다.

Audits should be carried out at the manufacturers and distributors of active substances to confirm that they comply with the relevant good manufacturing practice and good distribution practice requirements. The holder of the manufacturing authorisation shall verify such compliance either by himself or through an entity acting on his behalf under a contract. For veterinary medicinal products, audits should be conducted based on risk.

활성 성분 제조업체와 유통업체를 감사하여, 관련 GMP 기준과 GDP 기준을

¹ Specific requirements apply to the importation of active substances to be used in the manufacture of medicinal products for human use in article 46b of Directive 2001/83/EC.

디렉티브 2001/83/EC의 제46b조에 따라 사람 의약품 제조에 사용되는 활성 성분의 수입에 특별 기준이 적용된다.

준수하는지 확인한다. 제조 허가 보유자가 직접 하거나 계약에 의거해 제조 허가 보유자를 대신하는 다른 자를 통해 기준 준수를 확인한다. 동물 의약품인 경우에는 리스크를 토대로 감사를 실시한다.

Audits should be of an appropriate duration and scope to ensure that a full and clear assessment of GMP is made; consideration should be given to potential cross-contamination from other materials on site. The report should fully reflect what was done and seen on the audit with any deficiencies clearly identified. Any required corrective and preventive actions should be implemented.

감사 기간과 범위는 GMP 영역을 전체적으로 명확히 평가하기에 적절해야 한다. 해당 사업장에서 취급하는 다른 물품에 의한 교차 오염 가능성에 특히 주의를 기울인다. 감사 시에 무엇을 했고 어떤 것을 살펴봤는지 정리해 보고서에 자세히 기록하며, 감사 시에 파악된 결함 사항도 명확하게 기술한다. 시정 조치와 예방 조치를 추진해야 한다.

Further audits should be undertaken at intervals defined by the quality risk management process to ensure the maintenance of standards and continued use of the approved supply chain.

품질 리스크 관리 절차에 의거하여 주기적으로 추가 감사를 실시해, 표준의 유지 실태를 확인하고 승인 받은 공급 체인을 계속해서 활용할지 판단한다.

첨가제(Excipients)

Excipients and excipient suppliers should be controlled appropriately based on the results of a formalised quality risk assessment in accordance with the European Commission 'Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate Good Manufacturing Practice for excipients of medicinal products for human use'.

유럽 집행위원회의 "사람 의약품 첨가제의 GMP 실태 확인을 위한 공식 리스크 평가 가이드라인"에 의거한 공식 품질 리스크 평가 결과를 토대로 첨가제와 첨가제 공급업체를 적절하게 관리한다.

- 5.30 For each delivery of starting material the containers should be checked for integrity of package, including tamper evident seal where relevant, and for correspondence between the delivery note, the purchase order, the supplier's labels and approved

manufacturer and supplier information maintained by the medicinal product manufacturer. The receiving checks on each delivery should be documented.

출발 물질이 공급될 때마다 관련성이 있는 경우에는 포장 훼손 감지 밀봉 장치를 포함해 포장의 완전성과 납품 문서, 구매 주문서, 공급업체 라벨, 그리고 의약품 제조업체가 관리하는 승인된 제조업체/공급업체 정보에 대비하여 출발 물질 컨테이너를 점검한다. 각 공급 물품의 인수 점검을 문서화한다.

- 5.31 If one material delivery is made up of different batches, each batch must be considered as separate for sampling, testing and release.

일회 공급 물품이 여러 배치로 구성된 경우, 배치별로 검체를 채취하고 시험하고 승인한다.

- 5.32 Starting materials in the storage area should be appropriately labelled (see section 13). Labels should bear at least the following information:

보관 지역의 출발 물질에 적절하게 라벨을 부착한다(13번 항목 참조). 라벨에 최소한 다음 정보가 표시되어야 한다.

