

# 원료의약품 제조 및 품질관리기준 가이드스

Guidance on Good Manufacturing Practices  
(GMP) for Active Pharmaceutical Ingredients

2015. 2.

본 가이드스(해설서)는 원료의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)에 대한 참고할 만한 사항 등을 구체적이고 알기 쉽게 설명한 것으로서 현재까지의 경험과 과학적 사실에 근거한 것이므로 새로운 과학적 근거가 있을 경우 또는 관련 규정의 개정에 따라 추후 변경될 수 있습니다.

또한 본 가이드스는 현재의 원료의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)에 대한 일반적인 해석을 기술하고 있는 것으로서 법적 효력이 있는 사항이 아니며, 개별 사항에 따라 다르게 해석할 수 있음을 알려드립니다.

※ 본 가이드스(해설서)에 대하여 의견이 있을 경우 아래로 문의하시기 바랍니다.

담당부서	식품의약품안전처 의약품안전국 의약품품질과
연 락 처	주소: 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 전화: 043-719-2780~81 팩스: 043-719-2750~51

# 목 차

1장 서론 .....	6
1. 구성원칙 .....	6
2. 구성방법 .....	7
2장 원료의약품 제조 및 품질관리기준 .....	9
1. 개요 .....	9
1.1 목적 .....	6
1.2 적용범위 .....	10
1.3 용어의 정의 .....	14
2. 품질경영 .....	15
2.1 원칙 .....	15
2.2 품질부서의 책임 .....	24
2.3 제조부서의 책임 .....	50
2.4 자율점검 .....	58
2.5 제품품질평가 .....	63
3. 작업원 .....	67
3.1 작업원의 자격요건 .....	67
3.2 개인위생 .....	80
4. 건물 및 시설 .....	93
5. 공정설비 .....	109

6. 문서 및 기록 .....	140
6.1 문서의 작성 및 관리 .....	140
6.2 기준서 .....	151
7. 원자재 관리 .....	237
8. 제조 및 공정관리 .....	246
8.1 제조공정관리 .....	246
8.2 중간체 또는 원료의약품 제조단위의 혼합 .....	273
8.3 오염관리 .....	277
9. 원료의약품과 중간체의 포장 및 식별 표시 .....	278
10. 보관 및 출고 .....	286
10.1 보관관리 .....	286
10.2 출고관리 .....	290
11. 품질관리 .....	295
11.1 시험관리 .....	295
11.2 안정성 시험 .....	320
11.3 보관용 검체 .....	334
12. 밸리데이션 .....	343
12.1 밸리데이션의 대상 .....	343
12.2 공정 밸리데이션 .....	349
12.3 시험방법 밸리데이션 .....	360
12.4 세척 밸리데이션 .....	364
12.5 제조지원설비 밸리데이션 .....	371
12.6 컴퓨터시스템 밸리데이션 .....	372

13. 변경관리 .....	375
14. 재가공 및 반품 등 .....	381
14.1 재가공 .....	381
14.2 반품 .....	385
14.3 용매의 회수 .....	390
15. 불만처리 및 회수 .....	392
16. 수탁제조업자(시험실 포함) .....	399
17. 세포배양 및 발효에 의해 제조된 원료의약품 .....	410
17.1 일반사항 .....	410
17.2 세포은행 유지 및 관리 .....	420
17.3 세포배양 및 발효 .....	429
17.4 회수, 분리 및 정제 .....	433
17.5 바이러스 제거 및 불활화 단계 .....	438
18. 위원회 .....	441
19. 실태조사 등 .....	442
19.1 평가 .....	442
19.2 판정 .....	443
19.3 조사관 .....	443
19.4 기타 .....	444

# 1장 서론

## 1. 구성원칙

식품의약품안전처(Ministry of Food and Drug Safety, MFDS)는 2014년 7월 1일 의약품실사상호협력기구(PIC/S)에 가입하였고, 2014년 8월 21일 「의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령 제1089호)」을 개정하여 원료의약품 제조 및 품질관리기준을 신설하고 2015년 7월 1일부터 시행합니다.

이에 따라, 원료의약품 제조업자는 2015년 7월 1일부터 신설된 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 1의2] 원료의약품 제조 및 품질관리기준에 적합하도록 하여야 합니다. 동 규정에는 PIC/S GMP와 동등하게 시판 후 안정성 시험(Ongoing Stability), 중간체 및 원료의약품의 제조단위 혼합 등의 내용이 포함되어 있습니다.

식품의약품안전처에서는 새롭게 도입되는 제도에 대한 원료의약품 제조업체의 이해도를 높이고 제조업체의 원활한 GMP 적용을 위한 원료의약품 특성이 반영된 「원료의약품 제조 및 품질관리기준 가이드스」를 발간합니다. 그간 원료의약품 제조업체에서는 완제의약품 중심의 기존 해설서를 준용하는 방식으로 GMP를 운영하여 왔으나, 금번 규정 개정과 함께 완제의약품과는 독립적인 가이드스를 마련하게 되었습니다.

이 가이드스는 위 [별표 1의2]와 함께 그 근간이 되는 PIC/S Part II, PIC/S 부속서를 기반으로 만들었고, 특히, ICH, WHO, 미국, 캐나다, 일본 등 PIC/S 가입국가 등의 가이드스 등 다양한 사례를 바탕으로 원료의약품의 특성을 최대한 반영하여 그 기준을 준수하였음을 인정할 수 있는 범위를 보다 확대함으로써 기준 적용의 유연성을 기하고자 노력하였습니다.

## 2. 구성방법

원료의약품 제조 및 품질관리기준 가이드는 총 2장(Chapter)으로 구성하였는데, 제1장에서는 구성 원칙과 방법, 제2장에서는 [별표 1의2]를 기준으로 원료의약품 특성에 맞는 설비, 문서, 품질관리 등 제조 및 품질관리를 위해 갖추어야 할 전반적인 사항들에 대해 기술하였습니다.

동 가이드에는 원료의약품 제조업체의 제조 및 품질관리기준 적용에 보다 도움이 될 수 있는 PIC/S 가입국가의 원료의약품 GMP 관련 사례 및 내용을 추가하였고, 보충적으로 가이드라인을 소개(가이드라인 LINK)함으로써 업계의 이해를 한층 높이기 위해 노력하였습니다.

특히, 신규로 의무화되는 시판 후 안정성시험 실시방법 등에 대한 해외의 구체적인 사례를 명확하게 제시함으로써 국내 제약업체가 합리적으로 GMP를 운영할 수 있도록 하였습니다.

가이드에 포함된 PIC/S 가입국가 등의 원료의약품 가이드(Guide), 가이드스(Guidance)는 다음과 같습니다.

국가	규정 또는 가이드스 명칭	본문 표시
PIC/S	PART II - Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials	PIC/S PART II
	Annex 1 ~ Annex 20	PIC/S Annex
ICH	Stability Q1A ~ Q1F	ICH
	Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients(Q7)	
WHO	WHO GMP for active pharmaceutical ingredients	WHO GMP
	Annex 2 ~ Annex 7	WHO GMP Annex

미 국	CFR 210 : Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs	미국 Title 21 CFR Part 210
	CFR 211 : Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals	미국 Title 21 CFR Part 211
캐나다	Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines for Active Pharmaceutical Ingredients (GUI-0104)	캐나다 GUI-0104
일본	GMP Ministerial Ordinance (Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Drugs and Quasi-drugs)	일본 MHLW Ordinance No. 179
	GQP Ministerial Ordinance (Ministerial Ordinance on Standards for Quality Assurance for Drugs, Quasi-drugs, Cosmetics and Medical Devices)	일본 MHLW Ordinance No. 136

참고로, 외국 규정의 원문은 최초 제시되는 부분은 전문을 인용하였으나, 내용의 중복 방지를 위해 제목만을 언급하였습니다.

## 2장 원료의약품 제조 및 품질관리기준

### 1. 개요

#### 1.1 목적

<b>기 준</b>
이 기준은 약리활성이 있는 원료의약품(이하 “원료의약품”이라 한다)의 제조 및 품질관리기준을 정하는 것을 목적으로 한다.

<b>해 설</b>
------------

이 가이드는 품질을 관리하는 적절한 시스템 하에서 원료의약품 제조를 위한 의약품 제조 및 품질관리 기준과 관련된 사항을 정하는 것을 목적으로 한다. 또한 원료의약품이 목표로 하거나 갖추어야 하는 품질 및 순도 요건에 적합하도록 보증함을 목적으로 한다.

이 가이드에서 “제조”라 함은 원료의약품 원자재의 입고, 생산, 포장, 재포장, 표시 작업, 재표시 작업, 품질관리, 출하, 보관, 유통 및 관련 관리에 대한 작업 모두를 포함한다. 이 가이드에서 “하여야 한다.”는 적용 권고를 의미한다. 다만, 적용이 불가능하거나, PIC/S의 다른 부속서(annex)에서 정하고 있거나, 동등 이상의 품질보증 수준으로 입증된 다른 방법으로 대체되는 경우는 제외한다.

이 가이드는 작업원의 안전 및 환경보호와 관련된 사항은 설명하지 않는다. 이러한 사항은 관련 법령에 따른다.

이 가이드는 의약품 품목허가(신고) 및 원료의약품등록 요건을 정하거나 공정서 요건의 수정을 목적으로 하지 않는다. 의약품품목허가(신고)증 및 원료의약품등록증에 기재된 사항을 반드시 준수해야 한다.

<b>참고자료</b>
-------------

<b>PIC/S PART II</b>
1.1 Objective

This document (Guide) is intended to provide guidance regarding good manufacturing practice (GMP) for the manufacturing of active pharmaceutical ingredients (APIs) under an appropriate system for managing quality. It is also intended to help ensure that APIs meet the requirements for quality and purity that they purport or are represented to possess.

In this Guide ‘manufacturing’ includes all operations of receipt of materials, production, packaging, repackaging, labelling, relabelling, quality control, release, storage and distribution of APIs and the related controls. In this Guide the term “should” indicates recommendations that are expected to apply unless shown to be inapplicable, modified in any relevant annexes to the GMP Guide, or replaced by an alternative demonstrated to provide at least an equivalent level of quality assurance. The GMP Guide as a whole does not cover safety aspects for the personnel engaged in the manufacture, nor aspects of protection of the environment. These controls are inherent responsibilities of the manufacturer and are governed by national laws.

This Guide is not intended to define registration requirements or modify pharmacopoeial requirements and does not affect the ability of the responsible competent authority to establish specific registration requirements regarding APIs within the context of marketing /manufacturing authorisations. All commitments in registration documents must be met.

## 1.2 적용범위

### 기 준

멸균 및 무균공정 등 이 기준에서 별도로 정하지 않은 사항은 별표 1의 의약품 제조 및 품질관리기준을 적용한다.

### 해 설

이 가이드는 원료의약품 제조에 적용된다. 무균 원료의약품의 경우 이 가

이던스는 무균 상태로 제조하기 직전 단계까지만 적용된다. 무균 원료의약품의 멸균 및 무균공정은 이 가이드언스의 적용 대상이 아니며, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 1] 및 PIC/S 부속서 1 무균의약품 제조에 따라 수행되어야 한다.

전혈 및 혈장에 대해서는 이 가이드언스를 적용하지 않는다. 다만 혈액 또는 혈장을 원료의약품으로 사용하여 제조하는 원료의약품은 이 가이드언스를 적용한다. 이 가이드언스는 벌크 상태로 포장된 완제의약품에는 적용되지 않는다. 이 가이드언스는 특정한 유형의 원료의약품에 대해 규정된 PIC/S 부속서 2부터 부속서 7까지 및 기타 PIC/S 부속서에서 기술한 손실(derogations)이 될 수 있는 모든 다른 약리 활성이 있는 출발물질에 적용된다.

이 가이드언스의 제18호 임상시험용 원료의약품에 규정된 사항은 권고사항이다.

“원료의약품 출발물질(API Starting Material)”이란 원료의약품 생산에 사용되며 원료의약품 구조의 중요한 부분이 되는 원료약품, 중간체 또는 다른 원료의약품을 말한다. 원료의약품 출발물질은 공급업체 등으로부터 구매하거나, 자사에서 생산할 수 있다. 원료의약품 출발물질은 일반적으로 화학적 특성 및 구조가 정의되어 있다.

제조업자는 원료의약품 생산이 시작되는 시점에 대한 근거를 정하고 문서화하여야 한다. 이는 합성공정의 경우 원료의약품 출발물질이 공정에 투입되는 시점이다. 다른 공정(예: 발효, 추출, 정제 등)의 경우에 각 경우별로 그 근거를 설정하여야 한다. 표1은 원료의약품 출발물질이 일반적으로 공정에 투입되는 시점을 제시하고 있다.

이러한 시점부터 중간체 및 원료의약품 또는 각각의 제조단계에 이 가이드언스에서 정하는 적절한 의약품 제조 및 품질관리 기준을 적용하여야 한다. 이는 원료의약품의 품질에 영향을 미치는 것으로 확인된 중요 공정단계의 밸리데이션을 포함한다. 다만, 제조업자가 어떤 공정단계에 대해 밸리데이션 실시를 결정했다고 해서 그 단계가 중요 공정단계라는 의미를 아님을 유의해야 한다.

이 가이드언스는 일반적으로 표1에서 음영으로 표시된 단계에 적용된다. 즉, 표1의 모든 단계에 적용해야 하는 것은 아니다. 원료의약품의 제조에 있어 원료의약품 초기 단계에서 최종 단계인 정제 및 포장으로 공정이 진행될수록 의약품 제조 및 품질관리 기준이 엄격하게 적용된다. 과립화, 코팅 또는 입도의 물리적 처리[예: 분쇄(milling), 미분화]와 같은 원료의약품의 물리적 공정은

최소한 이 가이드선의 기준에 적합하게 실시되어야 한다.

이 가이드선은 원료의약품 출발물질의 투입 이전 단계에는 적용되지 않는다.

**표1. 원료의약품 제조에 대한 이 별표의 적용**

제조 유형	제조 유형별 단계에 따른 이 별표의 적용				
화학적 제조	원료의약품 출발물질의 생산	공정에 원료의약품 출발물질 투입	중간체 생산	분리 및 정제	물리적 공정작업 및 포장
동물 유래 원료의약품	기관, 체액 또는 조직의 채취	절단, 혼합 및 초기 공정 또는 각각의 단계	공정에 원료의약품 출발물질 투입	분리 및 정제	물리적 공정작업 및 포장
식물 유래 추출 원료의약품	식물의 채집	절단, 초기 추출	공정에 원료의약품 출발물질 투입	분리 및 정제	물리적 공정작업 및 포장
원료의약품으 로 사용되는 생약 추출물	식물의 채집	절단, 초기 추출		추가 추출	물리적 공정작업 및 포장
세분(comminu ting) 또는 분말 생약으로 구성된 원료의약품	식물의 채집 및 재배 또는 각각의 수확	절단, 세분(commi nuting)			물리적 공정작업 및 포장
생명공학: 발효/세포배양	마스터 세포은행 및 제조용 세포은행의 설립	제조용 세포은행의 유지관리	세포 배양 및 발효 또는 각각의 단계	분리 및 정제	물리적 공정작업 및 포장
"고전적" 발효를 통해 생산된 원료의약품	세포은행의 설립	세포은행의 유지관리	발효공정에 세포 투입	분리 및 정제	물리적 공정작업 및 포장

의약품 제조 및 품질관리 기준의 요구사항 증가

## PIC/S PART II

### 1.2 Scope

This Guide applies to the manufacture of APIs for medicinal products for both human and veterinary use. It applies to the manufacture of sterile APIs only up to the point immediately prior to the APIs being rendered sterile. The sterilisation and aseptic processing of sterile APIs are not covered, but should be performed in accordance with the principles and guidelines of GMP as laid down in national legislations and interpreted in the GMP Guide including its Annex 1. In the case of ectoparasiticides for veterinary use, other standards than this Guide, that ensure that the material is of appropriate quality, may be used.

This Guide excludes whole blood and plasma as the PIC/S GMP Guide for Blood Establishments lays down the detailed requirements for the collection and testing of blood. However, it does include APIs that are produced using blood or plasma as raw materials. Finally, the Guide does not apply to bulk-packaged medicinal products. It applies to all other active starting materials subject to any derogations described in the annexes to the GMP Guide, in particular Annexes 2 to 7 where supplementary guidance for certain types of API may be found. The annexes will consequently undergo a review but in the meantime and only until this review is complete, manufacturers may choose to continue to use Part I of the basic requirements and the relevant annexes for products covered by those annexes, or may already apply Part II.

Section 19 contains guidance that only applies to the manufacture of APIs used in the production of investigational medicinal products although it should be noted that its application in this case, although recommended, is not required in PIC/S countries.

An "API Starting Material" is a raw material, intermediate, or an API that is used in the production of an API and that is incorporated as a

significant structural fragment into the structure of the API. An API Starting Material can be an article of commerce, a material purchased from one or more suppliers under contract or commercial agreement, or produced in-house. API Starting Materials normally have defined chemical properties and structure.

The manufacturer should designate and document the rationale for the point at which production of the API begins. For synthetic processes, this is known as the point at which "API Starting Materials" are entered into the process. For other processes (e.g. fermentation, extraction, purification, etc), this rationale should be established on a case-by-case basis. Table 1 gives guidance on the point at which the API Starting Material is normally introduced into the process.

From this point on, appropriate GMP as defined in this Guide should be applied to these intermediate and/or API manufacturing steps. This would include the validation of critical process steps determined to impact the quality of the API. However, it should be noted that the fact that a manufacturer chooses to validate a process step does not necessarily define that step as critical. The guidance in this document would normally be applied to the steps shown in gray in Table 1. It does not imply that all steps shown should be completed. The stringency of GMP in API manufacturing should increase as the process proceeds from early API steps to final steps, purification, and packaging. Physical processing of APIs, such as granulation, coating or physical manipulation of particle size (e.g. milling, micronizing), should be conducted at least to the standards of this Guide.

This GMP Guide does not apply to steps prior to the introduction of the defined "API Starting Material".

### 1.3 용어의 정의

기 준
-----

이 기준에서 사용하는 용어의 정의는 별표 1의 의약품 제조 및 품질관리 기준의 제1호에 따른다.
-------------------------------------------------------

## 2. 품질경영

### 2.1 원칙

기 준
가. 품질은 제조에 관련된 모든 사람의 책임이다. 나. 원료의약품의 제조업자는 경영진과 작업원이 참여하는 효과적인 품질경영시스템을 수립하고 이를 문서화하여 시행하여야 한다. 다. 품질경영시스템은 원료의약품 품질의 신뢰성을 보증하기 위하여 필요한 활동과 조직, 절차, 공정 등을 포함하며, 모든 품질 관련 활동을 규정하고 문서화하여야 한다. 라. 제조소에 서로 독립된 제조부서와 품질(보증)부서를 두고 각각 책임자를 두어야 하며, 이 경우 겸직하여서는 아니 된다. 다만, 방사성의약품 제조업소, 의료용 고압가스 제조업소 또는 모든 품목을 위탁제조하거나 소분(小分)하는 업소의 경우에는 겸직할 수 있다. 마. 라목의 책임자는 법 제36조제3항에 따른 제조관리자로서 이 기준에 관한 충분한 지식을 가진 사람이어야 한다.

### 해 설

#### 1. 기준 가. 나.

- 1) 품질은 제조에 관련된 모든 사람의 책임이다.
- 2) 원료의약품의 제조업자는 경영진과 적절한 작업원이 참여하는 효과적인 품질경영시스템을 수립하고 이를 문서화하여 시행하여야 한다.
- 3) 식품의약품안전처의 실사, 심각한 의약품 제조 및 품질관리 기준 결함, 제품 이상 및 관련 조치사항(예: 품질 관련 불만, 회수, 규제 조치 등)을 적시에 책임 있는 경영진에게 보고하는 절차를 갖추어야 한다.

### 참고자료

PIC/S PART II
2. QUALITY MANAGEMENT

## 2.1 Principles

2.10 Quality should be the responsibility of all persons involved in manufacturing.

2.11 Each manufacturer should establish, document, and implement an effective system for managing quality that involves the active participation of management and appropriate manufacturing personnel.

2.18 Procedures should exist for notifying responsible management in a timely manner of regulatory inspections, serious GMP deficiencies, product defects and related actions (e.g. quality related complaints, recalls, regulatory actions, etc.).

## 2. 기준 다.

- 1) 품질경영시스템은 원료의약품 품질과 순도에 대한 신뢰성을 보증하기 위한 조직, 절차, 공정 및 자원과 필요한 활동을 포함하며, 모든 품질 관련 활동을 정하고 문서화하여야 한다.
- 2) 모든 품질 관련 활동은 그 수행 시점에 기록하여야 한다.
- 3) 수립된 절차에서 벗어난 모든 일탈은 문서화하고 설명하여야 한다. 중대한 일탈에 대해서는 조사를 실시하고 조사 내용과 그 결론을 문서화해야 한다.
- 4) 다음과 같은 사용(예: 2.2 품질보증부서책임자 4. 기준 라항에 설명된 바에 따른 격리보관 하에서의 출고 또는 평가 중인 원료약품이나 중간체의 사용)을 허가하는 적절한 시스템이 갖추어져 있지 않다면, 품질부서에 의한 평가가 적합하게 완료되기 전에는 어떠한 원자재도 출고하거나 사용하지 않아야 한다.

### 참고자료

## PIC/S PART II

### 2. QUALITY MANAGEMENT

#### 2.1 Principles

2.12 The system for managing quality should encompass the organisational structure, procedures, processes and resources, as well as

activities necessary to ensure confidence that the API will meet its Intended specifications for quality and purity. All quality related activities should be defined and documented.

2.15 All quality related activities should be recorded at the time they are performed.

2.16 Any deviation from established procedures should be documented and explained. Critical deviations should be investigated, and the investigation and its conclusions should be documented.

2.17 No materials should be released or used before the satisfactory completion of evaluation by the quality unit(s) unless there are appropriate systems in place to allow for such use (e.g. release under quarantine as described in Section 10.20 or the use of raw materials or intermediates pending completion of evaluation).

#### 캐나다 GUI-0104

##### 4.1 지도하는 원칙

Food and Drug Regulations의 Division 2 Part C가 요구되는 어떠한 활동이나 설정된 자격증의 소지자는 원료의 제조, 포장, 표시작업, 실험, 수입, 유통, 도매 등의 모든 것들이 제형에 관한 마케팅권한 부여에 승인된 규격에 부합하고 이러한 규정을 준수한다는 것을 반드시 보장해야 한다. 그리고 잘못된 품질과 안전으로 인해 소비자를 위험에 빠뜨려서는 안 된다.

이와 같은 품질의 목표 성취는 숙련된 관리의 책임이고, 이는 공급자 내부에서 다방면의 부서와 모든 직책의 인원들의 참여와 행동이 요구된다. 규정준수를 보장하기 위해서는 GMP, 품질보증과 관리, 조직의 구조, 절차, 공정과 자원, 마찬가지로 원료의약품의 품질과 순도가 목표한 규격에 적합하다는 것을 보장하기 위해 필요한 활동 등에 대한 lifecycle 및 위험관리, 이와 같은 사항들을 포함하고, 완벽한 구성을 갖춘 적합하게 적용된 품질 관리 시스템이 반드시 필요하다. 품질에 관련된 모든 품질 관리 시스템은 반드시 명확해야 하고 문서화되어야 하며 이 시스템의 효과는 모니터링 되어야 한다.

##### 4.1 Guiding Principle

The holder of an establishment licence, or any activity to which the

requirements of Division 2 Part C of the Food and Drug Regulations are applicable, must ensure that the fabrication, packaging, labelling, testing, importation, distribution, and wholesaling of APIs comply with these requirements and as per approved specifications in the marketing authorization of the drug in dosage form, and do not place consumers at risk due to inadequate safety and quality.

The attainment of this quality objective is the responsibility of senior management and requires the participation and commitment of personnel in many different departments and at all levels within the establishment and its suppliers.

To ensure compliance, there must be a comprehensively designed and correctly implemented quality management system that incorporates GMP, quality assurance and control, lifecycle and risk management as appropriate such as the organisational structure, procedures, processes and resources, as well as activities necessary to ensure confidence that the API will meet its intended specifications for quality and purity. The quality management system including all quality related activities should be defined and fully documented, and its effectiveness monitored.

#### 일본 MHLW Ordinance No. 136

##### 제2장 의약품 제조업자

##### 제10조 적정한 제조 관리 및 품질 관리의 확보

의약품의 제조 판매업자는 품질 관리 업무 절차서 등에 따라 품질보증 부서의 미리 지정한 사람에게 다음 각 호의 업무를 하게 하여야 한다.

(1) 제조업자 등의 제조 관리 및 품질 관리가 법 제14조제2항제4호 및 제18조제2항의 규정에 따라 후생노동성령에서 정하는 기준과 사항 및 제7조에 규정하는 바에 따라 적정하고 원활하게 실시되고 있는지 정기적으로 확인하고 그 결과에 관한 기록을 만든다.

(2) 품질 보증 이외의 사람이 제1항에 규정하는 확인 및 기록을 만들 경우에는 그 결과를 품질보증에 대하여 서면으로 보고한다.

2. 의약품 제조 판매업자는 제조업자 등의 제조 관리 및 품질 관리에 관하여 개선이 필요한 경우에는 품질 관리 업무 지침 등에 의거, 품질 보증 책임자에게 다음 각 호의 업무를 수행시켜야 한다.

(1) 생산업자 등에 대하여 소요의 조치를 강구하도록 문서로 지시한다.

- (2) 제조업자 등에 대하여 해당 조치의 실시 결과의 보고를 요구하고, 보고를 적정하게 평가하며, 필요한 경우 그 제조소 등을 현장 확인하고 그 결과에 관해 기록한다.
  - (3) 제2항의 평가 및 확인 결과를 총괄 제조 판매 책임자에 대해 서면으로 보고한다.
5. 의약품의 제조 판매업자는 적정하고 원활한 제조 관리 및 품질 관리의 실시에 필요한 품질 정보를 제조업자 등에게 제공해야 한다.

Chapter 2 Manufacturers of Drugs, etc.

Article 10 Ensuring Proper Manufacturing Control and Quality Control

Article 10 The marketing authorisation holder of drugs shall have the person designated beforehand in the quality assurance department conduct the following duties in accordance with the quality assurance duty procedure documents, etc.

- (1) To periodically verify that the manufacturing control and quality control by the manufacturers, etc. is conducted properly and efficiently in accordance with the standards and items specified in MHLW Ministerial Ordinances that are provided to be established under the provisions of Item (4) of Paragraph 2 of Article 14 and Paragraph 2 of Article 18 of Law and in accordance with the contract specified in Article 7 of this Ministerial Ordinance, and to establish records regarding the results of the verification, and
  - (2) To have the person other than the quality assurance manager, in case where he/she conducts the verification and establishment of records specified in preceding Item (1), report in writing the results of the verification and establishment of records to the quality assurance manager.
2. The marketing authorisation holder of drugs, in case where improvements are necessary for the manufacturing control and quality control conducted by the manufacturers, etc., shall have the quality assurance manager conduct the following duties in accordance with the quality assurance duty procedure documents, etc.
- (1) To instruct in writing the manufacturers, etc. to take necessary actions,
  - (2) To request the manufacturers, etc. to report the results of the actions taken, to evaluate the results properly, to conduct, where

necessary, on-site verification of the manufacturing site, etc. and to establish records concerned with the results of the evaluation and verification, and

(3) To report in writing the results of the evaluation and verification specified in preceding Item (2) to the general marketing manager.

5. The marketing authorisation holder of drugs shall provide the manufacturers, etc. with the information on the quality of the drugs necessary for conducting the manufacturing control and quality control properly and efficiently.

### 3. 기준 라.

1) 품질부서는 생산부서와 독립적이어야 하고 품질보증과 품질관리를 모두 책임져야 한다. 품질부서는 조직의 규모와 구성에 따라서 품질보증 부서와 품질관리 부서로 분리될 수도 있고 개인 또는 그룹의 형태일 수도 있다.

2) 겸직 제한

가) 독립의 원칙에 따라 품질(보증)부서책임자와 제조부서책임자는 겸직할 수 없다. 다만 소분 작업하는 업소의 경우 겸직할 수 있다.

나) 약사법 규정에 따라 품질(보증)부서책임자와 제조부서책임자는 당해 제조소의 제조관리업무 이외의 업무에 종사할 수 없다.

3) 중간체와 원료의약품의 출하 책임자를 지정해야 한다.

### 참고자료

## PIC/S PART II

### 2. QUALITY MANAGEMENT

#### 2.1 Principles

2.13 There should be a quality unit(s) that is independent of production and that fulfills both quality assurance (QA) and quality control (QC) responsibilities. This can be in the form of separate QA and QC units or a single individual or group, depending upon the size and structure of the organization.

2.14 The persons authorised to release intermediates and APIs should be specified.

**일본 MHLW Ordinance No. 179**

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리

제4조 제조부서 및 품질부서

제조업자 등은 제조소마다 법 제17조제3항에 규정하는 의약품 제조관리자 및 법 제68조의2제1항에 규정하는 생물 유래 제품(법 제2조제9항에 규정하는 생물 유래 제품을 말한다. 이하 같다)의 제조를 관리하는 자(외국 제조업체의 경우에는 법 제13조의3제1항의 규정에 의하여 인증을 받은 제조 곳의 책임자 또는 해당 외국 제조자가 미리 지정한 자)(이하 "제조관리자"로 총칭한다.)의 감독 하에 생산 관리와 관련된 부서(이하 "제조 부서"라 한다) 및 품질 관리에 관한 부서(이하 "품질 부서"라 한다)를 두어야 한다.

2. 품질 부서는 제조 부서에서 독립되어 있어야 한다.

Chapter 2. Manufacturing Control and Quality Control in Manufacturing Sites of Drug Manufacturers, etc.

Article 4 Manufacturing Department and Quality Department

Manufacturer, Etc. shall put, at each manufacturing site, an organizational department in charged of manufacturing control (hereinafter referred to as "Manufacturing Control Department") and an organizational department in charge of quality control (hereinafter referred to as "Quality Control Department") under the supervision of a drug manufacturing manager as defined under Article 17, Paragraph 3 of the Law and a person who administrates manufacturing of biological products (as defined under Article 2, Paragraph 9 of the Law) as defined under Article 68-2, Paragraph 1 of the Law (for a Foreign Manufacturer, a person responsible at a manufacturing site approved in accordance with Article 13-3, Paragraph 1 of the Law or a person who is designated by the Foreign Manufacturer in advance) (hereinafter referred to collectively as a "Product Control Manager").

2. The Quality Control Department shall be independent of the Manufacturing Control Department.

#### 4. 기준 마.

제조 및 품질(보증)부서 책임자는 이 기준에 관한 충분한 교육을 받아야 한다. 제조관리자는 의약품 등의 안전성, 유효성 확보 및 제조, 품질관리에 관한 교육을 정기적으로 받아야 한다. 제조관리자로 임명된 자는 3개월 이내에 필수 교육을 이수해야 하며 2년에 16시간 이상을 이수해야 한다.

#### 참고자료

##### 일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리

제12조 의약품 제조소로부터 출하관리

제조업자 등은 품질 부서에 작업 절차 등에 의거, 제조 관리 및 품질 관리의 결과를 적절하게 평가하고 제품의 제조소에서 출하 여부를 결정하는 업무를 하게 하여야 한다.

2. 제1항의 업무를 행하는 자는 해당 업무를 적정하고 원활하게 실시할 수 있는 능력을 가진 자여야 한다.

Chapter 2 Manufacturing Control and Quality Control in Manufacturing Site of Drug Manufacturers, etc.

Article 12 Control of Release from Manufacturing Site

A Manufacturer, Etc. shall have the Quality Control Department evaluate appropriately results of the manufacturing control and the quality control in accordance with Operating Procedures, Etc., and determine whether or not to release Products from the manufacturing site.

2. Persons in charge of the duties of the preceding Paragraph shall be able to perform the duty appropriately and smoothly.

#### Guideline Link

1. 미국 GMP 가이드라인

1) Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations

V. THE QUALITY SYSTEMS MODEL

## 5. 기타

의약품의 품질목표를 달성하기 위한 품질경영 중 품질위험관리에 대해서는 PIC/S PART II에서 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 2. 품질 경영

##### 2.2 품질위험관리(QRM)

2.20 품질위험관리는 유효성분의 품질에 있어서 위험에 대한 평가, 관리, 의사소통 및 검토를 하기위한 체계적 과정으로 사전적, 회고적 적용이 모두 가능하다.

2.21 품질위험관리 시스템은 다음 사항을 보증하여야 한다.

- 품질관련 위험에 대한 평가는 과학적 지식 및 과정을 통한 경험을 기반으로 하며 유효성분 사용자와의 의사소통을 통해 궁극적으로 환자의 보호에 연결된다.
- 품질위험관리 과정에 있어서 노력, 형식 및 문서화의 수준은 위험의 수준과 상응한다.

##### 2. QUALITY MANAGEMENT

##### 2.2 Quality Risk Management

2.20 Quality risk management is a systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the active substance. It can be applied both pro-actively and retrospectively.

2.21 The quality risk management system should ensure that:

- the evaluation of the risk to quality is based on scientific knowledge, experience with the process and ultimately links to the protection of the patient through communication with the user of the active substance.
- the level of effort, formality and documentation of the quality risk management process is commensurate with the level of risk. Examples of the processes and applications of quality risk management can be found, inter alia, in Annex 20.

## 2.2 품질부서의 책임

기 준
<p>품질(보증)부서 책임자는 원자재·중간체 및 완제품의 품질관리 및 품질보증을 담당하는 부서의 책임자로서 다음 각 목의 사항을 이행하여야 한다.</p> <p>가. 품질관리를 적절히 하기 위하여 제품표준서 및 품질관리기준서에 성명을 적고 서명하여 승인을 받아 갖추어 두고 운영하여야 한다.</p> <p>나. 제6.2호나목1)의 시험지시서에 의하여 시험을 지시하고 시험지시서에 따라 시험이 진행되는지를 점검·확인하여야 하며, 일탈 및 기준일탈이 있는 경우에는 이를 조사하고 기록하여야 한다.</p> <p>다. 품질에 관련된 모든 문서와 절차를 검토하고 승인하여야 한다.</p> <p>라. 시험결과에 따라 원자재의 사용 여부, 제조공정의 진행 여부 또는 제품의 출하 여부를 결정하고 그 결과를 미리 정한 절차에 따라 관련 부서에 통지하여야 한다.</p> <p>마. 제2.4호의 자율점검을 계획하고 추진하여야 한다.</p> <p>바. 제2.5호의 제품품질평가를 하여야 한다.</p> <p>사. 제4호나목의 환경관리에 관한 사항을 승인하고 주관하여야 한다.</p> <p>아. 제8.1호가목 및 제11.1호가목의 시험성적서 및 제조단위별 제조기록서의 내용을 검토하고 제품의 출하를 승인하여야 한다.</p> <p>자. 제11.2호의 안정성 시험을 하여야 한다.</p> <p>차. 제12호의 밸리데이션에 관한 사항을 승인하고 주관하여야 한다. 다만, 특별한 사유로 품질(보증)부서 책임자가 일부 밸리데이션 업무에 대하여 별도의 관리자를 지정하는 경우에는 그렇지 않다.</p> <p>카. 제13호의 변경관리를 승인하여야 한다.</p> <p>타. 부적합품이 규정된 절차대로 처리되고 있는지를 확인하여야 한다.</p> <p>파. 제15호의 불만처리 및 제품회수에 관한 사항을 주관하여야 한다.</p> <p>하. 제조 또는 시험의 수탁자와 주요 원자재의 제조업자를 평가하여야 한다.</p> <p>거. 중요 기계·설비의 유지 및 교정의 관리에 관한 사항을 확인하여야 한다.</p> <p>너. 원료약품, 자재 및 완제품의 보관관리 담당자를 지정하여야 한다.</p>

품질(보증)부서 책임자는 원자재·중간체 및 완제품의 품질관리 및 품질보증을 담당하는 부서의 책임자로, 품질부서의 책임자는 모든 품질관련 문제에 관여하

여야 한다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

2. 품질 경영

2.3 품질부서의 책임

2.30 품질부서는 모든 품질관련 문제에 관여하여야 한다.

2. QUALITY MANAGEMENT

2.3 Responsibilities of the Quality Unit(s)

2.30 The quality unit(s) should be involved in all quality-related matters.

**해설**

1. 기준 가.

제품표준서 및 품질관리기준서의 필요부분을 필요한 장소에서 활용할 수 있도록 한다. SOP는 최신 개정판이어야 하며 개정 전의 것이 활용되지 않도록 주의하여 관리하여야 한다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

2. 품질 경영

2.3 품질부서의 책임

2.31 품질부서는 모든 적절한 품질 관련 문서를 검토하고 승인하여야 한다.

2.32 독립적인 품질부서의 주요 책임사항은 위임해서는 안 된다. 이러한 책임사항은 서면으로 기술하여야 하며 다음 사항을 포함하되 이에 국한되지는 않는다.

5. 모든 규격서 및 표준제조지시서 승인

<p>2. QUALITY MANAGEMENT</p> <p>2.3 Responsibilities of the Quality Unit(s)</p> <p>2.31 The quality unit(s) should review and approve all appropriate quality-related documents.</p> <p>2.32 The main responsibilities of the independent quality unit(s) should not be delegated. These responsibilities should be described in writing and should include but not necessarily be limited to:</p> <p>5. Approving all specifications and master production instructions;</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p><b>미국 Title 21 CFR Part 211</b></p>
<p>Sec.211.22 품질관리 부서의 책임</p> <p>(d) QCU의 책임과 업무 절차를 문서화하며, 이와 같은 절차 문서를 준수한다.</p>
<p>Sec.211.22 Responsibilities of quality control unit.</p> <p>(d) The responsibilities and procedures applicable to the quality control unit shall be in writing; such written procedures shall be followed.</p>

<p><b>일본 MHLW Ordinance No. 136</b></p>
<p>제2장 의약품의 품질보증 기준</p> <p>제6조 품질 보증 업무 절차에 대한 문서</p> <p>2. 의약품 제조 판매업자는 총괄 제조 판매 책임자의 업무를 수행하는 사무소에 제1항에 규정하는 품질 보증에 대한 절차문서 및 전항에 규정하는 품질 관리 업무 지침 (이하의 장에서 "품질 관리 업무 절차서 등"이라 한다.)을 비치하는 동시에 품질 관리 업무를 수행하는 다른 회사에 그 사본을 비치하여야한다.</p>
<p>Chapter 2 Standard for Quality Assurance for Drugs</p> <p>Article 6 Quality Assurance Duty Procedure Documents</p> <p>2. The marketing authorisation holder of drugs shall place the quality standard code specified in preceding Article and the quality assurance duty procedure documents specified in preceding Paragraph 1 (hereinafter referred to as "quality assurance duty procedure documents, etc." in this Chapter) in the office where the general marketing manager conducts his/her duties, and also place copies thereof in other</p>

offices where the quality assurance duties are conducted.

## 2. 기준 나.

- 1) 시험지시는 시험대상 의약품(제조번호 또는 관리번호)을 지정하고 이후의 관리를 위하여 시험번호를 부여한 다음, 시험항목과 시험방법 및 기준을 지정하고 지시자의 서명과 지시연월일을 기재한 후 시험을 지시하며, 시험이 시험지시서에 따라 진행되는지를 점검·확인한다.
- 2) 시험지시서는 “시험지시 및 성적서”에 포함하여 작성할 수 있다.
- 3) 일탈 및 기준일탈이 있는 경우 이를 조사하고 기록한다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 2. 품질 경영

##### 2.3 품질부서의 책임

2.32 독립적인 품질부서의 주요 책임사항은 위임해서는 안 된다. 이러한 책임사항은 서면으로 기술하여야 하며 다음 사항을 포함하되 이에 국한되지는 않는다.

3. 작성 완료된 중요 공정단계의 제조단위 생산 기록 및 시험관리 기록을 원료의약품 출하 이전에 검토
4. 중대한 일탈이 조사 및 해결되었음을 확인

#### 2. QUALITY MANAGEMENT

##### 2.3 Responsibilities of the Quality Unit(s)

2.32 The main responsibilities of the independent quality unit(s) should not be delegated. These responsibilities should be described in writing and should include but not necessarily be limited to:

3. Reviewing completed batch production and laboratory control records of critical process steps before release of the API for distribution;
4. Making sure that critical deviations are investigated and resolved;

#### 미국 Title 21 CFR Part 211

Sec.211.22 품질관리 부서의 책임

- (a) 모든 원료, 의약품 용기, 마개, 공정 물품, 포장자재, 표시작업, 의약품의 적/부 판정 권한 및 책임과 제조 중에 어떤 오류도 발생하지 않았거나 오류가 발생했더라도 이를 충분하게 조사했는지 확인하기 위한 제조 기록서의 검토 권한을 갖춘 품질관리조직(QCU)이 있어야 한다. 또한 QCU는 계약에 의거하여 다른 회사가 제조, 가공, 포장 또는 보관한 의약품의 적/부를 결정할 책임이 있다.
- (b) QCU는 원료, 의약품 용기 마개, 포장자재, 공정물품, 의약품의 시험 및 적/부 평가를 위한 적절한 시험 시설을 활용할 수 있어야 한다.

Sec.211.22 Responsibilities of quality control unit.

- (a) There shall be a quality control unit that shall have the responsibility and authority to approve or reject all components, drug product containers, closures, in-process materials, packaging material, labeling, and drug products, and the authority to review production records to assure that no errors have occurred or, if errors have occurred, that they have been fully investigated. The quality control unit shall be responsible for approving or rejecting drug products manufactured, processed, packed, or held under contract by another company.
- (b) Adequate laboratory facilities for the testing and approval (or rejection) of components, drug product containers, closures, packaging materials, in-process materials, and drug products shall be available to the quality control unit.

### 3. 기준 다.

품질(보증)부서 책임자는 품질관리와 관련된 문서와 환경관리 사항을 검토·승인·주관 관리하여야 한다는 규정으로 사내규정에 따라 별도 관리자에게 위임할 수 있다.

참고자료

PIC/S PART II

2. 품질 경영

<p>2.3 품질부서의 책임</p> <p>2.32 독립적인 품질부서의 주요 책임사항은 위임해서는 안 된다. 이러한 책임사항은 서면으로 기술하여야 하며 다음 사항을 포함하되 이에 국한되지는 않는다.</p> <p>6. 중간체 또는 원료의약품의 품질에 영향을 주는 모든 절차에 대한 승인</p>
<p>2. QUALITY MANAGEMENT</p> <p>2.3 Responsibilities of the Quality Unit(s)</p> <p>2.32 The main responsibilities of the independent quality unit(s) should not be delegated. These responsibilities should be described in writing and should include but not necessarily be limited to:</p> <p>6. Approving all procedures impacting the quality of intermediates or APIs;</p>

<p><b>일본 MHLW Ordinance No. 136</b></p>
<p>제6조 품질 보증 업무 절차에 대한 문서</p> <p>의약품의 제조 판매업자는 품질 관리 업무를 적정하고 원활히 실시하기 위해 다음의 절차에 관한 문서 (이하의 장에서 "품질 관리 업무 지침"이라 한다.)를 작성하여야 한다.</p> <p>(2) 적정한 제조 관리 및 품질 관리 확보에 관한 절차</p> <p>(8) 문서 및 기록 관리에 대한 절차</p>
<p>Article 6 Quality Assurance Duty Procedure Documents</p> <p>The marketing authorisation holder of drugs shall establish documents for the following procedures for proper and efficient conduct of the quality assurance duties (hereinafter referred to as "quality assurance duty procedure documents" in this Chapter).</p> <p>(2) The procedure for ensuring the proper manufacturing control and</p> <p>(8) The procedure for controlling the documents and records,</p>

**4. 기준 라.**

시험결과에 따라 원자재의 사용 여부, 제조공정의 진행 여부 또는 제품의 출하 여부를 결정하고 그 결과를 미리 정한 절차에 따라 관련 부서에 통지하여야 한다. 다만, 품질부서의 승인을 받고 적절한 관리 및 문서가 갖추어

져 있는 경우 원료의약품과 중간체를 격리 상태에서 회사의 관리 하에 있는 다른 조직으로 이송할 수 있다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

2. 품질 경영  
2.3 품질부서의 책임  
2.32 독립적인 품질부서의 주요 책임사항은 위임해서는 안 된다. 이러한 책임 사항은 서면으로 기술하여야 하며 다음 사항을 포함하되 이에 국한되지는 않는다.  
2. 원료약품, 중간체, 포장 및 표시재료의 출고 또는 부적합 판정시스템 수립  
13. 원자재가 적절하게 시험되고 그 결과가 보고되었는지 확인

2. QUALITY MANAGEMENT  
2.3 Responsibilities of the Quality Unit(s)  
2.32 The main responsibilities of the independent quality unit(s) should not be delegated. These responsibilities should be described in writing and should include but not necessarily be limited to:  
2. Establishing a system to release or reject raw materials, intermediates, packaging and labelling materials;  
13. Making sure that materials are appropriately tested and the results are reported;

**미국 Title 21 CFR Part 211**

Sec.211.22 품질관리 부서의 책임  
(a) 모든 원료, 의약품 용기, 마개, 공정 물품, 포장자재, 표시작업, 의약품의 적/부 판정 권한 및 책임과 제조 중에 어떤 오류도 발생하지 않았거나 오류가 발생했더라도 이를 충분히 조사했는지 확인하기 위한 제조 기록서의 검토 권한을 갖춘 품질관리조직(QCU) 이 있어야 한다. 또한 QCU는 계약에 의거하여 다른 회사가 제조, 가공, 포장 또는 보관한 의약품의 적/부를 결정할 책임이 있다.

- (b) QCU는 원료, 의약품 용기 마개, 포장자재, 공정물품, 의약품의 시험 및 적/부 평가를 위한 적절한 시험 시설을 활용할 수 있어야 한다.
- (c) QCU는 의약품의 확인, 함량, 품질, 순도에 영향을 주는 모든 절차와 규격을 승인하거나 기각할 책임이 있다.
- (d) QCU의 책임과 업무 절차를 문서화하며, 이와 같은 절차 문서를 준수한다.

**일본 MHLW Ordinance No. 179**

제1절 일반사항 (제조소로부터의 출하)

제12조 제조업자 등은 품질 부서와 작업 절차 등에 의거, 제조 관리 및 품질 관리의 결과를 적절하게 평가하고 제품의 제조소에서 출하 여부를 결정하는 업무를 하도록 하여야 한다.

2. 제1항의 업무를 행하는 자는 당해 업무를 적정하고 원활하게 실시 할 수 있는 능력을 가진 자이어야 한다.
3. 생산업자 등은 제1항의 업무를 하는 자가 당해 업무를 수행함에 있어 차질이 생길 수 없도록 해야 한다.
4. 생산업자 등은 제 1 항의 결정이 적정하게 이루어질 때까지 제조소에서 제품을 출하해서는 안 된다.

Section 1 General Rules (Control of Release from Manufacturing Site)

Article 12 A Manufacturer, Etc. shall have the Quality Control Department evaluate appropriately results of the manufacturing control and the quality control in accordance with Operating Procedures, Etc., and determine whether or not to release Products from the manufacturing site.

2. Persons in charge of the duties of the preceding Paragraph shall be able to perform the duty appropriately and smoothly.
3. A Manufacturer, Etc. shall ensure that the person(s) in charge of the duties under Paragraph 1 of this Article perform them unhindered.
4. A Manufacturer, Etc. shall not release Products from the manufacturing site until a determination is properly made under Paragraph 1 of this Article.

**일본 MHLW Ordinance No. 136**

제6조 (품질 보증 업무 절차에 대한 문서)

제6조 의약품의 제조 판매업자는 품질 관리 업무를 적정하고 원활히 실시하기 위해 다음 절차에 관한 문서 (이하의 장에서 "품질 관리 업무 지침"이라 한다)를 작성하여야한다.

(1) 시장에 출하 관리에 대한 절차

#### 제9조 (시장출하의 관리)

제9조 의약품의 제조 판매업자는 품질관리 업무 절차서 등에 의거, 제조 관리 및 품질관리의 결과가 적절하게 평가되어 있는지를 확보하고 시장의 출하여부 결정이 적정하고 원활하게 수행 되었는지를 확인해야 한다. 또한 적절한 결정이 있기 전까지는 의약품을 시장에 출하해서는 안 된다.

2. 의약품 제조판매업자는 품질관리 업무 절차서 등에 따라 품질 보증 부서의 담당자를 미리 지정하거나 또는 해당 제품의 제조 관리 및 품질관리 결과를 적절하게 평가하고 각 로트마다 시장에 출하여부를 결정하고(로트를 구성하지 않는 의약품에 대해서는 제조번호라고 칭한다.), 그 결과 및 출하처 등 시장에 출하에 관한 기록 등을 작성하는 것을 수립해야 한다.

3. 앞의 제2항에 규정된 시장의 출하 여부 결정을 수행하는 자는 업무를 원활히 수행할 수 있는 능력을 가진 자이어야 한다.

4. 의약품 제조 판매업자는 품질 보증 이외의 사람이 시장에 출하 여부 결정을 할 경우에는 그 사람의 시장에 출하 여부 결정 결과 등을 품질 보증 책임자에 대해 문서로 적정하게 보고하여야 한다.

5. 의약품의 제조 판매업 제2항의 업무를 제조업자가 수행하는 경우에는 다음 각 사항에 따라 반드시 따라야 한다.

(1) 협의된 계약에 따라 사전에 다음과 같은 사항을 제조업자와 합의해야 된다.

a. 제조업자가 진출할 시장의 출하관리에 대한 지침.

b. 제조소 제품과 관련한 해당 제2항의 업무를 행하는 자는 사전에 지정하도록 한다.

c. 규정된 절차에서 일탈 등이 발생되면 제조업자는 신속하게 해당 일탈에 대해 품질 보증 책임자에게 서면으로 보고해야 한다. 또한 품질보증 책임자의 지시에 따라 시장의 출하여부를 결정하도록 한다.

d. 제조 판매업자는 제조업자의 시장 출하와 관련된 업무가 적절히 수행되고 있는지 정기적으로 확인할 수 있는 권한이 있다.

(2) 사전에 품질보증 부서의 지정된 사람은 상기 (1) d 항의 규정이 바르게 시행되는지 확인해야 하며 그 확인 결과에 대한 기록의 작

성을 수행해야 한다.

- (3) 품질 보증 책임자는 제조업자가 진출하는 시장 출하에 대해 개선이 필요한 경우에는 다음과 같은 사항을 실시하도록 한다.
    - a. 해당 제조자에 대하여 필요한 조치를 문서로 지시하도록 한다.
    - b. 해당 제조업체의 조치의 실시 결과를 요구할 수 있으며 해당 결과를 적절하게 평가해야 한다. 필요한 경우에는 제조소 현장 확인과 그 결과에 관한 기록 등을 남길 수 있도록 절차를 수립해야 한다.
    - c. 평가 및 확인 결과를 총괄 제조 판매 책임자에 대해 서면으로 보고한다.
  - (4) 품질 보증 책임자 이외의 다른 사람이 (2) 항에서 규정하는 확인이나 기록 작성을 지시한 경우는 그 결과와 수립된 사항들을 품질 보증 책임자에게 서면으로 보고해야 한다.
6. 의약품의 제조 판매업자는 품질 관리 운영 절차 등에 따라 시장 출하 여부를 결정하는 사람에게 필요한 해당 의약품에 관한 품질, 효능, 안정성에 대한 정보를 적절하게 제공해야 한다.

#### Article 6 (Quality Assurance Duty Procedure Documents)

Article 6 The marketing authorisation holder of drugs shall establish documents for the following procedures for proper and efficient conduct of the quality assurance duties (hereinafter referred to as "quality assurance duty procedure documents" in this Chapter).

- (1) The procedure for controlling market release,

#### Article 9 (Control of Market Release)

Article 9 The marketing authorisation holder of drugs shall, in accordance with the quality assurance duty procedure documents, etc., ensure that the results of the manufacturing control and quality control are properly evaluated and that the decisions on market release are made properly and efficiently, and shall not allow the shipment of the drugs until the decisions are properly made.

2. The marketing authorisation holder of drugs shall, in accordance with the quality assurance duty procedure documents, etc., have the person designated beforehand in the quality assurance department or the manufacturers of the products properly evaluate the results of the manufacturing control and quality control, make decisions on market release for each lot (for each manufacturing

number, in case where the drugs do not constitute a lot, and hereinafter referred to as such) and establish records of the results of the evaluation and decisions and records concerned with the market release including the shipping consignees.

3. The person who conducts the duties of making decisions on market release specified in preceding Paragraph 2 shall have competence for conducting the duties properly and efficiently.
4. The marketing authorisation holder of drugs shall, in case where any person other than the quality assurance manager makes decisions on market release, have the person report properly in writing the results of the decisions, to the quality assurance manager.
5. In case where the marketing authorisation holder of drugs has the manufacturers conduct the duties specified in Paragraph 2 of this Article, the following duties shall be fulfilled.
  - (1) To conclude a contract, in advance, with the manufacturers for the following items,
    - a. Establishing the procedure for controlling market release conducted by the manufacturers,
    - b. Designating a person beforehand in the manufacturing site of the products who conducts the duties specified in Paragraph 2 of this Article,
    - c. Reporting promptly in writing, in case where any deviation from the procedure specified in preceding a. has occurred, the deviation to the quality assurance manager, and making decisions on market release and shipping the drugs to the market in accordance with the instructions of the quality assurance manager, by the manufacturers, and
    - d. Allowing the marketing authorisation holder to periodically verify that the manufacturers conduct the market release duties properly and efficiently.
  - (2) To have the person designated beforehand in the quality assurance department conduct the verification specified in preceding Item (1)d. and establish records concerned with the results of the verification properly,

- (3) To have the quality assurance manager conduct the following duties in case where improvements are necessary for the market release duties conducted by the manufacturers, and
- a. Instructing in writing the manufacturers to take necessary actions,
  - b. Requesting the manufacturers to report the results of the actions taken, evaluating the results properly, conducting, where necessary, on-site verification of the manufacturing site and establishing records concerned with the results of the evaluation and verification, and
  - c. Reporting in writing the results of the evaluation and verification specified in preceding b. to the general marketing manager.
- (4) To have the person other than the quality assurance manager, in case where he/she conducts the verification and establishment of records specified in preceding Item (2), report in writing the results of the verification and establishment of records to the quality assurance manager.
6. The marketing authorisation holder of drugs shall properly provide the person who makes decisions on market release in accordance with the quality assurance duty procedure documents, etc. with the information on the quality, efficacy and safety of the drugs necessary for making the decisions properly and efficiently.

## 5. 기준 마.

- 1) GMP 원칙의 준수 여부 확인을 위해 승인된 일정에 따라 정기적으로 자율점검을 실시한다. 이러한 점검 결과와 시정조치 사항은 문서화하고 이를 회사의 책임자(필요에 따라 대표자)에게 보고한다. 합의된 시정조치 사항은 일정기간 내에 효과적인 방법으로 완료하고 기록하여야 한다.
- 2) 자율점검(내부감사)은 지정받은 자격 있는 회사 내부인물이 독립적이고 상세한 방법으로 실시하여야 한다. GMP에 충분한 지식이 있는 외부전문가에 의한 독립적인 점검 역시 유용할 수 있다.

참고자료

PIC/S PART II

<p>2. 품질 경영</p> <p>2.3 품질부서의 책임</p> <p>2.32 독립적인 품질부서의 주요 책임사항은 위임해서는 안 된다. 이러한 책임사항은 서면으로 기술하여야 하며 다음 사항을 포함하되 이에 국한되지는 않는다.</p> <p>7. 내부감사(자체실사) 수행 확인</p> <p>2.5 내부감사(자체실사)</p>
<p>2. QUALITY MANAGEMENT</p> <p>2.3 Responsibilities of the Quality Unit(s)</p> <p>2.32 The main responsibilities of the independent quality unit(s) should not be delegated. These responsibilities should be described in writing and should include but not necessarily be limited to:</p> <p>7. Making sure that internal audits (self-inspections) are performed;</p> <p>2.5 Internal Audits (Self Inspection)</p>

<p><b>일본 MHLW Ordinance No. 136</b></p>
<p>제6조 (품질 보증 업무 절차에 대한 문서)</p> <p>의약품의 제조 판매업자는 품질 관리 업무를 적정하고 원활히 실시하기 위해 다음의 절차에 관한 문서(이하의 장에서 "품질 관리 업무 지침"이라한다)를 작성하여야 한다.</p> <p>(5) 자체 감사에 대한 절차</p>
<p>Article 6 (Quality Assurance Duty Procedure Documents)</p> <p>Article 6 The marketing authorisation holder of drugs shall establish documents for the following procedures for proper and efficient conduct of the quality assurance duties (hereinafter referred to as "quality assurance duty procedure documents" in this Chapter).</p> <p>(5) The procedure for the self-inspections,</p>

## 6. 기준 바.

공정의 일관성 확인을 위하여 정기적으로 제품별 품질 등 관련사항을 검토한다. 이러한 제품품질평가에 대한 구체적인 사항은 동 가이드스 2.5 제품품질평가 항목을 참고한다.

참고자료

PIC/S PART II

2. 품질 경영

2.3 품질부서의 책임

2.32 독립적인 품질부서의 주요 책임사항은 위임해서는 안 된다. 이러한 책임 사항은 서면으로 기술하여야 하며 다음 사항을 포함하되 이에 국한되지는 않는다.

15. 제품 품질평가 수행(제2.6호 참조)

2.6 제품 품질 평가

2.60 공정의 일관성을 입증하기 위하여 정기적으로 원료의약품 품질평가를 실시하여야 한다. 품질평가는 일반적으로 매년 실시하고 이를 문서화하여야 하며 적어도 다음 사항을 포함하여야 한다.

- 중요 공정관리 및 중요 원료의약품 시험 결과에 대한 검토
- 설정된 규격서에 부합하지 않은 모든 제조단위에 대한 검토
- 모든 중대한 이탈 또는 부적합 사항 및 관련 조사에 대한 검토
- 공정 또는 시험방법 상의 모든 변경사항에 대한 검토
- 안정성 모니터링 프로그램 결과에 대한 검토
- 모든 품질 관련 반품, 불만 및 회수에 대한 검토
- 시정 조치의 적절성에 대한 검토

2. QUALITY MANAGEMENT

2.3 Responsibilities of the Quality Unit(s)

2.32 The main responsibilities of the independent quality unit(s) should not be delegated. These responsibilities should be described in writing and should include but not necessarily be limited to:

15. Performing product quality reviews (as defined in Section 2.5)

2. QUALITY MANAGEMENT

2.6 Product Quality Review

7. 기준 아.

제조된 제품의 제조단위별 출하 승인 및 유통에 앞서 제품이 설정된 규격에 부합하는지 결정하기 위해 제조된 제품의 제조기록서 및 시험성적서를 검토·승인한다.

- 1) 제조기록서 및 시험성적서는 품질(보증)부서에서 검토한다.
- 2) 제품의 출하 승인에 앞서 모든 일탈, 기준일탈 등은 검토되어야 한다.
- 3) 품질(보증)부서 책임자는 출하를 승인하기 위해 제조단위별 제조기록서 및 시험성적서의 내용을 검토하고, 문서로 출하를 승인한다. 위탁제조·시험 제품의 경우에도 해당 기록서를 자사에서 정한 기준으로 검토한 후 출하를 승인한다.

**참고자료**

<b>PIC/S PART II</b>	
<p>2. 품질 경영</p> <p>2.3 품질부서의 책임</p> <p>2.32 독립적인 품질부서의 주요 책임사항은 위임해서는 안 된다. 이러한 책임사항은 서면으로 기술하여야 하며 다음 사항을 포함하되 이에 국한되지는 않는다.</p> <p>3. 작성 완료된 중요 공정단계의 제조단위 생산 기록 및 시험관리 기록을 원료의약품 출하 이전에 검토</p>	
<p>2. QUALITY MANAGEMENT</p> <p>2.3 Responsibilities of the Quality Unit(s)</p> <p>2.32 The main responsibilities of the independent quality unit(s) should not be delegated. These responsibilities should be described in writing and should include but not necessarily be limited to:</p> <p>3. Reviewing completed batch production and laboratory control records of critical process steps before release of the API for distribution;</p>	

**8. 기준 자.**

안정성시험은 계획을 수립하여 실시하고, 그 결과에 따라 완제품의 유효기간 또는 사용기간, 포장방법 및 저장조건을 설정한다. 허가(신고)이후 시판용으로 제조하는 최초 3개 제조단위에 대하여 장기보존시험을 실시하며 시판 후에도 시판용 포장상태에서 조성과 관련된 안정성 문제(예를 들어 불순물 수준 또는 용출프로파일 변화) 파악을 위해 지속적이고 적절한 프로그램에 따라 의약품의 안정성을 모니터하여 시험결과 제품의 품질에 영향을 미

치는 경우 유효기간 또는 사용기간을 조정한다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

2. 품질 경영

2.3 품질부서의 책임

2.32 독립적인 품질부서의 주요 책임사항은 위임해서는 안 된다. 이러한 책임 사항은 서면으로 기술하여야 하며 다음 사항을 포함하되 이에 국한되지는 않는다.

- 14. 적절한 경우, 원료의약품 및 중간체 또는 그 각각에 대한 재시험 일자 또는 사용(유효)기한 및 보관 조건을 뒷받침하는 안정성 자료가 있는지 확인

2. QUALITY MANAGEMENT

2.3 Responsibilities of the Quality Unit(s)

2.32 The main responsibilities of the independent quality unit(s) should not be delegated. These responsibilities should be described in writing and should include but not necessarily be limited to:

- 14. Making sure that there is stability data to support retest or expiry dates and storage conditions on APIs and/or intermediates where appropriate;

**9. 기준 차.**

밸리데이션은 업무의 특성상 제조부서, 품질(보증)부서, 제조지원부서 등이 모두 관여하게 되는데, 품질(보증)부서는 밸리데이션에 관한 사항을 승인하고 주관하여야 한다.

품질(보증)부서 책임자가 직접 승인·주관하지 않을 때에는 별도의 밸리데이션 책임자를 지정하거나, 밸리데이션 프로젝트 별로 담당자를 지정하여 관리한다.

**참고자료**

PIC/S PART II

2. 품질 경영  
 2.3 품질부서의 책임  
 2.32 독립적인 품질부서의 주요 책임사항은 위임해서는 안 된다. 이러한 책임 사항은 서면으로 기술하여야 하며 다음 사항을 포함하되 이에 국한되지는 않는다.  
 10. 밸리데이션 계획서 및 보고서에 대한 검토 및 승인

2. QUALITY MANAGEMENT  
 2.3 Responsibilities of the Quality Unit(s)  
 2.32 The main responsibilities of the independent quality unit(s) should not be delegated. These responsibilities should be described in writing and should include but not necessarily be limited to:  
 10. Reviewing and approving validation protocols and reports;

10. 기준 카.타.파

품질(보증)부서 책임자는 사내규정으로 불만처리 및 제품회수, 변경관리에 관한 사항을 주관·승인한다.

참고자료

PIC/S PART II

2. 품질 경영  
 2.3 품질부서의 책임  
 2.32 독립적인 품질부서의 주요 책임사항은 위임해서는 안 된다. 이러한 책임 사항은 서면으로 기술하여야 하며 다음 사항을 포함하되 이에 국한되지는 않는다.  
 1. 모든 원료의약품의 출하 또는 부적합 판정, 제조업자의 관리 범위 밖에서 사용될 중간체의 출하 또는 부적합 판정  
 9. 중간체 또는 원료의약품의 품질에 잠재적으로 영향을 주는 변경에 대한 승인  
 11. 품질 관련 불만사항이 조사 및 해결되었음을 확인

2. QUALITY MANAGEMENT

### 2.3 Responsibilities of the Quality Unit(s)

2.32 The main responsibilities of the independent quality unit(s) should not be delegated. These responsibilities should be described in writing and should include but not necessarily be limited to:

1. Releasing or rejecting all APIs. Releasing or rejecting intermediates for use outside the control of the manufacturing company;
9. Approving changes that potentially impact intermediate or API quality;
11. Making sure that quality related complaints are investigated and resolved;

### 일본 MHLW Ordinance No. 136

#### 제10조 (적정한 제조 관리 및 품질 관리의 확보)

3. 의약품 제조 판매업자는 품질에 영향을 줄 수 있는 제조 방법, 시험 검사 방법 등의 변경에 대해 생산업자 등으로부터 연락을 받았을 경우 품질 관리 업무 절차서 등에 따라 품질 보증 부서의 미리 지정한 사람에게 다음 각 호의 업무를 하게 하여야 한다.

(1) 제조업자 등으로부터의 연락 내용을 평가하고 해당 변경이 제품의 품질에 큰 영향을 주지 않는 것을 확인하고 필요한 경우 그 제조소 등의 제조 관리 및 품질 관리가 적정하고 원활하게 실시되고 있는지 현장 확인하고 그 결과에 관해 기록한다.

(2) 품질 보증 이외의 사람이 전 호에 규정하는 평가 및 확인을 실시하는 경우에는 그 결과를 품질 보증 책임자에게 서면으로 보고한다.

4. 의약품 제조 판매업자는 제1항 제1호에 규정하는 평가의 결과 당해 변경이 제품의 품질에 심각한 영향을 미칠 우려가 있는 경우에는 품질 관리 업무 절차서 등에 따라 품질 보증 책임자에게 신속하게 해당 제조업자 등에 대해 개선 등 소요의 조치를 강구하도록 문서로 지시시켜야 한다.

#### Article 10 (Ensuring Proper Manufacturing Control and Quality Control)

3. The marketing authorisation holder of drugs, in case where he/she has been communicated by the manufacturers, etc. with any change in he manufacturing procedure, the testing procedure, etc. which could affect the quality of the products, shall have the person designated beforehand in the quality assurance department

conduct the following duties in accordance with the quality assurance duty procedure documents, etc.

- (1) To evaluate the details of the communication from the manufacturers, etc., to verify that the change does not seriously affect the quality of the products, to conduct, where necessary, on-site verification of the manufacturing site, etc. that the manufacturing control and quality control are conducted properly and efficiently, and to establish records concerned with the results of the evaluation, verification and establishment of records, and
  - (2) To have the person other than the quality assurance manager, in case where he/she conducts the evaluation, verification and establishment of records specified in preceding Item (1), report in writing the results of the evaluation, verification and establishment of records to the quality assurance manager.
4. The marketing authorisation holder of drugs, in case where he/she identifies that the change could seriously affect the quality of the products as the result of the evaluation specified in Item (1) of preceding Paragraph 3, shall have, in accordance with the quality assurance duty procedure documents, etc., the quality assurance manager instruct promptly in writing the manufacturers, etc. to take necessary actions including improvements, etc.

#### 일본 MHLW Ordinance No. 136

##### 제6조(품질 보증 업무 절차에 대한 문서)

의약품의 제조 판매업자는 품질 관리 업무를 적정하고 원활히 실시하기 위해 다음의 절차에 관한 문서(이하의 장에서 "품질 관리 업무 지침"이라 한다)를 작성하여야 한다.

- (3) 품질 등에 관한 정보 및 품질 불량 등의 처리에 관한 절차
- (4) 회수 처리에 관한 절차

##### Article 6 (Quality Assurance Duty Procedure Documents)

Article 6 The marketing authorisation holder of drugs shall establish documents for the following procedures for proper and efficient conduct of the quality assurance duties (hereinafter referred to as

“quality assurance duty procedure documents” in this Chapter).

(3) The procedure for handling the information on quality, etc. and quality defects, etc.,

(4) The procedure for handling recall,

## 11. 기준 하.

제조 또는 시험 수탁자와 주요 원자재 제조업자를 최초 선정할 때, 의약품 제조업자는 제조 또는 시험 수탁자와 주요 원자재 공급자의 제조환경과 품질관리 수준 등을 평가하여, 제조하고자 하는 원료의약품의 품질에 대한 영향 여부를 확인한다. 평가 시에는 공급업체의 이력과 공급 대상 물품의 특성을 고려하고, 그 특성에 따라 주기적으로 재평가한다.

공급자가 변경되는 경우의 공급자 평가는 동 가이드스 13. 변경관리를 참고한다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 2. 품질 경영

##### 2.3 품질부서의 책임

2.32 독립적인 품질부서의 주요 책임사항은 위임해서는 안 된다. 이러한 책임사항은 서면으로 기술하여야 하며 다음 사항을 포함하되 이에 국한되지는 않는다.

8. 중간체 및 원료의약품 수탁제조업자에 대한 승인

#### 2. QUALITY MANAGEMENT

##### 2.3 Responsibilities of the Quality Unit(s)

2.32 The main responsibilities of the independent quality unit(s) should not be delegated. These responsibilities should be described in writing and should include but not necessarily be limited to:

8. Approving intermediate and API contract manufacturers;

#### 미국 Title 21 CFR Part 211

Sec.211.22 품질관리 부서의 책임

<p>(a) 모든 원료, 의약품 용기, 마개, 공정 물품, 포장자재, 표시작업, 의약품의 적/부판정 권한 및 책임과 제조 중에 어떤 오류도 발생하지 않았거나 오류가 발생했더라도 이를 충분히 조사했는지 확인하기 위한 제조 기록서의 검토 권한을 갖춘 품질관리조직(QCU) 이 있어야 한다. 또한 QCU는 계약에 의거하여 다른 회사가 제조, 가공, 포장 또는 보관한 의약품의 적/부를 결정할 책임이 있다.</p> <p>(b) QCU는 원료, 의약품 용기 마개, 포장자재, 공정물품, 의약품의 시험 및 적/부 평가를 위한 적절한 시험 시설을 활용할 수 있어야 한다.</p> <p>(c) QCU는 의약품의 확인, 함량, 품질, 순도에 영향을 주는 모든 절차와 규격을 승인하거나 기각할 책임이 있다.</p> <p>(d) QCU의 책임과 업무 절차를 문서화하며, 이와 같은 절차 문서를 준수한다.</p>
<p>Sec.211.22 Responsibilities of quality control unit.</p>

12. 기준 거.

품질(보증)부서 책임자는 사내규정으로 제조 및 시험에 사용되는 중요 기계·설비에 대하여 교정 및 적격성평가에 관한 사항을 주관·승인한다.

참고자료

<p>PIC/S PART II</p>
<p>2. 품질 경영</p> <p>2.3 품질부서의 책임</p> <p>2.32 독립적인 품질부서의 주요 책임사항은 위임해서는 안 된다. 이러한 책임 사항은 서면으로 기술하여야 하며 다음 사항을 포함하되 이에 국한되지는 않는다.</p> <p>12. 중요 설비의 유지관리 및 교정에 효과적인 시스템을 사용하고 있는지 확인</p>
<p>2. QUALITY MANAGEMENT</p> <p>2.3 Responsibilities of the Quality Unit(s)</p> <p>2.32 The main responsibilities of the independent quality unit(s) should not be delegated. These responsibilities should be described in</p>

writing and should include but not necessarily be limited to:  
12. Making sure that effective systems are used for maintaining and calibrating critical equipment;

13. 기준 너.

권한이 없는 작업원의 출입제한, 의약품의 격리보관, 선입·선출, 보관조건을 준수함으로써 해당 제조소에 보관 중인 의약품 품질의 보증을 위해 보관담당자를 지정한다.

참고자료

일본 MHLW Ordinance No. 136

제6조 (품질 보증 업무 절차에 대한 문서)  
의약품의 제조 판매업자는 품질 관리 업무를 적정하고 원활히 실시하기 위해 다음의 절차에 관한 문서 (이하의 장에서 "품질 관리 업무 지침"이라 한다)를 작성하여야한다.  
(7) 의약품의 저장 등의 관리에 관한 절차

Article 6 (Quality Assurance Duty Procedure Documents)  
Article 6 The marketing authorisation holder of drugs shall establish documents for the following procedures for proper and efficient conduct of the quality assurance duties (hereinafter referred to as "quality assurance duty procedure documents" in this Chapter).  
(7) The procedure for controlling the storage, etc. of the drugs,

14. 기타

품질(보증)부서책임자 업무와 관련하여 일본, 캐나다, 미국에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

일본 MHLW Ordinance No. 179

제8조 (품질 보증 책임자의 업무)

의약품의 제조 판매업자는 품질관리업무지침 등에 의거 다음의 업무를 품질보증부서책임자가 하게 하여야한다.

- (1) 품질관리업무를 총괄한다.
- (2) 품질관리업무를 적정하고 원활하게 이루어지고 있는지 확인한다.
- (3) 제9조제5항제3호C, 제10조제2항제3호, 제11조제1항제4호 및 제2항제1호, 제5호, 제12조제2호, 제13조제2항의 규정에 의하여 총괄 제조 판매 책임자에게 보고 하는 것 외에 품질 관리 업무의 수행을 위하여 필요하다고 인정할 때에는 총괄 제조 판매 책임자에게 문서로 보고한다.
- (4) 품질 관리 업무의 실시에 있어서 필요한 경우, 제조자 등 판매자, 약국 사업자, 병원 및 진료소의 사업자, 기타 관계인이 서면 연락 또는 지시를 한다.

Article 8 (Duties of Quality Assurance Manager)

Article 8 The marketing authorisation holder of drugs shall have the quality assurance manager conduct the following duties in accordance with the quality assurance duty procedure documents, etc.

- (1) To supervise the quality assurance duties,
- (2) To verify that the quality assurance duties are conducted properly and efficiently,
- (3) To report in writing whatever necessary for conducting the quality assurance duties to the general marketing manager, in addition to those reported to him/her in accordance with the provisions of Item (3)c. of Paragraph 5 of Article 9, Item (3) of Paragraph 2 of Article 10, Item (4) of Paragraph 1 of Article 11, Items (1) and (5) of Paragraph 2 of Article 11, Item (2) of Article 12, and Paragraph 2 of Article 13, and
- (4) To communicate with or instruct in writing, where necessary, the manufacturers, etc., distributors, pharmacy proprietors, hospital proprietors, clinic proprietors and other parties concerned, when conducting the quality assurance duties.

## 4.2 품질 요소들 간의 관계

품질 보증, GMP, 품질관리의 기본적인 개념은 매우 밀접한 연관이 있다. 원료의약품의 생산과 관리의 기본적인 중요성과 그 요소들의 연관성을 강조하기 위하여 이곳에 설명되어져 있다.

### 4.2.1 품질 보증

품질보증이란 광범위한 개념이다. 그 개념 속에는 원료의약품의 품질에 영향을 끼치는 독립적이거나 집합적인 모든 것들이 포함되어 있다. 이것은 원료의약품들의 사용을 위해 요구되는 품질을 보증하는 것으로 해당 목적과 함께 전체적으로 구성된 방식이다. 따라서 품질보증은 이 가이드라인의 범주를 벗어난 사항들과 함께 GMP를 통합한다.

원료의약품의 제조, 포장, 표시작업, 시험, 유통, 수입과 도매를 위한 올바른 품질보증 시스템은 상기 항목들을 보증해야한다:

1. 원료의약품은 GMP 요구사항에 부합하도록 설계 및 개발되어야 한다.
2. 모든 제조소는 적극적인 참여와 관리 및 올바른 제조원들을 포함한 효과적인 품질 관리 시스템을 만들고, 문서화하여 적용시켜야 한다. 관리적인 책임들은 명확하게 세부화 되어야한다.
3. 시스템, 설비와 공정들은 신규나 변경에 관계없이 모두 적절하고 적합해야 한다.
4. 생산과 관리의 가동은 명백하게 세부화 되어야한다.
5. 분석 방법과 중요한 공정은 검증되어야 한다.
6. 올바른 원료와 자재들의 공급과 사용을 위해 준비되어야한다.
7. 원료의약품에 대해 필요한 모든 관리와 공정 중 모니터링이 이루어져야 한다.
8. 외부위탁 활동들도 역시 적합한 관리와 GMP 요구사항의 범주에 속한다.
9. 제조, 포장/표시작업, 시험, 유통, 수입과 도매 등이 설정된 절차에 따라 수행되어야 한다.
10. 품질 관리 부서의 승인된 인원이 각각의 로트가 승인된 규격에 따라 생산 및 관리 되었다는 것을 승인하기 전에는 원료의약품을 판매나 제조를 위해 출하할 수 없다.
11. 원료의약품의 품질이 유효기간과 재시험 기간 내에 저장되고, 유통되고, 그리고 그 후에도 다루어진다는 것을 보장하기 위해서 만족스런 준비가 존재해야 한다.
12. 품질 위험 관리 시스템은 필히 상기 항목들을 보장해야 한다:

- 품질 위험성에 대한 평가는 환자의 보호를 궁극적으로 고려하며 과학적 지식과 경험을 바탕으로 평가 하고
  - 노력수준, 형식과 품질 위험관리 체계에 대한 문서 등은 위험수준에 부합한다.
13. 유효성과 실현가능성, 그리고 품질 관리 시스템의 계속되는 발전은 지속적인 관리와 자체감사를 통해 보장되어야 한다.
  14. 모든 원료의약품과 반제품의 제품품질 평가는 공정에 대한 일관성 확인, 그리고 생산과 공정 향상 파악을 위한 목적으로 실시되어야 한다.
  15. 모든 품질 관련 활동들은 수행시마다 기록되어야 한다.

#### 4.2 Relationship among Quality Elements

The basic concepts of quality assurance, GMP, and quality control are inter-related. They are described here in order to emphasize their relationships and their fundamental importance to the production and control of APIs.

##### 4.2.1 Quality Assurance

Quality assurance is a wide-ranging concept that covers all matters that individually or collectively influence the quality of an API. It is the total of the organized arrangements made with the objective of ensuring that APIs are of the quality required for their intended use. Quality assurance therefore incorporates GMP, along with other factors that are outside the scope of these guidelines.

A system of quality assurance appropriate for the fabrication, packaging, labelling, testing, distribution, importation, and wholesale of APIs should ensure that:

1. APIs are designed and developed in a way that takes into account the GMP requirements;
2. Each fabricator should establish, document, and implement an effective system for managing quality that involves the active participation of management and appropriate manufacturing personnel. Managerial responsibilities should be clearly specified;
3. Systems, facilities and procedures are adequate and qualified, whether they are new or modified;
4. Production and control operations are clearly specified;
5. Analytical methods and critical processes are validated;

6. Arrangements are made for the supply and use of the correct raw and packaging materials;
7. All necessary control on APIs and any other in-process monitoring is carried out;
8. Outsourced activities are subject to appropriate controls and meet GMP requirements;
9. Fabrication, packaging/labelling, testing, distribution, importation, and wholesaling are performed in accordance with established procedures;
10. APIs are not released for sale or for further fabrication before the authorized person from the quality control department has approved that each lot has been produced and controlled in accordance with the approved specifications;
11. Satisfactory arrangements exist for ensuring that the APIs are stored, distributed, and subsequently handled in such a way that quality is maintained throughout their expiry or retest date;
12. The quality risk management system should ensure that:
  - the evaluation of the risk to quality is based on scientific knowledge, experience with the process and ultimately links to the protection of the patient and
  - the level of effort, formality and documentation of the quality risk management process is commensurate with the level of risk.
13. The effectiveness, applicability, and continuous improvement of the quality management system is ensured through regular management review and self-inspection;
14. An annual product quality review of all APIs and intermediates should be conducted with the objective of verifying the consistency of the existing process, and to identify product and process improvements.
15. All quality related activities should be recorded at the time they are performed.

<b>Guideline Link</b>
-----------------------

- |                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 미국 GMP 가이드라인           <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing</li> </ol> </li> </ol> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<p>Practice Regulations</p> <p>III. CGMPS AND THE CONCEPTS OF MODERN QUALITY SYSTEMS</p> <p>F. The Quality Unit</p> <p>2) Question and Answers on Current Good Manufacturing Practices (CGMP) for Drugs</p> <p>가) Do the regulation prohibit a firm from outsourcing(contracting out) the function of the quality control unit</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 2.3 제조부서의 책임

<p><b>기 준</b></p>
<p>제조부서 책임자는 제조공정관리, 제조위생관리 및 보관관리를 담당하는 부서의 책임자로서 다음 각 목의 사항을 이행하여야 한다.</p> <p>가. 제조관리를 적절히 하기 위하여 제품표준서, 제조관리기준서 및 제조위생관리기준서에 성명을 적고 서명하여 승인을 받아 갖추어 두고 운영하여야 한다.</p> <p>나. 제6.2호가목15)의 제조지시서에 의하여 작업을 지시하고 제조지시서에 따라 제조되는지를 점검·확인하여야 하며, 일탈이 있는 경우에는 이를 조사하고 기록하여야 한다.</p> <p>다. 제조위생관리 및 보관관리가 규정대로 되고 있는지를 점검·확인하여야 한다.</p> <p>라. 품질(보증)부서 주관하에 제조부서의 중요 기계·설비에 대한 적격성 평가 및 공정에 대한 밸리데이션을 실시하고 이를 확인하여야 한다.</p> <p>마. 필요한 교정을 실시하고 기록을 보관하여야 한다.</p> <p>바. 건물 및 설비의 유지·보수 및 기록을 보관하고 확인하여야 한다.</p> <p>사. 제품, 공정 또는 설비의 변경관리에 관한 사항을 평가하여야 한다.</p>

<p><b>해 설</b></p>
-------------------

#### 1. 기준 가.

제품표준서, 제조관리기준서 및 제조위생관리기준서의 필요부분을 필요한 장소에서 활용할 수 있도록 한다. SOP는 최신 개정판이어야 하며 개정 전

의 것이 활용되지 않도록 주의하여 관리하여야 한다.

## 참고자료

### PIC/S PART II

#### 2. 품질 경영

##### 2.4 생산 활동에 대한 책임

생산 활동에 대한 책임은 서면으로 기술하여야 하며 다음 사항을 포함하되 이에 국한되지는 않는다.

1. 문서화된 절차에 따른 중간체 또는 원료의약품 생산을 위한 지시서의 작성, 검토, 승인 및 배포

#### 2. QUALITY MANAGEMENT

##### 2.4 Responsibility for Production Activities

The responsibility for production activities should be described in writing, and should include but not necessarily be limited to:

1. Preparing, reviewing, approving and distributing the instructions for the production of intermediates or APIs according to written procedures;

## 2. 기준 나.

- 1) “제6.2호가목15)의 제조지시서에 의하여 작업을 지시하고, 제조지시서에 따라 제조되는지를 점검·확인한다.”는 것은 제조지시서에 있는 사항을 충분히 숙지하고, 지시내용대로 제조되는지 점검·확인하는 것이다. 제조지시서에는 반드시 제조부서 책임자의 서명이 있어야 하며, 그 업무를 위임받은 작업원이 점검하고 서명하는 것이다.
- 2) 제조지시서와 제조기록서를 따로 작성하지 않고 제조지시서의 빈칸에 지시한 대로 실행한 내용을 기록하게 하는 “제조지시 및 기록서”로 작성할 수 있다.
- 3) 제조지시서는 제조단위 별로 작성하고 발행하며 작업내용을 가능한 한 구체적으로 정확하게 작성한다.
- 4) 제조부서 책임자는 공정의 중요단계마다 점검·확인하여야 하고, 발생한 이탈은 품질(보증)부서 책임자와 함께 품질에 미치는 영향을 평가·조사·기록한다.

## 참고자료

### PIC/S PART II

#### 2. 품질 경영

##### 2.4 생산 활동에 대한 책임

생산 활동에 대한 책임은 서면으로 기술하여야 하며 다음 사항을 포함하되 이에 국한되지는 않는다.

2. 사전 승인된 지시서에 따른 원료의약품 생산. 적절한 경우 중간체 생산
3. 모든 제조기록서를 검토하고 제조기록서가 작성이 완료되고 서명되어 있는지에 대한 확인
4. 생산 과정 중에 발생한 모든 일탈이 보고되고 평가되었는지에 대한 확인 및 중대한 일탈이 조사되고 그 결과가 기록되었는지에 대한 확인

#### 2. QUALITY MANAGEMENT

##### 2.4 Responsibility for Production Activities

The responsibility for production activities should be described in writing, and should include but not necessarily be limited to:

2. Producing APIs and, when appropriate, intermediates according to preapproved instructions;
3. Reviewing all production batch records and ensuring that these are completed and signed;
4. Making sure that all production deviations are reported and evaluated and that critical deviations are investigated and the conclusions are recorded;

### 일본 MHLW Ordinance No. 179

#### 제5조 (제조 관리자)

제5조 제조 관리자는 다음 각 호의 업무를 수행해야한다.

- (1) 제조 관리 및 품질 관리에 관한 업무 (이하 “제조/품질 관리 업무”라 한다)를 통괄하고 적정하고 원활한 실시를 도모 할 수 있도록 관리 감독한다.

(2) 품질 불량 외에 제품의 품질에 중대한 영향을 미칠 우려가 있는 경우에는 필요한 조치가 신속하게 채택되고 있는지와 그 진행 상황을 확인하고 필요에 따라 개선 등 필요한 조치를 취하도록 지시한다.

2. 제조업자 등은 제조 관리자가 업무를 행하는데 지장이 발생하지 않도록 하여야 한다.

Article 5 (Product Control Manager)

Article 5 The Product Control Manager shall perform the following duties.

(1) To manage the duties relative to manufacturing control and quality control (hereinafter referred to as “Manufacturing/Quality Control Duties”) and to administrate and supervise for appropriate and smooth implementation of the duties.

(2) In cases where a defect of a Product is detected or otherwise there is a possibility that quality of a Product might be affected seriously, to confirm that necessary actions have been taken promptly and monitor their progress, and to direct to take necessary action such as improvement, if necessary.

2. A Manufacturer, Etc. shall make efforts for the effective performance of the duties assigned to the Product Control Manager.

**일본 MHLW Ordinance No. 179**

제10조 (제조관리)

제10조 제조업자 등은 제조 부문에, 작업 절차 등에 의거, 다음의 제조 관리에 관한 업무를 제대로 수행시켜야 한다.

(1) 제조 공정에 있어서 지시 사항, 주의 사항 기타 필요한 사항을 기재한 제조 지시서를 작성하고 이를 보관한다.

(2) 제조 지시서에 따라 제품을 제조한다.

(3) 제품의 제조에 관한 기록을 lot별로 작성하고 이를 보관한다. (Lot를 구성하지 않는 제품에 대해서는 제조 번호라고 칭한다.)

(4) Lot별로 제품의 라벨과 포장 자재가 올바르게 되어 있는지를 확인하고 그 결과에 대한 기록을 작성하고 이를 보관한다.

(5) 제품 보관을 올바르게 하기 위해서는 각 Lot별, 표시재와 포장 자재를 관리 단위별로 보관하고, 이를 보관하고 출하하는 것을 관리하고

이에 대한 기록을 작성하고 보관하도록 한다.

#### Article 10 (Manufacturing Control)

Article 10 A Manufacturer, Etc. shall require its Manufacturing Control Department to perform appropriately the following duties related to the manufacturing control in accordance with the Operating Procedures, Etc..

- (1) To prepare and maintain a manufacturing protocol describing instructions, precautions and other necessary matters during the manufacturing process;
- (2) To manufacture the Products in accordance with the manufacturing protocol.
- (3) To prepare and maintain records of manufacturing the Products by Lot (by the manufacturing number in case of Products not constituting a Lot; the same hereinafter);
- (4) To confirm whether Labeling and Packaging Materials of Products are appropriate for each Lot, to prepare and maintain records of the confirmation results;
- (5) To store appropriately the Products, Etc. by Lot, and Labeling and Packaging Materials by Control Unit, manage their receipt/release, and to prepare and maintain records thereof;

### 3. 기준 다.

제조부서 책임자는 문서화된 제조위생관리 및 보관관리 절차에 따라 이행되고 있는지 점검·확인하여야 한다.

#### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 2. 품질 경영

##### 2.4 생산 활동에 대한 책임

생산 활동에 대한 책임은 서면으로 기술하여야 하며 다음 사항을 포함하되 이에 국한되지는 않는다.

5. 생산시설을 청결하게 유지하며 적절한 경우 소독 작업을 실시하는지에 대

한 확인
<p>2. QUALITY MANAGEMENT</p> <p>2.4 Responsibility for Production Activities</p> <p>The responsibility for production activities should be described in writing, and should include but not necessarily be limited to:</p> <p>5. Making sure that production facilities are clean and when appropriate disinfected;</p>

일본 MHLW Ordinance No. 179
<p>Article 10 (제조관리)</p> <p>제10조 제조업자 등은 제조 부문에, 작업 절차 등에 의거, 다음의 제조 관리에 관한 업무를 제대로 수행시켜야한다.</p> <p>(6) 구조 설비의 청결도를 확인하고, 그 결과에 대한 기록을 작성하고 이를 보관한다.</p> <p>(7) 직원의 위생 관리를 실시하고, 그 기록을 작성하고 이를 보관한다.</p> <p>(9) 제조, 보관 및 출납 및 위생 관리에 관한 기록에 의해 제조 관리가 제대로 이루어지고 있는지 확인하고 그 결과를 품질 부서에 서면으로 보고한다.</p>
<p>Article 10 (Manufacturing Control)</p> <p>Article 10 A Manufacturer, Etc. shall require its Manufacturing Control Department to perform appropriately the following duties related to the manufacturing control in accordance with the Operating Procedures, Etc..</p> <p>(6) To confirm cleanness of the buildings and facilities and to prepare and maintain records of the results of confirmation;</p> <p>(7) To maintain the sanitation and hygiene of personnel, to prepare and maintain records thereof;</p> <p>(9) To confirm from records of manufacturing, storage, receipt/release, as well as those of hygiene control that manufacturing control is properly performed, and to report the results of the confirmation in writing to the Quality Control Department;</p>

4. 기준 라.

적격성평가와 공정 밸리데이션이 “의약품등 밸리데이션 실시에 관한 규정” (식약처 고시) 제3조 적격성평가의 실시 및 제4조 공정 밸리데이션 방법 등의 규정에 따라 실시되는지 확인하여야 한다.

**참고자료**

<b>PIC/S PART II</b>	
<p>2. 품질 경영</p> <p>2.4 생산 활동에 대한 책임</p> <p>생산 활동에 대한 책임은 서면으로 기술하여야 하며 다음 사항을 포함 하되 이에 국한되지는 않는다.</p> <p>8. 밸리데이션 계획서와 보고서가 검토 및 승인되었는지에 대한 확인</p> <p>10. 신규 시설, 적절한 경우, 변경된 시설 및 설비의 적격성에 대한 확인</p>	
<p>2. QUALITY MANAGEMENT</p> <p>2.4 Responsibility for Production Activities</p> <p>The responsibility for production activities should be described in writing, and should include but not necessarily be limited to:</p> <p>8. Making sure that validation protocols and reports are reviewed and approved;</p> <p>10. Making sure that new and, when appropriate, modified facilities and equipment are qualified.</p>	

**5. 기준 마.**

중요 기계·설비에 대해 정기적인 교정을 실시해야 하며, 교정에 사용되는 표준계측기에 대해서도 적절한 관리 및 기록이 이뤄져야 한다. 현 교정상태를 알 수 있고 확인할 수 있어야 하며, 교정기준에 부합하지 않는 장치는 사용해서는 안 된다.

**참고자료**

<b>PIC/S PART II</b>	
----------------------	--

<p>2. 품질 경영</p> <p>2.4 생산 활동에 대한 책임</p> <p>생산 활동에 대한 책임은 서면으로 기술하여야 하며 다음 사항을 포함 하되 이에 국한되지는 않는다.</p> <p>6. 필요한 교정이 수행되었고 기록이 보관되고 있는지에 대한 확인</p>
<p>2. QUALITY MANAGEMENT</p> <p>2.4 Responsibility for Production Activities</p> <p>The responsibility for production activities should be described in writing, and should include but not necessarily be limited to:</p> <p>6. Making sure that the necessary calibrations are performed and records kept;</p>

<p><b>일본 MHLW Ordinance No. 179</b></p>
<p>제10조 (제조관리)</p> <p>제10조 제조업자 등은 제조 부문에, 작업 절차 등에 의거, 다음의 제조 관리에 관한 업무를 제대로 수행시켜야한다.</p> <p>(8) 제조소와 설비 등을 정기적으로 검사하고 유지하며 그 기록을 작성 하고 이를 보관한다. 또한 계측기의 교정을 올바르게 실시하고 있 는지 그 기록을 작성하고 이를 보관한다.</p>
<p>Article 10 (Manufacturing Control)</p> <p>Article 10 A Manufacturer, Etc. shall require its Manufacturing Control Department to perform appropriately the following duties related to the manufacturing control in accordance with the Operating Procedures, Etc.</p> <p>(8) To perform periodical inspection and maintenance of the buildings and facilities, to prepare and maintain records thereof, and to perform appropriately calibration of meters, to prepare and maintain records thereof;</p>

**6. 기준 바. 사.**

제조부서책임자의 건물 및 설비의 유지·보수, 변경관리에 대해서는 PIC/S PART II에서 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

PIC/S PART II

2. 품질 경영

2.4 생산 활동에 대한 책임

생산 활동에 대한 책임은 서면으로 기술하여야 하며 다음 사항을 포함 하되 이에 국한되지는 않는다.

- 7. 시설 및 설비가 유지 관리되고 기록이 보관되고 있는지에 대한 확인
- 9. 제품, 공정 또는 설비와 관련하여 변경하고자 하는 사항에 대한 평가

2. QUALITY MANAGEMENT

2.4 Responsibility for Production Activities

The responsibility for production activities should be described in writing, and should include but not necessarily be limited to:

- 7. Making sure that the premises and equipment are maintained and records kept;
- 9. Evaluating proposed changes in product, process or equipment

2.4 자율점검

기 준

가. 계획을 수립하여 자체적으로 제조 및 품질관리가 이 기준에 맞게 이루어지고 있는지를 정기적으로 자율점검 하여야 한다. 다만, 기준일탈이나 제품회수가 빈번하게 발생하는 등 특별한 경우에는 추가로 실시하여야 한다.

나. 자율점검을 실시할 수 있는 사람은 품질(보증)부서 책임자 또는 품질(보증)부서 책임자가 지정하는 사람으로서 이 기준에 대한 지식과 경험이 풍부한 사람이어야 하며, 필요한 경우에는 외부 전문가에게 의뢰하여 실시할 수 있다.

다. 자율점검은 사전에 실시의 목적·범위 등을 정하여 실시하고, 자율점검 후에는 그 결과와 개선요구사항 등이 포함된 보고서를 작성하여야

하며, 개선요구사항에 대해서는 기한을 정하여 개선하여야 한다.

**해 설**

**1. 기준 가.**

- 1) 원료의약품을 위한 의약품 제조 및 품질관리 기준 원칙을 준수하는지 여부를 입증하기 위하여 승인된 일정에 따라 정기적으로 자율점검(내부감사)를 수행하여야 한다.
- 2) 자율점검(내부감사) 규정에는 시기, 방법, 결과의 보고, 개선권고사항에 대한 처리절차 등이 포함되어야 한다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

2. QUALITY MANAGEMENT

2.5 Internal Audits (Self Inspection)

2.50 In order to verify compliance with the principles of GMP for APIs, regular internal audits should be performed in accordance with an approved schedule

**일본 MHLW Ordinance No. 179**

제18조 (자체 감사)

제조업자 등은 미리 지정한 자에게 작업 절차 등에 의거 다음의 업무를 하게 하여야 한다.

- (1) 해당 제조소에서 제품의 제조 관리 및 품질 관리에 대해 정기적으로 자체 감사를 한다.
- (2) 자체 감사의 결과를 제조 관리자에게 서면으로 보고한다.

Article 18 (Self-inspection)

Article 18 A Manufacturer, Etc. shall have person(s), designated in advance, perform the following duties in accordance with the Operating Procedures, Etc.:

- (1) To perform a periodic self-inspection over the manufacturing control and quality control of Products at the manufacturing site;
- (2) To report result of the self-inspection in writing to the Product Control Manager;

**일본 MHLW Ordinance No. 136**

제13조 (자체 감사)

의약품의 제조 판매업자는 품질관리업무 절차서 등에 따라 미리 지정한 사람에게 다음 각 호의 업무를 하게 하여야 한다.

- (1) 품질관리업무에 대하여 정기적으로 자체 감사를 실시하고 그 결과를 기록한다.

Article 13 (Self-inspections)

Article 13 The marketing authorisation holder of drugs shall, in accordance with the quality assurance duty procedure documents, etc., have the person designated beforehand conduct the following duties.

- (1) To conduct the self-inspections periodically on the quality assurance duties and to establish records of the results, and

**2. 기준 나.**

- 1) GMP 원칙의 준수 여부 확인을 위해 승인된 일정에 따라 정기적으로 자율 점검을 실시한다. 이러한 점검 결과와 시정조치 사항은 문서화하고 이를 회사의 책임자(필요에 따라 대표자)에게 보고한다. 합의된 시정조치 사항은 일정기간 내에 효과적인 방법으로 완료하고 기록하여야 한다.
- 2) 자율점검(내부감사)은 지정받은 자격 있는 회사 내부인물이 독립적이고 상세한 방법으로 실시하여야 한다. GMP에 충분한 지식이 있는 외부전문가에 의한 독립적인 점검 역시 유용할 수 있다.

**참고자료**

**일본 MHLW Ordinance No. 136**

제13조 (자체 실사)

의약품의 제조 판매업자는 품질 관리 업무 절차서 등에 따라 미리 지정

한 사람에게 다음 각 호의 업무를 하게 하여야 한다.

- (2) (1)항의 품질 보증 이외의 사람이 해당 업무를 할 경우에는 자체 감사 결과를 품질 보증 책임자에게 서면으로 보고한다.

#### Article 13 (Self-inspections)

Article 13 The marketing authorisation holder of drugs shall, in accordance with the quality assurance duty procedure documents, etc., have the person designated beforehand conduct the following duties.

- (2) To have the person other than the quality assurance manager, in case where he/she conducts the duties specified in preceding Item (1), report in writing the results of the self-inspections to the quality assurance manager.

### 3. 기준 다.

자율점검(내부감사) 지적사항과 시정조치는 문서화하여야 하며 회사의 책임있는 경영진에게 알려야 한다. 합의된 시정 조치는 적시에 효과적인 방법으로 완료되어야 한다.

#### 참고자료

#### PIC/S PART II

#### 2. QUALITY MANAGEMENT

#### 2.5 Internal Audits (Self Inspection)

- 2.51 Audit findings and corrective actions should be documented and brought to the attention of the responsible management of the firm. Agreed corrective actions should be completed in a timely and effective manner.

#### 일본 MHLW Ordinance No. 179

#### 제18조 (자체 감사)

제조업자 등은 미리 지정한 자에게 작업 절차 등에 의거 다음의 업무를 하게 하여야 한다.

