

EUROPEAN COMMISSION

DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY

2015년 10월 12일, 브뤼셀

EudraLex

Volume 4

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

Annex 16: Certification by a Qualified Person and Batch Release

Legal basis for publishing the detailed guidelines: Article 47 of Directive 2001/83/EC, as amended, 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.

문서 상태: 개정

Reasons for changes: The Annex has been revised to reflect the globalisation of the pharmaceutical supply chains and the introduction of new quality control strategies. The revision has been carried out in the light of Directive 2011/62/EU amending Directive 2001/83/EC as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products. This version also implements ICH Q8, Q9 and Q10 documents, and interpretation documents, such as the

manufacturing and importation authorisation (MIA) interpretation document, as applicable. Also, some areas, where the interpretation by Member States has not been consistent, have been clarified.

변경 이유: 새로운 품질 관리 전략의 도입과 의약품 공급 체인의 글로벌화를 반영하여 이 부록을 개정했다. 위조 의약품의 합법적 공급 체인 유입 방지에 관한 디렉티브 2011/62/EU(디렉티브 2001/83/EC 개정)를 반영하여 개정했다. 또한 ICH Q8, Q9, Q10 문서, 그리고 제조 및 수입 허가 해설 문서 등 해설서의 시행 방법을 제시한다. 이외에도 회원국 사이의 해석이 일관되지 않은 일부 영역을 명확히 했다.

Deadline for coming into operation: 15 April 2016.

시행 일자: 2016년 4월 15일

적용 범위(Scope)

This Annex provides guidance on the certification by a Qualified Person (QP) and on batch release within the European Union (EU) of medicinal products for human or veterinary use holding a marketing authorisation (MA) or made for export. The principles of this guidance also apply to investigational medicinal products (IMP) for human use, subject to any difference in the legal provisions and more specific guidance published by the European Commission.

판매 허가를 받은 사람 또는 동물 의약품이나 수출용 사람 또는 동물 의약품에 대한 QP의 증명과 EU 역내 배치 출하 승인에 대한 가이드라인을 설명한다. 이 문서의 기본 원칙을 사람 임상 시험 의약품에도 적용한다. 하지만 임상 시험 의약품과 관련해서는, 법적 규정에 차이가 있으며 유럽 집행위원회가 발행한 더 구체적인 가이드라인이 적용된다.

The relevant legislative requirements are provided in Article 51 of Directive 2001/83/EC, as amended, and in Article 55 of Directive 2001/82/EC. Notice is taken of the arrangements referred to in Article 51(2) of Directive 2001/83/EC, as amended, and Article 55(2) of Directive 2001/82/EC, e.g. Mutual Recognition Agreements (MRA).

관련 법적 기준은 디렉티브 2001/83/EC의 51조와 디렉티브 2001/82/EC의 55조이다. 디렉티브 2001/83/EC의 51(2)조와 디렉티브 2001/82/EC의 55(2)조에 규정된 제도(예, MRA)를 참조한다.

This Annex does not address the "Official Control Authority Batch Release" which may be specified for certain blood and immunological products in accordance with Articles 109, 110, 113 and 114 of Directive 2001/83/EC, as amended, and Articles 81 and 82 of Directive 2001/82/EC. However, this Annex does apply to the QP certification and subsequent release of such batches.

"공식 규제 기관 배치 출하 승인"은 이 부록의 대상이 아닌데, 이 제도는 디렉티브 2001/83/EC의 109조, 110조, 113조, 114조와 디렉티브 2001/82/EC의 81조와 82조에 따라 특정 혈액 제품과 면역학적 제품에 적용된다. 하지만 이 부록은 이들 배치의 QP 증명과 그 다음의 출하 승인에는 적용된다.

The basic arrangements for batch release for a product are defined by its MA. Nothing in this Annex should be taken as overriding those arrangements.

제품 배치 출하 승인에 대한 기본적인 사항은 판매 허가 문서에 규정한다. 이 부록의

어떠한 것도 판매 허가 문서에 규정된 사항을 대체하는 것으로 생각해서는 안 된다.

일반 원칙(General principles)

The ultimate responsibility for the performance of a medicinal product over its lifetime, its safety, quality and efficacy, lies with the marketing authorisation holder (MAH).

유효 기간 동안 의약품의 성능, 안전성, 품질, 유효성을 보장할 궁극적인 책임은 판매 허가 보유자에게 있다.

However, the QP is responsible for ensuring that each individual batch has been manufactured and checked in compliance with laws in force in the Member State where certification takes place, in accordance with the requirements of the marketing authorisation (MA) and with Good Manufacturing Practice (GMP).

하지만 QP는 증명 행위를 하는 회원국의 해당 법률과 판매 허가 기준, GMP 기준에 따라 각 배치가 제조/점검되었음을 확인할 책임이 있다.

The process of batch release comprises of:

배치 출하 승인 절차는 다음 요소로 구성된다.

- i. The checking of the manufacture and testing of the batch in accordance with defined release procedures.

지정 출하 승인 절차에 따라 배치 제조 및 시험 점검

- ii. The certification of the finished product batch performed by a QP signifying that the batch is in compliance with GMP and the requirements of its MA. This represents the quality release of the batch.

해당 배치가 GMP 기준과 판매 허가 기준에 부합한다는 의미로 QP가 최종 제품 배치 증명. 이는 배치의 품질 승인에 해당된다.

- iii. The transfer to saleable stock, and/or export of the finished batch of product which should take into account the certification performed by the QP. If this transfer is performed at a site other than that where certification takes place, then the arrangement should be documented in a written agreement between the sites.

QP의 증명을 고려하여 최종 제품 배치를 판매 가능 재고나 수출 상태로 이전. 이와 같은 이전 행위를 증명이 일어난 곳 이외의 다른 사업장에서 한다면, 사업장 사이의 합의서에 절차를 규정한다.