- i. The designated name of the product and the internal code reference where applicable;
지정 제품 명칭 및 해당되는 경우에는 내부 코드
- ii. A batch number given at receipt;
인수 시에 부여한 배치 번호
- iii. Where appropriate, the status of the contents (e.g. in quarantine, on test, released, rejected);
적절한 경우에는 내용물의 상태(예, 격리 보관, 시험중, 승인, 부적합)
- iv. Where appropriate, an expiry date or a date beyond which retesting is necessary.
적절한 경우에는 유효 일자 또는 재시험 일자

When fully computerised storage systems are used, all the above information need not necessarily be in a legible form on the label.

완전 컴퓨터화 보관 시스템이 구비된 경우에는 위의 모든 정보를 라벨에 읽을 수

있는 형식으로 표기할 필요는 없다.

- 5.33 There should be appropriate procedures or measures to assure the identity of the contents of each container of starting material. Bulk containers from which samples have been drawn should be identified (see Chapter 6).

출발 물질 각 컨테이너의 내용물을 확인하는 적절한 절차나 대책이 있어야 한다. 검체를 채취한 벌크 컨테이너에 식별 표시를 한다(6장 참조).

- 5.34 Only starting materials which have been released by the Quality Control department and which are within their retest period should be used.

QC 부서가 사용 승인을 하였고 재시험 기간 이내인 출발 물질만 사용한다.

- 5.35 Manufacturers of finished products are responsible for any testing of starting materials² as described in the marketing authorisation dossier. They can utilise partial or full test results from the approved starting material manufacturer but must, as a minimum, perform identification testing³ of each batch according to Annex 8.

최종 제품 제조업체가 판매 허가 문서에 기술된 바에 따라 출발 물질을 시험할 책임이 있다. 승인된 출발 물질 제조업체로부터 시험 결과를 확보해 전부 또는 일부를 활용할 수 있으나, 적어도 부록 8에 따라 각 배치의 확인 시험을 실시해야 한다.

- 5.36 The rationale for the outsourcing of this testing should be justified and documented and the following requirements should be fulfilled:

이 시험을 아웃소싱 하는 경우에는 근거를 타당하게 제시하고 문서화하며, 이때 다음 기준을 준수한다.

- i. Special attention should be paid to the distribution controls (transport, wholesaling, storage and delivery) in order to maintain the quality characteristics of the starting materials and to ensure that test results remain

² A similar approach should apply to packaging materials as stated in section 5.45.

5.45의 포장 자재에도 유사한 방식을 적용한다.

³ Identity testing of starting materials should be performed according to the methods and the specifications of the relevant marketing authorisation dossier.

판매 허가 문서에 규정된 규격과 방법에 따라 출발 물질의 확인 시험을 실시한다.

applicable to the delivered material;

출발 물질의 품질 특성을 유지하고 시험 결과가 공급 물품에 적용됨을 확인하기 위해, 유통 관리(운반, 도매, 보관, 납품)에 특히 주의를 기울인다.

- ii. The medicinal product manufacturer should perform audits, either itself or via third parties, at appropriate intervals based on risk at the site(s) carrying out the testing (including sampling) of the starting materials in order to assure compliance with Good Manufacturing Practice and with the specifications and testing methods described in the marketing authorisation dossier;

의약품 제조업체는 출발 물질 시험(검체 채취 포함)을 실시하는 곳의 리스크에 근거하여 적절한 주기로 직접 또는 제3자를 통해 감사를 실시해, 판매 허가 문서에 기술된 규격과 시험 방법, 그리고 GMP 기준의 준수 실태를 평가한다.

- iii. The certificate of analysis provided by the starting material manufacturer/supplier should be signed by a designated person with appropriate qualifications and experience. The signature assures that each batch has been checked for compliance with the agreed product specification unless this assurance is provided separately;

출발 물질 제조업체/공급업체가 제공하는 COA에, 적절한 자격과 경험을 갖춘 지정된 자가 서명한다. 합의된 제품 규격에 각 배치가 부합하는지 점검했다는 보증을 별도로 제공하지 않으면, COA의 이 서명은 각 배치가 규격에 부합하는지 점검했음을 보증한다는 의미이다.