<p>(3) 자체 감사 결과의 기록을 작성하고 이를 보관한다.</p> <p>2. 제조업자 등은 제1항제1호의 자체 감사 결과에 따라 생산 관리 또는 품질 관리 관련 개선이 필요한 경우에는 필요한 조치를 취함과 동시에 해당 조치의 기록을 작성하고 이를 보관한다.</p>
<p>Article 18 (Self-inspection)</p> <p>Article 18 A Manufacturer, Etc. shall have person(s), designated in advance, perform the following duties in accordance with the Operating Procedures, Etc.:</p> <p>(3) To prepare and maintain records of the self-inspection.</p> <p>2. A Manufacturer, Etc. shall take actions when it is found necessary to improve the manufacturing control and quality control in light of the results of the self-inspection under the preceding Paragraph, Item (1), and prepare and maintain records of the actions taken</p>

#### 4. 기타

자율점검 업무와 관련하여 미국의 GMP 가이드라인에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

<b>참고자료</b>
-------------

<b>Guideline Link</b>
<p>1. 미국 GMP 가이드라인</p> <p>1) Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations</p> <p>IV. THE QUALITY SYSTEMS MODEL</p> <p>D. Evaluation Activities</p> <p>3. Conduct Internal Audit</p> <p>2) Question and Answers on Current Good Manufacturing Practices (CGMP) for Drugs</p> <p>가) Do the CGMP regulation permit the destruction of an internal quality assurance audit report once the corrective action has been completed</p>

## 2.5 제품품질평가

### 기 준

가. 완제품의 제조단위별 제조기록서 및 시험성적서를 조사한 후, 이를 근거로 기준에 맞는 제품이 일관되게 제조되고 있는지, 표준제조공정이 적절한지를 평가하여야 하며, 평가 시 다음 사항이 포함되어야 한다.

- 1) 중요한 공정관리 및 제품의 시험결과
- 2) 일탈 및 기준일탈된 제조단위의 조사기록
- 3) 공정 또는 시험방법의 변경관리기록
- 4) 안정성 평가의 결과
- 5) 반품, 불만 및 회수에 대한 기록
- 6) 시정조치에 대한 기록

나. 평가결과에 따른 일탈, 기준일탈 또는 편향에 대해서는 조사를 한 후 필요한 조치를 마련한다.

다. 품질평가는 매년 정기적으로 실시하고 기록하여야 한다.

### 해 설

#### 1. 기준 가.

공정의 일관성을 입증하기 위하여 정기적으로 원료의약품 품질평가를 실시하여야 한다. 품질평가를 실시하고 이를 문서화하여야 하며 적어도 다음 사항을 포함하여야 한다.

- 1) 중요 공정관리 및 중요 원료의약품 시험 결과에 대한 검토
- 2) 설정된 규격서에 부합하지 않은 모든 제조단위에 대한 검토
- 3) 모든 중대한 일탈 또는 부적합 사항 및 관련 조사에 대한 검토
- 4) 공정 또는 시험방법 상의 모든 변경사항에 대한 검토
- 5) 안정성 모니터링 프로그램 결과에 대한 검토
- 6) 모든 품질 관련 반품, 불만 및 회수에 대한 검토
- 7) 시정 조치의 적절성에 대한 검토

### 참고자료

PIC/S PART II

2. QUALITY MANAGEMENT

2.6 Product Quality Review

2.60 Regular quality reviews of APIs should be conducted with the objective of verifying the consistency of the process. Such reviews should normally be conducted and documented annually and should include at least:

- A review of critical in-process control and critical API test results;
- A review of all batches that failed to meet established specification(s);
- A review of all critical deviations or non-conformances and related investigations;
- A review of any changes carried out to the processes or analytical methods;
- A review of results of the stability monitoring program;
- A review of all quality-related returns, complaints and recalls; and
- A review of adequacy of corrective action

2. 기준 나.

품질평가의 결과를 평가하여야 하며 시정 조치 또는 재밸리데이션 실시 필요성을 검토하여야 한다. 이러한 시정 조치의 이유를 문서화 하여야 한다. 합의된 시정 조치는 적시에 효과적으로 완료하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART II

2. QUALITY MANAGEMENT

2.6 Product Quality Review

2.61 The results of this review should be evaluated and an assessment made of whether corrective action or any revalidation should be undertaken. Reasons for such corrective action should be documented. Agreed corrective actions should be completed in a timely and effective manner.

### 3. 기준 다.

제품품질평가는 공정의 일관성을 확인하기 위하여 연간 생산된 제조단위 수와 관계없이 매년 품질평가를 실시하고 기록하여야 한다. 다만, 한 제품이 1년에 매우 작은 제조단위가 생산되는 경우에 과학적으로 증명되고 문서화된 사유가 제공되는 경우라면 2년마다 연간품질평가는 실시할 수 있다.

이와 관련하여, 호주의 규제당국에서는 제품품질평가의 실시 주기에 대해 다음과 같이 제시하고 있다.

<p>20. Do Product Quality Reviews(PQRs) have to be conducted yearly? (Answer) Yes. However, if very few batches of one product are manufactured in one year, it may also be acceptable to conduct a two yearly PQR providing a rationale is documented and scientifically justified. The justification for a reduction in the frequency of reviews should consider whether the medicines are registered, listed or complementary, the number and size of batches manufactured, whether grouping is utilised (see question 19) and the method of manufacture, together with an assessment of the risk associated with the product. The approach taken by the manufacturer will be assessed on a case-by-case basis.</p>
<p>20. 제품품질평가는 매년 실시해야 하는지? (답변) 그렇다. 다만, 한 제품이 1년에 매우 작은 batch가 생산되는 경우에 과학적으로 증명되고 문서화된 사유가 제공하는 경우라면 2년마다 연간품질평가는 실시하는 것이 인정될 수 있다. 검토주기를 늘리기 위한 타당한 사유에는 의약품의 등록, 목록화 또는 상호 보완되어야 하고, 생산되는 제조단위의 크기와 수가 그룹핑되어야 하며, 제품과 연관된 위험 평가와 함께 제조방법 등이 고려되어야 한다. 제조소에서 사용된 접근법은 사례별로 평가될 것이다.</p>
<p>(출처) <a href="http://www.tga.gov.au/questions-answers-code-good-manufacturing-practice-medicinal-products">http://www.tga.gov.au/questions-answers-code-good-manufacturing-practice-medicinal-products</a></p>

**참고자료**

## Guideline Link

### 1. 호주 GMP 가이드라인

20. Do Product Quality Reviews (PQRs) have to be conducted yearly?

Yes. However, if very few batches of one product are manufactured in one year, it may also be acceptable to conduct a two yearly PQR providing a rationale is documented and scientifically justified. The justification for a reduction in the frequency of reviews should consider whether the medicines are registered, listed or complementary, the number and size of batches manufactured, whether grouping is utilised (see question 19) and the method of manufacture, together with an assessment of the risk associated with the product. The approach taken by the manufacturer will be assessed on a case-by-case basis.

21. Can one Product Quality Review (PQR) be prepared for a group of products?

Grouping (sometimes referred to as bracketing or matrixing) of products for the preparation of PQRs may be acceptable, if adequately justified. It is usually only acceptable if the amount of batches manufactured annually for each product within the group is low, the grouped products are of the same pharmaceutical form containing the same or very similar active ingredients and are manufactured using the same equipment. Acceptability will be assessed during inspections on a case-by-case basis.

22. Do all batches for which manufacture has commenced have to be included in Product Quality Reviews (PQR)s?

Yes. For example, also all batches for which the manufacture was terminated, delayed or has failed are expected to be included in the PQRs. When grouping is applied, all batches of all products in each group are expected to be included in the PQR.

23. If a company has multiple contract manufacturers, how are they supposed to perform a Product Quality Review (PQR)? Are sponsors required to obtain any evidence from overseas manufacturers?

The preparation of PQRs is a shared responsibility between the sponsor and the manufacturer(s) of a product. PQRs are expected to be

available for review during inspections of manufacturers of products for which the manufacturer is responsible for release for supply. Sponsors are also expected to have access to the PQRs, to ensure product compliance with the marketing authorisation.

(출처) <http://www.tga.gov.au/questions-answers-code-good-manufacturing-practice-medicinal-products>

### 3. 작업원

#### 3.1 작업원의 자격요건

기 준
<p>가. 제조소에는 제조관리 및 품질관리 업무를 적절히 수행할 수 있는 적절한 인원을 배치하여야 하며, 그 작업원은 이 기준 및 담당 업무에 관한 교육·훈련을 받은 사람이어야 한다.</p> <p>나. 교육책임자 또는 담당자를 지정하고 교육·훈련의 내용 및 평가가 포함된 교육·훈련규정을 작성하여야 하되, 필요한 경우에는 외부 전문기관에 교육을 의뢰할 수 있다.</p> <p>다. 작업원에 대한 교육·훈련은 연간계획을 수립하여 실시하며, 작업원이 맡은 업무를 효과적으로 수행할 수 있도록 제조·품질관리와 그 밖에 필요한 사항에 대하여 실시하여야 한다.</p> <p>라. 교육 후에는 교육결과를 평가하고, 필요하면 재교육을 하여야 한다.</p> <p>마. 중간체와 완제품의 제조에 종사하는 모든 작업원의 책임업무를 문서로 규정하여야 한다.</p>

#### 해 설

#### 1. 기준 가. 마.

- 1) 작업원의 수와 교육 : 업무를 수행하기에 충분한 수의 작업원을 확보할 것을 요구하는 규정이다. 모든 작업원의 직무기술서를 작성하여 업무를 부여하고 GMP 이론과 실무에 대한 기초교육 이외에도 신입사원은 각자에게 부여된 업무수행에 적절한 훈련을 받아야 한다. 훈련은 지속적으로

- 실시하여야 하며 훈련의 실무적 적정성을 주기적으로 평가 및 기록하여야 한다. 필요한 교육·훈련 내용은 사내규정으로 미리 정한다.
- 2) 직무기술서는 중요업무 담당자의 경우 개인별로 작성하지만 공통적인 업무는 업무군 별로 작성할 수 있다.
  - 3) 품질(보증)부서의 권한과 독립성이 보장될 수 있도록 조직이 구성되어야 하며 동일 제조소 내에서 완제의약품과 원료의약품을 제조하는 경우 품질(보증)부서 책임자가 동시에 관리할 수 있다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

3. 작업원

3.1 작업원의 자격요건

3.10 중간체와 원료의약품 제조를 수행하고 감독하기에 적절한 교육, 훈련 및 경험 또는 각각을 갖춘 적절한 수의 작업원이 있어야 한다.

3.11 중간체와 원료의약품 제조에 종사하는 모든 작업원의 책임사항을 문서로 규정하여야 한다.

3. PERSONNEL

3.1 Personnel Qualifications

3.10 There should be an adequate number of personnel qualified by appropriate education, training and/or experience to perform and supervise the manufacture of intermediates and APIs.

3.11 The responsibilities of all personnel engaged in the manufacture of intermediates and APIs should be specified in writing.

**미국 Title 21 CFR Part 211**

Sec. 211.25 작업원의 자격

(a) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 관여하는 작업원은 지정 업무를 수행하는데 필요한 교육, 교육 훈련, 경험을 모두 갖추거나 이 세 요소를 조합하여 갖추어야 한다. 작업원이 수행하는 특정 업무에 대한 교육 훈련과 작업원의 업무와 관련된 CGMP(이 챕터의 CGMP 규정과 이 규정에 의거한 절차 문서 포함)에 대한 교육 훈련을 실시

한다. 작업원이 준수해야 할 CGMP 기준을 작업원이 숙지할 수 있도록, 계속적이고 충분한 빈도로 자격을 갖춘 자가 CGMP 교육 훈련을 실시한다.

(b) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관 업무를 감독하는 책임이 있는 자는, 의약품이 목표로 하거나 보유하는 것으로 표시된 의약품의 안전성, 확인, 함량 품질 및 수도를 보증할 수 있는 방식으로 부여된 업무를 수행하는데 필요한 교육, 교육 훈련, 경험을 모두 갖추거나 이 세 요소를 조합하여 갖추어야 한다.

(c) 의약품 각각의 제조, 가공, 포장 또는 보관 업무를 수행하고 감독하기 위하여, 적절한 수의 자격을 갖춘 작업원이 있어야 한다.

Sec. 211.25 Personnel qualifications.

(a) Each person engaged in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall have education, training, and experience, or any combination there of, to enable that person to perform the assigned functions. Training shall be in the particular operations that the employee performs and in current good manufacturing practice (including the current good manufacturing practice regulations in this chapter and written procedures required by these regulations) as they relate to the employee's functions. Training in current good manufacturing practice shall be conducted by qualified individuals on a continuing basis and with sufficient frequency to assure that employees remain familiar with CGMP requirements applicable to them.

(b) Each person responsible for supervising the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall have the education, training, and experience, or any combination thereof, to perform assigned functions in such a manner as to provide assurance that the drug product has the safety, identity, strength, quality, and purity that it purports or is represented to possess.

(c) There shall be an adequate number of qualified personnel to perform and supervise the manufacture, processing, packing, or holding of each drug product.

제4조 (품질 관리 업무에 관련된 조직 및 직원)

의약품의 제조 판매업자는 품질 관리 업무를 적정하고 원활히 수행 할 수 있는 능력을 가진 인력을 충분히 가져야한다.

2. 의약품 제조 판매업자는 품질 관리 업무의 총괄에 관한 부문으로 다음의 요건을 충족하는 품질 보증 부서 (이하의 장에서 "품질 보증 부서"라 한다)를 두어야한다.

- (1) 총괄 제조 판매 책임자의 감독 하에 있다.
- (2) 품질 보증 부서의 업무를 적정하고 원활히 수행 할 수 있는 능력을 가진 인력을 충분히 가질 것.
- (3) 의약품 등의 판매에 관한 부문, 기타 품질 관리 업무의 적정하고 원활한 수행에 영향을 미치는 부문에서 독립 해 있을 것.

3. 의약품 제조 판매업자는 다음의 요건을 충족 품질 관리 업무의 책임자 (이하의 장에서 "품질 보증 책임자"라 한다)를 두어야한다.

- (1) 품질보증부서의 책임자이다.
- (2) 품질관리업무 또는 이와 유사한 업무에 몇 년 이상 종사한 자여야 한다.
- (3) 품질관리업무를 적정하고 원활히 수행할 수 있는 능력을 가진 자여야 한다.
- (4) 의약품 등의 판매나 기타 업무에 속한 자가 아닌 품질관리업무를 적정하고 원활히 수행하는데 지장을 미칠 우려가 없는 자이어야 한다.

4. 의약품 제조 판매업자는 품질 관리 업무에 종사하는 자 (총괄 제조 판매 책임자 및 품질 보증 책임자를 포함한다. 이하 같다)의 책임 및 관리 체제를 문서로 적정하게 정하여야한다.

제6조 (직원)

제조업자 등은 제조/품질 관리 업무를 적정하고 원활하게 실시 할 수 있는 능력을 가진 책임자 (이하 단순히 "책임자"라 한다)를 제조소의 조직 규모 및 업무의 종류 등에 따라 적절하게 배치해야 한다.

2. 제조업자 등은 제조소의 조직 규모 및 업무의 종류 등에 따라 적절한 수의 책임자를 배치하여야 한다.

3. 제조업자 등은 제조/품질 관리 업무를 제대로 수행 할 수 있는 능력을 가진 인력을 충분히 확보해야 한다.

4. 제조업자 등은 제조/품질 관리 업무에 종사하는 직원 (제조 관리자 및 책임자를 포함한다)의 책임 및 관리 체제를 문서로 적절하게 결정해야 한다.

#### Article 4 (Organisation and Personnel for Quality Assurance Duties)

Article 4 The marketing authorisation holder of drugs shall have a sufficient number of personnel who have competence for conducting the quality assurance duties properly and efficiently.

2. The marketing authorisation holder of drugs shall establish a quality assurance department that supervises the quality assurance duties and meets the following requirements (hereinafter referred to as the "quality assurance department" in this Chapter).

- (1) To be supervised by the general marketing manager,
- (2) To have a sufficient number of personnel who have competence for conducting the duties assigned to the quality assurance department properly and efficiently, and
- (3) To be independent of any department engaged in the sales of the drugs, etc. and any other department that affects proper and efficient conduct of the quality assurance duties.

3. The marketing authorisation holder of drugs shall assign a responsible person in charge of the quality assurance duties who meets the following requirements (hereinafter referred to as "quality assurance manager" in this Chapter).

- (1) To be the responsible person in charge of the quality assurance department,
- (2) To be the person who has engaged in the quality assurance duties or other similar duties for at least three years,
- (3) To be the person who has competence for conducting the quality assurance duties properly and efficiently, and
- (4) Not to be the person who belongs to the department engaged in the sales of the drugs, etc. nor who could hinder the proper and efficient conduct of the quality assurance duties.

4. The marketing authorisation holder of drugs shall define and document properly the scope of responsibilities of the personnel engaged in the quality assurance duties (including the general marketing manager and the quality assurance manager, and hereinafter referred to as such), and the system for supervising them

#### Article 6 (Personnel)

Article 6 A Manufacturer, Etc. shall designate adequately a person responsible who is able to implement the Manufacturing/Quality Control Duties appropriately and smoothly (hereinafter referred to as a "Responsible Person") according to the organization, the scale or kinds of services, etc. of a manufacturing site.

2. A Manufacturer, Etc. shall distribute adequate number of Responsible Persons according to the organization, the scale or kinds of services, etc. of a manufacturing site.
3. A Manufacturer, Etc. shall secure a sufficient number of person(s) who are able to implement the Manufacturing/Quality Control Duties appropriately.
4. A Manufacturer, Etc. shall establish adequately in writing the responsibilities and the administrative system of personnel who are in charge of the Manufacturing/Quality Control Duties (including the Product Control Manager and the Responsible Person)

2. 기준 나.

자격을 갖춘 자가 정기적으로 훈련을 실시하여야 하며 훈련 내용에는 적어도 해당 작업원이 수행하는 특정 작업 및 그 작업원의 업무와 관련된 의약품 제조 및 품질관리 기준이 포함되어야 한다. 훈련 기록을 유지 관리하여야 한다. 훈련은 주기적으로 평가하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART II

3. PERSONNEL

3.1 Personnel Qualifications

3.12 Training should be regularly conducted by qualified individuals and should cover, at a minimum, the particular operations that the employee performs and GMP as it relates to the employee's functions. Records of training should be maintained. Training should be periodically assessed.

**일본 MHLW Ordinance No. 136**

Article 6 (품질 보증 업무 절차에 대한 문서)

의약품의 제조 판매업자는 품질 관리 업무를 적정하고 원활히 실시하기 위해 다음의 절차에 관한 문서 (이하의 장에서 "품질 관리 업무 절차"라 한다.)를 작성하여야 한다.

(6) 교육 훈련에 관한 절차

Article 6 (Quality Assurance Duty Procedure Documents)

Article 6 The marketing authorisation holder of drugs shall establish documents for the following procedures for proper and efficient conduct of the quality assurance duties (hereinafter referred to as "quality assurance duty procedure documents" in this Chapter).

(6) The procedure for the training,

**3. 기준 다.**

효율적인 교육·훈련을 위해서는 의약품의 특수성, 제조관리, 품질관리, 제조 위생관리 전반에 걸쳐 계획을 수립하여 체계적으로 실시하며, 특히 새로운 업무에 배치되는 작업원은 교육·훈련시킨 후 작업에 참여하도록 한다.

**참고자료**

**일본 MHLW Ordinance No. 179**

제19조 (교육 훈련)

제조업자 등은 미리 지정한 자에게 작업 절차 등에 의거 다음의 업무를 하도록 하여야 한다.

- (1) 제조/품질 관리 업무에 종사하는 직원에 대해 제조 관리 및 품질 관리에 관한 필요한 교육 훈련을 계획적으로 실시한다.
- (2) 교육 훈련의 실시 상황을 제조 관리자에게 서면으로 보고한다.
- (3) 교육 훈련의 실시 기록을 작성하고 이를 보관한다.

Article 19 (Education and Training)

Article 19 A Manufacturer, Etc. shall have person(s), designated in advance, perform the following duties in accordance with the Operating Procedures, Etc.:

- (1) To conduct systematically training of personnel engaged in the Manufacturing/Quality Control Duties regarding the manufacturing control and quality control;
- (2) To report the status of the training in writing to the Product Control Manager;
- (3) To prepare and maintain records of the training.

**일본 MHLW Ordinance No. 136**

제14조 (교육 훈련)

의약품의 제조 판매업자는 미리 지정한 자에게 품질 관리 업무에 종사하는 자에 대한 교육 훈련 계획을 수립하도록 하여야한다.

2. 의약품 제조 판매업자는 품질 관리 업무 절차서 및 전항에 규정하는 교육 훈련 계획에 따라 미리 지정한 사람에게 다음 각 호의 업무를 하게 하여야한다.

- (1) 품질 관리 업무에 종사하는 자에 대해 품질 관리 업무에 관한 교육 훈련을 계획적으로 실시하고, 기록한다.
- (2) 제1항의 품질 보증 이외의 사람이 해당 업무를 할 경우에는 교육 훈련의 실시 상황을 품질 보증에 대하여 서면으로 보고한다.

Article 14 (Training)

Article 14 The marketing authorisation holder of drugs shall have the person designated beforehand establish a plan of training for the personnel engaged in the quality assurance duties.

2. The marketing authorisation holder of drugs shall have, in accordance with the quality assurance duty procedure documents and the plan of training specified in preceding Paragraph 1, the person designated beforehand conduct the following duties.

- (1) To implement as planned the training concerned with the quality assurance duties for the personnel engaged in the quality assurance duties, and to establish records of the implementation of the training, and
- (2) To have the person other than the quality assurance manager, in case where he/she conducts the duties specified in preceding Item (1), report in writing the progress of the training to the

quality assurance manager.

#### 4. 기타

작업원의 자격요건 및 업무와 관련하여 캐나다에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

#### 참고자료

#### 캐나다 GUI-0104

##### C.02.006

모든 Lot나 Batch의 의약품의 제조, 포장/표시작업, 시험 및 보관은 기술적, 학술적 및 기타훈련 등의 역량과 책임을 가지고 있는 감독자 아래 진행 되어야 하며 고객과 소비자의 건강에 대해 충분히 고려하는 책임자이어야 한다.

##### 이유

원료의약품의 생산과 관리를 감독하기 위해 자격이 있고 능숙한 작업원은 필수적이다. 작업원은 해당 직무를 수행하기 위해 적절한 교육이 요구된다. 교육은 해당 직무를 수행하기 위한 교육 및/또는 경험들로 보충되어야 한다.

##### 해석

1. 원료의약품의 제조, 포장/표시작업, 시험, 수입, 유통과 보관을 수행하고 감독하기 위해 적합한 교육 및 훈련을 이수하고 관련 경험이 있는, 자격을 갖춘 충분한 숫자의 작업원이 있어야 한다.
2. 품질관리부의 제조, 포장/표시작업, 시험, 수입, 유통과 총판매를 담당하는 개개인의 작업원들; 그리고 제조부서의 제조, 포장/ 표시작업을 담당하는 개개인의 작업원들은
  - 2.1 해당 작업의 관리 하에서 작업교대가 이루어져야하며, 이는 현장에서 직접적으로 관리 및 개인적으로 감독될 수 있어야 한다.
  - 2.2 잔여 의무와 책임에 대한 위임은 적절한 교육과 훈련 그리고 해당 업무에 관련 경력이 있는 자격이 있는 사람에게 그 의무와 책임 (예. 모든 업무를 위임)을 위임할 수 있다.
3. 원료의약품에 대한 제조, 포장/표시작업, 시험, 수입, 유통과 보관에 관여하는 모든 이들의 책임은 문서로서 명시되어야 하고 담당자는 그에 대한 책임을 이행 할 수 있는 권한이 있어야한다.

4. 훈련은 정해진 프로그램에 의거하여 자격이 주어진 사람이 훈련을 정기적으로 진행될 수 있도록 해야 한다.
  - 4.1 훈련은 최소한 직원들이 수행하는 특정 직무와 GMP와 연관되어 직원들의 기능과 연관될 수 있도록 포함되어야 한다.
  - 4.2 교육기록서는 필히 보존되어야 한다.
  - 4.3 훈련은 반드시 정기적으로 수행되어야 하며, 직원들의 수행 능력을 정기적으로 검토해야 한다.
  - 4.4 훈련은 SOP가 개정 또는 제정되어 적용되기 전에 제공되어야 한다.
  - 4.5 고활성, 독성, 전염 또는 민감한 물질을 다루는 지역의 근무자들은 그에 해당하는 특별한 교육을 이수해야 한다.
5. API의 제조와 관리를 위한 상담자와 계약자는 필히 적합한 교육, 훈련, 경력과 그에 합당한 능력을 갖춰 해당 분야를 포함한 것들에 대한 조언을 제공할 수 있어야 한다.
6. 생산 활동에 대한 책임은 문서화되어야 하고, 다음과 같은 항목을 넣어야 하지만 불필요하게 국한할 필요는 없다.
  - 6.1 문서에 명시되어 있는 절차에 따라 원료의약품 생산을 위한 지시서가 준비, 검토, 승인 및 배포되어야 한다.
  - 6.2 사전 승인에 따라 중간체가 적합할 때, 원료의약품을 생산한다.
  - 6.3 생산된 모든 제조기록서는 검토되고, 서명되어 완전히 마무리가 되어 있어야 한다.
  - 6.4 모든 일탈은 보고 및 평가 되었고, 주요 일탈은 조사되었으며 결론이 기록되어진다는 것에 대해 보장해야 한다.
  - 6.5 생산 시설은 반드시 청결해야 되며 적절한 소독이 이루어져야 한다.
  - 6.6 필요한 교정들이 행해지고 기록되어진다는 것을 보장해야 한다.
  - 6.7 장비와 시설이 유지 및 관리되고 기록이 보존되어진다는 점을 보장해야 한다.
  - 6.8 밸리데이션 프로토콜과 보고서가 검토 및 승인되어 진다는 것을 보장해야 한다.
  - 6.9 제품, 공정 또는 장비의 변경 제안이 있을 시에는 평가가 이루어져야 하며,
  - 6.10 신규나 변경된 장비 및 설비는 적합해야 되며 적격해야 한다.
7. 품질부서에서 제조 및 포장/포장작업을 설정하는 주된 책임은 위임되어서는 안 된다. 이러한 책임들은 반드시 문서화 되어야하며, 최소한 적용되는 부분을 포함시켜야 한다.

- 7.1 모든 원료의약품들의 출하와 부적합 판정; 예를 들어, 품질보증부는 반제품의 출하에 대한 책임과 권리를 제조부서에 위임할 수 있다. 하지만 제조소 밖으로 출하되어 관리되는 제품은 예외이다.
- 7.2 원료, 중간체, 포장 및 표시자재에 대한 출하 및 부적합 판정에 대한 시스템 설립;
- 7.3 원료의약품 유통을 위해 출하하기 전, 완성된 제조기록서와 주요 공정 단계의 실험관리 기록을 검토;
- 7.4 주요 이탈은 조사되고 해결되어 진다는 것에 대한 보장;
- 7.5 모든 규격과 제품 표준서에 대한 승인;
- 7.6 원료의약품의 품질에 영향을 끼치는 모든 과정들에 대한 승인;
- 7.7 자율점검이 진행된다는 것에 대한 보장;
- 7.8 원료의약품과 중간체 위탁제조업체에 대한 승인;
- 7.9 원료의약품 품질에 잠재적으로 영향을 끼칠 수 있는 변경사항에 대한 승인;
- 7.10 밸리데이션 프로토콜과 보고서에 대한 검토 및 승인;
- 7.11 품질관련 불만들은 반드시 조사되고 해결되어 진다는 것에 대한 보장;
- 7.12 주요 장비에 대한 유지 및 교정을 진행하는 효과적인 시스템이 사용된다는 것에 대한 보장;
- 7.13 원료들은 적합하게 시험되어지고 결과는 기록되어진다는 것에 대한 보장;
- 7.14 원료의약품에 대한 재시험 또는 유효기간 및 보관조건을 뒷받침할 수 있는 안정성 데이터가 있다는 것을 보장;
- 7.15 제품품질평가를 실시; 그리고
- 7.16 모든 활동들에 관련된 실험에 쓰이는 품질관련 장비들이 적합하다는 것을 보장.

C.02.006

Every lot or batch of a drug shall be fabricated, packaged/labelled, tested and stored under the supervision of personnel who, having regard to the duties and responsibilities involved, have had such technical, academic, and other training as the Director considers satisfactory in the interests of the health of the consumer or purchaser.

Rationale

It is essential that qualified and competent personnel be employed to supervise the production and control of APIs. Personnel require education

appropriate to the task performed. Education should be supplemented by training and/or experience in the particular task performed. The education, training, competency and attitude of all personnel directly impact's the quality of the products.

#### Interpretation

1. There should be an adequate number of personnel qualified by appropriate education, training and relevant experience to perform and supervise the fabrication, packaging/labeling, testing, importation, distribution and storage of APIs.
2. The individual in charge of the quality control department of a fabricator, packager/labeller, tester, importer, distributor, and wholesaler; and the individual in charge of the manufacturing department of a fabricator and packager/labeller
  - 2.1 should directly control and personally supervise on site, each working shift during which activities under their control are being conducted.
  - 2.2 may delegate duties and responsibility (e.g., to cover all shifts) to a person qualified by appropriate education, training and relevant experience related to the work being carried out, while remaining accountable for those duties and responsibility.
3. The responsibilities of all personnel engaged in the fabrication, packaging/labeling, testing, importation, distribution and storage of APIs should be specified in writing and personnel should have authority to carry out their responsibilities.
4. Training should be regularly conducted by qualified individuals in accordance with a written program.
  - 4.1 The training should cover, at a minimum, the particular operations that the employee performs and GMP as it relates to the employee's functions.
  - 4.2 Records of training should be maintained.
  - 4.3 Training should be periodically assessed and performance of personnel periodically reviewed.
  - 4.4 Training should be provided prior to implementation of new or revised SOPs.
  - 4.5 Personnel working in areas where highly active, toxic, infectious, or

- sensitizing materials are handled should be given specific training.
5. Consultants and contractors advising on the manufacture and control of APIs should have appropriate education, training, and relevant experience, or any combination thereof, to advise on the subject for which they are retained.
  6. The responsibility for production activities should be described in writing, and should include but not necessarily be limited to:
    - 6.1 Preparing, reviewing, approving and distributing the instructions for the production of APIs according to written procedures;
    - 6.2 Producing APIs and, when appropriate, intermediates according to pre-approved instructions;
    - 6.3 Reviewing all production batch records and ensuring that these are completed and signed;
    - 6.4 Ensuring that all production deviations are reported and evaluated and that critical deviations are investigated and the conclusions are recorded;
    - 6.5 Ensuring that production facilities are clean and when appropriate disinfected;
    - 6.6 Ensuring that the necessary calibrations are performed and records kept;
    - 6.7 Ensuring that the premises and equipment are maintained and records kept;
    - 6.8 Ensuring that validation protocols and reports are reviewed and approved;
    - 6.9 Evaluating proposed changes in product, process or equipment; and
    - 6.10 Ensuring that new and, when appropriate, modified facilities and equipment are qualified.
  7. The main responsibilities of the quality unit(s) in a manufacturing and packaging/labelling establishment should not be delegated. These responsibilities should be described in writing and should include at a minimum where applicable,
    - 7.1 Releasing or rejecting all APIs; in some instances, the quality unit(s) can delegate to the production unit the responsibility and authority for release of intermediates, except for those shipped outside the

- control of the manufacturing company.
- 7.2 Establishing a system to release or reject raw materials, intermediates, packaging and labelling materials;
  - 7.3 Reviewing completed batch production and laboratory control records of critical process steps before release of the API for distribution;
  - 7.4 Ensuring that critical deviations are investigated and resolved;
  - 7.5 Approving all specifications and master production documents;
  - 7.6 Approving all procedures impacting the quality of APIs;
  - 7.7 Ensuring that internal audits (self-inspections) are performed;
  - 7.8 Approving API and intermediate contract fabricators;
  - 7.9 Approving changes that potentially impact APIs quality;
  - 7.10 Reviewing and approving validation protocols and reports;
  - 7.11 Ensuring that quality-related complaints are investigated and resolved;
  - 7.12 Ensuring that effective systems are used for maintaining and calibrating critical equipment;
  - 7.13 Ensuring that materials are appropriately tested and the results are reported;
  - 7.14 Ensuring that there is stability data to support retest or expiry dates and storage conditions on APIs, where appropriate;
  - 7.15 Performing annual product quality reviews; and
  - 7.16 Ensuring that quality control equipment is appropriate to testing activities undertaken.

### 3.2 개인위생

기 준
<p>가. 작업원은 청정구역과 작업의 종류에 따라 규정된 작업복, 신발, 모자, 마스크 등을 착용하여야 한다.</p> <p>나. 신규 작업원 및 재직 중인 작업원은 정기적으로 건강진단을 받아야 한다.</p> <p>다. 전염성 질환 등으로 인하여 원료의약품의 품질에 영향을 미칠 수 있는 작업원은 원료의약품과 직접 접촉하는 작업에 참여해서는 안 된다.</p>

## 해설

### 1. 기준 가.

- 1) 작업원은 종사하는 제조 행위에 적합한 청결한 작업복을 착용하여야 하며 적절한 경우, 작업복을 교체하여야 한다. 필요한 경우 중간체와 원료의약품이 오염되지 않도록 머리, 얼굴, 손 및 팔 덮개와 같은 추가적인 보호 장비를 착용하여야 한다.
- 2) 작업원은 중간체 또는 원료의약품과 직접 접촉하지 않아야 한다.

## 참고자료

### PIC/S PART II

#### 3. PERSONNEL

##### 3.2 Personnel Hygiene

3.21 Personnel should wear clean clothing suitable for the manufacturing activity with which they are involved and this clothing should be changed when appropriate. Additional protective apparel, such as head, face, hand, and arm coverings, should be worn when necessary, to protect intermediates and APIs from contamination.

3.22 Personnel should avoid direct contact with intermediates or APIs.

### 미국 Title 21 CFR Part 211

#### Sec. 211.28 작업원의 책임

(a) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 관여하는 작업원은 각자의 업무에 적절한 청정 작업복을 착용해야 한다. 의약품의 오염 방지를 위해 필요한 경우에는 머리, 얼굴, 손 및 팔 덮개 같은 보호복을 착용한다.

#### Sec. 211.28 Personnel responsibilities.

(a) Personnel engaged in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall wear clean clothing appropriate for the duties they perform. Protective apparel, such as head, face, hand,

and arm coverings, shall be worn as necessary to protect drug products from contamination.

## 2. 기준 나.

작업원이 원료 또는 중간체를 오염시킬 우려가 있는 질병에 걸리지 않았음을 확인하기 위하여, 작업원에 대한 건강진단을 정기적으로 실시한다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 3. 작업원

##### 3.2 작업원 위생

3.20 작업원은 좋은 위생 및 건강습관을 가져야 한다.

##### 3. PERSONNEL

##### 3.2 Personnel Hygiene

3.20 Personnel should practice good sanitation and health habits.

#### 미국 Title 21 CFR Part 211

##### Sec. 211.28 작업원의 책임

(b) 작업원은 우수한 위생 및 건강 습관을 실천해야 한다.

##### Sec. 211.28 Personnel responsibilities.

(b) Personnel shall practice good sanitation and health habits.

## 3. 기준 다.

전염병에 걸렸거나 신체 노출 부위에 아물지 않는 상처가 있는 작업원은 원료의약품의 품질을 훼손시킬 수 있는 작업을 해서는 안 된다. 언제든지(건강검진 또는 감독자의 관찰에 의해) 명백한 질병이나 노출 부위의 아물지 않는 상처가 발견된 모든 작업원은 상태가 나아지거나 자격을 갖춘 의료인이 그 사람을 작업에 포함시켜도 원료의약품의 안전성이나 품질을 손상시키지 않는다고 판단할 때까지 건강 상태가 원료의약품의 품질에 부정적 영향을 끼칠 수 있는 작업에서 제외되어야 한다.

참고자료

PIC/S PART II

3. PERSONNEL

3.2 Personnel Hygiene

3.24 Personnel suffering from an infectious disease or having open lesions on the exposed surface of the body should not engage in activities that could result in compromising the quality of APIs. Any person shown at any time (either by medical examination or supervisory observation) to have an apparent illness or open lesions should be excluded from activities where the health condition could adversely affect the quality of the APIs until the condition is corrected or qualified medical personnel determine that the person's inclusion would not jeopardize the safety or quality of the APIs.

미국 Title 21 CFR Part 211

Sec. 211.28 작업원의 책임

(d) (건강검진 또는 관리자의 관찰 결과에 의하여)의약품의 안전성 또는 품질에 부정적 영향을 미칠 가능성이 있는 명백한 질병이나 외상이 있는 것으로 확인된 자는, 자격을 갖춘 의료인이 의약품의 안전성 또는 품질을 손상시키지 않는다고 판단하거나 해당 질환이 치유될 때까지, 원료, 의약품 용기, 마개, 공정 물품, 의약품과 직접 접촉해서는 안 된다. 의약품에 부정적 영향을 미칠 가능성이 있는 건강과 관련된 모든 사항을 관리자에게 보고하도록 모든 작업원에게 교육시킨다.

Sec. 211.28 Personnel responsibilities.

(d) Any person shown at any time (either by medical examination or supervisory observation) to have an apparent illness or open lesions that may adversely affect the safety or quality of drug products shall be excluded from direct contact with components,

drug product containers, closures, in-process materials, and drug products until the condition is corrected or determined by competent medical personnel not to jeopardize the safety or quality of drug products. All personnel shall be instructed to report to supervisory personnel any health conditions that may have an adverse effect on drug products.

#### 4. 기타

개인위생과 관련하여 캐나다에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

#### 참고자료

#### 캐나다 GUI-0104

##### C.02.007

- (1) 의약품 제조 및 포장/표시 작업을 진행하는 모든 인원에 대하여 문서화된 위생 프로그램이 존재해야하며, 이는 적절한 담당자의 관리하에 시행되어야 한다.
- (2) 위생 프로그램의 세부항목들은 이러한 것들을 포함해야 한다:
  - a) 의약품 제조 또는 포장/표시작업이 실시되고 있는 시설과 의약품 제조 또는 포장/표시작업에 사용되는 장비들에 대한 세척 방법; 그리고
  - b) 의약품의 제조 및 포장/표시작업과 그에 쓰이는 원료들에 대한 위생 관리에 대한 지시서.

##### 이유

원료의약품 공장에 대한 위생은, 작업원들의 행동과 같이, 의약품의 품질에 영향을 미친다. 의약품이 제조되거나 포장되는 지역의 의약품에 대한 품질 요구사항은 환경으로부터 오염되는 일이 없어야 하며, 다른 의약품으로부터 오염이 되어서는 안 된다.

완제의약품 환경(물리적 공정)과 강력하고 부식성이 있는 시약들을 사용하는 원료의약품 환경(화학적 공정)은 큰 차이가 있다. 원료의약품 제조 환경으로서 요구되는 청결도 등급은 제조 현장과 개방적 제조 시스템을 쓰는지 아니면 폐쇄적인 제조 시스템을 쓰는지에 따라 다양하게 부여된다. 개방적 제조 시스템 (예: 뚜껑이 없는 그릇)이나 제조의 마지막 단계

에 가까운 공정 (예: 정제)은 오염을 제거하거나 방지하기 위해 더 높은 수준의 환경 관리가 요구된다. 총체적으로, 위생 프로그램은 작업소에 비위생적인 상황이 발생하지 않도록 시행되어진다.

#### 해석

1. 위생에 대한 절차와 해당 책임은 문서화되어야 하며 청결한 건물과 설비를 위해 사용되는 물질, 장비, 방법, 청소 주기들도 명시되어야 한다.
  - 1.1 민감한 제품이 제조되거나 포장되는 등 해당 지역에서는 활동이 제한되며, 환경 모니터링 프로그램과 경보가 함께 있어야 한다.
  - 1.2 외부 계약업체들의 책임에 대한 설명이 명시되어 있는 문서가 반드시 존재해야 한다.
2. 교차오염을 방지하기 위해 다른 물질들로 진행되는 공정에 쓰이는 비 전용장비들은 세척되어야 한다.
3. 잔류물의 허용 기준과 청소절차 및 세제의 선택은 규정되고 정당화되어야 한다.
4. 건물 내외부와 직접적으로 둘러싸여있는 장소들에 대한 하수, 쓰레기, 그리고 기타 오염물질(예: 공정 시 발생된 고체, 액체, 기체) 처리는 안전하고, 정기적이며 또한 위생적인 방식으로 진행되어야 한다. 오염 물질을 위한 용기나 배관은 확실하게 명시되어야 한다.
5. 청소절차는 통상적으로 반드시 검증되어야 한다. 일반적으로 세척 밸리데이션은 상황에 따라 바로 시행되거나, 공정 과정에서 오염이 발생되거나, 원료의약품 품질에 큰 위험을 끼칠 때 시행된다. 예를 들면, 초기 제품 생산 시에는 잔여물이 정제 공정 후 제거가 되므로 장비 세척절차에 대해 검증이 꼭 필요한 것은 아니다.
6. 잔류물과 오염을 발견할 수 있는 검증된 분석방법들이 반드시 사용되어야 한다. 각각의 분석방법에 대한 검출한도는 잔류물과 오염에 대해 미리 수립한 허용 기준을 충족시키도록 효과적으로 민감해야 한다. 그 분석방법의 달성가능 회수율이 수립되어야 한다. 잔류물에 대한 한도는 가장 해로운 잔류물을 기준으로 타당해야하고, 성취할 수 있고, 입증할 수 있어야 한다. 한도는 해당 원료의약품의 유명한 약학적, 독성학적, 또는 생리학적 활동이나 가장 해로운 성분을 바탕으로 수립할 수 있다. 더 많은 참고자료는 Health Canada의 문서인 Cleaning Validation Guidelines (GUI-0028)에 자세하게 나와 있다.
7. 원료의약품의 엔도톡신 또는 총 미생물 수를 낮추기 위하여나 오염이

우려되는 다른 공정 (예. 비무균제제 원료의약품이 무균 제품 제조를 위해 사용될 때) 등에서 미생물과 엔도톡신 오염을 해결할 수 있는 장비에 대해 세척/소독 연구가 이루어져야 한다.

8. 필요시에는 장비, 원료, 포장/표시자재 및 반제품과 원료의약품의 오염을 방지하기 위해 사용되는 적합한 쥐약, 해충약, 곰팡이 살균제, 훈증제 및 세척과 소독제를 설정한 절차도 문서화해야 한다.
9. 장비세척과 차후 원료의약품의 제조를 위한 장비의 이동에 대한 절차가 문서화되어야 한다. 청소절차는 반드시 각각의 장비에 대해 모든 작업원들이 재현할 수 있고 효과적으로 진행할 수 있도록 세부사항이 포함되어 있어야 한다. 이러한 청소절차는 필히 아래의 항목들을 포함해야한다:
  - 장비세척을 위한 임무 배정;
  - 세척 주기, 필요시 소독주기도 포함;
  - 장비 세척 시 사용되는 희석된 세척제를 포함하여 세척 방법과 물품의 설명;
  - 필요시 장비의 모든 부분을 세척하기 위해 분리 및 재조립을 위한 지시서;
  - 전 Batch 정보의 삭제 또는 말소를 위한 지시서;
  - 깨끗한 장비의 사용 전 오염으로부터 방지하기 위한 지시서;
  - 만약 실질적으로 가능하면, 사용하기 전 장비의 세척상태를 즉시 확인; 그리고
  - 공정완료와 장비세척 사이의 최대 경과시간을 설정해야 한다.
10. 만일 장비에 지속적인 공정이 있을 때나 같은 원료의약품을 이용하는 성공적인 Batch의 공정이 있을시, 오염(예:유해물질 또는 눈에 보이는 수준의 미생물)으로부터 방지하기 위해 해당 장비는 일정한 기간으로 세척되어야 한다.
11. 주요 장비사용, 세척, 소독 및 멸균 관리에 대한 기록서는 반드시 날짜와 시간이 명시되어야 하고 필요시에는 제품과 해당 장비에서 진행된 제조번호 및 세척과 관리를 실시한 담당자가 반드시 명시되어 있어야 한다.
12. 세척 절차는 밸리테이션 후, 이러한 절차가 효과적이라는 것을 검증하기 위해 평소와 같이 생산이 이루어질 때, 적절한 기간 동안 모니터링 하는 것이 효과적이다.  
장비의 세척상태는 실현 가능 시에 육안검사나 분석시험을 통해 관

찰될 수 있다.

13. 먼지 작업도 포함되어야 한다. 휴대용 먼지집진기 같은 장비는 충전 실 같은 제조현장에서의 사용을 제한해야 한다, 하지만 필터의 효과가 완벽하게 입증되고 유지 관리되고 있다는 사실을 증명할 수 있는 문서가 있다면 사용할 수 있다.

#### C.02.008

- (1) 의약품의 제조 및 포장/표시작업에 관여하는 모든 작업원들은 해당 작업들이 깨끗하고 위생적으로 진행되고 있다는 사실을 입증하기 위해, 최소한의 요구조건을 충족시키는 건강상태를 증명할 수 있는 서류와 위생을 위한 행동과 복장을 규정하는 서류가 있어야 한다.
- (2) 해당 인원은 절대로 의약품의 제조 및 포장/표시작업이 진행되는 작업소에 출입할 수 없다. 만일 그 인원이
  - a) 전염성을 가지고 있는 질병에 걸렸거나 보균을 하고 있다면; 또한
  - b) 신체에 노출된 병변이 있는 경우.

#### 이유

작업원의 건강과 행동 및 복장은 제품의 오염에 기여할 수 있다. 미약한 개인위생은 아무리 좋은 위생 프로그램이라도 무력화 시킬 수 있고, 이는 제품의 오염에 극대한 위험을 제공한다.

#### 이해

1. 작업원 및 방문자는 반드시 좋은 위생과 건강한 태도를 보여야 한다.
  - 1.1 고용자들의 화장과 장신구의 착용에 대한 요구는 반드시 규정이 있어야 하며 고용자들을 통해 관찰 및 관리되어야 한다.
2. 원료의약품의 품질에 영향을 끼칠 수도 있는 질병이나 신체에 노출된 병변을 가지고 있는 작업원은 절대 작업구역에 접근해서는 안 된다. 어떤 작업원이건 간에 제품에 영향을 끼칠 것으로 보이는 증세를 보인다면 (의사의 진단이나 관리자의 관찰) 증세가 완치되거나 제품에 위험을 주지 않는다는 의사의 판정소견이 있기 전까지는 작업에 참여할 수 없다.
  - 2.1 작업원은 원료의약품의 품질에 영향을 미칠 수 있는 증세가 있다면 반드시 관리자에게 보고하도록 지시되어진다.
  - 2.2 전염성이 있는 질병을 소유한 작업원이 노출된 원료를 다룬 사실을 발견했을 경우에 관한 대응절차가 반드시 구비되어야 한다.
3. 작업원은 해당 작업에 적절하고 깨끗한 복장을 반드시 착용 및 관리해야 한다. 그리고 해당 복장은 필요시 반드시 교체해야 한다. 원료의

약품을 오염으로부터 보호하기 위해 머리, 얼굴, 손이나 팔등을 보호하는 추가 장비 필요시 착용해야한다.

- 3.1 재사용을 하는 더럽혀진 작업복은 정해진 절차에 따라 세척이 끝날 때까지 따로 보관되어야 하고 필요시에는 살균 및 소독을 한다. 작업복을 일반세탁처럼 취급하는 것은 결코 허용되지 않는다.
4. 작업원은 원료의약품과의 직접적인 접촉을 반드시 피해야 한다.
5. 흡연, 음식, 껌 및 음료의 섭취 및 보관은 제조현장과 따로 분리되어 있는 장소에서만 가능하도록 반드시 제한되어야 한다.

#### C.02.007

- (1) Every person who fabricates or packages/labels a drug shall have a written sanitation program that shall be implemented under the supervision of qualified personnel.
- (2) The sanitation program referred to in subsection (1) shall include:
  - (a) cleaning procedures for the premises where the drug is fabricated or packaged/labelled and for the equipment used in the fabrication or packaging/ labelling of the drug; and
  - (b) instructions on the sanitary fabrication and packaging/labelling of drugs and the handling of materials used in the fabrication and packaging/labelling of drugs.

#### Rationale

Sanitation in an API plant, as well as employee attitude, influences the quality of drug products. The quality requirement for drug products demand that such products be fabricated and packaged in areas that are free from environmental contamination and free from contamination by another drug.

There is a significant difference between a finished product production environment (physical process) and an API production environment (chemical process), where aggressive and corrosive reagents may be used. The level of cleanliness required for an API production environment may vary depending on whether it is an open or closed production system and the stage of production. Open production systems (e.g., vessel with no lid) or processes closer to the end of production (e.g., purification) would require a higher level of environmental controls to prevent and/or minimise contamination. Overall, the sanitation program implemented at

a site should be effective in preventing unsanitary conditions.

#### Interpretation

1. Written procedures should be established assigning responsibility for sanitation and describing the cleaning schedules, methods, equipment, and materials to be used in cleaning buildings and facilities.
  - 1.1 There should be an environmental monitoring program with alert and action limits in areas where susceptible products are fabricated or packaged, when applicable.
  - 1.2 The description of the responsibilities of any outside contractors should be available in writing.
2. Non-dedicated equipment should be cleaned between productions of different materials to prevent cross-contamination.
3. Acceptance criteria for residues and the choice of cleaning procedures and cleaning agents should be defined and justified.
4. Sewage, refuse, and other waste (e.g., solids, liquids, or gaseous by-products from manufacturing) in and from buildings and the immediate surrounding area should be disposed of in a safe, timely, and sanitary manner. Containers and/or pipes for waste material should be clearly identified.
5. Cleaning procedures should normally be validated. In general, cleaning validation should be directed to situations or process steps where contamination or carryover of materials poses the greatest risk to the API quality. For example, in early production it may be unnecessary to validate equipment cleaning procedures where residues are removed by subsequent purification steps.
6. Validated analytical methods having sensitivity to detect residues or contaminants should be used. The detection limit for each analytical method should be sufficiently sensitive to detect the established acceptable level of the residue or contaminant. The method's attainable recovery level should be established. Residue limits should be practical, achievable, and verifiable and based on the most deleterious residue. Limits can be established based on the minimum known pharmacological, toxicological, or physiological activity of the API or its most deleterious component. Further guidance is detailed in

Health Canada's document entitled Cleaning Validation Guidelines (GUI-0028).

7. Equipment cleaning/sanitization studies should address microbiological and endotoxin contamination for those processes where there is a need to reduce total microbiological count or endotoxins in the API, or other processes where such contamination could be of concern (e.g., non-sterile APIs used to manufacture sterile products).
8. When necessary, written procedures should also be established for the use of suitable rodenticides, insecticides, fungicides, fumigating agents, and cleaning and sanitizing agents to prevent the contamination of equipment, raw materials, packaging/labelling materials, intermediates, and APIs.
9. Written procedures should be established for cleaning of equipment and its subsequent release for use in the manufacture of APIs. Cleaning procedures should contain sufficient details to enable operators to clean each type of equipment in a reproducible and effective manner. These procedures should include:
  - Assignment of responsibility for cleaning of equipment;
  - Cleaning schedules, including, where appropriate, sanitizing schedules;
  - A complete description of the methods and materials, including dilution of cleaning agents used to clean equipment;
  - When appropriate, instructions for disassembling and reassembling each article of equipment to ensure proper cleaning;
  - Instructions for the removal or obliteration of previous batch identification;
  - Instructions for the protection of clean equipment from contamination prior to use;
  - Inspection of equipment for cleanliness immediately before use, if practical; and
  - Establishing the maximum time that may elapse between the completion of processing and equipment cleaning, when appropriate.
10. Where equipment is assigned to continuous production or campaign production of successive batches of the same API, equipment should be cleaned at appropriate intervals to prevent build-up and

carry-over of contaminants (e.g. degradants or objectionable levels of micro-organisms).

11. Records of major equipment use, cleaning, sanitization and/or sterilization and maintenance should show the date, time, if appropriate, product, and batch number of each batch processed in the equipment, and the person who performed the cleaning and maintenance.
12. Cleaning procedures should be monitored at appropriate intervals after validation to ensure that these proceedings are effective when used during routine production. Equipment cleanliness can be monitored by analytical testing and visual examination, where feasible. Visual inspection can allow detection of gross contamination concentrated in small areas that could otherwise go undetected by sampling and/or analysis.
13. Dusty operations should be contained. The use of unit or portable dust collectors should be avoided in fabrication areas especially in dispensing, unless the effectiveness of their exhaust filtration is demonstrated and the units are regularly maintained in accordance with written approved procedures.

#### C.02.008

- (1) Every person who fabricates or packages/labels a drug shall have, in writing, minimum requirements for the health and the hygienic behaviour and clothing of personnel to ensure the clean and sanitary fabrication and packaging/labelling of the drug.
- (2) No person shall have access to any area where a drug is exposed during its fabrication or packaging/labelling if the person
  - (a) is affected with or is a carrier of a disease in a communicable form; or
  - (b) has an open lesion on any exposed surface of the body.

#### Rationale

Employee's health, behaviour, and clothing may contribute to the contamination of the product. Poor personal hygiene will nullify the best sanitation program and greatly increase the risk of product contamination.

#### Interpretation

1. Personnel and visitors should practice good sanitation and health habits.
  - 1.1 Requirements concerning cosmetics and jewellery worn by employees should be outlined and observed by employees.
2. Personnel suffering from an infectious disease or having open lesions on the exposed surface of the body should not engage in activities that could result in compromising the quality of APIs. Any person shown at any time (either by medical examination or supervisory observation) to have an apparent illness or open lesions should be excluded from activities where the health condition could adversely affect the quality of the APIs until the condition is corrected or qualified medical personnel determine that the person's inclusion would not jeopardize the safety or quality of the APIs.
  - 2.1 Employees should be instructed to report to their supervisor any health conditions they have that could adversely affect APIs.
  - 2.2 A procedure should be in place to describe the actions to be taken in the event that a person with a communicable disease has been identified as having handled exposed materials.
3. Personnel should wear clean clothing suitable for the manufacturing activity with which they are involved and this clothing should be changed when appropriate. Additional protective apparel, such as head, face, hand, and arm coverings, should be worn when necessary, to protect APIs from contamination.
  - 3.1 Soiled protective garments, if reusable, should be stored in separate containers until properly laundered and, if necessary, disinfected or sterilized, according to a written procedure. Washing garments in a domestic setting is unacceptable.
4. Personnel should avoid direct contact with APIs.
5. Smoking, eating, drinking, chewing and the storage of food should be restricted to certain designated areas separate from the manufacturing areas.

#### 4. 건물 및 시설

##### 기 준

- 가. 원료의약품 제조소는 「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령」에서 정한 시설기준에 맞도록 필요 시설을 갖추어야 하며, 정기적으로 점검하여 제조 및 품질관리에 지장이 없도록 유지·관리하고 해당 내용을 기록하여야 한다.
- 나. 원료의약품 제조소는 제조과정 중의 오염을 방지하기 위하여 다음 사항에 따라 적절한 작업환경을 유지·관리하고 그 내용을 기록하여야 한다.
- 1) 원료의약품의 종류·제형·제조방법 및 제조시설 등에 따라 작업소의 청정구역과 청정등급을 설정하여야 하며, 그 청정등급이 유지되도록 정기적으로 점검하고 관리할 것
  - 2) 공기조화장치의 성능을 정기적으로 점검하고 청정등급 및 작업실 간의 차압(差壓)이 유지되도록 할 것
  - 3) 제조조건과 보관조건에 적절한 온도 및 습도가 유지되도록 정기적으로 점검할 것
- 다. 오염과 혼동을 방지하기 위하여 정리정돈을 잘 하고, 청결을 유지할 수 있도록 청소하여야 한다.
- 라. 작업소의 청소는 청소방법, 청소주기 및 확인방법에 대한 규정에 따라 하여야 한다.
- 마. 청정구역은 청정등급에 맞는 청정도가 유지되도록 관리하고 정기적으로 점검하여야 한다.
- 바. 작업소 및 보관소에 음식물 반입, 개인 의약품 보관, 흡연 등 제품의 품질에 영향을 미칠 수 있는 행위를 해서는 안 된다.
- 사. 해충이나 쥐를 막을 대책을 마련하고 정기적으로 점검·확인하여야 한다.

##### 해 설

#### 1. 기준 가.

시설(Hardware)은 “의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령”에 정하였고 “시설관리” 부분은 관리적인 측면(Software)만 정하고 있다.

PIC/S PART II

4. 건물 및 시설

4.1 설계 및 건축

4.11 건물 및 시설은 혼동과 오염을 방지할 수 있도록 설비와 원자재를 정돈하기에 충분한 공간을 갖추어야 한다.

4.12 설비 자체가 원자재를 적절히 보호할 수 있는 경우(예: 밀폐 또는 봉쇄시스템), 이러한 설비는 옥외에 둘 수 있다.

4.13 건물 또는 시설 내의 물동선과 인동선은 혼동 또는 오염을 방지할 수 있도록 설계하여야 한다.

4.14 다음 행위에 대해 정해진 구역 또는 기타 관리시스템이 있어야 한다.

- 입고 원자재의 수령, 확인, 검체 채취 및 적부 판정이 날 때까지 격리보관
- 적부 판정이 날 때까지 중간체 및 원료의약품의 격리보관
- 중간체 및 원료의약품 검체 채취
- 추가 처분(예: 반품, 재가공 또는 폐기)까지 부적합 판정 원자재 보관
- 적합 원자재 보관
- 생산 작업
- 포장 및 표시작업
- 시험실 관련 작업

4.15 작업원을 위한 적절하고 청결한 수세시설 및 화장실을 갖추어야 한다. 이러한 수세시설에는 필요에 따라 냉온수, 비누 또는 세제, 건조기 또는 일회용 타월이 갖추어져 있어야 한다. 수세시설 및 화장실은 제조 구역에서 분리되어 있되, 쉽게 접근할 수 있어야 한다. 필요한 경우 적절한 샤워시설 및 갱의시설 또는 각각을 갖추어야 한다.

4.16 시험실 구역 및 시험실 작업은 일반적으로 생산 구역과 분리되어야 한다. 생산 공정의 작업이 시험실적 측정의 정확성에 부정적인 영향을 미치지 않고 시험실 및 시험작업이 생산 공정 또는 중간체 또는 원료의약품에 부정적인 영향을 미치지 않는다면 일부 시험실 구역, 특히 공정 관리에 사용되는 시험실 구역은 생산 구역 내에 위

치할 수 있다.

#### 4.2 제조지원설비

4.21 적절한 환기, 공기 여과 및 배기 시스템을 적절한 곳에 갖추어야 한다. 이러한 시스템은 오염 및 교차 오염의 위험을 최소화하도록 설계하고 설치되어야 하며 제조 단계에 적절한 차압, 미생물(해당하는 경우), 먼지, 습도 및 온도 관리를 위한 설비를 포함하여야 한다. 원료의약품이 주변 환경에 노출되는 구역에는 특히 주의를 기울여야 한다.

4.22 공기가 생산구역으로 재순환되는 경우에는 오염 및 교차 오염 위험을 관리할 수 있는 적절한 조치를 취하여야 한다.

#### 4.4 봉쇄

4.40 페니실린 또는 세팔로스포린과 같은 고민감성 물질의 생산은 시설, 공기조화 장치 및 공정 설비 또는 각각을 포함하는 전용 생산 구역에서 이루어져야 한다.

4.41 감염성 물질이나 약리학적 활성이 높은 물질 또는 독성 물질(예: 일부 스테로이드 또는 세포 독성 항암제)을 사용하는 경우에도 전용 생산 구역을 고려하여야 한다. 다만 검증된 불활화 및 세척 절차 또는 각각이 설정되고 유지되는 경우는 제외할 수 있다.

4.42 다른 전용 작업구역에서 다른 전용작업 구역으로 이동하는 작업원, 원자재 등에 의한 교차 오염을 방지하기 위한 적절한 대책을 수립하고 실행하여야 한다.

4.43 제초제와 살충제와 같은 의약품이 아닌 고독성 물질의 모든 생산 [칭량, 분쇄, 또는 포장 포함]에는 원료의약품 생산에 사용되는 건물 및 설비 또는 각각을 사용해서는 안 된다. 이러한 의약품이 아닌 고독성 물질의 취급 및 보관은 원료의약품과 분리되어야 한다.

#### 4.5 조명

4.50 세척 유지관리 및 적절한 작업을 용이하게 할 수 있도록 모든 구역에 충분한 조명을 갖추어야 한다.

### 4. BUILDINGS AND FACILITIES

#### 4.1 Design and Construction

4.11 Buildings and facilities should have adequate space for the orderly placement of equipment and materials to prevent mix-ups and contamination.

4.12 Where the equipment itself (e.g., closed or contained systems)

provides adequate protection of the material, such equipment can be located outdoors.

4.13 The flow of materials and personnel through the building or facilities should be designed to prevent mix-ups or contamination.

4.14 There should be defined areas or other control systems for the following activities:

- Receipt, identification, sampling, and quarantine of incoming materials, pending release or rejection;
- Quarantine before release or rejection of intermediates and APIs;
- Sampling of intermediates and APIs;
- Holding rejected materials before further disposition (e.g., return, reprocessing or destruction);
- Storage of released materials;
- Production operations;
- Packaging and labelling operations; and
- Laboratory operations.

4.15 Adequate, clean washing and toilet facilities should be provided for personnel. These washing facilities should be equipped with hot and cold water as appropriate, soap or detergent, air driers or single service towels. The washing and toilet facilities should be separate from, but easily accessible to, manufacturing areas. Adequate facilities for showering and/or changing clothes should be provided, when appropriate.

4.16 Laboratory areas/operations should normally be separated from production areas. Some laboratory areas, in particular those used for in-process controls, can be located in production areas, provided the operations of the production process do not adversely affect the accuracy of the laboratory measurements, and the laboratory and its operations do not adversely affect the production process or intermediate or API.

## 4.2 Utilities

4.21 Adequate ventilation, air filtration and exhaust systems should be provided, where appropriate. These systems should be designed and constructed to minimise risks of contamination and cross-

contamination and should include equipment for control of air pressure, microorganisms (if appropriate), dust, humidity, and temperature, as appropriate to the stage of manufacture. Particular attention should be given to areas where APIs are exposed to the environment.

4.22 If air is recirculated to production areas, appropriate measures should be taken to control risks of contamination and cross-contamination.

#### 4.4 Containment

4.40 Dedicated production areas, which can include facilities, air handling equipment and/or process equipment, should be employed in the production of highly sensitizing materials, such as penicillins or cephalosporins.

4.41 Dedicated production areas should also be considered when material of an infectious nature or high pharmacological activity or toxicity is involved (e.g., certain steroids or cytotoxic anti-cancer agents) unless validated inactivation and/or cleaning procedures are established and maintained.

4.42 Appropriate measures should be established and implemented to prevent cross-contamination from personnel, materials, etc. moving from one dedicated area to another.

4.43 Any production activities (including weighing, milling, or packaging) of highly toxic non-pharmaceutical materials such as herbicides and pesticides should not be conducted using the buildings and/or equipment being used for the production of APIs. Handling and storage of these highly toxic non-pharmaceutical materials should be separate from APIs.

#### 4.5 Lighting

4.50 Adequate lighting should be provided in all areas to facilitate cleaning, maintenance, and proper operations.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart C-건물 및 시설

Sec. 211.42 설계와 건축의 특성

- (a) 모든 건물이나 의약품의 제조, 공정, 포장, 보관에 사용되는 건물은 장비의 세척, 보관과 적절한 공정을 위한 적절한 규모, 설치, 위치에 있어야 한다.
- (b) 모든 이러한 건물은 다른 원료들, 의약품 용기, 포장재, 표시작업, 공정중인 물질 또는 의약품의 혼입이나 오염을 방지하기 위한 장비와 물질의 적절한 배치를 위한 적당한 공간을 가져야 한다. 건물 또는 건물간의 원료들, 의약품 용기, 포장재, 표시재, 공정중간 물질 그리고 의약품의 흐름은 오염을 예방할 수 있도록 설계되어야 한다.

Subpart C-Building and Facilities

Sec. 211.42 Design and construction features

- (a) Any building or buildings used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall be of suitable size, construction and location to facilitate cleaning, maintenance, and proper operations.
- (b) Any such building shall have adequate space for the orderly placement of equipment and materials to prevent mixups between different components, drug product containers, closures, labeling, in-process materials, or drug products, and to prevent contamination. The flow of components, drug product containers, closures, labeling, in-process materials, and drug products through the building or buildings shall be designed to prevent contamination.

**일본 MHLW Ordinance No. 2**

제2장 의약품등의 제조업자

제6조(일반 구분 의약품 제조업자의 제조소 건물 및 시설)

- (1) 해당 제조소 제품(제조 중간공정으로 만들어진 것으로서 이후의 제조 공정을 거쳐야 제품이 되는 것 (이하 "중간 제품"이라한다)을 포함한다. 이하 같다)을 제조하는데 필요한 설비 및 기구를 갖추고 있을 것.
- (2) 제품 및 원료(이하 이 조에서 제10조까지에서 "제품 등"이라 한다) 및 자재의 혼동 및 오염을 방지하고 원활하고 적절한 작업을 수행하는데 지장이 없도록 배치되어 있고, 또한 청소 및 유지 보수가 용이해야 한다.
- (3) 수세시설, 화장실 및 탈의할 장소가 있어야한다.
- (4) 제조활동을 수행하는 장소(이하 "작업소"라 한다)는 아래 사항을 만

족시켜야 한다.

- a. 조명 및 환기가 적절하며, 또한 깨끗한 지역이어야 한다.
- b. 상시 거주하는 장소 및 불결한 장소와는 명확하게 구별되어야 한다.
- c. 작업을 수행하는 데 지장이 없도록 충분한 공간(면적)을 확보할 것.
- d. 방진, 방충 및 방서를 위한 건물 및 시설을 갖추어야 한다. 그러나 의약품의 제조용으로 제공하는 것이 목적이 되는 원료의약품(이하 "API"라 한다)의 최종 정제 전 제조공정을 수행하는 작업소의 경우 제조공정의 제조설비가 밀폐구조인 경우에는 그러하지 아니하다.
- e. 폐수 및 폐기물의 처리에 필요한 설비 또는 기구를 비치할 것.
- f. 제품 등 (법 제14조 제2항 제4호에 규정하는 시행령에서 정하는 의약품에 관한 제품을 제외한다.)에 의해 유독가스를 취급 할 경우에는 그 처리에 필요한 시설이 있어야한다.

## Chapter 2 Manufacturers of Drugs, etc.

### Article 6(Buildings and Facilities of Manufacturing Sites of General-Process-Category Drug Manufacturers, etc.)

- (1) To be provided with the facilities and equipment necessary for manufacturing the products (including those that have undergone the intermediate process and need to undergo subsequent process to be the (final) products (hereinafter referred to as "intermediate products"), and hereinafter referred to as such) in the manufacturing site,
- (2) To be placed for preventing the products and raw materials (hereinafter referred to as "products, etc." from this Article to Article 10) from being mixed up or contaminated and for allowing the efficient and appropriate conduct of the operations without hindrance, and to be those that can be easily cleaned and maintained,
- (3) To be provided with the hand-washing facilities, toilets and gowning areas,
- (4) To be ensured that the areas where the manufacturing operations are conducted (hereinafter referred to as "work areas") meet the following requirements,
  - a. Being appropriately illuminated and ventilated, and clean,
  - b. Being distinctly segregated from the living quarters and unsanitary

areas,

- c. Being provided with sufficient area necessary for conducting the operations without hindrance,
- d. Being provided with the buildings or facilities for controlling dust, insects and rodents, with the proviso that this provision shall not apply to the work areas where the process prior to the final purification of the products concerned with the active pharmaceutical ingredients provided for the purpose of being used for the manufacturing of drugs (hereinafter referred to as “APIs”) and the manufacturing facilities for such process are the well-closed structure,
- e. Being provided with the facilities or equipment necessary for disposing of the waste water and waste materials, and
- f. Being provided with the facilities necessary for disposing of the poisonous gases in case where they are handled according to the products, etc. (excluding those concerned with the drugs specified in Cabinet Orders that are provided to be established under the provision of Item (4) of Paragraph 2 of Article 14 of Law).

## 2. 기준 나.

- 1) 청정도유지: 청정등급을 설정한 구역(작업소, 실험실, 보관소 등)은 설정 등급의 유지여부를 정기적으로 모니터링하여 설정등급을 벗어나지 않도록 관리한다.
- 2) 공기조화장치: 공기조화장치는 청정등급유지에 필수적이고 중요하므로 그 성능이 유지되고 있는지 주기적으로 점검·기록한다. 특히 HEPA Filter의 완전성을 주기적으로 점검하고 필요한 경우 교체한다.
  - 가) 차압: 청정등급의 경우 각 등급간의 공기의 품질이 다르므로 등급이 낮은 작업실의 공기가 높은 등급으로 흐르지 못하도록 어느 정도의 공기압차가 있어야 한다. 즉 높은 청정등급의 공기압은 낮은 청정등급의 공기압보다 높아야 한다.
- 3) 온·습도: 작업실과 보관소는 취급하는 제품의 품질에 영향을 미치지 않는 알맞은 온도와 필요 시 습도를 미리 결정하고 그에 따라 공기조화장치를 설치한다. 온·습도의 기준을 제품의 특성에 따라 설정하고 정기적으로 점검·기록한다.

참고자료

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart C-건물 및 시설

Sec. 211.46 환기, 공기 여과, 공기의 가온과 냉각

- (b) 공기압, 미생물, 먼지, 습도 그리고 온도를 적절하게 관리하기 위한 장비가 의약품의 적절한 제조, 공정, 포장, 보관을 위해 제공되어야 한다.
- (c) 전여과와 미립자성 물질의 공기여과를 포함하는 공기여과 시스템이 생산구역의 적절한 공기 공급에 사용되어야 한다. 공기가 생산구역으로 재순환되면 생산으로부터 먼지의 재순환을 관리하기 위한 측정이 행해져야 한다. 생산 중 공기오염이 발생된 구역은 오염을 관리할 수 있는 적절한 배기 시스템이나 다른 적절한 시스템이 있어야 한다.

Subpart C-Building and Facilities

Sec. 211.46 Ventilation, air filtration, air heating and cooling.

- (b) Equipment for adequate control over air pressure, micro-organisms, dust, humidity, and temperature shall be provided when appropriate for the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product.
- (c) Air filtration systems, including prefilters and particulate matter air filters, shall be used when appropriate on air supplies to production areas. If air is recirculated to production areas, measures shall be taken to control recirculation of dust from production. In areas where air contamination occurs during production, there shall be adequate exhaust systems or other systems adequate to control contaminants.

일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리

제9조(건물 및 시설)

제품을 제조하는 제조소의 건물 및 시설은 다음 요구사항에 적합한 것 이어야 한다.

- (1) SOP 등에 따라 적절하게 청소 및 유지보수가 이루어지고, 필요할 경우 멸균되며, 또한, 그 기록이 작성되고 보관되어야 한다.
- (2) 제품 등에 유독가스를 사용할 경우에는 그 처리에 필요한 시설이 있어야 한다.
- (3) 작업소 중 작업실은 제품의 종류, 제형 및 제조공정에 따라 먼지나 미생물에 의한 오염을 방지하는 데 필요한 구조 및 설비를 가지고 있어야 한다. 그러나, 제조설비 등이 가지는 기능에 의하여 이와 비슷한 효과를 얻을 수 있는 경우에는 그러하지 아니하다.
- (4) 작업소 중 원료의 칭량작업, 제품의 제조작업, 충전작업 또는 폐쇄작업 작업실은 당해 작업실 직원 이외의 자의 통로가 되지 않도록 만들어져야 한다. 다만, 당해 작업실 직원 이외의 사람에 의한 제품의 오염의 우려가 없는 경우에는 그러하지 아니하다.
- (5) 비산하기 쉽고, 미량 과민성 반응을 보이는 제품 등 또는 교차오염으로 다른 제품에 중대한 영향을 미칠 우려가 있는 제품 등을 제조하는 경우에는 당해 제품 등의 관련 작업실을 전용으로 하고 공기처리 시스템도 전용으로 설치하여야 한다.

Chapter 2 Manufacturing Control and Quality Control in Manufacturing Sites of Drug Manufacturer, Etc.

Article 9 (Buildings and Facilities)

Buildings and facilities of manufacturing sites of Products shall meet the following requirements

- (1) That they are cleaned and maintained appropriately in accordance with the Operating Procedures, Etc., to be sterilized if necessary, and records of which are made and maintained;
- (2) That they have facilities for disposal of poisonous gases if used for Products, etc.
- (3) Inside the Work Areas, work rooms shall be provided with structures and facilities for prevention of contamination by dust or microorganisms corresponding to the type, dosage form and manufacturing process of the Product, provided that this provision shall not apply so long as the same effects are obtained from the functionalities of manufacturing facilities, etc.
- (4) Inside the Work Areas, work rooms for weighing operation of raw materials, filling operation or for sealing operation shall be

constructed so as not to allow the passage of personnel other than those working in the work room, provided that this provision shall not apply so long as there is no risk of contamination to Product by personnel other than those working in the work room.

- (5) When Products, Etc. which are easily dispersed and cause anaphylaxis in minute amounts, or Products, Etc. which are suspected to have serious effects on other Products by cross-contamination are manufactured, the work rooms for those Products shall be exclusively used for the operation, and an independent air-treatment system shall be installed.

### 3. 기준 다.

오염과 혼동을 방지하기 위하여 작업소 내의 물품 및 원자재 등을 잘 정리·정돈하고 청결한 상태를 유지할 수 있도록 적절하게 청소 및 유지관리와 보수가 이루어져야 한다. 또한, 작업소에서 발생하는 각종 폐기물 등을 지정된 장소에 보관하여야 하며, 안전하고 위생적인 방법으로 적시에 처리하여야 한다. 폐기물 용기 및 배관 또는 각각은 명확히 식별되어야 한다. 작업구역 내의 폐기물 보관소(쓰레기통 등), 청소도구는 그 자체로서 오염원이 될 수 있으므로 적절히 관리하여야 한다.

#### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 4. 건물 및 시설

##### 4.6 하수 및 폐기물

4.60 건물 및 인접 구역에서 나오는 하수, 폐기물 및 기타 쓰레기(예: 제조 시 발생하는 고체, 액체, 또는 기체 부산물)는 안전하고 위생적인 방법으로 적시에 처리하여야 한다. 폐기물 용기 및 배관 또는 각각은 명확히 식별되어야 한다.

##### 4.7 위생 및 유지관리

4.70 중간체 및 원료의약품 제조에 사용하는 건물은 적절히 유지관리하고 보수하며 청결한 상태로 유지하여야 한다.

<p>4. BUILDINGS AND FACILITIES</p> <p>4.6 Sewage and Refuse</p> <p>4.60 Sewage, refuse, and other waste (e.g., solids, liquids, or gaseous by-products from manufacturing) in and from buildings and the immediate surrounding area should be disposed of in a safe, timely, and sanitary manner. Containers and/or pipes for waste material should be clearly identified.</p> <p>4.7 Sanitation and Maintenance</p> <p>4.70 Buildings used in the manufacture of intermediates and APIs should be properly maintained and repaired and kept in a clean condition.</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p><b>미국 Title 21 CFR Part 211</b></p>
<p>Subpart C-건물 및 시설</p> <p>Sec. 211.50 하수와 쓰레기</p> <p>건물 및 그 부지 내에서 또는 이들로부터 하수, 쓰레기 그리고 다른 오물들은 안전하고 위생적인 방식으로 처리되어야 한다.</p>
<p>Subpart C-Building and Facilities</p> <p>Sec. 211.50 Sewage and refuse.</p> <p>Sewage, trash, and other refuse in and from the building and immediate premises shall be disposed of in a safe and sanitary manner.</p>

<p><b>캐나다 GUI-0104</b></p>
<p>C.02.004 - 시설</p> <p>2. 원료의약품 제조에 사용하는 건물은 적절히 유지관리하고 보수하며 청결한 상태로 유지하여야 한다.</p>
<p>C.02.004 - Premises</p> <p>2. Buildings used in the production of APIs should be properly maintained and repaired and kept in a clean condition.</p>

**4. 기준 라.**

- 1) 전용이 아닌 시설의 청소 후에는 이전 작업의 성분이나 잔류물이 남아있지 않아야 한다.

2) 각 작업실별 청소방법, 청소에 사용된 도구 및 약품, 청소주기, 확인방법 등의 내용이 포함된 자체 규정을 만들고 이 규정에 따라 청소를 실시하여야 하며, 문서화된 절차에 따라 주요시설의 사용, 청소, 소독 또는 멸균 작업에 대한 기록 및 날짜, 시간, 이전에 작업한 제품명, 제조번호, 청소자, 확인자, 유지·관리한 사람의 성명 등을 기입한다. 작업실 내에 설비가 있어 설비에 기입할 경우, 중복되는 일부 항목은 생략할 수도 있다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

<p>4. 건물 및 시설</p> <p>4.7 위생 및 유지관리</p> <p>4.71 위생 업무에 대해 책임자를 지정하고 청소 일정, 방법, 장비, 건물, 설비 청소에 사용되는 물품을 기술한 문서화된 절차를 수립하여야 한다.</p>
<p>4. BUILDINGS AND FACILITIES</p> <p>4.7 Sanitation and Maintenance</p> <p>4.71 Written procedures should be established assigning responsibility for sanitation and describing the cleaning schedules, methods, equipment, and materials to be used in cleaning buildings and facilities.</p>

**미국 Title 21 CFR Part 211**

<p>Subpart C-건물 및 시설</p> <p>Sec. 211.56 소독</p> <p>(b) 건물과 시설의 세척에 사용되는 세척계획, 방법, 장비, 물질들에 대하여 충분히 자세하게 기술하고, 소독에 관한 책임을 정해놓은 문서화된 절차가 있어야 하며, 이 문서화된 절차는 준수되어야 한다.</p>
<p>Subpart C-Building and Facilities</p> <p>Sec. 211.56 Sanitation.</p> <p>(b) There shall be written procedures assigning responsibility for sanitation and describing in sufficient detail the cleaning schedules, methods, equipment, and materials to be used in cleaning the buildings and facilities; such written procedures shall be followed.</p>

캐나다 GUI-0104

C.02.007-소독

1. 소독에 관한 책임을 부여하고 청소 일정, 방법, 장비, 건물 및 설비 청소 사용되는 물품을 기술한 문서화된 절차를 수립하여야 한다.

5. 기준 마.

- 1) 청정구역별로 정해진 청정등급에 적합한 청소와 소독에 관련된 방법 청소주기 및 확인방법을 설정하여야 하며, 설정한 방법 및 주기로 점검한 후 기록하여야 한다.
- 2) 청정구역의 청소 및 소독을 위하여 청소용 세제 또는 소독제를 사용하는 경우, 이의 적절한 사용에 대해 문서화된 절차를 마련하여야 한다.

참고자료

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart C-건물 및 시설

Sec. 211.56 소독

- (a) 의약품의 제조, 공정, 포장이나 보관을 위해 사용된 건물은 깨끗하고 위생적인 상태로 유지되어야 한다. 이들 건물은 설치류, 조류, 곤충류 그리고 다른 해충(실험용 동물 이외)들의 기생이 없어야 한다. 쓰레기와 유기성 오물은 보유하고 있다 주기적으로 위생적인 방식으로 처리되어야 한다.

Subpart C-Building and Facilities

Sec. 211.56 Sanitation.

- (a) Any building used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall be maintained in a clean and sanitary condition, Any such building shall be free of infestation by rodents, birds, insects, and other vermin (other than laboratory animals). Trash and organic waste matter shall be held and disposed of in a timely and sanitary manner.

6. 기준 바.

작업소 및 보관소에서 음식을 섭취하거나 껌을 씹는 행위, 흡연은 금지된다. 갱의실 내 당일 제조에 필요하지 않은 물건, 음식물, 개인 의약품 등의 반입을 금지하여야 한다. 음식물 섭취 또는 흡연은 작업소 및 보관소와 분리된 휴게실, 식당 또는 지정된 흡연구역 등에서만 허용된다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

<p>3. 작업원          3.2 작업원 위생          3.23 흡연, 음식물 섭취, 껌을 씹는 행위 및 음식물 보관은 제조 구역과 분리된 별도의 지정된 장소로 한정하여야 한다.</p>
<p>3. PERSONNELS          3.2 Personnel Hygiene          3.23 Smoking, eating, drinking, chewing and the storage of food should be restricted to certain designated areas separate from the manufacturing areas.</p>

**미국 Title 21 CFR Part 211**

<p>Subpart B-조직 및 작업원          Sec. 211.28 작업원의 책임          (a) 의약품의 제조, 공정, 포장 또는 보관에 종사하는 작업원은 그들이 수행하는 임무에 적절한 깨끗한 옷을 착용하여야 한다. 머리, 얼굴, 손과 팔을 덮는 보호용 의복을 착용하여 의약품을 오염으로부터 보호하여야 한다.          (b) 작업원은 올바른 위생과 건강습관을 가져야 한다.</p>
<p>Subpart B-Organization and personnel          Sec. 211.28 Personnel responsibilities.</p>

**캐나다 GUI-0104**

<p>C.02.008-소독          5. 흡연, 음식물 섭취, 껌을 씹는 행위 및 음식물 보관은 제조소와 분리</p>
---------------------------------------------------------------------------

된 별도의 지정된 장소로 한정하여야 한다.

### 7. 기준 사.

- 1) 벌레나 쥐의 침입은 제조환경 및 제품에의 오염, 제품의 신뢰성에 영향을 미치는 외에 작업원에게도 피해를 줄 수 있기 때문에 이에 대한 대책이 필요하다.
- 2) 적합한 살서제, 살충제, 살진균제, 훈증제 및 세척제와 소독제의 사용 방법에 대해 문서화된 절차가 있어야 한다.
- 3) 방충방서를 외부 전문업체에 위탁하여 관리할 수 있으며, 위탁업체의 선정 시 그 적절성을 평가하여야 한다. 제조소는 외부 전문업체에서 위탁 관리한 내용에 대해 확인한 후 적절한 조치를 하여야 한다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

4. 건물 및 시설  
 4.7 위생 및 유지관리  
 4.72 필요한 경우 설비, 원료약품, 포장 및 표시재료, 중간체 및 원료의 약품의 오염을 방지하기 위해 적절한 살서제, 살충제, 항진균제, 훈증제, 세척제 및 소독제의 사용에 대한 문서화된 절차도 수립하여야 한다.

4. BUILDINGS AND FACILITIES  
 4.7 Sanitation and Maintenance  
 4.72 When necessary, written procedures should also be established for the use of suitable rodenticides, insecticides, fungicides, fumigating agents, and cleaning and sanitizing agents to prevent the contamination of equipment, raw materials, packaging/labelling materials, intermediates, and APIs.

#### 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart C-건물 및 시설  
 Sec. 211.56 소독  
 (c) 적절한 살서제, 살충제, 곰팡이 제거제, 훈증 소독물질과 세척제, 소

독제 등의 사용에 관한 문서화된 절차가 있어야 한다. 이러한 문서화된 절차는 설비, 구성 원료, 의약품 용기, 포장재, 포장, 식별 물질, 의약품의 오염을 방지하도록 설계되어지고 따라져야 한다. 살서제, 살충제, 곰팡이 제거제는 허가되지 않은 경우는 사용되지 못하며 the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (7 U.S.C. 135)에 따라 사용되어야 한다.

Subpart C-Building and Facilities

Sec. 211.56 Sanitation.

(c) There shall be written procedures for use of suitable rodenticides, insecticides, fungicides, fumigating agents, and cleaning and sanitizing agents. Such written procedures shall be designed to prevent the contamination of equipment, components, drug product containers, closures, packaging, labeling materials, or drug products and shall be followed. Rodenticides, insecticides, and fungicides shall not be used unless registered and used in accordance with the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (7 U.S.C. 135).

캐나다 GUI-0104

C.02.007-소독

8. 필요한 경우 설비, 원료약품, 포장/표시 재료, 중간체 및 원료의약품I의 오염을 방지하기 위해 적절한 살서제, 살충제, 항진균제, 훈증제, 세척제 및 소독제의 사용에 관한 문서화된 절차도 수립되어야 한다.

5. 공정설비

기 준

원료의약품 제조소는 다음 각 목에 따라 정기적으로 점검하여 제조 및 품질관리에 지장이 없도록 유지·관리하고 해당 내용을 기록하여야 한다.

- 가. 작업소의 기계·설비는 제조공정 흐름에 따라 배치할 것
- 나. 제조용 중요 기계·설비는 구분할 수 있도록 번호나 코드를 부여하고 해당 기계·설비를 사용한 제품명, 제조번호 및 제조일자를 기록할 것
- 다. 제조용수는 필요한 질과 양이 확보되도록 할 것

- 라. 각종 배관에는 각각 구분될 수 있도록 내용물과 흐름방향을 표시할 것
- 마. 윤활유, 냉매 등이 품질에 영향을 미치지 않도록 관리할 것
- 바. 작업소의 하수구는 역류를 방지할 수 있도록 되어 있어야 하고 정기적으로 소독할 것
- 사. 고장 등으로 사용하지 않는 기계·설비는 작업소에 두지 않거나 사용할 수 없다고 표시할 것
- 아. 원료의약품의 제조 및 시험에 사용되는 중요 기계·설비에 대하여 교정 및 적격성 평가를 하여야 하고, 작동절차와 기준을 문서화할 것
- 자. 생약(한약)을 원료로 사용하는 원료의약품 제조소는 가목부터 아목까지의 기준 외에 다음 기준에 맞아야 한다.
- 1) 보관소는 다음 기준에 따라야 한다.
    - 가) 선별·정선(精選)·세척이 필요한 원생약은 구획하여 보관할 것
    - 나) 원료, 중간체, 완제품은 필요한 보관조건에 따라 온도 및 습도를 조절할 수 있는 시설을 갖출 것
    - 다) 환기(통풍)가 잘 되고 직사광선을 차단할 수 있을 것
    - 라) 쥐, 해충, 먼지 등을 막을 수 있는 시설을 갖출 것
  - 2) 원생약의 선별, 이물제거, 세척, 건조, 절단 등의 작업을 위한 전처리(前處理) 작업실을 갖출 것
  - 3) 한약분말 및 한약엑스를 제조하는 경우 각각 구획된 작업실을 갖출 것
  - 4) 한약엑스 작업실은 수증기를 배출할 수 있는 설비와 세척하여 사용할 수 있는 추출시설을 갖출 것
  - 5) 한약분말 작업실 또는 한약엑스 작업실에는 필요한 경우 금속을 검출할 수 있는 금속감지기를 설치할 것
- 차. 제조설비의 세척에 사용하는 세제 또는 소독제는 잔류하거나 적용하는 표면에 이상을 초래하지 않는 것이어야 한다.
- 카. 세척한 제조설비는 다음 사용 시까지 오염되지 않도록 유지·관리하여야 한다.
- 타. 제조설비의 세척은 세척 작업원, 세척 작업일 및 세척에 사용된 약품 등을 기록한 세척기록과 그 기계·설비를 사용한 품목 등 사용기록을 날짜순으로 작성하여 갖추어 두어야 하되, 세척기록과 사용기록은 통합하여 작성할 수 있다.
- 파. 제조 및 품질관리에 자동화장치 등[컴퓨터 또는 단품번호 부여체계(serialization) 등의 관련 시스템을 포함한다. 이하 같다]을 사용할 경우에는 계획을 수립하여 정기적으로 교정 또는 성능점검을 하고 기록

할 것

하. 자동화장치 등의 기록 변경은 권한이 있는 자만 할 수 있도록 하고 적절하게 관리할 것

거. 자동화장치 등에 의한 모든 기록은 별도로 저장·보관하여야 하고, 이 경우 출력물이나 테이프 및 마이크로필름 등과 같은 대체 시스템을 이용하여 별도로 보관된 자료가 유실되지 않도록 관리할 것

**해 설**

**1. 기준 가.**

- 1) 중간체와 원료의약품의 제조에 사용되는 건물 및 시설은 제조 유형과 단계에 적합한 청소, 유지관리 및 작업을 용이하게 수행할 수 있도록 위치를 선정하고 설계 및 건축하여야 한다. 시설은 잠재적인 오염을 최소화하도록 설계하여야 한다. 중간체와 원료의약품에 대한 미생물 규격이 설정되어 있는 경우 문제가 될 수 있는 미생물 오염물질에 노출되는 것을 제한할 수 있도록 적절하게 시설을 설계하여야 한다.
- 2) 중간체 및 원료의약품 제조에 사용하는 설비는 적절히 설계하고 적당한 크기여야 하며 용도, 세척, 소독 처리(적절한 경우), 유지관리에 적합한 위치에 설치되어야 한다.
- 3) 원료약품, 중간체 또는 원료의약품과 접촉하는 표면이 중간체 및 원료의약품의 설정된 품질 규격을 초과하여 변화시키지 않도록 설비를 제작하여야 한다.
- 4) 생산 설비는 적격성 평가된 운전 범위 내에서만 사용하여야 한다.
- 5) 가능하다면 밀폐 또는 봉쇄 설비를 사용하여야 한다. 개방형 설비를 사용하거나 설비가 노출된 경우 오염의 위험을 최소화하기 위해 적절한 주의 조치를 취하여야 한다.
- 6) 설비와 중요 설치물(예: 장치 및 제조지원설비 시스템)에 대한 현재 유효한 도면을 유지관리하여야 한다.
- 7) 작업소의 기계·설비 배치도를 구비하고, 기계·설비는 제조공정의 흐름에 따라 논리적으로 배치함으로써 공정 중 교차오염과 혼동을 최소화 한다.

**참고자료**

## PIC/S PART II

### 4. BUILDINGS AND FACILITIES

#### 4.1 Design and Construction

4.10 Buildings and facilities used in the manufacture of intermediates and APIs should be located, designed, and constructed to facilitate cleaning, maintenance, and operations as appropriate to the type and stage of manufacture. Facilities should also be designed to minimize potential contamination. Where microbiological specifications have been established for the intermediate or API, facilities should also be designed to limit exposure to objectionable microbiological contaminants as appropriate.

### 5. PROCESS EQUIPMENT

#### 5.1 Design and Construction

5.10 Equipment used in the manufacture of intermediates and APIs should be of appropriate design and adequate size, and suitably located for its intended use, cleaning, sanitization (where appropriate), and maintenance.

5.11 Equipment should be constructed so that surfaces that contact raw materials, intermediates, or APIs do not alter the quality of the intermediates and APIs beyond the official or other established specifications.

5.12 Production equipment should only be used within its qualified operating range.

5.15 Closed or contained equipment should be used whenever appropriate. Where open equipment is used, or equipment is opened, appropriate precautions should be taken to minimize the risk of contamination.

5.16 A set of current drawings should be maintained for equipment and critical installations (e.g., instrumentation and utility systems).

## 미국 Title 21 CFR Part 211

### Subpart D-설비

Sec. 211.63 장비의 설계, 규모, 위치

의약품의 제조, 공정, 포장, 보관에 사용되는 장비는 의도된 사용목적과

그것의 세척과 보존을 위한 설비의 가동을 위해 적절한 설계, 적절한 규모, 적당한 위치에 있어야 한다.

Subpart D-Equipment

Sec. 211.63 Equipment design, size, and location.

Equipment used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall be of appropriate design, adequate size, and suitably located to facilitate operations for its intended use and for its cleaning and maintenance.

캐나다 GUI-0104

C.02.004 - 시설

1. 원료의약품의 제조에 사용되는 건물 및 시설은 청소, 유지보수 및 제조 유형과 단계에 적합한 작업을 용이하게 수행할 수 있도록 위치, 설계, 건설하여야 한다. 또한 시설은 잠재적인 오염을 최소화하도록 설계하여야 한다. 원료의약품에 대한 미생물 규격이 설정되어 있는 경우 특정 미생물 오염물체의 노출을 제한할 수 있도록 설계하여야 한다.

C.02.004 - Premises

1. Buildings and facilities used in the production of APIs should be located, designed, and constructed to facilitate cleaning, maintenance, and operations as appropriate to the type and stage of production. Facilities should also be designed to minimize potential contamination. Where microbiological specifications have been established for the API, facilities should also be designed to limit exposure to objectionable microbiological contaminants as appropriate.

2. 기준 나.

- 1) 의약품 제조·품질에 사용되는 중요 기계·설비에 대하여는 사용하기 전 종합적인 관리를 위해 등록대장 및 관리대장을 작성한다.
- 2) 품질에 직접적인 영향을 미치는 공정 등에 사용되는 기계·설비는 가동 일지 또는 사용기록 등의 적절한 방법으로 그 기계·설비를 사용한 제품명, 제조번호, 사용한 일자 등을 기록한다. 기계·설비에 대하여 관리번호나 코드 등을 부여하고 이를 제조지시서에 반영하여 지정된 기계·설비가 사용되는지를 확인하여야 한다.

3) 중간체 또는 원료의약품 생산에 사용하는 주요 설비(예: 반응기, 보관 컨테이너) 및 고정 설치된 공정에 사용되는 배관은 적절히 식별되도록 하여야 한다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

5. PROCESS EQUIPMENT  
5.1 Design and Construction  
5.13 Major equipment (e.g., reactors, storage containers) and permanently installed processing lines used during the production of an intermediate or API should be appropriately identified.

**미국 Title 21 CFR Part 211**

Subpart F-생산과 공정관리  
Sec. 211.105 장비 확인  
(b) 주요장비는 특정의 ID No.나 코드로 확인할 수 있도록 각 의약품 batch의 제조에 사용된 특정장비를 보여줄 수 있는 batch 생산 기록문서를 작성하여야 한다. 제조설비에 단 한가지의 특유한 형태의 장비만이 있는 경우는 장비명이 특유의 숫자나 코드대신에 사용될 수 있다.

Subpart F-Production and Process Control  
Sec. 211.105 Equipment identification.  
(b) Major equipment shall be identified by a distinctive identification number or code that shall be recorded in the batch production record to show the specific equipment used in the manufacture of each batch of a drug product. In cases where only one of a particular type of equipment exists in a manufacturing facility, the name of the equipment may be used in lieu of a distinctive identification number or code.

**캐나다 GUI-0104**

<p>C.02.005-설비</p> <p>6. 원료의약품 생산 중에 사용하는 주요 설비(예를 들어 반응기, 보관용기) 및 영구 설치된 공정라인에는 적절히 식별표시를 하여야 한다.</p>
<p>C.02.005-Equipment</p> <p>6. Major equipment (e.g., reactors, storage containers) and permanently installed processing lines used during the production of an API should be appropriately identified.</p>

### 3. 기준 다.

- 1) 사용되는 제조용수의 종류(규격) 및 용도를 지정한다.
- 2) 제조용수 시스템(설비)은 용도에 맞는 품질과 필요량만큼의 제조용수를 충분히 생산할 수 있어야 한다.
- 3) 별도로 타당성을 입증할 수 없는 경우 제조용수는 최소한 세계보건기구(WHO)의 먹는물 품질 기준에 적합하여야 한다.
- 4) 먹는물이 원료의약품의 품질을 확보하기에 불충분하고 더 엄격한 화학적 및 미생물학적 수질 규격 또는 각각이 요구되는 경우 이화학적 특성, 총 미생물 수, 특정 미생물 및 엔도톡신 또는 각각의 규격을 적절히 설정하여야 한다.
- 5) 정해진 품질을 달성하기 위해 제조업자가 공정에 사용되는 제조용수를 처리하는 경우 처리 공정은 검증되어야 하며 적절한 조치 기준에 따라 점검되어야 한다.
- 6) 비무균 원료의약품의 제조업자가 비무균 원료의약품이 무균 의약품을 제조하기 위한 추가 공정에 사용하고자 하거나 적합하다고 하는 경우, 최종 분리 및 정제 단계에 사용하는 제조용수에 대해 총 미생물 수, 특정 미생물, 엔도톡신 항목을 점검하고 관리하여야 한다.

### 참고자료

<p>PIC/S PART II</p>
<p>4. 건물 및 시설</p> <p>4.3 제조용수</p> <p>4.30 원료의약품 제조에 사용되는 제조용수는 그 용도에 대한 적합성이 증명되어야 한다.</p>

#### 4. BUILDINGS AND FACILITIES

##### 4.3 Water

- 4.30 Water used in the manufacture of APIs should be demonstrated to be suitable for its intended use.
- 4.31 Unless otherwise justified, process water should, at a minimum, meet World Health Organization (WHO) guidelines for drinking (potable) water quality.
- 4.32 If drinking (potable) water is insufficient to assure API quality, and tighter chemical and/or microbiological water quality specifications are called for, appropriate specifications for physical/chemical attributes, total microbial counts, objectionable organisms and/or endotoxins should be established.
- 4.33 Where water used in the process is treated by the manufacturer to achieve a defined quality, the treatment process should be validated and monitored with appropriate action limits.
- 4.34 Where the manufacturer of a non-sterile API either intends or claims that it is suitable for use in further processing to produce a sterile drug (medicinal) product, water used in the final isolation and purification steps should be monitored and controlled for total microbial counts, objectionable organisms, and endotoxins.

#### 일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리

제9조 건물 및 시설

- (6) 제품의 제조에 필요한 질과 양의 물 (설비 및 기구 및 용기의 세정수를 포함한다)을 공급하는 시설이 있어야 한다.

Chapter 2 Manufacturing Control and Quality Control in Manufacturing Sites of Drug Manufacturer, Etc.

Article 9 (Buildings and Facilities)

- (6) That they have facilities for a supply of water (including water for washing facilities, devices and containers) of the quality and quantity needed for manufacturing Products.

캐나다 GUI-0104
C.02.009 - 원료약품의 시험 4. 원료의약품 제조에 사용되는 제조용수는 용도에 적합한지 증명되어야 한다.
C.02.009 - Raw Materials Testing 4. Water used in the manufacture of APIs should be demonstrated to be suitable for its intended use.

4. 기준 라.

- 1) 가스, 제조용수, 스팀, 청정한 공기 등을 이송하는 배관은 그 내용물에 따라 구분할 수 있도록 하고, 내용물이 흐르는 방향을 표시하도록 한다.
- 2) 이러한 표시는 개별 배관의 표시, 문서화, 컴퓨터관리시스템 또는 기타 수단을 통해 할 수 있다. 배관은 중간체나 원료의약품의 오염 위험을 피할 수 있도록 두어야 한다.

참고자료

PIC/S PART II
4. 건물 및 설비 4.2 제조지원설비 4.23 고정된 배관에는 적절한 표시를 하여야 한다. 이러한 표시는 개별 배관의 표시, 문서화, 컴퓨터 관리 시스템 또는 기타 수단을 통해 할 수 있다. 배관은 중간체나 원료의약품의 오염 위험을 피할 수 있도록 두어야 한다.
4. BUILDINGS AND FACILITIES 4.2 Utilities 4.23 Permanently installed pipework should be appropriately identified. This can be accomplished by identifying individual lines, documentation, computer control systems, or alternative means. Pipework should be located to avoid risks of contamination of the intermediate or API.
5. PROCESS EQUIPMENT 5.1 Design and Construction (5.13)

<b>미국 Title 21 CFR Part 211</b>
<p>Subpart F-생산과 공정관리          Sec. 211.105 장비 확인          (a) 의약품 batch의 생산 중에 사용된 원료와 보관 용기, 공정 라인, 그리고 주요 장비들은 이들의 조성과 필요한 경우 batch의 공정 상태를 표시하기 위해 항상 적절하게 식별되어야 한다.</p>
<p>Subpart F-Production and Process Control          Sec. 211.105 Equipment identification.          (a) All compounding and storage containers, processing lines, and major equipment used during the production of a batch of a drug product shall be properly identified at all times to indicate their contents and, when necessary, the phase of processing of the batch.</p>

<b>캐나다 GUI-0104</b>
<p>C.02.004 - 시설          12. 고정된 배관에는 적절한 표시를 하여야 한다. 이러한 표시는 개별 라인의 표시, 문서화, 컴퓨터관리시스템 또는 기타 수단을 통해 할 수 있다. 배관은 원료의약품의 오염 위험을 피할 수 있도록 두어야 한다.</p> <p>C.02.005-설비          6. 원료의약품 생산 중에 사용하는 주요 설비(예를 들어 반응기, 보관용기) 및 영구 설치된 공정라인에는 적절히 식별표시를 하여야 한다.</p>
<p>C.02.004 - Premises          12. Permanently installed pipework should be appropriately identified. This can be accomplished by identifying individual lines, documentation, computer control systems, or alternative means. Pipework should be located to avoid risks of contamination of the API.</p> <p>C.02.005-Equipment</p>

**5. 기준 마.**

- 1) 윤활유, 열매체 또는 냉각제와 같이 설비 운전과 관련된 모든 물질은 중간체 또는 원료의약품의 설정된 품질 규격을 초과하여 변화시키지 않도록

록 중간체 또는 원료의약품과 접촉하지 않아야 한다. 이로부터 발생하는 모든 이탈은 그 물질의 사용 목적에 악영향을 주지 않음을 평가해야 한다. 가능하면 식품 등급의 윤활유와 오일을 사용하여야 한다.