The purpose of controlling batch release is notably to ensure that:

배치 출하 승인 관리의 목적은 다음과 같다.

- i. The batch has been manufactured and checked in accordance with the requirements of its MA.
배치가 판매 허가 기준에 따라 제조/점검되었는지 확인한다.
- ii. The batch has been manufactured and checked in accordance with the principles and guidelines of GMP.
배치가 GMP 원칙과 가이드라인에 따라 제조/점검되었는지 확인한다.
- iii. Any other relevant legal requirements are taken into account.
다른 모든 관련 법적 기준을 고려했는지 확인한다.
- iv. In the event that a quality defect as referred to in Chapter 8 of EudraLex, Volume 4, Part I, needs to be investigated or a batch recalled, to ensure that any QPs involved in the certification or confirmation¹ and any relevant records are readily identifiable.
Eudralex 볼륨 4, 파트 I의 8장에 규정된 바와 같이 품질 결함을 조사하거나 배치 리콜이 필요하다고 판단되는 경우에는 증명 또는 확인에 관련된 QP와 관련 기록을 용이하게 파악할 수 있도록 한다.

1. 증명 절차(THE PROCESS OF CERTIFICATION)

1.1. Each batch of finished product must be certified² by a QP within the EU

¹ Information required for the confirmation, where QP responsibilities for the batch are being transferred between sites, is presented in Appendix I to this Annex.

배치에 대한 QP 책임이 사업장 사이에 이전되는 경우, 확인에 필요한 정보는 이 부록의 첨부 I을 참고한다.

² The contents of a batch certificate for medicinal products are presented in

before being released for sale or supply in the EU or for export. Certification can only be performed by a QP of the manufacturer and/or importer which are described in the MA.

EU에서 판매 또는 공급하거나 수출할 목적으로 출하하기 전에 EU에 위치한 QP가 최종 제품 각 배치를 증명해야 한다. 판매 허가 문서에 기술된 제조업체나 수입업체의 QP만 증명 행위를 할 수 있다.

- 1.2. Any QP involved in the certification, or confirmation of a batch must have detailed knowledge of the steps for which they are taking responsibility. The QPs should be able to prove their continuous training regarding the product type, production processes, technical advances and changes to GMP.

배치의 증명 또는 확인에 관련된 QP는 자신이 책임지는 단계에 대해 충분한 지식을 구비해야 한다. QP는 제품 종류, 생산 공정, 기술적 발전, GMP 변경 등에 관하여 지속적으로 교육 훈련을 받았음을 증명할 수 있어야 한다.

- 1.3. There may be several sites involved in the various stages of manufacture, importation, testing and storage of a batch before it undergoes certification. Regardless of how many sites are involved, the QP performing certification of the finished product must ensure that all necessary steps have been completed under accepted pharmaceutical quality systems to assure compliance of the batch with GMP, the MA and any other legal obligations in the Member State where certification is taking place.

배치 증명에 앞서 제조, 수입, 시험, 보관 단계에 여러 사업장이 관여할 수 있다. 얼마나 많은 사업장이 관여하건, 최종 제품의 증명을 맡은 QP는 모든 필수 단계가 적합한 제약 품질 시스템에 의거하여 완료되었음을 확인하고, 해당 배치가 GMP 기준과 MA 기준, 증명 행위를 하는 회원국의 기타 법적 기준에 부합함을 보증해야 한다.

- 1.4. For manufacturing steps performed at sites in the EU each manufacturing site must have at least one QP.

EU에 위치한 사업장에서 실시되는 제조 단계에 대하여, 각 제조소는 최소 1명의 QP를 구비해야 한다.

Appendix II to this Annex.

의약품 배치 증명서의 내용은 이 부록의 첨부 II를 참조한다.

- 1.4.1 Where the site only undertakes partial manufacturing operations in relation to a batch, then a QP at that site must at least confirm that the operations undertaken by the site have been performed in accordance with GMP and the terms of the written agreement detailing the operations for which the site is responsible. If the QP is responsible for providing confirmation of compliance for those operations with the relevant MA, then the QP should have access to the necessary details of the MA.

배치와 관련하여 부분적인 제조 작업만 하는 사업장인 경우, 그 사업장의 QP는 적어도 그곳에서 실시한 작업이 그 사업장이 책임지는 작업을 구체적으로 규정한 계약서의 조항과 GMP 기준에 부합되게 실시되었음을 확인해야 한다. QP가 작업이 관련 MA에 부합됨을 확인할 책임이 있는 경우, 이 QP는 MA의 세부 정보에 접근할 수 있어야 한다.

- 1.4.2 The QP who performs certification of the finished product batch may assume full responsibility for all stages of manufacture of the batch or this responsibility may be shared with other QPs who have provided confirmation for specified steps in the manufacture and control of a batch. These could be other QPs who are operating under the same manufacturing authorisation (MIA) holder or QPs operating under different MIA holders.

최종 제품 배치를 증명하는 QP는 배치의 모든 제조 단계에 대하여 전적인 책임을 지거나, 배치의 제조 및 관리에 있어서 특정 단계를 확인한 다른 QP와 이 책임을 공유할 수 있다. 이에 해당되는 QP는 동일한 제조 허가(MIA) 보유자에 소속된 다른 QP이거나 서로 다른 MIA 보유자에 소속된 QP일 수 있다.

- 1.4.3 Any sharing of responsibilities amongst QPs in relation to compliance of a batch must be defined in a document formally agreed by all parties. This document should detail responsibility for assessment of the impact any deviation(s) has/have on compliance of the batch with GMP and the MA.

