

EUROPEAN COMMISSION

HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL

Medicinal Products - Quality, Safety and Efficacy

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**

Annex 17: Real Time Release Testing and Parametric Release

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 47조와 동물 의약품 관련 EC 법률에 관한 디렉티브 2001/82/EC의 51조. 이 문서는 사람 의약품에 대한 디렉티브 2003/94/EC와 동물 의약품에 대한 디렉티브 91/412/EEC에 제시된 의약품 GMP 원칙과 가이드라인의 해석과 지침을 제공한다.

Status of the document: Revision 1

문서 상태: 1개정

Reasons for changes: The previous guideline only focused on the application of Parametric Release for the routine release of terminally sterilised products waiving the performance of a test for sterility on the basis of successful demonstration that predetermined and validated sterilising conditions have been achieved. Moreover, advances in the application of process analytical technology (PAT), quality by design (QbD) and quality risk management (QRM) principles to pharmaceutical development and manufacturing have shown that an appropriate combination of process controls together with timely monitoring and

verification of pre-established material attributes provides greater assurance of product quality than finished product testing (conventionally regarded as the end-product testing) alone.

변경 이유: 예전 가이드라인은 사전에 규정하고 밸리데이션이 완료된 멸균 조건이 달성되었음을 성공적으로 증명하면 무균 시험을 면제하는 파라미터 기반 출하 승인 개념을 사후 멸균 제품의 출하 승인 절차에 적용하는데 중점을 두었다. PAT, QbD, QRM 원칙을 의약품 개발 및 제조에 적용하는 방식이 확산되고 발전됨에 따라, 사전 설정된 물품 특성 요소의 적시 모니터링과 베리피케이션, 그리고 공정 관리를 적절하게 조합한다면, 완제품 시험(일반적으로 최종 제품 시험)에만 의존하는 것보다 제품 품질을 더욱 보증할 수 있음이 확인되었다.

This revision to Annex 17 takes into account changes to other sections of the EudraLex, Volume 4, Part I, Chapter 1, Annex 1 and 15, ICH Q8, Q9, Q10 and Q11, QWP Guideline on Real Time Release Testing, and changes in manufacturing and analytical technology.

EudraLex 볼륨 4 파트 I의 1장, 부록 1, 부록 15의 관련 부분 변경, ICH Q8, Q9, Q10, Q11, "실시간 출하 승인 시험"에 관한 QWP 가이드라인, 그리고 제조 및 분석 기술의 변화를 고려하여 부록 17을 개정한다.

Deadline for coming into operation: 26 December 2018 (6 months after publication)

시행 일자: 2018년 12월 26일[발행일로부터 6개월 뒤]

목차(Table of Contents)

1. 원칙(Principle)
2. 적용 범위(Scope)
3. RTRT(Real Time Release Testing)
4. 파라미터 기반 출하 승인(Parametric Release)
5. 용어 정의(Glossary)

gmpeye

1. 원칙(Principle)

- 1.1 Medicinal products must comply with their approved specifications and subject to compliance with GMP, can normally be released to market by performing a complete set of tests on active substances and/or finished products as defined in the relevant marketing authorization or clinical trial authorization. In specific circumstances, where authorised, based on product knowledge and process understanding, information collected during the manufacturing process can be used instead of end-product testing for batch release. Any separate activities required for this form of batch release should be integrated into the Pharmaceutical Quality System (PQS).

의약품은 승인 받은 규격에 부합해야 하고, GMP 기준에 따라 관련 판매 허가 문서 또는 임상 시험 허가 문서에 규정된 활성 성분 및/또는 완제품의 전체 시험을 실시한 다음에 출시할 수 있다. 하지만 특별한 경우에 허가를 받아, 제품 지식과 공정 이해를 토대로, 최종 제품 시험 대신 제조 공정 도중 수집한 정보를 활용하여 배치 출하를 결정할 수 있다. 이와 같은 종류의 배치 출하 승인에 필요한 활동을 PQS에 통합시켜야 한다.