- 2) 이러한 식품 등급의 윤활유와 오일 등을 사용하는 경우 사용 전에 등록하고, 등록 후에는 매 입고시마다 적절하게 관리한다.

#### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 5. PROCESS EQUIPMENT

##### 5.1 Design and Construction

5.14 Any substances associated with the operation of equipment, such as lubricants, heating fluids or coolants, should not contact intermediates or APIs so as to alter their quality beyond the official or other established specifications. Any deviations from this should be evaluated to ensure that there are no detrimental effects upon the fitness for purpose of the material. Wherever possible, food grade lubricants and oils should be used.

#### 미국 Title 21 CFR Part 211

##### Subpart D-장비

##### Sec. 211.65 장비 설치

(b) 공정에 요구되는 물질, 윤활제나 냉각제와 같은 것은 공식적 혹은 다른 요구사항이 없는 경우는 원료들, 의약품 용기, 포장재, 공정중간 물질 또는 의약품에 접촉하여 의약품의 안전, 특징, 효력, 특성, 순도를 변화시켜서는 안 된다.

##### Subpart D-Equipment

##### Sec. 211.65 Equipment construction.

(b) Any substances required for operation, such as lubricants or coolants, shall not come into contact with components, drug product containers, closures, in-process materials, or drug products so as to alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the

drug product beyond the official or other established requirements.

#### 캐나다 GUI-0104

##### C.02.005-설비

4. 윤활유, 열매체 또는 냉각제와 같이 설비 운전과 관련된 모든 물질은 중간체 또는 원료의약품의 품질을 공식적 또는 기타 확립된 규격을 초과하여 변화시키지 않도록 중간체 또는 원료의약품과 접촉하지 않아야 한다. 가능하면 식품 등급의 윤활유와 오일을 사용하여야 한다.

##### C.02.005-Equipment

4. Any substances associated with the operation of equipment, such as lubricants, heating fluids or coolants, should not contact APIs so as to alter their quality beyond the official or other established specifications. Any deviations from this should be evaluated to ensure that there are no detrimental effects upon the fitness for purpose of the material. Wherever possible, food grade lubricants and oils should be used.

#### 6. 기준 바.

공정에 물을 사용하지 않거나 설비 상 하수구 설치가 필요하지 않는 한 하수구를 설치하지 않는 것이 일반적이다. 부득이 설치할 경우 배수구는 적절한 크기여야 하며 역류를 방지할 수 있는 에어브레이크(air break)나 장치를 적절하게 설치하여야 한다.

#### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 4. 건물 및 설비

##### 4.2 지원설비

- 4.24 배수구는 적절한 크기여야 하며 역류를 방지할 수 있는 에어브레이크(airbreak)나 장치를 적절하게 설치하여야 한다.

##### 4. BUILDINGS AND FACILITIES

## 4.2 Utilities

4.24 Drains should be of adequate size and should be provided with an air break or a suitable device to prevent back-siphonage, when appropriate.

### 미국 Title 21 CFR Part 211

#### Subpart C-건물 및 시설

##### Sec. 211.48 배관

(b) 배수는 적절한 규모여야 하며 직접 하수관으로 연결되어 있어야 하고 반대로의 흡입을 방지하기 위한 공기 차단이나 기계적인 장치가 있어야 한다.

#### Subpart C-Building and Facilities

##### Sec. 211.48 Plumbing

(b) Drains shall be of adequate size and, where connected directly to a sewer, shall be provided with an air break or other mechanical device to prevent back-siphonage.

### 캐나다 GUI-0104

#### C.02.004 - 시설

6. 배수구를 적절한 크기여야 하고 역류를 방지하기 위한 에어브레이크나 적합한 장치를 적절히 설치하여야 한다.

#### C.02.004 - Premises

6. Drains should be of adequate size and should be provided with an air break or a suitable device to prevent back-siphonage, when appropriate.

## 7. 기준 사.

- 1) 설비의 예방적 유지관리를 위한 일정 및 절차(업무 분장 포함)를 수립하여야 한다.
- 2) 사용하지 않는 기계는 작업소에 두지 않아야 하나 부득이 장기간 사용하지 않고 그 위치에 두어야 한다면 사용하지 않는 기계임을 표시한다.
- 3) 고장이나 기타의 사유로 장기간 사용하지 않는 기계는 재사용 시 교정, 적격성 확인 등 필요한 조치를 취한 후 사용한다.

참고자료

PIC/S PART II

5. PROCESS EQUIPMENT

5.2 Equipment Maintenance and Cleaning

5.20 Schedules and procedures (including assignment of responsibility) should be established for the preventative maintenance of equipment.

8. 기준 아.

- 1) 중간체 또는 원료의약품의 품질을 보증하기 위해 중요 기계·설비에 대한 교정 및 적격성평가를 실시하기 위하여 구체적인 교정 및 적격성평가 계획서를 작성한다. 교정계획서에는 교정대상, 교정주기, 교정일자 및 차기교정일자, 표준계측기 등의 내용이 포함되어야 한다.
- 2) 설비 교정은 표준이 있다면 인증 받은 표준으로 수행하여야 하고, 그 표준은 추적 가능해야 한다.
- 3) 이러한 교정 기록들은 유지관리 하여야 한다.
- 4) 중요 장치에 대한 승인된 교정 기준으로부터 이탈이 발생하면 마지막으로 적합했던 교정 이후 이러한 설비를 사용하여 제조한 중간체 또는 원료의약품의 품질에 영향을 미쳤는지 확인하기 위해 조사를 실시하여야 한다.
- 5) 중요 설비에 대하여 최신의 교정 상태를 알 수 있고 입증할 수 있도록 하여야 하며, 확인할 수 있어야 한다.
- 6) 교정 기준에 적합하지 않은 장치를 사용해서는 안 된다.
- 7) 제품 품질에 영향을 미칠 수 있는 모든 제조지원설비(예: 증기, 가스, 압축공기, 난방, 환기 및 냉방)에 대해 적격성 평가를 실시하고 적절히 점검하여야 하며 한계기준을 초과하는 경우 조치를 취하여야 한다. 이러한 제조지원설비 시스템의 도면이 있어야 한다.

참고자료

PIC/S PART II

<p>5. 공정설비</p> <p>5.3 교정</p> <p>5.30 중간체 또는 원료의약품의 품질을 보증하기 위해 중요한 관리, 칭량, 측정, 모니터링, 시험 설비는 문서화된 절차 및 수립된 일정에 따라 교정하여야 한다.</p> <p>5.33 중요 설비에 대하여 현재 유효한 교정 상태를 알 수 있고 입증할 수 있어야 한다.</p>
<p>4. BUILDINGS AND FACILITIES</p> <p>4.2 Utilities</p> <p>5. PROCESS EQUIPMENT</p> <p>5.3 Calibration</p> <p>5.30 Control, weighing, measuring, monitoring and test equipment that is critical for assuring the quality of intermediates or APIs should be calibrated according to written procedures and an established schedule.</p> <p>5.31 Equipment calibrations should be performed using standards traceable to certified standards, if existing.</p> <p>5.32 Records of these calibrations should be maintained.</p> <p>5.33 The current calibration status of critical equipment should be known and verifiable.</p> <p>5.34 Instruments that do not meet calibration criteria should not be used.</p> <p>5.35 Deviations from approved standards of calibration on critical instruments should be investigated to determine if these could have had an impact on the quality of the intermediate(s) or API(s) manufactured using this equipment since the last successful calibration.</p>

**미국 Title 21 CFR Part 211**

<p>Subpart I 시험실 관리</p> <p>Sec. 211.160 일반규정</p> <p>(4) 특정한 지시, 스케줄, 정확성과 정밀도의 범위, 정확성과 정밀도의 범위가 맞지 않을 경우 교정 가능한 활동의 규정을 포함하는 확립된 프로그램에 따라 적절한 간격으로 장치, 기기, 게이지, 기록장치의 교정. 장치, 기기, 게이지 및 기록장치가 확립된 규격과 일치 하지</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

않을 경우 사용하여서는 안 된다.

Subpart I Laboratory Controls

Sec. 211.160 General requirements.

- (4) The calibration of instruments, apparatus, gauges, and recording devices at suitable intervals in accordance with an established written program containing specific directions, schedules, limits for accuracy and precision, and provisions for remedial action in the event accuracy and/or precision limits are not met. Instruments, apparatus, gauges, and recording devices not meeting established specifications shall not be used.

**일본 MHLW Ordinance No. 179**

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리  
제10조 제조관리

- (6) 건물 및 설비의 청정함을 확인하고, 그 결과에 대한 기록을 작성하고 이를 보관한다.
- (7) 직원의 위생관리를 실시하고, 그 기록을 작성하고 이를 보관한다.
- (8) 건물 및 설비를 정기적으로 점검 정비하고, 그 기록을 작성하고 이를 보관한다. 또한 계측기의 교정을 제대로 실시하고, 그 기록을 작성하고 이를 보관한다.

Chapter 2 Manufacturing Control and Quality Control in Manufacturing Sites of Drug Manufacturer, Etc.

Article 10 Manufacturing Control

- (6) To confirm cleanness of the buildings and facilities and to prepare and maintain records of the results of confirmation;
- (7) To maintain the sanitation and hygiene of personnel, to prepare and maintain records thereof;
- (8) To perform periodical inspection and maintenance of the buildings and facilities, to prepare and maintain records thereof, and to perform appropriately calibration of meters, to prepare and maintain records thereof;

캐나다 GUI-0104

C.02.005-설비

9. 중간체 또는 원료의약품의 품질을 보증하기 위해 필수적인 관리, 칭량, 측정, 모니터링, 시험 설비는 절차 문서와 정해진 일정에 따라 교정하여야 한다. 교정 기준에 부합하지 않는 장치는 명확하게 표시를 하여야 하며, 사용하여서는 아니 된다.

9.1 설비교정은 인증받은 표준이 있는 경우 그와의 관계를 추적할 수 있는 표준을 이용하여 실시하여야 한다. 그리고, 중요 설비의 현재 교정상태를 알 수 있고 확인할 수 있어야 한다.

9.2 중요 장치에 대한 승인된 교정 기준으로부터 이탈이 발생하면 마지막으로 적합했던 교정 이후 이러한 설비를 사용하여 제조한 원료의약품의 품질에 영향을 미쳤는지 확인하기 위해 조사를 실시하여야 한다.

C.02.020 to C.02.024 - 기록

7.4 설비에 대한 교정 기록을 보관하여야 한다.

C.02.005-Equipment

9. Control, weighing, measuring, monitoring and test equipment that is critical for assuring the quality of APIs should be calibrated according to written procedures and an established schedule. Instruments that do not meet calibration criteria should be clearly identified and not used.

9.1 Equipment calibrations should be performed using standards traceable to certified standards, if existing and current calibration status of critical equipment should be known and verifiable.

9.2 Deviations from approved standards of calibration on critical instruments should be investigated to determine if these could have had an impact on the quality of the APIs manufacture using this equipment since the last successful calibration.

C.02.020 to C.02.024 - Records

7.4 Records of equipment calibrations should be maintained on the premises.

9. 기준 자.

1) 생약(한약)을 원료로 사용하는 의약품의 경우 일반 화학원료를 사용하는

의약품보다 이물이나 방충·방서, 온·습도관리 등의 세심한 보관관리가 필요하다.

2) 원생약 선별, 이물제거, 세척, 건조, 절단 및 수치작업 등을 위한 전처리 작업의 경우 오염이나 교차오염이 이루어지지 않도록 별도의 전용시설을 갖추어야 하며 제진설비를 갖춘 작업실을 두어야 한다.

### 3) 보관소

가) 생약(한약)은 필요한 검역 및 시험검사를 실시하는 동안 구획 또는 구분 보관될 수 있도록 관리한다.

나) 보관소는 종류에 따라 필요한 저장조건을 설정하여 저장조건에 따라 구획·관리하며, 동일한 저장조건의 생약(한약)은 구분하여 보관한다.

다) 보관소는 다음 각 항의 조건을 갖추어야 한다.

- (1) 선별·정선·세척이 필요한 원생약은 작업 중 오염 또는 교차오염이 되지 않도록 구획할 것.
  - (2) 보관조건에 따라 온·습도를 조절하고 관측할 수 있도록 할 것
  - (3) 환기(통풍)가 잘 되도록 할 것(예 : 보관소의 위치, 배기팬 설치 등)
  - (4) 직사광선을 차단할 수 있을 것(필요시 차광유리나 차광지 등 설치)
  - (5) 방충 및 방서 시설을 갖추어 줄 것(예 : 곤충 유인등, 방충망 등)
- 4) 작업실의 습도가 높으면 곰팡이가 발생하기 쉬우므로 수증기를 배출할 수 있는 설비를 갖춘다.
- 5) 추출기는 누설되지 않아야 하며, 세척이 쉬운 구조로 한다.
- 6) 필요하면 금속을 검출하기 위하여 금속감지기를 설치한다.
- 7). 대한약전 통칙 중 생약관련 내용을 참고한다.

## 10. 기준 차

- 1) 설비를 동일한 중간체 또는 원료의약품의 계속된 제조단위의 연속 생산 또는 캠페인(campaign) 생산에 사용하는 경우, 설비는 오염물질(예: 분해물 또는 문제가 되는 수준의 미생물)의 축적 및 전이를 방지하기 위해 적절한 간격으로 세척하여야 한다.
- 2) 비전용 설비는 교차 오염을 방지하기 위해 다른 물질들의 생산 작업 사이에 세척하여야 한다.
- 3) 잔류물의 허용 기준과 세척 절차 및 세척제 선택을 정하고 타당성을 입증하여야 한다.
- 4) 기계·설비 등의 세척을 위하여 청소용 세제 또는 소독제를 사용하는 경우, 적절한 사용에 대해 문서화된 절차를 마련하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART II

5. PROCESS EQUIPMENT

5.2 Equipment Maintenance and Cleaning

5.23 Where equipment is assigned to continuous production or campaign production of successive batches of the same intermediate or API, equipment should be cleaned at appropriate intervals to prevent build-up and carry-over of contaminants (e.g. degradants or objectionable levels of micro-organisms).

5.24 Non-dedicated equipment should be cleaned between production of different materials to prevent cross-contamination.

5.25 Acceptance criteria for residues and the choice of cleaning procedures and cleaning agents should be defined and justified.

11. 기준 카.

- 1) 세척한 제조설비는 세척 후 청결이 유지되는 시간과 다음 사용까지 오염 방지를 위한 방법에 대해 규정을 마련하고 이 규정에 따라 유지·관리하여야 한다.
- 2) 설비는 적절한 방법으로 내용물과 청결 상태가 식별되어야 한다.

참고자료

PIC/S PART II

5. 공정설비

5.2 설비 유지관리 및 세척

5.22 중간체 및 원료의약품의 설정된 품질 규격을 벗어나게 할 수 있는 오염 또는 물질의 전이(carry-over)를 방지하기 위해 설비와 기구는 세척, 보관하고 적절한 경우 소독 또는 멸균하여야 한다.

5. PROCESS EQUIPMENT

5.2 Equipment Maintenance and Cleaning

- 5.22 Equipment and utensils should be cleaned, stored, and, where appropriate, sanitized or sterilized to prevent contamination or carry-over of a material that would alter the quality of the intermediate or API beyond the official or other established specifications.
- 5.26 Equipment should be identified as to its contents and its cleanliness status by appropriate means.

**미국 Title 21 CFR Part 211**

Subpart J-기록문서와 보고서

Sec. 211.182 장비의 세척과 사용 기록문서

설비별 기록서에 주요 설비의 세척, 유지관리(윤활유 주입 및 조정 같은 일상적인 유지관리는 제외), 사용에 관한 사항을 기록해야 하며, 설비별 기록서는 그 설비로 처리된 배치의 로트번호, 제품, 일자, 시간에 관한 정보를 포함하고 있어야 한다. 한 제품의 제조에만 전용으로 사용되는 설비인 경우에는, 그 제품의 로트 또는 배치번호가 일련번호로 부여되고 그에 따라 순서대로 제조되면, 설비별 기록서는 필요하지 않다. 전용설비를 사용하는 경우에는 세척, 유지관리 및 사용에 관한 사항을 배치 기록서의 일부로 기록할 수 있다. 세척 및 유지관리 업무를 수행하는 작업원과 이중점검을 수행하는 작업원은(또는 세척 및 유지관리를 섹션 211.68에 따른 자동화 설비를 이용해 수행하는 경우에는 자동화 설비가 수행한 세척 및 유지관리를 확인하는 자는) 해당 작업이 완료되었다는 의미로 기록서에 날짜를 기입하고 서명 또는 이니셜을 기재한다. 기록서에 시간 순서대로 기재한다.

Subpart J-Records and Reports

Sec. 211.182 Equipment cleaning and use log.

A written record of major equipment cleaning, maintenance (except routine maintenance such as lubrication and adjustments), and use shall be included in individual equipment logs that show the date, time, product, and lot number of each batch processed. If equipment is dedicated to manufacture of one product, then individual equipment logs are not required, provided that lots or batches of such product follow in numerical order and are manufactured in numerical sequence.

In cases where dedicated equipment is employed, the records of cleaning, maintenance, and use shall be part of the batch record. The persons performing and double-checking the cleaning and maintenance shall date and sign or initial the log indicating that the work was performed. Entries in the log shall be in chronological order.

**캐나다 GUI-0104**

C.02.005-설비  
 3. 오염 또는 원료의약품의 품질을 공식적 또는 기타 확립된 규격을 초과하여 변화시킬 수 있는 물질의 전이를 방지하기 위해 기타 설비와 기구는 세척, 보관하고 적절한 경우 소독 또는 멸균하여야 한다.

C.02.005-Equipment  
 3. Equipment and utensils should be cleaned, stored, and, where appropriate, sanitized or sterilized to prevent contamination or carry-over of a material that would alter the quality of the APIs beyond the official or other established specifications.

**12. 기준 타.**

- 1) 기계·설비는 원료의약품의 품질에 부정적 영향을 미치지 않도록 적절한 방법으로 청소, 관리 및 소독하여야 한다.
- 2) 설비 세척 및 세척 이후 중간체 및 원료의약품 제조 목적의 사용을 위한 출고에 대해 문서화된 절차를 수립하여야 한다. 세척 절차에는 작업원이 재현성이 있고 효과적인 방법으로 각 종류의 설비를 청소할 수 있도록 충분한 세부 사항이 포함되어야 한다.
  - 가) 설비 세척 업무 분장
    - 나) 해당하는 경우 소독 처리 일정을 포함한 세척 일정
    - 다) 설비 세척에 사용하는 세척제 희석을 포함한 세척 방법 및 사용 물품에 대한 상세한 설명
    - 라) 적절한 경우 적합한 세척을 위한 각 설비의 분해와 조립에 대한 설명
    - 마) 이전 제조 단위 식별 표시 제거 또는 삭제 방법
    - 바) 세척한 장비를 사용 전까지 오염에서 보호하기 위한 방법
    - 사) 실질적으로 가능한 경우 사용 직전에 설비 청결도 검사
    - 아) 적절한 경우 공정 완료와 설비 세척까지 최대 경과 시간 설정

- 3) 청결유지, 청소, 소독 및 점검에 대한 기록을 남겨야 한다. 예를 들어, 청소, 정비 및 사용에 관한 내용을 날짜와 시간, 사용제품, 로트번호 등을 기계별로 기록하여야 한다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

6. 문서화 및 기록

6.2 설비 세척 및 사용 기록

6.20 주요 설비의 사용, 세척, 소독 및 멸균 또는 각각, 유지관리 기록에는 해당 설비에서 생산된 각 제조단위의 날짜, 시간(적절한 경우), 제품명, 제조번호와 세척 및 유지관리한 작업원을 기재하여야 한다.

6.21 설비를 하나의 중간체 또는 원료의약품 제조 전용으로 사용하는 경우 중간체 또는 원료의약품 제조단위가 추적 가능한 순서에 따른다면 개별 설비와 관련된 기록은 필요하지 않다. 전용 설비를 사용하는 경우 세척, 유지관리 및 사용 기록은 제조기록서의 일부로 기록할 수도 있고 별도로 관리할 수도 있다.

5. PROCESS EQUIPMENT

5.2 Equipment Maintenance and Cleaning

5.21 Written procedures should be established for cleaning of equipment and its subsequent release for use in the manufacture of intermediates and APIs. Cleaning procedures should contain sufficient details to enable operators to clean each type of equipment in a reproducible and effective manner. These procedures should include:

- Assignment of responsibility for cleaning of equipment;
- Cleaning schedules, including, where appropriate, sanitizing schedules;
- A complete description of the methods and materials, including dilution of cleaning agents used to clean equipment;
- When appropriate, instructions for disassembling and reassembling each article of equipment to ensure proper cleaning;
- Instructions for the removal or obliteration of previous batch identification;

- Instructions for the protection of clean equipment from contamination prior to use;
- Inspection of equipment for cleanliness immediately before use, if practical; and
- Establishing the maximum time that may elapse between the completion of processing and equipment cleaning, when appropriate.

## 6. DOCUMENTATION AND RECORDS

### 6.2 Equipment Cleaning and Use Record

6.20 Records of major equipment use, cleaning, sanitization and/or sterilization and maintenance should show the date, time (if appropriate), product, and batch number of each batch processed in the equipment, and the person who performed the cleaning and maintenance.

6.21 If equipment is dedicated to manufacturing one intermediate or API, then individual equipment records are not necessary if batches of the intermediate or API follow in traceable sequence. In cases where dedicated equipment is employed, the records of cleaning, maintenance, and use can be part of the batch record or maintained separately.

## 미국 Title 21 CFR Part 211

### Subpart D-장비

#### Sec. 211.67 장비의 세척과 보관

- (a) 장비와 기구들은 기능장애나 오염을 방지하기 위해 적절한 간격으로 세척, 보관, 소독하여 공식적 혹은 다른 요구사항이 없는 경우는 의약품의 안전, 특성, 효력, 특징, 순도를 변화시키지 말아야 한다.
- (b) 의약품의 제조, 공정, 포장 또는 보관에 사용되는 장비나 기구들의 세척과 보관을 위한 문서화된 절차가 수립되고 준수되어야 한다. 이들 과정은 다음을 포함하나 이에 반드시 제한되는 것은 아니다.
  - (1) 장비의 세척과 보관을 위한 책임 부여
  - (2) 적절한 소독계획을 포함한 보관과 세척 계획
  - (3) 세척과 보관 가동에 사용된 방법, 장비와 물질에 관한 충분히 상세한 설명과 적절한 세척과 보관을 확인하는데 필요한 장비의 분해와 조립방법

- (4) 이전 batch 식별표시의 제거
- (5) 사용 전 세척된 장비를 오염으로부터 보호
- (6) 사용 직전 장비의 청결상태 검사
- (c) Secs. 211.180 and 211.182에 명시된 것처럼 보관, 세척, 살균, 검사를 보관할 수 있는 문서가 있어야 한다.

Subpart D-Equipment

Sec. 211.67 Equipment cleaning and maintenance.

- (a) Equipment and utensils shall be cleaned, maintained, and sanitized at appropriate intervals to prevent malfunctions or contamination that would alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug product beyond the official or other established requirements.
- (b) Written procedures shall be established and followed for cleaning and maintenance of equipment, including utensils, used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product. These procedures shall include, but are not necessarily limited to, the following:
  - (1) Assignment of responsibility for cleaning and maintaining equipment;
  - (2) Maintenance and cleaning schedules, including, where appropriate, sanitizing schedules;
  - (3) A description in sufficient detail of the methods, equipment, and materials used in cleaning and maintenance operations, and the methods of disassembling and reassembling equipment as necessary to assure proper cleaning and maintenance;
  - (4) Removal or obliteration of previous batch identification;
  - (5) Protection of clean equipment from contamination prior to use;
  - (6) Inspection of equipment for cleanliness immediately before use.
- (c) Records shall be kept of maintenance, cleaning, sanitizing, and inspection as specified in Secs. 211.180 and 211.182.

캐나다 GUI-0104

C.02.007-소독

- 11. 주요 설비의 사용, 세척, 소독 및/또는 멸균, 유지관리 기록에는 해당 설비에서 처리된 각 제조단위의 날짜, 시간(해당하는 경우), 제품 및

<p>제조번호와 세척 및 유지보수를 실시한 사람을 기재하여야 한다.</p> <p>C.02.020 to C.02.024 - 기록</p> <p>7.3 전용 설비를 사용하는 경우 세척, 교정, 유지관리 및 사용기록은 제조기록서의 일부로 기록할 수도 있고 별도로 관리할 수도 있다.</p>
<p>C.02.007 - Sanitation</p>

### 13. 기준 파.

- 1) 자동화장치는 등은 설치 시 밸리데이션을 실시하고 정기적으로 관리한다. 밸리데이션 실시 전 자동화장치의 밸리데이션 계획은 품질(보증)부서에 의해 확인·승인되어야 한다. 밸리데이션의 정도와 범위는 컴퓨터 장치의 다양성, 복잡성 및 중요성에 따라 결정된다.  
예를 들어, 의약품 제조업에서 사용하는 자동화장치는 실험실 정보시스템 (LIMS : Laboratory Information Management System), 생산 실행시스템 (MES : Manufacturing Execution System), 자동창고 관리시스템 (WMS : Warehouse Management System) 등이 있다.
- 2) 제조 및 품질(보관 포함)관리에 자동화장치(컴퓨터나 관련시스템 포함) 등을 사용할 경우 관련시스템에 대한 교정 및 성능점검을 위하여 구체적으로 명시된 교정 및 성능점검 계획서를 작성한다.
- 3) 자동화장치에 대한 교정 및 성능 평가 후 해당내용에 대한 기록과 결과가 기준에 벗어난 경우 원인조사 및 조치사항 등을 기록한다.
- 4) 적격성이 입증된 상용 소프트웨어에는 동일한 수준의 시험이 요구되지 않는다. 기존 시스템이 설치 당시 검증되지 않았을 경우, 적절한 문서가 있다면 회고적 밸리데이션을 실시할 수 있다.

### 참고자료

<p><b>PIC/S PART II</b></p>
<p>5. 공정설비</p> <p>5.4 컴퓨터화 시스템</p> <p>5.40 의약품 제조 및 품질관리 기준과 관련된 컴퓨터화 시스템은 검증되어야 한다. 밸리데이션의 정도와 범위는 컴퓨터 장치의 다양성, 복잡성 및 중요성에 따라 결정된다.</p> <p>5.41 해당 업무를 수행하는 컴퓨터 하드웨어 및 소프트웨어의 적합성은</p>

적절한 설치 및 운전 적격성 평가로서 입증하여야 한다.

## 5. PROCESS EQUIPMENT

### 5.4 Computerized Systems

5.40 GMP related computerized systems should be validated. The depth and scope of validation depends on the diversity, complexity and criticality of the computerized application.

5.41 Appropriate installation qualification and operational qualification should demonstrate the suitability of computer hardware and software to perform assigned tasks.

5.42 Commercially available software that has been qualified does not require the same level of testing. If an existing system was not validated at time of installation, a retrospective validation could be conducted if appropriate documentation is available.

## 미국 Title 21 CFR Part 211

### Subpart D-장비

#### Sec 211.68 자동화, 기계화, 전자 장비

(a) 기능을 안전하게 수행하는 컴퓨터나 관련된 시스템을 포함하는 자동화, 기계화 또는 전자장비나 다른 형태의 장비가 의약품의 제조, 공정, 포장과 보관에 사용될 수 있다. 이러한 장비들이 사용되려면 적절한 수행 능력을 확인할 수 있도록 디자인되어 기록된 프로그램에 따라 정해진 순서대로 교정되고, 관찰되고, 확인되어야 한다. 이러한 교정의 확인과 관찰에 관한 기록문서들은 보관되어야 한다.

### Subpart D-Equipment

#### Sec 211.68 Automatic, mechanical and electronic equipment.

(a) Automatic, mechanical or electronic equipment or other types of equipment, including computers or related systems that will perform a function satisfactorily, may be used in the manufacture, processing, packing and holding of a drug product. If such equipment is so used, it shall be routinely calibrated, inspected or checked according to a written program designed to assure proper performance. Written records of those calibration checks and inspections shall be maintained

## Guideline Link

### 가. PIC/S

Revision of PIC/S GMP Guide Annex 11 Computerised systems

#### 4. Validation

### 나. WHO

TRS 937(2006) Appendix 5 Validation of computerized systems

#### 1. General

#### 6. Validation

#### 7. Validation of hardware and software

### 다. 미국

Part 11 Electronic Records Electronic Signatures

#### 1. Validation

### 라. 일본

Guideline on Management of Computerized Systems for Marketing Authorization Holders and Manufacturers of Drugs and Quasi-drugs  
PFSB/CND (Yakushoku-kanma) Notification No. 1021-11, October 21, 2010

#### 2. Scope of Application

#### 5. Validation Activities

## 14. 기준 하.

- 1) 자동화장치 등의 기록은 조작 또는 변경되지 않도록 권한이 부여된 자만 접근이 가능하도록 제한규정을 정하는 등 해당 운영시스템에 적합한 보안조치가 있어야 한다.
- 2) 컴퓨터화 시스템의 작동 및 유지관리에 대한 문서화된 절차가 있어야 한다.
- 3) 중요 데이터를 수작업으로 입력하는 경우 입력 사항의 정확성을 추가로 확인하여야 한다. 이는 별도의 작업원이 하거나 시스템 자체 기능으로 할 수 있다.
- 4) 컴퓨터화 시스템 변경은 변경 절차에 따라 실시하여야 하며 공식적으로 승인 받고 문서화하며 시험을 거쳐야 한다. 하드웨어, 소프트웨어 및 기타 시스템의 모든 중요 요소에 대한 수정 및 개선을 포함한 모든 변경 사항을 기록으로 남겨야 한다. 이러한 기록들을 통해 시스템이 검증된 상태로 유지되고 있음을 입증하여야 한다.
- 5) 중간체 또는 원료의약품에 대한 품질, 기록 또는 시험 결과의 신뢰성에

영향을 미칠 수 있는 컴퓨터화 시스템과 관련된 사건을 기록하고 조사하여야 한다.

#### 참고자료

#### PIC/S PART II

#### 5. PROCESS EQUIPMEN

#### 5.4 Computerized Systems

- 5.44 Written procedures should be available for the operation and maintenance of computerized systems.
- 5.45 Where critical data are being entered manually, there should be an additional check on the accuracy of the entry. This can be done by a second operator or by the system itself.
- 5.46 Incidents related to computerized systems that could affect the quality of intermediates or APIs or the reliability of records or test results should be recorded and investigated.
- 5.47 Changes to the computerized system should be made according to a change procedure and should be formally authorized, documented and tested. Records should be kept of all changes, including modifications and enhancements made to the hardware, software and any other critical component of the system. These records should demonstrate that the system is maintained in a validated state.

#### 미국 Title 21 CFR Part 211

#### Subpart D-장비

#### Sec 211.68 자동화, 기계화, 전자 장비

- (b) 허가받은 작업원만이 마스터 생산 및 관리 기록서 또는 기타 기록서를 변경할 수 있도록, 컴퓨터 또는 관련 시스템에 대하여 적절한 관리가 이루어져야 한다. 컴퓨터 또는 관련 시스템에 처방 또는 기타 기록 또는 데이터를 입·출력할 때는 정확성을 점검해야 한다. 입·출력 확인의 주기와 정도는 컴퓨터 또는 관련 시스템의 복잡성 및 신뢰성에 따라 결정한다. 시험 분석과 관련하여 수행한 계산 같이 일부

데이터가 컴퓨터 처리과정 또는 기타 자동 처리과정에서 없어지는 경우를 제외하고는, 컴퓨터 또는 관련 시스템에 입력된 데이터의 백업파일을 유지하여야 한다. 상기의 경우에는 적절한 밸리데이션 데이터와 함께 프로그램에 대한 기록 문서를 유지해야 한다. 백업 데이터를 정확하고 완벽하게 유지하며 변형, 부주의에 의한 삭제 또는 손실로부터 보호하기 위하여, 복제본, 테이프 또는 마이크로필름 같은 대체 시스템이나 복사본(하드 카피)을 유지하여야 한다.

#### Subpart D-Equipment

Sec 211.68 Automatic, mechanical and electronic equipment.

- (b) Appropriate controls shall be exercised over computer or related systems to assure that changes in master production and control records or other records are instituted only by authorized personnel. Input to and output from the computer or related system of formulas or other records or data shall be checked for accuracy. The degree and frequency of input/output verification shall be based on the complexity and reliability of the computer or related system. A backup file of data entered into the computer or related system shall be maintained except where certain data, such as calculations performed in connection with laboratory analysis are eliminated by computerization or other automated processes. In such instances a written record of the program shall be maintained along with appropriate validation data. Hard copy or alternative systems, such as duplicates, tapes, or microfilm, designed to assure that backup data are exact and complete and that it is secure from alteration, inadvertent erasures or loss shall be maintained.

#### 캐나다 GUI-0104

##### C.02.015 - 품질관리부문

20. 컴퓨터 시스템 변경은 변경절차에 따라 실시하여야 하며 공식적으로 승인받고 문서화하며 시험을 거쳐야 한다. 하드웨어, 소프트웨어 및 기타 시스템의 모든 중요 요소에 대한 변형 및 개선을 포함한 모든 변경사항을 기록으로 남겨야 한다. 이러한 기록은 시스템이 밸리데이션된 상태로 유지되고 있음을 증명하여야 한다.

C.02.015 - Quality Control Department

20. Changes to the computerized system should be made according to a change procedure and should be formally authorized, documented and tested. Records should be kept of all changes, including modifications and enhancements made to the hardware, software and any other critical component of the system. These records should demonstrate that the system is maintained in a validated state.

**Guideline Link**

가. PIC/S

Revision of PIC/S GMP Guide Annex 11 Computerised systems

- 6. Accuracy Checks
- 10. Change and Configuration Management
- 11. Periodic Evaluation
- 12. Security
- 13. Incident Management

나. WHO

TRS 937(2006) Appendix 5 Validation of computerized systems

- 3. Functional Specification
- 4. Security

다. 일본

Guideline on Management of Computerized Systems for Marketing Authorization Holders and Manufacturers of Drugs and Quasi-drugs  
PFSB/CND (Yakushoku-kanma) Notification No. 1021-11, October 21, 2010

- 6. Activities on Operations Management

**15 기준 거.**

- 1) 컴퓨터화 시스템에는 데이터에 대한 비승인 접근 또는 변경을 방지하는 충분한 제어 장치가 있어야 한다. 또한 데이터 누락(예: 시스템이 꺼지고 저장되지 않은 데이터)을 방지하는 제어 장치가 있어야 한다. 모든 데이터 변경 사항, 이전 입력 사항, 변경자, 변경 일시에 대한 기록이 있어야 한다.
- 2) 시스템 고장 또는 이상으로 인해 기록이 영구 손실될 수 있는 경우에 대비하여 백업 시스템을 갖추어야 한다. 모든 컴퓨터화 시스템에 대하여 데이터 보호 방안을 수립하여야 한다.

3) 컴퓨터 시스템에 추가하여 별도의 방법으로 데이터를 기록할 수 있다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

5. PROCESS EQUIPMENT

5.4 Computerized Systems

5.43 Computerized systems should have sufficient controls to prevent unauthorized access or changes to data. There should be controls to prevent omissions in data (e.g. system turned off and data not captured). There should be a record of any data change made, the previous entry, who made the change, and when the change was made.

5.48 If system breakdowns or failures would result in the permanent loss of records, a back-up system should be provided. A means of ensuring data protection should be established for all computerized systems.

5.49 Data can be recorded by a second means in addition to the computer system.

**미국 Title 21 CFR Part 211**

Subpart D-Equipment

Sec 211.68 Automatic, mechanical and electronic equipment.

**캐나다 GUI-0104**

C.02.005-설비

16. 시스템 파손 또는 고장으로 인해 기록이 영구 소실될 수 있는 경우에 대비하여 백업 시스템을 갖추어야 한다. 모든 컴퓨터 시스템에 대하여 데이터 보호 수단을 확립하여야 한다.

C.02.005-Equipment

16. If computerized system breakdowns or failures would result in the permanent loss of records, a back-up system should be provided.

A means of ensuring data protection should be established for all computerized systems.

### Guideline Link

#### 가. PIC/S

Revision of PIC/S GMP Guide Annex 11 Computerised systems

7. Data Storage

9. Audit Trails

#### 나. WHO

TRS 937(2006) Appendix 5 Validation of computerized systems

5. Back-ups

#### 다. 미국

Part 11 Electronic Records Electronic Signatures

2. Audit trail

5. Record Retention

#### 라. 일본

Guideline on Management of Computerized Systems for Marketing Authorization Holders and Manufacturers of Drugs and Quasi-drugs  
PFSB/CND (Yakushoku-kanma) Notification No. 1021-11, October 21, 2010

2. Scope of Application

6. Activities on Operations Management

## 6. 문서 및 기록

### 6.1 문서의 작성 및 관리

#### 기 준

가. 모든 문서의 작성 및 개정·승인·배포·회수 또는 폐기 등 관리에 관한 사항이 포함된 문서관리규정을 작성하여야 한다.

나. 문서는 알아보기 쉽도록 작성하여야 하며 작성된 문서에는 제조부서 책임자 또는 품질(보증)부서 책임자의 서명과 승인연월일이 있어야 한다.

다. 문서의 작성자·검토자(또는 확인자) 및 승인자는 서명을 등록한 후

사용하여야 한다.

- 라. 모든 기록문서는 작업과 동시에 작성되어야 하며 지울 수 없는 잉크로 작성하여야 한다. 기록문서를 수정하는 경우에는 수정하려는 글자 또는 문장 위에 선을 그어 수정 전 내용을 알아볼 수 있도록 하고 수정된 문서에는 수정사유, 수정연월일 및 수정자의 서명이 있어야 한다.
- 마. 문서를 개정할 때는 개정사유 및 개정연월일 등을 기재하고 제조부서 책임자 또는 품질(보증)부서 책임자의 승인을 받아야 하며 정기적으로 점검하여 최근에 개정된 것인지를 확인하여야 한다. 개정 전의 것도 일정기간 보존하여야 한다.
- 바. 모든 기록문서(전자기록을 포함한다)는 해당 제품의 유효기한 또는 사용기한 경과 후 1년간 보존하여야 한다. 다만, 별도로 규정하는 경우 그 사유와 보존기한을 명확하게 정하여야 한다.
- 사. 전자문서 시스템의 경우에는 허가된 사람만이 입력, 변경 또는 삭제할 수 있으며 자기테이프, 마이크로필름, 백업 등의 방법으로 기록의 훼손 또는 소실에 대비하고 필요시 판독 가능한 방법으로 출력하여야 한다.

## 해 설

모든 문서는 한글로 표기하며 필요시 외국어를 병기한다.

## 참고자료

### PIC/S PART II

#### 2. 품질경영

2.15 모든 품질 관련 활동은 그 수행 시점에 기록하여야 한다.

#### 1. 기준 가.

문서관리규정 : 문서를 제정 또는 개정할 때 작성하는 요령과 검토·승인 하는 절차와 사용처에 배포하는 절차, 개정 전의 문서를 회수 또는 폐기하는 절차를 문서로 규정한다.

- 1) 문서의 체계를 확립하고, 문서의 양식과 구성 및 필요한 경우 문서번호 부여방법을 정한다.

- 2) 마스터 문서(원본 문서)를 복제하여 작업용 문서(배포용 문서)를 만들 때, 복제 과정에서 어떤 오류도 일어나서는 안 된다.
- 3) 문서는 종이 형태일수도 있고 전자적 형태일 수도 있으며 보관기간동안 적절한 관리 대책이 마련되어 있어야 한다.
- 4) 품질경영시스템(Quality Management System)내의 문서는 모두 보관해야 한다.

#### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 6. 문서 및 기록

6.10 중간체 또는 원료의약품 제조와 관련된 모든 문서들은 문서화된 절차에 따라 작성, 검토, 승인, 배포되어야 한다. 이러한 문서는 종이 형태일 수도 있고 전자적 형태일 수도 있다.

##### 6. DOCUMENTATION AND RECORDS

6.10 All documents related to the manufacture of intermediates or APIs should be prepared, reviewed, approved and distributed according to written procedures. Such documents can be in paper or electronic form.

#### 캐나다 GUI-0104

##### C.02.011 - 제조 관리

43. 원료의약품 제조와 관련된 모든 문서들은 문서화된 절차에 따라 작성, 검토, 승인, 배포되어야 한다.

##### C.02.011 - Manufacturing Control

43. All documents related to the manufacture of APIs should be prepared, reviewed, approved and distributed according to written procedures.

## 2. 기준 다.

문서를 검토하고 승인하는 사람의 서명(예 : 약식 서명과 정식 서명)은 문서화된 절차에 따라 등록한 후 사용하여야 한다. 문서에 전자서명을 하는 경우 이에 대한 인증 및 보안을 보증할 수 있는 절차를 규정하고 준수하여

야 한다.

참고자료

PIC/S PART II

6. DOCUMENTATION AND RECORDS

6.18 문서에 전자서명을 사용하는 경우 이를 인증 받아야 하고 보안성이 있어야 한다.

6. DOCUMENTATION AND RECORDS

6.18 If electronic signatures are used on documents, they should be authenticated and secure.

3. 기준 라.

모든 품질 관련 활동은 그 수행 시점에 기록하여야 한다. 기록문서에 내용을 기재하는 경우, 수행 직후에 지워지지 않게 기록하여야 하며 기재한 작업원을 확인할 수 있어야 한다. 기재 사항을 수정하는 경우 일자를 기재하고 서명하여야 하며 수정 후에도 최초 기재 사항을 읽을 수 있어야 한다.

참고자료

PIC/S PART II

2. QUALITY MANAGEMENT

2.15 모든 품질 관련 활동은 그 수행 시점에 기록하여야 한다.

6. DOCUMENTATION AND RECORDS

6.14 기록문서에 내용을 기재하는 경우, 수행 직후에 지워지지 않게 기록하여야 하며 기재한 작업원을 확인할 수 있어야 한다. 기재 사항을 수정하는 경우 일자를 기재하고 서명하여야 하며 수정 후에도 최초 기재 사항을 읽을 수 있어야 한다.

2. QUALITY MANAGEMENT

2.15 All quality related activities should be recorded at the time they are performed.

6. DOCUMENTATION AND RECORDS

6.14 When entries are made in records, these should be made indelibly in spaces provided for such entries, directly after performing the activities, and should identify the person making the entry. Corrections to entries should be dated and signed and leave the original entry still readable.

**미국 Title 21 CFR Part 211**

Subpart F-생산 및 공정 관리  
Sec. 211.100-절차 문서 ; 일탈.  
(b) 생산 및 공정 관리 문서 절차에 따라 각종 생산 및 공정 관리 업무를 수행해야 하며, 업무 행위 당시에 기록을 하여야 한다. 문서 절차에서 벗어난 모든 일탈 사항을 기록 하고 그의 타당성을 증명해야 한다.

Subpart F-Production and Process Controls  
Sec. 211.100-Written procedures; deviations.  
(b) Written production and process control procedures shall be followed in the execution of the various production and process control functions and shall be documented at the time of performance. Any deviation from the written procedures shall be recorded and justified.

**캐나다 GUI-0104**

C.02.024.1-기록  
6. 문서에서 변경사항에 대해 서명과 날짜 기입이 되어야 하고, 변경사항은 기존의 정보를 불러올 수 있도록 해야 한다. 변경사유에 대해 적절히 기록해야 한다.

C.02.024.1-Records  
6. An alteration made to a document should be signed and dated; the alteration should permit the reading of the original information. Where appropriate, the reason for the change should be recorded.

**5. 기준 마.**

- 가. 모든 기준서는 개정이력을 기록하여야 하며 개정번호마다 개정사유 또는 개정 중요항목을 적는다. 개정이력은 문서의 발행, 개정, 대체, 회수에 대한 내용을 포함하여야 한다.
- 나. 문서의 보관 : 문서는 정기적으로 검토하고 최신 상태를 유지해야 한다. 문서를 개정할 때는 유효하지 않는 구문서의 부적절한 사용을 방지하는 시스템이 있어야 한다. 이러한 유효하지 않은 구문서도 기준서에 규정된 기간 동안 보관해야 한다.

**참고자료**

<b>PIC/S PART II</b>
6. 문서 및 기록 6.11 모든 문서의 발행, 개정, 대체 및 회수는 개정 이력과 함께 유지하고 관리되어야 한다.
6. DOCUMENTATION AND RECORDS 6.11 The issuance, revision, superseding and withdrawal of all documents should be controlled with maintenance of revision histories.

<b>일본 MHLW Ordinance No. 136</b>
제16조 문서 및 기록관리 (2) 품질보증의 규정 절차 문서들의 제정 또는 개정하는 날짜를 지정하거나, 제정 또는 개정하는 경우 기록물의 개정되었던 히스토리를 유지하기 위함.
Article 16. Control of Documents and Records (2) To put the date of the establishment or the revision of the quality assurance duty procedure documents. Etc. on them, and to maintain records of the history of previous revisions in case where they are established or revised, and

<b>캐나다 GUI-0104</b>
C.02.024.1 - 기록물 3.3 SOP는 품질관리부서의 승인없이 변경되어서는 안 된다.

C.02.024.1 - Records

3.3 SOPs should not be altered without the approval of the quality control department.

6. 기준 바.

기록문서 보존 : 모든 제조, 관리, 유통 기록은 당해 제품의 유효기한 또는 사용기한 경과 후 최소 1년간 보관하여야 한다.

기록문서 보관책임부서를 업무분장규정에 명시하며 모든 기록문서를 보관하는 절차를 확립하여야 한다. 기록서 원본 또는 사본은 그 기록서에 기술된 행위가 이루어진 곳에서 보존기간 동안 용이하게 볼 수 있어야 한다. 전자 시스템이나 기타 수단에 의해 다른 장소로부터 기록을 검색할 수 있는 방식도 가능하다.

참고자료

PIC/S PART II

6. DOCUMENTATION AND RECORDS

6.12 모든 관련 문서(예: 개발 이력 보고서, 스케일업(scale-up) 보고서, 기술 이전 보고서, 공정 밸리데이션 보고서, 훈련 기록서, 제조 기록서, 관리 기록서, 유통 기록서)를 보관하는 절차를 수립하여야 한다. 이러한 문서의 보관 기간을 지정하여야 한다.

6.61 다음 사항도 완전히 기록하고 유지하여야 한다.

- 설정된 분석방법에 대한 모든 변경
- 시험 장치, 기구, 측정기구 및 기록 장치에 대한 주기적인 교정
- 원료의약품에 수행된 모든 안정성 시험
- 기준일탈 조사

6. DOCUMENTATION AND RECORDS

6.12 A procedure should be established for retaining all appropriate documents (e.g., development history reports, scale-up reports, technical transfer reports, process validation reports, training records, production records, control records, and distribution records). The retention periods for these documents should be specified.

6.13 All production, control, and distribution records should be retained

for at least 1 year after the expiry date of the batch. For APIs with retest dates, records should be retained for at least 3 years after the batch is completely distributed.

6.15 During the retention period, originals or copies of records should be readily available at the establishment where the activities described in such records occurred. Records that can be promptly retrieved from another location by electronic or other means are acceptable.

6.61 Complete records should also be maintained for:

- Any modifications to an established analytical method,
- Periodic calibration of laboratory instruments, apparatus, gauges, and recording devices;
- All stability testing performed on APIs; and
- Out-of-specification (OOS) investigations.

## 미국 Title 21 CFR Part 211

### Subpart J-기록서 및 보고서

#### Sec. 211.180-공통

- (a) 이 파트의 규정에 따라 유지해야 하며 특히 의약품 배치와 관련된 모든 생산, 관리 또는 유통 기록서를 해당 배치의 유효기간 만료 이후 적어도 1년까지 보관해야 하며, 또는 211.137항의 면제 규정에 따라 유효기간이 표시되지 않는 일부 OTC 의약품의 경우에는 해당 배치의 출하 이후 3년 동안 보관해야 한다.
- (b) 모든 원료, 의약품 용기, 마개 및 라벨에 대한 기록서는 유효기간 만료 이후 적어도 1년 동안 또는 211.137항의 면제 규정에 따라 유효기간이 표시되지 않은 일부 OTC 의약품의 경우에는 해당 원료, 용기, 마개 또는 라벨을 사용하여 제조된 의약품의 마지막 로트가 출하된 이후 3년 동안 보관해야 한다.

### Subpart J-Records and Reports

#### Sec. 211.180-General requirements

- (a) Any production, control, or distribution record that is required to be maintained in compliance with this part and is specifically associated with a batch of a drug product shall be retained for

at least 1 year after the expiration date of the batch or, in the case of certain OTC drug products lacking expiration dating because they meet the criteria for exemption under §211.137, 3 years after distribution of the batch.

- (b) Records shall be maintained for all components, drug product containers, closures, and labeling for at least 1 year after the expiration date or, in the case of certain OTC drug products lacking expiration dating because they meet the criteria for exemption under §211.137, 3 years after distribution of the last lot of drug product incorporating the component or using the container, closure, or labeling.

## 7. 기준 사.

규격서, 지시서, 절차서 및 기록서는 원본이나 복사본, 마이크로필름, 마이크로피시(microfiche) 또는 기타 원본 기록의 정확한 재생산본(reproduction)과 같은 사본으로 보관할 수 있다. 마이크로필름 또는 전자 기록과 같이 축소 기술을 사용하는 경우 적절한 검색 장치 및 출력물을 만들 수 있는 수단을 손쉽게 사용할 수 있어야 한다. 문서에 전자서명을 사용하는 경우 이를 인증 받아야 하고 보안성이 있어야 한다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 6. 문서 및 기록

6.10 중간체 또는 원료의약품 제조와 관련된 모든 문서들은 문서화된 절차에 따라 작성, 검토, 승인, 배포되어야 한다. 이러한 문서는 종이 형태일 수도 있고 전자적 형태일 수도 있다.

6.16 규격서, 지시서, 절차서 및 기록서는 원본이나 복사본, 마이크로 필름, 마이크로피시(microfiche) 또는 기타 원본 기록의 정확한 재생산본(reproduction)과 같은 사본으로 보관할 수 있다. 마이크로 필름 또는 전자 기록과 같이 축소 기술을 사용하는 경우 적절한 검색 장치 및 출력물을 만들 수 있는 수단을 손쉽게 사용할 수 있어야 한다.

6.18 문서에 전자서명을 사용하는 경우 이를 인증 받아야 하고 보안성이

있어야 한다.

## 6. DOCUMENTATION AND RECORDS

6.10 All documents related to the manufacture of intermediates or APIs should be prepared, reviewed, approved and distributed according to written procedures. Such documents can be in paper or electronic form.

6.16 Specifications, instructions, procedures, and records can be retained either as originals or as true copies such as photocopies, microfilm, microfiche, or other accurate reproductions of the original records. Where reduction techniques such as microfilming or electronic records are used, suitable retrieval equipment and a means to produce a hard copy should be readily available.

6.18 If electronic signatures are used on documents, they should be authenticated and secure.

## 미국 Title 21 CFR Part 211

### Subpart J-기록서 및 보고서

#### Sec. 211.180-공통

(c) 이 파트에 의거하여 요구되는 모든 기록서 또는 기록서 사본은 기록서에 기술된 업무행위가 발생한 시설에서 보관 기간 동안에 법적으로 허가된 실사를 위해 용이하게 활용할 수 있어야 한다. 기록서 또는 그 사본은 상기 실사 시에 복사 또는 기타 수단에 의한 복제 대상이 된다. 컴퓨터 또는 기타 전자 수단에 의하여 다른 장소에서 즉시 입수할 수 있는 기록서도 이 기준에 부합하는 것으로 간주한다.

(d) 이 파트에 의거하여 요구되는 기록서는 원본 기록서 또는 복사본, 마이크로 필름, 마이크로피시 또는 기타 원본 기록서의 정확한 복제물 등의 진정한 사본으로 보관될 수 있다. 축소 기법(예, 마이크로 필름)을 활용하는 경우에는 적합한 판독 장치 및 복사 장치를 용이하게 활용할 수 있어야 한다.

### Subpart D-설비

#### Sec. 211.68-자동식, 기계식, 전자식 설비

(b) 허가 받은 작업원만이 마스터 생산 및 관리 기록서 또는 기타 기록서를 변경할 수 있도록, 컴퓨터 또는 관련 시스템에 대하여 적절한

관리가 이루어져야 한다. 컴퓨터 또는 관련 시스템에 처방 또는 기타 기록 또는 데이터를 입·출력할 때는 정확성을 점검해야 한다. 입·출력 확인의 주기와 정도는 컴퓨터 또는 관련 시스템의 복잡성 및 신뢰성에 따라 결정한다. 시험 분석과 관련하여 수행한 계산 같이 일부 데이터가 컴퓨터 처리 과정 또는 기타 자동 처리 과정에서 없어지는 경우를 제외하고는, 컴퓨터 또는 관련 시스템에 입력된 데이터의 백업 파일을 유지하여야 한다. 상기의 경우에는 적절한 밸리데이션 데이터와 함께 프로그램에 대한 기록 문서를 유지해야 한다. 백업 데이터를 정확하고 완벽하게 유지하며 변형, 부주의에 의한 삭제 또는 손실로부터 보호하기 위하여, 복제본, 테이프 또는 마이크로 필름 같은 대체 시스템이나 복사본(하드 카피)을 유지하여야 한다.

#### Subpart J-Records and Reports

##### Sec. 211.180-General requirements

(c) All records required under this part, or copies of such records, shall be readily available for authorized inspection during the retention period at the establishment where the activities described in such records occurred. These records or copies thereof shall be subject to photocopying or other means of reproduction as part of such inspection. Records that can be immediately retrieved from another location by computer or other electronic means shall be considered as meeting the requirements of this paragraph.

(d) Records required under this part may be retained either as original records or as true copies such as photocopies, microfilm, microfiche, or other accurate reproductions of the original records. Where reduction techniques, such as microfilming, are used, suitable reader and photocopying equipment shall be readily available.

#### Subpart D-Equipment

##### Sec. 211.68-Automatic, mechanical, and electronic equipment

#### 캐나다 GUI-0104

##### C.02.024.1-기록

5. 이 규정에서 전산 시스템이 기록의 생성, 변경, 혹은 저장에 필요한 경우, 시스템의 보안, 검증, 신뢰에 대해 적격성 평가 및 시험을 수행

<p>해야 하고, 적격성평가 및 시험에 대한 기록을 유지하여야 한다.</p> <p>5.1 전자서명은 입증되고 보안이 보장된 수기서명으로 대체 가능해야 한다. 전자서명의 벨리데이션은 문서화 되어야 한다.</p>
<p>C.02.024.1-Records</p> <p>5. Where an electronic system is used to create, modify or store records required to be maintained under these Regulations, the system should be qualified and tested for security, validity, and reliability, and records of those qualifications and tests should be maintained.</p> <p>5.1 An electronic signature is an acceptable alternative to a handwritten signature as long as it is authenticated and secure. The validation of electronic signature identification systems should be documented.</p>

## 6.2 기준서

<b>기 준</b>
<p>원료의약품의 제조관리와 품질관리를 적절히 이행하기 위하여 제품표준서, 품질관리기준서, 제조관리기준서 및 제조위생관리기준서를 작성하여 갖추어 두어야 한다.</p>

<b>해 설</b>
------------

제품표준서, 품질관리기준서, 제조관리기준서 및 제조위생관리기준서를 작성·관리를 위해, 그에 관한 문서화된 절차를 마련하여야 한다.

<b>참고자료</b>
-------------

<b>미국 Title 21 CFR Part 211</b>
<p>Subpart J-기록서 및 보고서</p> <p>Sec. 211.186-마스터 생산 및 관리 기록서.</p> <p>(a) 배치 간 균일성 유지를 위해 각각의 제조단위를 포함하여 의약품별로 마스터 생산 및 관리 기록서를 작성하고 작성 일자를 기재하고</p>

서명(수기로 기재한 완전한 서명)을 한 다음에, 다른 사람이 별도로 검토하고 검토 일자를 기재하고 서명을 한다. 마스터 생산 및 관리 기록서의 작성 절차를 문서로 만들어야 하며 이를 준수해야 한다.

Subpart J-Records and Reports

Sec. 211.186-Master production and control records.

(a) To assure uniformity from batch to batch, master production and control records for each drug product, including each batch size thereof, shall be prepared, dated, and signed (full signature, handwritten) by one person and independently checked, dated, and signed by a second person. The preparation of master production and control records shall be described in a written procedure and such written procedure shall be followed.

가. 제품표준서

기 준
<p>제품표준서는 품목마다 작성하며, 다음 각 목의 사항이 포함되어야 한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 제품명, 제형 및 성상</li> <li>2) 허가(신고) 연월일 및 허가(신고)사항 변경 연월일</li> <li>3) 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항</li> <li>4) 허가받은 원료약품 및 그 분량과 제조단위당 기준량, 필요한 경우 기준량 조정에 관한 사항</li> <li>5) 제조공정 흐름도 및 상세한 공정별 제조방법과 공정검사방법(위탁하여 제조하는 경우에는 위탁하는 공정의 범위)</li> <li>6) 공정별 이론 생산량 및 수율관리기준</li> <li>7) 작업 중 주의할 사항</li> <li>8) 원자재·중간체·완제품의 기준 및 시험방법(이물·곤충이 섞이거나 미생물에 오염되는 등의 우려가 있는 원자재는 별도의 기준 및 시험방법을 설정한다)</li> <li>9) 한약원료 등에 관한 사항             <ol style="list-style-type: none"> <li>가) 원생약 및 한약                 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 기원(사용 부위 및 성상)</li> <li>(2) 분말 또는 엑스의 제조를 위한 규격 및 분량[포제(炮製: 한약의 치</li> </ol> </li> </ol> </li> </ol>

료효능을 높이고 독성과 부작용을 없애며 조제나 제제하는 데 편리하게 하기 위하여 약제에 따라 적절히 하는 전체 가공과정)한 약을 사용할 경우 포제규격 및 포제방법]

- (3) 절단한 원생약을 구입하는 경우 시험성적서 또는 품질 확인방법
- 나) 한약분말
  - (1) 원생약의 품질 확인방법
  - (2) 분말의 규격 및 시험방법
  - (3) 제조방법(분쇄) 및 수율
  - (4) 분말의 보관 방법·조건
  - (5) 작업공정별 유의할 사항
- 다) 한약엑스
  - (1) 제조방법(추출, 여과, 농축, 건조 등의 조건을 포함한다) 및 수율
  - (2) 엑스의 규격 및 시험방법
  - (3) 엑스의 보관 방법·조건
  - (4) 작업공정별 유의할 사항
- 10) 제조관리 및 품질관리에 필요한 시설 및 기기
- 11) 보관조건
- 12) 유효기간 또는 사용기간
- 13) 이력관리
- 14) 작성 연월일
- 15) 다음 사항이 포함된 제조지시서
  - 가) 제품표준서의 번호
  - 나) 제품명, 제형 및 성질·상태
  - 다) 제조번호, 제조 연월일 및 유효기한 또는 사용기한
  - 라) 제조단위
  - 마) 사용된 원료약품의 시험번호, 허가받은 원료약품의 분량 및 제조단위당 기준량
  - 바) 상세한 제조방법, 포장방법 및 작업 중 주의할 사항
  - 사) 공정별 수율관리기준
  - 아) 제조지시자 및 지시 연월일
- 16) 동물유래원료에 관한 사항(주사제로 한정한다)
  - 가) 기원(사용 부위 및 성상)
  - 나) 제조방법(추출, 여과, 농축, 건조 등의 조건을 포함한다)
  - 다) 규격 및 시험방법

- 라) 보관 방법·조건
- 마) 작업공정별 유의할 사항
- 17) 그 밖에 필요한 사항

**해설**

제품표준서는 그 품목의 제조에 필요한 내용을 표준화함으로써 작업상 착오가 없도록 하고 항상 동일한 수준의 제품을 생산하도록 작성하며 제품의 이력사항을 유지·관리한다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

6. DOCUMENTATION AND RECORDS
- 6.17 원료약품, 필요한 경우 중간체, 원료의약품 및 표시재료와 포장자재에 대한 규격을 정하여 문서화하여야 한다. 또한 품질에 중대한 영향을 줄 수 있는 공정 보조재, 개스킷(gasket) 또는 기타 특정 물질에 대하여 적절한 규격서가 필요할 수 있다. 공정 관리에 대한 허용 기준을 설정하고 문서화하여야 한다.
- 6.41 표준 제조지시서에는 다음 사항이 포함되어야 한다.
- 1) 제조되고 있는 중간체 또는 원료의약품의 이름 및 해당하는 경우 식별 문서 참조 코드
  - 2) 모든 특별한 품질 특성을 식별하기에 충분히 구체적인 이름 또는 코드로 지정된 원료약품과 중간체 전체 목록
  - 3) 측정단위를 포함하여 사용된 각 원료약품 또는 중간체의 분량 또는 비율에 대한 정확한 서술. 분량이 고정되어 있지 않은 경우 각 제조단위 크기 또는 생산 비율에 대한 계산방법이 포함되어야 한다. 타당성이 있는 경우 분량에 대한 편차를 포함하여야 한다.
  - 4) 생산 위치 및 사용된 주요 생산설비
  - 5) 다음을 포함한 상세한 제조지시사항
    - 가) 작업순서
    - 나) 사용된 공정 변수의 범위
    - 다) 검체채취방법 및 해당하는 경우 허용 기준을 포함한 공정관리

라) 해당하는 경우 개별 공정 단계 및 전체 공정 완료 또는 각각에 대한 시간제한

마) 해당 공정 단계 또는 시간별 예상 수율범위

6) 해당하는 경우 지켜야할 특별 기재사항 및 주의사항 또는 이에 대한 참조표시

7) 표시 및 포장 자재를 포함하는 중간체 또는 원료의약품의 용도 적합성을 보증하기 위한 보관에 대한 지시사항과 해당하는 경우 보관 기한을 포함한 특별 보관 조건

## 11. LABORATORY CONTROLS

11.12 모든 규격, 검체 채취 계획 및 시험 절차는 원료약품, 중간체, 원료의약품과 표시재료 및 포장자재가 설정된 품질 및 순도 또는 각각의 기준에 적합한지 보증하기 위해 과학적으로 타당하고 적절하여야 한다. 규격 및 시험 절차는 의약품품목허가(신고)증 및 원료의약품등록증에 포함된 사항과 일치하여야 한다. 의약품품목허가(신고)증 및 원료의약품등록증 서류에 포함된 규격에 추가하여 규격을 설정할 수 있다. 규격, 검체 채취 계획, 시험절차 및 이들의 변경은 적절한 부서에서 초안을 작성하고 품질부서의 검토 및 승인을 받아야 한다.

## 6. DOCUMENTATION AND RECORDS

6.17 Specifications should be established and documented for raw materials, intermediates where necessary, APIs, and labelling and packaging materials. In addition, specifications may be appropriate for certain other materials, such as process aids, gaskets, or other materials used during the production of intermediates or APIs that could critically impact on quality. Acceptance criteria should be established and documented for in-process controls.

6.41 Master production instructions should include:

- The name of the intermediate or API being manufactured and an identifying document reference code, if applicable;
- A complete list of raw materials and intermediates designated by names or codes sufficiently specific to identify any special quality characteristics;
- An accurate statement of the quantity or ratio of each raw material or intermediate to be used, including the unit of measure. Where

the quantity is not fixed, the calculation for each batch size or rate of production should be included. Variations to quantities should be provided they are justified;

- The production location and major production equipment to be used;
- Detailed production instructions, including the:
  - sequences to be followed,
  - ranges of process parameters to be used,
  - sampling instructions and in-process controls with their acceptance criteria, where appropriate,
  - time limits for completion of individual processing steps and/or the total process, where appropriate; and
  - expected yield ranges at appropriate phases of processing or time;
- Where appropriate, special notations and precautions to be followed, or cross-references to these; and
- The instructions for storage of the intermediate or API to assure its suitability for use, including the labelling and packaging materials and special storage conditions with time limits, where appropriate.

## 11. LABORATORY CONTROLS

11.12 All specifications, sampling plans, and test procedures should be scientifically sound and appropriate to ensure that raw materials, intermediates, APIs, and labels and packaging materials conform to established standards of quality and/or purity. Specifications and test procedures should be consistent with those included in the registration/filing. There can be specifications in addition to those in the registration/filing. Specifications, sampling plans, and test procedures, including changes to them, should be drafted by the appropriate organizational unit and reviewed and approved by the quality unit(s).

### 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F-생산 및 공정 관리

Sec. 211.100-절차 문서 ; 일탈

- (a) 의약품이 목표로 하거나 보유하는 것으로 표시한 확인, 함량, 품질 및 순도를 확보하도록 생산 및 공정 관리에 대한 절차 문서를 구비

해야 한다. 절차 문서는 이 서브파트에 제시된 모든 기준을 포함해야 한다. 이들 절차 문서와 이의 변경은 적절한 조직 단위에서 초안을 작성하고 검토 및 승인을 거쳐 품질관리조직(QCU)의 검토와 승인을 받아야 한다.

Subpart J-기록서 및 보고서

Sec. 211.186-마스터 생산 및 관리 기록서

- (a) 배치 간 균일성 유지를 위해 각각의 제조단위를 포함하여 의약품별로 마스터 생산 및 관리 기록서를 작성하고 작성 일자를 기재하고 서명(수기로 기재한 완전한 서명)을 한 다음에, 다른 사람이 별도로 검토하고 검토 일자를 기재하고 서명을 한다. 마스터 생산 및 관리 기록서의 작성 절차를 문서로 만들어야 하며 이를 준수해야 한다.

Subpart F-Production and Process Controls

Sec. 211.100-Written procedures ; deviations

- (a) There shall be written procedures for production and process control designed to assure that the drug products have the identity, strength, quality, and purity they purport or are represented to possess. Such procedures shall include all requirements in this subpart. These written procedures, including any changes, shall be drafted, reviewed, and approved by the appropriate organizational units and reviewed and approved by the quality control unit.

Subpart J-Records and Reports

Sec. 211.186-Master production and control records

**일본 MHLW Ordinance No. 179**

제7조 제품표준서

제조사는 각각의 제품(반제품 제외; 이하 Article 내 동일)에 대해 제품을 생산하는 각각의 제조처를 아래와 같이 설명하는 제품표준서를 작성 및 유지해야 하며, 이 표준서는 품질관리부서의 승인을 득해야 한다.

Article 7. Product Master Formula

A Manufacturer, Etc. shall prepare and maintain a product master formula for each Product(excluding the Intermediate Products; the same hereinafter in this Article) describing the following matters, at each manufacturing site involved in the manufacture of the Product,

and have the formula approved by the Quality Control Department:

1. 기준 가. 1)

제품표준서 관련하여 캐나다에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

캐나다 GUI-0104
C.02.011 - 제조 관리 44. 제품표준서는 다음의 사항을 포함해야한다: 원료의약품 제품명, 제조단위, 문서코드번호
C.02.011 - Manufacturing Control 44. Master production documents should include: The name of the API being manufactured, batch size, and an identifying document reference code, if applicable;

2. 기준 가. 2)

제품표준서 관련하여 PIC/S에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

PIC/S PART II
11. LABORATORY CONTROLS 11.22 원료약품, 설비운전 변수 또는 제조공정의 변경에 기인한 원료의 약품의 변화를 탐지하기 위해 적절한 간격으로 불순물 프로파일을 의약품품목허가(신고)증 및 원료의약품등록증의 불순물 프로파일 또는 지난 자료와 비교하여야 한다.
11. LABORATORY CONTROLS 11.22 The impurity profile should be compared at appropriate intervals against the impurity profile in the regulatory submission or

compared against historical data in order to detect changes to the API resulting from modifications in raw materials, equipment operating parameters, or the production process.

### 3. 기준 가. 3), 4)

제품표준서 관련하여 미국, 캐나다에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

#### 참고자료

#### 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F-생산 및 공정 관리

Sec. 211.101-원료 관리

목표로 하거나 보유하는 것으로 표시한 확인, 함량, 품질 및 순도를 생산된 의약품이 보유하도록 생산 및 공정 관리 문서 절차를 설계해야 하며 다음 사항을 포함해야 한다.

- (a) 표시량 또는 설정량 대비 100% 이상의 활성 성분을 제공할 의도로 배치를 조제해야 한다.
- (b) 의약품 제조용 원료를 적절하게 칭량, 측정 또는 분할해야 한다. 어떤 원료를 원래의 컨테이너에서 다른 컨테이너로 옮기는 경우, 새로운 컨테이너에는 다음 사항이 표시되어야 한다.
  - (1) 원료명 또는 품목 번호
  - (2) 입고 또는 관리번호
  - (3) 신규 컨테이너 내의 중량 또는 측정량
  - (4) 원료를 사용하여 제조될 배치에 관한 사항(제품명, 함량 및 로트 번호 포함)
- (c) 원료의 칭량, 측정 또는 분할 작업을 적절하게 관리 감독해야 한다. 제조에 투입될 각 원료 컨테이너에 대하여, 또 다른 작업원이 다음 사항을 확인해야 한다.
  - (1) 원료가 품질관리조직(QCU)에서 사용 승인된 것인지 여부
  - (2) 중량 또는 측정량이 배치 생산 기록서에 명기된 바와 일치하는지 여부

(3) 컨테이너가 적절히 표시되어 있는지 여부

Subpart F-Production and Process Controls

Sec. 211.101-Charge-in of components

Written production and control procedures shall include the following, which are designed to assure that the drug products produced have the identity, strength, quality, and purity they purport or are represented to possess:

- (a) The batch shall be formulated with the intent to provide not less than 100 percent of the labeled or established amount of active ingredient.
- (b) Components for drug product manufacturing shall be weighed, measured, or subdivided as appropriate. If a component is removed from the original container to another, the new container shall be identified with the following information:
  - (1) Component name or item code;
  - (2) Receiving or control number;
  - (3) Weight or measure in new container;
  - (4) Batch for which component was dispensed, including its product name, strength, and lot number.
- (c) Weighing, measuring, or subdividing operations for components shall be adequately supervised. Each container of component dispensed to manufacturing shall be examined by a second person to assure that:
  - (1) The component was released by the quality control unit;
  - (2) The weight or measure is correct as stated in the batch production records;
  - (3) The containers are properly identified.

캐나다 GUI-0104

C.02.011-제조 관리

44. 품질의 확인이 충분히 가능한 제품명 혹은 코드별 원료 및 반제품에 대한 리스트; 측정단위를 포함한 정확한 수량 혹은 원료 및 반제품의 비율, 수량이 정해지지 않았다면, 각각의 제조단위 계산 혹은 생

산비율이 포함되어야한다. 타당한 수량 변화도 포함되어야 한다.

#### C.02.011-Manufacturing Control

44. A complete list of raw materials and intermediates designated by names or codes sufficiently specific to identify any special quality characteristics;

An accurate statement of the quantity or ratio of each raw material or intermediate to be used, including the unit of measure. Where the quantity is not fixed, the calculation for each batch size or rate of production should be included. Variations to quantities should be included where they are justified;

### 5. 기준 가. 5), 6)

제품표준서 관련하여 PIC/S, 미국, 캐나다에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

#### 참고자료

#### PIC/S PART II

6.17 원료약품, 필요한 경우 중간체, 원료의약품 및 표시재료와 포장자재에 대한 규격을 정하여 문서화하여야 한다. 또한 품질에 중대한 영향을 줄 수 있는 공정 보조재, 개스킷(gasket) 또는 기타 특정 물질에 대하여 적절한 규격서가 필요할 수 있다. 공정 관리에 대한 허용 기준을 설정하고 문서화하여야 한다.

6.41 표준 제조지시서에는 다음 사항이 포함되어야 한다.

- 1) 제조되고 있는 중간체 또는 원료의약품의 이름 및 해당하는 경우 식별 문서 참조 코드
- 2) 모든 특별한 품질 특성을 식별하기에 충분히 구체적인 이름 또는 코드로 지정된 원료약품과 중간체 전체 목록
- 3) 측정단위를 포함하여 사용된 각 원료약품 또는 중간체의 분량 또는 비율에 대한 정확한 서술. 분량이 고정되어 있지 않은 경우 각 제조단위 크기 또는 생산 비율에 대한 계산방법이 포함되어야 한다. 타당성이 있는 경우 분량에 대한 편차를 포함하여야 한다.
- 4) 생산 위치 및 사용된 주요 생산설비

- 5) 다음을 포함한 상세한 제조지시사항
  - 가) 작업순서
  - 나) 사용된 공정 변수의 범위
  - 다) 검체채취방법 및 해당하는 경우 허용 기준을 포함한 공정관리
  - 라) 해당하는 경우 개별 공정 단계 및 전체 공정 완료 또는 각각에 대한 시간제한
  - 마) 해당 공정 단계 또는 시간별 예상 수율범위
- 6) 해당하는 경우 지켜야할 특별 기재사항 및 주의사항 또는 이에 대한 참조표시
- 7) 표시 및 포장 자재를 포함하는 중간체 또는 원료의약품의 용도 적합성을 보증하기 위한 보관에 대한 지시사항과 해당하는 경우 보관 기한을 포함한 특별 보관 조건

**미국 Title 21 CFR Part 211**

Subpart D-설비

Sec. 211.63-설비 설계, 크기, 위치

의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 설비는 목적 용도에 적합한 운전과 청소 및 유지 관리가 용이하도록 적절한 설계, 적당한 크기, 적합한 위치를 갖추어야 한다.

Sec. 211.65-설비 제작

(a) 원료, 공정중 물품 또는 의약품과 접촉하는 표면은 반응성, 첨가성 또는 흡수성이 없어 의약품의 안전성, 확인, 함량, 품질 또는 순도가 공식 또는 기타 설정된 기준을 벗어나 변화되지 않도록 설비를 제작해야 한다.

Subpart F-생산 및 공정 관리

Sec. 211.103

의약품 제조, 가공, 포장 또는 보관의 적정 단계가 완료되면, 실제 수율과 이론 수율 백분율을 계산해야 한다. 수율 계산을 한 작업원이 실시하고 다른 작업원이 독립적으로 확인하거나, 섹션 211.68에 따른 자동화 설비가 수율을 계산한다면 한 사람이 독립적으로 확인한다.

Subpart D-Equipment

Sec. 211.63-Equipment design, size, and location

Sec. 211.65 - Equipment construction

(a) Equipment shall be constructed so that surfaces that contact components, in-process materials, or drug products shall not be reactive, additive, or absorptive so as to alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug product beyond the official or other established requirements.

Subpart F-Production and Process Controls

Sec. 211.103

Actual yields and percentages of theoretical yield shall be determined at the conclusion of each appropriate phase of manufacturing, processing, packaging, or holding of the drug product. Such calculations shall either be performed by one person and independently verified by a second person, or, if the yield is calculated by automated equipment under Sec. 211.68, be independently verified by one person.

캐나다 GUI-0104

C.02.011-제조 관리

7. 실제 수율은 지정된 제품 생산 공정단계에서 예상 수율과 비교하여야 한다. 과거의 실험결과, 예비 스케일, 혹은 제조관련 데이터를 참고하여 적절한 범위의 예상 수율을 설정한다. 주요 공정단계에서 수율관련 이탈에 대해 조사하여 공정상 영향을 확인 혹은 해당로트의 품질의 영향을 파악한다.
12. 채취된 샘플 및 다른 원료의약품의 교차오염을 방지하는 절차에 맞는 공정 중 검체채취를 수행해야 한다. 수집 후 샘플의 상태를 보증하는 절차가 수립되어야 한다.
14. 허용 기준과 시험의 유형 및 범위는 원료의약품의 제조상태, 수행된 공정 단계, 제품품질의 변경사항을 포함하는 공정등급에 따라 결정한다.
15. 관리 사항과 방법을 포함하는 주요 공정관리(그리고 주요 공정 모니터링)는 문서화 되고 품질부서의 승인을 득해야 한다.
44. 제품표준서는 다음의 사항을 포함한다: 공정단계 혹은 시간에 대한 예상 수율의 범위를 포함한 상세한 제조지시

C.02.011-Manufacturing Control

- 7. Actual yields should be compared with expected yields at designated steps in the production process. Expected yields with appropriate ranges should be established based on previous laboratory, pilot scale, or manufacturing data. Deviations in yield associated with critical process steps should be investigated to determine their impact or potential impact on the resulting quality of affected batches.
- 12. In-process sampling should be conducted using procedures designed to prevent contamination of the sampled material and other APIs. Procedures should be established to ensure the integrity of samples after collection.
- 14. The acceptance criteria and type and extent of testing can depend on the nature of the API being manufactured, the reaction or process step being conducted, and the degree to which the process introduces variability in the product's quality. Less stringent in-process controls may be appropriate in early processing steps, whereas tighter controls may be appropriate for later processing steps (e.g., isolation and purification steps).
- 15. Critical in-process controls (and critical process monitoring), including the control points and methods, should be stated in writing and approved by the quality unit(s).
- 44. Master production documents should include: Detailed production instructions, including the expected yield ranges at appropriate phases of processing or time;

6. 기준 가. 7)

제품표준서 관련하여 캐나다에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

캐나다 GUI-0104

C.02.011 - 제조 관리  
 44. 제품표준서는 다음의 사항을 포함한다:

- 참고 혹은 따라야하는 특정 사항 및 주의사항
C.02.011 - Manufacturing Control 44. Master production documents should include: - Where appropriate, special notations and precautions to be followed, or cross-references to these;

7. 기준 가. 8)

제품표준서 관련하여 PIC/S, 미국에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

<p>6. 문서 및 기록</p> <p>6.17 원료약품, 필요한 경우 중간체, 원료의약품 및 표시재료와 포장자재에 대한 규격을 정하여 문서화하여야 한다. 또한 품질에 중대한 영향을 줄 수 있는 공정 보조재, 개스킷(gasket) 또는 기타 특정 물질에 대하여 적절한 규격서가 필요할 수 있다. 공정 관리에 대한 허용 기준을 설정하고 문서화하여야 한다.</p> <p>7. 원자재 관리</p> <p>7.44 부적합 물품은 식별되어야 하며 무단으로 제조에 사용되지 않도록 격리 시스템 하에서 관리하여야 한다.</p> <p>11. 시험 관리</p> <p>11.12 모든 규격, 검체 채취 계획 및 시험 절차는 원료약품, 중간체, 원료의약품과 표시재료 및 포장자재가 설정된 품질 및 순도 또는 각각의 기준에 적합한지 보증하기 위해 과학적으로 타당하고 적절하여야 한다. 규격 및 시험 절차는 의약품품목허가(신고)증 및 원료의약품등록증에 포함된 사항과 일치하여야 한다. 의약품품목허가(신고)증 및 원료의약품등록증 서류에 포함된 규격에 추가하여 규격을 설정할 수 있다. 규격, 검체 채취 계획, 시험절차 및 이들의 변경은 적절한 부서에서 초안을 작성하고 품질부서의 검토 및 승인을 받아야 한다.</p> <p>11.13 원료의약품에 대해 허용된 기준에 따라 적절한 규격을 설정하여야</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

하며, 이러한 규격은 제조공정에 적합하여야 한다. 이러한 규격에는 불순물(예: 유기 불순물, 무기 불순물 및 잔류용매) 관리가 포함되어야 한다. 미생물 순도 규격이 정해진 원료의약품의 경우 총 미생물수와 문제가 될 수 있는 미생물에 대한 적절한 조치 수준을 수립하고 준수하여야 한다. 엔도톡신 규격이 있는 원료의약품의 경우 이에 대한 적절한 조치 수준을 설정하고 준수하여야 한다.

## 6. DOCUMENTATION AND RECORDS

6.17 Specifications should be established and documented for raw materials, intermediates where necessary, APIs, and labelling and packaging materials. In addition, specifications may be appropriate for certain other materials, such as process aids, gaskets, or other materials used during the production of intermediates or APIs that could critically impact on quality. Acceptance criteria should be established and documented for in-process controls.

## 7. MATERIALS MANAGEMENT

7.44 Rejected materials should be identified and controlled under a quarantine system designed to prevent their unauthorised use in manufacturing.

## 11. LABORATORY CONTROLS

11.13 Appropriate specifications should be established for APIs in accordance with accepted standards and consistent with the manufacturing process. The specifications should include a control of the impurities (e.g. organic impurities, inorganic impurities, and residual solvents). If the API has a specification for microbiological purity, appropriate action limits for total microbial counts and objectionable organisms should be established and met. If the API has a specification for endotoxins, appropriate action limits should be established and met.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart I-시험 관리

Sec. 211.160-공통

- (a) 모든 규격, 표준, 검체 채취 방법, 시험 절차 또는 이 서브파트에서 요구되는 기타 시험 관리 메커니즘의 변경을 포함하여 이들 규격, 표준, 검체 채취 방법, 시험 절차 또는 기타 시험 관리 메커니즘을 적절한 조직 단위에서 초안을 작성하고 품질관리조직(QCU)의 검토와 승인을 받아야 한다. 이 서브파트의 기준을 준수하고 실행 시점에 문서화해야 한다. 문서화된 규격, 표준, 검체 채취 방법, 시험 절차 또는 기타 시험 관리 메커니즘에서 벗어나는 모든 이탈 사항을 기록하고 타당성을 증명해야 한다.
- (b) 시험 관리를 위해 과학적으로 타당하며 적절한 규격, 표준, 검체 채취 방법 및 시험 절차를 확립하여 원료, 의약품 용기, 마개, 공정중 물품, 라벨 및 의약품이 적절한 확인, 함량, 품질 및 순도 기준에 부합하도록 해야 한다. 시험 관리는 다음 사항을 포함한다.
- (1) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 원료, 의약품 용기, 마개 및 라벨 입고분별 각 로트의 인수를 위해 해당 규격 문서에 부합하는지 판정한다. 규격 문서는 검체 채취 방법과 시험 절차에 대한 기술을 포함해야 한다. 검체는 대표성이 있어야 하며 적절하게 표시해야 한다. 품질 저하 조건에 노출된 모든 원료, 의약품 용기 또는 마개의 적절한 재시험 절차도 구비해야 한다.
  - (2) 공정 중 물품에 대하여 규격 문서에 부합하는지 판정하고 검체 채취 방법과 시험 절차에 대한 설명이 있어야 한다. 검체는 대표성이 있어야 하며 적절하게 표시해야 한다.
  - (3) 의약품에 대하여 검체 채취 절차와 적절한 규격 문서에 부합하는지 판정한다. 검체는 대표성이 있어야 하며 적절하게 표시해야 한다.
  - (4) 적합한 주기로 계측장치, 장치, 게이지 및 기록 장치를 교정해야 하며, 이때 구체적인 방법, 일정, 정확도 및 정밀도 기준, 그리고 정확도 및 정밀도가 기준에 맞지 않을 경우에 취할 시정 조치 대책을 포함하며 문서화된 프로그램에 따라야 한다. 설정된 규격에 부합하지 않는 계측장치, 장치, 게이지 및 기록장치를 사용해서는 안 된다.

#### Subpart E-원료, 의약품 용기 및 마개의 관리

##### Sec. 211.84-원료, 의약품 용기 및 마개의 시험과 승인 또는 부적합 판정

- (b) 로트별로 입고 시마다 대표 검체를 채취하여 시험 또는 검사를 실시한다. 검체 채취대상 컨테이너의 수와 각 컨테이너별 검체량은 211.170항에 따른 분석과 보존에 필요한 양, 납품업체의 과거 품질

내역, 바람직한 수준의 정밀도, 신뢰 수준, 원료의 가변성에 대한 통계적 기준 같은 적절한 기준에 근거하여 설정한다.

- (d) 검체의 검사 및 시험은 다음과 같이 실시한다.
  - (5) 오물, 곤충 또는 기타 외부 물질에 오염되기 쉬운 원료, 의약품 용기 또는 마개 각 로트는 그러한 오염에 대하여 설정된 규격에 따라 검사하여야 한다.
  - (6) 목적 용도의 관점에서 바람직하지 않은 미생물 오염의 가능성이 있는 원료, 의약품 용기, 또는 마개 각 로트에 대하여 사용하기 전에 미생물 시험을 실시해야 한다.
- (e) 확인, 함량, 품질, 순도 및 이 항의 (d)에 따른 기타 관련 시험에 대한 적절한 규격문서에 부합하는 각 원료, 의약품 용기 또는 마개 로트는 적합 승인을 받고 제조에 사용할 수 있다. 상기 규격에 부합하지 않은 로트는 부적합으로 처리해야 한다.

#### Subpart I-Laboratory Controls

##### Sec. 211.160-General requirements

- (a) The establishment of any specifications, standards, sampling plans, test procedures, or other laboratory control mechanisms required by this subpart, including any change in such specifications, standards, sampling plans, test procedures, or other laboratory control mechanisms, shall be drafted by the appropriate organizational unit and reviewed and approved by the quality control unit. The requirements in this subpart shall be followed and shall be documented at the time of performance. Any deviation from the written specifications, standards, sampling plans, test procedures, or other laboratory control mechanisms shall be recorded and justified.
- (b) Laboratory controls shall include the establishment of scientifically sound and appropriate specifications, standards, sampling plans, and test procedures designed to assure that components, drug product containers, closures, in-process materials, labeling, and drug products conform to appropriate standards of identity, strength, quality, and purity. Laboratory controls shall include:
  - (1) Determination of conformity to applicable written specifications for the acceptance of each lot within each shipment of components,

drug product containers, closures, and labeling used in the manufacture, processing, packing, or holding of drug products. The specifications shall include a description of the sampling and testing procedures used. Samples shall be representative and adequately identified. Such procedures shall also require appropriate retesting of any component, drug product container, or closure that is subject to deterioration.

- (2) Determination of conformance to written specifications and a description of sampling and testing procedures for in-process materials. Such samples shall be representative and properly identified.
- (3) Determination of conformance to written descriptions of sampling procedures and appropriate specifications for drug products. Such samples shall be representative and properly identified.

Subpart E—Control of Components and Drug Product Containers and Closures

Sec. 211.84—Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures

- (b) Representative samples of each shipment of each lot shall be collected for testing or examination. The number of containers to be sampled, and the amount of material to be taken from each container, shall be based upon appropriate criteria such as statistical criteria for component variability, confidence levels, and degree of precision desired, the past quality history of the supplier, and the quantity needed for analysis and reserve where required by §211.170.
- (d) Samples shall be examined and tested as follows ;
  - (5) Each lot of a component, drug product container, or closure that is liable to contamination with filth, insect infestation, or other extraneous adulterant shall be examined against established specifications for such contamination.
  - (6) Each lot of a component, drug product container, or closure with potential for microbiological contamination that is objectionable in view of its intended use shall be subjected to microbiological

tests before use.

- (e) Any lot of components, drug product containers, or closures that meets the appropriate written specifications of identity, strength, quality, and purity and related tests under paragraph (d) of this section may be approved and released for use. Any lot of such material that does not meet such specifications shall be rejected.

## 8. 기준 가. 9)

원생약 및 한약, 한약분말 및 한약엑스의 경우 한약원료의 특성이 있으므로 기원, 보관조건, 제조방법 및 수율 등을 고려하여 관리한다.

가. 한약원료 등에 관한 사항은 다음 사항을 포함한다.

- 1) 곰팡이와 미생물에 의한 오염이나 기타 침입을 줄이기 위한 취급법(이러한 절차에는 취하여야 할 행동에 대한 내용을 마련해 두어야 하고, 필요시 시험 및 잔여물 한도에 관한 상세 내용을 포함한다.)
- 2) 한약원료의 분류학적 명칭
- 3) 상세한 출처 내역(원산국 혹은 지역, 해당되는 경우 경작법, 수확시기, 수집절차, 사용한 살충제 등)
- 4) 한약원료 전체를 사용하였는지 일부만 사용하였는지 여부
- 5) 말린 식물을 구입한 경우, 건조 시스템
- 6) 시각 또는 현미경 검사에 기초한 기술
- 7) 해당되는 경우, 성분 또는 지표 성분 판명 등을 포함한 적절한 판명 검사
- 8) 해당되는 경우, 성분 또는 지표 성분 분석
- 9) 가능한 농약(살충제 등) 오염과 허용 가능한 한도
- 10) 유해 금속 및 유사 오염균, 이물질, 불순물 검사방법
- 11) 미생물 오염과 곰팡이가 생성하는 발암성 독소 검사방법
- 12) 잔류 용매
- 13) 사용한 제조용수 검사
- 14) 절단한 원생약을 구입하는 경우 시험성적서 또는 품질 확인방법
- 15) 저장 장소와 방법
- 16) 기타 사항

나. 한약분말에 관한 사항

- 1) 원칙적으로 원료 생약은 개별적으로 분쇄되어야 한다. 원료 생약이 같은 제품을 생산하기 위해 같은 분쇄 기계에서 계속적으로 분쇄되는 경

우 분쇄과정에 특별한 주의를 기울여야 하고 생산수율을 관리한다.

- 2) 혼합분말에 대한 검사 관리의 표준(미세한 정도, 내용물)을 확립하여 관리한다.

다. 한약엑스에 관한 사항

한약엑스제의 제조 과정은 다음 조건에 의해 표준화한다.

- 1) 원료생약의 세부 내역과 양
- 2) 엑스물의 용제 종류와 양
- 3) 엑스의 조건(온도, 시간, 중지하여야 할 시간)
- 4) 여과 조건(여과 재료와 여과 방법)
- 5) 농축 방법(냉각, 건조 등)
- 6) 수율(원료 생약량에 대한 최종 엑스물의 비율)
- 7) 물은 정제수를 사용한다.
- 8) 용제로 사용한 물질의 품질에 관한 표준은 개별적인 항목으로 확립한다.

라. 기타사항

- 1) 생약을 저장장소에 입고할 때는 저장장소 내 대기실에서 개별적으로 저장하여야 하며 “검사대기” 라고 표시한다.
- 2) 원료 생약을 저장할 때는 다음과 같은 사항을 지켜야 한다.
  - 가) 검사 후 원료 생약을 저장할 때는 오염이나 품질 저하를 방지하고 습도와 온도를 조절하기 위해 “기밀용기”를 사용한다. 훈증기록은 잘 보관한다.
  - 나) 원료 생약을 장기간 동안 보관 시 그 속성에 따라 재시험 표준을 미리 결정하고 사용 전과 같은 표준에 의거해 다시 점검한다.

9. 기준 가. 11)

제품표준서 관련하여 PIC/S, 미국, 캐나다에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

6. 문서 및 기록

- 6.41 표시 및 포장 자재를 포함하는 중간체 또는 원료의약품의 용도 적합성을 보증하기 위한 보관에 대한 지시사항과 해당하는 경우 보관

기한을 포함한 특별 보관 조건

## 6. DOCUMENTATION AND RECORDS

6.41 The instructions for storage of the intermediate or API to assure its suitability for use, including the labelling and packaging materials and special storage conditions with time limits, where appropriate.

### 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart H-보관 및 유통

Sec. 211.142-보관 절차

의약품 보관 관리 방법을 기술한 절차문서가 확립되어 있어야 하며 이를 준수해야 한다. 이 절차문서는 다음 사항을 포함해야 한다.

- (a) 품질관리조직(QCU)에 의한 출하 승인 이전 단계의 의약품 격리 보관.
- (b) 의약품의 확인, 함량, 품질 및 순도에 영향을 주지 않도록, 적절한 온도, 습도 및 빛 조건에서의 의약품 보관.

Subpart H-Holding and Distribution

Sec. 211.142-Warehousing procedures

Written procedures describing the warehousing of drug products shall be established and followed. They shall include:

- (a) Quarantine of drug products before release by the quality control unit.
- (b) Storage of drug products under appropriate conditions of temperature, humidity, and light so that the identity, strength, quality, and purity of the drug products are not affected.

### 캐나다 GUI-0104

C.02.011-제조 관리

44. 제품표준서는 다음의 사항을 포함한다:

- 제품사용의 적합성을 보증하는 반제품 혹은 원료의약품에 대한 보관 (라벨링, 포장 자재, 기간이 포함된 특정 보관 조건)

C.02.011-Manufacturing Control

44. Master production documents should include:

- The instructions for storage of the intermediate or API to assure

its suitability for use, including the labelling and packaging materials and special storage conditions with time limits, where appropriate.

## 10. 기준 가. 15)

제품표준서 관련하여 PIC/S, 미국, 캐나다에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 6. DOCUMENTATION AND RECORDS

6.30 다음 사항을 포함한 기록을 유지 관리하여야 한다.

- 1) 원료약품, 중간체 또는 원료의약품용 표시 및 포장자재 각 제조 단위의 매 입고별 식별 및 수량, 제조업체명, 공급업체명; 공급업체의 관리 번호(알 수 있는 경우) 또는 기타 식별 번호; 입고 시에 부여된 번호; 그리고 입고 일자;
- 2) 시험 또는 검사 결과 및 판정
- 3) 원자재 사용을 추적할 수 있는 기록
- 4) 원료의약품용 표시 및 포장자재의 설정 규격 일치 여부 검사 및 검토 문서
- 5) 부적합 원료약품, 중간체 또는 원료의약품용 표시재료 및 포장자재에 대한 최종 결정

6.40 제조단위 간 균일성을 확보하기 위해 각 중간체와 원료의약품에 대한 표준 제조지시서를 한 명이 작성하고 일자를 기재한 후 서명한 다음 품질부서 소속 직원이 독립적으로 확인하고 일자를 기재한 후 서명하여야 한다.

6.50 각 중간체 및 원료의약품에 대해 제조기록서를 작성하여야 하며 제조기록서에는 각 제조단위의 생산과 관리에 관련된 전체 정보가 포함되어야 한다. 제조기록서는 발행하기 전에 정확한 개정본이며 해당 원본 제조지시서를 판독 가능하게 정확히 복사한 것인지 확인하여야 한다. 제조기록서를 별도로 작성해야 하는 경우 그 문서에는 현재 유효한 표준 제조지시서에 대한 참조 표기가 포함되어야 한다.

6.51 제조기록서를 발행할 때 고유한 제조번호 또는 식별번호를 부여하고 일자를 기재하고 서명하여야 한다. 연속 생산의 경우, 일시를 포함한 제품코드를 최종 번호가 부여되기 전까지 고유식별번호로 사용할 수 있다.

6.52 제조기록서(제조 및 관리기록서)의 각 중요 단계 완료를 기록할 때에는 다음 사항을 포함하여야 한다.

- 1) 일자, 적절한 경우 시간
- 2) 사용되는 주요 설비(예: 반응기, 건조기, 분쇄기 등)
- 3) 제조 중 사용한 원료약품, 중간체 또는 모든 재가공 물품의 무게, 측정값 및 제조번호를 포함하는 각 제조단위의 구체적인 사항
- 4) 중요 공정 변수별 실제 기록 결과
- 5) 모든 검체 채취사항
- 6) 작업 시 각 중요 단계의 실시자, 직접 감독자 또는 확인자의 서명
- 7) 공정관리 및 시험실 시험 결과
- 8) 적절한 단계 또는 시간별 실제 수율
- 9) 중간체 또는 원료의약품 포장 및 표시재료에 대한 설명
- 10) 시판용으로 제조된 경우 원료의약품 또는 중간체의 대표 표시재료
- 11) 발견된 모든 일탈, 이에 대한 평가, 실시된 조사(적절한 경우) 또는 별도로 보관하는 경우 이러한 조사에 대한 참조표기
- 12) 출하시험 결과

6.53 중대한 일탈이나 규격에 부합하지 않는 중간체 또는 원료의약품의 제조단위 조사를 위한 문서화된 절차를 수립하고 준수하여야 한다. 이러한 조사는 해당 부적합 사항 또는 일탈과 관련되어 있을 수 있는 다른 제조단위에 대해서도 확대 실시하여야 한다.

## 6. DOCUMENTATION AND RECORDS

6.30 Records should be maintained including:

- The name of the manufacturer, identity and quantity of each shipment of each batch of raw materials, intermediates or labelling and packaging materials for API's; the name of the supplier; the supplier's control number(s), if known, or other identification number; the number allocated on receipt; and the date of receipt;
- The results of any test or examination performed and the conclusions derived from this;
- Records tracing the use of materials;

- Documentation of the examination and review of API labelling and packaging materials for conformity with established specifications; and
- The final decision regarding rejected raw materials, intermediates or API labelling and packaging materials.

6.40 To ensure uniformity from batch to batch, master production instructions for each intermediate and API should be prepared, dated, and signed by one person and independently checked, dated, and signed by a person in the quality unit(s).

6.50 Batch production records should be prepared for each intermediate and API and should include complete information relating to the production and control of each batch. The batch production record should be checked before issuance to assure that it is the correct version and a legible accurate reproduction of the appropriate master production instruction. If the batch production record is produced from a separate part of the master document, that document should include a reference to the current master production instruction being used.

6.51 These records should be numbered with a unique batch or identification number, dated and signed when issued. In continuous production, the product code together with the date and time can serve as the unique identifier until the final number is allocated.