배치의 기준 준수와 관련하여 QP 사이의 책임 공유 사항을 모든 관련자가 공식적으로 합의한 문서에 규정한다. 일탈이 GMP와 MA 준수에 미치는 파급 영향의 평가에 대한 책임을 이 문서에 자세히 규정한다.

- 1.5 For medicinal products manufactured outside the EU, physical importation and certification are the final stages of manufacturing which precede the transfer to saleable stock of the batch.

EU 외부에서 제조된 의약품인 경우에, 해당 배치를 판매 가능 재고로 이전하기 전의 마지막 제조 단계가 물리적 수입과 증명이다.

- 1.5.1 The process of certification as described in Section 1 of this Annex, applies to all medicinal products intended to be released for the EU markets, or for export, irrespective of the complexity of the supply chain and the global locations of manufacturing sites involved.

공급 체인의 복잡성과 관련 제조소의 위치에 상관없이, EU 시장이나 수출을 위해 출하하고자 하는 모든 의약품에, 이 부록의 섹션 1에 기술된 증명 절차가 적용된다.

- 1.5.2 In accordance with the principles described in Section 1.4 of this Annex, the QP certifying the finished medicinal product batch may take account of the confirmation by, and share defined responsibilities with, other QPs in relation to any manufacturing or importation operations taking place at other sites in the EU and other manufacturing authorisation holders defined in the relevant MA.

이 부록 섹션 1.4의 원칙에 따라, 최종 의약품 배치를 증명하는 QP는, 관련 MA에 규정된 다른 제조 허가 보유자와 EU 역내의 다른 사업장에서 실시되는 각종 제조 또는 수입 작업과 관련된 다른 QP의 확인 사항을 고려하고 지정 책임 업무를 다른 QP와 공유할 수 있다.

- 1.5.3 Conditions of storage and transport for the batch and the sample, if sent separately, should be taken into account by the QP before certification of a batch.

배치와 검체를 별도로 운송하는 경우에, QP는 배치 증명에 앞서 배치와 검체의 보관 및 운송 조건을 고려해야 한다.

- 1.5.4 The QP certifying the finished product is responsible for ensuring that each finished medicinal product batch has been manufactured in accordance with GMP and the MA. Unless an MRA or similar

agreement is in place between the EU and the exporting country, the QP is also responsible for ensuring that the finished medicinal product batch has undergone in a Member State a full qualitative analysis, a quantitative analysis of at least all the active substances and all the other tests or checks necessary to ensure the quality of medicinal products is in accordance with the requirements of the MA.

최종 제품을 증명하는 QP는 각 최종 의약품 배치가 GMP와 MA 기준에 따라 제조되었음을 확인할 책임이 있다. EU와 수출국 사이에 MRA나 기타 유사한 협약이 체결되어 있지 않으면, QP는 최종 의약품 배치가 회원국에서 전체 정성적 분석, 최소한 전체 주성분의 정량적 분석, 그리고 의약품 품질이 MA 기준에 부합함을 확인하는데 필요한 기타 시험 또는 점검을 실시하도록 할 책임이 있다.

- 1.5.5 Sampling of imported product should be fully representative of the batch. Samples may either be taken after arrival in the EU, or be taken at the manufacturing site in the third country in accordance with a technically justified approach which is documented within the company's quality system. Responsibilities in relation to the sampling should be defined in a written agreement between the sites. Any samples taken outside the EU should be shipped under equivalent transport conditions as the batch that they represent.

수입 제품에서 채취하는 검체는 해당 배치를 충분히 대표할 수 있어야 한다. 기술적으로 타당성이 있으며 회사 품질 시스템에 따라 문서화한 방법에 따라, EU 도착 이후에 검체를 채취하거나 제3국의 제조소에서 채취할 수 있다. 검체 채취와 관련한 업무 분장을 사업장 사이의 계약서에 규정한다. EU 외부에서 채취한 검체는 해당 배치와 동등한 조건에서 운송해야 한다.

- 1.5.6 Where sampling is performed at a third country manufacturing site, the technical justification should include a formal Quality Risk Management process to identify and manage any risks associated with this approach. This should be fully documented and include at least the following elements:

제3국의 제조소에서 검체를 채취하는 경우, 관련 리스크를 파악하고 관리하는 공식 품질 리스크 관리 절차를 포함해 기술적 타당성을 갖춰야 한다. 이와 관련된 내용을 충분히 문서화하며, 적어도 다음 요소를 포함해야

한다.

- i. Audit of the manufacturing activity including any sampling activity at the third country site and evaluation of subsequent transportation steps of both the batch and samples to ensure that the samples are representative of the imported batch.

제3국 제조소에서 실시하는 검체 채취를 포함해 제조 업무를 감사하고, 해당 배치와 검체의 운송 절차를 평가해, 검체가 수입 배치를 대표하는지 확인한다.

- ii. A comprehensive scientific study, including data to support any conclusions that samples taken in the third country are representative of the batch after importation. This study should at least include:

제3국에서 채취한 검체가 수입된 해당 배치를 대표한다는 결론을 뒷받침하는 데이터를 포함하여 종합적인 과학적 평가를 실시한다. 이때 적어도 다음 사항을 포함하여 평가한다.

- o Description of the sampling process in the third country.

제3국에서 실시하는 검체 채취 절차.

- o Description of the transported conditions of the sample and the imported batch. Any differences should be justified.

검체와 수입 배치의 운송 조건. 차이가 있으면 타당성을 증명한다.

- o Comparative analysis of samples taken in the third country and samples taken after importation.

제3국에서 채취한 검체와 수입 이후 채취한 검체의 비교 분석.

- o Consideration of the time interval between sampling and importation of the batch and generation of data to support appropriate defined limits.

검체 채취와 배치 수입 사이의 기간 검토, 적절한 지정 기한을 뒷받침하는 데이터 생산.