2. 적용 범위(Scope)

- 2.1 This document is intended to outline the requirements for application of Real Time Release Testing (RTRT) and parametric release, where the control of critical parameters and relevant material attributes are authorized as an alternative to routine end-product testing of active substances and/or finished products. A specific aim of this guideline is to incorporate the application of RTRT to any stage in the manufacturing process and to any type of finished products or active substances, including their intermediates.

이 문서는 활성 성분 및/또는 완제품의 일상적인 최종 제품 시험을 대체하여 중요 파라미터와 관련 물품 특성의 관리를 허가 받는 방식인, RTRT와 파라미터 기반 출하 승인의 적용에 관한 기준을 제시하기 위한 것이다. 더 구체적으로 설명하면, 이 가이드라인의 목적은 중간 제품을 포함해 모든 종류의 활성 성분이나 완제품과 각종 제조 공정 단계에 RTRT 방식을 통합시키는 것이다.

3. RTRT(Real time release testing)

- 3.1 Under RTRT, a combination of in-process monitoring and controls may provide, when authorized, substitute for end-product testing as part of the batch release decision.

배치 출하 승인 시에 최종 제품 시험 대신, 공정 모니터링과 공정 관리를 조합하여 활용하는 방법을 허가 받아 적용하는 것이 RTRT이다.

Interaction with all relevant regulatory authorities prior and during the assessment process preceding regulatory approval is required. The level of interaction will depend on the level of complexity of the RTRT control procedure applied on site.

규제 기관의 승인을 받기 전에 규제 심사 이전과 심사 과정에서 모든 관련 규제 기관과 협의할 필요가 있다. 협의 수준은 RTRT 관리 절차의 복잡성에 따라 다르다.

- 3.2 When designing the RTRT strategy, the following minimum criteria are expected to be established and met:

RTRT 전략의 설계 시에 다음과 같은 최소한의 기준을 설정하고 충족해야 할 것이다.

- (i) Real time measurement and control of relevant in-process material attributes and process parameters should be accurate predictors of the corresponding finished product attributes.

관련 공정 물품 특성 요소와 공정 파라미터의 실시간 측정 및 관리 결과로, 해당 완제품 특성 요소를 정확하게 예측할 수 있어야 한다.

- (ii) The valid combination of relevant assessed material attributes and process controls to replace finished product attributes should be established with scientific evidence based on material, product and process knowledge.

물품, 제품, 공정 지식에 근거한 과학적 증거를 확보해, 완제품 특성 요소를 대체하는 관련 물품 특성 요소와 공정 관리의 유효한 조합을 확립해야 한다.

- (iii) The combined process measurements (process parameters and material attributes) and any other test data generated during the manufacturing process should provide a robust foundation for RTRT and the batch release decision.

종합적인 공정 측정 결과(공정 파라미터와 물품 특성 요소)와 제조 공정 시에 생산된 기타 시험 데이터는, RTRT와 배치 출하 승인 결정의 견고한 토대가

되어야 한다.

3.3 A RTRT strategy should be integrated and controlled through the PQS. This should include or reference information at least of the following:

RTRT 전략을 PQS 전체적으로 통합시키고 관리한다. 이때 최소한 다음 항목을 포함시키거나 참고 정보를 기술한다.

- quality risk management, including a full process related risk assessment, in accordance with the principles described in EudraLex, Volume 4, Part I Chapter 1 and Part II Chapter 2,
EudraLex 볼륨 4 파트 I의 1장과 파트 II의 2장에 기술된 원칙에 따라, 전체 공정 관련 리스크 평가를 포함한 품질 리스크 관리.
- change control program,
변경 관리 프로그램
- control strategy,
관리 전략
- specific personnel training program,
특이적인 작업자 교육훈련 프로그램
- qualification and validation policy,
적격성평가 및 밸리데이션 방침
- deviation/CAPA system,
일탈/CAPA 시스템
- contingency procedure in case of a process sensor/equipment failure,
공정 센서/설비 이상에 대비한 비상 대응 절차
- periodic review/assessment program to measure the effectiveness of the RTRT plan for continued assurance of product quality.
제품 품질의 지속적 보증을 위해 RTRT 계획의 효과를 평가하는 주기적

검토/평가 프로그램

- 3.4 In accordance with the principles described in EudraLex, Volume 4, Part I Chapter 1, Part II Chapter 13 and Annex 15, the change control program is an important part of the real time release testing approach. Any change that could potentially impact product manufacturing and testing, or the validated status of facilities, systems, equipment, analytical methods or processes, should be assessed for risk to product quality and impact on reproducibility of the manufacturing process. Any change should be justified by the sound application of quality risk management principles, and fully documented. After change implementation, an evaluation should be undertaken to demonstrate that there are no unintended or deleterious impact on product quality.