6.52 Documentation of completion of each significant step in the batch production records (batch production and control records) should include:

- Dates and, when appropriate, times;
- Identity of major equipment (e.g., reactors, driers, mills, etc.) used;
- Specific identification of each batch, including weights, measures, and batch numbers of raw materials, intermediates, or any reprocessed materials used during manufacturing;
- Actual results recorded for critical process parameters;
- Any sampling performed;
- Signatures of the persons performing and directly supervising or

<p>checking each critical step in the operation;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ In-process and laboratory test results;</li> <li>➤ Actual yield at appropriate phases or times;</li> <li>➤ Description of packaging and label for intermediate or API;</li> <li>➤ Representative label of API or intermediate if made commercially available;</li> <li>➤ Any deviation noted, its evaluation, investigation conducted (if appropriate) or reference to that investigation if stored separately; and</li> <li>➤ Results of release testing.</li> </ul> <p>6.53 Written procedures should be established and followed for investigating critical deviations or the failure of a batch of intermediate or API to meet specifications. The investigation should extend to other batches that may have been associated with the specific failure or deviation.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>미국 Title 21 CFR Part 211</b>
<p>Subpart E-원료, 의약품 용기 및 마개의 관리          Sec. 211.86-승인된 원료, 의약품 용기, 마개의 사용          사용 승인된 원료, 의약품 용기 및 마개는 가장 먼저 승인된 재고를 우선 사용하도록 하여야 한다. 이 기준을 준수하지 못하는 일탈은 타당한 사유가 있고 예외적인 경우에만 허용된다.</p>
<p>Subpart E-Control of Components and Drug Product Containers and Closures          Sec. 211.86-Use of approved components, drug product containers, and closures          Components, drug product containers, and closures approved for use shall be rotated so that the oldest approved stock is used first. Deviation from this requirement is permitted if such deviation is temporary and appropriate.</p>

<b>캐나다 GUI-0104</b>
C.02.011-제조 관리

47. 제조기록서 상 각각의 주요 단계를 포함하는 문서는 아래 사항을 포함하여야 한다:

- 주요 중간공정의 시작 및 완료(혼합, 가열 등)와 제품에 대한 날짜 및 시간;
- 주요 사용 장비(반응기, 건조기, 제분기 등)의 확인;
- 무게, 측정값, 원료 및 반제품의 제조번호, 제조시 사용한 자재의 재처리에 대한 각 배치의 확인;
- 주요 공정 기준에 대해 기록한 실제 결과;
- 검체채취의 수행;
- 작업 시 주요공정단계에 대한 작업원의 서명과 감독자 및 확인자의 서명;
- 공정 중 시험 및 실험 결과
- 적절한 단계 혹은 시점에서의 실제수율
- 일탈, 일탈의 평가, 일탈 조사, 조사에 대해 따로 보관한다면 그에 대한 참조
- 출하에 대한 시험결과
- 공정 종료에 따른 공정 책임자의 서명

#### C.02.011-Manufacturing Control

47. Documentation of completion of each significant step in the batch production records (batch production and control records) should include:

- Dates and, when appropriate, times of commencement and completion of significant intermediate stages (blending, heating, etc.) and of production;
- Identity of major equipment (e.g., reactors, driers, mills, etc.) used;
- Specific identification of each batch, including weights, measures, and batch numbers of raw materials, intermediates, or any reprocessed materials used during manufacturing;
- Actual results recorded for critical process parameters;
- Any sampling performed;
- Signatures of the persons performing and directly supervising or checking each critical step in the operation;
- In-process and laboratory test results
- Actual yield at appropriate phases or times;

- Any deviation noted, its evaluation, investigation conducted (if appropriate) or reference to that investigation if stored separately; and
- Results of release testing.
- Upon completion, the signature of the person responsible for the processing operations.

## 11. 기준 가. 16)

동물유래원료를 사용하는 품목(주사제로 한정한다.)의 경우는 다음의 사항을 포함하여 제품표준서를 작성하여야 한다.

- 1) 기원(사용 부위 및 성상)
- 2) 제조방법(추출, 여과, 농축, 건조 등의 조건을 포함한다)
- 3) 규격 및 시험방법
- 4) 보관 방법·조건
- 5) 작업공정별 유의할 사항

## 나. 품질관리기준서

기 준
<p>품질관리기준서에는 다음 각 목의 사항이 포함되어야 한다.</p> <p>가. 다음 사항이 포함된 시험지시서</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 품명, 제조번호 또는 관리번호, 제조연월일</li> <li>(2) 시험지시번호, 지시자 및 지시연월일</li> <li>(3) 시험항목 및 시험기준</li> </ol> <p>나. 검체의 채취자, 채취량, 채취장소, 채취방법 및 채취 시 주의사항(무균 여부 등)과 채취 시의 오염방지대책</p> <p>다. 시험결과를 관련부서에 통지하는 방법</p> <p>라. 시험시설 및 시험기구의 점검</p> <p>마. 안정성시험</p> <p>바. 주성분 및 완제품 등 보관용 검체의 관리</p> <p>사. 표준품 및 시약의 관리</p> <p>아. 한약원료의 표본·보관에 관한 사항</p> <p>자. 위탁시험 또는 위탁제조하는 경우 검체의 송부방법 및 시험결과의 판정 방법</p>

차. 그 밖에 제3.3호의 품질(보증)부서 책임자의 의무 이행에 관련된 세부 기준 등 필요한 사항

## 해설

품질관리기준서는 품질관리를 효율적으로 할 수 있도록 검체채취 방법, 시험 방법, 시험결과의 평가 및 전달, 시험자료의 기록 및 보존 등에 관한 절차를 표준화하여 문서화한 것이다.

### 1. 기준 나. 1)

- 가. 중간체 또는 원료의약품 이름 및 적절한 경우 등급, 제조번호, 출하 일자에 관한 정보를 시험성적서에 기재하여야 한다. 사용(유효)기한이 있는 중간체 또는 원료의약품의 경우 표시재료와 시험성적서에 사용(유효)기한을 기재하여야 한다. 재시험일자가 있는 중간체 또는 원료의약품에 대해서는 표시재료 및 시험성적서 또는 각각에 재시험일자를 기재하여야 한다.
- 나. 중요공정단계의 제조 및 시험관리 기록서는 원료의약품 제조단위를 출하승인 또는 유통하기 전에 품질부서에서 검토하고 승인하여야 한다. 중요도가 낮은 공정 단계의 제조 및 시험관리 기록서는 자격을 갖춘 제조부서 또는 기타 부서 직원이 품질부서에서 승인한 절차에 따라 검토할 수 있다.
- 다. 모든 일탈, 조사 및 기준일탈 보고서는 해당 제조단위가 출하승인되기 전에 제조기록서 검토의 일부로 검토되어야 한다.
- 라. 제조회사의 통제 밖으로 나가는 경우를 제외하고, 품질부서는 중간체 사용승인에 대한 책임 및 권한을 제조부서에 위임할 수 있다.

## 참고자료

### PIC/S PART II

#### 6. DOCUMENTATION AND RECORDS

6.60 시험실 관리 기록서는 다음과 같이 검사와 시험을 포함하여 설정된 모든 규격 및 기준의 준수여부를 확인하기 위해 수행한 모든 시험

에서 얻어진 전체 자료를 포함하여야 한다.

- 1) 물품명 또는 출처, 제조번호 또는 기타 식별코드, 검체채취일자, 적절한 경우 시험을 위해 접수된 검체의 분량 및 시험접수일자와 같은 시험검체에 대한 기술
- 2) 사용된 각 시험방법에 대한 기술 또는 참조
- 3) 시험방법에 규정된 바에 따라 각 시험에 사용된 검체의 무게 또는 측정값 기술. 즉, 표준품, 시약 및 표준용액 준비 및 시험에 대한 자료 또는 참조표기
- 4) 시험 장치에서 출력된 그래프, 차트, 스펙트럼 및 각 시험에서 생성된 모든 근거자료의 전체 기록. 특정 시험 물품 및 시험 제조단위에 관한 적절한 식별
- 5) 예를 들어 측정 단위, 환산계수, 등가계수를 포함하는, 시험과 관련하여 수행한 모든 계산 기록
- 6) 시험결과 기술 및 설정된 허용 기준과의 비교방법에 대한 기술
- 7) 각 시험 실시자의 서명과 시험 실시일자
- 8) 원본 기록의 정확성, 완결성, 설정된 기준과의 부합여부를 검토하였음을 보여주는 다른 작업원의 서명 및 일자

## 11. LABORATORY CONTROLS

- 11.14 시험실 관리 사항은 수행할 때에 준수되고, 문서화되어야 한다. 위에 서술된 절차에서 벗어난 모든 행위는 문서화되고 설명되어야 한다.
- 11.15 발생한 모든 기준일탈 결과에 대해 절차에 따라 조사를 실시하고 문서화하여야 한다. 이러한 절차에는 자료 분석, 중대한 문제가 존재하는지 여부에 대한 평가, 시정조치에 대한 업무 분장과 결론이 포함되어야 한다. 기준일탈결과 이후 실시한 모든 재검체 채취 및 재시험 또는 각각은 문서화된 절차에 따라 수행되어야 한다.
- 11.16 시약 및 표준용액은 문서화된 절차에 따라 조제 및 표시되어야 한다. 분석시약 또는 표준용액에 대해 사용기한은 적절히 적용되어야 한다.
- 11.17 원료의약품 제조에 적절하게 1차 표준품을 갖추어야 한다. 각 1차 표준품의 출처를 문서화하여야 한다. 공급업체의 기준에 따른 각 일차 표준품의 보관 및 사용에 관한 기록을 유지관리하여야 한다. 공인된 출처에서 구입한 1차 표준품은 공급업체의 기준과 일치하는 조건 하에 보관한 경우 일반적으로 시험 없이 사용할 수 있다.

11.18 공인된 출처에서 1차 표준품을 구매할 수 없는 경우 "자체 1차 표준품"을 마련하여야 한다. 1차 표준품의 순도와 확인을 충분히 밝히기 위한 적절한 시험을 수행하여야 한다. 이러한 시험에 대한 적절한 문서를 유지관리하여야 한다.

11.19 2차 표준품을 적절히 조제, 확인, 시험 및 승인하고 보관하여야 한다. 2차 표준품 최초 사용 이전에 각 제조단위의 적합성을 1차 표준품과 비교하여 결정하여야 한다. 2차 표준품의 각 제조단위는 문서화된 계획서에 따라 주기적으로 재평가하여야 한다.

## 6. DOCUMENTATION AND RECORDS

6.60 Laboratory control records should include complete data derived from all tests conducted to ensure compliance with established specifications and standards, including examinations and assays, as follows:

- A description of samples received for testing, including the material name or source, batch number or other distinctive code, date sample was taken, and, where appropriate, the quantity and date the sample was received for testing;
- A statement of or reference to each test method used;
- A statement of the weight or measure of sample used for each test as described by the method; data on or cross-reference to the preparation and testing of reference standards, reagents and standard solutions,
- A complete record of all raw data generated during each test, in addition to graphs, charts, and spectra from laboratory instrumentation, properly identified to show the specific material and batch tested;
- A record of all calculations performed in connection with the test, including, for example, units of measure, conversion factors, and equivalency factors;
- A statement of the test results and how they compare with established acceptance criteria;
- The signature of the person who performed each test and the date(s) the tests were performed; and
- The date and signature of a second person showing that the original records have been reviewed for accuracy, completeness,

and compliance with established standards.

6.71 Batch production and laboratory control records of critical process steps should be reviewed and approved by the quality unit(s) before an API batch is released or distributed. Production and laboratory control records of non-critical process steps can be reviewed by qualified production personnel or other units following procedures approved by the quality unit(s).

6.72 All deviation, investigation, and OOS reports should be reviewed as part of the batch record review before the batch is released.

6.73 The quality unit(s) can delegate to the production unit the responsibility and authority for release of intermediates, except for those shipped outside the control of the manufacturing company.

## 11. LABORATORY CONTROLS

11.14 Laboratory controls should be followed and documented at the time of performance. Any departures from the above described procedures should be documented and explained.

11.15 Any out-of-specification result obtained should be investigated and documented according to a procedure. This procedure should require analysis of the data, assessment of whether a significant problem exists, allocation of the tasks for corrective actions, and conclusions. Any resampling and/or retesting after OOS results should be performed according to a documented procedure.

11.16 Reagents and standard solutions should be prepared and labelled following written procedures. "Use by" dates should be applied as appropriate for analytical reagents or standard solutions.

11.17 Primary reference standards should be obtained as appropriate for the manufacture of APIs. The source of each primary reference standard should be documented. Records should be maintained of each primary reference standard's storage and use in accordance with the supplier's recommendations. Primary reference standards obtained from an officially recognised source are normally used without testing if stored under conditions consistent with the supplier's recommendations.

11.18 Where a primary reference standard is not available from an officially recognized source, an “in-house primary standard” should be established. Appropriate testing should be performed to establish fully the identity and purity of the primary reference standard. Appropriate documentation of this testing should be maintained.

11.19 Secondary reference standards should be appropriately prepared, identified, tested, approved, and stored. The suitability of each batch of secondary reference standard should be determined prior to first use by comparing against a primary reference standard. Each batch of secondary reference standard should be periodically requalified in accordance with a written protocol.

#### 캐나다 GUI-0104

##### C.02.015 - 품질관리부서

11. 시험관리 기록은 아래의 검토 및 분석을 포함하여 규격 및 기준에 맞게 수행한 모든 실험의 데이터를 포함해야 한다;

11.1 재료명 혹은 원료, 제조번호 혹은 구분 코드, 검체채취일, 검체 수량 및 시험을 위해 채취한 날짜를 포함한 시험으로부터 얻어진 검체에 대한 설명

11.7 각 시험을 수행한 시험원 의 서명과 시험일자;

11.8 작성된 기록들이 정확하고, 누락부분이 없으며 설정된 기준에 적합한지 검토한 확인자의 날짜와 서명

##### C.02.015 - Quality Control Department

11. Laboratory control records should include complete data derived from all tests conducted to ensure compliance with established specifications and standards, including examinations and assays, as follows:

11.1 A description of samples received for testing, including the material name or source, batch number or other distinctive code, date sample was taken, and, where appropriate, the quantity and date the sample was received for testing;

11.7 The signature of the person who performed each test and the

date(s) the tests were performed; and  
 11.8 The date and signature of a second person showing that the original records have been reviewed for accuracy, completeness, and compliance with established standards.

2. 기준 나. 2)

- 1) 제조공정 과정의 물질, 중간체, 원료의약품 등의 검체채취의 방법이 포함된 문서화된 절차가 있어야 한다. 검체채취 계획과 절차는 과학적인 근거를 바탕으로 마련해야 한다.
- 2) 검체채취는 지정된 장소에서 수행하여야 하며, 채취된 검체와 다른 물질 간의 교차오염을 방지하는 절차가 SOP에 포함되어야 한다.

**참고자료**

**캐나다 GUI-0104**

C.02.011-제조 관리  
 17. 문서화된 절차는 공정 중 물질, 반제품, 원료의약품의 검체채취 방법을 포함해야 한다. 검체채취 계획과 절차는 과학적인 근거를 바탕으로 마련해야 한다.  
 30. 검체채취는 지정된 장소에서 수행하며 채취된 검체와 다른 자재간의 교차오염을 방지하는 절차가 포함되어야 한다.

C.02.011-Manufacturing Control  
 17. Written procedures should describe the sampling methods for in-process materials, intermediates, and APIs. Sampling plans and procedures should be based on scientifically sound sampling practices.  
 30. Sampling should be conducted at defined locations and by procedures designed to prevent contamination of the material sampled and contamination of other materials.

**일본 MHLW Ordinance No. 179**

제11조 품질관리  
 (2) 각각의 로트 혹은 관리부서(제조사의 시설에 대한 시험이나 점검 혹

은 문제가 발생하지 않는다는 가정하 기관으로부터 시험이나 점검을 포함)에서 채취한 검체의 시험 및 점검을 수행하고 이에 대한 기록 작성 및 유지를 한다.

Article 11. Quality Control

(2) To perform testing and inspection of samples collected from each Lot or from each Control Unit(including those performed in other testing and inspection facilities of the Manufacturer, Etc., or those performed by other testing and inspection organizations in its account whenever such use is deemed not to cause any problem), and prepare and maintain records thereof

3. 기준 나. 3)

시험결과를 관련 부서에 통지하는 경우에는, 원본 기록의 정확성, 완결성, 설정된 기준과의 부합여부(적·부)를 검토하였음을 보여주는 다른 작업원의 서명 및 일자를 포함하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART II

6. 문서 및 기록

6.60 원본 기록의 정확성, 완결성, 설정된 기준과의 부합여부를 검토하였음을 보여주는 다른 작업원의 서명 및 일자

6. DOCUMENTATION AND RECORDS

6.60 The date and signature of a second person showing that the original records have been reviewed for accuracy, completeness, and compliance with established standards.

4. 기준 나. 4)

시험시설 및 기구의 점검 :

가. 시험에 사용하는 각종 계측기, 계량기, 시험기기 및 기록장치 등 점검 대상 선정의 기준을 마련하고 목록을 작성하여 정기적으로 점검·수리한다.

- 나. 품질관리에 필요한 시설 및 기기에 대하여 관리번호, 제조원, 실제 사용되는 모델명, 설치장소 및 적격성평가 실시 여부 등에 대한 내용을 작성하여야 한다.
- 다. 계획에 따라 정기적으로 교정(calibration) 및 적격성평가를 실시하고 그 기록을 보존하고 다음 사항을 적은 라벨을 계측기마다 붙이는 것이 바람직하다.
- 1) 기기명 및 관리번호
  - 2) 교정 합격여부
  - 3) 교정일자 및 다음 교정연월일
  - 4) 교정한 사람 또는 교정기관
- 라. 부득이 하게 라벨을 붙일 수 없는 경우(예시 : 공간이 협소하거나 사용되는 장소의 특수성 등)라면, 최소한 계측기 관리번호를 적어서 그 번호로 교정기록을 추적할 수 있도록 하여야 한다.

**참고자료**

<b>PIC/S PART II</b>
6. 문서 및 기록 6.61 시험 장치, 기구, 측정기구 및 기록 장치에 대한 주기적인 교정
6. DOCUMENTATION AND RECORDS 6.61 Periodic calibration of laboratory instruments, apparatus, gauges, and recording devices;

<b>미국 Title 21 CFR Part 211</b>
Subpart D-설비 Sec. 211.68-자동식, 기계식, 전자식 설비 (a) 의약품의 제조, 가공, 포장 및 보관에 자동식, 기계식 또는 전자식 설비 또는 특정 기능을 만족스럽게 수행하는 컴퓨터 또는 관련 시스템을 포함한 기타 유형의 설비를 사용할 수도 있다. 그런 설비를 사용하는 경우에는 적절한 성능을 보증하기 위해 설계된 문서화된 프로그램에 따라 일상적으로 교정, 검사 또는 점검을 실시해야 한다. 이러한 교정 점검 및 검사 기록서를 보관해야 한다.
Subpart D-Equipment

Sec. 211.68-Automatic, mechanical, and electronic equipment

(a) Automatic, mechanical, or electronic equipment or other types of equipment, including computers, or related systems that will perform a function satisfactorily, may be used in the manufacture, processing, packing, and holding of a drug product. If such equipment is so used, it shall be routinely calibrated, inspected, or checked according to a written program designed to assure proper performance. Written records of those calibration checks and inspections shall be maintained.

캐나다 GUI-0104

C.02.015-품질관리부서

- 13. 실험실에서 수행되는 시험은 모든 GMP 요구사항에 부합해야 한다.
- 13.1 실험시설을 지정하고 장비를 설치하며 필요한 시험을 수행하기 위한 유지관리가 되어야 한다.
- 13.1.1 미생물실험실에서 환경모니터링은 정기적으로 수행되어야 한다. 미생물 배양과 샘플 시험은 오염이 최소화된 환경에서 진행하여야 한다.
- 13.1.2 무균시험이 수행되는 시설은 GradeB 내 Grade A 혹은 GradeA의 isolator로 무균공정시설에서 미생물한도 시험을 진행하며 불필요한 작업원의 출입을 금한다.
- 13.4 시험관리 설비와 기기들은 수행하는 시험에 적절해야 한다. 설비 및 기록들은 C.02.005.의 설명에 따라 유지해야한다.

C.02.015-Quality Control Department

- 13. The tests should be performed by a laboratory that meets all relevant GMP requirements.
- 13.1 Laboratory facilities are designed, equipped, and maintained to conduct the required testing.
- 13.1.1 In the microbiology laboratory, environmental monitoring should be performed periodically. Microbiological cultures and sample testing are handled in an environment that minimizes contamination.
- 13.1.2 The facility used to perform the sterility testing should comply

with the microbial limits of an aseptic production facility which should conform to Grade A within a Grade B background or in an isolator of a Grade A within and appropriate background and limited access to non-essential personnel.

13.4 Laboratory control equipment and instruments should be suited to the testing procedures undertaken. Equipment and records should be maintained as per the interpretations under C.02.005.

## 5. 기준 나. 6)

보관용 검체는 식품의약품안전처장이 허가한 보관조건에서 보관하여야 하고, 원료의약품이 보관되는 것과 동일한 포장형태 또는 시판용 포장형태와 동등하거나 보호 능력이 더 뛰어난 포장형태로 보관하여야 한다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 11. 시험실 관리

11.72 보관용 검체는 원료의약품이 보관되는 것과 동일한 포장형태 또는 시판용 포장형태와 동등하거나 보호 능력이 더 뛰어난 포장형태로 보관하여야 한다. 공정서 상 모든 시험을 최소한 2회 이상 또는 공정서에 해당사항이 없는 경우 2회의 모든 규격시험을 수행할 수 있도록 충분한 양을 보관하여야 한다.

## 6. 기준 나. 7)

가. 다음 사항을 포함하는 문서화된 표준품관리 규정이 있어야 한다.

- 1) 표준품의 종류
- 2) 보관조건(온·습도 및 기밀, 차광 등)
- 3) 사용기간, 사용시 주의사항(인습, 차광, 독성 등) 등
- 4) 목록, 관리대장(품명, 입고일, 개봉일, 사용기한, 재시험 기간, 취급시 주의사항, 보관위치, 사용일자, 사용용도, 사용량 및 잔량 등) 작성에 관한 사항 등
- 5) 원료의약품 제조에 적절하게 1차 표준품을 갖추어야 한다. 각 1차 표준품의 출처를 문서화하여야 한다. 공급업체의 기준에 따른 각 일차 표준

품의 보관 및 사용에 관한 기록을 유지관리하여야 한다. 공인된 출처에서 구입한 1차 표준품은 공급업체의 기준과 일치하는 조건 하에 보관한 경우 일반적으로 시험 없이 사용할 수 있다.

- 6) 공인된 출처에서 1차 표준품을 구매할 수 없는 경우 "자체 1차 표준품"을 마련하여야 한다. 1차 표준품의 순도와 확인을 충분히 밝히기 위한 적절한 시험을 수행하여야 한다. 이러한 시험에 대한 적절한 문서를 유지관리하여야 한다.
- 7) 2차 표준품을 적절히 조제, 확인, 시험 및 승인하고 보관하여야 한다. 2차 표준품 최초 사용 이전에 각 제조단위의 적합성을 1차 표준품과 비교하여 결정하여야 한다. 2차 표준품의 각 제조단위는 문서화된 계획서에 따라 주기적으로 재평가하여야 한다.

나. 다음 사항을 포함하는 문서화된 시약관리 규정이 있어야 한다.

- 1) 시약의 분류
- 2) 보관조건(온·습도 및 기밀, 차광 등)
- 3) 사용기간, 사용 시 주의사항(인습, 차광, 인화성, 독성 등) 등
- 4) 목록, 관리대장{품명, 입고일, 개봉일, 사용기한, 물질안전자료(MSDS : Material Safety Data Sheets) 등 취급 시 주의사항, 보관위치 등} 작성에 관한 사항 등
- 5) 시약과 표준용액을 절차에 따라 조제하고, 표시 라벨을 부착한다. 분석시약 또는 표준용액의 "사용기한"을 적절하게 정한다.

## 참고자료

### PIC/S PART II

#### 11. 시험실 관리

11.16 시약 및 표준용액은 문서화된 절차에 따라 조제 및 표시되어야 한다. 분석시약 또는 표준용액에 대해 사용기한은 적절히 적용되어야 한다.

#### 11. LABORATORY CONTROLS

### 캐나다 GUI-0104

#### C.02.015-품질관리부서

12. 시약 및 표준 용액은 다음의 기록된 절차에 따라 마련, 라벨링되어야

한다. 분석 시약 혹은 표준용액은 적절한 “사용기간”을 적용하여야 하고, 이러한 사용기한 혹은 재시험 날짜는 데이터로 남겨야 한다.

14. 원료의약품의 제조에 대해 적절한 1차적 기준(Primary reference standards)이 설정되어야 한다. 각 기준의 출처는 문서화 되어야 한다. 각 기준의 보관 및 공급자의 권고사항에 따른 사용은 기록으로 유지해야 한다. 공급자의 권고사항에 따라 보관한다면, 공식적인 근거로 설정된 기준은 시험 없이 사용가능하다.
15. 1차적 기준에서 공식적인 근거를 사용할 수 없다면, 자가 기준이 설정되어야 한다. 1차기준의 확인 및 안정성이 확실히 설정되어 적절한 시험이 수행되어야 한다. 이러한 시험에 대한 기록유지가 적절히 이루어져야 한다.
16. 2차적 기준은 적절하게 작성, 확인, 시험, 승인 및 보관되어야 한다. 각 배치의 2차적 기준의 적합성이 1차적 기준과 비교하여 첫 번째 사용에서 결정되어야 한다. 2차 기준의 각 배치는 문서화된 절차에 따라 정기적으로 재적격성평가를 수행해야 한다.

#### C.02.015-Quality Control Department

12. Reagents and standard solutions should be prepared and labelled following written procedures. “Use by” dates should be applied as appropriate for analytical reagents or standard solutions and data should be available to support these expiry or retest dates.
14. Primary reference standards should be obtained as appropriate for the manufacture of APIs. The source of each primary reference standard should be documented. Records should be maintained of each primary reference standard’s storage and use in accordance with the supplier’s recommendations. Primary reference standards obtained from an officially recognised source are normally used without testing if stored under conditions consistent with the supplier’s recommendations.
15. Where a primary reference standard is not available from an officially recognized source, an “in-house primary standard” should be established. Appropriate testing should be performed to establish fully the identity and purity of the primary reference standard. Appropriate documentation of this testing should be maintained.
16. Secondary reference standards should be appropriately prepared,

identified, tested, approved, and stored. The suitability of each batch of secondary reference standard should be determined prior to first use by comparing against a primary reference standard. Each batch of secondary reference standard should be periodically re-qualified in accordance with a written protocol.

## 7. 기준 나. 9)

위탁시험(제조)하는 경우 다음 사항을 포함하는 문서화된 위탁시험(제조)관리규정이 있어야 한다.

- 가. 위탁업체는 수탁제조업자(시험실 포함)가 수탁 제조소에서 실시하는 특정 작업이 의약품 제조 및 품질관리 기준을 준수하는지 보증하기 위하여 평가해야 한다.
- 나. 품질관리업무를 포함하여 위탁업자와 수탁업자 양자의 GMP 책임을 상세하게 규정한 승인된 양자 간 서면 계약서 또는 공식적인 합의서가 있어야 한다.
- 다. 위·수탁계약은 위탁업자가 수탁업자 시설의 GMP 준수여부를 감사할 수 있도록 하여야 한다.
- 라. 재위탁이 가능한 경우 수탁업자는 재위탁 사항에 대한 위탁업자의 사전 평가 및 승인을 받지 않고 계약에 따라 자신에게 위탁된 업무 중 어떤 것도 제3자에게 위탁하여서는 아니 된다.
- 마. 제조 및 시험실 기록은 작업을 행하는 제조소에 보관하여야 하며 즉시 사용할 수 있어야 한다.
- 바. 공정, 설비, 시험방법, 규격 또는 기타 계약 요건은 위탁업체가 이를 알고 승인하지 않는 한 변경되어서는 아니 된다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 16. CONTRACT MANUFACTURERS

16.10 모든 수탁제조업자(시험실 포함)는 이 별표에 규정한 의약품 제조 및 품질관리 기준을 준수하여야 한다. 교차오염을 방지하고 추적 가능성을 유지관리하기 위하여 특별한 주의를 기울여야 한다.

16.11 위탁업체는 수탁제조업자(시험실 포함)가 수탁 제조소에서 실시하

는 특정 작업이 의약품 제조 및 품질관리 기준을 준수하는지 보증하기 위하여 평가해야 한다.

16.15 제조 및 시험실 기록은 작업을 행하는 제조소에 보관하여야 하며 즉시 사용할 수 있어야 한다.

16.16 공정, 설비, 시험방법, 규격 또는 기타 계약 요건은 위탁업체가 이를 알고 승인하지 않는 한 변경되어서는 아니 된다.

#### 16. CONTRACT MANUFACTURERS

16.10 All contract manufacturers (including laboratories) should comply with the GMP defined in this Guide. Special consideration should be given to the prevention of cross-contamination and to maintaining traceability.

16.11 Contract manufacturers(including laboratories) should be evaluated by the contract giver to ensure GMP compliance of the specific operations occurring at the contract sites.

16.12 There should be a written and approved contract or formal agreement between the contract giver and the contract acceptor that defines in detail the GMP responsibilities, including the quality measures, of each party.

16.13 The contract should permit the contract giver to audit the contract acceptor's facilities for compliance with GMP.

16.14 Where subcontracting is allowed, the contract acceptor should not pass to a third party any of the work entrusted to him under the contract without the contract giver's prior evaluation and approval of the arrangements.

16.15 Manufacturing and laboratory records should be kept at the site where the activity occurs and be readily available.

16.16 Changes in the process, equipment, test methods, specifications, or other contractual requirements should not be made unless the contract giver is informed and approves the changes.

#### 다. 제조관리기준서

기 준

제조관리기준서에는 다음 각 목의 사항이 포함되어야 한다.

1) 제조공정관리에 관한 사항

가) 작업소의 출입제한

나) 공정검사의 방법과 칭량(稱量), 원료투입, 멸균작업 등 중요공정의 이중 점검방법

다) 사용하려는 원료약품의 적합판정 여부를 확인하는 방법

라) 재가공방법

마) 원생약의 전처리에 관한 사항

바) 한약분말 또는 한약엑스를 제조하는 경우 분말의 입도(粒度) 또는 추출과정의 추출용매, 시간, 온도 및 농축에 관한 사항

2) 시설 및 기기 관리에 관한 사항

가) 정기적인 점검방법

나) 작업 중인 시설 및 기기의 표시방법

다) 고장 등 사고 발생 시에 할 조치

라) 계측기의 규격설정 및 교정방법

마) 중요 기계·설비의 적격성평가 방법

3) 원료약품 관리에 관한 사항

가) 입하 시 품명, 규격, 수량 및 포장용기의 훼손 여부에 대한 확인방법과 훼손되었을 경우 그 처리방법

나) 보관장소 및 보관방법

다) 시험결과 부적합품에 대한 처리방법

라) 취급 시의 혼동 및 오염 방지대책(필요한 경우 미생물 오염 포함)

마) 출고 시 선입선출(先入先出) 및 중량 또는 용량이 측정된 용기의 표시사항

바) 재고관리

사) 원생약의 경우에는 다음 사항이 포함되어야 한다.

(1) 원생약의 기원, 원산지, 재배 및 수집, 살충제 등의 관리사항

(2) 원생약의 관리단위에 관한 기준

(3) 토사(土砂) 등의 이물, 곰팡이 등의 미생물 오염을 방지하기 위한 적절한 시설, 방법 및 해당 조건하에서의 저장에 대한 사항

(4) 충해(蟲害)를 방지하기 위하여 훈증제를 사용하는 경우 훈증제의 독성에 관한 사항과 훈증기록 보존에 관한 사항

아) 필요한 경우 자가(自家) 사용기준(품질보증방법을 포함한다)과 장기 보관 시 외부에 노출되는 등 품질 이상의 우려가 있는 경우 재시험

방법

4) 자재 관리에 관한 사항

- 가) 입하 시 품명, 규격, 수량 및 포장의 훼손 여부에 대한 확인방법과 훼손되었을 경우 그 처리방법
- 나) 보관장소 및 보관방법
- 다) 시험결과 부적합품에 대한 처리방법
- 라) 불출방법과 사용하고 남아서 반납된 표시재료의 수량 확인방법
- 마) 표시기재사항의 변경 시 하여야 할 조치
- 바) 취급 시의 혼동 및 오염 방지대책(필요한 경우 미생물 오염 포함)
- 사) 재고관리
- 아) 필요한 경우 자가 사용기준(품질보증방법을 포함한다)과 장기 보관 시 외부에 노출되는 등 품질 이상의 우려가 있는 경우 재시험방법

5) 완제품 관리에 관한 사항

- 가) 입·출하 시 승인판정의 확인방법
- 나) 보관장소 및 보관방법
- 다) 출하 시의 선입선출방법

6) 위탁제조에 관한 사항

- 가) 원자재의 공급, 중간체 또는 완제품의 운송 및 보관 방법
- 나) 수탁자 제조기록의 평가방법

7) 동물유래원료를 사용하는 경우 바이러스 불활화 공정에 관한 사항(주사제로 한정한다)

8) 그 밖에 제2.3호의 제조부서 책임자의 의무 이행에 관련된 세부 기준 등 필요한 사항

해설

제조관리기준서는 제조관리에 관한 사항 외에도 기계 및 생산지원 또는 부속시설의 관리와 원자재, 중간체 및 완제품의 보관에 관한 사항 등을 포함하는 제조 전반에 관한 관리기준서이다.

참고자료

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart I-시험 관리

Sec. 211.176 - 페니실린 오염

비페니실린계 의약품이 페니실린과 교차 오염될 수 있는 상당한 가능성이 있는 경우, 비페니실린 제품에 대하여 페니실린 확인 검사를 실시해야 한다. “의약품내 페니실린 오염 물질 검출과 측정 방법”에 기재된 방법에 따라 시험했을 때 페니실린이 검출되면, 해당 의약품을 판매해서는 안 된다. 상기 참고 문서 사본은 DRT(Division of Research and Testing (HFD-470), Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 5100 Paint Branch Pkwy., College Park, MD 20740) 또는 NARA(National Archives and Records Administration)에서 구할 수 있다. NARA 문의처: 전화 202-741-6030, 인터넷: [http://www.archives.gov/federal\\_register/code\\_of\\_federal\\_regulations/ibr\\_locations.html](http://www.archives.gov/federal_register/code_of_federal_regulations/ibr_locations.html).

Subpart I-Laboratory Controls

Sec. 211.176 - Penicillin contamination

If a reasonable possibility exists that a non-penicillin drug product has been exposed to cross-contamination with penicillin, the nonpenicillin drug product shall be tested for the presence of penicillin. Such drug product shall not be marketed if detectable levels are found when tested according to procedures specified in 'Procedures for Detecting and Measuring Penicillin Contamination in Drugs,' which is incorporated by reference. Copies are available from the Division of Research and Testing (HFD-470), Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 5100 Paint Branch Pkwy., College Park, MD 20740, or available for inspection at the National Archives and Records Administration (NARA). For information on the availability of this material at NARA, call 202-741-6030, or go to: [http://www.archives.gov/federal\\_register/code\\_of\\_federal\\_regulations/ibr\\_locations.html](http://www.archives.gov/federal_register/code_of_federal_regulations/ibr_locations.html).

1. 기준 다. 1)

제조관리기준서 관련하여 PIC/S, 미국, 일본에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

PIC/S PART II

8. 생산 및 공정 중 관리

8.10 중간체 및 원료의약품 제조에 사용되는 원료약품은 사용 적합성에 영향을 미치지 않는 적절한 조건하에서 칭량하거나 측정하여야 한다.

칭량 및 측정 장치는 사용 목적에 적합한 정확성을 갖추어야 한다.

8.11 물품을 추후 생산 작업에 사용하기 위해 작은 단위로 나누는 경우, 물품을 담은 용기는 적합하여야 하며 다음 정보를 표시하여야 한다.

- 1) 물품명 및 품목 코드 또는 각각
- 2) 입고 또는 관리번호
- 3) 새로운 용기에 담긴 물품의 무게 또는 측정값
- 4) 적절한 경우 재평가 또는 재시험일자

8.12 중요한 칭량, 측정 또는 작은 단위로 나누는 작업에는 입회자를 두거나 그와 동등한 수준으로 관리하여야 한다. 사용하기 전에 생산 작업원은 생산하고자 하는 중간체 또는 원료의약품의 제조기록서에 명시된 물품인지 여부를 확인하여야 한다.

8.13 기타 중요 활동에는 입회자를 두거나 그와 동등한 수준으로 관리하여야 한다.

8. PRODUCTION AND IN-PROCESS CONTROLS

8.10 Raw materials for intermediate and API manufacturing should be weighed or measured under appropriate conditions that do not affect their suitability for use. Weighing and measuring devices should be of suitable accuracy for the intended use.

8.11 If a material is subdivided for later use in production operations, the container receiving the material should be suitable and should be so identified that the following information is available:

- Material name and/or item code;
- Receiving or control number;
- Weight or measure of material in the new container; and
- Re-evaluation or retest date if appropriate.

8.12 Critical weighing, measuring, or subdividing operations should be

witnessed or subjected to an equivalent control. Prior to use, production personnel should verify that the materials are those specified in the batch record for the intended intermediate or API.

8.13 Other critical activities should be witnessed or subjected to an equivalent control.

## 미국 Title 21 CFR Part 211

### Subpart F-생산 및 공정 관리

#### Sec. 211.101-원료 관리

(c) 원료의 칭량, 측정 또는 분할 작업을 적절하게 관리 감독해야 한다. 제조에 투입될 각 원료 컨테이너에 대하여, 또 다른 작업원이 다음 사항을 확인해야 한다.

- (1) 원료가 품질관리조직(QCU)에서 사용 승인된 것인지 여부
- (2) 중량 또는 측정량이 배치 생산 기록서에 명기된 바와 일치하는지 여부
- (3) 컨테이너가 적절히 표시되어 있는지 여부. 칭량, 측정, 또는 분할 작업을 섹션 211.68에 따른 자동화 설비가 수행한다면, 이 섹션의 (c)(1), (c)(2), (c)(3)을 확인하는데 한 사람만 필요하다.
- (d) 한 작업원이 각 원료를 배치에 투입하고 다른 작업원이 이를 확인하거나, 원료를 섹션 211.68에 따른 자동화 설비가 투입한다면, 한 사람이 확인한다.

#### Sec. 211.103-수율 계산

의약품 제조, 가공, 포장 또는 보관의 적정 단계가 완료되면, 실제 수율과 이론 수율 백분율을 계산해야 한다. 수율 계산을 한 작업원이 실시하고 다른 작업원이 독립적으로 확인하거나, 섹션 211.68에 따른 자동화 설비가 수율을 계산한다면 한 사람이 독립적으로 확인한다.

#### Sec. 211.110-공정중물품 및 의약품의 검체 채취와 시험

(a) 의약품의 균일성과 완전성을 보증하기 위하여, 각 배치의 공정중물품 중 적절한 검체를 대상으로 실시하는 시험 또는 검사와 공정관리(IPC)에 대해 기술한 절차 문서를 확립하고 이를 준수해야 한다. 공정중물품 및 의약품의 특성 변화를 유발할 수 있는 제조 공정 작업을 밸리데이션하고 결과(아웃풋)를 모니터 하도록 상기 관리 절차를 확립해야 한다. 상기 관리 절차는 적절한 경우에 다음 사항을

포함하되 이에 국한하지 않는다.

- (1) 정제 또는 캡슐의 중량 편차
  - (2) 붕해 시간
  - (3) 균일성과 균질성 보증을 위한 혼합의 적절성
  - (4) 용출시간 및 용출율
  - (5) 투명도, 완전성 또는 용액의 pH
  - (6) 바이오버든 시험
- (b) 상기 특성별 유효 공정 관리 규격은 의약품 최종 규격과 조화를 이루어야 하며, 가능하면 이전의 공정 평균값과 공정 가변 예상값을 토대로 설정하고, 적절한 경우에는 적합한 통계적 방법을 적용하여 결정해야 한다. 검체의 검사와 시험을 통해 의약품과 공정중물품이 규격에 적합한지 확인해야 한다.
- (c) 품질관리조직(QCU)은 주요 공정 단계의 시작 또는 종료 시점이나 장기 보관 이후 등 생산 공정 중에, 공정중물품에 대하여 확인, 함량, 품질 및 순도를 적절하게 시험하고 그 결과에 따라 적/부를 판정해야 한다.
- (d) 부적합 판정된 공정중물품은 그 상태를 표시하고 격리 상태에서 보관하여, 제조 또는 가공 작업에 사용되지 않도록 해야 한다.

Sec. 211.111 - 생산 시간 제한

의약품의 품질을 보증하기 위하여 적절한 경우에는 생산 단계별로 시간제한을 설정해야 한다. 설정된 시간제한을 지키지 못하는 일탈이 발생한 경우, 그러한 일탈이 의약품의 품질을 손상시키지 않는다면 허용될 수도 있다. 그러한 일탈에 대하여 타당성을 증명하고 문서화하여야 한다.

Sec. 211.115 - 재가공

- (a) '표준 또는 규격에 부합하지 않는 배치의 재가공 시스템 및 재가공 배치가 설정된 모든 표준, 규격 및 특성에 부합되는지 확인하기 위한 조치 사항을 규정한 절차 문서를 확립하고 이를 준수해야 한다.
- (b) 품질관리조직(QCU)의 검토와 승인 없이 재가공을 수행하여서는 안 된다.

Subpart F-Production and Process Controls

Sec. 211.101-Charge-in of components

- (d) Each component shall either be added to the batch by one person and verified by a second person or, if the components are added

by automated equipment under Sec. 211.68, only verified by one person.

Sec. 211.103–Calculation of yield

Sec. 211.110–Sampling and testing of In-process materials and drug products

(a) To assure batch uniformity and integrity of drug products, written procedures shall be established and followed that describe the in-process controls, and tests, or examinations to be conducted on appropriate samples of in-process materials of each batch. Such control procedures shall be established to monitor the output and to validate the performance of those manufacturing processes that may be responsible for causing variability in the characteristics of in-process material and the drug product. Such control procedures shall include, but are not limited to, the following, where appropriate:

- (1) Tablet or capsule weight variation;
- (2) Disintegration time;
- (3) Adequacy of mixing to assure uniformity and homogeneity;
- (4) Dissolution time and rate;
- (5) Clarity, completeness, or pH of solutions.
- (6) Bioburden testing.

(b) Valid in-process specifications for such characteristics shall be consistent with drug product final specifications and shall be derived from previous acceptable process average and process variability estimates where possible and determined by the application of suitable statistical procedures where appropriate. Examination and testing of samples shall assure that the drug product and in-process material conform to specifications.

(c) In-process materials shall be tested for identity, strength, quality, and purity as appropriate, and approved or rejected by the quality control unit, during the production process, e.g., at commencement or completion of significant phases or after storage for long periods.

(d) Rejected in-process materials shall be identified and controlled under a quarantine system designed to prevent their use in manufacturing

or processing operations for which they are unsuitable.

Sec. 211.111–Time limitations on production

When appropriate, time limits for the completion of each phase of production shall be established to assure the quality of the drug product. Deviation from established time limits may be acceptable if such deviation does not compromise the quality of the drug product. Such deviation shall be justified and documented.

Sec. 211.115–Reprocessing

- (a) Written procedures shall be established and followed prescribing a system for reprocessing batches that do not conform to standards or specifications and the steps to be taken to insure that the reprocessed batches will conform with all established standards, specifications, and characteristics.
- (b) Reprocessing shall not be performed without the review and approval of the quality control unit.

**일본 MHLW Ordinance No. 179**

제10조 제조관리

제조업자는 작업절차에 따라 제조과정을 관리하도록 적절한 규정 준수를 위해 제조관리부서를 두어야 한다.

- (1) 제조과정에서 제조지시 및 주의사항, 그 밖의 필요사항을 나타내는 제조절차를 마련하고 유지해야 한다.
- (2) 제조절차에 따라 제품을 생산 한다.
- (3) 로트(로트를 구성하지 않는 제품의 경우 제조번호;이하 동일)별 제품의 제조 기록을 작성 및 유지 한다.
- (4) 제품의 라벨링과 포장재료가 각 로트별로 적절한지 확인하고 확인에 대한 기록 작성 및 유지 한다.
- (5) 로트별로 제품을 적절히 보관,관리부서를 통해 라벨 및 포장 재료를 보관, 입/출고 관리, 이에 대한 기록 작성 및 유지 한다.
- (6) 건물 및 시설의 청소상태 확인, 이에 대한 기록의 작성 및 유지한다.
- (7) 작업원의 위생 및 청결 유지, 이에 대한 기록 작성 및 유지 한다.
- (8) 건물 및 시설의 정기적인 점검과 유지관리, 이에 대한 기록 작성 및 유지 한다.
- (9) 제조관리가 잘 이루어짐을 보증하는 제조기록, 보관, 입/출고, 위생

에 대한 확인, 결과의 기록에 대한 품질관리부서의 확인  
(10) 제조관리를 위한 다른 필요사항

Article 10. Manufacturing Control

A Manufacturer, Etc. shall require its Manufacturing Control Department to perform appropriately the following duties related to the manufacturing control in accordance with the Operating Procedures, Etc..

- (1) To prepare and maintain a manufacturing protocol describing instructions, precautions and other necessary matters during the manufacturing process;
- (2) To manufacture the Products in accordance with the manufacturing protocol.
- (3) To prepare and maintain records of manufacturing the Products by Lot (by the manufacturing number in case of Products not constituting a Lot; the same hereinafter);
- (4) To confirm whether Labeling and Packaging Materials of Products are appropriate for each Lot, to prepare and maintain records of the confirmation results;
- (5) To store appropriately the Products, Etc. by Lot, and Labeling and Packaging Materials by Control Unit, manage their receipt/release, and to prepare and maintain records thereof;
- (6) To confirm cleanness of the buildings and facilities and to prepare and maintain records of the results of confirmation;
- (7) To maintain the sanitation and hygiene of personnel, to prepare and maintain records thereof;
- (8) To perform periodical inspection and maintenance of the buildings and facilities, to prepare and maintain records thereof;
- (9) To confirm from records of manufacturing, storage, receipt/release, as well as those of hygiene control that manufacturing control is properly performed, and to report the results of the confirmation in writing to the Quality Control Department;
- (10) Other duties necessary for manufacturing control.

2. 기준 다. 2)

가. 설비의 예방적 유지관리를 위한 일정 및 절차(업무분장 포함)를 수립하

여야 한다.

나. 의약품 배치의 생산 시에 사용되는 모든 혼합 및 보관 컨테이너, 가공 라인 및 주요설비에 내용물 및 필요한 경우에는 배치의 제조 단계를 나타내도록 항상 적절하게 표시해야 한다.

다. 고유한 확인 번호 또는 코드로 주요 설비를 표시하고 이를 배치 생산 기록서에 기록하여 의약품 각 배치 제조에 사용된 특정 설비를 보여 줄 수 있어야 한다. 제조 시설에 특정 유형의 설비가 하나만 있는 경우, 고유 확인 번호 또는 코드 대신에 설비 명칭을 사용할 수도 있다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

6.20 주요 설비의 사용, 세척, 소독 및 멸균 또는 각각, 유지관리 기록에는 해당 설비에서 생산된 각 제조단위의 날짜, 시간(적절한 경우), 제품명, 제조번호와 세척 및 유지관리한 작업원을 기재하여야 한다.

6.20 Records of major equipment use, cleaning, sanitization and/or sterilization and maintenance should show the date, time (if appropriate), product, and batch number of each batch processed in the equipment, and the person who performed the cleaning and maintenance.

#### 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F- 생산 및 공정 관리

Sec. 211.105 - 장비 식별.

(a) 의약품 배치의 생산 시에 사용되는 모든 혼합 및 보관 컨테이너, 가공 라인 및 주요설비에 내용물 및 필요한 경우에는 배치의 제조 단계를 나타내도록 항상 적절하게 표시해야 한다.

Subpart F- Production and Process controls

Sec. 211.105 - Equipment identification

(a) All compounding and storage containers, processing lines, and major equipment used during the production of a batch of a drug product shall be properly identified at all times to indicate their contents and, when necessary, the phase of processing of

the batch.

- (b) Major equipment shall be identified by a distinctive identification number or code that shall be recorded in the batch production record to show the specific equipment used in the manufacture of each batch of a drug product. In cases where only one of a particular type of equipment exists in a manufacturing facility, the name of the equipment may be used in lieu of a distinctive identification number or code.

#### 일본 MHLW Ordinance No. 179

##### 제9조 건물 및 시설

의약품의 제조소의 건물 및 시설은 아래 사항을 만족해야 한다.

- (1) 청결하고 작업절차에 맞게 유지관리 되어야 하며 필요 시 멸균해야 한다. 이에 대한 기록을 작성 및 유지해야 한다.
- (2) 제품 생산 시 사용한 유독가스의 폐기 시설이 있어야 한다.
- (3) 작업구역 내, 작업실은 잘 구성이 되어야 하며 제조시설의 기능면에서 오염방지 효과를 얻을 수 없다면 이에 대한 시설이 있어야 한다.
- (4) 작업구역 내, 원료 칭량 작업실, 충전 혹은 실링 작업에서 작업원 외 출입을 금해야 한다. 작업원 외 다른 작업원에 의한 제품오염의 위험이 없다 하지 않는 한 이러한 사항을 지켜야 한다.
- (5) 제품이 쉽게 분산 되어 적은 양이 민감하게 작용하거나 교차오염에 의해 다른 제품에 심각한 영향을 준다면, 작업실은 격리되어 사용 되어야 하고 독립적인 공조시스템을 설치해야 한다.
- (6) 제품 제조 시 품질과 필요량을 공급하는 용수 공급 시설(세척 시설, 장비, 용기 포함)이 있어야 한다.

##### Article 9. Buildings and Facilities

Buildings and facilities of manufacturing sites of Products shall meet the following requirements;

- (1) That they are cleaned and maintained appropriately in accordance with the Operating Procedures, Etc., to be sterilized if necessary, and records of which are made and maintained;
- (2) That they have facilities for disposal of poisonous gases if used

for Products, etc.

- (3) Inside the Work Areas, work rooms shall be provided with structures and facilities for prevention of contamination by dust or microorganisms corresponding to the type, dosage from and manufacturing process of the Product, provided that this provision shall not apply so long as the same effects are obtained from the functionalities of manufacturing facilities, etc.
- (4) Inside the Work Areas, work rooms for weighing operation of raw materials, filling operation or for sealing operation shall be constructed so as not to allow the passage of personnel other than those working in the work room, provided that this provision shall not apply so long as there is no risk of contamination to Product by personnel other than those working in the work room.
- (5) When Products, Etc. which are easily dispersed and cause anaphylaxis in minute amounts, or Products,Etc. which are suspected to have serious effects on other Products by cross-contamination are manufactured, the work rooms for those Products shall be exclusively used for the operation, and an independent air-treatment system shall be installed.
- (6) That they have facilities for a supply of water (including water for washing facilities, devices and containers) of the quality and quantity needed for manufacturing Products.

### 3. 기준 다. 3), 4)

#### 1) 원자재(원료약품 및 자재)에 관한 사항

- 가. 물품이 입고되면 이를 인수하기 전에 물품의 각 용기 또는 용기군별로 표시사항의 정확성(공급업체가 사용하는 명칭과 자체 명칭이 다를 경우 그 상관관계 포함), 용기파손, 봉합의 파손, 훼손 또는 오염여부를 육안으로 검사하여야 한다. 물품은 검체를 채취하여 적절히 검사 또는 시험하여 사용 승인이 날 때까지 격리하여야 한다.
- 나. 새로 입고된 물품을 기존 재고와 섞기 전에(예: 저장고에 보관된 용매나 재고물품) 물품의 명칭이 정확한지 확인하고 시험을 실시한 후 적합한 경우 사용 승인하여야 한다. 새로 입고된 물품을 기존 재고와 잘

못 섞이는 것을 방지하는 절차가 있어야 한다.

다. 벌크원료를 비전용 탱크로 납품받는 경우 탱크에 의한 교차오염이 없다는 것을 보증하여야 한다. 이를 위한 방법으로 다음 항목들 중 하나 또는 그 이상을 포함시킬 수 있다.

- 1) 세척증명서
- 2) 미량 불순물 시험
- 3) 공급자 감사

라. 물품은 품질저하, 오염, 교차오염을 방지할 수 있도록 취급하고 보관하여야 한다.

마. 파이버 드럼(fiber drum), 봉투, 박스에 담긴 물품은 바닥에 닿지 않도록 보관하고, 적절한 시기에 청소와 점검을 할 수 있도록 적당한 간격을 두어 보관하여야 한다.

바. 물품은 품질에 부정적인 영향을 미치지 않는 조건과 기간 동안 보관하여야 하며, 일반적으로 가장 오래된 재고를 먼저 사용할 수 있도록 관리하여야 한다.

사. 적절한 용기에 보관된 일부 물품은 식별 표시가 읽을 수 있는 상태로 유지되고 열어서 사용하기 전에 용기를 적절히 세척한다면 옥외에 보관할 수 있다.

아. 부적합 물품은 식별되어야 하며 무단으로 제조에 사용되지 않도록 격리 시스템 하에서 관리하여야 한다.

자. 물품은 사용 적합성을 결정하기 위해 적절히 재평가하여야 한다(예: 장기보관 이후 또는 열이나 습기에 노출된 이후).

**참고자료**

**PIC/S PART II**

7. 물품 관리
- 7.20 물품이 입고되면 이를 인수하기 전에 물품의 각 용기 또는 용기군 별로 표시사항의 정확성(공급업체가 사용하는 명칭과 자체 명칭이 다를 경우 그 상관관계 포함), 용기파손, 봉합의 파손, 훼손 또는 오염여부를 육안으로 검사하여야 한다. 물품은 검체를 채취하여 적절히 검사 또는 시험하여 사용 승인이 날 때까지 격리하여야 한다.
- 7.21 새로 입고된 물품을 기존 재고와 섞기 전에(예: 저장고에 보관된 용매나 재고물품) 물품의 명칭이 정확한지 확인하고 시험을 실시한

후 적합한 경우 사용 승인하여야 한다. 새로 입고된 물품을 기존 재고와 잘못 섞이는 것을 방지하는 절차가 있어야 한다.

7.22 벌크원료를 비전용 탱크로 납품받는 경우 탱크에 의한 교차오염이 없다는 것을 보증하여야 한다. 이를 위한 방법으로 다음 항목들 중 하나 또는 그 이상을 포함시킬 수 있다.

- 1) 세척증명서
- 2) 미량 불순물 시험
- 3) 공급자 감사

7.40 물품은 품질저하, 오염, 교차오염을 방지할 수 있도록 취급하고 보관하여야 한다.

7.41 파이버 드럼(fiber drum), 봉투, 박스에 담긴 물품은 바닥에 닿지 않도록 보관하고, 적절한 시기에 청소와 점검을 할 수 있도록 적당한 간격을 두어 보관하여야 한다.

7.42 물품은 품질에 부정적인 영향을 미치지 않는 조건과 기간 동안 보관하여야 하며, 일반적으로 가장 오래된 재고를 먼저 사용할 수 있도록 관리하여야 한다.

7.43 적절한 용기에 보관된 일부 물품은 식별 표시가 읽을 수 있는 상태로 유지되고 열어서 사용하기 전에 용기를 적절히 세척한다면 옥외에 보관할 수 있다.

7.44 부적합 물품은 식별되어야 하며 무단으로 제조에 사용되지 않도록 격리 시스템 하에서 관리하여야 한다.

7.50 물품은 사용 적합성을 결정하기 위해 적절히 재평가하여야 한다(예: 장기보관 이후 또는 열이나 습기에 노출된 이후).

## 7. MATERIALS MANAGEMENT

7.20 Upon receipt and before acceptance, each container or grouping of containers of materials should be examined visually for correct labelling (including correlation between the name used by the supplier and the in-house name, if these are different), container damage, broken seals and evidence of tampering or contamination. Materials should be held under quarantine until they have been sampled, examined or tested as appropriate, and released for use.

7.21 Before incoming materials are mixed with existing stocks (e.g., solvents or stocks in silos), they should be identified as correct, tested, if appropriate, and released. Procedures should be available

to prevent discharging incoming materials wrongly into the existing stock.

7.22 If bulk deliveries are made in non-dedicated tankers, there should be assurance of no cross-contamination from the tanker. Means of providing this assurance could include one or more of the following:

- certificate of cleaning
- testing for trace impurities
- audit of the supplier.

7.40 Materials should be handled and stored in a manner to prevent degradation, contamination, and cross-contamination.

7.41 Materials stored in fiber drums, bags, or boxes should be stored off the floor and, when appropriate, suitably spaced to permit cleaning and inspection.

7.42 Materials should be stored under conditions and for a period that have no adverse affect on their quality, and should normally be controlled so that the oldest stock is used first.

7.43 Certain materials in suitable containers can be stored outdoors, provided identifying labels remain legible and containers are appropriately cleaned before opening and use.

7.50 Materials should be re-evaluated as appropriate to determine their suitability for use (e.g., after prolonged storage or exposure to heat or humidity).

#### 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart E-원료, 의약품 용기 및 마개의 관리

Sec. 211.84-원료, 의약품 용기 및 마개의 시험과 승인 또는 부적합 판정

(a) 품질관리조직(QCU)이 검체를 채취하여 상황에 따라 시험 또는 검사를 실시한 다음에 사용 승인을 하기까지 원료, 의약품 용기 및 마개 각 로트의 사용을 보류해야 한다.

(b) 로트별로 입고 시마다 대표 검체를 채취하여 시험 또는 검사를 실시한다. 검체 채취 대상 컨테이너의 수와 각 컨테이너별 검체량은, 211.170항에 따른 분석과 보존에 필요한 양, 납품업체의 과거 품질 내역, 바람직한 수준의 정밀도, 신뢰 수준, 원료의 가변성에 대한

통계적 기준 같은 적절한 기준에 근거하여 설정한다.

(c) 검체는 다음 절차에 따라 채취한다

- (1) 필요한 경우에 원료에 오염물질이 도입되지 않도록 하는 방식으로 해당 원료 컨테이너를 청소한다.
- (2) 내용물의 오염과 다른 원료, 의약품 용기 또는 마개의 오염을 방지할 수 있는 방식으로 컨테이너를 개봉하고 검체를 채취한 다음에 다시 밀봉한다.
- (3) 필요한 경우에는 무균 설비와 무균 검체 채취 기법을 활용한다.
- (4) 원료 검체를 컨테이너의 상부, 중간부 및 하부에서 채취할 필요가 있는 경우, 그와 같이 부위별로 채취한 검체를 혼합하여 시험해서는 안 된다.
- (5) 검체 용기는 다음 사항을 알 수 있도록 표시해야 한다. 검체명, 로트 번호, 검체를 채취한 컨테이너, 검체 채취 일자, 그리고 검체 채취자의 이름.
- (6) 검체를 채취한 컨테이너에는 검체가 채취되었음을 표시해야 한다.

(d) 검체의 검사 및 시험은 다음과 같이 실시한다.

- (1) 의약품의 각 원료를 확인하기 위하여 적어도 한 가지 시험을 수행해야 한다. 해당되는 경우에는 특이적 확인 시험을 실시한다.
- (2) 각 원료에 대하여 순도, 함량 및 품질이 모든 적절한 규격 문서에 부합하는지 시험한다. 제조업자가 상기의 시험을 실시하는 대신에, 각 원료 납품업체가 제공하는 분석 보고서로 대처할 수도 있다. 다만 제조업자는 원료에 대하여 적어도 특이적 확인 시험을 실시해야 하며, 제조업자는 적절한 주기로 납품업체가 제공하는 시험 결과를 적절하게 밸리데이션하여 납품업체가 실시한 분석의 신뢰성을 입증해야 한다.
- (3) 용기 및 마개는 적절한 모든 규격 문서에 적합한지 시험해야 한다. 제조업자가 상기의 시험을 실시하는 대신에, 납품업체가 제공하는 시험 성적서로 대체할 수도 있다. 다만 제조업자는 용기 및 마개에 대하여 최소한 육안에 의한 확인을 실시해야 하며, 제조업자는 적절한 주기로 납품업체가 제공하는 시험 결과를 적절하게 밸리데이션하여 납품업체가 실시한 시험 결과의 신뢰성을 확립해야 한다.
- (4) 적절한 경우에는 현미경을 사용하여 원료를 검사해야 한다.
- (5) 오물, 곤충 또는 기타 외부 물질에 오염되기 쉬운 원료, 의약품 용

기 또는 마개 각 로트는 그러한 오염에 대하여 설정된 규격에 따라 검사하여야 한다.

(6) 목적 용도의 관점에서 바람직하지 않은 미생물 오염의 가능성이 있는 원료, 의약품 용기, 또는 마개 각 로트에 대하여 사용하기 전에 미생물 시험을 실시해야 한다.

(e) 확인, 함량, 품질, 순도 및 이 항의 (d)에 따른 기타 관련 시험에 대한 적절한 규격 문서에 부합하는 각 원료, 의약품 용기 또는 마개 로트는 적합 승인을 받고 제조에 사용할 수 있다. 상기 규격에 부합하지 않은 로트는 부적합으로 처리해야 한다.

Sec. 211.86 - 승인된 원료, 의약품 용기, 마개의 사용

사용 승인된 원료, 의약품 용기 및 마개는 가장 먼저 승인된 재고를 우선 사용하도록 하여야 한다. 이 기준을 준수하지 못하는 일탈은 타당한 사유가 있고 예외적인 경우에만 허용된다.

Sec. 211.87 - 승인된 원료, 의약품 용기 및 마개의 재시험

공기, 열 또는 원료, 의약품 용기, 마개에 부정적 영향을 줄 수 있는 조건에 노출되거나 장기 보관 이후에 필요에 따라, 211.84항에 의거하여 품질관리조직(QCU)은 원료, 의약품 용기 및 마개의 확인, 함량, 품질 및 순도에 대하여 재시험 또는 재검사를 실시하고 적합 또는 부적합 판정을 내린다.

Sec. 211.89 - 부적합 원료, 의약품 용기 및 마개

부적합 처리된 원료, 의약품 용기 및 마개는 그 상태를 표시하고 격리 보관 시스템에서 관리하여, 제조 또는 가공 작업에 투입되지 않도록 하여야 한다.

#### Subpart E-Control of Components and Drug Product Containers and Closures

Sec. 211.84-Testing and approval or rejection of components, and closures

(a) Each lot of components, drug product containers, and closures shall be withheld from use until the lot has been sampled, tested, or examined, as appropriate, and released for use by the quality control unit.

(b) Representative samples of each shipment of each lot shall be collected for testing or examination. The number of containers to be sampled, and the amount of material to be taken from each container, shall be based upon appropriate criteria such as

statistical criteria for component variability, confidence levels, and degree of precision desired, the past quality history of the supplier, and the quantity needed for analysis and reserve where required by §211.170.

(c) Samples shall be collected in accordance with the following procedures:

- (1) The containers of components selected shall be cleaned when necessary in a manner to prevent introduction of contaminants into the component.
- (2) The containers shall be opened, sampled, and resealed in a manner designed to prevent contamination of their contents.
- (3) Sterile equipment and aseptic sampling techniques shall be used when necessary.
- (4) If it is necessary to sample a component from the top, middle, and bottom of its container, such sample subdivisions shall not be composited for testing.
- (5) Sample containers shall be identified so that the following information can be determined: name of the material sampled, the lot number, the container from which the sample was taken, the date on which the sample was taken, and the name of the person who collected the sample.
- (6) Containers from which samples have been taken shall be marked to show that samples have been removed from them.

(d) Samples shall be examined and tested as follows:

- (1) At least one test shall be conducted to verify the identity of each component of a drug product. Specific identity tests, if they exist, shall be used.
- (2) Each component shall be tested for conformity with all appropriate written specifications for purity, strength, and quality. In lieu of such testing by the manufacturer, a report of analysis may be accepted from the supplier of a component, provided that at least one specific identity test is conducted on such component by the

manufacturer, and provided that the manufacturer establishes the reliability of the supplier's analyses through appropriate validation of the supplier's test results at appropriate intervals.

- (3) Containers and closures shall be tested for conformity with all appropriate written specifications. In lieu of such testing by the manufacturer, a certificate of testing may be accepted from the supplier, provided that at least a visual identification is conducted on such containers/closures by the manufacturer and provided that the manufacturer establishes the reliability of the supplier's test results through appropriate validation of the supplier's test results at appropriate intervals.

- (4) When appropriate, components shall be micropica

Sec. 211.86-Use of approved components, drug product containers, and closures

Sec. 211.87-Retesting of approved components, drug product containers, and closures

Components, drug product containers, and closures shall be retested or reexamined, as appropriate, for identity, strength, quality, and purity and approved or rejected by the quality control unit in accordance with Sec. 211.84 as necessary, e.g., after storage for long periods or after exposure to air, heat or other conditions that might adversely affect the component, drug product container, or closure.

Sec. 211.89-Rejected components, drug product containers, and closures

Rejected components, drug product containers, and closures shall be identified and controlled under a quarantine system designed to prevent their use in manufacturing or processing operations for which they are unsuitable.

## 2) 표시자재에 관한 사항

가. 승인된 표준 표시재료는 발행된 표시재료와의 비교를 위해 유지관리하여야 한다.

나. 포장 및 표시자재의 입고, 식별, 격리, 검체 채취, 검사 및 시험 또는 각각, 사용승인과 취급을 기술한 문서화된 절차가 있어야 한다.

다. 포장 및 표시 자재는 설정된 규격에 부합하여야 한다. 설정된 규격에 부합하지 않는 자재는 작업에 사용되지 않도록 부적합 처리하여야 한

- 다.
- 라. 표시재료 및 포장자재에 대한 입고분, 검사 또는 시험, 적부에 대한 기록을 매 입고분별로 유지관리하여야 한다.
- 마. 용기는 운송 및 보관 중 발생할 수 있는 중간체 또는 원료의약품의 품질저하 또는 오염을 적절히 방지할 수 있어야 한다.
- 바. 용기는 청결하여야 하며 중간체 또는 원료의약품의 특성에 따라 사용 목적에 적합하도록 위생 처리하여야 한다. 이러한 용기는 중간체 또는 원료의약품의 품질을 설정 한계기준을 벗어나게 변화시킬 수 있는 반응성, 첨가성 또는 흡수성이 없어야 한다.
- 사. 용기를 재사용하는 경우 문서화된 절차에 따라 세척하여야 하며, 모든 이전 표시재료는 제거하거나 내용을 알아볼 수 없도록 조치한다.
- 아. 표시재료 보관 구역에 대한 접근은 권한있는 작업원으로 제한하여야 한다.
- 자. 발행, 사용, 반납된 표시재료의 수량 관리 절차가 있어야 하며, 표시재료 부착 용기 수량과 발행 표시재료 수량 사이의 차이를 평가하는 절차가 있어야 한다. 이러한 차이에 대해 조사를 실시하여야 하며 그 조사 결과는 품질부서의 승인을 받아야 한다.
- 차. 제조번호 또는 기타 제조단위 관련 표시가 인쇄된 여분의 표시재료는 모두 폐기하여야 한다. 반납된 표시재료는 혼동을 방지하고, 적절히 식별할 수 있는 방법으로 유지관리 및 보관하여야 한다.
- 카. 쓸모없고 유효하지 않은 표시재료는 폐기하여야 한다.
- 타. 포장 작업용 표시재료를 인쇄하는 데 사용되는 인쇄기는 모든 인쇄 내용이 제조기록서에 명시된 내용과 일치하게 출력되도록 관리하여야 한다.
- 파. 제조단위별로 발행된 인쇄 표시재료는 해당 제조단위용도 및 제조지시 기록서 규격과 일치하는지를 주의 깊게 검사하여야 한다. 이러한 검사 결과는 문서화하여야 한다.
- 하. 사용된 인쇄 라벨의 견본을 제조기록서에 첨부하여야 한다.

## 참고자료

### PIC/S PART II

#### 6. DOCUMENTATION AND RECORDS

6.31 Master (approved) labels should be maintained for comparison to

issued labels.

## 9. PACKAGING AND IDENTIFICATION LABELLING OF APIs AND INTERMEDIATES

- 9.10 There should be written procedures describing the receipt, identification, quarantine, sampling, examination and/or testing and release, and handling of packaging and labelling materials.
- 9.11 Packaging and labelling materials should conform to established specifications. Those that do not comply with such specifications should be rejected to prevent their use in operations for which they are unsuitable.
- 9.12 Records should be maintained for each shipment of labels and packaging materials showing receipt, examination, or testing, and whether accepted or rejected.
- 9.20 Containers should provide adequate protection against deterioration or contamination of the intermediate or API that may occur during transportation and recommended storage.
- 9.21 Containers should be clean and, where indicated by the nature of the intermediate or API, sanitized to ensure that they are suitable for their intended use. These containers should not be reactive, additive, or absorptive so as to alter the quality of the intermediate or API beyond the specified limits.
- 9.22 If containers are re-used, they should be cleaned in accordance with documented procedures and all previous labels should be removed or defaced.
- 9.30 Access to the label storage areas should be limited to authorised personnel.
- 9.31 Procedures should be used to reconcile the quantities of labels issued, used, and returned and to evaluate discrepancies found between the number of containers labelled and the number of labels issued. Such discrepancies should be investigated, and the investigation should be approved by the quality unit(s).
- 9.32 All excess labels bearing batch numbers or other batch-related printing should be destroyed. Returned labels should be maintained and stored in a manner that prevents mix-ups and

provides proper identification.

9.33 Obsolete and out-dated labels should be destroyed.

9.34 Printing devices used to print labels for packaging operations should be controlled to ensure that all imprinting conforms to the print specified in the batch production record.

9.35 Printed labels issued for a batch should be carefully examined for proper identity and conformity to specifications in the master production record. The results of this examination should be documented.

9.36 A printed label representative of those used should be included in the batch production record.

#### 미국 Title 21 CFR Part 211

##### Subpart G-포장 및 라벨 작업 관리

##### Sec. 211.122-자재 검사 및 사용 기준

- (a) 포장 자재 및 라벨의 입고, 확인, 보관, 취급, 검체 채취, 검사 및/또는 시험에 대한 사항을 충분히 자세하게 기재한 절차 문서가 있어야 하며 이를 준수해야 한다. 라벨과 포장 자재는 입고 시에 대표 검체를 채취하여 검사 또는 시험을 실시한 다음에 의약품의 포장 또는 라벨 작업에 사용해야 한다.
- (b) 적절한 규격 문서에 부합하는 모든 라벨 또는 포장 자재를 승인하고 사용할 수 있다. 상기 규격에 부합하지 않은 모든 라벨 또는 포장 자재는 작업에 사용되지 않도록 부적합 처리 해야 한다.
- (c) 라벨 및 포장 자재 유형별 입고분 마다 입고, 검사 또는 시험 및 적/부 여부에 대한 기록서를 유지해야 한다.
- (d) 의약품 종류, 함량, 제형 또는 내용량별 라벨 및 기타 표시 자재는 적절하게 표시하여 별도로 보관해야 한다. 허가 받은 작업원만이 이 보관지역에 출입할 수 있어야 한다.
- (e) 구형 및 오래된 라벨, 표시 자재 및 기타 포장 자재는 폐기해야 한다.
- (f) 각기 다른 의약품 또는 동일 의약품이라도 함량 또는 순내용량이 서로 다른 의약품의 라벨 작업에서, 갱인쇄시트의 라벨이 크기, 형태, 또는 색상에 의해 적절하게 구분되어 있지 않다면 갱인쇄라벨을 사용해서는 안 된다.
- (g) 컷 라벨을 사용하는 경우에는 포장 및 라벨 작업 시에 다음과 같은

특별한 관리 절차 가운데 하나를 실시해야 한다.

- (1) 의약품별로 그리고 함량별로 전용의 라벨 및 포장 작업 라인을 사용한다.
- (2) 최종 작업 도중에 또는 작업 완료 후에 라벨 작업이 올바르게 되었는지 전량 검사할 수 있는 적절한 전자식 또는 전자기계식 설비를 이용한다.
- (3) 수작업으로 라벨 작업을 하는 경우에는 최종 작업 도중에 또는 작업 완료 후에 라벨 작업이 올바르게 되었는지 육안으로 전량 검사한다. 이와 같은 검사를 작업원 한 명이 실시하고 별도의 다른 작업원이 다시 확인한다.
- (h) 의약품 단위 라벨 또는 케이스에 표시 내용을 인쇄하는 제조 라인 상의 인쇄 장치 또는 제조 라인과 관련된 장치는, 모든 인쇄 사항이 배치 생산 기록서에 명기된 사항과 부합하는지 모니터 해야 한다.

Sec. 211.125 - 라벨 발행

- (a) 의약품 라벨 작업에 사용하기 위하여 발행되는 라벨에 대해 엄격한 관리를 실시하여야 한다.
- (b) 특정 배치에 사용하기 위하여 발행되는 라벨 자재는 마스터 생산 기록서 또는 배치 생산 기록서에 명기된 라벨과의 동일성 및 부합성을 신중하게 검사해야 한다.
- (c) 발행된 라벨 수량, 사용 수량 및 반환 수량을 점검하고 관리할 수 있는 절차가 있어야 하며, 제조 완료된 의약품 수량과 발행된 라벨 수량 사이의 차이가 종래의 작업데이터에 기초하여 설정된 허용 기준을 벗어나는 경우에는 그 차이를 평가해야 한다. 이러한 차이는 211.192항에 따라 조사해야 한다. 211.122(g)(2)에 의거하여 라벨이 제대로 되었는지 전량 검사하는 경우에는 컷 라벨이나 롤 라벨의 경우에 라벨 수율 관리를 하지 않는다.
- (d) 로트 번호 또는 관리 번호가 기재된 채로 사용되지 않은 초과 라벨은 모두 폐기한다.
- (e) 반환된 라벨은 혼입을 방지하고 적절히 확인할 수 있는 방식으로 관리하고 보관해야 한다.
- (f) 라벨 발행에 대한 관리 절차를 상세하게 기록한 절차 문서가 있어야 하며 이를 준수해야 한다.

Subpart G - Packaging and Labelling Control

Sec. 211.122 - Materials examination and usage criteria

- (a) There shall be written procedures describing in sufficient detail the receipt, identification, storage, handling, sampling, examination, and/or testing of labeling and packaging materials; such written procedures shall be followed. Labeling and packaging materials shall be representatively sampled, and examined or tested upon receipt and before use in packaging or labeling of a drug product.
- (b) Any labeling or packaging materials meeting appropriate written specifications may be approved and released for use. Any labeling or packaging materials that do not meet such specifications shall be rejected to prevent their use in operations for which they are unsuitable.
- (c) Records shall be maintained for each shipment received of each different labeling and packaging material indicating receipt, examination or testing, and whether accepted or rejected.
- (d) Labels and other labeling materials for each different drug product, strength, dosage form, or quantity of contents shall be stored separately with suitable identification. Access to the storage area shall be limited to authorized personnel.
- (e) Obsolete and outdated labels, labeling, and other packaging materials shall be destroyed.
- (f) Use of gang printing of labeling for different drug products or different strengths or net contents of the same drug product, is prohibited unless the labeling from gang-printed sheets is adequately differentiated by size, shape, or color.
- (g) If cut labeling is used, packaging and labeling operations shall include one of the following special control procedures:
  - (1) Dedication of labeling and packaging lines to each different strength of each different drug product.
  - (2) Use of appropriate electronic or electromechanical equipment to conduct a 100-percent examination for correct labeling during or after completion of finishing operations; or
  - (3) Use of visual inspection to conduct a 100-percent examination for correct labeling during or after completion of finishing operations for hand-applied labeling. Such examination shall be

performed by one person and independently verified by a second person.

- (h) Printing devices on, or associated with, manufacturing lines used to imprint labeling upon the drug product unit label or case shall be monitored to assure that all imprinting conforms to the print specified in the batch production record.

Sec. 211.125 - Labelling issuance

- (a) Strict control shall be exercised over labeling issued for use in drug product labeling operations.
- (b) Labeling materials issued for a batch shall be carefully examined for identity and conformity to the labeling specified in the master or batch production records.
- (c) Procedures shall be utilized to reconcile the quantities of labeling issued, used, and returned, and shall require evaluation of discrepancies found between the quantity of drug product finished and the quantity of labeling issued when such discrepancies are outside narrow preset limits based on historical operating data. Such discrepancies shall be investigated in accordance with §211.192. Labeling reconciliation is waived for cut or roll labeling if a 100-percent examination for correct labeling is performed in accordance with §211.122(g)(2).
- (d) All excess labeling bearing lot or control numbers shall be destroyed.
- (e) Returned labeling shall be maintained and stored in a manner to prevent mixups and provide proper identification.
- (f) Procedures shall be written describing in sufficient detail the control procedures employed for the issuance of labeling; such written procedures shall be followed.

**일본 MHLW Ordinance No. 179**

제10조 제조관리

제조업자는 작업절차에 따라 제조과정을 관리하도록 적절한 규정 준수를 위해 제조관리부서를 두어야한다.

- (4) 제품의 라벨링과 포장재료가 각 로트별로 적절한지 확인하고 확인에

대한 기록 작성 및 유지.

Article 10. Manufacturing Control

A Manufacturer, Etc. shall require its Manufacturing Control Department to perform appropriately the following duties related to the manufacturing control in accordance with the Operating Procedures, Etc..

(4) To confirm whether Labeling and Packaging Materials of Products are appropriate for each Lot, to prepare and maintain records of the confirmation results;

5. 기준 다. 5)

- 가. 제조단위를 출하 또는 유통 전에 중간체 또는 원료의약품이 설정된 규격에 부합하는지 확인하기 위하여 포장 및 표시 작업을 포함하여 제조 및 시험실 관리 기록서를 검토하고 승인하는 문서화된 절차를 수립하고 준수하여야 한다.
- 나. 시험 관리 기준을 준수하고 시행 시점에 문서화하여야 한다. 위에 서술된 절차에서 벗어난 모든 행위는 문서화하고 설명하여야 한다.
- 다. 발생한 모든 기준일탈 결과에 대해 절차에 따라 조사를 실시하고 문서화하여야 한다. 이러한 절차에는 자료 분석, 중대한 문제가 존재하는지 여부에 대한 평가, 시정조치에 대한 업무 분장과 결론이 포함되어야 한다. 기준일탈 결과 이후 실시한 모든 재검체 채취 및 재시험 또는 각각은 문서화된 절차에 따라 수행되어야 한다.

참고자료

PIC/S PART II

6. 문서화 및 기록

6.70 제조단위를 출하 또는 유통 전에 중간체 또는 원료의약품이 설정된 규격에 부합하는지 확인하기 위하여 포장 및 표시 작업을 포함하여 제조 및 시험관리 기록서를 검토하고 승인하는 문서화된 절차를 수립하고 준수하여야 한다.

11. 시험 관리

11.14 시험 관리 기준을 준수하고 시행 시점에 문서화하여야 한다. 위에 서술된 절차에서 벗어난 모든 행위는 문서화하고 설명하여야 한다.

11.15 발생한 모든 기준일탈 결과에 대해 절차에 따라 조사를 실시하고 문서화하여야 한다. 이러한 절차에는 자료 분석, 중대한 문제가 존재하는지 여부에 대한 평가, 시정조치에 대한 업무 분장과 결론이 포함되어야 한다. 기준일탈결과 이후 실시한 모든 재검체 채취 및 재시험 또는 각각은 문서화된 절차에 따라 수행되어야 한다.

## 6. DOCUMENTATION AND RECORDS

6.70 Written procedures should be established and followed for the review and approval of batch production and laboratory control records, including packaging and labelling, to determine compliance of the intermediate or API with established specifications before a batch is released or distributed.

## 11. LABORATORY CONTROLS

### 미국 Title 21 CFR Part 211

#### Subpart I - 시험 관리

#### Sec. 211.165 - 시험 및 출하 승인

- (a) 의약품 배치별로 제품 출하 승인에 앞서 각 활성 성분의 확인과 함량시험을 포함하여 의약품이 최종 규격에 적합한지 시험을 통해 적절하게 판정해야 한다. 유효기간이 짧은 방사성 의약품에 대하여 무균 시험 및/또는 발열성 물질 시험을 하는 경우, 이들 시험이 완료되기에 앞서 배치를 출하할 수도 있다. 다만 이들 시험은 가능한 신속하게 완료되어야 한다.
- (b) 특정 미생물이 없어야 하는 의약품 배치별로 필요에 따라 적절한 시험을 실시해야 한다.
- (c) 시험 대상 배치별로 검체 채취 방법과 검체량을 포함하여 검체 채취와 시험 계획에 관한 사항을 기술한 절차 문서가 있어야 하며 이를 준수해야 한다.
- (d) 품질 승인과 출하 승인의 조건으로 각각의 적절한 규격 및 적절한 통계적 품질 관리 기준에 의약품 배치가 부합되도록 하기 위해, 품질관리조직(QCU)이 수행하는 검체 채취와 시험에 대한 허용 기준이 적절하게 수립되어 있어야 한다. 통계적 품질 관리 기준은 적절한 허용 기준 및/또는 적절한 부적합 기준을 포함해야 한다.
- (e) 업체가 채택한 시험 방법의 정확도, 민감도, 특이도 및 재현성을 확립

하고 문서화해야 한다. 그러한 밸리데이션 및 문서화는 211.194(a)(2)에 따른다.

- (f) 확립된 표준 또는 규격 및 기타 관련 품질 관리 기준에 부합하지 못한 의약품은 부적합 처리해야 한다. 재가공을 실시할 수도 있다. 이들 재가공품은 수용하고 활용하기에 앞서 적절한 표준, 규격 및 기타 관련 기준을 충족시켜야 한다.

#### Subpart I - Laboratory Controls

##### Sec. 211.165 - Testing and release for distribution

- (a) For each batch of drug product, there shall be appropriate laboratory determination of satisfactory conformance to final specifications for the drug product, including the identity and strength of each active ingredient, prior to release. Where sterility and/or pyrogen testing are conducted on specific batches of short lived radiopharmaceuticals, such batches may be released prior to completion of sterility and/or pyrogen testing, provided such testing is completed as soon as possible.
- (b) There shall be appropriate laboratory testing, as necessary, of each batch of drug product required to be free of objectionable microorganisms.
- (c) Any sampling and testing plans shall be described in written procedures that shall include the method of sampling and the number of units per batch to be tested; such written procedure shall be followed.
- (d) Acceptance criteria for the sampling and testing conducted by the quality control unit shall be adequate to assure that batches of drug products meet each appropriate specification and appropriate statistical quality control criteria as a condition for their approval and release. The statistical quality control criteria shall include appropriate acceptance levels and/or appropriate rejection levels.
- (e) The accuracy, sensitivity, specificity, and reproducibility of test methods employed by the firm shall be established and documented. Such validation and documentation may be accomplished in accordance with §211.194(a)(2).
- (f) Drug products failing to meet established standards or specifications

and any other relevant quality control criteria shall be rejected. Reprocessing may be performed. Prior to acceptance and use, reprocessed material must meet appropriate standards, specifications, and any other relevant criteria.

## 6. 기준 다. 6)

- 가. 모든 수탁제조업자(시험실 포함)는 이 별표에 규정한 의약품 제조 및 품질관리 기준을 준수하여야 한다. 교차오염을 방지하고 추적가능성을 유지관리하기 위하여 특별한 주의를 기울여야 한다.
- 나. 위탁업체는 수탁제조업자(시험실 포함)가 수탁 제조소에서 실시하는 특정 작업이 의약품 제조 및 품질관리 기준을 준수하는지 보증하기 위하여 평가해야 한다.
- 다. 품질관리업무를 포함하여 위탁업체와 수탁업체 간 의약품 제조 및 품질관리 기준의 책임을 상세하게 정한 양자 간 서면 계약이 있어야 한다.
- 라. 위·수탁계약은 위탁업체가 수탁업체 시설의 의약품 제조 및 품질관리 기준 준수여부를 평가할 수 있도록 작성하여야 한다.
- 마. 재위탁이 허용되는 경우 수탁업체는 재위탁 사항에 대하여 위탁업체의 사전 평가 및 승인 없이 계약상 자신에게 위탁된 업무 중 어떤 것도 제 3자에게 위탁하여서는 아니 된다.
- 바. 제조 및 시험실 기록은 작업을 행하는 제조소에 보관하여야 하며 즉시 사용할 수 있어야 한다.
- 사. 공정, 설비, 시험방법, 규격 또는 기타 계약 요건은 위탁업체가 이를 알고 승인하지 않는 한 변경되어서는 아니 된다.

## 참고자료

### PIC/S PART II

#### 16. 수탁제조업자(시험실 포함)

16.10 모든 수탁제조업자(시험실 포함)는 이 별표에 규정한 의약품 제조 및 품질관리 기준을 준수하여야 한다. 교차오염을 방지하고 추적가능성을 유지관리하기 위하여 특별한 주의를 기울여야 한다.

16.11 위탁업체는 수탁제조업자(시험실 포함)가 수탁 제조소에서 실시하는 특정 작업이 의약품 제조 및 품질관리 기준을 준수하는지 보증

하기 위하여 평가해야 한다.

- 16.12 품질관리업무를 포함하여 위탁업체와 수탁업체 간 의약품 제조 및 품질관리 기준의 책임을 상세하게 정한 양자 간 서면 계약이 있어야 한다.
- 16.13 위수탁계약은 위탁업체가 수탁업체 시설의 의약품 제조 및 품질관리 기준 준수여부를 평가할 수 있도록 작성하여야 한다.
- 16.14 재위탁이 허용되는 경우 수탁업체는 재위탁 사항에 대하여 위탁업체의 사전 평가 및 승인 없이 계약상 자신에게 위탁된 업무 중 어떤 것도 제 3자에게 위탁하여서는 아니 된다.
- 16.15 제조 및 시험실 기록은 작업을 행하는 제조소에 보관하여야 하며 즉시 사용할 수 있어야 한다.
- 16.16 공정, 설비, 시험방법, 규격 또는 기타 계약 요건은 위탁업체가 이를 알고 승인하지 않는 한 변경되어서는 아니 된다.

#### 일본 MHLW Ordinance No. 136

##### 제7조 제조업자 계약

의약품의 허가기관은 아래사항에 따라 제조사에 대한 계약을 결정해야 하며 제조사가 제조 및 품질관리를 적절히 그리고 효과적으로 수행하기 위해 제조관리와 문서화된 품질보증 의무사항에 대해 자세한 조항을 마련해야 한다.

- (1) 제조의 범위와 제조사가 이행하는 의무사항(이하 “제조업무”) 그리고 제조관리를 위한 절차와 품질보증 및 의무사항에 따르는 배송
- (2) 제조 절차, 시험 절차 등에대한 기술적인 필수사항
- (3) 마케팅 승인자에 의해 적절하고 효과적으로 제조 및 품질이 관리되는 것을 나타내는 제조 시 의무사항에 대한 정기적인 검증
- (4) 제품의 이송 및 배송시의 품질관리 절차
- (5) 제조절차의 변경이 제품의 품질에 영향을 미치는 경우 이에 대해 마케팅 승인자에게 미리 전달하는 절차 및 책임자 설정
- (6) 제조사의 제품에 대한 아래의 정보를 신속히 마케팅 승인자에게 전달하는 절차 및 책임자 설정
  - a. 공공 보건 및 위생을 위해 제품 제조의 중단, 수입, 배송, 회수, 혹은 폐기에 대한 조치
  - b. 그 밖의 제품 품질에 대한 정보
- (7) 기타 필요사항

Article 7. Contract with Manufacturers, etc.

The marketing authorisation holder of drugs shall conclude a contract for the following items with the manufacturers, etc. of the products and describe the details of the agreement in the quality assurance duty procedure documents, etc. to ensure that the manufacturing control and quality control are conducted properly and efficiently by the manufacturers, etc.

- (1) The scope of the manufacturing and other duties concerned with the manufacturing conducted by the manufacturers, etc. (hereinafter referred to as "manufacturing duties" in this Chapter), and the procedure for the manufacturing control, quality control and shipment concerned with the manufacturing duties,
- (2) The technical requirements for the manufacturing procedure, testing procedure, etc.,
- (3) The nature and extent of the periodical verification, by the marketing authorisation holder, of the manufacturing duties that they are conducted under the proper and efficient manufacturing duties that they are conducted under the proper and efficient manufacturing control and quality control,
- (4) The procedures of the quality control during the transportation and delivery of the products,
- (5) The procedures and the responsible persons to communicate, in advance, any change in the manufacturing procedure, testing procedure, etc. to the marketing authorisation holder, in case where such a change could affect the quality of the products,
- (6) The procedures and the responsible persons to promptly communicate the following information on the products obtained by each of the manufacturers, etc. to the marketing authorisation holder, and
  - a. Information on the discontinuance of the manufacturing, import or distribution of the products, or the recall, disposal or other actions taken for the products to prevent jeopardising the public health and hygiene, and
  - b. Other information on the quality, etc. of the products.
- (7) Other necessary items.

## 라. 제조위생관리기준서

기 준
제조위생관리기준서에는 다음 각 목의 사항이 포함되어야 한다. 1) 작업원의 건강관리 및 건강상태의 파악·조치방법 2) 작업원의 수세, 소독방법 등 위생에 관한 사항 3) 작업복장의 규격, 세탁방법 및 착용규정 4) 작업실 등의 청소(필요한 경우 소독을 포함한다. 이하 같다) 방법 및 청소주기 5) 작업실 등의 청소에 사용하는 약품 및 기구 6) 청소상태의 평가방법 7) 작업소의 청정도관리에 관한 사항 8) 제조시설의 세척 및 평가 가) 책임자 지정 나) 세척 및 소독 계획 다) 세척방법과 세척에 사용되는 약품 및 기구 라) 제조시설의 분해 및 조립 방법 마) 이전 작업 표시 제거방법 바) 청소상태 유지방법 사) 작업 전 청소상태 확인방법 9) 해충이나 쥐를 막는 방법 및 점검주기 10) 그 밖에 제2.3호의 제조부서 책임자의 의무 이행에 관련된 세부 기준 등 필요한 사항

## 해 설

제조위생관리기준서는 제조소마다 제조환경의 위생관리를 철저히 하고 제조하는 의약품의 오염을 방지하기 위해 작업소, 제조시설 및 작업원의 위생관리, 그 밖의 필요한 사항을 정한다.

## 참고자료

일본 MHLW Ordinance No. 179

제8조 실행 절차

제조사는 제조지역의 위생관리 절차를 마련 유지해야 한다. 이는 건물 및 시설, 작업원, 혹은 그 밖의 필요사항에 대한 청소 및 위생을 포함한다.

Article 8 Operating Procedure

A Manufacturer, Etc. shall prepare and maintain, at each manufacturing site, a hygiene control protocol; describing the sanitation and hygiene of the building and facilities, and of the personnel, and other necessary matters.

1. 기준 라. 1)

- 가. 작업원은 좋은 위생 및 건강습관을 가져야 한다.
- 나. 전염병에 걸렸거나 신체 노출 부위에 아물지 않는 상처가 있는 작업원은 원료의약품의 품질을 훼손시킬 수 있는 작업을 해서는 안 된다. 언제든지(건강검진 또는 감독자의 관찰에 의해) 명백한 질병이나 노출 부위의 아물지 않는 상처가 발견된 모든 작업원은 상태가 나아지거나 자격을 갖춘 의료인이 그 사람을 작업에 포함시켜도 원료의약품의 안전성이나 품질을 손상시키지 않는다고 판단할 때까지 건강 상태가 원료의약품의 품질에 부정적 영향을 끼칠 수 있는 작업에서 제외되어야 한다.

참고자료

PIC/S PART II

- 3. 작업원
  - 3.20 작업원은 좋은 위생 및 건강습관을 가져야 한다.
  - 3.24 전염병에 걸렸거나 신체 노출 부위에 아물지 않는 상처가 있는 작업원은 원료의약품의 품질을 훼손시킬 수 있는 작업을 해서는 안 된다. 언제든지(건강검진 또는 감독자의 관찰에 의해) 명백한 질병이나 노출 부위의 아물지 않는 상처가 발견된 모든 작업원은 상태가 나아지거나 자격을 갖춘 의료인이 그 사람을 작업에 포함시켜도 원료의약품의 안전성이나 품질을 손상시키지 않는다고 판단할 때까지 건강 상태가 원료의약품의 품질에 부정적 영향을 끼칠 수 있는 작업에서 제외되어야 한다.

캐나다 GUI-0104

C.02.008-위생

- (2) 제조 혹은 포장 및 라벨링 작업시 의약품이 노출되는 모든 공간의 사람의 출입을 금해야 한다.
- (a) 만일 작업원이 감염되거나 병을 전염시키는 보균자일 경우
- (b) 작업원 신체의 노출 부위 중 상처가 있는 경우

일본 MHLW Ordinance No. 179

제27조 제조관리

- (6) B. 작업원이 미생물 등으로 감염되어 제품을 오염시키지 않도록 건강검진의 주기는 6개월을 초과해서는 안 된다.

Article 27 Manufacturing Control

- (6) B. To have personnel undergo medical checkups at intervals not exceeding six months in order to confirm that they do not have diseases that are suspected to contaminate a Product, Etc. by microorganisms, etc.;

2. 기준 라. 2)

작업원은 중간체 또는 원료의약품과 직접 접촉하지 않아야 하고, 흡연, 음식물 섭취, 껌을 씹는 행위 및 음식물 보관은 제조 구역과 분리된 별도의 지정된 장소로 한정하여야 한다.

그리고, 작업원을 위한 적절하고 청결한 수세시설 및 화장실을 갖추어야 한다. 이러한 수세시설에는 필요에 따라 냉온수, 비누 또는 세제, 건조기 또는 일회용 타월이 갖추어져 있어야 한다. 수세시설 및 화장실은 제조 구역에서 분리되어 있되, 쉽게 접근할 수 있어야 한다. 필요한 경우 적절한 샤워시설 및 갱의시설 또는 각각을 갖추어야 한다.

참고자료

PIC/S PART II

3. 작업원

3.22 작업원은 중간체 또는 원료의약품과 직접 접촉하지 않아야 한다.

3.23 흡연, 음식물 섭취, 껌을 씹는 행위 및 음식물 보관은 제조 구역과 분리된 별도의 지정된 장소로 한정하여야 한다.

#### 4. 건물 및 시설

4.15 작업원을 위한 적절하고 청결한 수세시설 및 화장실을 갖추어야 한다. 이러한 수세시설에는 필요에 따라 냉온수, 비누 또는 세제, 건조기 또는 일회용 타월이 갖추어져 있어야 한다. 수세시설 및 화장실은 제조 구역에서 분리되어 있되, 쉽게 접근할 수 있어야 한다. 필요한 경우 적절한 샤워시설 및 갱의시설 또는 각각을 갖추어야 한다.

#### 미국 Title 21 CFR Part 211

##### Subpart C - 건물 및 시설

Sec. 211.52 - 수세 및 화장실 시설.

냉/온수, 비누 또는 세제, 건조기 또는 일회용 타월 및 작업 지역에서 용이하게 접근할 수 있는 깨끗한 화장실을 포함하여 적절한 세면 시설을 구비해야 한다.

##### Subpart C - Buildings and facilities

Sec. 211.52 - Washing and toilet facilities

Adequate washing facilities shall be provided, including hot and cold water, soap or detergent, air driers or single-service towels, and clean toilet facilities easily accessible to working areas.

#### 캐나다 GUI-0104

##### C.02.008 - 위생

(1) 의약품의 제조 혹은 포장 및 라벨링에 관련된 모든 사람은 건강, 위생, 청결하고 위생적인 천의 작업복, 포장 및 라벨링에 대한 최소 요구사항을 만족해야 한다.

4. 작업원은 원료의약품과의 직접접촉을 피해야 한다.

5. 제조구역과 분리된 특정 지정된 장소에서의 흡연, 취식, 음수, 음식물 씹음, 보관은 금지해야한다.

### 3. 기준 라. 3)

가. 작업원은 종사하는 제조 행위에 적합한 청결한 작업복을 착용하여야 하며 적절한 경우, 작업복을 교체하여야 한다. 필요한 경우 중간체와 원료

의약품이 오염되지 않도록 머리, 얼굴, 손 및 팔 덮개와 같은 추가적인 보호 장비를 착용하여야 한다.

- 나. 더러워진 보호장구는 재사용할 수 있다면 문서화된 절차에 따라 세척할 때까지, 필요한 경우 소독 또는 멸균할 때까지 분리된 용기에 보관해야 한다.
- 다. 사용 후 작업복은 사용 중인 작업복과의 혼동방지를 위해 준비된 분류함에 각 청정도 및 작업 특성별로 분리·회수한다. 회수한 작업복은 특성 별로 분류한 후 세탁하여 사용하여야 한다.(예시 : 세과계열 작업복, 생물학적 제제 작업복, 일반 작업복 등 함께 세탁할 시 교차오염의 문제가 있는 작업복은 분리하여 세탁)

#### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 3. 작업원

3.21 작업원은 종사하는 제조 행위에 적합한 청결한 작업복을 착용하여야 하며 적절한 경우, 작업복을 교체하여야 한다. 필요한 경우 중간체와 원료의약품이 오염되지 않도록 머리, 얼굴, 손 및 팔 덮개와 같은 추가적인 보호 장비를 착용하여야 한다.

#### 캐나다 GUI-0104

##### C.02.008 - 위생

3. 작업원은 제조와 연관된 작업에 적합한 청결한 복장을 해야 하고 적절한 시기에 환복해야 한다. 원료의약품의 오염방지를 위해 필요시 머리, 얼굴, 손, 팔을 감싸는 추가적인 보호장구를 착용해야 한다.

3.1 더러워진 보호장구는 재사용할 수 있다면 문서화된 절차에 따라 세척할 때까지, 필요한 경우 소독 또는 멸균할 때까지 분리된 용기에 보관해야 한다. 가정환경(domestic setting)에서 작업복의 세척은 인정될 수 없다.

#### 일본 MHLW Ordinance No. 179

제27조 제조관리

(6) A. 제조공정에 관여하는 작업원들은 멸균된 작업복, 작업화, 캡, 마스크를 착용해야 한다.
<MHLW179> (Manufacturing Control) Article 27. (6) A. To have personnel engaged in manufacturing wear work clothes, shoes, caps and masks that have been disinfected;

**4. 기준 라. 4)**

- 가. 중간체 및 원료의약품 제조에 사용하는 건물은 적절히 유지관리하고 보수하며 청결한 상태로 유지하여야 한다.
- 나. 위생 업무에 대해 책임자를 지정하고 청소 일정, 방법, 장비, 건물, 설비 청소 사용되는 물품을 기술한 문서화된 절차를 수립하여야 한다.
- 다. 필요한 경우 설비, 원료약품, 포장 및 표시재료, 중간체 및 원료의약품의 오염을 방지하기 위해 적절한 살서제, 살충제, 항진균제, 훈증제, 세척제 및 소독제의 사용에 대한 문서화된 절차도 수립하여야 한다.

**참고자료**

<b>PIC/S PART II</b>
<p>4. 건물 및 시설</p> <p>4.70 중간체 및 원료의약품 제조에 사용하는 건물은 적절히 유지관리하고 보수하며 청결한 상태로 유지하여야 한다.</p> <p>4.71 위생 업무에 대해 책임자를 지정하고 청소 일정, 방법, 장비, 건물, 설비 청소 사용되는 물품을 기술한 문서화된 절차를 수립하여야 한다.</p> <p>4.72 필요한 경우 설비, 원료약품, 포장 및 표시재료, 중간체 및 원료의약품의 오염을 방지하기 위해 적절한 살서제, 살충제, 항진균제, 훈증제, 세척제 및 소독제의 사용에 대한 문서화된 절차도 수립하여야 한다.</p>

<b>미국 Title 21 CFR Part 211</b>
<p>Subpart C-건물 및 시설</p> <p>Sec. 211.56-위생</p> <p>(a) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 모든 건물은 깨끗</p>

하고 위생적인 상태로 유지되어야 한다. 그러한 모든 건물은 (실험 동물 이외의) 설치류, 조류, 곤충류 및 기타 해충이 침입하지 않도록 되어야 한다. 쓰레기 및 유기 폐기물은 적시에 위생적인 방식으로 보관하고 폐기해야 한다.