- iii. Provision for random periodic analysis of samples taken after importation to justify ongoing reliance on samples taken in a third country.

수입 이후 채취한 검체의 무작위 주기적 분석을 실시해, 제3국에서 채취한 검체에 계속 의존하는 방식이 타당한지 확인한다.

- iv. A review of any unexpected result or confirmed out of specification result. These may have implications for reliance on sampling performed at the third country manufacturing site and should be notified to the Supervisory Authority for the site where certification is performed. Such an occurrence should be regarded as a potential quality defect and investigated in line with the guidance in Chapter 8 of EudraLex, Volume 4, Part I.

예상치 못한 결과 또는 확인된 OOS 결과를 검토한다. 이러한 결과는 제3국 제조소에서 채취한 검체에 의존하는 방식과 관련하여 의미가 있을 수 있으며, 증명 행위를 하는 사업장의 규제 기관에 보고해야 한다. 이와 같은 상황은 잠재적인 품질 결함으로 간주하고, EudraLex 볼륨 4 파트 I의 8장에 따라 조사한다.

- 1.5.7 Different imported finished product batches may originate from the same bulk product batch. The QPs certifying the different finished product batches may base their decision on the quality control testing of the first imported finished batch provided that a justification has been documented based on Quality Risk Management principles. This should take into account the provisions of paragraph 1.5.6 in relation to reliance on any samples taken in third countries. Evidence should be available to ensure that the integrity and identity of the imported finished product batch has been established through documented verification of at least the following:

서로 다른 수입 최종 제품 배치가 동일한 벌크 제품 배치에서 유래한 것일 수 있다. 다른 최종 제품 배치를 증명하는 QP는 첫 번째로 수입된 최종 배치의 품질 관리 시험 결과에 근거하여 결정을 내릴 수 있다. 다만 품질 리스크 관리 원칙에 따라 타당성을 문서화해야 한다. 이때 제3국에서 채취한 검체에 의존하는 것과 관련하여 1.5.6의 조항을 고려한다. 적어도 다음 사항을 확인하고 문서화함으로써, 수입 최종 제품 배치의 완전성과

동질성이 확립되었다는 증거를 확보해야 한다.

- i. Relevant requirements for storage of the bulk product prior to packaging have been satisfied;
포장 전까지 벌크 제품을 관련 기준에 부합되게 보관했는지 확인한다.
- ii. The finished product batch has been stored and transported under the required conditions;
최종 제품 배치를 지정 조건에서 보관하고 운송했는지 확인한다.
- iii. The consignment has remained secure and there is no evidence of tampering during storage or transportation;
운송 화물을 안전한 상태로 유지하고 보관 또는 운송 시에 훼손되었다는 증거가 없음을 확인한다.
- iv. Correct identification of the product has been established;
제품이 정확하게 식별 표시되었음을 확인한다.
- v. The sample(s) tested are representative of all finished product batches derived from the bulk batch.
시험 검체가 해당 벌크 배치에서 유래한 모든 최종 제품 배치를 대표하는지 확인한다.

- 1.6 The QP must personally ensure that the following operational responsibilities are fulfilled prior to certification of a batch for release to market or for export:

QP는 배치를 시장 출하 또는 수출 목적으로 승인하는 증명을 하기에 앞서, 다음과 같은 운영 책임이 완료되었음을 직접 확인해야 한다.

- i. Certification is permitted under the terms of the MIA.
MIA 조건에 따라 증명이 허용된다.
- ii. Any additional duties and requirements of national legislation are complied with.
국가 법률에 따른 추가적인 의무와 기준에 부합된다.

- iii. Certification is recorded in a register or equivalent document.

증명 행위를 레지스터 또는 이와 동등한 문서에 기록한다.

- 1.7 In addition, the QP has responsibility for ensuring points 1.7.1 to 1.7.21 are secured. These tasks may be delegated to appropriately trained personnel or third parties. It is recognised that the QP will need to rely on the pharmaceutical quality system and the QP should have on-going assurance that this reliance is well founded.

또한 QP는 1.7.1에서 1.7.21까지 확인할 책임이 있다. 이 업무를 적절하게 교육 훈련을 받은 작업자나 제3자에게 위임할 수 있다. QP는 제약 품질 시스템에 의거하여 업무를 수행할 필요가 있으며, 이와 같은 업무 방식이 충분한 타당성이 있음을 지속적으로 확인해야 한다.

- 1.7.1 All activities associated with manufacture and testing of the medicinal product have been conducted in accordance with the principles and guidelines of GMP.

의약품 제조 및 시험과 관련된 모든 업무가 GMP 원칙과 가이드라인에 따라 실시되어야 한다.

- 1.7.2 The entire supply chain of the active substance and medicinal product up to the stage of certification is documented and available for the QP. This should include the manufacturing sites of the starting materials and packaging materials for the medicinal product and any other materials deemed critical through a risk assessment of the manufacturing process. The document should preferably be in the format of a comprehensive diagram, where each party, including subcontractors of critical steps such as the sterilisation of components and equipment for aseptic processing, are included.

증명 단계까지 활성 성분과 의약품의 전체 공급 체인을 문서화하고 QP가 이 문서를 확보할 수 있어야 한다. 의약품 출발 물질과 포장 자재, 그리고 제조 공정의 리스크 평가를 통해 중요하다고 판단되는 기타 물품의 제조소에 대한 정보도 포함되어 있어야 한다. 바람직하게는 종합적인 그림 형식으로 이 문서를 작성하며, 이때 무균 공정을 위한 설비와 자재의 멸균 같은 중요 단계를 맡은 계약 업체를 포함하여 각 당사자를 이 그림에 포함시킨다.

- 1.7.3 All audits of sites involved in the manufacture and the testing of the medicinal products and in the manufacture of the active substance have been carried out and that the audit reports are available to the QP performing the certification.