- iv. The medicinal product manufacturer should have appropriate experience in dealing with the starting material manufacturer (including experience via a supplier) including assessment of batches previously received and the history of compliance before reducing in-house testing. Any significant change in the manufacturing or testing processes should be considered;

의약품 제조업체는 자체 시험의 축소에 앞서 규정 준수 이력과 과거에 인수했던 배치의 평가 결과를 포함해, 출발 물질 제조업체와의 거래 경험을 적절하게 축적해야 한다(공급업체를 통한 경험 포함). 제조 공정이나 시험 절차의 중대한 변경을 검토한다.

- v. The medicinal product manufacturer should also perform (or via a separately approved contract laboratory) a full analysis at appropriate intervals based on

risk and compare the results with the material manufacturer or supplier's certificate of analysis in order to check the reliability of the latter. Should this testing identify any discrepancy then an investigation should be performed and appropriate measures taken. The acceptance of certificates of analysis from the material manufacturer or supplier should be discontinued until these measures are completed.

또한 의약품 제조업체는 리스크를 토대로 적절한 주기로 전체 시험을 실시하고(또는 별도로 승인한 계약 시험 시설을 통해) 시험 결과를 해당 물품 제조업체나 공급업체 COA와 비교하여, 물품 제조업체나 공급업체 COA의 신뢰성을 평가한다. 이때 차이가 발견되면, 조사를 실시하고 적절한 대책을 추진한다. 이 대책을 완료할 때까지 해당 물품 제조업체나 공급업체 COA의 수용을 중단한다.

- 5.37 Starting materials should only be dispensed by designated persons, following a written procedure, to ensure that the correct materials are accurately weighed or measured into clean and properly labelled containers.

절차 문서에 따라 지정된 자가 출발 물질을 소분하며, 올바른 물질을 정확하게 칭량 또는 측정하여 깨끗하고 적절하게 표시된 용기에 넣는다.

- 5.38 Each dispensed material and its weight or volume should be independently checked and the check recorded.

소분된 각 물질과 중량 또는 부피를 독립적으로 점검하고 점검 결과를 기록한다.

- 5.39 Materials dispensed for each batch should be kept together and conspicuously labelled as such.

각 배치의 제조 용도로 소분된 여러 물질을 같이 보관하고 그 상태를 확실하게 표시한다.

공정 작업: 중간 제품과 벌크 제품(Processing operations: intermediate and bulk products)

- 5.40 Before any processing operation is started, steps should be taken to ensure that the work area and equipment are clean and free from any starting materials, products, product residues or documents not required for the current operation.

공정 작업을 시작하기 전에, 작업 지역과 설비가 깨끗하며 작업에 필요하지 않은

출발 물질, 제품, 제품 잔류물, 문서가 없음을 확인한다.

- 5.41 Intermediate and bulk products should be kept under appropriate conditions.
중간 제품과 벌크 제품을 적절한 조건에서 보관한다.
- 5.42 Critical processes should be validated (see "Validation" in this Chapter).
중요 공정을 밸리데이션한다(이 장의 "밸리데이션" 부분 참조).
- 5.43 Any necessary in-process controls and environmental controls should be carried out and recorded.
필수적인 IPC와 환경 관리를 실시하고 기록한다.
- 5.44 Any significant deviation from the expected yield should be recorded and investigated.
예상 수율 범위를 벗어나는 중요 일탈을 기록하고 조사한다.