EudraLex 볼륨 4 파트 I의 1장, 파트 II의 13장, 부록 15에 기술된 원칙에 따라, 변경 관리 프로그램은 RTRT 방식에 매우 중요하다. 제품 제조와 시험, 또는 시설, 시스템, 설비, 분석 방법 또는 공정의 밸리데이션 상태에 영향을 미칠 가능성이 있는 모든 변경에 대하여, 제품 품질에 미칠 리스크와 제조 공정의 재현성에 대한 파급 영향을 평가한다. 품질 리스크 관리 원칙을 적절하게 적용하여 변경의 타당성을 증명하고 충분하게 문서화한다. 변경을 추진한 다음에는 평가를 하여, 제품 품질에 의도하지 않은 영향이나 부정적인 영향이 없음을 확인한다.

- 3.5 A control strategy should be designed not only to monitor the process, but also to maintain a state of control and ensure that a product of the required quality will be consistently produced. The control strategy should describe and justify the selected in-process controls, material attributes and process parameters which require to be routinely monitored and should be based on product, formulation and process understanding. The control strategy is dynamic and may change throughout the lifecycle of the product requiring the use of a quality risk management approach and of knowledge management. The control strategy should also describe the sampling plan and acceptance/rejection criteria.

공정을 모니터링하고 관리 상태를 유지하며 필요한 품질을 구비한 제품이 일관되게 생산될 수 있게 관리 전략을 설계한다. 제품, 조성, 공정 이해를 바탕으로, IPC, 물품 특성 요소, 일상적으로 모니터링해야 하는 공정 파라미터를 타당하게 선정하고 관리 전략을 수립한다. 관리 전략은 동적인 것이며, 제품 라이프사이클 동안 변경될 수 있는데, 이때 품질 리스크 관리 방식과 지식 관리를 적용한다. 또한 검체 채취

계획과 적/부 판단 기준도 관리 전략에 기술한다.

- 3.6 Personnel should be given specific training on RTRT technologies, principles and procedures. Key personnel should demonstrate adequate experience, product and process knowledge and understanding. Successful implementation of RTRT requires input from a cross-functional/multi-disciplinary team with relevant experience on specific topics, such as engineering, analytics, chemometric modeling or statistics.

RTRT 기술, 원칙, 절차에 대한 교육훈련을 실시한다. 중요 작업자는 적절한 경험, 제품 및 공정 지식과 이해를 갖춰야 한다. RTRT의 성공적인 구축을 위해서는, 엔지니어링, 분석, 계량 화학적 모델링 또는 통계 등 관련 주제에 경험이 있는 여러 부문의 사람들로 팀을 구성하여 추진해야 한다.

- 3.7 Important parts of the RTRT strategy are validation and qualification policy, with particular reference to advanced analytical methods. Particular attention should be focused on the qualification, validation and management of in-line and on-line analytical methods, where the sampling probe is placed within the manufacturing equipment.

RTRT 전략에서 중요한 부분은, 특히 첨단 분석 방법과 관련된 밸리데이션과 적격성평가 방침이다. 제조 설비에 검체 채취 프로브를 배치하는 인라인/온라인 분석 방법의 적격성평가, 밸리데이션, 관리에 특히 중점을 두어야 한다.

- 3.8 Any deviation or process failure should be thoroughly investigated and any adverse trending indicating a change in the state of control should be followed up appropriately.

일탈이나 공정 이상을 철저히 조사하고, 관리 상태의 변화를 의미하는 이상 경향에 대해서도 적절하게 추적 관리를 해야 한다.