의약품의 제조 및 시험과 활성 성분의 제조에 관련된 모든 사업장을 감사하고, 증명을 하는 QP가 감사 보고서를 검토할 수 있어야 한다.

- 1.7.4 All sites of manufacture, analysis and certification are compliant with the terms of the MA for the intended territory.

제조, 분석, 증명을 하는 모든 사업장이 예정 지역의 MA 기준에 부합해야 한다.

- 1.7.5 All manufacturing activities and testing activities are consistent with those described in the MA.

모든 제조 및 시험 업무가 MA에 기술된 것에 부합해야 한다.

- 1.7.6 The source and specifications of starting materials and packaging materials used in the batch are compliant with the MA. Supplier quality management systems are in place that ensure only materials of the required quality have been supplied.

배치 제조에 사용된 출발 물질과 포장 자재의 출처와 규격이 MA에 부합해야 한다. 필요 품질의 물품만 공급하도록 보장하기 위한 품질 경영 시스템을 공급업체가 구비하고 있어야 한다.

- 1.7.7 For medicinal products that fall within the scope of Directive 2001/83/EC, as amended, or Directive 2001/82/EC, the active substances have been manufactured in accordance with GMP and, where required, distributed in accordance with Good Distribution Practice (GDP) for Active Substances.

디렉티브 2001/83/EC 또는 디렉티브 2001/82/EC의 적용 범위에 속하는 의약품인 경우, 활성 성분을 GMP에 따라 제조하고 해당되는 경우에는 활성 성분에 대한 GDP 기준에 따라 유통한다.

- 1.7.8 The importation of active substances used in the manufacture of

medicinal products for human use should comply with the requirements of Article 46(b) of Directive 2001/83/EC, as amended.

사람 의약품 제조에 사용되는 활성 성분의 수입 시에는 디렉티브 2001/83/EC의 46(b)를 준수해야 한다.

1.7.9 For medicinal products that fall within the scope of Directive 2001/83/EC, as amended, the excipients have been manufactured in accordance with the ascertained GMP referred to in Article 46 (f) of that Directive.

디렉티브 2001/83/EC의 적용 범위에 속하는 의약품인 경우, 이 디렉티브의 46(f)에 따라 확인된 GMP 기준에 의거하여 첨가제를 제조해야 한다.

1.7.10 When relevant, the TSE (Transmissible Spongiform Encephalopathy) status of all materials used in batch manufacture is compliant with the terms of the MA.

관련성이 있는 경우에는 배치 제조에 사용한 모든 원료의 TSE 상태가 MA 기준에 부합해야 한다.

1.7.11 All records are complete and endorsed by appropriate personnel. All required in-process controls and checks have been made.

모든 기록서가 완전하고 적절한 작업자가 서명해야 한다. 모든 필수 IPC와 공정 점검을 실시한다.

1.7.12 All manufacturing and testing processes remain in the validated state. Personnel are trained and qualified as appropriate.

제조 및 시험 절차 모두가 밸리데이션된 상태를 유지해야 한다. 작업자 교육 훈련을 실시하고 적절하게 적격성이 확립되어야 한다.

1.7.13 Finished product quality control (QC) test data complies with the Finished Product Specification described in the MA, or where authorised, the Real Time Release Testing programme.

최종 제품 QC 시험 데이터는 MA에 기술된 최종 제품 규격이나 허가를 받은 경우에는 RTRT 프로그램에 부합해야 한다.

1.7.14 Any regulatory post-marketing commitments relating to manufacture

or testing of the product have been addressed. On-going stability data continues to support certification.

제품 제조 또는 시험과 관련된 시판후 규제 조건을 이행해야 한다. 시판후 안정성 시험 데이터로 배치 증명을 계속 뒷받침한다.

1.7.15 The impact of any change to product manufacturing or testing has been evaluated and any additional checks and tests are complete.

제품 제조 또는 시험의 변경에 따른 파급 영향을 평가하고, 추가 점검/시험을 실시한다.

1.7.16 All investigations pertaining to the batch being certified (including out of specification and out of trend investigations) have been completed to a sufficient level to support certification.

증명 대상 배치와 관련된 모든 조사(OOS와 OOT 조사 포함)가 증명을 뒷받침하기에 충분한 수준으로 완료되어야 한다.

1.7.17 Any on-going complaints, investigations or recalls do not negate the conditions for certification of the batch in question.

진행 중인 불만, 조사, 리콜 때문에 해당 배치의 증명을 위한 조건이 부정되지 않아야 한다.

1.7.18 The required technical agreements are in place.

필수적인 기술 협약을 체결한 상태여야 한다.

1.7.19 The self-inspection programme is active and current.

자체 실사 프로그램을 운영하고 최신 상태로 유지해야 한다.

1.7.20 The appropriate arrangements for distribution and shipment are in place.

유통과 운송에 대한 대책을 적절하게 구비해야 한다.

1.7.21 In the case of medicinal products for human use intended to be placed on the market in the Union, the safety features referred to in Article 54(o) of Directive 2001/83/EC, as amended, have been affixed to the packaging, where appropriate.

EU 시장에서 판매될 사람 의약품인 경우, 디렉티브 2001/83/EC의 54(o)조에 규정된 안전 기능을 포장재에 적절하게 구비해야 한다.

1.8 For certain products, special guidance may apply, such as EudraLex, Volume 4, Annex 2: Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use, and Annex 3: Manufacture of Radiopharmaceuticals. 특정 제품에 대해서는 EudraLex 볼륨 4 부록 2 "생물학적 활성 성분과 사람 의약품 제조", 부록 3 "방사성 의약품 제조" 등 특별 가이드라인이 적용될 수 있다.

