

## Guidelines

of 19 March 2015

### on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use

사람 의약품 첨가제의 적절한 GMP를 확인하기 위한 공식 리스크 평가 가이드라인(2015년 3월 19일)

(Text with EEA relevance)

(2015/C 95/02)

## 서론(Introduction)

These guidelines are based on the fifth paragraph of Article 47 of Directive 2001/83/EC <sup>(1)</sup>. 이 가이드라인은 디렉티브 2001/83/EC의 제47조 5항에 따른 것이다.

According to the second paragraph of Article 46(f) of Directive 2001/83/EC, the manufacturing authorisation holder is required to ensure that the excipients are suitable for use in medicinal products by ascertaining what the appropriate good manufacturing practice (GMP) is. The appropriate GMP for excipients of medicinal products for human use shall be ascertained on the basis of a formalised risk assessment in accordance with these guidelines. The risk assessment shall take into account requirements under other appropriate quality systems as well as the source and intended use of the excipients and previous instances of quality defects. The manufacturing authorisation holder shall ensure that the appropriate GMP ascertained is applied. The manufacturing authorisation holder shall document the measures taken.

디렉티브 2001/83/EC 제46(f)조의 두 번째 항에 따라, 제조 허가 보유자는 첨가제에 적절한 GMP를 확인해 첨가제가 의약품 제조 용도로 적합한지 확인해야 한다. 사람 의약품 첨가제의 적절한 GMP를 이 가이드라인에 따라 공식 리스크 평가를 실시해 확인한다. 과거 품질 결함 사례, 첨가제의 출처와 예정 용도, 그리고 기타 적절한 품질 시스템에 따른 기준을 고려하여 리스크 평가를 실시한다. 제조 허가 보유자는 적절한 GMP를 확인하고 적용하도록 해야 한다. 제조 허가 보유자는 관련 조치를 문서화해야 한다.

---

<sup>1</sup> Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67).

The excipient risk assessment/risk management procedure should be incorporated in the pharmaceutical quality system of the manufacturing authorisation holder.

첨가제 리스크 평가/리스크 관리 절차를 제조 허가 보유자의 제약 품질 시스템에 통합시킨다.

Manufacturing authorisation holders should have the risk assessment/management documentation for appropriate GMP for excipients available on site for review by GMP inspectors. Consideration should be given to sharing relevant information from the risk assessment with the excipient manufacturer to facilitate continuous improvement.

제조 허가 보유자는 첨가제의 적절한 GMP에 대한 리스크 평가/관리 문서를 구비하여, GMP 실사 시에 실사자가 검토할 수 있도록 해야 한다. 지속적 개선의 촉진을 위하여, 리스크 평가 관련 정보를 첨가제 제조업체와 공유하는 것을 고려한다.

A risk assessment as set out in these guidelines should be carried out for excipients for authorised medicinal products for human use by 21 March 2016.

이 가이드라인에 제시된 리스크 평가를 기허가 사람 의약품의 첨가제에 대하여 2016년 3월 21일까지 실시한다.

## CHAPTER 1 - 적용 범위(SCOPE)

1.1. These guidelines apply to the risk assessment for ascertaining the appropriate GMP for excipients for medicinal products for human use. According to Article 1(3b) of Directive 2001/83/EC, an excipient is any constituent of a medicinal product other than the active substance and the packaging material.

이 가이드라인은 사람 의약품 첨가제에 적절한 GMP를 확인하기 위한 리스크 평가에 적용된다. 디렉티브 2001/83/EC의 제1(3b)조에 따라, 첨가제는 활성 성분과 포장 자재 이외의 다른 의약품 구성 성분을 의미한다.

1.2. These guidelines do not cover substances added to stabilise active substances that cannot exist on their own.

독립적으로 존재할 수 없는 활성 성분을 안정화시키기 위해 첨가되는 성분은 이 가이드라인의 대상이 아니다.

## CHAPTER 2 - 첨가제의 유형과 용도를 토대로 적절한 GMP 결정(DETERMINATION OF APPROPRIATE GMP BASED ON TYPE AND USE OF EXCIPIENT)

- 2.1. In EudraLex Volume 4, Guidelines for Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part III: GMP related documents, ICH guideline Q9 on Quality Risk Management (ICH Q9), principles and examples of tools for quality risk management that can be applied to different aspects of pharmaceutical quality, including excipients, can be found.