- 3.9 Continuous learning through data collection and analysis over the life cycle of a product is important and should be part of the PQS. With advances in technology, certain data trends, intrinsic to a currently acceptable process, may be observed. Manufacturers should scientifically evaluate the data, in consultation if appropriate, with the regulatory authorities, to determine how or if such trends indicate opportunities to improve quality and/or consistency.

제품 라이프사이클 동안 데이터를 수집하고 분석하여 지속적으로 학습하는 것이

중요하며, 이와 같은 지속적 학습이 PQS의 한 부분을 구성해야 한다. 현재는 적합하다고 평가되는 공정이라도, 기술 발달에 따라 이 공정에 내재된 데이터 경향이 발견될 수 있다. 제조업체는 적절한 경우에 규제 기관과 협의하여 데이터를 과학적으로 평가해, 이와 같은 경향이 품질 및/또는 일관성 개선 기회에 해당되는지, 어떤 관련성이 있는지 파악해야 한다.

- 3.10 When RTRT has been approved, this approach should be routinely used for batch release. In the event that the results from RTRT fail or are trending toward failure, a RTRT approach may not be substituted by end-product testing. Any failure should be thoroughly investigated and considered in the batch release decision depending on the results of these investigations, and must comply with the content of the marketing authorisation and GMP requirements. Trends should be followed up appropriately.

RTRT가 승인되면 이 방식을 배치 출하 승인에 일상적으로 적용한다. RTRT 결과가 부적합이거나 부적합 방향의 경향을 나타내는 경우에, RTRT 방식을 최종 제품 시험으로 대체해서는 안 된다. 문제가 발견되면 철저하게 조사하고, 조사 결과를 토대로 배치의 출하 승인을 결정한다. 판매 허가 기준과 GMP 기준을 준수해야 한다. 경향을 적절하게 추적 관리한다.

- 3.11 Attributes (e.g. uniformity of content) that are indirectly controlled by approved RTRT should still appear in the Certificate of Analysis for batches. The approved method for end-product testing should be mentioned and the results given as "Complies if tested" with a footnote: "Controlled by approved Real Time Release Testing".

승인 받은 RTRT로 간접적으로 관리되는 특성 요소(예, 함량 균일성)를 배치의 COA에 표시한다. 승인 받은 최종 제품 시험 방법을 기술하고, 결과를 "시험 시 적합"으로 나타내고 각주에 "승인 받은 RTRT로 관리"라고 표기한다.

4. 파라미터 기반 출하 승인과 멸균(Parametric release and sterilization)

- 4.1 This section provides guidance on parametric release which is defined as the release of a batch of terminally sterilised product based on a review of critical process control parameters rather than requiring an end-product testing for sterility.

최종 제품의 무균 시험이 아니라 중요 공정 관리 파라미터의 검토에 근거하여 사후 멸균 제품 배치의 출하 승인을 결정하는 파라미터 기반 출하 승인 절차에 대한

가이드라인을 기술한다.

- 4.2 An end-product test for sterility is limited in its ability to detect contamination as it utilises only a small number of samples in relation to the overall batch size, and secondly, culture media may only stimulate growth of some, but not all, microorganisms. Therefore, an end-product testing for sterility only provides an opportunity to detect major failures in the sterility assurance system (i.e. a failure that results in contamination of a large number of product units and/or that result in contamination by the specific microorganisms whose growth is supported by the prescribed media). In contrast, data derived from in-process controls (e.g. pre-sterilization product bioburden or environmental monitoring) and by monitoring relevant sterilization parameters can provide more accurate and relevant information to support sterility assurance of the product.