1.9 In the case of parallel importation and parallel distribution any repackaging operation carried out on a batch which has already been released must be approved by the competent authority of the intended market.

병행 수입 및 병행 유통인 경우에 이미 출하 승인된 배치의 재포장 작업을 해당 시장의 규제 기관이 승인해야 한다.

1.9.1 Prior to certification of a repacked batch the QP should confirm compliance with national requirements for parallel importation and EU rules for parallel distribution.

재포장 배치의 증명에 앞서 QP는 병행 수입에 대한 국가 기준과 병행 유통에 관한 EU 규칙을 준수했는지 확인한다.

1.9.2 The QP of the MIA holder, who is named responsible for the certification of the batch in the MA of the repackaged finished product, certifies that the repackaging has been performed in accordance with the relevant authorisation pertaining to the repackaged product and GMP.

재포장 최종 제품 배치의 증명을 책임지도록 MA에 지정된 MIA 보유자의 QP는, GMP 기준과 재포장 제품 관련 허가 기준에 따라 재포장이 실시되었음을 증명한다.

1.10 Recording of QP certification.

QP 증명의 기록

1.10.1 The certification of a medicinal product is recorded by the QP in a register or equivalent document provided for that purpose. The record

should show that each production batch satisfies the provisions of Article 51 of Directive 2001/83/EC, as amended, or Article 55 of Directive 2001/82/EC. The record must be kept up to date as operations are carried out and must remain at the disposal of the agents of the competent authority for the period specified in the provisions of the Member State concerned and in any event for at least five years.

레지스터 또는 이 목적의 동등한 문서에 의약품 증명에 관한 정보를 QP가 기록한다. 이 기록서는 각 생산 배치가 디렉티브 2001/83/EC의 51조 또는 디렉티브 2001/82/EC의 55조에 부합함을 보여주어야 한다. 업무를 하는 동안 이 기록서를 최신 상태로 관리하고, 관련 회원국의 규정에 지정된 기간이나 어떠한 경우에도 최소 5년 동안 규제 기관에 제공할 수 있는 상태로 유지해야 한다.

1.10.2 The control report referred to in Article 51 of Directive 2001/83/EC, as amended, or Article 55 of Directive 2001/82/EC or another proof for release to the market in question, based on an equivalent system, should be made available for the batch in order to be exempted from further controls when entering another Member State.

다른 회원국에 반입될 때 추가적인 관리 대상에서 면제되기 위해서는, 해당 배치에 대하여 디렉티브 2001/83/EC의 51조 또는 디렉티브 2001/82/EC의 55조에 규정된 관리 보고서 또는 동등한 시스템에 의거한 해당 시장 출하 승인에 대한 다른 증거가 있어야 한다.

2. 제3자 GMP 평가(예, 감사) 활용(RELYING ON GMP ASSESSMENTS BY THIRD PARTIES, E.G. AUDITS)

In some cases the QP will rely on the correct functioning of the pharmaceutical quality system of sites involved in the manufacture of the product and this may be derived from audits conducted by third parties.

제품 제조 관련 사업장이 구비한 제약 품질 시스템의 적절한 운영에 QP가 의존하는 경우가 있으며, 이때 제3자가 실시한 감사 결과를 활용할 수 있다.

2.1 Relying on assessment by third parties, e.g. audits, should be in accordance with Chapter 7 of the GMP Guide in order to appropriately define, agree and

control any outsourced activity.

제3자의 평가(예, 감사) 결과에 의존할 때는, GMP 가이드의 7장을 준수하여 아웃소싱 업무를 적절하게 규정하고 합의하고 관리한다.

2.2 Special focus should be given to the approval of audit reports:

감사 보고서 승인에 특히 중점을 둔다.

- i. The audit report should address general GMP requirements, as for example the quality management system, all relevant production and quality control procedures related to the supplied product, e.g. active substance manufacturing, quality control testing, primary packaging, etc. All audited areas should be accurately described resulting in a detailed report of the audit.

감사 보고서는 전반적인 GMP 기준, 예를 들어 품질 경영 시스템, 공급 대상 제품과 관련된 모든 생산 및 품질 관리 절차(예, 활성 성분 제조, 품질 관리 시험, 일차 포장 등)에 관한 내용을 포함해야 한다. 모든 감사 대상 영역을 정확히 기술하고 감사 결과를 자세하게 보고한다.

- ii. It should be determined whether the manufacture and quality control of the active substance and medicinal product complies with GMP, or in case of manufacture in third countries, GMP at least equivalent to that referred to in Article 46 of Directive 2001/83/EC, as amended, or Article 50 of Directive 2001/82/EC.

활성 성분과 의약품의 제조 및 품질 관리가 GMP 기준에 부합하는지, 제3국에서 제조되는 경우에는 디렉티브 2001/83/EC의 46조나 디렉티브 2001/82/EC의 50조에 규정된 것과 적어도 동등한 GMP 기준에 부합하는지 평가한다.

- iii. In case of outsourced activities compliance with the MA should be verified.

아웃소싱 업무인 경우에 MA를 준수하는지 확인한다.

- iv. The QP should ensure that a written final assessment and approval of third party audit reports have been made. The QP should have access to all documentation which facilitates review of the audit outcome and

continued reliance on the outsourced activity.

QP는 제3자 감사 보고서의 최종 평가 및 승인 여부를 확인해야 한다. QP는 감사 결과를 효과적으로 검토하고 아웃소싱 업무에 계속해서 의존하는데 필요한 모든 문서에 접근할 수 있어야 한다.

- v. Outsourced activities with critical impact on product quality should be defined in accordance with the principles of Quality Risk Management as described in Part III of EudraLex, Volume 4. According to this, the QP should be aware of the outcome of an audit with critical impact on the product quality before certifying the relevant batches.