EudraLex 볼륨 4 "사람 의약품과 동물 의약품 GMP 가이드라인"의 파트 III "GMP 관련 문서" 가운데 하나인 ICH Q9 "품질 리스크 관리"에, 첨가제를 포함하여 의약품 품질과 관련된 다양한 부분에 적용할 수 있는 품질 리스크 관리 원칙과 각종 도구의 예가 정리되어 있다.

- 2.2. These quality risk management principles should be used to assess the risks presented to the quality, safety and function of each excipient and to classify the excipient in question, e.g. as low risk, medium risk or high risk. Quality risk management tools such as those listed in EudraLex Volume 4, Part III, ICH Q9 (e.g. hazard analysis and critical control points - HACCP) should be used for this purpose.

이 품질 리스크 관리 원칙에 의거하여 각 첨가제의 품질, 안전성, 기능과 관련된 리스크를 평가하고, 해당 첨가제의 리스크 수준을 분류한다(예, 저, 중, 고 리스크). EudraLex 볼륨 4 파트 III ICH Q9에 제시된 것과 같은 품질 리스크 관리 도구(예, HACCP)를 사용한다.

- 2.3. For each excipient from each manufacturer used, the manufacturing authorisation holder should identify the risks presented to the quality, safety and function of each excipient from its source - be that animal, mineral, vegetable, synthetic, etc. - through to its incorporation in the finished pharmaceutical dose form. Areas for consideration should include, but are not limited to:

각 제조업체의 첨가제 각각에 대하여, 제조 허가 보유자는 첨가제의 출처(동물, 광물, 식물, 합성 등)부터 완제 의약품 제조에 투입하기까지, 각 첨가제의 품질, 안전성, 기능과 관련된 리스크를 파악한다. 검토 대상 항목은 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

- (i) transmissible spongiform encephalopathy;

전염성 해면상 뇌증(TSE)

- (ii) potential for viral contamination;  
바이러스 오염 가능성
- (iii) potential for microbiological or endotoxin/pyrogen contamination;  
미생물 오염 또는 엔도톡신/발열성물질 오염 가능성
- (iv) potential, in general, for any impurity originating from the raw materials, e.g. aflatoxins or pesticides, or generated as part of the process and carried over, e.g. residual solvents and catalysts;  
원료에서 유래한 불순물(예, 아플라톡신, 살충제), 공정 중에 생성된 불순물, 이월 불순물(예, 잔류 용매, 촉매제)이 존재할 가능성
- (v) sterility assurance for excipients claimed to be sterile;  
무균 첨가제인 경우에는 무균성 보증
- (vi) potential for any impurities carried over from other processes, in absence of dedicated equipment and/or facilities;  
전용 설비 및/또는 시설을 사용하지 않는 경우에는, 다른 공정에서 이월된 불순물이 존재할 가능성
- (vii) environmental control and storage/transportation conditions including cold chain management, if appropriate;  
환경 관리와 적절한 경우에는 콜드 체인 관리를 포함한 보관/운송 조건
- (viii) supply chain complexity;  
공급 체인 복잡성
- (ix) stability of excipient;  
첨가제의 안정성
- (x) packaging integrity evidence.  
포장 완전성 증거

2.4. Additionally, with respect to the use and function of each excipient, the manufacturing authorisation holder should consider:

이외에도 각 첨가제의 용도 및 기능과 관련하여 제조 허가 보유자는 다음 항목을 고려해야 한다.

(i) the pharmaceutical form and use of the medicinal product containing the excipient;

해당 첨가제를 함유하는 의약품의 제형과 용도

(ii) the function of the excipient in the formulation, e.g. lubricant in a tablet product or preservative material in a liquid formulation, etc.;

첨가제의 기능(예, 정제의 윤활제, 액제의 보존제 등)

(iii) the proportion of the excipient in the medicinal product composition;

의약품 조성에서 첨가제의 비율

(iv) daily patient intake of the excipient;

환자의 첨가제 일일 섭취량

(v) any known quality defects/fraudulent adulterations, both globally and at a local company level related to the excipient;

해당 첨가제와 관련하여 개별 업체 차원이나 전반적으로 알려진 품질 결함/품질 불량 정보

(vi) whether the excipient is a composite;

혼합 첨가제인지 여부

(vii) known or potential impact on the critical quality attributes of the medicinal product;

의약품의 CQA에 대한 영향(이미 알려진 영향 또는 잠재적인 영향)

(viii) other factors as identified or known to be relevant to assuring patient safety.