최종 제품 무균 시험은 전체 배치 규모에 비하여 매우 적은 수의 검체만 사용하기 때문에, 오염 검출 능력에 한계가 있다. 또한 배양 배지가 일부 미생물은 증식시킬 수 있지만, 모든 미생물을 증식시키지는 못한다. 그러므로 최종 제품의 무균 시험으로는 무균성 보증 시스템의 큰 문제만 파악할 수 있다(즉, 많은 양의 제품이 오염되는 문제가 발생하거나, 지정 배지로 증식이 가능한 특정 미생물에 오염되는 경우). 이와 달리 IPC 데이터(예, 멸균 이전 제품 바이오버든이나 환경 모니터링)와 관련 멸균 파라미터의 모니터링 데이터는, 제품의 무균성 보증에 관한 보다 정확하고 관련성이 큰 정보를 제공할 수 있다.

- 4.3 Parametric release can only be applied to products sterilised in their final container using either moist heat, dry heat or ionising radiation (dosimetric release), according to European Pharmacopoeial requirements.

유럽약전 기준에 따라 최종 용기에 충전한 상태로 습열, 건열, 또는 이온화 조사(방사선량 방출) 방식으로 멸균하는 제품에만 파라미터 기반 출하 승인을 적용할 수 있다.

- 4.4 To utilise this approach, the manufacturer should have a history of acceptable GMP compliance and a robust sterility assurance program in place to demonstrate consistent process control and process understanding.

이 방식을 적용하고자 하는 제조업체는 적합한 GMP 준수 이력을 갖춰야 하고 견고한 무균성 보증 프로그램을 구비해 공정 관리의 일관성과 공정 이해를 증명할

수 있어야 한다.

- 4.5 The sterility assurance program should be documented and include, at least, the identification and monitoring of the critical process parameters, sterilizer cycle development and validation, container/packaging integrity validation, bioburden control, environmental monitoring program, product segregation plan, equipment, services and facility design and qualification program, maintenance and calibration program, change control program, personnel training, and incorporate a quality risk management approach.

최소한 CPP의 파악과 모니터링, 멸균 사이클 개발과 밸리데이션, 용기/포장 완전성 밸리데이션, 바이오버든 관리, 환경 모니터링 프로그램, 제품 분리 계획, 설비와 서비스, 시설 디자인 및 적격성평가 프로그램, 유지 관리 및 교정 프로그램, 변경 관리 프로그램, 작업자 교육훈련을 포함해 무균성 보증 프로그램을 문서화하며, 품질 리스크 관리 방식을 통합해야 한다.

- 4.6 Risk management is an essential requirement for parametric release and should focus on mitigating the factors which increase the risk of failure to achieve and maintain sterility in each unit of every batch. If a new product or process is being considered for parametric release, then a risk assessment should be conducted during process development including an evaluation of production data from existing products if applicable. If an existing product or process is being considered, the risk assessment should include an evaluation of any historical data generated.

리스크 관리는 파라미터 기반 출하 승인의 필수 요소이며, 모든 배치의 각 제품이 무균성을 달성하고 유지하지 못할 리스크를 증가시키는 요소의 완화에 중점을 두어야 한다. 새로운 제품이나 공정을 파라미터 기반 출하 승인 대상으로 고려한다면, 해당되는 경우에 기존 제품의 생산 데이터 평가를 포함하여 리스크 평가를 공정 개발 시에 실시한다. 기존 제품이나 공정에 대하여 고려한다면, 과거 데이터의 평가를 포함하여 리스크 평가를 실시한다.

- 4.7 Personnel involved in the parametric release process should have experience in the following areas: microbiology, sterility assurance, engineering, production and sterilization. The qualifications, experience, competency and training of all personnel involved in parametric release should be documented.

파라미터 기반 출하 승인에 관련된 작업자는 미생물학, 무균성 보증, 엔지니어링,

생산, 멸균 분야의 경험을 갖춰야 한다. 파라미터 기반 출하 승인에 관여된 모든 작업자의 자격, 경험, 역량, 교육훈련을 문서화한다.

- 4.8 Any proposed change which may impact on sterility assurance should be recorded in the change control system and reviewed by appropriate personnel who are qualified and experienced in sterility assurance.

무균성 보증에 영향을 미칠 수 있는 모든 변경을 변경 관리 시스템에 따라 기록하고, 무균성 보증에 경험이 있고 자격을 갖춘 적절한 자가 검토한다.