제품 품질에 중대한 영향을 미치는 아웃소싱 업무를, EudraLex 볼륨 4의 파트 III에 기술된 품질 리스크 관리 원칙에 따라 규정한다. 이에 따라 QP는 관련 배치의 증명에 앞서 제품 품질에 중대한 영향을 미치는 감사 결과를 잘 알고 있어야 한다.

- vi. Repeated audits should be performed in accordance with the principles of Quality Risk Management.

품질 리스크 관리 원칙에 따라 감사를 반복하여 실시한다.

3. 예상치 못한 일탈의 처리(HANDLING OF UNEXPECTED DEVIATIONS)

Provided registered specifications for active substances, excipients, packaging materials and medicinal products are met, a QP may consider confirming compliance or certifying a batch where an unexpected deviation concerning the manufacturing process and/or the analytical control methods from details contained within the MA and/or GMP has occurred. The deviation should be thoroughly investigated and the root cause corrected. This may require the submission of a variation to the MA for the continued manufacture of the product.

활성 성분, 첨가제, 포장 자재, 의약품의 등록 규격이 충족되면, QP는 GMP 기준이나 MA에 규정된 사항을 벗어난 제조 공정 또는 분석 관리 방법 일탈이 예상치 못하게 발생하는 경우에 기준 준수 확인 또는 배치 증명을 고려할 수 있다. 일탈을 철저하게 조사하고 근본 원인을 시정해야 한다. 이때 해당 제품의 계속적 제조를 위해 MA 변경 신청 문서를 제출해야 할 수도 있다.

- 3.1 The impact of the deviation should be assessed in accordance with a quality

risk management process using an appropriate approach such as described in Part III of the GMP Guide. The quality risk management process should include the following;

GMP 가이드 파트 III에 기술된 것과 같은 적절한 방법으로 품질 리스크 관리 절차에 따라 일탈의 파급 영향을 평가한다. 다음 사항을 포함하여 품질 리스크 관리 절차를 진행한다.

- i. Evaluation of the potential impact of the deviation on quality, safety or efficacy of the batch(es) concerned and conclusion that the impact is negligible.

일탈이 관련 배치의 품질, 안전성, 유효성에 미치는 영향을 평가하고 파급 영향이 무시할 수 있는 수준이라는 결론을 도출한다.

- ii. Consideration of the need to include the affected batch(es) in the ongoing stability programme.

해당 배치를 시판후 안정성 프로그램에 포함시킬 필요가 있는지 검토한다.

- iii. In the case of biological medicinal products, consideration that any deviations from the approved process can have an unexpected impact on safety and efficacy.

생물학적 의약품인 경우에 승인 받은 공정을 벗어난 일탈이 안전성과 유효성에 예상치 못한 영향을 미칠 가능성이 있는지 검토한다.

Taking account that responsibilities may be shared between more than one QPs involved in the manufacture and control of a batch, the QP performing certification of a batch of medicinal product should be aware of and take into consideration any deviations which have the potential to impact compliance with GMP and/or compliance with the MA.

한 배치의 제조 및 관리에 한 명 이상의 QP가 관여하고 책임을 공유할 가능성이 있음을 고려하여, 의약품 배치를 증명하는 QP는 GMP 기준 준수와 MA 준수에 영향을 미칠 가능성이 있는 일탈을 파악하고 검토해야 한다.

4. 배치 출하 승인(THE RELEASE OF A BATCH)

4.1 Batches of medicinal products should only be released for sale or supply to

the market after certification by a QP as described above. Until a batch is certified, it should remain at the site of manufacture or be shipped under quarantine to another site which has been approved for that purpose by the relevant Competent Authority.

상기와 같이 QP가 증명한 의약품 배치만 판매 또는 시장 공급 목적의 출하를 승인한다. 배치 증명이 완료될 때까지는, 해당 배치를 제조소에서 관리하거나 관련 규제 기관의 승인을 받은 다른 제조소로 격리 상태로 운송한다.

- 4.2 Safeguards to ensure that uncertified batches are not transferred to saleable stock should be in place and may be physical in nature, e.g. the use of segregation and labelling or electronic in nature, e.g. the use of validated computerised systems. When uncertified batches are moved from one authorised site to another, the safeguards to prevent premature release should remain.

증명되지 않은 배치가 판매 가능 재고로 이전되지 못하게 하기 위한 안전 대책을 구비한다. 구분과 라벨 표시 등 물리적인 대책이나 밸리데이션된 컴퓨터화 시스템 같은 전자적인 대책을 사용할 수 있다. 증명되지 않은 배치를 1개 허가 제조소에서 다른 곳으로 이동시키는 경우, 증명이 완료되기 전에 출하되지 않도록 관리한다.

- 4.3 The steps necessary to notify QP certification to the site where the transfer to saleable stock is to take place should be defined within a technical agreement. Such notification by a QP to the site should be formal and unambiguous and should be subject to the requirements of Chapter 4 of EudraLex, Volume 4, Part I.

판매 가능 재고로 이전하는 행위가 일어나는 사업장에 QP 증명을 통보하는데 필요한 절차를 기술 합의서에 규정한다. QP의 이와 같은 통보는 공식적으로 명확하게 하며, EudraLex 볼륨 4 파트 I의 4장에 규정된 기준을 준수해야 한다.

5. 용어 정의(GLOSSARY)

Certain words and phrases in this annex are used with the particular meanings defined below. Reference should also be made to the Glossary in the main part of the Guide.

이 부록에 사용된 일부 단어와 문구의 의미는 다음과 같다. 가이드 본문의 용어 정의도 참조한다.

최종 제품 배치 증명(Certification of the finished product batch). The certification in a register or equivalent document by a QP, as defined in Article 51 of Directive 2001/83/EC, as amended, and Article 55 of Directive 2001/82/EC, and represents the quality release of the batch before the batch is released for sale or distribution.