- (b) 위생 관련 업무 분장과 건물 및 시설의 청소를 위한 청소 주기, 방법, 사용 설비 및 물품에 대하여 충분히 구체적으로 기술한 절차 문서가 있어야 하며 이에 따라야 한다.
- (c) 적합한 살서제, 살충제, 살균제, 훈증제 및 세척제와 소독제의 사용 방법에 대한 절차 문서를 갖추어야 한다. 상기 절차 문서는 설비, 원료, 의약품 용기, 마개, 포장자재, 라벨 자재 또는 의약품의 오염을 방지할 수 있도록 설계해야 하며, 이에 따라 작업을 하여야 한다. 살서제, 살충제 및 살균제는 "연방 살충제, 살균제 및 살서제법 (7 USC 135)"에 의거하여 등록된 것이어야 하며 이에 따라 사용해야 한다.
- (d) 위생 작업 절차는 일상적인 작업 중에 정규 직원이 수행하는 업무는 물론이고 하청업체 또는 임시직 직원이 수행하는 업무에도 적용되어야 한다.

Sec. 211.58 - 유지관리

의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 건물은 우수한 보수 상태로 유지되어야 한다.

Subpart C-Buildings and Facilities

Sec. 211.56-Sanitation

- (b) There shall be written procedures assigning responsibility for sanitation and describing in sufficient detail the cleaning schedules, methods, equipment, and materials to be used in cleaning the buildings and facilities; such written procedures shall be followed.
- (c) There shall be written procedures for use of suitable rodenticides, insecticides, fungicides, fumigating agents, and cleaning and sanitizing agents. Such written procedures shall be designed to prevent the contamination of equipment, components, drug product containers, closures, packaging, labeling materials, or drug products and shall be followed. Rodenticides, insecticides, and fungicides shall not be used unless registered and used in accordance with

the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act(7 U.S.C. 135).

(d) Sanitation procedures shall apply to work performed by contractors or temporary employees as well as work performed by full-time employees during the ordinary course of operations.

Sec. 211.58-Maintenance

Any building used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall be maintained in a good state of repair.

**캐나다 GUI-0104**

C.02.007-위생

(2) (1)의 부분항목에 명시된 위생프로그램은 다음의 사항을 포함한다:

- (a) 의약품의 제조 혹은 포장 및 라벨링 장소와 설비에 대한 세척절차;
- (b) 의약품의 제조, 포장 및 라벨링 시 위생적인 취급

**5. 기준 라. 5)**

필요한 경우 설비, 원료약품, 포장 및 표시재료, 중간체 및 원료의약품의 오염을 방지하기 위해 적절한 살서제, 살충제, 항진균제, 훈증제, 세척제 및 소독제의 사용에 대한 문서화된 절차도 수립하여야 한다.

예를 들어, 문서화된 SOP에는 작업실의 청소나 소독에 약품을 사용할 경우 그 세정제와 소독제의 상품명, 화학적 특성과 사용상의 주의사항, 조제(사용농도), 사용방법을 구체적으로 기재하고 사용하는 장치나 보조기구도 기재한다. 이들의 사용으로 인해 설비, 원료, 중간체 등이 오염되지 않아야 한다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

4. 건물 및 시설

4.72 필요한 경우 설비, 원료약품, 포장 및 표시재료, 중간체 및 원료의약품의 오염을 방지하기 위해 적절한 살서제, 살충제, 항진균제, 훈증제, 세척제 및 소독제의 사용에 대한 문서화된 절차도 수립하여야 한다.

**6. 기준 라. 6)**

청소 상태의 평가 방법을 문서화하고, 그 상태를 확인할 수 있는 라벨을 부착하여 관리한다.

## 7. 기준 라. 7)

적절한 환기, 공기 여과 및 배기 시스템을 적절한 곳에 갖추어야 한다. 이러한 시스템은 오염 및 교차 오염의 위험을 최소화하도록 설계하고 설치되어야 하며 제조 단계에 적절한 차압, 미생물(해당하는 경우), 먼지, 습도 및 온도 관리를 위한 설비를 포함하여야 한다. 원료의약품이 주변 환경에 노출되는 구역에는 특히 주의를 기울여야 한다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 4. 건물 및 시설

4.21 적절한 환기, 공기 여과 및 배기 시스템을 적절한 곳에 갖추어야 한다. 이러한 시스템은 오염 및 교차 오염의 위험을 최소화하도록 설계하고 설치되어야 하며 제조 단계에 적절한 차압, 미생물(해당하는 경우), 먼지, 습도 및 온도 관리를 위한 설비를 포함하여야 한다. 원료의약품이 주변 환경에 노출되는 구역에는 특히 주의를 기울여야 한다.

## 8. 기준 라. 8)

가. 설비 세척 및 세척 이후 중간체 및 원료의약품 제조 목적의 사용을 위한 출고에 대해 문서화된 절차를 수립하여야 한다. 세척 절차에는 작업원이 재현성이 있고 효과적인 방법으로 각 종류의 설비를 청소할 수 있도록 충분한 세부 사항이 포함되어야 한다.

- 1) 세척을 실시하는 자의 요건(교육·훈련 등), 설비의 세척에 대한 책임
- 2) 세척 주기(필요한 경우 소독 주기 포함)
- 3) 세척용 세척제의 희석을 포함한 세척 방법 및 사용 약품에 대한 설명
- 4) 적절한 세척을 위한 각 설비의 해체와 조립에 대한 설명
- 5) 이전 제조단위 표시물 제거 또는 삭제 방법
- 6) 사용하기 전까지 세척된 설비를 오염으로부터 보호하기 위한 방법
- 7) 사용 전 설비의 청결도 검사

- 8) 공정 완료 후 설비 세척까지의 최대 경과 시간 설정
- 나. 잔류물의 허용 기준과 세척 절차 및 세척제 선택을 정하고 타당성을 입증하여야 한다.
- 다. 설비는 적절한 방법으로 내용물과 청결 상태가 식별되어야 한다.
- 라. 주요 설비의 사용, 세척, 위생 처리 및(또는) 멸균, 유지관리 기록에는 해당 설비에서 처리된 각 제조단위의 날짜, 시간(해당하는 경우), 제품 및 제조번호와 세척 및 유지보수를 실시한 사람을 기재하여야 한다.
- 마. 설비를 하나의 중간체 또는 원료의약품 제조 전용으로 사용하는 경우 중간체 또는 원료의약품 제조단위가 추적 가능한 순서에 따른다면 개별 설비 기록은 필요하지 않다. 전용설비를 사용하는 경우 세척, 유지관리 및 사용기록은 제조기록서의 일부로 기록할 수도 있고 별도로 관리할 수도 있다.

#### 참고자료

#### PIC/S PART II

5. 공정 설비

5. PROCESS EQUIPMENT

#### 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart J - 기록서 및 보고서

Sec. 211.182 - 설비 세척 및 사용 기록

설비별 기록서에 주요 설비의 세척, 유지관리(윤활유 주입 및 조정 같은 일상적인 유지관리는 제외), 사용에 관한 사항을 기록해야 하며, 설비별 기록서는 그 설비로 처리된 배치의 로트 번호, 제품, 일자, 시간에 관한 정보를 포함하고 있어야 한다. 한 제품의 제조에만 전용으로 사용되는 설비인 경우에는, 그 제품의 로트 또는 배치 번호가 일련번호로 부여되고 그에 따라 순서대로 제조되면, 설비별 기록서는 필요하지 않다. 전용설비를 사용하는 경우에는 세척, 유지 관리 및 사용에 관한 사항을 배치 기록서의 일부로 기록할 수 있다. 세척 및 유지관리 업무를 수행하는 작업원과 이중 점검을 수행하는 작업원은(또는 세척 및 유지관리를 섹션 211.68에 따른 자동화 설비를 이용해 수행하는 경우에는 자동화 설비가 수행한 세척 및 유지관리를 확인하는 자는) 해당 작업이

완료되었다는 의미로 기록서에 날짜를 기입하고 서명 또는 이니셜을 기재한다. 기록서에 시간 순서대로 기재한다.

#### Subpart D - 설비

##### Sec. 211.67 - 설비 세척 및 유지 관리

- (a) 설비와 기구를 적절한 주기로 청소, 유지관리, 그리고 의약품 특성을 감안하여 적절하게 소독 및/또는 멸균하여, 의약품의 안전성, 확인, 함량, 품질, 또는 순도가 공식 또는 기타 설정된 기준을 벗어나 변화되도록 할 수 있는 오염이나 오작동을 방지해야 한다.
- (b) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 기구를 포함한 설비의 세척과 유지관리에 대한 절차 문서가 확립되어 있어야 하며 이를 따라야 한다. 절차 문서는 다음사항을 포함하여야 하나 이에 국한되는 것은 아니다.
  - (1) 설비 세척과 유지 관리 업무의 분장.
  - (2) 적절한 경우에는 위생 처리 일정을 포함한 유지 관리 및 세척 일정.
  - (3) 세척 및 유지 관리 작업 방법, 사용 설비 및 물품에 대한 상세한 설명과 적절한 세척 및 유지 관리를 위해 필요한 설비의 분해와 조립 방법.
  - (4) 이전 작업 배치 표시물의 제거 또는 말소.
  - (5) 사용 전까지 깨끗한 설비가 오염되지 않도록 하기 위한 보호 조치.
  - (6) 사용 직전에 설비의 청결도 검사.
- (c) 211.180 및 211.182항에 규정된 바에 따라 유지 관리, 세척, 위생 처리 및 검사에 대한 기록서를 보관하여야 한다.

#### Subpart J-Records and Reports

##### Sec. 211.182-Equipment cleaning and use log

A written record of major equipment cleaning, maintenance (except routine maintenance such as lubrication and adjustments), and use shall be included in individual equipment logs that show the date, time, product, and lot number of each batch processed. If equipment is dedicated to manufacture of one product, then individual equipment logs are not required, provided that lots or batches of such product follow in numerical order and are manufactured in numerical sequence. In cases where dedicated equipment is employed, the records of cleaning, maintenance, and use shall be part of the batch record. The persons performing and double-checking the cleaning and

maintenance (or, if the cleaning and maintenance is performed using automated equipment under Sec. 211.68, just the person verifying the cleaning and maintenance done by the automated equipment) shall date and sign or initial the log indicating that the work was performed. Entries in the log shall be in chronological order.

Subpart D—Equipment

Sec. 211.67—Equipment cleaning and maintenance

- (a) Equipment and utensils shall be cleaned, maintained, and, as appropriate for the nature of the drug, sanitized and/or sterilized at appropriate intervals to prevent malfunctions or contamination that would alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug product beyond the official or other established requirements.
- (b) Written procedures shall be established and followed for cleaning and maintenance of equipment, including utensils, used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product. These procedures shall include, but are not necessarily limited to, the following:
- (1) Assignment of responsibility for cleaning and maintaining equipment;
  - (2) Maintenance and cleaning schedules, including, where appropriate, sanitizing schedules;
  - (3) A description in sufficient detail of the methods, equipment, and materials used in cleaning and maintenance operations, and the methods of disassembling and reassembling equipment as necessary to assure proper cleaning and maintenance;
  - (4) Removal or obliteration of previous batch identification;
  - (5) Protection of clean equipment from contamination prior to use;
  - (6) Inspection of equipment for cleanliness immediately before use.
- (c) Records shall be kept of maintenance, cleaning, sanitizing, and inspection as specified in §211.180 and 211.182.

캐나다 GUI-0104

C.02.007-위생

9. 원료의약품 제조에 사용되는 설비의 세척 및 일련의 출하에 대해 문

서화된 절차가 있어야 한다. 작업원이 각 유형의 설비를 세척하는데 충분히 상세한 세척절차를 마련하여야 한다. 이는 인수인계가 가능하고 효과적으로 작성 되어야 하며, 다음의 사항을 포함해야 한다:

- 설비의 세척에 대한 책임부여
- 살균을 포함한 세척 일정
- 장비의 세척에 사용되는 세척액(분말)을 포함하는 세척 방법 및 재료에 대한 설명
- 적절한 세척을 위해 장비를 분해 및 재조립하는 것에 대한 설명
- 이전 배치 확인물에 대한 제거의 설명
- 사용전 설비의 교차오염을 방지하는 방법에 대한 설명
- 사용직전 장비의 청결상태를 점검
- 공정의 종료와 장비의 세척사이 최대시간 설정

## 9. 기준 라. 9)

작업소, 보관소로 벌레나 쥐 등이 출입하지 못하는 구조의 건축물이어야 하며, 보조적으로 벌레나 쥐가 들어오지 못하도록 방충시설과 방서시설을 설치하는 등 적절한 조치를 취하여야 한다.

특히, 제초제나 살충제와 같은 매우 유독한 비의약품 자재의 제조행위(칭량, 제분, 혹은 포장)는 원료의약품 생산하는 제조소 내 시설 및 설비를 통해 이루어져서는 안 된다. 이러한 매우 유독한 비의약품 자재들은 보관 및 취급 시 원료의약품과 분리되어야 한다.

### 참고자료

#### 캐나다 GUI-0104

##### C.02.004 - Premises

15. Any production activities (including weighing, milling, or packaging) of highly toxic non-pharmaceutical materials such as herbicides and pesticides should not be conducted using the buildings and/or equipment being used for the production of APIs. Handling and storage of these highly toxic non-pharmaceutical materials should be separate from APIs.

## 10. 기준 라. 10)

건물 및 인접 구역에서 나오는 하수, 폐기물 및 기타 쓰레기(예: 제조 시 발생하는 고체, 액체, 또는 기체 부산물)는 안전하고 위생적인 방법으로 적시에 처리하여야 한다. 폐기물 용기 및 배관 또는 각각은 명확히 식별되어야 한다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 4. BUILDINGS AND FACILITIES

4.60 Sewage, refuse, and other waste (e.g., solids, liquids, or gaseous by-products from manufacturing) in and from buildings and the immediate surrounding area should be disposed of in a safe, timely, and sanitary manner. Containers and/or pipes for waste material should be clearly identified.

#### 미국 Title 21 CFR Part 211

##### Subpart C-건물 및 시설

##### Sec. 211.50 - 오수 및 폐기물

건물 및 인접 구역에서 발생하는 오수, 쓰레기 및 기타 폐기물은 안전하고 위생적인 방식으로 처리해야 한다.

##### Subpart C-Buildings and Facilities

##### Sec. 211.50 - Sewage and refuse

Sewage, trash, and other refuse in and from the building and immediate premises shall be disposed of in a safe and sanitary manner.

## 7. 원자재 관리

### 기 준

가. 원료약품 및 자재의 관리는 제6.2호다목 3) 및 4)에 따라 정기적으로

점검하여 제조 및 품질관리에 지장이 없도록 유지·관리하고 해당 내용을 기록하여야 한다.

나. 반입된 원자재는 시험결과 적합판정이 날 때까지 격리·보관하여야 한다. 다만, 적합판정을 받은 원자재와 확실하게 구분할 수 있는 대책이 마련되어 있는 경우에는 그러하지 아니하다.

다. 반입된 원자재의 외관 및 표시사항을 확인하고 제조번호가 없는 경우에는 관리번호를 부여하여 겉포장의 먼지를 제거한 후 보관하여야 한다.

라. 원자재가 반입되면 제조단위 또는 관리번호별로 시험용 검체를 채취하고 시험 중임을 표시하며, 검체의 용기·포장에 검체명, 제조번호, 채취일자, 채취자 등을 표시하여야 한다.

## 해설

### 1. 기준 가.

가. 물품의 입고, 확인, 격리, 보관, 취급, 검체채취, 시험 및 적부판정을 규정하는 문서화된 절차가 있어야 한다.

나. 중간체 및 원료의약품 또는 각각의 제조업자는 중요 물품 공급업체를 평가하는 시스템을 갖추어야 한다.

다. 물품은 정해진 규격에 따라 품질부서의 승인을 받은 공급업체로부터 구매하여야 한다.

라. 중요 물품의 공급업체가 그 물품의 제조업자가 아닌 경우 제조업자명과 주소를 중간체 및 원료의약품 또는 각각의 제조업자가 알고 있어야 한다.

마. 중요 원료약품의 공급원을 변경하는 경우에는 동 가이드스 13. 변경관리에 따라 처리하여야 한다.

## 참고자료

### PIC/S PART II

#### 7. MATERIALS MANAGEMENT

7.10 There should be written procedures describing the receipt, identification, quarantine, storage, handling, sampling, testing, and

approval or rejection of materials.

7.11 Manufacturers of intermediates and/or APIs should have a system for evaluating the suppliers of critical materials.

7.12 Materials should be purchased against an agreed specification, from a supplier or suppliers approved by the quality unit(s).

7.13 If the supplier of a critical material is not the manufacturer of that material, the name and address of that manufacturer should be known by the intermediate and/or API manufacturer.

7.14 Changing the source of supply of critical raw materials should be treated according to Section 13, Change Control.

## 2. 기준 나.

반입된 원자재는 품질(보증)부서 검사 결과 적합판정이 날 때까지 격리·보관하여야 한다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 7. 원자재 관리

7.20 물품이 입고되면 이를 인수하기 전에 물품의 각 용기 또는 용기군 별로 표시사항의 정확성(공급업체가 사용하는 명칭과 자체 명칭이 다를 경우 그 상관관계 포함), 용기파손, 봉합의 파손, 훼손 또는 오염여부를 육안으로 검사하여야 한다. 물품은 검체를 채취하여 적절히 검사 또는 시험하여 사용 승인이 날 때까지 격리하여야 한다.

##### 9. 원료의약품 및 중간체의 포장과 식별 표시

9.10 포장 및 표시자재의 입고, 식별, 격리, 검체 채취, 검사 및 시험 또는 각각, 사용승인과 취급을 기술한 문서화된 절차가 있어야 한다.

#### 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart E-원료, 의약품 용기 및 마개의 관리

Sec. 211.82-미시험 원료, 의약품 용기, 마개의 입고 및 보관

(b) 원료, 의약품 용기 및 마개는 적절한 경우에 시험 또는 검사를 실

시하고 사용 승인을 받을 때까지 격리 상태에서 보관하여야 한다.  
보관 방법은 211.80항의 기준에 따른다.

Sec. 211.84-원료, 의약품 용기 및 마개의 시험과 승인 또는 부적합 판정

- (a) 품질관리조직(QCU)이 검체를 채취하여 상황에 따라 시험 또는 검사를 실시한 다음에 사용 승인을 하기까지 원료, 의약품 용기 및 마개 각 로트의 사용을 보류해야 한다.

#### Subpart E-Control of Components and Drug Product Containers and Closures

Sec. 211.82-Receipt and storage of untested components, drug product containers, and closures

- (b) Components, drug product containers, and closures shall be stored under quarantine until they have been tested or examined, whichever is appropriate, and released. Storage within the area shall conform to the requirements of Sec. 211.80.

Sec. 211.84-Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures

- (a) Each lot of components, drug product containers, and closures shall be withheld from use until the lot has been sampled, tested, or examined, as appropriate, and released for use by the quality control unit.

#### 캐나다 GUI-0104

##### C.02.014 - 품질관리부서

2. 자재 사용(예: 격리장소에서의 출하, 평가 대기중인 원료 혹은 반제품의 사용)에 대한 적절한 시스템이 없다면 품질부서의 자재에 대해 적합한 평가가 없을시 출하 혹은 사용이 금지 되어야 한다.
4. 품질관리부서에 의해 출하된 후 원료의약품은 타 기관에 유통을 위해서만 출하되어야 한다. 회사의 관리 하에 원료의약품의 이송 시 다른 품목과의 격리가 필요하고 품질관리부서의 승인 및 적절한 관리, 문서화 작업이 이루어져야 한다.

##### C.02.014 - Quality Control Department

2. No materials should be released or used before the satisfactory completion of evaluation by the quality unit(s) unless there are

appropriate systems in place to allow for such use (e.g. release under quarantine or the use of raw materials or intermediates pending completion of evaluation).

4. APIs should only be released for distribution to third parties after they have been released by the quality unit(s). APIs can be transferred under quarantine to another unit under the company's control when authorized by the quality unit(s) and if appropriate controls and documentation are in place.

### 3. 기준 다.

- 가. 물품이 입고되면 이를 인수하기 전에 물품의 각 용기 또는 용기군별로 표시사항의 정확성(공급업체가 사용하는 명칭과 자체 명칭이 다를 경우 그 상관관계 포함), 용기파손, 봉합의 파손, 훼손 또는 오염여부를 육안으로 검사하여야 한다. 물품은 검체를 채취하여 적절히 검사 또는 시험하여 사용 승인이 날 때까지 격리하여야 한다.
- 나. 새로 입고된 물품을 기존 재고와 섞기 전에(예: 저장고에 보관된 용매나 재고물품) 물품의 명칭이 정확한지 확인하고 시험을 실시한 후 적합한 경우 사용 승인하여야 한다. 새로 입고된 물품을 기존 재고와 잘못 섞이는 것을 방지하는 절차가 있어야 한다.
- 다. 벌크원료를 비전용 탱크로 납품받는 경우 탱크에 의한 교차오염이 없다는 것을 보증하여야 한다. 이를 위한 방법으로 다음 항목들 중 하나 또는 그 이상을 포함시킬 수 있다.
  - 1) 세척증명서
  - 2) 미량 잔류 불순물 시험
  - 3) 공급업체 평가.
- 라. 대용량 보관 컨테이너 및 이에 부착된 매니폴드(manifold), 충전 및 배관에 적절한 식별표시를 하여야 한다.
- 마. 물품의 각 용기 또는 용기군(제조단위)별로 고유코드, 제조번호 또는 입고번호를 부여하여 식별하여야 한다. 이 번호를 각 제조단위의 사용 기록에 이용하여야 한다. 각 제조단위의 상태를 확인하는 시스템을 갖추어야 한다. 제조번호의 경우 제조처의 것을 사용하거나 제조처에 의한 제조번호가 부여되지 않은 경우 자사에서 정한 규정에 따라 관리번호를 부여할 수 있다.
- 바. 포장 및 표시자재의 입고, 식별, 격리, 검체 채취, 검사 및 시험 또는 각

각, 사용승인과 취급을 기술한 문서화된 절차가 있어야 한다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

**7. MATERIALS MANAGEMENT**

7.23 Large storage containers, and their attendant manifolds, filling and discharge lines should be appropriately identified.

7.24 Each container or grouping of containers (batches) of materials should be assigned and identified with a distinctive code, batch, or receipt number. This number should be used in recording the disposition of each batch. A system should be in place to identify the status of each batch.

**9. PACKAGING AND IDENTIFICATION LABELLING OF APIs AND INTERMEDIATES**

**미국 Title 21 CFR Part 211**

**Subpart E - 원료, 의약품 용기 및 마개의 관리**

**Sec. 211.82 - 미시험 원료, 의약품 용기, 마개의 입고 및 보관**

(a) 원료, 의약품 용기 및 마개가 입고되면 접수하기에 앞서, 각 컨테이너 또는 컨테이너 그룹별로 내용물 관련 라벨 표시의 적절성, 컨테이너의 손상 또는 밀봉 상태의 파손 여부, 오염 여부를 육안으로 검사하여야 한다.

(b) 원료, 의약품 용기 및 마개는 적절한 경우에 시험 또는 검사를 실시하고 사용 승인을 받을 때까지 격리 상태에서 보관하여야 한다. 보관 방법은 211.80항의 기준에 따른다.

**Subpart E - Control of Components and Drug Product Containers and Closures**

**Sec. 211.82 - Receipt and storage of untested components, drug product containers, and closures**

(a) Upon receipt and before acceptance, each container or grouping of containers of components, drug product containers, and closures shall be examined visually for appropriate labeling as to contents,

container damage or broken seals, and contamination.

#### 4. 기준 라.

- 가. 아래 다목에 기재된 물품을 제외하면, 물품의 각 제조단위를 확인하기 위해 최소한 한 가지 이상의 시험을 실시하여야 한다. 제조업자가 공급업체를 평가하는 시스템을 갖추고 있는 경우, 그 밖의 시험을 수행하는 대신 공급업체의 시험성적서로 대체할 수 있다.
- 나. 공급업체 승인에는 제조업자가 지속적으로 규격에 맞는 물품을 공급할 수 있다는 적절한 증거(예: 과거 품질 이력)를 제공하는 평가가 포함되어야 한다. 자체 시험을 축소하기 전에 최소한 3개 이상의 제조단위에 대해 모든 항목의 시험을 실시하여야 한다. 다만, 최소한 적절한 주기로 모든 항목의 시험을 수행하고 공급업체의 시험성적서와 비교하여야 한다. 공급업체의 시험성적서의 신뢰성을 정기적으로 확인하여야 한다.
- 다. 공정 보조물, 위해성 또는 고독성 원료약품, 기타 특수 물품 또는 업체의 관리 하에서 다른 부서로 이전되는 물품의 경우, 이러한 물품이 설정된 규격에 부합함을 증명하는 해당 제조업자의 시험성적서가 있다면 시험을 실시할 필요가 없다. 용기에 대한 육안 검사, 표시재료, 제조번호 기록은 이러한 물품의 확인에 도움이 되어야 한다. 이러한 물품에 대해 현장시험을 실시하지 않은 경우 이에 대한 타당성을 증명하고 문서화하여야 한다.
- 라. 채취된 검체는 물품의 해당 제조단위를 대표하여야 한다. 검체 채취방법에는 검체를 채취할 용기의 수, 용기 중 검체 채취할 부분, 각 용기에서 채취할 검체의 양을 구체적으로 명시하여야 한다. 검체 채취할 용기 수와 채취량은 물품의 중요도, 물품의 변이성, 공급업체의 과거 품질 이력, 시험 필요량을 고려한 검체 채취 계획에 근거하여야 한다.
- 마. 검체 채취는 정해진 장소에서 채취하고, 채취된 물품의 오염과 다른 물품의 오염을 방지하도록 설계된 절차에 따라 실시하여야 한다.
- 바. 검체를 채취하는 용기는 주의 깊게 연 다음 다시 닫아야 한다. 검체를 채취한 용기에는 검체를 채취하였음을 알 수 있도록 표시하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART II

7. 원자재 관리

7.20 원자재가 입고되면 이를 인수하기 전에 원자재 각 용기 또는 용기 그룹별로 표시사항의 정확성(공급자가 사용하는 명칭과 자체 명칭이 다를 경우 그 상관관계 포함), 용기파손, 밀봉파손 및 개봉흔적, 또는 오염여부를 육안으로 검사하여야 한다. 원자재는 검체를 채취하여 적절히 검사 또는 시험하여 사용 승인이 날 때까지 격리보관하여야 한다.

9. 원료의약품 및 중간체의 포장과 식별 표시

9.10 포장 및 표시자재의 입고, 식별, 격리, 검체 채취, 검사 및 시험 또는 각각, 사용승인과 취급을 기술한 문서화된 절차가 있어야 한다.

9.11 포장 및 표시자재는 설정된 규격에 적합하여야 한다. 설정된 규격에 적합하지 않는 자재는 작업에 사용되지 않도록 부적합 처리하여야 한다.

7. MATERIALS MANAGEMENT

7.30 At least one test to verify the identity of each batch of material should be conducted, with the exception of the materials described below in 7.32. A supplier's Certificate of Analysis can be used in place of performing other tests, provided that the manufacturer has a system in place to evaluate suppliers.

7.31 Supplier approval should include an evaluation that provides adequate evidence (e.g., past quality history) that the manufacturer can consistently provide material meeting specifications. Full analyses should be conducted on at least three batches before reducing in-house testing. However, as a minimum, a full analysis should be performed at appropriate intervals and compared with the Certificates of Analysis. Reliability of Certificates of Analysis should be checked at regular intervals.

7.32 Processing aids, hazardous or highly toxic raw materials, other special materials, or materials transferred to another unit within the company's control do not need to be tested if the manufacturer's Certificate of Analysis is obtained, showing that these raw materials conform to established specifications. Visual examination of containers, labels, and recording of batch numbers should help in establishing the identity of these materials. The lack of on-site

testing for these materials should be justified and documented.

7.33 Samples should be representative of the batch of material from which they are taken. Sampling methods should specify the number of containers to be sampled, which part of the container to sample, and the amount of material to be taken from each container. The number of containers to sample and the sample size should be based upon a sampling plan that takes into consideration the criticality of the material, material variability, past quality history of the supplier, and the quantity needed for analysis.

7.34 Sampling should be conducted at defined locations and by procedures designed to prevent contamination of the material sampled and contamination of other materials.

7.35 Containers from which samples are withdrawn should be opened carefully and subsequently reclosed. They should be marked to indicate that a sample has been taken.

## 9. PACKAGING AND IDENTIFICATION LABELLING OF APIs AND INTERMEDIATES

### 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart E-원료, 의약품 용기 및 마개의 관리

Sec. 211.80-공통

- (a) 원료, 의약품 용기 및 마개의 입고, 확인, 보관, 취급, 검체 채취, 시험 및 적/부 판정에 대하여 충분히 상세하게 기술한 절차 문서가 있어야 하며 이 절차 문서를 준수해야 한다.
- (b) 원료, 의약품 용기 및 마개는 항상 오염을 방지할 수 있는 방식으로 취급하고 보관해야 한다.
- (c) 의약품 용기 또는 마개 상자 또는 가방은 청소와 검사를 할 수 있도록 바닥에서 약간 띄우고 적절하게 공간을 두어 보관하여야 한다.
- (d) 원료, 의약품 용기 또는 마개 컨테이너 또는 컨테이너 그룹에 대하여 입고 당시의 로트별로 고유한 코드를 부여하고 식별 표시를 해야 한다. 이 코드는 각 로트의 처리내용을 기록하는데 이용된다. 각 로트에 대하여 “격리보관중”, “적합” 또는 “부적합”과 같이 현 상태를 적절하게 표시해야 한다.

Subpart E-Control of Components and Drug Product Containers and Closures

Sec. 211.80-General requirements

- (a) There shall be written procedures describing in sufficient detail the receipt, identification, storage, handling, sampling, testing, and approval or rejection of components and drug product containers and closures; such written procedures shall be followed.
- (b) Components and drug product containers and closures shall at all times be handled and stored in a manner to prevent contamination.
- (c) Bagged or boxed components of drug product containers, or closures shall be stored off the floor and suitably spaced to permit cleaning and inspection.
- (d) Each container or grouping of containers for components or drug product containers, or closures shall be identified with a distinctive code for each lot in each shipment received. This code shall be used in recording the disposition of each lot. Each lot shall be appropriately identified as to its status (i.e.,quarantined, approved, or rejected).

## 8. 제조 및 공정관리

### 8.1 제조공정관리

기 준
-----

가. 원료의약품의 제조단위마다 다음 사항이 포함된 제조기록서를 작성해야 하되, 제조기록서는 제조지시서와 통합하여 작성할 수 있다.

- 1) 원료의약품명, 성질·상태
- 2) 제조번호, 제조연월일 및 유효기한 또는 사용기한
- 3) 제조단위
- 4) 원료약품의 분량, 제조단위당 실 사용량 및 시험번호와 실 사용량이 기준량과 다를 경우에는 그 사유 및 산출근거
- 5) 공정별 작업내용 및 수율과 수율관리기준을 벗어난 경우에는 그 사유
- 6) 공정 중의 시험결과 및 부적합 판정을 받은 경우에 취한 조치
- 7) 중요공정에서의 작업원의 성명, 확인자의 서명, 작업연월일 및 작업시간

8) 사용한 표시재료의 시험번호 또는 관리번호와 견본

9) 중요 사용 기계·설비의 번호 또는 코드

10) 특이사항(관찰사항 등)

나. 해당 작업에 종사하지 아니하는 자의 작업소 출입을 제한하여야 한다.

다. 작업 전에 시설 및 기구의 청결상태를 확인하여야 한다.

라. 작업 중인 작업실과 보관용기 및 기계·설비에는 원료의약품명과 제조번호 등을 표시하여야 한다.

마. 중간체는 원료 의약품의 균질성을 확보하기 위하여 필요한 공정에서 적절한 시험을 하여 원료 의약품의 규격에 맞도록 하여야 한다.

바. 중간체는 신속하게 제조공정을 완료하되, 보관 시에는 품질이 변하지 아니하도록 보관하여야 한다.

사. 이론 생산량과 실 생산량을 비교하여 수율관리기준을 벗어난 경우에는 그 원인을 조사하고 대책을 수립하여 시행하여야 한다.

아. 원료의약품을 제조하는 경우에는 미생물의 오염방지에 유의하고 청정 등급에 맞도록 관리하여야 한다.

자. 멸균조작이 필요한 원료 의약품은 멸균 전과 멸균 후의 중간체 상호 간에 혼동이 일어나지 아니하도록 관리하여야 한다.

차. 제조용수의 수질을 작업 시마다 규정된 방법에 따라 확인하여야 한다.

카. 제조공정 중 기준일탈한 중간체 및 원료의약품을 재가공하는 경우에는 품질(보증)부서 책임자의 승인을 받아야 하며, 그 기록을 보관하여야 한다.

타. 원료의약품의 품질을 보증하기 위하여 중요 공정에 설정된 작업시간을 벗어난 경우에는 원료의약품의 품질에 영향이 없음을 규명하고 그 관련기록을 보관하여야 한다.

파. 한약원료의 제조공정은 다음 사항을 준수하여야 한다.

1) 원생약을 세척, 절단 및 단순 가공하는 경우에도 이 기준에서 정한 바에 따라 관리하여야 한다.

2) 한약분말을 제조하는 경우 연속 작업으로 분쇄한 양을 제조단위로 관리하며 혼합 생약을 분말로 제조하여서는 아니 된다.

3) 독성 한약 또는 미량의 한약을 분말로 제조하는 경우 교차오염 등에 대한 대책을 마련하고 특별히 주의하여야 한다.

4) 한약엑스를 제조하는 경우 농축기 1대가 수용할 수 있는 양을 제조단위로 관리한다. 다만, 2대의 농축기로 농축하여 1대의 혼합기로 합하는 경우 혼합기의 용량을 제조단위로 할 수 있다.

## 해설

### 1. 기준 가.

- 1) 제조지시서는 제조공정 중의 혼동이나 착오를 방지하고 제조계획에 따라 작업이 올바르게 이루어지도록 하기 위하여 제조단위(로트)별로 작성·발행하는 것이며, 제조기록서는 별도로 작성하지 않고 제조지시서와 제조기록서를 통합하여 제조지시 및 기록서로 운영한다. 제조지시서는 작업 내용을 가능한 구체적으로 상세하게 공정별로 구분하여 작성하여야 한다.
- 2) 제조기록은 제조번호별로 작성하되 각 공정마다 작성하여야 하며, 위탁자와 수탁자 간에 책임을 명확히 한 제조 및 품질 관련 계약서를 작성하고, 위탁자와 수탁자는 위탁자가 수탁자의 제조 및 품질 관리기록서의 적정성을 검토·승인할 수 있는 문서화된 절차를 각각 마련하여야 한다.
- 3) 제조 및 품질 관련 계약서에는 다음의 사항을 포함하여야 한다.
  - 가) 위탁자와 수탁자의 GMP 책임을 상세하게 규정하는 내용
  - 나) 의약품 제조판매품목 허가(신고)된 내용을 준수하는 내용
  - 다) 위탁자가 수탁자의 제조 및 품질관리(GMP) 시설의 GMP 준수여부를 평가(현장실사 포함)할 수 있도록 허용하는 내용
  - 라) 위탁자가 수탁자의 제조 및 품질 관리기록서에 접근할 수 있도록 허용하는 내용 및 관련 기록의 보관기간
  - 마) 공정, 설비, 시험방법, 규격 또는 기타 계약 요건은 위탁자가 이를 알고 승인하지 않는 한 변경하지 않는다는 내용
  - 바) 기타 품질관리에 필요한 사항
- 4) 각종 제조 및 공정관리 작업을 수행할 때 문서화된 규정에서 벗어난 경우에 이를 기록하고 그 타당성을 밝혀야 한다.
- 5) 제조기록서는 발행하기 전에 정확한 개정본이며 해당 원본 제조지시서를 판독 가능하게 정확히 복사한 것인지 확인하여야 한다.

## 참고자료

### PIC/S PART II

6. 문서관리 및 기록
  - 6.5 제조기록서 (제조 및 관리기록서)

6.50 각 중간체 및 원료의약품에 대해 제조기록서를 작성하여야 하며 제조기록서에는 각 제조단위의 생산과 관리에 관련된 전체 정보가 포함되어야 한다. 제조기록서는 발행하기 전에 정확한 개정본이며 해당 원본 제조지시서를 판독 가능하게 정확히 복사한 것인지 확인하여야 한다. 제조기록서를 별도로 작성해야 하는 경우 그 문서에는 현재 유효한 표준 제조지시서에 대한 참조 표기가 포함되어야 한다.

6.51 제조기록서를 발행할 때 고유한 제조번호 또는 식별번호를 부여하고 일자를 기재하고 서명하여야 한다. 연속 생산의 경우, 일시를 포함한 제품코드를 최종 번호가 부여되기 전까지 고유식별번호로 사용할 수 있다.

6.52 제조기록서(제조 및 관리기록서)의 각 중요 단계 완료를 기록할 때에는 다음 사항을 포함하여야 한다.

- 일자, 적절한 경우 시간
- 사용되는 주요 설비(예: 반응기, 건조기, 등)
- 제조 중 사용한 원료약품, 중간체 또는 모든 재가공 물품의 무게, 측정값 및 제조번호를 포함하는 각 제조단위의 구체적인 사항
- 중요 공정 변수별 실제 기록 결과
- 모든 검체 채취사항
- 작업 시 각 중요 단계를 실시자, 직접 감독 또는 확인한 자의 서명
- 공정관리 및 실험실 시험 결과
- 적절한 단계 또는 시간별 실제 수율
- 중간체 또는 원료의약품 포장 및 표시재료에 대한 설명
- 시판용으로 제조된 경우 원료의약품 또는 중간체의 대표 표시재료
- 발견된 모든 이탈사항, 그에 대한 평가, 실시된 조사(해당되는 경우) 또는 별도로 보관하는 경우 이러한 조사에 대한 참조표기
- 출하시험 결과

## 8. 생산 및 공정 중 관리

### 8.1 생산 작업

8.10 중간체 및 원료의약품 제조에 사용되는 원료약품은 사용 적합성에 영향을 미치지 않는 적절한 조건하에서 칭량하거나 측정하여야 한다. 칭량 및 측정 장치는 사용 목적에 적합한 정확성을 갖추어야 한다.

8.12 중요한 칭량, 측정 또는 작은 단위로 나누는 작업에는 입회자를

두거나 그와 동등한 수준으로 관리하여야 한다. 사용하기 전에 생산 작업원은 생산하고자 하는 중간체 또는 원료의약품의 제조기록서에 명시된 물질인지 여부를 확인하여야 한다.

8.13 기타 중요 활동에는 입회자를 두거나 그와 동등한 수준으로 관리하여야 한다.

8.15 모든 일탈은 문서화되고 설명되어야 한다. 중대한 일탈에 대해서는 조사를 실시하여야 한다.

## 6. DOCUMENTATION AND RECORDS

6.5 Batch Production Records (Batch Production and Control Records)

## 8. PRODUCTION AND IN-PROCESS CONTROLS

8.1 Production Operations

8.15 Any deviation should be documented and explained. Any critical deviation should be investigated.

### 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F-생산 및 공정 관리

§211.100 절차 문서; 일탈

(a) 의약품이 목표로 하거나 보유하는 것으로 표시한 확인, 함량, 품질 및 순도를 확보하도록 생산 및 공정 관리에 대한 절차 문서를 구비해야 한다. 절차 문서는 이 서브파트에 제시된 모든 기준을 포함해야 한다. 이들 절차 문서와 이의 변경은 적절한 조직 단위에서 초안을 작성하고 검토 및 승인을 거쳐 품질관리조직(QCU)의 검토와 승인을 받아야 한다.

(b) 생산 및 공정 관리 문서 절차에 따라 각종 생산 및 공정 관리 업무를 수행해야 하며, 업무 행위 당시에 기록을 하여야 한다. 문서 절차에서 벗어난 모든 일탈 사항을 기록하고 그의 타당성을 증명해야 한다.

§211.101 원료관리

목표로 하거나 보유하는 것으로 표시한 확인, 함량, 품질 및 순도를 생산된 의약품이 보유하도록 생산 및 공정 관리 문서 절차를 설계해야 하며 다음 사항을 포함해야 한다.

(a) 표시량 또는 설정량 대비 100% 이상의 활성 성분을 제공할 의도로 배치를 조제해야 한다.

(b) 의약품 제조용 원료를 적절하게 칭량, 측정 또는 분할해야 한다. 어떤 원료를 원래의 컨테이너에서 다른 컨테이너로 옮기는 경우, 새로운 컨테이너에는 다음 사항이 표시되어야 한다.

- (1) 원료명 또는 품목 번호
- (2) 입고 또는 관리번호
- (3) 신규 컨테이너 내의 중량 또는 측정량
- (4) 원료를 사용하여 제조될 배치에 관한 사항  
(제품명, 함량 및 로트 번호 포함)

(c) 원료의 칭량, 측정 또는 분할 작업을 적절하게 관리 감독해야 한다. 제조에 투입될 각 원료 컨테이너에 대하여, 또 다른 작업원이 다음 사항을 확인해야 한다.

- (1) 원료가 품질관리조직(QCU)에서 사용 승인된 것인지 여부
- (2) 중량 또는 측정량이 배치 생산 기록서에 명기된 바와 일치하는지 여부
- (3) 컨테이너가 적절히 표시되어 있는지 여부. 칭량, 측정, 또는 분할 작업을 섹션 211.68에 따른 자동화 설비가 수행한다면, 이 섹션의 (c)(1), (c)(2), (c)(3)을 확인하는데 한 사람만 필요하다.

(d) 한 작업원이 각 원료를 배치에 투입하고 다른 작업원이 이를 확인하거나, 원료를 섹션 211.68에 따른 자동화 설비가 투입한다면, 한 사람이 확인한다.

#### Subpart F-Production and Process Controls

§211.100 Written procedures; deviations

§211.101 Charge-in of components

Written production and control procedures shall include the following, which are designed to assure that the drug products produced have the identity, strength, quality, and purity they purport or are represented to possess:

- (a) The batch shall be formulated with the intent to provide not less than 100 percent of the labeled or established amount of active ingredient.
- (b) Components for drug product manufacturing shall be weighed, measured, or subdivided as appropriate. If a component is removed from the original container to another, the new container shall be identified with the following information:
  - (1) Component name or item code;

- (2) Receiving or control number;
  - (3) Weight or measure in new container;
  - (4) Batch for which component was dispensed, including its product name, strength, and lot number.
- (c) Weighing, measuring, or subdividing operations for components shall be adequately supervised. Each container of component dispensed to manufacturing shall be examined by a second person to assure that:
- (1) The component was released by the quality control unit;
  - (2) The weight or measure is correct as stated in the batch production records;
  - (3) The containers are properly identified. If the weighing, measuring, or subdividing operations are performed by automated equipment under Sec. 211.68, only one person is needed to assure paragraphs (c)(1), (c)(2), and (c)(3) of this section.
- (d) Each component shall either be added to the batch by one person and verified by a second person or, if the components are added by automated equipment under Sec. 211.68, only verified by one person.

## 캐나다 GUI-0104

### 5. 규정의 해석

#### 제조관리

#### C.02.011

45. 원료의약품에 대해 제조기록서를 작성하여야 하며 제조기록서에는 각 제조 단위의 생산과 관리에 관련된 전체 정보가 포함되어야 한다. 제조 기록서는 정확한 버전이며 해당하는 제조지시서의 판독 가능한 정확한 복제본인지 발행하기 전에 확인하여야 한다. 제조 기록서를 원본문서의 각 부분으로 만드는 경우 그 문서에는 현재 사용되는 제조지시서에 대한 참조 표기가 포함되어야 한다.
46. 제조기록서에는 고유한 제조번호 또는 식별번호를 매기고 발행할 때 일자를 기재하고 서명하여야 한다. 연속 생산의 경우 일시를 포함한 제품코드를 최종 번호가 부여되기 전까지 고유식별번호로 사용할 수 있다.
47. 제조기록서(제조 및 관리기록서)의 각 중요 단계 원료를 기록할

때에는 다음 사항을 포함하여야 한다.

- 일자와, 적절한 개시하고 중요한 중간 단계 (혼합, 가열, 등)의 생산의 완료의 시간;
  - 사용되는 주요 설비(예를 들어 반응기, 건조기, 등)
  - 제조 중 사용한 원료, 중간체 또는 모든 재가공 원료의 질량, 부피 및 제조번호를 포함하는 각 제조단위의 구체적인 사항
  - 중요 공정 변수별 실제 기록 결과
  - 모든 검체 채취사항
  - 작업 시 각 중요 단계를 실시, 직접 감독 또는 확인한 자의 서명
  - 공정관리 및 실험실 시험 결과
  - 적절한 단계 또는 시간별 실제 수율
  - 원료의약품 포장 및 라벨에 대한 설명
  - 시판된 경우 원료의약품 또는 중간체의 대표 라벨
  - 발견된 모든 일탈사항, 그에 대한 평가, 실시된 조사(해당되는 경우) 또는 별도로 보관하는 경우 이러한 조사에 대한 참조번호
  - 출하시험 결과
  - 완료시, 공정 책임자의 서명
39. 중요한 칭량, 측정 또는 소분 작업에는 입회자를 두거나 그와 동등한 수준으로 관리하여야 한다. 사용하기 전에 제조 작업원은 제조 예정 중간체 또는 원료의약품용 제조기록서에 규정된 원자재인지 여부를 확인하여야 한다.
40. 기타 중요 작업에는 입회자를 두거나 그와 동등한 수준으로 관리하여야 한다.

해석

6. 모든 일탈은 문서화하고 설명하여야 한다. 모든 중요 일탈에 대해서 조사를 실시하여야 한다.

## 5. Interpretation of Regulations

### Manufacturing Control

#### C.02.011

45. Batch production records should be prepared for each API and should include complete information relating to the production and control of each batch. The batch production record should be checked before issuance to assure that it is the correct version and a legible accurate reproduction of the appropriate

master production instruction. If the batch production record is produced from a separate part of the master document, that document should include a reference to the current master production instruction being used.

46. The batch production records should be numbered with a unique batch or identification number, dated and signed when issued. In continuous production, the product code together with the date and time can serve as the unique identifier until the final number is allocated.
39. Critical weighing, measuring, or subdividing operations should be witnessed or subjected to an equivalent control. Prior to use, production personnel should verify that the materials are those specified in the batch record for the intended API.
40. Other critical activities should be witnessed or subjected to an equivalent control.

#### Interpretation

6. Any deviation should be documented and explained. Any critical deviation (i.e. one which could affect the quality and/or purity of the API) should be investigated.

### 일본 MHLW Ordinance No. 179

#### 제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리

##### 제10조 제조관리

제조업체 등 품질 관리 부서가 체계적으로 적절 등 운영 절차에 따라 품질 관리에 관련된 업무를 수행하여야한다.

- (1) 제조 및 제조 과정 지시 사항, 주의 사항 및 기타 필요한 사항을 설명하는 제조 프로토콜을 유지
- (2) 제조 프로토콜에 따라 제품을 제조
- (3) 제조단위에 의해 제품의 제조 기록을 유지 및 관리(제조단위를 구성하지 않는 경우에는 제조단위에 의해)
- (4) 제품의 라벨링 및 포장 재료는 각 제조단위에 적합한지 여부를 확인, 확인 결과의 기록을 유지 및 관리
- (5) 제조단위에 의해 적절하게 등 제품, 저장 및 제어 장치에 의해 라벨링 및 포장 재료, 입고/출하를 관리하고, 그 기록을 유지 및 관리

- (6) 건물 및 시설의 청결을 확인하고 확인 결과에 대한 기록을 유지 및 관리
- (7) 작업원의 위생과 위생 유지 및 그 결과 기록을 유지 및 관리
- (8) 건물 및 시설의 정기 검사 및 유지 보수를 수행, 그 기록을 유지 및 관리 그리고 계량기를 적절하게 교정 수행 및 그 기록을 유지 및 관리
- (9) 제조, 보관, 입고/출하뿐만 아니라, 제조 관리가 제대로 수행되도록 위생관리도 확인하고, 품질 관리 부서에서 서면으로 확인의 결과를 보고함
- (10) 제조 관리에 필요한 기타 업무.

Chapter 2 Manufacturing Control and Quality Control in Manufacturing Sites of Drug Manufacturer, Etc.

Article 10 Manufacturing Control

A Manufacturer, Etc. shall require its Manufacturing Control Department to perform appropriately the following duties related to the manufacturing control in accordance with the Operating Procedures, Etc

- (1) To prepare and maintain a manufacturing protocol describing instructions, precautions and other necessary matters during the manufacturing process;
- (2) To manufacture the Products in accordance with the manufacturing protocol.
- (3) To prepare and maintain records of manufacturing the Products by Lot (by the manufacturing number in case of Products not constituting a Lot; the same hereinafter);
- (4) To confirm whether Labeling and Packaging Materials of Products are appropriate for each Lot, to prepare and maintain records of the confirmation results;
- (5) To store appropriately the Products, Etc. by Lot, and Labeling and Packaging Materials by Control Unit, manage their receipt/release, and to prepare and maintain records thereof;
- (9) To confirm from records of manufacturing, storage, receipt/release, as well as those of hygiene control that manufacturing control is properly performed, and to report the results of the confirmation in writing to the Quality Control Department;

(10) Other duties necessary for manufacturing control.

## 2. 기준 나.

- 1) 각 작업소는 적절한 작업환경을 유지하기 위하여 당해 작업에 종사하지 아니하는 자의 출입을 제한한다. 부득이하게 출입하는 경우에는 회사에서 규정한 작업소의 출입규정에 따른다.
- 2) 출입 허가를 받지 않은 자는 제조, 보관 및 품질관리 구역에 출입할 수 없도록 관리한다. 이들 구역에서 일하지 않는 작업원이 이들 구역을 통로로 이용해서는 안 된다.
- 3) 방문자 또는 교육훈련을 받지 않은 종업원은 되도록 제조구역 및 품질관리구역에 대한 출입을 제한한다. 필요 시 출입할 때 주의사항에 대해서도 교육한다.

### 참고자료

#### 캐나다 GUI-0104

##### 5. 규정의 해석

##### 제조 관리

##### C.02.011

1. 생산구역에 대한 출입은 지정된 인원으로 제한한다.

##### 5. Interpretation of Regulations

##### Manufacturing Control

##### C.02.011

1. Access to production areas is restricted to designated personnel.

#### WHO GMP Annex 3.

##### 9. 직원

##### 일반

- 9.5 허가 받지 않은 사람이 생산, 보관, QC 지역에 들어가지 못하게 조치를 취한다. 이들 지역에서 일하지 않는 작업원이 이들 지역을 통로로 이용해서는 안 된다.

##### 9. Personnel

General

9.5 Steps should be taken to prevent unauthorized people from entering production, storage and QC areas. Personnel who do not work in these areas should not use them as a passageway.

3. 기준 다.

작업 시작 전에 원료의약품과 직접 접촉하는 시설, 기구, 용기 등의 청결상태를 육안 또는 적절한 방법으로 확인·점검하여 전에 작업하였던 다른 의약품의 잔존유무 또는 이물의 혼입으로 인한 오염을 방지한다. 이 때 확인·점검한 결과를 기록(예 : 제조기록서, 제조위생관리기록서 등)한다.

참고자료

캐나다 GUI-0104

5. 규정의 해석

제조 관리

C.02.011

10. 원료 의약품을 제조, 포장 및 라벨링 되는 시설은 다음 작업에 필요한 모든 재료가 제거되었는지 확인하기 위해 사용하기 전에 즉시 검사해야 한다. 이 시험은 일괄 생산 기록, 시설 로그 또는 다른 문서 시스템에 기록해야 한다.

5. Interpretation of Regulations

Manufacturing Control.

C.02.011

10. Facilities where APIs are fabricated, packaged and labelled should be inspected immediately before use to ensure that all materials not needed for the next operation have been removed. This examination should be documented in the batch production records, the facility log, or other documentation system.

4. 기준 라.

1) 제조에 사용되고 있는 중요한 기계에는 제조하는 원료의약품의 품명과

제조번호를 표시한다. 작업실 전체에서 동일한 제조번호의 원료의약품을 제조할 때에는 작업실 출입구에 품명과 제조번호를 부착하여도 좋고 여러 개의 기계 또는 설비를 총체적으로 작동시키는 작업인 경우(예. 포장 작업 라인 등)에는 한 기계 또는 설비에 대표로 표시할 수 있다.

- 2) 1개 로트의 원료의약품을 생산하는 동안 사용되는 모든 혼합용기, 저장용기, 공정라인 및 중요기계에 대해서는 적절히 표시하여 언제라도 그 내용물과 필요하다면 그 로트의 진행단계를 알 수 있도록 하여야 한다.
- 3) 원료의약품을 제조할 때 사용한 특정 기계를 해당 제조기록서에 기록하여야 한다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 8. 생산 및 공정 중 관리

##### 8.1 생산 작업

8.11 물품을 추후 생산 작업에 사용하기 위해 작은 단위로 나누는 경우, 물품을 담는 용기는 적합하여야 하며 다음 정보를 표시하여야 한다.

- 물품명 및 품목 코드 또는 각각
- 입고 또는 관리번호
- 새로운 용기에 담긴 물품의 무게 또는 측정값
- 적절한 경우 재평가 또는 재시험일자

8.16 주요 설비의 공정 상태는 개별 설비에 또는 적절한 문서, 컴퓨터 제어 시스템이나 기타 대체 수단으로 표시되어야 한다.

#### 8. PRODUCTION AND IN-PROCESS CONTROLS

##### 8.1 Production Operations

8.16 The processing status of major units of equipment should be indicated either on the individual units of equipment or by appropriate documentation, computer control systems, or alternative means.

#### 미국 Title 21 CFR Part 211

##### Subpart F - 생산 및 공정 관리

##### §211.105 설비 표시

(a) 의약품 배치의 생산 시에 사용되는 모든 혼합 및 보관 컨테이너,

가공라인 및 주요 설비에 내용물 및 필요한 경우에는 배치의 제조 단계를 나타내도록 항상 적절하게 표시해야 한다.

- (b) 고유한 확인 번호 또는 코드로 주요 설비를 표시하고 이를 배치 생산기록서에 기록하여 의약품 각 배치 제조에 사용된 특정 설비를 보여줄 수 있어야 한다. 제조 시설에 특정 유형의 설비가 하나만 있는 경우, 고유 확인 번호 또는 코드 대신에 설비 명칭을 사용할 수도 있다.

Subpart F - Production and Process Controls

§211.105 Equipment identification

- (a) All compounding and storage containers, processing lines, and major equipment used during the production of a batch of a drug product shall be properly identified at all times to indicate their contents and, when necessary, the phase of processing of the batch.
- (b) Major equipment shall be identified by a distinctive identification number or code that shall be recorded in the batch production record to show the specific equipment used in the manufacture of each batch of a drug product. In cases where only one of a particular type of equipment exists in a manufacturing facility, the name of the equipment may be used in lieu of a distinctive identification number or code.

캐나다 GUI-0104

5. 규정의 해석

제조 관리

C.02.011

- 20. 장비 또는 분리 공정 분야는 제품 및 배치 번호의 이름, 적절한 방법으로 청결 상태 등의 내용에 관해서는 확인되어야 한다.
- 21. 주요 설비의 공정 상태는 개별 설비, 적절한 문서, 컴퓨터 제어 시스템 또는 기타 대체 수단으로 표시하여야 한다.

5. Interpretation of Regulations

Manufacturing Control

C.02.011

- 20. Equipment or segregated process areas should be identified as to its contents, including name of product and batch number, and its cleanliness status by appropriate means.
- 21. The processing status of major units of equipment should be indicated either on the individual units of equipment or by appropriate documentation, computer control systems, or alternative means.

5. 기준 마.

가. 공정검사 항목

- 1) 공정검사는 각 제조소에서 제조하는 의약품의 특성, 밸리데이션 자료를 근거하여 결정한다.
- 2) 공정검사 항목은 제품품질평가 등 관련 기록을 통해 조정할 수 있다.

나. 공정관리

- 1) 원료의약품의 균일한 품질을 보증하기 위해 각 제조단위의 공정 중 실시하는 시험 또는 검사를 문서화하여야 한다.
- 2) 부적합 판정을 받은 중간체는 구분·표시하여 제조 또는 가공공정에 사용되지 아니하여야 한다.
- 3) 공정관리는 자격을 갖춘 제조부서 작업원이 실시할 수 있으며 품질부서가 승인한 사전 설정 한계 내에서 이루어지는 조정은 품질부서의 사전 승인없이 실시할 수 있다. 모든 시험과 결과는 제조기록서에 모두 기록하여야 한다.
- 4) 검체채취의 계획 및 방법은 과학적으로 타당성이 있어야 하며, 다른 중간체 또는 원료의약품과의 오염을 방지하기 위하여 설정한 방법에 따라 검체를 채취한다.
- 5) 공정 모니터링 및 공정 조정 또는 각각을 목적으로 수행하는 공정 중 시험에 대한 기준일탈 조사는 일반적으로 필요하지 않다.

참고자료

PIC/S PART II

- 8. 생산 및 공정 중 관리
  - 8.3 공정 중 검체 채취 및 관리

- 8.30 진행상황을 점검하고 중간체와 원료의약품의 품질 특성에 변화를 일으킬 수 있는 공정단계의 수행을 관리하기 위해 문서화된 절차를 수립하여야 한다. 공정 중 관리와 그 허용 기준은 개발 단계 또는 지난 자료를 통해 얻은 정보를 근거로 정하여야 한다.
- 8.31 허용 기준과 시험의 유형 및 범위는 제조하는 중간체 또는 원료의약품의 특성, 실시하는 반응 또는 공정단계, 그리고 공정이 제품 품질의 변화에 미치는 영향의 정도에 따라 결정될 수 있다. 초기 공정 단계에는 비교적 덜 엄격한 공정관리를 적용할 수 있는 반면, 후기 공정단계(예: 분리 및 정제 단계)에는 엄격한 관리를 적용하는 것이 적절할 수 있다
- 8.32 관리 시점 및 방법을 포함한 중요 공정 중 관리(및 중요 공정 모니터링)는 문서로 작성하여야 하며 품질부서의 승인을 받아야 한다.
- 8.34 공정 중 물질, 중간체, 원료의약품의 검체 채취 방법에 대한 문서화된 절차가 있어야 한다. 검체 채취 계획과 절차는 과학적으로 타당한 검체 채취 방법에 근거하여야 한다.
- 8.35 검체 채취된 물질과 기타 중간체 또는 원료의약품의 오염을 방지할 수 있도록 설계된 절차를 사용하여 공정관리용 검체를 채취하여야 한다. 채취 이후 검체의 완전성을 보증할 수 있는 절차를 수립하여야 한다.

## 8. PRODUCTION AND IN-PROCESS CONTROLS

### 8.3 In-process Sampling and Controls

- 8.30 Written procedures should be established to monitor the progress and control the performance of processing steps that cause variability in the quality characteristics of intermediates and APIs. In-process controls and their acceptance criteria should be defined based on the information gained during the development stage or historical data.
- 8.31 The acceptance criteria and type and extent of testing can depend on the nature of the intermediate or API being manufactured, the reaction or process step being conducted, and the degree to which the process introduces variability in the product's quality. Less stringent in-process controls may be appropriate in early processing steps, whereas tighter controls may be appropriate

- for later processing steps (e.g., isolation and purification steps).
- 8.32 Critical in-process controls (and critical process monitoring), including the control points and methods, should be stated in writing and approved by the quality unit(s).
- 8.33 In-process controls can be performed by qualified production department personnel and the process adjusted without prior quality unit(s) approval if the adjustments are made within pre-established limits approved by the quality unit(s). All tests and results should be fully documented as part of the batch record.
- 8.34 Written procedures should describe the sampling methods for in-process materials, intermediates, and APIs. Sampling plans and procedures should be based on scientifically sound sampling practices.
- 8.35 In-process sampling should be conducted using procedures designed to prevent contamination of the sampled material and other intermediates or APIs. Procedures should be established to ensure the integrity of samples after collection.
- 8.36 Out-of-specification(OOS) investigations are not normally needed for inprocess tests that are performed for the purpose of monitoring and/or adjusting the process.

**미국 Title 21 CFR Part 211**

Subpart F-생산 및 공정 관리

§211.110 공정물품 및 의약품의 검체 채취와 시험

- (a) 의약품의 균일성과 완전성을 보증하기 위하여, 각 배치의 공정물품 중 적절한 검체를 대상으로 실시하는 시험 또는 검사와 공정관리(IPC)에 대해 기술한 절차 문서를 확립하고 이를 준수해야 한다. 공정물품 및 의약품의 특성 변화를 유발할 수 있는 제조 공정작업을 밸리데이션하고 결과를 모니터 하도록 상기 관리 절차를 확립해야 한다.
- (b) 상기 특성별 유효 공정 관리 규격은 의약품 최종 규격과 조화를 이루어야 하며, 가능하면 이전의 공정 평균값과 공정 가변 예상값을 토대로 설정하고, 적절한 경우에는 적합한 통계적 방법을 적용하여 결정해야 한다. 검체의 검사와 시험을 통해 의약품과 공정물품이 규격에 적합한지 확인해야 한다.

- (c) 품질관리조직(QCU)은 주요 공정 단계의 시작 또는 종료 시점이나 장기 보관 이후 등 생산 공정 중에, 공정물품에 대하여 확인, 함량, 품질 및 순도를 적절하게 시험하고 그 결과에 따라 적/부를 판정해야 한다.
- (d) 부적합 판정된 공정물품은 그 상태를 표시하고 격리 상태에서 보관하여, 제조 또는 가공 작업에 사용되지 않도록 해야 한다.

Subpart F-Production and Process Controls

§211.110 Sampling and testing of in-process materials and drug products

- (a) To assure batch uniformity and integrity of drug products, written procedures shall be established and followed that describe the in-process controls, and tests, or examinations to be conducted on appropriate samples of in-process materials of each batch. Such control procedures shall be established to monitor the output and to validate the performance of those manufacturing processes that may be responsible for causing variability in the characteristics of in-process material and the drug product.
- (b) Valid in-process specifications for such characteristics shall be consistent with drug product final specifications and shall be derived from previous acceptable process average and process variability estimates where possible and determined by the application of suitable statistical procedures where appropriate. Examination and testing of samples shall assure that the drug product and in-process material conform to specifications.
- (c) In-process materials shall be tested for identity, strength, quality, and purity as appropriate, and approved or rejected by the quality control unit, during the production process, e.g., at commencement or completion of significant phases or after storage for long periods.
- (d) Rejected in-process materials shall be identified and controlled under a quarantine system designed to prevent their use in manufacturing or processing operations for which they are unsuitable.

캐나다 GUI-0104

5. 규정의 해석

제조 관리

C.02.011

12. 채취하는 원자재와 기타 중간체 또는 원료의약품의 오염을 방지할 수 있도록 설계된 절차를 사용하여 공정관리용 검체 채취를 실시하여야 한다.
13. 진행상황을 모니터하고 원료의약품의 품질 특성에 변화를 일으키는 공정단계의 수행을 관리하기 위한 절차 문서를 확립하여야 한다. 공정 관리와 그 허용 기준은 개발 단계 또는 과거 데이터를 통해 얻은 정보를 바탕으로 설정하여야 한다.
14. 허용 기준과 시험의 유형 또는 범위는 제조하는 원료의약품의 특성, 실시하는 반응 또는 공정단계, 그리고 공정이 제품 품질의 변화에 미치는 영향의 정도에 따라 다르다. 초기 공정 단계에는 비교적 덜 엄격한 공정관리를 적용할 수 있는 반면, 후기 공정단계(예를 들어 분리 및 정제 단계)에는 엄격하게 관리하는 것이 적절하다.
15. 관리 포인트 및 방법을 포함한 중요 공정 관리( 및 중요 공정 모니터링)는 문서로 작성하여야 하며 이는 품질부서의 승인을 받아야 한다.
16. 공정관리는 자격을 갖춘 제조부서 작업원이 실시할 수 있으며 품질 부서가 승인한 사전 설정 한계 내에서 이루어지는 조정은 품질 부서의 사전승인 없이 실시할 수 있다. 모든 시험과 결과는 제조 기록서의 일부로 완전히 문서화 하여야 한다.
17. 공정 중 물질, 중간체, 원료의약품에 대한 검체 채취 방법을 절차 문서로 기술하여야 한다. 검체채취 계획과 절차는 과학적으로 타당한 검체 채취 방법에 근거하여야 한다.

5. Interpretation of Regulations

Manufacturing Control

C.02.011

13. Written procedures should be established to monitor the progress and control the performance of processing steps that cause variability in the quality characteristics of APIs. In-process controls and their acceptance criteria should be defined based on the information gained during the development stage or historical data.
16. In-process controls can be performed by qualified production

department personnel and the process adjusted without prior quality unit(s) approval if the adjustments are made within pre-established limits approved by the quality unit(s). All tests and results should be fully documented as part of the batch record.

## 6. 기준 바.

중간체의 보관 시 주의할 사항은 다음과 같다.

- 1) 오염 및 품질의 저하가 일어나지 않도록 보관하고, 각 보관용기에 품명, 제조번호, 공정명, 보관조건 등을 기록한다.
- 2) 시험 중 또는 시험완료 등 상태를 표시하여 구별할 수 있도록 보관한다.
- 3) 시험이 완료된 중간체는 품질저하가 일어나지 않도록 가능한 한 빨리 다음 공정으로 진행한다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 8. 생산 및 공정 중 관리

##### 8.2 시간 제한

8.21 다음 공정을 위해 보관 중인 중간체는 사용 적합성을 보증하기 위한 적절한 조건 하에 보관하여야 한다.

##### 8. PRODUCTION AND IN-PROCESS CONTROLS

##### 8.2 Time Limits

8.21 Intermediates held for further processing should be stored under appropriate conditions to ensure their suitability for use.

## 7. 기준 사.

생산 공정 중 지정된 단계에서 실제수율과 예상수율을 비교하여야 한다. 적절한 범위의 예상수율을 이전 실험, 파일럿규모 생산 또는 제조 자료에 근거하여 설정하여야 한다. 중요 공정 단계와 관련된 수율의 이탈은 관련 제조단위의 품질에 미치는 영향 또는 잠재적인 영향을 확인하기 위해 조사하여야 한다.

### 참고자료

**PIC/S PART II**

**8. PRODUCTION AND IN-PROCESS CONTROLS**

**8.1 Production Operations**

8.14 Actual yields should be compared with expected yields at designated steps in the production process. Expected yields with appropriate ranges should be established based on previous laboratory, pilot scale, or manufacturing data. Deviations in yield associated with critical process steps should be investigated to determine their impact or potential impact on the resulting quality of affected batches.

**미국 Title 21 CFR Part 211**

**Subpart F-Production and Process Controls**

**§211.103 수율 계산**

의약품 제조, 가공, 포장 또는 보관의 적정 단계가 완료되면, 실제 수율과 이론 수율 백분율을 계산해야 한다. 수율 계산을 한 작업원이 실시하고 다른 작업원이 독립적으로 확인하거나, 섹션211.68에 따른 자동화 설비가 수율을 계산한다면 한 사람이 독립적으로 확인한다.

**Subpart F-Production and Process Controls**

**§211.103 Calculation of yield**

**캐나다 GUI-0104**

**5. 규정의 해석**

**제조 관리**

**C.02.011**

7. 제조공정 중 지정된 단계에서 실제수율과 예상수율을 비교하여야 한다. 적절한 범위의 예상수율을 이전 시험, 파일럿규모 생산 또는 제조 데이터에 근거하여 설정하여야 한다. 중요 공정 단계와 연관된 수율의 일탈은 관련 제조단위의 품질에 미치는 영향 또는 잠재적인 영향을 확인하기 위해 조사하여야 한다.

**5. Interpretation of Regulations**

**Manufacturing Control**

C.02.011

## 8. 기준 아.

미생물의 오염도를 관리하는 원료의약품은 미생물 오염 방지를 위해 문서화된 절차를 마련하여야 한다.

### 참고자료

#### 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F-Production and Process Controls

§211.113 미생물 오염 관리

(a) 무균적일 필요가 없는 의약품의 바람직하지 않은 미생물 오염 방지를 위해 적절한 절차 문서를 확립하고 이를 준수해야 한다.

Subpart F-Production and Process Controls

§211.113 Control of microbiological contamination

(a) Appropriate written procedures, designed to prevent objectionable microorganisms in drug products not required to be sterile, shall be established and followed.

## 9. 기준 차.

제조용수 제조 시 시스템이 관리 범위 안에 있으며 적합한 품질의 물을 지속적으로 생산할 수 있다는 것을 보장하도록 관리한다. 제조공정에 사용하는 용수는 해당 품목 허가증의 규격에 적합한 것으로 한다.

- 1) 제조용수는 검증된 방법에 따라 시험주기를 정하여 시험할 수 있다.
- 2) 제조용수도 연간 품질평가를 실시하되 결과에 따라 시험주기를 조정할 수 있다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

4. 건물 및 시설

<p>4.3 제조용수</p> <p>4.30 원료의약품 제조에 사용되는 제조용수는 그 용도에 대한 적합성이 증명되어야 한다.</p>
<p>4. BUILDINGS AND FACILITIES</p> <p>4.3 Water</p>

10. 기준 카.

재가공과 관련하여 PIC/S, 미국, 캐나다에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

**참고자료**

<p><b>PIC/S PART II</b></p>
<p>8. 생산 및 공정 중 관리</p> <p>8.1 생산 작업</p> <p>8.17 재가공 또는 재작업 대상 물품은 무단 사용을 방지하기 위해 적절히 관리하여야 한다.</p> <p>14. 물품의 부적합 및 재사용</p> <p>14.2 재가공</p> <p>14.20 기준 또는 규격에 부합하지 않는 것을 포함하여 중간체 또는 원료의약품을 다시 공정에 투입하거나 수립된 제조공정의 일부인 결정화 단계 또는 기타 적절한 화학적 또는 물리적 조작 단계(예; 증류, 여과, 크로마토그래피, 분쇄)를 반복하여 재가공하는 것은 일반적으로 허용 가능한 것으로 간주된다. 다만, 이러한 재가공이 대부분의 제조단위에 사용된다면 이러한 재가공은 표준 제조공정의 일부로 포함되어야 한다.</p> <p>14.21 공정 중 관리 시험에서 그 단계가 불안전하다고 나타난 이후 해당 공정 단계를 계속하는 것은 정상적인 공정의 일부로 간주된다. 이는 재가공으로 간주되지 않는다.</p> <p>14.22 미반응물질을 공정으로 재투입하여 화학반응을 반복하는 것은 이것이 수립된 공정의 일부가 아닌 한 재가공으로 간주된다. 이러한 재가공을 하기에 앞서 부산물 또는 과반응 물질의 잠재적 형성으로 인해 중간체 또는 원료의약품의 품질이 부정적인 영향을</p>

받지 않음을 보증하기 위하여 신중한 평가가 이루어져야 한다.

## 8. PRODUCTION AND IN-PROCESS CONTROLS

### 8.1 Production Operations

8.17 Materials to be reprocessed or reworked should be appropriately controlled to prevent unauthorized use.

## 14. REJECTION AND RE-USE OF MATERIALS

### 14.2 Reprocessing

14.20 Introducing an intermediate or API, including one that does not conform to standards or specifications, back into the process and reprocessing by repeating a crystallization step or other appropriate chemical or physical manipulation steps (e.g., distillation, filtration, chromatography, milling) that are part of the established manufacturing process is generally considered acceptable. However, if such reprocessing is used for a majority of batches, such reprocessing should be included as part of the standard manufacturing process.

14.21 Continuation of a process step after an in-process control test has shown that the step is incomplete is considered to be part of the normal process. This is not considered to be reprocessing.

14.22 Introducing unreacted material back into a process and repeating a chemical reaction is considered to be reprocessing unless it is part of the established process. Such reprocessing should be preceded by careful evaluation to ensure that the quality of the intermediate or API is not adversely impacted due to the potential formation of by-products and over-reacted materials.

### 14.3 Reworking

14.30 Before a decision is taken to rework batches that do not conform to established standards or specifications, an investigation into the reason for nonconformance should be performed.

14.31 Batches that have been reworked should be subjected to appropriate evaluation, testing, stability testing if warranted, and documentation to show that the reworked product is of equivalent quality to that produced by the original process. Concurrent validation is often the appropriate validation approach

for rework procedures. This allows a protocol to define the rework procedure, how it will be carried out, and the expected results. If there is only one batch to be reworked, then a report can be written and the batch released once it is found to be acceptable

14.32 Procedures should provide for comparing the impurity profile of each reworked batch against batches manufactured by the established process. Where routine analytical methods are inadequate to characterize the reworked batch, additional methods should be used.

#### 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F-Production and Process Controls

§211.115 재가공

- (a) 표준 또는 규격에 부합하지 않는 배치의 재가공 시스템 및 재가공 배치가 설정된 모든 표준, 규격 및 특성에 부합되는지 확인하기 위한 조치사항을 규정한 절차 문서를 확립하고 이를 준수해야 한다.
- (b) 품질관리조직(QCU)의 검토와 승인 없이 재가공을 수행하여서는 안 된다.

Subpart F-Production and Process Controls

§211.115 Reprocessing

- (a) Written procedures shall be established and followed prescribing a system for reprocessing batches that do not conform to standards or specifications and the steps to be taken to insure that the reprocessed batches will conform with all established standards, specifications, and characteristics.
- (b) Reprocessing shall not be performed without the review and approval of the quality control unit.

#### 캐나다 GUI-0104

5. 규정의 해석  
제조 관리  
C.02.011

23. 재가공 또는 재작업 대상 원자재는 무단 사용을 방지하기 위해 적절히 관리하여야 한다.
5. Interpretation of Regulations Manufacturing Control C.02.011 23. Materials to be reprocessed or reworked should be appropriately controlled to prevent unauthorized use.

**11. 기준 타.**

제조공정의 설정된 작업시간과 관련하여 PIC/S, 미국에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

**참고자료**

<b>PIC/S PART II</b>
8. 생산 및 공정 중 관리 8.2 시간 제한 8.20. 표준제조지시서(제6.4호 나목 참조)에 시간제한이 명시되어 있는 경우 중간체 및 원료의약품의 품질을 보증하기 위하여 이러한 시간제한을 준수하여야 한다. 일탈은 문서화되고 평가되어야 한다. 목표값에 맞추기 위한 공정(예: pH 조정, 수소화 반응, 설정 규격을 맞추기 위한 건조 작업)을 실시할 때에는 공정 중 검체 채취 및 시험에 의해 반응 또는 공정 단계의 완료 여부가 결정되므로, 이 경우에는 시간제한이 적절하지 않을 수 있다.
8. PRODUCTION AND IN-PROCESS CONTROLS 8.2 Time Limits 8.20 If time limits are specified in the master production instruction (see6.41), these time limits should be met to ensure the quality of intermediates and APIs. Deviations should be documented and evaluated. Time limits may be inappropriate when processing to a target value(e.g., pHadjustment, hydrogenation, drying to predetermined specification) because completion of reactions or processing steps

are determined by in-process sampling and testing

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F-Production and Process Controls

§211.111 생산 시간 제한

의약품의 품질을 보증하기 위하여 적절한 경우에는 생산 단계별로 시간 제한을 설정해야 한다. 설정된 시간 제한을 지키지 못하는 일탈이 발생한 경우, 그러한 일탈이 의약품의 품질을 손상시키지 않는다면 허용될 수도 있다. 그러한 일탈에 대하여 타당성을 증명하고 문서화하여야 한다.

Subpart F-Production and Process Controls

§211.111 Time limitations on production

13. 기준 파.

1) 한약원료의 세척·건조·절단

가) 세척

- (1) 토사, 진흙, 표면미생물 등은 압축공기나 흐르는 물로 세척하는데 이때 수용성 성분의 용해를 최소화하기 위하여 세척시간을 가능한 한 SD단축한다.
- (2) 세척수로 처음에는 상수를, 마지막에는 정제수를 사용하는 것이 일반적이나, 상수가 한약의 품질에 영향을 미치지 않는다는 근거가 있을 때는 상수를 사용할 수 있다.

나) 한약원료의 건조

- (1) 건조가 충분하지 않으면 수분에 의한 가수분해, 효소에 의한 변질, 미생물의 오염, 해충의 서식 등을 일으키므로 충분히 건조한다.
- (2) 건조방법으로는 자연건조법, 가열통풍건조법, 진공건조법 및 동결건조법이 있다.

다) 절단

다음의 공정을 원활하게 하거나 포장하기 위하여 적당한 크기로 하는 것으로서 한약의 종류에 따라 절단크기, 길이, 모양을 다르게 한다.

- 2) 한약분말을 제조하는 경우 단일 제조단위 또는 관리단위의 원료한약을 사용해서 연속하여 분쇄하는 경우에는 하나의 제조단위로 한다.
- 3) 독성 한약 또는 미량의 한약을 분말로 제조하는 경우 전용시설을 사용

하는 등 교차오염에 대한 대책을 마련하고 작업원의 건강에 특별히 주의 하여야 한다.

- 4) 한약엑스를 제조하는 경우 농축기 1대에 수용할 수 있는 양을 하나의 제조단위로 한다. 복수의 제조단위 원료한약이 농축기 1대에 투입되는 경우에는 각각의 제조번호 및 배합량을 기록하여야 한다. 연속식 농축기를 사용하는 경우 또는 2대의 농축기로 농축하여 1대의 혼합기로 합하는 경우에는 혼합기 1대에 수용할 수 있는 양을 하나의 제조단위로 한다.

## 8.2 중간체 또는 원료의약품 제조단위의 혼합

기 준
<p>가. 이 기준에서 ‘혼합’이란 동질의 중간체 또는 원료의약품을 생산하기 위해 동일 규격의 물질을 결합하는 공정을 말한다.</p> <p>나. 규격을 맞추기 위해 기준일탈 제조단위를 다른 제조단위와 혼합하여서는 아니 된다.</p> <p>다. “혼합”에는 다음 사항이 포함된다.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 제조단위의 규모를 증대하기 위한 작은 제조단위의 혼합.</li> <li>2) 하나의 제조단위를 만들기 위해 동일한 중간체 또는 원료의약품 제조단위의 나머지 부분(즉, 분리된 물질의 비교적 적은 분량)의 혼합.</li> </ol> <p>라. 내용고형제 또는 현탁액 제조용 원료의약품등 물리적 특성이 중요한 경우에는 혼합된 제조단위의 균질성을 확보하기 위해 밸리데이션을 실시하여야 한다.</p> <p>마. 혼합 제조단위의 유효기간 또는 사용기간등은 혼합물에 포함된 가장 오래된 제조단위의 제조일자를 기준으로 설정하여야 한다.</p>

### 해 설

#### 1. 기준 가.

동 기준에서의 혼합은 동일한 규격에 적합한 물질들을 섞어 균질한 중간체나 원료의약품을 생산하는 공정으로, 단일 제조단위의 부분을 공정 중 섞는 것(예: 단일 결정화 제조단위에서 여러 차례에 걸쳐 원심분리한 결과물을 모으는 것)이나 다음 공정을 위해 여러 개 제조단위의 일부분을 섞는 것은

생산 공정의 일부이며 혼합으로 보지 않는다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

8. 생산 및 공정 중 관리

8.4 중간체 또는 원료의약품 제조단위의 혼합

8.40 이 부속서에서 혼합은 동일한 규격에 적합한 물질들을 섞어 균질한 중간체나 원료의약품을 생산하는 공정이다. 단일 제조단위의 부분을 공정 중 섞는 것(예: 단일 결정화 제조단위에서 여러 차례에 걸쳐 원심분리한 결과물을 모으는 것)이나 다음 공정을 위해 여러 개 제조단위의 일부분을 섞는 것은 생산 공정의 일부이며 혼합으로 보지 않는다.

8. PRODUCTION AND IN-PROCESS CONTROLS

8.4 Blending batches of intermediates or APIs

8.40 For the purpose of this document, blending is defined as the process of combining materials within the same specification to produce a homogeneous intermediate or API. In-process mixing of fractions from single batches (e.g., collecting several centrifuge loads from a single crystallization batch) or combining fractions from several batches for further processing is considered to be part of the production process and is not considered to be blending.

**2. 기준 나.**

혼합하는 각 제조단위는 수립된 공정에 따라 제조하여야 하며 혼합하기 이전에 개별적으로 시험을 실시하여 적절한 규격에 부합하여야 한다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

8. 생산 및 공정 중 관리

8.4 중간체 또는 원료의약품 제조단위의 혼합

8.41 규격에 맞추기 위해 기준일탈 제조단위를 다른 제조단위와 혼합하여서는 아니 된다. 혼합하는 각 제조단위는 수립된 공정에 따라 제조하여야 하며 혼합하기 이전에 개별적으로 시험을 실시하여 적절한 규격에 부합하여야 한다.

## 8. PRODUCTION AND IN-PROCESS CONTROLS

### 8.4 Blending batches of intermediates or APIs

8.41 Out-Of-Specification batches should not be blended with other batches for the purpose of meeting specifications. Each batch incorporated into the blend should have been manufactured using an established process and should have been individually tested and found to meet appropriate specifications prior to blending.

### 3. 기준 다.

- 1) 혼합 공정을 적절히 관리하고 문서화하여야 하며, 설정된 규격에 적합한지 확인하기 위해 필요한 경우 혼합된 제조단위에 대해 시험을 실시하여야 한다.
- 2) 혼합공정의 제조기록서에는 그 혼합 제조단위를 구성하고 있는 개별 제조단위를 추적할 수 있는 기록이 있어야 한다.

### 참고자료

## PIC/S PART II

### 8. 생산 및 공정 중 관리

#### 8.4 중간체 또는 원료의약품 제조단위의 혼합

8.42 허용되는 혼합 작업에는 다음이 포함되나 이에 국한되지 않는다.

- 제조단위를 증하기 위한 작은 제조단위의 혼합
- 하나의 제조단위를 만들기 위하여 동일한 중간체 또는 원료의약품 제조단위의 나머지 부분[테일링(tailing), 즉, 분리된 물질의 비교적 적은 분량]의 혼합

## 8. PRODUCTION AND IN-PROCESS CONTROLS

### 8.4 Blending batches of intermediates or APIs

- 8.42 Acceptable blending operations include but are not limited to:
- Blending of small batches to increase batch size
  - Blending of tailings (i.e., relatively small quantities of isolated material) from batches of the same intermediate or API to form a single batch.
- 8.43 Blending processes should be adequately controlled and documented and the blended batch should be tested for conformance to established specifications where appropriate.
- 8.44 The batch record of the blending process should allow traceability back to the individual batches that make up the blend.

#### 4. 기준 라.

- 1) 밸리데이션에는 혼합 공정에 의해 영향을 받을 수 있는 중요 속성[예: 입도분포, 겉보기밀도(bulk density) 및 탭밀도(tap density)]에 대한 시험이 포함되어야 한다.
- 2) 혼합이 안정성에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 경우 최종 혼합 제조단위에 대해 안정성 시험을 실시하여야 한다.

#### 참고자료

#### PIC/S PART II

#### 8. 생산 및 공정 중 관리

#### 8.4 중간체 또는 원료의약품 제조단위의 혼합

8.45 원료의약품의 물리적 속성이 중요한 경우(예: 내용고형제 또는 현탁액 제조용 원료의약품), 섞여진 제조단위의 균질성을 위해 혼합 작업을 검증하여야 한다. 밸리데이션에는 혼합 공정에 의해 영향을 받을 수 있는 중요 속성[예: 입도분포, 겉보기밀도(bulk density) 및 탭밀도(tap density)]에 대한 시험이 포함되어야 한다.

#### 8. PRODUCTION AND IN-PROCESS CONTROLS

#### 8.4 Blending batches of intermediates or APIs.

8.45 Where physical attributes of the API are critical (e.g., APIs intended for use in solid oral dosage forms or suspensions), blending operations should be validated to show homogeneity of

the combined batch. Validation should include testing of critical attributes (e.g., particle size distribution, bulk density, and tap density) that may be affected by the blending process.

8.46 If the blending could adversely affect stability, stability testing of the final blended batches should be performed.

## 5. 기준 마.

혼합 제조단위의 사용(유효)기한 또는 재시험일자는 혼합물에 포함된 가장 오래된 제조단위 또는 나머지 부분의 제조일자를 기준으로 설정하여야 한다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 8. PRODUCTION AND IN-PROCESS CONTROLS

###### 8.4 Blending batches of intermediates or APIs.

8.47 The expiry or retest date of the blended batch should be based on the manufacturing date of the oldest tailings or batch in the blend.

## 8.3 오염관리

### 기준

제조 및 공정관리는 다른 물질에 의한 오염을 방지할 수 있도록 실시하여야 하며, 특히, 정제(精製) 이후 원료의약품을 취급할 때에는 오염을 방지하기 위해 주의하여야 한다.

### 해설

적절하게 관리가 이루어진다면 잔류물질을 동일한 중간체 또는 원료의약품의 다음 제조단위로 전이할 수 있다. 예를 들면 미분화기(micronizer) 내벽에 부착된 잔류물, 배출 후 원심분리용기 내에 남아 있는 축축한 결정 잔류층, 물질을 공정 용기에서 공정의 다음 단계로 이동시킬 때 불완전하게 배

출되고 남은 액체 또는 결정이 있다. 이러한 전이로 인하여 설정된 원료의 약품의 불순물 프로파일을 부정적으로 변화시킬 수 있는 분해산물 또는 미생물 오염물이 전이되어서는 안 된다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

8. 생산 및 공정 중 관리  
 8.5 오염 관리  
 8.51 생산 작업은 다른 물품에 의한 중간체 또는 원료의약품의 오염을 방지할 수 있도록 실시하여야 한다.  
 8.52 정제 이후 원료의약품을 취급할 때에는 오염을 방지하기 위해 주의하여야 한다.

8. PRODUCTION AND IN-PROCESS CONTROLS  
 8.5 Contamination Control  
 8.50 Residual materials can be carried over into successive batches of the same intermediate or API if there is adequate control. Examples include residue adhering to the wall of a micronizer, residual layer of damp crystals remaining in a centrifuge bowl after discharge, and incomplete discharge of fluids or crystals from a processing vessel upon transfer of the material to the next step in the process. Such carryover should not result in the carryover of degradants or microbial contamination that may adversely alter the established API impurity profile.  
 8.51 Production operations should be conducted in a manner that will prevent contamination of intermediates or APIs by other materials.  
 8.52 Precautions to avoid contamination should be taken when APIs are handled after purification.

**9. 원료의약품과 중간체의 포장 및 식별 표시**

**기 준**

- 가. 다른 원료 의약품이나 다른 제조단위를 동시 또는 연속하여 포장할 경우에는 의약품 상호 간의 혼동 및 교차오염과 자재 상호 간의 혼동이 일어나지 아니하도록 작업실을 구획하는 등 적절한 방안을 마련하여야 한다.
- 나. 포장작업을 시작하기 전에 이전 작업의 포장재료가 남아 있지 아니한지를 확인하여야 한다.
- 다. 표시재료는 작업 전에 품질(보증)부서의 승인 여부와 제조번호 등 인쇄 내용이 정확한지를 확인하고 사용하여야 하며, 포장라인 중 인쇄되는 자재는 그 내용이 제조기록서에서 지시한 대로 인쇄되고 있는지를 확인하여야 한다.
- 라. 포장작업 중인 작업실, 포장라인 또는 기계·설비에는 제품명과 제조번호를 표시하여야 한다.
- 마. 포장작업이 끝나면 자재의 인수량과 사용량을 비교하여 차이가 있을 경우에는 원인을 조사하여야 하며, 사용하고 남은 자재는 입·출고 내용을 기록하고 자재보관소로 반납하거나 폐기하여야 한다. 다만, 제조번호 등을 인쇄한 표시재료는 폐기하여야 한다. 용기를 재사용하는 경우 절차 문서에 따라 세척 및 시험·검사를 하여야 한다.
- 바. 원료 의약품의 표시사항과 포장의 적합 여부를 확인·기록하여야 하며, 포장공정에서 채취된 검체는 시험이 완료된 후 폐기하여야 한다. 다만, 혼동과 오염의 우려가 없는 경우에는 폐기하지 아니할 수 있다.
- 사. 포장작업이 완료된 원료 의약품은 품질(보증)부서의 적합판정이 나올 때까지 다른 원료 의약품과 혼동되지 아니하도록 보관하여야 한다.
- 아. 원료의약품의 용기나 포장에 대하여 필요한 경우에는 기밀 또는 밀봉 등의 시험·검사를 하여야 한다.
- 자. 포장작업을 한 작업원의 성명과 확인자의 서명을 기재하여야 한다.

## 해 설

### 1. 기준 가.

표시 작업은 혼동을 방지하도록 설계되어야 한다. 다른 중간체 또는 원료의약품과 관련된 작업과 물리적 또는 공간적으로 분리되어야 한다.

## 참고자료

**PIC/S PART II**

9. 원료의약품 및 중간체의 포장과 식별 표시

9.4 포장 및 표시 작업

9.40 정확한 포장 자재 및 표시재료의 사용을 보증할 수 있도록 설계된 문서화된 절차가 있어야 한다.

9. PACKAGING AND IDENTIFICATION LABELLING OF APIS AND INTERMEDIATES

9.4 Packaging and Labelling Operations

9.40 There should be documented procedures designed to ensure that correct packaging materials and labels are used.

9.41 Labelling operations should be designed to prevent mix-ups. There should be physical or spatial separation from operations involving other intermediates or APIs.

**미국 Title 21 CFR Part 211**

Subpart G - 포장 및 라벨 작업 관리

- (a) 다른 의약품 작업과 물리적 또는 공간적으로 분리하여 혼입 및 교차 오염을 방지해야 한다.
- (b) 충전 완료된 의약품의 라벨 작업을 나중에 하기 위해 라벨을 부착하지 않은 상태로 따로 보관하는 경우에는, 개개 의약품 용기, 로트 또는 로트 일부의 라벨 작업에 오류가 발생하지 않도록 충전 완료된 의약품을 표시하고 관리해야 한다. 개개 용기별로 표시할 필요는 없으며, 내용물의 명칭, 함량, 내용량과 각 용기의 로트 번호 또는 관리 번호를 알 수 있어야 한다.

Subpart G - Packaging and Labeling Control

- (a) Prevention of mixups and cross-contamination by physical or spatial separation from operations on other drug products.
- (b) Identification and handling of filled drug product containers that are set aside and held in unlabeled condition for future labeling operations to preclude mislabeling of individual containers, lots, or portions of lots. Identification need not be applied to each individual container but shall be sufficient to determine name, strength, quantity

of contents, and lot or control number of each container.

## 2. 기준 나.

포장 및 표시 작업 시설은 다음 포장 작업에 필요하지 않은 물품을 모두 제거했는지 보증하기 위해 사용 직전에 점검하여야 한다. 이러한 검사는 제조기록서, 시설관리대장 또는 다른 문서화 시스템에 기록하여야 한다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

#### 9. PACKAGING AND IDENTIFICATION LABELLING OF APIS AND INTERMEDIATES

##### 9.4 Packaging and Labelling Operations

9.44 Packaging and labelling facilities should be inspected immediately before use to ensure that all materials not needed for the next packaging operation have been removed. This examination should be documented in the batch production records, the facility log, or other documentation system.

#### 미국 Title 21 CFR Part 211

##### Subpart G - 포장 및 라벨 작업 관리

(e) 작업하기 바로 전에 포장 및 라벨 작업 시설을 점검하여 이전 작업의 제품이 전혀 없음을 확인해야 한다. 다음 작업에 불필요한 포장 자재와 표시 자재가 없음을 확인하는 점검을 실시해야 한다. 점검결과를 해당 배치 생산 기록서에 기록해야 한다.

##### Subpart G - Packaging and Labeling Control

(e) Inspection of the packaging and labeling facilities immediately before use to assure that all drug products have been removed from previous operations. Inspection shall also be made to assure that packaging and labeling materials not suitable for subsequent operations have been removed. Results of inspection shall be documented in the batch production records.

### 3. 기준 다.

표시재료는 작업 전에 품질(보증)부서의 승인 여부와 제조번호 등 인쇄내용이 정확한지를 확인하고 사용하여야 하며, 포장라인 중 인쇄되는 자재는 그 내용이 제조기록서에서 지시한 대로 인쇄되고 있는지를 확인하는 문서화된 절차가 있어야 한다.

#### 참고자료

##### PIC/S PART II

##### 9. 원료의약품 및 중간체의 포장과 식별 표시

##### 9.1 일반사항

9.11 포장 및 표시자재는 설정된 규격에 적합하여야 한다. 설정된 규격에 적합하지 않는 자재는 작업에 사용되지 않도록 부적합 처리하여야 한다.

9.12 표시재료 및 포장자재에 대한 입고분, 검사 또는 시험, 적부에 대한 기록을 매 입고분별로 유지관리하여야 한다.

##### 9.2 포장 자재

9.20 용기는 운송 및 보관 중 발생할 수 있는 중간체 또는 원료의약품의 품질저하 또는 오염을 적절히 방지할 수 있어야 한다.

9.21 용기는 청결하여야 하며 중간체 또는 원료의약품의 특성에 따라 사용 목적에 적합하도록 위생 처리하여야 한다. 이러한 용기는 중간체 또는 원료의약품의 품질을 설정 한계기준을 벗어나게 변화시킬 수 있는 반응성, 첨가성 또는 흡수성이 없어야 한다.

##### 미국 Title 21 CFR Part 211

##### Subpart G-포장 및 라벨 작업 관리

(d) 포장 작업을 하기 전에 포장 자재와 표시 자재는 그 적합성과 정확성을 검사해야 하며, 이러한 검사 사항을 해당 배치 생산 기록서에 기록해야 한다.

##### Subpart G-Packaging and Labeling Control

(d) Examination of packaging and labeling materials for suitability and

correctness before packaging operations, and documentation of such examination in the batch production record.

#### 4. 기준 마.

- 1) 발행, 사용, 반납된 표시재료의 수량 관리 절차가 있어야 하며, 표시재료 부착 용기 수량과 발행 표시재료 수량 사이의 차이를 평가하는 절차가 있어야 한다. 이러한 차이에 대해 조사를 실시하여야 하며 그 조사결과는 품질부서의 승인을 받아야 한다.
- 2) 용기를 재사용하는 경우 문서화된 절차에 따라 세척하여야 하며, 모든 이전 표시재료는 제거하거나 내용을 알아볼 수 없도록 조치한다.

#### 참고자료

#### PIC/S PART II

#### 9. 원료의약품 및 중간체의 포장과 식별 표시

##### 9.3 표시재료 발행 및 관리

- 9.30 표시재료 보관 구역에 대한 접근은 권한있는 작업원으로 제한하여야 한다.
- 9.32 제조번호 또는 기타 제조단위 관련 표시가 인쇄된 여분의 표시재료는 모두 폐기하여야 한다. 반납된 표시재료는 혼동을 방지하고, 적절히 식별할 수 있는 방법으로 유지관리 및 보관하여야 한다.
- 9.33 쓸모없고 유효하지 않은 표시재료는 폐기하여야 한다.
- 9.34 포장 작업용 표시자재를 인쇄하는 데 사용되는 인쇄기는 모든 인쇄 내용이 제조기록서에 명시된 내용과 일치하게 출력되도록 관리하여야 한다.
- 9.35 제조단위별로 발행된 인쇄 표시재료는 해당 제조단위용도 및 제조지시기록서 규격과 일치하는지를 주의 깊게 검사하여야 한다. 이러한 검사결과는 문서화하여야 한다.
- 9.36 사용된 표시재료를 대표하는 인쇄 표시재료를 제조기록서에 첨부하여야 한다.

#### 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart G - 포장 및 라벨 작업 관리

(c) 발행된 라벨 수량, 사용 수량 및 반환 수량을 점검하고 관리할 수 있는 절차가 있어야 하며, 제조 완료된 의약품 수량과 발행된 라벨 수량 사이의 차이가 종래의 작업 데이터에 기초하여 설정된 허용 기준을 벗어나는 경우에는 그 차이를 평가해야 한다. 이러한 차이는 211.192항에 따라 조사 해야 한다. 211.122(g)(2)에 의거하여 라벨이 제대로 되었는지 전량 검사하는 경우에는 컷 라벨이나 롤 라벨의 경우에 라벨 수을 관리를 하지 않는다.

Subpart G - Packaging and Labeling Control

(c) Procedures shall be utilized to reconcile the quantities of labeling issued, used, and returned, and shall require evaluation of discrepancies found between the quantity of drug product finished and the quantity of labeling issued when such discrepancies are outside narrow preset limits based on historical operating data. Such discrepancies shall be investigated in accordance with §211.192. Labeling reconciliation is waived for cut or roll labeling if a 100-percent examination for correct labeling is performed in accordance with §211.122(g)(2).

5. 기준 바. 사. 아.

- 가. 중간체 또는 원료의약품의 용기에 사용된 표시재료에는 제품명 또는 식별 코드, 제품의 제조번호를 표시하여야 하며, 보관 조건이 중간체 또는 원료의약품의 품질보증에 중요한 정보인 경우 보관조건을 표시하여야 한다.
- 나. 중간체 또는 원료의약품이 제조업자의 물품 관리 시스템 밖으로 이송되는 경우, 제조업자명과 주소, 내용물의 양과 특별 운송 조건 및 특정 법령 요건을 표시재료에 기재하여야 한다. 사용(유효)기한이 있는 중간체 또는 원료의약품의 경우 사용(유효)기한을 표시재료와 해당 시험성적서에 기재하여야 한다. 재시험일자가 정해져 있는 중간체와 원료의약품의 경우 재시험일자를 표시재료 및 해당 시험성적서 또는 각각에 기재하여야 한다.
- 다. 포장 및 표시된 중간체 또는 원료의약품은 해당 제조단위의 용기와 포장에 정확한 표시재료가 부착되어 있는지 보증하기 위하여 검사되어야 한다. 이러한 검사는 포장 작업의 일부이어야 한다. 이러한 검사 결과는 제조관리기록서에 기록하여야 한다.

PIC/S PART II

9. 원료의약품 및 중간체의 포장과 식별 표시

9.4 포장 및 표시 작업

9.46 제조업자의 관리 밖으로 운송되는 중간체 또는 원료의약품의 용기는 봉합이 파손되거나 유실된 경우 내용물이 품질저하가 되었을 가능성이 있음을 수령자가 알 수 있도록 봉합되어야 한다.

9. PACKAGING AND IDENTIFICATION LABELLING OF APIS AND INTERMEDIATES

9.4 Packaging and Labelling Operations

9.42 Labels used on containers of intermediates or APIs should indicate the name or identifying code, the batch number of the product, and storage conditions, when such information is critical to assure the quality of intermediate or API.

9.43 If the intermediate or API is intended to be transferred outside the control of the manufacturer's material management system, the name and address of the manufacturer, quantity of contents, and special transport conditions and any special legal requirements should also be included on the label. For intermediates or APIs with an expiry date, the expiry date should be indicated on the label and Certificate of Analysis. For intermediates or APIs with a retest date, the retest date should be indicated on the label and/or Certificate of Analysis.

9.45 Packaged and labelled intermediates or APIs should be examined to ensure that containers and packages in the batch have the correct label. This examination should be part of the packaging operation. Results of these examinations should be recorded in the batch production or control records.

9.46 Intermediate or API containers that are transported outside of the manufacturer's control should be sealed in a manner such that, if the seal is breached or missing, the recipient will be alerted

to the possibility that the contents may have been altered.