포장 자재(Packaging materials)

- 5.45 The selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of primary and printed packaging materials shall be accorded attention similar to that given to starting materials.
출발 물질과 유사하게 주의를 기울여 일차 포장 자재와 인쇄 포장 자재 공급업체의 선정, 적격성평가, 승인, 유지관리를 실시한다.
- 5.46 Particular attention should be paid to printed materials. They should be stored in adequately secure conditions such as to exclude unauthorised access. Cut labels and other loose printed materials should be stored and transported in separate closed containers so as to avoid mix-ups. Packaging materials should be issued for use only by authorised personnel following an approved and documented procedure.
인쇄 자재에 특히 주의를 기울여야 한다. 승인 받지 않은 자의 접근을 배제할 수 있는 적절하게 안전한 조건에서 보관한다. 컷 라벨과 기타 낱개 인쇄 자재는 혼입 방지를 위해 별도 폐쇄식 컨테이너에 보관하고 운반한다. 허가 받은 자가 승인 받은 문서화된 절차에 따라 포장 자재를 불출한다.

- 5.47 Each delivery or batch of printed or primary packaging material should be given a specific reference number or identification mark.
인쇄 포장 자재 또는 일차 포장 자재 공급 단위 또는 배치별로 특이적인 참조번호나 식별 마크를 부여한다.
- 5.48 Outdated or obsolete primary packaging material or printed packaging material should be destroyed and this disposal recorded.
일차 포장 자재 또는 인쇄 포장 자재 중에서 오래되었거나 유효하지 않은 것을 폐기하고 처리 결과를 기록한다.

포장 작업(Packaging operations)

- 5.49 When setting up a programme for the packaging operations, particular attention should be given to minimising the risk of cross-contamination, mix-ups or substitutions. Different products should not be packaged in close proximity unless there is physical segregation.
포장 작업 프로그램 설정 시에 교차 오염, 혼입 또는 혼용 리스크의 최소화에 특히 주의를 기울인다. 물리적 구분이 없는 경우에는, 서로 다른 제품을 인접한 곳에서 포장해서는 안 된다.
- 5.50 Before packaging operations are begun, steps should be taken to ensure that the work area, packaging lines, printing machines and other equipment are clean and free from any products, materials or documents previously used, if these are not required for the current operation. The line-clearance should be performed according to an appropriate check-list.
포장 작업을 시작하기 전에 작업 지역, 포장 라인, 인쇄기, 기타 설비가 깨끗한지, 작업에 필요하지 않으며 앞서 사용했던 제품, 물품 또는 문서가 없는지 확인한다. 적절한 체크리스트에 따라 라인 클리어런스를 실시한다.
- 5.51 The name and batch number of the product being handled should be displayed at each packaging station or line.
취급하는 제품의 명칭과 배치 번호를 각 포장 작업대 또는 포장 라인에 표시한다.
- 5.52 All products and packaging materials to be used should be checked on delivery to the packaging department for quantity, identity and conformity with the Packaging

Instructions.

모든 제품과 포장 자재를 포장 부서로 보낼 때, 수량, 물품 정보, 포장 지시 문서에 규정된 지시 사항에 부합하는지 여부를 점검한다.

- 5.53 Containers for filling should be clean before filling. Attention should be given to avoid and remove any contaminants such as glass fragments and metal particles.

충전에 사용할 용기는 충전하기 전에 깨끗해야 한다. 유리 파편과 금속 조각 같은 오염 물질을 피하고 제거하는데 주의를 기울인다.

- 5.54 Normally, filling and sealing should be followed as quickly as possible by labelling. If it is not the case, appropriate procedures should be applied to ensure that no mix-ups or mislabelling can occur.

일반적으로 충전과 밀봉 작업 다음에 표시 작업을 가능한 신속하게 실시한다. 그렇게 할 수 없는 경우에는 적절한 절차를 갖추어 혼입이나 표시 오류가 발생하지 않도록 한다.

- 5.55 The correct performance of any printing operation (for example code numbers, expiry dates) to be done separately or in the course of the packaging should be checked and recorded. Attention should be paid to printing by hand which should be re-checked at regular intervals.

포장 작업 도중이나 별도로 실시되는 인쇄 작업(예, 코드 번호, 유효 일자)의 올바른 수행 여부를 점검하고 기록한다. 손으로 인쇄하는 경우에는 특히 주의를 기울이며 일정 주기로 다시 점검한다.