디렉티브 2001/83/EC의 51조와 디렉티브 2001/82/EC의 55조에 규정된 바에 따라 QP가 레지스터나 이와 동등한 문서에 증명 행위를 기록하며, 해당 배치를 판매 또는 유통 목적으로 출하하기 전에 그 배치의 품질을 승인하는 행위이다.

확인서(Confirmation) (Confirm and confirmed have equivalent meanings). A signed statement by a QP that a process or test has been conducted in accordance with GMP and the relevant marketing authorisation or clinical trial authorisation, product specification file and/or technical agreement, as applicable, as agreed in writing with the QP responsible for certifying the finished product batch before release. The QP providing a confirmation takes responsibility for those activities being confirmed.

("확인"과 "확인된"은 같은 의미이다) 출하에 앞서 최종 제품 배치의 증명을 책임지는 QP와 문서로 합의한 바에 따라, 공정 또는 시험이 GMP 기준과 관련 판매 허가 또는 임상 시험 허가 기준, 제품 규격 파일, 기술 합의서 등 해당 기준에 의거하여 실시되었음을 QP가 확인하고 서명한 문서. 확인서를 제공하는 QP는 확인 대상 행위를 책임진다.

최종 제품 배치(Finished product batch). With reference to the control or test of the finished product, a finished medicinal product batch is described in Annex I, Part I, point 3.2.2.5, of Directive 2001/83/EC and Annex I, Part 2, section E, of Directive 2001/82/EC. In the context of this annex the term in particular denotes the batch of product in its final pack for release to the market.

최종 제품의 관리 또는 시험과 관련하여, 디렉티브 2001/83/EC의 부록 I, 파트 1, 항목

3.2.2.5와 디렉티브 2001/82/EC의 부록 I, 파트 2, 섹션 E에 최종 의약품 배치의 의미가 규정되어 있다. 이 부록에서는 시장에 출하할 목적의 최종 포장 상태인 제품 배치를 최종 제품 배치라 한다.

수입 업체(Importer). The holder of the authorisation required by Article 40(3) of Directive 2001/83/EC, as amended, and Article 44(3) of Directive 2001/82/EC for importing medicinal products from third countries.

제3국에서 의약품을 수입하는 경우에 디렉티브 2001/83/EC의 40(3)와 디렉티브 2001/82/EC의 44(3)에 따라 요구되는 허가의 보유업체.

QP(Qualified Person). The person defined in Article 48 of Directive 2001/83/EC, as amended, and Article 52 of Directive 2001/82/EC.

디렉티브 2001/83/EC의 48조와 디렉티브 2001/82/EC의 52조에 규정된 자.

Appendix I

**Content of the confirmation of the partial manufacturing of a medicinal
product**

(의약품 부분 제조 확인서의 내용)

[LETTER HEAD OF MANUFACTURER WHO CARRIED OUT THE MANUFACTURING
ACTIVITY]

[제조 업무를 실시한 제조업체의 레터헤드]

1. Name of the product and description of the manufacturing stage (e.g.
paracetamol 500 mg tablets, primary packaging into blister packs).
제품명, 제조 단계(예, 파라세타몰 500 mg 정, 블리스터 일차 포장)
2. Batch number.
제조번호
3. Name and address of the site carrying out the partial manufacturing.
부분 제조를 실시한 제조소 명칭과 주소
4. Reference to the Technical Quality Agreement (in accordance with Chapter 7
of the Guide).
기술 품질 협약서 정보(가이드 7장)
5. Confirmation statement.
확인 내용.

I hereby confirm that the manufacturing stages referred to in the Technical
Quality Agreement have been carried out in full compliance with the GMP
requirements of the EU and the terms described in the Agreement for
ensuring compliance with the requirements of the Marketing Authorisation(s)
as provided by [Contract Giver/manufacturer certifying and releasing the
batch].

기술 품질 협약서에 규정된 제조 단계를 EU GMP 기준과 기술 품질 협약서의
조건에 의거하여 실시했으며 [위탁업체/배치 증명 및 출하 승인 제조업체]가 제공한
판매 허가 기준에 부합함을 확인한다.

6. Name of the Qualified Person confirming the partial manufacturing.
부분 제조를 확인한 QP의 이름
7. Signature of Qualified Person confirming the partial manufacturing.
부분 제조를 확인한 QP의 서명
8. Date of signature.
서명 일자

Appendix II
Content of the Batch Certificate for Medicinal Products
(의약품 배치 증명서의 내용)

[LETTER HEAD OF THE BATCH CERTIFYING AND RELEASING MANUFACTURER]

[배치 증명 및 출하 승인 제조업체의 레터 헤드]

1. Name, strength/potency, dosage form and package size
(identical to the text on the finished product package).
명칭, 함량/역가, 제형, 포장 단위
(최종 제품 포장재의 문구와 동일)
2. Batch number of the finished product.
최종 제품 배치 번호
3. Name of the destination country/countries of the batch, at least when within the EU.
해당 배치의 목적지 국가 명칭(적어도 EU 역내에 있는 경우)
4. Certification statement.
증명 내용
I hereby certify that all the manufacturing stages of this batch of finished product have been carried out in full compliance with the GMP requirements of the EU and [when within the EU] with the requirements of the Marketing Authorisation(s) of the destination country/countries.
최종 제품 배치의 모든 제조 단계가 EU GMP 기준과 [EU 역내에 있는 경우] 목적지 국가의 판매 허가 기준에 부합되게 실시되었음을 증명한다.
5. Name of the Qualified Person certifying the batch.
배치를 증명한 QP의 이름
6. Signature of the Qualified Person certifying the batch.
배치를 증명한 QP의 서명
7. Date of signature.
서명 일자