## 10. 보관 및 출고

### 10.1. 보관관리

#### 기 준

- 가. 보관 업무에 종사하지 않는 사람의 보관소 출입을 제한하여야 한다.
- 나. 원료약품, 중간체, 자재, 완제품, 부적합품 및 반품된 제품은 각각 구획된 장소에 종류별로 보관하여야 한다. 다만, 원자재 및 완제품이 혼동될 우려가 없는 시스템에 의하여 보관되는 경우에는 그렇지 않다.
- 다. 원자재 및 완제품은 제조번호 또는 관리번호별로 시험 전후를 표시하고 구분·보관하여야 한다. 다만 자동관리 시스템인 경우에는 표시를 생략할 수 있다.
- 라. 원자재 및 완제품은 바닥과 벽에 닿지 않도록 보관하고 선입선출에 의하여 출고할 수 있도록 정리·보관하여야 한다.
- 마. 시험결과 부적합으로 판정된 원자재는 부적합 표시를 하여 다른 원자재와 구별하고 신속하게 처리하여야 한다.
- 바. 원자재, 중간체 및 완제품은 품질에 나쁜 영향을 미치지 않는 조건에서 보관하여야 한다.
- 사. 표시재료는 제품별, 종류별로 구분·보관하여야 하며, 표시내용이 변경된 경우에는 이전의 자재와 섞이지 않도록 하기 위한 조치를 마련하여야 한다.
- 아. 원생약의 보관관리는 다음 사항을 준수하여야 한다.
  - 1) 원생약은 적합판정된 한약원료와 구분하여 보관하여야 한다.
  - 2) 보관소는 적정한 온도 및 습도가 유지되도록 정기적으로 점검·기록하여야 한다.
  - 3) 쥐, 해충, 미생물 등으로부터 오염되지 않도록 관리하여야 한다.
  - 4) 곰팡이의 증식과 충해를 방지하기 위하여 약제를 살포하거나 훈증하는 경우 약전(藥典)에 따르고, 약제살포 및 훈증 기록은 3년간 보존한다.

#### 해 설

### 1. 기준 가.

원자재, 완제품, 부적합품 및 반품 등의 도난, 분실, 변질 등을 방지하기 위해 보관소의 출입을 제한하고, 보관소 출입대장을 기록하여야 한다.

## 2. 기준 나.

격리, 부적합, 반품 또는 회수된 물품을 의도하지 않게 혹은 무단으로 사용하는 경우를 방지하는 대체 시스템이 없다면 추후 이들 물품의 사용에 대한 결정이 있을 때까지 임시로 보관하기 위한 별도의 보관 구역이 있어야 한다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 10. STORAGE AND DISTRIBUTION

###### 10.1 Warehousing Procedures

10.11 Unless there is an alternative system to prevent the unintentional or unauthorised use of quarantined, rejected, returned, or recalled materials, separate storage areas should be assigned for their temporary storage until the decision as to their future use has been taken.

## 3. 기준 라.

- 1) 파이버 드럼(fiber drum), 봉투, 박스에 담긴 물품은 바닥에 닿지 않도록 보관하고, 적절한 시기에 청소와 점검을 할 수 있도록 적당한 간격을 두어 보관하여야 한다.
- 2) 물품은 품질에 부정적인 영향을 미치지 않는 조건과 기간 동안 보관하여야 하며, 일반적으로 가장 오래된 재고를 먼저 사용할 수 있도록 관리하여야 한다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

<p>7. MATERIALS MANAGEMENT</p> <p>7.4 Storage</p> <p>7.41 Materials stored in fiber drums, bags, or boxes should be stored off the floor and, when appropriate, suitably spaced to permit cleaning and inspection.</p> <p>7.42 Materials should be stored under conditions and for a period that have no adverse affect on their quality, and should normally be controlled so that the oldest stock is used first.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4. 기준 마.

부적합 물품은 식별되어야 하며 무단으로 제조에 사용되지 않도록 격리 시스템 하에서 관리하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART II
<p>7. MATERIALS MANAGEMENT</p> <p>7.4 Storage</p> <p>7.44 Rejected materials should be identified and controlled under a quarantine system designed to prevent their unauthorised use in manufacturing.</p>

5. 기준 바.

- 1) 규정된 온·습도 조건에 적합하도록 보관한다.
- 2) 규정된 조건에 적합한 용기(밀폐용기, 기밀용기, 밀봉용기, 차광용기 등)에 보관한다.
- 3) 바닥과 벽 사이에 공간을 두어 통풍 및 방충·방서상태 점검이 가능하도록 하고 청소가 용이하도록 하여야 한다.

참고자료

**PIC/S PART II**

10. 보관 및 유통

10.1 보관 절차

10.10 모든 물품을 적절한 조건(예: 필요한 경우 온도 및 습도 조절)하에 보관할 수 있는 시설을 갖추어야 한다. 이러한 조건이 물품의 특성을 유지하는데 중요한 경우 해당 조건에 대한 기록을 유지관리하여야 한다.

10. STORAGE AND DISTRIBUTION

10.1 Warehousing Procedures

10.10 Facilities should be available for the storage of all materials under appropriate conditions (e.g. controlled temperature and humidity when necessary). Records should be maintained of these conditions if they are critical for the maintenance of material characteristics.

**미국 Title 21 CFR Part 211**

Subpart H - 보관 및 유통

Sec. 211.142 보관절차

의약품 보관 관리방법을 기술한 절차 문서를 확립하고 이를 준수한다. 이 절차문서에 다음 사항을 포함 시켜야 한다.

- (a) 품질관리부서의 출하승인 이전까지 격리보관
- (b) 의약품의 확인, 함량, 품질, 순도에 영향을 주지 않도록 적절한 온도, 습도, 빛 조건에서 의약품 보관

Subpart H - Holding and Distribution

Sec. 211.142 Warehousing procedures.

**6. 기준 아.**

- 1) 원생약은 일반합성 원료와는 별도로 구획·보관하여야 한다. 특히 원생약의 경우 적절한 온·습도를 유지하고 방충이나 미생물 오염을 막을 수 있는 적절한 방법을 강구한다.
- 2) 보관소 및 전처리(선별, 세척, 건조, 절단) 작업구역은 교차오염을 방지할 수 있도록 관리하고 온·습도 보관조건에 맞게 관리한다.
- 3) 한약제제용 원료의 제조 작업구역은 작업환경이 품질에 영향을 줄 수 있

- 으므로 분말의 사과공정, 엑스의 농축공정부터는 청정실에서 작업한다.
- 4) 방향성 성분을 함유한 한약은 성분의 휘산을 방지하기 위하여 기체 투과성이 없는 포장재를 사용하여 포장하고 냉소에 보관한다.
  - 5) 원생약은 흡습하기 쉽고 곰팡이와 벌레가 발생하기 쉬우므로 일반적으로 온·습도가 조절되는 곳에 보관하는 것이 바람직하다.
  - 6) 원생약은 통상 온풍으로 건조하며 정유를 함유하고 있는 한약은 정유의 휘산을 방지하기 위하여 저온에서 건조(풍건)한다.
  - 7) 원생약 및 한약원료를 사용하여 의약품을 제조하는 경우 아래에 기술되어 있는 PIC/S GMP Annex 7 Manufacture of herbal medicinal products 를 참조하기 바란다.
  - 8) 곰팡이 증식과 충해를 방지하기 위하여 약제(예: 사염화탄소, 황화탄소, 이산화황, 클로로포름)를 살포 또는 훈증하는 경우 약제의 독성이 강하기 때문에 가능한 한 사용하지 않고 부득이 사용할 경우 약제가 잔류하지 않도록 대책을 강구한다.
  - 9) 미생물 오염에 대한 대책으로 약제 살균 외에 원료한약의 종류에 따라 적절한 멸균방법을 선택할 수 있다. 건열멸균 또는 습열멸균에 의한 방법이 있으나 변색여부 등 한약에 미치는 영향을 고려할 필요가 있다.

## 10.2 출고관리

기 준
<p>가. 출고는 선입선출방식으로 하여야 하며, 그러지 않을 경우에는 타당한 사유가 있어야 한다.</p> <p>나. 원자재는 시험결과 적합으로 판정된 것만을 작업소로 보내야 한다.</p> <p>다. 완제품은 품질(보증)부서 책임자가 출하승인한 것만을 출하하여야 하며 제품명, 제조번호, 출하일, 거래처 및 수량 등을 기록·관리하여야 한다.</p>

### 해 설

#### 1. 기준 가.

물품(원자재 및 완제품)은 선입·선출 방법으로 출고한다. 다만, 나중에 입고된 물품이 사용(유효)기한이 짧은 경우 먼저 입고된 물품보다 먼저 출고할

수 있다. 이외에도 선입·선출을 하지 못하는 특별한 사유가 있을 경우, 나중에 입고된 물품을 먼저 출고할 수 있다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

7. 물품관리  
7.4 보관  
7.42 물품은 품질에 부정적인 영향을 미치지 않는 조건과 기간 동안 보관하여야 하며, 일반적으로 가장 오래된 재고를 먼저 사용할 수 있도록 관리하여야 한다.

7. MATERIALS MANAGEMENT  
7.4 Storage  
7.42 Materials should be stored under conditions and for a period that have no adverse affect on their quality, and should normally be controlled so that the oldest stock is used first.

**미국 Title 21 CFR Part 211**

Subpart H - 보관 및 유통  
Sec. 211.150 유통 절차  
의약품 유통과 관련된 문서절차를 확립하고 이를 준수해야 한다. 이 절차문서는 다음사항을 포함해야 한다.  
(a) 가장 오래된 의약품 재고를 가장 먼저 유통시키는 절차, 이 기준을 준수하지 못하는 일탈 상황은 일시적이고 적절한 경우에 한하여 허용한다.

Subpart H - Holding and Distribution  
Sec. 211.150 Distribution procedures  
Written procedures shall be established, and followed, describing the distribution of drug products. They shall include:  
(a) A procedure whereby the oldest approved stock of a drug product is distributed first. Deviation from this requirement is permitted if such deviation is temporary and appropriate.

## 2. 기준 다.

완제품은 품질(보증)부서 책임자의 출하승인을 받고 출하하여야 하나 품질 부서의 승인을 받고 적절한 관리 및 문서가 갖추어져 있는 경우 격리 상태에서 회사의 관리 하에 있는 다른 조직으로 이송할 수 있다.

이와 관련하여, 유럽의 원료의약품 위원회(APIC, Active Pharmaceutical Ingredients Committee)의 GMPs for APIs, “How to do” document - Interpretation of the ICH Q7 Guide Version 7에서는 다음과 같이 제시하고 있다.

10.20 격리상태에서 유통하는 경우에는 원료의약품이나 중간체의 제조업자의 관리 하에 인정될 수 있으나, 제삼자에게로의 이송은 인정될 수 없다.

다음의 경우는 제삼자로서 간주되지 않는다;

- 1) 수탁업체 (예. 가공, 분쇄, 미분, 건조 등)
- 2) 보관업체 (제조소 외 또는 수탁업체)
- 3) 동일회사의 다른 제조소에서의 공정

위·수탁한 활동에 관한 사항에 대한 품질관련 계약서를 작성해야 한다.

10.20 Distribution under quarantine is only accepted when under the control of the manufacturer of the API or intermediate and not for transport to third parties.

The following examples are not considered as third parties:

- Subcontractors (e.g. processing, milling, micronization, drying etc.)
- Warehousing (off site or at a subcontractors site)
- Processing at different sites of the same company

For subcontracted activities the formal quality agreement should cover this scenario as recommended in Chapter 16.

(출처) [http://apic.cefic.org/publications/Howtodo\\_ICH\\_Q7\\_201208\\_V7.pdf](http://apic.cefic.org/publications/Howtodo_ICH_Q7_201208_V7.pdf)

참고자료

PIC/S PART II

## 10. 보관 및 유통

### 10.2 유통 절차

- 10.20 원료의약품과 중간체는 품질부서의 출하 승인을 받은 후에만 출하하여야 한다. 품질부서의 승인을 받고 적절한 관리 및 문서가 갖추어져 있는 경우 원료의약품과 중간체를 격리 상태에서 회사의 관리 하에 있는 다른 부서로 이송할 수 있다.
- 10.21 원료의약품과 중간체는 품질에 부정적인 영향을 미치지 않는 방법으로 운송하여야 한다.
- 10.22 원료의약품 또는 중간체에 대한 특수한 운송 또는 보관 조건을 표시재료에 기재하여야 한다.
- 10.23 제조업자는 원료의약품 또는 중간체 운송자가 적절한 운송 및 보관 조건을 이해하고 이를 준수하는 것을 보증하여야 한다.
- 10.24 회수가 가능하도록 중간체 및 원료의약품 또는 각각의 제조단위의 유통 사항을 쉽게 파악할 수 있는 시스템을 갖추어야 한다.

## 10. STORAGE AND DISTRIBUTION

### 10.2 Distribution Procedures

- 10.20 APIs and intermediates should only be released for distribution to third parties after they have been released by the quality unit(s). APIs and intermediates can be transferred under quarantine to another unit under the company's control when authorized by the quality unit(s) and if appropriate controls and documentation are in place.
- 10.21 APIs and intermediates should be transported in a manner that does not adversely affect their quality.
- 10.22 Special transport or storage conditions for an API or intermediate should be stated on the label.
- 10.23 The manufacturer should ensure that the contract acceptor (contractor) for transportation of the API or intermediate knows and follows the appropriate transport and storage conditions.
- 10.24 A system should be in place by which the distribution of each batch of intermediate and/or API can be readily determined to permit its recall.

<p>Subpart H - 보관 및 유통</p> <p>Sec. 211.150 유통 절차</p> <p>의약품 유통과 관련된 문서절차를 확립하고 이를 준수해야 한다. 이 절차문서는 다음사항을 포함해야 한다.</p> <p>(b) 필요한 경우 리콜을 용의하게 하기 위해서 각 의약품 로트가 공급된 곳을 용의하게 파악 할 수 있는 시스템</p>
<p>Subpart H - Holding and Distribution</p> <p>Sec. 211.150 Distribution procedures</p> <p>Written procedures shall be established, and followed, describing the distribution of drug products. They shall include:</p> <p>(b) A system by which the distribution of each lot of drug product can be readily determined to facilitate its recall if necessary.</p>

<p>캐나다 GUI-0104</p>
<p>C.02.014 - 품질관리부서</p> <p>4. 원료의약품은 품질부서의 출하 승인을 받은 후에만 출하하여야 한다. 품질부서의 승인을 받고 적절한 관리 및 문서가 갖추어져 있는 경우 원료의약품을 격리 상태에서 회사의 관리 하에 있는 다른 조직으로 이송할 수 있다.</p> <p>C.02.011 - 제조관리</p> <p>28. 중요물품은 품질에 부정적인 영향을 미치지 않는 방법으로 운송하여야 한다.</p> <p>C.02.011 - 제조관리</p> <p>29. 원료의약품에 대한 특수한 운송 및 보관 조건을 표시재료에 기재하여야 한다.</p> <p>C.02.015 - 품질관리부서</p> <p>23. 제조업자는 원료의약품 운송자가 적절한 운송 및 보관 조건을 이해하고 이를 준수하는 것을 보증하여야 한다.</p> <p>C.02.012 - 제조관리</p> <p>4. 회수가 가능하도록 원료의약품 제조단위의 유통 사항을 쉽게 파악할 수 있는 시스템을 갖추어야 한다. 유통 중인 제품, 품질관리부서로 이동 중인 샘플 및 제공된 샘플도 포함한다.</p>
<p>C.02.014 - Quality Control department</p>

4. APIs should only be released for distribution to third parties after they have been released by the quality unit(s). APIs can be transferred under quarantine to another unit under the company's control when authorized by the quality unit(s) and if appropriate controls and documentation are in place.

C.02.011 - Manufacturing control

28. Critical materials should be transported in a manner that does not adversely affect their quality.

C.02.011 - Manufacturing control

29. Special transport or storage conditions for an API should be stated on the label.

C.02.015 - Quality Control department

23. The fabricator should ensure that the contract acceptor (contractor) for transportation of the API knows and follows the appropriate transport and storage conditions.

C.02.012 - Manufacturing Control

4. A system should be in place by which the distribution of each batch of API can be readily determined to permit its recall. This should include any products in transit, any samples removed by the quality control department and any professional samples that have been distributed

## 11. 품질관리

### 11.1 시험관리

기준
----

가. 의뢰한 시험별로 다음 사항이 포함된 시험성적서를 작성하여야 한다. 시험성적서는 시험의뢰서와 시험지시서를 통합하여 작성하거나 관리할 수 있다.

- 1) 품명, 제조번호 또는 관리번호, 제조 연월일
- 2) 시험번호
- 3) 접수, 시험 및 판정 연월일
- 4) 시험항목, 시험기준, 시험결과 및 항목별 적격·부적격 결과

5) 판정결과

6) 시험자의 서명, 판정자의 서명 및 중간검토자의 서명

- 나. 원자재, 중간체 및 완제품은 적합판정이 된 것만을 사용하거나 출하하여야 하며, 일탈, 기준일탈 또는 편향이 있는 경우에는 그 사유를 조사한 후 처리하여야 한다. 다만, 중간체의 경우에는 밸리데이션, 안정성 시험, 제품 품질평가 등을 고려하여 적합판정 이전에 사용할 수 있다.
- 다. 원자재의 품질이 계속적으로 균질하여 시험성적에 충분한 신뢰성이 보증되는 경우에는 절차와 기준을 문서로 정하여 입고될 때마다 필요 항목만 검사할 수 있다. 다만, 확인시험 및 육안검사는 반드시 하여야 하며, 정기적으로 모든 항목을 시험하여야 한다.
- 라. 시험기록(시험 근거자료를 포함한다)이 정확하고 설정된 기준에 맞다는 것을 확인하는 중간검토자를 두어야 한다.
- 마. 완제품의 출하승인을 위한 평가는 제조기록서와 중간체 및 완제품의 시험결과를 종합하여 판정하여야 한다.
- 바. 그래프, 계산식 등 시험에서 얻은 모든 기록(전자기록을 포함한다)은 보존하여야 한다.
- 사. 시험용 검체는 오염되거나 변질되지 않도록 채취하고, 채취과정에서 원자재 및 중간체가 오염되지 않도록 관리하여야 한다. 채취한 후에는 원상태와 동등하게 포장하여야 하며, 시험용 검체가 채취되었음을 표시하는 절차를 포함한 검체채취 절차를 마련하여야 한다.
- 아. 시험기기, 계측기 및 기록계는 미리 정한 계획서에 따라 정기적으로 교정·기록하여야 한다.
- 자. 표준품, 배지, 검체, 중요 시약, 부피측정용 유리기구 등에 대한 관리 상황을 기록하여야 한다.
- 차. 표시재료는 기재사항이 변경될 때마다 규정에 맞는지를 확인하고 변경된 표시재료를 보관하여야 한다.
- 카. 원료의약품과 접촉하는 포장재료는 원료의약품을 변질시키거나 인체에 유해한 재료가 아닌지를 확인한 후 사용하여야 한다.
- 타. 제조용수는 정기적으로 사용점 등에서 제조용수를 채취하여 규정된 시험방법에 따라 시험하고 평가하여야 한다.
- 파. 경시변화(經時變化: 시간의 흐름에 따라 물리·화학적 성질 등이 변화하는 것을 말한다)가 우려되는 원료의약품을 장기보관하는 경우 재시험하여 사용하여야 한다.

- 하. 시험용 동물은 적절하게 관리하여야 하며, 각각 구분하여 그 사용명세를 기록하여야 한다.
- 거. 실제 제조·사용된 검체를 대상으로 시험 시마다 시험자, 시험기기 오차 등을 확인하는 적합성 시험을 하여야 한다.
- 너. 원생약은 형태학적·이화학적 품종관리와 표본관리를 하여야 하며, 동일한 생약이면서 표본과 다른 경우 품종에 따른 성분의 차이, 재배지의 유해물질 사용 여부 등 재배지 정보수집 등을 통하여 품질관리를 철저히 하여야 한다.
- 더. 한약분말 또는 한약엑스를 제조하는 경우에는 다음 사항을 준수하여야 한다.
- 1) 한약분말을 혼합한 경우 자가 시험기준(분말도, 생균수, 함량 등)을 설정하여 품질관리를 하여야 한다.
  - 2) 한약엑스의 경우 자가 시험기준(점도, 수분, 생균수, 함량 등)을 설정하여 품질관리를 하여야 한다.
  - 3) 장기간 보관하는 한약원료는 사용기한을 설정하여야 하며, 정기적으로 시험주기를 설정하고 재시험을 하여 그 결과에 따라 사용기한을 재설정하여야 한다.

## 해 설

독립된 품질부서는 언제든지 사용 가능한 적절한 시험 시설을 갖추고 있어야 한다.

## 참고자료

### PIC/S PART II

#### 11. LABORATORY CONTROLS

##### 11.1 General Controls

11.10 The independent quality unit(s) should have at its disposal adequate laboratory facilities.

## 1. 기준 가.

시험실 관리 사항은 수행할 때에 준수되고, 문서화되어야 한다. 절차에서 벗어난 모든 행위는 문서화되고 설명되어야 한다.

이와 관련하여, 유럽의 원료의약품 위원회(APIC, Active Pharmaceutical Ingredients Committee)의 GMPs for APIs, “How to do” document - Interpretation of the ICH Q7 Guide Version 7에서는 다음과 같이 제시하고 있다.

11.14 품질관리 시험실은 사전에 번호가 부여된 시험실 노트 또는 이와 동등한 수준의 시험실 노트(사전에 번호가 부여되지 않은 시트의 사용, 인쇄와 저장이 모두 기록으로서 관리되어야 한다. 다른 한 가지는 전자 데이터 수집 시스템)로 생산시점에 근거자료를 기록하는 것으로 사용되어야 한다.

11.14 The QC laboratory should use laboratory notebooks (bound notebook pre-numbered) or an equivalent laboratory notebook (one option is the use of loose sheets pre-numbered, the printing have to be controlled and also the storage as control records, another option is an electronic data collection system) to record the raw data at the time they are produced.

(출처) [http://apic.cefic.org/publications/Howtodo\\_ICH\\_Q7\\_201208\\_V7.pdf](http://apic.cefic.org/publications/Howtodo_ICH_Q7_201208_V7.pdf)

## 참고자료

### PIC/S PART II

#### 6. 문서관리 및 기록

##### 6.6 시험실 관리기록서

6.60 시험실 관리 기록서는 다음과 같이 검사와 시험을 포함하여 설정된 모든 규격 및 기준의 준수여부를 확인하기 위해 수행한 모든 시험에서 얻어진 전체 자료를 포함하여야 한다.

- 물품명 또는 출처, 제조번호 또는 기타 식별코드, 검체채취일자, 적절한 경우 시험을 위해 접수된 검체의 분량 및 시험접수일자와 같

은 시험검체에 대한 기술

- 사용된 각 시험방법에 대한 기술 또는 참조
- 시험방법에 규정된 바에 따라 각 시험에 사용된 검체의 무게 또는 측정값 기술. 즉, 표준품, 시약 및 표준용액 준비 및 시험에 대한 자료 또는 참조표기
- 시험 장치에서 출력된 그래프, 차트, 스펙트럼 및 각 시험에서 생성된 모든 근거자료의 전체 기록. 특정 시험 물품 및 시험 제조단위에 관한 적절한 식별
- 예를 들어 측정 단위, 환산계수, 등가계수를 포함하는, 시험과 관련하여 수행한 모든 계산 기록
- 시험결과 기술 및 설정된 허용 기준과의 비교방법에 대한 기술
- 각 시험 실시자의 서명과 시험 실시일자
- 원본 기록의 정확성, 완결성, 설정된 기준과의 부합여부를 검토하였음을 보여주는 다른 작업원의 서명 및 일자

6.61 다음 사항도 완전히 기록하고 유지하여야 한다.

- 설정된 분석방법에 대한 모든 변경
- 시험 장치, 기구, 측정기구 및 기록 장치에 대한 주기적인 교정
- 원료의약품에 수행된 모든 안정성 시험
- 기준일탈 조사

## 11. 시험실 관리

### 11.1 일반 관리 사항

11.11 물품의 검체 채취, 시험, 적부판정 및 시험실 자료의 기록과 보관을 기술하는 문서화된 절차가 있어야 한다. 시험실 기록은 제6.6호에 따라 유지관리하여야 한다.

11.12 모든 규격, 검체 채취 계획 및 시험 절차는 원료약품, 중간체, 원료의약품과 표시재료 및 포장자재가 설정된 품질 및 순도 또는 각각의 기준에 적합한지 보증하기 위해 과학적으로 타당하고 적절하여야 한다. 규격 및 시험 절차는 의약품품목허가(신고)증 및 원료의약품등록증에 포함된 사항과 일치하여야 한다. 의약품품목허가(신고)증 및 원료의약품등록증 서류에 포함된 규격에 추가하여 규격을 설정할 수 있다. 규격, 검체 채취 계획, 시험절차 및 이들의 변경은 적절한 부서에서 초안을 작성하고 품질부서의 검토 및 승인을 받아야 한다.

11.13 원료의약품에 대해 허용된 기준에 따라 적절한 규격을 설정하여

야 하며, 이러한 규격은 제조공정에 적합하여야 한다. 이러한 규격에는 불순물(예: 유기 불순물, 무기 불순물 및 잔류용매) 관리가 포함되어야 한다. 미생물 순도 규격이 정해진 원료의약품의 경우 총 미생물수와 문제가 될 수 있는 미생물에 대한 적절한 조치 수준을 수립하고 준수하여야 한다. 엔도톡신 규격이 있는 원료의약품의 경우 이에 대한 적절한 조치 수준을 설정하고 준수하여야 한다.

11.14 시험실 관리 사항은 수행할 때에 준수되고, 문서화되어야 한다. 위에 서술된 절차에서 벗어난 모든 행위는 문서화되고 설명되어야 한다.

## 6. DOCUMENTATION AND RECORDS

### 6.6 Laboratory Control Records

## 11. LABORATORY CONTROLS

### 11.1 General Controls

11.11 There should be documented procedures describing sampling, testing, approval or rejection of materials, and recording and storage of laboratory data. Laboratory records should be maintained in accordance with Section 6.6.

## 미국 Title 21 CFR Part 211

### Subpart I - 시험관리

#### Sec. 211.160 일반 요구 사항

- (a) 규격, 표준, 검체채취계획, 시험절차 또는 이 서브파트에서 요구되는 기타시험 관리 메커니즘의 변경을 포함하여 이들 규격, 표준, 검체채취계획, 시험절차 또는 기타시험 관리 메커니즘을 적절한 조직단위에서 작성하고 품질관리부서에서 검토하고 승인한다. 이 서브파트의 기준을 준수하고 실행 시점에서 문서화 한다. 규격, 표준, 검체채취계획, 시험절차 또는 기타시험 관리 메커니즘 문서의 일탈 사항을 기록하고 타당성을 증명한다.
- (b) 시험관리를 위해 과학적으로 타당하고 적절한 규격, 표준, 검체채취계획, 시험절차를 확립하고, 원료, 의약품 용기, 마개, 공정물품, 라벨링, 의약품의 적절한 확인, 함량, 품질 및 순도 표준에 부합하도록 한다.

Subpart I - Laboratory Controls

Sec. 211.160 General requirements

- (a) The establishment of any specifications, standards, sampling plans, test procedures, or other laboratory control mechanisms required by this subpart, including any change in such specifications, standards, sampling plans, test procedures, or other laboratory control mechanisms, shall be drafted by the appropriate organizational unit and reviewed and approved by the quality control unit. The requirements in this subpart shall be followed and shall be documented at the time of performance. Any deviation from the written specifications, standards, sampling plans, test procedures, or other laboratory control mechanisms shall be recorded and justified.
- (b) Laboratory controls shall include the establishment of scientifically sound and appropriate specifications, standards, sampling plans, and test procedures designed to assure that components, drug product containers, closures, in-process materials, labeling, and drug products conform to appropriate standards of identity, strength, quality, and purity.

2. 기준 나.

동 기준 관련하여, PIC/S, 미국, 캐나다, ICH에서 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

PIC/S PART II

11. 시험실 관리

11.1 일반 관리 사항

11.15 발생한 모든 기준일탈 결과에 대해 절차에 따라 조사를 실시하고 문서화하여야 한다. 이러한 절차에는 자료 분석, 중대한 문제가 존재하는지 여부에 대한 평가, 시정조치에 대한 업무 분장과 결론이 포함되어야 한다. 기준일탈결과 이후 실시한 모든 재검체

채취 및 재시험 또는 각각은 문서화된 절차에 따라 수행되어야 한다.

#### 11.2 중간체 및 원료의약품의 시험

11.20 중간체 및 원료의약품의 각 제조단위에 대해 규격과 적합한지 확인하기 위해 적절한 시험을 실시하여야 한다.

11.21 일정하게 제어되는 생산 공정에 의해 생산된 통상적인 제조단위의 확인 및 미확인 불순물 프로파일은 일반적으로 각 원료의약품 별로 설정되어야 한다. 불순물 프로파일에는 확인 또는 일부 정성적 분석 지표(예: 유지시간), 관찰된 각 불순물의 범위 및 확인된 불순물별 분류(예: 무기물, 유기물, 용매)가 포함되어야 한다. 불순물 프로파일은 일반적으로 원료의약품의 생산 공정 및 기원에 따라 달라진다. 일반적으로 식물 또는 동물 조직에서 기원한 원료의약품의 경우 불순물 프로파일은 필요하지 않다. 생명공학에 관한 고려사항은 ICH 가이드라인 Q6B에서 다루고 있다.

11.22 원료약품, 설비운전 변수 또는 제조공정의 변경에 기인한 원료의약품의 변화를 탐지하기 위해 적절한 간격으로 불순물 프로파일을 의약품품목허가(신고)증 및 원료의약품등록증의 불순물 프로파일 또는 지난 자료와 비교하여야 한다.

11.23 미생물 품질이 규정되어 있는 경우 중간체와 원료의약품의 각 제조단위에 대해 적절한 미생물 시험을 실시하여야 한다.

### 11. LABORATORY CONTROLS

#### 11.1 General Controls

#### 11.2 Testing of Intermediates and APIs

11.20 For each batch of intermediate and API, appropriate laboratory tests should be conducted to determine conformance to specifications.

11.21 An impurity profile describing the identified and unidentified impurities present in a typical batch produced by a specific controlled production process should normally be established for each API. The impurity profile should include the identity or some qualitative analytical designation (e.g. retention time), the range of each impurity observed, and classification of each identified impurity (e.g. inorganic, organic, solvent). The impurity profile is normally dependent upon the production process and origin of the API. Impurity profiles are normally not necessary

for APIs from herbal or animal tissue origin. Biotechnology considerations are covered in ICH Guideline Q6B.

11.23 Appropriate microbiological tests should be conducted on each batch of intermediate and API where microbial quality is specified.

## 미국 Title 21 CFR Part 211

### Subpart I - 시험관리

#### Sec. 211.165 시험 및 출하 승인

- (a) 의약품의 안정성 특성을 평가하기 위한 문서화된 시험 프로그램이 있어야 한다. 안정성 시험 결과를 이용해 적절한 보관 조건과 유효 기간을 설정한다.
- (b) 바람직하지 않은 미생물이 없어야 하는 의약품 배치별로 필요에 따라 적절한 시험을 실시한다.
- (c) 시험 대상 배치별 검체 채취 방법과 검체량을 포함하여 검체 채취와 시험 계획에 관한 절차문서가 있어야 하며 이를 준수해야 한다.
- (d) QCU가 실시하는 검체 채취와 시험에 대한 허용 기준은, 품질 승인과 출하 승인의 조건으로 각각의 적절한 규격 및 적절한 통계적 품질 관리 기준에 의약품 배치가 부합되는지 확인하기에 적절해야 한다. 적절한 수용 수준 및/또는 적절한 기각 수준을 포함하여 통계적 품질 관리 기준을 설정한다.
- (e) 업체가 채택한 시험 방법의 정확성, 민감성, 특이성, 재현성을 확립하고 문서화한다. 이와 같은 밸리테이션 및 문서화는 211.194(a)(2)에 따라 실시할 수 있다.
- (f) 확립된 표준 또는 규격 및 기타 관련 품질 관리 기준에 부합하지 못한 의약품은 부적합으로 처리한다. 재가공을 실시할 수도 있다. 재가공품을 수용하고 사용하려면, 적절한 표준, 규격, 기타 관련 기준을 충족시켜야 한다.

### Subpart I - Laboratory Controls

#### Sec. 211.165 Testing and release for distribution.

- (a) For each batch of drug product, there shall be appropriate laboratory determination of satisfactory conformance to final specifications for the drug product, including the identity and strength of each active ingredient, prior to release. Where sterility and/or pyrogen

testing are conducted on specific batches of short lived radio-pharmaceuticals, such batches may be released prior to completion of sterility and/or pyrogen testing, provided such testing is completed as soon as possible.

- (b) There shall be appropriate laboratory testing, as necessary, of each batch of drug product required to be free of objectionable microorganisms.
- (c) Any sampling and testing plans shall be described in written procedures that shall include the method of sampling and the number of units per batch to be tested; such written procedure shall be followed.
- (d) Acceptance criteria for the sampling and testing conducted by the quality control unit shall be adequate to assure that batches of drug products meet each appropriate specification and appropriate statistical quality control criteria as a condition for their approval and release. The statistical quality control criteria shall include appropriate acceptance levels and/or appropriate rejection levels.
- (e) The accuracy, sensitivity, specificity, and reproducibility of test methods employed by the firm shall be established and documented. Such validation and documentation may be accomplished in accordance with 211.194(a)(2).
- (f) Drug products failing to meet established standards or specifications and any other relevant quality control criteria shall be rejected. Reprocessing may be performed. Prior to acceptance and use, reprocessed material must meet appropriate standards, specifications, and any other relevant criteria.

#### 캐나다 GUI-0104

##### C.02.018 완제품시험

1. 원료의약품의 각 제조단위에 대해 규격과 적합한지 확인하기 위해 적절한 시험을 실시하여야 한다.
7. 일정하게 제어되는 생산 공정에 의해 생산된 통상적인 제조단위의 확인 및 미확인 불순물 프로파일은 일반적으로 각 원료의약품별로 설정되어야 한다. 불순물 프로파일에는 확인 또는 일부 정성적 분석 지표

(예: 유지시간), 관찰된 각 불순물의 범위 및 확인된 불순물별 분류 (예: 무기물, 유기물, 용매)가 포함되어야 한다. 불순물 프로파일은 일반적으로 원료의약품의 생산 공정 및 기원에 따라 달라진다. 일반적으로 식물 또는 동물 조직에서 기원한 원료의약품의 경우 불순물 프로파일은 필요하지 않다. 생명공학에 관한 고려사항은 ICH 가이드라인 Q6B에서 다루고 있다.

8. 원료약품, 설비운전 변수 또는 제조공정의 변경에 기인한 원료의약품의 변화를 탐지하기 위해 적절한 간격으로 불순물 프로파일을 의약품 품목허가(신고)증 및 원료의약품등록증의 불순물 프로파일 또는 지난 자료와 비교하여야 한다

#### C.02.018 Finished Products Testing

1. For each batch of API, appropriate laboratory tests should be conducted to determine conformance to specifications.
7. An impurity profile describing the identified and unidentified impurities present in a typical batch produced by a specific controlled production process should normally be established for each API. The impurity profile should include the identity or some qualitative analytical designation (e.g. retention time), the range of each impurity observed, and classification of each identified impurity (e.g. inorganic, organic, solvent). The impurity profile is normally dependent upon the production process and origin of the API. Impurity profiles are normally not necessary for APIs from herbal or animal tissue origin. Biotechnology considerations are covered in ICH Guideline Q6B.
8. The impurity profile should be compared at appropriate intervals against the impurity profile in the regulatory submission or compared against historical data in order to detect changes to the API resulting from modifications in raw materials, equipment operating parameters, or the production process.

#### Guideline Link

ICH Q6A

Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances.

<p>ICH Q6B  Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Biotechnological / Biological products</p> <p>ICH Q3A  Impurities Testing Guideline: Impurities in New Drug Substances.</p> <p>ICH Q3C  Impurities: Residual Solvents</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**3. 기준 다.**

공급업체 승인에는 제조업자가 지속적으로 규격에 맞는 물품을 공급할 수 있다는 적절한 증거(예: 과거 품질 이력)를 제공하는 평가가 포함되어야 한다. 자체 시험을 축소하기 전에 최소한 세 개 제조단위에 대해 모든 항목의 시험을 실시하여야 한다. 다만, 최소한 적절한 주기로 모든 항목의 시험을 실시하고 공급업체의 시험성적서와 비교하여야 한다. 공급업체의 시험성적서의 신뢰성을 정기적으로 확인하여야 한다.

**참고자료**

<b>PIC/S PART II</b>
<p>7. 물품관리  7.3 입고 원자재의 검체 채취 및 시험</p>
<p>7. MATERIALS MANAGEMENT  7.3 Sampling and Testing of Incoming Production Materials</p>

<b>일본 MHLW Ordinance No. 179</b>
<p>제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리  제11조 (품질관리)</p> <p>2. 수입 대상 국가에서 생산 관리 및 품질 관리 기준 및 이러한 기준에 대한 적합성을 확인하는 절차가 일본의 절차와 동등하다고 인정되는 경우에는 (2)에 규정하는 시험 검사 (외관 검사를 제외한다)는 수입한 물건에 대해 수입처의 외국 제조자가 실시한 시험 검사 기록을 확인하는 것을 갈음 할 수 있다. 이 경우 제조자는 품질 부문에 다</p>

음 사항의 업무를 제대로 수행시켜야 한다.

- (1) 해당 제품 등이 적절한 제조 단계 등에 의해 제조되고 있는지 정기적으로 확인한다.
- (2) 해당 외국 제조자의 선반이 그 국가에서 제조 관리 및 품질 관리에 관한 기준을 준수하는지 정기적으로 확인한다.
- (3) (1)(2)의 확인 기록을 작성하고 이를 보관한다
- (4) 해당 제품에 해당 외국 제조자가 실시한 시험 검사 기록을 확인하고, 그 확인의 기록을 작성하고 이를 보관한다.

Chapter 2 Manufacturing Control and Quality Control in Manufacturing Sites of Drug Manufacturer, Etc.

Article 11 Quality Control

2. When the standards for manufacturing and quality control in an exporting country and the procedures to evaluate conformity with those standards are recognized to be equivalent to those in Japan, testing and inspection as defined in preceding Paragraph, Item (2) (excluding visual inspection), may be substituted for confirmation of records of the testing and inspection performed by the Foreign Manufacturer of imported substances in an exporting country. In this case Manufacturer shall have the Quality Control Department perform appropriately the following duties:

- (1) To confirm periodically that the Products, Etc. are manufactured through proper manufacturing procedures, etc.;
- (2) To confirm periodically that manufacturing sites of the Foreign Manufacturer conform to standards for manufacturing control and quality control in the country;
- (3) To prepare confirmation records of preceding two Item and to maintain the records thereof;
- (4) To confirm records of the testing and inspection performed by the Foreign Manufacturer for the Product, to prepare and maintain confirmation records.

#### 4. 기준 라.

시험자와는 별도로 중간 검토자를 두어야 하고, 시험결과는 기록하고 서로 일치하는지 확인하여야 한다.

## 5. 기준 마.

- 1) 제조단위를 출하 또는 유통 전에 중간체 또는 원료의약품이 설정된 규격에 부합하는지 확인하기 위하여 포장 및 표시 작업을 포함하여 제조 및 시험관리 기록서를 검토하고 승인하는 문서화된 절차를 수립하고 준수하여야 한다.
- 2) 중요 공정 단계의 제조 및 시험실 관리 기록서는 원료의약품 제조단위를 출하 또는 유통하기 전에 품질부서에서 검토하고 승인하여야 한다. 비중요 공정 단계의 제조 및 시험실 관리 기록서는 품질부서에서 승인한 절차에 따라 자격을 갖춘 제조부서 또는 기타 부서원이 검토할 수 있다.
- 3) 모든 일탈, 조사 및 기준일탈 보고서는 해당 제조단위가 출하되기 전에 제조기록서 검토 시 함께 검토되어야 한다.
- 4) 제조업자의 관리 밖으로 출고하는 경우를 제외하고, 품질부서는 중간체 사용승인에 대한 책임 및 권한을 제조부서에 위임할 수 있다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

#### 6. DOCUMENTATION AND RECORDS

#### 6.7 Batch Production Record Review

#### 미국 Title 21 CFR Part 211

#### Subpart J - 시험관리

#### Sec. 211.192 기록서 및 보고서

배치의 출하 승인 또는 유통에 앞서 포장 및 라벨링 기록서를 포함하여 모든 의약품 생산 및 관리 기록서를 QCU가 검토하여 승인된 모든 절차 문서에 부합하는지 판단하고 승인한다. 특정 배치의 유통여부와 상관없이(마스터 생산 및 관리 기록서에 설정된 최대 또는 최소 비율을 초과하는 이론 수율 대비 백분율을 포함하여) 모든 설명되지 않은 차이 또는 특정 배치나 그 배치의 제조에 사용된 원료가 규격에 부합하지 않는 경우 등 모든 것을 완벽하게 조사해야 한다. 그와 같은 부적합 또는 차이와 연관이 있을 수 있는 동일의약품의 다른 배치와 다른

의약품까지 확대하여 조사를 실시한다. 조사 기록을 만들고, 이때 조사 결론과 사후 조치 사항을 포함해야 한다.

#### Subpart J - Records and Report

##### Sec. 211.192 Production record review.

All drug product production and control records, including those for packaging and labeling, shall be reviewed and approved by the quality control unit to determine compliance with all established, approved written procedures before a batch is released or distributed. Any unexplained discrepancy (including a percentage of theoretical yield exceeding the maximum or minimum percentages established in master production and control records) or the failure of a batch or any of its components to meet any of its specifications shall be thoroughly investigated, whether or not the batch has already been distributed. The investigation shall extend to other batches of the same drug product and other drug products that may have been associated with the specific failure or discrepancy. A written record of the investigation shall be made and shall include the conclusions and follow up.

#### 6. 기준 바.

시험기록(전자기록 포함)은 설정된 규격 또는 기준에 적합하다는 것을 보증하는데 필요한 모든 시험자료가 포함되어야 한다.

#### 7. 기준 사.

검체를 채취한 검체뿐만 아니라 모집단에 대해서도 오염 또는 변질되지 않도록 하며, 다음과 같은 사항에 유의하여 채취한다.

- 1) 채취된 검체는 물품의 해당 제조단위를 대표하여야 한다. 검체 채취방법에는 검체를 채취할 용기의 수, 용기 중 검체 채취할 부분, 각 용기에서 채취할 검체의 양을 구체적으로 명시하여야 한다. 검체 채취할 용기수와 채취량은 물품의 중요도, 물품의 변이성, 공급업체의 과거 품질 이력, 시험 필요량을 고려한 검체 채취 계획에 근거하여야 한다.
- 2) 검체 채취는 정해진 장소에서 채취하고, 채취된 물품의 오염과 다른 물품의 오염을 방지하도록 설계된 절차에 따라 실시하여야 한다.

- 3) 검체를 채취하는 용기는 주의 깊게 연 다음 다시 닫아야 한다. 검체를 채취한 용기에는 검체를 채취하였음을 알 수 있도록 표시하여야 한다.
- 4) 공정 중 검사(IPC) 및 오염될 우려가 크거나 안전측면에서 위험한 특별한 작업구역(예 : 특수제제, 위험물 취급장소 또는 반응실 등)에서 검체를 채취하는 업무는 충분한 교육을 받은 제조부서 작업원이 품질(보증) 부서를 대신하여 검체를 채취할 수 있다.

이와 관련하여, 유럽의 원료의약품 위원회(APIC, Active Pharmaceutical Ingredients Committee)의 GMPs for APIs, “How to do” document - Interpretation of the ICH Q7 Guide Version 7에서는 다음과 같이 제시하고 있다.

11.63 재시험을 수행하는 경우, 샘플은 원료의약품 용기에서 다시 채취해야 하고, 제조단위의 남아있는 모든 부분을 대표하여야 한다. 보관용 검체를 사용해서는 안 된다.
11.63 When performing a retest, the sample should be taken again from the containers where the API is, and should be representative of all the remainder of the batch. Retention samples should not be used.
(출처) <a href="http://apic.cefic.org/publications/Howtodo_ICH_Q7_201208_V7.pdf">http://apic.cefic.org/publications/Howtodo_ICH_Q7_201208_V7.pdf</a>

**참고자료**

**PIC/S PART II**

7. 물품관리

7.3 입고 원자재의 검체 채취 및 시험

7.33 채취된 검체는 물품의 해당 제조단위를 대표하여야 한다. 검체 채취방법에는 검체를 채취할 용기의 수, 용기 중 검체 채취할 부분, 각 용기에서 채취할 검체의 양을 구체적으로 명시하여야 한다. 검체 채취할 용기수와 채취량은 물품의 중요도, 물품의 변이성, 공급업체의 과거 품질 이력, 시험 필요량을 고려한 검체 채취 계획에 근거하여야 한다.

<p>7.34 검체 채취는 정해진 장소에서 채취하고, 채취된 물품의 오염과 다른 물품의 오염을 방지하도록 설계된 절차에 따라 실시하여야 한다.</p> <p>7.35 검체를 채취하는 용기는 주의 깊게 연 다음 다시 닫아야 한다. 검체를 채취한 용기에는 검체를 채취하였음을 알 수 있도록 표시하여야 한다.</p> <p>11. 시험실 관리</p> <p>11.6 유효기한 및 재시험일자</p> <p>11.63 재시험 수행을 목적으로 대표 검체를 채취하여야 한다.</p>
<p>7. MATERIALS MANAGEMENT</p> <p>7.3 Sampling and Testing of Incoming Production Materials</p> <p>11. LABORATORY CONTROLS</p> <p>11.6 Expiry and Retest Dating</p> <p>11.63 A representative sample should be taken for the purpose of performing a retest.</p>

<p><b>미국 Title 21 CFR Part 211</b></p>
<p>Subpart I - 시험관리</p> <p>Sec. 211.160 일반요구사항</p> <p>(1) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 원료, 의약품 용기, 마개 및 라벨링 입고분별 각 로트의 인수 시에 해당 규격 문서에 부합하는지 평가 한다. 규격문서는 검체채취 절차와 시험절차에 대한 정보를 포함 해야 한다. 검체는 대표성이 있어야 하며 적절하게 표시해야 한다. 품질 저하 조건에 노출된 모든원료, 의약품의 용기 또는 마개의 적절한 재시험 절차도 구비한다.</p> <p>(2) 공정 물품에 대하여 규격문서에 부합하는지 평가하고 검체채취 절차와 시험절차를 기술 한다. 검체는 대표성이 있어야 하고 적절하게 채취해야 한다.</p> <p>(3) 의약품에 대하여 검체 채취 절차 문서와 적절한 규격 문서에 부합하는지 평가한다. 검체는 대표성이 있어야 하며 적절하게 표시해야 한다.</p>
<p>Subpart I - Laboratory Controls</p> <p>Sec. 211.160 General requirements</p> <p>(1) Determination of conformity to applicable written specifications for</p>

the acceptance of each lot within each shipment of components, drug product containers, closures, and labeling used in the manufacture, processing, packing, or holding of drug products. The specifications shall include a description of the sampling and testing procedures used. Samples shall be representative and adequately identified. Such procedures shall also require appropriate retesting of any component, drug product container, or closure that is subject to deterioration.

- (2) Determination of conformance to written specifications and a description of sampling and testing procedures for in-process materials. Such samples shall be representative and properly identified.
- (3) Determination of conformance to written descriptions of sampling procedures and appropriate specifications for drug products. Such samples shall be representative and properly identified.

## 8. 기준 아.

- 1) 시험기기, 시험장치, 계측기 및 기록계는 주기적으로 실시한 교정성적서를 확인 및 보관하고, 최신의 교정 상태를 알 수 있고 입증할 수 있어야 한다.
- 2) 외부 교정성적서는 성적서 내용을 확인하고 승인하여야 한다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 5. 공정 설비

##### 5.3 교정

5.30 중간체 또는 원료의약품의 품질을 보증하기 위해 중요한 관리, 칭량, 측정, 모니터링, 시험 설비는 문서화된 절차 및 수립된 일정에 따라 교정하여야 한다.

5.31 설비 교정은 표준이 있다면 인증 받은 표준으로 수행하여야 하고, 그 표준은 추적 가능해야 한다.

5.32 이러한 교정 기록들은 유지관리 하여야 한다.

5.33 중요 설비에 대하여 현재 유효한 교정 상태를 알 수 있고 입증할 수 있어야 한다.
5. PROCESS EQUIPMENT
5.3 Calibration

<b>미국 Title 21 CFR Part 211</b>
Subpart I - 시험관리 Sec. 211.160 일반 요구 사항 (4) 적합한 주기로 계측장치, 기구, 게이지 및 기록 장치를 교정해야 하며, 이때 구체적인 방법, 일정, 정확도 및 정밀도 기준, 그리고 정확도 및 정밀도가 기준에 맞지 않을 경우에 취할 조치 사항을 포함하는 프로그램 문서에 따라 교정을 한다. 설정 규격에 부합하지 않는 계측장치, 기구, 게이지 및 기록 장치를 사용해서는 안 된다.
Subpart I - Laboratory Controls Sec. 211.160 General requirements

<b>일본 MHLW Ordinance No. 179</b>
Chapter 2 Manufacturing Control and Quality Control in Manufacturing Sites of Drug Manufacturer, Etc. Article 11 (품질관리) (4) 시험 검사에 관한 시설 및 기구를 정기적으로 점검 정비하고, 그 기록을 작성하고 이를 보관한다. 또한 시험 검사에 관한 계기의 교정을 적절히 실시하고, 그 기록을 작성하고 이를 보관한다.
Chapter 2 Manufacturing Control and Quality Control in Manufacturing Sites of Drug Manufacturer, Etc. Article 11 (Quality control) (4) To perform the periodical inspection and maintenance of the testing facilities and equipments, to prepare and maintain records thereof, and to perform calibration of meters appropriately, to prepare and maintain records thereof;

9. 기준 자.

- 1) 시약 및 표준용액은 문서화된 절차에 따라 조제 및 표시되어야 한다. 분석시약 또는 표준용액에 대해 사용기한은 적절히 적용되어야 한다.

이와 관련하여, 유럽의 원료의약품 위원회(APIC, Active Pharmaceutical Ingredients Committee)의 GMPs for APIs, “How to do” document - Interpretation of the ICH Q7 Guide Version 7에서는 다음과 같이 제시하고 있다.

11.16 사용기한(“Use by” date)는 순도나 기준값이 시간에 따라 변할 가능성이 있는 분석시약 및 표준액에 대해 설정한다. 표준액은 적당한 시점에 다시 재표준화하여 새로운 사용기한을 설정한다. 사용기한의 정의에 대한 근거는 일반적으로 시험실의 경험이나 공급업자의 자료로부터 나온다.

11.16 “Use by” dates are appropriate for those analytical reagents and standard solutions where its purity or standardised value can potentially change with the time. When appropriate, standard solutions can be re-standardised again and assigned a new “use by” date. The basis for the definition of the “use by” dates usually is experience of the laboratory and data from the supplier.

(출처) [http://apic.cefic.org/publications/Howtodo\\_ICH\\_Q7\\_201208\\_V7.pdf](http://apic.cefic.org/publications/Howtodo_ICH_Q7_201208_V7.pdf)

- 2) 원료의약품 제조에 적절하게 1차 표준품을 갖추어야 한다. 각 1차 표준품의 출처를 문서화하여야 한다. 공급업체의 기준에 따른 각 일차 표준품의 보관 및 사용에 관한 기록을 유지관리하여야 한다. 공인된 출처에서 구입한 1차 표준품은 공급업체의 기준과 일치하는 조건 하에 보관한 경우 일반적으로 시험 없이 사용할 수 있다.
- 3) 공인된 출처에서 1차 표준품을 구매할 수 없는 경우 “자체 1차 표준품”을 마련하여야 한다. 1차 표준품의 순도와 확인을 충분히 밝히기 위한 적절한 시험을 수행하여야 한다. 이러한 시험에 대한 적절한 문서를 유지관리하여야 한다.
- 4) 2차 표준품을 적절히 조제, 확인, 시험 및 승인하고 보관하여야 한다. 2차 표준품 최초 사용 이전에 각 제조단위의 적합성을 1차 표준품과 비교하여 결정하여야 한다. 2차 표준품의 각 제조단위는 문서화된 계획서에 따라 주기적으로 재평가하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART II

11. LABORATORY CONTROLS

11.1 General Controls

캐나다 GUI-0104

C.02.015 - 품질관리부서

12. 시약 및 표준용액은 절차 문서에 따라 조제하고 표시하여야 한다. 분석시약 또는 표준용액에 대해 사용기한을 적절히 설정하여야 하고 사용기한 또는 재시험기간의 근거자료를 확보하여야 한다.

C.02.015 - Quality Control department

10. 기준 차. 카.

표시자재의 기재사항 변경, 포장자재에 대한 정보와 관련하여 PIC/S에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

PIC/S PART II

9. 원료의약품 및 중간체의 포장과 식별 표시

9.1 공통

9.10 포장 및 표시자재의 입고, 식별, 격리, 검체 채취, 검사 및 시험 또는 각각, 사용승인과 취급을 기술한 문서화된 절차가 있어야 한다.

9.11 포장 및 표시자재는 설정된 규격에 적합하여야 한다. 설정된 규격에 적합하지 않는 자재는 작업에 사용되지 않도록 부적합 처리하여야 한다.

9.12 표시재료 및 포장자재에 대한 입고분, 검사 또는 시험, 적부에 대한 기록을 매 입고분별로 유지관리하여야 한다.

<p>9.2 포장자재</p> <p>9.20 용기는 운송 및 보관 중 발생할 수 있는 중간체 또는 원료의약품의 품질저하 또는 오염을 적절히 방지할 수 있어야 한다.</p> <p>9.21 용기는 청결하여야 하며 중간체 또는 원료의약품의 특성에 따라 사용 목적에 적합하도록 위생 처리하여야 한다. 이러한 용기는 중간체 또는 원료의약품의 품질을 설정 한계기준을 벗어나게 변화시킬 수 있는 반응성, 첨가성 또는 흡수성이 없어야 한다.</p>
<p>9. PACKAGING AND IDENTIFICATION LABELLING OF APIS AND INTERMEDIATES</p> <p>9.1 General</p> <p>9.2 Packaging Materials</p>

**11. 기준 타.**

제조용수의 사용점이 여러 곳인 경우 각 사용점에 대해 충분히 검증한 후에는 번갈아가며 일정주기로 시험할 수 있다.

**12. 기준 하.**

「실험동물에 관한 법률」, 「대한민국약전」 및 「제조용 동물의 사육 및 관리 등에 관한 기준(식약처고시)」을 참조한다.

**13. 기준 거.**

적합성 시험은 의약품 각조 및 기시법에 수재된 사항을 따르며, 수재되지 않은 시험은 자사 규정에 따라 시행할 수 있다. 한 번에 여러 제조단위를 시험할 경우에는 처음 시험 시 실시한 적합성 시험 결과를 여러 로트의 적합성 시험으로 인정할 수 있다.

**14. 기준 너.**

원생약의 품질관리는 자연산물이어서 산지, 계절, 동식물의 연령, 채취 후의 보존연한, 보존상태 등에 따라 유효성분 함량의 차이가 있어 일반(화학물질)의약품과 같이 동일한 품질의 것을 얻기는 어려우나 다음의 방법을 사용하여 품질을 평가한다.

- 1) 외부형태에 의한 품질평가 : 맛, 냄새, 색, 광택, 형태, 파절 등
- 2) 내부형태에 의한 품질평가 : 내부조직의 검경에 따라 그 한약의 기원 및

진위를 판정

- 3) 이화학적방법에 의한 품질평가 : 한약의 화학성분을 정성 및 정량적으로 시험하여 평가하는 것이다. 이 방법에는 정색반응법과 박층크로마토그래피(TLC), 가스크로마토그래피(GC), 고속액체크로마토그래피(HPLC), 이온교환크로마토그래피, 전기영동법 등이 이용된다.
- 4) 생물학적방법에 의한 품질평가 : 동물 또는 미생물을 사용하는 생물검정법을 한약의 약효평가에 적용하는 것으로서 ‘약리학적 품질평가’라고도 한다.

## 15. 기준 더.

- 1) 잔류농약, 중금속 및 미생물의 허용 기준을 관리한다.
- 2) 절단한약을 구입할 때는 납품처로부터 시험성적서를 입수하고 품질을 확인한다.
- 3) 특히 한약제제는 ‘미생물의 한도시험’의 적용을 받기 때문에 미생물의 오염방지를 위해서 제조환경을 관리한다.
- 4) 한약분말 또는 한약엑스가 장기간 방치되는 경우 함량 저하 및 미생물오염을 방지하기 위하여 자사에서 사용기한을 설정하고 시험결과에 따라 사용기한을 재설정하여야 한다.

## 16. 기타

시험성적서(Certificates of Analysis) 발행절차와 관련하여, PIC/S, 캐나다에서 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 11. 시험실 관리

##### 11.4 시험성적서

11.40 요청이 있는 경우 중간체 또는 원료의약품 각 제조단위에 대해 인증된 시험성적서를 발행하여야 한다.

11.41 중간체 또는 원료의약품 이름 및 적절한 경우 등급, 제조번호, 출하 일자에 관한 정보를 시험성적서에 기재하여야 한다. 사용(유

호)기한이 있는 중간체 또는 원료의약품의 경우 표시재료와 시험 성적서에 사용(유효)기한을 기재하여야 한다. 재시험일자가 있는 중간체 또는 원료의약품에 대해서는 표시재료 및 시험성적서 또는 각각에 재시험일자를 기재하여야 한다.

11.42 성적서에는 공정서 또는 구입처의 요구에 따라 수행한 각 시험을 허용한계기준, 시험결과 수치(시험 결과가 수치로 나오는 경우)를 포함하여 기재하여야 한다.

11.43 성적서에는 품질부서의 권한있는 작업원이 일자를 기재하고 서명하여야 하며 원 제조업자명, 주소 및 전화번호를 기재하여야 한다. 재포장업자 또는 재가공업자가 시험을 실시하는 경우 시험성적서에는 재포장업자 또는 재가공업자명, 주소 및 전화번호와 원 제조업자명을 참조로 기재하여야 한다.

11.44 재포장업자 또는 재가공업자, 대리인 또는 중개인이 새로운 성적서를 발행하는 경우에는 시험을 실시한 시험실명, 주소 및 전화번호를 기재하여야 한다. 성적서에는 원제조업자명과 주소 및 원 제조단위증명서에 대한 참조가 포함되어야 하며 원제조단위증명서의 사본을 첨부하여야 한다.

## 11. LABORATORY CONTROLS

### 11.4 Certificates of Analysis

11.40 Authentic Certificates of Analysis should be issued for each batch of intermediate or API on request.

11.42 The Certificate should list each test performed in accordance with compendial or customer requirements, including the acceptance limits, and the numerical results obtained (if test results are numerical).

11.43 Certificates should be dated and signed by authorised personnel of the quality unit(s) and should show the name, address and telephone number of the original manufacturer. Where the analysis has been carried out by a repacker or reprocessor, the Certificate of Analysis should show the name, address and telephone number of the repacker/reprocessor and a reference to the name of the original manufacturer.

11.44 If new Certificates are issued by or on behalf of repackers/reprocessors, agents or brokers, these Certificates should show

the name, address and telephone number of the laboratory that performed the analysis. They should also contain a reference to the name and address of the original manufacturer and to the original batch Certificate, a copy of which should be attached.

#### 캐나다 GUI-0104

##### C.02.018 완제품시험

9. 원료의약품 이름 및 적절한 경우 등급, 제조번호, 출하 일자에 관한 정보를 시험성적서에 기재하여야 한다. 사용(유효)기한이 있는 원료의약품의 경우 표시재료와 시험성적서에 사용(유효)기한을 기재하여야 한다. 재시험일자가 있는 중간체 또는 원료의약품에 대해서는 표시재료 및 시험성적서 또는 각각에 재시험일자를 기재하여야 한다.
10. 요청이 있는 경우 원료의약품 각 제조단위에 대해 인증된 시험성적서를 발행하여야 한다.
11. 성적서에는 공정서 또는 구입처의 요구에 따라 수행한 각 시험을 허용한계기준, 시험결과 수치(시험 결과가 수치로 나오는 경우)를 포함하여 기재하여야 한다.
12. 성적서에는 품질부서의 권한있는 작업원이 일자를 기재하고 서명하여야 하며 원 제조업자명, 주소 및 전화번호를 기재하여야 한다. 재포장업자 또는 재가공업자가 시험을 실시하는 경우 시험성적서에는 재포장업자 또는 재가공업자명, 주소 및 전화번호와 원 제조업자명을 참조로 기재하여야 한다.
13. 재포장업자 또는 재가공업자, 대리인 또는 중개인이 새로운 성적서를 발행하는 경우에는 시험을 실시한 시험실명, 주소 및 전화번호를 기재하여야 한다. 성적서에는 원제조업자명과 주소 및 원제조단위증명서에 대한 참조가 포함되어야 하며 원제조단위증명서의 사본을 첨부하여야 한다.

##### C.02.018 Finished Products Testing

9. Information on the name of the API including where appropriate its grade, the batch number, and the date of release should be provided on the Certificate of Analysis (CoA). For APIs with an expiry date, the expiry date should be provided on the label and CoA. For APIs with a retest date, the retest date should be

indicated on the label and/or CoA.

10. Authentic CoAs should be issued for each batch of API.
11. The CoA should list each test performed in accordance with compendial or customer requirements, including the acceptance limits, and the numerical results obtained (if test results are numerical).
12. Certificates of Analysis should be dated and signed by authorised personnel of the quality unit(s) and should show the name, address and telephone number of the original fabricator. Where the analysis has been carried out by a repackager or reprocessor, the CoA should show the name, address and telephone number of the repackager/reprocessor and a reference to the name of the original fabricator.
13. If new Certificates are issued by or on behalf of repackagers/reprocessors, agents or brokers, these Certificates should show the name, address and telephone number of the laboratory that performed the analysis. They should also contain a reference to the name and address of the original fabricator and to the original batch Certificate, a copy of which should be attached.

## 11.2 안정성 시험

기 준
-----

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>가. 안정성 시험은 계획을 수립하여 하고, 그 결과에 따라 원료의약품의 유효기간 또는 사용기간, 포장방법 및 저장조건을 설정하여야 한다.</p> <p>나. 안정성 시험 계획서에는 다음 사항이 포함되어야 한다.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) 시험구분 및 보존조건(식품의약품안전처장이 정하여 고시하는 바에 따른다)</li><li>2) 시험간격 및 시험 예정일</li><li>3) 시험 방법 및 기준(이 경우 사용 시 조제하는 제품은 조제하여 시험한다)</li><li>4) 검체의 수량</li><li>5) 포장형태(시판품과 동일한 재질이어야 한다)</li></ol> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

다. 시판용으로 제조하는 최초 3개 제조단위에 대하여 장기보존시험을 하여야 하며, 시험결과 제품의 품질에 영향을 미치는 경우에는 유효기간 또는 사용기간을 조정하여야 한다.

라. 시판 후 안정성 시험

- 1) 사용기간 또는 유효기간 동안 제품 품질이 유지되는 것을 확인하기 위해 시판 후 장기보존시험을 하여야 한다.
- 2) 시험간격은 타당한 사유가 계획서에 기재된 경우에는 다목과 다르게 설정할 수 있다.
- 3) 매년 품목별로 시판품과 동일한 재질의 포장형태마다 한 개 제조단위 이상에 대해 실시하여야 한다. 다만, 과학적으로 타당성을 입증하는 경우에는 일부 생략할 수 있다.

## 해 설

### 1. 기준 가.

원료의약품의 안정성 특성을 점검하기 위해 문서화된 안정성 시험 프로그램을 설계하여야 하며 그 결과를 적절한 보관 조건과 재시험일자 또는 사용(유효)기한 확증에 사용하여야 한다.

- 1) 안정성 시험은 품목허가(신고수리)를 받은 제조업소가 품목별로 실시하는 것이 원칙이다.
- 2) 다만, 수탁자가 제조하는 품목과 위탁자가 제조 의뢰한 품목이 원료약품 및 그 분량, 제조방법(공정변수 포함), 제조설비, 의약품과 직접 접촉하는 포장재료(1차 포장재료) 등 의약품 제조관련 사항 일체가 동일한 경우에는 위탁자는 안정성 시험을 생략할 수 있다.
- 3) 이러한 경우, 위탁자와 수탁자 간에 책임을 명확히 한 품질 관련 계약서를 작성하고, 위탁자와 수탁자는 위탁자가 수탁자의 안정성 시험자료의 적정성을 검토·승인할 수 있는 문서화된 절차를 각각 마련하여야 한다.
- 4) 품질 관련 계약서에는 다음의 사항을 포함하여야 한다.
  - 가) 위탁자와 수탁자의 GMP 책임을 상세하게 규정하는 내용
  - 나) 의약품 제조판매품목 허가(신고)된 내용을 준수하는 내용
  - 다) 위탁자가 수탁자의 품질관리 시설의 GMP 준수여부를 평가(현장실사 포함)할 수 있도록 허용하는 내용

- 라) 위탁자가 수탁자의 시험 기록을 볼 수 있도록 허용하는 내용 및 시험 관련 기록의 보관기간에 관한 내용
- 마) 시험설비, 시험방법, 규격 또는 기타 계약 요건은 위탁자가 이를 알고 승인하지 않는 한 변경하지 않는다는 내용
- 바) 기타 품질관리에 필요한 사항

**참고자료**

**PIC/S PART II**

<p>11. 시험실 관리</p> <p>11.5 원료의약품 안정성 모니터링</p> <p>11.50 원료의약품의 안정성 특성을 점검하기 위해 문서화된 시판 후 안정성 시험 프로그램을 설계하여야 하며 그 결과를 적절한 보관 조건과 재시험일자 또는 사용(유효)기한 확증에 사용하여야 한다.</p>
<p>11. LABORATORY CONTROLS</p> <p>11.5 Stability Monitoring of APIs</p> <p>11.50 A documented, on-going testing program should be designed to monitor the stability characteristics of APIs, and the results should be used to confirm appropriate storage conditions and retest or expiry dates.</p>

**미국 Title 21 CFR PART 211**

<p>SubPART I - 시험관리</p> <p>Sec. 211.166 안정성시험</p> <p>(a) 의약품의 안정성 특성을 평가하기 위한 문서화된 시험 프로그램이 있어야 한다. 안정성 시험 결과를 이용해 적절한 보관 조건과 유효 기간을 설정한다.</p>
<p>SubPART I - Laboratory Controls</p> <p>Sec. 211.166 Stability testing.</p> <p>(a) There shall be a written testing program designed to assess the stability characteristics of drug products. The results of such stability testing shall be used in determining appropriate storage</p>

conditions and expiration dates.

## 2. 기준 나.

보존조건, 포장형태 등에 대해서는 “의약품등의 안정성시험기준”(식약처고시)에 따라 안정성 시험을 실시하여야 한다.

- 1) 안정성시험은 시판할 제품과 동일한 포장용기를 사용한다. 다만, 안정성에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 경우에는 예외로 할 수 있다. ICH Q1A(R2)에서는 보관용기(포장용기)의 예외의 조건에 대해 다음과 같이 제시하고 있다.

### 2. 가이드라인

#### 2.1. 원료의약품

##### 2.1.4 보관용기 시스템

보관 및 유통에 사용할 예정 포장 시스템과 동일하거나 그 시스템을 시뮬레이션한 용기 마개 시스템으로 포장한 약효 성분을 대상으로 안정성 시험을 실시한다.

### 2. GUIDELINES

#### 2.1. Drug Substance

##### 2.1.4. Container Closure System

The stability studies should be conducted on the drug substance packaged in a container closure system that is the same as or simulates the packaging proposed for storage and distribution.

- 2) 시험항목은 식품의약품안전처장이 허가(신고수리)한 기준 및 시험방법에 따라 전 항목을 원칙으로 한다. 다만, 시험항목을 생략할 경우에는 그 사유를 명확히 기재하여야 한다.

ICH Q1A(R2)에서는 안정성시험 평가 시 필요한 사항에 대해 다음과 같이 제시하고 있다.

### 2. 가이드라인

#### 2.1. 원료의약품

##### 2.1.9. 평가

함량뿐만 아니라, 분해 산물의 레벨과 다른 적절한 특성까지 포함하여 평가해야 한다.

## 2. GUIDELINES

### 2.1. Drug Substance

#### 2.1.9. Evaluation

Any evaluation should cover not only the assay, but also the levels of degradation products and other appropriate attributes.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 11. 시험실 관리

###### 11.5 원료의약품 안정성 모니터링

11.51 안정성 시험에 사용되는 시험절차는 검증되어야 하며 안정성을 확인할 수 있어야 한다.

11.52 안정성 시험용 검체는 시판용 용기를 모방한 용기에 보관하여야 한다. 예를 들어 원료의약품을 봉투에 담고 파이버 드럼에 넣어 판매한다면 안정성 시험용 검체는 동일한 재질의 봉투에 담아 시판용 드럼과 유사하거나 동일한 재질로 이루어진 작은 드럼에 넣어 포장할 수 있다.

11.56 적절한 경우 안정성 보관 조건은 안정성에 대한 ICH 가이드라인과 일치하여야 한다.

##### 11. LABORATORY CONTROLS

###### 11.5 Stability Monitoring of APIs

11.51 The test procedures used in stability testing should be validated and be stability indicating.

11.52 Stability samples should be stored in containers that simulate the market container. For example, if the API is marketed in bags within fiber drums, stability samples can be packaged in bags of the same material and in smaller-scale drums of similar or identical material composition to the market drums.

11.56 Where appropriate, the stability storage conditions should be consistent with the ICH guidelines on stability.

미국 Title 21 CFR PART 211

SubPART I - 시험관리

Sec. 211.166 안정성시험

- (a) 안정성 시험 프로그램에 따라 안정성 시험을 실시하며, 이 프로그램은 다음 사항을 포함해야 한다.
- (1) 안정성을 유효하게 추정하기 위하여, 항목별로 통계적 기준에 기초하여 설정한 검체량과 시험 주기.
  - (2) 시험용 검체의 보관 조건.
  - (3) 신뢰성이 있고 유의미하며 특이적인 시험 방법.
  - (4) 시판용 의약품과 동일한 용기-마개 시스템에 포장된 상태인 의약품의 시험.
  - (5) (라벨링에 표기된 바에 따라) 투여 시에 용해하여 사용하는 의약품인 경우, 용해할 의약품의 시험과 용해 이후 시험.
- (b) 의약품별로 적절한 수의 배치를 대상으로 시험하여 유효기간을 적절하게 설정하며, 관련 자료에 대한 기록은 유지해야 한다. 유효기간에 전체에 걸친 시험 자료가 없고 유효 기간 전체를 대상으로 하는 시험을 진행하고 있는 경우, 원료, 의약품 및 용기-마개 시스템에 대한 기초적인 안정성 정보와 함께 가속 시험 데이터를 활용하여 유효기간을 임시로 설정할 수 있다. 가속 시험 데이터를 활용해 추정한 임시 유효 기간이 실제 유효 기간 시험에 의해 뒷받침되는 기간보다 더 긴 경우에는, 임시 유효 기간을 확인하거나 적절한 유효 기간을 결정할 때까지 적정 주기별 의약품 시험을 포함하여 안정성 시험을 실시해야 한다.
- (c) 동종 요법 의약품에 적용되는 기준은 다음과 같다.
- (1) 적어도 의약품 성분의 조화성에 대한 시험 또는 검사와 보통의 또는 예상되는 사용 기간 동안 의약품의 품질 저하가 없음을 보여 주는 의약품 판매 경험에 기초하여 안정성을 평가하고 문서화한다.
  - (2) 안정성 평가는 시판용 의약품과 동일한 용기-마개 시스템을 사용하여 실시한다.

SubPART I - Laboratory Controls

Sec. 211.166 Stability testing.

- (a) The written program shall be followed and shall include:
- (1) Sample size and test intervals based on statistical criteria for

- each attribute examined to assure valid estimates of stability;
- (2) Storage conditions for samples retained for testing;
  - (3) Reliable, meaningful, and specific test methods;
  - (4) Testing of the drug product in the same container-closure system as that in which the drug product is marketed;
  - (5) Testing of drug products for reconstitution at the time of dispensing (as directed in the labeling) as well as after they are reconstituted.
- (b) An adequate number of batches of each drug product shall be tested to determine an appropriate expiration date and a record of such data shall be maintained. Accelerated studies, combined with basic stability information on the components, drug products, and container-closure system, may be used to support tentative expiration dates provided full shelf life studies are not available and are being conducted. Where data from accelerated studies are used to project a tentative expiration date that is beyond a date supported by actual shelf life studies, there must be stability studies conducted, including drug product testing at appropriate intervals, until the tentative expiration date is verified or the appropriate expiration date determined.
- (c) For homeopathic drug products, the requirements of this section are as follows:
- (1) There shall be a written assessment of stability based at least on testing or examination of the drug product for compatibility of the ingredients, and based on marketing experience with the drug product to indicate that there is no degradation of the product for the normal or expected period of use.
  - (2) Evaluation of stability shall be based on the same container-closure system in which the drug product is being marketed.

<b>Guideline Link</b>
-----------------------

ICH Q1A(R2)
-------------

Stability Testing of New Drug Substances and Products
-------------------------------------------------------

ICH Q1B
---------

Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and
----------------------------------------------------------------------

Products ICH Q1C Stability Testing of New Dosage Forms Annex to the ICH Harmonised TriPARTite Guideline on Stability Testing for New Drug and Products ICH Q1D Barcketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products ICH Q1E Evaluation for Stability Data ICH Q1F Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3. 기준 다.

- 가. 일반적으로 재시험일자 또는 사용(유효)기한을 확정하기 위해 최초 3개 시판용 제조단위에 대해 안정성 모니터링을 실시하여야 한다. 다만, 이전 연구 자료를 통해 원료의약품이 최소한 2년간 안정한 상태로 유지될 것이 예상되는 경우 3개 미만의 제조단위를 사용할 수 있다.
- 나. 사용(유효)기한 및 재시험일자
  - 1) 중간체를 제조업자의 원자재 관리 시스템 통제 범위 밖으로 이송하고자 하고 사용(유효)기한 또는 재시험일자가 부여된 경우, 이를 뒷받침하는 안정성 정보가 있어야 한다(예: 발표된 자료, 시험결과).
  - 2) 원료의약품의 사용(유효)기한 또는 재시험일자는 안정성 시험에서 도출된 자료의 평가에 근거하여 설정하여야 한다. 일반적으로는 사용(유효)기한이 아닌 재시험일자를 사용한다.
  - 3) 원료의약품의 예비 사용(유효)기한 또는 재시험일자는 다음의 경우 파일럿 제조단위에 근거하여 정할 수 있다.
    - (1) 파일럿 크기의 제조단위에 시판용 제조단위 크기에 사용되는 최종 공정을 모방한 제조 방법 및 절차를 적용한 경우
    - (2) 원료의약품의 품질이 시판용 제조단위 크기로 만들어진 원료의약품을 대표하는 경우.

PIC/S PART II

11. LABORATORY CONTROLS

11.5 Stability Monitoring of APIs

11.53 Normally the first three commercial production batches should be placed on the stability monitoring program to confirm the retest or expiry date. However, where data from previous studies show that the API is expected to remain stable for at least two years, fewer than three batches can be used.

11.6 Expiry and Retest Dating

11.60 When an intermediate is intended to be transferred outside the control of the manufacturer's material management system and an expiry or retest date is assigned, supporting stability information should be available(e.g. published data, test results).

11.61 An API expiry or retest date should be based on an evaluation of data derived from stability studies. Common practice is to use a retest date, not an expiration date.

11.62 Preliminary API expiry or retest dates can be based on pilot scale batches if (1) the pilot batches employ a method of manufacture and procedure that simulates the final process to be used on a commercial manufacturing scale; and (2) the quality of the API represents the material to be made on a commercial scale.

4. 기준 라.

- 1) 시판 후 안정성시험은 11.2 다항의 시판용으로 제조하는 최초 3개 제조 단위에 대하여 장기보존시험을 실시한 다음 연도부터 적어도 1년에 1개 제조단위 이상에 대하여 시판되는 경우에 한해 안정성 시험을 실시하여야 한다.
- 2) 시판 후 안정성시험의 계획 수립, 계획서 작성에 관한 사항은 11.2 안정성시험 기준 가항, 나항, 다항에서 규정한 내용을 따라야 한다.
- 3) 시판 후 안정성시험은 사용(유효)기한이 2년 이상일 경우 보통 0, 12, 24, 36개월 등 1년 단위로 시험할 수 있다. 하지만, 과학적 판단에 근거하여

주요 변경이나 중요 이탈 발생 시 추가의 제조단위를 시험하거나 또는 더 자주 실시하여야 한다.

유럽의 원료의약품 위원회(APIC, Active Pharmaceutical Ingredients Committee)의 GMPs for APIs, “How to do” document - Interpretation of the ICH Q7 Guide Version 7에서는 다음과 같이 제시하고 있다.

11.54 처음 시판용 생산 배치 이후 안정성 프로그램에서 나오는 제조단위에 대해 적어도 매년 시험하도록 하는 것이 가이드라인에 언급되는 것은 매우 중요하다. 원료의약품 안정성이 2년 이상일 때 연간 제조단위는 0, 12, 24, 36... 개월 간격으로 시험할 수 있다. 과학적인 판단에 근거하여 주요 변경 또는 중요 이탈 발생시 추가의 제조단위에 대해 안정성을 하거나 더 빈번한 시험을 요구할 수 있다.

11.54 It is very important to remark that the guideline allows testing “at least annually” for batches introduced in the stability program after the first commercial production batches. When stability of API is beyond two years the annual batch needs only be tested at 0, 12, 24, 36... months. Based on scientific judgement, major changes or critical deviations may require additional batches to be placed on stability and / or more frequent testing.

(출처) [http://apic.cefic.org/publications/Howtodo\\_ICH\\_Q7\\_201208\\_V7.pdf](http://apic.cefic.org/publications/Howtodo_ICH_Q7_201208_V7.pdf)

## 참고자료

### PIC/S PART II

#### 11. 시험실 관리

##### 11.5 원료의약품 안정성 모니터링

11.54 이후 매년 제조된 최소 1개 이상의 원료의약품 제조단위(그 해에 전혀 제조하지 않은 경우 제외)를 안정성 모니터링 프로그램에 추가하고 안정성을 입증하기 위해 최소한 매년 시험을 실시하여야 한다.

11.55 사용(유효)기한이 짧은 원료의약품의 경우 시험을 더 자주 실시하여야 한다. 예를 들어 생물의약품 및 사용(유효)기한이 1년 이

하인 기타 원료의약품의 경우 안정성 시험 검체를 채취하고 첫 3개월 간 매월 시험을 실시하여야 하며, 이후 3개월 주기로 실시하여야 한다. 원료의약품의 안정성이 훼손되지 않는다는 것을 입증하는 자료가 있는 경우에, 특정 시험 주기(예: 9개월차 시험)의 생략을 고려할 수 있다.

## 11. LABORATORY CONTROLS

### 11.5 Stability Monitoring of APIs

11.54 Thereafter, at least one batch per year of API manufactured (unless none is produced that year) should be added to the stability monitoring program and tested at least annually to confirm the stability.

11.55 For APIs with short shelf-lives, testing should be done more frequently. For example, for those biotechnological/biologic and other APIs with shelf-lives of one year or less, stability samples should be obtained and should be tested monthly for the first three months, and at three month intervals after that. When data exist that confirm that the stability of the API is not compromised, elimination of specific test intervals (e.g. 9 month testing) can be considered.

## PIC/S PART I

### 시판 후 안정성시험 프로그램

6.23 판매 후에도 판매 상태에서 조성과 관련된 안정성 문제(예를 들어 불순물 수준 또는 용출프로파일 변화) 파악을 위해 지속적이고 적절한 프로그램에 따라 의약품의 안정성을 모니터링하여야 한다.

6.24 지속적 안정성 프로그램의 목적은 유효기간에 걸쳐 제품을 모니터링하고 표시된 보관 조건 하에서 규격 수준을 유지할 수 있는지 평가하는 것이다.

6.25 지속적 안정성 프로그램은 주로 판매 중인 포장 상태의 의약품에 적용되나 벌크제품의 포함여부도 검토하여야 한다. 예를 들어 벌크 제품이 포장되기 전 장기간 보관되거나 제조소에서 포장소로 이동하는 경우 주변 조건 하에서 포장된 제품의 안정성에 미치는 영향을 평가하고 조사하여야 한다. 또한 장기간에 걸쳐 보관되고 사용되는 반제품에

대해서도 고려하여야 한다. 재구성 제품에 대한 안정성 연구는 제품 연구 단계에서 실시하며 지속적으로 모니터할 필요는 없다. 그러나 관련이 있는 경우 재구성 제품의 안정성 역시 모니터 할 수 있다.

6.26 지속적 안정성 프로그램은 제4장의 일반적 법칙을 따르는 서면 프로토콜로 작성하여야 하며 결과는 공식적인 보고서 형식으로 작성하여야 한다. 지속적 안정성 프로그램에 사용되는 설비(특히 안정성 챔버)는 제3장 및 부록15의 일반적 법칙에 따라 적격성 평가를 실시하여 유지관리하여야 한다.

6.27 지속적 안정성 프로그램에 대한 프로토콜은 제품 유효기간이 끝날 때까지 영향을 미치며 적어도 다음 변수를 포함하여야 한다.

- 해당하는 경우 함량별, 제조단위크기별 제조단위 수
- 관련 물리, 화학, 미생물, 생물학적 시험방법
- 허용 기준
- 시험방법에 대한 참조
- 용기마개시스템에 대한 설명
- 시험주기(시점)
- 보관조건에 대한 설명(제품 표시와 일치하는 장기 시험에 대한 표준화된 ICH 조건을 사용하여야 한다)
- 해당 의약품에 특별히 적용되는 기타 변수

6.28 지속적 안정성 프로그램에 대한 프로토콜은 프로토콜에서 타당성을 입증하고 문서화한다면 판매허가서류에 제출된 최초 장기 안정성 시험의 프로토콜과 다를 수 있다(예를 들어 시험주기 또는 ICH 권고사항에 따른 개정).

6.29 시험에 사용되는 제조단위 수와 주기는 추세분석을 하기에 충분한 양의 데이터를 제공하여야 한다. 달리 타당성을 입증할 수 없는 한 모든 함량 및 모든 일차포장재 종류의 제품에 대해 매년 적어도 한 개 제조단위를 안정성 프로그램에 포함시켜야 한다(그 해에 제조된 것이 전혀 없지 않은 경우). 일반적으로 동물을 사용하는 시험이 필요하고 대체할 수 있는 밸리데이션을 거친 기술이 없는 지속적 안정성 모니터링의 경우 위험효과접근방식으로 시험주기를 정할 수 있다. 프로토콜에서 과학적으로 타당성을 입증할 수 있는 경우 브라켓 및 매트릭스 원칙을 적용할 수 있다.

6.30 상황에 따라 지속적 안정성 프로그램에 추가로 제조단위를 포함시켜야 한다. 예를 들어 공정 또는 포장에 현저한 변화 또는 현저한

일탈이 있는 경우 지속적 안정성 시험을 실시하여야 한다. 재작업, 재가공 또는 회수 작업을 한 경우에도 포함을 고려하여야 한다.

- 6.31 지속적 안정성 시험의 결과는 핵심인물 특히 유권한자에게 보고하여야 한다. 지속적 안정성 시험을 벌크제품 또는 완제품 제조소 외의 장소에서 실시하는 경우 양자 간 서면 계약이 있어야 한다. 지속적 안정성 시험 결과는 관계당국이 제조소에서 검토할 수 있어야 한다.
- 6.32 기준일탈 또는 현저한 비정상적 추세에 대해 조사하여야 한다. 모든 확인된 기준 일탈 결과 또는 현저한 부정적 추세는 관계 당국에 보고하여야 한다. 판매 중인 제조단위에 미칠 영향을 제8장 및 관계당국과 협의에 따라 고려하여야 한다.
- 6.33 지속적 안정성 프로그램에 대한 모든 중간 검토 결과를 포함하여 발생한 모든 데이터에 대한 요약서를 작성하고 보관하여야 한다. 이 요약서는 주기적으로 검토하여야 한다.

#### ON-GOING STABILITY PROGRAMME

- 6.23. After marketing, the stability of the medicinal product should be monitored according to a continuous appropriate programme that will permit the detection of any stability issue (e.g. changes in levels of impurities, or dissolution profile) associated with the formulation in the marketed package.
- 6.24. The purpose of the on-going stability programme is to monitor the product over its shelf life and to determine that the product remains, and can be expected to remain, within specifications under the labelled storage conditions.
- 6.25. This mainly applies to the medicinal product in the package in which it is sold, but consideration should also be given to the inclusion in the programme of bulk product. For example, when the bulk product is stored for a long period before being packaged and/or shipped from a manufacturing site to a packaging site, the impact on the stability of the packaged product should be evaluated and studied under ambient conditions. In addition, consideration should be given to intermediates that are stored and used over prolonged periods. Stability studies on reconstituted product are performed during product development and need not be monitored on an on-going basis. However, when relevant, the

stability of reconstituted product can also be monitored.

- 6.26. The on-going stability programme should be described in a written protocol following the general rules of Chapter 4 and results formalised as a report. The equipment used for the on-going stability programme (stability chambers among others) should be qualified and maintained following the general rules of Chapter 3 and annex 15.
- 6.27. The protocol for an on-going stability programme should extend to the end of the shelf life period and should include, but not be limited to, the following parameters:
- number of batch(es) per strength and different batch sizes, if applicable
  - relevant physical, chemical, microbiological and biological test methods
  - acceptance criteria
  - reference to test methods
  - description of the container closure system(s)
  - testing intervals (time points)
  - description of the conditions of storage (standardised ICH conditions for long term testing, consistent with the product labelling, should be used)
  - other applicable parameters specific to the medicinal product.
- 6.28. The protocol for the on-going stability programme can be different from that of the initial long-term stability study as submitted in the marketing authorisation dossier provided that this is justified and documented in the protocol (for example the frequency of testing, or when updating to ICH recommendations).
- 6.29. The number of batches and frequency of testing should provide a sufficient amount of data to allow for trend analysis. Unless otherwise justified, at least one batch per year of product manufactured in every strength and every primary packaging type, if relevant, should be included in the stability programme (unless none are produced during that year). For products where on-going stability monitoring would normally require testing using animals and no appropriate alternative, validated techniques are available, the frequency of testing may take account of a

risk-benefit approach. The principle of bracketing and matrixing designs may be applied if scientifically justified in the protocol.

6.30. In certain situations, additional batches should be included in the on-going stability programme. For example, an on-going stability study should be conducted after any significant change or significant deviation to the process or package. Any reworking, reprocessing or recovery operation should also be considered for inclusion.

6.31. Results of on-going stability studies should be made available to key personnel and, in PARTICULAR, to the Authorised Person(s). Where on-going stability studies are carried out at a site other than the site of manufacture of the bulk or finished product, there should be a written agreement between the PARTies concerned. Results of on-going stability studies should be available at the site of manufacture for review by the competent authority.

6.32. Out of specification or significant atypical trends should be investigated. Any confirmed out of specification result, or significant negative trend, should be reported to the relevant competent authorities. The possible impact on batches on the market should be considered in accordance with chapter 8 of the GMP Guide and in consultation with the relevant competent authorities.

6.33. A summary of all the data generated, including any interim conclusions on the programme, should be written and maintained. This summary should be subjected to periodic review.

### 11.3 보관용 검체

기 준
-----

가. 원료의약품의 보관용 검체는 제조단위 또는 관리번호별로 채취하고, 해당 제조단위의 유효기한 또는 사용기한 경과 후 1년간 보관하여야 한다.

나. 원료의약품의 보관용 검체는 시판용 제품과 포장형태는 동일하거나 동등 이상이어야 하며, 규정된 시험항목(무균시험, 발열성물질시험은

제외할 수 있다)을 2회 이상 시험할 수 있는 양을 규정된 보관조건에서 보관하여야 한다.

## 해 설

### 1. 기준 가.

원료의약품의 보관용 검체는 제조단위 또는 관리번호별로 대표 검체를 취하고 적절하게 표시하여 제조업자가 부여한 제조단위의 유효기한 경과 후 1년 간 또는 제조단위 유통 후 3년간 중 더 긴 기간 동안 보관하여야 한다. 재시험일자가 부여된 원료의약품의 경우, 보관용 검체는 제조업자가 해당 제조단위를 완전히 출하시킨 후 3년간 보관되어야 한다.

### 2. 기준 나.

- 1) 보관용 검체의 포장과 보관은 원료의약품 제조단위의 품질에 대한 앞으로 있을 수 있는 평가를 위한 것이며, 추후 안정성 시험을 목적으로 하지 않는다.
- 2) 제품의 경시변화를 추적하고 사고 등이 발생했을 때 제품을 시험하기 위해 모든 시험 항목에 필요한 양의 2배 이상을 제조번호별로 보관하는 것이 원칙이다.
- 3) 다만, 추가 경시변화 추정에 관련이 없는 항목(무균시험 및 발열성물질 시험 등)에 대한 시험검체 수량은 1회 시험양만 보관할 수 있다.  
이와 관련하여, 미국의 FDA에서 보관품의 수량에 대해 다음과 같이 제시하고 있다.

211.170(b)의 무균 의약품 보존품 이배수 검체량 면제 조항은 제조업체가 무균 시험을 한번 실시할 정도의 검체도 보관할 필요가 없다는 의미인지?  
(답) 아니다. 이 섹션은 제조업체가 무균 시험과 발열성 시험을 수행하기 위한 보존품의 양은 이배수로 보관할 필요가 없다고 규정하고 있다. 이는 무균 시험과 발열성 시험을 한 번은 수행할 정도의 충분한 양을 보관해야 한다는 의미이다. 다른 시험을 수행하는데 필요한 보존품은 2배수로 보관해야 한다.  
일단 용기 마개 시스템이 밸리데이션되면, 의약품의 무균적 특성은 시간

이 지나도 변하지 않을 것이다. 또한 대개는 다른 시험에 필요한 검체에 추가하여 무균 시험 수행에 필요한 검체를 이배수로 보관하는 것은 별다른 이점이 없어 보인다. 이외에도 무균 시험은 특정 로트에서 매우 적은 수준의 오염 제품을 찾아낼 수 있는 민감도를 갖고 있지 않다.

그러므로 유통 로트의 무균 상태가 의심스러운 경우, 해당 로트의 관련 생산 및 관리 기록서를 철저히 조사하는 것에 비하여 보존품으로 시험하는 방법은 문제 확인에 있어서 가치가 있다고 볼 수 없다.

Does the 211.170(b) double sample size exemption for reserve samples of sterile drug products mean firms don't have to keep enough samples to run even one sterility test?

(Answer) No. This section states that firms don't have to keep twice the quantity of reserve samples to perform sterility and pyrogen testing. That means firms must still keep sufficient quantity to perform one such sterility and pyrogen test. The sample size must also, per this section, be twice as large as needed to perform other tests.

Once a container closure system has been validated, the sterility characteristic of a drug product would not be expected to change over time. In addition, in many cases, keeping twice the sample size needed to run sterility tests, in addition to samples for other tests, would not be justified by the benefits of keeping the extra units. Furthermore, the sensitivity limits of testing are such that the tests are not likely to detect low levels of contaminated units within a given lot.

Accordingly, should sterility failures be suspected for distributed lots, reserve sample testing would be of less value in confirming the problem than thorough investigation of the relevant production and control records for the affected lot.

(출처) 미국 FDA Human Drug CGMP Notes 5(4)

그리고, 유럽의 EMA에서는 무균 의약품의 보관검체 수량에 대해 다음과 같이 제시하고 있다.

무균의약품의 각 제조단위별로 2회 각각의 무균시험을 수행하기 위한 보관품을 보관해야 하는지?

(답) 무균의약품의 보관검체는 최소 2회 이상 무균임을 확인할 수 있는 양(유럽약전 2.6.1.2)을 보관할 수 있으며, 제조단위의 출하를 목적으로 수행하는 무균시험을 위한 수량(유럽약전 2.6.1.3)을 보관할 필요는 없다.

Is it necessary to retain a sufficient number of samples of each batch of a sterile medicinal product in order to carry out a sterility test on two separate occasions?

(Answer) For retention purpose, it is not necessary to keep the full number of samples required in table 2.6.1.3 of the European Pharmacopoeia sterility test monograph to repeat the sterility test performed for release purposes, but only a sufficient quantity to allow the carrying out, on two occasions, of a confirmatory test using the minimum quantities described in table 2.6.1.2 of the monograph

(출처) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q\\_and\\_a/q\\_and\\_a\\_detail\\_000027.jsp#](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000027.jsp#)

- 3) 보관품의 보관조건은 따로 규정된 것을 제외하고는 제품 유통시의 허가 기준에 준하는 조건으로 보관한다.
- 4) 보관용 검체는 실제포장에 사용되는 용기와 동등한 용기에 보관한다. 부득이한 경우 최소한 1차 포장용기와 동일 또는 동등(입증자료 확보 시) 이상의 재질로 보관하여야 한다.

## 참고자료

### PIC/S PART II

#### 11. 시험실 관리

##### 11.7 보관용 검체

11.70 보관용 검체의 포장과 보관은 원료의약품 제조단위의 품질에 대한 앞으로 있을 수 있는 평가를 위한 것이며, 추후 안정성 시험을 목적으로 하지 않는다.

11.71 각 원료의약품 제조단위별로 적절하게 식별된 보관용 검체는 제조업자가 부여한 제조단위의 사용(유효)기한 경과 후 1년 간 또는 제조단위 출하 후 3년 간 중 더 긴 기간 동안 보관하여야 한다.

재시험일자가 부여된 원료의약품의 경우, 보관용 검체는 제조업자가 해당 제조단위를 완전히 출하시킨 후 3년간 보관되어야 한다.

11.72 보관용 검체는 원료의약품이 보관되는 것과 동일한 포장형태 또는 시판용 포장형태와 동등하거나 보호 능력이 더 뛰어난 포장형태로 보관하여야 한다. 공정서 상 모든 시험을 최소한 2회 이상 또는 공정서에 해당사항이 없는 경우 2회의 모든 규격시험을 수행할 수 있도록 충분한 양을 보관하여야 한다.

## 11. LABORATORY CONTROLS

### 11.7 Reserve/Retention Samples

11.70 The packaging and holding of reserve samples is for the purpose of potential future evaluation of the quality of batches of API and not for future stability testing purposes.

11.71 Appropriately identified reserve samples of each API batch should be retained for one year after the expiry date of the batch assigned by the manufacturer, or for three years after distribution of the batch, whichever is the longer. For APIs with retest dates, similar reserve samples should be retained for three years after the batch is completely distributed by the manufacturer.

11.72 The reserve sample should be stored in the same packaging system in which the API is stored or in one that is equivalent to or more protective than the marketed packaging system. Sufficient quantities should be retained to conduct at least two full compendial analyses or, when there is no pharmacopoeial monograph, two full specification analyses.

## 미국 Title 21 CFR PART 211

### SubPART I - 시험관리

#### Sec. 211.170 보관품

(a) 각 활성 성분 입고분별 각 로트를 대표하는 보관 검체를 채취하고 적절하게 표시하여 보관한다. 보관품 수량은 무균 시험과 발열성 물질 시험을 제외하고, 활성 성분이 설정 규격에 부합하는지 평가하기 위한 모든 시험을 실시하는데 필요한 양의 적어도 두 배여야

한다. 보관 기간은 다음과 같다.

- (1) 이 섹션의 (a)(2) 및 (3)에 기술된 것 이외의 의약품 활성 성분인 경우, 해당 활성 성분을 함유한 의약품 마지막 로트의 유효기간 만료 이후 1년 동안 보관품을 보관한다.
  - (2) 비방사성 시약 키트를 제외하고 방사성 의약품의 활성 성분인 경우, 보관품을 다음과 같이 보관한다.
    - (i) 의약품 유효기간이 30일 이하인 경우에는 해당 활성 성분을 함유한 의약품 마지막 로트의 유효기간 만료 이후 3개월. 또는
    - (ii) 의약품 유효기간이 30일을 초과하는 경우에는 해당 활성 성분을 함유한 의약품 마지막 로트의 유효기간 만료 이후 6개월.
  - (3) 211.137에 의거하여 유효기간 표기가 면제된 OTC 의약품의 활성 성분인 경우에는, 해당 활성 성분을 함유한 의약품 마지막 로트의 유통 이후 3년간 보관품을 보관한다.
- (b) 의약품 각 로트 또는 배치를 대표하는 보관품을 적절하게 표시하여 제품 라벨링에 규정된 조건에서 보관한다. 보관품은 시판되는 의약품과 동일한 직접 용기-마개 시스템 또는 기본적으로 동일한 특성을 갖춘 시스템에서 보관해야 한다. 보관품 수량은 무균 시험과 발열성 물질 시험을 제외하고 모든 시험을 하는데 필요한 양의 적어도 두 배여야 한다. 이 섹션의 (b)(2)에 규정된 의약품을 제외하고, 육안 검사가 보관품의 완전성에 영향을 주지 않는다면, 적합한 통계적 방법에 의하여 선정된 대표 로트 또는 배치의 보관품을 적어도 1년에 한번은 육안으로 검사해 품질 저하 여부를 확인한다. 보관품의 품질 저하 증거가 있으면, 211.192에 따라 조사한다. 검사 결과를 기록하고 해당 의약품의 다른 안정성 데이터와 함께 관리한다. 의료용 압축 가스는 보관품을 보관할 필요가 없다. 보관품 보관 기간은 다음과 같다:
- (1) 이 섹션의 (b)(2) 및 (3)에 기술된 것 이외의 의약품인 경우, 해당 의약품의 유효기간 만료 이후 1년 동안 보관품을 보관한다.
  - (2) 비방사성 시약 키트를 제외하고 방사성 의약품인 경우, 보관품을 다음과 같이 보관한다.
    - (i) 의약품 유효기간이 30일 이하인 경우에는 의약품의 유효기간 만료 이후 3개월. 또는
    - (ii) 의약품 유효기간이 30일을 초과하는 경우에는 의약품의 유효기간 만료 이후 6개월.

- (3) 211.137에 의거하여 유효기간 표기가 면제된 OTC 의약품인 경우에는, 해당 의약품 로트 또는 배치의 유통 이후 3년간 보관품을 보관한다.