- 4.9 A pre-sterilization bio-burden monitoring program for the product and components should be developed to support parametric release. The bioburden should be performed for each batch. The sampling locations of filled units before sterilization should be based on a worst-case scenario and be representative of the batch. Any organisms found during bioburden testing should be identified to confirm that they are not spore forming which may be more resistant to the sterilizing process.

파라미터 기반 출하 승인을 뒷받침하기 위해, 제품과 원료의 멸균 이전 바이오버든 모니터링 프로그램을 구비한다. 배치별로 바이오버든을 평가한다. 멸균 이전 단계의 충전 제품 검체 채취 위치는 최악의 상황을 토대로 선정하며, 해당 배치를 대표할 수 있어야 한다. 바이오버든 시험에서 검출된 미생물을 동정하여, 멸균 공정에 대한 저항성이 클 수 있는 포자 형성균이 아님을 확인한다.

- 4.10 Product bio-burden should be minimized by appropriate design of the manufacturing environment and the process by:

다음과 같이 제조 환경과 공정을 적절하게 디자인하여, 제품 바이오버든을 최소화한다.

- good equipment and facility design to allow effective cleaning, disinfection and sanitisation;
세척, 소독, 위생 처리를 효과적으로 할 수 있는, 우수한 시설/설비 디자인.
- availability of detailed and effective procedures for cleaning, disinfection and sanitisation;
구체적이고 효과적인 세척, 소독, 위생 처리 절차 구비.

- use of microbial retentive filters where possible;
가능한 경우에는 제균 필터 사용.
- availability of operating practices and procedures which promote personnel hygiene and enforce appropriate garment control;
작업자 위생을 촉진하고 적절한 작업복 관리를 강제하는 작업 절차와 방법 구비.
- appropriate microbiological specifications for raw materials, intermediates and process aids (e.g. gases)
원료, 중간 제품, 공정 보조 물질(예, 가스)의 적절한 미생물학적 규격.

4.11 For aqueous or otherwise microbiologically unstable products, the time lag between dissolving the starting materials, product fluid filtration, and sterilization should be defined in order to minimise the development of bioburden and an increase in endotoxins (if applicable).

수성 제품 또는 기타 미생물학적으로 불안정한 제품인 경우, 바이오버든 발생과 엔도톡신 증가(해당되는 경우)를 최소화하기 위해, 출발 물질 용해, 제품 용액 여과, 멸균 사이의 기한을 규정한다.

멸균 공정(Sterilization Process)

4.12 Qualification and validation are critical activities to assure that sterilization equipment can consistently meet cycle operational parameters and that the monitoring devices provide verification of the sterilization process.

멸균 설비가 사이클 운전 파라미터를 일관되게 충족하고 모니터링 장치가 멸균 공정을 확인함을 보증하는데 특히 중요한 것이 적격성평가와 밸리데이션이다.

4.13 Periodic requalification of equipment and revalidation of processes should be planned and justified in accordance with the requirements of Annexes 1 and 15.

부록 1과 15의 기준에 따라 설비의 주기적 재적격성평가와 공정의 재밸리데이션을 계획하고 타당성을 증명한다.

4.14 Appropriate measurement of critical process parameters during sterilization is a

critical requirement in a parametric release program. The standards used for process measuring devices should be specified and the calibration should be traceable to national or international standards.

멸균 시에 CPP를 적절하게 측정하는 것이, 파라미터 기반 출하 승인 프로그램의 핵심 기준이다. 공정 측정 장치에 대한 표준을 규정하고 국가 또는 국제 표준에 대하여 추적성을 확보하며 교정한다.

- 4.15 Critical process parameters should be established, defined and undergo periodic re-evaluation. The operating ranges should be developed based on sterilization process, process capability, calibration tolerance limits and parameter criticality.

CPP를 확립하고 규정하고 주기적 재평가를 실시한다. 멸균 공정, 공정 능력, 교정 허용 기준, 파라미터 중요도를 토대로 운전 범위를 설정한다.

- 4.16 Routine monitoring of the sterilizer should demonstrate that the validated conditions necessary to achieve the specified process is achieved in each cycle. Critical processes should be specifically monitored during the sterilization phase.