- 5.56 Special care should be taken when using cut-labels and when over-printing is carried out off-line. Roll-feed labels are normally preferable to cut-labels, in helping to avoid mix-ups.

컷 라벨을 사용하는 경우와 라인 밖에서 덧인쇄를 하는 경우에는 특히 주의를 기울인다. 혼입 방지 차원에서 컷 라벨보다는 롤피드 라벨이 더 바람직하다.

- 5.57 Checks should be made to ensure that any electronic code readers, label counters or similar devices are operating correctly.

전자식 코드 판독기, 라벨 계수기 또는 유사한 장치가 올바르게 작동하는지 점검한다.

5.58 Printed and embossed information on packaging materials should be distinct and resistant to fading or erasing.

포장 자재의 인쇄 정보와 양각 인쇄 정보는 뚜렷해야 하며 바래지거나 지워지지 않아야 한다.

5.59 On-line control of the product during packaging should include at least checking the following:

적어도 다음 사항의 점검을 포함하여 포장 중에 온라인 관리를 실시한다.

i. General appearance of the packages;

포장 상태의 전반적인 외관

ii. Whether the packages are complete;

포장의 완전성

iii. Whether the correct products and packaging materials are used;

올바른 제품과 포장 자재의 사용

iv. Whether any over-printing is correct;

덧인쇄의 정확성

v. Correct functioning of line monitors.

라인 모니터의 올바른 작동

Samples taken away from the packaging line should not be returned.

포장 라인에서 채취한 검체를 다시 작업에 투입하지 않는다.

5.60 Products which have been involved in an unusual event should only be reintroduced into the process after special inspection, investigation and approval by authorised personnel. Detailed record should be kept of this operation.

비정상적인 상황에 관련되었던 제품은, 특별 검사와 조사를 거쳐 허가 받은 자가 승인해야 공정에 다시 투입할 수 있다. 이 작업에 대한 상세한 기록서를 구비한다.

5.61 Any significant or unusual discrepancy observed during reconciliation of the amount of bulk product and printed packaging materials and the number of units

produced should be investigated and satisfactorily accounted for before release.

별크 제품과 인쇄 포장 자재의 수량과 생산된 제품의 수량을 대조하여 점검하는 수량 관리 과정에서 중대한 차이 또는 비정상적인 차이가 발생하는 경우에는 조사를 실시하고 이유를 만족스럽게 밝힌 다음에 승인한다.

- 5.62 Upon completion of a packaging operation, any unused batch-coded packaging materials should be destroyed and the destruction recorded. A documented procedure should be followed if un-coded printed materials are returned to stock. 포장 작업이 완료되면 배치 코드가 인쇄되었으나 사용되지 않은 모든 포장 자재를 폐기하고 폐기 내용을 기록한다. 코드 인쇄가 되지 않은 인쇄 자재를 반환할 때는 절차 문서를 준수해야 한다.

최종 제품(Finished products)

- 5.63 Finished products should be held in quarantine until their final release under conditions established by the manufacturer. 최종 출하 승인이 나기까지 제조업체가 설정한 조건에서 최종 제품을 격리 상태로 보관한다.
- 5.64 The evaluation of finished products and documentation which is necessary before release of product for sale is described in Chapter 6 (Quality Control). 제품을 판매 용도로 승인하기 전에 필수적으로 실시하는 문서와 최종 제품 평가에 관한 사항은 6장(품질 관리)을 참조한다.
- 5.65 After release, finished products should be stored as usable stock under conditions established by the manufacturer. 출하 승인 이후에 최종 제품을 제조업체가 설정한 조건에서 가용 재고로 보관한다.

부적합품, 회수품, 반품(Rejected, recovered and returned materials)

- 5.66 Rejected materials and products should be clearly marked as such and stored separately in restricted areas. They should either be returned to the suppliers or, where appropriate, reprocessed or destroyed. Whatever action is taken should be approved and recorded by authorised personnel. 부적합 물품과 제품은 상태를 명확하게 표시하고 접근 제한 지역에 별도로

보관한다. 공급업체에 반환하거나 적절한 경우에는 재가공 또는 폐기한다. 어떤 조치를 취하건, 허가 받은 자가 승인하고 기록한다.