환자 안전의 보증과 관련이 있는 것으로 알려지거나 파악된 기타 요소

2.5. Having established and documented the risk profile of the excipient, the manufacturing authorisation holder should establish and document the elements of EudraLex Volume 4 that he believes are needed to be in place in order to control and maintain the quality of the excipient, e.g. Annex 1 or/and Annex 2; Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials.

첨가제의 리스크 프로파일을 파악하고 문서화한 다음에, 제조 허가 보유자는 EudraLex 볼륨 4의 요소 가운데 첨가제의 품질을 관리하고 유지하는데 필요하다고 판단되는 요소를 파악하고 문서화한다(예, 부록 1 및/또는 부록 2, 파트 II: 출발 물질로 사용되는 활성 성분에 대한 기본 기준).

2.6. These elements will vary depending on the source, the supply chain and the subsequent use of the excipient, but as a minimum the following high level GMP elements should be considered by the manufacturing authorisation holder:

이와 같은 요소는 첨가제의 출처, 공급 체인, 용도 등에 따라 다양하지만, 제조 허가 보유자는 적어도 다음과 같은 GMP 요소를 고려해야 한다.

- (i) establishment and implementation of an effective pharmaceutical quality system;  
효과적인 제약 품질 시스템의 확립과 구축
- (ii) sufficient competent and appropriately qualified personnel;  
역량을 갖추고 적절하게 자격을 갖춘 충분한 수의 작업자
- (iii) defined job descriptions for managerial and supervisory staff responsible for manufacturing and quality activities;  
제조 및 품질 업무를 책임지는 관리자와 감독자의 지정 직무 기술
- (iv) training programmes for all staff involved in manufacturing and quality activities;  
제조 및 품질 업무에 관여하는 모든 작업자의 교육 훈련 프로그램
- (v) training programmes related to health, hygiene and clothing as identified as necessary to the intended operations;

예정 업무에 필요한 것으로 파악된 건강, 위생, 복장 관련 교육 훈련 프로그램

- (vi) provision and maintenance of premises and equipment appropriate to the intended operations;

예정 업무에 적절한 시설과 설비의 구비와 유지 관리

- (vii) documentation system(s) covering all processes and specifications for the various manufacturing and quality operations;

각종 제조 및 품질 업무에 대한 모든 절차와 규격을 대상으로 하는 문서 관리 시스템

- (viii) systems for coding and identifying starting materials, intermediates and excipients to allow full traceability;

출발 물질, 반제품, 첨가제의 추적 관리를 위한 코드 부여 및 식별 관리 시스템

- (ix) qualification program of suppliers;

공급업체 적격성평가 프로그램

- (x) system for quality control of the excipient and a responsible person independent from production to release the batches;

첨가제 품질 관리 시스템, 그리고 생산으로부터 독립되어 있으며 배치의 출하 승인을 책임지는 자

- (xi) retention of records for incoming materials and excipients and retention of samples of excipients for the periods required by EudraLex Volume 4, Part II;

EudraLex 볼륨 4 파트 II에서 요구하는 기간 동안 첨가제 보관 검체 보관과 입고 물품 및 첨가제에 대한 기록 보관

- (xii) systems to ensure that any activity contracted out is subject to a written contract;

외부 업체에 업무를 맡기는 경우에 반드시 계약서를 작성하도록 관리하는 시스템

- (xiii) maintenance of an effective system whereby complaints are reviewed and

excipients may be recalled;

불만을 검토하고 첨가제를 리콜할 수 있는 효과적인 시스템 유지

(xiv) change management and deviation management system;

변경 관리 및 이탈 관리 시스템

(xv) self-inspection program;

자체 실사 프로그램

(xvi) environmental control and storage conditions.