#### SubPART I - Laboratory Controls

##### Sec. 211.170 Reserve Sample

- (a) An appropriately identified reserve sample that is representative of each lot in each shipment of each active ingredient shall be retained. The reserve sample consists of at least twice the quantity necessary for all tests required to determine whether the active ingredient meets its established specifications, except for sterility and pyrogen testing. The retention time is as follows:
- (1) For an active ingredient in a drug product other than those described in paragraphs (a) (2) and (3) of this section, the reserve sample shall be retained for 1 year after the expiration date of the last lot of the drug product containing the active ingredient.
  - (2) For an active ingredient in a radioactive drug product, except for non-radioactive reagent kits, the reserve sample shall be retained for:
    - (i) Three months after the expiration date of the last lot of the drug product containing the active ingredient if the expiration dating period of the drug product is 30 days or less; or
    - (ii) Six months after the expiration date of the last lot of the drug product containing the active ingredient if the expiration dating period of the drug product is more than 30 days.
  - (3) For an active ingredient in an OTC drug product that is exempt from bearing an expiration date under 211.137, the reserve sample shall be retained for 3 years after distribution of the last lot of the drug product containing the active ingredient.
- (b) An appropriately identified reserve sample that is representative of each lot or batch of drug product shall be retained and stored under conditions consistent with product labeling. The reserve sample shall be stored in the same immediate container-closure system in which the drug product is marketed or in one that has essentially the same characteristics. The reserve sample consists of at least twice the quantity necessary to perform all the required

tests, except those for sterility and pyrogens. Except for those for drug products described in paragraph (b)(2) of this section, reserve samples from representative sample lots or batches selected by acceptable statistical procedures shall be examined visually at least once a year for evidence of deterioration unless visual examination would affect the integrity of the reserve sample. Any evidence of reserve sample deterioration shall be investigated in accordance with 211.192. The results of the examination shall be recorded and maintained with other stability data on the drug product. Reserve samples of compressed medical gases need not be retained. The retention time is as follows:

- (1) For a drug product other than those described in paragraphs (b) (2) and (3) of this section, the reserve sample shall be retained for 1 year after the expiration date of the drug product.
- (2) For a radioactive drug product, except for non-radioactive reagent kits, the reserve sample shall be retained for:
  - (i) Three months after the expiration date of the drug product if the expiration dating period of the drug product is 30 days or less; or
  - (ii) Six months after the expiration date of the drug product if the expiration dating period of the drug product is more than 30 days.
- (3) For an OTC drug product that is exempt for bearing an expiration date under 211.137, the reserve sample must be retained for 3 years after the lot or batch of drug product is distributed.

#### 일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리

제11조 (품질관리)

- (1) 제품 등에 대해서는 원자재에 대한 관리 단위마다 시험 검사를 수행 하는데 필요한 검체를 채취하고, 그 기록을 작성하고 이를 보관한다.
- (2) 채취한 검체에 대한 관리 단위별로 시험 검사 (해당 제조업자 등의 다른 시험 검사 설비 또는 다른 시험 검사 기관을 이용하여 책임 수행 시험 검사이며, 해당 이용자에 대해 지장이 없다고 인정되는

것을 포함한다. 이하 같다)을 실시하고, 그 기록을 작성하고 이를 보관한다.

- (3) 제품(의약품, 의약외품, 화장품 및 의료기기 품질 관리 기준에 관한 법령 제9조제2항의 시장에 출하 여부 결정에 제공되는 것에 한한다. 제28조제1항에서 같다)에 대하여 각 로트의 시험 검사에 필요한 양의 두 배 이상의 양을 참고품으로 제조된 날부터 당해 제품의 유효기간 또는 사용기간 (이하 단순히 "유효 기간"이라 한다)에 한하여 (방사성 의약품에 관한 제품에 있어서는 한 달) 가산한 기간 동안 적절한 보관 조건에서 보관한다. 그러나 제조단위를 구성하지 않는 제품에 대해서는 그러하지 아니하다.

## Chapter 2 Manufacturing Control and Quality Control in Manufacturing Sites of Drug Manufacturer, Etc.

### Article 11 (Quality control)

- (1) To collect samples of the Products, Etc from each Lot, and those of Labeling and Packaging Materials from each Control Unit, which are necessary for testing and inspection, and to prepare and maintain records thereof;
- (2) To perform testing and inspection of samples collected from each Lot or from each Control Unit (including those performed in other testing and inspection facilities of the Manufacturer, Etc., or those performed by other testing and inspection organizations in its account whenever such use is deemed not to cause any problem), and prepare and maintain records thereof.
- (3) To preserve samples, under proper conditions of storage, from each Lot of Products (only those which are used to make a market release decision under Article 9, Paragraph 2 of the Ordinance on Standard for Quality Control of Drug, Quasi-drugs, Cosmetics and Medical Devices (Ordinance of the Ministry of Health, Labor and Welfare No.136, 2004); the same for Article 28, Paragraph 1), constituting of at least twice the quantity needed for all the required testing and inspection, for a period from the date of manufacturing equal to the duration of use or the expiry date (hereinafter referred to as "Expiry Date") plus one year (one month for radiopharmaceuticals), provided that this provision shall not

apply to Products not constituting a Lot.

## 12. 밸리데이션

### 12.1 밸리데이션의 대상

#### 기 준

- 가. 다음의 어느 하나에 해당하는 경우에는 미리 수립된 밸리데이션계획서에 따라 밸리데이션을 실시하여야 한다.
- 1) 새로운 품목의 원료의약품 제조를 처음 하는 경우
  - 2) 원료의약품의 품질에 영향을 미치는 기계·설비를 설치하는 경우
  - 3) 원료의약품의 품질에 영향을 미치는 제조공정을 변경하는 경우
  - 4) 제조환경을 변경하는 경우
- 나. 밸리데이션 실시에 관한 기준서, 밸리데이션 실시 결과 및 결론을 종합한 보고서를 작성하여 갖추어 두어야 한다.
- 다. 밸리데이션을 실시한 결과 제조관리 및 품질관리에 관하여 개선이 필요한 경우에는 필요한 조치를 하고 해당 조치에 대한 기록을 작성하여 갖추어 두어야 한다.
- 라. 식품의약품안전처장이 정하는 바에 따라 객관적이고 합리적인 증거자료가 있는 경우에는 밸리데이션을 생략할 수 있다

#### 해 설

- 가. 제조업소는 밸리데이션에 대한 방침을 마련하여야 한다.
- 1) 제조공정, 세척 절차, 시험방법, 공정 중 관리 시험 절차, 컴퓨터화 시스템의 밸리데이션을 포함하는 밸리데이션 및 각 밸리데이션 단계의 설계, 검토, 승인, 문서 관리를 책임지는 자에 대한 회사의 전반적인 방침, 의도 및 접근법을 문서화하여야 한다.
  - 2) 중요 변수 및 속성 또는 각각은 일반적으로 개발 단계 중 또는 축적된 자료로부터 파악하여야 하며, 재현성 있는 작업에 필요한 범위를 정하여야 한다. 여기에는 다음 사항을 포함하여야 한다.
    - 중요한 제품 속성의 측면에서 원료의약품 정의
    - 원료의약품의 중요한 품질 속성에 영향을 미칠 수 있는 공정 변수 확인
    - 일상적인 제조 및 공정 관리에 사용될 것으로 예상되는 각 주요 공정

변수범위 결정

3) 밸리데이션은 원료의약품의 품질과 순도에 중요하다고 결정된 작업에까지 확대 실시하여야 한다.

나. 밸리데이션 실시계획서에는 다음의 사항을 포함하여야 한다.

- 1) 밸리데이션 목적
- 2) 밸리데이션 종류(예 : 예측적, 동시적 등) 및 항목(예 : 멸균공정 등)
- 3) 원료약품 및 그 분량, 기계, 설비, 공정흐름도, 상세한 공정 및 중요공정의 변수 등
- 4) 검체채취에 관한 사항, 시험항목 및 허용 기준
- 5) 실시방법 및 판정기준
- 6) 실시기간
- 7) 실시 담당자의 성명
- 8) 기타 밸리데이션 실시 기준 근거 등 필요한 사항

다. 밸리데이션 결과보고서에는 다음의 사항을 포함하여야 한다.

- 1) 개요 및 기술적 고려사항
- 2) 실시결과
- 3) 실시계획서와 다른 사항이 있을 때 그에 대한 설명
- 4) 부적합에 대한 조치
- 5) 결론

라. 밸리데이션 책임자는 다음 각 호의 업무를 수행하여야 한다.

- 1) 밸리데이션 종합계획서 및 실시계획서 작성·변경에 관한 사항
- 2) 밸리데이션 시행에 관한 사항
- 3) 밸리데이션 결과보고서 작성, 결과판정 및 평가에 관한 사항
- 4) 밸리데이션 문서의 보관에 관한 사항
- 5) 기타 밸리데이션 실시에 관한 사항

**참고자료**

**PIC/S PART II**

12. Validation
- 12.1 Validation Policy

12.10 The company's overall policy, intentions, and approach to validation, including the validation of production processes, cleaning procedures, analytical methods, in-process control test procedures, computerized systems, and persons responsible for design, review, approval and documentation of each validation phase, should be documented.

12.11 The critical parameters/attributes should normally be identified during the development stage or from historical data, and the ranges necessary for the reproducible operation should be defined. This should include:

- Defining the API in terms of its critical product attributes;
- Identifying process parameters that could affect the critical quality attributes of the API;
- Determining the range for each critical process parameter expected to be used during routine manufacturing and process control.

12.12 Validation should extend to those operations determined to be critical to the quality and purity of the API.

## 캐나다 GUI-0104

### Section C.02.011

3. 밸리데이션은 원료의약품의 품질과 순도에 중대한 것으로 결정된 작업까지 확장되어야 한다.

3.1 제안된 변경이 원료의약품의 품질에 미치는 잠재적 영향을 평가해야 한다. 검증된 공정의 변경을 정당화하는데 필요한 테스트, 밸리데이션과 문서화의 수준을 결정하는데 도움을 줄 수 있는 분류 절차가 도움이 될 수 있다. 변경은 변경의 특성 및 정도, 그리고 이러한 변경이 공정에 주는 영향에 따라 분류될 수 있다 (예를 들어 경미 또는 중요). 어떤 추가적인 테스트와 밸리데이션이 검증된 공정의 변경을 정당화하는데 적절한지는 과학적인 판단을 통해 결정되어야 한다. 시스템이나 공정에 대한 중대한 변경이 아니고, 품질 리뷰를 통해 시스템이나 공정이 규격에 적합한 제품을 일관되게 생산하는 것을 확인했다면, 보통 재밸리데이션이 필요하지 않다.

4. 특정 공정에 대한 밸리데이션을 어떻게 수행할 것인지를 규정한 문서

화된 밸리데이션 계획서를 준비해야 한다. 계획서는 품질 부서와 다른 관련 부서에서 리뷰되고 승인되어야 한다. 이에 대한 추가 정보는 ICH Q7 가이드라인의 12. 밸리데이션 항목을 참조하라.

- 4.1 밸리데이션 계획서는 밸리데이션의 종류 (예를 들어 회고적, 예측적, 동시적)와 공정 가동 회수뿐만 아니라 주요 공정 스텝과 허용 기준을 명시해야 한다.
  - 4.2 얻어진 결과를 요약하고, 관찰된 일탈을 나타내고, 이상 사항을 수정하기 위해 변경에 대한 제안을 포함한 적절한 결론을 이끌어 내어 밸리데이션 계획서를 교차 참조하는 밸리데이션 보고서를 준비해야 한다.
  - 4.3 밸리데이션 계획서에 대한 차이점은 적절한 정당화와 함께 문서화해야 한다.
5. 제조공정 밸리데이션을 실행하기 전에 주요 설비 및 부속 시스템에 대한 적절한 적격성 평가가 완료되어야 한다.

#### Section C.02.011

3. Validation should extend to those operations determined to be critical to the quality and purity of the API.
  - 3.1 The potential impact of the proposed change on the quality of the API should be evaluated. A classification procedure may help in determining the level of testing, validation, and documentation needed to justify changes to a validated process. Changes can be classified (e.g., as minor or major) depending on the nature and extent of the changes, and the effects these changes may impart on the process. Scientific judgement should determine what additional testing and validation studies are appropriate to justify a change in a validated process. Where no significant changes have been made to the system or process, and a quality review confirms that the system or process is consistently producing material meeting its specifications, there is normally no need for revalidation.
4. A written validation protocol should be established that specifies how validation of a particular process will be conducted. The protocol should be reviewed and approved by the quality unit(s) and other designated units. For more information on this matter, refer to Section 12 Validation of the ICH Q7 Guidelines.

- 4.1 The validation protocol should specify critical process steps and acceptance criteria as well as the type of validation to be conducted (e.g. retrospective, prospective, concurrent) and the number of process runs.
- 4.2 A validation report that cross-references the validation protocol should be prepared, summarising the results obtained, commenting on any deviations observed, and drawing the appropriate conclusions, including recommending changes to correct deficiencies.
- 4.3 Any variations from the validation protocol should be documented with appropriate justification.
- 5. Before starting process validation activities, appropriate qualification of critical equipment and ancillary systems should be completed.

**일본 MHLW Ordinance No. 179**

제2장  
 제1절 일반사항  
 제13조 제조업자는 문서화된 절차를 통해 아래의 의무를 수행할 작업원을 지정하여야 한다.

- (1) 다음과 같은 경우에 밸리데이션을 수행하여야 한다
  - a. 의약품의 제조가 제조소에서 새롭게 시작하는 경우
  - b. 제품의 품질에 심각한 영향을 미치는 제조절차에 있어서의 변경이 발생할 경우 또는
  - c. 제품에 대한 적절한 제조관리 및 품질관리에 밸리데이션 수행이 필요한 경우
- (2) 밸리데이션의 계획과 결과를 품질부서에 문서로 보고하여야 한다

2. 제조업자는 제1조의 제91호에 따른 밸리데이션의 결과를 바탕으로 제조관리 및 품질관리를 위한 향상이 필요한 경우 필요한 조치를 취하고 이에 대한 기록을 만들고 보관하여야 한다.

Chapter 2.  
 Section 1. General Rules  
 Article 13. The manufacturer, etc. shall, have the personnel designated beforehand conduct the following duties in accordance with the documented procedure, etc.

- (1) To conduct the validation in the following cases, and
  - a. The case where the manufacturing of the drugs will newly start at such manufacturing site,
  - b. The case where any change will be made in the manufacturing procedure, etc. which seriously affect the quality of the products, or
  - c. Other cases where it is deemed to be necessary to conduct the validation for appropriate conduct of the manufacturing control an quality control of the products
- (2) To report the planning and results of the validation in writing to the quality department.
- 2. The manufacturer, etc. shall, in case where improvements are necessary for the manufacturing control and quality control based on the results of the validation specified in Item 91) of proceeding paragraph 1, take necessary actions, and establish and maintain records of such actions.

1. 기준 나.

가. 밸리데이션의 문서화

- 1) 특정 공정에 대한 밸리데이션의 실시 방법을 구체화한 문서화된 밸리데이션 계획서를 수립하여야 한다. 밸리데이션 계획서는 품질부서 및 기타 지정 부서에서 검토하고 승인하여야 한다.
- 2) 밸리데이션 계획서에는 실시할 밸리데이션의 종류(예: 회고적, 예측적, 동시적)와 공정 가동 횟수 및 중요 공정 단계와 허용 기준을 명시하여야 한다.
- 3) 밸리데이션 계획서를 참조하여 작성하는 밸리데이션 보고서는 얻어진 결과의 요약, 관찰된 모든 일탈에 대한 언급, 필요한 결과 도출, 보완사항 시정에 필요한 변경에 대한 권고를 포함하여 마련되어야 한다.
- 4) 밸리데이션 계획서에서 정해진 계획에 변경이 있는 경우 적절한 타당성 입증과 함께 문서화하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART II

## 12. Validation

### 12.2 Validation Documentation

12.20 A written validation protocol should be established that specifies how validation of a particular process will be conducted. The protocol should be reviewed and approved by the quality unit(s) and other designated units.

12.21 The validation protocol should specify critical process steps and acceptance criteria as well as the type of validation to be conducted (e.g. retrospective, prospective, concurrent) and the number of process runs.

12.22 A validation report that cross-references the validation protocol should be prepared, summarising the results obtained, commenting on any deviations observed, and drawing the appropriate conclusions, including recommending changes to correct deficiencies.

12.23 Any variations from the validation protocol should be documented with appropriate justification.

## 2. 기준 라.

객관적이고 합리적인 증거자료가 있는 경우에는 밸리데이션을 생략할 수 있다. 예를 들어, 다음의 어느 하나에 해당하는 품목의 세척 밸리데이션은 생략할 수 있다.

- 1) 공용 기계 및 설비를 사용하고 세척방법이 동일한 품목 중에서 함량, 독성, 용해도, 세척 난이도 등을 고려한 최악의 조건에 해당하는 품목을 선정하여 밸리데이션을 실시한 경우 그 이외의 품목
- 2) 밸리데이션을 실시한 품목과 제형 및 기계, 설비가 동일하고 주성분의 함량이 적은 품목

### 12.2 공정 밸리데이션

#### 기 준

가. 원료의약품 제조공정이 미리 설정된 기준 및 품질 특성에 맞는 제품을 일관되게 제조한다는 것을 검증하고 문서화하는 공정 밸리데이션을 실시하여야 한다.

나. 제품의 품질에 영향을 미치는 중요한 제조공정에 대해서는 예측적 밸리데이션을 실시하여야 하되, 부득이한 경우에는 동시적 또는 회고적 밸리데이션으로 갈음할 수 있다.

다. 공정 밸리데이션은 품목별(무균제제 무균공정의 경우에는 공정별)로 실시하여야 한다.

라. 공정 밸리데이션은 실시 시기에 따라 다음과 같이 분류한다.

1) 예측적 밸리데이션

가) 원료의약품을 판매하기 전에 실시하는 밸리데이션으로서 기존의 연구결과 등을 근거로 품질에 영향을 미치는 변동요인(원자재의 물성, 조작조건 등)의 허용조건이 기준에 맞아야 한다.

나) 판매를 위하여 제조하는 실생산 규모의 연속 3개 제조단위에 대하여 실시하고 분석한 다음 전체적인 평가를 한다. 이 경우 3개 제조단위 모두가 적합하여야 한다.

2) 동시적 밸리데이션

가) 부득이한 사유로 예측적 밸리데이션을 실시하지 못하는 경우에만 원료의약품을 제조·판매하면서 실시하는 밸리데이션으로서 변동요인(원자재의 물성, 조작조건 등)이 허용조건 내에 있어야 한다.

나) 판매를 위하여 제조하는 실생산 규모의 연속 3개 제조단위에 대하여 실시하고 분석한 다음 전체적인 평가를 한다. 이 경우 3개 제조단위 모두가 적합하여야 한다.

3) 회고적 밸리데이션

가) 원료약품의 조성, 제조공정 및 구조·설비가 변경되지 않은 경우에만 제조한 원료의약품에 대하여 실시하는 밸리데이션으로서 과거의 제조 및 품질관리 기록, 안정성 데이터 등 기준에 축적된 제조 및 품질관리 기록을 근거로 통계학적 방법에 의하여 해석한다.

나) 실생산 규모로 제조·판매한 연속적인 10~30개의 제조단위를 대상으로 실시하며 그 기간 동안 기준일탈한 제조단위도 포함시킨다.

4) 재밸리데이션

이미 밸리데이션이 완료된 제조공정 또는 구조·설비 등에 대하여 정기적으로 실시하거나, 원료의약품의 품질에 큰 영향을 미치는 원자재, 제조방법, 제조공정 및 구조·설비 등을 변경한 경우에 실시한다.

해설

## 1. 기준 가.

공정 밸리데이션은 설정된 범위 내에서 작동하는 공정이 사전에 설정된 규격과 품질 속성에 부합하는 중간체 또는 원료의약품을 생산하기 위해 효율적이고 재현성 있게 수행될 수 있다는 문서화된 증거이다. 공정 밸리데이션 활동을 시작하기 전에 주요 설비 및 부대 시스템에 대해 적절한 적격성평가를 완료하여야 한다.

일반적으로 공정 밸리데이션 실시 순서는 다음과 같다.

- 1) 실시대상의 선정 및 목적 설정
- 2) 목표로 하는 품질기준의 확인
- 3) 공정의 특성 확인 및 가동조건의 결정
- 4) 실시계획서의 작성
- 5) 제조 및 시험시설의 교정 및 적격성평가
- 6) 밸리데이션 실시
- 7) 실시결과의 수집·정리 및 분석
- 8) 결과의 종합평가 및 문서화

### 참고자료

#### PIC/S PART II

#### 12. 밸리데이션

##### 12.3 적격성 평가

12.30 공정 밸리데이션 활동을 시작하기 전에 주요 설비 및 부대 시스템에 대해 적절한 적격성평가를 완료하여야 한다. 적격성평가는 일반적으로 다음사항을 개별적으로 또는 조합하여 수행한다.

- 설계적격성평가(DQ, Design Qualification) : 시설, 설비 또는 시스템의 예정된 설계가 의도한 목적에 적합하다는 문서화된 입증
- 설치적격성평가(IQ, Installation Qualification) : 설치 또는 변경된 설비 또는 시스템이 승인받은 설계, 공급업체의 권고 사항 및 사용자의 요구사항 또는 각각에 부합한다는 문서화된 입증
- 운전적격성평가(OQ, Operational Qualification) : 설치 또는 변경된 설비 또는 시스템이 예상 운전 범위 내에서 의도된 대로 작동된다는 문서화된 입증
- 성능적격성평가(PQ, Performance Qualification) : 설비 및 부대

<p>시스템이 서로 연계되어 승인된 공정 방법 및 제품 규격에 근거하여 효율적이고 재현성 있게 작동될 수 있다는 문서화된 입증</p> <p>12.40 공정 밸리데이션은 설정된 범위 내에서 작동하는 공정이 사전에 설정된 규격과 품질 속성에 부합하는 중간체 또는 원료의약품을 생산하기 위해 효율적이고 재현성 있게 수행될 수 있다는 문서화된 증거이다.</p>
<p>12. Validation</p> <p>12.3 Qualification</p> <p>12.30 Before starting process validation activities, appropriate qualification of critical equipment and ancillary systems should be completed. Qualification is usually carried out by conducting the following activities, individually or combined:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Design Qualification (DQ) : documented verification that the proposed design of the facilities, equipment, or systems is suitable for the intended purpose.</li> <li>➤ Installation Qualification (IQ) : documented verification that the equipment or systems, as installed or modified, comply with the approved design, the manufacturer’s recommendations and/or user requirements.</li> <li>➤ Operational Qualification (OQ) : documented verification that the equipment or systems, as installed or modified, perform as intended throughout the anticipated operating ranges.</li> <li>➤ Performance Qualification (PQ) : documented verification that the equipment and ancillary systems, as connected together, can perform effectively and reproducibly based on the approved process method and specifications.</li> </ul> <p>12.4 Approaches to Process Validation</p> <p>12.40 Process Validation(PV) is the documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce an intermediate or API meeting its predetermined specifications and quality attributes.</p>

2. 기준 나.

제품의 품질에 미치는 영향이 큰 경우 예측적 밸리데이션을 실시하고 그

외의 경우에는 동시적 밸리데이션을 실시할 수 있다. 동시적 밸리데이션을 실시할 수 있는 경우는 다음과 같다.

- 1) 적용대상이 드물고 대체의약품이 없어 긴급한 도입이 요구되는 의약품인 경우
- 2) 희귀질환자치료용 의약품인 경우
- 3) 연간 생산하는 제조단위가 1개 이하 의약품인 경우
- 4) 마약
- 5) 제조소 이전으로 인하여 이미 밸리데이션을 실시한 의약품의 공급 차질이 우려되는 경우. 다만, 무균적 조작용이 필요한 제제(최종 멸균을 하지 않는 제제) 및 생물학적제제 등은 제외한다.
- 6) 「국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙」 제13조제4항제7호에 따라 보건복지부장관이 지정한 의약품 등 기타 식품의약품안전처장이 인정하는 경우

**참고자료**

<b>PIC/S PART II</b>
<p>12. 밸리데이션</p> <p>12.4 공정 밸리데이션 방법</p> <p>12.41 밸리데이션에 대해서는 세 가지 접근법이 있다. 예측적 밸리데이션이 우선되지만, 다른 접근법을 사용할 수 있는 예외가 있다. 그러한 접근법과 적용가능성은 아래와 같다.</p>
<p>12. Validation</p> <p>12.4 Approaches to Process Validation</p> <p>12.41 There are three approaches to validation. Prospective validation is the preferred approach, but there are exceptions where the other approaches can be used. These approaches and their applicability are listed below.</p>

- 3. 기준 다.**
- 중요 제조공정에 대한 밸리데이션 실시 방법의 경우 다음 내용을 참조한다.
- 1) 공정 밸리데이션 중 중요 공정 변수를 관리하고 점검하여야 한다. 에너지 소비 또는 설비 사용을 최소화하기 위해 관리되는 변수와 같이, 품질과 무관한 공정 변수는 공정 밸리데이션에 포함시킬 필요가 없다.

2) 공정 밸리데이션은 원료의약품의 품질과 순도에 중요하다고 결정된 모든 공정에 대해 적용해야 한다. 원료의약품 제조에 있어 중요 공정의 예시는 다음과 같다. 다만, 연속되는 공정 등 과학적인 타당성이 있는 경우 다음의 예시와 달리 일부 중요 공정에 적용하지 않을 수 있다.

[중요공정 예시]

제형/품질특성	무 균 성	순도 및 결정형
무 균	멸균공정 및 무균조작 공정	최종 정제공정
비 무 균	-	최종 정제공정

3) 공정 밸리데이션을 통해 각 원료의약품의 불순물 프로파일이 정해진 범위 내에 있음을 확증하여야 한다. 불순물 프로파일은 축적된 자료 및 해당하는 경우 공정 개발 중 정해진 프로파일 또는 중추적 임상시험 및 독성시험에 사용된 제조단위의 프로파일과 동등 이상이어야 한다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

12. 밸리데이션  
 12.5 공정 밸리데이션 프로그램  
 12.51 공정 밸리데이션 중 중요 공정 변수를 관리하고 점검하여야 한다. 에너지 소비 또는 설비 사용을 최소화하기 위해 관리되는 변수와 같이, 품질과 무관한 공정 변수는 공정 밸리데이션에 포함시킬 필요가 없다.  
 12.52 공정 밸리데이션을 통해 각 원료의약품의 불순물 프로파일이 정해진 범위 내에 있음을 확증하여야 한다. 불순물 프로파일은 축적된 자료 및 해당하는 경우 공정 개발 중 정해진 프로파일 또는 주요 임상시험 및 독성시험에 사용된 제조단위의 프로파일과 동등 이상이어야 한다.

12. Validation  
 12.5 Process Validation Program  
 12.51 Critical process parameters should be controlled and monitored during process validation studies. Process parameters unrelated to

quality, such as variables controlled to minimize energy consumption or equipment use, need not be included in the process validation.

12.52 Process validation should confirm that the impurity profile for each API is within the limits specified. The impurity profile should be comparable to or better than historical data and, where applicable, the profile determined during process development or for batches used for pivotal clinical and toxicological studies.

#### 4. 기준 라.

##### 가. 예측적 밸리데이션(Prospective Validation)

1) 각 공정의 잠재적 위험요인을 조사·분석하여 그 확률과 정도를 검토해서 실시계획을 세운다.

2) 실시계획에 따라 제조공정을 단계별로 나누어 실시하여야 한다.

가) 일반적으로 원료의약품의 공정 중 원료의약품의 품질과 순도에 중요하다고 결정된 모든 공정에 대하여 예측적 밸리데이션을 실시하여야 한다.

나) 다음 항목을 고려하여 계획서를 작성하되 아래 항목에 한정되어서는 아니 된다.

- (1) 전체 공정에 대한 요약
- (2) 밸리데이션을 실시 할 중요 공정단계의 요약
- (3) 사용되는 기기·설비 등의 목록과 교정(Calibration) 및 적격성 상태
- (4) 최종제품의 출하(Lot release)기준
- (5) 검체의 시험에 사용되는 분석법의 목록
- (6) 밸리데이션 대상인 중요 공정 항목과 그에 대한 허용 기준
- (7) 규격 시험항목 이외의 추가적으로 실시할 시험
- (8) 검체 채취 계획
- (9) 기록의 방법과 평가결과
- (10) 역할과 책임
- (11) 일정계획

다) 예측적 밸리데이션은 그 원료의약품을 사용하여 제조하는 완제의약품의 시판 이전에 완료되어야 한다

##### 나. 동시적 밸리데이션(Concurrent Validation)

동시적 밸리데이션은 제한된 수의 원료의약품 제조단위가 생산되었거나 원료의약품 제조단위를 드물게 생산하거나 검증된 공정을 조정하면서 원

료의약품을 생산하기 때문에 반복 생산과정에서 데이터를 확보할 수 없는 경우에 실시할 수 있다. 원료의약품 제조단위의 철저한 모니터링과 시험에 근거하여, 동시적 밸리데이션을 완료하기 전에 제조단위를 출하하여 시판용 완제의약품에 사용할 수 있다.

#### 다. 회고적 밸리데이션(Retrospective validation)

원료약품, 설비, 시스템, 시설 또는 제조공정의 변경으로 원료의약품의 품질에 중대한 변경 없이 사용되어 확립된 공정에 대해서는 회고적 밸리데이션을 예외적으로 실시할 수 있다. 회고적 밸리데이션의 경우 공정 일관성을 평가하기 위해 일반적으로 연속 제조된 10 ~ 30개의 제조단위에서 얻은 자료를 검토하여야 하나, 타당한 이유가 있는 경우 더 적은 수의 제조단위를 검토할 수 있다. 회고적 밸리데이션 접근법은 다음의 경우에 이용될 수 있다.

- 1) 중요 품질 속성 및 중요 공정 변수가 파악되어 있다
- 2) 적절한 공정 중 허용 기준 및 관리가 수립되어 있다
- 3) 작업원 실수 또는 설비 적합성과 무관한 설비 고장 이외의 원인에 의한 중대한 공정 및 제품 또는 각각에서 실패가 없다
- 4) 기존 원료의약품에 대해 불순물 프로파일의 수립되어 있다

회고적 밸리데이션 대상으로 선정된 제조단위는 규격에 부합하지 않는 제조단위를 포함하여 검토 기간 동안 제조된 모든 제조단위를 대표하여야 하며, 공정 일관성을 증명하기에 충분한 수이어야 한다. 공정을 회고적으로 검증하기 위한 자료를 확보하기 위해 보관 검체에 대한 시험을 실시할 수 있다

#### 라. 재밸리데이션(Revalidation)

세척을 포함한 시설, 시스템, 설비 및 공정이 유효한 상태를 유지하고 있는지 확인하기 위하여 주기적으로 평가하여야 한다. 검증된 상태에 대하여 유의한 변경이 없었던 경우, 시설, 시스템, 설비 및 공정이 규정된 요건에 부합한다는 증거에 대한 검토로 재밸리데이션을 갈음한다.

##### 1) 변경 시 재밸리데이션

원자재, 제조방법, 제조공정, 기계·설비, 제조환경 등을 변경하거나 일탈 및 기준일탈로 인하여 제품의 품질에 영향을 미치는 경우 예측적 밸리데이션을 실시하여야 한다. 다만, 제품의 품질에 미치는 영향이 경미한 경우에는 동시적 밸리데이션을 실시할 수 있다. 이와 같은 변경이 있을 경우 밸리데이션팀에서 조사하고, 그 변경이 재밸리데이션을 하여야

할 필요성이 있는지의 여부를 판단하여 실시하여야 하는 경우라면 그 범위를 결정하여야 한다. 재밸리데이션이 필요한 전형적인 변경은 다음과 같고, 제품 품질에 미치는 영향을 고려해야 한다.

- 가) 원료약품의 변경 및 출발물질 제조자의 변경
- 나) 의약품 품질에 영향을 줄 수 있는 포장 자재의 변경
- 다) 공정의 변경
- 라) 기계·설비·장비의 변경
- 마) 제조구역 및 제조를 지원하는 시스템의 변경
- 바) 제조소 이전

## 2) 정기적 재밸리데이션

정기적 재밸리데이션은 회고적 밸리데이션에서 요구되는 것과 비슷한 데이터 리뷰를 통해 공정이 관리되고 있는지 보증할 수 있어야 하며, 다음과 같은 사항도 고려해야 한다.

- 가) 표준처방, 방법, 출발물질 제조자의 변경 발생
- 나) 정해진 프로그램에 따라 수행한 설비 교정
- 다) 프로그램에 따라 수행한 예방보전
- 라) 따라야 할 최신 표준작업절차
- 마) 세척 및 위생절차
- 바) 설비 및 장비에 대한 계획되지 않은 변경이나 유지관리

이러한 자료 검토 결과를 바탕으로 정기적 재밸리데이션의 실시여부와 범위를 결정하여야 하며, 시스템 또는 공정에 중대한 변경이 없고 품질 검토를 통해 시스템 또는 공정이 규격에 부합하는 물질을 지속적으로 생산하고 있음이 입증되면 일반적으로 재밸리데이션을 실시할 필요가 없다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

#### 12. 밸리데이션

#### 12.4 공정 밸리데이션 방법

12.42 일반적으로 원료의약품의 공정 중 12.12호에 따라 정해진 모든 공정에 대하여 예측적 밸리데이션을 실시하여야 한다. 원료의약품 공정에 실행되는 예측적 밸리데이션은 그 원료의약품을 사용하여 제조하는 완제의약품의 시판 이전에 완료되어야 한다.

12.43 동시적 밸리데이션은 제한된 수의 원료의약품 제조단위가 생산되었거나 원료의약품 제조단위를 드물게 생산하거나 검증된 변경 공정에 의하여 원료의약품을 생산하기 때문에 반복 생산과정에서 자료를 확보할 수 없는 경우에 실시할 수 있다. 원료의약품 제조단위의 철저한 모니터링과 시험에 근거하여, 동시적 밸리데이션을 완료하기 전에 제조단위를 출하하여 시판용 완제의약품에 사용할 수 있다..

12.44 원료약품, 설비, 시스템, 시설 또는 제조공정의 변경과 같은 원료의약품의 품질에 중대한 변경없이 사용되어 확립된 공정에 대해서는 회고적 밸리데이션을 예외적으로 실시할 수 있다. 회고적 밸리데이션 접근법은 다음의 경우에 이용될 수 있다.

- (1) 중요 품질 속성 및 중요 공정 변수가 파악되어 있다.
- (2) 적절한 공정 중 허용 기준 및 관리가 수립되어 있다.
- (3) 작업원 실수 또는 설비 적합성과 무관한 설비 고장 이외의 원인에 의한 중대한 공정 및 제품 또는 각각에서 부적합이 없다.
- (4) 기존 원료의약품에 대해 불순물 프로파일이 설정되어 있다.

12.45 회고적 밸리데이션 대상으로 선정된 제조단위는 규격에 부합하지 않는 제조단위를 포함하여 검토 기간 동안 제조된 모든 제조단위를 대표하여야 하며, 공정 일관성을 입증하기에 충분한 수이어야 한다. 공정을 회고적으로 검증하기 위한 자료를 확보하기 위해 보관된 검체에 대한 시험을 실시할 수 있다.

## 12.5 공정 밸리데이션 프로그램

12.50 밸리데이션에 필요한 공정 가동횟수는 공정의 복잡성 또는 고려하고 있는 공정 변경의 규모에 따라 결정된다. 예측적 및 동시적 밸리데이션의 경우 성공적으로 연속 제조한 3개 제조단위를 기준으로 사용하여야 하나 공정의 일관성을 증명하기 위해 추가적인 공정 가동을 확보하여야 하는 상황(예: 복잡한 원료의약품 공정 또는 완료시간이 연장된 원료의약품 공정)도 있을 수 있다. 회고적 밸리데이션의 경우 공정 일관성을 평가하기 위해 일반적으로 연속 제조된 10 ~ 30개의 제조단위에서 얻은 자료를 검토하여야 하나, 타당한 이유가 있는 경우 더 적은 수의 제조단위를 검토할 수 있다.

## 12.6 밸리데이션된 시스템의 주기적인 검토

12.60 시스템과 공정이 유효한 상태로 가동되고 있는지 입증하기 위해

주기적으로 평가하여야 한다. 시스템 또는 공정에 중대한 변경이 없고 품질 검토를 통해 시스템 또는 공정이 규격에 부합하는 물질을 지속적으로 생산하고 있음이 입증되면 일반적으로 재밸리데이션을 실시할 필요가 없다.

## 12. Validation

### 12.4 Approaches to Process Validation

12.42 Prospective validation should normally be performed for all API processes as defined in 12.12. Prospective validation performed on an API process should be completed before the commercial distribution of the final drug product manufactured from that API.

12.43 Concurrent validation can be conducted when data from replicate production runs are unavailable because only a limited number of API batches have been produced, API batches are produced infrequently, or API batches are produced by a validated process that has been modified. Prior to the completion of concurrent validation, batches can be released and used in final drug product for commercial distribution based on thorough monitoring and testing of the API batches.

12.44 An exception can be made for retrospective validation for well established processes that have been used without significant changes to API quality due to changes in raw materials, equipment, systems, facilities, or the production process. This validation approach may be used where:

- (1) Critical quality attributes and critical process parameters have been identified;
- (2) Appropriate in-process acceptance criteria and controls have been established;
- (3) There have not been significant process/product failures attributable to causes other than operator error or equipment failures unrelated to equipment suitability; and
- (4) Impurity profiles have been established for the existing API.

12.45 Batches selected for retrospective validation should be representative of all batches made during the review period, including any batches that failed to meet specifications, and should be sufficient in

number to demonstrate process consistency. Retained samples can be tested to obtain data to retrospectively validate the process.

### 12.5 Process Validation Program

12.50 The number of process runs for validation should depend on the complexity of the process or the magnitude of the process change being considered. For prospective and concurrent validation, three consecutive successful production batches should be used as a guide, but there may be situations where additional process runs are warranted to prove consistency of the process (e.g., complex API processes or API processes with prolonged completion times). For retrospective validation, generally data from ten to thirty consecutive batches should be examined to assess process consistency, but fewer batches can be examined if justified.

### 12.6 Periodic Review of Validated Systems

12.60 Systems and processes should be periodically evaluated to verify that they are still operating in a valid manner. Where no significant changes have been made to the system or process, and a quality review confirms that the system or process is consistently producing material meeting its specifications, there is normally no need for revalidation.

## 12.3. 시험방법 밸리데이션

### 기 준

원료의약품의 품질관리를 위한 시험방법의 타당성을 미리 검증하고 문서화하는 밸리데이션으로서 품목별로 실시하여야 한다.

### 해 설

- 1) 사용한 방법이 관련 공정서에 포함된 방법을 사용하지 않는다면 시험방법은 검증되어야 한다. 다만, 사용되는 모든 시험방법의 적합성은 실제 사용조건 하에서 입증되고 문서화되어야 한다.
- 2) 시험방법 밸리데이션에 대한 ICH 가이드라인에 포함된 특성을 고려하여

시험방법을 검증하여야 한다. 수행된 시험방법 밸리데이션의 정도는 시험의 목적과 원료의약품 생산 공정 단계를 반영하여야 한다.

- 3) 시험 설비의 적절한 적격성 평가는 시험방법 밸리데이션을 시작하기 전에 고려되어야 한다.
- 4) 검증된 시험방법을 변경하는 경우 항상 완결된 기록을 유지관리하여야 한다. 이러한 기록에는 변경의 이유와 변경된 방법을 통해서도 수립된 방법과 동등하게 정확하고 신뢰할 수 있는 결과를 얻을 수 있음을 입증하는 적절한 자료가 포함되어야 한다.
- 5) 시험방법 밸리데이션 실시방법은 대한민국약전 일반정보 10. 의약품 등 시험방법 밸리데이션에 대한 가이드라인 및 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 적용을 위한 해설서(식약처, 2012년 9월)를 참고한다.

#### 참고자료

### PIC/S PART II

#### 12. Validation

##### 12.8 Validation of Analytical Methods

12.80 Analytical methods should be validated unless the method employed is included in the relevant pharmacopoeia or other recognised standard reference. The suitability of all testing methods used should nonetheless be verified under actual conditions of use and documented.

12.81 Methods should be validated to include consideration of characteristics included within the ICH guidelines on validation of analytical methods. The degree of analytical validation performed should reflect the purpose of the analysis and the stage of the API production process.

12.82 Appropriate qualification of analytical equipment should be considered before starting validation of analytical methods.

12.83 Complete records should be maintained of any modification of a validated analytical method. Such records should include the reason for the modification and appropriate data to verify that the modification produces results that are as accurate and reliable as the established method.

미국 Title 21 CFR Part 211

§211.165 시험 및 출하 승인

- (e) 업체가 채택한 시험 방법의 정확도, 민감도, 특이도 및 재현성을 확립하고 문서화해야 한다. 그러한 밸리데이션 및 문서화는 211.194(a)(2)에 따른다.

§211.194 시험 기록서

- (a) 시험 기록서는 검사와 분석을 포함하여 설정된 규격과 기준에 부합하는지 확인하기 위해 필요한 모든 시험 자료를 완벽하게 포함해야 한다.
- (2) 검체 시험에 이용되는 각각의 시험 방법에 대한 설명. 여기에는 검체 시험에 사용된 시험 방법이 시험 대상 제품에 적용했을 때 적절한 정확성 및 신뢰성 기준이 충족된다는 점을 증명하는 자료의 위치가 포함되어야 한다. (사용된 시험법이 미국약전(USP/NF), AOAC INTERNATIONAL, BOM(Book of Methods){사본을 AOAC INTERNATIONAL, 481 North Frederick Ave., suite 500, Gaithersburg, MD 20877에서 입수할 수 있음} 최신판 또는 기타 공식적으로 인정되는 참고 문헌에 수록되어 있거나 승인된 허가서류(NDA)에 자세히 기술되어 있으며 이들 문서에서 참고한 시험법을 변경하지 않았다면, 그 방법과 참고문헌을 기재하는 정도로 충분하다.) 사용된 모든 시험법의 적합성을 실제 시험조건에서 확인해야 한다.

§211.165 Testing and release for distribution

§211.194 Laboratory records

- (a) Laboratory records shall include complete data derived from all tests necessary to assure compliance with established specifications and standards, including examinations and assays, as follows:
  - (2) A statement of each method used in the testing of the sample. The statement shall indicate the location of data that establish that the methods used in the testing of the sample meet proper standards of accuracy and reliability as applied to the product tested. (If the method employed is in the current revision of the United States Pharmacopeia, National Formulary, AOAC INTERNATIONAL, Book of Methods {Copies may be obtained

from: AOAC INTERNATIONAL, 481 North Frederick Ave., suite 500, Gaithersburg, MD 20877} or in other recognized standard references, or is detailed in an approved new drug application and the referenced method is not modified, a statement indicating the method and reference will suffice). The suitability of all testing methods used shall be verified under actual conditions of use.

#### 캐나다 GUI-0104

##### Section C.02.009

8. 사용한 시험법이 관련된 약전이나 다른 표준방법에 있는 것이 아니라면 밸리데이션 되어야 한다. 그럼에도 불구하고, 사용된 모든 분석법의 적합성을 실제 사용 조건에서 확인하고 문서화해야 한다.
9. 시험방법 밸리데이션에 대한 ICH 가이드라인에 포함된 특성을 고려하여 시험방법 밸리데이션을 실시해야 한다. 시험방법 밸리데이션의 정도는 원료의약품 생산 공정의 단계와 분석법의 목적을 반영해야 한다.  
참고 : 특정 방법에 대한 가이드라인은 ICH Q2 (R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology나 Food and Drugs Act의 Schedule B에 있는 다른 표준에서 구할 수 있다.

##### Section C.02.009

8. Analytical methods should be validated unless the method employed is included in the relevant pharmacopoeia or other recognised standard reference. The suitability of all analytical methods used should nonetheless be verified under actual conditions of use and documented.
9. Methods should be validated to include consideration of characteristics included within the ICH guidelines on validation of analytical methods. The degree of analytical validation performed should reflect the purpose of the analysis and the stage of the API production process.  
Note: Guidance for the validation of particular types of methods can be obtained in publications such as the ICH document entitled ICH Q2 (R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology or in any standard listed in Schedule B to the Food and Drugs Act.

## 12.4. 세척 밸리데이션

<b>기 준</b>
<p>기계·설비 등의 잔류물(전 작업 원료의약품, 세척제 등)이 적절하게 세척되었는지를 검증하고 문서화하는 밸리데이션으로서 품목별로 실시하여야 한다.</p>

<b>해 설</b>
------------

- 가. 일반적으로 세척 밸리데이션은 오염 또는 물질의 전이가 원료의약품의 품질에 큰 위험을 가할 만한 상황이나 공정 단계에 실시되어야 한다. 예를 들어 후속 정제 단계에서 잔류물이 제거되는 경우, 초기 생산 단계에서는 설비 세척절차에 대한 밸리데이션이 필요하지 않을 수 있다.
- 나. 세척절차의 밸리데이션에는 실제 설비 사용 패턴을 반영하여야 한다. 다양한 원료의약품 또는 중간체를 동일 설비로 제조하고 설비를 동일한 공정으로 세척하는 경우 대표 중간체 또는 원료의약품을 선정해 세척 밸리데이션을 실시할 수 있다. 이때 이러한 대상은 용해도와 세척의 난이도 및 역가, 독성, 안정성에 근거하는 잔류 허용 기준 계산결과에 기반하여 선정하여야 한다.
- 다. 세척 밸리데이션 계획서에는 세척할 설비, 절차, 물질, 허용 가능한 세척 수준, 점검 및 관리 대상 변수, 시험방법을 기술하여야 한다. 계획서에는 채취할 검체의 종류와 검체 채취방법 및 표시방법도 표기하여야 한다. 검체채취방법은 세척 후 설비 표면에 남아 있는 잔류물의 수준을 정량적으로 측정할 수 있어야 한다.
- 라. 각 시험방법에 대한 검출 한계기준은 설정된 허용 수준의 잔류물 또는 오염물질을 검출하기에 충분히 민감하여야 한다. 잔류허용한계는 실질적이고 달성 가능하며 확인 가능하여야 하고 가장 유해한 잔류물을 기반으로 하여야 한다. 잔류허용한계는 해당 원료의약품 또는 원료의약품 중 가장 유해한 성분의 가장 덜 알려진 약리, 독성, 또는 생리 활성을 기반으로 수립할 수 있다.
- 마. 미생물 수 또는 엔도톡신의 감소가 필요한 공정이나 기타 그러한 오염이 문제가 될 수 있는 공정에서는 미생물 및 엔도톡신 오염문제를 다루어야 한다.
- 바. 세척 절차는 일상적인 생산 중에 사용되었을 때 해당 세척 절차가 효과

적임을 보증하기 위하여 밸리데이션 후에 적절한 간격으로 점검되어야 한다. 설비의 청결도는 시험 또는 적절한 경우에 육안 검사를 통해 점검할 수 있다. 검체채취 및 분석 또는 각각을 통해서도 확인할 수 없는 작은 부분에 집중된 심한 오염은 육안 검사를 통해 확인할 수도 있다..

- 사. 기계·설비 등에 잔류물(전 작업 의약품, 세척제 등)이 적절하게 세척되었는지를 품목별로 검증하여야 한다. 다만 합리적인 근거를 바탕으로 기계·설비별 최악조건에 해당하는 제품을 선정하여 세척 밸리데이션을 실시하는 매트릭스 접근법을 활용할 수 있다. 이전에 확립된 밸리데이션 검토 요인에 영향을 주는 변화가 있다면 재밸리데이션이 요구된다.
- 아. 세척제는 유기용매, 세제, 기타 화학 약품과 같은 목표 물질을 제거하는 물질이다. 승인된 세척제만을 사용할 책임이 있으며 세척제의 변경이 요구되는 경우 변경 관리 시스템에 의해 변경하여야 한다.

#### 자. 검체채취 방법

검체채취에는 불용성 및 용해성 잔류물 모두를 검출하기 위하여 스왑법 (swabbing), 린스법(rinsing) 또는 대체방법(예: 직접 추출)이 적절하게 포함되어야 한다. 사용하는 검체채취 방법은 세척 후 설비 표면에 남아 있는 잔류물의 수준을 정량적으로 측정할 수 있어야 한다.

- 1) 주성분과 세척제 : 가장 일반적인 검체채취 방법은 설비 표면을 직접 채취 하는 방법(스왑 방법)이다. 다른 방법은 행굼(린스)액을 사용하는 방법(간접 검체채취 방법)이다.

가) 직접 검체채취(스왑 방법) : 직접 표면 채취 방법은 검체채취가 가능한 경우 선호되는 방법이다. 스왑 방법은 설비나 장비 표면에서 물리적으로 검체채취하기 위하여 용매에 충분히 적셔진 스왑을 사용한다. 스왑을 액체 매질(일반적으로 대상물질의 잔류물 흡수가 용이한 것이 좋은 용매)로 처리한 후, 잔류물을 채취하기 위하여 미리 결정된 면적을 일정한 스왑 방법에 따라 수작업으로 실시한다. 설비·설계 구조 및 공정 제약조건(예, 호스의 내부표면, 이송 파이프, 독성 물질을 취급하거나 작은 포트가 구비된 반응기 탱크 같은 작고 복잡한 설비) 때문에 제품 접촉 표면에 쉽게 접근할 수 없는 경우에는 스왑방법을 적용하기 어려울 수 있다.

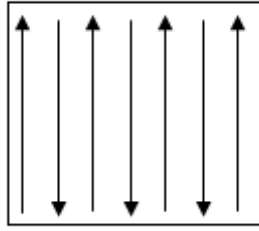


그림. Swabbing methods

- 나) 간접 검체채취 : 간접 검체채취 기술은 일반적으로 "린스 샘플링" 방법으로 알려져 있다. 알고 있는 양의 용매를 해당 지역에 통과시켜 회수된 용액을 분석하는 것이다. 이것은 목표 물질이 린스액에 즉시 용해된다고 가정한다.
- 다) 기타 용해성 및 불용성 잔류물의 검출을 위한 적절한 방법(예, 직접 용출) 등
- 2) 검체채취 위치 : 검체채취 위치는 세척되기 어려운 위치를 선정하여야 한다.
- 3) 검체채취 문서 : 다음은 검체채취 문서에 포함되는 항목들이다.
  - 가) 마지막으로 장비가 사용된 날짜 및 시간
    - 나) 세척일 및 시간
    - 다) 세척 작업원
    - 라) 세척 및 건조 후 육안검사
    - 마) 검체채취 날짜 및 시간
    - 바) 검체채취자
    - 사) 검체채취 용매(종류 및 양) 등
- 4) 허용 기준
  - 가) 제조업소는 각 제조시설에 적용된 세척 과정의 잔류량을 허용수준으로 유지시키고 있음을 입증하여야 한다. 그 설정된 한도값은 과학적 방법에 근거하여 계산되어야 한다.
  - 나) 주성분 및 세척제의 허용 기준은 합리적인 과학적 근거를 바탕으로 이러한 방법 이외의 다른 방법으로도 설정될 수 있다.
- 5) 분석 방법론
 

목표 물질의 허용 기준이 설정되면, 각각의 스왑이나 행균(린스) 샘플에 있어 목표 물질의 잔류량을 시험하기 위한 분석방법은 허용 기준에 부합되도록 개발되거나 선택되어야 한다. 시험방법들의 정확성, 정량의 한계, 직선성, 그리고 정밀성 등은 수립되고 문서화되어야 한다. 이들 조건들은

제품과 세척제의 미량 잔류물을 측정하는데 사용되는 시험방법 밸리데이션이 적용된다. 또한 회수율 시험이 실시되어야 한다.

차. 세척 밸리데이션의 문서 작업

- 1) 세척 밸리데이션 실시계획서 : 세척 밸리데이션의 목적은 사용된 세척 물질, 세척방법, 사용된 장비의 신뢰성, 그리고 절차를 실행하는 작업원들의 교육이 미리 설정된 제품, 세척제, 그리고 미생물 잔류량을 일관되게 얻는데 효과적이고 재현성이 있으며 적절하다는 증거를 제공하는 것이다. 제품과 직접 접촉하는 각각의 장비는 최소한 3번의 연속적인 시도가 성공적으로 완료되어야 한다. 모든 실시계획서는 실시예 앞서, 검토·승인되어야 한다. 실시계획서의 주요내용은 승인 페이지, 목차, 목적, 적용 범위, 장비나 시스템의 설명 또는 흐름도, 배경, 책임, 장비 세척 모니터링, 검체채취 및 시험, 필요 문서, 허용 기준 등이 있다.
- 2) 세척 밸리데이션보고서 : 세척방법 밸리데이션 최종 보고서는 표지 또는 승인 페이지, 목차, 요약서, 결과의 제시 및 고찰, 이상 및 문제 조사의 요약, 결론, 권장 사항, 첨부 문서 등을 포함한다. 최초 실시계획서와 교정본은 첨부되어야 한다. 보고서의 결과와 고찰 사항은 기본적으로 계획서에 제시된 모니터링 및 시험 결과에 따라야 하며, 밸리데이션 결과, 허용 기준, 목표결과, 그리고 적·부 의견은 쉽게 비교될 수 있어야 한다. 이러한 결과들은 첨부 문서로 제시한 기초 자료와 서로 참조되고 설명 될 수 있어야 한다.

카. 변경관리/재밸리데이션

이미 확립된 밸리데이션의 검토 요인에 영향을 미치는 변화가 있으면 재밸리데이션을 실시하여야 한다.

- 1) 세척 절차의 변경
- 2) 원료약품의 변경
- 3) 제품의 조성 및 공정 또는 각각의 변경
- 4) 새 제품들
- 5) 세척제들의 조성 변경
- 6) 새 세척제들
- 7) 설비의 변경

참고자료

PIC/S PART II

## 12. Validation

### 12.7 Cleaning Validation

12.70 Cleaning procedures should normally be validated. In general, cleaning validation should be directed to situations or process steps where contamination or carryover of materials poses the greatest risk to API quality. For example, in early production it may be unnecessary to validate equipment cleaning procedures where residues are removed by subsequent purification steps.

12.71 Validation of cleaning procedures should reflect actual equipment usage patterns. If various APIs or intermediates are manufactured in the same equipment and the equipment is cleaned by the same process, a representative intermediate or API can be selected for cleaning validation. This selection should be based on the solubility and difficulty of cleaning and the calculation of residue limits based on potency, toxicity, and stability.

12.72 The cleaning validation protocol should describe the equipment to be cleaned, procedures, materials, acceptable cleaning levels, parameters to be monitored and controlled, and analytical methods. The protocol should also indicate the type of samples to be obtained and how they are collected and labelled.

12.73 Sampling should include swabbing, rinsing, or alternative methods (e.g., direct extraction), as appropriate, to detect both insoluble and soluble residues. The sampling methods used should be capable of quantitatively measuring levels of residues remaining on the equipment surfaces after cleaning. Swab sampling may be impractical when product contact surfaces are not easily accessible due to equipment design and/or process limitations (e.g., inner surfaces of hoses, transfer pipes, reactor tanks with small ports or handling toxic materials, and small intricate equipment such as micronizers and microfluidizers).

12.74 Validated analytical methods having sensitivity to detect residues or contaminants should be used. The detection limit for each analytical method should be sufficiently sensitive to detect the established acceptable level of the residue or contaminant. The

method's attainable recovery level should be established. Residue limits should be practical, achievable, verifiable and based on the most deleterious residue. Limits can be established based on the minimum known pharmacological, toxicological, or physiological activity of the API or its most deleterious component.

12.75 Equipment cleaning/sanitization studies should address microbiological and endotoxin contamination for those processes where there is a need to reduce total microbiological count or endotoxins in the API, or other processes where such contamination could be of concern(e.g., non-sterile APIs used to manufacture sterile products).

12.76 Cleaning procedures should be monitored at appropriate intervals after validation to ensure that these procedures are effective when used during routine production. Equipment cleanliness can be monitored by analytical testing and visual examination, where feasible. Visual inspection can allow detection of gross contamination concentrated in small areas that could otherwise go undetected by sampling and/or analysis.

#### 캐나다 GUI-0104

##### Section C.02.007

5. 세척 절차를 보통 검증해야 한다. 일반적으로, 세척밸리데이션은 물질의 오염이나 전이 (carry over)가 원료의약품의 품질에 가장 큰 위험을 주는 상황이나 공정 단계에서 실시한다. 예를 들어, 잔류물이 다음에 이어지는 정제 단계에서 제거가 되는 초기 생산 단계에서의 설비 세척 절차에 대한 검증은 불필요할 수 있다.
6. 잔류물과 오염을 검출할 수 있는 감도를 가진 검증된 분석법을 사용해야 한다. 각 분석법의 검출 한계는 잔류물이나 오염물의 설정된 허용한계를 검출할 수 있는 충분한 감도를 가져야 한다. 분석법의 회수율을 설정해야 한다. 잔류한도는 실용적이고 달성 가능하며 증명될 수 있어야 하고 가장 유독한 잔류물에 기반해야 한다. 한도는 원료의약품이나 가장 유독한 물질의 알려진 최소의 약리학적, 독성학적, 생리학적인 활성에 기반해야 한다. 추가적인 가이드라인은 Health Canada의 '세척밸리데이션 가이드라인 (GUI-028)을 참조한다.

4.0 세척 밸리데이션

4.11 방법이 검증됨을 증명하기 위해 세척절차를 적어도 3번 연속 적용하여 성공됨을 보여야 한다. 설계와 기능이 유사한 설비는 그룹을 지어 밸리데이션을 위한 최악 조건을 설정할 수 있다.

11.0 변경관리/재밸리데이션

11.1 세척 절차에 영향을 줄 수 있는 모든 변경을 평가하고 문서화할 수 있는 변경 관리 시스템이 있어야 한다. 중대한 변경은 변경 관리 절차를 통해 문서화된 변경 제안에 대한 만족할 만한 검토와 승인을 거쳐야 한다. 경미한 변경이나 최종 제품 및 공정중 제품에 대해 직접적 영향이 없는 변경은 문서화 시스템을 통해 다뤄야 한다. 검토에는 세척절차의 재 밸리데이션에 대한 고려를 포함해야 한다.

11.2 평가와 재밸리데이션을 요구하는 변경은 다음과 같으나 이에 국한되지는 않는다.

- 세척 절차의 변경
- 원료약품의 변경
- 제품의 조성 및 공정 또는 각각의 변경
- 새 제품들
- 세척제들의 조성 변경
- 새 세척제들
- 설비의 변경

11.3 세척절차는 정해진 간격으로 재 평가하여야 하고, 필요하면 재 밸리데이션하여야 한다. 수동 세척 방법은 CIP 시스템보다 더 자주 재평가해야 한다.

4.0 Validation of Cleaning Processes

4.11 At least three (3) consecutive applications of the cleaning procedure should be performed and shown to be successful in order to prove that the method is validated. Equipment which is similar in design and function may be grouped and a worst case established for validation.

11.0 Change Control/Revalidation

11.1 A change control system is in place to ensure that all changes

that might impact the cleaning process are assessed and documented. Significant changes should follow satisfactory review and authorization of the documented change proposal through the change control procedure. Minor changes or changes having no direct impact on final or in-process product quality should be handled through the documentation system. The review should include consideration of re-validation of the cleaning procedure.

11.2 Changes which should require evaluation and likely re-validation include but not limited to:

- Changes in the cleaning procedure;
- Changes in the raw material sources;
- Changes in the formulation and/or process of products;
- New products;
- Changes in the formulation of detergents;
- New detergents;
- Modifications of equipment.

11.3 The cleaning process should be reassessed at defined intervals, and re-validated as necessary. Manual methods should be reassessed at more frequent intervals than clean-in-place (CIP) systems.

#### 가이드라인 Link

1. WHO supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation

### 12.5. 제조지원설비 밸리데이션

#### 기 준

제조용수공급시스템 및 공기조화장치시스템 등 원료의약품 제조를 지원하는 시스템에 대하여 검증하고 문서화하는 밸리데이션으로서 기계·설비별로 실시하여야 한다.

## 해설

제품 품질에 영향을 미칠 수 있는 모든 제조지원설비(예: 증기, 가스, 압축공기, 난방, 환기 및 냉방)에 대해 적격성 평가를 실시하고 적절히 점검하여야 하며 한계기준을 초과하는 경우 조치를 취하여야 한다. 이러한 제조지원설비 시스템의 도면이 있어야 한다.

원료의약품 제조에 사용되는 제조용수는 그 용도에 대한 적합성이 증명되어야 한다. 정해진 품질을 달성하기 위해 제조업자가 공정에 사용되는 제조용수를 처리하는 경우 처리 공정은 검증되어야 하며 적절한 조치 기준에 따라 점검되어야 한다.

## 참고자료

### PIC/S PART II

#### 4. Buildings and Facilities

##### 4.2 Utilities

##### 4.3 Water

## 12.6. 컴퓨터시스템 밸리데이션

### 기준

제조용수공급시스템 및 공기조화장치시스템 등 원료의약품 제조를 지원하는 시스템에 대하여 검증하고 문서화하는 밸리데이션으로서 기계·설비별로 실시하여야 한다.

### 해설

컴퓨터 시스템이란 정보의 입력, 전자 정보처리, 출력을 위해 사용되는 시스템이다. 여기에는 장비-하드웨어, 소프트웨어와 장비의 취급 및 사용자가 포함된다. 컴퓨터 시스템은 광범위한 장비와 시스템으로 구성된다. 공장실행시스템(MES), 재고시스템, 시험실 시스템(LIMS, GC, HPLC 등), 통계분석 보고서 및 문서작성시스템, 저장 시스템(예를 들면 데이터베이스, 관리프

로그래밍 등), 관리 및 감시 기능 시스템, 개인용 컴퓨터, 소형 시스템(예: 칭량 또는 라벨링 시스템), 네트워크(예: 시스템과의 정보 보안)를 포함한다. 또한, 사무실, 실험실, 공정 자동화를 위하거나 일반적인 정보처리와 문서관리를 위해(예: Electronic Batch Record System, Material Requirement Planning System) 컴퓨터 시스템을 운영하는 사용자 소프트웨어 등이 포함된다.

- 1) 의약품 제조 및 품질관리 기준과 관련된 컴퓨터화 시스템은 검증되어야 한다. 밸리데이션의 정도와 범위는 컴퓨터 장치의 다양성, 복잡성 및 중요성에 따라 결정된다.
- 2) 해당 업무를 수행하는 컴퓨터 하드웨어 및 소프트웨어의 적합성은 적절한 설치 및 운전 적격성 평가로서 입증하여야 한다.
- 3) 적격성이 입증된 상용 소프트웨어에는 동일한 수준의 시험이 요구되지 않는다. 기존 시스템이 설치 당시 검증되지 않았을 경우, 적절한 문서가 있다면 회고적 밸리데이션을 실시 할 수 있다.
- 4) 컴퓨터화 시스템에는 데이터에 대한 비승인 접근 또는 변경을 방지하는 충분한 제어 장치가 있어야 한다. 또한 데이터 누락(예: 시스템이 꺼지고 저장되지 않은 데이터)을 방지하는 제어 장치가 있어야 한다. 모든 데이터 변경 사항, 이전 입력 사항, 변경자, 변경 일시에 대한 기록이 있어야 한다.
- 5) 컴퓨터화 시스템의 작동 및 유지관리에 대한 문서화된 절차가 있어야 한다.
- 6) 중요 데이터를 수작업으로 입력하는 경우 입력 사항의 정확성을 추가로 확인하여야 한다. 이는 별도의 작업원이 하거나 시스템 자체 기능으로 할 수 있다.
- 7) 중간체 또는 원료의약품에 대한 품질, 기록 또는 시험 결과의 신뢰성에 영향을 미칠 수 있는 컴퓨터화 시스템과 관련된 사건을 기록하고 조사하여야 한다.
- 8) 컴퓨터화 시스템 변경은 변경 절차에 따라 실시하여야 하며 공식적으로 승인 받고 문서화하며 시험을 거쳐야 한다. 하드웨어, 소프트웨어 및 기타 시스템의 모든 중요 요소에 대한 수정 및 개선을 포함한 모든 변경 사항을 기록으로 남겨야 한다. 이러한 기록들을 통해 시스템이 검증된 상태로 유지되고 있음을 입증하여야 한다.
- 9) 시스템 고장 또는 이상으로 인해 기록이 영구 손실될 수 있는 경우에 대비하여 백업 시스템을 갖추어야 한다. 모든 컴퓨터화 시스템에 대하여 데이터 보호 방안을 수립하여야 한다.

10) 컴퓨터 시스템에 추가하여 별도의 방법으로 데이터를 기록할 수 있다..

**참고자료**

**PIC/S PART II**

- 5. Process Equipment
- 5.4 Computerized Systems

**미국 Title 21 CFR Part 211**

§211.68 자동식, 기계식, 전자식 설비

- (a) 의약품의 제조, 가공, 포장 및 보관에 자동식, 기계식 또는 전자식 설비 또는 특정 기능을 만족스럽게 수행하는 컴퓨터 또는 관련 시스템을 포함한 기타 유형의 설비를 사용할 수도 있다. 그런 설비를 사용하는 경우에는 적절한 성능을 보증하기 위해 설계된 문서화된 프로그램에 따라 일상적으로 교정, 검사 또는 점검을 실시해야 한다. 이러한 교정 점검 및 검사 기록서를 보관해야 한다.
- (b) 허가받은 작업원만이 마스터 생산 및 관리 기록서 또는 기타 기록서를 변경할 수 있도록, 컴퓨터 또는 관련 시스템에 대하여 적절한 관리가 이루어져야 한다. 컴퓨터 또는 관련 시스템에 처방 또는 기타 기록 또는 데이터를 입·출력할 때는 정확성을 점검해야 한다. 입·출력 확인의 주기와 정도는 컴퓨터 또는 관련 시스템의 복잡성 및 신뢰성에 따라 결정한다. 시험 분석과 관련하여 수행한 계산 같이 일부 데이터가 컴퓨터 처리 과정 또는 기타 자동 처리 과정에서 없어지는 경우를 제외하고는, 컴퓨터 또는 관련 시스템에 입력된 데이터의 백업 파일을 유지하여야 한다. 상기의 경우에는 적절한 밸리데이션 데이터와 함께 프로그램에 대한 기록 문서를 유지해야 한다. 백업 데이터를 정확하고 완벽하게 유지하며 변형, 부주의에 의한 삭제 또는 손실로부터 보호하기 위하여, 복제본, 테이프 또는 마이크로 필름 같은 대체 시스템이나 복사본(하드 카피)을 유지하여야 한다.

### 13. 변경관리

기 준
가. 기계설비, 원자재, 제조공정, 시험방법 등을 변경할 경우에는 제품의 품질 또는 공정의 재현성에 미치는 영향을 검토하여야 하고, 충분한 데이터에 의하여 품질관리기준에 맞는 제품을 제조한다는 것을 확인하고 문서화하여야 하되, 필요한 경우에는 밸리데이션과 안정성 시험 및 원자재의 제조업자 평가 등을 실시한다.
나. 변경된 내용을 실시할 경우에는 관련 문서의 개정, 작업원에 대한 교육·훈련 등의 필요한 조치를 수립하여 시행하여야 한다.
다. 원료의약품의 품질에 영향을 미칠 수 있는 기존 생산 및 공정 관리 절차의 변경사항에 대해 완제의약품 제조업자에 알려야 한다.

### 해 설

변경이 제품의 품질에 미칠 파급효과를 평가하기 위한 변경 관리 시스템을 갖추고, 변경이 미치는 영향에 따라 타당성을 입증하기 위한 추가 시험과 밸리데이션의 범위를 과학적으로 결정해야 한다.

### 참고자료

PIC/S PART II
13. 변경 관리 13.10 중간체 또는 원료의약품의 생산 및 관리에 영향을 미칠 수 있는 모든 변경을 평가하기 위하여 공식적인 변경관리 시스템을 수립하여야 한다.
13. Change Control 13.10 A formal change control system should be established to evaluate all changes that may affect the production and control of the intermediate or API.

#### 1. 기준 가.

- 1) 원료약품, 규격서, 시험방법, 시설, 지원시스템, 설비(컴퓨터 하드웨어 포

- 함), 공정 단계, 표시재료 및 포장자재와 컴퓨터 소프트웨어의 변경을 확인, 문서화, 적절한 검토 및 승인하는 문서화된 절차가 있어야 한다.
- 2) 모든 의약품 제조 및 품질관리 기준과 관련된 변경에 대한 제안은 적절한 부서가 초안을 작성, 검토 승인한 후 품질부서의 검토와 승인을 받아야 한다.
  - 3) 제안된 변경이 중간체 또는 원료의약품의 품질에 미치는 잠재적인 영향을 평가하여야 한다. 분류절차는 검증된 공정의 변경 타당성을 입증하는데 필요한 시험, 밸리데이션, 문서화의 수준을 결정하는데 도움이 될 수 있다. 변경은 변경사항의 특성 및 범위, 그리고 이러한 변경이 공정에 미치는 영향에 따라 분류될 수 있다(예; 경미 또는 주요). 검증된 공정 변경의 타당성을 입증하기 위하여 어떤 추가 시험 및 밸리데이션 연구가 적절한지를 과학적 판단에 의해 결정하여야 한다.
  - 4) 승인된 변경을 적용할 때에는, 변경으로 인해 영향을 받는 모든 문서가 개정되었는지 보증하기 위한 조치를 취하여야 한다.
  - 5) 변경이 적용된 후, 변경 조건에서 생산했거나 시험을 실시한 첫 번째 제조단위에 대해 평가하여야 한다.
  - 6) 중요 변경이 수립된 재시험일자 또는 사용(유효)기한에 영향을 미칠 가능성에 대해 평가하여야 한다. 필요한 경우 변경한 공정으로 생산된 중간체 또는 원료의약품의 검체에 대해 가속안정성 시험 및 안정성 모니터링 프로그램을 추가 실시 또는 각각을 실시할 수 있다.
  - 7) 변경관리의 대상이 되는 것의 예는 아래와 같다.
    - 가) 원료약품의 물성 변경(제조원 변경 포함)
    - 나) 원료약품의 제조방법 또는 공급 제조자의 변경
    - 다) 제조공정의 변경
    - 라) 제조단위의 변경
    - 마) 기계설비의 변경
    - 바) 자재의 변경
    - 사) 제조장소, 제조지원 및 컴퓨터 시스템의 변경
    - 아) 청소방법의 변경
    - 자) 기준 및 시험방법의 변경
    - 차) 기타 품질에 영향을 줄 수 있는 것

#### 참고자료

**PIC/S PART II**

13. Change Control

- 13.11 Written procedures should provide for the identification, documentation, appropriate review, and approval of changes in raw materials, specifications, analytical methods, facilities, support systems, equipment (including computer hardware), processing steps, labelling and packaging materials, and computer software.
- 13.12 Any proposals for GMP relevant changes should be drafted, reviewed, and approved by the appropriate organisational units, and reviewed and approved by the quality unit(s).
- 13.13 The potential impact of the proposed change on the quality of the intermediate or API should be evaluated. A classification procedure may help in determining the level of testing, validation, and documentation needed to justify changes to a validated process. Changes can be classified (e.g. as minor or major) depending on the nature and extent of the changes, and the effects these changes may impart on the process. Scientific judgement should determine what additional testing and validation studies are appropriate to justify a change in a validated process.
- 13.14 When implementing approved changes, measures should be taken to ensure that all documents affected by the changes are revised.
- 13.15 After the change has been implemented, there should be an evaluation of the first batches produced or tested under the change.
- 13.16 The potential for critical changes to affect established retest or expiry dates should be evaluated. If necessary, samples of the intermediate or API produced by the modified process can be placed on an accelerated stability program and/or can be added to the stability monitoring program.

**미국 Title 21 CFR Part 211**

§211.160 공통

(a) 모든 규격, 표준, 검체 채취 방법, 시험 절차 또는 이 서브파트에서 요구되는 기타 시험 관리 메커니즘의 변경을 포함하여 이들 규격, 표준, 검체 채취 방법, 시험 절차 또는 기타 시험 관리 메커니즘을 적절한 조직 단위에서 초안을 작성하고 품질관리조직 (QCU)의 검토와 승인을 받아야 한다. 이 서브파트의 기준을 준수하고 실행 시점에 문서화해야 한다. 문서화된 규격, 표준, 검체 채취 방법, 시험 절차 또는 기타 시험 관리 메커니즘에서 벗어나는 모든 일탈 사항을 기록하고 타당성을 증명해야 한다.

## 미국 GMP Guideline

### E. 변경 관리

변경 관리(change control)는 변경 사항을 관리하여 의도하지 않은 사태의 발생을 예방하는데 중점을 두는, 잘 알려진 CGMP 규제 개념이다. 품질관리조직(QCU)의 책임 하에 CGMP 규정에 따른 변경 관리가 추진된다. 일부 제조 변경(예, 규격, 핵심 제품 특성, 또는 생체 이용률을 변화시키는 변경)은 규제 당국에 관련 서류를 제출하고 사전 승인을 받아야 한다(21 CFR 314.70, 514.8, and 601.12).

효과적인 변경 관리 활동(예, 품질 계획 및 규격, 공정 변수, 절차의 개정 관리)은 품질 시스템의 핵심 요소이다. 이 가이드 문서에서는 지속적인 개선 방향으로 변경을 추진하도록 촉진하는 규제 환경을 창출한다는 입장에서 변경을 설명한다. 즉 제조에 사용되는 물품의 변동성과 제품 라이프사이클 동안에 확보한 지식을 토대로 한 공정 개선을 기반으로, 제조업체가 규정에 부합하는 변경을 추진하도록 권장한다는 의미이다.

### E. Change Control

Change control is another well-known CGMP concept that focuses on managing change to prevent unintended consequences. The CGMP regulations provide for change control primarily through the assigned responsibilities of the quality control unit. Certain major manufacturing changes (e.g., changes that alter specifications, a critical product attribute or bioavailability) require regulatory filings and prior regulatory approval (21 CFR 314.70, 514.8, and 601.12).

Effective change control activities (e.g., quality planning and control of revisions to specifications, process parameters, procedures) are key

components of any quality system. In this guidance, change is discussed in terms of creating a regulatory environment that encourages change towards continual improvement. This means a manufacturer is empowered to make changes subject to the regulations based on the variability of materials used in manufacturing and process improvements resulting from knowledge gained during a product's lifecycle.

# Guidance for Industry: Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations, 2004

**캐나다 GUI-0104**

Section C.02.015

5. 제안된 변경이 원료의약품의 품질에 미치는 잠재적 영향을 평가해야 한다. 밸리데이션 된 공정에 가해지는 변경을 정당화하기 위해 필요한 테스트, 밸리데이션, 문서화의 정도를 결정하는데 위험평가가 도움이 될 수 있다. 변경을 변경의 특성 및 정도, 그리고 이러한 변경이 공정에 주는 영향에 따라 분류될 수 있다 (예를 들어 minor 또는 major). 어떤 추가적인 테스트와 밸리데이션이 검증된 공정의 변경을 정당화하는데 적절한지는 과학적인 판단을 통해 결정되어야 한다.

5.1 설정된 재시험 및 유효기간에 영향을 미치는 중대 변경의 가능성을 평가해야 한다. 필요하다면, 변경된 공정을 통해 생산된 원료의약품을 가속 안정성 프로그램을 실시하고/실시하거나 안정성 모니터링 프로그램에 추가한다.

5.2 변경이 실행된 후, 변경에 따라 생산되고 테스트 된 첫 배치에 대한 평가를 해야 한다.

5.3 승인된 변경을 적용할 때, 변경을 통해 영향 받는 모든 문서가 개정 되었는지 확인하는 절차를 취해야 한다.

Section C.02.015

5. The potential impact of the proposed change on the quality of the API should be evaluated. A risk assessment may help in determining the level of testing, validation, and documentation needed to justify changes to a validated process. Changes can be classified (e.g., as minor or major) depending on the nature and extent of the changes, and the effects these changes may impart on the process. Scientific

judgement should determine what additional testing and validation studies are appropriate to justify a change in a validated process.

5.1 The potential for critical changes to affect established retest or expiry dates should be evaluated. If necessary, samples of the API produced by the modified process can be placed on an accelerated stability program and/or can be added to the stability monitoring program.

5.2 After the change has been implemented, there should be an evaluation of the first batches produced or tested under the change.

5.3 When implementing approved changes, measures should be taken to ensure that all documents affected by the changes are revised.

## 2. 기준 나.

변경을 실시할 경우 관련된 문서를 개정하고, 해당 작업원에 대한 교육을 실시한다. 또한, 변경을 통해 영향 받는 모든 문서가 개정 되었는지 확인하는 절차를 취해야 한다.

### 참고자료

#### 일본 MHLW Ordinance No. 179

##### 제2장

##### 제1절 일반사항

제14조 제조업자는 제품의 품질에 영향을 줄 수 있는 제조공정에 대한 변경이 있을 경우 문서화된 절차를 통해 아래의 의무를 수행할 인원을 지정하여야 한다.

- (1) 그러한 변경으로 인해 제품의 품질에 영향을 평가하고, 평가 결과를 바탕으로 변경에 대해 품질 부서로부터 승인을 득하고, 평가와 승인 기록을 만들고 보관 한다
- (2) 앞의 Item (1)의 조항에 따라 품질부서에서 승인한 사항에 대해 변경이 발행한 경우 관련 문서를 개정하고, 인원을 교육하고, 다른 필요한 활동을 수행한다.

#### Chapter 2.

#### Section 1. General Rules

Article 14. The manufacturer, etc. shall, in case where any change will be made in the manufacturing procedure, etc. which could affect the quality of the products, have the person designated beforehand conduct the following duties in accordance with the documented procedure, etc.

- (1) To evaluate effects on the quality of the products due to such change, to be approved by the quality department with respect to the change being made based on the results of the evaluation, and to establish and maintain records of the evaluation and approval, and
- (2) To revise relevant documents, to train the personnel and to take other necessary actions in case where any change is made upon approval of the quality department specified in the provision of preceding Item (1)

### 3. 기준 다.

원료의약품의 품질에 영향을 미칠 수 있는 확립된 생산 및 공정 관리 절차의 변경사항에 대해 완제의약품 제조업자에게 알려야 한다.

#### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 13. Change Control

13.17 Current dosage form manufactures should be notified of changes from established production and process control procedures that can impact the quality of the API.

### 14. 재가공 및 반품 등

#### 14.1 재가공

#### 기준

가. 기준 일탈한 중간체 또는 원료의약품을 공정에 다시 투입하거나 설정

된 제조공정의 일부를 반복하여 재가공할 수 있다. 다만, 이러한 재가공이 대부분의 제조단위에 사용된다면 제조 공정의 일부로 포함되어야 한다.

나. 재가공 이전에 중간체 또는 원료의약품의 품질이 부산물 등의 생성으로 부정적인 영향을 미치지 않는지 여부에 대하여 평가하여야 한다.

## 해설

설정된 규격에 부합하지 못한 중간체 및 원료의약품은 부적합으로 식별되고 격리되어야 한다. 이러한 중간체 또는 원료의약품은 아래 기준 가항과 나항과 같이 재가공 또는 재작업할 수 있다. 부적합 물품의 최종처리사항을 기록하여야 한다.

재가공은 설정된 규격에 부합하지 않는 경우와 부합하는 경우 모두 재가공을 허용하는 것으로 간주된다.

유럽의 원료의약품 위원회(APIC, Active Pharmaceutical Ingredients Committee)의 GMPs for APIs, “How to do” document - Interpretation of the ICH Q7 Guide Version 7에서는 다음과 같이 제시하고 있다.

The § 14.10 covers the situation where material does not conform to established specifications whilst in this paragraph the concept is widened to also permit reprocessing of material even if it originally met the established specifications.

(출처) APIC - How to do

### 1. 기준 가.

기준 또는 규격에 부합하지 않는 것을 포함하여 중간체 또는 원료의약품을 다시 공정에 투입하거나 설정된 제조공정의 일부인 결정화 단계 또는 기타 적절한 화학적 또는 물리적 조작 단계(예; 증류, 여과, 크로마토그래피, 분쇄)를 반복하여 재가공하는 것은 일반적으로 허용 가능한 것으로 간주된다. 다만 이러한 재가공이 대부분의 제조단위에 사용된다면 이러한 재가공은 표준 제조 공정의 일부로 포함되어야 한다.

### 2. 기준 나.

미반응 물질을 공정으로 재투입하여 화학반응을 반복하는 것은 이것이 수립된 공정의 일부가 아닌 한 재가공으로 간주된다. 이러한 재가공을 하기에 앞서 부산물 또는 과반응 물질의 잠재적 형성으로 인해 중간체 또는 원료 의약품의 품질이 부정적인 영향을 받지 않음을 보증하기 위하여 신중한 평가가 이루어져야 한다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

14. 물품의 부적합 처리 및 재사용

14.21 공정 중 관리 시험에서 그 단계가 불완전하다고 나타난 이후 해당 공정 단계를 계속하는 것은 정상적인 공정의 일부로 간주된다. 이는 재가공으로 간주되지 않는다.

14.3 재작업

14.30 설정된 기준 또는 규격에 부적합한 제조단위의 재작업을 결정하기 전에 부적합의 이유에 대한 조사를 수행하여야 한다.

14.31 재작업을 거친 제조단위는 재작업한 제품이 정규 공정에 따라 생산된 제품의 품질과 동등함을 보여주는 적절한 평가, 시험 및 정당한 이유가 있는 경우 안정성 시험을 실시하고 이를 문서화하여야 한다. 재작업 절차에 대한 밸리데이션 접근법으로는 종종 동시적 밸리데이션이 적절하다. 재작업 밸리데이션 계획서에는 재작업 절차, 수행방법 및 예상 결과를 정한다. 한 개 제조단위에 대해서만 재작업을 실시하는 경우 보고서를 작성하고 일단 적합으로 판정되면 제조단위를 출하할 수 있다.

14.32 재작업한 각 제조단위의 불순물 프로파일을 수립된 공정으로 제조된 제조단위와 비교하는 절차가 있어야 한다. 일상적인 시험방법이 재작업한 제조단위의 특성을 분석하기에 부적절한 경우 추가적인 시험방법을 사용하여야 한다.

14. REJECTION AND RE-USE OF METERIALS

14.1 Design and Construction

14.10 Intermediates and APIs failing to meet established specifications should be identified as such and quarantined. These intermediates or APIs can be reprocessed or reworked as described below.

The final disposition of rejected materials should be recorded.  
14.2 Reprocessing  
14.3 Reworking

**미국 Title 21 CFR Part 211**

Subpart F-생산 및 공정 관리  
Sec. 211.115 재가공  
(a) 기준 및 규격에 부합하지 않은 Batch의 재처리는 모든 표준, 기준 및 특성에 적합한지 확인하기 위한 서면으로 된 처리절차가 정립되고 따라야 한다.  
(b) 재처리는 품질보증부서의 승인없이 행할수 없다.

Subpart F-Production and Process Controls  
Sec. 211.115 Reprocessing  
(a) Written procedures shall be established and followed prescribing a system for reprocessing batches that do not conform to standards or specifications and the steps to be taken to insure that the reprocessed batches will conform with all established standards, specifications, and characteristics.  
(b) Reprocessing shall not be performed without the review and approval of the quality control unit.

**캐나다 GUI-0104**

C.02.014\_7  
설정 규격에 부합하지 못한 물질 및 원료의약품은 부적합 표시하고 격리하여야 한다. 이러한 물질은 기술한 바와 같이 반품, 재가공, 재작업 또는 폐기할 수 있다. 처리사항을 기록하여야 한다.

C02.014\_7  
Rejected materials, such as APIs, failing to meet established specifications, should be identified as such and quarantined. These materials should be returned to the vendors, reprocessed, reworked, or destroyed. Actions taken should be recorded.

## 14.2 반품

### 기 준

- 가. 반품된 제품에 대해서는 품목명, 제조번호, 수량, 반품사유, 반품업소 및 반품일과 그 처리명세 및 처리일 등 반품에 관한 내용을 기록하여야 한다.
- 나. 유통과정에서 반품된 제품은 원칙적으로 폐기하여야 한다. 다만, 다음 사항을 모두 만족한 경우에 한하여 재입고 또는 재포장할 수 있다.
- 1) 적절한 조건에서 보관되었다는 것이 확인된 경우
  - 2) 직접용기가 파손되지 않은 경우
  - 3) 사용기한 또는 유효기한이 충분히 남아 있는 경우
  - 4) 시험·검사 결과 품질기준에 맞다는 것이 확인된 경우
- 다. 재입고 또는 재포장 작업은 품질(보증)부서 책임자의 승인이 있어야 하고, 재포장을 하는 경우에는 품목 및 제조번호에 따라 재포장을 지시하며 기록서에 의하여 작업하고 적합으로 판정된 후 입고하여야 한다.
- 라. 재포장한 제품에는 제조번호 등에 재포장한 것임을 나타내는 표시를 하여야 하며, 사용기한 또는 유효기한을 변경해서는 안 된다.
- 마. 재입고 또는 재포장할 수 없는 반품인 경우에는 따로 보관하고, 규정에 따라 신속하게 폐기하여야 한다.

### 해 설

#### 1. 기준 가.

반품된 중간체 또는 원료의약품이 반품되기 전 또는 반품 도중에 보관 또는 운송되었던 조건이나 용기의 상태에서 품질이 의심되는 경우, 반품된 중간체 또는 원료의약품은 적절한 경우 재가공, 재작업 또는 폐기하여야 한다.

#### 2. 기준 나.

- 1) 반품된 중간체 또는 원료의약품은 식별되고 격리되어야 한다.
- 2) 반품 과정중의 보관조건 또는 운송조건으로 인하여 제품, 용기, 카톤 또는 표시문서의 상태가 부적절하여 그 제품의 안정성, 확인, 함량, 순도 등 품질이 의심되는 경우 그 제품의 기준규격에 적합하다는 것이 입증되지 않는 한 반품된 제품은 폐기 한다.

- 3) 반품된 제품이 재가공이 필요한 경우 적절한 절차에 따라 진행되고 기록되어야 한다.
- 4) 폐기하는 제품은 적절한 절차에 따라 진행되고 기록되어야 한다.
- 5) 반품사유가 로트 전체의 문제가 되는 경우 적절한 조사를 한다.

**3. 기준 다.**

- 1) 재입고, 재포장, 재가공 및 폐기에 대한 기준을 설정하고 그 기준에 따라 재입고, 재포장, 재가공을 할 경우 품질(보증)부서 책임자의 승인이 있어야 한다. 재포장을 하는 경우에는 품목 및 제조번호를 기록한 재포장 지시 및 기록서에 따라 재포장하고 허가된 전항목에 대하여 시험하고 적합판정 후 입고한다.
- 2) 재가공을 하는 경우에는 재가공 이전의 제조번호를 확인 할 수 있어야 하며 허가된 전항목에 대하여 전·후 모두 시험하고 기록한다.

**4. 기준 라.**

재포장한 원료의약품에는 기존 출하된 제품과 구분하여 출하 후 추적될 수 있는 새로운 제조번호(예 : 기존 제조번호에 -1, -2 등 부여)를 부여하여야 하며 사용기한 또는 유효기한을 변경하여서는 안 된다. 또한, 의약품과 직접 접촉하는 용기에도 제조번호가 표시되어있다면 재포장 후 새로운 제조번호를 표기하여야 한다.

**5. 기준 마.**

유효기한이 경과되거나 설정된 보관조건과 다르게 보관되는 등 품질에 문제가 있는 경우, 재입고 또는 재포장할 수 없는 반품인 경우에는 적절한 제품과 구획된 장소에 따로 보관하고, 폐기주기나 방법(예 : 폐기물 처리 업체와 위탁 등)을 정하고 해당 폐기내역을 기록한다.

**참고자료**

**PIC/S PART II**

14.5 반품  
 14.52 반품된 중간체 또는 원료의약품의 기록을 유지관리하여야 한다.  
 각 반품에 대한 문서에는 다음 사항이 포함되어야 한다.

- 반품한 업체명과 주소
- 반품된 중간체 또는 원료의약품, 제조번호 및 수량
- 반품 이유
- 반품된 중간체 또는 원료의약품의 사용 또는 폐기

#### 14.5 Returns

14.50 Returned intermediates or APIs should be identified as such and quarantined.

14.51 If the conditions under which returned intermediates or APIs have been stored or shipped before or during their return or the condition of their containers casts doubt on their quality, the returned intermediates or APIs should be reprocessed, reworked, or destroyed, as appropriate.

14.52 Records of returned intermediates or APIs should be maintained.

For each return, documentation should include:

- Name and address of the consignee
- Intermediate or API, batch number, and quantity returned
- Reason for return
- Use or disposal of the returned intermediate or API

#### 미국 Title 21 CFR Part 211

##### Subpart K-반품 및 재활용 의약품

##### Sec. 211.204 반품

반품된 의약품은 그 상태를 표시하고 보관해야 한다. 의약품을 반환하기 전 또는 반환도중에 이들 의약품의 유지, 보관 또는 운송 조건이나 보관 또는 운송의 결과로 인해 의약품, 용기, 카톤 또는 라벨링의 상태로 보아 의약품의 안전성, 확인, 함량, 품질 또는 순도가 의심스러운 경우, 검사, 시험 또는 기타 조사를 통해 의약품이 적절한 안전성, 확인, 함량, 품질 또는 순도 기준에 부합함이 증명되지 않으면 반환된 의약품을 모두 폐기해야 한다.

의약품을 재가공할 수 있으나, 재가공된 의약품이 적절한 표준, 규격 및 특성에 부합해야 한다. 반품기록서를 유지해야 하며, 의약품 명칭과 라벨 표시 역가, 제형, 로트번호(또는 관리번호나 배치 번호), 반품사유, 반품수량, 처리일자 및 반품의 최종 처리사항을 반품 기록서에 포함시

킨다. 반품 사유로 보아 다른 배치도 관련이 있을 것으로 의심되는 경우, 211.192(제조기록서)에 따라 적절한 조사를 실시한다. 반환된 의약품의 보관, 시험 및 재가공 절차를 문서화하고 이를 준수해야 한다.

#### Sec. 211.208 재활용

자연 재해, 화재, 사고 또는 설비 고장으로 인하여 극단적인 온도, 습도, 연기, 가스, 압력, 노후화 또는 방사선 조건을 포함해 부적절한 보관 조건에 노출되었던 의약품을 재활용하여 판매할 수 없다.

의약품이 그런 상태에 노출되었다는 의심이 드는 경우에는, (a) (해당되는 경우, 동물 시험을 포함하여) 시험과 분석 결과에 의하여 의약품이 확인, 함량, 품질, 순도 면에서 모든 기준에 부합한다는 증거가 있고, (b) 시설 조사를 통해 의약품과 관련 포장재가 재해나 사고의 결과로 부적절한 보관 조건에 노출되지 않았다는 증거가 발견되는 경우에만 재활용 작업을 할 수 있다.

해당 의약품이 적절한 확인, 함량, 품질 및 순도 기준에 부합한다는 보충적인 증거로 관능검사 결과를 활용할 수도 있다. 이 섹션의 대상이 되는 의약품의 명칭, 로트 번호 및 처리 결과를 포함한 기록서를 유지해야 한다.

### Subpart K-Returned and Salvaged Drug Products

#### Sec. 211.204 Returned drug products

Returned drug products shall be identified as such and held.

If the conditions under which returned drug products have been held, stored, or shipped before or during their return, or if the condition of the drug product, its container, carton, or labeling, as a result of storage or shipping, casts doubt on the safety, identity, strength, quality or purity of the drug product, the returned drug product shall be destroyed unless examination, testing, or other investigations prove the drug product meets appropriate standards of safety, identity, strength, quality, or purity.

A drug product may be reprocessed provided the subsequent drug product meets appropriate standards, specifications, and characteristics. Records of returned drug products shall be maintained and shall include the name and label potency of the drug product dosage form, lot number (or control number or batch number), reason for the return, quantity returned, date of disposition, and ultimate

disposition of the returned drug product. If the reason for a drug product being returned implicates associated batches, an appropriate investigation shall be conducted in accordance with the requirements of §211.192. Procedures for the holding, testing, and reprocessing of returned drug products shall be in writing and shall be followed.

Sec. 211.208 Drug product salvaging

Drug products that have been subjected to improper storage conditions including extremes in temperature, humidity, smoke, fumes, pressure, age, or radiation due to natural disasters, fires, accidents, or equipment failures shall not be salvaged and returned to the marketplace.

Whenever there is a question whether drug products have been subjected to such conditions, salvaging operations may be conducted only if there is (a) evidence from laboratory tests and assays (including animal feeding studies where applicable) that the drug products meet all applicable standards of identity, strength, quality, and purity and (b) evidence from inspection of the premises that the drug products and their associated packaging were not subjected to improper storage conditions as a result of the disaster or accident.

Organoleptic examinations shall be acceptable only as supplemental evidence that the drug products meet appropriate standards of identity, strength, quality, and purity. Records including name, lot number, and disposition shall be maintained for drug products subject to this section.

캐나다 GUI-0104

C.02.014\_8

8. 시장으로부터 반품된 원료의약품은 그 원료의약품의 품질이 적합함을 확인 되지 못하면 폐기되어야 한다.

반품된 상품은 작성된 절차에 따라 평가된 후에만 재판매가 고려될 수도 있다. 반품된 상품은 원래 판매가 되었기 때문에 반품 이유, 제품의 자연적 특성, 보관 그리고 운송 상태, 원료의약품의 조건 그리고 히스토리 그리고 경과 시간이 고려 되어져야 한다.

만약 반송 전 또는 반송하는 동안 반품된 원료의약품이 저장되거나 운송 또는 그 보관용기의 조건에 대한 품질이 의심된다면, 반송된 원

<p>료의약품은 알맞게 재가공되어지거나, 재작업 또는 파기되어야 한다.  행해진 행위의 기록은 유지되어야 한다.</p> <p>8.1 서류는 추후 재판매를 위해 반품 품목 목록에 있는 이유를 뒷받침하기 위해 이용 가능하도록 해야 한다.</p>
<p>C.02.014_8</p> <p>8. APIs returned from the market should be destroyed unless it has been ascertained that their quality is satisfactory. Returned goods may be considered for resale only after they have been assessed in accordance with a written procedure. The reason for the return, the nature of the product, the storage and transportation conditions, the API's condition and history, and the time elapsed since it was originally sold should be taken into consideration in this assessment. If the conditions under which returned APIs have been stored or shipped before or during their return or the condition of their containers casts doubt on their quality, the returned APIs should be reprocessed, reworked, or destroyed, as appropriate. Records of any action taken should be maintained.</p> <p>8.1 Documentation should be available to support the rationale to place returned goods into inventory for further resale.</p>

### 14.3 용매의 회수

<b>기 준</b>
<p>가. 재사용 또는 다른 승인된 물질과 혼합 이전에 용매를 해당 기준에 부합하도록 회수 절차를 관리한다면 용매를 회수하여 동일 공정 또는 다른 공정에 사용할 수 있다.</p> <p>나. 회수된 용매의 사용은 적절히 문서화하여야 한다.</p>

<b>해 설</b>
------------

#### 1. 기준 가.

용매와 시약은, 사용될 수 있는 모든 제조 공정에 대한 적합성이 적절한 시

힘으로 확인되는 경우 새로운 것과 회수된 것을 혼합할 수 있다.

## 2. 기준 나.

- 1) 회수에 대한 승인된 절차가 존재하고 회수된 물질의 용도에 적합한 규격에 부합한다면 반응물, 중간체 또는 원료의약품의 회수(예; 모액 또는 여액으로부터)는 허용되는 것으로 간주된다.
- 2) 회수된 용매, 모액 및 기타 회수 물질의 사용은 적절히 문서화하여야 한다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 14.4 용매 및 물질의 재사용

14.41 재사용 또는 다른 승인된 물질과 혼합 이전에 용매가 해당 기준에 부합하도록 회수 절차를 관리하고 모니터한다면 용매를 회수하여 동일 공정 또는 다른 공정에 사용할 수 있다.

##### 14.4 Recovery of Materials and Solvents

14.40 Recovery(e.g. from mother liquor or filtrates) of reactants, intermediates, or the API is considered acceptable, provided that approved procedures exist for the recovery and the recovered materials meet specifications suitable for their intended use.

14.41 Solvents can be recovered and reused in the same processes or in different processes, provided that the recovery procedures are controlled and monitored to ensure that solvents meet appropriate standards before reuse or co-mingling with other approved materials.

14.42 Fresh and recovered solvents and reagents can be combined if adequate testing has shown their suitability for all manufacturing processes in which they may be used.

14.43 The use of recovered solvents, mother liquors, and other recovered materials should be adequately documented.

### 가이드라인 Link

1. Guidance for Industry

Manufacturing, Processing, or Holding Active Pharmaceutical Ingredients

E. Control of Recovered Solvents, Mother Liquors, and Second Crops

15. 불만처리 및 회수

기 준

가. 제품에 대한 불만을 효과적으로 처리하기 위하여 불만처리규정을 작성하고 불만처리위원회를 구성하여 운영하여야 한다.

나. 소비자로부터 불만을 접수한 경우에는 신속하게 불만내용을 조사하여 그 원인을 규명하고, 재발방지대책을 마련하며 소비자에게 적절한 조치를 하여야 한다.

다. 불만처리기록에는 다음 사항이 포함되어야 한다.

- 1) 제품명 및 제조번호
- 2) 불만제기자의 이름 및 연락처
- 3) 불만 접수 연월일
- 4) 불만내용
- 5) 불만처리 결과 및 조치사항

라. 출하된 제품에 중대한 결함이 있는 경우에는 신속히 조치하고 그 기록을 보존하여야 하며, 재발방지대책을 수립하여 시행하여야 한다.

마. 회수품은 격리·보관하고 정해진 규정에 따라 조치하여야 한다.

바. 제품이 결함이 있거나 결함이 있는 것으로 의심되어 회수를 하고자 할 때에는 제품이 유통된 모든 국가의 관계 당국에 적절한 방법으로 알려야 한다.

해 설

1. 기준 가.

의약품 품질에 대한 불만이 발생한 경우 필요 시 제조기록과 시험기록의 점검·확인, 보관검체의 시험 등을 하고 그 결과에 따라 적절히 조치한다. 불만사항을 처리하고 이에 대한 조치사항을 결정하는 책임자가 지정되어 있어야 하며, 불만의 접수를 포함한 불만에 대한 전반적인 관리를 담당하는

담당자를 지정해 처리하여야 한다.

## 2. 기준 나.

- 1) 소비자로부터 구두(口頭), 전화 또는 문서로 받은 품질에 관한 모든 불만을 접수한 경우 불만처리규정에 의한 절차에 따라 기록하고 조사한다.
- 2) 다음 사항이 포함된 불만처리기록서를 작성하는 것이 권장된다.
  - 가) 불만제기자의 이름 및 주소
  - 나) 불만을 접수한 사람의 이름, 직위 및 전화번호
  - 다) 불만의 내용(제품명(원료의약품) 및 제조번호 포함)
  - 라) 불만을 접수한 날짜
  - 마) 최초로 취한 조치(날짜 및 담당자 이름 포함)
  - 바) 추적 조사한 내용
  - 사) 불만제기자에 대한 대응(날짜 포함)
  - 아) 불만에 대한 최종 결정
  - 자) 조치 사항 및 재발 방지 대책
- 3) 불만처리기록서는 해당 원료의약품 유효기간 만료 이후 최소 1년 또는 불만 사항 접수 이후 1년 중에서 더 긴 기간 동안 보관한다.

## 3. 기준 라. 마.

- 1) 출하 후에 품질 불량으로 판명된 제품 또는 그러한 의심의 여지가 있는 원료의약품 또는 중간체에 대해서 신속하고 효과적으로 시장으로부터 회수하기 위해 그 회수 방법과 원인규명, 개선조치, 회수품의 보관관리, 처리방법 등에 대한 절차서를 만들고 이를 준수하여야 한다.
- 2) 절차서에는 다음의 내용이 포함될 수 있다.
  - 가) 회수한 제품을 보관할 경우에는 그 제품을 구분해서 일정 기간 보관하고 적절하게 처리하는 것.
  - 나) 회수의 내용을 기재한 회수 처리 기록을 작성하여 보관하고, 품질 부문 및 제조 관리자에게 문서상으로 보고하는 것. 단, 해당 회수에 이른 이유가 해당 제조실에 기인하는 것이 아닌 것이 확실하면 보고가 없어도 된다.
- 3) 품질 보증 책임자에게 다음에 해당하는 업무를 시켜야 한다.
  - 가) 회수한 의약품을 구분해서 일정 기간 보관했다가, 적정하게 처리하는 것.
  - 나) 회수의 내용을 기재한 기록을 작성하여 총괄 제조 판매 책임자에게 문

서상으로 보고한다.