- 5.67 The reprocessing of rejected products should be exceptional. It is only permitted if the quality of the final product is not affected, if the specifications are met and if it is done in accordance with a defined and authorised procedure after evaluation of the risks involved. Record should be kept of the reprocessing.

부적합품의 재가공은 예외적으로만 실시한다. 최종 제품의 품질이 영향을 받지 않고, 규격에 부합하며, 그리고 관련 리스크의 평가 이후에 승인된 지정 절차에 따라 하는 경우에만 가능하다. 재가공 기록서를 구비한다.

- 5.68 The recovery of all or part of earlier batches which conform to the required quality by incorporation into a batch of the same product at a defined stage of manufacture should be authorised beforehand. This recovery should be carried out in accordance with a defined procedure after evaluation of the risks involved, including any possible effect on shelf life. The recovery should be recorded.

필요 품질 수준에 부합하는 이전 배치의 전부 또는 일부를 특정 제조 단계에서 동일 제품의 다른 배치에 도입하는 경우에는 미리 승인을 받아야 한다. 이 회수 작업은 유효기간에 미칠 수 있는 영향을 포함하여 관련 리스크의 평가 이후에 지정 절차에 따라 실시한다. 회수 기록서를 구비한다.

- 5.69 The need for additional testing of any finished product which has been reprocessed, or into which a recovered product has been incorporated, should be considered by the Quality Control Department.

재가공을 거친 최종 제품이나 회수 제품을 포함하는 최종 제품의 추가 시험 필요성을 QC 부서가 검토한다.

- 5.70 Products returned from the market and which have left the control of the manufacturer should be destroyed unless without doubt their quality is satisfactory; they may be considered for re-sale, re-labelling or recovery in a subsequent batch only after they have been critically assessed by the Quality Control Department in accordance with a written procedure. The nature of the product, any special storage conditions it requires, its condition and history, and the time elapsed since it was issued should all be taken into account in this assessment. Where any doubt arises over the quality of the product, it should not be considered suitable for re-

issue or re-use, although basic chemical reprocessing to recover active ingredient may be possible. Any action taken should be appropriately recorded.

시장에서 반환된 제품이고 제조업체의 관리 범위를 벗어나 있었던 제품인 경우, 의심할 여지 없이 품질이 적합하다고 볼 수 없으면 폐기해야 한다. 절차 문서에 따라 QC 부서가 이들 제품을 엄격하게 평가한 다음에, 재판매, 재표시 작업, 또는 다음 배치로 회수 여부를 검토할 수 있다. 제품의 특성, 특별 보관 조건, 상태와 이력, 출하 이후 경과 시간을 모두 고려하여 평가한다. 제품의 품질에 대해 의심이 드는 경우에는 기본적인 화학적 재가공을 통해 활성 성분의 회수가 가능하더라도 재출하 또는 재사용에 적절하다고 볼 수 없다. 모든 조치를 적절하게 기록한다.

제조 제약에 의한 제품 부족(Product shortage due to manufacturing constraints)

- 5.71 The manufacturer should report to the marketing authorisation holder (MAH) any constraints in manufacturing operations which may result in abnormal restriction in the supply. This should be done in a timely manner to facilitate reporting of the restriction in supply by the MAH, to the relevant competent authorities, in accordance with its legal obligations⁴.

제조 문제 때문에 비정상적인 제품 공급 제약이 발생할 가능성이 있는 경우, 제조업체는 그 사실을 판매 허가 보유자에게 보고해야 한다. 이와 같은 보고를 적시에 실시하여, 판매 허가 보유자가 공급 제약 상황을 법적 의무에 따라 관련 규제 기관에 신속하게 보고할 수 있도록 한다.

⁴ Articles 23a and 81 of Directive 2001/83/EC
디렉티브 2001/83/EC의 제23a조와 제81조.