환경 관리 및 보관 조건

### CHAPTER 3 - 첨가제 제조업체의 리스크 프로파일 결정(DETERMINATION OF EXCIPIENT MANUFACTURER'S RISK PROFILE)

3.1. After determination of the appropriate GMP, a gap analysis of the required GMP against the activities and capabilities of the excipient manufacturer should be performed.

적절한 GMP를 정한 다음에는 GMP 기준에 대비해 첨가제 제조업체의 역량과 업무를 평가하는 격차 분석을 실시한다.

3.2. Data/evidence to support the gap analysis should be obtained through audit or from information received from the excipient manufacturer.

격차 분석을 뒷받침하는 데이터/증거를 첨가제 제조업체로부터 받거나 감사를 통해 확보한다.

3.3. Certification of quality systems and/or GMP held by the excipient manufacturer and the standards against which these have been granted should be considered as such certification may fulfil the requirements.

첨가제 제조업체가 품질 시스템 인증 및/또는 GMP 인증을 받았다면, 그 인증이 기준을 충족할 수 있으므로 관련 인증과 해당 표준을 검토한다.

3.4. Any gaps identified between the required GMP and the activities and capabilities of the excipient manufacturer should be documented. Furthermore, the manufacturing



authorisation holder should perform a further risk assessment to determine the risk profile, e.g. low risk, medium risk or high risk, for that excipient manufacturer. EudraLex Volume 4, Part III, ICH Q9 should be used for that purpose. Quality risk management tools such as those listed there - HACCP etc. - should be used for this.

첨가제 제조업체의 역량/업무와 GMP 기준 사이의 차이를 파악하고 문서화한다. 또한 제조 허가 보유자는 리스크 평가를 실시하여, 첨가제 제조업체의 리스크 프로파일(예, 저 리스크, 중 리스크 또는 고 리스크)을 결정한다. EudraLex 볼륨 4 파트 III의 ICH Q9를 참고한다. 이 문서에 제시된 품질 리스크 관리 도구(HACCP 등)를 사용한다.

- 3.5. The manufacturing authorisation holder should have a series of strategies ranging from acceptance through control to unacceptable for the different risk profiles and based on these a control strategy, e.g. audit, document retrieval and testing, should be established.

제조 허가 보유자는 리스크 프로파일에 따라 수용, 관리, 불수용 등 다양한 전략을 구비하고, 이에 근거하여 관리 전략(예, 감사, 문서 검토, 시험)을 설정한다.

#### **CHAPTER 4 - 적절한 GMP의 적용 실태 확인(CONFIRMATION OF APPLICATION OF APPROPRIATE GMP)**

- 4.1. Once the appropriate GMP for the excipient and the risk profile of the excipient manufacturer have been defined, ongoing risk review should be performed through mechanisms such as:

첨가제에 적절한 GMP와 첨가제 제조업체의 리스크 프로파일을 파악한 다음에는, 다음과 같은 방법으로 리스크 검토를 지속적으로 실시한다.

- (i) number of defects connected to batches of excipient received;  
인수한 첨가제 배치와 관련된 결함의 수
- (ii) type/severity of such defects;  
이와 같은 결함의 종류/심각성
- (iii) monitoring and trend analysis of excipient quality;  
첨가제 품질 모니터링과 경향 분석

(iv) loss of relevant quality system and/or GMP certification by excipient manufacturer;

첨가제 제조업체의 관련 품질 시스템 및/또는 GMP 인증 상실

(v) observation of trends in drug product quality attributes; this will depend on the nature and role of excipient;

의약품 품질 특성의 경향 분석: 첨가제의 특성과 역할에 따라 결정한다.

(vi) observed organisational, procedural or technical/process changes at the excipient manufacturer;

첨가제 제조업체의 조직, 절차, 기술/공정 변경

(vii) audit/re-audit of excipient manufacturer;

첨가제 제조업체 감사/재감사

(viii) questionnaires.

질의서

Based on the outcome of the risk review, the established control strategy should be reviewed and revised if needed.

리스크 검토 결과를 토대로 관리 전략을 검토하고 필요하면 수정한다.