멸균기의 일상 모니터링을 통해, 지정 공정을 달성하는데 필요한 밸리데이션된 조건이 사이클마다 충족됨을 증명한다. 멸균 단계에서 중요 공정을 특이적으로 모니터링한다.

- 4.17 The sterilization record should include all the critical process parameters. The sterilization records should be checked for compliance to specification by at least two independent systems. These systems may consist of two people or a validated computer system plus a person.

모든 CPP를 멸균 기록에 포함시킨다. 최소 2개의 독립적인 시스템으로 멸균 기록을 점검해 규격에 부합하는지 확인한다. 이 시스템은 두 사람으로 구성되거나 밸리데이션된 컴퓨터 시스템과 사람 1명으로 구성될 수 있다.

- 4.18 Once parametric release has been approved by the regulatory authorities, decisions for release or rejection of a batch should be based on the approved specifications and the review of critical process control data. Routine checks of the sterilizer, changes, deviations, unplanned and routine planned maintenance activities should be recorded, assessed and approved before releasing the products to the market. Non-compliance with the specification for parametric release cannot be overruled by

a finished product passing the test for sterility.

파라미터 기반 출하 승인 방식을 규제 기관이 승인하고 나면, 승인 받은 규격과 중요 공정 관리 데이터의 검토에 근거하여 배치의 적/부를 판정한다. 멸균기의 일상 점검, 변경, 일탈, 미계획 및 일상적인 계획적 유지관리 행위를 기록하고 평가하고 승인한 다음에, 해당 제품의 출하를 결정한다. 파라미터 기반 출하 승인을 위한 규격을 충족하지 못하는 경우에, 완제품 무균 시험 적합 결과로 대체할 수 없다.

5. 용어 정의(Glossary)

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.

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.

CPP(Critical Process Parameters):

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 (R2)].

변동이 발생하면 CQA에 영향을 주므로 공정이 바람직한 품질의 제품을 생산하도록 하기 위하여 모니터링 또는 관리해야 하는 공정 파라미터[ICH Q8(R2)].

CQA(Critical Quality Attributes)

A physical, chemical, biological, or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality. [ICH Q8 (R2)]

바람직한 제품 품질을 보장하기 위하여 적절한 한도, 범위, 또는 분포 이내여야 하는 물리적, 화학적, 생물학적, 또는 미생물학적 특징이나 특성[ICH Q8(R2)].

파라미터 기반 출하 승인(Parametric release)

One form of RTRT. Parametric release for terminally sterilised product is based on the review of documentation on process monitoring (e.g. temperature, pressure, time for terminal sterilization) rather than the testing of a sample for a specific attribute (ICH Q8 Q&A). (Together with compliance with specific GMP requirements related to parametric release this provides the desired assurance of the quality of the product.) (EMA guideline on Real-Time Release Testing)

RTRT의 한 종류. 사후 멸균 제품의 파라미터 기반 출하 승인 방법은, 검체를 채취하여 특정 특성 요소를 시험하는 방식이 아니라, 공정 모니터링 문서(예, 사후 멸균 공정의 온도, 압력, 시간)의 검토를 바탕으로 한다(ICH Q8 Q&A). (파라미터 기반 출하 승인과 관련된 해당 GMP 기준을 준수하면서 이 방식을 적용하면, 제품 품질을 바람직하게 보증할 수 있다.) (EMA의 RTRT 가이드라인)

RTRT(Real time release testing)

The ability to evaluate and ensure the quality of in-process and/or final product based on process data, which typically include a valid combination of measured material attributes and process controls. (ICH Q8)

일반적으로는 물품 특성 요소의 측정과 공정 관리의 유효한 조합을 포함해, 공정 데이터에 근거하여 공정 물품 및/또는 최종 제품의 품질을 평가하고 확인하는 것. (ICH Q8)

관리 상태(State of Control)

A condition in which the set of controls consistently provides assurance of continued process performance and product quality. (ICH Q10)

지속적인 공정 성능과 제품 품질을 일관되게 보증하는 관리 조건. (ICH Q10)