- 4) 약사법령에 따라 안전성, 유효성에 문제가 있는 의약품에 대하여는 지체 없이 유통 중인 의약품을 회수하거나 회수에 필요한 조치를 한다.
- 5) 필요한 경우 관계기관 및 고객에게 통보한다.

#### 4. 기준 바.

심각하거나 잠재적으로 생명에 위협을 줄 수 있는 경우 식품의약품안전처에 알려야 한다.

#### 참고자료

#### PIC/S PART II

##### 15. 불만처리 및 회수

15.10 구두 또는 서면으로 접수된 품질과 관련된 모든 불만은 문서화된 절차에 따라 기록하고 조사하여야 한다.

15.11 불만기록에는 다음 사항을 포함하여야 한다.

- 불만제기자의 성명과 주소
- 불만 제출자의 성명(해당하는 경우 직책)과 전화번호
- 불만의 내용(원료의약품명과 제조번호 포함)
- 불만접수 연월일
- 최초 조치 사항(조치 일자 및 조치자 신원 포함)
- 모든 사후 조치 사항
- 불만제기자에게 제공한 답변(답변일자 포함)
- 중간체 또는 원료의약품 제조단위 또는 로트에 대한 최종 결정

15.12 경향성, 제품관련 빈도 및 심각성을 평가하여 추가 시정 조치 및 적절한 경우 즉각적인 시정 조치를 취하기 위하여 불만 기록을 보존하여야 한다.

15.13 중간체 또는 원료의약품의 회수를 고려하여야 하는 상황을 정하는 문서화된 절차가 있어야 한다.

15.14 회수 절차에는 해당 정보 평가 관련자, 회수 개시방법, 회수 사안 통지 대상자, 회수 물품 처리방법을 정하여야 한다.

##### 15. COMPLAINTS AND RECALLS

15.10 All quality related complaints, whether received orally or in writing,

should be recorded and investigated according to a written procedure.

15.11 Complaint records should include:

- Name and address of complainant;
- Name (and, where appropriate, title) and phone number of person submitting the complaint;
- Complaint nature (including name and batch number of the API);
- Date complaint is received;
- Action initially taken (including dates and identity of person taking the action);
- Any follow-up action taken;
- Response provided to the originator of complaint (including date response sent); and
- Final decision on intermediate or API batch or lot.

15.12 Records of complaints should be retained in order to evaluate trends, product-related frequencies, and severity with a view to taking additional, and if appropriate, immediate corrective action.

15.13 There should be a written procedure that defines the circumstances under which a recall of an intermediate or API should be considered.

15.14 The recall procedure should designate who should be involved in evaluating the information, how a recall should be initiated, who should be informed about the recall, and how the recalled material should be treated.

15.15 In the event of a serious or potentially life-threatening situation, local, national, and/or international authorities should be informed and their advice sought.

## 미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart J - 기록서 및 보고서

sec. 211.198 불만 기록

- (a) 의약품과 관련하여 문서 및 구두로 접수된 모든 불만의 처리에 관한 절차 문서를 확립하고 이를 준수해야 한다. 이 절차 문서에는 의약품의 규격 부적합 가능성과 관련된 모든 불만을 QCU가 검토하고 그런 의약품에 대하여 211.192(제조기록서 검토)에 따른 조사의 필

요성과 관련된 결정에 대한 조항이 포함되어야 한다. 또한 상기 절차문서는 불만이 이 챕터 섹션 310.305 (약물유해에 관한정보) 및 514.80 (승인신약에 대한 기록/보고)에 의거하여 FDA에 보고해야 하는 심각하고 예상치 못한 이상 반응에 해당되는지 결정하는 검토 절차도 포함해야 한다.

- (b) 각 불만에 대한 기록서를 의약품 불만 관리 파일에 보관해야 한다. 그러한 의약품 불만 관리 파일을 관련 의약품이 제조, 가공 또는 포장되었던 시설에서 보관해야 하며 또는 파일의 기록서를 다른 시설에 대한 실사 시에 용이하게 활용할 수 있는 경우에는 다른 시설에 보관할 수도 있다. 의약품과 관련된 기록서는 해당 의약품의 유효기간 만료 이후 최소 1년 또는 불만 사항 접수 이후 1년 중에서 더 긴 기간 동안 보관한다. 211.137의 면제 조항에 따라 유효일자 표기가 면제되는 일부 OTC 의약품인 경우에는, 해당 의약품의 유통 이후 3년 동안 기록서를 보관해야 한다.
- (1) 불만 기록서는 다음 정보를 포함해야 한다. 의약품의 명칭 및 함량, 로트 번호, 불만 제기자의 이름, 불만 내용, 불만 제기자에게 보낸 답변.
- (2) 211.192에 의한 조사가 실시된 경우, 조사 결과 및 조치 사항도 불만 기록서에 기록한다. 조사 기록 또는 그 사본을 211.180(c)에 따라 조사가 실시된 시설에서 보관한다.
- (3) 211.192에 의한 조사가 실시되지 않은 경우, 조사가 불필요하다고 판단한 이유와 그 결정을 내린 책임자 이름을 불만 기록서에 기록한다.

## Subpart J - Records and Reports

### Sec. 211.198 Complaint files

- (a) Written procedures describing the handling of all written and oral complaints regarding a drug product shall be established and followed. Such procedures shall include provisions for review by the quality control unit, of any complaint involving the possible failure of a drug product to meet any of its specifications and, for such drug products, a determination as to the need for an investigation in accordance with 211.192. Such procedures shall include provisions for review to determine whether the complaint represents a serious and unexpected adverse drug experience which

is required to be reported to the Food and Drug Administration in accordance with 310.305 and 514.80 of this chapter

- (b) A written record of each complaint shall be maintained in a file designated for drug product complaints. The file regarding such drug product complaints shall be maintained at the establishment where the drug product involved was manufactured, processed, or packed, or such file may be maintained at another facility if the written records in such files are readily available for inspection at that other facility. Written records involving a drug product shall be maintained until at least 1 year after the expiration date of the drug product, or 1 year after the date that the complaint was received, whichever is longer. In the case of certain OTC drug products lacking expiration dating because they meet the criteria for exemption under 211.137, such written records shall be maintained for 3 years after distribution of the drug product.
- (1) The written record shall include the following information, where known: the name and strength of the drug product, lot number, name of complainant, nature of complaint, and reply to complainant.
  - (2) Where an investigation under 211.192 is conducted, the written record shall include the findings of the investigation and follow up. The record or copy of the record of the investigation shall be maintained at the establishment where the investigation occurred in accordance with 211.180(c).
  - (3) Where an investigation under 211.192 is not conducted, the written record shall include the reason that an investigation was found not to be necessary and the name of the responsible person making such a determination.

#### 캐나다 GUI-0104

##### C.02.012\_3

- 3.1 헬스 캐나다에 회수사실을 알려야 한다.
- 3.2 회수 작업은 근무시간 이건 아니건 언제든 투입될 수 있어야 한다.
- 3.3 회수 절차 및 진행 정도를 정기적으로 평가하고 이슈의 최종보고서를 작성한다.(최종협의 내용 포함)

C.02.015\_7

7. 생산, 분배 그리고 에이전트, 브로커, 재포장업자 그리고 재라벨업자를 포함한 수출에 관련된 모든 업체는 구두 또는 서면으로 품질 관련된 불만을 기록하고 조사할 수 있는 작성된 절차에 따라 시스템을 가지고 있어야 한다.
- 7.1 만약 유효기간이 남은 경우, 에이전트, 브로커, 거래자, 분배자, 재포장업자 또는 재라벨업자들은 추후 조치를 결정하기 위해 최초 원료의약품 제조업자와 함께 원료의약품이 공급된 고객 또는 규제당국의 불만 또는 리콜 조사는 적합한 당사자들에 의해 시행되어야 하고 문서로 기록되어야 한다.
- 7.2 여기서 최초 원료의약품 제조자가 불만에 대해 언급을 하면 에이전트, 브로커, 거래자, 분배자, 재포장업자 또는 재라벨업자에 의해 보관된 (유지된) 불만에 대한 기록은 최초 원료의약품 제조자로부터 받은 대답을 모두 포함하고 있어야 한다. (날짜와 제공된 정보 포함)

C02.12 3

- 3.1 Health Canada should be notified of the recall.
- 3.2 The recall procedure should be capable of being put into operation at any time, during and outside normal working hours.
- 3.3 The progress and efficacy of the recall should be assessed and recorded at intervals, and a final report should be issued (including a final reconciliation).

C02.15 7

7. All establishments involved in the production, distribution and importation, including agents, brokers, re-packagers and re-labellers should have a system in place to record and investigate all quality related complaint, whether received orally or in writing, in accordance with written procedures.
- 7.1 If the situation warrants, the agents, brokers, traders, distributors, re-packagers, or re-labellers should review the complaint with the original API fabricator in order to determine whether any further action, either with other customers who may have received this API or with the regulatory authority, or both, should be initiated. The investigation into the cause for the complaint or recall should be conducted and documented by the appropriate party.

7.2 Where a complaint is referred to the original API fabricator, the record maintained by the agents, brokers, traders, distributors, re-packagers, or re-labellers should include any response received from the original API fabricator (including date and information provided).

**일본 MHLW Ordinance No. 179**

제17조 회수 관리

제조업자는 제품이 품질 관한 사유에 의해 회수를 할 때는 미리 지정한 사람에게, 순서에 의거하여 다음에 해당하는 업무를 시켜야 한다.

- (1) 회수한 제품을 보관할 경우에는 그 제품을 구분해서 일정 기간 보관하고 적절하게 처리하는 것.
- (2) 회수의 내용을 기재한 회수 처리 기록을 작성하여 보관하고, 품질 부문 및 제조 관리자에게 문서상으로 보고하는 것. 단, 해당 회수에 이른 이유가 해당 제조실에 기인하는 것이 아닌 것이 확실하면 보고가 없어도 된다.

Article 17 Handling of Recall

A Manufacturer, Etc. shall, when taking a recall because of the quality, etc. of a Product, have person(s), designated in advance, perform the following duties in accordance with the Operating Procedures, Etc.:

- (1) In case where the Manufacturer, Etc. retains the recalled Products, to store them separately for a certain period and to properly dispose of them thereafter;
- (2) To prepare and maintain records of details of the recall, and to report in writing to the Quality Control Department and the Product Control Manager, unless it is evident that the reason of the recall is not attributable to the manufacturing site

**16. 위탁제조업자(시험실 포함)**

**기 준**

원료의약품의 제조 또는 시험의 위탁자 및 수탁자의 관리는 「의약품 등

의 제조업자 및 수입자의 시설기준령」에서 정하는 바에 따른다.

**<시설기준령> 제4조(위탁에 의한 시설 및 기구 이용)**

- ① 의약품등의 제조업자는 의약품등의 제조 또는 시험을 다른 의약품등의 제조업자 등에게 위탁하는 경우에는 제3조제1항에 따른 시설 및 기구 중 위탁한 업무에 관련되는 시설 및 기구를 갖추지 아니할 수 있다.
- ② 제1항에 따라 의약품등의 제조업자가 의약품등의 제조 또는 시험을 다른 의약품등의 제조업자 등에게 위탁하는 경우 그 수탁자의 범위와 위탁자 및 수탁자의 준수사항은 총리령으로 정한다.

**<시설기준령 시행규칙> 제11조(수탁자의 범위와 준수사항 등)**

- ① 영 제4조제1항에 따라 의약품등의 제조업자가 의약품등의 제조 또는 시험을 다른 의약품등의 제조업자 등에게 위탁하는 경우 그 수탁자의 범위는 다음 각 호와 같다.
  - 1. 제조의 수탁자. 다만, 나목 및 다목의 수탁자는 의약품의 제조 또는 시험을 위탁하는 경우에만 해당한다.
    - 가. 의약품등의 제조업자
    - 나. 의약품등 외의 물품 제조업자로서 자동차어로졸 충전, 연필 제조, 가스 주입, 도금, 주물, 단조, 판금, 사출, 인쇄, 코팅, 도장, 멸균, 직조, 타면, 덴타 또는 설계에 관한 공정을 수행하는 자
    - 다. 의약품등 외의 물품 제조업자로서 부분품 또는 부품의 제조를 전문으로 하는 자
    - 라. 의약품등 외의 물품 제조업자로서 원료의약품의 합성공정 중 수소화 반응 공정을 수행하는 자
  - 2. 시험의 수탁자
    - 가. 특별시·광역시·도 및 특별자치도의 보건환경연구원
    - 나. 법 제67조에 따라 조직된 사단법인인 한국의약품수출입협회
    - 다. 의약품등의 제조업자
    - 라. 법 제73조에 따라 식품의약품안전처장이 의약품등의 품질검사를 위하여 지정하는 기관
- ② 제1항에도 불구하고, 「마약류 관리에 관한 법률」에 따른 마약, 향정신성의약품 및 이를 원료로 하는 의약품의 제조 또는 시험을 위탁하는 경우 그 수탁자의 범위는 다음 각 호의 구분에 따른다.
  - 1. 마약: 「마약류 관리에 관한 법률」 제21조에 따라 마약 제조품목허

가를 받은 마약류제조업자

2. 향정신성의약품: 「마약류 관리에 관한 법률」 제21조에 따라 향정신성의약품 제조품목허가를 받은 마약류제조업자
  3. 마약 및 향정신성의약품을 원료로 하는 의약품: 「마약류 관리에 관한 법률」 제2조제5호다목에 따른 마약류원료사용자
- ③ 영 제4조제1항에 따라 의약품등의 제조업자가 의약품등의 제조 또는 시험을 다른 의약품등의 제조업자 등에게 위탁하는 경우 위탁자 및 수탁자의 준수사항은 다음 각 호와 같다.
1. 의약품등 제조 또는 시험의 위탁자는 제조 또는 시험이 적절하게 이루어지도록 수탁자에 대한 관리·감독을 철저히 하고, 수탁자로부터 제조 및 품질관리의 기록에 관한 서류를 받아 3년 이상 보존할 것
  2. 의약품등 제조의 위탁자는 제품표준서를 작성하여 수탁자에게 제공하고, 수탁자는 이를 기준으로 제품마다 제조관리기준서 및 품질관리기준서를 작성하여 그 기준서에 따른 기록에 관한 서류를 위탁자에게 제출하고 수탁 제조 시 사용한 첨가제 및 용기 등에 대한 품질관리를 철저히 할 것
  3. 의약품등 시험의 위탁자는 위탁시험에 따른 기준 및 시험방법과 시험용 검체(檢體)를 수탁자에게 제공하며, 수탁자는 각 검체에 대한 시험 기록에 관한 서류를 위탁자에게 제출하고 수탁시험에 필요한 시약 및 표준품 등의 관리를 철저히 할 것
  4. 의약품등의 제조 또는 시험의 수탁자는 제조 공정에 따른 제조 또는 시험에 필요한 시설 및 기구를 갖추고, 그 최종 제품의 품질관리를 철저히 할 것

## 해 설

- 가. 모든 수탁제조업자(시험실 포함)는 이 별표에 규정한 의약품 제조 및 품질관리기준을 준수하여야 한다. 교차오염을 방지하고 추적가능성을 유지관리하기 위하여 특별한 주의를 기울여야 한다.
- 나. 위탁업체는 수탁제조업자(시험실 포함)가 수탁 제조소에서 실시하는 특정 작업이 의약품 제조 및 품질관리기준을 준수하는지 보증하기 위하여 평가해야 한다.
- 다. 품질관리업무를 포함하여 위탁업체와 수탁업체 간 의약품 제조 및 품질관리기준의 책임을 상세하게 정한 양자 간 서면 계약이 있어야 한다.

- 서면 계약서에는 관련 법령에서 규정하고 있는 사항에 대해 구체적인 책임을 명확하게 기술해야 하며, 계약에 관한 사항은 GMP와 계약 기술에 대하여 적절한 지식을 보유한 직원 또는 부서에서 담당한다.
- 라. 위·수탁계약은 위탁업체가 수탁업체 시설의 의약품 제조 및 품질관리 기준 준수여부를 감사할 수 있도록 하여야 한다.
  - 마. 재위탁이 허용되는 경우 수탁업자는 재위탁 사항에 대한 위탁업자의 사전 평가 및 승인을 받지 않고 계약에 따라 자신에게 위탁된 업무 중 어떤 것도 제3자에게 위탁하여서는 아니 된다.
  - 바. 제조 및 시험실 기록은 작업을 행하는 제조소에 보관하여야 하며 즉시 사용할 수 있어야 한다.
  - 사. 공정, 설비, 시험방법, 규격 또는 기타 계약 요건의 변경은 위탁자가 이를 알고 승인하지 않는 한 변경되어서는 안 된다
  - 아. 수탁제조업자는 위탁자가 품질 평가에 관련된 모든 기록에 접근이 가능하도록 해야 한다. 기업기밀 및 노하우에 해당하는 부분의 공개는 협의하여 진행한다.
  - 자. 시험을 진행하는 수탁업체의 원료의약품 규격은 최신 규정에 따라야 한다.

## PIC/S PART II

16. CONTRACT MANUFACTURERS (INCLUDING LABORATORIES)
- 16.10 All contract manufacturers (including laboratories) should comply with the GMP defined in this Guide. Special consideration should be given to the prevention of cross-contamination and to maintaining traceability.
  - 16.11 Contract manufacturers(including laboratories) should be evaluated by the contract giver to ensure GMP compliance of the specific operations occurring at the contract sites.
  - 16.12 There should be a written and approved contract or formal agreement between the contract giver and the contract acceptor that defines in detail the GMP responsibilities, including the quality measures, of each party.
  - 16.13 The contract should permit the contract giver to audit the contract acceptor's facilities for compliance with GMP.
  - 16.14 Where subcontracting is allowed, the contract acceptor should not pass to a third party any of the work entrusted to him under

the contract without the contract giver's prior evaluation and approval of the arrangements.

16.15 Manufacturing and laboratory records should be kept at the site where the activity occurs and be readily available.

16.16 Changes in the process, equipment, test methods, specifications, or other contractual requirements should not be made unless the contract giver is informed and approves the changes.

#### 미국 Title 21 CFR Part 200

Sec.200.10 수탁제조업자 (시험실 포함)

- (a) 음식, 약 그리고 화장품에 대한 연방법 section 704(a)는 처방약들이 제조, 가공, 포장 또는 보관하는 실험실, 공장, 창고 또는 회사의 감사를 인가한다.
- (b) FDA는 많은 의약품 제조소가 테스트하는 실험실, 포장업체 또는 라벨업체 계약 그리고 맞춤 분쇄기 그리고 제조원의 시설의 연장선으로서 사용하는 외부 설비에 대해 외부 독립 설비를 사용하는 것을 알고 있다.
- (c) FDA는 특히 제조자, 신청자 또는 스폰서의 제품이 음식, 약 그리고 화장품 연방법 준수하는 것과 관련하여 외부 설비 감사를 하는 동안 얻은 어떠한 정보를 의약품 제조소 또는 신약신청자 또는 신약 투자자에게 공개할 권리를 가지고 있다.FDA의 역할은 그러한 계약을 승인함으로써 인해 외부 설비 공개를 인가한다.
- (d) FDA는 위탁시설에 의해 약 제조자로부터 제공되지 않을 수 있는 기업비밀인 분석 밸리데이션 그리고 분석방법 그리고 control 절차는 고려하지 않는다.

Sec.200.10 Contract facilities (including consulting laboratories) utilized as extramural facilities by pharmaceutical manufacturers

- (a) Section 704(a) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act specifically authorizes inspection of consulting laboratories as well as any factory, warehouse, or establishment in which prescription drugs are manufactured, processed, packed, or held.
- (b) The Food and Drug Administration is aware that many manufacturers of pharmaceutical products utilize extramural independent contract

facilities, such as testing laboratories, contract packers or labelers, and custom grinders, and regards extramural facilities as an extension of the manufacturer's own facility.

(c) The Food and Drug Administration reserves the right to disclose to the pharmaceutical manufacturer, or to the applicant of a new drug application (NDA) or to the sponsor of an Investigational New Drug (IND) Application, any information obtained during the inspection of an extramural facility having a specific bearing on the compliance of the manufacturer's, applicant's, or sponsor's product with the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. The Food and Drug Administration's position is that by the acceptance of such contract work, the extramural facility authorizes such disclosures.

(d) The Food and Drug Administration does not consider results of validation studies of analytical and assay methods and control procedures to be trade secrets that may be withheld from the drug manufacturer by the contracted extramural facility.

## 캐나다 GUI-0104

### C.02.012\_11

11. 라벨, 포장, 생산을 행하는 계약자들이 준수함을 보장한다.

11.1 라벨/포장 또는 제조에 대한 모든 협의는 관련 원료의약품에 대한 현재 규정을 따라야 한다.

11.2 관련 당사자들 사이에 관련된 포장/라벨 또는 제조를 포함하는 서면 계약이 있어야 한다. 계약서는 생산, 포장, 라벨 그리고 원료의약품 품질 관리에 관한 각각의 GMP 의무를 명확히 해야 한다.

11.2.1 계약서의 기술적인 부분은 GMP와 제약기술에 대해 적절한 지식을 가지고 있는 직원에 의해 작성되어야 한다.

11.2.2 계약서는 계약자의 시설이 GMP를 준수하는지 감사할 수 있도록 위탁자에게 허용한다.

11.2.3 계약서는 최소한 누구에게 책임이 있는지 명확히 밝혀야 한다.

11.2.3.1 구매, 샘플링, 시험과 물질의 승인

11.2.3.2 생산진행, 품질, 공정관리

11.2.3.3 공정 벨리데이션

11.2.4 위탁자의 협의 승인과 승인서 없이 하청계약을 할 수 없습니다.

- 11.2.5 계약서는 배급업자의 품질관리 부서 또는 로트 또는 배치를 판매하는 수입업자가 각각의 제조된 로트 또는 배치가 원료의약품에 관한 현재 규정을 따르고 있는지 보장할 수 있는 방법을 명시해야 한다.(해당되는 경우)
- 11.2.6 계약서에는 원료, 포장재, 중간체, 원료의약품이 부적될 경우 취급에 대하여 설명해야 한다.
- 11.3 계약자의 불만/리콜 절차는 불평이나 의심되는 결함일 경우 배급업자 또는 수입업자가 약의 품질 평가에 관련된 모든 기록에 접근이 가능한지 명시해야 합니다.
- 11.4 제작자, 포장업체/라벨업체, 배급업자 또는 수입업자는 만약 해당된다면 해당 원료의약품 관련 현재 규정과 기타 법적 요구에 따라 정확하게 체결된 작업을 수행을 하기 위한 필요한 모든 정보를 계약자에게 제공해야 한다. 제작자, 포장업체/라벨업체, 배급업자 또는 수입업자는 계약자가 제품, 작업이나 시험이 부지, 설비, 직원, 기타 재료나 제품에 위험을 야기할 수도 있다는 모든 문제를 충분히 인지하게 해야 한다.
- 11.4.1 위탁자가 변경사항에 대해 모르고 있고 변경승인을 하지 않는 한 공정, 설비, 시험법, 기준이나 기타 계약 요구사항을 변경할 수 없다.
- 11.5 제작자, 포장업체/라벨업체, 배급업자 또는 수입업자는 가이드라인에 기술된 GMP의 원칙에 따라 요구된 작업 또는 테스트를 수행하기 위한 계약자의 지속적인 능력 평가를 책임져야 한다.
- 11.5.1 캐나다에서 제조, 포장, 라벨 그리고 시험된 원료의약품 배급업자는 캐나다 제조업자 또는 포장업체/라벨업체 또는 시험자가 만든 관련되고 유효한 캐나다 설립증 사본만 요구된다.
- 11.5.2 외국에서 제조, 포장/라벨 또는 시험된 원료의약품 수입업자는 Health Canada에 있는 일반 Notice to Stake holders(이해관계자들에게 고시) - 활성성분을 위한 수정된 음식 및 약 규정에 설명되어 있는 요구사항들을 충족시켜야 한다.
22. GMP에 요구되어지는 수탁자의 테스트 실행을 보증하기위해 :
- 22.1 캐나다에 있는 연구소의 경우 설립허가가 있어야 합니다. 해외 사이트의 경우 헬스캐나다의 해외 설립 허가 목록(Health Canada's policy document entitled Guidance on Evidence to Demonstrate Drug GMP Compliance of Foreign Sites (GUI-0080)에 등재되어

있어야 합니다.

22.2 원료의약품, 중간체, 원료, 포장 등을 외부의뢰 하는 시험하는 계약은 최신 규정을 따르고,

22.3 관련 당사자 간 테스트 실행에 대한 모든 내용은 서면 계약이 있어야 한다. 그 계약은 외부 시험에 관하여 당사자들의 책임을 명확히 해야 한다.

22.3.1 계약서의 기술적인 부분은 분석과 GMP에 적절한 지식을 가지고 있는 직원이 작성한다.

22.3.2 계약서는 계약자의 시험시설 감사를 허용한다.

22.3.3 계약서는 최소한 누구에게 책임이 있는지 명확히 한다.:

22.3.3.1 샘플 테스트 이전의 수집, 운송 및 보관조건,

22.3.3.2 안정성 샘플의 보관 조건 (해당하는 경우),

22.3.3.3 사용되는 시험방법, 밸리데이션과 기준,

22.3.3.4 분석결과와 문서지원(additional guidance under interpretations of C.02.021).

22.3.4 하청은 계약자의 허락없이 진행할 수 없다.

#### C02.012\_11

11. To ensure compliance of contractors performing fabrication or packaging /labelling:

11.1 All arrangements for contract fabrication or packaging/labelling should be in accordance with the current regulatory filing for the API concerned.

11.2 There should be a written agreement covering the fabrication or packaging/labelling arranged among the parties involved. The agreement should specify their respective GMP responsibilities relating to the fabrication or packaging/labelling and quality control of the API.

11.2.1 Technical aspects of the agreement should be drawn up by qualified personnel suitably knowledgeable in pharmaceutical technology, and GMP.

11.2.2 The agreement should permit the contract giver to audit the facilities of the contractor for compliance with GMP.

11.2.3 The agreement should clearly describe as a minimum who is responsible for:

- 11.2.3.1 purchasing, sampling, testing and releasing materials;
  - 11.2.3.2 undertaking production, quality, and in-process controls; and
  - 11.2.3.3 process validation.
- 11.2.4 No subcontracting of any work should occur without written authorization by the contract giver and approval of the arrangements.
- 11.2.5 The agreement should specify the way in which the quality control department of the distributor or importer releasing the lot or batch for sale, ensures that each lot or batch has been fabricated and packaged/labelled in compliance with the current regulatory filing for the API concerned, if applicable.
- 11.2.6 The agreement should describe the handling of raw materials, packaging materials, intermediates, and APIs if they are rejected.
- 11.3 The contractor's complaint/recall procedures should specify that any records relevant to assessing the quality of a drug product in the event of complaints or a suspected defect are accessible to the distributor or importer.
- 11.4 The fabricator, packager/labeller, distributor, or importer should provide the contractor with all the information necessary to carry out the contracted operations correctly in accordance with the current regulatory filing associated to the API concerned, if applicable, and any other legal requirements. The fabricator, packager/labeller, distributor, or importer should ensure that the contractor is fully aware of any problems associated with the product, work or tests that might pose a hazard to premises, equipment, personnel, other materials or other products.
- 11.4.1 Changes in the process, equipment, test methods, specifications, or other contractual requirements should not be made unless the contract giver is informed and approves the changes.
- 11.5 The fabricator, packager/labeller, distributor, or importer should be responsible for assessing the contractor's continuing competence to carry out the work or tests required in accordance with the principles of GMP described in these guidelines.
- 11.5.1 Distributors of APIs fabricated, packaged/labelled and tested

at Canadian sites should be required only to have a copy of the relevant valid Canadian establishment licence held by the Canadian fabricator or packager/labeller or tester.

11.5.2 Importers of APIs fabricated, packaged/labelled, or tested at a foreign site should meet the requirements described in Health Canada's general Notice to Stakeholders - Amended Food and Drugs Regulations for Active Ingredients.

22. To ensure compliance of contractors conducting testing required under Part C, Division 2 of the Food and Drug Regulations:

22.1 A Canadian contract laboratory must have a relevant valid current establishment licence. A foreign testing site must be listed on a Canadian establishment licence, as described in Health Canada's policy document entitled Guidance on Evidence to Demonstrate Drug GMP Compliance of Foreign Sites (GUI-0080),

22.2 All arrangements for external testing are in accordance with the current regulatory filing for the API concerned if applicable, including the testing of intermediates, raw materials, packaging materials and all other necessary testing required by Part C, Division 2 of the Food and Drug Regulations, and

22.3 There is a written agreement covering all activities of testing between the contract laboratory and the parties involved. The agreement specifies their respective responsibilities relating to all aspects of testing.

22.3.1 Technical aspects of the agreement are drawn up by qualified personnel suitably knowledgeable in analysis and GMP,

22.3.2 The agreement permits audit of the facilities and operations of the external laboratory,

22.3.3 The agreement clearly describes, as a minimum, who is responsible for:

22.3.3.1 collection, transportation and storage conditions of samples before testing,

22.3.3.2 keeping stability samples at predetermined temperatures and humidity, if applicable,

22.3.3.3 testing methods to be used, limits and test method validation, and  
 22.3.3.4 retention of analytical results and supporting documentation (additional guidance under interpretations of C.02.021).  
 22.3.4 No subcontracting of any work should occur without written authorization.

**일본 MHLW Ordinance No. 136**

제7조 제조업자 계약  
 의약품 제조 판매업자는 제조업자 등의 제조 관리 및 품질 관리의 적정하고 원활한 실시를 확보하기 위해 제품의 제조업자 등과 다음에 제시하는 사항을 결정하는 이를 품질 관리 업무 순서서등에 기재하여야 한다.

- (1) 해당 제조업자 등의 제조 및 기타 제조에 관계하는 업무(이하 이 조에서 "제조 업무"라 한다.)의 범위 및 해당 제조 업무에 관련된 제조 관리 및 품질 관리 및 출하에 관한 절차
- (2) 제조 방법, 시험 검사 방법 등에 관한 기술적 조건
- (3) 해당 제조 업무가 적정하고 원활한 제조 관리 및 품질 관리 하에 이루어지는 데 대한 제조 판매업자에 의한 정기적 확인
- (4) 해당 제품의 운반 및 수수시의 품질 관리 방법
- (5) 제조 방법, 시험 검사 방법 등에 대한 변경이 해당 제품의 품질에 영향을 끼친다고 생각하는 경우의 제조 판매업자에 대한 사전 연락 방법 및 책임자
- (6) 해당 제품에 대해 얻은 정보 중 다음에 제시하는 것에 대한 제조 판매업자에 대한 신속한 연락 방법 및 책임자
  - 가. 해당 제품에 관련된 제조, 수입 또는 판매 중지 및 회수, 폐기 등과 기타 보건상 위해의 발생 또는 확대를 방지하기 위해서 강구된 조치에 관한 정보
  - 나. 그 기타 해당 제품의 품질 등에 관한 정보
- (7) 기타 필요한 사항

**가이드라인 Link**

1. Guidance for Industry Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreement

## 17. 세포배양 및 발효에 의해 제조된 원료의약품

### 17.1 일반사항

#### 기 준

- 가. 세포배양 및 발효 공정은 배지, 완충제와 같은 원료들로 인해서 미생물학적 오염이 발생할 수 있으므로, 제조 공정 중 적절한 단계에서 미생물 부하, 바이러스성 오염, 엔도톡신 등을 관리하고 모니터링해야 한다.
- 나. 오염의 위험을 최소화하기 위하여 설비와 환경에 대한 적절한 관리가 필요하며, 환경에 대한 기준과 점검의 주기는 생산 단계와 생산 조건(개방, 폐쇄 또는 차폐시설 등)에 따라 결정한다.
- 다. 제조공정 관리는 다음의 사항들을 고려해야 한다.
- 1) 제조용세포은행(WCB)의 유지관리
  - 2) 적절한 접종 및 증식 관리
  - 3) 발효 및 세포 배양 중의 중요한 공정 변수(parameter) 관리
  - 4) 세포 배양 공정에서의 세포 생존율, 세포 성장에 대한 공정 관리와 필요한 경우 공정 수율 관리
  - 5) 회수와 정제 공정 중 중간체 또는 원료의약품의 오염과 품질저하 방지
  - 6) 적절한 생산 단계에서 미생물 부하와 필요 시, 엔도톡신 기준의 설정과 관리
  - 7) 사람 또는 동물 기원 세포주로부터 유래된 제품의 바이러스 안전성 평가
- 라. 필요한 경우 배지 조성물, 숙주유래 단백질, 공정 유래 불순물, 제품 유래 불순물, 오염원 등의 제거 여부를 적절한 단계에서 확인한다.

#### 해 설

의약품 등의 안전에 관한 규칙 [별표 3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준이나 이전 규정에서 언급하는 GMP 원리를 따른다.

#### 1. 기준 가.

중간체 또는 원료의약품의 품질을 보증하기 위하여 제조 전 단계에 걸쳐 적절

한 관리 방법을 설정하여야 한다. 세포배양/발효 단계부터 적용되거나 이전 단계(예를 들어 세포은행관리)도 적절한 공정관리 하에서 실시하여야 한다. 세포은행의 바이알을 제조에 사용하기 위해 인출하는 시점부터의 세포배양/발효에 적용된다.

## 2. 기준 나.

모든 작업 조건에서 주위의 낮은 등급 지역에 대해 양압 상태의 공기 흐름이 유지되도록 여과된 공기를 공급해야 하며, 서로 다른 등급의 인접 작업실 간에는 10~15 파스칼(참고치)의 차압을 유지해야 한다. 병원성 제품, 독성이 높은 균주를 사용하는 시설의 경우 급기와 차압에 대한 규정을 회사에서 다양하게 조정할 수 있다. 작업에 따라 시설의 정화작업과 청정 지역에서 배출되는 공기의 처리가 필요할 수도 있다.

무균적으로 제조하는 원료의약품의 경우 공기 흐름 패턴으로 인한 오염 위험성이 없다는 것을 증명해야 한다. 공기 흐름을 확인하기 위해 스모그 테스트(Smoke Study)를 실시한다.

## 3. 기준 다.

발효 및 세포배양 단계 혹은 정제 단계에서 미생물 증식은 최종 원료의약품의 품질에 직접적인 영향을 미칠 수 있으므로 위험성평가 기법의 활용 등을 통해 적절한 허용 기준을 수립하고 지속적인 모니터링을 시행한다.

출발 물질의 미생물 오염은 최소화해야 한다. 일반적으로 세포은행 제조 후 특성분성에서 비오염임을 확인해야 한다. 모니터링 결과에 의거하여 필요한 경우에는 출발물질 규격이나 공정 단계 별로 미생물 오염 확인 시험을 포함해야 한다.

원자재, 용기, 설비를 최종 세척한 이후에는 다시 오염되지 않도록 오염방지 대책을 마련하고, 원자재, 용기, 설비의 세척 및 건조와 멸균 사이의 기간, 그리고 이들의 멸균 이후 사용까지의 기간을 최소화해야 하며, 보관 조건을 감안하여 적절한 기한을 설정한다.

생산시설의 미립자 및 미생물 오염관리 수준은 출발물질의 오염 수준과 최종 제품에 대한 위험성 정도에 따라 생산 단계별로 조정하여 정한다.

제조하는 원료의약품 사이의 교차 오염 위험성, 특히 살아 있는 개체가 사용되는 제조 공정 단계 중의 교차 오염 위험성 때문에 전용 시설 및 설비의 사용, 캠페인 방식에 의한 생산, 폐쇄 시스템의 사용 등 시설과 설비에 대한 추가적인 주의가 필요하다. 제품의 특성과 사용 설비에 따라 교차 오

염 방지에 필요한 분리 수준이 결정된다.

#### 4. 기준 라.

배지 조성물, 숙주유래 단백질, 공정 유래 불순물, 제품 유래 불순물, 오염원 등의 제거 여부를 적절한 단계에서 확인하고 이에 대한 기준을 수립하여 품질관리를 실시한다. 기준 수립은 연구개발 단계 혹은 상업화 단계에서의 자료를 근거로 설정하되 위험성 평가/분석 방법을 활용한다.

#### 참고자료

#### [별표 3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준

##### 5.2 제조관리

가. 제조공정 중의 오염을 방지하기 위하여 다음 사항을 준수하여야 한다.

- (1) 폐쇄식 제조시설 또는 이에 준하는 시설을 사용할 것
- (2) 조제와 충전은 별도의 작업실에서 할 것
- (3) 동일한 설비에서 다른 제품을 제조하는 경우에는 청소 및 소독을 철저히 하여 오염을 방지할 것
- (4) 제조에 사용하는 기구, 물품 등은 세척하고, 필요시 소독 또는 멸균 후 전실을 통하여 반입할 것
- (5) 원심분리에 의한 연무(煙霧)나 혼합작업에 의하여 발생하는 분말의 비산(飛散)에 대한 방지대책을 마련할 것

#### PIC/S PART II

##### 18. 세포배양 및 발효에 의해 제조된 원료의약품

##### 18.1 일반사항

18.10 이 가이드 18호에서는 자연 유기체 또는 재조합 유기체를 사용하여 세포배양 또는 발효로 제조된 원료의약품 또는 중간체에 대한 구체적인 관리 사항과 앞에서 적절히 다루지 않았던 구체적인 관리 사항을 다루고자 한다. 이는 독립적인 호는 아니다. 일반적으로 이 별표의 다른 호에 서술된 의약품 제조 및 품질관리 기준 원칙이 적용된다. 관리의 정도는 다르지만, 저분자 생산을 위한 “고전적” 공정과 단백질 및 폴리펩타이드 또는 각각의 생산을 위해 재조합 및 비재조합 유기체를 사용하는 공정에 대한 발효 원칙은 동일하다

는데 주의한다. 가능한 경우에 이 호는 이러한 차이점을 다룬다. 일반적으로 단백질 및 폴리펩타이드 생산에 사용되는 생명공학 공정의 관리수준은 고전적 발효 공정에 적용되는 수준보다 더 엄격하다.

- 18.11 “생명공학공정”은 원료의약품을 생산하기 위해 재조합 유전자(DNA), 혼성세포(hybridoma) 또는 기타 기술을 통해 생성 또는 변형한 세포 또는 유기체를 사용하는 것을 말한다. 생명공학공정을 사용하여 생산된 원료의약품은 일반적으로 이 호에서 세부 지침을 설명하고 있는 단백질 및 폴리펩타이드와 같은 고분자 물질로 구성된다. 항생제, 아미노산, 비타민 및 탄수화물과 같은 일부 저분자 원료의약품도 재조합 유전자(DNA) 기술을 사용하여 생산할 수 있다. 이러한 유형의 원료의약품 관리 수준은 고전적 발효에 적용되는 수준과 유사하다.
- 18.12 “고전적 발효”는 원료의약품을 생산하기 위해 자연계에 존재하는 미생물 및 전통적인 방법(예; 방사선조사 또는 화학적 돌연변이 유도) 또는 각각을 사용해 변형시킨 미생물을 사용하는 공정을 말한다. “고전적 발효”로 생산한 원료의약품은 일반적으로 항생제, 아미노산, 비타민, 탄수화물과 같은 저분자 제품이다.
- 18.13 세포배양 또는 발효에 의해 원료의약품 또는 중간체를 생산할 때에는 세포배양 또는 살아있는 유기체로부터 얻어진 물질의 추출 및 정제와 같은 생물학적공정이 적용된다. 물리화학적 변경과 같은 제조공정의 일부인 추가적인 공정 단계가 있음에 주의한다. 사용되는 원료약품(배지, 완충액 성분)로 인해 미생물 오염물질의 증식 가능성이 있다. 공급원, 조제방법 및 원료의약품 또는 중간체의 사용 용도에 따라, 제조 중 바이오버든, 바이러스 오염 및 엔도톡신 또는 각각의 관리와 적절한 단계에서의 공정 모니터링이 필요할 수 있다.
- 18.14 중간체 및 원료의약품 또는 각각의 품질을 보증하기 위하여 제조 전 단계에 걸쳐 적절한 관리 방법을 수립하여야 한다. 이 별표는 세포배양 및 발효 단계부터 적용되나 이전 단계(예; 세포은행관리)도 적절한 공정관리 하에서 실시하여야 한다. 이 별표는 세포은행의 바이알을 제조에 사용하기 위해 인출하는 시점부터의 세포배양 및 발효에 적용된다.
- 18.15 오염 위험을 최소화하기 위하여 적절한 설비를 사용하고 환경관

리를 하여야 한다. 환경의 품질에 대한 허용 기준 및 모니터링 빈도는 생산 단계 및 생산 조건(개방, 밀폐 또는 봉쇄 시스템)에 따라 달라야 한다.

18.16 일반적으로 공정관리 시 다음 사항을 고려하여야 한다.

- 제조용 세포은행의 유지관리(적절한 경우)
- 적절한 접종 및 배양의 확대
- 발효 및 세포배양 시 중요 작업 변수의 관리
- 세포증식과정, 생존율(대부분의 세포배양과정에 대해) 및 해당하는 경우 생산성 모니터링
- 중간체 또는 원료의약품을 오염(특히 미생물적 특성에 의한)되지 않도록 하고 품질 손상을 방지하면서 세포, 세포잔해 및 배지 성분을 제거하는 회수 및 정제 절차
- 적절한 생산 단계에서 바이오버든 및 필요한 경우 엔도톡신 수준 모니터링
- ICH 가이드라인 Q5A '생명공학 제품의 품질: 사람 또는 동물 기원의 세포주에서 유래된 생명공학 제품의 바이러스 안전성 평가'에 기술된 바이러스 안전성 문제

18.17 적절한 경우 배지 성분, 숙주 세포 단백질, 기타 공정관련 불순물, 제품관련 불순물 및 오염물질의 제거를 증명하여야 한다.

## 18. Specific Guidance for APIs Manufactured by Cell Culture/Fermentation

### 18.1 General

18.10 Section 18 is intended to address specific controls for APIs or intermediates manufactured by cell culture or fermentation using natural or recombinant organisms and that have not been covered adequately in the previous sections. It is not intended to be a stand-alone Section. In general, the GMP principles in the other sections of this document apply. Note that the principles of fermentation for “classical” processes for production of small molecules and for processes using recombinant and non-recombinant organisms for production of proteins and/or polypeptides are the same, although the degree of control will differ. Where practical, this section will address these differences. In general, the degree of control for biotechnological processes used to produce proteins and polypeptides is greater than that

for classical fermentation processes.

- 18.11 The term “biotechnological process” (biotech) refers to the use of cells or organisms that have been generated or modified by recombinant DNA, hybridoma or other technology to produce APIs. The APIs produced by biotechnological processes normally consist of high molecular weight substances, such as proteins and polypeptides, for which specific guidance is given in this Section. Certain APIs of low molecular weight, such as antibiotics, amino acids, vitamins, and carbohydrates, can also be produced by recombinant DNA technology. The level of control for these types of APIs is similar to that employed for classical fermentation.
- 18.12 The term “classical fermentation” refers to processes that use microorganisms existing in nature and/or modified by conventional methods (e.g. irradiation or chemical mutagenesis) to produce APIs. APIs produced by “classical fermentation” are normally low molecular weight products such as antibiotics, amino acids, vitamins, and carbohydrates.
- 18.13 Production of APIs or intermediates from cell culture or fermentation involves biological processes such as cultivation of cells or extraction and purification of material from living organisms. Note that there may be additional process steps, such as physicochemical modification, that are part of the manufacturing process. The raw materials used (media, buffer components) may provide the potential for growth of microbiological contaminants. Depending on the source, method of preparation, and the intended use of the API or intermediate, control of bioburden, viral contamination, and/or endotoxins during manufacturing and monitoring of the process at appropriate stages may be necessary.
- 18.14 Appropriate controls should be established at all stages of manufacturing to assure intermediate and/or API quality. While this Guide starts at the cell culture/fermentation step, prior steps (e.g. cell banking) should be performed under appropriate

process controls. This Guide covers cell culture/fermentation from the point at which a vial of the cell bank is retrieved for use in manufacturing.

18.15 Appropriate equipment and environmental controls should be used to minimize the risk of contamination. The acceptance criteria for quality of the environment and the frequency of monitoring should depend on the step in production and the production conditions (open, closed, or contained systems).

18.16 In general, process controls should take into account:

- Maintenance of the Working Cell Bank (where appropriate);
- Proper inoculation and expansion of the culture;
- Control of the critical operating parameters during fermentation/cell culture;
- Monitoring of the process for cell growth, viability (for most cell culture processes) and productivity where appropriate;
- Harvest and purification procedures that remove cells, cellular debris and media components while protecting the intermediate or API from contamination (particularly of a microbiological nature) and from loss of quality;
- Monitoring of bioburden and, where needed, endotoxin levels at appropriate stages of production; and
- Viral safety concerns as described in ICH Guideline Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.

18.17 Where appropriate, the removal of media components, host cell proteins, other process-related impurities, product-related impurities and contaminants should be demonstrated.

#### PIC/S Annex 1

공정

74. 출발 물질의 미생물 오염은 최소화해야 한다. 모니터 결과에 의거하여 필요한 경우에는 출발물질 규격에 미생물 오염 확인 시험을 포함해야 한다.

77. 원자재, 용기, 설비를 최종 세척한 이후에는 다시 오염되지 않도록

<p>취급해야 한다.</p> <p>78. 원자재, 용기, 설비의 세척 및 건조와 멸균 사이의 기간, 그리고 이들의 멸균 이후 사용까지의 기간을 최소화해야 하며, 보관 조건을 감안하여 적절한 기한을 설정해야 한다.</p>
<p>Processing</p> <p>74. Microbiological contamination of starting materials should be minimal. Specifications should include requirements for microbiological quality when the need for this has been indicated by monitoring.</p> <p>77. Components, containers and equipment should be handled after the final cleaning process in such a way that they are not recontaminated.</p> <p>78. The interval between the washing and drying and the sterilisation of components, containers and equipment as well as between their sterilisation and use should be minimised and subject to a time-limit appropriate to the storage conditions.</p>

<p><b>PIC/S Annex 2</b></p>
<p>시설 및 설비</p> <p>6. 생산시설의 미립자 및 미생물 오염관리 수준은 출발물질의 오염 수준과 최종 제품에 대한 위험성 정도를 염두에 두고 제품과 생산 단계별로 조정하여 정한다.</p> <p>7. 제조하는 원료의약품 사이의 교차 오염 위험성, 특히 살아 있는 개체가 사용되는 제조 공정 단계 중의 교차 오염 위험성 때문에 전용 시설 및 설비의 사용, 캠페인 방식에 의한 생산 폐쇄 시스템의 사용 등 시설과 설비에 대한 추가적인 주의가 필요하다. 제품의 특성과 사용 설비에 따라 교차 오염 방지에 필요한 분리 수준이 결정된다.</p>
<p>Premise and equipment</p> <p>6. The degree of environmental control of particulate and microbial contamination of the production premises should be adapted to the product and the production step, bearing in mind the level of contamination of the starting materials and the risk to the finished product.</p> <p>7. The risk of cross-contamination between biological medicinal products, especially during those stages of the manufacturing process in which</p>

live organisms are used, may require additional precautions with respect to facilities and equipment, such as the use of dedicated facilities and equipment, production on a campaign basis and the use of closed systems. The nature of the product as well as the equipment used will determine the level of segregation needed to avoid cross-contamination.

## 미국약전(USP)

<1115> 비무균 원료의약품과 비무균 의약품에 대한 바이오버든 관리  
제품 품질에 있어 깊은 주의를 기울여야 하는 부분은 미생물 확산이나 유입이 쉽게 발생하는 제조 시설이나 제조 공정 내에서 그러한 현상을 방지하는 것이다. 부형제, 구성 성분(components), 원료의약품 내에서의 미생물 성장이 중요한 이유는 미생물 성장으로 인하여 생균량(viable microbial content)이 허용 불가능한 수준까지 도달할 수도 있기 때문이다. Microbiological Examination of Non-sterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use <1111>에서 권장하는 바이오버든의 수준 범위가 안전한 것으로 인정되었으며 해당 범위 내에 속하는 바이오버든은 감염이나 미생물 독소의 위험이 야기하지 않는다. 제조업자들은 제조 시설과 물질 내에서 미생물 성장을 쉽게 유발하는 상황에 대하여 정확히 이해하고 있어야 하며 실질적으로 대응할 수 있는 방안을 이행하여야 한다.

### <1229.3> 바이오버든 모니터링

의약품의 구성 성분(components)과 의약품의 공정 중 바이오버든을 모니터링하는 것은 적절한 멸균 공정 관리를 목적으로 하는 전반적인 오염 관리 프로그램에서 가장 중요한 요소이다. 바이오버든 모니터링은 공정이 진행되고 있는 물질에 존재할 가능성이 있는 광범위한 미생물들을 회수(recovery)할 수 있도록 디자인되어야 한다. 멸균 공정은 물질과 제품에 있는 바이오버든을 제거하기 위하여 실행되며, 이를 통하여 적당한 공정 관리와 최종 사용자 안전을 보장한다.

바이오버든이 환자에게 잠재적 위해가 되는 이유는 멸균 공정이 완벽히 효과적이지 않을 수도 있으며, 알레르겐(Allergens), 엔도톡신, 균체의 독소(엑소톡신) 등과 같은 잔류 물질이 존재할 수도 있기 때문이다. 또한 제품 품질과 안정성에도 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 그러므로 다음 섹션에서 간단히 설명된 바와 같이, 파괴적 멸균 공정을 실시함으로써

확신할 수 있을 정도로 바이오버든을 없앴거나 여과(filtration)과 같은 공정을 실시하여 바이오버든을 제거했다고 할지라도, 바이오버든이 멸균 전에 확산되는 것은 방지하여야 한다. 공정 관리와 세척, 위생 처리, 멸균 프로그램을 통하여 바이오버든 개체 수를 관리하기 위한 유효한 방안을 모색할 수 있으며, 멸균 공정의 유효성을 보증하는 데 필요한 바이오버든 검체 채취, 개체 수 측정, 특성 정의에도 도움이 된다.

#### <1115> Bioburden Control of Nonsterile Drug Substances and Products

A critical consideration in ensuring product quality is to prevent conditions within the manufacturing facility or manufacturing process that favor the proliferation or ingress of microorganisms. Microbial growth in excipients, components, and drug substances is a concern because it creates the possibility that viable microbial content could reach unacceptable levels. Bioburden levels in the ranges of those recommended in Microbiological Examination of Nonsterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use <1111> are recognized as safe and do not pose risk of infection or microbial toxins. Manufacturers should have a clear understanding of situations that could favor microbial growth within their facilities and materials and should implement practical countermeasures.

#### <1229.3> Monitoring of Bioburden

Monitoring of in-process bioburden of pharmaceutical components and products is an essential element of the overall contamination-control program for appropriate sterilization process control. Bioburden monitoring should be designed for the recovery of a broad range of microorganisms that are likely to be present in the material being processed. Sterilization processes are implemented in order to eliminate bioburden in materials and the products, ensuring both adequate process control and end-user safety.

Bioburden is a potential risk to the patient not only because the sterilization process might not be completely effective, but also post-processing because of the possible presence of residual materials such as allergens, endotoxins, and exotoxins. It may also have adverse impact on product quality and stability. Therefore, although bioburden

may be confidently killed by destructive sterilization processes or removed by retentive processes (filtration), as summarized in the ensuing sections, its proliferation before sterilization should be avoided. Process controls and cleaning, sanitization, and disinfection programs provide active means for the control of bioburden population and support the sampling, enumeration, and characterization of bioburden necessary to assure that sterilization processes are effective.

**가이드라인 Link**

1. FDA Guidance for Industry "Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Good Manufacturing Practice, 2004
2. ISPE Baseline Guide Volume 6 Biopharmaceutical Manufacturing Facilities
3. Guidance for Industry for the Submission of Chemistry, Manufacturing, and Controls for Therapeutic Recombinant DNA-Derived Product or Monoclonal Antibody Product for In Vivo Use, FDA 1996
4. Point to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use. FDA 1997
5. PDA Technical Report 13 Fundamental of an Environmental Monitoring Program

**17.2 세포은행 유지 및 관리**

**기 준**

- 가. 세포은행 업무 권한이 부여된 자만 세포은행에 접근할 수 있도록 해야 한다.
- 나. 세포은행은 세포생존율을 유지하고 오염을 방지할 수 있는 보관조건에서 관리하여야 한다.
- 다. 세포은행의 사용과 보관 상태에 대해 기록하고 관리하여야 한다.
- 라. 세포은행은 사용 적합성 여부를 주기적으로 적절히 점검하여야 한다.

**해 설**

## 1. 기준 가.

세포은행의 오염이나 품질에 의해 원료의약품의 품질에 영향성이 크기에 보관 및 관리에 많은 주의가 필요하다. 발효나 세포배양을 통해 제조되는 원료의약품의 경우 제조용세포은행의 유지/보관관리에서부터 GMP를 적용한다. 일반적인 화학적 합성방법을 통해 제조되는 원료의약품에서 출발물질과 마찬가지로 발효나 세포배양의 경우 세포은행이 출발물질에 해당한다고 볼 수 있으므로 이를 사용하는 시점이 GMP를 적용하는 시작점으로 볼 수 있다. 제품 수명주기 관리에 따라 마스터와 제조용 시드로트 및 세포은행 제조는 적절한 환경하에서 제조되어야 한다. 이는 시드로트 및 세포은행과 작업원의 작업이 보호될 수 있는 적절히 관리되는 환경이어야 한다.

시드로트 및 세포은행이 제조되는 동안 동일한 작업구역 혹은 동일한 작업원에 의해 다른 생물체나 감염성 물질 (예: 바이러스, 세포주 혹은 세포 균주)이 동시에 다루어져서는 안 된다. 마스터 시드로트나 세포은행 제조 이전 단계에서는 GMP 개념이 적용되어 제품의 안전성에 영향 (예: 생물 기원의 시약)을 미칠 수 있는 문제에 대해 추적가능하도록 문서화가 되어야 한다. 백신의 경우는 약전 각조의 요구조건이 적용될 수 있다.

## 2. 기준 나.

제품의 지속적 생산을 위한 MCB와 이를 활용해 만든 WCB 등으로 구성되는 2단계 세포 은행 개념이다. 제조업체는 세포 은행으로부터 세포를 연속적으로 공급하는 전략을 기술해야 하며, 이때 생산용 세포 은행의 예상 활용율, 신규 세포 은행 생성 예상 주기, 세포 은행의 적격성평가 기준이 포함되어야 한다.

세포은행을 나누어 일부를 다른 장소에 보관하여, 전부를 잃어버릴 위험을 최소화하는 것이 바람직하다.

적절한 세포은행 관리를 위해 제조기록, 특성분석 자료, 세포은행 개발 자료 등을 확보한다. 세포은행의 경우 주기적으로 검토하고, 일련의 제품 배치 품질과 특성의 일관성을 통해 생산 용도에 적합하다는 것을 입증해야 한다. 시드로트와 세포은행은 오염이나 변형을 최소화할 수 있는 방법으로 보관하고 사용해야 한다. (예: 밀봉된 액체 질소의 증기 상에서 보관). 다른 시드 그리고/혹은 세포은행을 동일한 지역 혹은 설비에서 보관하는 경우에는 혼용을 방지할 수 있는 관리 조치가 이루어져야하고 감염성을 고려하여 교차오염을 방지할 수 있어야 한다.

특히 포자형성균이나 폐렴균을 세포은행으로 관리하는 경우 격리하여 보관한다.

### 3. 기준 다.

인체 및 동물용 원료의약품 제조에 사용되는 세포은행의 유지 및 관리는 기본적으로 의약품 제조 및 품질관리기준 [별표 1]과 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준 [별표3]을 따른다. 세포은행에 관한 더 자세한 사항은 ICH 가이드라인 Q5D ‘생명공학제품의 품질: 생명공학/생물학적 제제의 생산에 사용되는 세포기질의 유래 및 특성’을 참조한다.

보관 관리 시 다른 종류의 세포은행에 의해 오염이 되지 않도록 주의해야 하고, 라벨관리 등을 통해 추적성을 확보할 수 있는 문서관리 시스템을 수립한다.

동일한 절차와 공정변수에 따라 보관품은 보관 및 사용 조건이 관리되어야 한다. 시드로트나 세포은행에서 한번 이동된 보관품은 다시 보관되지 않도록 해야 한다.

### 4. 기준 라.

세포은행은 오염이나 변형의 위험을 최소화할 수 있는 방식으로 설정하고 보관하며 사용해야 한다.

보관용기는 밀봉되어 하고, 명확히 표시되고 적절한 온도에서 보관되어야 한다. 보관 재고목록은 반드시 보관되어야 한다. 보관 온도는 연속적으로 기록되어야 하며, 액체 질소를 사용하는 경우 레벨을 모니터링해야 한다. 설정된 기준에서 벗어난 이탈과 시정 및 예방조치 사항은 기록되어야 한다.

마스터와 제조용 세포은행과 시드로트의 제조이후에는 격리와 사용승인의 절차를 따라야 한다. 이 절차는 오염원에 대한 적절한 특성분석이나 시험을 포함한다. 동시적인 (on-going) 사용을 위한 적절성을 특성의 일관성과 연속 배치의 품질을 통해 추가적으로 입증해야 한다. 시드와 세포은행의 안정성과 회수에 대한 입증자료가 문서화되어야 하고 경향 분석을 가능하도록 기록이 보관되어야 한다.

#### 참고자료

[별표 3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준

## 5.2 제조관리

사. 제조에 사용하는 시드 로트 및 세포은행은 담당자만이 취급하며 서로 다른 시드 로트와 세포은행은 구분하여 보관하고 상호 오염되지 아니하도록 관리하여야 한다. 다만, 사람의 혈액 또는 혈장, 포자형성균, 결핵균, 폴리오병원체는 각각 명확히 격리한다.

## PIC/S PART II

### 18.2 Cell Bank Maintenance and Record Keeping

- 18.20 세포은행에 대한 접근은 승인된 작업원으로 제한되어야 한다.
- 18.21 세포은행은 생존율을 유지하고 오염을 방지하도록 설계된 보관 조건 하에서 유지 관리되어야 한다.
- 18.22. 세포은행 바이알 사용 및 보관조건에 대한 기록을 유지 관리하여야 한다.
- 18.23 적절한 경우 사용 적합성을 결정하기 위해 세포은행을 주기적으로 점검하여야 한다.
- 18.24 세포은행에 관한 더 자세한 사항은 ICH 가이드라인 Q5D ‘생명공학제품의 품질: 생명공학 및 생물학적 제제의 생산에 사용되는 세포기질의 유래 및 특성’을 참조한다.

### 18.2 Cell Bank Maintenance and Record Keeping

- 18.20 Access to cell banks should be limited to authorized personnel.
- 18.21 Cell banks should be maintained under storage conditions designed to maintain viability and prevent contamination.
- 18.22 Records of the use of the vials from the cell banks and storage conditions should be maintained.
- 18.23 Where appropriate, cell banks should be periodically monitored to determine suitability for use.
- 18.24 See ICH Guideline Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products for a more complete discussion of cell banking.

## PIC/S Annex 2

시드로트 및 세포은행 시스템

41. 제품 수명주기 관리에 따라 마스터와 제조용 시드로트 및 세포은행 제조는 적절한 환경하에서 제조되어야 한다. 이는 시드로트 및 세포은행과 작업원의 작업이 보호될 수 있는 적절히 관리되는 환경이어야 한다. 시드로트 및 세포은행이 제조되는 동안 동일한 작업구역 혹은 동일한 작업원에 의해 다른 생물체나 감염성 물질 (예: 바이러스, 세포주 혹은 세포 균주)이 동시에 다루어져서는 안 된다. 마스터 시드로트나 세포은행 제조 이전 단계에서는 GMP 개념이 적용되어 제품의 안전성에 영향 (예: 생물 기원의 시약)을 미칠 수 있는 문제에 대해 추적 가능하도록 문서화가 되어야 한다. 백신의 경우는 약전 각조의 요구조건이 적용될 수 있다.
42. 마스터와 제조용 세포은행과 시드로트의 제조이후에는 격리와 사용승인의 절차를 따라야 한다. 이 절차는 오염원에 대한 적절한 특성 분석이나 시험을 포함한다. 동시적인 (on-going) 사용을 위한 적절성을 특성의 일관성과 연속 배치의 품질을 통해 추가적으로 입증해야 한다. 시드와 세포은행의 안정성과 회수에 대한 입증자료가 문서화되어야 하고 경향 분석을 가능하도록 기록이 보관되어야 한다.
43. 시드로트와 세포은행은 오염이나 변형을 최소화할 수 있는 방법으로 보관하고 사용해야 한다. (예: 밀봉된 액체 질소의 증기 상에서 보관). 다른 시드 그리고/혹은 세포은행을 동일한 지역 혹은 설비에서 보관하는 경우에는 혼용을 방지할 수 있는 관리 조치가 이루어져야 하고 감염성을 고려하여 교차오염을 방지할 수 있어야 한다.
45. 보관용기는 밀봉되어 하고, 명확히 표시되고 적절한 온도에서 보관되어야 한다. 보관 재고목록은 반드시 보관되어야 한다. 보관 온도는 연속적으로 기록되어야 하며, 액체 질소를 사용하는 경우 레벨을 모니터링해야 한다. 설정된 기준에서 벗어난 이탈과 시정 및 예방조치 사항은 기록되어야 한다.
46. 전량 손실의 위험을 최소화할 수 있도록 다른 장소에서 일정량을 분리하여 보관하는 것이 바람직하다. 분리하여 다른 장소에서의 보관하는 경우 사전에 규정된 절차에 따라 수행해야 한다.
47. 동일한 절차와 공정변수에 따라 보관품은 보관 및 사용 조건이 관리되어야 한다. 시드로트나 세포은행에서 한번 이동된 보관품은 다시 보관되지 않도록 해야 한다.

#### Seed Lot and Cell Banking System

41. As part of product lifecycle management, establishment of seed lots

and cell banks, including master and working generations, should be performed under circumstances which are demonstrably appropriate. This should include an appropriately controlled environment to protect the seed lot and the cell bank and the personnel handling it. During the establishment of the seed lot and cell bank, no other living or infectious material (e.g. virus, cell lines or cell strains) should be handled simultaneously in the same area or by the same persons. For stages prior to the master seed or cell bank generation, where only the principles of GMP may be applied, documentation should be available to support traceability including issues related to components used during development with potential impact on product safety (e.g. reagents of biological origin) from initial sourcing and genetic development if applicable. For vaccines the requirements of pharmacopoeial monographs will apply.

42. Following the establishment of master and working cell banks and master and working seed lots, quarantine and release procedures should be followed. This should include adequate characterization and testing for contaminants. Their on-going suitability for use should be further demonstrated by the consistency of the characteristics and quality of the successive batches of product. Evidence of the stability and recovery of the seeds and banks should be documented and records should be kept in a manner permitting trend evaluation.
43. Seed lots and cell banks should be stored and used in such a way as to minimize the risks of contamination or alteration (e.g. stored in the vapour phase of liquid nitrogen in sealed containers). Control measures for the storage of different seeds and/or cells in the same area or equipment should prevent mix-up and take into account the infectious nature of the materials to prevent cross contamination.
45. Storage containers should be sealed, clearly labelled and kept at an appropriate temperature. A stock inventory must be kept. The storage temperature should be recorded continuously and, where used, the liquid nitrogen level monitored. Deviation from set limits

and corrective and preventive action taken should be recorded.

46. It is desirable to split stocks and to store the split stocks at different locations so as to minimize the risks of total loss. The controls at such locations should provide the assurances outlined in the preceding paragraphs.
47. The storage and handling conditions for stocks should be managed according to the same procedures and parameters. Once containers are removed from the seed lot / cell bank management system, the containers should not be returned to stock.

## ICH Q5D

### 2.2 세포은행

#### 2.2.1 세포은행시스템

제품의 지속적 생산을 위한 세포 기질 공급 방식으로 가장 실용적이라고 인정되는 것은, MCB와 이를 활용해 만든 WCB 등으로 구성되는 2단계 세포 은행 개념이다. 제조업체는 세포 은행로부터 세포를 연속적으로 공급하는 전략을 기술해야 하며, 이때 생산용 세포 은행의 예상 활용율, 신규 세포 은행 생성 예상 주기, 세포 은행의 적격성평가 기준이 포함되어야 한다. 일반적으로 MCB를 먼저 만드는데, MCB는 최초 클론이나 최초 클론 유래된 예비 세포 은행으로 만든다. 특정 유형의 세포(예, 체외 수명이 제한적이거나 기타 기술적인 이유로 세포 클로닝이 실질적으로 가능하지 않은, 이배체 세포) 또는 클로닝되지 않은 세포 집단이 이미 목적에 적절한 균질성을 갖춘 경우에는, 클론으로 세포 은행을 만들지 않아도 된다.

WCB는 하나 이상의 MCB 용기로 만든다. 제조 공정용 세포를 직접 제공하는데 사용되는 것은 WCB이다. 필요에 따라 MCB로 WCB를 추가로 만든다. 새로 만든 WCB는 특성분석을 통해 적격성을 적절하게 평가한다. MCB와 WCB는 배양 성분 및 배양 조건 등 여러 부분이 다를 수 있다는 점에 유의해야 한다. 마찬가지로 MCB와 WCB 제조를 위한 배양 조건도 생산 공정의 배양 조건과 다를 수 있다. 세포 배양 과정의 변화가 제품 품질에 영향을 미치지 않는다면, 세포를 다시 클로닝 하거나 MCB 또는 WCB를 다시 만들지 않아도 된다. 특성 분석이 완료된 은행이 일관된 제품의 생산으로 이어지는 것이 중요하다.

원하는 제품을 생산하는데 해마다 소량의 용기만이 필요하다면, 원칙적으로 WCB 없이 MCB만으로 구성된 단일 세포 은행 시스템을 채택할

수도 있다.

몇몇 미생물 발현 시스템에서는 각각의 새로운 세포 기질 로트마다 새로운 형질 전환이 수행되는데, 이때 각각의 새로운 형질전환에는 충분히 검사하여 소분한 숙주 세포 बैं크와 플라스미드 बैं크를 사용하며, 각각의 형질 전환 세포 기질 बैं크에 대하여 검사한다. 이렇게 형질 전환된 세포 기질 बैं크는 MCB로 간주되며, 생산용 세포 기질을 만드는데 사용된다. 숙주 세포 बैं크, 플라스미드 बैं크, 그리고 MCB는 적절한 보존 방법으로 유지한다. 후생 동물 세포의 형질 감염과는 달리, 일반적으로 세균과 효모의 형질 전환은 재현성이 매우 높고 용이하게 수행할 수 있으므로, 이러한 대체 시스템도 적절하다고 볼 수 있다. 제조업체는 숙주 세포, rDNA 분자(예, 플라스미드), 형질전환과 세포 은행 방법, 특성 분석 결과에 관련된 정보를 제공해야 한다.

### 2.2.2 세포은행 절차

제조업체는 미생물 오염이나 실험실에 존재하는 다른 유형의 세포에 의한 교차 오염을 방지하기 위한 방법과 세포 은행 용기의 추적 관리 절차를 기술해야 한다. 이때 용기에 부착된 표시 사항 정보의 손실 없는 보존, 보관, 그리고 보관 상태에 있는 용기의 회수를 위한 라벨 시스템과 문서화 시스템에 대한 설명을 포함해야 한다.

의약품의 연속적이고 중단 없는 생산을 위하여, 제조업체는 세포 은행을 사용할 수 없게 만들 수도 있는 재난으로부터 이들을 보호하기 위한 조치를 신중하게 검토해야 한다. 화재, 정전, 사람의 실수 등이 이런 재난에 포함된다. 제조업체는 다음과 같은 주의 조치 계획을 기술해야 한다. 예를 들면, 세포 은행 용기를 여러 냉동고에 나누어 보관하거나, 비상 발전기를 사용하거나, 보관 장치에 자동 액체 질소 충전 시스템을 구비하거나, 일부 MCB와 WCB를 원격 장소에서 나누어 보관하거나, MCB를 재생하는 방법이 있을 수 있다.

## 2.2 Cell Banking

### 2.2.1 Cell Banking System

In some microbial expression systems, a new transformation is performed for each new cell substrate container lot, based upon using aliquots of thoroughly tested host cell banks and plasmid banks for each new transformation and on testing of each transformed cell substrate bank. This transformed cell substrate bank is considered the MCB, and it is used as the source of cell substrate for

production. Host cell banks, plasmid banks, and MCBs are maintained by appropriate preservation methods. This alternative system is considered adequate because the transformation of bacteria and yeast is generally a very reproducible and easily performed process, unlike the events needed for transfection of metazoan cells. Manufacturers should provide information on the host cells, rDNA molecules (such as plasmids), method of transformation and of cell banking, and the results of characterisation studies.

### 2.2.2 Cell Banking Procedures

Manufacturers should describe the procedures used to avoid microbial contamination and cross-contamination by other cell types present in the laboratory, and the procedures that allow the cell bank containers to be traced. This should include a description of the documentation system as well as that of a labelling system which can withstand the process of preservation, storage, and recovery from storage without loss of labelling information on the container.

To ensure continuous, uninterrupted production of pharmaceuticals, manufacturers should carefully consider the steps that can be taken to provide for protection from catastrophic events that could render the cell bank unusable. Examples of these events include fires, power outages and human error. Manufacturers should describe their plans for such precautions; for example, these may include redundancy in the storage of bank containers in multiple freezers, use of back-up power, use of automatic liquid nitrogen fill systems for storage units, storage of a portion of the MCB and WCB at remote sites, or regeneration of the MCB.

#### 가이드라인 Link

1. ICH Guideline Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products for a more complete discussion of cell banking
2. Guidance for Industry for the Submission of Chemistry, Manufacturing,

and Controls for Therapeutic Recombinant DNA-Derived Product or Monoclonal Antibody Product for In Vivo Use, FDA 1996

3. Point to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use. FDA 1997

4. PDA Technical Report 42 Process Validation of Protein Manufacturing

### 17.3 세포배양 및 발효

#### 기 준

가. 세포 기질, 배지, 완충액 및 가스 등의 무균적 투입이 필요할 경우 폐쇄식 또는 차폐식 제조시설 또는 이에 준하는 시설을 사용해야 한다. 다만, 일부 공정을 개방형 용기에서 수행할 경우에는 오염의 위험을 최소화할 수 있는 조치 및 절차를 마련해야 한다.

나. 미생물 오염으로 품질에 영향을 받을 수 있는 공정의 경우, 개방형 용기를 이용한 작업은 생물안전작업대(BSC) 또는 이에 준하게 관리되는 환경 하에서 진행해야 한다.

다. 작업원은 작업실에 들어갈 때에는 청정구역의 등급에 따라 세척·소독 또는 멸균한 작업복·신발·모자 및 마스크 등의 적절한 복장을 착용하여야 하며, 배양작업 시 오염이 되지 않도록 특히 주의를 기울여야 한다.

라. 온도, pH, 교반속도, 압력 등 제조공정관리에 필요한 중요 사항들을 모니터링하여야 한다.

마. 세포 배양 공정 중 적절한 단계에서 세포 생존율, 세포 성장, 생산성 등의 주요 공정 변수를 필요한 경우 공정 수율을 점검하고 기록하여야 한다.

바. 세포 배양에 사용되는 설비는 세척, 멸균하여 사용하며, 발효 설비는 세척, 소독 또는 멸균하여 사용한다.

사. 배양 배지는 사용 전에 멸균하여야 한다.

아. 오염 발생 시 그에 따른 조치사항을 결정하기 위하여 다음 사항을 포함한 적절한 절차를 수립하고 수행하여야 한다.

1) 오염이 원료의약품에 미치는 영향 평가·조치사항 결정

2) 설비로부터 오염원을 제거하고 이후 배치에 사용 가능한 상태로 회복시키는 절차 등

3) 발효 공정 동안 발견되는 외래성 유기물의 확인 및 필요 시 원료의약

품의 품질에 미치는 영향 평가

4) 오염 발생 시, 관련 기록에 대한 관리 및 보존

자. 동일한 설비에서 다른 제품을 제조하는 경우에는 캠페인 생산 사이에 세척 및 소독을 철저히 하고 추가적인 검사를 실시하여 교차 오염을 방지해야 한다.

**해 설**

세포 배양 및 발효 공정 단계의 관리는 17.1 일반사항의 해설 및 17.4항의 정제 및 회수 단계에 적용하는 해설을 참고한다.

**1. 기준 라.**

중요 공정인자의 경우는 개발단계나 상업화단계에서 확보된 자료를 바탕으로 모니터링 허용 기준을 설정하고, 상업화 단계에서는 공정밸리데이션 등을 통해 입증한다.

고전적 발효의 경우 일부 변수(예를 들어 세포 생존성)는 모니터링하지 않아도 된다.

**참고자료**

**[별표 3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준**

5.2 제조관리

가. 제조공정 중의 오염을 방지하기 위하여 다음 사항을 준수하여야 한다.

- (1) 폐쇄식 제조시설 또는 이에 준하는 시설을 사용할 것
- (2) 조제와 충전은 별도의 작업실에서 할 것
- (3) 동일한 설비에서 다른 제품을 제조하는 경우에는 청소 및 소독을 철저히 하여 오염을 방지할 것
- (4) 제조에 사용하는 기구, 물품 등은 세척하고, 필요시 소독 또는 멸균 후 전실을 통하여 반입할 것
- (5) 원심분리에 의한 연무(煙霧)나 혼합작업에 의하여 발생하는 분말의 비산(飛散)에 대한 방지대책을 마련할 것

## PIC/S PART II

- 18.30 세포기질, 배지, 완충액 및 가스의 무균적 투입이 필요한 경우 가능하면 폐쇄 또는 봉쇄 시스템을 사용하여야 한다. 최초 용기 접종 또는 후속 이전 또는 투입(배지, 완충액)을 개방 용기에서 수행하는 경우 오염 위험을 최소화하기 위한 관리 및 절차가 있어야 한다.
- 18.31 원료의약품 품질이 미생물 오염의 영향을 받을 수 있는 경우 개방 용기를 사용하는 조작용 생물안전작업대 또는 이와 유사하게 관리되는 환경 내에서 실시하여야 한다.
- 18.32 배양을 취급할 때 작업원은 적절한 복장을 착용하고 특별한 주의 기울여야 한다.
- 18.33 수립된 공정의 일관성을 보증하기 위하여 중요작업변수(예: 온도, pH, 교반속도, 가스 투입, 압력)를 점검하여야 한다. 세포성장, 생존율(대부분의 세포배양과정에 대해), 적절한 경우 생산성도 점검하여야 한다. 중요 변수는 각 공정에 따라 다양하며 고전적 발효의 경우 일부 변수(예: 세포 생존율)는 점검이 필요하지 않을 수 있다.
- 18.34 세포배양설비를 사용 후에 세척하고 멸균하여야 한다. 적절한 경우 발효 설비를 세척하고 소독 또는 멸균하여야 한다.
- 18.35 원료의약품의 품질을 보호하기 위해 적절한 경우 배지를 사용하기 전에 멸균하여야 한다.
- 18.36 오염을 감지하고 취해야 할 조치의 진행을 결정하기 위한 적절한 절차가 있어야 한다. 오염이 제품에 미치는 영향을 확인하는 절차 및 설비로부터 오염을 제거하여 후속 제조단위에 사용될 상태로 회복시키는 절차가 포함되어야 한다. 발효과정에서 관찰되는 외래성 유기체를 적절히 식별하고, 필요한 경우 그 존재가 제품의 품질에 미치는 영향을 평가하여야 한다. 생산한 물질의 처리 시에 이러한 평가의 결과를 고려하여야 한다.
- 18.37 오염발생 기록을 유지 관리하여야 한다.
- 18.38 교차오염의 위험을 최소화하기 위하여 공용(다제품) 설비의 경우 캠페인 생산 사이에 세척 후 적절히 추가적인 시험을 실시하여야 한다.

### 18.3 Cell Culture/Fermentation

18.30 Where aseptic addition of cell substrates, media, buffers, and gases is needed, closed or contained systems should be used where possible. If the inoculation of the initial vessel or subsequent

transfers or additions (media, buffers) are performed in open vessels, there should be controls and procedures in place to minimize the risk of contamination.

- 18.31 Where the quality of the API can be affected by microbial contamination, manipulations using open vessels should be performed in a biosafety cabinet or similarly controlled environment.
- 18.32 Personnel should be appropriately gowned and take special precautions handling the cultures.
- 18.33 Critical operating parameters (for example temperature, pH, agitation rates, addition of gases, pressure) should be monitored to ensure consistency with the established process. Cell growth, viability (for most cell culture processes), and, where appropriate, productivity should also be monitored. Critical parameters will vary from one process to another, and for classical fermentation, certain parameters (cell viability, for example) may not need to be monitored.
- 18.34 Cell culture equipment should be cleaned and sterilized after use. As appropriate, fermentation equipment should be cleaned, and sanitized or sterilized.
- 18.35 Culture media should be sterilized before use when appropriate to protect the quality of the API.
- 18.36 There should be appropriate procedures in place to detect contamination and determine the course of action to be taken. This should include procedures to determine the impact of the contamination on the product and those to decontaminate the equipment and return it to a condition to be used in subsequent batches. Foreign organisms observed during fermentation processes should be identified as appropriate and the effect of their presence on product quality should be assessed, if necessary. The results of such assessments should be taken into consideration in the disposition of the material produced.
- 18.37 Records of contamination events should be maintained.
- 18.38 Shared (multi-product) equipment may warrant additional testing after cleaning between product campaigns, as appropriate, to minimize the risk of cross-contamination.

## 가이드라인 Link

1. Point to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use. FDA 1997
2. Implementation of Quality Risk Management for Pharmaceutical and Biotechnology Manufacturing Operations
3. Implementation of Quality Risk Management for Pharmaceutical and Biotechnology Manufacturing Operations: Annex 2: Case Studies in the Manufacturing of Pharmaceutical Drug Products

## 17.4 회수, 분리 및 정제

### 기 준

- 가. 회수 공정은 오염의 위험성을 최소화할 수 있는 작업실 및 설비 내에서 이루어져야 한다.
- 나. 회수 및 정제 공정은 원료의약품의 품질 저하 및 오염을 최소화하면서 중간체 및 원료의약품을 일정한 품질로 회수할 수 있어야 한다.
- 다. 모든 설비는 사용 후 적절한 방법으로 세척하고 소독해야 한다.
- 라. 개방형 제조시설이 사용될 경우, 정제 공정은 원료의약품의 품질을 유지할 수 있는 적절한 조건하에서 이루어져야 한다.
- 마. 정제공정에서 사용하는 칼럼크로마토그래피장치는 제품별로 용도를 지정하여 사용하며, 제조단위가 변경되면 세척, 멸균 또는 소독하여 사용하여야 하고, 필요한 경우에는 엔도톡신 등을 모니터링 한다.

### 해 설

회수, 분리 및 정제 단계의 관리는 17.1 일반사항의 해설을 참고한다. 기본적인 시설 혹은 장비의 관리는 발효 및 배양 단계에서 적용하는 바와 동일하다.

#### 1. 기준 가.

오염이나 품질 저하를 방지하여 위해 필요한 경우 해당 작업구역에 대한 환경 관리를 실시한다.

## 2. 기준 다.

작업구역 혹은 설비의 소독에 사용하는 소독제의 경우 적절한 소독제 성능 시험을 통해 해당 작업구역이나 설비에서 검출되는 세균혹은 진균에 대해 실시하여 적절히 감소시키거나 제거할 수 있음을 입증해야 한다. 소독제를 사용하는 경우에는 한 가지 이상의 소독제를 채택해야 한다. 소독제 내성균 발생 여부를 확인하기 위해 주기적으로 모니터를 실시해야 한다. 소독제와 세정제의 경우 미생물 오염 여부를 모니터 해야 한다.

병원성 미생물을 다루는 작업구역의 경우 산출물을 효과적으로 제거한 후 작업구역에서 배출되어야 한다.

청정 지역의 위생 관리가 특히 중요하다. 청정 지역은 문서화된 프로그램에 의거하여 철저하게 청소해야 한다. 소독제를 사용하는 경우에는 한 가지 이상의 소독제를 채택해야 한다. 소독제 내성균 발생 여부를 확인하기 위해 주기적으로 모니터를 실시해야 한다.

청정 지역의 훈증 소독은 접근하기 힘든 곳의 미생물 오염 방지에 좋은 방법이 될 수 있다.

## 3. 기준 마.

정제공정에서 사용하는 칼럼크로마토그래피장치의 레진(resin)에 대한 유효 기간 설정에 대한 연구를 통해 적절한 사용횟수 등을 설정해야 한다. 이는 실험실 단계 (Small Scale Study)를 통해 수립하거나 상업화 단계 (Commercial Scale Study) 등을 통해 확립한다. 이는 예측적 밸리데이션 혹은 동시적 밸리데이션의 방법을 모두 적용할 수 있다.

또한 칼럼크로마토그래피의 성능은 충전되는 레진의 품질에 의해 영향을 받을 수 있으므로 신규로 충전하여 사용하는 칼럼의 경우 정제공정에 사용하기 전 적절한 허용 기준에 따라 시험/평가한다.

필요한 경우에는 엔도톡신 등을 모니터링할 수 있으나 미생물 증식에 의해 엔도톡신의 양에 영향을 미칠 수 있으므로 가장 좋게는 Bioburden에 대한 기준 수립과 모니터링을 권장한다.

참고자료

PIC/S PART II

#### 18.4 회수, 분리 및 정제

- 18.40 세포 또는 세포 성분을 제거하거나 파괴 후 세포 성분을 수집하는 회수단계는 오염 위험을 최소화하도록 설계된 설비 및 구역에서 수행하여야 한다.
- 18.41 생산유기체, 세포잔해물, 배지성분을 제거 또는 불활화하는 회수 및 정제 절차는(품질저하, 오염, 품질손실을 최소화하면서) 중간체 또는 원료의약품의 일관성 있는 품질로 회수하는 것을 적절하게 보증하여야 한다.
- 18.42 모든 설비는 사용 후 적절히 세척하고 필요한 경우 소독하여야 한다. 중간체 또는 원료의약품의 품질이 훼손되지 않는 경우 세척하지 않고 복수의 연속적인 제조단위 방식을 이용할 수 있다.
- 18.43 개방 시스템을 사용하는 경우 정제는 제품 품질 보존에 적절한 환경 조건 하에서 수행되어야 한다.
- 18.44 설비를 여러 제품에 사용하는 경우, 크로마토그래피 수지의 전용 사용 또는 추가 시험과 같은 추가적인 관리가 적절할 수 있다.

#### 18.4 Harvesting, Isolation and Purification

- 18.40 Harvesting steps, either to remove cells or cellular components or to collect cellular components after disruption, should be performed in equipment and areas designed to minimize the risk of contamination.
- 18.41 Harvest and purification procedures that remove or inactivate the producing organism, cellular debris and media components (while minimizing degradation, contamination, and loss of quality) should be adequate to ensure that the intermediate or API is recovered with consistent quality.
- 18.42 All equipment should be properly cleaned and, as appropriate, sanitized after use. Multiple successive batching without cleaning can be used if intermediate or API quality is not compromised.
- 18.43 If open systems are used, purification should be performed under environmental conditions appropriate for the preservation of product quality.
- 18.44 Additional controls, such as the use of dedicated chromatography resins or additional testing, may be appropriate if equipment is to be used for multiple products.

**PIC/S Annex 1**

위생 관리

61. 청정 지역의 위생 관리가 특히 중요하다. 청정 지역은 문서화된 프로그램에 의거하여 철저히 청소해야 한다. 소독제를 사용하는 경우에는 한 가지 이상의 소독제를 채택해야 한다. 소독제 내성균 발생 여부를 확인하기 위해 주기적으로 모니터를 실시해야 한다.
62. 소독제와 세정제의 미생물 오염 여부를 모니터 해야 한다. 희석액은 미리 세척한 용기에 보관해야 하며, 멸균하지 않고 사용한다면 일정 기간 동안만 보관해야 한다. A/B 등급 지역에 사용하는 소독제와 세정제는 사용 전에 반드시 무균 상태여야 한다.
63. 청정 지역의 훈증 소독은 접근하기 힘든 곳의 미생물 오염 방지에 좋은 방법이 될 수 있다.

Sanitation

61. The sanitation of clean areas is particularly important. They should be cleaned thoroughly in accordance with a written programme. Where disinfectants are used, more than one type should be employed. Monitoring should be undertaken regularly in order to detect the development of resistant strains.
62. Disinfectants and detergents should be monitored for microbial contamination; dilutions should be kept in previously cleaned containers and should only be stored for defined periods unless sterilised. Disinfectants and detergents used in Grades A and B areas should be sterile prior to use.
63. Fumigation of clean areas may be useful for reducing microbiological contamination in inaccessible places.

**PIC/S Annex 2**

시설 및 설비

15. 생산 지역과 설비의 레이아웃 및 설계를 통해 효과적인 세척과 정화가 가능해야 한다(예, 훈증). 세척과 정화 절차의 적절성을 밸리데이션해야 한다.
16. 살아 있는 개체의 취급 과정에 사용되는 설비는 공정 중에 배양액을 외부로부터 오염되지 않고 순수한 상태로 유지할 수 있도록 설계해

야 한다.

17. 파이프 시스템, 밸브, 벤트 필터는 세척과 멸균이 용이하도록 적절하게 설계해야 한다. CIP와 SIP 시스템을 활용하는 것이 바람직하다. 발효 용기의 밸브는 완전히 스팀으로 멸균될 수 있어야 한다. 공기 벤트 필터는 혐기성이어야 하며, 예정 수명에 대해 밸리데이션해야 한다.
18. 일차 봉쇄 지역은 누출의 위험이 없도록 설계하고 그런 위험이 없음을 시험을 통해 증명해야 한다.
19. 병원성 미생물을 포함하고 있을 수 있는 유출물을 효과적으로 정화해야 한다.

15. The layout and design of production areas and equipment should permit effective cleaning and decontamination (e.g. by fumigation). The adequacy of cleaning and decontamination procedures should be validated.
16. Equipment used during handling of live organisms should be designed to maintain cultures in a pure state and uncontaminated by external sources during processing.
17. Pipework systems, valves and vent filters should be properly designed to facilitate cleaning and sterilisation. The use of "clean in place" and "sterilise in place" systems should be encouraged. Valves on fermentation vessels should be completely steam sterilisable. Air vent filters should be hydrophobic and validated for their scheduled life span.
18. Primary containment should be designed and tested to demonstrate freedom from leakage risk.
19. Effluents which may contain pathogenic microorganisms should be effectively decontaminated.

#### 가이드라인 Link

1. USP <1072> Disinfectants and Antiseptics
2. USP <1116> Microbiological Control and Monitoring of Aseptic Processing Environments
3. PDA Technical Report 14 Validation of Column-Based Chromatography for the Purification of Proteins

## 17.5 바이러스 제거 및 불활화 단계

### 기 준

- 가. 세포주로부터 유래된 제품은 바이러스 오염의 가능성이 있으므로 제조 공정중의 바이러스 시험 기준을 확립하거나 바이러스 제거 및 불활화 단계에 대한 밸리데이션을 실시하여야 한다.
- 나. 바이러스 제거 및 불활화 공정은 밸리데이션을 통해 검증된 범위 내에서 이루어져야 한다.
- 다. 제조공정에서 바이러스 제거 및 불활화를 하는 경우에는 불활화하지 아니한 원료의약품에 의한 오염방지를 위하여 적절한 대책을 마련하고 조치하여야 한다.
- 라. 동일한 설비를 다른 정제 단계에 사용하지 아니하여야 하나, 동일 설비를 사용할 경우 사용 전에 적절하게 세척하고 소독하여야 한다.
- 마. 설비나 환경 등을 통하여 이전 단계로부터 잠재된 바이러스가 교차 오염되는 것을 방지하기 위한 적절한 대책을 마련하고 조치하여야 한다.

### 해 설

ICH 가이드라인 Q5A '생명공학 제품의 품질: 사람 또는 동물 기원의 세포주에서 유래된 생명공학 제품의 바이러스 안전성 평가'를 참조한다. 바이러스 제거/불활화에 대한 밸리데이션은 Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses (CPMP/BMP/268/95) EMA 1995를 참고한다.

#### 1. 기준 가.

바이러스 오염을 관리하기 위한 세 가지 주요한 상호보완적인 접근방식을 적용할 수 있다.

1) 세포은행 혹은 사용하는 원자재에 대해 바이러스가 없다는 것을 증명하는 시험방법 적용, 2) 해당 공정이 바이러스를 줄이거나 제거 가능할 수 있는 능력을 입증, 3) 제조 단계 중 적절한 공정에서 바이러스가 없다는 것을 제품에서 시험하는 방법 적용

바이러스 오염을 최소화하기 위해서는 출발물질 단계에서 시험하는 것이

필수적이다. 시험을 통해 하나 혹은 그 이상의 바이러스를 검출할 수 있으나 한 가지 방법으로 바이러스의 존재를 확인할 수 없으므로 여러 가지 방법으로 시험을 할 필요가 있다.

## 2. 기준 마.

바이러스 불활태이션은 해당 제조 공정이 효과적으로 바이러스를 불활화하거나 제거할 수 있음을 직접적으로 입증하거나 신규 혹은 예측불가능한 바이러스 오염의 경우는 간접적으로 입증할 수 있다.

공정이 노출되는 경우 분리된 구역에서 실시해야 하며, 별도의 공기조화장치를 사용하여야 한다.

### 참고자료

#### PIC/S PART II

18.50 보다 자세한 사항은 ICH 가이드라인 Q5A '생명공학 제품의 품질: 사람 또는 동물 기원의 세포주에서 유래된 생명공학 제품의 바이러스 안전성 평가'를 참조한다.

18.51 바이러스 제거 및 바이러스 불활화 단계는 일부 공정에 있어 중요한 공정 단계이며 검증된 변수 이내에서 수행되어야 한다.

18.52 바이러스 제거 및 불활화 단계 전후의 잠재적인 바이러스 오염을 방지하기 위하여 적절한 주의를 기울여야 한다. 개방 공정은 다른 공정 활동과 분리된 구역에서 실시하여야 하며 별도의 공기조화장치를 사용하여야 한다.

18.53 일반적으로 서로 다른 정제 단계에 대해 동일한 설비를 사용하지 않는다. 다만 동일한 설비를 사용한다면, 재사용하기 전에 설비를 적절히 세척하고 소독하여야 한다. 이전 단계로부터의 잠재적인 바이러스 전이를 방지하기 위해 적절한 주의를 기울여야 한다(예; 설비 또는 환경을 통해).

18.50 See the ICH Guideline Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin for more specific information.

18.51 Viral removal and viral inactivation steps are critical processing steps for some processes and should be performed within their

validated parameters.

18.52 Appropriate precautions should be taken to prevent potential viral contamination from pre-viral to post-viral removal/inactivation steps. Therefore, open processing should be performed in areas that are separate from other processing activities and have separate air handling units.

18.53 The same equipment is not normally used for different purification steps. However, if the same equipment is to be used, the equipment should be appropriately cleaned and sanitized before reuse. Appropriate precautions should be taken to prevent potential virus carry-over (e.g. through equipment or environment) from previous steps.

#### CPMP Note for Guidance

1.6 출발물질 테스트는 바이러스 오염을 최소화하는 데에 필수적이다. 다수의 테스트를 실시하여 하나 이상의 바이러스 종(species)를 감지할 수도 있지만, 한 번의 시험으로 알려진 모든 바이러스의 존재 여부를 증명할 수는 없을 것이다. 또한, 모든 테스트 시스템에는 양성(positive) 기록을 위한 최소 바이러스 오염 수준이 요구되며, 검체 채취에서 통계학적 고려에 따라 테스트가 제한되기도 한다. 인간 혈장에 있는 HCV 항체 테스트와 같은 일부 시험은 감염이 된 이후에만 양성인 되는 감염의 마커를 측정할 수도 있다. 최종 제품에 대한 시험도와 비슷하게 고려한다.

1.6 Testing of starting material is essential to minimise viral contamination. While tests may be able to detect one or more virus species, no single test will be able to demonstrate the presence of all known viruses. Moreover all test systems require a minimum level of viral contamination to record a positive and tests are also limited by statistical considerations in sampling. Some test, e.g. the test for antibody to HCV in human plasma, may measure markers of infection which only become positive sometime after infection. Similar consideration apply to testing of the final product.

### CPMP Note for Guidance

바이러스 밸리데이션은

- 1) 출발물질을 오염시키는 것으로 알려져 있거나, 혹은 출발물질을 오염시키는 것으로 간주할 수 있는 바이러스가 생산 절차를 통하여 효과적으로 비활성화/제거된다는 증거를 제공할 것이다.
- 2) 또한, 새롭거나 예측할 수 없는 바이러스 오염이 생산 절차를 통하여 비활성화/제거될 수 있을지도 모른다는 간접증거를 제공할 것이다.

Viral validation is

- 1) to provide evidence that the production process will effectively inactivate/remove viruses which are either known to contaminate the starting materials, or which could conceivably do so and,
- 2) to provide indirect evidence that the production process might inactivate/remove novel or unpredictable virus contamination

### 가이드라인 Link

1. Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses (CPMP/BMP/268/95) EMA 1995
2. PDA Technical Report 41 Virus Filtration
3. PDA Technical Report 47 Preparation of Virus Spikes Used for Virus Clearance Study

## 18. 위원회

### 기 준

각종 기준서를 제정·개정하고 이 기준을 원활하게 운영하기 위하여 다음 각 목의 사항이 포함된 위원회 규정을 작성하고 위원회를 구성하여 운영하여야 한다.

가. 위원회의 목적

나. 조직(위원장, 위원 및 간사를 포함한다) 및 임무. 필요한 경우 분야별 소위원회

## 다. 회의 운영

### 해 설

#### 1. 기준 가.

원료의약품의 품질을 보증하기 위하여 위원회를 구성한다. 필요하다면 소위원회를 둘 수 있으나 소규모의 공장에서 필요 이상 조직을 복잡하게 하지 않도록 주의한다.

#### 2. 기준 나.

위원장은 대표자 또는 제조소를 총괄하는 권한이 있는 사람으로 한다. 그 구성원은 제조소(공장) 조직의 업무분장과 관련이 있는 업무를 맡아야 한다.

#### 3. 기준 다.

위원회의 결정사항은 각 부서가 공동으로 기획하거나 결정하여야 할 일 또는 회사의 GMP 정책을 결정하는 일에 국한하는 것이 바람직하다. 위원회의 임무를 제조소(공장) 조직상의 임무와 중복시켜 모든 것을 위원회에서 결정하게 하여 업무 효율을 저하시키지 않도록 주의한다.

## 19. 실태조사 등

### 19.1 평가

#### 기 준

가. 식품의약품안전처장 또는 지방청장은 이 기준의 적용대상이 되는 원료의약품이 이 기준에 적합한지를 평가한다.

나. 식품의약품안전처장 또는 지방청장은 원료의약품의 제조소에 대하여 이 기준에 적합한지를 정기적으로 평가할 수 있다.

### 해 설

#### 1. 기준 가.

식품의약품안전처장은 이 기준의 적용대상이 되는 원료의약품에 관한 제출자료가 이 기준에 적합한지 여부를 평가한다.

## 19.2 판정

기 준
<p>가. 식품의약품안전처장 또는 지방청장은 이 기준에 맞는지를 판정하기 위하여 제조소에 대한 실태조사를 실시할 수 있다.</p> <p>나. 원료의약품의 제조업자 또는 수입자 등은 수익자부담원칙에 따라 실태조사에 필요한 경비의 전부 또는 일부를 부담한다.</p>

### 해 설

원료의약품 GMP 평가에 필요한 제출자료의 범위와 실태조사 대상, 일정, 경비, 점검표 및 결과 처리기준 등 세부지침에 대하여는 「품목별 사전 GMP제도 운영지침」을 참고한다.

## 19.3 조사관

기 준
<p>가. 식품의약품안전처장은 제19.2호나목에 따른 실태조사를 철저히 하기 위하여 법 제78조제1항에 따른 약사감시원 중에서 이 기준에 맞는지를 판정하는 조사관(이하 이 표에서 "조사관"이라 한다)을 둔다.</p> <p>나. 조사관은 다음 중 어느 하나에 해당하는 사람으로서 민간위탁 교육기관의 의약품 제조 및 품질관리기준 조사관 교육을 이수한 사람 중에서 임명한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 약사 또는 한약사</li> <li>2) 이 기준에 대한 풍부한 지식과 경험을 가진 사람</li> </ol>

## 19.4 기타

### 기 준

- 가. 식품의약품안전처장은 교육전문기관 또는 단체에 이 기준에 관하여 지도·교육을 의뢰할 수 있다.
- 나. 식품의약품안전처장은 이 기준을 실시하기 위하여 이 기준의 실시에 관한 세부 사항을 정할 수 있다.

### 해 설

이 기준에서 정하지 않은 사항(무균의약품 제조, 생물유래의약품의 원료의약품 제조, 컴퓨터화시스템, GMP 실시상황 평가 등 세부기준)에 대하여는 식약처 고시, 운영지침, PIC/S Annex 등을 참고한다. 본 기준에서 정하지 않거나 원료의약품의 특성을 반영하여 관련된 완제의약품 제조 기준을 차용할 수 있으며, 생물학적제제 등 제조 및 품질관리 기준(의약품 등의 안전에 관한 규칙 별표 3)의 요건을 충족하여야 한다.

## 실무작업 위원

연번	추천협회명	소속기관	직급	성명	비고
1	(사)한국제약협회	제이더블유 중외제약(주)	부장	김관중	
2	(사)한국제약협회	일동제약(주)	차장	윤종식	
3	(사)한국제약협회	보령제약(주)	차장	백미경	
4	(사)한국제약협회	(주)경보제약	과장	오상선	
5	서부제약인협의회	동아에스티(주)	차장	김대연	
6	중부제약기술회	(주)삼양바이오팜	부장	손주선	
7	호남약우회	(주)엘지생명과학	부장	김정환	
8	PQM(Pharmaceutical Quality Management)	(주)대웅바이오	과장	김유돈	

## 제 · 개정 이력

제 · 개정번호	승인일자	주요내용
C0-2015-2-002	2015.2.16. (제정)	원료의약품 제조 및 품질관리기준(GMP) 가이드스

## 원료의약품 제조 및 품질관리기준 가이드스

---

발 행 일 2015년 2월

발 행 인 의약품안전국장 김관성

발 행 위 원 의약품안전국 의약품품질과  
김상봉, 박공수, 김정연, 우선욱, 정명훈, 김강현, 최정현,  
이겨레, 서진주, 김근호

발 행 처 식품의약품안전처  
의약품안전국 의약품품질과

---



**【공직자 부조리 및 공익신고안내】 \*\* 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.**

- ▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 "국민신문고 > 공직자 부조리 신고" 코너
- ▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 "국민소통 > 신고센터 > 부패공익신고 상담" 코너